

· 临床研究 ·

## 奥美拉唑三联疗法联合普洛尔对肝源性溃疡的疗效分析

姜树中, 施娟, 周永林

(江苏省南通市第六人民医院消化内科 226351)

**摘要:**目的 观察肝硬化患者消化性溃疡的特点, 探讨小剂量普萘洛尔对肝源性溃疡(HU)愈合的影响。方法 将该院 2005 年 1 月至 2008 年 12 月消化内科门诊及住院病例中明确诊断为 HU 患者 121 例随机分为治疗组(A 组)61 例及对照组(B 组)60 例。治疗组给予奥美拉唑 20 mg(每天 2 次, 4 周)+甲硝唑 400 mg(每天 2 次, 2 周)+阿莫西林 1 000 mg(每天 2 次, 2 周)+普萘洛尔 10 mg(每天 3 次, 4 周)。对照组(B 组)给予奥美拉唑 20 mg(每天 2 次, 4 周)+甲硝唑 400 mg(每天 2 次, 2 周)+阿莫西林 1 000 mg(每天 2 次, 2 周)。4 周后随访, 胃镜复查, 确定症状缓解率及溃疡愈合情况。结果 治疗 4 周后两组症状缓解率比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ )。两组胃镜复查溃疡愈合例数比较, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。结论 小剂量普萘洛尔联合奥美拉唑三联疗法有助于 HU 的愈合。

**关键词:**肝源性溃疡;奥美拉唑;三联疗法;普萘洛尔

中图分类号:R575.21;R573.1

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2010)09-1104-02

### Curative efficacy analysis of omeprazole triple therapy combined with propranolol on hypatogenic ulcer

JIANG Shu-zhong, SHI Juan, ZHOU Yong-lin

(Department of Gastroenterology, Vantong Sixth People's Hospital, Natong, Jiangsu 226351, China)

**Abstract: Objective** To observe the characteristics of digestive ulcer in liver cirrhosis patients and to discuss the influence of small dosage of propranolol on hepatogenic ulcer healing. **Methods** 121 cases of hepatogenic ulcer (HU) between January 2005 to December 2008 were randomly divided into two groups: the treatment group (A group, 61 cases) and the control group (B group, 60 cases). The treatment group was given omeprazole 20 mg twice daily (4 weeks) + metronidazole 400 mg twice daily (2 weeks) + amoxicillin 1 000 mg twice daily (2 weeks) + propranolol 10 mg 3 times daily (4 weeks). The control group was given omeprazole 20 mg twice daily (4 weeks) + metronidazole 400 mg twice daily (2 weeks) + amoxicillin 1 000 mg twice daily (2 weeks). After 4-week treatment, follow-up visit and gastroscope reexamination were performed. The symptom alleviation rate and ulcer healing status were evaluated and compared. **Results** The symptom alleviation rate after 4-week treatment had no statistical difference between the two groups ( $P>0.05$ ). The case number in ulcer healing by gastroscope reexamination had statistical difference between the two groups ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Small dosage of propranolol combine with omeprazole triple therapy is helpful to hepatogenic ulcer healing.

**Key words:** hepatogenic ulcer; omeprazole; triple therapy; propranolol

肝源性溃疡(hepatogenic ulcer, HU)是指在肝硬化门脉高压的基础上发生的消化性溃疡, HU 出血是肝硬化门脉高压非食道胃底静脉曲张破裂出血的原因之一。流行病学调查发现, 我国社会人群消化性溃疡的发病率为 10% 左右, 而慢性肝病人群中消化性溃疡的检出率明显高于普通人群, 约为普通人群消化性溃疡的 2~3 倍。肝硬化门脉高压被认为与消化性溃疡密切相关<sup>[1-2]</sup>。南通地区是乙型肝炎、肝硬化高发地区, HU 是临床常见消化道出血原因, 属难治性溃疡之一。本研究旨在探讨 HU 临床特点及治疗方法, 为更好地指导临床治疗提供科学依据。

### 1 临床资料

**1.1 一般资料** 2005 年 1 月至 2008 年 12 月本院消化内科门诊及病房通过肝功能、B 超、CT 及胃镜检查明确为 HU 患者 121 例, 其中男 78 例, 女 43 例, 年龄 18~62 岁, 平均(45.45±10.82)岁。肝硬化诊断标准(同时具备以下 3 条): (1) 典型临床表现; (2) 肝功能异常; (3) B 超、CT 等影像学检查依据。其中病毒性肝炎后肝硬化 103 例, 酒精性肝硬化 16 例, 血吸虫性肝硬化 2 例。全部病例均在 24~72 h 内经胃镜检查确诊, 胃

镜检查同时行幽门螺杆菌(HP)检查, 以快速尿素酶试验, C 尿素呼气试验, 血清 HP 抗体三者中 2 项阳性为 HP 阳性。A 期溃疡和 HP 阳性患者纳入研究范围, H、S 期及 HP 阴性溃疡者不纳入研究范围。所有受检对象在进行胃镜检查前 2 个月未使用抗生素、NSAID 类药物、铋剂、H<sub>2</sub> 受体阻滞剂及质子泵抑制剂等, 无糖皮质激素使用史。

**1.2 研究方法** 将 121 例患者随机分成治疗组(A 组, 61 例)和对照组(B 组, 60 例), 两组间年龄、性别无结构性差异。A 组 61 例中 48 例以上腹部疼痛为主要临床表现, 给予奥美拉唑 20 mg(每天 2 次, 4 周)+甲硝唑 400 mg(每天 2 次, 2 周)+阿莫西林 1 000 mg(每天 2 次, 2 周)+普萘洛尔 10 mg(每天 3 次, 4 周), 其中适当调整剂量, 使心率下降 25% 为准, 但最低心率不低于 60 次/分。B 组 60 例中 46 例以上腹痛为主要临床表现, 给予奥美拉唑 20 mg(每天 2 次, 4 周)+甲硝唑 400 mg(每天 2 次, 2 周)+阿莫西林 1 000 mg(每天 2 次, 2 周)。疗程结束后随访, 确定症状缓解情况, 复查胃镜确定溃疡愈合情况。治疗期间未服用其他抑酸及胃黏膜保护剂等治疗消化性溃疡的药物。

1.3 结果判定

1.3.1 症状缓解以上腹部疼痛为观察指标,无上腹疼痛者不纳入统计。疼痛判断标准分为 4 个等级,无痛感为 0 级;轻度疼痛但能忍受为 1 级;疼痛明显不能忍受,睡眠受干扰为 2 级;疼痛剧烈需要用镇痛药物或采用强迫体位为 3 级。疗程结束后症状消失或减轻一个级别以上为缓解。

1.3.2 疗程结束后复查胃镜,溃疡至 H<sub>1-2</sub> 期为愈合,溃疡减小 1/2 以上为有效,溃疡减小小于 1/2 为无效。前二者之和为总有效率。

1.4 统计学方法 采用  $\chi^2$  检验和 *t* 检验。

2 结果

2.1 症状改善情况 疗程结束后两组症状缓解率见表 1。两组比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )

表 1 疗程结束后患者症状缓解率(以疼痛缓解为观察指标)

组别	<i>n</i>	症状消失( <i>n</i> )	症状减轻( <i>n</i> )	合计( <i>n</i> )	缓解率(%)
A 组	48	15	30	45	93.8
B 组	46	11	31	42	91.3
合计	94	26	61	87	92.6

2.2 溃疡愈合情况 疗程结束后,复查胃镜两组患者溃疡愈合情况见表 2。

表 2 复查胃镜两组患者溃疡愈合情况

组别	<i>n</i>	愈合[ <i>n</i> (%)]	有效[ <i>n</i> (%)]	总有效(%)
A 组	61	45(73.8)	13(21.3)	95.1
B 组	60	26(43.3)	23(38.3)	81.7

$\chi^2 = 7.16, P < 0.05$ , 两组比较差异有统计学意义。

3 讨论

HU 在临床并不罕见,国内文献报道为 13.6% ~ 19.4%<sup>[3]</sup>。肝硬化易导致消化性溃疡的主要原因与门脉高压有关,门静脉高压可能导致肝硬化患者胃肠黏膜淤血,通透性增高,胃黏膜水肿,组织缺氧,使胃黏膜防御能力削弱,修复能力下降,引起 HU,且难愈合。其他重要原因有:(1)门脉高压时常伴高胃泌素血症,可强烈刺激胃酸分泌,此外胃泌素持续升高,可使幽门括约肌张力降低,十二指肠液易倒流入胃,其中胆酸、溶血性卵磷脂、胰酶可损害胃黏膜屏障。(2)心理因素,肝硬化患者大多处在焦虑、忧郁或担心的精神状态下,这种精神状态可通过内分泌作用诱发并导致溃疡难以愈合。(3)HP 感染,尽管有不同报道,但多数学者认为胃黏膜感染肝炎病毒后,其免疫状态发生改变,易导致 HP 感染且难于清除<sup>[4-5]</sup>,且 HP 感染是溃疡发生及复发的重要因素之一。(4)肝功能减退,使得肝脏对组织胺、5-羟色胺等灭活减少,使胃酸分泌亢进和易形成肠源性内毒素血症;内毒素是内皮素-1 分泌增加的主要因素,内皮素-1 升高不仅能使组织缺血,而且造成进一步

门脉高压和循环高动力状态<sup>[6]</sup>。(5)低蛋白血症,维生素 A 吸收性障碍,使胃、十二指肠黏膜发生营养缺乏,代谢障碍,防御能力下降。以上诸多因素是导致肝硬化患者消化性溃疡发病率明显升高的原因,且多发性胃溃疡发病率高和常伴糜烂性胃炎,易造成出血、溃疡不易愈合等。所以常规三联疗法处理门脉高压因素存在 HU 难治愈的情况。

本研究在抑酸、抗 HP 治疗(考虑克拉霉素肝脏毒性较大,三联疗法中改用甲硝唑+阿莫西林,以减小对肝功能的影响。)的基础上联合小剂量普奈洛尔治疗 HU,其在症状缓解上与对照组比较差异无统计学意义。但在溃疡愈合方面,治疗组愈合率及总有效率均高于对照组,差异有统计学意义,进一步证明了 HU 的形成和难治愈可能与门脉高压有密切关系。肝硬化患者易发生感染,感染使机体处于应激状态,交感神经过强冲动及儿茶酚胺分泌过多使内脏血管收缩。以上因素综合作用,可使黏膜损伤,产生糜烂、溃疡<sup>[7]</sup>。普奈洛尔为非选择性  $\beta$  受体阻滞剂,可阻滞心脏  $\beta_1$  受体,使心率减慢,降低心肌收缩力,降低心输出量和内脏血流量从而降低门脉压力。阻滞血管  $\beta_2$  受体使  $\alpha$  受体兴奋性增高,内脏循环阻力增高使肠血流量减少,导致门脉压力下降,以改善胃黏膜的淤血状态。

通过以上研究发现,造成 HU 难治的原因复杂,其中最主要原因可能与肝门静脉高压有关,在传统抑酸、抗 HP 治疗的同时联合应用小剂量  $\beta$  受体阻滞剂降低门脉压力,可明显促进 HU 的愈合。

参考文献:

- [1] Suzuki H, Lshi H. Peptic ulcer disease complicated with liver cirrhosis[J]. Nippon Rinsho, 2004, 62(3): 532.
- [2] Dore MP, Mura DM, Deledda S, et. al. Active peptic ulcer disease in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis: the role of Helicobacter pylori in fection and portal hypertensive gastropathy[J]. Can J Gastroenterol, 2004, 18(8): 521.
- [3] 伍仁毅, 王文欢, 张熙纯. 肝源性溃疡临床分析[J]. 中国内科杂志, 2001, 7(1): 2.
- [4] Van Nieuwkerk CM, Kupers EJ. Liver cirrhosis and peptic ulcer disease; a correlation with Helicobacter pylori [J]. Noth J Med, 2000, 56(6): 203.
- [5] 莫梅, 彭贵勇. 四联疗法根除幽门螺杆菌感染对肝源性溃疡的影响[J]. 第三军医大学学报, 2003, 25(8): 721.
- [6] 鞠红艳, 朴云峰. 肝源性溃疡发病机制研究进展[J] 中国老年学杂志, 2006, 26(11): 1600.
- [7] 李霞, 陈东风. 肝炎后肝硬化非曲张静脉破裂出血 98 例分析[J]. 重庆医学, 2003, 32(6): 752.

(收稿日期: 2009-08-24 修回日期: 2009-09-28)