

急性酒精中毒时,贮存在垂体中的内啡肽释放增加,酒精代谢产物乙醛与多巴胺缩合成为内源性吗啡衍生物,其活性最强的是 β -内啡肽,具有阿片样作用,表现为中枢神经系统抑制,出现运动及神经精神失常,严重者可引起呼吸和循环衰竭死亡^[2]。而纳络酮是特异性阿片受体拮抗剂,极易通血脑屏障,竞争结合阿片受体,阻断中枢抑制作用^[3],促进意识恢复,解释酒精对呼吸、心血管系统的毒性作用。

生脉注射液是根据祖国医学经典古方“生脉散”研制,由红参、麦冬、五味子三味中药按1:3,12:1,5:6的比例配伍,经高新技术提取而成的中药注射剂。生脉中的红参、五味子均有兴奋中枢神经系统的作用,可促使昏迷病人清醒,该药能兴奋呼吸中枢,与纳络酮合用具有增强兴奋呼吸中枢的协同作用^[4]。生脉能提高网状内皮系统的吞噬功能,改变机体的反应性,提高耐缺氧能力,加强肝脏的解毒功能,能改善智力活动,提高机体的工作效能,消除疲劳^[5]。在急性酒精中毒时,组织氧耗增加,生脉能改善内脏微循环,增加红细胞2,3-二磷酸甘油酸浓度,降低血红蛋白对氧的亲合力,增加组织氧供^[5],增强酒精的氧化代谢。生脉通过扩张血管,增加心输出量^[6],增加肾血流量,尿量增多,促使体内乙醇及其代谢产物排泄。生脉消除氧自由基和抑制脂质过氧化^[7],改善全身症

状,使酒精中毒症状消失。

本治疗组病人在一般治疗基础上,生脉注射液与纳络酮联合应用,清醒及症状消失时间明显短于对照组,显著缩短了酒精中毒的意识障碍时间及留院观察治疗时间,因此可以认为两药有协同作用。本研究中,两药联用并无明显副反应。

参考文献

- [1]刘昕曜. 疾病临床诊断和疗效标准[M]. 第1版. 南京:江苏科学技术出版社,1990,228.
- [2]李雅君,陈征秉,张泰昌. 纳络酮治疗急性酒精中毒[J]. 中华内科杂志,1992,31(9):564.
- [3]王一镗,刘中民. 纳络酮在急救医学中的应用[J]. 中国急救医学,1984,4(3):29.
- [4]税开森,施德沛,林杉. 生脉注射液醒合纳络酮治疗急性海洛因中毒50例[J]. 华西医科大学学报,1996,27:73.
- [5]董昆山,王秀琴,董一凡. 现代临床中药学[J]. 第1版. 北京:中国中医药出版社,1998,530-535.
- [6]崔国亭. 自血光量子疗法加中药生脉注射液治疗脑梗塞[J]. 河北医学,1997,3(1):42-43.
- [7]张青. 生脉注射液治疗新生儿缺氧缺血性疾病合并心肌损害临床研究[J]. 山西医药,2007,30(2):105-106.

根除幽门螺杆菌对非甾体类消炎镇痛药使用者消化性溃疡风险的 Meta 分析

朱载华¹, 邹正平² (1. 浙江省人民医院风湿免疫科 杭州 310000; 2. 湖北省潜江市中心医院肾内科 潜江 433100)

摘要:目的 使用 Meta 分析的方法,评估对于长期使用非甾体类消炎镇痛药患者,根除幽门螺杆菌是否能降低消化性溃疡的发生。方法 系统检索 Medline、Embase 和 Cochrane 数据库,收集对比合并使用非甾体类消炎镇痛药病人根除与未根除幽门螺杆菌对比的随机临床研究。结果 共有 6 个随机临床研究,1278 名患者入选。根除组 626 名患者,40 例发生了消化性溃疡,发生率为 6.39%;非根除组 652 名患者,72 人发生了消化性溃疡,发生率为 11.05%。Peto OR 值为 0.55,95%CI(0.037,0.081)。亚组分析显示:以前未使用过 NSAID 的病人,OR 值为 0.27,95%CI(0.14,0.49);以前使用过 NSAID 的病人 OR 值为 0.90,95%CI(0.54,1.52)。结论 根除幽门螺杆菌可以降低 NSAID 使用者消化性溃疡的发生率,特别是在以前未使用过 NSAID 的病人中。

关键词: 幽门螺杆菌;非甾体类消炎镇痛药;消化性溃疡;Meta 分析

中图分类号: R969.4 文献标识码: B 文章编号: 1006-3765(2012)-09-0157-03

非甾体类消炎镇痛药(Non-Steroidal Anti-Inflammatory Agents NSAID)和幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)感染是消化性溃疡最常见的两大发病因素^[1]。根除幽门螺杆菌是否能降低消化性溃疡的发生,目前还存有争议^[1,2]。本文旨在针对上述问题做一 Meta 分析,以期明确对于需要长期使用 NSAID 的病人,根除幽门螺杆菌是否可以降低其消化性溃疡

的患病风险。

1 材料与方法

1.1 文献来源 计算机检索1970年1月至2011年5月期间发表在 Pubmed、EMBASE 和 The Cochrane Library 数据库的文献。分别以“Anti-Inflammatory Agents Non-Steroidal”、“*Helicobacter pylori*”、“*Helicobacter* Infections”为主题词及关键词检索随机临床对照试验。语种限定为英文。

1.2 纳入标准 ①入选的文献必须为随机临床对照试验;②所入选的病人都确定感染了幽门螺杆菌并需要使用 NSAID 治疗;③所有入选的临床试验必须要至少包含根除幽门螺杆菌组及未根除幽门螺杆菌组的对比;④所有入选的病人必须

作者简介:朱载华,男(1982-)。职称:住院医师,联系电话:

18058186171, E-mail: 9094116@QQ.com

通讯作者:邹正平, E-mail: zouzhenping@gmail.com

在试验前经过内镜证实没有活动性的消化性溃疡。

1.3 排除标准 ① 重复发表, 已经纳入研究的临床试验; ② 试验组及对照组在试验前后没有进行内镜检查评估消化性溃疡的发生情况; ③ 试验组和对组合并使用了可能会感染试验结果的药物, 如小剂量阿司匹林等。

1.4 终点事件与数据的提取 入选的临床试验终点事件为经内镜证实的消化性溃疡, 试验中出现的各种治疗相关的不良反应作为次级终点事件。

1.5 统计学方法 采用 Cochrane 系统评价软件 Revman 5.1 进行分析, 采用计数资料的比值比 (OR) 及 95% 可信区间 (CI) 表示。对入组的各项试验进行异质性检验, 如各项效应量无异质性 ($P \geq 0.1$; $I^2 \leq 50\%$), 则使用固定效应模型 Peto

法进行合并分析; 如异质性明显 ($P < 0.1$; $I^2 > 50\%$), 首先应查找异质性来源并进行二次分析或亚组分析, 如仍不能满意, 则使用随机效应模型 Mantel-Heenszel 法进行合并分析。采用漏斗图分析可能的发表偏倚, 若图形对称, 说明不存在发表偏倚, 若图形不对称, 则提示存在发表偏倚。

2 结果

2.1 文件检索结果及文献质量 通过文献检索共查到相关文献共 45 篇。最终 6 篇临床研究入选^[3-8]。均为随机对照试验, 有 4 篇采用双盲设计^[3-5, 8], 5 篇详细记录了失访与退出情况^[3-7], 按照 Jadad 评判标准, 均为高质量临床研究。纳入研究的概况及质量情况 (见表 1)。入选文章进行漏斗图分析, 图形对称, 说明不存在发表偏倚 (见图 1)。

表 1 纳入研究的基本情况

入选的试验	n	试验设计	NSAID 剂量	Jadad 标准			观察时间
				随机分组	双盲法	失访与退出	
Chen et al. 1997	100	根除 vs 非根除	萘普生 1 日 750mg	是	否	是	2 月
Hawkey et al. 1998	272	根除 vs 安慰剂	双氯芬酸 1 日 50mg 或 萘普生 1 日 500mg	是	是	否	6 月
Chen et al. 2002	100	根除 vs 安慰剂	双氯芬酸 1 日 100mg	是	否	是	6 月
Lai et al. 2003	140	根除 vs 安慰剂	双氯芬酸 1 日 50mg 或 萘普生 1 日 500mg	是	是	是	12 周
Labenz et al. 2006	487	根除 vs 安慰剂 vs PPI	双氯芬酸 1 日 50mg	是	是	是	5 周
De Leest et al. 2007	347	根除 vs 安慰剂	使用多种 NSAIDs	是	是	是	3 月

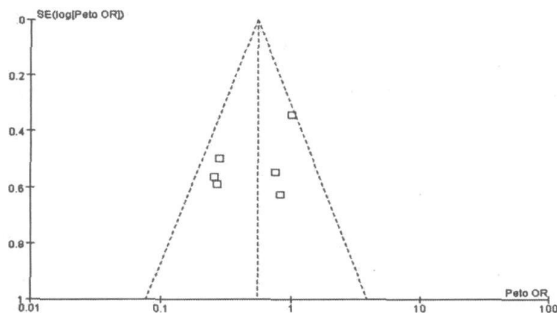


图 1 发表偏倚评估的漏斗图

2.2 是否根除幽门螺杆菌对消化性溃疡的风险影响的 Meta 分析 6 篇文献均评价了是否根除幽门螺杆菌在 NSAID 使用患者中消化性溃疡发生的风险情况。总共有 1278 例入选, 根除组 626 例, 40 例发生了内镜证实的消化性溃疡; 未根除组 652 例, 总共有 72 例经内镜证实发生了消化性溃疡。溃疡发生率分别为 6.39% 和 11.05%。其 Peto OR 值为 0.55, 95%CI (0.037, 0.081) (见图 2)。

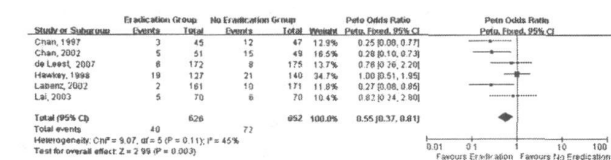


图 2 根除与未根除幽门螺杆菌预防 NSAID 使用者消化性溃疡发生率的总效应

对入选文章进行异质性检验后发现, 虽然入选的临床研究同质性良好 ($P = 0.11$, $I^2 = 45\%$), 但是考虑到 I^2 值仍然较大, 为进一步探讨异质性来源, 根据入选前是否使用过 NSAID 类药物进行了亚组分析。入选以前未使用过 NSAID 病人的临床试验中, 消化性溃疡发生率分别为: 根除组 3.91%; 非根除组 13.86%, OR 值为 0.27, 95%CI (0.14, 0.49)。进行异质性检验后发现, 同质性非常好: $P = 0.99$, $I^2 = 0\%$ 。同理, 入选以前使用过 NSAID 病人的临床试验中, 消化性溃疡发生率分别为: 根除组 8.13%; 非根除组 9.09, OR 值为 0.90, 95%CI (0.54, 1.52)。进行异质性检验后发现, 异质性亦非常低: $P = 0.90$, $I^2 = 0\%$ 。

2.3 十二指肠溃疡与胃溃疡发生率的 Meta 分析 有 5 篇研究分别记录了胃溃疡及十二指肠溃疡的发生情况。根除组的 499 名患者中, 16 人发生了胃溃疡, 5 人发生了十二指肠溃疡, 发生率分别为 3.21% 和 1%; 未根除组 512 名患者中, 28 人发生了胃溃疡, 21 人发生了十二指肠溃疡, 发生率分别为 5.47% 和 4.12%。两组胃溃疡发生率比较, OR 值为 0.56, 95%CI (0.31, 1.04); 十二指肠发生率比较, OR 值为 0.28, 95%CI (0.13, 0.61) (见图 3、4)。

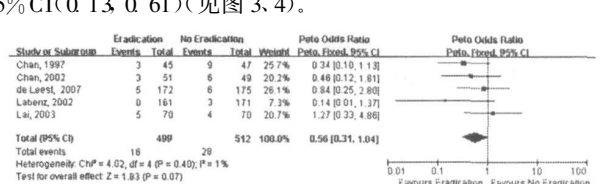


图 3 根除与未根除幽门螺杆菌预防 NSAID 使用者胃溃疡发生率的效应

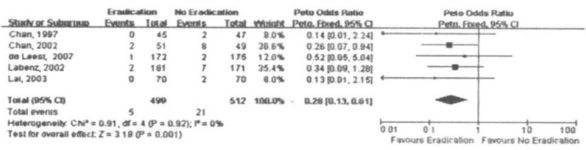


图 4 根除与未根除幽门螺杆菌预防 NSAID 使用者十二指肠溃疡发生率的效应

2.4 不良反应的 Meta 分析 有 2 篇文章详细记录了不良反应的发生情况, 最常见的依次为: 腹泻、消化不良和口腔炎。因异质性较大($P=0.001$, $I^2=87\%$), 故采用随机效应模型, Mantel-Haenszel 法合并统计量, OR 值为 4.21, 95% CI (0.70, 25.25)。

3 讨论

在 Hp 感染的患者中使用 NSAIDs 是否会增加消化性溃疡的发生率, 目前还存有争议^[1]。在本研究中, 我们可以得出结论: 感染 Hp 且需要长期使用 NSAID 的病人, 根除幽门螺杆菌可以显著降低消化性溃疡的发生率。

我们按照入选病人是否在研究前使用过 NSAID 进行分组分析后发现, 对于那些以前使用过 NSAID 的病人, 根除幽门螺杆菌并不能降低消化性溃疡的发生率。亚分组分析后, 异质性非常小。以上结果说明, 以前未使用过 NSAID 的病人, 根除幽门螺杆菌可以显著降低消化性溃疡的发生, 而在以前使用过 NSAID 的病人, 并无明显优势。其原因可能与幽门螺杆菌感染患者, 长期使用 NSAID, 可以抑制前列腺素类物质的合成, 使胃部血供减少相关^[9]。

为进一步探讨异质性的来源, 本文以胃溃疡及十二指肠溃疡作为二级终点进行合并分析后发现。根除幽门螺杆菌可以降低十二指肠溃疡的发生, 但是对胃溃疡的发生并无统计学意义。具体机制目前尚不明, 笔者推测可能与 NSAID 除使胃部血供减少外, 同时其可抑制 PGE₂ 的合成, 而后者可以与壁细胞上的 EP₃ 受体结合而抑制胃酸的分泌, 故可以间接促进胃酸分泌相关^[10]。

在进行不良反应统计分析时, 将两组统计量进行合并分析后发现, 异质性非常大。分析其异质性来源后发现, 虽然两组在根除幽门螺杆菌的方案、人种、随访时间等方面均无明显差别, 但是 de Leest 的研究^[3]中, 未限定 NSAID 的种类, 而 labenz 等的研究^[5]限定使用的 NSAID 为双氯芬酸。因纳入文献数量只有 2 篇, 无法进行敏感性分析, 最后采用随机效应模型, 不良反应的发生情况无统计学意义。在另外一篇随机安慰剂对照的临床研究中^[2], 也证实两组不良反应无统计学意义, 但因为该研究在试验前没有进行内镜检查, 故排除在本研究之外。

综上所述, 本研究证实, 对于以前未使用过 NSAID 的病人, 根除幽门螺杆菌可以显著降低消化性溃疡, 特别是十二指肠溃疡的发生率, 同时未见明显不良反应增加情况。但是本研究中未能对大于 6 月以上的长期的消化性溃疡发生的风险进行评估, 同时也未对是否合并使用质子泵抑制剂、小剂量阿司匹林等情况, 以及亚洲地区人种的发生情况进行评估, 是为本研究之不足所在。可能需要进行更大规模、设计更为完善的多中心临床研究来完善本研究的数据。

参考文献

[1] Venneto M, Malfetheriner P. Interaction of Helicobacter pylori infection and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in gastric and duodenal ulcers[J]. Helicobacter, 2010, 15: 239-250.

[2] Schaeverbeke T, Broutet N, Zerbib F, et al. Should we eradicate Helicobacter pylori before prescribing an NSAID? Result of a placebo-controlled study[J]. Am J Gastroenterol, 2005, 100: 2637-2643.

[3] de Leest HT, Steen KS, Lems WF, et al. Eradication of Helicobacter pylori does not reduce the incidence of gastroduodenal ulcers in patients on long-term NSAID treatment: double blind, randomized, placebo-controlled trial[J]. Helicobacter, 2007, 12: 477-485.

[4] Lai K, Lau C, Ip W, et al. Effect of treatment of Helicobacter pylori on the prevention of gastroduodenal ulcers in patients receiving long term NSAIDs: a double blind placebo controlled trial[J]. Alimentary pharmacology & therapeutics, 2003, 17: 799-805.

[5] Labenz J, Blum A, Bolten W, et al. Primary prevention of diclofenac associated ulcers and dyspepsia by omeprazole or triple therapy in Helicobacter pylori positive patients: a randomised double blind, placebo controlled, clinical trial[J]. Gut, 2002, 51: 329.

[6] Chan FKL, To K, Wu JCY, et al. Eradication of Helicobacter pylori and risk of peptic ulcers in patients starting long-term treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a randomised trial[J]. The Lancet, 2002, 359: 9-13.

[7] Chan FKL, Sung JY, Sydney Chung S, et al. Randomised trial of eradication of Helicobacter pylori before non-steroidal anti-inflammatory drug therapy to prevent peptic ulcers[J]. The Lancet, 1997, 350: 975-979.

[8] Hawkey C, Tulassay Z, Szczepanski L, et al. Randomised controlled trial of Helicobacter pylori eradication in patients on non-steroidal anti-inflammatory drugs: HELP NSAIDs study [J]. The Lancet, 1998, 352: 1016-1021.

[9] Brzozowski T, Konturek PC, Konturek SJ, et al. Role of prostaglandins in gastroprotection and gastric adaptation[J]. J Physiol Pharmacol, 2005, 56 Suppl 5: 33-55.

[10] Levine RA, Nandi J, King RL. Nonsalicylate nonsteroidal antiinflammatory drugs augment prestimulated acid secretion in rabbit parietal cells: Investigation of the mechanisms of action [J]. Gastroenterology, 1991, 101: 756-765.