

· 论 著 ·

# 不同质子泵抑制剂治疗反流性食管炎的疗效分析

夏春生, 刘华蓉, 达世平, 沈 微  
(重庆市巴南区第二人民医院 400054)

**摘要:**目的 比较不同剂量质子泵抑制剂治疗反流性食管炎(RE)的治愈率。方法 收集前瞻性随机对照临床试验的摘要和全文,提取相关数据,采用固定效应模型进行分析。结果 埃索美拉唑 40 mg 短期治疗(4周)RE的治愈率高于奥美拉唑 20 mg( $RR:1.14;95\%CI$ 为 1.10~1.18)。奥美拉唑、泮托拉唑、兰索拉唑、雷贝拉唑治疗 RE 的治愈率比较,均无明显差异。结论 埃索美拉唑短期治疗 RE 的疗效优于泮托拉唑、兰索拉唑及雷贝拉唑。

**关键词:**质子泵;食管炎;埃索美拉唑;奥美拉唑

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.18.004

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2011)18-1778-03

## Analysis of therapeutic effects of different proton pump inhibitors in treatment of reflux esophagitis

Xia Chunsheng, Liu Huarong, Da Shiping, Shen Wei

(Second People's Hospital in Banan District, Chongqing 400054, China)

**Abstract: Objective** To compare the cure rates of reflux esophagitis treated with different doses of proton pump inhibitors. **Methods** The abstracts and full articles of prospective randomized controlled clinical trial were collect, relevant data were extracted, and the fixed effects model were employed to perform analysis. **Results** The cure rate of short-term treatment(4 weeks) of reflux esophagitis with esophagitis 40 mg was higher than that with omeprazole 20 mg( $RR:1.14;95\%CI:1.10\sim1.18$ ). Comparision of the cure rats of reflux esophagitis treated with omeprazole, pantoprazole, lansoprazole and rabeprazole showed no significant difference. **Conclusion** The curative effect of esomeprazole for the short-term treatment of reflux esophagitis is superior to that of pantoprazole, lansoprazole and rabeprazole.

**Key words:** proton pumps; esophagitis; esomeprazole; omeprazole

质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPI)又称  $H^+-K^+-ATP$  酶抑制剂,它可阻止胃壁细胞  $H^+-K^+-ATP$  酶而发挥抑制胃酸分泌的作用,在缓解反流性食管炎(reflux esophagitis, RE)的症状,促其愈合方面具有明显作用。PPI 疗效明显优于  $H_2$  受体阻滞剂<sup>[1]</sup>,其抑酸强度与食管炎治愈率具有明显的相关性。PPI 包括奥美拉唑、兰索拉唑、泮托拉唑、雷贝拉唑及埃索美拉唑等,本文将不同 PPI 治疗 RE 的疗效进行比较,分析如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 采用药名(奥美拉唑、泮托拉唑、兰索拉唑、雷贝拉唑及埃索美拉唑)、剂量、前瞻性、临床实验或随机对照研究等作为关键词,通过国内、外数据库进行检索,收集前瞻性随机对照临床试验的相关摘要和全文。

**1.2 入选标准** 文献涉及内容:(1)同等条件下,采用 2 种或 2 种以上 PPI 进行比较的研究;(2)PPI 疗程大于或等于 4 周;(3)临床诊断为 RE;(4)PPI 治疗 4 周后,复查胃镜提示 RE 治愈。将资料分为对照组与治疗组。

**1.3 排出标准** 文献涉及老人、儿童及残疾人。

**1.4 资料分析** 总的治疗效应采用固定效应模型进行计算,固定效应模型使用 Mantel Haenszel 法。结果用相对危险度(relative risk, RR)及其 95%可信区间(confidence interval, CI)表示。RR 指治疗组治愈率与对照组治愈率的比值。RR95% CI 如果包括 1.00,则说明两组在治疗上的差异无显著差异。

### 2 结 果

检索的全文文献中有 16 篇符合本研究,见表 1。

**2.1 奥美拉唑与埃索美拉唑的疗效比较** 对比文献中不同剂量的 5 种 PPI 短期治疗(疗程 4 周)RE 的结果发现,只有 1 个集合结果的差异具有统计学意义,即埃索美拉唑 40 mg 与奥美

拉唑 20 mg 的比较,其治愈率的 RR 值为 1.14(95% CI 为 1.10~1.18), $CI>1.00$ ,说明埃索美拉唑治疗 4 周的疗效优于奥美拉唑。而埃索美拉唑 20 mg 与同剂量的奥美拉唑相比,其治愈率的 RR 值为 1.09(95% CI 为 0.95~1.24),CI 包括 1.00,说明相同疗程(4 周)治疗 RE,埃索美拉唑 20 mg 与奥美拉唑 20 mg 的疗效无显著差异。

**2.2 泮托拉唑与奥美拉唑的疗效比较** 泮托拉唑 40 mg 与奥美拉唑 20 mg 比较的 4 个试验结果表明,其 RR 值为 0.98(95% CI 为 0.88~1.07),CI 包括 1.00。而泮托拉唑 20 mg 与相同剂量的奥美拉唑比较,结果发现,其 RR 值为 0.95(95% CI 为 0.74~1.21),CI 也包括 1.00。表明泮托拉唑与奥美拉唑治疗 RE 的疗效比较,无显著差异。

**2.3 兰索拉唑与奥美拉唑的疗效比较** 兰索拉唑 30 mg 与奥美拉唑 20 mg 的 5 个试验结果比较表明,其 RR 值为 1.02(95% CI 为 0.95~1.09),CI 包括 1.00。而兰索拉唑 15 mg 治疗 RE 的疗效与奥美拉唑 20 mg 比较,其 RR 值为 0.90(95% CI 为 0.75~1.09),CI 也包括 1.00。兰索拉唑 30 mg 与奥美拉唑 40 mg 的疗效比较,其 RR 值为 1.09(95% CI 为 0.81~1.46),CI 包括 1.00。说明兰索拉唑与奥美拉唑治疗 RE 的疗效比较,无显著差异。

**2.4 雷贝拉唑与奥美拉唑的疗效比较** 雷贝拉唑 20 mg 与奥美拉唑 20 mg 的 2 个试验比较,其 RR 值为 0.98(95% CI 为 0.91~1.06),CI 均包括 1.00。而雷贝拉唑 10 mg 与奥美拉唑 20 mg 的疗效比较,其 RR 值为 0.94(95% CI 为 0.70~1.25),CI 也包括 1.00。说明二者短期治疗 RE 的疗效差异无统计学意义。

**2.5 兰索拉唑与泮托拉唑的疗效比较** 只有 1 个兰索拉唑 30 mg 与泮托拉唑 40 mg 疗效比较的试验,其 RR 值为 0.99

(95%CI 为 0.81~1.21),CI 包括 1.00。故二者的疗效无显著差异。

表 1 采用随机对照双盲实验比较不同剂量 PPI 短期治疗 RE 的治愈率

文献	集合结果	药物与剂量(mg)	治愈率 [% (n/n)]	RR	95%CI
Corinaldesi 等 <sup>[2]</sup>		P 40	0.79(81/103)	0.99	0.73~1.35
		O 20	0.79(83/105)		
Jaspersen 等 <sup>[3]</sup>		P 40	0.30(3/10)	0.33	0.99~1.23
		O 20	0.90(9/10)		
Dupas 等 <sup>[4]</sup>		P 40	0.69(181/263)	1.01	0.99~1.14
		O 20	0.68(175/258)		
Mössner 等 <sup>[5]</sup>		P 40	0.74(126/170)	0.95	0.71~1.28
		O 20	0.78(67/86)		
Jaspersen 等 <sup>[3]</sup>	P 40/O 20			0.98	0.88~1.07
	Mee 和 Rowley <sup>[6]</sup>		L 30	0.20(2/10)	0.22
O 20			0.90(9/10)		
Castell 等 <sup>[7]</sup>		L 30	0.62(186/300)	1.10	0.89~1.35
		O 20	0.57(172/304)		
Hatlebakk 等 <sup>[8]</sup>		L 30	0.80(335/421)	1.00	0.86~1.16
		O 20	0.80(343/431)		
Vcev 等 <sup>[9]</sup>		L 30	0.63(71/113)	0.96	0.70~1.34
		O 20	0.65(73/112)		
Dekkers 等 <sup>[10]</sup>		L 30/O 20		1.02	0.95~1.09
		Delchier 等 <sup>[11]</sup>		R 20	0.81(81/100)
O 20	0.81(83/102)				
Kahrilas 等 <sup>[12]</sup>		R 20	0.88(92/104)	0.97	0.73~1.29
		O 20	0.91(94/103)		
Richter 等 <sup>[13]</sup>		R 20/O 20		0.98	0.91~1.06
		Edwards 等 <sup>[14]</sup>		E 40	0.76(496/654)
O 20	0.65(421/650)				
Castell 等 <sup>[7]</sup>		E 40	0.82(993/1216)	1.09	1.08~1.30
		O 20	0.69(831/1209)		
Delchier 等 <sup>[11]</sup>		E 40/O 20		1.14	1.10~1.18
		Kahrilas 等 <sup>[12]</sup>		L 15	0.72(157/218)
O 20	0.80(343/431)				
Bardhan 等 <sup>[15]</sup>		R 10	0.85(88/103)	0.94	0.70~1.25
		O 20	0.91(94/103)		
Mulder 等 <sup>[16]</sup>		E 20	0.70(462/656)	1.09	0.95~1.24
		O 20	0.65(421/650)		
Dupas 等 <sup>[17]</sup>		P 20	0.77(128/166)	0.95	0.74~1.21
		O 20	0.81(131/161)		
		L 30	0.86(91/104)	1.09	0.81~1.46
		O 40	0.81(83/103)		
		L 30	0.80(188/235)	0.99	0.81~1.21
		P 40	0.81(183/226)		

P:泮托拉唑;O:奥美拉唑;L:兰索拉唑;R:雷贝拉唑;E:埃索美拉唑。

### 3 讨论

本研究采用 RE 的治愈率作为研究指标,而未采用症状缓

解来进行评价,这是由于大多数 RE 是在未行胃镜检查的情况下根据症状而进行诊断的,患者症状的缓解在不同研究所需时间不同。

埃索美拉唑是奥美拉唑的左旋异构体,是用于临床的第一个作为光学异构体合成的 PPI,与右旋异构体相比,其光学性质稳定,不良反应少。口服埃索美拉唑后,首过效应少,其血液浓度及生物利用度明显高于奥美拉唑。埃索美拉唑 40 mg 口服 2 次/d,可使胃内 pH 值大于 4 的持续时间比奥美拉唑 20 mg 口服 2 次/d 延长 6 h,因此,具有作用更强、更持久的抑酸效应<sup>[18]</sup>。本研究比较了不同剂量的 PPI 对 RE 的短期治愈率,在几种 PPI 中,仅埃索美拉唑 40 mg 口服 2 次/d 的抑酸作用超过奥美拉唑 20 mg 口服 2 次/d。但是, Kahrilas 等<sup>[12]</sup>报道埃索美拉唑 20 mg 与奥美拉唑 20 mg 治疗 4 周的效果比较,差异无统计学意义(P=0.09),推测这 2 种药物的治愈率差异为剂量依赖型,而非非源自药物本身的疗效。

药物推荐剂量的确定主要取决于该药物疗效最大化及药物安全性等方面。药物安全性是决定一个药物推荐剂量最重要的因素。不同的 PPI 具有相似的分子式,不同之处在于苯丙咪唑环侧链结构的改变,这些不同导致其抑酸强度的差异。而药物疗效评价的关键在于推荐剂量下的疗效是否有所不同。与奥美拉唑相比,埃索美拉唑的血浆清除率及经肝脏的首次通过代谢率较低,而全身生物利用度较高。埃索美拉唑 20 mg 的血浆浓度-时间曲线下面积(area under concentration-time curve, AUC)比相同剂量的奥美拉唑高 70%。埃索美拉唑 20 mg 口服 2 次/d 的 AUC 是相同剂量奥美拉唑的 2 倍,而埃索美拉唑 40 mg 的 AUC 是奥美拉唑 20 mg AUC 的 5 倍。埃索美拉唑 40 mg 和 20 mg 可使胃内 pH>4 的时间分别达到 16.8 h 和 12.7 h,而奥美拉唑 20 mg 则为 10.5 h。埃索美拉唑 20 mg 可使胃内 pH>4 的时间百分比超过奥美拉唑 20 mg,而埃索美拉唑 40 mg 也同样使胃内 pH>4 的时间百分比超过奥美拉唑 40 mg,埃索美拉唑 40 mg 的抑制胃酸能力与奥美拉唑 50~80 mg 处于同一水平<sup>[19]</sup>。

研究还发现,口服埃索美拉唑后,胃内 pH>4 的持续时间明显长于泮托拉唑、雷贝拉唑及兰索拉唑,提示其对 RE 具有较其他 PPI 更好的治疗效果。埃索美拉唑对 RE 的治疗效果随治疗剂量的增加而增加,这些剂量处于剂量-疗效曲线中斜率最大的部分,埃索美拉唑与其他 PPI 相比,具有更强、更快、更持久的抑酸能力。

近年来临床分析表明,在治疗 RE 方面,兰索拉唑治疗 4 周或 8 周,RE 的治愈率与奥美拉唑无显著差异<sup>[20]</sup>,目前尚未见有关泮托拉唑和雷贝拉唑的系统性分析,但已有的研究均未表明二者治疗 4 周或 8 周的 RE 治愈率与奥美拉唑所具有的治愈率有显著差异。

总之,在 RE 的短期治疗中,埃索美拉唑对其疗效仅次于奥美拉唑,而优于其他 PPI 制剂。

### 参考文献:

[1] Chiba N, De Gara CJ, Wilkinson JM, et al. Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis [J]. Gastroenterology, 1997, 112(6): 1798-1810.

[2] Corinaldesi R, Valentini M, Belaiche J, et al. Pantoprazole and omeprazole in the treatment of reflux oesophagitis: a European multicentre study[J]. Aliment Pharmacol Ther,

- 1995,9(6):667-671.
- [3] Jaspersen D, Diehl KL, Schoeppner H, et al. A comparison of omeprazole, lansoprazole and pantoprazole in the maintenance treatment of severe reflux oesophagitis[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 1998,12(1):49-52.
- [4] Dupas JL, Houcke P, Samoyeau R, et al. Pantoprazole versus lansoprazole in French patients with reflux esophagitis[J]. *Gastroenterol Clin Biol*, 2001,25(3):245-250.
- [5] Mössner J, Hölscher AH, Herz R, et al. A double-blind study of pantoprazole and omeprazole in the treatment of reflux oesophagitis: a multicentre trial[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 1995,9(3):321-326.
- [6] Mee AS, Rowley JL. Rapid symptom relief in reflux oesophagitis: a comparison of lansoprazole and omeprazole [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 1996,10(5):757-763.
- [7] Castell DO, Richter JE, Robinson M, et al. Efficacy and safety of lansoprazole in the treatment of erosive reflux esophagitis. The Lansoprazole Group[J]. *Am J Gastroenterol*, 1996,91(9):1749-1757.
- [8] Hatlebakk JG, Berstad A, Carling L, et al. Lansoprazole versus omeprazole in short-term treatment of reflux oesophagitis. Results of a Scandinavian multicentre trial[J]. *Scand J Gastroenterol*, 1993,28(3):224-228.
- [9] Vcev A, Stimac D, Vceva A, et al. Lansoprazole versus omeprazole in the treatment of reflux esophagitis [J]. *Acta Med Croatica*, 1997,51(3):171-174.
- [10] Dekkers CP, Beker JA, Thjodleifsson B, et al. Double-blind comparison [coRRection of Double-blind, placebo-controlled comparison] of rabeprazole 20 mg vs. omeprazole 20 mg in the treatment of erosive or ulcerative gastro-oesophageal reflux disease. The European Rabeprazole Study Group[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 1999,13(1):49-57.
- [11] Delchier JC, Cohen G, Humphries TJ. Rabeprazole, 20 mg once daily or 10 mg twice daily, is equivalent to omeprazole, 20 mg once daily, in the healing of erosive gastroesophageal reflux disease[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2000,35(12):1245-1250.
- [12] Kahrilas PJ, Falk GW, Johnson DA, et al. Esomeprazole improves healing and symptom resolution as compared with omeprazole in reflux oesophagitis patients: a randomized controlled trial. The Esomeprazole Study Investigators[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2000,14(10):1249-1258.
- [13] Richter JE, Kahrilas PJ, Johanson J, et al. Efficacy and safety of esomeprazole compared with omeprazole in GERD patients with erosive esophagitis: a randomized controlled trial[J]. *Am J Gastroenterol*, 2001,96(3):656-665.
- [14] Edwards SJ, Lind T, Lundell L. Systematic review of proton pump inhibitors for the acute treatment of reflux oesophagitis[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2001,15(11):1729-1736.
- [15] Bardhan KD, Van Rensburg C. Comparable clinical efficacy and tolerability of 20 mg pantoprazole and 20 mg omeprazole in patients with grade I reflux oesophagitis[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2001,15(10):1585-1591.
- [16] Mulder CJ, Dekker W, GeRRetsen M. Lansoprazole 30 mg versus omeprazole 40 mg in the treatment of reflux oesophagitis grade II, III and IVa (a Dutch multicentre trial). Dutch Study Group[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 1996,8(11):1101-1106.
- [17] Dupas JL, Houcke P, Samoyeau R, et al. Pantoprazole versus lansoprazole in French patients with reflux esophagitis[J]. *Gastroenterol Clin Biol*, 2001,25(3):245-250.
- [18] Edwards SJ, Lind T, Lundell L. Systematic review of proton pump inhibitors for the acute treatment of reflux oesophagitis[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2001,15(11):1729-1736.
- [19] Röhss K, Lind T, Wilder-Smith C. Esomeprazole 40 mg provides more effective intragastric acid control than lansoprazole 30 mg, omeprazole 20 mg, pantoprazole 40 mg and rabeprazole 20 mg in patients with gastro-oesophageal reflux symptoms[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2004,60(8):531-539.
- [20] Sharma VK, Leontiadis GI, Howden CW, et al. Meta-analysis of randomized controlled trials comparing standard clinical doses of omeprazole and lansoprazole in erosive oesophagitis[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2001,15(2):227-231.

(收稿日期:2011-03-24 修回日期:2011-04-30)

(上接第 1777 页)

- of chronic myelogenous leukemia cells[J]. *Cancer Res*, 2005,65(8):3264-3272.
- [13] Bretones G, Acosta JC, Caraballo JM, et al. SKP2 oncogene is a direct MYC target gene and MYC down-regulates p27(KIP1) through SKP2 in human leukemia cells [J]. *J Biol Chem*, 2011,286(11):9815-9825.
- [14] Seki R, Ohshima K, Okamura T, et al. Prognostic significance of Skp2 and p27(kip) in diffuse large B cell lymphoma[J]. *Rinsho Ketsueki*, 2010,51(12):1741-1747.
- [15] Radosevic N, Delmer A, Tang R, et al. Cell cycle regulatory protein expression in fresh acute myeloid leukemia cells and after drug exposure[J]. *Leukemia*, 2001,15(4):559-566.

(收稿日期:2010-03-22 修回日期:2011-05-02)