

铋剂四联方案中应用不同剂量艾司奥美拉唑对消化性溃疡患者 Hp 根除率及血清胃肠激素、IL-17 水平的影响

兰鹏¹, 尤佳¹, 朱业², 庞磊³, 万松¹

(1. 扬州大学医学院附属扬州妇幼保健院内科; 2. 江苏省苏北人民医院·扬州大学附属苏北人民医院心脏内科; 3. 扬州大学附属医院消化内科, 江苏 扬州 225000)

【摘要】目的: 探究铋剂四联方案中应用不同剂量艾司奥美拉唑对消化性溃疡患者幽门螺杆菌(Hp)根除率及血清胃肠激素、白细胞介素 17(IL-17)水平的影响。**方法:** 纳入 122 例收治的 Hp 感染消化性溃疡患者, 均给予铋剂四联方案治疗, 按照治疗方案不同(高、低剂量艾司奥美拉唑)将患者分为高剂量组与标准剂量组, 每组各 61 例。对比两组临床疗效、Hp 根除率、治疗前后血清胃肠激素、炎症指标及药物不良反应。**结果:** 高剂量组临床疗效高于标准剂量组($P<0.05$); PP 分析、ITT 分析显示, 高剂量组 Hp 根除率均高于标准剂量组($P<0.05$); 治疗后, 两组血清胃泌素、IL-17、IL-6、CRP 水平均下降($P<0.05$), 血清胃动素水平升高($P<0.05$), 且高剂量组胃泌素、IL-17、IL-6、CRP 水平均低于标准剂量组($P<0.05$), 胃动素水平高于标准剂量组($P<0.05$); 两组不良反应总发生率无统计学差异($P>0.05$)。**结论:** 铋剂四联方案中应用 40 mg/次高剂量艾司奥美拉唑治疗消化性溃疡比 20 mg/次标准剂量艾司奥美拉唑的疗效更好, Hp 根除率更高, 安全性较高, 具有应用价值。

【关键词】 消化性溃疡; 幽门螺杆菌; 铋剂四联; 艾司奥美拉唑; 用药剂量; 胃肠激素; 白细胞介素 17

【中图分类号】 R451 **【文献标志码】** A

Influence of different doses of esomeprazole during bismuth quadruple regimen on Hp eradication rate, serum gastrointestinal hormones and IL-17 levels in patients with peptic ulcer

LAN Peng¹, YOU Jia¹, ZHU Ye², PANG Lei³, WAN Song¹

(1. Department of Internal Medicine, Yangzhou Maternal and Child Health Care Hospital Affiliated to Yangzhou University; 2. Department of Cardiology, Jiangsu Subei People's Hospital, Subei People's Hospital affiliated to Yangzhou University; 3. Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Yangzhou University, Yangzhou 225000, Jiangsu, China)

【Abstract】Objective: To investigate the influence of different doses of esomeprazole during bismuth quadruple regimen on the eradication rate of *Helicobacter pylori* (Hp) and the levels of serum gastrointestinal hormones and interleukin-17 (IL-17) levels in patients with peptic ulcer. **Methods:** A total of 122 patients with Hp infection and peptic ulcer were enrolled, and they were treated with bismuth quadruple therapy. According to different treatment plans (high and low doses of esomeprazole), patients were divided into a high-dose group and a standard dose group, with 61 cases in each group. The clinical efficacy, Hp eradication rate, serum gastrointestinal hormones and inflammatory indexes before and after treatment and adverse drug reactions were compared between the two groups. **Results:** The clinical efficacy in high-dose group was higher than that in the standard-dose group ($P<0.05$). PP analysis and ITT analysis showed that the eradication rate of Hp in the high-dose group was higher than that in the standard-dose group ($P<0.05$). After treatment, serum gastrin, IL-17, IL-6 and CRP levels in the two groups were decreased ($P<0.05$) while serum motilin level was increased ($P<0.05$), and the gastrin, IL-17, IL-6 and CRP levels in the high-dose group were lower than those in the standard-dose group ($P<0.05$) while the motilin level was higher than that in the standard-dose group ($P<0.05$). There was no statistical difference in the total incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** The application of high-dose esomeprazole at a dose of 40 mg/time in the bismuth quadruple therapy for the treatment of peptic ulcers is more effective than the standard dose of esomeprazole at a dose of 20 mg/time, with higher Hp eradication rate and higher safety, and has clinical application value.

【Key words】 Peptic ulcer; *Helicobacter pylori*; Bismuth quadruple; Esomeprazole; Medication dose; Gastrointestinal hor-

基金项目: 江苏省扬州市基础 Research 计划(联合专项)卫生健康类立项项目(2024-2-12)

作者简介: 兰鹏(1986—), 男, 主治医师。E-mail: Lpnumber1986@163.com

通讯作者: 万松。E-mail: ws_yzfy@163.com

mones; IL-17

消化性溃疡是一种常见消化道慢性溃疡,多发于胃及十二指肠,临床表现胃腹痛、腹胀、反酸烧心等,可诱发胃出血、穿孔,甚至癌变^[1]。该疾病发病机制复杂,其中幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)感染是主要致病因素之一,近 70%~90% 消化性溃疡与之相关。Hp 感染会导致胃黏膜慢性炎症,破坏胃肠屏障,促进胃酸分泌,最终形成溃疡,长期感染还可能引发胃黏膜萎缩、肠化生等癌前病变,因此根治 Hp 感染策略尤为重要^[2]。铋剂四联方案是根治 Hp 感染的主流方案之一,即铋剂联合抗生素与质子泵抑制剂治疗,据统计根除率高达 85%~93%^[3]。该方案中的艾司奥美拉唑作为新型质子泵抑制剂,抑酸效果强,能够提高胃内 pH 值,增强抗生素疗效,并调节胃泌素,间接促进溃疡愈合^[4]。近年来,有关艾司奥美拉唑使用剂量存在争议,有观点认为标准剂量艾司奥美拉唑尽管是临床公认的最佳疗效剂量,但随着患者耐药性提高, Hp 根治率逐渐下降,已难以满足治疗需求,而高剂量艾司奥美拉唑可进一步提高铋剂四联疗效,但同时存在一定用药安全风险^[5]。基于此,临床亟需探究并优化消化性溃疡 Hp 根治策略,本研究拟分析不同剂量艾司奥美拉唑的铋剂四联方案对消化性溃疡患者疗效影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入 2022 年 1 月至 2025 年 3 月扬州大学医学院附属扬州妇幼保健院收治的 122 例 Hp 感染消化性溃疡患者为研究对象。纳入标准:(1)符合指南^[6]标准;(2)13C-尿素呼气试验确诊 Hp 阳性;(3)无 Hp 根治史;(4)签署知情同意书。排除标准:(1)合并器官障碍;(2)合并恶性肿瘤;(3)合并其他胃肠疾病;(4)药物过敏;(5)依从性差。按照治疗方案不同(高、低剂量艾司奥美拉唑)将患者分为高剂量组与标准剂量组,每组各 61 例。其中,高剂量组中男性 35 例,女性 26 例;年龄(58.28±6.03)岁;腹痛 15 例,腹胀 20 例,嗝气 19 例。标准剂量组中男性 40 例,女性 21 例;年龄(59.47±6.53)岁;腹痛 17 例,腹胀 22 例,嗝气 15 例。高剂量组与标准剂量组一般资料无统计学差异($P>0.05$)。本研究经伦理委员会审核批准。

1.2 方法

两组患者均给予铋剂四联方案治疗。早晚餐前 30 min 服用阿莫西林胶囊(中山市力恩普制药有限公司)与克拉霉素缓释片(江苏恒瑞医药股份有限公司),0.5 g/次;早晚餐后 2 h 服用胃铋镁颗粒[弘美

制药(中国)有限公司],1 袋/次;标准剂量组早晚餐前 30 min 服用艾司奥美拉唑肠溶片(阿斯利康制药有限公司),20 mg/次,高剂量组 40 mg/次。以上药物均连续服用两周。

1.3 观察指标

(1)临床疗效:于治疗后,评估患者临床疗效。显效:黏膜水肿消退,溃疡面与临床症状明显消失。有效:组织炎症减轻,溃疡面减小 50% 以上,临床症状改善。无效:溃疡面减小不足 50%,症状无明显改善甚至加重。

(2)Hp 根除率:于治疗后,评估患者 Hp 根除率。采用遵循研究方案(PP)分析以及意向性治疗(ITT)分析统计患者 Hp 根除率。其中,PP 分析依从性 $\geq 80\%$,并复查呼气试验;ITT 分析,依从性差或未复查呼吸试验均为治疗失败。

(3)胃泌素:于治疗前后,收集 5 mL 肘部静脉血液,离心半径 10 cm,离心 10 min,速度 3 000 r/min,分离上清,采用酶联免疫吸附试剂盒检测血清胃泌素、胃动素水平。

(4)炎症指标:于治疗前后,收集 5 mL 肘部静脉血液,离心半径 10 cm,离心 10 min,速度 3 000 r/min,分离上清,采用酶联免疫吸附试剂盒检测血清白细胞介素 17(IL-17)、IL-6、C 反应蛋白(CRP)水平。

(5)药物不良反应:统计两组患者药物不良反应,包括恶心、腹胀、腹泻、便秘等。

1.4 统计学分析

应用 SPSS20.0 软件进行数据分析。计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,组间比较采用独立样本 χ^2 检验;计量资料应用 Kolmogorov-Smirnov 法检验正态性,符合正态分布的计量资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对样本 t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 高剂量组与标准剂量组临床疗效比较

高剂量组临床疗效(95.08%)高于标准剂量组(83.61%)($P<0.05$)。见表 1。

2.2 高剂量组与标准剂量组 Hp 根除率比较

PP 分析、ITT 分析显示,高剂量组 Hp 根除率均高于标准剂量组($P<0.05$)。见表 2。

2.3 高剂量组与标准剂量组血清胃泌素比较

治疗后,两组血清胃泌素水平均下降($P<0.05$),血清胃动素水平均升高($P<0.05$),且高剂量组胃泌素水平低于标准剂量组($P<0.05$),胃动素水平高于标准剂量组($P<0.05$)。见表 3。

表 1 高剂量组与标准剂量组临床疗效对比[n(%)]				
组别	显效	有效	无效	临床疗效
高剂量组(n=61)	28(45.90)	30(49.18)	3(4.92)	58(95.08)
标准剂量组(n=61)	10(16.39)	41(67.21)	10(16.39)	51(83.61)
χ^2 值	4.219			
P 值	0.040			

表 2 高剂量组与标准剂量组 Hp 根除率对比				
组别	PP 分析		ITT 分析	
	例数	根除率(%)	例数	根除率(%)
高剂量组(n=61)	56	91.80	49	80.33
标准剂量组(n=61)	48	78.69	39	63.93
χ^2 值	4.171		4.078	
P 值	0.041		0.043	

表 4 高剂量组与标准剂量组血清炎症因子对比($\bar{x}\pm s$)						
组别	IL-17(pg/mL)		IL-6(ng/L)		CRP(mg/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
高剂量组(n=61)	83.48±13.69	43.62±8.37 ^①	322.54±37.54	115.39±15.68 ^①	3.64±0.62	1.89±0.22 ^①
标准剂量组(n=61)	85.50±14.07	58.05±11.04 ^①	320.47±38.16	140.57±20.45 ^①	3.60±0.58	2.26±0.34 ^①
t 值	0.804	8.135	0.302	7.632	0.368	7.136
P 值	0.423	<0.001	0.763	<0.001	0.714	<0.001

①P<0.05,与同组治疗前对比。

2.5 高剂量组与标准剂量组药物不良反应比较

高剂量组不良反应总发生率为 14.75%(9/61),与标准剂量组的 9.84%(6/61)比较,差异无统计学意义(P>0.05)。见表 5。

表 5 高剂量组与标准剂量组药物不良反应对比[n(%)]					
组别	恶心	腹胀	腹泻	便秘	合计
高剂量组(n=61)	2(3.28)	3(4.92)	2(3.28)	2(3.28)	9(14.75)
标准剂量组(n=61)	1(1.64)	2(3.28)	2(3.28)	1(1.64)	6(9.84)
χ^2 值	0.684				
P 值	0.408				

3 讨论

近年来,Hp 感染呈全球流行趋势,我国感染率高达 59%,受累人数近 7 亿,形势尤为严峻^[7]。Hp 感染不仅会诱发消化性溃疡,若长时间得不到干预还可引发多种癌前病变,导致胃癌风险增加 2~3 倍,根治 Hp 不仅是治疗消化性溃疡的重要手段,同时也是预防胃癌的关键策略^[8]。近年来有关铋剂四联对消化性溃疡患者 Hp 根治率的影响研究逐渐增多,有研究发现,质子泵抑制剂疗效会直接影响抗生素生物利用率以及胃肠道 Hp 活性状态,而质子抑制剂剂量在一定程度上决定其治疗效果^[9]。基于此,本研究开展针对不同剂量艾司奥美拉唑铋剂四联方案疗效的比较研究,以期为临床优化用药策略提供思路。

表 3 高剂量组与标准剂量组血清胃肠激素对比($\bar{x}\pm s$)				
组别	胃泌素(ng/L)		胃动素(μ g/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
高剂量组(n=61)	434.12±47.10	354.82±42.81 ^①	16.85±3.16	24.05±4.37 ^①
标准剂量组(n=61)	440.42±48.65	381.07±40.68 ^①	16.24±3.38	20.96±4.60 ^①
t 值	0.727	3.472	1.030	3.804
P 值	0.469	<0.001	0.305	<0.001

①P<0.05,与同组治疗前对比。

2.4 高剂量组与标准剂量组血清炎症因子比较

治疗后,两组血清 IL-17、IL-6、CRP 水平均下降(P<0.05),且高剂量组均低于标准剂量组(P<0.05)。见表 4。

本研究比较两组临床疗效及 Hp 根治率发现,高剂量组临床疗效更好,且 Hp 根治率更高,提示应用 40 mg/次艾司奥美拉唑铋剂四联方案能够提高消化性溃疡治疗效果及 Hp 根治率。分析该药物作用机制可知,艾司奥美拉唑能够有效抑制胃壁细胞质子泵,限制胃壁细胞内氢离子泵入胃腔,进而减少胃酸形成^[10]。而胃内 pH 会影响抗生素的生物利用率,Wu 等^[11]研究发现,胃内 pH 降低会促进胃肠道菌群耐药基因表达,导致其对抗生素出现耐药性,进而降低抗生素利用率,难以达到杀菌效果,因此适当提高胃内 pH 能够有效提高抗生素效果,根除 Hp,因此高剂量组患者整体疗效更好,Hp 根除率更高。

胃泌素由胃窦部细胞分泌,可刺激胃酸分泌,胃动素则由胃黏膜细胞分泌,主要负责促进胃肠蠕动,两者均能够调节胃肠道功能,当患者出现 Hp 感染、胃炎、胃溃疡等疾病时,会导致胃动力下降,胃泌素与胃动素水平降低,因此临床检测胃肠道激素有助于了解消化性溃疡患者疾病恢复情况^[12]。本研究发现高剂量组胃泌素水平低于标准剂量组,胃动素水平高于标准剂量组,提示高剂量艾司奥美拉唑的铋剂四联方案能提高胃肠道功能恢复情况。分析铋剂四联方案作用可知,阿莫西林、克拉霉素作为抗生素能有效杀灭 Hp,减少其对胃黏膜的持续刺激,减少胃泌素分泌,同时根治感染还有助于恢复胃动素分泌节律^[13]。在此基础上进一步应用高剂量艾司

奥美拉唑能够通过负反馈机制调节胃窦部细胞释放胃泌素,纠正胃内 pH 水平,因此高剂量组患者胃肠道激素水平更稳定^[14]。

IL-17 是一种促炎因子,参与刺激中性粒细胞与趋化因子,并促进白细胞募集^[15];IL-6 也是促炎因子,能够激活 T 细胞、B 细胞与巨噬细胞,促进抗体产生,参与多种慢性炎症与自身免疫性疾病的发生发展^[16];CRP 是一种急性时相反应蛋白,临床用于评估炎症与感染程度^[17]。本文比较两组血清炎症因子发现,治疗后高剂量组血清 IL-17、IL-6、CRP 水平低于标准剂量组,提示应用高剂量艾司奥美拉唑能够有效降低 Hp 感染引发的胃肠炎症反应。Hp 感染的机制是通过破坏胃黏膜屏障,增加胃酸的分泌,导致黏膜的炎症和损伤,感染患者多出现炎症反应,导致炎症因子分泌增多,而高剂量艾司奥美拉唑能够提供高 pH 值的微环境,进而促进抗生素发挥杀菌作用,以此杀灭 Hp,进而改善炎症反应与感染症状,与 Park 等^[18]结论类似。本研究比较两组不良反应,发现高剂量组总发生率 14.75%(9/61)与标准剂量组 9.84%(6/61)差异无统计学意义,证实高剂量艾司奥美拉唑不会对患者产生严重不良反应,安全有效。

综上,铋剂四联方案中应用 40 mg/次高剂量艾司奥美拉唑治疗消化性溃疡相较 20 mg/次标准剂量, Hp 根除率更高,且能改善患者胃肠道激素水平与炎症反应,安全性较高,有应用价值。

参考文献

[1] 李俊臻,苏芳. 哺乳期妇女幽门螺杆菌阳性消化性溃疡病原菌根除效果及影响因素分析[J]. 中国妇幼保健, 2023, 38(8): 1474—1477.

[2] Chey WD, Howden CW, Moss SF, *et al.* ACG clinical guideline: treatment of Helicobacter pylori infection[J]. The American Journal of Gastroenterology, 2024, 119(9): 1730—1753.

[3] 袁媛,王荟,许智华. 乳铁蛋白胶囊联合铋剂四联疗法治疗小儿幽门螺杆菌相关性胃炎的疗效[J]. 福建医科大学学报, 2023, 57(2): 117—121.

[4] Yang E, Kim S, Kim B, *et al.* Night-time gastric acid suppression by tegoprazan compared to vonoprazan or esomeprazole [J]. British Journal of Clinical Pharmacology, 2022, 88(7): 3288—3296.

[5] 段萌,李佳颖,霍丽娟. 大剂量二联方案与含铋剂四联方案根除幽门螺杆菌的疗效观察[J]. 国际消化病杂志, 2023, 43(6): 407—411, 416.

[6] 中华医学会,中华医学会杂志社,中华医学会消化病分会,等. 消化性溃疡基层诊疗指南(2023 年)[J]. 中华全科医师杂志, 2023, 22(11): 1108—1117.

[7] 刘涛,董赛书,毛孝周,等. 伏诺拉生联合阿莫西林根除幽门螺杆菌的疗效分析[J]. 临床药物治疗杂志, 2024, 22(6): 56—60.

[8] Hasanuzzaman M, Bang CS, Gong EJ. Antibiotic resistance of Helicobacter pylori: mechanisms and clinical implications[J]. Journal of Korean Medical Science, 2024, 39(4): 1—8.

[9] Aljuhani SA, Sherwani AA, Alnamshah FO, *et al.* Impact of Helicobacter pylori eradication on surgical treatment of peptic ulcer disease: systematic review[J]. Cureus, 2024, 16(6): 1—12.

[10] Liou JM, Jiang XT, Chen CC, *et al.* Second-line levofloxacin-based quadruple therapy versus bismuth-based quadruple therapy for Helicobacter pylori eradication and long-term changes to the gut microbiota and antibiotic resistome: a multicentre, open-label, randomised controlled trial[J]. The Lancet Gastroenterology & Hepatology, 2023, 8(3): 228—241.

[11] Wu HY, Wei ZL, Shi DY, *et al.* Simulated gastric acid promotes the horizontal transfer of multidrug resistance genes across bacteria in the gastrointestinal tract at elevated pH levels[J]. Microbiology Spectrum, 2023, 11(3): 1—12.

[12] 李辰,歧红阳,毛建娜,等. 胃溃疡患者幽门螺杆菌感染及不同治疗方法临床疗效分析[J]. 中国病原生物学杂志, 2023, 18(12): 1438—1442.

[13] Wang H, Kong QZ, Li YY, *et al.* High-dose dual therapy versus bismuth-containing quadruple therapy for the eradication of Helicobacter pylori: a systematic review and meta-analysis[J]. Journal of Digestive Diseases, 2024, 25(3): 163—175.

[14] François S, Mana F, Ntounda R, *et al.* Bismuth-based quadruple therapy versus standard triple therapy for the eradication of Helicobacter pylori in Belgium: a multicentre, non-blinded randomized, prospective study[J]. Acta Gastro-Enterologica Belgica, 2024, 87(2): 235—240.

[15] Reyes VE. Helicobacter pylori immune response in children versus adults[J]. Medical Research Archives, 2022, 10(12): 3370—3392.

[16] Wu S, Cui W, Zhou Q, *et al.* Phenyl lactic acid alleviates Helicobacter pylori infection in C57BL/6 mice[J]. Food & Function, 2023, 14(11): 5032—5047.

[17] Feng X, Zhao X, Cao L, *et al.* Clinical effects of anweiyang capsule and Pinellia decoction for eradication of Helicobacter pylori and healing of peptic ulcers[J]. AMB Express, 2024, 14(1): 123.

[18] Park CH, Park JH, Jung YS. Comparative efficacy of tegoprazan vs esomeprazole/sodium bicarbonate for the treatment of Helicobacter pylori infection[J]. Clinical and Translational Gastroenterology, 2023, 14(11): 1—9.

(收稿日期: 2025—05—20

修回日期: 2025—08—01)