

序贯疗法和四联疗法对幽门螺杆菌初治失败患者的疗效评价

张春红, 魏金文, 程兆明, 吴莺, 黄红梅

张春红, 镇江市新区大路卫生院 江苏省镇江市 212134
魏金文, 程兆明, 吴莺, 黄红梅, 江苏大学附属医院消化科 江苏省镇江市 212001

作者贡献分布: 此课题由张春红设计; 魏金文指导; 研究过程由张春红、魏金文、程兆明及吴莺操作完成. 资料分析及统计由张春红完成; 英文翻译由黄红梅完成.

通讯作者: 魏金文, 主任医师, 212001 江苏省镇江市解放路438号, 江苏大学附属医院消化科. weijinwen1818@sina.com.cn
电话: 0511-85026370

收稿日期: 2011-04-27 修回日期: 2011-06-21

接受日期: 2011-06-28 在线出版日期: 2011-08-08

Sequential therapy versus quadruple therapy in the management of *Helicobacter pylori* infection after initial treatment failure

Chun-Hong Zhang, Jin-Wen Wei, Zhao-Ming Cheng, Ying Wu, Hong-Mei Huang

Chun-Hong Zhang, Dalu Hospital of Zhenjiang Xinqu, Zhenjiang 212134, Jiangsu Province, China

Jin-Wen Wei, Zhao-Ming Cheng, Ying Wu, Hong-Mei Huang, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Jiangsu University, Zhenjiang 212001, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Jin-Wen Wei, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Jiangsu University, 438 Jiefang Road, Zhenjiang 212001, Jiangsu Province, China. weijinwen1818@sina.com.cn

Received: 2011-04-27 Revised: 2011-06-21

Accepted: 2011-06-28 Published online: 2011-08-08

Abstract

AIM: To evaluate the efficacy and safety of levofloxacin-containing sequential therapy versus bismuth-containing quadruple therapy in the management of *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) infection after initial treatment failure.

METHODS: Ninety-eight patients who had failed eradication of *H.pylori* infection using traditional standard triple therapy were enrolled and randomly divided into treatment group and control group. The treatment group underwent a 10-day sequential therapy, which consisted of rabeprazole and levofloxacin for the first 5 days, and rabeprazole, clarithromycin and furazolidone for another 5 days. The control group received a 7-day quadruple therapy, which consisted of

proton pump, clarithromycin inhibitors, criterion, and bismuth. The curative effects were estimated using the urea breath test four weeks after the treatment, and the safety was also evaluated.

RESULTS: The eradication rate of *H.pylori* infection was 83.0% in the treatment group and 68.2% in the control group. There was a significant difference in the eradication rate of *H.pylori* infection between the two groups ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions was comparable between the two groups, and no serious adverse reactions occurred.

CONCLUSION: Although both sequential therapy and quadruple therapy are effective and safe in the management of *H.pylori* infection after initial treatment failure, sequential therapy is associated with better efficacy.

Key Words: Sequential therapy; *Helicobacter pylori*; Levofloxacin; Quadruple therapy

Zhang CH, Wei JW, Cheng ZM, Wu Y, Huang HM. Sequential therapy versus quadruple therapy in the management of *Helicobacter pylori* infection after initial treatment failure. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(22): 2395-2398

摘要

目的: 评价含左氧氟沙星序贯疗法和含铋剂四联疗法治疗根除失败的幽门螺杆菌感染患者的疗效以及发生的不良反应.

方法: 将98例经传统标准三联疗法(7 d)根除幽门螺杆菌失败的患者, 随机分成治疗组和对照组. 治疗组(序贯疗法)方案为前5 d雷贝拉唑+左氧氟沙星, 后5 d雷贝拉唑+克拉霉素+呋喃唑酮, 疗程10 d. 对照组(四联疗法)方案为质子泵抑制剂+克拉霉素+甲硝唑+铋剂, 疗程7 d. 治疗结束至少4 wk后, 通过¹³C-尿素呼吸试验判断根除幽门螺杆菌效果, 并评价耐受性.

结果: 序贯疗法(治疗组)幽门螺杆菌根除率为83.0%, 四联疗法(对照组)幽门螺杆菌根除

■背景资料

随着根治*H.pylori*标准化治疗的广泛推广和抗生素的大量使用, *H.pylori*耐药株的发生率不断上升, 以致*H.pylori*根除的难度越来越大. 报道显示目前采用传统标准三联治疗方案根治*H.pylori*的成功率已经降低至67.2%. 对于根除初治失败的幽门螺杆菌感染患者, 标准三联治疗疗效更低. 因此, 寻找一种新的根治*H.pylori*补救措施已刻不容缓.

■同行评议者

沈薇, 教授, 重庆医科大学附属第二医院消化内科

■相关报道

De Francesco等研究发现序贯疗法序是根除初治 *H.pylori* 感染比较高的疗效方案。王震华等也发现含左氧氟沙星的10 d三联方案疗效优于含铋剂的7 d四联方案, 不良反应率/严重不良反应率低于后者。

率为68.2%, 两组间比较差异有统计学意义 ($P<0.05$)。不良反应发生率相似, 无严重的不良反应病例。

结论: 含左氧氟沙星序贯疗法(10 d)和含铋剂四联疗法(7 d)均是治疗根除幽门螺杆菌感染失败患者有效的补救措施, 而不良反应均不明显。但含左氧氟沙星序贯疗法疗效更为满意。

关键词: 序贯疗法; 幽门螺杆菌; 左氧氟沙星; 四联疗法

张春红, 魏金文, 程兆明, 吴莺, 黄红梅. 序贯疗法和四联疗法对幽门螺杆菌初治失败患者的疗效评价. 世界华人消化杂志 2011; 19(22): 2395-2398

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/2395.asp>

0 引言

随着对幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*)感染根治治疗的广泛开展, *H.pylori*耐药株的发生率不断上升, 以致*H.pylori*根除的难度越来越大。有报道认为采用传统标准三联治疗方案根治*H.pylori*的成功率已经降低至67.2%^[1]。因此, 对于根除失败的*H.pylori*感染患者的补救治疗方案的选择越来越被人们所重视。目前国内大多数研究认为, 四联疗法(7 d)是比较常用于根治*H.pylori*感染失败的补救疗法。序贯疗法(10 d)作为补救方案治疗疗效如何, 国内报道较少^[2]。2008-01/2011-03, 江苏大学附属医院消化内科采用含左氧氟沙星10 d序贯疗法治疗根治失败*H.pylori*感染患者, 并与传统四联疗法治疗患者进行比较, 取得了比较满意的疗效。现报道如下, 同时对相关文献复习。

1 材料和方法

1.1 材料 收集2008-01/2011-03江苏大学附属医院消化内科就诊的门诊或者病房患者, 经胃镜确诊的胃、十二指肠溃疡、慢性浅表、萎缩性胃炎患者, 其中*H.pylori*阳性作为入选对象, 该入选病例均曾给予正规三联疗法(7 d), 具体方案为: 质子泵抑制剂/枸橼酸铋(标准剂量)+阿莫西林(1 g)/甲硝唑(0.4 g)+克拉霉素(0.5 g), bid; 根除*H.pylori*治疗, 疗程结束4 wk后行¹³C-尿素呼气实验(¹³C-UBT)检测*H.pylori*仍为阳性者, 作为*H.pylori*初治失败患者, 共98例为入选病例, 其中男53例、女45例, 年龄21-72岁。采用随机、单盲、平行对照研究方法, 分成治疗组(50例)和对

照组(48例)。两组临床资料均具有可比性。入选病例还须排除严重肝、肾、肺等器官功能障碍, 排除相关药物过敏史、孕妇和哺乳期妇女以及近4 wk内已接受质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)、抗生素、H₂受体拮抗剂(H₂ receptor antagonist H₂RA)及铋剂治疗的患者。

1.2 方法

1.2.1 治疗方案: 治疗组(序贯疗法)50例患者前5 d给予雷贝拉唑10 mg加左氧氟沙星0.2 g, 口服, 2次/d, 后5 d. 给予雷贝拉唑10 mg加克拉霉素0.5 g加呋喃唑酮0.1 g, 口服, 2次/d. 治疗组疗程10 d. 对照组(四联疗法)48例患者给予雷贝拉唑10 mg加阿莫西林1.0 g, 口服, 甲硝唑0.4 g, 口服, 2次/d复方铝酸铋1.3 g 3次/d. 对照组疗程为7 d. 服药开始后第3、7、14天记录两组药物不良反应, 了解患者服药依从性及对药物的耐受性。治疗结束后第4周行¹³C-UBT检测*H.pylori*, 统计*H.pylori*根除率及药物不良反应发生率。

1.2.3 *H.pylori*检测: 采用快速尿素酶试验、胃黏膜组织学检查和¹³C-UBT。胃镜检查时, 于胃窦和胃体各取2块进行快速尿素酶试验或胃黏膜组织学检查, 试验阳性者即诊断*H.pylori*感染。补救治疗结束至少4 wk后进行¹³C-UBT检测, 结果为阴性, 确定为*H.pylori*已根除。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 采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为结果有显著性差异。

2 结果

2.1 *H.pylori*根除率比较 治疗组(50例): 47例完成全程治疗, 失访3例。其中39例治疗下行¹³C-UBT证实*H.pylori*感染已根除, 根除率为83.0%。对照组(48例): 44例完成全程治疗, 失访4例。其中30例治疗下行¹³C-UBT证实*H.pylori*感染已根除, 根除率为68.2%, 差异具显著统计学意义 ($\chi^2 = 4.76, P<0.05$)。

2.2 不良反应比较 主要为恶心、纳差和轻度皮疹, 症状比较轻, 均不影响治疗。其中治疗组4例(8.5%), 对照组3例(6.8%), 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

3 讨论

*H.pylori*感染是消化性溃疡, 慢性胃炎最主要的病因, 根除*H.pylori*对治疗慢性胃炎, 促进溃疡愈合以及预防消化性溃疡复发、减少溃疡病的并发症、预防癌变均有重要意义^[3,4]。*H.pylori*感染

理想治疗方案是含PPI联合两种抗生素的三联一周疗法, 该方案起初用于临床时, *H.pylori*的平均根除率80%以上。但随着根治*H.pylori*标准化治疗的广泛推广和抗生素的大量使用, *H.pylori*耐药率日渐增高, 目前传统的标准三联疗法(7 d)方案*H.pylori*根除治疗失败率达30%以上。研究表明对于标准三联疗法(7 d)治疗失败的*H.pylori*感染的患者, 临床比较多用的补救治疗措施是(7 d)四联疗法, 其方案包括一种PPI加铋剂及两种抗生素(四环素, 甲硝唑或呋喃唑酮)。但其疗效也只有70%左右^[5,6], 因此, (7 d)四联疗法作为根治失败的*H.pylori*补充措施疗效也不甚理想, 寻找新的补救方案已刻不容缓。

10 d序贯疗法是意大利De Francesco等^[7]提出的根除*H.pylori*的新方案。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(即7 d三联药物治疗和随后的14 d二联药物治疗), 两种给药方案的*H.pylori*根除率分别为97.3%和81.6%, 这提示抗生素的应用顺序影响了*H.pylori*的根除率。基于这一研究结果, Vaira等^[8]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(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, 取得了满意的疗效。Vaira等^[8]对300例患者的随机双盲研究显示, 10 d序贯疗法*H.pylori*根除率(89%)明显高于传统三联疗法(77%)。亦有学者对序贯疗法进行改良为含左氧氟沙星的方案, 亦取得比较好疗效^[9,10]。汇总所有10 d序贯疗法相关研究的结果显示, 共约1800例患者接受了该方案的治疗, 意向性分析(ITT分析)提示*H.pylori*根除率超过了90%。因此, 序贯治疗是目前对*H.pylori*根除率比较高的疗效的方案。但随着阿莫西林, 灭滴灵等耐药性的增加, 原序贯疗法*H.pylori*的根治率也开始下降。

近几年研究发现^[11]左氧氟沙星对体内外*H.pylori*均有很强的抗菌活性, 对左氧氟沙星的抗*H.pylori*体外抗菌活性的研究表明其MIC范围及MIC₅₀及耐药性均低于克拉霉素, 且对阿莫西林和克拉霉素同时耐药的三重耐药菌株对左氧氟沙星均敏感。王震华等^[12]检索Medline、Embase、Cinahl和CBM-disc, 筛选比较含左氧氟沙星的三联方案和含铋剂的四联方案的随机对照试验以进行荟萃分析得出, 含左氧氟沙星的10 d三联方案疗效优于含铋剂的7 d四联方案(86.9%

vs 61.8%, $P<0.00001$), 不良反应率/严重不良反应率低于后者(16.8% vs 37.1%, $P<0.0001$; 0.41% vs 12.1%, $P<0.001$), 耐受性较好。而含左氧氟沙星的7 d三联方案疗效与含铋剂的7 d四联方案相当。近年来临床采用左氧氟沙星为基础三联方案可有效根除*H.pylori*, 取得了比较明确的疗效^[13,14]。但含左氧氟沙星10 d序贯疗法作为补救治疗方案根除*H.pylori*疗效如何, 国内外报道不多。

根据上述文献提示, 本研究采用了10 d序贯疗法作为补救措施用于临床治疗根治失败*H.pylori*感染。并用*H.pylori*敏感性高的左氧氟沙星, 痢特灵分别替代阿莫西林和甲硝唑来观察其*H.pylori*根除率。本研究显示在治疗根治失败*H.pylori*感染的补救措施中, 10 d序贯疗法*H.pylori*根除率为83%, 7 d四联疗法*H.pylori*根除率为68.2%, 两组间比较差异有统计学意义($P<0.05$)。且均无严重的不良反应病例。结果证明10 d序贯疗法疗效优于7 d四联疗法。其确切机制可能为: (1)序贯疗法疗程10 d, 长于传统的四联疗法7 d; (2)序贯用药时抗生素左氧氟沙星和痢特灵耐药菌株产生较低; (3)抗生素用药有先后顺序, 细菌能形成克拉霉素的流出通道, 将药物快速转运出细胞外, 阻止克拉霉素与核糖体结合。而左氧氟沙星作用于细胞壁, 其第一阶段治疗能通过破坏细胞壁而阻止克拉霉素流出通道形成, 可能提高第二阶段克拉霉素的疗效^[7,15]。

总之, 含左氧氟沙星序贯疗法(10 d)和含铋剂的四联疗法(7 d)均是治疗根除*H.pylori*感染失败患者有效的补救措施, 而不良反应均不明显。但含左氧氟沙星10 d序贯疗法疗效更为满意, 为*H.pylori*补充治疗方案提供新的途径, 新的思路。

4 参考文献

- 1 王改芹, 谢佳平, 金红. 66例幽门螺杆菌感染者耐药性分析. 临床内科杂志 2008; 25: 747-749
- 2 童锦禄, 冉志华, 沈骏, 黄美兰, 陈翔, 萧树东. 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. 胃肠病学和肝病学杂志 2008; 17: 601-801
- 3 魏金文, 张尤历, 吴莺, 许静. CagA阳性幽门螺杆菌感染和血清胃泌素相关性探讨. 中华消化杂志 2004; 24: 245
- 4 张万岱, 萧树东, 胡伏莲. 幽门螺杆菌共识意见(2003·年安徽桐城). 中华消化杂志 2004; 24: 126-127
- 5 邹健, 董洁, 于晓峰. 左氧氟沙星三联方案与常规四联补救方案治疗幽门螺杆菌感染的荟萃分析. 世界华人消化杂志 2009; 17: 1160-1165
- 6 元刚, 陈昱湖. 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
- 7 De Francesco V, Zullo A, Margiotta M, Marangi S, Burattini O, Berloco P, Russo F, Barone M, Di Leo A, Minenna MF, Stoppino V, Morini S, Panella C, Francavilla A, Ierardi E. Sequential treatment for

■应用要点

含左氧氟沙星序贯疗法(10 d)和含铋剂四联疗法(7 d)均是治疗根除幽门螺杆菌感染失败患者有效的补救措施, 而不良反应均不明显。但含左氧氟沙星序贯疗法疗效更为满意。

■同行评价

本文选题密切结合
实际,有一定实
际应用价值和临
床意义。

- Helicobacter pylori does not share the risk factors of triple therapy failure. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 407-414
- 8 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
- 9 英恒敏, 马筱玲, 张义永. 唑诺酮类药物耐药机制及临床应用方案. *中国感染与化疗杂志* 2009; 9: 154-157
- 10 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
- 11 张喜梅, 张振玉. 左氧氟沙星联合雷贝拉唑及果胶铋治疗幽门螺杆菌的疗效. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 1951-1953
- 12 王震华, 熊光苏, 吴叔明. 含左氧氟沙星的三联方案补救根除幽门螺杆菌: 荟萃分析. *中华消化杂志* 2007; 27: 534-537
- 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 胡水清, 张玫. 10日序贯疗法治疗幽门螺杆菌感染39例. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 1693-1695
- 15 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

编辑 李薇 电编 何基才

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2011年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

本刊讯 本刊正文标题层次为 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献。序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文。以下逐条陈述: (1)引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。(2)材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验。对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可。(3)结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。(4)讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾。图表的数量要精选。表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容。表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出。图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出。同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述。如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化。A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …。曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号。统计学显著性用: ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ ($P > 0.05$ 不注)。如同一表中另有一套 P 值, 则^c $P < 0.05$, ^d $P < 0.01$; 第3套为^e $P < 0.05$, ^f $P < 0.01$ 。 P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P < 0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方。表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐。“空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等。表图勿与正文内容重复。表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达。黑白图请附黑白照片, 并拷入光盘内; 彩色图请提供冲洗的彩色照片, 请不要提供计算机打印的照片。彩色图片大小 $7.5\text{ cm} \times 4.5\text{ cm}$, 必须使用双面胶条粘贴在正文内, 不能使用浆糊粘贴。(5)志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。