

• 循证医学 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.30.023

预先使用质子泵抑制剂对幽门螺杆菌根除率影响的 Meta 分析

陈佳,李传飞,吕琳,梅浙川[△]

(重庆医科大学附属第二医院消化内科 400010)

[摘要] **目的** 系统评价预先使用质子泵抑制剂(PPI)对幽门螺杆菌(HP)根除率的影响。**方法** 系统检索了 PubMed、EMBASE、Cochrane database、Web of Science、Clinical trial. gov、中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库、万方和维普数据库、Google Scholar 的随机对照试验,使用符合方案集分析(PP)比较 HP 根除率,应用 RevMan 5.2 进行荟萃分析。**结果** 有 10 篇文章纳入研究(共 982 例),除去不符合方案的 43 例,共纳入 939 例,预先使用 PPI 组与对照组相比 $RR=0.99(95\%CI:0.95\sim 1.04, P=0.75)$,差异无统计学意义。以根除方案为基础行亚组分析,PPI+阿莫西林+克拉霉素组,合并后 $RR=1.02(95\%CI:0.90\sim 1.14, P=0.79)$,PPI+克拉霉素+甲硝唑组,合并后 $RR=1.02(95\%CI:0.92\sim 1.12, P=0.74)$,差异均无统计学意义。**结论** 以三联或四联疗法为基础的抗 HP 方案,预先使用 PPI 不影响 HP 根除率。对于临床上 HP 检测阳性,但已使用 PPI 的患者,可以选择直接抗 HP 治疗。

[关键词] 质子泵抑制剂;幽门螺杆菌;根除率;Meta 分析

[中图分类号] R573.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)30-4244-03

The influence of pretreatment with PPI on helicobacter pylori eradication: a Meta analysis

Chen Jia, Li Chuanfei, Lv Lin, Mei Zhechuan[△]

(Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

[Abstract] **Objective** To systematically investigate the pretreatment impact of proton pump inhibitor (PPI) on Helicobacter pylori (HP) eradication rate. **Methods** PubMed, EMBASE, Cochrane database, Web of Science, Clinical trial. gov, SinoMed, China National Knowledge Internet, WANFANG Data, VIP database and Google Scholar were used to search for randomized controlled trials(RCT). HP eradication rate was calculated by per-protocol analysis (PP). RevMan 5.2 was applied to analyze data. **Results** There were 10 articles included (982 cases), 43 cases didn't meet the program have been removed, a total of 939 cases included. The result showed that there was no significant difference between the pretreatment of PPI group and the control group, $RR=0.99(95\%CI:0.95-1.04, P=0.75)$. Conducted a subgroup analysis according to eradication regimen, regimen combining a PPI, amoxicillin and clarithromycin and regimen combining a PPI, clarithromycin and metronidazole the pooled risk ratio were $1.02(95\%CI:0.90-1.14, P=0.79)$ and $1.02(95\%CI:0.92-1.12, P=0.74)$ respectively, there were no significant difference as well. **Conclusion**

The pretreatment with PPI does not affect HP eradication rates of triple or quadruple therapies for HP eradication. We can eradicate HP directly for the patients who have used PPI but were diagnosed to be positive to HP.

[Key words] proton pump inhibitors; helicobacter pylori; eradication rate; Meta-analysis

幽门螺旋杆菌(helicobacter pylori, HP)是引起消化性溃疡、胃癌等疾病的重要病因。根除 HP 可促进溃疡愈合,明显降低溃疡复发率,也可使部分功能性消化不良患者获益^[1]。质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)为 HP 根除方案的重要组成部分,其可通过提高胃内 pH 值,使抗生素在胃酸中更稳定,提高根除率^[2]。但有研究发现单独使用 PPI,可诱发 HP 球形变^[3],使 HP 对抗生素敏感性下降,降低根除率。我国第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告指出:根除治疗前需停用 PPI 不少于 2 周。但大部分临床研究及 Meta 分析认为^[4-5],预先使用 PPI 不影响 HP 根除率。消化性溃疡伴出血、慢性胃炎等患者,在抗 HP 前常需使用 PPI 止血或缓解消化道症状,此类患者是否可紧接抗 HP 治疗在临床上有实际意义。随着近年相关文献的增多及 Fan 等^[6]认为,预先使用 PPI 可提高 HP 根除率,故本文对该问题进行 Meta 分析。

1 资料与方法

1.1 文献收集 系统检索了 PubMed、EMBASE、Cochrane database、Web of Science、Clinical trial. gov、中国生物医学文

献数据库、中国期刊全文数据库、万方及维普数据库、Google Scholar 中的随机对照试验,检索时间为建库到 2014 年 7 月,无语言限制。采用主题词及自由词组合方式检索,英文检索词为: H. Pylori, helicobacter pylori, proton pump inhibitor, eradication rate, pre*, before, in advance, earlier。中文检索词为: 质子泵抑制剂,幽门螺旋杆菌,幽门螺杆菌,根除,治愈,预先,提前。所有检索结果均导入 EndNote(X7)。检索及分析均由两名评价员独立进行,若遇争议则通过讨论或请上级研究者协商解决。

1.2 方法

1.2.1 纳入与排除标准 纳入标准,(1)研究对象:HP 检测阳性者,如快速尿素酶、C13 或 C14 呼气试验、粪便 HP 抗原、组织学检测、细菌培养、血清抗体,其中一项阳性则认为 HP 感染。(2)干预措施:抗 HP 治疗前使用 PPI,对照组接受了除干预措施外相同的治疗。(3)结果评价指标:抗 HP 治疗结束至少 4 周,停用 PPI、铋剂等至少 2 周,再次检测 HP;并分别报道了各组具体人数、根除情况。(4)研究设计:RCT。排除标准,

表 1 纳入研究文献的基本特征

文献编号	研究地点 (试验中心数)	疾病 类型	总人数 (试验组/对照组)	不符合方案人数 (试验/对照)	预先使用的 PPI	HP 根除方案	失访率	Jadad 评分(分)	基线比较
Annibale 等 ^[7] 1997	意大利(1)	PUD	38/40	1/1	O,2 周	O+A+M,2 周	2.6%	3	可比
Okada 等 ^[8] 1998	日本(1)	PUD/FD	45/45	1/1	O,1 周	O+A+M+Rox,1 周	2.0%	3	可比
夏志伟等 ^[9] 1999	中国(1)	PUD	28/29	1/1	O,2 周	O+A+Ti,2 周	1.8%	2	可比
Adamek 等 ^[10] 1999	德国(1)	DU/FD	52/53	6/5	P,1 周	P+C+M,2 周	2.0%	4	可比
Calabrese 等 ^[11] 2000	意大利(1)	PUD/FD	50/50	0/1	P,4 d	P+Azi+Ti,3 d	1.0%	4	可比
Adachi 等 ^[12] 2003	日本(2)	PUD/FD	40/40	2/4	O,5 d	O+A+C,5 d	7.5%	5	可比
Janssen 等 ^[13] 2004	荷兰(1)	PUD/FD	38/38	0/0	L,3 d	L+B+Te+M,2 d	0	5	可比
Inoue 等 ^[14] 2010	日本(11)	PUD	57/59	4/6	L,GU 8 周、DU 6 周	L+A+C,1 周	9.4%	4	可比
Liu 等 ^[15] 2013	中国(1)	FD	60/60	5/2	R,2 周	R+C+M,2 周	5.8%	3	可比
Fan 等 ^[6] 2013	中国(1)	DU	80/80	0/3	O,1 周	O+C+F,1 周	1.8%	2	可比

O:奥美拉唑;P:泮托拉唑;L:兰索拉唑;R:雷贝拉唑;B:枸橼酸铋;A:阿莫西林;M:甲硝唑;Te:四环素;Ti:替硝唑;C:克拉霉素;Rox:罗红霉素;F:呋喃唑酮;Azi:阿奇霉素;GU:胃溃疡;DU:十二指肠溃疡;PUD:消化性溃疡;FD:功能性消化不良。

(1)无法获取全文或文献数据不全且联系作者未得到回复。
(2)未详细报道治疗结果。(3)重复发表。(4)失访率大于 20%。

1.2.2 文献筛选及数据提取 所检索的结果,使用 EndNote (X7)排除重复文献,两名评价员通过阅读题目、摘要排除不符合纳入标准的文献,对未排除的文献行全文检索,然后通过阅读全文对最终纳入的文献使用预设的数据提取表提取所需的数据。

1.2.3 质量评价 为定量评估文献质量,使用了改良后的 Jadad 量表,评价内容包括:随机方法是否得当,随机分配方案是否隐藏,是否采用盲法,是否描述失访与退出(总分 7 分,1~3 分为低质量,4~7 分为高质量)。

1.3 统计学处理 使用 RevMan 5.2 进行数据分析。首先应用统计量 I^2 对研究间的异质性进行评价; $I^2 \leq 50\%$,说明研究间同质性好,使用固定效应模型; $I^2 > 50\%$,说明研究间具有异质性,使用随机效应模型,并可进行亚组分析,必要时行敏感性分析检验结果的稳定性。纳入的 RCT 为计数资料,使用相对

危险度(relative risk,RR)作为分析统计量,使用 95%CI。用 Mantel-Haenszel 方法计算根除率。通过漏斗图评估发表偏倚。

2 结 果

2.1 文献检索结果 通过相关检索,共得到 2 430 篇文献,使用 EndNote(X7)软件剔除重复文献后得到 1 473 篇,两名评价员通过阅读文章题目及摘要剔除不符合纳入标准及软件未能识别的重复文献 1 452 篇,剩余 21 篇文献进行全文检索,排除未能获取全文且摘要不能提供必需数据文献 1 篇,对照组未接受除干预措施外相同治疗 1 篇,未详细报道治疗结果 1 篇,非随机对照 2 篇,重复发表 2 篇,预先使用 PPI 种类、时间不一致 2 篇,失访率高于 20% 2 篇,最后纳入 10 篇文章行 Meta 分析。

2.2 纳入文献的基本特征 纳入的 10 个研究均为全文,其中 2 篇中文,8 篇英文;各研究组间基线(如:性别、年龄)一致,样本量在 57~160 例,疾病类型主要为消化性溃疡和/或功能性消化不良,HP 阳性患者,共 982 例,除去不符合方案的 43 例,共 939 例进行 Meta 分析,见表 1。

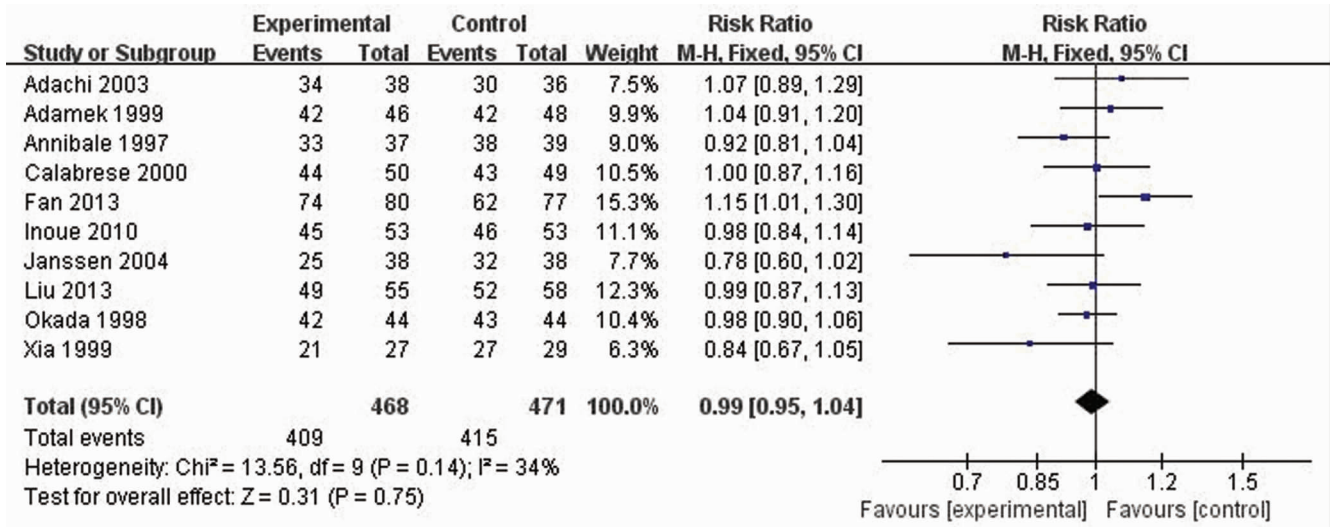


图 1 预先使用 PPI 组与对照组 HP 根除率比较的森林图

2.3 Meta 分析结果 纳入的文献按照 PP 分析比较 HP 根除率,因不良反应退出或因失访等原因违背了方案的患者,治疗结局均认为失败。所纳入的文献,因异质性 $I^2 \leq 50\%$,故采用

固定效应模型,预先使用 PPI 组与对照组相比,合并后 $RR = 0.99(95\%CI: 0.95 \sim 1.04, P = 0.75)$,提示预先使用 PPI 对 HP 根除率无影响,见图 1。以根除方案为基础行亚组分析,

PPI+阿莫西林+克拉霉素组,合并后 $RR=1.02(95\%CI: 0.90\sim 1.14, P=0.79)$,PPI+克拉霉素+甲硝唑组,合并后 $RR=1.02(95\%CI: 0.92\sim 1.12, P=0.74)$,均提示预先使用 PPI 对 HP 根除率无影响,见图 2。进行敏感性分析时,顺序排

除每个研究后再计算合并后的 RR 无明显变化,证明纳入的文章稳定性好。

2.4 发表偏倚 由图 3 可见,漏斗图左右大致对称,无明显发表偏倚。

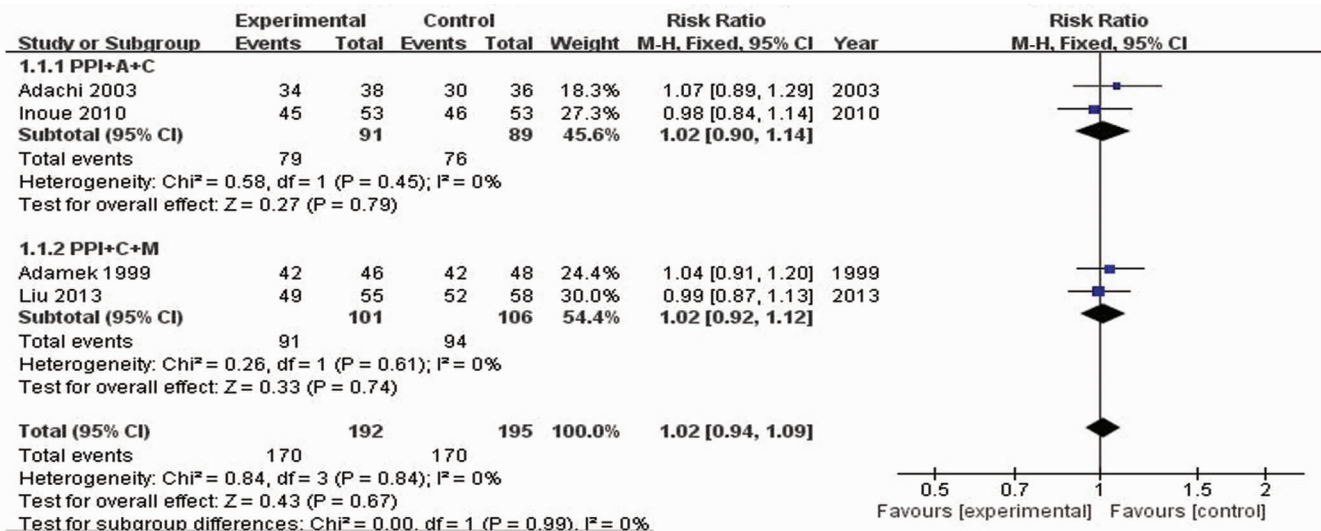


图 2 PPI+阿莫西林+克拉霉素及 PPI+克拉霉素+甲硝唑 HP 根除率比较的森林图

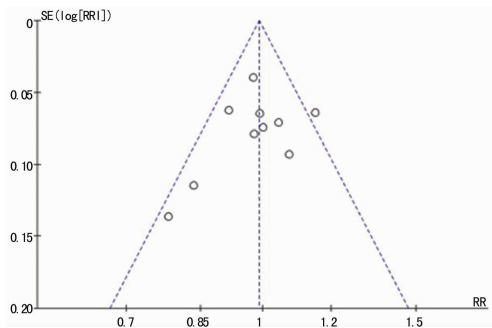


图 3 漏斗图

3 讨论

本研究结果表明,预先使用 PPI 不影响 HP 的根除率,以 PPI+阿莫西林+克拉霉素及以 PPI+克拉霉素+甲硝唑为基础的根除方案,预先使用 PPI 仍不影响 HP 的根除率,与 Janssen 等^[5]2005 年的 Meta 分析结果一致。因 Meta 分析的结果与所纳入的文献质量密切相关,为尽量减少偏倚,本文检索时未限制语种,最后检索出符合纳入标准的新增文献 6 篇,排除了其中 2 篇失访率高于 20% 提示文献研究结果值得怀疑的文献,在 Janssen 等^[5]文章基础上新增文献 4 篇,包含 1 篇含 11 个研究中心的多中心随机对照研究,纳入文献均为全文,文献质量较前提高,使得结果更为可信,最终结果经敏感性分析提示结果稳定,漏斗图提示文献无发表偏倚。

尽管如此,所纳入的文献仍有 5 篇改良 Jadad 评分小于或等于 3 分,评分低主要与未明确描述具体随机方法及未采用盲法有关,但根据 Cochrane 协作网偏倚风险评价标准,若未采用盲法,但结果判断和测量不会受影响仍评估为盲法正确,风险评估为低风险。本文结局指标均为客观指标,未采用盲法对结果判断无明显影响,故 Jadad 评分本身具有局限性。另外,所纳入的文献异质性 34%,虽在 Cochrane 系统允许的范围内,但仍提示异质性存在,原因考虑与各研究间预先使用 PPI 及抗 HP 方案的种类、剂量、疗程等有关。

本文不足之处在于,所纳入的文献多为小样本单中心临床试验,各试验间治疗方案不一致,虽对以 PPI+阿莫西林+克拉霉素及以 PPI+克拉霉素+甲硝唑为基础的根除方案进行了亚组分析以评估不同方案间的影响,但亚组内仍存在治疗剂量及预先使用 PPI 种类不一致等问题,且文献量较少。本文未对灰色文献行检索,偏倚风险仍存在。

尽管存在不足之处,上述结果仍提示:以三联或四联疗法为基础的抗 HP 方案,预先使用 PPI,对 HP 根除率无影响。对于临床上已使用 PPI,但 HP 检测仍为阳性的患者,可以直接抗 HP 治疗,无需停用 PPI 2 周或以上。

参考文献

- [1] 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组/全国幽门螺杆菌研究协作组. 第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告[J]. 中华消化杂志, 2012, 32(10): 655-661.
- [2] Sugimoto M, Furuta T. Efficacy of tailored helicobacter pylori eradication therapy based on antibiotic susceptibility and CYP2C19 genotype[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(21): 6400-6411.
- [3] 刘娜, 刘改芳. 质子泵抑制剂对幽门螺杆菌根除率的影响[J]. 中华消化杂志, 2012, 32(4): 283-285.
- [4] Tokoro C, Inamori M, Koide T, et al. Does pretreatment with proton pump inhibitors influence the eradication rate of Helicobacter pylori? [J]. Hepato-gastroenterol, 2010, 57(104): 1645-1649.
- [5] Janssen MJ, Laheij RJ, de Boer WA, et al. Meta-analysis: the influence of pre-treatment with a proton pump inhibitor on Helicobacter pylori eradication[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2005, 21(4): 341-345.
- [6] Fan HY, Wang J, Yan GC, et al. Increasing gastric juice pH level prior to anti-Helicobacter pylori therapy may be beneficial to the healing of duodenal (下转第 4251 页)

- 静脉置管并发症中的应用[J]. 职业与健康, 2011, 27(8): 955-956.
- [8] 刘翔宇, 谌永毅, 许湘华. 循证护理在预防 PICC 置管后并发症中的应用[J]. 中国临床营养杂志, 2013, 21(5): 309-312.
- [9] 张华苑, 简怡娜. PICC 置管病人实施循证护理的效果观察[J]. 全科护理, 2013, 11(8): 2162-2163.
- [10] 张玉芬. 不同护理方式对 80 例癌症患者置入中心静脉导管的影响[J]. 中国当代医药, 2012, 19(16): 123-124.
- [11] 林玲琴, 蔡文晶, 陆家华. 循证护理在减少 PICC 置管并发症的效果观察[J]. 护理经验, 2013(11): 168.
- [12] 袁敏. 肺癌化疗患者中心静脉置管并发症 180 例分析及护理[J]. 中国基层医药, 2013, 20(9): 1415-1416.
- [13] 陈香, 黄少娅, 谢佳佳. 循证护理在减少 PICC 置管并发症的效果观察[J]. 国际医药卫生导报, 2013, 19(13): 2062-2063.
- [14] 韩冬初. 新生儿 PICC 导管置入循证护理效果观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2013, 22(17): 1921-1923.
- [15] 汪跃友, 吴娟, 徐慧, 等. 循证护理在减轻中重度颅脑损伤 PICC 并发症中的应用[J]. 中医药临床杂志, 2009(2): 150-152.
- [16] 李蓉, 杨小莉. 循证护理在 PICC 临床实践中应用现状[J]. 中华现代护理杂志, 2012, 18(9): 1053-1055.
- [17] 董运凤. 循证护理在减少乳腺癌化疗患者中心静脉置管并发症中的应用[J]. 中华实用护理杂志, 2012, 28(23): 44-45.
- [18] 张娅娅, 宋彩芳, 董米连. 循证护理在直肠癌患者 PICC 置管中的应用[J]. 中国现代医生, 2013(9): 83-85.
- [19] 郑洁芸, 洪娟, 朱美玲. 循证护理在 PICC 肿瘤患者化疗中的应用[J]. 现代医药卫生, 2013, 29(13): 1956-1957.
- [20] 刘莹. 循证护理在 PICC 置管患者中的应用[J]. 齐鲁护理杂志, 2014, 20(6): 99-100.
- [21] 许妍. 循证护理对减少肿瘤病人 PICC 术后并发症的效果[J]. 全科护理, 2014, 12(20): 1882-1883.
- [22] 庄曼贤. 循证护理对肿瘤患者 PICC 相关性感染的预防效果观察[J]. 中国临床研究, 2014, 27(5): 628-629.
- [23] Wojnar DG, Beaman ML. Peripherally inserted central catheter: compliance with evidence-based indications for insertion in an inpatient setting[J]. J Infus Nurs, 2013, 36(4): 291-296.
- [24] 张福英, 鲍康身. 循证护理在 ICU 机械通气患者肠内营养并发症预防的应用[J]. 重庆医学, 2013, 42(29): 3589-3591.
- [25] 顾立学, 刘馨. 乳腺癌改良根治术后主要并发症的循证护理[J]. 重庆医学, 2011, 40(6): 618-619.

(收稿日期: 2015-04-24 修回日期: 2015-07-16)

(上接第 4246 页)

- ulcers[J]. Exp Ther Med, 2013, 5(3): 912-916.
- [7] Annibale B, D'Ambra G, Luzzi I, et al. Does pretreatment with omeprazole decrease the chance of eradication of helicobacter pylori in peptic ulcer patients? [J]. Am J Gastroenterol, 1997, 92(5): 790-794.
- [8] Okada M, Oki K, Shirota T, et al. A new quadruple therapy for the eradication of helicobacter pylori. Effect of pretreatment with omeprazole on the cure rate[J]. J Gastroenterol, 1998, 33(5): 640-645.
- [9] 夏志伟, 朱淑梅, 段丽萍, 等. 质子泵抑制剂对根除幽门螺杆菌治疗的影响[J]. 北京医科大学学报, 1999, 31(1): 74-75.
- [10] Adamek RJ, Szymanski C, Pfaffenbach B. Pantoprazole suppresses helicobacter pylori without affecting cure[J]. Helicobacter, 1999, 4(4): 266-271.
- [11] Calabrese C, Di Febo G, Areni A, et al. Pantoprazole, azithromycin and tinidazole: short duration triple therapy for eradication of helicobacter pylori infection[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2000, 14(12): 1613-1617.
- [12] Adachi K, Hashimoto T, Ishihara S, et al. Comparison of five-day helicobacter pylori eradication regimens: rabeprazole-based and omeprazole-based regimens with and without omeprazole pretreatment[J]. Curr Ther Res Clinical Exp, 2003, 64(7): 412-421.
- [13] Janssen MJ, Laheij RJ, Jansen JB, et al. The influence of pretreatment on cure rates of helicobacter pylori eradication[J]. Neth J Med, 2004, 62(6): 192-196.
- [14] Inoue M, Okada H, Hori S, et al. Does pretreatment with lansoprazole influence helicobacter pylori eradication rate and quality of life? [J]. Digestion, 2010, 81(4): 218-222.
- [15] 刘军浩, 康海峰, 李海燕, 等. 预先使用雷贝拉唑对幽门螺杆菌根除率影响的研究[J]. 胃肠病学, 2013, 18(6): 360-362.

(收稿日期: 2015-03-08 修回日期: 2015-06-24)

2015 年本刊投稿须知

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

来稿须将审稿费 100 元通过邮局或支付宝汇至本刊编辑部, 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!