

· 论 著 ·

序贯治疗与标准治疗根除幽门螺杆菌的随机对照研究*

芦永福

(青海大学附属医院消化科, 西宁 810001)

摘要:目的 探讨幽门螺杆菌(Hp)相关胃炎的治疗对策。方法 将胃镜及病理诊断为慢性萎缩性胃炎的 103 例患者和非慢性萎缩性胃炎 120 例患者分为 3 组并按不同方案给药。其中 7 d 标准治疗组(80 例)口服质子泵抑制剂(PPI)40 mg, 每日 1 次;阿莫西林 1.0 g, 每 12 小时 1 次;克拉霉素 0.5 g, 每 12 小时 1 次;连续服用 7 d 停药。10 d 序贯治疗组(73 例)口服质子泵抑制剂 40 mg, 每日 1 次;阿莫西林 1.0 g, 每 12 小时 1 次和克拉霉素 0.5 g, 每 12 小时 1 次;服用 7 d 后替换为左氧氟沙星 0.2 g, 每 8 小时 1 次, 呋喃唑酮 30 mg, 每 8 小时 1 次;连续服用 3 d 停药。12 d 序贯治疗组(70 例)在 10 d 的基础上将左氧氟沙星、呋喃唑酮延长 2 d 结束疗程。结果 3 组患者治疗后的内镜下表现和病理结果比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。7 d 标准治疗组 Hp 根除率为 76.6%(59/77);10 d 序贯治疗组根除率为 88.4%(61/69);12 d 序贯治疗组根除率为 97.0%(64/66)。7 d 标准治疗组与 12 d 序贯治疗组疗效比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 序贯治疗根除 Hp 明显优于标准治疗。

关键词:螺杆菌, 幽门; 胃炎; 序贯治疗

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.08.001

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)08-0897-03

The randomized controlled trial of sequential therapy and standard therapy for eradicating the helicobacter pylori*

Lu Yongfu

(Department of Digestive, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining, Qinghai 810001, China)

Abstract: Objective To explore the treatment countermeasures for the helicobacter pylori(Hp) related gastritis. **Methods** 103 cases atrophic gastritis and 120 cases of non atrophic gastritis were diagnosed by gastroscopy and pathology, and were randomly divided into three groups according to different treatment programs, respectively. The 7 days standard treatment group($n=80$) was taken orally proton pump inhibitors(nexium) 40 mg, once everyday, amoxicillin 1.0 g, once each 12 hours, clarithromycin 0.5 g, once each 12 hours(7 days); 10 days sequential treatment group($n=73$) was taken orally nexium 40 mg, once, amoxicillin 1.0 g, once each 12 hours, clarithromycin 0.5 g, once each 12 hours(7 days), then replaced with levofloxacin 0.2, once each 8 hours, furazolidone 30 mg, once each 8 hours(3 days); 12 days sequential treatment group($n=70$) was taken orally nexium 40 mg, once everyday, amoxicillin 1.0 g, once each 12 hours, clarithromycin 0.5 g, once each 12 hours(7 days), then replaced with levofloxacin 0.2 g, once each 8 hours, furazolidone 30 mg, once each 8 hours(5 days). **Results** After treatment, the performance under endoscopy and pathology of three groups had no significant differences($P > 0.05$). The eradication rate of standard treatment group was 76.6%(59/77), 10 days sequential treatment group was 88.4%(61/69); 12 days sequential treatment group was 97.0%(64/66). The curative effect had statistically significant between 7 days standard treatment group and 12 days sequential treatment group($P < 0.05$).

Conclusion Sequential treatment was obviously superior to the standard treatment for eradicating Hp.

Key words: helicobacter pylori; gastritis; sequential therapy

幽门螺杆菌感染(Hp)可导致胃炎、消化性溃疡的反复发作, 长期感染可诱发胃癌和(或)胃淋巴瘤。因此根除 Hp 可从根本上改变 Hp 阳性相关胃疾病的自然史, 使多数胃疾病得以治愈并降低复发率, 此方法在各国胃肠病学专家中已逐渐形成共识。但由于抗 Hp 药物的耐药性增加, 经典标准疗法的根除率已降到 80% 以下^[1], 尤其在慢性胃炎患者中更为突出^[2-3]。一项多中心研究证实, 质子泵抑制剂(PPI)和阿莫西林双联治疗 5 d 后改用 PPI 联合克拉霉素和替硝唑序贯治疗 5 d, 在慢性胃炎患者中根除率可达 91%^[4]。为进一步获得合理、经济的治疗方案, 提高根除率, 作者对青海地区 Hp 阳性的慢性胃炎患者进行了不同治疗方案的对照研究, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 所有病例来源于 2001 年 5 月至 2003 年 4 月本院门诊及住院患者, 纳入对象为上消化道症状至少 1 个月以上, 年龄 19~70 岁, 经内镜检查并经病理活检确诊的慢性非萎缩性胃炎和慢性萎缩性胃炎患者。排除消化性溃疡、胃食管反流病及胃癌等, 入组患者在本研究前未接受过抗 Hp 治疗, 且近 2 个月内未使用过抗菌药物, 近半月内未使用过抑酸剂以及其他药物, 包括中、藏药等。共有 223 例患者入组, 均为慢性胃炎患者, 包括 103 例慢性萎缩性胃炎和 120 例慢性非萎缩性胃炎; 男 128 例, 女 95 例; 年龄 19~70 岁, 平均(45.00±12.00)岁。将患者分为 3 组: 7 d 标准治疗组 80 例, 其中, 男

* 基金项目: 青海省(应用)基础研究计划项目(2012-Z-727); 青海大学附属医院中青年基金(ASRF-2009-03)。 作者简介: 芦永福(1965-), 副主任医师, 主要从事胃肠道疾病诊治。

45 例,女 35 例,平均年龄(45.25±10.64)岁;10 d 序贯治疗组 73 例,其中,男 43 例,女 30 例,平均年龄(46.75±11.68)岁;12 d 序贯治疗组 70 例,男 40 例,女 30 例,平均年龄(43.00±12.15)岁。治疗前 3 组病例的临床资料、内镜和病理诊断比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。

表 1 研究对象的一般资料、内镜和病理诊断结果(n)

患者特征	7 d 标准治疗组 (n=80)	10 d 序贯治疗组 (n=73)	12 d 序贯治疗组 (n=70)
年龄(岁)			
<40	26	20	21
40~60	28	34	30
>60	26	19	19
性别			
男	45	43	40
女	35	30	30
内镜下表现			
无明显异常	27	24	22
弥散性充血	23	18	22
局部充血糜烂	30	31	26
组织学检查			
非慢性萎缩性胃炎	42	41	37
慢性萎缩性胃炎	38	32	33

1.2 方法

1.2.1 阳性标准判断 胃镜诊断为慢性胃炎患者胃窦取活检 2 块,分别行快速尿素酶试验、苏木精-伊红(HE)染色和 ^{14}C 尿素呼气试验,其中 2 项阳性者诊断为 Hp 感染。

1.2.2 药物和治疗方案 7 d 标准治疗组(标准三联疗法):PPI 40 mg,每日 1 次;阿莫西林 1.0 g,每 12 小时 1 次;克拉霉素 0.5 g,每 12 小时 1 次,连续服用 7 d 停药。10 d 序贯治疗组:PPI 40 mg,每日 1 次;阿莫西林 1.0 g,每 12 小时 1 次;克拉霉素 0.5 g,每 12 小时 1 次;服用 7 d 后改为 PPI 40 mg,每日 1 次;左氧氟沙星 0.2 g,每 8 小时 1 次;呋喃唑酮 30 mg,每 8 小时 1 次,连续服用 3 d 停药。12 d 序贯治疗组:PPI 40 mg,每日 1 次;阿莫西林 1.0 g,每 12 小时 1 次;克拉霉素 0.5 g,每 12 小时 1 次;服用 7 d 后改为 PPI 40 mg,每日 1 次;左氧氟沙星 0.2 g,每 8 小时 1 次;呋喃唑酮 0.2 g,每 8 小时 1 次,连续服用 5 d 停药。PPI 在早餐前 30 min 服用,抗菌药物在饭前 5 min 服用。治疗前检查患者肝肾功能,如异常者剔除,治疗期间禁止饮用含乙醇的饮料,治疗结束后记录患者依从性和不良反应。

1.2.3 疗效判断 疗程结束 4 周后复查胃镜并行快速尿素酶试验、HE 染色和 ^{14}C 尿素呼气试验,3 项试验均阴性者为根除。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行统计分析,计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组治疗方案根除 Hp 的疗效比较 在入组的 223 例患

者中,212 例按本研究方案完成试验,11 例患者因中途出现失访、等非药物原因退出试验,其中 7 d 标准治疗组 3 例,10 d 序贯治疗组 4 例,12 d 序贯治疗组 4 例。在 7 d 标准治疗组中,59 例获根除,根除率为 76.6%;10 d 序贯治疗组中,61 例获根除,根除率为 88.4%;12 d 序贯治疗组中,64 例获根除,根除率为 97.0%。7 d 标准治疗组和 12 d 序贯治疗组根除率比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 内镜及病理结果比较 3 组病例治疗后的内镜下表现和病理结果差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.3 不良反应 7 例患者出现不良反应,其中 7 d 标准治疗组 1 例,表现为轻度恶性腹泻,口中异味;10 d 序贯治疗组和 12 d 序贯治疗组中均为 3 例,表现为轻度恶心、干呕、腹痛和头晕。3 组不良反应比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。上述患者完成疗程后症状均消失。

3 讨论

目前对 Hp 的根除以 7 d 标准治疗为金标准,但在临床应用实际根除率逐渐降低,有报道显示根除率低于 80%。其原因主要是抗菌药物耐药、依从性差、疗程偏短以及有无不良反应、胃内细菌负荷量、吸烟等^[5-6]。所以, Hp 的根除治疗尤其是首次根除治疗是取得成功的关键,选择合理的治疗方案,避免耐药菌株显得非常重要。研究表明,10 d 序贯治疗能够获得比 7 d 或 10 d 三联治疗更高的根除率^[7-9],但 10 d 序贯疗法与 7 d 标准治疗根除 Hp 相比,差异无统计学意义,且医疗费用增加。Vaira 等^[9]随机双盲研究发现,10 d 序贯治疗对 Hp 根除率为 89%,明显高于 7 d 标准治疗(77%)。近年来随着抗菌药物的广泛应用, Hp 对多种抗菌药物产生耐药,尤其对甲硝唑和克拉霉素的耐药是导致根除 Hp 失败的重要原因^[10-11],序贯治疗有效改变了 Hp 耐药的难题。本研究以 PPI 为中心,选用阿莫西林、克拉霉素、左氧氟沙星、呋喃唑酮进行序贯治疗具有良好的根除效果,是因为 PPI 40 mg 口服后,胃内 pH 值大于 4 的时间显著延长,抑酸能力强,效果持久,可有效改变 Hp 的生存环境^[12-13]。阿莫西林的耐药率在中国很多地区仍然较低(2.7%),而克拉霉素耐药率(27.6%)明显低于甲硝唑(75.6%)^[14],左氧氟沙星(喹诺酮类)具有良好的抗 Hp 效果^[15]。本研究结果显示,7 d 标准治疗组(根除率 76.6%)和 10 d 序贯治疗组(根除率 88.4%)根除率与文献基本一致,12 d 序贯治疗组(根除率 97.0%)较 10 d 序贯治疗组获得更高的根除率,但差异无统计学意义($P>0.05$),7 d 标准治疗组与 12 d 序贯治疗组相比,差异有统计学意义($P<0.05$)。说明在合理应用抗菌药物的基础上,适当延长治疗时间,可以取得比较满意的 Hp 根除率。近年来,关于序贯治疗根除 Hp 的报道较多,国内外多项研究显示,序贯治疗 Hp 根除率明显优于 7 d 标准治疗或 10 d 的三联标准疗法^[16-20],但国内缺乏大样本、随机、双盲、多中心研究评估,有一定局限性,应进一步探讨。研究表明,含铋剂的四联疗法同样优于三联标准疗法,甚至 14 d 的疗程疗效优于序贯疗法,这可能是由于铋剂高密度的胶状结构与 Hp 细胞壁缔结,影响其合成致细菌死亡,铋剂具有加强黏膜防御功能,促进黏液分泌及杀死 Hp 的作用,同时可防止克拉霉素和替硝唑等耐药,发挥与抗菌药物的协同抗菌作用。体外实验表明对甲硝唑和克拉霉素耐药的 Hp 菌株,当加入铋剂后,其最小抑菌浓度明显降低, Hp 从耐药变敏感这可能是

四联优于三联的原因之一^[21-23],被认为是目前抗 Hp 主要的一线用药之一。总之,根除 Hp 的治疗方案应本着切实有效、低成本、不良反应小、效果持续的原则,这需要广区域合作,大样本验证。

青海是多民族、经济欠发达地区,而 Hp 感染率达 84.70%,是我国胃癌高发区之一^[15-16]。因此,合理、有效、低成本根除 Hp 的治疗方案对预防本地区胃癌的发生尤其重要。

参考文献:

- [1] 胡品津. 规范幽门螺杆菌感染的诊断和治疗[J]. 中华内科杂志, 2004, 43(4): 243.
- [2] Gisbert JP, Marcos S, Gisbert JL, et al. Helicobacter pylori eradication therapy is more effective in peptic ulcer than in non-ulcer dyspepsia[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2001, 13(11): 1303-1307.
- [3] De Francesco V, Della Valle N, Stoppino V, et al. Effectiveness and pharmaceutical cost of sequential treatment for Helicobacter pylori in patients with non-ulcer dyspepsia[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2004, 19(9): 993-998.
- [4] Zulb A, Vaira D, Vakil N, et al. High eradication rates of Helicobacter pylori with a new sequential treatment. [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2003, 17(5): 719-726.
- [5] Vilaichone RK, Mahachai V, Graham DY. Helicobacter pylori diagnosis and management [J]. Gastroenterol Clin North Am, 2006, 35(2): 229-247.
- [6] Ford A, Moayyedi P. How can the current strategies for Helicobacter pylori eradication therapy be improved? [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2003, 17 Suppl B(5): 36B-40B.
- [7] Scaccianoce G, Hassan C, Panarese A, et al. Helicobacter pylori eradication with either 7-day or 10-day triple therapies, and with a 10-day sequential regimen [J]. Can J Gastroenterol, 2006, 20(2): 113-117.
- [8] Lerro P, Kuvidi M, Baldi M, et al. A10-day sequential therapy: new option for helicobacter pylori eradication in children[J]. Dig Liver Dis, 2006, 38(10): A104-A105.
- [9] Vaira D, Zullo A, Vakil N, et al. Sequential therapy versus standard triple-drug therapy for Helicobacter pylori eradication: a randomized trial[J]. Ann Intern Med, 2007, 146(8): 556-563.
- [10] Kim JM, Kim JS, Jung HC, et al. Distribution of antibiotic MICs for Helicobacter pylori strains over a 16-year period in patients from Seoul, South Korea[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2004, 48(12): 4843-4847.
- [11] Kahrilas PJ, Falk GW, Johnson DA, et al. Esomeprazole improves healing and symptom resolution as compared with omeprazole in reflux oesophagitis patients: a randomized controlled trial. The Esomeprazole Study Investigators [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2000, 14(10): 1249-1258.
- [12] 邓建超. 质子泵抑制剂临床应用的现状[J]. 湖南医学, 2003, 14(5): 59-60.
- [13] 中华医学会消化病分会/全国幽门螺杆菌科研协作组. 中国幽门螺杆菌耐药状况以及耐药对治疗的影响——全国多中心临床研究[J]. 胃肠病学, 2007, 12(9): 525-530.
- [14] 成宏, 伏胡连, 张国新, 等. 含左氧氟沙星三联疗法一线治疗幽门螺杆菌感染: 多中心随机对照研究[J]. 中华医学杂志, 2010, 90(2): 79-82.
- [15] 于梅花, 伍伟明, 王红波, 等. 西宁地区幽门螺旋杆菌感染与非感染溃疡病患者血清 6 种细胞因子的对比观察[J]. 高原医学杂志, 2008, 18(3): 11-12.
- [16] 芦永福. 青海地区胃癌发病的临床及病理特点(附 3 537 例分析)[J]. 高原医学杂志, 2006, 1(2): 15-18.
- [17] 陈羽, 吴礼浩, 何兴祥. 中国序贯疗法与三联疗法治疗幽门螺杆菌感染荟萃分析[J]. 世界华人消化杂志, 2009, 17(32): 3365-3369.
- [18] 王亚洲, 王红哲, 刘柳成, 等. 四联疗法与序贯疗法根除幽门螺杆菌疗效观察[J]. 现代生物医学进展, 2011, 11(15): 2904-2906.
- [19] 张虹, 钱家鸣. 序贯疗法根除幽门螺杆菌[J]. 医学与哲学: 临床决策版, 2009, 30(9): 13-16, 24.
- [20] 童锦禄, 冉志华, 沈骏, 等. 10 d 序贯疗法与标准三联疗法治疗幽门螺杆菌感染荟萃分析[J]. 胃肠病学与肝病学杂志, 2008, 17(2): 106-109.
- [21] 成虹, 李江, 胡伏莲. 枸橼酸铋钾对幽门螺杆菌耐药菌株体外抗菌活性研究[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2008, 17(7): 543-546, 551.
- [22] 徐美华, 张桂英, 李常娟. 含铋剂四联一线治疗方案根除幽门螺杆菌疗效观察[J]. 浙江大学学报: 医学版, 2011, 40(3): 327-331.
- [23] 徐娴, 张振玉. 铋剂在雷贝拉唑为主的四联疗法中的作用[J]. 世界华人消化杂志, 2009, 17(33): 3469-3471.

(收稿日期: 2013-10-18 修回日期: 2013-12-10)

2014 年本刊投稿须知

尊敬的广大读者, 本刊一律接受网上投稿, 不在接受纸质和电子邮箱投稿! 请您直接登陆网站 <http://cqyx.journalserv.com/> 进行注册投稿或者稿件查询。咨询电话: 023-63604477。

来稿须通过邮局汇至本刊编辑部的审稿费 50 元, 编辑部若未收到审稿费, 稿件将不予处理。

感谢您对本刊工作的支持!