

· 幽门螺杆菌与胃癌 ·

波利特、达克普隆和 Nexium 对幽门螺杆菌的体外抑菌效果比较

何利华 尹焱 尤元海 闫笑梅 张建中

【摘要】 目的 观察、比较质子泵抑制剂(PPI)波利特(雷贝拉唑肠溶衣片)、达克普隆(兰索拉唑胶囊)和 Nexium 对幽门螺杆菌(Hp)的抑制作用,初步解释近期临床流行病学资料所显示的不同 PPI 用于 Hp 根除治疗所表现的明显效果差异现象。方法 使用 Hp 国际标准株 NCTC11637、NCTC11639 和国内分离菌株 CAPMN62,应用平板掺入法测定三种 PPI 对 Hp 的体外抑菌作用。结果 波利特在体外对 Hp 具有明显的抑制作用(MIC₉₉ 为 2.25 mg/L),其次为达克普隆(MIC₉₉ 为 42.5 mg/L),而 Nexium 抑菌作用不明显(MIC₉₉ 为 360 mg/L)。结论 不同 PPI 对 Hp 的直接抑菌作用存在明显差异,其作用除本身化学结构的差异因素外,制剂中的其他复合成分的影响也不容忽视;亟待对体外抑菌效果与用于 Hp 感染治疗效果的相关性进行分析,以便更好地指导临床用药和相关幽门螺杆菌病的防治。

【关键词】 幽门螺杆菌;质子泵抑制剂

In-vitro activity of rabeprazole, lansoprazole, and esomeprazole against *Helicobacter pylori* HE Li-hua, YIN Yan, YOU Yuan-hai, YAN Xiao-mei, ZHANG Jian-zhong. Department of Diagnosis, Institute for Communicable Disease Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Preventive, Beijing 102206, China

【Abstract】 Objective To investigate the antimicrobial activity of Pariet, Tekpron, Nexium, respectively, against *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) in vitro. **Methods** Antimicrobial effects of these medicines were evaluated through detertion of MICs for 3 *H. pylori* strains isolated from different countries. **Results** The MIC₉₉ contents were 2.25 mg/L, 42.5 mg/L and 360 mg/L, respectively, for the three medicines. The strains under testing exhibited the same susceptibility to each medicine. Nexium did not inhibit the bacteria under the concentration of 3.6-36 mg/L with more and bigger *H. pylori* colonies seen when compared with controls. **Conclusions** The growth inhibitory activity appeared to be different among the three PPI medicines under investigation, with Rabeprazole the most potential agent of the three. Data suggested that the action of growth inhibition in vitro was resting on the characteristic of the given PPI as well as the supplements of the medicine.

【Key words】 *Helicobacter pylori*; Proton pump inhibitors

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)感染是引起胃及十二指肠溃疡的最主要原因,目前临床采用包括质子泵抑制剂(PPI)和抗生素在内的三联或四联疗法根除 Hp 感染。研究发现 PPI 与抗生素联合应用对根除 Hp 具有良好效果,但根除率差异较大, PPI 的作用除了公认的抑制胃酸分泌和抗溃疡外,有研究发现其本身对 Hp 具有抑制作用。在目前临床应用比较多的 PPI 中,波利特(雷贝拉唑肠溶衣片)、达克普隆(兰索拉唑胶囊)和 Nexium 具有比较

确切的抑酸作用,但有必要对不同制剂的抑菌效果差异是否影响临床 Hp 根除治疗的效果进行分析,并初步解释近期临床流行病学资料所显示的不同 PPI 应用与 Hp 根除治疗所表现的明显效果差异现象。本项研究拟对三种最常用的 PPI 剂型的体外抑菌作用进行比较和分析。

材料与方 法

1. 菌株来源:使用 Hp 国际标准株 NCTC11637、NCTC11639 及国内分离株 CAPMN62。所有菌株均由中国疾病预防控制中心传染病预防控制所国家 Hp 菌株库提供。

作者单位:102206 北京,中国疾病预防控制中心传染病预防控制所传染病诊断室

通讯作者:张建中 E-mail: Helico@public.bta.net.cn

2. 试剂及仪器:波利特肠溶衣片[雷贝拉唑 10 mg/片,日本卫材株式会社产品,卫材(苏州)制药有限公司分装,批号:001171];达克普隆胶囊[兰索拉唑 30 mg/粒,天津武田药品有限公司出品,日本五田药品工业株式会社产品,批号:(98)卫药准字 j-10 (2)号];Nexium(埃索美拉唑 40 mg/片,AstraZeneca 产品)及哥伦比亚琼脂、绵羊全血。仪器为螺旋涂布仪(型号 WA09GD)及 37℃ 混合气体培养箱等。

3. 方法(平板掺入试验):按 10 倍连续稀释,制备含雷贝拉唑 0.225~225 mg/L 的系列血平板,含兰索拉唑 0.425~425 mg/L 的系列血平板,含埃索美拉唑 0.45~450 mg/L 的系列血平板,对照血平板不加药物。使用 PBS 稀释 Hp 至菌液浓度约为 10^7 cfu/ml,使用螺旋涂布仪涂菌,每药每种菌每个浓度各涂两块平板(每平板 50 μ l 菌液),置于混合气体(85% N₂, 10% CO₂, 5% O₂)中 37℃ 培养 72 h 后观察结果;同时用传统的打点计数方法(PBS 稀释 Hp 菌至菌液浓度为 10^7 cfu/ml,然后 10 倍连续稀释成 6 个浓度,每个浓度接种 5 μ l,使用微量移液器均匀打点)进行平行试验。每种药每个药物浓度平行接种两块平板,同时接种两块对照平板,将菌点好后置于 37℃ 混合气体培养箱培养 3 天后观察结果。以上试验过程重复两次。

结 果

三种药物对不同来源的 3 株 Hp 菌株(包括国际标准株 NCTC11637、NCTC11639 和国内分离菌株 CAPMN62)的体外抑制试验:结果见表 1。实验结果表明,波利特对 Hp 具有明显的抑菌作用,对 3 株不同地区分离的 Hp 测试菌株的 MIC₉₉ 均为 2.25 mg/L;达克普隆对 Hp 也有一定的抑菌作用(MIC₉₉ 为 42.5 mg/L);Nexium 对 Hp 生长的抑制作用相对比较弱(MIC₉₉ 为 360 mg/L),且掺入量在 3.6~36 mg/L 范围时表现出一定的促进菌体生长作用(菌落较对照组明显变大)。螺旋涂布法与传统的打点计数方法所得结果一致,但前者更加简便和稳定。

讨 论

PPI 是胃酸相关性疾病的首选治疗药物之一,目前临床采用 PPI 加抗生素的三联疗法治疗十二指肠溃疡,可以取得比较确切的效果。除了作用于胃壁细胞分泌小管,最终抑制胃酸分泌和抗溃疡外,

表1 三种药物对不同 Hp 菌株的抑菌效果[MIC₉₉(mg/L)]

药物名称	菌 株		
	NCTC11637	NCTC11639	CAPMN62
波利特	2.25	2.25	2.25
达克普隆	40.50	40.50	40.50
Nexium	360	360	360

PPI 对 Hp 的直接抑菌作用^[1]可能在 Hp 感染的治疗中起重要作用。已知 Hp 感染是胃及十二指肠溃疡的最主要病因,PPI 对 Hp 具有明显抑制作用的研究结果提示其在溃疡病治疗中可能具有更大的优越性。

实验观察的三种 PPI 中,雷贝拉唑在体外抑制 Hp 的效果最好,临床研究也表明在保证相同的 Hp 根除率的前提下,用雷贝拉唑的剂量较其他 PPI 更低,也更安全^[2]。而 Nexium 对 Hp 的生长的抑制作用比较弱,在某些浓度梯度似还有一些促其生长的作用,可能是由于在 Nexium 中存在浓度比较高的糖等附加成分。另外,有研究发现对于具有克拉霉素抗性的 Hp 菌株,雷贝拉唑及其衍生物可以显著抑制其运动和生长,提出雷贝拉唑具有发展为新型抗 Hp 药物的可能性^[3]。基于以上研究结果,包含雷贝拉唑在内的三联疗法有可能达到其他方案的四联疗法的治疗效果,这无疑对幽门螺杆菌病的控制工作更有利。

本实验结果显示,临床常用的 PPI 中,兰索拉唑和雷贝拉唑等对 Hp 都具有体外抑菌效果,其中雷贝拉唑作用更强,这有助于部分解释在临床治疗消化性溃疡(特别是 Hp 感染阳性的患者)时,三联或四联方案中加入雷贝拉唑能得到更好的治疗效果,同时提示有必要开展与临床和实验室工作(如血浆、胃黏液中 PPI 含量测定、各种胃液和胃黏液组成差异测定等)相结合的病例对照研究,深入探讨 PPI 的临床应用策略。

参 考 文 献

- 1 何利华,尹焱,张建中,等. 雷贝拉唑钠对幽门螺杆菌的体外抑菌效果观察. 疾病监测, 2002, 17: 452-454.
- 2 Miwa H, Yamada T, Sato K, et al. Efficacy of reduced dosage of rabeprazole in PPI/AC therapy for *Helicobacter pylori* infection: comparison of 20 and 40 mg rabeprazole with 60 mg lansoprazole. Dig Dis Sci, 2000, 45: 77-82.
- 3 Ohara T, Goshi S, Taneike I, et al. Inhibitory action of a novel proton pump inhibitor, rabeprazole, and its thioether derivative against the growth and motility of clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori*. Helicobacter, 2001, 6: 125-129.

(收稿日期:2003-03-24)

(本文编辑:段江娟)