

NSAIDs相关性溃疡再出血的预防

郭淦华, 宋丰前, 王 俊, 王芳芳

■背景资料

非甾体抗炎药(non-steroid anti-inflammatory drugs, NSAIDs)是处方中用量最大的药物之一,但其引起胃肠道不良反应的报道日益增多,以并发消化性溃疡和出血最为严重,具有病情重、病死率高的特点,成为当前临床工作中一个非常棘手的问题。

郭淦华, 王芳芳, 浙江省慈溪市第三人民医院消化内科 浙江省慈溪市 315324

宋丰前, 湖南省娄底市中心医院消化内科 湖南省娄底市 417000

王 俊, 湖南省长沙市中心医院消化内科 湖南省长沙市 410004

郭淦华, 主治医师, 主要从事胃肠病学研究。

慈溪市2010年科技计划基金资助项目, No. CN2010012

作者贡献分布: 郭淦华负责研究设计, 王芳芳、宋丰前及王俊负责协调与管理, 搜集病例及论文撰写; 宋丰前负责娄底市中心医院中相关病例的搜集, 治疗及数据统计管理; 王俊负责长沙市中心医院中相关病例的搜集, 治疗及数据统计管理; 王芳芳负责慈溪市第三人民医院中病例搜集, 内镜下相关止血治疗及数据统计管理。

通讯作者: 郭淦华, 主治医师, 315324, 浙江省慈溪市周巷镇, 慈溪市第三人民医院. guoganhua1@163.com

收稿日期: 2013-05-24 修回日期: 2013-07-05

接受日期: 2013-07-18 在线出版日期: 2013-08-18

Strategies for prevention of re-bleeding after NSAIDs-related ulcers

Gan-Hua Guo, Feng-Qian Song, Jun Wang, Fang-Fang Wang

Gan-Hua Guo, Fang-Fang Wang, Department of Gastroenterology, the Third People's Hospital of Cixi, Cixi 315324, Zhejiang Province, China

Feng-Qian Song, Department of Gastroenterology, the Loudi Central Hospital, Loudi 417000, Hunan Province, China

Jun Wang, Department of Gastroenterology, the Changsha Central Hospital, Changsha 410004, Hunan Province, China

Supported by: the 2010 Science and Technology Program of Cixi City, No. CN2010012

Correspondence to: Gan-Hua Guo, Attending Physician, Department of Gastroenterology, the Third People's Hospital of Cixi, Zouxiangzhen, Cixi 315324, Zhejiang Province, China. guoganhua1@163.com

Received: 2013-05-24 Revised: 2013-07-05

Accepted: 2013-07-18 Published online: 2013-08-18

Abstract

AIM: To compare the therapeutic efficacy and safety of teprenone combined with short- versus long-term use of omeprazole in the prevention of re-bleeding after endoscopic hemostasis for NSAIDs-related ulcers.

METHODS: Patients with NSAIDs-related ulcers who underwent Monteggia liquid spraying for bleeding were randomly divided into four groups: a teprenone group ($n = 28$), an omepra-

zole group ($n = 33$), a short-term combination group ($n = 31$), and a long-term combination group ($n = 35$). The incidences of re-bleeding and adverse reactions occurring during the periods of 0-13, 14-26, 0-26 and 27-52 wk were compared among the four groups.

RESULTS: The rate of re-bleeding occurring between 0 and 13 wk was significantly higher in the teprenone group than in the other groups (all $P < 0.05$), and the differences were not statistically significant between the other three groups (all $P > 0.05$). During the periods between 14 and 26 weeks and between 27 and 52 wk, there were no statistically significant differences in the rates of re-bleeding between the four groups (all $P > 0.05$). The incidences of adverse reactions showed no significant differences between the four groups during the period of the first 26 weeks (all $P > 0.05$) or between the omeprazole group and long-term combination group during the period between 27 and 52 wk ($P > 0.05$), but were significantly higher in the omeprazole group and long-term combination group than in the short-term combination group (both $P < 0.05$).

CONCLUSION: Teprenone in combination with short-term use of omeprazole has comparable efficacy to long-term use of omeprazole but is associated with significantly less adverse reactions in preventing the occurrence of re-bleeding after NSAIDs-related ulcers.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Non-steroid anti-inflammatory drugs; Teprenone; Omeprazole; Peptic ulcer; Upper gastrointestinal hemorrhage

Guo GH, Song FQ, Wang J, Wang FF. Strategies for prevention of re-bleeding after NSAIDs-related ulcers. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(23): 2282-2288
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/2282.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i23.2282>

摘要

目的: 分别比较经内镜下止血后替普瑞酮联合

■同行评议者

姜慧卿, 教授, 河北医科大学第二医院消化科

短期与长期应用奥美拉唑的抑酸疗法对预防非甾体抗炎药(non-steroid anti-inflammatory drugs, NSAIDs)相关性溃疡再出血的疗效和安全性。

方法: 对因NSAIDs致溃疡出血的患者经内镜下止血后, 随机分为替普瑞酮组(28例)、奥美拉唑组(33例)、短期联合组(31例)、长期联合组(35例), 比较4组患者在第0-13、14-26周以及第0-26、27-52周期间再出血和不良反应的发生率。

结果: 4组患者再出血发生人数, 经比较在第0-13周替普瑞酮组高于其他3组($P<0.05$), 而后3组间差异相仿($P>0.05$); 第14-26周各组间无明显差异($P>0.05$); 第27-52周期间各组间差异相仿($P>0.05$)。4组患者发生不良反应的人数经比较第0-26周各组间差异无统计学意义($P>0.05$); 第27-52周奥美拉唑组与长期联合组间差异无统计学意义($P>0.05$), 但均高于短期联合组($P<0.05$)。

结论: 替普瑞酮联合短期应用质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPI)的方案与长期使用PPI或长期两药合用的治疗方案对预防NSAIDs相关性溃疡再出血的疗效相当, 但相关药物并发症的发生显著减少。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 非甾体抗炎药; 替普瑞酮; 奥美拉唑; 消化性溃疡; 上消化道出血

核心提示: 本研究对非甾体抗炎药(non-steroid anti-inflammatory drugs, NSAIDs)相关性溃疡出血经内镜下止血治疗后, 采用替普瑞酮单用或联用奥美拉唑的方案进行对照, 分别比较短期内与较长期时间内对预防NSAIDs相关性溃疡再出血的疗效和安全性。结果发现: 替普瑞酮联合短期应用质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)的方案与长期使用PPI或长期两药合用的治疗方案对预防NSAIDs相关性溃疡再出血的疗效相当, 但相关药物并发症的发生显著减少。

郭淦华, 宋丰前, 王俊, 王芳芳. NSAIDs相关性溃疡再出血的预防. 世界华人消化杂志 2013; 21(23): 2282-2288 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/2282.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i23.2282>

0 引言

非甾体抗炎药(non-steroid anti-inflammatory drugs, NSAIDs)具有抗炎、抗风湿、止痛、退

热和抗凝血等作用, 临床上应用广泛, 是处方中用量最大的药物之一^[1,2]。然而, NSAIDs引起胃肠不良反应的报道日益增多, 以并发消化性溃疡和出血最为严重。但NSAIDs药物本身具有镇痛及抗血小板聚集等药理特性, 其发病常难以预料, 发现并发出血时具有病情重、病死率高的特点^[3-6]。在当前临床工作中如何预防服用NSAIDs后的再出血, 已成为一个棘手问题。

目前临床对NSAIDs相关性溃疡再出血的预防以采用质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)类药物为主^[7-9], 但PPI长期使用时可抑制骨髓造血功能以及加重胃黏膜萎缩^[10], 影响其在临床上的长期应用; 替普瑞酮作一胃黏膜保护剂, 具有提高黏膜的防御能力及组织修复能力^[11,12], 理论上可抑制NSAIDs相关性溃疡再出血的发生。本研究对NSAIDs相关性溃疡出血经内镜下止血治疗后, 采用替普瑞酮单用或联用奥美拉唑的方案进行对照, 分别比较短期内与较长期时间内对预防NSAIDs相关性溃疡再出血的疗效和安全性, 为临床提供一个可供选择的理想疗法, 现报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2008-01/2012-06门诊和住院的长期服用NSAIDs药物并发出血且符合上述入选标准的患者127例(慈溪市第三人民医院55例, 娄底市中心医院32例, 长沙市中心医院40例), 其中男72例, 年龄23-78岁, 平均53岁±7岁; 女55例, 年龄29-79岁, 平均51岁±9岁。入选标准: (1)均服用过非甾体抗炎药≥1 mo; 有呕血或黑便史; 经胃内窥镜检查有活动性出血(Forrest分级 I b-II a级); (2)基础疾病的治疗需长期服用NSAIDs类药物; (3)经胃内窥镜止血成功。排除标准: 合并有恶性肿瘤、幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染、经胃内窥镜止血不成功或无需长期服用NSAIDs类药物。本研究所用替普瑞酮胶囊, 商品名为施维舒, 厂家为日本卫材公司, 规格50 mg/粒; 奥美拉唑胶囊, 商品名为洛赛克, 厂家为无锡阿斯利康公司, 规格20 mg/粒; 孟氏液为本院4 wk内配制, 浓度5%。

1.2 方法

1.2.1 分组: 依照前瞻性完全随机对照研究的原则进行病例分组: 将入选患者按就诊顺序进行编号, 分别为1-127, 再从随机数字表中依次选取127个2位数的随机数与就诊顺序相对应, 再将随机数除以4, 其尾数为0编为替普瑞酮组、为1

■ 研发前沿

目前临床对NSAIDs相关性溃疡再出血的预防以采用质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)类药物为主, 但PPI长期使用具有抑制骨髓造血功能以及加重胃黏膜萎缩等相关不良反应; 另一胃黏膜保护药米索前列醇的腹痛等不良反应明显而使服药依从性差。而替普瑞酮具有广谱抗溃疡作用, 主要通过激活葡萄糖胺合成酶、加速胃黏膜及胃黏液层中高分子糖蛋白的合成而起作用, 理论上具有抑制NSAIDs相关性溃疡形成的预防再出血的作用。

■相关报道

目前国内的相关报道中主要以中山大学附一医院的马师洋等较为系统和全面,但其主要集中在NSAIDs药物相关性胃黏膜损伤方面(包括胃溃疡),并指出替普瑞酮亦有不错的效果,但其对NSAIDs药物所致上消化道出血的研究中尚未有深入。在动物的研究方面,浙江省中医院的吕宾、张璐和范一宏亦发现替普瑞酮对类固醇致胃黏膜损伤具有保护和修复作用。

表 1 4组患者一般情况对照 (*n*)

分组	<i>n</i>	年龄(岁)			性别		基础疾病		服用药物			出血程度		生化异常	
		<45	45-60	>60	男	女	冠心病	关节炎	阿斯匹林	双氯芬酸	其他	Forrest I b	Forrest II a	血常规异常	其他(轻度)
短期联合组	31	5	12	14	17	14	12	19	12	10	9	14	17	2	2
长期联合组	35	4	11	20	16	19	13	22	10	15	10	15	20	2	3
替普瑞酮组	28	6	8	14	15	13	8	20	8	13	6	13	15	1	1
奥美拉唑组	33	6	12	15	19	14	11	22	11	12	10	12	21	2	1
χ^2 值		0.88	0.43	0.42	0.34	0.37	0.4	0.17	0.50	0.67	0.41	0.32	0.21	0.25	1.14
<i>P</i> 值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

编为奥美拉唑组、为2编为短期联合组,为3编为长期联合组;依次将127例患者随机分为4组:替普瑞酮组28例,奥美拉唑组33例,短期联合组31例,长期联合组35例;短期联合组和替普瑞酮组各有1例患者失访,奥美拉唑组失访3例,长期联合组失访2例。4组患者的一般情况分布如表1。4个观察组患者间在年龄、性别、基础疾病、服用药物、经胃内窥镜观察出血的程度及血生化指标,经比较差异无统计学意义,具有可比性。

1.2.2 治疗:将NSAIDs所致溃疡再出血的患者进行内镜下止血治疗,方法为:经胃内窥镜检查孔插入治疗导管,将孟氏液喷洒于出血病变处(根据出血灶大小,病变程度,1次用量10-20 mL);将止血成功的患者,静脉应用奥美拉唑针治疗3-5 d,患者大便潜隐血(occult blood, OB)转阴后,根据随机原则将患者分为4个治疗组,方法为:给予替普瑞酮组(28例)服用替普瑞酮50 mg tid;奥美拉唑组(33例)服用奥美拉唑20 mg bid;短期联合组服用替普瑞酮50 mg tid,加用初始8 wk疗程的奥美拉唑20 mg bid;长期联合组服用替普瑞酮50 mg tid和奥美拉唑20 mg bid,共52 wk。分别观察和比较4组患者第0-13、14-26周以及第0-26、27-52周期间再出血和不良反应的发生率。所有患者在首次出血停止后第2-4周内加上原量的NSAIDs进行基础疾病的治疗。

1.2.3 观察项目:分别观察第0-13、14-26周以及第0-26、27-52周的再出血率和不良反应的发生率:治疗期间每4 wk进行OB试验检测,若粪便隐血试验阳性或出现明显的呕血、黑便即行胃镜检查,其余则在第26周和第52周行胃内窥镜检查,观察各组患者胃十二指肠黏膜有无新的溃疡、出血和萎缩性胃炎的发生率。第26周和第52周各进行一次骨密度定和血、尿常规及肝、肾功能检查。另每4 wk随访观察4组患者在治疗

期间可能发生的不良反应:包括贫血、难治性腹泻、自发性骨折、骨质疏松、萎缩性胃炎、肝功能损害、黄疸以及服药后所产生的长期便秘等。

统计学处理 采用SPSS17.0统计软件进行统计学分析,本研究中计数资料均采用行×列表的 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 再出血的发生率 替普瑞酮组和长期联合组分别在第4、16、35周和第9、28周分别各有1例患者失访,奥美拉唑组和短期联合组分别在第7周和第23周分别有1例患者失访,均按阳性结果发生(再出血)进行统计分析。

所有经内镜证实发生再出血的患者均不再进入后续实验,并住院进行止血治疗。第0-13周期间替普瑞酮组、奥美拉唑组、短期联合组与长期联合组患者再出血发生人数分别为9(32.1%)、3(9.1%)、3(9.7%)、4(11.4%)例,经 χ^2 检验替普瑞酮组与其他3组比较差异有统计学意义(χ^2 值分别为5.09、6.40和4.08, $P<0.05$),而后3组间经比较差异无统计学意义($P>0.05$);第14-26周期间4组患者再出血发生人数分别为2(10.5%)、4(13.3%)、2(7.1%)、3(9.7%)例,经比较各组间差异无统计学意义($P>0.05$)(表2);第27-52周期间4组患者再出血发生人数分别为2(11.7%)、3(11.5%)、4(1.4%)、3(10.7%)例,经比较各组间差异无统计学意义($P>0.05$)(表3)。

2.2 不良反应的发生 在第0-26周期间,替普瑞酮组有1例患者在第4周时不明原因无法联系而失访,有4例患者发生药物相关不良反应,分别恶心、腹痛、黄疸及皮肤瘙痒各1例,除皮肤瘙痒患者在第16周时失访,其他3例经对症处理后症状缓解;奥美拉唑组亦有4例发生药物相关不良

表 2 第0-26周再出血人数分期统计表 $n(\%)$

治疗组	第0-13周		第14-26周		χ^2 值	P值	总出血人数
	总人数	出血人数	总人数	出血人数			
替普瑞酮组	28	9(32.1)	19	2(10.5)	2.95	> 0.05	11(39.3)
奥美拉唑组	33	3(9.1) ^a	30	4(13.3)	0.13	> 0.05	7(21.2)
短期联合组	31	3(9.7) ^c	28	2(7.1)	0.12	> 0.05	5(16.1)
长期联合组	35	4(11.4) ^e	31	3(9.7)	0.05	> 0.05	7(20.0)
χ^2 值		9.87		1.12			5.13
P值		<0.05		> 0.05			> 0.05

$\chi^2 = 5.09$, ^a $P < 0.05$; $\chi^2 = 6.40$, ^c $P < 0.05$; $\chi^2 = 4.08$, ^e $P < 0.05$ vs 替普瑞酮组.

表 3 第0-52周再出血人数分期统计表 $n(\%)$

治疗组	第0-26周		第27-52周		χ^2 值	P值	总出血人数
	总人数	出血人数	总人数	出血人数			
替普瑞酮组	28	11(39.3) ^a	17	2(11.7)	3.90	<0.05	13(46.4)
奥美拉唑组	33	7(21.2)	26	3(11.5)	0.97	> 0.05	10(30.3)
短期联合组	31	5(16.1) ^a	26	4(15.4)	0.25	> 0.05	9(29.0)
长期联合组	35	7(20.0)	28	3(10.7)	1.00	> 0.05	10(28.6)
χ^2 值		5.13		0.31			0.43
P值		>0.05		>0.05			>0.05

$\chi^2 = 3.99$, ^a $P < 0.05$ vs 短期联合组.

表 4 各不良反应症状发生人数统计表 (n)

时期	治疗组	人数	腹痛	腹泻	腹胀	恶心	肝损	贫血	浅萎	其他	合计
第0-26周	替普瑞酮组	28	1	0	0	1	1	0	0	1	4
	奥美拉唑组	33	1	1	1	0	0	0	1	0	4
	短期联合组	31	0	1	0	0	0	0	0	2	3
	长期联合组	35	0	1	1	0	2	0	0	1	5
总计		127	2	3	2	1	3	0	1	4	16
第27-52周	替普瑞酮组	17	0	1	1	0	0	0	0	0	2
	奥美拉唑组	26	0	1	0	0	1	2	3	1	8
	短期联合组	26	0	0	0	0	0	0	0	2	2
	长期联合组	28	1	1	0	1	2	1	2	2	10
总计		97	1	3	1	1	3	3	5	5	22

肝损包括黄疸及ALT升高, 其他包括口干、便秘、骨质疏松.

反应, 分别为腹痛、腹泻各1例, 经治疗后症状能较快缓解; 发生慢性萎缩性胃炎1例; 1例反复腹胀患者在第7周时失访; 有3例短期联合组患者发生药物相关不良反应, 分别为腹胀、头晕各1例, 经对症处理后症状亦缓解; 1例轻微眼花、视物模糊患者在第22周时失访. 长期联合组发生5例药物不良反应, 分别为腹胀、腹泻、轻度丙氨酸

转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)升高及轻度黄疸各1例, 经对症处理后症状缓解; 1皮肤多行性红癍患者在第9周时失访(表4).

第27-52周期间替普瑞酮组1例患者于第35周失访, 为慢性腹泻, 服用蒙脱石散能缓解, 但停药后易再发, 后失访; 发生便秘腹胀1例, 经对症处理后症状缓解. 奥美拉唑组发生不良反应8

■创新盘点

通过内镜下快速止血治疗联合短期应用PPI制剂(<8 wk)及长期服用胃黏膜保护药替普瑞酮, 替代PPI等抑酸剂的长期使用, 避免因长期使用强效抑酸剂带来的药物相关性疾病, 是消化内科医生目前的一个研究方向和热点, 目前国内尚未发现别人相似的研究报道.

■应用要点

对需长期服用NSAIDs类药物而不能停药、并发生上消化道出血的患者,可先在内镜下进行快速止血治疗,对止血成功的患者可先短期(<8 wk)应用PPI制剂及替普瑞酮进行抑酸止血,再长期应用替普瑞酮预防再出血的发生。

表 5 4组患者不良反应发生人数统计表 $n(\%)$

治疗组	第0-26周		第27-52周		χ^2 值	P值	总不良反应人数
	总人数	不良反应	总人数	不良反应			
替普瑞酮组	28	4(14.3)	17	2(11.8)	0.06	>0.05	6(20.0)
奥美拉唑组	33	4(12.1)	26	8(30.8) ^a	3.12	>0.05	12(37.1) ^a
短期联合组	31	3(9.7)	26	2(7.7)	0.07	>0.05	5(64.7)
长期联合组	35	5(14.3)	28	10(35.7) ^c	3.94	<0.05	15(42.9) ^a
χ^2 值		0.41		8.17			7.22
P值		>0.05		<0.05			>0.05

^a $P<0.05$, $\chi^2 = 4.46$; ^b $P<0.05$, $\chi^2 = 6.12$ vs 短期联合组; ^c $P<0.05$, $\chi^2 = 3.36$; ^d $P<0.05$, $\chi^2 = 5.56$ vs 短期联合组。

例,分别为轻度贫血2例,黄疸、头晕失眠和骨质疏松各1例,慢性萎缩性胃炎3例。短期联合组发生2例药物不良反应,为皮肤瘙痒和口干乏力各1例。长期联合组发生10例药物不良反应,分别为轻度贫血、反复腹痛、腹泻各1例,ALT升高2例,慢性萎缩性胃炎、骨质疏松各2例,另有1例反复恶心患者在第28周失访(表5)。

治疗后第0-26周期间4个治疗组不良反应发生例数经 χ^2 检验,无明显统计学差异($P>0.05$)。第27-52周期间4组间不良反应发生数经 χ^2 检验,长期联合组与奥美拉唑组间差异相近($P>0.05$),而短期联合组明显低于奥美拉唑组及长期联合组(χ^2 值分别为4.46和6.12, $P<0.05$)。4个治疗组第0-26周不良反应发生例数分别与第27-52周期间比较,经 χ^2 检验,差异相近($P>0.05$)(表4)。而第0-52周期间4组间不良反应发生例数经 χ^2 检验,长期联合组与奥美拉唑组间差异相近(χ^2 值为0.02, $P>0.05$);而该两组不良反应例数明显高于短期联合组(χ^2 值分别为3.36和5.56, $P<0.05$),而经 χ^2 检验与替普瑞酮组无明显差异。

3 讨论

NSAIDs是临床常用的解热、镇痛、抗炎、抗风湿和抗血小板聚集药物,其通过抑制环氧合酶(cyclooxygenase, COX)减少前列腺素(prcoxstaglandins, PGs)的合成起作用。由于NSAIDs临床应用广泛,其不良反应报道日益增多,涉及多个系统和器官,在胃肠道方面以消化性溃疡出血和穿孔最为严重^[13-17]。NSAIDs主要通过局部损伤和系统作用两方面的机制产生胃肠道黏膜上皮的损害:其局部损伤是通过作用于胃肠道黏膜上皮细胞使其通透性增加,从而激活中性粒细胞的炎性反应;系统作用方面^[18]主要为COX-1

的作用,而减少PG合成,使胃黏膜血供减少,抑制胃黏膜细胞的碳酸盐分泌,致黏膜糜烂出血、溃疡形成。据美国FDA资料^[19]显示NSAID所致不良事件约占药物不良反应的1/3;最新来自英国皇家大学医院的一项临床研究^[20]亦指出在长期使用(>3 mo)NSAIDs的患者中,经内镜观察消化性溃疡的发生率比对照组高出15%-30%,其出血的发生率随着患者的年龄增长、合并 *H. pylori* 感染、既往有消化道出血病史以及同时服用华法林等情况下明显升高。虽然临床上NSAIDs引起的胃肠不良反应相当普遍,但目前仍有着不可替代的作用。

对于NSAIDs药物所致消化性溃疡及上消化道大出血,目前临床上多采用PPI制剂进行预防和治疗^[7];然而对于因基础疾病不能停用NSAIDs的患者,需长期使用PPI类药物才能达到临床需要。而长时间应用PPIs进行抑酸治疗的同时,可加重胃黏膜萎缩的发生并增加胃癌发生的危险、增加长骨骨折和社区获得性难辨梭菌腹泻的风险^[10,21-24],最近还发现其可导致严重的低镁血症^[25],从而影响了PPI的临床应用。而替普瑞酮作为一种胃黏膜保护剂,具有广谱抗溃疡作用,主要通过激活葡萄糖胺合成酶,加速胃黏膜及胃黏液层中高分子糖蛋白的合成,增加胃黏膜疏水层中磷脂的含量,并且提高胃黏液中的重碳酸盐而增加胃黏液层的疏水性而发挥其对胃黏膜的局部保护作用^[26,27]。此外,替普瑞酮能提高溃疡中胃黏膜增生区细胞的增生能力,维持黏膜增生细胞区的平衡,提高胃体及幽门部黏膜中前列腺素E2的生物合成能力,改善胃黏膜血流,促进胃黏膜损伤的愈合,提高溃疡的愈合质量^[11,28]。理论上在治疗NSAIDs相关性溃疡具有

广阔的前影, 但是短期使用PPI后换用替普瑞酮, 还是与PPI合用一段时间后单用, 对于其在临床上的配伍策略和相关的疗效如何, 目前国内仍未见相关的报道。

为观察长期应用替普瑞酮能否达到与长期应用PPI同样的疗效, 本研究将相关的病例分为4个实验组进行对照研究, 并排除合并有*H. pylori*感染、恶性肿瘤及内镜下止血不成功等可能干扰溃疡愈合因素的患者; 所有参加试验的患者在首次出血24 h内采用内镜下喷洒孟氏液的方法进行快速止血治疗, 并在病情稳定后再服用原来种类的NSAIDs药物以治疗原发疾病。研究结果提示奥美拉唑组与短期联合组和长期联合组与在治疗NSAIDs所致的溃疡出血的患者在第26周内和第52周内的再出血率经比较无明显差异($P>0.05$); 但短期内(第0-13周)替普瑞酮组发生再出血的风险明显高于其他3组($P<0.05$)。提示替普瑞酮在临床上对溃疡黏膜的修复作用起效慢, 在对NSAIDs所致的溃疡出血的患者进行再出血的预防中, 近期单独服用替普瑞酮的疗效显著低于服用奥美拉唑或两药的联合应用; 但在中长期(>13 wk)的预防作用中, 单用替普瑞酮的疗效与其他3个治疗方案相仿; 替普瑞酮短期联合奥美拉唑可作为一个理想的治疗方案对NSAIDs所致溃疡再出血进行预防。机制可能与在急性胃黏膜损伤的修复期内, 提高胃内的pH值可加速溃疡的愈合, 减少溃疡的复发和再出血的发生; 但对于溃疡已良好愈合的患者, 长期单用替普瑞酮进行胃黏膜保护治疗亦能有效的预防再出血的发生。

基于药物不良反应的安全性观察, 本研究对药物可能导致的相关的副作用进行了观察和统计分析, 在所提供的4个治疗方案中并未发现严重的导致停药的不良反应; 传统的长期应用奥美拉唑的不良反应发生率在26 wk内与替普瑞酮相当, 但随着时间的增加(观察终点第52周)则较前一个观察周期显著增高($P<0.05$); 替普瑞酮的不良反应并未发现随着时间的增加而增加的现象($P>0.05$); 提示在临床预防NSAIDs相关性溃疡复发和再出血的药物中, 替普瑞酮在药物不良反应的发生要显著低于奥美拉唑, 替普瑞酮可作为一个PPI类药物的理想的替代药品。

在临床进行NSAIDs所致的溃疡和出血的预防和治疗上, 本研究指出在中长期的使用中, 替普瑞酮可以达到与目前临床普遍采用的长期使用PPI类药物相同的疗效, 并可减少相关的药物

并发症的发生; 但由于替普瑞酮的起效时间较PPI长, 在治疗的初期(13 wk内)联合应用PPI类药物是个理想的选择。但是本研究亦存在时间短, 纳入病例相对较少的不足, 可扩大样本量, 延长试验观察时间进行再次研究。

4 参考文献

- 1 马师洋, 陈旻湖. 非甾体抗炎药胃黏膜损害的危险因素与预防. 新医学 2008; 39: 190-192
- 2 Warren-Stomberg M, Brattwall M, Jakobsson JG. Non-opioid analgesics for pain management following ambulatory surgery, a review. *Minerva Anesthesiol* 2013 Mar 19. [Epub ahead of print] [PMID: 23511350]
- 3 刁萍萍, 杜奕奇, 李兆申. NSAIDs与消化性溃疡出血的研究进展. 实用临床医学 2007; 8: 135-138
- 4 Taha AS, Angerson WJ, Prasad R, McCloskey C, Gilmour D, Morran CG. Clinical trial: the incidence and early mortality after peptic ulcer perforation, and the use of low-dose aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 878-885 [PMID: 18644010]
- 5 Kaviani MJ, Pirastehfar M, Azari A, Saberifiroozi M. Etiology and outcome of patients with upper gastrointestinal bleeding: a study from South of Iran. *Saudi J Gastroenterol* 2010; 16: 253-259 [PMID: 20871188 DOI: 10.4103/1319-3767.70608]
- 6 Lukás M, Chalupná P, Adamec S, Bortlík M, Novotný A. [Adverse effects of nonsteroidal antirheumatic agents on the digestive tract]. *Sb Lek* 2002; 103: 265-272 [PMID: 12688151]
- 7 Yeomans ND. Overview of 50 years' progress in upper gastrointestinal diseases. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24 Suppl 3: S2-S4 [PMID: 19799693 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2009.06064.x]
- 8 Karateev AE, Uspenskiĭ IuP, Pakhomova IG, Nasonov EL. [Combined treatment of gastric ulcers induced by nonsteroid antiinflammatory drugs. Results of 4-week population-based controlled trial of efficacy of proton pump inhibitor combination with tripotassium bismuth dicitrate]. *Ter Arkh* 2009; 81: 62-67 [PMID: 19663196]
- 9 Zhu LL, Xu LC, Chen Y, Zhou Q, Zeng S. Poor awareness of preventing aspirin-induced gastrointestinal injury with combined protective medications. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 3167-3172 [PMID: 22791953 DOI: 10.3748/wjg.v18.i24.3167]
- 10 Svoboda Jr AC. Increasing concerns about chronic proton pump inhibitor use. *J Clin Gastroenterol* 2001; 33: 3-7 [PMID: 11418781 DOI: 10.1097/00004836-200107000-00002]
- 11 吕宾, 张璐, 范一宏, 孟立娜, 张烁. 替普瑞酮对类固醇致胃黏膜损伤的保护作用. 中华医学杂志 2005; 85: 2749-2753
- 12 Katoh Y, Tanaka M, Kawashima H. [Protective effects of teprenone and gefarnate against taurocholate/hydrochloric acid-induced acute gastric mucosal lesions in rats]. *Nihon Yakurigaku Zasshi* 1998; 112: 323-331 [PMID: 10098214 DOI: 10.1254/fpj.112.323]
- 13 Fortun PJ, Hawkey CJ. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the small intestine. *Curr Opin Gastroenterol* 2007; 23: 134-141 [PMID: 17268241]
- 14 Ramakrishnan K, Salinas RC. Peptic ulcer disease.

■同行评价

本文设计合理、结果可信、结论客观, 具有一定的临床实用价值。

- Am Fam Physician* 2007; 76: 1005-1012 [PMID: 17956071]
- 15 Kawai T, Fukuzawa M, Moriyasu F, Yamashina A. [Antithrombotic drug and gastrointestinal injuries]. *Nihon Rinsho* 2013; 71: 365-368 [PMID: 23631222]
- 16 Lindberg M. [Use of NSAIDs in rheumatoid arthritis should be limited]. *Ugeskr Laeger* 2013; 175: 1039-1041 [PMID: 23582126]
- 17 Lau JY, Barkun A, Fan DM, Kuipers EJ, Yang YS, Chan FK. Challenges in the management of acute peptic ulcer bleeding. *Lancet* 2013; 381: 2033-2043 [PMID: 23746903 DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60596-6]
- 18 Kato M, Ono S, Nakagawa M, Shimizu Y, Asaka M, Nakagawa S. [Position of NSAIDs in causal factors of peptic ulcer]. *Nihon Rinsho* 2007; 65: 1760-1767 [PMID: 17926521]
- 19 Lanas A, Hunt R. Prevention of anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal damage: benefits and risks of therapeutic strategies. *Ann Med* 2006; 38: 415-428 [PMID: 17008305 DOI: 10.1080/07853890600925843]
- 20 Bjarnason I. Gastrointestinal safety of NSAIDs and over-the-counter analgesics. *Int J Clin Pract Suppl* 2013; (178): 37-42 [PMID: 23163547 DOI: 10.1111/ijcp.12048]
- 21 Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA* 2006; 296: 2947-2953 [PMID: 17190895 DOI: 10.1001/jama.296.24.2947]
- 22 van Esch RW, Kool MM, van As S. NSAIDs can have adverse effects on bone healing. *Med Hypotheses* 2013; 81: 343-346 [PMID: 23680000 DOI: 10.1016/j.mehy.2013.03.042]
- 23 Keszthelyi D, Jansen SV, Schouten GA, de Kort S, Scholtes B, Engels LG, Masclee AA. Proton pump inhibitor use is associated with an increased risk for microscopic colitis: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 1124-1128 [PMID: 21039674 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04453.x]
- 24 Coté GA, Howden CW. Potential adverse effects of proton pump inhibitors. *Curr Gastroenterol Rep* 2008; 10: 208-214 [PMID: 18625128 DOI: 10.1007/s11894-008-0045-4]
- 25 Luk CP, Parsons R, Lee YP, Hughes JD. Proton pump inhibitor-associated hypomagnesemia: what do FDA data tell us? *Ann Pharmacother* 2013; 47: 773-780 [PMID: 23632281 DOI: 10.1345/aph.1R556]
- 26 Ushijima H, Tanaka K, Takeda M, Katsu T, Mima S, Mizushima T. Geranylgeranylacetone protects membranes against nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Mol Pharmacol* 2005; 68: 1156-1161 [PMID: 16046660]
- 27 马师洋, 熊理守, 董吁钢, 杨岫岩, 高修仁, 何建桂, 梁柳琴, 崔毅, 陈旻湖. 非甾体类抗炎药相关性胃黏膜损伤情况及替普瑞酮保护作用的随机对照观察. *中华医学杂志* 2009; 89: 1122-1125
- 28 Lü B, Zhang L, Fan YH, Meng LN, Zhang S. [Protection of gastric mucosa against steroids-induced damage by teprenone]. *Zhonghua Yixue Zazhi* 2005; 85: 2749-2753 [PMID: 16324314 DOI: 10.1124/mol.105.015784]

编辑 田滢 电编 鲁亚静



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》被评为中国精品科技期刊

本刊讯 2011-12-02, 中国科学技术信息研究所在北京发布2010年中国科技论文统计结果, 经过中国精品科技期刊遴选指标体系综合评价, 《世界华人消化杂志》被评为2011年度中国精品科技期刊. 中国精品科技期刊以其整体的高质量示范作用, 带动我国科技期刊学术水平的提高. 精品科技期刊的遴选周期为三年. (《世界华人消化杂志》编辑部)