

序贯疗法治疗幽门螺杆菌根除失败患者的疗效

杨佳丽, 赵清喜

■背景资料

彻底根除 *H.pylori* 感染可促进消化系统溃疡愈合, 预防溃疡复发, 逆转 MALT 淋巴瘤病程, 对症状顽固的 *H.pylori* 相关性胃炎也有效。随着根除 *H.pylori* 治疗在临床上的广泛应用, 发现治疗失败的病例也越来越多, *H.pylori* 的耐药率逐年上升。

杨佳丽, 赵清喜, 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: 杨佳丽与赵清喜对此文所作贡献均等; 此课题有杨佳丽与赵清喜设计; 研究过程、数据分析由赵清喜与杨佳丽完成。论文写作由杨佳丽完成。

通讯作者: 杨佳丽, 主治医师, 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。

yangjiali7890523@126.com

电话: 0532-82911304

收稿日期: 2010-06-18 修回日期: 2010-07-31

接受日期: 2010-08-10 在线出版日期: 2010-08-18

Efficacy of sequential therapy in patients who failed *Helicobacter pylori* eradication treatment

Jia-Li Yang, Qing-Xi Zhao

Jia-Li Yang, Qing-Xi Zhao, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Medical College of Qingdao University, Qingdao 266003, Shandong Province, China

Correspondence to: Jia-Li Yang, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Medical College of Qingdao University, 16 Jiangsu Road, Qingdao 266003, Shandong Province, China. yangjiali7890523@126.com

Received: 2010-06-18 Revised: 2010-07-31

Accepted: 2010-08-10 Published online: 2010-08-18

Abstract

AIM: To investigate the efficacy of sequential therapy in patients who failed first-line *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) eradication therapy.

METHODS: Patients who were diagnosed with *H.pylori* infection by rapid urease test and pathological examination and failed first-line eradication therapy were enrolled. Failure of the initial treatment is defined if the patient is positive for the ¹⁴C-urea breath test within 4 wk after the treatment. These patients were randomly divided into two groups: trial group (*n* = 30) and control group (*n* = 32). The trial group received sequential regimen, omeprazole 20 mg plus amoxicillin 1 g, twice daily for the first 5 d, followed by omeprazole 20 mg, clarithromycin 500 mg and tinidazole 500 mg, twice daily for the last 5 d; while the control group (*n* = 32) received quadruple regimen, omeprazole 20 mg plus bismuth citrate 220 mg and amoxicillin 1

g, twice daily, and levofloxacin 0.4 g once daily, for 7 d. Within 4 wk after the therapy, the ¹⁴C-urea breath test was performed to detect *H.pylori* infection status.

RESULTS: The eradication rates achieved in the trial group and control group were 82.14% versus 80.00% in the per-protocol analysis, and 76.67% versus 75.00% in the intent-to-treat analysis, respectively, with significant differences between the two groups (both *P* > 0.05).

CONCLUSION: Sequential therapy is an effective rescue regimen in patients who failed first-line *H.pylori* eradication treatment.

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

Yang JL, Zhao QX. Efficacy of sequential therapy in patients who failed *Helicobacter pylori* eradication treatment. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(23): 2496-2499

摘要

目的: 探讨序贯疗法作为幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, *H.pylori*) 补救治疗方案是否有更高的 *H.pylori* 根除率。

方法: 经胃镜检查确诊为 *H.pylori* 阳性的慢性胃炎和消化性溃疡患者, 用标准一线治疗方案进行 *H.pylori* 根除治疗, 停药 4 wk 后 ¹⁴C 尿素呼气试验仍为阳性或复查胃镜组织学检查 *H.pylori* 为阳性的患者判定为根除失败。对于初次根除失败患者随机分为两组: 治疗组 (30 例) 方案为前 5 d 给予奥美拉唑+阿莫西林, 后 5 d 给予奥美拉唑+替硝唑+克拉霉素; 对照组 (32 例) 给予奥美拉唑+枸橼酸铋钾+阿莫西林+左氧氟沙星, 连续 7 d, 比较治疗后两组患者的 *H.pylori* 根除率。

结果: 治疗组和对照组 *H.pylori* PP 根除率分别为 82.14% 和 80.00%, ITT 根除率分别为 76.67% 和 75.00%, 不具有统计学意义。

结论: 序贯疗法可作为 *H.pylori* 一线治疗根除

■同行评议者

程斌, 教授, 华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科

失败患者的安全、有效的补救治疗方案。

关键词: 序贯疗法; 幽门螺杆菌; 补救治疗

杨佳丽, 赵清喜. 序贯疗法治疗幽门螺杆菌根除失败患者的疗效. 世界华人消化杂志 2010; 18(23): 2496-2499
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/2496.asp>

0 引言

目前已确认幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*)感染是慢性胃炎的主要病因, 是消化性溃疡和胃黏膜相关淋巴组织(mucosa-associated lymphoid tissue, MALT)淋巴瘤的重要病因。近年来还发现*H.pylori*感染与某些胃肠道外疾病亦相关^[1]。彻底根除*H.pylori*感染可促进消化系溃疡愈合, 预防溃疡复发, 逆转MALT淋巴瘤病程, 对症状顽固的*H.pylori*相关性胃炎也有效。目前根除*H.pylori*的方案分为两类: 一类以铋剂为基础; 另一类是以质子泵抑制剂奥美拉唑为基础加两种抗生素的三联短程方案。随着根除*H.pylori*治疗在临床上的广泛应用, 发现治疗失败的病例也越来越多, *H.pylori*的耐药率逐年上升。2006年经流行病学调查表明我国*H.pylori*对抗生素的耐药率为: 甲硝唑50%-100%(平均75.6%), 克拉霉素0%-40%(平均27.6%), 阿莫西林0%-2.7%^[3]。因此根除治疗失败的病例如何进行补救治疗就成为消化科医生目前经常遇到的问题。本课题通过序贯疗法补救治疗常规根除*H.pylori*失败病例与含铋剂四联一周疗法根除*H.pylori*失败病例相对比, 观察其*H.pylori*根治率及不良反应发生率, 探讨序贯疗法是否有更高的根治率及优越性。

1 材料和方法

1.1 材料 采用随机、单盲、平行对照研究方法。选取*H.pylori*根除失败患者62例, 随机分为2组, 其中治疗组30例, 男18例, 女12例, 年龄19-69(平均43)岁, 慢性胃炎15例, 十二指肠溃疡9, 胃溃疡6例; 对照组32例, 男21例, 女11例, 年龄18-70(平均44)岁, 慢性胃炎17例, 十二指肠溃疡10例, 胃溃疡5例。治疗组失访2例, 对照组失访2例, 最后有效病例58例。患者的年龄、性别、症状及内镜下检查结果无显著性差异($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 入选标准: (1)入选患者均接受过胃镜和病理检查, 诊断为消化性溃疡或慢性浅表、萎缩性胃炎; (2)经病理组织银染色法和快速尿素酶试验

检测证实*H.pylori*感染; (3)入选患者*H.pylori*初次治疗方案均为国际标准一线方案: 质子泵抑制剂/枸橼酸铋雷尼替丁(标准剂量)+阿莫西林(1 g)/甲硝唑(0.4 g)+克拉霉素(0.5 g), bid×7 d; (4)初次治疗失败依据: 初次治疗结束4 wk后行胃镜下银染色法复查或¹⁴C尿素呼气试验为*H.pylori*阳性。

1.2.2 排除标准: (1)年龄在18岁以下或者70岁以上者; (2)孕妇及哺育期妇女; (3)对药物过敏者; (4)食道胃底静脉曲张者; (5)癌性溃疡的患者; (6)有特殊的球部溃疡, 如胃泌素瘤、肝性溃疡, 复合性溃疡, 并发食管或幽门梗阻者; (7)心、肝、肾功能不全者; (8)吻合口溃疡的患者; (9)酗酒, 有药瘾者。

1.2.3 治疗方案: 治疗组给予奥美拉唑20 mg+阿莫西林(山东鲁抗医药股份有限公司)1 g每日2次, 连续5 d, 然后奥美拉唑20 mg+替硝唑(湖北广济药业股份有限公司)500 mg+克拉霉素(江苏恒瑞医药股份有限公司)500 mg每日2次, 连续5 d。对照组给予奥美拉唑20 mg+枸橼酸铋钾220 mg+阿莫西林1 g每日2次+左旋氧氟沙星400 mg每日1次, 连续7 d。

1.2.4 症状改善指标: 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。根据积分变化率进行三级疗效评估, 其标准: 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。

1.2.5 *H.pylori*检测方法和根除判断标准: 补救治疗结束4 wk后胃溃疡行胃镜检查, 球部溃疡及慢性胃炎者行¹⁴C-尿素呼气试验, 阴性者, 确定为*H.pylori*根除成功, 阳性者为补救治疗失败, 通过根除率评判该方案的疗效。

统计学处理 各组的*H.pylori*根除率用按意愿治疗(ITT)分析和按方案治疗(PP)分析进行评价, 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。症状积分改变用 t 检验分析。所有统计分析用SPSS软件包进行。

2 结果

2.1 *H.pylori*根除率 治疗组和对照组*H.pylori* PP根除率分别为82.14%和80.00%, ITT根除率分别

■ 研发前沿

从发现和分离*H.pylori*至今, 已有28年的历史。*H.pylori*感染依然是一种在全世界流行的慢性感染。中国是*H.pylori*感染率较高的国家, 因此*H.pylori*感染的临床治疗是我国*H.pylori*研究领域的重点, 也是我国临床医师对*H.pylori*研究最关注的问题。

■创新盘点

本课题通过序贯疗法补救治疗常规根除*H.pylori*失败病例与含铋剂四联一周疗法根除*H.pylori*失败病例相对比, 观察其*H.pylori*根治率及不良反应发生率, 探讨序贯疗法是否有更高的根治率及优越性。

表 1 患者*H.pylori*根除率的比较

分组	根除 (<i>n</i>)	未根除 (<i>n</i>)	失访 (<i>n</i>)	合计 (<i>n</i>)	根除率(%)	
					PP	ITT
治疗组	23	5	2	30	82.14	76.67
对照组	24	6	2	32	80.00	75.00
合计	47	11	4	62	81.03	75.80

表 2 停药4 wk后两组临床症状缓解率比较 *n*(%)

分组	<i>n</i>	显效	有效	无效	总有效率
治疗组	28	23(82.14)	3(10.71)	2(7.14)	26(92.86)
对照组	30	22(73.33)	5(16.67)	3(10.0)	27(90.00)

为76.67%和75.00%, 无统计学意义($P>0.05$, 表1)。

2.2 症状积分改善状况 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(表2)。

2.3 不良反应 治疗组出现1例恶心, 1例口腔金属味, 1例轻微腹泻, 不良反应发生率10.7%; 对照组出现2例乏力, 1例纳差、恶心, 1例皮疹, 1例头晕, 不良反应发生率13.3%。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。患者用药前后血、尿、大便常规及肝肾功能均无异常。两组比较差异无显著性($P>0.05$)。

3 讨论

从发现和分离*H.pylori*至今, 已有28年的历史。*H.pylori*感染依然是一种在全世界流行的慢性感染。中国是*H.pylori*感染率较高的国家, 因此*H.pylori*感染的临床治疗是我国*H.pylori*研究领域的重点, 也是我国临床医师对*H.pylori*研究最关注的问题。

我国已先后3次发布了关于*H.pylori*感染处理若干问题的共识意见, 即1999年的《海南共识》、2003年的《桐城共识》以及2007年的《庐山共识》。其中质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPI)加两种抗生素的“三联疗法”仍然是当前国内外*H.pylori*共识意见推荐的一线治疗方案^[4], 临床最常用的抗生素包括甲硝唑、克拉霉素和阿莫西林。随着根除*H.pylori*治疗的普遍开展, 一些有效的治疗方案随着时间的推移根除率在下降。即使应用推荐的根除方案, 也有10%-30%的患者持续有*H.pylori*感染, 从而有必要进行补救治疗。桐城共识方案中建议对于第

一次根治失败的患者, 有条件的单位应该进行药物敏感性试验, 根据药物敏感性试验的结果选取抗生素治疗。但有条件行药物敏感试验的单位有限, 且此项检查无形中增加了患者的经济负担, 故存在二线方案以供选择。

当第一线治疗失败时则进入第二线治疗, 即补救治疗。补救的治疗方案普遍采用四联方案即: 铋剂, PPI, 联合两种一线抗生素。研究发现四联方案的治疗效果, 通常都有满意的疗效。2003年桐城共识中推荐以下根除方案为二线方案: PPI(标准剂量)+B(标准剂量)+M(0.4 g tid)+T(0.75 g或1.00 g), bid×(7-14) d。国内研究也表明包括标准剂量PPI、铋剂、左旋氧氟沙星和阿莫西林的三联补救方案是安全有效的, 根除率达83.87%^[5]。故本研究用此种方案作为对照组。

作为治疗组的序贯疗法由意大利学者首先提出, 所用的*H.pylori*根除药物很普遍, 但给药方法不同。提出者De Francesco等发现14 d二联药物治疗和随后的7 d三联药物治疗的*H.pylori*根除率显著高于给药顺序相反的方案, 这提示给予抗生素的顺序影响了*H.pylori*的根除率。基于这一研究结果, De Francesco等进一步简化了方案, 提出了10 d序贯疗法, 在5 d的诱导期中应用PPI常规剂量bid, 联合阿莫西林1 000 mg bid, 在接下来的5 d中, 应用了PPI常规剂量bid, 替硝唑500 mg bid, 和克拉霉素500 mg bid的三联治疗。初步研究提示, 前5 d诱导期采用的阿莫西林不仅本身能够杀灭*H.pylori*, 而且还能减少患者的细菌负荷量, 从而增加细菌对克拉霉素的敏感性^[6]。因此, 有学者推测阿莫西林可以破坏细菌的细胞壁, 从而防止形成克拉霉素泵出通道^[7]。克拉霉素是一种新型的大环内酯类抗生素, 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。另外较高的*H.pylori*根除率也有可能是应用了替硝唑, 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. 替硝唑抗菌作用比甲硝唑强2-4倍, 具有更长的作用时间^[8]. 另外, 疗程延长对于疗效增加是否起作用也有争议.

序贯疗法的具体作用机制还有待进一步研究. 研究表明序贯疗法疗效理想, 不受吸烟、*H.pylori* CagA阳性等因素影响^[9], 且对非溃疡性消化不良和溃疡患者也能达到相似的根除率. 方案中的克拉霉素耐药可降低序贯疗法的根除率, 但降幅远不及三联疗法. 此外, 序贯疗法的不良反应轻且少见, 与三联疗法相比无明显差异, 有学者提出可考虑作为补救方案^[10], 而四联疗法的不良反应发生率高且依从性低, 患者依从性较差. 大多学者认为为避免二线治疗失败, 一线治疗失败方案中的抗生素, 应假设为已耐药, 在补救方案中避免再次使用^[11]. 本研究表明序贯疗法作为补救治疗方案较四联疗法相比有相似根除率, 不良反应相对较少. 有研究表明序贯疗法并不适用于克拉霉素和甲硝唑双重耐药的地区^[12], 可能为本实验中根除失败原因. 本研究临床病例数相对较少, 是否可作为二线根除方案予以推广, 尚待多中心、大样本的临床研究来进一步证实其临床疗效和安全性.

4 参考文献

- 1 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
- 2 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
- 3 胡伏莲. 关注我国幽门螺杆菌耐药现状. D03版. 中国医学论坛报 2008-07-31
- 4 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年8月庐山). 胃肠病学 2008; 13: 42-46
- 5 王震华, 熊光苏, 吴叔明. 含左氧氟沙星的四联方案补救治疗幽门螺杆菌的临床研究. 胃肠病学和肝病学杂志 2006; 15: 38-39
- 6 Murakami K, Fujioka T, Okimoto T, Sato R, Kodama M, Nasu M. Drug combinations with amoxicillin reduce selection of clarithromycin resistance during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 19: 67-70
- 7 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
- 8 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
- 9 仇晓华, 萧树东. 根除幽门螺杆菌10 d序贯疗法的临床实践. 胃肠病学 2009; 14: 58-59
- 10 元刚, 陈湖. 幽门螺杆菌根除失败的补救措施. 临床消化病杂志 2006; 18: 70-71
- 11 罗雁, 刘会领, 金玉坤, 陆伟. 幽门螺杆菌根除失败原因及防治对策探讨. 国际消化病杂志 2008; 28: 211-212
- 12 陆红, 萧树东. 幽门螺杆菌的治疗有望改善一序贯疗法. 胃肠病学 2009; 14: 125-126

■同行评价

本文课题设计实用性较强, 有一定的临床意义.

编辑 李军亮 电编 吴鹏朕

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2010年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》入选北京大学图书馆 2008年版《中文核心期刊要目总览》

本刊讯 《中文核心期刊要目总览》(2008年版)采用了被索量、被摘量、被引量、他引量、被摘率、影响因子、获国家奖或被国内外重要检索工具收录、基金论文比、Web下载量等9个评价指标, 选作评价指标统计源的数据库及文摘刊物达80余种, 统计文献量达32 400余万篇次(2003-2005年), 涉及期刊12 400余种. 本版还加大了专家评审力度, 5 500多位学科专家参加了核心期刊评审工作. 经过定量评价和定性评审, 从我国正在出版的中文期刊中评选出1 980余种核心期刊, 分属七大编73个学科类目. 《世界华人消化杂志》入选本版核心期刊库(见R5内科学类核心期刊表, 第66页). (编辑部主任: 李军亮 2010-01-08)