

伏诺拉生联合内镜下止血治疗幽门螺旋杆菌相关十二指肠溃疡的效果及对炎症因子的影响

黄劲栋¹,张奕纯²,林丹娜¹,叶晓丹¹

(1. 汕头市中心医院内镜中心, 广东 汕头 515000; 2. 汕头市中心医院电生理科, 广东 汕头 515000)

摘要 **目的:**分析伏诺拉生联合内镜下止血治疗幽门螺旋杆菌(Hp)相关十二指肠溃疡的效果及对炎症因子的影响。**方法:**选取2022年1月至2023年4月汕头市中心医院收治的108例Hp相关十二指肠溃疡患者作为研究对象,将患者根据不同的治疗方案分为试验组($n=60$)与对照组($n=48$)。两组均给予Hp根除治疗,对照组联合消化内镜下注射去甲肾上腺素溶液,试验组在对照组的基础上联合口服富马酸伏诺拉生片治疗。比较两组的治疗效果、胃泌素(GAS)、溃疡组织炎症因子[血清半胱氨酸蛋白酶-1(Caspase-1)、NOD样受体蛋白3(NLRP3)、白细胞介素-18(IL-18)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)]、Hp根除率、Hp再感染率以及不良反应发生率。**结果:**试验组的治疗有效率优于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$);两组治疗后的GAS水平均低于治疗前,且试验组低于对照组,差异均具有统计学意义($P<0.05$);两组治疗后的Caspase-1、NLRP3、IL-18及IL-1 β 水平均低于治疗前,且试验组低于对照组,差异均具有统计学意义($P<0.05$);试验组的Hp根除率优于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$);两组的Hp再感染率、不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论:**伏诺拉生联合内镜下止血治疗Hp相关十二指肠溃疡具有良好效果,能够抑制胃酸分泌与调控炎症因子水平,加快患者恢复。

关键词 十二指肠溃疡;伏诺拉生;消化内镜;炎症因子

中图分类号:R574.1 文献标识码:A 文章编号:2095-9664(2024)03-0041-05

Effect of Vonoprazan combined with endoscopic hemostasis on Hp-associated duodenal ulcer and its effect on inflammatory factors

HUANG Jindong¹, ZHANG Yichun², LIN Danna¹, YE Xiaodan¹

(1. Endoscopy Center, Shantou Central Hospital, Shantou 515000, Guangdong, China; 2. Department of Electrophysiology, Shantou Central Hospital, Shantou 515000, Guangdong, China)

Corresponding author: HUANG Jindong, Email: Huangjindong123@126.com

Abstract Objective: To analyze the effect of Vonoprazan fumarate combined with endoscopic hemostasis on helicobacter pylori (Hp) -associated duodenal ulcer and its effect on inflammatory factors. **Methods:** 108 patients with Hp-associated duodenal ulcer admitted to Shantou Central Hospital from January 2022 to April 2023 were selected as the study objects. According to different treatment regimens, the patients were divided into experimental group ($n=60$) and control group ($n=48$). Both groups were given Hp eradication therapy, the control group was combined with digestive endoscope injection of norepinephrine solution, and the experimental group was combined with oral Vonoprazan fumarate tablet on the basis of the control group. The therapeutic effect, secretion of gastrin (GAS), ulcer tissue inflammatory factors [Caspase-1, Nod-like receptor protein 3 (NLRP3), interleukin-18 (IL-18), interleukin-1 β (IL-1 β)], Hp eradication rate, Hp reinfection rate and incidence of adverse reactions were compared between the two groups. **Results:** The effective rate of the experimental group was better than that of the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The levels of GAS levels in both groups after treatment were lower than before treatment, and the experimental group was lower than the control group, the differences were statistically significant ($P<$

0.05)。Serum Caspase-1, NLRP3, IL-18 and IL-1 β levels in 2 groups after treatment were lower than before treatment, and the experimental group was lower than the control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$)。Hp eradication rate of experimental group was better than control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$)。There was no significant difference in Hp reinfection rate and incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$)。 **Conclusion:** Vonoprazan combined with endoscopic hemostasis has good effect in the treatment of Hp-associated duodenal ulcer, which can inhibit the secretion of gastric acid and regulate the level of inflammatory factors, and accelerate the recovery of patients.

Key words duodenal ulcer; Vonoprazan; digestive endoscope; inflammatory factor

十二指肠溃疡是由幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)感染等因素引起的疾病,多伴有反酸、乏力、腹胀腹痛及食欲不振等症状,病情加重的情况下会引起消化道穿孔以及消化道出血,严重威胁患者的生命健康安全^[1-2]。有研究表明,十二指肠溃疡与有丝分裂原活化蛋白激酶等炎症信号通路反应密切相关,当机体发生十二指肠溃疡时,体内的炎性因子水平会异常升高,而炎症介质会进一步侵蚀肠道黏膜,导致病情加重^[3]。在持续受到侵蚀的情况下,容易引起十二指肠溃疡面周围血管破裂,导致发生消化道出血,而通过服用抑制胃酸的药物、消化内镜注射药物等方式,能够有效达到止血的目的^[4-5]。伏诺拉生是一种新型的抑酸药物,具有快速持久的抑酸效果,并且不受饮食与基因多态性的影响,对Hp引起的相关胃肠道疾病具有较好的治疗效果^[6]。目前对于伏诺拉生应用于治疗十二指肠溃疡的具体作用尚未明确,相关报道较少。本研究通过分析伏诺拉生联合内镜下止血治疗Hp相关十二指肠溃疡的效果及对炎性因子的影响,为临床提供参考意见。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2022年1月至2023年4月汕头市中心医院收治的108例Hp相关十二指肠溃疡患者作为研究对象,将患者根据不同的治疗方案分为试验组60例以及对照组48例。其中试验组男性39例,女性21例;年龄27~62岁,平均年龄为(42.37 \pm 9.62)岁。对照组男性30例,女性18例;年龄29~66岁,平均年龄为(42.21 \pm 9.92)岁。两组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。纳入标准:①均符合十二指肠溃疡的诊断标准^[7];②均确诊Hp感染阳性;③年龄 \geq 18周岁。排除标准:①合并其他消化道疾病者;②近三个月存在使用抑酸药、抗生素药物治疗者;③

对本研究使用的药物存在过敏反应者。本研究已取得患者与其家属均知情同意。

1.2 治疗方法

对照组给予Hp根除治疗,用药方案为阿莫西林胶囊(规格:0.25 g \times 50粒/盒;批准文号:国药准字H37021925;厂家:瑞阳制药有限公司)、奥美拉唑肠溶片(规格:20 mg \times 21片/盒;批准文号:国药准字H20123239;厂家:山西云鹏制药有限公司)、克拉霉素片(规格:0.25 g \times 6片/盒;批准文号:国药准字H20033513;厂家:江西汇仁药业有限公司)。阿莫西林胶囊1.0 g/次、奥美拉唑肠溶片20 mg/次、克拉霉素片0.5 g/次,以上药物均每日两次。在Hp根除治疗的基础上联合消化内镜下给药止血治疗,仪器选用GIF-260型电子胃镜(日本奥林巴斯株式会社)。在麻醉后置入胃镜,观察溃疡处。以生理盐水灌洗充分暴露出血点,保持视野清晰。以黏膜注射针在出血点附近注射去甲肾上腺素溶液(1:10 000)1.0~2.0 ml,在出血点发白以及黏膜显著隆起时结束注射,内镜观察5 min内无出血后退出内镜。

试验组在对照组的基础上联合口服富马酸伏诺拉生片(规格:20 mg \times 7片/盒;批准文号:国药准字J20200011;厂家:天津武田药品有限公司)治疗,早晚各1次,每次20 mg,持续1周。

1.3 观察指标

1.3.1 治疗效果 于治疗1周后,比较两组的治疗效果,具体为:①显效:内镜检查溃疡部位完全愈合或溃疡部位缩小面积 $>80\%$,临床症状消失或基本好转;②有效:内镜检查溃疡部位缩小面积 $>50\%$,临床症状改善;③无效:内镜检查溃疡部位缩小面积 $\leq 50\%$ 或溃疡面扩大,临床症状无改善甚至加重。以(显效+有效)例数 $\times 100\%$ 表示治疗有效率^[8]。

1.3.2 胃泌素(Gastrin, GAS) 于治疗前与治疗1周后,采集所有患者后静脉血3 mL,以3500 r/min离

心 15 min(离心半径 8 cm)分离获得血清标本。仪器选用 BS-800 M 迈瑞全自动生化分析仪,以酶联免疫吸附反应法检测 GAS 水平,按照试剂盒(武汉华美生物工程有限公司)说明书进行检测操作。

1.3.3 溃疡组织炎性因子 于治疗前与治疗 1 周后,以内镜检查采取所有患者溃疡处组织液 1 ml,以 3500 r/min 离心 15 min(离心半径 8 cm)分离获得上层清液。以酶联免疫吸附反应法检测半胱氨酸蛋白酶-1(CysteinyI aspartate specific proteinase 1, Caspase-1)、NOD 样受体蛋白 3(NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3)、白细胞介素-18(Interleukin-18, IL-18)、白细胞介素-1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β)水平,按照试剂盒(武汉华美生物工程有限公司)说明书进行检测操作。

1.3.4 Hp 检测 于治疗 1 个月及 3 个月后,对所有患者进行 Hp 检测。患者在完成口腔清洁后,服用稳定核素 13 C 标记的底物胶囊(规格:75 mg/粒;批准文号:国药准字 H20110130;厂家:深圳市中核海得威生物科技有限公司)1 粒。患者在服用胶囊 20 min 后进行呼气试验,以 YH04 E 型 Hp 检测仪(安徽养和医疗器械设备有限公司)检测呼气样本。检测值 ≥ 4.0 提示 Hp 感染阳性^[9]。比较两组的治疗 1 个月 Hp 根除率以及治疗 3 个月 Hp 再感染率。

1.3.5 不良反应 于治疗 1 周后,统计比较两组头晕头痛、呕吐腹泻、皮疹红肿及心率异常等不良反应发生情况。

1.4 统计学方法

以 SPSS 21.0 统计学软件分析相关数据,正态分布的计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,行 t 检验;偏态分布的计量数据以 $M(Q_{25}, Q_{75})$ 表示;计数数据以百分比表示,行 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗效果比较

试验组的治疗有效率为 96.67%,对照组为

81.25%,试验组优于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组治疗效果比较[n(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
试验组	60	24(40.00)	34(56.67)	2(3.33)	58(96.67)
对照组	48	13(27.08)	26(54.17)	9(18.75)	39(81.25)
χ^2 值		-	-	-	5.005
P 值		-	-	-	0.025

2.2 两组胃激素水平比较

两组治疗前的 GAS 比较差异无统计学意义($P > 0.05$);两组治疗后的 GAS 均低于治疗前,且试验组低于对照组,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组胃激素水平比较(pg/mL, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	GAS	
		治疗前	治疗后
试验组	60	103.46 \pm 19.87	51.18 \pm 8.34 ^a
对照组	48	104.53 \pm 20.61	79.76 \pm 11.77 ^a
t 值		0.274	14.748
P 值		0.785	<0.001

注:与治疗前相比,^a $P < 0.05$ 。

2.3 两组溃疡组织炎性因子水平比较

两组治疗前的 Caspase-1、NLRP3、IL-18 及 IL-1 β 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$);两组治疗后的 Caspase-1、NLRP3、IL-18 及 IL-1 β 水平均低于治疗前,且试验组低于对照组,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 两组 Hp 根除率与 Hp 再复发率比较

试验组治疗后的 Hp 根除率为 90.00%,对照组治疗后的 Hp 根除率为 75.00%,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$);试验组治疗后的 Hp 再复发率为

表 3 两组溃疡组织炎性因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	Caspase-1 (ng/mL)		NLRP3 (ng/mL)		IL-18 (pg/mL)		IL-1 β (pg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组	60	26.37 \pm 4.42	15.39 \pm 3.24 ^a	9.43 \pm 1.36	6.26 \pm 1.13 ^a	334.87 \pm 47.63	242.18 \pm 34.82 ^a	58.92 \pm 9.38	39.67 \pm 6.84 ^a
对照组	48	26.13 \pm 4.36	19.76 \pm 3.57 ^a	9.38 \pm 1.39	7.74 \pm 1.22 ^a	331.06 \pm 46.81	284.33 \pm 38.47 ^a	59.53 \pm 9.61	46.36 \pm 7.08 ^a
t 值		0.282	6.656	0.188	6.528	0.416	5.966	0.332	4.973
P 值		0.778	<0.001	0.851	<0.001	0.678	<0.001	0.740	<0.001

注:与治疗前相比,^a $P < 0.05$ 。

1.67%,对照组治疗后的Hp再复发率为12.50%,两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表4。

表4 两组Hp根除率与Hp再复发率比较[n(%)]

组别	例数	Hp根除率	Hp再复发率
试验组	60	54(90.00)	1(1.67)
对照组	48	36(75.00)	6(12.50)
χ^2 值		4.320	3.531
P值		0.037	0.060

2.5 两组不良反应发生率比较

试验组治疗后的不良反应发生率为8.33%,对照组治疗后的不良反应发生率为6.25%,两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表5。

3 讨论

十二指肠溃疡是消化道溃疡的主要类型,其发病机制同长期不良饮食、胃酸与胃蛋白酶侵袭以及Hp感染等因素相关,且主要与Hp感染相关,其治疗方法为服用质子泵抑制剂等药物抑制胃酸过度分泌,从而减少对十二指肠黏膜组织的侵蚀^[10]。相关研究指出,在使用消化内镜治疗消化性溃疡引起的十二指肠出血后,联合使用抑酸药物,对止血效果更佳,而且可以减少短期消化道再出血的发生^[11]。因此,相关药物联合内镜治疗Hp相关十二指肠溃疡可能具有良好的效果。

本研究结果显示,试验组的治疗有效率、Hp根除率均优于对照组,提示伏诺拉生联合内镜下止血治疗,有利于止血与根除Hp感染,提高Hp相关十二指肠溃疡的效果。伏诺拉生属于钾离子竞争性酸抑制剂的类型之一,能够通过竞争性阻断氢钾ATP酶的相关活性因子表达来抑制胃酸分泌,其抑酸效果优于传统的质子泵抑制剂,而且其药物反应的个体差异性较小,能够发挥较好的药物作用^[12-13]。谢婷等^[14]研究指出,伏诺拉生在酸性环境中仍然能保持较好的生物活性与稳定性,能够稳定持久地提高胃肠道的pH值,并维持在接近中性水平,从而提

高根除Hp感染的可能性。许文涛等^[15]在报道中提到,伏诺拉生对治疗Hp阳性引起的消化性溃疡具有较好的效果,能够有效促进溃疡面愈合以及预防溃疡复发。本研究中,在消化内镜完成止血后,伏诺拉生能够抑制胃酸分泌以及降低Hp感染,减少对十二指肠黏膜组织的侵蚀,进而促进十二指肠溃疡愈合。GAS是一种重要的胃肠激素,能够促进胃酸分泌,破坏胃肠道黏膜的屏障保护作用,并且可以贾总局部炎性反应,促使消化性溃疡疾病的发生发展进程^[16]。本研究结果显示,试验组的GAS低于对照组,提示伏诺拉生联合内镜止血治疗能够有效改善十二指肠溃疡患者的胃肠激素水平以及抑制胃酸分泌,从而减轻对患者胃肠黏膜的侵蚀,加快溃疡面的愈合过程。

炎性反应与消化道溃疡疾病密切相关,体内炎性因子水平升高,会诱导机体出现剧烈炎症反应,导致胃肠道黏膜持续受到侵蚀损害,从而引发胃肠道溃疡性疾病^[17]。细胞焦亡是特殊的促炎症程序性细胞死亡过程,其主要通过诱导细胞内NLRP3炎性小体活化促进Caspase-1前体形式水解,从而促使强力促炎因子IL-1 β 和IL-18从前体形式转化为成熟的炎性因子分泌至细胞外,导致细胞焦亡的发生^[18]。邱波等^[19]研究指出,NLRP3炎症小体通过活化caspase-1释放促炎因子IL-1 β 和IL-18,促使炎症细胞浸润及炎症反应发生,进而持续破坏肠黏膜组织,抑制NLRP3等相关炎性因子的表达能够减少对肠道黏膜组织的损伤,促进肠道屏障功能恢复。马原等^[20]研究表明,伏诺拉生能够降低复发性反流性食管炎患者体内的炎性因子水平,提高治疗效果并加快患者的康复。本研究结果显示,试验组的Caspase-1、NLRP3、IL-18及IL-1 β 水平均低于对照组。这可能是因为伏诺拉生联合内镜止血通过下调NLRP3/Caspase-1信号通路相关炎性因子水平的表达,降低十二指肠溃疡患者体内的炎症反应,从而减少炎性因子及其介质对胃肠黏膜持续侵蚀,促进溃疡面恢复。本研究结果显示,两组的不良反应发生率比较差异无统计学意义,均没有出现严重不

表5 两组不良反应发生率比较[n(%)]

组别	例数	头晕头痛	呕吐腹泻	皮疹红肿	心率异常	合计
试验组	60	2(3.33)	2(3.33)	1(1.67)	0(0.00)	5(8.33)
对照组	48	1(2.08)	1(2.08)	1(2.08)	0(0.00)	3(6.25)
χ^2 值		-	-	-	-	0.002
P值		-	-	-	-	0.967

良反应,提示伏诺拉生对于治疗十二指肠溃疡具有良好的用药安全性。

综上所述,伏诺拉生联合内镜下止血治疗十二指肠溃疡具有良好效果,能够抑制胃酸分泌与调控炎性因子水平,加快患者恢复。

参考文献

- [1] Hou X, Meng F, Wang J, et al. Vonoprazan non-inferior to lansoprazole in treating duodenal ulcer and eradicating *Helicobacter pylori* in Asian patients [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2022, 37(7): 1275-1283.
- [2] Malik M, Magsi AM, Parveen S, et al. Duodenal ulcer perforation and its consequences [J]. *J Pak Med Assoc*, 2023, 73(7): 1506-1510.
- [3] 宋厚盼,陈小娟,曾梅艳,等. 基于Raf/MEK/ERK信号通路探讨黄芪建中汤治疗大鼠脾胃虚寒型十二指肠溃疡的作用机制[J]. *中药新药与临床药理*, 2021, 32(8): 1093-1100.
- [4] Mille M, Engelhardt T, Stier A. Bleeding Duodenal Ulcer: Strategies in High-Risk Ulcers [J]. *Visc Med*, 2021, 37(1): 52-62.
- [5] Kamada T, Satoh K, Itoh T, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for peptic ulcer disease 2020 [J]. *J Gastroenterol*, 2021, 56(4): 303-322.
- [6] 张梦然,庞铭歌,翟惠虹. 伏诺拉生用于幽门螺杆菌根除治疗的系统评价[J]. *中国药房*, 2023, 34(5): 613-619.
- [7] 王垂杰,郝微微,唐旭东,等. 消化系统常见病消化性溃疡中医诊疗指南(基层医生版)[J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34(10): 4721-4726.
- [8] 胡咏泉,杨涛. 消化内镜联合雷尼替丁治疗十二指肠溃疡对胃泌素、AMCA及Th1/Th2细胞因子的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2021, 41(2): 277-280.
- [9] 黄俐妍,姜波,宁永婷,等. Hp感染对高脂血症患者TLR4/NF- κ B信号通路和颈动脉粥样硬化进程的影响[J]. *中华医院感染学杂志*, 2022, 32(21): 3259-3262.
- [10] Hou X, Meng F, Wang J, et al. Vonoprazan non-inferior to lansoprazole in treating duodenal ulcer and eradicating *Helicobacter pylori* in Asian patients [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2022, 37(7): 1275-1283.
- [11] 邹龙,张晟瑜,陈洋,等. 十二指肠出血的内镜下止血效果及相关因素分析[J]. *中国医学科学院学报*, 2021, 43(2): 222-229.
- [12] 唐嘉曦,国梦然,樊天斐,等. 伏诺拉生治疗胃食管反流有效性和安全性的Meta分析[J]. *中国药房*, 2023, 34(6): 735-739, 745.
- [13] Qian HS, Li WJ, Dang YN, et al. Ten-Day Vonoprazan-Amoxicillin Dual Therapy as a First-Line Treatment of *Helicobacter pylori* Infection Compared With Bismuth-Containing Quadruple Therapy [J]. *Am J Gastroenterol*, 2023, 118(4): 627-634.
- [14] 谢婷,施瑞华. 伏诺拉生对幽门螺杆菌初始感染患者的疗效分析[J]. *海军军医大学学报*, 2023, 44(6): 691-696.
- [15] 许文涛,白朝辉,任天舒,等. 伏诺拉生治疗消化性溃疡及内镜黏膜下剥离术后人工溃疡研究进展[J]. *临床军医杂志*, 2022, 50(12): 1215-1218+1222.
- [16] Li Y, Song Y. Diagnostic Value of Serum Gastrin and Epidermal Growth Factor to the Gastric Ulcer Complicated with Upper Gastrointestinal Hemorrhage [J]. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2020, 30(12): 1269-1272.
- [17] Sunmin P, Meiling L, Shaokai H. Association of Polygenic Variants Involved in Immunity and Inflammation with Duodenal Ulcer Risk and Their Interaction with Irregular Eating Habits [J]. *Nutrients*, 2023, 15(2): 296.
- [18] 黄铭涵,许若纓,郑榕,等. 清化饮联合四联疗法治疗Hp相关十二指肠溃疡的疗效及机制研究[J]. *中华中医药杂志*, 2020, 35(9): 4735-4739.
- [19] 邱波,曾永鸿,刘金海,等. 基于NF- κ B/NLRP3/caspase-1通路研究白及多糖对溃疡性结肠炎大鼠肠黏膜炎症损伤的保护作用[J]. *中国免疫学杂志*, 2023, 39(8): 1623-1627, 1632.
- [20] 马原,孙倩,王爽,等. 富马酸伏诺拉生片治疗复发性反流性食管炎患者的临床研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2022, 38(15): 1735-1738.

(收稿日期:2023-11-19)

(本文编辑:张翔)