

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.17.025

# 国产与原研注射用艾司奥美拉唑治疗消化性溃疡出血临床评价\*

石爱平, 吕建峰, 顾玲, 恽祥惠<sup>△</sup>

(江苏省泰兴市人民医院, 江苏 泰兴 224500)

**摘要:**目的 比较国产艾司奥美拉唑(奥一明)与原研艾司奥美拉唑(耐信)治疗消化性溃疡出血的临床疗效及安全性。方法 选取2018年2月至2020年1月医院收治的消化性溃疡出血患者80例,采用随机数字表法按就诊顺序分为奥一明组与耐信组,各40例,分别给予国产与原研注射用艾司奥美拉唑40 mg,每日2次,持续治疗5 d。结果 两组患者的出血控制、症状控制、溃疡面愈合效果及不良反应发生情况比较均无显著差异( $P>0.05$ )。结论 国产艾司奥美拉唑(奥一明)的治疗效果及安全性好。

**关键词:**艾司奥美拉唑;消化性溃疡出血;出血控制;症状控制;溃疡面愈合;安全性

中图分类号:R969.4;R975+.2

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)17-0093-03

## Clinical Evaluation of Domestic and Original Esomeprazole for Injection in the Treatment of Peptic Ulcer with Bleeding

SHI Aiping, LYU Jianfeng, GU Ling, YUN Xianghui

(Taixing People's Hospital, Taixing, Jiangsu, China 224500)

**Abstract:** Objective To compare the clinical efficacy and safety of domestic and original esomeprazole in the treatment of peptic ulcer with bleeding. Methods A total of 80 patients with peptic ulcer bleeding were selected and divided into the Aoyiming group and Nexin group according to random number table method, 40 cases in each group. They were respectively given 40 mg of domestic and origi-

\*基金项目:江苏省药学会-奥赛康临床药学基金科研项目[A201829]。

第一作者:石爱平,男,大学本科,主任药师,研究方向为医院药学,(电子信箱)sapyl@sina.com。

<sup>△</sup>通信作者:恽祥惠,女,硕士研究生,主管中药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)xianghuiyun@163.com。

黄色A和红花黄色素B的含量下降较大;纯水作为溶剂时,色谱峰杂质较多,6-羟基山柰酚-3-O-β-葡萄糖苷峰形拖尾;25%甲醇作为提取溶剂时,3种成分的含量相对较大,且峰形良好,分离度大于1.5。因此,选择25%甲醇作为提取溶剂。采用三因素三水平(制备方法为回流、超声、索氏提取;超声时间为20,30,40 min;超声功率为150,300,450 W)进行优化时,发现3种提取方法提取率相差不大,超声功率对其也无明显影响,但随着超声时间的延长,含量逐渐增大,30 min与40 min含量接近。因此,确定供试品制备方法为25%甲醇超声(功率为300 W,频率为50 kHz),提取30 min。

### 3.3 测定条件选择

采用PDA检测器对3种成分进行全波长扫描,结果发现于380 nm波长处3种成分的干扰较小,峰形对称,分离效果好,故选择380 nm作为3种成分含量测定的最佳波长。由于黄酮类化合物易溶于甲醇、乙腈,因此流动相的选择先后采用甲醇-0.1%磷酸溶液、乙腈-0.1%甲酸水溶液、甲醇-0.5%乙酸溶液等多种流动相进行洗脱,结果发现,当乙腈-0.1%甲酸溶液作为流动相时,各色谱峰分离较好,峰形对称。故选择乙腈-0.1%甲酸水溶液作为流动相。

### 3.4 方法评价

本研究中建立的TLC法专属性强,无干扰;UPLC

法可同时测定红花中羟基红花黄色素A、6-羟基山柰酚-3-O-β-葡萄糖苷和红花黄色素B 3种黄酮类成分的含量,且具有分析速度快、准确性高、重复性好的优点,可用于慢粒灵颗粒中青黛和红花药材的质量控制,同时为提高慢粒灵颗粒(胶囊)的质量标准提供参考。

### 参考文献:

- [1] JZBZ20090664-2012,河北省食品药品监督管理局医疗机构制剂质量标准[S].
- [2] 谭静,林红强,王亚茹,等. 三棱的化学成分、药理作用及临床应用研究进展[J]. 特产研究,2018,40(4):113-117.
- [3] 范莉,赵海蓉,濮润,等. 红花的黄酮类化学成分研究[J]. 中国药理学杂志,2011,46(5):19-23.
- [4] 马梦雪,吴士筠,李刚,等. HPLC法同时测定不同品种红花中4种黄酮类[J]. 中成药,2019,41(11):2694-2700.
- [5] 卢建峰,闫学红. 青黛的临床应用[J]. 中外健康文摘,2010,31(7):385-386.
- [6] 俞鸣峰. 靛玉红类似物的合成及其抗肿瘤活性研究[D]. 上海:上海交通大学,2009.
- [7] 刘昌孝,陈士林,肖小河,等. 中药质量标志物(Q-Marker):中药产品质量控制的新概念[J]. 中草药,2016,47(9):1443-1457.
- [8] 张铁军,许浚,申秀萍,等. 基于中药质量标志物(Q-Marker)的元胡止痛滴丸的“性-效-物”三元关系和作用机制研究[J]. 中草药,2016,47(13):2199-2211.

(收稿日期:2020-02-09)

nal esmeralazole for injection, twice a day for continuous 5 d. **Results** There was no significant difference in bleeding control, symptom control, ulcer healing and adverse reactions between the two groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** The therapeutic effect and safety of domestic esmeralazole are good.

**Key words:** esomeprazole; peptic ulcer with bleeding; bleeding control; symptom control; ulcer healing; safety

消化性溃疡(PU)是我国临床消化内科常见疾病,且男性发病率明显高于女性,可能与遗传因素、不良生活习惯、工作、外界压力及精神心理因素密切相关,多有上腹部疼痛、腹胀、嗝气、反酸等症状<sup>[1]</sup>。急性非静脉曲张上消化道出血是PU最常见的并发症,出血量大时会危及患者生命<sup>[2]</sup>。质子泵抑制剂(PPIs)是治疗PU的首选药物<sup>[3]</sup>,但可供选择的PPIs类药物品种繁多,临床疗效各异。其中,艾司奥美拉唑治疗PU的疗效均优于其他PPIs(如奥美拉唑、兰索拉唑及泮托拉唑),其原研类药物价格成本较高,国产艾司奥美拉唑(奥一明)具有价格优势,且已通过关于仿制药品质量要求的药物一致性评价,但疗效及安全性的系统性研究证据不足<sup>[4-6]</sup>。本研究中通过出血控制、症状控制、溃疡面愈合情况及不良反应发生情况比较了国产与原研注射用艾司奥美拉唑治疗消化性溃疡出血的疗效及安全性。现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

**纳入标准:**符合《内科学》中关于消化性溃疡出血的诊断标准<sup>[7]</sup>,经消化内镜及病理学检查等确诊为活动性溃疡伴出血症状,表现为周期性腹痛、腹胀、反酸、嗝气等,有呕血和(或)黑便的临床表现;年龄不超过70岁;单个溃疡直径不超过2 cm;研究方案经我院医学伦理委员会批准,患者及(或家属)签署知情同意书。

**排除标准**<sup>[8-10]</sup>:溃疡数大于2个;溃疡伴穿孔、幽门梗阻,或有胃肠道手术史,或胃与食管有其他恶性病变;严重心、肝、肺、肾等重要器官功能不全;影响凝血功能的疾病,如血液病、肝硬化等;过敏体质或对本研究中使用药物过敏;妊娠期或哺乳期;30 d内使用过PPIs、H<sub>2</sub>受体拮抗药、肾上腺皮质激素、非甾体抗炎药等。

**病例选择与分组:**选取我院2018年2月至2020年1月收治的消化性溃疡出血患者80例,采用随机数字表法按就诊顺序分为奥一明组和耐信组。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性,详见表1。

表1 两组患者一般资料比较( $n = 40$ )

| 组别   | 年龄<br>( $\bar{X} \pm s$ , 岁) | 性别<br>(男/女, 例) | 溃疡直径<br>( $\bar{X} \pm s$ , cm) | 溃疡种类(例) |        |       |
|------|------------------------------|----------------|---------------------------------|---------|--------|-------|
|      |                              |                |                                 | 胃溃疡     | 十二指肠溃疡 | 复合溃疡  |
| 奥一明组 | 42.40 ± 10.23                | 26/14          | 1.66 ± 0.17                     | 10      | 11     | 19    |
| 耐信组  | 41.78 ± 10.15                | 29/11          | 1.67 ± 0.18                     | 12      | 12     | 16    |
| P值   | 0.331                        | 0.524          | 0.709                           | 0.251   | 0.061  | 0.457 |

### 1.2 治疗方法

患者入院后,均嘱其卧床休息,监测生命体征,胃肠

减压,补液治疗等,必要时给予补充血容量或行内镜下止血治疗。奥一明组患者加用注射用艾司奥美拉唑(商品名奥一明,江苏奥赛康药业股份有限公司,国药准字H20163100,规格为每支40 mg)40 mg,溶于0.9%氯化钠注射液100 mL,静脉滴注,每间隔12 h输注1次,持续治疗5 d。耐信组加用注射用艾司奥美拉唑(商品名耐信,阿斯利康制药有限公司,国药准字H20093314,规格为每支40 mg)40 mg,溶于0.9%氯化钠注射液100 mL,静脉滴注,每间隔12 h输注1次,持续治疗5 d。入组患者均需在治疗开始后1个月进行消化内镜随访。

### 1.3 观察指标及疗效判定标准

**出血控制效果:**显效,治疗3 d内患者呕血、黑便症状控制;有效,治疗3~5 d内患者呕血、黑便症状控制;无效,治疗超过5 d,患者呕血、黑便症状仍存在。总有效 = 显效 + 有效。

**症状控制效果:**显效,治疗周期结束时,患者腹痛、反酸、嗝气等临床症状基本消失;有效,患者上述临床症状明显改善;无效,用药周期结束后,患者上述临床症状未改善或加重。总有效 = 显效 + 有效。

**溃疡面愈合情况:**显效,溃疡面(消化内镜观察黏膜再生情况)愈合;有效,与治疗前相比,溃疡面愈合不少于50%;无效,与治疗前相比,溃疡面缩小少于50%,或无变化甚至加重。总有效 = 显效 + 有效。

**不良反应发生情况:**所有患者住院期间均接受血、尿、肝功、肾功等常规监测,每日查房时均要耐心观察和询问患者是否有恶心、呕吐、腹痛、腹胀、腹泻、反酸、出血、幽门梗阻等情况发生,出院后持续随访1个月。

### 1.4 统计学处理

采用SPSS 20.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,采用单因素方差分析;计数资料以百分率(%)表示,行 $\chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

结果见表2至表3。两组患者所有不良反应经对症处理后均好转,两组比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

## 3 讨论

艾司奥美拉唑为新型PPIs,是奥美拉唑的纯左旋光学异构体,在肝脏首次代谢率低,血浆清除率慢,可维持较高的血药浓度<sup>[11]</sup>,疗效发挥较快,但成本-效果分析显示的优势不及奥美拉唑,临床出于经济性考虑而选择其他PPIs类药物进行治疗<sup>[12-13]</sup>。国产艾司奥美拉唑(奥一明)已成功上市多年,其与原研品(耐信)在药代动力

表2 两组患者临床症状及体征变化比较( $n=40$ )

| 组别   | 显效(例) |       |       | 有效(例) |       |       | 无效(例) |       |       | 总有效(%) |       |       |
|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|-------|-------|
|      | 出血控制  | 症状控制  | 溃疡面愈合 | 出血控制  | 症状控制  | 溃疡面愈合 | 出血控制  | 症状控制  | 溃疡面愈合 | 出血控制   | 症状控制  | 溃疡面愈合 |
| 奥一明组 | 31    | 30    | 18    | 7     | 8     | 16    | 2     | 2     | 6     | 95.00  | 95.00 | 85.00 |
| 耐信组  | 33    | 34    | 21    | 5     | 5     | 16    | 2     | 1     | 3     | 95.00  | 97.50 | 92.50 |
| P值   | 0.576 | 0.264 | 0.450 | 0.531 | 0.363 | 1.000 | 1.000 | 0.346 | 0.501 | 1.000  | 0.066 | 0.119 |

表3 两组患者不良反应发生情况比较[例(%),  $n=40$ ]

| 组别   | 恶心呕吐    | 腹痛腹胀    | 便秘      | 合计       |
|------|---------|---------|---------|----------|
| 奥一明组 | 1(2.50) | 1(2.50) | 2(5.00) | 4(10.00) |
| 耐信组  | 1(2.50) | 1(2.50) | 1(2.50) | 3(7.50)  |
| P值   | 1.000   | 1.000   | 0.346   | 0.157    |

学、胃酸抑制及控制溃疡出血方面的疗效均无显著差异<sup>[14-15]</sup>,且两组不良反应发生率无显著差异,均以消化系统症状为主,包括恶心呕吐、腹痛腹胀、便秘等,均于对症治疗后好转,且并无严重不良反应发生。与以往国内外的研究结果相似<sup>[10,16]</sup>。

PU的发生还与幽门螺杆菌(Hp)感染密切相关<sup>[17-18]</sup>。PPIs能抑制Hp的ATP酶活性,直接抗Hp的同时与抗菌药物发挥协同作用<sup>[19-20]</sup>。本研究中不足之处在于未比较艾司奥美拉唑抑制Hp的效果,且研究样本数量有限,国产与原研注射用艾司奥美拉唑的综合疗效和成本-效果分析还有待扩充样本量后进一步研究。临床应在保证医疗质量的前提下,根据患者需求,科学地选择药品,使患者获得最佳治疗效果和最低医疗费用。

#### 参考文献:

- [1] SELINGER CP, COCHRANE R, THANARAJ S, et al. Gastric ulcers: malignancy yield and risk stratification for follow-up endoscopy[J]. Endosc Int Open, 2016, 4(6): 709.
- [2] 陈 烁, 黄智铭, 张益光, 等. 非甾体类消炎药物与幽门螺杆菌感染对上消化道溃疡协同致病作用研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(23): 5385-5387.
- [3] LAU J, LIND T, PERSSON T, et al. The effect of baseline characteristics on the response to proton pump inhibitors in patients with peptic ulcer bleeding[J]. J Dig Dis, 2017, 18(2): 99-106.
- [4] ISAKOV VA, MOROZOV SV. Esomeprazole versus other PPIs for the acute treatment of reflux esophagitis[J]. Journal of Clinical Gastroenterology, 2006, 40: 186-187.
- [5] TENG M, KHOO AL, ZHAO YJ, et al. Meta-analysis of the effectiveness of esomeprazole in gastroesophageal reflux disease and Helicobacter pylori infection[J]. J Clin Pharm Ther, 2015, 40(4): 368-375.
- [6] ZHENG RN. Comparative study of omeprazole, lansoprazole, pantoprazole and esomeprazole for symptom relief in patients with reflux esophagitis[J]. World J Gastroenterol, 2009, 15(8): 990-995.
- [7] 葛均波, 徐永健. 内科学[M]. 第8版. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 32-39.
- [8] 贺东黎, 张旻旻, 曲青山. 艾司奥美拉唑肠溶片联合中九

治疗胃溃疡的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(10): 870-872.

- [9] 殷美净, 方宝娣, 韦蕊萍, 等. 艾司奥美拉唑标准剂量间歇给药治疗消化性溃疡的疗效及安全性观察[J]. 现代消化及介入诊疗, 2018, 4(9): 1007-1010.
- [10] 岳亚光, 王鑫磊, 杜 杰, 等. 艾司奥美拉唑治疗消化性溃疡出血的临床疗效观察[J]. 临床合理用药, 2019, 2(6): 77-78.
- [11] NISHIDA T, TSUJII M, TANIMURA H, et al. Comparative study of esomeprazole and lansoprazole in triple therapy for eradication of Helicobacter pylori in Japan[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(15): 4362-4369.
- [12] 王莉红. 奥美拉唑与埃索美拉唑治疗急性非静脉曲张性上消化道出血成本-效果分析[J]. 山西大同大学学报, 2015, 31(2): 51-53.
- [13] 杨 勇. 国产和进口奥美拉唑治疗消化性溃疡出血疗效比较及成本-效果评价[J]. 临床合理用药杂志, 2016, 6(35): 51-52.
- [14] 赵娜萍, 杜奕奇, 蔡婷婷, 等. 国产与原研注射用艾司奥美拉唑药代动力学与胃酸控制的对比[J]. 中华消化杂志, 2018, 38(7): 485-487.
- [15] 赵秋雁, 谈 理. 国产艾司奥美拉唑针剂治疗消化性溃疡出血的疗效观察[J]. 临床医药文献杂志, 2017, 4(20): 3897-3900.
- [16] BAI Y, CHEN DF, WANG RQ, et al. Intravenous esomeprazole for prevention of peptic ulcer rebleeding: a randomized trial in Chinese patients[J]. Adv Ther, 2015, 32(11): 1160-1176.
- [17] SUGANO K, KINOSHITA Y, MIWA H, et al. Safety and efficacy of long-term esomeprazole 20 mg in Japanese patients with a history of peptic ulcer receiving daily non-steroidal anti-inflammatory drugs[J]. BMC Gastroenterol, 2013, 13(1): 2009-2010.
- [18] ARAI M, MATSUMURA T, OKIMOTO K, et al. Two-week treatment with proton pump inhibitor is sufficient for healing post endoscopic submucosal dissection ulcers[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(43): 16318-16322.
- [19] CELIŃSKI K, CICHOSZ-LACH H, MADRO A, et al. Non-variceal upper gastrointestinal bleeding - guidelines on management[J]. J Physiol Pharmacol, 2008, 59(Suppl 2): 215-229.
- [20] 司继刚, 孙 敏. 口服质子泵抑制剂临床应用及安全性评价分析[J]. 药学与临床研究, 2015, 23(4): 376-379.

(收稿日期: 2020-03-10)