

## ·合理药物治疗·

### 联合用药治疗幽门螺杆菌相关的消化性溃疡

山东省兖州县人民医院(兖州 272000) 曲中宁 苗兴旺

幽门螺杆菌(HP)与消化性溃疡(PU)明显相关。PU患者HP阳性率很高,胃溃疡(GU)多为70~80%,十二指肠球部溃疡(DU)则高达80~100%。其中HP阳性患PU的危险性大,且HP阳性DU比HP阴性DU易复发。目前则趋向认为在DU的形成中胃酸较HP更为重要<sup>[1]</sup>。其生病过程可能是胃窦部HP感染,引起胃泌素释放增加,进而胃酸过度分泌;或再加胆汁反流,破坏胃粘膜屏障,最终导致十二指肠球部溃疡。在HP的药物治疗中,胶态次枸橼酸铋(CBS)虽能杀灭HP,但并不持久,6个月和12个月HP再现率分别为64%和85%<sup>[2]</sup>。故CBS不能使HP彻底根除,可能有一小部分集聚于胃小凹的细菌不能被消灭而成为HP再生根源。在抗菌药物中除呋喃唑酮有较好的清除HP作用,氨基青霉素、羟氨基青霉素、庆大霉素和甲硝唑等都存在复发问题,停药后不久HP复发率高达20~100%<sup>[3]</sup>由于单一药物对HP的清除率低,且复发率高,故主张联合用药。

#### 一、铋剂合用抗菌素

Rauws等<sup>[4]</sup>选择H<sub>2</sub>受体拮抗剂维持治疗的穿透性溃疡病人或一年内复发2次以上,HP均为阳性的病人单用CBS(每次1片,日4次)与CBS(每次1片,日4次)合用羟氨基青霉(375mg/次,日3次)和甲硝唑(第18~28天加用,500mg,日3次)治疗。结果单用药组26例中21例(81%)溃疡治愈,联合用药组19例有17例(89%)溃疡治愈。溃疡治

愈者中HP阴性的17例(单用药与联合用药组分别为2例和15例)随访12个月无复发;而HP阳性的21例(单用药组与联合用药组分别为19例和2例)复发。两组中HP阳性和阳性病人复发率有显著差异(P<0.001)。Hantschel等<sup>[5]</sup>在治疗DU复发病人进行CBS合用安慰剂和CBS合用羟氨基青霉素(750mg,日3次)、甲硝唑(500mg,日3次)进行对比治疗,所有病人治疗前HP均为阳性。结果不合用抗菌药的52例HP阳性病人,治疗后复发率为79%(41/52)。相比之下,合用抗菌素消除HP的50例病人复发率为2%(1/50)。因此作者指出在合用抗菌药减少DU复发是可靠的。O'Riordam等<sup>[6]</sup>发现单纯用铋剂4周对HP的清除率为32%,而铋剂合用甲硝唑、羟氨基青霉素(后两者仅在第1周使用)对HP的清除率为74%(P<0.01)。也有报道指出,铋剂与羟氨基青霉素或四环素和甲硝唑的三联疗法能治愈90%以上的病人<sup>[7]</sup>。Coghlan等<sup>[8]</sup>指出CBS与抗菌药合用可在几个月内抑制HP,并与H<sub>2</sub>受体拮抗剂或哌仑西平单一疗法相比,其PU的复发率明显低。唐氏<sup>[9]</sup>报道CBS合用甲硝唑与西咪替丁合用安慰剂对侧球溃疡病人治疗中,CBS组细菌清除,溃疡愈合率为93%,而西咪替丁组细菌未清除,愈合率仅为57%;6个月后CBS组溃疡复发率为25%,西咪替丁组为69%。因此,对HP感染的DU病人给予CBS合用甲硝唑或氨基青霉素,可清除HP并使胃泌素分泌降低,CBS合用抗菌

药治疗 DU, 虽与 H<sub>2</sub> 受体拮抗剂的治愈率相似, 但由于清除 HP, 有 68% 的病人可获得较长时间的缓解, 停止治疗 18 个月不复发, 而应用雷尼替丁的缓解率仅 18%<sup>[10]</sup>。

## 二、H<sub>2</sub>受体拮抗剂合用抗菌药物

Isakov 等<sup>[11]</sup>报道雷尼替丁(每日 800 mg)合用苯唑青霉素(500 mg, 日 4 次)与单用雷尼替丁治疗与 HP 相关的 DU。结果 4 周后联合用药组可使所有病人 HP 消失, 治愈率 100%; 而单用药组所有 HP 均为阳性, 治愈率 88%。张氏<sup>[12]</sup>报道西咪替丁 0.2 g 合用呋喃唑酮 0.1 g, 每天 3 次, 两个疗程(服药 10 d)半月完成。结果 46 例 PU 病人中总有效率 97.8%。复发率 17.8%, 痊愈(58.7%)至今未复发, 最长为 11 年。夏氏<sup>[13]</sup>报道西咪替丁(每天 1 g)合用甲硝唑(0.2 g, 日 3 次)与单用西咪替丁治疗 DU 进行对照; 甲硝唑(0.2 g, 日 3 次)合用生胃酮(50 mg, 日 3 次)与单用生胃酮治疗 GU 进行对照。结果经 4~6 周治疗, 用甲硝唑治疗 DU 与 GU, 愈合率为 95.7% 和 91.7%。经 1~2 年随访仅有 1 例复发, 与对照组比较差异非常显著( $P < 0.01$ )。赵氏等<sup>[14]</sup>报道西咪替丁(每日 800 mg)合用呋喃唑酮(每日 0.3 g)和青霉素(80 万 $\mu$ , 每天 2 次肌注)与单用西咪替丁治疗 HP 阳性的 PU 病人, 共 4 周。结果联合用药组在治愈率, 治疗后 HP 阴转率与单用药组相比分别为  $P < 0.05$  和  $P < 0.01$ 。胡氏<sup>[16]</sup>报道雷尼替丁合用庆大霉素治疗 HP 相关 DU, 结果在溃疡愈合率、HP 清除率、胃窦炎减轻率、活动性炎症消失率均优于单用雷尼替丁或单用庆大霉素。

## 三、抗菌药的合用

李氏等<sup>[16]</sup>使用庆大霉素(4 万 $\mu$ , 日 4 次)合用呋喃唑酮(0.1 g, 日 4 次)和甲硝唑(0.4 g, 日 3 次)治疗 HP 相关 DU, 连服 2

周。结果治疗 1 个月后进行内镜及组织学复查。结果 25 例病人中; 症状缓解率 100%; 溃疡愈合率 96%; 炎症活动好转或消失率为 94%; HP 根除率为 100%。

综上所述, 联合抗菌药治疗 HP 相关性 PU, 可提高 PU 愈合率, 清除或根治 HP, 减少复发率, 显著改善胃粘膜炎症。在与抗菌药的联合用药中, 三联治疗方案可大大提高 HP 根除率, 优于二联疗法。但长期大量使用抗菌药物有可能造成菌群失调、二重感染和耐药性等一系列问题。另外, 长期大量使用铋剂也可能造成铋中毒, 故该类药物的每次疗程不宜超过 6~8 周<sup>[17]</sup>。在联合用药时, 应采用副作用小, 抗 HP 作用强的抗菌药组成其抗菌药联合治疗方案。

## 参 考 文 献

- [1] 贾博琦. 中华消化杂志, 1990, 10(1): 1
- [2] 甘毓麟等. 实用内科杂志, 1992, 12(1): 20
- [3] 宋群生等. 中级医刊, 1992, 27(1): 2
- [4] Rauws EAJ et al. Lancet, 1990, 335 (8700): 1230
- [5] Hentschel E et al. Lancet, 1991, 338 (8766): 569
- [6] O'Riordam T et al. Gut, 1990, 31: 999
- [7] PJ. 1989, 243(6540): 14
- [8] Coghlan IG et al. Lancet, 1987, II (8568): 1109
- [9] 唐振锋. 中华消化杂志, 1988, 8(1): 1
- [10] PJ. 1990, 244(6582): 511
- [11] Isakov V A et al. Lancet, 1990, 336(8717): 755
- [12] 张志荣. 新医学, 1989, 20(2): 71
- [13] 夏振慈. 中华消化杂志, 1989, 9(2): 94
- [14] 赵世勤等. 贵州医药, 1991, 15(2): 101
- [15] 胡伏莲. 实用内科杂志, 1989, 9(8): 400
- [16] 李子旭等. 实管内科杂志, 1992, 12(1): 24
- [17] Gorbach SL. Gastroenterology, 1990, 99(6): 863