

8 d与10 d序贯疗法根除幽门螺杆菌的疗效比较

张杰, 段和力, 汪海涛

■背景资料

幽门螺杆菌 (*H. pylori*) 感染是胃炎、消化性溃疡、胃癌和胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤的主要病因, 应予以根除。然而随着抗生素耐药株 *H. pylori* 逐渐增加, 三联疗法 *H. pylori* 根除率日益下降。

张杰, 段和力, 汪海涛, 河北联合大学附属开滦医院消化科 河北省唐山市 063000

作者贡献分布: 张杰与段和力对此课题所作贡献均等; 课题由张杰与段和力设计; 研究过程由张杰、段和力与汪海涛共同完成; 数据分析由汪海涛完成; 本论文写作由张杰、段和力与汪海涛共同完成。

通讯作者: 段和力, 教授, 063000, 河北省唐山市, 河北联合大学附属开滦医院消化科。wh1207@163.com

电话: 0315-3025934

收稿日期: 2011-08-24 修回日期: 2011-10-18

接受日期: 2011-10-23 在线出版日期: 2011-10-28

Efficacy of 8-day versus 10-day sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication

Jie Zhang, He-Li Duan, Hai-Tao Wang

Jie Zhang, He-Li Duan, Hai-Tao Wang, Department of Gastroenterology, the Affiliated Kailuan Hospital of Hebei United University, Tangshan 063000, Hebei Province, China

Correspondence to: He-Li Duan, Professor, Department of Gastroenterology, the Affiliated Kailuan Hospital of Hebei United University, Tangshan 063000, Hebei Province, China. wh1207@163.com

Received: 2011-08-24 Revised: 2011-10-18

Accepted: 2011-10-23 Published online: 2011-10-28

Abstract

AIM: To compare the efficacy of 8-day versus 10-day sequential therapy in the eradication of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection.

METHODS: Two hundred and seventeen patients with *H. pylori* infection who had peptic ulcer or chronic gastritis were randomly divided into two groups: 8-d group ($n = 103$, received rabepazole 10 mg plus amoxicillin 1.0 g for 4 days, and rabepazole 10 mg plus clarithromycin 500 mg and ornidazole 500 mg for another 4 days) and 10-d group ($n = 114$, received rabepazole 10 mg plus amoxicillin 1.0 g for 5 days, and rabepazole 10 mg plus clarithromycin 500 mg and ornidazole 500 mg for another 5 days). All drugs were given twice daily. *H. pylori* infection status was compared between the two groups after completion of treatment.

RESULTS: Intention-to-treat eradication rate

was 89.3% and 91.2% ($P > 0.05$), and per-protocol eradication rate was 92.0% and 93.7% ($P > 0.05$) in the 8-d and 10-d group, respectively. However, the treatment cost was lower for the 8-day group. There were no significant differences in the incidence of side effects and the rate of symptomatic relief between the two groups (both $P > 0.05$).

CONCLUSION: The 8-day sequential therapy can achieve a high *H. pylori* eradication and relieve the symptoms effectively, and may be used as first-line treatment for *H. pylori* eradication.

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

Zhang J, Duan HL, Wang HT. Efficacy of 8-day versus 10-day sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(30): 3186-3189

摘要

目的: 比较雷贝拉唑、阿莫西林、克拉霉素、奥硝唑组成的8 d与10 d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217例患者随机分为2组, 8 d组($n = 104$)方案: 前4 d, 雷贝拉唑+阿莫西林; 后4 d, 雷贝拉唑+克拉霉素+奥硝唑。10 d组($n = 113$)方案: 前5 d, 雷贝拉唑+阿莫西林; 后5 d, 雷贝拉唑+克拉霉素+奥硝唑。根除治疗后复查 ^{14}C -尿素呼气试验, 比较两组 *H. pylori* 根除率。

结果: 8 d组和10 d组 *H. pylori* ITT根除率分别为89.3%和91.2%, PP根除率分别为92.0%和93.7%。两种分析方法比较两组的根除率差异均无统计学意义($P > 0.05$), 但8 d序贯疗法降低了成本-效果比, 减轻了患者的经济负担。两种方案症状缓解率及不良反应发生率的差异无统计学意义($P > 0.05$)。

结论: 8 d序贯疗法可以获得较高的 *H. pylori* 根除率和症状缓解率, 且经济、安全, 是一种可供选择的一线治疗方案。

■同行评议者

杜奕奇, 副教授, 中国人民解放军第二军医大学长海医院消化内科

关键词: 序贯疗法; 幽门螺杆菌; 根除率

张杰, 段和力, 汪海寿. 8 d与10 d序贯疗法根除幽门螺杆菌的疗效比较. 世界华人消化杂志 2011; 19(30): 3186-3189
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/3186.asp>

0 引言

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*)感染是胃炎、消化性溃疡、胃癌和胃黏膜相关淋巴瘤组织淋巴瘤的主要病因^[1]. 目前国内外均将质子泵抑制剂(PPI)三联疗法作为一线*H.pylori*根除方案推荐使用^[2-3]. 然而, 随着抗生素的大量使用, *H.pylori*耐药性逐渐增强, 三联疗法的*H.pylori*根除率也逐渐下降. 近年来, 出现了一种新的*H.pylori*根除方案-序贯疗法, 他以其新颖的形式、较高的根除率以及较好的耐受性, 成为*H.pylori*根除治疗的新选择. 许多研究表明, 相比传统PPI三联疗法, 序贯疗法具有更好的疗效. 本研究通过比较8 d和10 d序贯疗法*H.pylori*根除率、症状缓解率和不良反应发生率, 探讨8 d序贯疗法是否可以作为*H.pylori*根除治疗的一线治疗方案.

1 材料和方法

1.1 材料 收集自2010-01/2011-06因上消化道症状于我院消化科门诊就诊并且符合以下条件的患者: (1)年龄20岁-70岁; (2)经胃镜确诊为消化性溃疡或者慢性胃炎, 且*H.pylori*阳性; (3)既往未曾接受过*H.pylori*根除治疗; (4)就诊前4 wk内未服用过抗溃疡药、抗生素、糖皮质激素及非甾体类抗炎药; (5)无腹部手术史; (6)无消化道大出血、穿孔和幽门梗阻等并发症; (7)无严重的心、肺、肝、肾功能损害; (8)非妊娠及哺乳期妇女; (9)无药物过敏史. 将患者随机分为序贯疗法8 d组和序贯疗法10 d组. 8 d组($n = 103$), 男($n = 59$), 女($n = 44$), 年龄20岁-68岁, 消化性溃疡($n = 42$), 慢性胃炎($n = 61$); 10 d组($n = 114$), 男($n = 63$), 女($n = 51$), 年龄22岁-70岁, 消化性溃疡($n = 48$), 慢性胃炎($n = 66$). 8 d组和10 d组各失访($n = 3$), 最后有效病例($n = 211$). 两组在年龄、性别及疾病分类方面的差异均无统计学意义($P > 0.05$).

1.2 方法

1.2.1 *H.pylori*感染诊断和根除标准: 镜下取胃粘膜组织做快速尿素酶试验(RUT)或¹⁴C-尿素呼气试验(¹⁴C-UBT)检查, 有任意一项阳性者即诊断*H.pylori*感染. 慢性胃炎患者在根除治疗结束后4

wk行¹⁴C-UBT检测, 消化性溃疡患者在根除治疗结束后继续服用4 wk雷贝拉唑(10 mg, 1次/d), 停用雷贝拉唑2 wk后行¹⁴C-UBT检测, 结果为阴性, 确定为*H.pylori*已根除.

1.2.2 治疗方法和随访: 8 d组方案: 前4 d, 雷贝拉唑(江苏豪森药业股份有限公司生产)10 mg、阿莫西林(珠海市联邦制药有限公司生产)1.0 g; 后4 d, 雷贝拉唑10 mg、克拉霉素(扬子江药业集团有限公司生产)0.5 g、奥硝唑(湖南九典制药有限公司生产)0.5 g. 10 d组方案: 前5 d, 雷贝拉唑10 mg、阿莫西林1.0 g; 后5 d, 雷贝拉唑10 mg、克拉霉素0.5 g、奥硝唑0.5 g. 所有药物均2次/d. 疗程结束4 wk内患者复诊, 记录症状缓解和不良反应发生情况.

1.2.3 症状评定标准: 初诊及复诊时, 均记录患者胃肠道症状的程度及频度. 症状程度分为: 无症状(0级); 轻度(1级), 可以感觉到有症状, 但易于接受; 中度(2级), 有明显的不适, 足以干扰正常活动; 重度(3级), 不能从事正常活动. 症状频度分为: 偶发, 不是每天都发生, 每次持续数分钟缓解; 常发, 每天发生, 每次持续数分钟缓解; 频发, 每天反复发作, 每次持续数小时. 症状缓解标准: 治疗后胃肠道症状(腹痛、腹胀、返酸、嗝气等)消失或症状的程度(或频度)减轻1级及其以上认为症状缓解.

1.2.4 药物经济学分析: 采用成本-效果比(C/E)进行分析, C为各组药品的费用, E为根除率.

统计学处理 各组的*H.pylori*根除率按意向性治疗(ITT)分析和符合方案(PP)分析进行评价, 采用SPSS13.0统计学方法进行数据处理, 计量资料采用 t 检验. 计数资料采用 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 为有显著性差异.

2 结果

2.1 *H.pylori*根除率 8 d组和10 d组*H.pylori* ITT根除率分别为89.3%和91.2%, PP根除率分别为92.0%和93.7%, 两种分析方法比较, 根除率差异均无统计学意义(表1).

2.2 症状缓解率 两组症状缓解率分别为95%和94.6%, 差异无统计学意义($\chi^2 = 0.017$, $P = 0.895$).

2.3 不良反应发生情况 8 d组出现不良反应($n = 6$), 10 d组出现不良反应($n = 9$), 两组的不良反应发生率分别为6.0%和8.1%, 差异无统计学意义($\chi^2 = 0.354$, $P = 0.552$). 主要为腹痛、口干、头晕、恶心及腹胀等, 反应较轻微, 均能耐受且坚持完成疗程.

■研究前沿

国外对序贯疗法研究较多, 近年来国内也有研究报道, 均取得了满意的疗效. 序贯疗法是*H.pylori*根除治疗的新选择, 但尚待大样本、多中心、随机双盲对照的临床研究来进一步证实其高效性和安全性.

■创新盘点

目前国内外已经有大量研究表明10 d序贯疗法能够获得理想疗效,本研究进一步对方案的疗程进行了优化,缩短了治疗周期,并且获得了不亚于10 d序贯疗法的根除效果,且减少了治疗费用。

表 1 两组患者*H.pylori*根除率的比较

分组	合计(<i>n</i>)	阴性(<i>n</i>)	失访(<i>n</i>)	根除率(ITT, %)	根除率(PP, %)
8 d组	103	92	3	89.3(92/103)	92.0(92/100)
10 d组	114	104	3	91.2(104/114)	93.7(104/111)
χ^2 值				0.225	0.229
<i>P</i> 值				0.635	0.633

表 2 两种治疗方案的成本-效果ITT分析

分组	成本(C, 元)	根除率(E, %)	C/E
8 d组	205.6	89.3	2.3
10 d组	257.0	91.2	2.8

表 3 两种治疗方案的成本-效果PP分析

分组	成本(C, 元)	根除率(E, %)	C/E
8 d组	205.6	92.0	2.2
10 d组	257.0	93.7	2.7

2.4 成本-效果分析 ITT分析和PP分析均显示, 8 d组的C/E低于10 d组的C/E(表2和表3)。

3 讨论

*H.pylori*是一种全世界范围的人类感染病原菌, PPI三联疗法是传统的一线根除治疗方案, 但近年来, 随着抗生素的大量使用, 尤其是甲硝唑和克拉霉素耐药的流行, *H.pylori*耐药性逐渐增强, 传统PPI三联方案根除率也逐渐下降。研究表明, 7 d和10 d的标准三联疗法获得的*H.pylori*根除率已降到了80%以下^[4]。研究还发现, *H.pylori*的根除率在复治者比初治者明显下降, 且随着时间推移, 同样的方案会导致*H.pylori*的根除率逐步降低^[5], 因此选择有效的一线治疗方案以提高初治成功率是预防*H.pylori*产生耐药的关键。

序贯疗法是Zullo等^[6-7]发现并提出的根除*H.pylori*的新方案, 近年来, 多个国内外的研究表明10 d序贯疗法对初治患者取得了超过90%的根除率^[8-10]。Zullo^[11]曾对10日序贯疗法的疗效进行Meta分析, 研究表明, 其*H.pylori*根除率明显高于7 d和10 d PPI三联疗法。最新意大利*H.pylori*指南中, 10 d序贯疗法被列为一线治疗方案。Francavilla等^[12]报道, 对于儿童, 序贯疗法也比传统的三联疗法具有更高的*H.pylori*根除率。陈羽等^[13]对国内序贯疗法与三联疗法根除*H.pylori*的疗效进行了荟萃分析, 结果表明, 在中国, 使用10 d序贯疗法*H.pylori*根除率明显高于7 d和10 d三联疗法。序贯疗法获得更高*H.pylori*根除率的机制尚不清楚, 分析其原因可能为: 阿莫西林本身能够杀灭*H.pylori*, 并能减少胃内细菌负荷量, 从而增加细菌对克拉霉素的敏感性; 同时第一阶段的阿莫西林通过破坏*H.pylori*的细胞壁阻止了

克拉霉素流出通道的形成, 从而预防*H.pylori*对克拉霉素耐药, 由此提高了第二阶段克拉霉素的治疗效果。

关于10 d以下疗程序贯疗法的临床研究国内尚未见报道, 本研究比较了8 d与10 d序贯疗法的疗效。结果显示, 8 d疗法*H.pylori*根除率与10 d疗法根除率相当, 与Paoulzi等^[14]的研究结果一致。本研究中两组患者不良反应发生轻微, 可自行缓解, 不影响治疗, 患者依从性好。

成本-效果分析是药物经济学中成本与效果结合的常用分析方法, 在医学领域有广泛的应用。此方法旨在寻找达到某一治疗效果时费用相对最低的治疗方案, 即在成本和效果之间找到一个最佳点。C/E则把二者有机联系起来, 他表示每产生一份效果所需要的费用, 比值越小表示达到某一治疗效果时所需的费用越低, 则该方案的实施越有益^[15]。本研究结果显示, 以*H.pylori*根除率作为疗效指标时, 获得同等疗效的前提下, 8 d组费用较低。因此从降低医疗费用角度考虑, 8 d序贯疗法更具有优势。

此项研究结果提示, 8 d序贯疗法可以获得和10 d序贯疗法同样满意的*H.pylori*根除率, 但8 d序贯疗法能够节省医疗资源, 减轻患者的经济负担, 可以作为根除*H.pylori*治疗的一线方案。

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
- 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
- 3 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·庐山). *胃肠病学* 2008; 13: 42-46
- 4 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
- 5 田雨, 王蔚虹, 胡伏莲. 中国幽门螺杆菌感染治疗共识意见. *中华医学杂志* 2007; 9: 104-105
- 6 Rinaldi V, Zullo A, Pugliano F, Valente C, Diana F, Attili AF. The management of failed dual or triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 929-933
- 7 Zullo A, Rinaldi V, Winn S, Meddi P, Lionetti R, Hassan C, Ripani C, Tomaselli G, Attili AF. A new highly effective short-term therapy schedule for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 715-718
- 8 Scaccianoce G, Hassan C, Panarese A, Piglionica D, Morini S, Zullo A. *Helicobacter pylori* eradication with either 7-day or 10-day triple therapies, and with a 10-day sequential regimen. *Can J Gastroenterol* 2006; 20: 113-117
- 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 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
- 11 Zullo A, De Francesco V, Hassan C, Morini S, Vaira D. The sequential therapy regimen for *Helicobacter pylori* eradication: a pooled-data analysis. *Gut* 2007; 56: 1353-1357
- 12 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
- 13 陈羽, 吴礼浩, 何兴祥. 中国序贯疗法与三联疗法治疗幽门螺杆菌感染荟萃分析. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 3365-3369
- 14 Paoluzi OA, Visconti E, Andrei F, Tosti C, Lionetti R, Grasso E, Ranaldi R, Stroppa I, Pallone F. Ten and eight-day sequential therapy in comparison to standard triple therapy for eradicating *Helicobacter pylori* infection: a randomized controlled study on efficacy and tolerability. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 261-266
- 15 徐端正. 药物经济学及其分析. *中国新药与临床杂志* 2000; 19: 139-142

■同行评价

本研究立意较新, 设计合理, 结果和数据分析可靠, 研究结果对于今后制订我国的 *H.pylori* 诊治指南有一定借鉴价值, 结论对临床有较高的指导意义。

编辑 曹丽鸥 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》入选《中国学术期刊评价研究报告—RCCSE 权威、核心期刊排行榜与指南》

本刊讯 《中国学术期刊评价研究报告-RCCSE权威、核心期刊排行榜与指南》由中国科学评价研究中心、武汉大学图书馆和信息管理学院联合研发, 采用定量评价和定性分析相结合的方法, 对我国万种期刊大致浏览、反复比较和分析研究, 得出了65个学术期刊排行榜, 其中《世界华人消化杂志》位居396种临床医学类期刊第45位。(编辑部主任: 李军亮 2010-01-08)