

埃索美拉唑四联疗法对 Hp 感染性胃溃疡患者血清 MMP-9 及 TIMP-1 的影响

Effect of Esomeprazole Quadruple Therapy on Serum Levels of MMP-9 and TIMP-1 in Patients with Hp Infected Gastric Ulcer

杜鹏程 谷九莲 韩 璠

Du Pengcheng, Gu Jiulian, Han Fan

作者单位: 453000 河南 新乡, 新乡医学院第三附属医院消化内科

通信作者: 杜鹏程, Email: 13949641996@163.com

Affiliation: Department of Gastroenterology, The Third Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang City, Henan 453000, China

Corresponding author: Du Pengcheng, Email: 13949641996@163.com

【摘要】 **目的** 对比观察埃索美拉唑四联疗法与三联疗法对幽门螺杆菌 (Hp) 感染性胃溃疡患者血清 MMP-9 及 TIMP-1 水平的影响。**方法** 选取 2017 年 9 月至 2019 年 9 月新乡医学院第三附属医院收治的 97 例 Hp 感染性胃溃疡患者作为研究对象, 并按照随机数表法将其随机分为研究组 (49 例) 与对照组 (48 例), 其中研究组患者采用埃索美拉唑镁肠溶片、阿莫西林克拉维酸钾片、克拉霉素片、双歧杆菌四联活菌片四联疗法治疗, 对照组患者采用埃索美拉唑镁肠溶片、阿莫西林克拉维酸钾片、克拉霉素片三联疗法治疗, 对比两组患者治疗前及治疗第 7、14 天的血清基质金属蛋白酶-9 (MMP-9)、基质金属蛋白酶抑制剂-1 (TIMP-1) 水平以及治疗 4 周后的临床疗效。**结果** 治疗第 7、14 天, 研究组患者血清 MMP-9、TIMP-1 水平均明显低于对照组 (MMP-9: $t = 2.192、5.661, P = 0.031、<0.001$; TIMP-1: $t = 3.749、4.331, P 均 < 0.001$); 治疗 4 周后, 研究组患者治疗总有效率为 93.88%, 明显高于对照组患者的治疗总有效率 81.25% ($Z = -2.497, P = 0.013$)。**结论** 与埃索美拉唑三联疗法相比, 埃索美拉唑四联疗法能够更有效根除 Hp, 促进 Hp 感染性胃溃疡愈合, 且降低 Hp 感染性胃溃疡患者血清 MMP-9 和 TIMP-1 水平可能是其作用机制之一, 值得临床进一步研究证实。

【关键词】 埃索美拉唑; 幽门螺杆菌; 胃溃疡; 基质金属蛋白酶-9; 基质金属蛋白酶抑制剂-1

【标志符】 doi: 10.3969/j.issn.1001-0726.2021.01.017

【文章类型】 临床应用

【Abstract】 **Objective** To observe and compare the effect of esomeprazole quadruple therapy and esomeprazole triple therapy on serum levels of MMP-9 and TIMP-1 in patients with Helicobacter pylori (Hp) infected gastric ulcer. **Methods** Ninety-seven patients with Hp infected gastric ulcers, admitted to the Third Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University from September 2017 to September 2019, were selected as research subjects and divided, according to the random number table, into a study group (49 cases) and a control group (48 cases). The patients in the study group were treated with the quadruple therapy consisting of esomeprazole magnesium enteric-coated tablet, amoxicillin and clavulanate potassium tablet, clarithromycin tablet and bifidobacterium tetravaccine tablet. In contrast, the patients in the control group were treated with the triple therapy consisting of esomeprazole magnesium enteric-coated tablet, amoxicillin and clavulanate potassium tablet, and clarithromycin tablet. The serum levels of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and tissue inhibitor of

metalloproteinase-1 (TIMP-1) before treatment and on day 7 and 14 of treatment, and clinical efficacy after 4 weeks of treatment were compared between the two groups. **Results** On day 7 and 14 of treatment, the serum levels of MMP-9 and TIMP-1 in the study group were significantly lower than that in the control group (MMP-9: $t=2.192, 5.661, P=0.031, P<0.001$; TIMP-1: $t=3.749, 4.331, both P<0.001$). After 4 weeks of treatment, the total effective rate in the study group was 93.88%, which was markedly higher than 81.25% in the control group ($Z=-2.497, P=0.013$). **Conclusion** Compared with the triple therapy, the quadruple therapy is more effective in eradicating *H. pylori* and promoting the healing of Hp infected gastric ulcer. One of its mechanisms of action might lie in the fact that it can reduce the serum levels of MMP-9 and TIMP-1 in such patients, for which further clinical study is needed to confirm.

【Key words】 Esomeprazole; *Helicobacter pylori*; Gastric ulcer; Matrix metalloproteinase-9; Tissue inhibitors of metalloproteinase-1

胃溃疡是发生于胃黏膜的炎症性和坏死性病损, 病变范围可达胃黏膜肌层, 为消化系统的常见疾病。胃溃疡的产生多与胃黏膜自身防御-修复因子和胃黏膜损伤因子关系失衡有关^[1], 且幽门螺杆菌 (*helicobacter pylori*, Hp) 在胃溃疡的发生发展中发挥着重要作用。流行病学研究显示, 胃溃疡患者的 Hp 感染率极高, 可达 70% 以上, 根除 Hp 不仅可加速胃溃疡愈合, 还可显著降低胃溃疡的复发^[2]。目前, 临床多采用质子泵抑制剂、铋剂、抗生素等治疗 Hp 感染性胃溃疡, 并取得了一定的临床疗效^[3-4]。如近年来, 埃索美拉唑作为一种质子泵抑制剂因其效果显著被广泛应用于临床。笔者鉴于基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9)、基质金属蛋白酶抑制剂-1 (tissue inhibitors of metalloproteinase-1, TIMP-1) 的表达水平与 Hp 感染性胃溃疡的发生发展及预后密切相关, 于本研究中对比分析了埃索美拉唑四联疗法与三联疗法对 Hp 感染性胃溃疡患者血清 MMP-9 及 TIMP-1 水平的影响, 以进一步证实埃索美拉唑的疗效, 指导临床治疗。

1 临床资料

1.1 一般资料

选取 2017 年 9 月至 2019 年 9 月新乡医学院第三附属医院收治的 97 例 Hp 感染性胃溃疡患者作为研究对象, 并按照随机数表法将其随机分为研究组 (49 例) 与对照组 (48 例), 其中研究组男性 27 例、女性 22 例, 年龄 (46.15 ± 17.74) 岁, 溃疡直径 (1.03 ± 0.35) cm; 对照组男性 25 例、女性 23 例, 年龄 (48.09 ± 16.95) 岁, 溃疡直径 (0.97 ± 0.41) cm。两组患者性别分布情况对比采用卡方检验, $\chi^2=0.089, P=0.766, P>0.05$, 差

异无统计学意义, 具有可比性; 年龄及溃疡直径对比采用独立样本 t 检验, $t=0.551、0.776, P=0.583、0.440, P$ 均 >0.05 , 差异无统计学意义, 具有可比性。本研究经新乡医学院第三附属医院伦理委员会批准, 且所有患者均签署了知情同意书。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准: 经病理组织学检查确诊为胃溃疡; 快速尿素酶试验及 ^{13}C 尿素呼气试验结果呈阳性; 对本研究知情同意。排除标准: 合并有胃穿孔、胃部恶性肿瘤、幽门梗阻、消化道出血等疾病; 合并有严重心肝肾等脏器功能不全; 沟通障碍, 无法配合完成全程治疗; 对本研究用药物成分过敏或存在药物禁忌症。

2 方法

2.1 治疗方法

对照组患者行埃索美拉唑三联疗法治疗, 口服埃索美拉唑镁肠溶片 (江苏阿斯利康制药有限公司生产, 国药准字 H20046379), 每次 20.0 mg, 每天 2 次; 阿莫西林克拉维酸钾片 (山东鲁南贝特制药有限公司生产, 国药准字 H20053424), 每次 1.0 g, 每天 2 次; 克拉霉素片 (重庆康刻尔制药有限公司生产, 国药准字 H20055408), 每次 0.5 g, 每天 2 次。研究组患者在对照组治疗的基础上加服双歧杆菌四联活菌片 (杭州远大生物制药有限公司生产, 国药准字 S20060010), 每次 1.5 g, 每天 3 次。两组患者均连续联合治疗 2 周, 而后继续单独口服埃索美拉唑镁肠溶片 2 周。

2.2 观察指标及评价标准

分别于治疗前及治疗第 7、14 天, 抽取患者空腹静脉血 5 mL, 3000 r/min 离心 10~15 min, 分离血清, $-70^{\circ}C$ 低温保存; 待标本收集完毕后, 采

用酶联免疫吸附法检测血清 MMP-9、TIMP-1 水平。

治疗 4 周后评估两组患者临床疗效：Hp 阴性，临床症状消失，胃镜下可见溃疡直径缩小 90% 以上为显效；Hp 阴性，临床症状有所改善，胃镜下可见溃疡直径缩小 50% ~ 90% 为有效；Hp 阳性，临床症状无明显改善，胃镜下可见溃疡直径缩小 50% 以下为无效；总有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数 × 100%^[5]。

2.3 统计学处理

采用 SPSS 21.0 统计软件对所得数据进行统计学分析，其中计数资料以频数或百分比表示，采用卡方检验或秩和检验；符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，组间比较采用独立样本 *t* 检验；均以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

3 结果

治疗前，两组患者血清 MMP-9、TIMP-1 水平无明显差异 (P 均 > 0.05)，具有可比性；治疗第 7、14 天，研究组患者血清 MMP-9、TIMP-1 水平明显低于对照组 (P 均 < 0.05)。治疗 4 周后，研究组患者治疗总有效率为 93.88%，明显高于对照组的总有效率 81.25% ($P < 0.05$)，详见表 1。

4 讨论

相关研究显示，胃酸及胃蛋白酶异常分泌、长期服用非甾体类抗炎药、Hp 感染以及胃黏膜防御功能减弱等是胃溃疡发生及发展的主要原因^[6]。如

生理状态下，由胃黏膜分泌的胃蛋白酶原大部分进入胃内经胃酸激活转化为胃蛋白酶而发挥作用，而病理状态下，胃酸分泌过多，胃蛋白酶原被大量激活转化为胃蛋白酶，进而对胃黏膜进行反蚀性消化，导致胃溃疡的形成^[7]。Hp 选择性定植于胃上皮细胞，可通过分泌尿素酶水解尿素产生氨离子，扰乱胃黏膜的离子交换系统，改变胃内 pH 值而诱发胃溃疡的形成^[8]；可通过激活核转录因子 kappa B (nuclear factor of kappa B, NF-KB) 信号转导通路，增强 MMP-9 的基因转录活性，提高其表达水平，并使 TIMP-1 水平随之反馈性升高，进而参与胃溃疡的发生、发展及修复^[9]。因此，抑制胃酸过度分泌、降低胃蛋白酶活性、根除 Hp 是促进胃溃疡愈合的关键。

目前，临床多采用以质子泵抑制剂为主的三联或四联疗法治疗 Hp 感染性胃溃疡，以达到根除 Hp 的目的，且近年来埃索美拉唑作为新一代质子泵抑制剂应用较为广泛。相关研究显示，埃索美拉唑可有效抑制胃酸分泌，减弱氢离子-钾离子-ATP 酶 ($H^+ - K^+ - ATP$ 酶) 活性，通过降低胃内 pH 值，改善胃肠道微环境而根除 Hp，从而进一步加快胃黏膜修复^[10]；克拉霉素、阿莫西林作为临床常用的抗炎药物，可通过有效抑制细菌细胞壁的合成而达到抗 Hp 感染的作用，且 Hp 对阿莫西林的耐药率相对偏低，不易产生耐药性^[11]；双歧杆菌四联活菌片作为一种由婴儿双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、粪肠

表 1 两组 Hp 感染性胃溃疡患者血清 MMP-9、TIMP-1 水平及临床疗效对比

Table 1 Comparison of serum levels of MMP-9 and TIMP-1, and clinical efficacy between the two groups

组别 Group	例数 Number of cases	MMP-9 (ng/mL, $\bar{x} \pm s$)			TIMP-1 (ng/mL, $\bar{x} \pm s$)			临床疗效 (例, %) Clinical efficacy (n, %)			
		治疗前 Before treatment	第 7 天 Day 7	第 14 天 Day 14	治疗前 Before treatment	第 7 天 Day 7	第 14 天 Day 14	显效 Markedly effective	有效 Effective	无效 Ineffective	总有效率 Total effective rate
研究组 Study group	49	185.2 ± 61.1	115.8 ± 41.3	58.6 ± 14.7	278.3 ± 59.7	149.2 ± 37.8	87.4 ± 23.5	34	12	3	93.88
对照组 Control group	48	179.9 ± 63.4	134.9 ± 44.5	79.8 ± 21.6	281.4 ± 63.8	179.8 ± 42.5	112.5 ± 32.9	22	17	9	81.25
<i>t</i> / <i>Z</i> 值 <i>t</i> / <i>Z</i> value		0.419	2.192	5.661	0.247	3.749	4.331				-2.497
<i>P</i> 值 <i>P</i> value		0.676	0.031	<0.001	0.805	<0.001	<0.001				0.013

注：MMP-9 为基质金属蛋白酶-9，TIMP-1 为基质金属蛋白酶抑制剂-1；研究组采用埃索美拉唑镁肠溶片、阿莫西林克拉维酸钾片、克拉霉素片、双歧杆菌四联活菌片四联疗法治疗，对照组采用埃索美拉唑镁肠溶片、阿莫西林克拉维酸钾片、克拉霉素片三联疗法治疗

Note: MMP-9 is matrix metalloproteinase-9 and TIMP-1 is tissue inhibitor of metalloproteinase-1. The patients in the study group were treated with the quadruple therapy consisting of esomeprazole magnesium enteric-coated tablet, amoxicillin and clavulanate potassium tablet, clarithromycin tablet, and bifidobacterium tetravaccine tablet. The patients in the control group were treated with the triple therapy composed of esomeprazole magnesium enteric-coated tablet, amoxicillin and clavulanate potassium tablet, and clarithromycin tablet

球菌、蜡样芽胞杆菌组成的复方益生菌制剂, 可于消化道内形成生物屏障, 进而纠正菌群失调, 在抑制致病菌生长繁殖的同时, 为有益菌群的生长繁殖创造条件, 并且能够与 Hp 竞争结合位点, 抑制 Hp 的定植与黏附, 逆转 Hp 感染引起的胃黏膜中环氧化酶 2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 的升高以及 B 淋巴细胞瘤-2 (B cell lymphocytoma-2, Bcl-2) 基因相关 X 蛋白 (Bax) 的表达, 从而促进胃溃疡愈合^[12]。本研究中笔者通过对比埃索美拉唑四联疗法与三联疗法对 Hp 感染性胃溃疡患者的临床疗效发现, 应用埃索美拉唑四联疗法治疗的研究组患者总有效率显著高于应用埃索美拉唑三联疗法治疗的对照组。可见, 埃索美拉唑四联疗法能够更有效根除 Hp, 促进 Hp 感染性胃溃疡愈合。且本研究还发现, 治疗第 7、14 天应用埃索美拉唑四联疗法治疗的研究组患者血清 MMP-9、TIMP-1 水平明显低于应用埃索美拉唑三联疗法治疗的对照组。Hp 感染性胃溃疡患者血清 MMP-9 和 TIMP-1 水平明显上升, 过度表达的 MMP-9 可降低连接复合物的完整性, 损伤胃黏膜结构, 从而参与胃溃疡的发生及发展; TIMP-1 可与 MMP-9 以共价键形式形成 1:1 复合物, 抑制 MMP-9 等蛋白酶的活性, 而当机体或局部组织受到感染等侵袭, TIMP-1 的表达水平无法同步升高至 MMP-9 等蛋白酶同步水平时, 可导致细胞外基质降解速度超过合成速度而致使胃黏膜屏障的正常结构受损, 进而引发胃溃疡的形成^[13]。本研究结果证明, 埃索美拉唑四联疗法能够显著降低 Hp 感染性胃溃疡患者血清 MMP-9 和 TIMP-1 水平, 这可能是其疗效优于三联疗法的原因之一, 具体的分子生物学作用机制有待进一步深入研究探讨。

综上所述, 与埃索美拉唑三联疗法相比, 埃索美拉唑四联疗法能够更有效根除 Hp, 促进 Hp 感染性胃溃疡愈合, 且降低 Hp 感染性胃溃疡患者血清

MMP-9 和 TIMP-1 水平可能是其作用机制之一, 值得临床进一步研究证实。

参考文献

- [1] 王瑞芳. 埃索美拉唑治疗老年胃溃疡的 HP 根除效果及对 MMP、TIMP-1 表达的影响 [J]. 现代医学, 2016, 44 (9): 1263 - 1266.
- [2] 陈远忠, 郭健, 杨洪伟. 幽门螺杆菌感染性胃溃疡患者炎性活动度与血清 TNF- α 与 MMP-9 和 TIMP-1 的相关性研究 [J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29 (18): 2792 - 2796.
- [3] 王庆军, 柴慈曼. 埃索美拉唑四联疗法治疗幽门螺杆菌感染相关胃溃疡的疗效 [J]. 江苏医药, 2018, 44 (8): 884 - 888.
- [4] 沈少津, 宋毓飞. 埃索美拉唑在成人活动期胃溃疡治疗中的临床观察 [J]. 中国药物与临床, 2019, 19 (12): 2053 - 2054.
- [5] 王飞. 埃索美拉唑三联疗法联合双歧杆菌四联活菌片对幽门螺旋杆菌阳性十二指肠溃疡患者 Hp 根除率及 IL-6、TNF- α 水平的影响 [J]. 中国实用医刊, 2018, 45 (20): 105 - 108, 111.
- [6] 刘克祥, 王瑞超. 幽门螺杆菌感染及治疗效果与胃溃疡胃癌发病的相关性分析 [J]. 中国医药指南, 2013, 11 (6): 567.
- [7] 马雅霞, 杜学芹, 雒芳玲, 等. 幽门螺杆菌感染与免疫相关性疾病的研究进展 [J]. 医学综述, 2018, 24 (21): 4235 - 4239, 4244.
- [8] 陈平琅. Hp 四联疗法联合安胃汤治疗幽门螺杆菌相关性胃溃疡的疗效分析 [J]. 中国药物与临床, 2019, 19 (20): 3534 - 3536.
- [9] 陈树峰. 幽门螺旋杆菌相关胃溃疡患者血清 MMP 和 TIMP-1 检测的临床价值 [J]. 中国医药科学, 2018, 8 (17): 240 - 243.
- [10] 董重阳. 埃索美拉唑与奥美拉唑治疗幽门螺杆菌相关性胃溃疡效果 [J]. 中国药物与临床, 2019, 19 (7): 1060 - 1062.
- [11] 吴曼林, 邱永华, 胡其刚. 阿莫西林和奥美拉唑与甲硝唑联用对幽门螺杆菌感染胃溃疡患者血清炎症因子与胃泌素指标的影响 [J]. 抗感染药学, 2017, 14 (3): 652 - 653.
- [12] 沈俊, 吴秋惠, 陈燕华, 等. 益生菌用于幽门螺杆菌感染治疗的研究进展 [J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39 (22): 2351 - 2356.
- [13] 赵景润, 任晓燕, 李复领, 等. MMP-9、TIMP-1 在胃溃疡组织中的表达及与组织学的关系 [J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2012, 21 (1): 52 - 54.

(收稿日期: 2020-02-29)