【临床研究】

注射用艾普拉唑钠治疗消化性溃疡合并上消化道出血的有效性及安全性评价

刘志强[1]，梁 毅[2]，曾德利[3]
（1. 琼海市人民医院肿瘤内科，海南琼海 571400；2. 琼海市人民医院消化内科，海南琼海 571400；
3. 琼海市人民医院全科医学科，海南琼海 571400）

摘要：目的 研究注射用艾普拉唑钠治疗消化性溃疡合并上消化道出血的有效性及安全性。**方法** 前瞻性纳入琼海市人民医院消化内科自 2018 年 6 月至 2020 年 6 月收治的 160 例消化性溃疡合并消化道出血患者，根据随机数表法分为对照组及观察组各 80 例，分别静脉注射奥美拉唑钠和艾普拉唑钠。观察两组患者治疗后 72 h 有效止血率，观察治疗期间因消化道出血而行输血治疗的患者比例及改行内镜或手术治疗的患者比例，评价两组药物治疗的安全性。**结果** 观察组 72 h 有效止血率为 93.75%，对照组为 92.50%，两组差异无统计学意义（$P > 0.05$）。观察组及对照组的低危亚组有效止血率分别为 94.87% 及 94.59%，高危亚组有效止血率分别为 92.68% 及 90.69%，组间差异均无统计学意义（$P > 0.05$）。治疗期间，观察组和对照组均有 1 例高危患者改行内镜下止血治疗；两组治疗后 1 周内均未有再出血发生。观察组有 5 例患者（6.25%）进行输血治疗，对照组 3 例患者（3.75%）进行输血治疗，两组间差异无统计学意义（$P > 0.05$）。观察组治疗安全性总体情况发生率为 5.00%，低于对照组的 15.00%，差异有统计学意义（$P < 0.05$）。**结论** 注射用艾普拉唑钠治疗疗效理想，且安全性较好，是临床治疗消化性溃疡合并出血患者的理想药物，适合临床推广使用。

关键词：艾普拉唑钠；奥美拉唑钠；静脉注射；消化性溃疡；消化道出血
中图分类号：R573 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2022）01-0026-06
DOI：10.13683/j.wph.2022.01.006

Efficacy and safety of laprazole sodium for injection in the treatment of peptic ulcer with upper gastrointestinal bleeding

LIU Zhiqiang[1], LIANG Yi[2], ZENG Deli[3]
（*1. Department of Oncology, Qionghai People's Hospital, Qionghai 571400, Hainan Province, China;*
2. Department of Gastrology, Qionghai People's Hospital, Qionghai 571400, Hainan Province, China;
3. Department of General Practice, Qionghai People's Hospital, Qionghai 571400, Hainan Province, China）

Abstract: ***Objective*** To investigate the efficacy and safety of laprazole sodium for injection in the treatment of peptic ulcer with upper gastrointestinal bleeding. ***Methods*** 160 Patients with peptic ulcer complicated with gastrointestinal bleeding admitted to the Medical Oncology of Qionghai People's Hospital from June 2018 to June 2020 were prospectively enrolled and randomly divided into control group and observation group with 80 patients each. The control group was treated with omeprazole sodium for injection and the observation group was treated with laprazole sodium for injection. The effective hemostasis rate of the two groups was observed 72 h after treatment. The proportion of patients undergoing blood transfusion and endoscopic or surgical treatment for gastrointestinal bleeding during the treatment period were observed. The safety of the two groups was evaluated. ***Results*** The effective hemostasis rate at 72 h was 93.75% in the observation group and

收稿日期：2020-12-10；**修回日期：**2021-09-24
作者简介：刘志强，副主任医师，研究方向：胃溃疡或十二指肠溃疡疾病诊治。
基金项目：海南省重点研发计划项目（ZDYF2018265）

92.50% in the control group, and there was no significant difference between the two groups ($P>0.05$). The effective hemostatic rates of the low-risk subgroup were 94.87% and 94.59% in the observation group and the control group, and the effective hemostatic rates of the high-risk subgroup were 92.68% and 90.69%, respectively, with no statistical significance between the two groups ($P>0.05$). During the treatment, 1 high-risk patient in both the observation group and the control group changed to endoscopic hemostasis; There was no recurrence of bleeding in both groups within 1 week after treatment. There were 5 patients (6.25%) in the observation group receiving blood transfusion, and 3 patients (3.75%) in the control group receiving blood transfusion, and there was no statistical significance between the two groups ($P>0.05$). The overall incidence of treatment safety in the observation group was 5.00%, lower than that in the control group (15.00%), and the difference was statistically significant ($P<0.05$). ***Conclusion*** Eprazole sodium for injection is an ideal drug for the treatment of peptic ulcer complicated with bleeding, which is suitable for clinical application.

Key words: laprazole sodium; omeprazle sodium; intravenous injection; peptic ulcer; gastrointestinal hemorrhage

急性非静脉曲张性上消化道出血（acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding，ANVUGIB）是临床最常见的急危重症之一，多由上消化道病变所致，并以消化性溃疡最为常见[1-2]。治疗消化性溃疡合并消化道出血的重要措施是抑制胃酸分泌。质子泵抑制剂（proton pump inhibitors，PPI）是目前临床常用的胃酸分泌抑制剂，奥美拉唑、兰索拉唑、泮托拉唑、雷贝拉唑等均为 PPI 类药物。其中奥美拉唑是第一代 PPI，临床应用历史悠久，其治疗消化性溃疡的疗效已得到临床认可。艾普拉唑是第 3 代 PPI 药物，属于苯并咪唑类，其抑制胃酸的作用机制与奥美拉唑相似。目前静脉使用奥美拉唑已成为临床治疗消化道溃疡出血的标准方案，但由于该药主要由细胞色素 P450 家族成员 2C19（CYP2C19）酶代谢，且因该酶存在基因多态性，影响了该药疗效，而艾普拉唑较少经 CYP2C19 代谢，疗效不受 CYP2C19 基因多态性影响[3]。目前艾普拉唑钠口服制剂（肠溶片）已被用于临床治疗消化性溃疡，但其静脉制剂作为新型药物，临床静脉注射的应用效果研究较少。本研究通过静脉使用奥美拉唑及艾普拉唑，对比分析了两者对消化性溃疡出血的治疗效果，以评价注射用艾普拉唑的临床疗效和安全性。

1 资料与方法

1.1 研究对象

纳入我院消化科 2018 年 6 月至 2020 年 6 月收治的 160 例消化性溃疡合并消化道出血患者。按随机数表法分为对照组（n = 80）及观察组（n = 80）两组。

纳入标准：①年龄 18 ～ 75 岁。② 24 h 内出现呕血、黑便或者便血等消化道出血症状。③临床明确消化道溃疡合并消化道出血诊断。④经内镜确诊溃疡出血。⑤患者知晓治疗及研究内容，并签署知情同意书。本研究经琼海市人民医院伦理委员会批准（批准号：201802-02）。

排除标准：①出血过多致失血性休克或需手术治疗。②出血诱因非溃疡性。③溃疡病理提示恶性病变。④既往有胃肠手术史。⑤合并血液系统疾病，凝血功能异常者。⑥妊娠期或哺乳期妇女。⑦对相关药物过敏或同期使用对治疗效果有影响的药物，如止血药物、抗凝药物等。⑧合并严重肝、肾功能或心、肺功能异常者。两组患者临床资料相比差异无统计学意义（P > 0.05），具可比性，详见表 1。

1.2 方法

1.2.1 纳入病例样本量计算

采用样本量估算公式计算样本量，设定 α = 0.05，β = 0.1，检验效能取 0.9，计算得出 N = 132.41，即实际所需样本量最少应为 133 例。

$$N=\left[\frac{(Z_{\alpha/2}+Z_{\beta})\sigma}{\delta}\right]^2(Q_1^{-1}+Q_2^{-1})$$

$Z_{\alpha/2}$、Z_{β} 为标准正态分布的双、单侧临界值；σ 为两总体合并标准差；δ 为两总体均数差值；Q_1、Q_2 为样本比例。

表 1 两组患者一般临床资料比较（单位：例）

Table 1 Comparison of baseline characteristics between the two groups (Unit: case)

资料		观察组（n=80）	对照组（n=80）	t/χ^2/Z值	P值
年龄/岁		41.83±14.62	42.05±14.27	0.096	0.923
性别	男/女	61/19	58/22	0.295	0.586
溃疡类型	胃/十二指肠/复合型	11/60/9	10/62/8	0.139	0.932
	胃溃疡	7	9	0.277	0.598
相关病史	十二指肠溃疡	16	17	0.038	0.845
	消化道出血	12	11	0.050	0.821
出血程度	轻/中/重	58/19/3	61/17/2	0.386	0.824
Forrest分级	Ia-IIb/IIc-III	39/41	37/43	0.100	0.751
	HP阳性	63	65	0.156	0.692

1.2.2 给药方法

观察组：注射用艾普拉唑钠（规格：10 mg，生产批号：20171181，丽珠集团丽珠制药厂）予患者静脉滴注，一日 1 次，每次 10 mg，首剂量加倍，疗程 3 d。模拟药：0.9% 注射用氯化钠溶液，一日 1 次，每次 100 ml。注射用艾普拉唑钠与模拟药间隔 12 h 交替使用。

对照组：注射用奥美拉唑钠（规格：40 mg，生产批号：17651792，阿斯利康制药有限公司）予患者静脉滴注，一日 2 次，每次 40 mg，疗程 3 d。模拟药：0.9% 注射用氯化钠溶液 100 ml，首剂予一次性使用。

两组患者静脉给药 3 d，治疗完毕后进入开放治疗阶段，开放治疗期为 D4 ～ D30，期间两组患者均予以口服艾普拉唑肠溶片（规格：5 mg，生产批号：201709254，丽珠集团丽珠制药厂），一日 1 次，每次 10 mg。幽门螺旋杆菌（*Helicobacter pylori*，HP）阳性患者在 D8 起同时口服克拉霉素胶囊（规格：0.25 g，批号：国药准字 H20083442，江苏福邦药业有限公司），一日 2 次，每次 0.50 g；阿莫西林胶囊（规格：0.25 g，生产批号：201738813，上海信谊万象药业股份有限公司），一日 2 次，每次 0.10 g。两组患者在治疗期间基础治疗方案如静脉补充维生素制剂等均相同，治疗同期不使用其他可能对治疗效果有影响的药物，如抑酸药、止血药物、抗凝药物等。

1.3 观察指标

主要疗效指标为 72 h 有效止血率。根据 Forrest 分级，将两组患者分别分为高危组（Ia-IIb）和低危组（IIc-III）两个亚组，观察比较两组不同亚组间 72 h 有效止血率，成功止血或再次出血诊断参考《急性非静脉曲张性上消化道出血诊治指南（2018 年，杭州）》中相关诊断标准[1]。

次要疗效指标：①输血率，统计治疗期间两组因消化道出血而行输血治疗的患者比例。②再出血率，根据临床症状及相关检查评估两组治疗后再出血情况发生比例。③改用其他治疗发生率，观察比较两组治疗后，因再出血而改行内镜或手术治疗的患者比例。

药物安全性评价指标：比较两组患者用药 1 周后白细胞（white blood cell，WBC）计数降低。谷丙转氨酶（alanine aminotransferase，ALT）/ 谷草转氨酶（aspartate aminotransferase，AST）升高，碱性磷酸酶（alkaline phosphatase，ALP）升高，腹部不适（腹胀、腹痛、腹泻等），γ- 谷氨酰转肽酶（γ-glutamyl transpeptidase，γ-GT）升高，总胆汁酸（total bile acid，TBA）升高及心电图异常（室性期前收缩、I 度房室传导阻滞）等发生率。

1.4 统计学方法

采用 SPSS24.0 统计软件，计量资料采用（$\bar{x}\pm s$）表示，组间比较采用 t 检验；计数资料以 n(%) 表示，

组间比较采用 χ^2 检验；出血程度作为等级计数资料采用秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 主要疗效指标比较

观察组有效止血 75 例 (93.75%)，对照组有效止血 74 例 (92.50%)，两组总有效止血率差异无明显统计学意义 ($P > 0.05$)。观察组和对照组的低危亚组有效止血率分别为 94.87% 和 94.59%，高危亚组有效止血率分别为 92.68% 及 90.69%，组间差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)，详见表 2。

表 2 两组患者治疗后 72 h 有效止血率比较 [n(%)]

Table 2 Comparison of effective hemostasis rate between the two groups 72 h after treatment [n(%)]

组别		例数	有效止血		总止血率
			是	否	
观察组 (n=80)	低危组	39	37(94.87)	2(5.13)	75(93.75)
	高危组	41	38(92.68)	3(7.31)	
对照组 (n=80)	低危组	37	35(94.59)	2(5.41)	74(92.50)
	高危组	43	39(90.69)	4(9.30)	
χ^2值					0.976
P值					0.754

2.2 次要疗效指标比较

治疗期间，观察组和对照组各有 1 例高危患者改行内镜下止血治疗。观察组有 5 例患者 (6.25%) 进行输血治疗，对照组有 3 例患者 (3.75%) 进行输血治疗，组间差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.131$，$P = 0.716$)。两组患者治疗后 1 周内均未有再出血情况发生。

2.3 药物安全性评价

治疗期间，观察组 WBC 降低；ALT/AST 升高、ALP 升高、腹部不适、γ-GT 升高、心电图异常及 TBA 升高等发生率与对照组比较，差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)；但对照组总发生率为 15.00%，明显高于观察组的 5.00%，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，详见表 3。

3 讨论

消化性溃疡好发于胃及十二指肠，主要由胃酸及胃蛋白酶自我消化所致，发病多与 HP 感染和非甾体药物的使用有关 [4]。而消化道出血的最常见病因之一是消化性溃疡，发生率为 20% ～ 25%[5]。消化道出血的临床表现不一，根据出血位置、严重程度、出血量不同，常有呕血、黑便、便血等表现，出血较为严重的患者可能因低血容量导致休克甚至死亡 [6]。随着内镜技术的发展和临床药物的不断研发，消化道溃疡合并出血的治疗效果已得到极大改善 [7]。

胃酸与胃蛋白酶的升高均可导致消化性溃疡的发生，胃蛋白酶依赖胃酸而存在，故胃酸是胃溃疡发生发展的最重要因素之一。抑酸治疗在消化性溃疡治疗中极为重要，其根本原理是抑制胃酸分泌使胃内 pH 值升高，从而抑制胃蛋白酶的活性以促进胃内血栓形成达到止血效果 [8]。PPI 是目前抑酸效果最强的药物，主要通过抑制 H^+/K^+-ATP 酶活力来达到抑制胃酸分泌的目的 [9]。艾普拉唑作为新型第 3 代 PPI，相较于第一代 PPI，其半衰期更长，抑酸作用更快速且更持久 [9]。研究证实艾普拉唑在人体内代谢不受 CYP2C19 基因多态性影响，其单药或联合抗生素用药临床治疗消化性溃疡效果较优，在同等药效下其给药剂量更小，安全性更高 [10]。药效学研

表 3 两组药物治疗安全性评价 [n(%)]

Table 3 Safety evaluation of drug therapy in two groups [n(%)]

组别	WBC降低	ALT/AST升高	ALP升高	腹部不适	γ-GT升高	心电图异常	TBA升高	总发生率
观察组(n=80)	1(1.25)	2(2.50)	1(1.25)	0	0	0	0	4(5.00)
对照组(n=80)	4(5.00)	4(5.00)	0	1(1.25)	1(1.25)	1(1.25)	1(1.25)	12(15.00)
χ^2/Fisher值	0.825	0.173	–	–	0.506	–	–	4.444
P值	0.363	0.677	1	1	0.476	1	1	0.035

究表明，艾普拉唑肠溶片口服后可选择性作用于胃内壁细胞，转化为次磺酚胺活性代谢物，通过共价结合作用不可逆地抑制 H^+/K^+-ATP 酶，发挥抑酸作用[11]。研究证实艾普拉唑抑酸效果较奥美拉唑强，与其他 PPI 对消化性溃疡愈合率无明显差异，且不良反应发生率更低。近年大量临床研究证实，艾普拉唑治疗胃食管反流患者，患者基础胃酸分泌降低，食管炎性反应及临床症状得到明显改善[12]。艾普拉唑治疗胃十二指肠溃疡，实验组 4 周溃疡愈合率明显升高，不良反应较轻[13]。艾普拉唑肠溶片联合左氧氟沙星和克拉霉素片治疗老年消化性溃疡，临床疗效较好，可显著升高血管生长因子水平，抑制炎性因子，减少不良反应发生率[14]。目前已被广泛用于临床反流性食管炎及十二指肠溃疡治疗。

注射用艾普拉唑钠于 2017 年获批上市，近来索宝军等[15]研究将注射用艾普拉唑钠用于治疗消化性溃疡出血，显示其疗效与注射用奥美拉唑钠相似，且药用次数、剂量更少。季峰等[16]将注射用艾普拉唑钠用于预防消化性溃疡再出血的应用研究，对照发现间歇性静脉滴注艾普拉唑钠与大剂量、持续静脉滴注艾司奥美拉唑钠的疗效及安全性相似，但前者用量更少，给药方式更便捷。束颖[17]研究发现，采用注射用艾普拉唑钠治疗消化性溃疡出血较奥美拉唑钠治疗效果更佳，更有利于抑制胃酸分泌，提高血清血管内皮生长因子和表皮生长因子水平，促进创面黏膜修复。

本研究探究了注射用艾普拉唑钠治疗消化性溃疡合并上消化道出血的安全性及有效性，发现观察组治疗后 72 h 有效止血率与对照组相近，两组不同亚组间止血率亦无明显差异，且两组治疗后均无再出血情况发生，输血治疗及改用其他治疗方式情况亦近似，说明注射用艾普拉唑钠的疗效较为满意。两组患者治疗期间，WBC 下降、转氨酶升高，而 ALP 升高、腹部不适、γ-GT 升高、心电图异常及 TBA 升高也偶有发生，与既往相关文献[15-17]报道相似。观察组治疗后药物安全性评价整体情况优于对照组，说明注射用艾普拉唑钠临床应用安全性更佳，对患者生理功能影响较小。

本研究中，观察组每日只需给药 1 次，与对照组每日给药 2 次疗效同等，这与其母核化学结构更稳定、半衰期较长有关，因而药效更持久，抑酸作用更佳。一项针对艾普拉唑钠临床药动学的研究表明，艾普拉唑钠口服 10 mg 与静脉注射 5 mg 的效果接近，后者绝对生物利用度相对口服制剂更高，故艾普拉唑钠的静脉制剂相较于其口服制剂有更高的安全剂量范围[18-19]。Lanas 等[20]的“溃疡愈合质量”理念指出，溃疡的愈合需要关注的不仅是大体的恢复，更需关注组织学结构以及功能的恢复。林晓冬等在静脉注射艾普拉唑钠对大鼠胃溃疡模型研究中发现，其对胃黏膜损伤的病变累及程度有预防作用，而对胃黏膜局部损伤的组织结构完整性有保护作用，可有效延缓胃黏膜的损伤进展[21]。

4 结论

综上所述，注射用艾普拉唑钠疗效较好，安全性较高，是临床治疗消化性溃疡合并出血患者的理想药物之一，适合临床推广使用。

参考文献：

[1] 《中华内科杂志》编辑委员会,《中华医学杂志》编辑委员会,《中华消化杂志》编辑委员会, 等. 急性非静脉曲张性上消化道出血诊治指南(2018 年, 杭州)[J]. 中华内科杂志, 2019, 58(3): 173-180.

[2] Petrik P, Brašiškienė S, Petrik E. Characteristics and outcomes of gastroduodenal ulcer bleeding: a single-centre experience in Lithuania[J]. Prz Gastroenterol, 2017, 12(4): 277-285.

[3] 蒲强红, 吕秋菊. 中国人群中 CYP2C19 基因多态性对质子泵抑制药治疗消化性溃疡疗效影响的 meta 分析[J]. 中国药师, 2017, 20(9): 1596-1600.

[4] Farzaei MH, Abdollahi M, Rahimi R. Role of dietary polyphenols in the management of peptic ulcer[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(21): 6499-6517.

[5] 中国医师协会急诊医师分会. 急性上消化道出血急诊诊治流程专家共识[J]. 中国急救医学, 2015, 10: 865-873.

[6] Beales I. Recent advances in the management of peptic ulcer bleeding[J]. F1000Res, 2017, 6: 1763.

[7] Jang JY. Recent developments in the endoscopic treatment of patients with peptic ulcer bleeding[J]. Clin Endosc, 2016, 49(5): 417-420.
[8] Jian ZX, Li H, Race NS, *et al*. Is the era of intravenous proton pump inhibitors coming to an end in patients with bleeding peptic ulcers? meta-analysis of the published literature[J]. Br J Clin Pharmacol, 2016, 82(3): 880-889.
[9] Shen T, Jiang X, Jin Z, *et al*. The study of intestinal absorption and biodistribution *in vivo* of proton pump inhibitors[J]. Eur J Pharm Biopharm, 2020, 149: 135-144.
[10] 林晓冬, 韩娟, 马玉奎, 等. 质子泵抑制剂的药理毒理作用研究进展[J]. 医学综述, 2021, 27(15): 3061-3066.
[11] 王巧红, 张雅兰, 梁翠绿, 等. 质子泵抑制剂药动学相互作用研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(9): 1140-1147.
[12] 唐娜娜, 周海云, 张红杰. 艾普拉唑治疗糜烂性反流性食管炎的疗效[J]. 江苏医药, 2016, 42(20): 2270-2272.
[13] 谢强, 李远, 徐惠萍. 艾普拉唑肠溶片治疗十二指肠溃疡的有效性和安全性[J]. 医学理论与实践, 2019, 32(16): 2566-2567.
[14] 陈梅梅, 曾静, 段晓燕, 等. 艾普拉唑肠溶片对老年消化性溃疡患者的治疗效果及对血管生长因子、炎性因子的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2019, 27(8): 604-607.
[15] 索宝军, 王晔, 周丽雅, 等. 注射用艾普拉唑钠治疗消化性溃疡出血的多中心、随机、双盲、阳性药物平行对照Ⅲ期临床研究[J]. 中华消化杂志, 2018, 38(10): 691-696.
[16] 季峰, 吴国兰, 周辛欣, 等. 注射用艾普拉唑钠和艾司奥美拉唑钠预防消化性溃疡再出血的有效性和安全性对照研究[J]. 中华消化杂志, 2021, 41(8): 514-521.
[17] 束颖. 注射用艾普拉唑钠治疗消化性溃疡出血患者的临床疗效[J]. 现代诊断与治疗, 2020, 31(21): 3413-3414.
[18] Wang HY, Ou N, Lang LW, *et al*. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous ilaprazole in healthy subjects after single ascending doses[J]. Xenobiotica, 2016, 46(12): 1133-1141.
[19] Wang HY, Ou N, Lang LW, *et al*. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of multiple-infusion ilaprazole in healthy Chinese subjects[J]. Clin Drug Investig, 2016, 36(6): 463-470.
[20] Lanas A, Chan FKL. Peptic ulcer disease[J]. Lancet, 2017, 390(10094): 613-624.
[21] 林晓冬, 房绍英, 郑晓霞, 等. 艾普拉唑钠对大鼠胃溃疡模型的影响[J]. 中国新药杂志, 2020, 29(6): 681-685.

（编辑：史琦琪）

广 告 索 引

封二 北京泽桥传媒科技股份有限公司
封三 CSL Behring
封底 北京泽桥传媒科技股份有限公司
前彩插1 石家庄四药有限公司
前彩插2 北京诺华制药有限公司
中彩插1 和记黄埔医药（上海）有限公司
中彩插2 默克雪兰诺有限公司
后彩插1 山东齐鲁制药集团有限公司
后彩插2 上海君实生物医药科技股份有限公司