

上海药物研究所报道 HCPT 通过抑制核酸代谢对繁殖 8~9 种类型的癌细胞都有抑制生长作用。

[1] 中科院上海药物所. 10-羟基喜树碱抗癌作用研究. 中华医学杂志, 1978; 58(10): 598

[2] 谢桐等. 喜树碱腔内灌注和局部注射防治膀胱肿瘤. 中华医学杂志, 1979; 59(9): 157

### 参考文献

## 消化性溃疡药物治疗浅谈

施志云

(海军青岛疗养院 青岛 266071)

**摘要** 消化性溃疡常为幽门螺杆菌(HP)感染或阿斯匹林与非甾体类抗炎药(NSAID)的应用所致。治疗 HP 感染可降低溃疡的复发率,并促进溃疡愈合。因此所有 HP 感染溃疡患者,均宜采用抗生素治疗,但不应用一种药物治疗。本文详细介绍目前在根除 HP 治疗中常用的二联疗法、三联疗法、四联疗法对 HP 的清除率和临床应用情况。

**关键词** 消化性溃疡;幽门螺杆菌;根除

现已公认,当无别的促发因素,如服用非甾体类抗炎药(NSAID)或少见的胃泌素瘤等存在时,幽门螺杆菌(HP)感染是几乎所有十二指肠溃疡和绝大多数胃溃疡发生的先决条件。这种病因学观念的根本性转变,导致消化性溃疡治疗的革命,根除 HP 治疗可以显著地降低溃疡复发率及并发症的发生率,可促进溃疡愈合。以往认为是终生性疾病的消化性溃疡,现已有可能彻底治愈,这一成果称得上是消化性溃疡研究的划时代进展<sup>[1]</sup>。本文根据目前消化性溃疡治疗情况,谈谈对消化性溃疡药物治疗的基本方法,供临床治疗参考。

### 一、消化性溃疡应用根除 HP 治疗的指征

1990 年在悉尼召开的国际胃肠病学会议和 1992 年在雅典召开的欧洲会议,先后倡议对病情重的或有并发症的十二指肠溃疡,给予 HP 根除治疗。1994 年美国国立卫生研究院研讨会提出对所有与 HP 相关的胃、十二指肠溃疡,包括发生于 NSAID 治疗期间溃疡及初发溃疡,都应该使用抗菌药物治疗<sup>[2]</sup>。

这些研究令人信服地显示根除 HP 可加速溃疡愈合,降低溃疡复发率减少并发症。

在应用根除 HP 方案治疗溃疡病前,应先查明溃疡病变情况,有条件的可行胃镜检查,并结合活检鉴别胃的良恶性病变,可取活检作 HP 检查,胃溃疡的 HP 检出率为 70~90%,十二指肠溃疡则高于 95%。

### 二、推荐的药物及其联合疗法

目前在根除 HP 治疗中常用的联合疗法有:

#### (一)二联疗法

铋剂联合一种抗菌药物(羟氨苄青霉素或甲氧基红霉素)的 HP 根除率 40~60%;铋剂加咪唑类(甲硝唑或替硝唑)的 HP 根除率 20~87%,其疗效主要取决于细菌对咪唑类药物的敏感性<sup>[2]</sup>。研究显示,对替硝唑敏感的 HP 根除率为 91%,而对替硝唑耐药的 HP 根除率只有 20%。法国试验报告显示,对硝基咪唑类耐药的菌株高达 60%,用甲氧基红霉素的耐药菌株也达 9.8%<sup>[2]</sup>。质子泵抑制剂奥美拉唑与羟氨苄青霉素或甲氧基红霉素联合治疗 2wk,HP 根除率为 24~93%<sup>[2]</sup>。奥

美拉唑与羟氨苄青霉素组合的优点是 HP 对羟氨苄青霉素较敏感。奥美拉唑与甲氧基红霉素联用治疗 7d, 能使大约 70% 病例的 HP 被杀灭<sup>[3]</sup>。甲氧基红霉素具有耐酸性和在低 pH 时的高溶解性, 有很好的抗 HP 的活性, 其体内的杀菌力在各种抗菌药单药治疗中作用最强<sup>[3]</sup>。

### (二) 三联疗法

3 种不同药物组合的三联疗法, 是治疗 HP 的较佳方案。一般用铋制剂与 2 种抗菌药联合使用, 这种联合用药方案可提高 HP 根除率, 缩短疗程, 减少因抗菌药耐药导致的治疗失败。可供选择的方案见表 1 ~ 表 4<sup>[4]</sup>。MOC 和 AOC 方案由于具有 1wk 疗程 HP 根除率达 90%, 副反应少, 服用方便的突出优点, 有条件时应首选。BMT 方案根除率可达 90%, 但标准剂量副反应大, 该方案价格最低, 对经费困难患者可优先考虑使用。国内

胡品津等报告, 将抗菌药剂量减半, 称低剂量 BMT 方案 (铋剂量不变, 每次甲硝唑 200mg, 四环素 250mg, 疗程 14d), HP 根除率 86%, 副反应发生率 19.8%, 全部患者能耐受完成全疗程<sup>[5]</sup>。BMA 方案 HP 根除率比 BAT 方案低。鉴于甲硝唑在我国耐药性已达 25 ~ 35%, 国内有用呋喃唑酮 100mg, 每天 2 次代替甲硝唑, 用于铋剂或抑酸剂三联疗法疗效较好而副反应少<sup>[6]</sup>。表 1 中甲氧基红霉素可替代甲硝唑, 羟氨苄青霉素 (非氨苄青霉素) 可替代四环素。1997 年 5 月美国华盛顿消化疾病周会议提出根除 HP 疗程为一周的三重治疗最佳方案, 即奥美拉唑、甲氧基红霉素和羟氨苄青霉素联用 1 周高达 95% 的清除率<sup>[7]</sup>。奥美拉唑可升高胃肠道 pH, 使抗生素疗效更高, 处于较高 pH 值时细菌繁殖最快, 使抗生素能更好地杀灭细菌, 发挥最佳的治疗效果<sup>[7]</sup>。

表 1 含铋剂的根除 HP 联合用药方案<sup>[4]</sup>

抗生素剂量					
次枸橼酸铋 (B)	四环素 (T)	甲硝唑 (M)	甲氧基红霉素 (C)	羟氨苄青霉素 (A) 非氨苄青霉素	奥美拉唑 (O)
120mg, 每天 4 次, 餐间及睡前服	500mg, 每天 4 次, 餐间及睡前服	250mg, 每天 4 次, 餐间及睡前服	500mg, 每天 2 ~ 3 次, 餐间服	500mg, 每天 4 次, 餐间及睡前服	20mg, 每天 2 次, 餐前服

表 2 药物 (含铋剂) 联合与 HP 治愈率

药物联合	时间 (wk)	95% 可信限
BMT	1	86 ~ 90
BMT	2	88 ~ 90
BMT 与奥美拉唑	1	94 ~ 98
BMA	1	75 ~ 81
BMA	2	80 ~ 86

### (三) 四联疗法

由铋剂、四环素 (羟氨苄青霉素)、甲硝唑和奥美拉唑联用的治疗方案, 其根除 HP 的疗效高于标准三联疗法, 其平均有效率为 95%<sup>[2]</sup>。而且疗程由 2wk 缩短至 1wk, 仍不影响该方案的治疗效果。

表 3 含质子泵抑制的根除 HP 联合用药方案<sup>[4]</sup>

抗生素剂量			
奥美拉唑 (O)	甲硝唑 (M)	甲氧基红霉素 (C)	羟氨苄青霉素 (A) 非氨苄青霉素
20mg, 每天 2 次, 餐前服用	500mg, 每天 2 次, 餐间服用	500mg, 每天 2 次, 餐间服用	1g, 每天 2 次, 餐间服用。

## 三、根除 HP 治疗需注意的问题

### (一) 影响疗效的因素

(1) 由于治疗方案复杂及其药物副反应, 患者服药依从性较差, 而这是治疗成败的关

表 4 药物(含奥美拉唑)联合与 HP 治愈率

药物联合	时间(wk)	95%可信限
MOC	1	87~91
AOC	1	86~91
MOA	1~2	77~83

键,故对患者应进行配合治疗的教育,预先告知患者有关药物可能发生的副反应。(2)服药方法对疗效有一定影响。奥美拉唑在饭前 30min 服效果最佳(因在壁细胞受刺激分泌活动增强时,其作用最强)。铋剂和抗菌药在餐间服可取得最佳杀菌作用而又减少胃肠反应,为方便起见在餐后服也可。(3)甲硝唑和甲氧基红霉素易产生耐药性,对疗效有一定影响,其耐药性发生在用甲硝唑或甲氧基红霉素治疗,但没有根除 HP 感染的情况下。铋剂、羟氨苄青霉素或四环素不产生耐药性。因此选择治疗方案时应考虑这些因素,估计有耐药者换用不含甲硝唑的治疗方案。

#### (二)副反应问题

推荐的治疗方案,其副反应发生率较少,较严重的治疗副反应如伪膜性结肠炎,国外报道为 0.1~0.5%<sup>[4]</sup>,国内有个案报道,应警惕其发生。一般副反应包括金属味觉或口酸、口苦(多由甲硝唑、甲氧基红霉素引起),恶心、食欲减退,腹泻、腹痛、皮疹和铋剂引起的黑便。有青霉素过敏史者忌用羟氨苄青霉素方案,发育期儿童禁用四环素方案,孕妇禁用咪唑类方案,严重肾病患者禁用铋剂方案<sup>[8]</sup>。

#### (三)根除 HP 疗程后继续用药问题

有并发症的溃疡,巨大的或顽固性溃疡,则必须在根除 HP 治疗疗程后,继续该疗法所含抗溃疡药物完成 1 个常规疗程,再继续用 H<sub>2</sub> 受体拮抗剂半量维持,直至复查确认 HP 已根除为止(最好同时能确认溃疡已愈合)。

#### 四、常规抗溃疡药物治疗

常用的抗溃疡药物有:H<sub>2</sub> 受体拮抗剂(西咪替丁、雷尼替丁、法莫替丁、尼扎替丁等),质子泵抑制剂(奥美拉唑、兰索拉唑、潘托拉唑),硫糖铝,次枸橼酸铋,欣洛维等药物对缓解症状和促进溃疡愈合均有明显的疗效。而且使用安全,副反应少,这些药物虽有差异,但对无并发症的溃疡,它们之间的差异并无重要临床意义。为此,治疗费用就成为选择药物的重要因素。顽固性溃疡用质子泵抑制剂治疗才能奏效。米索前列醇常用于预防 NSAID 引起溃疡。

抗溃疡药物除作为根除 HP 治疗方案组方的药物外,临床还应用于:因各种原因未进行根除 HP 治疗或根除 HP 治疗失败的 HP 阳性溃疡患者;根除 HP 治疗期间必要的症状治疗;根除 HP 治疗后必要的继续治疗和维持治疗;NSAID 引起的溃疡;原因未明的 HP 阴性的溃疡;其它酸相关性疾病;非溃疡性消化不良等。

#### 参考文献

- [1] 萧树东,刘文忠. 消化性溃疡治疗上的重大变革. 中华内科杂志,1996;35(1):3~4
- [2] 朱丽明译. 消化性溃疡病. 医学进展,1997;2(2):19~23
- [3] 刘秉勋译. 甲红霉素与奥美拉唑. 医学进展,1997;2(1):43~5
- [4] Sollah. Medical treatment of peptic ulcer disease. JAMA, 1996;275:622~9
- [5] 胡品津,崔毅,骆峰,等. 低剂量三联疗法根除幽门螺杆菌作用及副反应的临床研究. 中华消化杂志,1995;15(增刊):25~7
- [6] 刘文忠,吕宝妹,萧树东,等. 含克拉霉素的短期三联疗法根除幽门螺杆菌. 中华内科杂志,1996;35(12):803~6
- [7] 张礼萍译. 根除幽门螺杆菌战火再起. 中国医药工业杂志信息版,1997;25(9):4~6
- [8] 陈新谦,金有豫编. 新编药理学. 第 13 版. 北京:人民卫生出版社,1992;57~295