

改良序贯疗法与不同四联疗法根除幽门螺杆菌的疗效分析

邹夏慧,刘敦菊,万德惠,姜慧英

(江西省南昌市第三医院消化内科 330009)

[摘要] **目的** 评价含呋喃唑酮的改良序贯疗法根除幽门螺杆菌(*H. pylori*)的疗效和安全性。**方法** 收集 *H. pylori* 阳性的非萎缩性胃炎伴糜烂和消化性溃疡患者 240 例,均分为序贯疗法组(A 组)、伴同疗法组(B 组)、铋剂四联 7 d 组(C 组)、铋剂四联 10 d 组(D 组)。A 组:先予雷贝拉唑 10 mg+阿莫西林 1 000 mg,每天 2 次,5 d,再予雷贝拉唑 10 mg+克拉霉素 500 mg+呋喃唑酮 100 mg,每天 2 次,5 d;B 组:雷贝拉唑 10 mg+阿莫西林 1 000 mg+克拉霉素 500 mg+呋喃唑酮 100 mg,每天 2 次,7 d;C 组:雷贝拉唑 10 mg+枸橼酸铋钾 220 mg+阿莫西林 1 000 mg+克拉霉素 500 mg,每天 2 次,7 d;D 组:方案同 C 组,疗程 10 d。治疗结束停药至少 4 周后空腹行 14C-尿素呼气试验,结果阴性者判为 *H. pylori* 根除成功。**结果** 224 例患者完成治疗,A、B、C、D 组 *H. pylori* 根除率按意向性(ITT)分析分别为 88.33%、83.33%、73.33%、81.67%,按方案(PP)分析分别为 92.98%、90.90%、78.57%、87.50%。A 组与 C 组 ITT 和 PP 分析比较差异均有统计学意义($\chi^2=4.36, 4.83, P=0.037, 0.028$)。**结论** 含呋喃唑酮的改良序贯疗法对 *H. pylori* 根除率较高,是一种可供选择的一线治疗方案。

[关键词] 螺杆菌,幽门;序贯疗法;四联疗法**[中图分类号]** R573**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2016)17-2372-03

Efficacy analysis of modified sequential therapy versus different quadruple therapy for eradicating the helicobacter pylori

Zou Xiahui, Liu Dunju, Wan Dehui, Jiang Huiying

(Department of Gastroenterology, The Third Hospital of Nanchang City, Nanchang, Jiangxi 330009, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the efficacy and safety of modified sequential therapy versus different quadruple therapy for the helicobacter pylori (*H. pylori*) eradication. **Methods** A total of 240 *H. pylori* infected patients with non atrophic gastritis accompanies erosion and peptic ulcer diagnosed by gastroscopy, were evenly divided into sequential therapy group(A group), concomitant therapy group(B group), 7 days bismuth-containing quadruple therapy group(C group) and 10 days bismuth-containing quadruple therapy group(D group). A group: rabeprazole 10 mg, amoxicillin 1 000 mg were taken twice daily for 5 days firstly, then rabeprazole 10 mg, clarithromycin 500 mg, furazolidone 100 mg were taken twice daily for 5 days. B group: rabeprazole 10 mg, amoxicillin 1 000 mg, clarithromycin 500 mg, furazolidone 100 mg were taken twice daily for 7 days. C group and D group: rabeprazole 10 mg, bismuth 220 mg, amoxicillin 1 000 mg, clarithromycin 500mg were taken twice daily for 7 and 10 days respectively. *H. pylori* status was re-assessed with 14C-urea breath test after 4-weeks therapy. **Results** Among them, 224 cases completed the study. According to the analysis of intention-to-treat (ITT), the *H. pylori* eradication rates of A, B, C, D group were 88.33%, 83.33%, 73.33%, 81.67% respectively, and according to per-protocol (PP) analysis which were 92.98%, 90.90%, 78.57%, 87.50%. The difference between A and C group was statistically significant ($\chi^2=4.36, 4.83, P=0.037, 0.028$). **Conclusion** Furazolidone-containing sequential therapy provide provide high *H. pylori* eradication rates, which could be the first-line treatment option.

[Key words] helicobacter, pylori; sequential therapy; quadruple therapy

幽门螺杆菌(*H. pylori*)的发现已有三十余年,目前已经确认 *H. pylori* 感染是慢性胃炎、消化性溃疡、胃癌、胃黏膜相关组织淋巴瘤等疾病的重要病因,此外,近年来研究发现 *H. pylori* 感染还与多种胃肠外疾病,如不明原因缺铁性贫血、特发性血小板减少性紫癜等疾病相关。*H. pylori* 感染的治疗为消化领域研究的重点,以质子泵抑制剂(PPI)加用两种抗生素的标准三联 7 d 疗法在临床已应用多年,随着克拉霉素、甲硝唑耐药率的增加,*H. pylori* 根除率下降至 80% 以下^[1],不再适合作为一线方案。全世界的学者不断提出新的用药方案,以期寻找出疗效为 A 级(ITT>95%)^[2]的疗法。本研究改良近年来提出的新方案序贯疗法,并与其他四联疗法进行比较,评价不同方案根除 *H. pylori* 的有效性和安全性,为临床选择合理有效的方案提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2012 年 1 月至 2013 年 10 月本院胃镜

检查为非萎缩性胃炎伴糜烂和消化性溃疡的患者。纳入标准:(1)年龄 18~70 岁;(2)经快速尿素酶试验或 14C 尿素呼气试验确定为 *H. pylori* 阳性;(3)未接受过 *H. pylori* 根除治疗;(4)前 2 周内未接受过抑酸剂、铋剂及抗生素治疗;(5)无药物过敏史。排除标准:(1)治疗前 4 周内服用过铋剂、抗菌药物或抑酸剂;(2)有出血、幽门梗阻等并发症;(3)存在严重的心脏、肝脏、肾脏等重要器官功能障碍;(4)计划妊娠、妊娠期、哺乳期妇女;(5)对本研究药物过敏;(6)不能正确表达主诉,如患精神疾病、严重神经官能症;(7)依从性差。终止试验标准:(1)治疗期间症状较前加重,出现出血、穿孔、梗阻等并发症;(2)治疗期间出现过敏反应或严重不良反应,患者无法耐受;(3)治疗期间出现其他严重疾病;(4)失访者;(5)试验期间妊娠者。共 240 例患者入选。本研究方案经南昌市第三医院伦理委员会批准,入组患者填写知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 试验分组 入选患者均分为 4 组, 每组 60 例。序贯疗法组(A 组), 男 36 例, 女 24 例, 平均年龄(46±15)岁。伴同疗法组(B 组), 男 39 例, 女 21 例, 平均年龄(47±12)岁。铋剂四联 7 d 组(C 组), 男 35 例, 女 25 例, 平均年龄(44±14)岁。铋剂四联 10 d 组(D 组), 男 33 例, 女 27 例, 平均年龄(45±15)岁, 各组患者一般情况比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。A 组完成 57 例, 2 例失访, 1 例因药物不良反应退出, B 组完成 55 例, 3 例失访, 2 例因药物不良反应退出, C 组完成 56 例, 3 例失访, 1 例因发现合并其他疾病退出, D 组完成 56 例, 3 例失访, 1 例因药物不良反应退出。

1.2.2 治疗方法 (1)A 组: 先予雷贝拉唑(江苏豪森药业)10 mg+阿莫西林(广东珠海联邦制药厂)1 000 mg, 每天 2 次, 5 天, 再予雷贝拉唑 10 mg+克拉霉素 500 mg(江苏恒瑞医药)+呋喃唑酮(天津力生制药)100 mg, 每天 2 次, 5 d。(2)B 组: 雷贝拉唑 10 mg+阿莫西林 1 000 mg+克拉霉素 500 mg+呋喃唑酮 100 mg, 每天 2 次, 共 7 d; C 组: 雷贝拉唑 10 mg+枸橼酸铋钾(丽珠集团丽珠制药厂)220 mg+阿莫西林 1 000 mg+克拉霉素 500 mg, 每天 2 次, 共 7 d; D 组: 雷贝拉唑 10 mg+枸橼酸铋钾 220 mg+阿莫西林 1 000 mg+克拉霉素 500 mg, 每天 2 次, 共 10 d。其中雷贝拉唑与枸橼酸铋钾于餐前 30 min, 抗菌药物于餐后口服。溃疡患者继续服用雷贝拉唑 10 mg, 每天 1 次, 4~6 周。治疗结束停药至少 4 周后空腹行 14C-UBT 试验, 结果为阴性者判为 *H. pylori* 根除成功。随访记录用药过程中及结束后不良反应的发生情况。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件分析处理。对 *H. pylori* 根除率进行意向性(intention to treat, ITT)分析和符合方案(per protocol, PP)分析, 计数资料以率(%)表示, 各组患者的比较根据数据类型采用单因素方差分析或 χ^2 检验, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组 *H. pylori* 根除率比较 4 组间 ITT 和 PP 分析比较, 差异无统计学意义($\chi^2=4.68, 6.23, P>0.05$)。A 组与 C 组, ITT 和 PP 分析比较, 差异均有统计学意义($\chi^2=4.36, 4.83, P<0.05$); 其他各组间, ITT 和 PP 分析比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$), 见表 1。

表 1 各组 *H. pylori* 根除率比较

组别	<i>n</i>	完成(<i>n</i>)	根除(<i>n</i>)	ITT 分析(%)	PP 分析(%)
A 组	60	57	53	88.33*	92.98*
B 组	60	55	50	83.33	90.90
C 组	60	56	44	73.33	78.57
D 组	60	56	49	81.67	87.50

*: $P<0.05$, 与 C 组比较。

2.2 不良反应 4 组患者治疗过程中出现不良反应发生率分别有 10.0%(6/60)、11.7%(7/60)、8.3%(5/60)、13.3%(8/60), 主要症状为恶心、口苦、头晕、耳鸣、腹胀、腹泻等, 大部分症状轻微, 可以耐受, C 组有 1 例出现皮疹退出试验, 停药后皮疹消失, 其余共有 3 例因药物反应自行停药退出, 停药后症状消失。各组间不良反应比较, 差异无统计学意义($\chi^2=0.863, P>0.05$)。

3 讨论

近年来, *H. pylori* 耐药率逐年增高, 推荐用根除治疗的抗菌药物中, 甲硝唑的耐药率为 67%~70%, 克拉霉素为 20%~

38%, 左氧氟沙星达到 30%~38%, 阿莫西林、呋喃唑酮的耐药率仍很低, 为 1%~5%^[3]。标准三联疗法的根除率下降到 80%以下, 不再适于临床。世界各地的学者在不断地探索新的方案, 如选取不同抗生素、延长服药时间等。我国目前推荐使用含铋剂的四联疗法。近年来国际上不断推荐了一些新的方案, 有序贯疗法、伴同疗法、左氧氟沙星三联疗法等。

10 d 序贯治疗是由意大利学者 De Francesco 等^[4]提出的新方案, 他们发现 14 d 二联药物治疗和随后的 7 d 三联药物治疗的根除率显著高于给药顺序相反的方案, 提示抗生素的给药顺序影响了 *H. pylori* 的根除率, 基于这些研究提出了序贯治疗的方案, 经典方案是: 前 5 d 标准剂量 PPI+阿莫西林, 后 5 d PPI+克拉霉素+甲硝唑, 其原理主要是: 前 5 d 阿莫西林可以降低细菌负荷量, 防止细菌对克拉霉素的耐药^[5], 并且阿莫西林破坏细菌细胞壁, 阻止克拉霉素流出通道的形成, 提高了 *H. pylori* 对克拉霉素的敏感性^[6], 因此对克拉霉素耐药菌株的根除效果可能优于其他治疗方法。

在意大利等西方国家的很多研究中显示, 序贯疗法的根除率较高, 优于标准三联疗法^[7], Maastricht IV 共识推荐可作为一线治疗方案, 在我国有 Meta 分析表明, 10 d 序贯疗法明显优于 7 d 或 10 d 标准三联疗法^[8-9], 但在我国的多中心大样本的随机对照研究中, 经典序贯疗法与标准三联疗法相比未显出优势^[10], 其部分原因可能为我国患者对克拉霉素及甲硝唑的耐药率较高, 尤以甲硝唑为甚。一些学者在经典序贯疗法的基础上进行改良, 发现根除率有所上升, Vaira 等^[11]将甲硝唑改为替硝唑后, 其根除率由 84.1%上升至 97.4%。在本研究中选择呋喃唑酮替换甲硝唑组成改良序贯疗法, 因近年来呋喃唑酮在 *H. pylori* 根除中的作用日益突出, 许多研究结果显示含呋喃唑酮方案有较好的根除效果^[12-13], 有分析表明含呋喃唑酮方案的 *H. pylori* 根除率大于 80%^[14], 且因其耐药率低, 治疗失败后亦不易产生耐药, 小剂量使用不良反应发生率, 目前已被推荐使用。

本研究显示, 改良序贯疗法的根除率较高, 按 ITT 和 PP 分析均大于 85%。序贯疗法与将方案中的 3 种抗生素同时使用 7 d 的伴同疗法比较, 根除率稍高, 但差异无统计学意义($P>0.05$), 与其他学者的研究结果相似^[15]。伴同疗法需要同时服 3 种抗生素, 有可能增加抗菌药物不良反应, 此研究中 2 组不良反应差异无显著性, 可能与样本量小有关, 我国目前不推荐伴同疗法。

改良序贯疗法与铋剂四联方案比较, 根除率高于 7 d 疗法, 按 ITT 和 PP 分析差异有显著性, 而与 10 d 联法比较差异无统计学意义($P>0.05$), 且不良反应比较差异无显著性。铋剂四联方案是我国目前根除 *H. pylori* 的一线方案, 且延长疗程可提高根除率, 本研究中也显示 7 d 疗法根除率较低, 不推荐使用。四联方案抗菌药物组成常用有: 阿莫西林+克拉霉素, 阿莫西林+呋喃唑酮, 阿莫西林+左氧氟沙星等, 在孔聪聪等^[16]的研究中, 以上不同药物组成的铋剂四联方案的 ITT 根除率分别为 81.67%、93.33%、88.33%。本研究中改良序贯疗法的根除率比四联 10 d 方案高, 部分原因可能为抗菌素选择原因, 今后可进一步增大样本量比较改良序贯疗法与不同抗菌药物组成的铋剂四联方案差异有无显著性。

综上所述, 使用呋喃唑酮替换甲硝唑的改良序贯疗法对 *H. pylori* 根除率较高, 与铋剂四联 10 d 方案疗效相当, 不良反应低, 且费用较低, 是一种可供选择的一线治疗方案。

参考文献

- [1] Malfertheiner P, Bazzoli F, Delchier JC, et al. Helicobacter pylori eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple therapy: a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2011, 377(9769): 905-913.
- [2] Graham DY, Lu H, Yamaoka Y. A report card to grade helicobacter pylori therapy [J]. *Helicobacter*, 2007, 12(4): 275-278.
- [3] 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, 3(10): 655-661.
- [4] De Francesco V, Zullo A, Hassan C, et al. Two new treatment regimens for Helicobacter pylori eradication: a randomised study[J]. *Dig Liver Dis*, 2001, 33(8): 676-679.
- [5] Murakami K, Fujioka T, Okimoto T, et al. Drug combinations with amoxicillin reduce selection of clarithromycin resistance during Helicobacter pylori eradication therapy [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2002, 19(1): 67-70.
- [6] Vaira D, Zullo A, Vakil N, et al. Sequential therapy versus standard triple-drug therapy for Helicobacter pylori eradication[J]. *Ann Int Med*, 2007, 146(8): 556.
- [7] Gatta L, Vakil N, Leandro C, et al. Sequential therapy or triple therapy for Helicobacter pylori infection: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials in adults and children[J]. *Am J Gastroenterol*, 2009, 104(12): 3069-3079.
- [8] 童锦禄, 冉志华, 沈骏, 等. 10 天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]. *胃肠病学和肝病杂志*, 2008, 17(2): 106-109.
- [9] 陈羽, 吴礼浩, 何兴详. 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.
- [10] Yan X, Zhou I, Song Z, et al. Sequential therapy for helicobacter pylori eradication in adults compared with triple therapy in China: a multiple-center, prospective, randomized, controlled trial[J]. *Helicobacter*, 2011, 16(Suppl 1): 87.
- [11] Vaira D, Zullo A, Hassan C, et al. Sequential therapy for Helicobacter pylori eradication: the time is now! [J] *Therap Adv Gastroenterol*, 2009, 2(6): 317-322.
- [12] O'Connor A, Gisber JP, Mcnamara D, et al. Treatment of Helicobacter pylori infection 2010 [J]. *Helicobacter*, 2010, 15(Suppl 1): 46-52.
- [13] 祝荫, 吕农华. 含呋喃唑酮的治疗方案在幽门螺杆菌根除治疗中的应用[J]. *中华医学杂志*, 2012, 92(10): 662-663.
- [14] 陈兴玲, 胡毓秀, 周惠荫, 等. 1 515 例幽门螺杆菌根除治疗分析[J]. *解放军医学杂志*, 2009(4): 452-454.
- [15] Wu DC, Hsu PI, Wu JY, et al. Sequential and concomitant therapy with four drugs is equally effective for eradication of H pylori infection [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2010, 8(1): 36-41.
- [16] 孔聪聪, 刘改芳, 吴婧, 等. 不同铋剂四联方案根除幽门螺杆菌 240 例的疗效分析[J]. *中华消化杂志*, 2014, 34(8): 513-515.

(收稿日期: 2015-11-08 修回日期: 2016-02-26)

(上接第 2371 页)

减轻肺水肿, 促进氧和, 降低病死率, 提高存活率, 对于危重症患儿, 因提倡尽早进行 CVVH。

综上所述, 尽早进行连续性血液滤过, 有利于 ARDS 治疗, 能有效地减少机械通气时间, 减少并发症, 降低病死率, 改善预后。连续性血液滤过作为一项新技术, 与机械通气联合使用治疗 ARDS, 值得临床推广采用。

参考文献

- [1] Lu Y, Song Z, Zhou X, et al. A 12-month clinical survey of incidence and outcome of acute respiratory distress syndrome in Shanghai intensive care units[J]. *Intensive Care Med*, 2004(30): 2197-2203.
- [2] 冯仁丰. 急性相和 C 反应蛋白[J]. *上海医学检验杂志*, 1999, 14(5): 258-260.
- [3] 霍习敏, 曹利静, 徐梅先, 等. 严重脓毒症患儿连续性静脉-静脉血液滤过疗效及治疗时间研究[J]. *中国小儿急救医学*, 2014, 21(1): 28-30.
- [4] 中华医学会呼吸病学分会. 急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征的诊断标准(草案)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2000, 23(4): 203.
- [5] 中华医学会儿科学会急救学组. 第四届全国小儿急救医学研讨会纪要[J]. *中华儿科杂志*, 1995, 33(6): 370-373.
- [6] 赵祥文. 儿科急诊医学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 998-1007.
- [7] Sutherland SM, Zappitelli M, Alexander SR, et al. Fluid overload and mortality in children receiving continuous renal replacement therapy: the prospective pediatric continuous renal replacement therapy registry[J]. *Am J Kidney Dis*, 2010, 55(2): 316-325.
- [8] 刘春峰. 儿童多发性创伤血液净化与肾脏替代治疗策略[J]. *中国实用儿科杂志*, 2009, 24(12): 908-909.
- [9] 霍习敏, 吕丽格, 石晓娜, 等. 连续血液净化技术在儿科危重症中的应用[J]. *临床儿科杂志*, 2009, 27(8): 786-789.
- [10] 邓会英, 高岩, 种桴, 等. 连续性血液滤过治疗 37 例儿童危重症的临床观察[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2010, 11(7): 624-625.

(收稿日期: 2015-12-15 修回日期: 2016-02-25)