

[文章编号] 1007-0893(2023)14-0019-04

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2023.14.006

奥美拉唑+克拉霉素+阿莫西林对胃溃疡患者 ET-1、HMGB1、MMP-9、ERK1/2、PGE2 水平的影响

张明丽 苏艺丹 李 超

(鹤壁市人民医院, 河南 鹤壁 458030)

[摘要] 目的: 研究奥美拉唑+克拉霉素+阿莫西林对胃溃疡患者内皮素-1 (ET-1)、高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1)、基质金属蛋白酶-9 (MMP-9)、细胞外信号调节激酶 (ERK1/2)、前列腺素 E2 (PGE2) 水平的影响。方法: 选取 2021 年 1 月至 2022 年 12 月于鹤壁市人民医院治疗的 78 例胃溃疡患者, 依据随机数字表法分为观察组、对照组, 各 39 例。对照组行奥美拉唑+阿莫西林治疗, 观察组行奥美拉唑+克拉霉素+阿莫西林治疗, 比较两组患者溃疡愈合情况、临床症状消失时间、治疗前后血清 ET-1、HMGB1、MMP-9、ERK1/2、PGE2 水平和不良反应。结果: 观察组患者溃疡愈合率为 97.44%, 高于对照组的 79.49%, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 观察组患者反酸、嗝气、腹胀、腹痛症状消失时间均短于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 观察组患者血清 ET-1、HMGB1、MMP-9 水平均低于对照组, 血清 ERK1/2、PGE2 水平均高于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 观察组患者总有效率高于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗期间, 两组患者均无明显不良反应。结论: 奥美拉唑+克拉霉素+阿莫西林治疗胃溃疡可提高溃疡愈合率, 缩短临床症状消失时间, 改善患者血清 ET-1、HMGB1、MMP-9、ERK1/2、PGE2 水平, 且无明显不良反应。

[关键词] 胃溃疡; 奥美拉唑; 克拉霉素; 阿莫西林

[中图分类号] R 573 [文献标识码] B

Effects of Omeprazole + Clarithromycin + Amoxicillin on Levels of ET-1, HMGB1, MMP-9, ERK1/2 and PGE2 in Patients with Gastric Ulcer

ZHANG Mingli, SU Yidan, LI Chao

(The People's Hospital of Hebi, Henan Hebi 458030)

[Abstract] **Objective** To investigate the effects of omeprazole + clarithromycin + amoxicillin on levels of endothelin-1 (ET-1), high mobility group protein B1 (HMGB1), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), extracellular signal-regulated kinase (ERK1/2) and prostaglandin E2 (PGE2) in patients with gastric ulcer. **Methods** 78 patients with gastric ulcer treated in The People's Hospital of Hebi from January 2021 to December 2022 were selected and divided into an observation group and a control group according to random number table method, with 39 cases in each group. The control group was treated with omeprazole + amoxicillin, and the observation group was treated with omeprazole + clarithromycin + amoxicillin. The ulcer healing status, the time for clinical symptoms to disappear, the serum levels of ET-1, HMGB1, MMP-9, ERK1/2 and PGE2 before and after treatment, and the adverse reactions were compared between the two groups. **Results** The ulcer healing rate of the observation group was 97.44%, higher than 79.49% of the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The disappearance time of acid reflux, belching, abdominal distension and abdominal pain in the observation group was shorter than that in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the levels of serum ET-1, HMGB1 and MMP-9 in the observation group were lower than those in the control group, and the levels of serum ERK1/2 and PGE2 were higher than those in the control group, with statistical significance ($P < 0.05$). The total effective rate of the observation group was higher than that of the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). During treatment, there were no obvious adverse reactions in both groups. **Conclusion** The treatment of gastric ulcer with omeprazole + clarithromycin + amoxicillin can improve the healing rate of ulcer, shorten the time of disappearance of clinical symptoms, and improve the levels of serum ET-1, HMGB1, MMP-9, ERK1/2 and PGE2 without adverse reactions.

[Keywords] Gastric ulcer; Omeprazole; Clarithromycin; Amoxicillin

[收稿日期] 2023 - 05 - 23

[作者简介] 张明丽, 女, 主治医师, 主要研究方向是消化血液。

胃溃疡是以食欲减退、恶心反酸及上腹部疼痛为主要症状的胃部溃疡性疾病，因该病患者多存在幽门螺杆菌(helicobacter pylori, Hp)感染，临床治愈困难，若治疗不当，病情可反复发作，持续进展，部分患者甚至存在发生胃癌的风险^[1]。对于胃溃疡，单一药物常难以彻底清除Hp，促进溃疡面愈合，改善症状，故临床常联用多种药物，以达到综合治疗的目的^[2]。研究发现，内皮素-1(endothelin-1, ET-1)、高迁移率族蛋白B1(high mobility group protein B1, HMGB1)、基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)、细胞外信号调节激酶(extracellular regulated kinase, ERK1/2)、前列腺素E2(prostaglandin E2, PGE2)等在胃溃疡发病及进展中具有重要作用，检测其血清水平对于明确胃溃疡严重程度，评价疗效具有重要价值^[3]。目前，联合使用奥美拉唑、克拉霉素、阿莫西林是胃溃疡临床治疗的常用方案，但临床尚无其对胃溃疡患者ET-1等上述物质血清水平影响的研究。本研究以奥美拉唑+克拉霉素+阿莫西林治疗胃溃疡，以探究其对血清ET-1、HMGB1、MMP-9、ERK1/2、PGE2水平的影响，具体如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2021年1月至2022年12月于鹤壁市人民医院治疗的78例胃溃疡患者，依据随机数字表法分为观察组、对照组，各39例。两组患者性别、年龄、病程等一般资料比较，差异均无统计学意义($P > 0.05$)，具有可比性，见表1。

表1 两组患者基线资料比较 (n=39)

组别	性别/例		年龄	病程	Hp感染/例	
	男	女	$\bar{x} \pm s$, 岁	$\bar{x} \pm s$, 年	是	否
对照组	22	17	48.26 ± 5.13	2.80 ± 0.28	28	11
观察组	19	20	48.32 ± 5.19	2.86 ± 0.33	24	15

注: Hp—幽门螺杆菌。

1.2 病例选择

1.2.1 纳入标准 (1)符合《中华胃肠病学》中胃溃疡诊断标准^[4]；(2)患者知情同意。

1.2.2 排除标准 (1)本研究药物过敏；(2)合并胃出血、胃穿孔、胃癌等胃部病变；(3)合并感染性疾病；(4)肝肾功能异常；(5)依从性差；(6)妊娠期、哺乳期女性。

1.3 方法

1.3.1 对照组 行奥美拉唑+阿莫西林治疗。奥美拉唑肠溶胶囊(河南羚锐制药股份有限公司, 国药准字H20059988)2次·d⁻¹, 20mg·次⁻¹, 早晚餐前空腹口服；阿莫西林胶囊(石药集团中诺药业有限公司, 国药准字

H13021770)2次·d⁻¹, 1g·次⁻¹, 早晚餐后口服。共治疗4周。

1.3.2 观察组 行奥美拉唑+克拉霉素+阿莫西林治疗。奥美拉唑、阿莫西林用法同对照组。克拉霉素片(上海雅培制药有限公司, 国药准字H20033044)2次·d⁻¹, 250mg·次⁻¹, 早晚餐后口服。共治疗4周。

1.4 观察指标

(1)观察两组患者治疗后溃疡愈合情况，溃疡愈合情况依据内窥镜检查结果进行评价；(2)比较两组患者反酸、嗝气、腹胀、腹痛症状消失时间；(3)比较两组患者治疗前后血清ET-1、HMGB1、MMP-9、ERK1/2、PGE2水平，以酶联免疫吸附试验检测，检测严格按照试剂盒说明书进行；(4)比较两组患者不良反应。

1.5 疗效评价标准

疗效评价标准参考《中华胃肠病学》中相关标准^[4]制定。痊愈：胃部溃疡面完全愈合，有瘢痕形成，临床症状完全消失；显效：胃部溃疡面完全愈合，有瘢痕形成，临床症状基本消失；有效：胃部溃疡面愈合大于等于原溃疡面1/2但未及显效标准，部分区域瘢痕形成，临床症状部分消失；无效：胃部溃疡面愈合小于原溃疡面1/2或未愈合，临床症状未见消失或加重。总有效率=(痊愈+显效+有效)/总例数×100%。

1.6 统计学方法

采用SPSS 19.0软件进行数据处理，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用t检验，计数资料用百分比表示，采用 χ^2 检验， $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者溃疡愈合情况比较

观察组患者溃疡愈合率为97.44%(38/39)，高于对照组的79.49%(31/39)，差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 两组患者临床症状消失时间比较

观察组患者反酸、嗝气、腹胀、腹痛症状消失时间均短于对照组，差异具有统计学意义($P < 0.05$)，见表2。

表2 两组患者临床症状消失时间比较 (n=39, $\bar{x} \pm s$, d)

组别	反酸	嗝气	腹胀	腹痛
对照组	2.81 ± 0.31	3.62 ± 0.39	6.95 ± 0.72	3.60 ± 0.39
观察组	2.58 ± 0.28 ^a	3.35 ± 0.35 ^a	6.41 ± 0.67 ^a	3.32 ± 0.36 ^a

注: 与对照组比较, ^a $P < 0.05$ 。

2.3 两组患者治疗前后血清ET-1、HMGB1、MMP-9、ERK1/2、PGE2水平比较

治疗后，两组患者血清ET-1、HMGB1、MMP-9水平均降低，血清ERK1/2、PGE2水平均升高，且观察组患者血清ET-1、HMGB1、MMP-9水平均低于对照组，

血清 ERK1/2、PGE2 水平均高于对照组，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 3。

表 3 两组患者治疗前后血清 ET-1、HMGB1、MMP-9、ERK1/2、PGE2 水平比较 ($n = 39, \bar{x} \pm s$)

组别	时间	ET-1/ng · L ⁻¹	HMGB1/μg · L ⁻¹	MMP-9/g · L ⁻¹	ERK1/2/pg · mL ⁻¹	PGE2/g · L ⁻¹
对照组	治疗前	90.58 ± 9.31	4.91 ± 0.52	114.65 ± 14.24	24.20 ± 2.78	12.21 ± 1.49
	治疗后	55.26 ± 5.88 ^b	1.84 ± 0.22 ^b	64.81 ± 6.74 ^b	31.61 ± 3.32 ^b	27.79 ± 2.91 ^b
观察组	治疗前	90.63 ± 9.33	4.93 ± 0.54	117.09 ± 14.27	24.16 ± 2.75	12.15 ± 1.47
	治疗后	51.37 ± 5.46 ^{bc}	1.71 ± 0.20 ^{bc}	60.29 ± 6.37 ^{bc}	34.28 ± 3.74 ^{bc}	30.18 ± 3.36 ^{bc}

注：ET-1 一内皮素-1；HMGB1 一高迁移率族蛋白 B1；MMP-9 一基质金属蛋白酶-9；ERK1/2 一细胞外信号调节激酶；PGE2 一前列腺素 E2。

与同组治疗前比较，^b $P < 0.05$ ；与对照组治疗后比较，^c $P < 0.05$ 。

2.4 两组患者临床疗效比较

观察组患者总有效率高于对照组，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 4。

表 4 两组患者临床疗效比较 [$n = 39, n(\%)$]

组别	痊愈	显效	有效	无效	总有效
对照组	12(30.77)	10(25.64)	9(23.08)	8(20.51)	31(79.49)
观察组	20(51.28)	13(33.33)	5(12.82)	1(2.56)	38(97.44) ^d

注：与对照组比较，^d $P < 0.05$ 。

2.5 两组患者不良反应情况比较

治疗期间，两组患者均无明显不良反应。

3 讨论

胃溃疡是胃黏膜保护机制和损伤机制失衡导致的溃疡性疾病，清除胃黏膜损伤因素，保护胃黏膜，纠正胃黏膜保护机制和损伤机制失衡是胃溃疡临床治疗的关键^[5]。Hp 感染、胃酸分泌增多为胃黏膜损伤的重要发病机制，故临床治疗过程中常加入抑制 Hp 及抗胃酸药物，以根除 Hp，改善症状，促进患者康复^[6]。

本研究中，观察组患者溃疡愈合率、总有效率高于对照组，反酸、嗝气、腹胀、腹痛症状消失时间均短于对照组 ($P < 0.05$)，说明本研究三联疗法可促进胃溃疡患者胃部溃疡面愈合，缩短临床症状消失时间，提高疗效。作为质子泵抑制剂，奥美拉唑对胃壁细胞质子泵具有特异性抑制作用，可抑制胃酸分泌，保护胃黏膜。低氢离子浓度指数 (pondus hydrogenii, pH) 是 Hp 增殖的重要条件，且该条件下抗菌药物难以正常发挥作用。奥美拉唑可以提高胃部 pH，抑制 Hp 增殖，提高抗菌药物对 Hp 的根除能力^[7]。克拉霉素可经干预细菌正常合成蛋白质发挥对细菌的杀灭能力，且在酸性环境中具有较高的稳定性，半衰期长，作用持久，可有效清除 Hp^[8]。阿莫西林可干预细菌正常合成细胞壁，抑制细菌正常生长及增殖。阿莫西林具有较强的抗菌活性，可在奥美拉唑的协同下发挥对 Hp 较强的清除作用^[9]。

本研究显示治疗后，观察组患者血清 ET-1、HMGB1、

MMP-9 水平均低于对照组，血清 ERK1/2、PGE2 水平均高于对照组，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。说明本研究三联疗法可有效改善胃溃疡患者血清 ET-1、HMGB1、MMP-9、ERK1/2、PGE2 水平。ET-1 为生物活性肽，对于血管扩张具有调节作用。高水平 ET-1 可促进胃部血管收缩，致使胃黏膜缺血缺氧，甚至出现酸中毒，进而导致溃疡形成，而溃疡形成又可促进 ET-1 分泌，从而形成恶性循环^[10]。HMGB1 可导致炎症反应，促进释放致炎因子，引发并加重胃黏膜损伤^[11]。MMP-9 为分泌于胃上皮细胞等多种细胞的基质金属蛋白酶，在胃溃疡等炎症性及退行性病变中广泛存在。MMP-9 不但可促进胃黏膜细胞外基质降解及重塑，还可经诱导炎症细胞聚集于胃黏膜，导致胃黏膜炎症损伤并推动病情进展^[12]。ERK1/2 可经参与胃黏膜细胞转录因子磷酸化进程及基因表达，诱导胃黏膜细胞增殖、分化及生长，促进胃黏膜修复^[13]。PGE2 为胃黏膜保护因子，可经诱导胃黏膜上皮细胞增殖、产生碳酸氢根及黏液、调节合成蛋白、改善局部血供维持胃黏膜正常功能并促进其修复^[14]。PGE2 还可经抑制分泌胃酸发挥对胃黏膜的保护作用^[11]。本研究三联疗法可抑制细菌增殖等因素导致的炎症反应，保护胃黏膜，在抑制 ET-1、HMGB1、MMP-9 生成的同时促进产生 ERK1/2、PGE2，发挥对上述物质的调节作用。

综上所述，奥美拉唑+克拉霉素+阿莫西林治疗胃溃疡可提高溃疡愈合率，缩短临床症状消失时间，改善患者血清 ET-1、HMGB1、MMP-9、ERK1/2、PGE2 水平，且无明显不良反应。

[参考文献]

- [1] 于子涵, 陈凌, 肖静, 等. 四联药物方案治疗胃溃疡的临床疗效和安全性研究[J]. 实用药物与临床, 2019, 22(2): 159-161.
- [2] 王春蓉, 吴孟杰, 李静. 奥美拉唑联合血凝酶治疗胃溃疡伴上消化道出血[J]. 长春中医药大学学报, 2022, 38(6): 683-686.

- [3] 刘曼, 陈棒, 王丹. 胃微生态与胃溃疡关系的研究进展 [J]. 中国实验诊断学, 2022, 26 (8): 1244-1247.
- [4] 萧树东, 许国铭. 中华胃肠病学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 351-352.
- [5] 徐丽丹. 康复新液联合四联疗法治疗胃溃疡患者的效果及对胃黏膜损伤的影响 [J]. 中国医学创新, 2022, 19 (31): 155-159.
- [6] 窦阳旭, 张鹏飞. 兰索拉唑与法莫替丁三联疗法治疗胃溃疡疗效对比 [J]. 中国烧伤创疡杂志, 2022, 34 (1): 67-70.
- [7] 陈涛, 陈一鹏. 酪酸梭菌二联活菌散联合奥美拉唑四联治疗老年胃溃疡的效果及对胃黏膜形态、肠道菌群的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2022, 42 (13): 3181-3184.
- [8] 季科, 薛育政, 吴铁龙, 等. 铋剂四联法联合柴胡疏肝散治疗胃溃疡的效果分析 [J]. 湖南师范大学学报 (医学版), 2021, 18 (6): 55-58.
- [9] 王聪. 四联疗法对不同 CYP2C19 型幽门螺杆菌相关性胃溃疡患者基质金属蛋白酶和金属蛋白酶组织抑制剂 1 表达的影响 [J]. 中国药物与临床, 2022, 22 (3): 208-211.
- [10] 王春莹, 焦婕英, 刘静静, 等. 康复新液联合埃索美拉唑对胃溃疡患者血清 TGF- β 1、ET-1、EGFR、ERK1/2 水平的影响 [J]. 世界临床药物, 2020, 41 (4): 288-295.
- [11] 张华锋, 王婷婷, 张连贵. 安胃疡胶囊联合替普瑞酮治疗胃溃疡的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2020, 35 (2): 295-299.
- [12] 王娅菲, 耿天祥, 陈林林, 等. 磷酸铝凝胶联合兰索拉唑治疗胃溃疡临床疗效 [J]. 深圳中西医结合杂志, 2023, 33 (2): 100-103.
- [13] 刘彤, 李丽, 王海丽, 等. 应激性胃溃疡相关信号通路的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31 (10): 114-118, 142.
- [14] 聂颖. 自拟清胃疏肝方联合西医常规治疗胃溃疡伴 Hp 感染的疗效观察及对血清 EGF、PGE2 水平的影响 [J]. 中国中医药科技, 2022, 29 (6): 942-946.

[文章编号] 1007-0893(2023)14-0022-04

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2023.14.007

福建省石狮地区 17 484 例育龄夫妇 地中海贫血基因检测结果分析

邱晓蔚¹ 庄建龙² 庄倩梅² 何卫东¹

(1. 石狮市妇幼保健院, 福建 石狮 362700; 2. 泉州市妇幼保健院·儿童医院, 福建 泉州 362000)

[摘要] 目的: 调查福建省石狮地区育龄夫妇地中海贫血基因携带率及基因突变类型, 初步明确该地区的地中海贫血流行情况, 为优生优育提供参考和指导。方法: 收集 2017 年 7 月至 2022 年 12 月福建省石狮地区 17 484 例育龄夫妇的血样进行检测; 夫妇双方均进行血细胞分析, 只要有一方平均红细胞体积 (MCV) < 80 fL 或 (和) 平均红细胞血红蛋白含量 (MCH) < 27 pg, 即可判断为初筛阳性; 夫妇双方均进行血红蛋白 (Hb) 电泳检测, 夫妇双方 Hb 电泳结果均为阳性时 (HbA₂ ≤ 2.5% 或 HbA₂ ≥ 3.5% 或出现其他异常 Hb 带), 采用跨越断裂点聚合酶链式反应 (Gap-PCR) 及反向斑点杂交 (RDB) 技术对夫妇双方进行地中海贫血基因检测。结果: 17 484 例育龄夫妇中, 初筛阳性的共有 2402 例, 初筛阳性率为 13.74%; 夫妇双方 Hb 电泳均为阳性的共有 436 例, 基因检测后有 125 例确诊为地中海贫血, 确诊率为 28.67%; 检出 α -地中海贫血 86 例, 检出率 68.80%; 检出 β -地中海贫血 37 例, 检出率 29.60%; 检出 $\alpha\beta$ -复合地中海贫血 2 例, 检出率为 1.60%; 检出 α -地中海贫血同型携带的高风险夫妇 12 例 (6 对), 检出率为 2.75%。结论: 石狮地区育龄夫妇地中海贫血的分布以 α -地中海贫血为主, 基因突变类型以 --^{SEA}/ $\alpha\alpha$ 为主; β -地中海贫血基因突变类型以 CD41-42/N 和 IVS-II-654/N 为主; 夫妇同型携带高风险主要存在于 α -地中海贫血中; 需继续开展做好地中海贫血基因检测工作, 进一步跟踪分析地中海贫血流行情况, 有效预防地中海贫血的发生, 减少出生缺陷。

[关键词] 地中海贫血; 育龄夫妇; 基因检测; 石狮地区**[中图分类号]** R 556.6⁺1 **[文献标识码]** B**[收稿日期]** 2023-05-19**[作者简介]** 邱晓蔚, 女, 主管技师, 主要从事临床医学检验工作。