

含替硝唑序贯疗法根除幽门螺杆菌62例

赵清喜, 黄德瑜

背景资料
我国 *H. pylori* 共识意见(2007·庐山)指出, 对消化性溃疡、早期胃癌术后、胃 MALT 淋巴瘤、有胃黏膜萎缩、糜烂或有消化不良症状的慢性胃炎的患者, 必须根除 *H. pylori*, 然而随着 *H. pylori* 对抗生素耐药菌株的增加, 一些以往 *H. pylori* 根除率高的方案疗效也随着下降。

赵清喜, 黄德瑜, 青岛大学医学院附属医院消化内科 山东省青岛市 266003
作者贡献分布: 赵清喜对此文作主要贡献; 此课题有赵清喜设计; 研究过程、数据分析及论文撰写由赵清喜与黄德瑜完成。
通讯作者: 赵清喜, 副主任医师, 硕士生导师, 266003, 山东省青岛市江苏路16号, 青岛大学医学院附属医院消化内科。
qxzhao007@sina.com
电话: 0532-82911304 传真: 0532-82911840
收稿日期: 2009-11-05 修回日期: 2009-12-03
接受日期: 2009-12-07 在线出版日期: 2009-12-18

Efficacy of tinidazole-containing sequential therapy in the eradication of *Helicobacter pylori* infection

Qing-Xi Zhao, De-Yu Huang

Qing-Xi Zhao, De-Yu Huang, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Medical College of Qingdao University, Qingdao 266003, Shandong Province, China
Correspondence to: Qing-Xi Zhao, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Medical College of Qingdao University, 16 Jiangsu Road, Qingdao 266003, Shandong Province, China. qxzhao007@sina.com
Received: 2009-11-05 Revised: 2009-12-03
Accepted: 2009-12-07 Published online: 2009-12-18

Abstract

AIM: To compare the efficacy of tinidazole-containing sequential therapy versus the standard triple therapy in the eradication of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection.

METHODS: A total of 120 *H. pylori*-infected patients with endoscopically diagnosed peptic ulcer or chronic gastritis were enrolled. The patients were randomly divided into trial group ($n = 62$) and control group ($n = 58$). The trial group received pantoprazole 40 mg plus amoxicillin 1.0 g for 5 days, and pantoprazole 40 mg plus clarithromycin 500 mg and tinidazole 500 mg for another 5 days, while the control group received the standard 7-day triple therapy (pantoprazole 40 mg plus clarithromycin 500 mg and amoxicillin 1 g for 7 days). All drugs were given twice daily. *H. pylori* infection status was compared between the two groups after completion of treatment.

RESULTS: The eradication rates achieved in the

trial group were significantly greater than those in the control group in the intention-to-treat analysis (83.87% vs 67.24%, $P < 0.05$) and the per-protocol analysis (89.66% vs 72.22%, $P < 0.05$).

CONCLUSION: The 10-day tinidazole-containing sequential therapy can achieve a higher eradication rate of *H. pylori* infection than the standard 7-day triple therapy.

Key Words: Tinidazole; *Helicobacter pylori*; Sequential therapy

Zhao QX, Huang DY. Efficacy of tinidazole-containing sequential therapy in the eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(35): 3666-3669

摘要

目的: 观察由泮托拉唑、替硝唑、阿莫西林、克拉霉素组成的10日序贯疗法根除幽门螺杆菌(*H. pylori*)的疗效。

方法: 将经胃镜检查确诊为慢性胃炎和消化性溃疡且 *H. pylori* 阳性的患者120例随机分为两组, 治疗组(62例)方案为前5 d给予泮托拉唑+阿莫西林, 后5 d给予泮托拉唑+克拉霉素+替硝唑; 对照组(58例)三联疗法为泮托拉唑+阿莫西林+克拉霉素, 疗程7 d。比较治疗后两组患者 *H. pylori* 根除率。

结果: 治疗组和对照组 *H. pylori* ITT根除率分别为83.87%和67.24%, PP根除率分别为89.66%和72.22%, 两组分别有统计学意义($P < 0.05$)。

结论: 含替硝唑的10日序贯疗法治疗 *H. pylori* 感染具有较高的根除率。

关键词: 替硝唑; 幽门螺杆菌; 序贯疗法

赵清喜, 黄德瑜. 含替硝唑序贯疗法根除幽门螺杆菌62例. 世界华人消化杂志 2009; 17(35): 3666-3669
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/3666.asp>

0 引言

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染

同行评议者
蓝宇, 教授, 北京积水潭医院消化科

是胃炎和其他相关性疾病(胃溃疡、十二指肠溃疡、胃癌和胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤)的主要病因^[1]. 我国*H pylori*共识意见(2007•庐山)^[2]指出, 对消化性溃疡、早期胃癌术后、胃MALT淋巴瘤、有胃黏膜萎缩、糜烂或有消化不良症状的慢性胃炎的患者, 必须根除*H pylori*, 然而随着*H pylori*对抗生素耐药菌株的增加, 一些以往*H pylori*根除率高的方案疗效也随着下降^[3]. 我科2008-04/2008-08应用10日序贯疗法对62例*H pylori*阳性慢性胃炎、胃十二指肠溃疡患者进行根除治疗, 短期疗效满意, 现报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 收集患者120例, 均符合以下条件: (1)胃镜检查确诊*H pylori*阳性胃或十二指肠溃疡, 及*H pylori*阳性的有胃黏膜萎缩、糜烂或有消化不良症状的慢性胃炎; (2)4 wk内未使用质子泵抑制剂(PPI)、H₂受体拮抗剂、铋剂、胃黏膜保护剂、抗生素、益生菌; (3)治疗期间禁止服用其他药物; (4)无药物过敏史; (5)无消化系大出血和幽门梗阻、穿孔等并发症; (6)无消化系手术史; (7)无严重心、肺、肝、肾功能不全; (8)排除癌性溃疡、复合性溃疡. 随机分为2组: 治疗组62例, 男35例, 女27例, 包括慢性胃炎28例, 消化性溃疡34例(其中胃溃疡14例, 十二指肠溃疡20例), 年龄18-69(平均35)岁; 对照组58例, 男33例, 女25, 包括慢性胃炎26例, 消化性溃疡32例(其中胃溃疡11例, 十二指肠溃疡21例), 年龄19-68(平均37)岁. 治疗组失访4例, 对照组失访4例, 最后有效病例112例. 两组的性别、年龄比较, 差异无显著性($P>0.05$), 具有可比性.

1.2 方法

1.2.1 治疗: 试验组患者前5 d泮托拉唑钠肠溶胶囊40 mg(杭州中美华东制药有限公司), 阿莫西林1000 mg(山东鲁抗医药股份有限公司), 每日2次, 口服. 后5 d泮托拉唑钠肠溶胶囊40 mg, 克拉霉素500 mg(江苏恒瑞医药股份有限公司), 替硝唑500 mg(湖北广济药业股份有限公司), 每日2次, 口服. 对照组患者泮托拉唑钠肠溶胶囊40 mg, 阿莫西林1000 mg, 克拉霉素500 mg, 每日2次, 口服, 共7 d.

1.2.2 上腹痛、腹胀、反酸、嗝气、纳差、恶心和呕吐7项症状的严重程度评分标准: 0分: 无症状; 1分: 偶有症状或症状较轻; 2分: 经常发生, 部分影响日常工作及生活, 药物能缓解; 3分: 症状严重, 影响日常工作及生活, 药物难以缓解.

表1 停药4 wk后两组临床症状缓解率比较

分组	n	临床症状缓解 n(%)			
		显效	有效	无效	总有效率(%)
治疗组	58	41(70.69)	13(22.41)	4(6.90)	54(93.10)
对照组	54	37(68.52)	12(22.22)	5(9.26)	49(90.74)

根据积分变化率进行三级疗效评估标准: 显效: 临床症状消失或基本消失; 有效: 临床症状有所改善或明显减轻. 积分减少50%以上; 无效: 临床症状无改善或加重. 积分减少不足50%; 总有效率 = 显效率 + 有效率.

1.2.3 *H pylori*检测方法和根除判断标准: 治疗前1 wk行胃镜检查, 于胃窦、胃体各取2块黏膜行Warthin Starry银染色, 诊断分级标准: (-)未见到细菌; (+)细菌数很少, 稀疏散在分布; (++)细菌数较多, 密集分布; (+++)细菌数很多, 密集成堆^[4]. 停药4 wk后, 胃溃疡行胃镜检查, 球部溃疡及慢性胃炎者行¹³C-尿素呼气试验, 阴性者, 确定为*H pylori*根除.

统计学处理 计量资料以mean±SD表示, 采用方差分析. 对*H pylori*的根除率采用意向治疗分析(ITT)和按方案分析(PP), 用 χ^2 检验及查四格表的统计意义检验便查表法, 以 $P<0.05$ (双侧)认为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 患者症状缓解程度比较 用 χ^2 检验比较两组停药4 wk后主要临床症状缓解率, 其显效率及有效率均无统计学差异($P>0.05$, 表1).

2.2 *H pylori* PP根除率 治疗组和对照组*H pylori* PP根除率分别为89.66%和72.22%, ITT根除率分别为83.87%和67.24%, 具有统计学意义(表2).

2.3 不良反应 治疗组出现1例恶心, 1例味觉障碍, 1例舌炎, 1例头晕, 1例轻微腹泻, 不良反应发生率8.62%(5/58); 对照组出现2例乏力, 2例腹泻, 皮疹1例, 头晕1例, 不良反应发生率11.11%(6/54). 两组不良反应均为轻中度不适, 不影响治疗, 无需停药及特殊处理, 服药期间或疗程结束停药后自行消失. 两组比较差异无显著性($P>0.05$).

2.4 药费及期望成本 要达到根除疗效, 每例所需药费: 治疗组、对照组各为358.40元、337.00元. 但是期望成本(每疗程费用/根除率)治疗组、对照组分别为399.73元、466.63元, 对照组比治疗组高66.90元.

研发前沿
10日序贯疗法对于根除*H pylori*感染无疑是一个很好的选择, 但尚待多中心、大样本的临床研究来进一步证实其高效性和安全性.

相关报道

Zullo *et al* 研究表明10日序贯疗法能够获得比7日或10日三联疗法更高的 *H pylori* 根除率. Francavilla *et al* 报道在儿童中序贯疗法比传统三联疗法具有更高的 *H pylori* 根除率.

表 2 患者 *H pylori* 根除率的比较

分组	根除(n)	未根除(n)	失访(n)	合计(n)	根除率(PP, %)	根除率(ITT, %)
试验组	52	6	4	62	89.66 ^a	83.87 ^c
对照组	39	15	4	58	72.22	67.24
合计	91	21	8	120	81.25	75.83

$\chi^2 = 5.6$, ^a $P < 0.05$ vs 对照组; $\chi^2 = 6.2$, ^c $P < 0.05$ vs 对照组.

表 3 不同的 *H pylori* 组织染色结果时试验组和对照组根除率的比较

组织染色	试验组(b/m)	对照组(d/n)	在表中查c	统计学意义
+	29/30	27/29	未查到c	无
++	13/14	9/13	未查到c	无
+++	10/14	3/12	查到c	有

按查四格表的统计意义检验便查表法. 注: b: 试验组中 *H pylori* 已根除的患者; a: 试验组中 *H pylori* 未根除的患者, 即 $a = m - b$; d: 对照组中 *H pylori* 已根除的患者; c: 对照组中 *H pylori* 未根除的患者, 即 $c = n - d$.

2.5 组织染色+、++、+++的患者 *H pylori* 根除率比较 组织染色+++的患者, 试验组 *H pylori* 根除率明显高于对照组患者, 但对于组织染色+、++的患者, 尽管试验组患者的 *H pylori* 根除率高于对照组的患者, 但差异并无统计学意义(表3).

3 讨论

我国是一个 *H pylori* 感染的高发区, 目前以7 d PPI加阿莫西林及克拉霉素的一线三联方案是公认的根除 *H pylori* 治疗方案. 但是能够获得 *H pylori* 根除率越来越低, 甚至降到了80%. 究其原因主要是因为抗生素耐药、依从性差、疗程偏短、药物相关性不良反应、胃内细菌负荷量、cag A基因以及吸烟史等因素^[5]. 最新欧洲指南建议当克拉霉素耐药流行超过15%-20%时, 应用14 d疗程的三联方案或者10-14 d四联方案^[6]. Zullo *et al* 研究表明10日序贯疗法能够获得比7日或10日三联疗法更高的 *H pylori* 根除率^[7-9]. Francavilla *et al*^[10] 报道在儿童中序贯疗法比传统的三联疗法具有更高的 *H pylori* 根除率. 根据最新意大利 *H pylori* 指南, 10日序贯疗法被给予了标准7-14 d三联疗法同等地位, 作为了一线治疗方案. 我国第三次全国幽门螺杆菌共识会推荐的可能成为B级或C级的新疗法中包括序贯疗法^[11].

我国对阿莫西林耐药并不常见, 其平均耐药率为0%-2.7%^[12]. 然而具体机制不甚明了, 单

用阿莫西林能够获得50%的 *H pylori* 根除率, 并能减少患者胃内细菌的负荷量. 胃内细菌的负荷量减少在某种程度上提高了细菌对后续药物的敏感性^[13]. 另一方面, 阿莫西林能够破坏细菌细胞壁, 增加大环内酯类药物的进入, 从而增加药物的疗效. 克拉霉素是一种新型的大环内酯类抗菌素, 作用机制是通过阻止DNA依赖蛋白质合成而达到杀菌目的, 而且对酸较稳定, 能达到较高的血药浓度和较长的半衰期. 替硝唑的作用机制尚未完全阐明, 其硝基可被还原成一种细胞毒, 从而作用于细菌的DNA代谢过程, 促使细菌死亡. 替硝唑作用比甲硝唑强2-4倍, 且具有更长的作用时间. 谢国艳 *et al* 报道在上海崇文地区 *H pylori* 对替硝唑的耐药率明显低于对甲硝唑的耐药率, 其耐药率分别为20%和40%^[14]. 本研究结果显示, 10日序贯疗法疗效优于传统的三联7日疗法, 而且虽然按疗程序贯疗法的费用比标准三联疗法的费用略高一些, 但按成本-效果比比较, 序贯疗法明显低于标准三联疗法. 王军毅 *et al*^[15] 报道序贯疗法用于 *H pylori* 阳性十二指肠球部患者根除率达95.92%. 本研究对组织 *H pylori* 染色结果+、++及+++的患者的 *H pylori* 根除率进行了比较, 发现对于 *H pylori* 染色为+++的患者, 含替硝唑的序贯疗法较标准三联具有明显的优势. 可能与序贯疗法增加了替硝唑, 而且疗程也延长了有关. 10日序贯疗法对于根除 *H pylori* 感染无疑是一个很好的选择, 但尚待多中心、大样本的临床研究来进一步证实其高效性和安全性.

4 参考文献

- Shallcross TM, Rathbone BJ, Wyatt JL, Heatley RV. Helicobacter pylori associated chronic gastritis and peptic ulceration in patients taking non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther* 1990; 4: 515-522
- 中华医学会消化病分会, 幽门螺杆菌学组/幽门螺杆菌科研协作组. 第三次全国幽门螺杆菌感染若干问题共识报告(2007.10庐山). *胃肠病学* 2008; 13: 42-46
- 胡品津. 规范幽门螺杆菌感染的诊断和治疗. *中华内*

- 科杂志 2004; 43: 243
- 4 王玉兰, 吴燕川, 沙中芬. 幽门螺杆菌临床常用检测方法的比较. 首都医科大学学报 2006; 27: 408-409
 - 5 Vilaichone RK, Mahachai V, Graham DY. Helicobacter pylori diagnosis and management. *Gastroenterol Clin North Am* 2006; 35: 229-247
 - 6 Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, Hunt R, Rokkas T, Vakil N, Kuipers EJ. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007; 56: 772-781
 - 7 Zullo A, Vaira D, Vakil N, Hassan C, Gatta L, Ricci C, De Francesco V, Menegatti M, Tampieri A, Perna F, Rinaldi V, Perri F, Papadia C, Fornari F, Pilati S, Mete LS, Merla A, Poti R, Marinone G, Savioli A, Campo SM, Faleo D, Ierardi E, Miglioli M, Morini S. High eradication rates of Helicobacter pylori with a new sequential treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 719-726
 - 8 De Francesco V, Zullo A, Hassan C, Della Valle N, Pietrini L, Minenna MF, Winn S, Monno R, Stoppino V, Morini S, Panella C, Ierardi E. The prolongation of triple therapy for Helicobacter pylori does not allow reaching therapeutic outcome of sequential scheme: a prospective, randomised study. *Dig Liver Dis* 2004; 36: 322-326
 - 9 Vaira D, Zullo A, Vakil N, Gatta L, Ricci C, Perna F, Hassan C, Bernabucci V, Tampieri A, Morini S. Sequential therapy versus standard triple-drug therapy for Helicobacter pylori eradication: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146: 556-563
 - 10 Francavilla R, Lionetti E, Castellaneta SP, Magistà AM, Boscarelli G, Piscitelli D, Amoroso A, Di Leo A, Miniello VL, Francavilla A, Cavallo L, Ierardi E. Improved efficacy of 10-Day sequential treatment for Helicobacter pylori eradication in children: a randomized trial. *Gastroenterology* 2005; 129: 1414-1419
 - 11 成虹, 胡伏莲. 第三次全国幽门螺杆菌共识会在江西庐山召开. 中华医学杂志 2007; 87: 2736
 - 12 中华医学会消化病分会幽门螺杆菌学组/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. 胃肠病学 2007; 12: 525-553
 - 13 Murakami K, Fujioka T, Okimoto T, Sato R, Kodama M, Nasu M. Drug combinations with amoxycillin reduce selection of clarithromycin resistance during Helicobacter pylori eradication therapy. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 19: 67-70
 - 14 谢国艳, 高志生, 周建华, 黄敏, 胡嘉波. 上海市崇明地区幽门螺杆菌耐药性分析及cagA基因检测. 中国感染与化疗杂志 2008; 8: 463-465
 - 15 王军毅, 郑拓. 序贯疗法治疗幽门螺杆菌阳性的十二指肠球部溃疡患者的临床分析. 浙江临床医学 2008; 10: 1216-1217

同行评价
序贯疗法根除
*H pylori*在国内尚
未普及, 本研究设
计合理, 结果可
靠, 疗效观察有一
定临床参考价值。

编辑 李军亮 电编 吴鹏朕

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2009年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《中国期刊引证报告(扩刊版)》发布《世界华人消化杂志》 2008年影响因子0.729

本刊讯 《中国期刊引证报告(扩刊版)》是依托中国科学技术信息研究所国家工程技术数字图书馆“知识服务”系统,在“万方数据-数字化期刊群”基础上,结合中国科技论文与引文数据库(CSTPCD),以我国正式出版的各项6108种中英文期刊为统计源期刊。对全部期刊的引文数据,严格按题名、作者、刊名、年、卷、期、页等进行分项切分后,进行规范化处理和有效链接,经统计分析,编制而成。2008年《世界华人消化杂志》总被引频次3683次,影响因子0.729,即年指标0.142,引用期刊数732,学科扩散指标0.533,被引半衰期4.303,H指数8。(科学编辑:李军亮 2009-12-18)