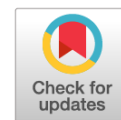


DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov70280>

## *H. pylori*根除疗法: 在胃粘膜萎缩性改变的情况下将阿莫西林转运至*H. pylori*定植部位

© Anastasiya O. Sablina<sup>1</sup>, Oleg A. Sablin<sup>1</sup>, Julia V. Andreeva<sup>2</sup>, Gennadii G. Rodionov<sup>1</sup>, Igor I. Shantyr<sup>1</sup>, Inna E. Ushal<sup>1</sup>, Igor A. Samusenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> Pavlov Institute of Physiology, Saint Petersburg, Russia

这项工作的目的是确定阿莫西林的全身转运特征, 阿莫西林是根除治疗方案中最常见的抗生素*H. pylori*进入有萎缩性胃炎的胃腔。

**材料与方**。采用胃粘膜洗涤法对萎缩性胃炎模型及对照组大鼠胃腔中阿莫西林的系统转运进行了研究静脉注射药物后。阿莫西林从血流到胃腔的运输也被评估为萎缩性胃炎和非营养性胃炎患者通过鼻窦吸入胃液口服药物后的探头。用色谱质谱法测定了样品中的阿莫西林浓度。

**结果**。实验组大鼠经宏观检查发现胃粘膜充血及急性糜烂性改变, 以及胃体外非活动性慢性胃炎和非活动性慢性体外萎缩性胃炎的显微特征。实验组大鼠胃粘膜冲洗中阿莫西林浓度在所有时间点(30、60、120、240分钟用药后)均可靠( $p < 0.01$ )较高, 而不是控制组的老鼠。患者胃液中阿莫西林的平均浓度在胃侧部萎缩时最低( $p < 0.01$ )。胃黏膜萎缩患者在吸入第180分钟时观察到阿莫西林在胃分泌物中的最大浓度, 对于对照组的人-从第30分钟到第120分钟。胃黏膜萎缩患者在吸入第180分钟时观察到阿莫西林在胃分泌物中的最大浓度, 对于对照组的人-从第30分钟到第120分钟。

**结论**。胃黏膜的急性糜烂性改变进入大鼠的胃腔, 导致阿莫西林转运增加。患者中胃窦部的黏膜萎缩程度大于胃体, 其特征是口服药物后阿莫西林从体循环到胃腔的转运减少。预测根除疗法的有效性时*H. pylori*慢性胃炎患者要考虑到胃黏膜萎缩的存在。

**关键词**: 根除疗法; 根除的有效性; *Helicobacter pylori*; 消化系统疾病; 萎缩性胃炎; 糜烂性胃炎; 阿莫西林; 药代动力学; 色谱法。

### 引用本文:

Sablina AO, Sablin OA, Andreeva JV, Rodionov GG, Shantyr II, Ushal IE, Samusenko IA. *H. pylori*根除疗法: 在胃粘膜萎缩性改变的情况下将阿莫西林转运至*H. pylori*定植部位. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2021;13(2):57-66. DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov70280>

DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov70280>

## ***H. pylori* eradication therapy: impact of gastric mucosa atrophy on transport of amoxicillin to *H. pylori* colonization area**

© Anastasiya O. Sablina<sup>1</sup>, Oleg A. Sablin<sup>1</sup>, Julia V. Andreeva<sup>2</sup>, Gennadii G. Rodionov<sup>1</sup>, Igor I. Shantyr<sup>1</sup>, Inna E. Ushal<sup>1</sup>, Igor A. Samusenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> Pavlov Institute of Physiology, Saint Petersburg, Russia

**AIM:** The aim was to assess systemic transport of amoxicillin, the most common antibiotic in *H. pylori* eradication regimens to the gastric in atrophic gastritis.

**MATERIALS AND METHODS:** Systemic transport of amoxicillin to the gastric lumen of rats was evaluated in washes from the gastric mucosa in the model of atrophic gastritis after intravenous drug infusion. Transport of amoxicillin from bloodstream to the gastric lumen was also assessed in patients with atrophic and non-atrophic gastritis in aspirated via nasogastric probe gastric juice after oral drug administration. Amoxicillin concentration was measured in samples using liquid chromatography-mass spectrometry.

**RESULTS:** In rats with induced atrophic gastritis, hyperemia and acute erosions of the gastric mucosa, as well as microscopic signs of non-active chronic body gastritis and non-active antral atrophic gastritis were found. Amoxicillin concentration in washes from the gastric mucosa was significantly ( $p < 0.01$ ) higher in rats of experimental group than in control group at all time points (30, 60, 120, 240 min after drug infusion). The lowest mean amoxicillin concentration in gastric juice was observed in patients with antral atrophy ( $p < 0.01$ ). The maximum amoxicillin concentration in gastric secretion was found at the 180<sup>th</sup> min of aspiration in patients with atrophy of gastric mucosa, while in patients of the group of comparison it was found at 30–120<sup>th</sup> min of aspiration.

**CONCLUSIONS:** Acute gastric mucosa erosions enhance amoxicillin delivery to gastric lumen in rats. Atrophy of antral mucosa more than in the corpus is characterized by decreased amoxicillin transfer from systemic bloodstream to gastric lumen in patients after oral amoxicillin intake. The gastric mucosa atrophy should be taken into consideration while predicting the efficacy of *H. pylori* eradication therapy in patients with chronic gastritis.

**Keywords:** eradication therapy; eradication efficacy; *Helicobacter pylori*; digestive diseases; atrophic gastritis; erosive gastritis; amoxicillin; pharmacokinetics; chromatography.

**To cite this article:**

Sablina AO, Sablin OA, Andreeva JV, Rodionov GG, Shantyr II, Ushal IE, Samusenko IA. *H. pylori* eradication therapy: impact of gastric mucosa atrophy on transport of amoxicillin to *H. pylori* colonization area. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2021;13(2):57–66. DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov70280>

DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov70280>

## Эрадикационная терапия *H. pylori*: транспорт амоксициллина к местам колонизации *H. pylori* при атрофических изменениях слизистой оболочки желудка

© А.О. Саблина<sup>1</sup>, О.А. Саблин<sup>1</sup>, Ю.В. Андреева<sup>2</sup>, Г.Г. Родионов<sup>1</sup>, И.И. Шантырь<sup>1</sup>, И.Э. Ушал<sup>1</sup>,  
И.А. Самусенко<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup> Институт физиологии им. И.П. Павлова Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

**Цель работы** — выявить особенности системного транспорта амоксициллина, наиболее распространенного антибиотика в схемах эрадикационной терапии *H. pylori*, в полость желудка при атрофическом гастрите.

**Материалы и методы.** Системный транспорт амоксициллина в полость желудка у крыс при моделировании атрофического гастрита и в контрольной группе исследовали методом забора смывов со слизистой оболочки желудка после внутривенного введения препарата. Транспорт амоксициллина из кровотока в полость желудка оценивали также у пациентов с атрофическим и неатрофическим гастритом при заборе желудочного содержимого через назогастральный зонд после перорального приема препарата. Концентрацию амоксициллина в пробах определяли методом хромато-масс-спектрометрии.

**Результаты.** У крыс опытной группы макроскопически выявлены гиперемия и острые эрозивные изменения слизистой оболочки желудка, а также микроскопические признаки неактивного хронического гастрита тела желудка и неактивного хронического антрального атрофического гастрита. У крыс опытной группы концентрация амоксициллина в смывах со слизистой оболочки желудка была достоверно ( $p < 0,01$ ) выше во всех временных точках (30, 60, 120, 240 мин после введения препарата), чем у крыс группы контроля. У пациентов средняя концентрация амоксициллина в желудочном секрете была самой низкой при атрофии антрального отдела желудка ( $p < 0,01$ ). Максимальная концентрация амоксициллина в желудочном секрете отмечена у пациентов с атрофией слизистой оболочки желудка на 180-й минуте аспирации, а у лиц группы сравнения — с 30-й по 120-ю минуту.

**Заключение.** Острые эрозивные изменения слизистой оболочки желудка приводят к увеличению транспорта амоксициллина в просвет желудка у крыс. У пациентов атрофия слизистой оболочки в большей степени антрального отдела, чем тела желудка, характеризуется снижением транспорта амоксициллина из системного кровотока в полость желудка при пероральном приеме препарата. При прогнозе эффективности эрадикационной терапии *H. pylori* у пациентов с хроническим гастритом необходимо учитывать наличие атрофии слизистой оболочки желудка.

**Ключевые слова:** эрадикационная терапия; эффективность эрадикации; *Helicobacter pylori*; заболевания органов пищеварения; гастрит атрофический; эрозивный гастрит; амоксициллин; фармакокинетика; хроматография.

### Как цитировать:

Саблина А.О., Саблин О.А., Андреева Ю.В., Родионов Г.Г., Шантырь И.И., Ушал И.Э., Самусенко И.А. Эрадикационная терапия *H. pylori*: транспорт амоксициллина к местам колонизации *H. pylori* при атрофических изменениях слизистой оболочки желудка // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2021. Т. 13. № 2. С. 57–66. DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov70280>

## 论证

提高根除疗法有效性的问题。*H. pylori*在胃肠病学中仍然非常严重。胃腔抗菌药物浓度低是最难研究勃起功能障碍的原因之一。

体腔物质降解、药物形态、胃粘膜通透性 (SGS) 对胃腔间隙抗生素浓度有显著影响, 胃内容物疏散速度。对于放射治疗方案中的药物, 不仅在服用后立即在胃部进行浓度, 而且在数量上, 在肠道吸入后从血流中进入间隙。由于大多数抗菌药物都被包裹在胶囊或肠溶膜中, 以防止pH依赖性退化, 口服后, 它们以不变的形式通过胃, 被肠道吸收, 进入血液。抗生素通过过滤、简单扩散、促进扩散或主动运输进入胃腔的哪个部位, 它影响的部位 *H. pylori*。

这种间接药物摄入取决于影响冷却剂渗透性和粘膜与全身血流之间浓度梯度的因素: 胃腔中的pH值、药物与血液蛋白的结合、其亲脂性、主动转运的可能性、以及其他因素, 例如冷却液的炎症与 *H. pylori* 或服用非甾体抗炎药有关。

另一个对系统运输很重要的因素是药物的电离。极性电离物质很难穿过生物膜[1]。阿莫西林是一种在碱性和强酸性条件下以非离子形式存在的两性物质, 可增加其亲脂性和通过膜的能力[2]。

动物实验中表明阿莫西林所属的弱酸分泌的限制因素是冷却剂血液供应。血液供应的增加伴随着受试物质分泌的增加[3]。由于观察到冷却剂的萎缩性变化是微循环障碍[4], 我们可以假设受试物质分泌到胃腔内的分泌减少, 胃粘膜萎缩。

有研究表明冷却剂萎缩患者感染 *H. pylori* 根除治疗的有效性降低[5], 表明根除治疗的有效性在一定程度上是由于抗生素从体内转运的特殊性。在冷却剂发生萎缩性变化时, 胃腔的体循环。

这项工作的目的是确定阿莫西林的全身转运特征, 阿莫西林是根除治疗方案中最常见的抗生素 *H. pylori* 进入有萎缩性胃炎的胃腔。

## 材料与方法

这项研究分两个阶段进行。第一阶段包括在大鼠慢性萎缩性胃炎模型中评估阿莫西林从体循环到胃腔的转运。

生物伦理委员会的控制下巴甫洛娃生理研究所进行实验。工作中使用生长在俄罗斯科学院哲学研究所的饲养场的Spreng-Dawley大鼠 («Биокollektsiya IP RAN» 集体使用中心, FANO俄罗斯生物资源收藏保护和开发计划)。实验模型接近于描述的T. Naguchi和合著者[6]。12周内15只4-6周大的雄性大鼠, 重300-350 g, 仅获得0.2% NH<sub>4</sub>OH水溶液作为饮料。此外, 禁食24小时后, 每周2次向胃内注射1毫升/100克体重的60%乙醇水溶液。对照组由14只相同性别和年龄的大鼠组成, 它们对冷却剂没有产生攻击性影响。

阿莫西林药代动力学评估18小时前老鼠在自由饮水的情况下被饿死。麻醉使用使用过腹腔注射氨基甲酸酯, 剂量为1.3克/公斤。解剖包括气管插管、中线剖腹手术和股静脉导管插入术。探针通过食道被引入无铁的胃。十二指肠在球部上方结扎。用等渗氯化钠溶液(10毫升, 37° C)通过食道管冲洗胃, 并通过胃非腺体部分的套管引流。由于抗生素的药代动力学取决于其在肠道中的吸收率, 肠道与胃一起长期暴露于铵盐, 因此静脉注射阿莫西林, 剂量为50毫克/千克, 持续一分钟。将阿莫西林粉末溶解在等渗氯化钠溶液中。剂量的选择是因为阿莫西林从血液转运到胃液的比例非常小, 血液中药物浓度过低会导致难以检测胃内容物中的阿莫西林[2]。

给药后30、60、120和240分钟用冷却剂进行清洗。为此, 每次在接收样品前2分钟, 将2毫升等渗氯化钠溶液注入胃中, 在接收样品的那一刻, 通过胃中的套管将胃内容物倒入试管中。在重力作用下胃的无腺部分。样品储存在-70° C直至累积并通过气相色谱-质谱法在所有动物样品中瞬时测定阿莫西林的浓度。

实验结束时进行尸检, 取出胃。宏观评估冷却剂的状态, 活检取自身体和胃窦。根据礼来公司的规定, 将组织学材料在10%中性福尔马林中固定24小时, 然后在浓度递增的醇中进行脱水并包埋在石蜡中。使用传统方法制备石蜡切片。获得的厚度为5 μm的切片用苏木精和伊红染色。

工作的第二阶段是评估阿莫西林从血流到萎缩性和非萎缩性胃炎患者胃腔的转运情况。研究批准FSBI“尼基福罗夫全俄急救和放射医学中心”俄罗斯紧急情况部的一个独立的伦理委员会。研究中包括的所有患者中, 冷却剂的状态通过内窥镜、组织学(身体和胃窦活检检查)和血清学(酶联免疫吸附试验, Gastropanel®测试系统, Biohit, 芬兰)进行评估方法。黏膜的形态学变化、萎缩的严重程度、基质的细胞浸润和肠上皮化生是根据修订的悉尼慢性胃炎分类确定的[7]。根据冷却剂活检标本的组织学检查结果、血清中胃蛋白酶原I和胃泌素17的研究结果, 诊断出慢性萎缩性胃炎。所有患者均被诊断为感染 *H. pylori* 快速尿素酶试验和血清IgG to *H. pylori*。所有研究参与者都签署了自愿知情同意书。

根据冷却液状态的评估结果, 将患者分为三组。

1. 胃体慢性萎缩性胃炎 (AGT) (胃蛋白酶原I < 50 μg/L, 基础胃泌素-17 > 7 pmol/L) 和胃体萎缩的组织学体征患者-12人, 平均年龄-69.2 ± 7.7年。
2. 慢性萎缩性胃炎 (AAG) (胃蛋白酶原I > 50 μg/L, 基础胃泌素17 < 1 pmol/L) 和胃窦萎缩的组织学体征患者-26人, 平均年龄-67.3 ± 4.7年。

3. 对照组: 非萎缩性非活动性胃炎患者(胃蛋白酶原I>50  $\mu\text{g/L}$ , 基础胃泌素17 1-7 pmol/L)且无冷却剂弥漫性萎缩的组织学体征-27人, 平均年龄-65.2 $\pm$ 6.8年。根据内窥镜和组织学研究, 该组包括轻度局灶性萎缩患者。

根除治疗指征的患者阿莫西林从体循环到胃腔的转运 *N. pylori* 在治疗的第二天早上检查。服药前, 将鼻胃管插入45-55 cm深度。空腹口服30、60、120、180、240分钟之后, 取阿莫西林500毫升胶囊2粒, 患者左侧胃液20毫升。胃分泌物样本在-70 $^{\circ}\text{C}$ 的温度下冷冻, 并随着它们的积累同时进行检查。

药物的腔pH依赖性降解在抗生素的药代动力学中是必不可少的。已知甲硝唑在胃液中非常稳定。pH值为2至7时其半衰期超过800小时[8]。克拉霉素是最不耐酸的药物, 在特定pH值下的半衰期小于1小时。阿莫西林在pH值为2时非常稳定, 其半衰期超过15小时。同时, 根除治疗方案中的 $\text{H}^+$ 、 $\text{K}^+$ -ATPase抑制剂减少或防止胃腔内抗生素对酸的依赖性破坏, 也通过抑制胃内容物的排出来增加胃分泌物中抗生素的浓度, 消除组织中的抗生素冲洗, 并减少胃液的体积[9, 10], 而不影响血浆和血清中阿莫西林的浓度[2, 11-14]。对此, 我们研究中阿莫西林的药代动力学研究是在使用 $\text{H}^+$ 、 $\text{K}^+$ -ATP酶抑制剂之前进行的。

在Agilent 1200高效液相色谱仪三重四极杆质谱仪Agilent 6460 (Agilent Technologies, USA) 确定样品中的阿莫西林浓度。阿莫西林的测定方法之前已经过验证。阿莫西林通过在设备初步校准期间设置的选定反应监测模式(MRM)中记录的保留时间和特征离子进行识别。

定量采用内标法。色谱测量条件: 色谱柱 Zorbax Eclipse Plus C18 Rapid Resolution 100毫米 $\times$ 4.6毫米 $\times$ 3.5  $\mu\text{m}$ , 洗脱速率-0.5毫升/分钟, 流动相A-水+0.2%甲酸(90%), 流动相B-乙腈(10%), 等度洗脱模式。在质量转换: 364  $\rightarrow$  223处记录与阿莫西林扫描参数对应的质谱图。该方法定量检测阿莫西林的下限为0.25  $\mu\text{g/ml}$ 。

使用Agilent Technologies Mass Hunter B 06.00、Excel 2010和Statistica 10.0软件进行统计数据处理。比较指标时使用了Mann-Whitney检验。 $P<0.05$ 的显著性水平上, 差异被认为是显著的。

## 研究结果与讨论

对照组大鼠形态学观察, 冷却液中可见高绒毛, 胃窝颈区未加深, 腺体分布均匀, 黏膜内可见单个淋巴细胞。肌肉层由成束的平滑肌纤维表示, 浆膜被单层间皮覆盖。胃体粘膜的厚度为0.50 $\pm$ 0.01毫米, 胃窦的厚度为-0.30 $\pm$ 0.03毫米。胃体中通过爱新蓝在pH 2.5下对糖胺聚糖进行组织化学检测, 记录了冷却剂表面部分上皮细胞的局灶性、表达不佳的产物。胃窦中在腺体的底部部分观察到糖胺聚糖的局部产生(图1、2)。

萎缩性胃炎模型组冷却剂的形态学研究中, 发现绒毛高, 凹坑和颈部区域未加深, 腺体均匀分布, 在胃体和胃窦的粘膜中, 淋巴细胞浸润较弱, 嗜酸性粒细胞和单个浆细胞浸润。肌肉层由成束的平滑肌纤维表示, 浆膜被单层间皮覆盖。胃体粘膜厚度为0.53 $\pm$ 0.04毫米, 胃窦为0.21 $\pm$ 0.01毫米, 小于对照组, 但差异无统计学意义。胃体内pH 2.5的爱新蓝对糖胺聚糖的组织化学检测期间, 它们的

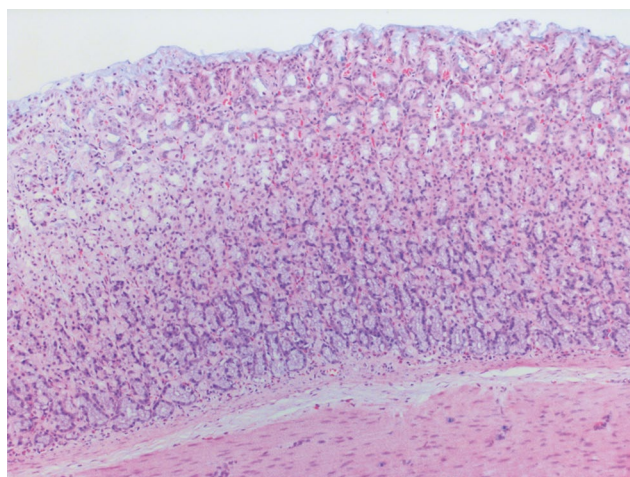


图1 控制组鼠胃粘膜<sup>1</sup>

Fig. 1. Control group rat. Gastric body mucosa<sup>1</sup>

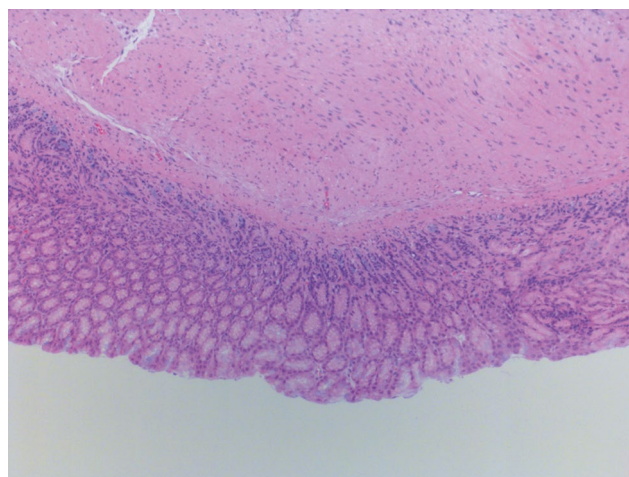


图2 控制组鼠胃窦粘膜腺体区域局部产生糖胺聚糖

Fig. 2. Control group rat. Gastric antrum mucosa with focal production of glycosaminoglycans in the area of the glands

<sup>1</sup> 图1-4上用苏木精和伊红染色, 另外用爱新蓝染色,  $\times 200$ 。

<sup>1</sup> In the pictures 1-4 histology slides stained with hematoxylin and eosin with alcian blue additional staining,  $\times 200$  magnification.

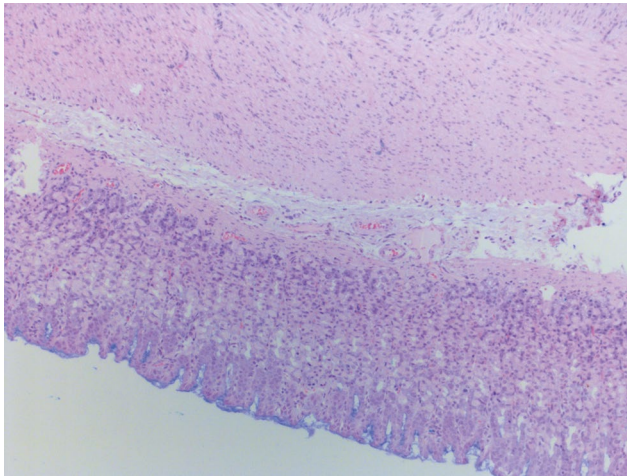


图3 患有模拟萎缩性胃炎的大鼠。胃粘膜胃体的粘膜，表面上皮中糖胺聚糖的生成增加

**Fig. 3.** Rat with atrophic gastritis modeling. Gastric body mucosa with enhanced glycosaminoglycans production in superficial epithelium

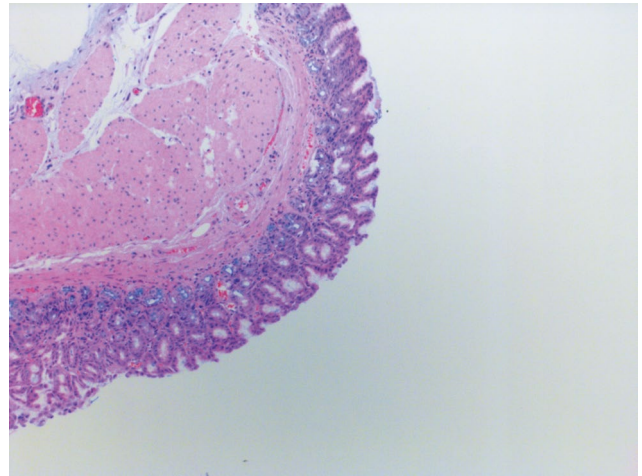


图4 患有模拟萎缩性胃炎的大鼠。胃窦粘膜萎缩，腺体区域产生适度的糖胺聚糖

**Fig. 4.** Rat with atrophic gastritis modeling. Gastric antrum mucosa with atrophy and moderate glycosaminoglycans production in the area of the glands

产生没有增加，而是在冷却剂的表层部分扩散和适度表达(图3)。胃窦部分与完整大鼠组相比，糖胺聚糖的产生增加，并且在腺体的浅层部分和底部部分均中等(图4)。

因此，根据萎缩性胃炎模型大鼠冷却液活检标本的形态学研究结果，可以得出结论，它们发展为非活动性胃体慢性胃炎和非活动性慢性AAG。同时，在分析实验组大鼠冷却液的宏观图像时，揭示了以充血形式存在的急性炎症征象，以及局部于胃体和胃窦的急性糜烂性改变。

采用色谱-质谱法测定两组大鼠冷却液冲洗液中阿莫西林的浓度(图5)：给药后30分钟，样品中阿莫西林的中值( $Q_1$ ;  $Q_3$ )浓度60分钟后，对照和实验动物分别为452.0 (304.6; 541.6)纳克/毫升和988.0 (700.0; 1258.5)纳克/毫升-250.0 (153.8; 361.8)纳克/毫升和1021.0 (807.5; 1386.0)纳克/毫升，分别为120分钟后-362.5 (235.0; 422.8)纳克/毫升和984.0 (783.0; 1486.0)纳克/毫升和240分钟后分别为183.0 (121.3; 298.3)纳克/毫升和768.0 (638.5; 1002.5)纳克/毫升。萎缩性胃炎模型组中，样本中阿莫西林的浓度在所有时间点均显著升高( $p < 0.01$ )。

实验组大鼠用冷却剂冲洗液中较高浓度的阿莫西林意味着就阿莫西林冷却剂渗透性的增加而言，粘膜的急性侵蚀性变化比胃窦中度的萎缩性变化更重要。

因此在慢性AAG的背景下，冷却剂发生急性侵蚀性变化，伴随着阿莫西林进入胃腔的摄入量增加。

为了评估在没有急性侵蚀性变化的情况下冷却剂萎缩对阿莫西林从体循环转运到胃腔的影响，我们进行了研究的第二部分，其中胃蛋白酶原I、II、基础胃泌素的水平-17, 抗体*H. pylori*, 以及根据冷却液活检标本的组织学检查结果确定萎缩的严重程度。不同组患者血清学和组织学参数的中值见表。

AGT患者组中，胃蛋白酶原I的显著( $p < 0.01$ )值、胃蛋白酶原I/II的比值以及胃泌素-17的较高值被发现显著( $p < 0.01$ )低于对照组。AAG患者的特征是胃蛋白酶原II( $p = 0.02$ )、基础胃泌素-17( $p < 0.01$ )、*H. pylori* IgG抗体( $p = 0.02$ )的值较低，根据比较标准为 $< 30$  EIU与对照组的患者。根据组织学检查

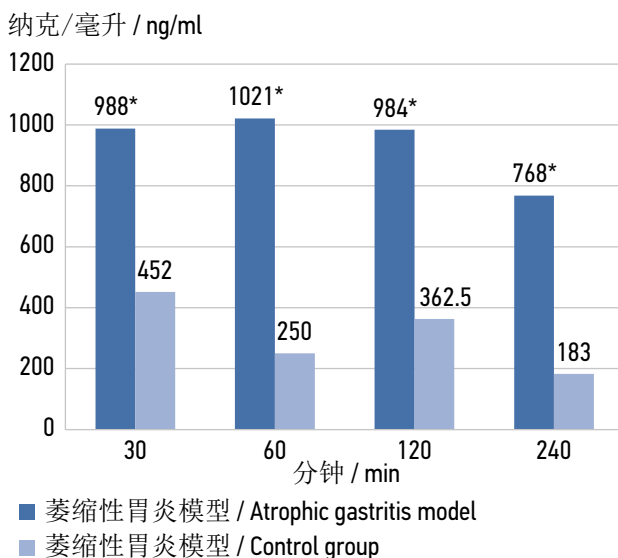


图5 两组大鼠不同时间点胃粘膜冲洗液中阿莫西林浓度,  $Me. * p < 0.01$

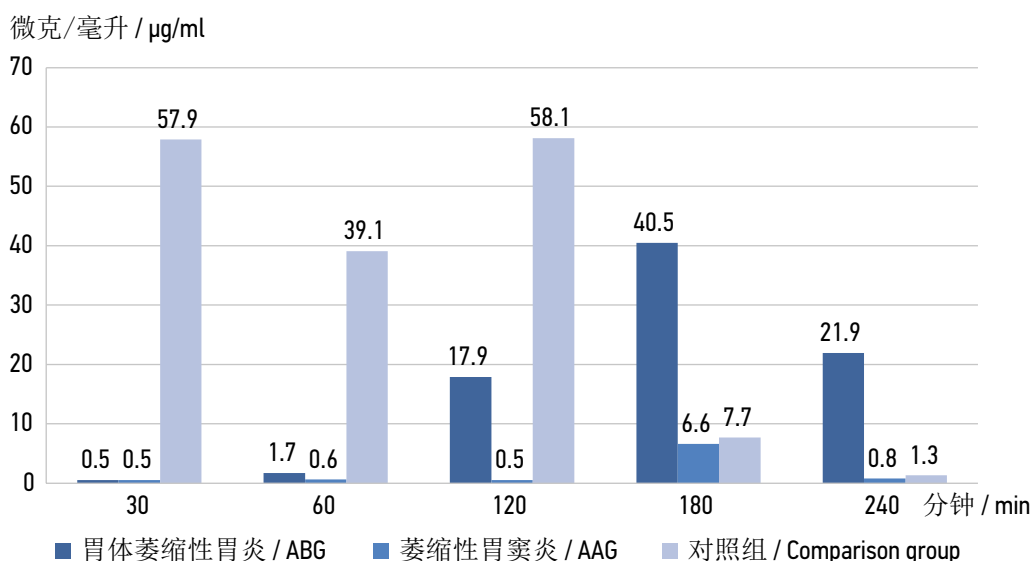
**Fig. 5.** Amoxicillin concentration in washes from the gastric mucosa of rats from both groups at different time points,  $Me. * p < 0.01$

**表格**胃黏膜炎症和萎缩功能活动的血清学标志物 (GastroPanel® 测试系统, Biohit, 芬兰) 以及不同组患者的组织学检查结果,  $Me (Q_1; Q_3)$

**Table.** Serological markers of gastric mucosa inflammation functional activity and atrophy (GastroPanel® test system, Biohit, Finland) and histological examination results in different groups of patients,  $Me (Q_1; Q_3)$

指标	AGB	AAG	比较组
胃蛋白酶原I, 微克/升	42.1 (11.6; 45.9)	86.3 (74.2; 95.0)	104.6 (73.1; 146.4)
胃蛋白酶原II, 微克/升	9.9 (7.7; 16.7)	9.2 (7.3; 11.2)	11.9 (9.0; 25.5)
胃蛋白酶原I/II	2.5 (0.7; 5.2)	9.2 (6.9; 12.8)	6.9 (4.7; 10.1)
胃泌素-17, pmol/l	12.3 (8.8; 19.0)	0.5 (0.4; 0.6)	4.1 (2.3; 6.4)
<i>H. pylori</i> IgG, 酶免疫分析	19.1 (12.0; 37.4)	14.8 (3.3; 38.7)	51.8 (16.4; 100.4)
萎缩 (组织学; 0-1-2-3)	2.0 (1.8; 3.0)	2.0 (1.3; 2.8)	0.0 (0.0; 0.0)

注意: AGB-胃体萎缩性胃炎; AAG-萎缩性胃炎。



**图 6** 不同时间点不同组患者胃分泌物样本中阿莫西林的平均浓度。ABG-胃体萎缩性胃炎; AAG-萎缩性胃炎

**Fig. 6.** Amoxicillin mean concentration in gastric secretion samples in patients of different groups in different time points. ABG — atrophic body gastritis, AAG — atrophic antral gastritis

结果, ABG组和AAG组冷却剂的萎缩明显( $p < 0.01$ )比对照组更明显。

气相色谱-质谱联用对胃液样本的分析结果显示, 各组中, AAG患者样本中阿莫西林的浓度最低(均值为 $1.8 \mu\text{g/ml}$ ) ( $p < 0.01$ )。ABG患者中胃分泌物样本中阿莫西林的浓度(平均值 $-17.3 \mu\text{g/ml}$ )也低于对照组患者(平均值 $-30.4 \mu\text{g/ml}$ ) ( $p < 0.05$ )。

对胃分泌物样本中阿莫西林浓度的动态分析显示, ABG患者服药后30、60分钟胃内容物中抗生素浓度显著降低( $p = 0.02$ ), 240分钟后一显著( $p < 0.01$ )高于对照组患者(图6)。AAG患者中, 给药后30、60和120分钟样本中阿莫西林的浓度显著低于无萎缩患者( $p < 0.01$ ), 并且在给药后120分钟( $p < 0.01$ )、180分钟( $p = 0.02$ )和240分钟( $p < 0.01$ )后也显著低于AHT患者。值得注意的是对于ABG患者, 在研究的前2小时胃分泌物中抗生素浓度显著降低

(与对照组中的值相比)的背景下, 其浓度增加是服药后3和4小时的特征。

同时, 冷却剂萎缩患者在吸入第180分钟和对照组一吸入第30至第120分钟时, 观察到阿莫西林在胃分泌物中的最大浓度。

ABG组和AAG组患者胃液中阿莫西林浓度的降低可能是由于其从血流到胃腔的转运减少, 伴随着冷却剂的萎缩。口服后30分钟内胃分泌物中检测到阿莫西林, 最有可能是由于药物以原形快速通过胃, 在肠内吸收并从血液转运到胃腔。我们假设某些患者的胃排空可能会延迟, 并且胃中发生胶囊的破坏, 因此我们将三名在吸入第30分钟记录到极高浓度阿莫西林的患者排除在研究之外, 超过100-1000被调查的大多数人的价值观的倍数。某些患者中, 胃分泌物中阿莫西林浓度的变化也可能与胃十二指肠区运动受损和十二指肠胃反流有关。在我们可以获得的文献中, 没有发现专门针对这个问题的研究。

## 结论

因此,根据所进行的研究,可以得出以下结论。

1. 尽管有萎缩过程,切削液中的急性侵蚀性变化会增加阿莫西林进入大鼠胃腔的运输,这对于根除治疗期间的侵蚀性胃炎 *H. pylori* 患者很重要。
2. 胃窦比胃体萎缩的程度更大,其特征是当口服药物时阿莫西林从体循环到胃腔的转运减少。

3. 在预测慢性胃炎患者 *H. pylori* 根除治疗的有效性时,有必要考虑冷却剂萎缩的存在。

## 附加信息

**利益冲突。** 作者没有利益冲突。

**资金。** 这项工作得到了2014–2020年国家科学院基础科学研究计划的部分支持。(GP-14, 第64节)。

## REFERENCES

1. Goddard AF. Review article: factors influencing antibiotic transfer across the gastric mucosa. *Aliment Pharmacol Ther.* 1998;12(12):1175–1184. DOI: 10.1046/j.1365-2036.1998.00425.x
2. Zheng H-L, Hu Y-M, Bao J-J, Ju H-M. Transfer and distribution of amoxicillin in the rat gastric mucosa and gastric juice and the effects of rabeprazole. *Acta Pharmacol Sin.* 2010;31(4):501–508. DOI: 10.1038/aps.2009.191
3. Shore PA, Brodie BB, Hogben CAM. The gastric secretion of drugs: a pH partition hypothesis. *J Pharmacol Exp Ther.* 1957;119(3):361–369.
4. Kurumado K, Yamakawa T, Ohara T. Changes in arterioles of the human gastric mucosa with atrophic gastritis. *Hepatogastroenterology.* 1990;37(2):235–238.
5. Denisov NL, Ivashkin VT, Lobzin JuV, Golofeevskij VJu. Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication in relation to the level of secretory immunoglobulin A production and morphological changes of the stomach mucosa. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2007;17(3):40–46. (In Russ.)
6. Noguchi T, Umegaki E, Shimamoto C, Katsu K-I. Effect of long-term administration of ammonia water on rat gastric mucosa – combined effect of gastric mucosal protective agents. *Bulletin of the Osaka Medical College.* 2007;53(1):69–78.
7. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis Houston 1994. *Am J Surg Pathol.* 1996;20(10):1161–1181. DOI: 10.1097/00000478-199610000-00001
8. Erah PO, Goddard AF, Barrett DA, et al. The stability of amoxicillin, clarithromycin and metronidazole in gastric juice: relevance to the treatment of *Helicobacter Pylori* infection. *J Antimicrob Chemother.* 1997;39(1):5–12. DOI: 10.1093/jac/39.1.5
9. Benini L, Castellani G, Bardelli E, et al. Omeprazole causes delay in gastric emptying of digestible meals. *Dig Dis Sci.* 1996;41(3):469–474. DOI: 10.1007/BF02282320
10. Peterson WL. The role of antisecretory drugs in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 1997;11 Suppl 1: 21–25. DOI: 10.1046/j.1365-2036.11.s1.4.x
11. Goddard AF, Jessa MJ, Barrett DA, et al. Effect of omeprazole on the distribution of metronidazole, amoxicillin and clarithromycin in human gastric juice. *Gastroenterology.* 1996;111(2):358–367. DOI: 10.1053/gast.1996.v111.pm8690200
12. Calafatti AS, don Santos A, da Saliva CM, et al. Transfer of metronidazole to gastric juice: impact of *Helicobacter pylori* infection and omeprazole. *Scand J Gastroenterol.* 2000;35(7):699–704. DOI: 10.1080/003655200750023354
13. Pedrazzoli JJ, Calafatti SA, Ortiz RA, et al. Transfer of clarithromycin to gastric juice is enhanced by omeprazole in *Helicobacter pylori*-infected individuals. *Scand J Gastroenterol.* 2001;36(12):1248–1253. DOI: 10.1080/003655201317097074
14. Ortiz RAM, Calafatti SA, Corazzi A, et al. Amoxicillin and ampicillin are not transferred to gastric juice irrespective of *Helicobacter pylori* status or acid blockade by omeprazole. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16(6):1163–1170. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2002.01262.x

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Goddard A.F. Review article: factors influencing antibiotic transfer across the gastric mucosa // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1998. Vol. 12, No. 12. P. 1175–1184. DOI: 10.1046/j.1365-2036.1998.00425.x
2. Zheng H.-L., Hu Y.-M., Bao J.-J., Ju H.-M. Transfer and distribution of amoxicillin in the rat gastric mucosa and gastric juice and the effects of rabeprazole // *Acta. Pharmacol. Sin.* 2010. Vol. 31, No. 4. P. 501–508. DOI: 10.1038/aps.2009.191
3. Shore P.A., Brodie B.B., Hogben C.A.M. The gastric secretion of drugs: a pH partition hypothesis // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1957. Vol. 119, No. 3. P. 361–369.
4. Kurumado K., Yamakawa T., Ohara T. Changes in arterioles of the human gastric mucosa with atrophic gastritis // *Hepatogastroenterology.* 1990. Vol. 37, No. 2. P. 235–238.
5. Денисов Н.Л., Ивашкин В.Т., Лобзин Ю.В., Голофеевский В.Ю. Эффективность эрадикации *Helicobacter pylori* в зависимости от уровня продукции секреторного иммуноглобулина А и морфологических изменений слизистой оболочки желудка // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2007. Т. 17, № 3. С. 40–46.
6. Noguchi T., Umegaki E., Shimamoto C., Katsu K.-I. Effect of long-term administration of ammonia water on rat gastric



mucosa – combined effect of gastric mucosal protective agents // Bulletin of the Osaka Medical College. 2007. Vol. 53, No. 1. P. 69–78.

**7.** Dixon M.F., Genta R.M., Yardley J.H., Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis Houston 1994 // Am. J. Surg. Pathol. 1996. Vol. 20, No. 10. P. 1161–1181. DOI: 10.1097/00000478-199610000-00001

**8.** Erah P.O., Goddard A.F., Barrett D.A. et al. The stability of amoxicillin, clarithromycin and metronidazole in gastric juice: relevance to the treatment of *Helicobacter Pylori* infection // J. Antimicrob. Chemother. 1997. Vol. 39, No. 1. P. 5–12. DOI: 10.1093/jac/39.1.5

**9.** Benini L., Castellani G., Bardelli E. et al. Omeprazole causes delay in gastric emptying of digestible meals // Dig. Dis. Sci. 1996. Vol. 41, No. 3. P. 469–474. DOI: 10.1007/BF02282320

**10.** Peterson W.L. The role of antisecretory drugs in the treatment of *Helicobacter pylori* infection // Aliment. Pharmacol. Ther. 1997. Vol. 11 Suppl 1. P. 21–25. DOI: 10.1046/j.1365-2036.11.s1.4.x

**11.** Goddard A.F., Jessa M.J., Barrett D.A. et al. Effect of omeprazole on the distribution of metronidazole, amoxicillin and clarithromycin in human gastric juice // Gastroenterology. 1996. Vol. 111, No. 2. P. 358–367. DOI: 10.1053/gast.1996.v111.pm8690200

**12.** Calafatti A.S., don Santos A., da Saliva C.M. et al. Transfer of metronidazole to gastric juice: impact of *Helicobacter pylori* infection and omeprazole // Scand. J. Gastroenterol. 2000. Vol. 35, No. 7. P. 699–704. DOI: 10.1080/003655200750023354

**13.** Pedrazzoli J.J., Calafatti S.A., Ortiz R.A. et al. Transfer of clarithromycin to gastric juice is enhanced by omeprazole in *Helicobacter pylori*-infected individuals // Scand. J. Gastroenterol. 2001. Vol. 36, No. 12. P. 1248–1253. DOI: 10.1080/003655201317097074

**14.** Ortiz R.A.M., Calafatti S.A., Corazzi A. et al. Amoxicillin and ampicillin are not transferred to gastric juice irrespective of *Helicobacter pylori* status or acid blockade by omeprazole // Aliment. Pharmacol. Ther. 2002. Vol. 16, No. 6. P. 1163–1170. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2002.01262.x

## AUTHORS INFO

**\*Anastasiya O. Sablina**, MD, PhD student;  
address: 4/2 Academica Lebedeva str.,  
Saint Petersburg, 194044, Russia;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0337-453X>;  
eLibrary SPIN: 1044-8392;  
**Scopus Author ID:** 57216203494;  
e-mail: a.o.sablina@mail.ru

**Oleg A. Sablin**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2597-1220>;  
eLibrary SPIN: 5446-2329;  
Scopus Author ID: 6508192177;  
ResearcherId: U-1854-2017;  
e-mail: gastroleg@yandex.ru

**Julia V. Andreeva**, Cand. Sci. (Biol.);  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7360-9306>;  
eLibrary SPIN: 5122-4026;  
Scopus Author ID: 42960935800;  
ResearcherId: AAQ-9573-2021;  
e-mail: jandreeva@mail.ru

**Gennadii G. Rodionov**, MD, Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6237-7848>;  
eLibrary SPIN: 6471-3933;  
Scopus Author ID: 57220177362;  
ResearcherId: AAQ-5773-2021;  
e-mail: rodgengeor@yandex.ru

**Igor I. Shantyr**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1840-5770>;  
eLibrary SPIN: 8038-2999;  
Scopus Author ID: 57216182544;  
e-mail: shantyr@arccerm.spb.ru

## ОБ АВТОРАХ

**\*Анастасия Олеговна Саблина**, аспирант;  
адрес: Россия, 194044, Санкт-Петербург,  
ул. Академика Лебедева, д. 4/2;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0337-453X>;  
eLibrary SPIN: 1044-8392;  
Scopus Author ID: 57216203494;  
e-mail: a.o.sablina@mail.ru

**Олег Александрович Саблин**, д-р мед. наук, профессор;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2597-1220>;  
eLibrary SPIN: 5446-2329;  
Scopus Author ID: 6508192177;  
ResearcherId: U-1854-2017;  
e-mail: gastroleg@yandex.ru

**Юлия Владимировна Андреева**, канд. биол. наук;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7360-9306>;  
eLibrary SPIN: 5122-4026;  
Scopus Author ID: 42960935800;  
ResearcherId: AAQ-9573-2021;  
e-mail: jandreeva@mail.ru

**Геннадий Георгиевич Родионов**, д-р мед. наук, доцент;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6237-7848>;  
eLibrary SPIN: 6471-3933;  
Scopus Author ID: 57220177362;  
ResearcherId: AAQ-5773-2021;  
e-mail: rodgengeor@yandex.ru

**Игорь Игнатьевич Шантырь**, д-р мед. наук, профессор;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1840-5770>;  
eLibrary SPIN: 8038-2999;  
Scopus Author ID: 57216182544;  
e-mail: shantyr@arccerm.spb.ru

## AUTHORS INFO

**Inna E. Ushal**, Cand. Sci. (Biol.);  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5857-3627>;  
eLibrary SPIN: 4726-8832;  
Scopus Author ID: 23111545700;  
e-mail: [innaushal@mail.ru](mailto:innaushal@mail.ru)

**Igor A. Samusenko**, Cand. Sci. (Med.);  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0622-3515>;  
eLibrary SPIN: 6669-5602;  
Scopus Author ID: 14020322000;  
e-mail: [egors\\_2000@mail.ru](mailto:egors_2000@mail.ru)

## ОБ АВТОРАХ

**Инна Эдвардовна Ушал**, канд. биол. наук;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5857-3627>;  
eLibrary SPIN: 4726-8832;  
Scopus Author ID: 23111545700;  
e-mail: [innaushal@mail.ru](mailto:innaushal@mail.ru)

**Игорь Алексеевич Самусенко**, канд. мед. наук;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0622-3515>;  
eLibrary SPIN: 6669-5602;  
Scopus Author ID: 14020322000;  
e-mail: [egors\\_2000@mail.ru](mailto:egors_2000@mail.ru)