

序贯疗法和标准三联疗法根除幽门螺杆菌的疗效比较

吴改玲, 蓝宇, 张小晋

■背景资料

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*)根除率随着耐药率的增加在下降, 多数研究提示10 d序贯疗法优于7 d或10 d标准三联疗法, 但其与14 d标准三联疗法的疗效比较研究较少。

吴改玲, 蓝宇, 张小晋, 北京积水潭医院消化内科 北京市100035

作者贡献分布: 此课题由吴改玲设计; 研究过程由吴改玲、蓝宇及张小晋完成; 数据分析及论文书写由吴改玲完成; 文章的指导和审阅由蓝宇完成。

通讯作者: 吴改玲, 100035, 北京市, 北京积水潭医院消化内科。wgailin@sina.com.cn

收稿日期: 2011-07-13 修回日期: 2011-10-10

接受日期: 2011-10-13 在线出版日期: 2011-10-18

Sequential therapy versus standard triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication

Gai-Ling Wu, Yu Lan, Xiao-Jin Zhang

Gai-Ling Wu, Yu Lan, Xiao-Jin Zhang, Department of Gastroenterology, Jishuitan Hospital, Beijing 100035, China
Correspondence to: Gai-Ling Wu, Department of Gastroenterology, Jishuitan Hospital, Beijing 100035, China. wgailin@sina.com.cn

Received: 2011-07-13 Revised: 2011-10-10

Accepted: 2011-10-13 Published online: 2011-10-18

Abstract

AIM: To assess the efficacy and safety of a new sequential treatment regimen versus standard triple therapy for *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) infection.

METHODS: One hundred and two *H.pylori*-infected patients with chronic gastritis or peptic ulcer were randomized to receive a 10-day sequential therapy [esomeprazole (20 mg, twice daily) plus amoxicillin (1000 mg, twice daily) for the first 5 d, followed by esomeprazole (20 mg), clarithromycin (500 mg) and tinidazole (500 mg) twice daily for the remaining 5 d] or a 14-day standard triple therapy [esomeprazole (20mg), clarithromycin (500 mg) and amoxicillin 1000 mg, twice daily]. *H.pylori* status was evaluated by ¹³C-urea breath test or endoscopy four weeks after completion of treatment.

RESULTS: There were no significant differences in the eradication rate of *H.pylori* infection (90.4% vs 90.2%, $P = 1.000$) and the incidence of side effects (23.5 % vs 35.3%, $P = 0.172$) between the 10-day sequential regimen group and 14-day standard regimen group. The treatment cost

was significantly lower for the 10-day sequential therapy than for the 14-day standard triple therapy (380.6 yuan vs 677.88 yuan, $P < 0.05$).

CONCLUSION: The 10-day sequential treatment regimen has similar eradication rate of *H.pylori* infection and incidence of side effects but higher cost-efficiency compared to the 14-day standard triple therapy.

Key Words: Sequential therapy; Standard triple therapy; *Helicobacter pylori*; Eradication rate

Wu GL, Lan Y, Zhang XJ. Sequential therapy versus standard triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(29): 3100-3103

摘要

目的: 观察10 d序贯疗法治疗幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*)的疗效及不良反应, 与14 d三联标准疗法比较*H.pylori*根除情况及经济学上是否有优越性。

方法: 将103例经胃镜检查确诊为慢性胃炎或消化性溃疡且*H.pylori*阳性的患者随机分为两组, 治疗组(10 d序贯疗法)52例, 前5 d埃索美拉唑、阿莫西林, 后5 d埃索美拉唑、克拉霉素、替硝唑。对照组(14 d标准三联疗法)51例, 埃索美拉唑、阿莫西林、克拉霉素14 d。所有患者停药4 wk后复查¹³C呼气试验或胃镜检查, 判断*H.pylori*根除情况。

结果: 治疗组*H.pylori*根除率为90.4%, 与对照组(90.2%)比较无统计学差异($P = 1.000$); 两组不良反应发生率分别为12/52(23.1%)、18/51(35.3%), 两组比较无统计学差异($P = 0.172$); 治疗组费用为380.6元, 较对照组(677.88元)明显减低。

结论: 10 d序贯疗法的*H.pylori*根除率不低于标准14 d三联疗法, 2组不良反应发生率相似, 但10 d序贯疗法根除*H.pylori*的效价比更高。

关键词: 序贯疗法; 标准三联疗法; 幽门螺杆菌; 根除率

■同行评议者

李振华, 教授, 中国中医科学院西苑医院消化科

吴改玲, 蓝宇, 张小晋. 序贯疗法和标准三联疗法根除幽门螺杆菌的疗效比较. 世界华人消化杂志 2011; 19(29): 3100-3103
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/3100.asp>

0 引言

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*)感染是胃炎和消化性溃疡等疾病的主要病因^[1]. 由于抗生素耐药的流行, 7 d和10 d的标准三联疗法对*H.pylori*根除率下降^[2,3]. 为了提高*H.pylori*根除率, 建议延长标准三联疗法的疗程(14 d)或改用四联疗法. 国外提出序贯疗法, 荟萃分析提示10 d序贯疗法优于7 d或10 d标准三联疗法^[4], 但10 d序贯疗法与14 d标准三联疗法的疗效比较研究较少. 本研究的目的是比较10 d序贯疗法与14 d标准三联疗法根除*H.pylori*的疗效, 以便更好的指导临床根除*H.pylori*治疗.

1 材料和方法

1.1 材料 103例有消化不良症状经胃镜诊断的活动性慢性胃炎或消化性溃疡且*H.pylori*感染的患者, 其中男性44例, 女性59例, 年龄18-80岁, 平均年龄 49.68 ± 16.30 岁. 纳入标准: (1)4 wk内未使用质子泵抑制剂(PPI)、 H_2 受体拮抗剂、铋剂及抗生素; (2)所有患者均为第1次根除*H.pylori*治疗, 既往*H.pylori*感染根除失败者除外; (3)无消化系大出血和幽门梗阻、穿孔等并发症; (4)无消化系手术史; (5)无严重心、肺、肝、肾功能不全; (6)非哺乳期妇女及孕妇; (7)排除癌性溃疡及其他肿瘤病史; (8)无相关药物过敏史.

1.2 方法

1.2.1 确定*H.pylori*感染: 胃镜下快速尿素酶试验、组织Giemsa染色法或 ^{13}C 呼气试验3项中至少一项阳性即判定为*H.pylori*感染. 快速尿素酶试验采用福建三强生物化工有限公司所生产的胃幽门螺杆菌诊断试剂盒, ^{13}C 呼气试验使用原子高科股份有限公司生产的尿素 ^{13}C 胶囊和北京中科科仪有限公司生产的 ^{13}C 质谱仪. 所有患者均按照随机数字表随机分为治疗组(10 d序贯疗法组)和对照组(14 d标准三联疗法组). 治疗组52例, 快速尿素酶试验与组织Giemsa染色法均阳性33例, 均阴性者4例, 快速尿素酶试验阳性而组织Giemsa染色法阴性9例, 快速尿素酶试验阴性而组织Giemsa染色法阳性6例, ^{13}C 呼气试验阳性4例(快速尿素酶试验和组织Giemsa染色法均阴性者), 其中男性20例, 女性32例, 平均年龄 49.85 ± 17.15 岁, 慢性胃炎32例, 溃疡病20例. 对

照组51例, 快速尿素酶试验与组织Giemsa染色法均阳性者31例, 均阴性者3例, 快速尿素酶试验阳性而组织Giemsa染色法阴性11例, 快速尿素酶试验阴性而组织Giemsa染色法阳性6例, ^{13}C 呼气试验阳性3例, 其中男性24例, 女性27例, 平均年龄 48.53 ± 15.55 岁, 慢性胃炎26例, 溃疡病25例. 两组性别、年龄、疾病构成比无明显差异($P>0.05$).

1.2.2 治疗组用药: 前5 d: 埃索美拉唑肠溶片20 mg bid+阿莫西林胶囊1 000 mg bid, 后5 d: 埃索美拉唑肠溶片20 mg bid、克拉霉素片0.5 bid+替硝唑片0.5 bid. 对照组用药: 埃索美拉唑肠溶片20 mg bid+阿莫西林胶囊1 000 mg bid+克拉霉素片0.5 bid 14天. 埃索美拉唑肠溶片由无锡阿斯利康公司生产, 阿莫西林胶囊由联邦制药有限公司生产, 克拉霉素片、替硝唑片由丽珠制药有限公司生产. 根除治疗结束至少1 mo后应用 ^{13}C 呼气试验或快速尿素酶试验或组织Giemsa染色法复查*H.pylori*根除情况; 复查前至少1 mo内停用一切抗生素、铋剂、 H_2 受体拮抗剂及质子泵抑制剂. 观察两组的*H.pylori*根除率、不良反应发生情况; 比较两组的效价比.

统计学处理 所有数据采用SPSS16.0统计软件分析处理, 计量资料比较采用 t 检验, 计数资料比较用卡方检验, $P<0.05$ 为差异有显著性意义.

2 结果

2.1 *H.pylori*根除率的比较 治疗组52例, 47例*H.pylori*成功根除, 根除率90.4%; 对照组51例, 46例根除, 根除率90.2%, 2组*H.pylori*根除率无统计学差异($P=1.000$).

2.2 药物不良反应 治疗组有12例出现不良反应, 对照组有18例出现不良反应, 两组的不良反应发生率分别为23.1%和35.3%, 两组比较无统计学差异($P=0.172$). 不良反应主要以口苦、口腔异味、大便次数增加为主, 恶心及呕吐较少见, 且不良反应均较轻微, 未影响治疗(表1).

2.3 治疗方案费用比较 治疗组的费用为380.6元, 对照组费用为677.88元, 治疗组的费用明显低于对照组.

3 讨论

*H.pylori*感染是胃炎和消化性溃疡的主要病因^[1], 1994年世界卫生组织正式将其列为第1类致癌因子^[5], 并明确为胃癌的危险因素^[6,7]. 2003年桐城会议^[8]及2007年庐山会议^[9]明确指出消化性

■研究前沿

本研究观察10 d序贯疗法根除*H.pylori*与14 d三联标准疗法比较是否效价比更高, 以便更好的指导临床根除*H.pylori*治疗.

■相关报道

荟萃分析显示10 d序贯疗法较7 d标准三联疗法*H.pylori*根除率提高了17.6%; 10 d序贯疗法同样也优于10 d标准三联疗法.

■创新盘点

本研究比较了10 d序贯疗法与14 d三联标准疗法根除幽门螺杆菌的疗效,既往多数文章是将10 d序贯疗法与7或10 d三联标准疗法比较,本研究提示10 d序贯疗法优于14 d三联标准疗法。

■应用要点

10 d序贯疗法的根除*H.pylori*效价比高于14 d标准三联疗法,对于我国*H.pylori*感染率较高的状况,10 d序贯疗法根除*H.pylori*有更多的益处。

表 1 两组患者不良反应发生情况 (n)

	n	口苦、口腔异味	大便次数增加	恶心、呕吐	合计
治疗组	52	9	6	2	12
对照组	51	8	10	3	18

溃疡和慢性胃炎伴胃黏膜萎缩、糜烂必须根除*H.pylori*, 2007年庐山会议^[9]指出慢性胃炎伴消化不良症状患者亦支持根除*H.pylori*. 因此*H.pylori*感染的治疗一直是大家所关注的热点, 包括质子泵抑制剂、阿莫西林、咪唑类药物和克拉霉素的7 d标准三联疗法曾被推荐为根除*H.pylori*的一线方案, 特别是质子泵抑制剂加阿莫西林和克拉霉素方案, 在一段时间内因其*H.pylori*根除率高、不良反应少、依从性好等特点而作为首选方案. 但近年来随着*H.pylori*耐药的不断产生, 质子泵抑制剂加克拉霉素和阿莫西林治疗方案对*H.pylori*的根除率明显下降, 甚至降到了80%^[2,3]. 究其原因主要是因为抗生素耐药、依从性差、疗程偏短、药物相关性副作用、胃内细菌负荷量、*cagA*基因以及吸烟史等因素^[10]. 研究还发现*H.pylori*的根除率在复治者比初治者明显下降, 同样的治疗方案, 随着时间推移, *H.pylori*根除率逐步降低, 所以对*H.pylori*的根除治疗应力争在第1次治疗取得成功^[11]. 因此筛选根除率高的治疗方案, 避免耐药菌株已引起国内外学者的广泛关注. 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^[12]. 意大利学者Vaira等^[13]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%). Zullo等^[14-16]研究亦表明10 d序贯疗法能够获得比7 d或10 d三联疗法更高的*H.pylori*根除率. 意大利根除*H.pylori*的指南把10 d序贯疗法给予了与标准7-14 d三联疗法同等地位, 作为了一线治疗方案. 国内童锦禄等^[4]对中外10 d序贯疗法与标准三联疗法(7 d或10 d)治疗*H.pylori*感染的资料进行了荟萃分析, 结果表明10 d序贯疗法较7 d标准三联疗法*H.pylori*根除率提高了17.6%; 10 d序贯疗法同样也优于10 d标准三联疗法. 无论是溃疡性消化不良还是非溃疡性消化不良, 10 d序贯疗法皆获得了更高的*H.pylori*根除率. 两者之间的副作用发生率也相似. 而且从经济学方面考虑, 10 d序贯疗法费用也明显低于10 d标准三联疗法. 我国第三次全国幽门螺杆菌共识会推荐序贯疗法为根除*H.pylori*

的B级或C级的新疗法^[17].

与7 d或10 d标准三联疗法相比, 将疗程延长至14 d可获得更高的*H.pylori*根除率. 但是经济负荷随之增加. 若10 d序贯疗法能取得与14 d标准三联疗法相同的根除率, 无论从疗程上还是从经济负荷上都将显示其优势. 但10 d序贯疗法与标准14 d三联疗法疗效的比较报道不多. 本研究中10 d序贯疗法*H.pylori*根除率为90.4%, 与国内文献报道的10 d序贯疗法的*H.pylori*根除率相近, 且其*H.pylori*根除率能达到14 d标准三联疗法的疗效, 而且治疗费用比后者少近一半, 可减轻患者的经济负担, 未出现严重的不良反应, 效价比更高. 庞淑珍等^[18]对消化性溃疡*H.pylori*阳性的患者进行10 d序贯疗法(含奥美拉唑、阿莫西林、克拉霉素和替硝唑)与14 d标准三联疗法(含奥美拉唑、阿莫西林、克拉霉素)根除*H.pylori*疗效比较, 两组疗效相当, 与本研究结果相似, 提示10 d序贯疗法可能为目前抗*H.pylori*治疗的一种较为安全、经济、有效的方案.

10 d序贯疗法高疗效的机制不甚明了, 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^[19]. 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. 因此, 前半疗程的阿莫西林能够预防随后应用克拉霉素的耐药. 另外高的*H.pylori*根除率亦可能与应用替硝唑有关, 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; *H.pylori*对替硝唑的耐药率明显低于对甲硝唑的耐药率^[20].

10 d序贯疗法与14 d标准三联疗法不良反应发生率相似, 均偏高, 但两组不良反应均主要以口苦、口腔异味、大便次数增加为主, 恶心及呕吐较少见, 不良反应均较轻微, 未影响患者的治疗, 提示两组方案均较安全.

10 d序贯疗法的*H.pylori*根除率同14 d标准三联疗法, 两组的不良反应发生率相似, 但序贯

疗法效价比更高, 从经济学角度来讲节省药费4成以上, 对于我国*H.pylori*感染率较高的状况, 10 d序贯疗法根除*H.pylori*是有更多的益处。

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 潘秀珍, 彭孝伟, 彭如洁. 幽门螺杆菌对抗生素耐药研究进展. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 806-813
- 3 Ford A, Moayyedi P. How can the current strategies for Helicobacter pylori eradication therapy be improved? *Can J Gastroenterol* 2003; 17 Suppl B: 36B-40B
- 4 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. *胃肠病学和肝病杂志* 2008; 17: 106-109
- 5 International Agency for Research on Cancer. Schistosomes, live flukes and Helicobacter pylori. LARC monographs on the evaluation on carcinogenic risks to humans. Vol 61. Lyon: LARC, 1994: 177-220
- 6 Jankowski J. Helicobacter pylori infection and gastric cancer. *BMJ* 1991; 302: 1534
- 7 Dixon MF. Pathophysiology of Helicobacter pylori infection. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1994; 201: 7-10
- 8 张万岱, 萧树东, 胡伏莲, 林三仁, 胡品津, 刘文忠, 王继德, 徐智民. 幽门螺杆菌共识意见. *中华消化杂志* 2004; 24: 126-127
- 9 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组. 第三次全国幽门螺杆菌感染若干问题共识报告. *中华内科杂志* 2008; 47: 346-349
- 10 Vilaichone RK, Mahachai V, Graham DY. Helicobacter pylori diagnosis and management. *Gastroenterol Clin North Am* 2006; 35: 229-247
- 11 田雨, 王蔚虹, 胡伏莲. 中国幽门螺杆菌感染治疗共识意见. *中国医药导刊* 2007; 9: 104-105
- 12 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
- 13 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
- 14 Zullo A, Gatta L, De Francesco V, Hassan C, Ricci C, Bernabucci V, Cavina M, Ierardi E, Morini S, Vaira D. High rate of Helicobacter pylori eradication with sequential therapy in elderly patients with peptic ulcer: a prospective controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 1419-1424
- 15 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
- 16 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
- 17 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—Hp共识会议纪要. *中国医药导刊* 2007; 9: 440-441
- 18 庞淑珍, 赵文星, 任莹. 10天序贯疗法与14天标准三联疗法根除幽门螺杆菌疗效比较. *实用医学杂志* 2009; 25: 3058-3060
- 19 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
- 20 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

■同行评价

本研究采用序贯疗法与14 d标准三联疗法对*H.pylori*感染的治疗进行对照, 并证实了其有效性和价格低廉的卫生经济学优越性, 具有一定的临床价值。

编辑 曹丽鸥 电编 闫晋利

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》栏目设置

本刊讯 本刊栏目设置包括述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 病例报告, 会议纪要. 文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字精练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确。