· 论著 ·

# 艾司奥美拉唑联合康复新液对胃溃疡出血患者胃溃疡黏膜愈合质量的影响

周素芹　周爱军　李桂芹　乔海国

**【摘要】** 目的　探讨艾司奥美拉唑联合康复新液对胃溃疡出血患者的溃疡黏膜愈合质量的影响。方法　选取 2017 年 3 月至 2018 年 8 月在涟水县人民医院接受治疗的 94 例胃溃疡出血患者作为研究对象。采用随机数字表法随机分为对照组和观察组，每组 47 例，对照组给予艾司奥美拉唑镁肠溶片治疗，观察组给予艾司奥美拉唑肠溶片联合康复新液治疗，总疗程为 4 周。分析两组的短期止血效果、胃镜下溃疡愈合情况、胃小凹和微血管形态改善情况、再生黏膜组织学成熟度。结果　观察组的止血时间短于对照组，总有效率和止血率高于对照组，差异均有统计学意义（$P$ 均$<0.05$）。观察组的胃镜下溃疡愈合率高于对照组，两组的胃小凹形态均有改善，且观察组 A 型和 B 型胃小凹占比以及微血管网规则者占比均明显高于对照组，差异均有统计学意义（$P$ 均$<0.05$）。对再生黏膜组织学成熟度分析显示，观察组的胶原纤维沉积面积、Ⅰ型/Ⅲ型胶原蛋白比值、羟脯氨酸含量均显著高于对照组，差异均有统计学意义（$P$ 均$<0.05$）。结论　艾司奥美拉唑联合康复新液治疗胃溃疡出血的效果确切，其短期止血效果和溃疡愈合情况均明显优于艾司奥美拉唑单药治疗，并且能明显改善胃小凹和微血管形态，提高再生黏膜组织学成熟度。

**【关键词】** 艾司奥美拉唑；康复新液；胃溃疡出血；愈合质量

DOI：10.3969/j.issn.1673-534X.2019.06.007

**Effect of Esmeprazole combined with Kangfuxin solution on gastric ulcer mucosal healing in patients with gastric ulcer bleeding**　*ZHOU Suqin. Department of Pharmacy, People's Hospital of Lianshui County, Huaian 223400, China; ZHOU Aijun, LI Guiqin. Department of Gastroenterology, People's Hospital of Lianshui County, Huaian 223400, China; QIAO Haiguo. Department of Pathology, People's Hospital of Lianshui County, Huaian 223400, China*

**【Abstract】 Objective**　An attempt was made in this paper to investigate the effect of Esmeprazole combined with Kangfuxin solution on gastric ulcer mucosa healing in patients with gastric ulcer bleeding. **Methods**　Ninety-four patients with gastric ulcer bleeding who were treated in People's Hospital of Lianshui County from March 2017 to August 2018 were selected as the research subjects and randomly divided into the control group and the observation group, with 47 cases in each group. The control group was treated with Ezomeprazole enteric-coated tablets while the observation group was treated with Ezomeprazole enteric-coated tablets combined with Kangfuxin solution for 4 weeks. The short-term hemostatic effect, healing of ulcers under gastroscopy, improvement of gastric pits and microvascular morphology, and histological maturity of regenerating mucosa were analyzed. **Results**　The hemostatic time of the observation group was shorter than that of the control group, and the total effective rate and hemostatic rate were higher than those of the control group. Besides, there were significant differences between the two groups (all $P<0.05$). In addition, the gastroscopic ulcer healing rate in the observation

作者单位：223400　江苏淮安，涟水县人民医院药剂科（周素芹），消化内科（周爱军、李桂芹），病理科（乔海国）

通信作者：周爱军，Email：Zaj970@sina.com

group was higher than that in the control group, and the gastric pit shape of both groups was improved. Moreover, the proportions of type A and B type gastric pits, and the proportion of regular microvascular network in the observation group were significantly higher than those in the control group, and the differences are statistically significant (all $P<0.05$). Furthermore, the analysis of the histological maturity of regenerative mucosa showed that the collagen fiber deposition area, type Ⅰ/type Ⅲ collagen ratio, and hydroxyproline content in the observation group were significantly higher than those in the control group, and the differences were statistically significant (all $P<0.05$). **Conclusions** The effect of Esmeprazole combined with Kangfuxin solution on gastric ulcer bleeding is significant, and its short-term hemostatic effect and ulcer healing are significantly better than Esmeprazole monotherapy, and can significantly improve the gastric pits and microvascular morphology, and improve the histological maturity of regenerating mucosa.

**【Key words】** Esomeprazole; Kangfuxin solution; Gastric ulcer bleeding; Healing

胃溃疡是临床上常见的消化系统疾病，出血是其常见并发症[1-2]。胃溃疡出血病情急骤，病死率高，因此及时采取正确有效的治疗方法至关重要。目前对于胃溃疡出血患者的常规治疗包括缓解症状、促进溃疡愈合、防止并发症、预防复发，给予抑酸药物、黏膜保护剂，根除幽门螺杆菌等。质子泵抑制剂是临床抑酸药物的首选，其临床疗效确切。康复新液的主要成分是多元醇类及肽类活性物质，具有加快坏死组织脱落，促进黏膜组织修复的作用[3-4]。在国内，目前康复新液已在消化系统疾病中广泛应用，并取得了较好的疗效。本研究探讨了艾司奥美拉唑联合康复新液对胃溃疡出血患者的临床疗效，旨在为临床寻找更好的治疗方法。

## 1　对象与方法

### 1.1　一般资料

选取 2017 年 3 月至 2018 年 8 月在涟水县人民医院接受治疗的 94 例胃溃疡出血患者，采用随机数字表法分为对照组和观察组，每组 47 例。对照组中男 24 例，女 23 例，年龄 22～60 岁，平均年龄(30.12±4.6)岁，胃溃疡出血至就诊时间为 2～8 h，平均(4.93±1.76)h，体质量 45～75 kg，平均(55.42±10.47)kg；观察组中男 23 例，女 24 例，年龄 22～60 岁，平均年龄(30.6±5.2)岁，胃溃疡出血至就诊时间为 2～8 h，平均(4.78±1.55)h，体质量 45～75 kg，平均(56.42±12.21)kg。两组的一般资料比较，差异无统计学意义($P>0.05$)，具有可比性。

### 1.2　纳入标准和排除标准

纳入标准：(1)符合《消化性溃疡病诊断与治疗规范(2013 年，深圳)》[5]以及《消化性溃疡中西医结合诊疗共识意见(2017 年)》[6]中的相关诊断标准；(2)入院前两周内未接受抑酸、抗生素以及其他胃溃疡药物的治疗；(3)患者或家属均知情同意；(4)有能力和时间接受相应检查，配合研究。本研究经医院医学伦理委员会批准。

排除标准：(1)妊娠期及哺乳期患者；(2)严重心脑血管疾病患者；(3 肿瘤患者；(4)对艾司奥美拉唑、康复新液过敏或不良反应严重者；(5)伴幽门梗阻、穿孔、活动性大出血(出血量>500 mL)的患者；(6)伴有精神疾病或认知障碍者；(7)严重贫血(血红蛋白<60 g/L)或凝血功能障碍者[7]。

### 1.3　研究方法

1.3.1　治疗方法　两组入院后均接受禁食、扩容、吸氧和纠正水电解质紊乱等常规治疗。对照组采用艾司奥美拉唑镁肠溶片治疗(阿斯利康制药有限公司，国药准字 H20046380，20 mg/片，每次 1 片，每日 2 次)，观察组在对照组治疗的基础上加用康复新液(四川好医生攀西药业有限责任公司，国药准字 Z51021834，100 mL/瓶，每次 10 mL，每日 3 次)，两组的疗程均为 4 周。胃溃疡出血控制后，均要求患者规律饮食，合理运动，观察患者病情及药物不良反应，若出现严重不良反应或病情有较大波动者应积极给予相应治疗，终止临床实验。

1.3.2　实验方法　观察两组患者治疗前后胃溃疡愈合情况，以及胃黏膜和溃疡周边黏膜表面胃小凹和微血管形态，此检查均由同一位内镜医师(副主任医师)完成。分别取两组治疗前后相同部位溃疡附近的黏膜组织，一份进行 Masson 和免疫荧光染色，分别测定并计算胶原纤维沉积面积和Ⅰ型/Ⅲ型胶原蛋白比值，另一份采用 ELISA 法测定羟脯氨酸含量。

### 1.4　观察指标

1.4.1　短期止血效果比较　观察两组的止血时间

及短期内止血效果，依据《内科学》[8]中对胃溃疡出血患者的短期内止血效果进行评价：(1)完全止血　治疗3 d，黑便及呕血症状完全消失，血压和心率均正常，胃镜下无出血病灶；(2)基本止血　治疗 3 d，黑便及呕血症状消失，大便颜色明显淡化，由黑转黄，趋于正常，血压和心率在正常范围内，胃镜下出血病灶范围减少；(3)未止血　治疗 3 d，黑便及呕血症状无减轻，胃镜下出血病灶无变化，严重者伴有失血性休克及其他循环系统衰竭症状。总有效率=(完全止血+基本止血)患者例数/患者总例数×100%。

1.4.2　胃镜下溃疡愈合情况　依据 Takemoto 等[9]的评估标准将临床疗效分为痊愈、显效、有效、无效 4 类：(1)痊愈　溃疡消失或形成瘢痕，无炎性反应；(2)显效　溃疡消失，但炎性反应无改善；(3)有效　溃疡面积缩小超过 1/2；(4)无效　溃疡无变化或面积缩小未及 1/2。总有效率为=(痊愈+显效)患者例数/患者总例数×100%。

1.4.3　胃小凹和黏膜微血管形态改善情况　在放大内镜(GIF-HQ290 型内镜，日本 Olympus 公司)下观察胃小凹的基本形态，分为 6 类：A 型为圆点状，B 型为线状，C 型为稀疏而粗大的线状，D 型为斑块状，E 型为绒毛状，F 型为颗粒状隆起或出现不规则粗乱的毛细血管[10]。其中 A 型多为正常胃黏膜，B 型多为慢性浅表性胃炎，本文主要计算 A 型和 B 型胃小凹所占比例。微血管网分为：未见微血管网、规则微血管网、不规则微血管网、粗大微血管网[9]。其中正常胃微血管网主要表现为规则微血管网，本研究主要计算规则微血管网所占比例。

1.4.4　再生黏膜组织学成熟度　治疗前和治疗 4 周后，分别于胃镜下取相同部位溃疡附近的黏膜组织，对再生黏膜组织学成熟度进行评价[11]：石蜡包埋组织，Masson 法染色，测定并计算溃疡黏膜的胶原纤维沉淀面积，免疫荧光染色法测定并计算Ⅰ型/Ⅲ型胶原蛋白比值，均使用 Image-ProPlus 7.0 软件进行图像数值分析。将胃黏膜组织制成匀浆，置于−20 ℃至少 24 h，2 次冻融以破坏细胞膜，于 4 ℃条件下离心 10 min(15 000 r/min)，取上清液，按照 ELISA 试剂盒说明书进行实验，测定羟脯氨酸含量。

### 1.5　统计学处理

采用 SPSS 21.0 软件进行统计学分析，计量资料采用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示，采用 $t$ 检验，$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2　结果

### 2.1　两组的止血时间及短期止血疗效比较

观察组止血时间为(30±7.85)h，明显短于对照组[(46.34±9.86)h]。两组的短期止血疗效比较，观察组的完全止血率及总有效率均明显高于对照组，差异均有统计学意义($P$ 均<0.05)。见表 1。

### 2.2　胃镜下溃疡愈合情况比较

治疗 4 周后胃镜下观察，观察组的痊愈率及总有效率分别为 89.36%、100%，均明显高于对照组，差异均有统计学意义($P$<0.05)。见表 2。

**表 1**　两组的短期止血疗效比较

| 组别 | 例数 | 完全止血/例(%) | 基本止血/例(%) | 未止血/例(%) | 总有效率 |
|---|---|---|---|---|---|
| 观察组 | 47 | 30(63.82)$^a$ | 17(36.18) | 0 | 100%$^a$ |
| 对照组 | 47 | 19(40.43) | 23(48.93) | 5(10.64%) | 89.36% |

注：与对照组比较，$^aP<0.05$

**表 2**　两组患者胃镜下溃疡愈合情况比较

| 组别 | 例数 | 痊愈/例(%) | 显效/例(%) | 有效/例(%) | 无效/例(%) | 总有效率 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 观察组 | 47 | 42(89.36)$^a$ | 3(6.38) | 2(4.26) | 0 | 100%$^a$ |
| 对照组 | 47 | 36(76.60) | 4(8.51) | 3(6.38) | 4(8.51%) | 91.49% |

注：与对照组比较，$^aP<0.05$

### 2.3　胃小凹和黏膜微血管形态改善情况比较

治疗前，放大内镜下观察到两组的溃疡附近胃小凹形态主要以 C 型、D 型及 E 型为主，治疗 4 周后观察发现，观察组的溃疡附近胃小凹形态主要为 A 型和 B 型为主，对照组的胃小凹基本形态改善，但 A 型和 B 型的总例数占比明显低于观察组，差异有统计学意义($P$<0.05)，见表 3。治疗前，两组的溃疡附近黏膜微血管形态主要以不规则微血管网和未见微血管网为主，治疗 4 周后观察组的黏膜微血管形态中规则微血管网占比明显高于对照组，差

异有统计学意义($P<0.05$)，见表 4。

2.4　再生黏膜组织学成熟度比较

治疗 4 周后，观察组的溃疡周边黏膜组织中胶原纤维沉积面积、Ⅰ型/Ⅲ型胶原蛋白比值、羟脯氨酸含量均显著高于对照组，差异均有统计学意义($P$ 均$<0.05$)。见表 5。

**表 3**　治疗 4 周后两组胃小凹基本形态分布/例

| 组别 | 例数 | A 型/例 | B 型/例 | C 型/例 | D 型/例 | E 型/例 | F 型/例 | A 型+B 型占比 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 观察组 | 47 | 18 | 11 | 9 | 7 | 2 | 0 | 61.70%[a] |
| 对照组 | 47 | 10 | 8 | 12 | 15 | 2 | 0 | 38.30% |

注：与对照组比较，[a]$P<0.05$

**表 4**　治疗 4 周后两组黏膜微血管形态分布/例(%)

| 组别 | 例数 | 未见微血管网 | 规则微血管网 | 不规则微血管网 | 粗大型微血管网 |
|---|---|---|---|---|---|
| 观察组 | 47 | 7(14.90) | 38(80.85)[a] | 1(2.13) | 1(2.13) |
| 对照组 | 47 | 10(21.28) | 28(59.57) | 4(8.51) | 5(10.64) |

注：与对照组比较，[a]$P<0.05$

**表 5**　治疗 4 周后两组患者再生黏膜组织学成熟度比较($\bar{x}\pm s$)

| 组别 | 例数 | 胶原纤维沉积面积 | Ⅰ型/Ⅲ型胶原蛋白比值 | 羟脯氨酸含量/mg·L$^{-1}$ |
|---|---|---|---|---|
| 观察组 | 47 | 220 671±865 56[a] | 0.41±0.11[a] | 2.60±0.98[a] |
| 对照组 | 47 | 116 234±595 57 | 0.25±0.09 | 1.71±0.75 |

注：与对照组比较，[a]$P<0.05$

## 3　讨论

胃溃疡主要是由于胃黏膜攻击因子和防御因子失调所致，其中较主要的攻击因子是胃酸。胃酸过度分泌会导致上消化道黏膜发生炎性反应、溃烂，严重时会损坏相关血管而引发出血。消化道溃疡好发部位在胃和十二指肠，溃疡部位穿破十二指肠动脉和胃左动脉时，可引起大量出血，甚至导致失血性休克，因而病情凶险，致死率高。目前，临床上对于胃溃疡出血的治疗主要包括对抗攻击因子，维持生命体征平稳，控制出血，并预防再出血。质子泵抑制剂作为临床上常用的抑酸药物，也是目前抑制胃酸分泌作用较强的一类药物，在临床使用中得到广泛认可。对于轻中度的胃溃疡出血患者，常规剂量的质子泵抑制剂即可达到较好的止血效果，胃镜检查前给予质子泵抑制剂可明显降低出血灶级别[12-13]。奥美拉唑是一种常用的质子泵抑制剂，能特异性作用于胃壁细胞质子泵所在部位，转化为亚酰胺，以二硫键与质子泵结合，抑制酶活性，阻断胃酸分泌，对基础胃酸和强刺激导致的胃酸均有很强的抑制作用。康复新液是一种生物制剂，主要成分为多元醇类、肽类以及氨基酸等，可促进血管新生、肉芽组织修复，改善坏死组织微循环，加速胃蛋白酶分解，抑制胃酸分泌，提高溃疡创面愈合质量[14]。有临床研究报道将两者联合使用取得了较好疗效[15]。

本研究从胃镜下超微结构变化、再生黏膜组织学成熟度等方面探讨了这两种药物联合使用对胃溃疡出血患者的临床疗效。有研究表明正常组织黏膜Ⅰ型/Ⅲ型胶原蛋白比值与修复效果直接相关[16]。胶原蛋白主要包含羟脯氨酸、甘氨酸、脯氨酸，而几乎所有羟脯氨酸均存在于胶原蛋白，约占13.4%，由此认为羟脯氨酸可作为胶原纤维沉积的定量指标[11]。本研究发现，艾司奥美拉唑与康复新液联合治疗的患者的止血时间明显短于艾司奥美拉唑单药治疗的患者，短期止血效果、溃疡愈合情况也均明显优于后者；治疗 4 周后放大内镜下观察到，联合用药的患者的胃小凹和黏膜微血管形态改善情况较单药治疗的患者更显著；两组的再生黏膜组织学成熟度相比较，发现治疗 4 周后联合用药的患者的再生黏膜胶原纤维沉积面积、Ⅰ型/Ⅲ型胶原蛋白比值、羟脯氨酸含量均显著高于艾司奥美拉唑单药治疗的患者。

综上所述，艾司奥美拉唑联合康复新液治疗胃溃疡出血患者，可显著提高再生黏膜组织成熟度，改善胃溃疡黏膜愈合质量，治疗胃溃疡出血的疗效

(下转第 427 页)

11 马小兰. 血清甲胎蛋白异质体和高尔基体蛋白 73 检测对肝癌诊断的价值[J]. 中西医结合肝病杂志，2017，27(6)：365-368.

12 王述莲，呼建民，何光伦，等. 血清肿瘤标志物联合血常规指标检测在原发性胞癌诊断中的应用研究[J]. 标记免疫分析与临床，2017，24(1)：4-7.

13 李红学，刘军杰，丁战玲，等. AFP 阳性与阴性小肝癌的超声造影定量分析参数对比研究[J]. 医学研究杂志，2017，46(1)：74-76.

14 Conte A，Pierantoni GM. Update on the regulation of HIPK1, HIPK2 and HIPK3 protein kinases by microRNAs [J]. Microrna，2018，7(3)：178-186.

15 Qian YY，Li K，Liu QY，et al. Long non-coding RNA PTENP1 interacts with miR-193a-3p to suppress cell migration and invasion through the PTEN pathway in hepatocellular carcinoma [J]. Oncotarget. 2017，8(64)：107859-107869.

(收稿日期：2019-07-09)
(本文编辑：林磊)

(上接第 408 页)

确切，临床上值得推广。本研究也存在不足：样本量较少，随访时间较短，未进一步随访观察胃溃疡出血的复发情况。今后将在临床研究中扩大样本量、延长随访时间，观察艾司奥美拉唑联合康复新液治疗是否可降低胃溃疡出血患者的复发率。

## 参 考 文 献

1 Cheng HC，Wu CT，Chen WY，et al. Risk factors determining the need for second-look endoscopy for peptic ulcer bleeding after endoscopic hemostasis and proton pump inhibitor infusion[J]. Endosc Int Open，2016，4(3)：E255-E262.

2 王璋，吴泉峰. 腹腔镜与开放式修补术治疗老年胃溃疡穿孔的临床疗效的比较[J]. 中南医学科学杂志，2016，44(1)：93-95.

3 史未名. 美洲大蠊的药用研究进展[J]. 中国民族民间医药，2012，21(3)：50-51.

4 罗廷顺，高孟婷，马芳芳，等. 美洲大蠊药理作用及临床应用研究进展[J]. 安徽农业科学，2012，40(10)：5933-5935.

5 中华消化杂志编委会. 消化性溃疡病诊断与治疗规范(2013 年，深圳)[J]. 中华消化杂志，2014，34(2)：73-76.

6 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 消化性溃疡中西医结合诊疗共识意见(2017)[J]. 中国中西医结合杂志，2018，26(2)：112-120.

7 李华伟，王立军，张英，等. 奥美拉唑联合铝碳酸镁治疗胃溃疡合并胃出血患者的临床效果及安全性评价[J]. 广西医科大学学报，2016，33( 6)：1050-1052.

8 陆再英，钟南山，谢毅，等. 内科学[M]. 7 版. 北京：人民卫生出版社，2008.

9 Takemoto T，Sasaki N，Tada M，et al. Evaluation of peptic ulcer healing with a highly magnifying endoscope：potential prognostic and therapeutic implications [J]. J Clin Gastroenterol，1991，13(Suppl 1)：S125-S128.

10 Yao K. The endoscopic diagnosis of early gastric cancer EJ3[J]. Ann Gastroenterol，2013，26(1)：11-22.

11 杨瑞琦，毛华，黄丽韫，等. 铝碳酸镁联合艾司奥美拉唑治疗胃溃疡黏膜愈合质量的临床研究[J]. 中华消化杂志，2017，37(1)：35-40.

12 黎碧云，谢根英，庄燕芬. 质子泵抑制剂治疗应激性溃疡疗效与安全性的系统评价[J]. 中国医院用药评价与分析，2014，14(12)：1093-1096.

13 唐旋. 奥美拉唑治疗消化性溃疡出血的疗效观察[J]. 临床医药文献杂志，2015，2(6)：1163-1164.

14 马晨飞. 康复新液联合泮托拉唑三联疗法治疗消化性溃疡的临床疗效[J]. 临床合理用药杂志，2016，9(21)：69-70.

15 杨健筌，李爽，郭文，等. 质子泵抑制剂联合康复新液对比质子泵抑制剂单药治疗反流性食管炎的 Meta 分析[J]. 中成药，2016，38(2)：265-271.

16 Bonin EA，Campos AC，Coelho JC，et al. Effect of pantoprazole administered subcutaneously on the healing of sutured gastric incisions in rats[J]. Eur Surg Res，2005，37(4)：250-256.

(收稿日期：2019-04-29)
(本文编辑：林磊)