

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.03.011

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20211209.1836.004.html\(2021-12-12\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20211209.1836.004.html(2021-12-12))

改良二联方案治疗幽门螺杆菌感染的疗效观察*

邱红,陈宇桥,陈万群,聂丹,杨小军,唐昭荣[△]

(重庆市中医院消化科 400021)

[摘要] **目的** 评价改良二联方案治疗幽门螺杆菌(Hp)感染的疗效及安全性。**方法** 纳入 2019 年 12 月 1 日至 2020 年 12 月 31 日在该院确诊为 Hp 感染的 240 例患者,根据不同治疗方案将其分为 4 组:改良二联治疗组(A 组,艾司奥美拉唑+阿莫西林);含阿莫西林+克拉霉素四联治疗组(B 组,艾司奥美拉唑+胶体果胶铋+阿莫西林+克拉霉素);含阿莫西林+左氧氟沙星四联治疗组(C 组,艾司奥美拉唑+胶体果胶铋+阿莫西林+左氧氟沙星);含克拉霉素+替硝唑四联治疗组(D 组,艾司奥美拉唑+枸橼酸铋钾+克拉霉素+替硝唑),每组 60 例,疗程均为 14 d,疗程结束 4 周后复查¹³C 呼气试验,观察各组疗效及不良反应。**结果** A 组 60 例患者中,完成试验 58 例,其中 1 例因不能耐受皮疹退出,1 例因拒绝复查退出。B 组有 3 例因拒绝复查退出试验,剩余 57 例患者完成试验。C、D 两组各 60 例患者全部完成试验。A、B、C、D 组按意向治疗(ITT)分析的 Hp 根除率分别为 88.33%、71.67%、68.33%、56.67%,不良反应率分别为 8.33%、11.67%、13.33%、10.00%;按方案治疗(PP)分析的 Hp 根除率分别为 91.38%、75.44%、68.33%、56.67%,不良反应率分别为 6.90%、12.28%、13.33%、10.00%。ITT 及 PP 分析根除率在各组间比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);而各组不良反应发生率的比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 改良二联方案根除率明显高于含阿莫西林+克拉霉素、含阿莫西林+左氧氟沙星及含克拉霉素+替硝唑的四联方案,且安全性与四联方案相当。

[关键词] 幽门螺杆菌;改良二联方案;艾司奥美拉唑;阿莫西林**[中图分类号]** R453.2**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2022)03-0414-04

Efficacy and safety of modified dual therapy for the eradication treatment of Helicobacter pylori infection*

QIU Hong, CHEN Yuqiao, CHEN Wanqun, NIE Dan, YANG Xiaojun, TANG Zhaorong[△]

(Department of Gastroenterology, Chongqing Traditional Chinese Medicine Hospital, Chongqing 400021, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the efficacy and safety of the modified dual therapy in the eradication treatment of Helicobacter pylori (Hp) infection. **Methods** A total of 240 patients diagnosed with Hp infection at the hospital from December 1, 2019 to December 31, 2020 were included. The patients were divided into the A group (received esomeprazole 20 mg Qid+ amoxicillin 0.75 g Qid), the B group (received esomeprazole 20 mg Bid+ colloidal pectin bismuth 200 mg Bid+ amoxicillin 1 g Bid+ clarithromycin 0.5 g Bid), the C group (received esomeprazole 20 mg Bid+ colloidal pectin bismuth 200 mg Bid+ amoxicillin 1 g Bid+ levofloxacin 0.5 g Qd) and the D group (received esomeprazole 20 mg Bid+ bismuth potassium citrate 220 mg Bid+ Clarithromycin 0.5 g Bid+ Tinidazole 0.5 g Bid). A total of 60 patients were allocated in each group and the treatment course lasted for 14 days. ¹³Curea breath test was rechecked four weeks after the treatment, and the efficacy and adverse events were evaluated. **Results** In the A group, 58 patients completed the follow-up, but one patient with drewed due to the intolerance to drug-related rash and one patient refused to reexamine. In the B group, 57 patients completed the follow-up but three patients with drewed. In the C and D groups, all patients completed the follow-up. According to the intention to treatment analysis (ITT), the eradication rates in the four groups were 88.33%, 71.67%, 68.33% and 56.67%, and the adverse event rates were 8.33%, 11.67%, 13.33% and 10.00%, respectively. According to the treatment plan (PP), the eradication rates were 91.38%, 75.44%, 68.33% and 56.67%, and the adverse event rates were 6.90%, 12.28%, 13.33% and 10.00%, respectively.

* 基金项目:重庆市科技计划项目(cstc2018jcyjAX0756);重庆市科卫联合中医药科研项目(2019ZY013111)。 作者简介:邱红(1988-), 主治医师,本科,主要从事中西医结合治疗消化系统疾病及内镜下早癌诊治。 [△] 通信作者, E-mail: zc19860628@126.com。

ITT and PP analysis showed statistically significant differences in the eradication rate among all groups ($P < 0.05$), and there was no statistical significance in the adverse event rates ($P > 0.05$). **Conclusion** The eradication rate of the modified dual therapy is superior to the quadruple therapy containing amoxicillin and clarithromycin, amoxicillin and levofloxacin, or clarithromycin and tinidazole. The safety of the modified dual therapy is not inferior to these quadruple therapy.

[Key words] helicobacter pylori; modified dual therapy; esomeprazole; amoxicillin

幽门螺杆菌(Hp)感染是慢性胃炎、消化性溃疡的重要原因,并且与胃癌关系密切,被归类为人类致癌物 I 类,是我国胃癌的主要病因^[1]。亦有研究发现 Hp 还可能与胃肠外疾病如心血管系统、血液系统、神经系统、皮肤系统等疾病有相关性。而我国是 Hp 高感染率国家,我国不同地区、不同人群 Hp 感染率为 40%~60%^[2]。2014 年《京都共识》^[3]将 Hp 相关胃炎定义为传染性疾病,提出“治疗所有 Hp 阳性者,除非有抗衡因素,均应行根除治疗”。《幽门螺杆菌感染的处理: Maastricht V / Florence 共识报告》^[4]同样强调不管有无症状和并发症,推荐行根除治疗。国内共识^[5-6]与国外共识相近,《第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告》^[6]提出证实有 Hp 感染的患者皆推荐根除 Hp。

目前 Hp 根除治疗首选西药治疗方案,一种质子泵抑制剂(PPI)+两种抗生素的三联治疗方案因根除率低目前已基本退出一线方案。最新国内外 Hp 相关指南共识推荐含铋剂四联为主要治疗方案,包含 PPI+铋剂+两种抗生素,但因细菌耐药率的增加^[7-8]及宿主因素和环境因素的影响, Hp 根除率呈下降趋势,又因四联疗法药量及疗程不断延长,不良反应相对呈上升趋势^[9]。我国《第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告》^[6]推荐了 7 种常见抗生素搭配:阿莫西林与克拉霉素、甲硝唑、呋喃唑酮、左氧氟沙星、四环素,以及四环素联合甲硝唑,四环素联合呋喃唑酮。其中阿莫西林耐药性在不同的研究中均较少见^[10-11],所有包含阿莫西林四联方案在根除 Hp 治疗时作为首常选方案^[12-13]。克拉霉素、左氧氟沙星耐药性逐年上升,在根除治疗中不重复使用。甲硝唑则因耐药率过高,目前临床治疗常选用替硝唑等替代治疗^[14]。呋喃唑酮与四环素因不良反应较多临床应用中相对较少^[15-17],因此,阿莫西林在根除治疗中优势更明显。近两年根据阿莫西林药代学、药动学特点,临床通过大剂量高频率给药方法改良二联方案来治疗 Hp 感染取得了良好的效果, YANG 等^[18]通过对照研究观察改良二联方案治疗 14 d 的 Hp 根除率达到 90%以上,不良反应率低于铋剂四联疗法,认为改良二联可作为一线或补救方案用于临床治疗,并积极推广于临床。

因目前改良二联方案根除治疗相关报道中对照方案较单一,故本研究通过临床观察改良二联方案以及对照多组含铋剂四联方案的 Hp 根除率,来探讨 Hp 根除方案选择。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2019 年 12 月 1 日至 2020 年 12 月 31 日本院经胃镜检查无器质性病变且 Hp 阳性的患者,所有患者均行尿素(¹³C)呼气试验,检查结果提示 Hp 阳性(¹³C 呼气试验结果大于 4),年龄 18~75 岁。排除标准:胃、十二指肠球部溃疡;幽门狭窄、出血或穿孔者;入组前接受过 Hp 根除治疗者;入组前 4 周接受抑酸、抗生素、铋剂治疗者;有食管、胃十二指肠手术史者;伴有重大全身系统疾病;对任何一种治疗药物过敏者;有严重心、肝、肾疾病者;妊娠和哺乳期妇女。本研究经医院伦理委员会批准,并取得所有入选对象的知情同意。共入组患者 240 例。其中男 105 例,女 135 例,按照随机数字表分为 4 组,分别给予根除 Hp 的不同治疗方案,每组 60 例。

1.2 方法

1.2.1 分组

根据不同治疗方案分为 A、B、C、D 4 组,改良二联治疗组(A 组,艾司奥美拉唑 20 mg 每日 4 次+阿莫西林 0.75 g 每日 4 次);含阿莫西林+克拉霉素四联治疗组(B 组,艾司奥美拉唑 20 mg 每日 2 次+胶体果胶铋 200 mg 每日 2 次+阿莫西林 1 g 每日 2 次+克拉霉素 0.50 g 每日 2 次);含阿莫西林+左氧氟沙星四联治疗组(C 组,艾司奥美拉唑 20 mg 每日 2 次+胶体果胶铋 200 mg 每日 2 次+阿莫西林 1 g 每日 2 次+左氧氟沙星 0.50 g 每日 1 次);含克拉霉素+替硝唑四联治疗组(D 组,艾司奥美拉唑 20 mg 每日 2 次+枸橼酸铋钾 220 mg 每日 2 次+克拉霉素 0.50 g 每日 2 次+替硝唑 0.50 g 每日 2 次),每组 60 例,疗程均为 14 d。

1.2.2 观察指标

Hp 的根除率;不良反应的发生率。随访结束后复查¹³C 呼气试验,结果若为阴性则表示 Hp 根除成功,结果若为阳性则表示 Hp 根除失败。随访中对每例受试者进行电话随访,询问服药期间是否出现包括皮疹、腹痛、腹泻、头痛、头晕等药物说明书标注的不良反应。

1.3 统计学处理

应用 SPSS 26.0 统计学软件处理。对 Hp 根除率进行按意向治疗(ITT)和按方案治疗(PP)分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,选用成组 *t* 检验,计数资料用率表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组患者性别分布比较

A 组 1 例患者因服药期间皮疹不能耐受,予以停

药处理, A 组 1 例、B 组 3 例因拒绝复查¹³C 呼气试验, 最终共 235 例患者完成治疗。在性别分布中, A 组男 22 例, 女 38 例; B 组男 28 例, 女 32 例; C 组男 31 例, 女 29 例; D 组男 24 例, 女 36 例。经 Kruskal-Wallis *H* 检验差异无统计学意义 ($\chi^2 = 3.288, P = 0.349$), 4 组患者在性别分布上具有齐同可比性。

2.2 各组患者年龄分布比较

在年龄分析中, A 组平均年龄 (43.38 ± 11.90) 岁; B 组平均年龄 (46.25 ± 12.99) 岁; C 组平均年龄 (51.63 ± 13.24) 岁; D 组平均年龄 (47.55 ± 13.40) 岁。通过 Kruskal-Wallis 单因素分析差异有统计学意义 ($\chi^2 = 12.034, P = 0.007$), 进一步两两对比, A 组与 B 组、A 组与 D 组、B 组与 D 组、C 组与 D 组年龄分布差异无统计学意义 ($P > 0.05$), A 组与 C 组、B 组与 C 组年龄分布差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.3 各组患者根除率比较

A 组中 53 例患者根除成功; B 组中 43 例患者根除成功; C 组中 41 例患者根除成功; D 组中 34 例患者根除成功。ITT 分析显示, 最小 $t = 17.25, \chi^2 = 15.032, P = 0.002$, 认为 4 组根除率的差异有统计学意义。多重比较结果显示, A 组与 B、C、D 组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); B、C、D 组两两比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。PP 分析显示, 最小 $t = 15.52, \chi^2 = 18.788, P = 0.000$, 4 组患者 Hp 根除率差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。多重比较结果显示, A 组与 B、C、D 组比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); B 组与 C 组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); B 组与 D 组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); C 组与 D 组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。在根除 Hp 治疗中, A 组 (改良二联方案) Hp 根除率明显高于其他 3 组; B、C、D 组根除率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

表 1 各组患者 Hp 根除率比较 ($n = 60$)

| 组别 | 终止 (<i>n</i>) | 剔除 (<i>n</i>) | 根除成功 (<i>n</i>) | ITT 分析根除率 (%) | PP 分析根除率 (%) |
|-----|--------------------|--------------------|----------------------|--------------------|---------------------|
| A 组 | 1 | 1 | 53 | 88.33 | 91.38 |
| B 组 | 0 | 3 | 43 | 71.67 ^a | 75.44 ^{ab} |
| C 组 | 0 | 0 | 41 | 68.33 ^a | 68.33 ^a |
| D 组 | 0 | 0 | 34 | 56.67 ^a | 56.67 ^a |

^a: $P < 0.05$, 与 A 组比较; ^b: $P < 0.05$, 与 D 组比较。

2.4 各组患者不良反应比较

A 组中 5 例患者发生不良反应, 其中 1 例患者因皮疹程度较重中途终止研究; B 组中 7 例患者发生不良反应; C 组中 8 例患者发生不良反应; D 组中 6 例患者发生不良反应。ITT 分析中, 其最小 $t = 6.50$, 选择 χ^2 检验差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.863, P = 0.834$)。PP 分析显示, 最小 $t = 6.06$, 经 χ^2 检验差异无统计学意义 ($\chi^2 = 1.500, P = 0.682$), 在根除 Hp 治疗中, A、B、C、D 4 组患者不良反应发生率比较, 差异均无统计

学意义 ($P > 0.05$), 见表 2。含克拉霉素方案的患者皆出现轻度或中度口苦反应, 故口苦未纳入分析。

表 2 各组患者不良反应比较 ($n = 60$)

| 组别 | 终止 (<i>n</i>) | 剔除 (<i>n</i>) | 出现例数 (<i>n</i>) | ITT 分析占比 (%) | PP 分析占比 (%) |
|-----|--------------------|--------------------|----------------------|-----------------|----------------|
| A 组 | 1 | 1 | 5 | 8.33 | 6.90 |
| B 组 | 0 | 3 | 7 | 11.67 | 12.28 |
| C 组 | 0 | 0 | 8 | 13.33 | 13.33 |
| D 组 | 0 | 0 | 6 | 10.00 | 10.00 |

3 讨论

Hp 感染与众多消化系统疾病密切相关, 被证实是胃癌的可控因素, 除外禁忌证, 目前对于确诊的 Hp 感染患者原则上均建议行根除治疗^[3]。虽然在 Hp 根治过程中可能出现各种不良事件, 但是现有证据表明根除 Hp 利大于弊^[19]。然而, 近年的数据表明 Hp 的根除率正在逐年下降, 其可能与抗生素的不规范使用有关, 因此通过优化抗生素的方案已逐渐成为提高 Hp 根除率的研究方向。其中, 通过阿莫西林药物特性来设计的高频率、高剂量的改良二联方案已受到广泛的关注, 虽然该方案尚未出现在现有的 Hp 诊治指南或共识中, 但是越来越多的证据表明该方案在根除 Hp 治疗中的优越性, 在临床上也逐渐被接纳推广, 成为近年呼声较高的一线备选方案。此外, 提高 PPI 的使用剂量也被认为是改善 Hp 根除率的潜在方法, 而在文献^[4]中已明确地提出了这一观点。因此, 本研究旨在进一步论证高频次阿莫西林胶囊联合 PPI (阿莫西林胶囊 0.75 g/次, 每日 4 次; 艾司奥美拉唑溶片 20 mg/次, 每日 4 次) 的改良二联疗法在根除 Hp 治疗中的有效性及安全性。研究结果显示改良二联方案对 Hp 的根除率明显高于含阿莫西林 + 克拉霉素、含阿莫西林 + 左氧氟沙星以及含克拉霉素 + 替硝唑的传统四联方案, 此外, 与传统四联根除方案相比, 证实改良二联方案具有较好的安全性。

改良二联方案对 Hp 的根除率高于传统四联方案的可能解释包含以下方面: (1) 阿莫西林的杀菌效果具有时间依赖性的特点, 因此传统四联疗法中阿莫西林每日两次的使用频率难以保证有效血药浓度的平稳性, 而通过增加使用频次可维持阿莫西林在体内的有效血药浓度, 从而保证其其对 Hp 的抗菌作用; (2) 阿莫西林在低 Hp 环境中更容易降解, 而 PPI 的高频次给药也可增强对胃酸分泌的抑制作用, 从而防止阿莫西林在低 pH 环境下降解, 延长阿莫西林的有效血药浓度的维持时间, 以发挥最大药效。因此, 在高频次 PPI 稳定、持久地抑制胃酸的前提下, 通过增高阿莫西林的用药频次, 将极大提高阿莫西林的血药浓度及维持时间, 从而发挥更为有效的抗菌作用。此外, 抗生素耐药往往是 Hp 根除失败最为重要的因素, 不同于克拉霉素和甲硝唑, 阿莫西林耐药率在大多数国家都低于 5%, 因此选择以阿莫西林为基础的改良二

联方案在 Hp 根除率方面更具优越性。(3)患者依从性往往也是影响 Hp 根除率的重要因素,而药物不良反应常常是导致患者依从性差的重要因素,而在本研究中发现 A 组的不良反应发生率低于其他传统四联根除方案,因此不难推测这也可能是改良二联方案对 Hp 的根除率高于传统四联方案的重要原因。

在多项研究中,各种二联方案中所用 PPI 及抗生素的种类和剂量各不相同,且样本量均较小,是否适合国内推广尚不可知^[18,20-22]。本研究表明,改良二联疗法根除 Hp 效果明显,且本研究对照组更多,更具说服力。但本研究同样存在着样本量少、单中心研究,且通过单一的¹³C 呼气试验作为 Hp 检测方法,入组患者病历欠完整,无吸烟、饮酒史等分析,结果可能存在一定偏差,还有待后期进一步研究。

参考文献

- [1] 国家消化系疾病临床医学研究中心(上海),国家消化道早癌防治中心联盟(GECA),中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组,等.中国幽门螺杆菌根除与胃癌防控的专家共识意见(2019年,上海)[J].中华消化杂志,2019,39(5):310-316.
- [2] 安仕刚,夏英,鲁力,等.对幽门螺杆菌感染流行病学特点的调查研究[J].当代医药论丛,2019,17(4):42-44.
- [3] 刘文忠,吕农华,谢勇,等.幽门螺杆菌胃炎京都全球共识研讨会纪要[J].中华消化杂志,2016(1):53-57.
- [4] 刘文忠.《幽门螺杆菌感染的处理: Maastricht V/Florence 共识报告》解读[J].胃肠病学,2016,21(10):577-584.
- [5] 刘文忠,谢勇,成虹,等.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.
- [6] 刘文忠,谢勇,陆红,等.第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告[J].中华消化杂志,2017,37(6):364-378.
- [7] BANG C S, BAIK G H. Attempts to enhance the eradication rate of Helicobacter pylori infection[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(18):5252-5262.
- [8] KIM S Y, CHOI D J, CHUNG J W. Antibiotic treatment for Helicobacter pylori: is the end coming? [J]. World J Gastrointest Pharmacol Ther, 2015, 6(4):183-198.
- [9] 蔡军. 铋剂四联疗法与序贯疗法治疗幽门螺杆菌感染的 Meta 分析[J]. 中外医疗, 2018, 37(11): 64-66.
- [10] 郭锋, 梁军才, 吴芳, 等. 萧山地区青少年幽门螺杆菌抗生素耐药性: 5 年以上的调查研究[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2018, 38(4): 300-304.
- [11] 周谊. Hp 临床分离株对 5 种抗生素的耐药性分析[J]. 数理医药学杂志, 2016, 29(10): 1514-1515.
- [12] 王晶桐, 林珊珊, 刘玉兰. 不同方案根除幽门螺旋杆菌效果对比分析[J]. 中国综合临床, 2014, 30(1): 70-73.
- [13] 李斯桃, 李雄, 周文辉. 阿莫西林与克拉霉素三联治疗幽门螺杆菌的疗效比较[J]. 临床医学工程, 2015, 22(6): 739-740.
- [14] 刘文忠. 努力提高幽门螺杆菌根除率(三)[J]. 胃肠病学, 2016, 21(11): 641-643.
- [15] 赵娅, 郭嘉荣, 凌霄, 等. 呋喃唑酮所致药品不良反应的数据分析[J]. 中国药物滥用防治杂志, 2020, 26(6): 353-356.
- [16] 李赞, 李青, 晋月萍, 等. 根除幽门螺杆菌四联疗法致过敏性休克和肝损伤[J]. 药物不良反应杂志, 2020, 22(8): 479-481.
- [17] 刘鑫磊, 杨锦林, 赵颖. 含呋喃唑酮与四环素四联疗法根除幽门螺杆菌致急性溶血性贫血一例[J]. 华西医学, 2020, 35(2): 247-248.
- [18] YANG J, ZHANG Y, FAN L, et al. Eradication efficacy of modified dual therapy compared with Bismuth-Containing quadruple therapy as a First-Line treatment of helicobacter pylori [J]. Am J Gastroenterol, 2019, 114(3): 437-445.
- [19] 马丹, 孟凡冬. 幽门螺杆菌感染与胃癌的早期诊治[J]. 中华内科杂志, 2020, 59(5): 392-393.
- [20] YANG J C, LIN C J, WANG H L, et al. High-dose dual therapy is superior to standard first-line or rescue therapy for Helicobacter pylori infection[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2015, 13(5): 895-905.
- [21] YU L, LUO L, LONG X, et al. High-dose PPI-amoxicillin dual therapy with or without bismuth for first-line helicobacter pylori therapy: a randomized trial[J]. Helicobacter, 2019, 24(4): e12596.
- [22] SONG Z, ZHOU L, XUE Y, et al. A comparative study of 14-day dual therapy (esomeprazole and amoxicillin four times daily) and triple plus bismuth therapy for first-line helicobacter pylori infection eradication: a randomized trial[J]. Helicobacter, 2020, 25(6): e12762.