

儿童消化性溃疡小剂量克拉霉素治疗的疗效

张 晴, 宋家英, 胡绍举, 程 洁, 敖仇波

■背景资料

消化性溃疡(peptic ulcer, PU)属于消化科较为多见的一类病症,主要表现为上腹部的持续性疼痛,在空腹时加重。研究认为,幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是造成PU发病的主要危险因素。随着研究的深入,目前临床上发现儿童PU的发病率亦有逐年升高的趋势。

张晴, 宋家英, 胡绍举, 程洁, 敖仇波, 六盘水市人民医院儿科 贵州省六盘水市 553001

张晴, 副主任医师, 主要从儿科方面的研究和临床工作。

作者贡献分布: 此课题由张晴设计; 研究过程由张晴与宋家英完成; 数据分析由胡绍举、程洁及敖仇波完成; 写作由张晴、宋家英、胡绍举、程洁及敖仇波共同完成。

通讯作者: 张晴, 副主任医师, 553001, 贵州省六盘水市钟山区钟山西路56号, 六盘水市人民医院儿科. zhangqing_gz@163.com

收稿日期: 2013-07-15 修回日期: 2013-08-08

接受日期: 2013-08-15 在线出版日期: 2013-09-18

Clinical effect of small dose clarithromycin-based triple therapy in treatment of children peptic ulcer

Qing Zhang, Jia-Ying Song, Shao-Ju Hu, Jie Cheng, Chou-Bo Ao

Qing Zhang, Jia-Ying Song, Shao-Ju Hu, Jie Cheng, Chou-Bo Ao, Department of Pediatrics, Liupanshui People's Hospital, Liupanshui 553001, Guizhou Province, China
Correspondence to: Qing Zhang, Associate Chief Physician, Department of Pediatrics, Liupanshui People's Hospital, Zhongshan Distract, 56 Zhongshanwest Road, Liupanshui 553001, Guizhou Province, China. zhangqing_gz@163.com
Received: 2013-07-15 Revised: 2013-08-08
Accepted: 2013-08-15 Published online: 2013-09-18

Abstract

AIM: To observe the clinical effect and safety of small dose clarithromycin (CLA)-based triple therapy in the treatment of children peptic ulcer (PU).

METHODS: Seventy-five children with PU were divided into three groups to receive small dose CLA-based triple therapy (A), large dose CLA-based triple therapy (B) and amoxicillin-based triple therapy (C). After treatment, abdominal pain relief, rate of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) eradication and adverse reactions were observed and compared among the three groups.

RESULTS: Three days after treatment, pain score declined obviously in all three groups. Two weeks after treatment, abdominal pain was relieved in all children. The rate of *H. pylori* eradication did not differ significantly between groups A, B and C (96.0%, 96.0%, 92.0%, all $P >$

0.05). The effective rate was significantly higher in groups A and B than in group C (92.0%, 88.0% vs 72.0%, both $P < 0.05$), but showed no significant difference between groups A and B ($P > 0.05$). The rate of adverse reactions (mainly nausea, vomiting, poor appetite and mild diarrhea) was significantly lower in group A than in groups B and C (8.0% vs 20.0%, 24.0%, both $P < 0.05$).

CONCLUSION: Although all three types of therapy possess a high rate of *H. pylori* eradication and can quickly relieve abdominal pain, small dose CLA-based triple therapy has a lower rate of adverse reactions and therefore can be used as the first choice of treatment for children PU.

© 2013 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Clarithromycin; Triple therapy; Children; Peptic ulcer

Zhang Q, Song JY, Hu SJ, Cheng J, Ao CB. Clinical effect of small dose clarithromycin-based triple therapy in treatment of children peptic ulcer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(26): 2754-2758 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/2754.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i26.2754>

摘要

目的: 观察小剂量克拉霉素三联疗法治疗儿童消化性溃疡的疗效及安全性。

方法: 选取75例诊断为消化性溃疡(peptic ulcer, PU)的儿童, 治疗方案分别为小剂量克拉霉素三联疗法(A组)、大剂量克拉霉素三联疗法(B组)、羟氨苄青霉素三联疗法(C组)。观察各组患儿治疗后腹痛缓解情况、幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)以及不良反应等。

结果: 腹痛进行疼痛评分, 3组患儿经过治疗后, 腹痛程度在治疗后3 d即出现明显的下降, 所有患儿在14 d后腹痛均缓解。A、B、C组患儿*H. pylori*根除率分别为96.0%、92.0%、96.0%, 3组进行统计学分析, 差异均无统计学意义($P > 0.05$), 但A组稍高于B组。治疗有效率方面, A、B、C组分别为92.0%、88.0%、

■同行评议者

施诚仁, 教授, 上海交通大学医学院附属新华医院小儿外科

72.0%, A、B组明显高于C组($P<0.05$), A、B组之间差异无统计学意义($P>0.05$), 但A组稍高于B组. 不良反应方面, 恶心、呕吐、胃纳差以及轻度腹泻是服药期间主要的不良反应. A、B、C组患儿不良反应率分别为8.0%、20.0%、24.0%, A组明显低于B、C组, 差异均有统计学意义($P<0.05$).

结论: 3种治疗方案均有较高的*H. pylori*根除率, 均能较快缓解患儿腹痛, 小剂量克拉霉素治疗有效率高, 且不良反应率明显低于其他两组, 可以作为儿童PU治疗的首选方案.

© 2013年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 克拉霉素; 三联疗法; 儿童; 消化性溃疡

核心提示: 本研究采用以含克拉霉素的质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)三联疗法对PU患儿进行临床治疗, 并通过对比高、低剂量克拉霉素以及含羟氨苄青霉素的PPI三联疗法, 观察各治疗方案在缓解患儿腹痛, 根除幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)等方面的作用. 首先, 我们对治疗后各组患儿*H. pylori*根除情况进行了比较, 可以发现3组患儿的*H. pylori*根除率均较高, 都超过90%. 通过各组间比较, 发现差异无统计学意义. 说明以PPI为基础的三联疗法, 临床根除*H. pylori*的作用较好, 但小剂量组稍高于大剂量组.

张晴, 宋家英, 胡绍举, 程洁, 敖仇波. 儿童消化性溃疡小剂量克拉霉素治疗的疗效. 世界华人消化杂志 2013; 21(26): 2754-2758
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/2754.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i26.2754>

0 引言

消化性溃疡(peptic ulcer, PU)属于消化科较为多见的一类病症, 主要表现为上腹部的持续性疼痛, 在空腹时加重^[1]. 研究认为^[2], 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是造成PU发病的主要危险因素. 随着研究的深入, 目前临床上发现儿童PU的发病率亦有逐年升高的趋势. 当前治疗上, 由于缺乏统一的儿童PU治疗标准, 因此对于儿童PU的临床治疗, 往往参考成人治疗方案进行^[3]. 由于儿童与成人存在较大的个体差异, 特别在药物剂量的使用方面, 大多均为经验性治疗. 我院采用小剂量克拉霉素三联疗法治疗儿童PU, 取得了较好的临床疗效, 现报告如下.

1 材料和方法

1.1 材料 本研究共纳入PU患儿75例, 均为我院

2012-01/2013-01间门诊及住院患儿. 所有入组患儿均已经胃镜检查, 诊断为消化系溃疡, 病程为2-24 mo. 其中胃溃疡16例, 十二指肠溃疡59例, 临床主要表现为反复发作的不同程度上腹部或脐周疼痛. 部分患儿并发腹胀、纳差、消化系出血及胃食管反流等. 根据治疗方案的不同进行临床分组观察, 每组各25例. A组治疗方案为小剂量克拉霉素三联疗法, 男17例, 女8例, 年龄6-14岁, 平均年龄(9.3 ± 3.8)岁; B组治疗方案为大剂量克拉霉素三联疗法, 男18例, 女7例, 年龄7-15岁, 平均年龄(9.4 ± 3.7)岁; C组治疗方案为羟氨苄青霉素三联疗法, 男17例, 女8例, 年龄8-15岁, 平均年龄(9.3 ± 3.5)岁. 对3组患儿性别、年龄等资料进行统计学分析, 差异无统计学意义($P>0.05$), 有可比性. 纳入标准: (1)反复上腹部疼痛; (2)胃镜检查后提示存在活动期消化性溃疡; (3)活检或病理组织染色, 确诊存在*H. pylori*感染; (4)入组前14 d内未进行任何*H. pylori*根除治疗; (5)肝肾功能无明显异常; (6)无大环内酯类或青霉素类药物无过敏史. 排除标准: (1)不能配合完成治疗疗程; (2)服药期间存在严重不良反应.

1.2 方法 根据患儿体质量确定各药物的使用剂量, 其中小剂量克拉霉素用量为7.5 mg/kg, 大剂量克拉霉素用量为15 mg/kg, 羟氨苄青霉素用量为30 mg/kg, 奥美拉唑用量为0.7 mg/kg, 甲硝唑用量为15 mg/kg. A组: 7.5 mg/kg克拉霉素, 每日2次, 0.7 mg/kg奥美拉唑, 每日1次, 15 mg/kg甲硝唑, 每日2次; B组: 15 mg/kg克拉霉素, 每日2次, 0.7 mg/kg奥美拉唑, 每日1次, 15 mg/kg甲硝唑, 每日2次; C组: 羟氨苄青霉素用量为30 mg/kg, 每日2次, 0.7 mg/kg奥美拉唑, 每日1次, 15 mg/kg甲硝唑, 每日2次. 各组均连续服药7 d.

1.2.1 观察指标: (1)腹痛程度评分标准: 无痛: 0分; 轻度疼痛: ≤ 3 分; 中度疼痛: 4-6分; 重度疼痛: 7-10分; (2)*H. pylori*根除标准: 治疗结束后28 d, 对患儿进行¹³C-尿素呼气试验(urea breath test, UBT), ¹³C-UBT $\leq 40\%$ 认为*H. pylori*完全根除; (3)不良反应: 主要观察治疗期间, 各组患儿恶心、呕吐、胃纳差以及轻度腹泻等情况的发生数, 并计算比例.

1.2.2 疗效评定: 治愈: 患儿症状、体征消失, 胃镜示溃疡面完全愈合, 慢性胃炎无典型的黏膜斑、充血、水肿及糜烂; 好转: 患儿症状、体征较治疗前明显好转, 胃镜示溃疡面基本愈合, 慢性胃炎黏膜斑、充血、水肿及糜烂等情况减轻;

■ 研发前沿

当前治疗上, 由于缺乏统一的儿童PU治疗标准, 因此对于儿童PU的临床治疗, 往往参考成人治疗方案进行. 由于儿童与成人存在较大的个体差异, 特别在药物剂量的使用方面, 大多均为经验性治疗.

■相关报道

黄敬等对>5岁的PU患者进行了为期5年的临床观察,发现早期*H. pylori*根治后,溃疡再发几率极其少见。

表 1 3组患儿治疗后3 mo胃镜结果比较 ($n = 25$)

| 分组 | 治愈 | 好转 | 无效 | 有效率(%) |
|----|----|----|----|--------------------|
| A组 | 15 | 8 | 2 | 92.0 |
| B组 | 11 | 11 | 3 | 88.0 |
| C组 | 8 | 10 | 7 | 72.0 ^{ac} |

^a $P < 0.05$ vs A组; ^c $P < 0.05$ vs B组. A组: 为小剂量克拉霉素三联疗法; B组: 大剂量克拉霉素三联疗法; C组: 羟氨苄青霉素三联疗法.

表 2 3组患者腹痛缓解情况比较 ($n = 25$, mean \pm SD)

| 分组 | 治疗前 | 治疗3 d | 治疗1 wk |
|----|-----------------|------------------------------|-------------------------------|
| A组 | 2.76 \pm 1.31 | 1.99 \pm 0.93 ^a | 0.81 \pm 0.42 ^{ac} |
| B组 | 2.68 \pm 1.44 | 2.02 \pm 0.91 ^a | 0.83 \pm 0.37 ^{ac} |
| C组 | 2.81 \pm 1.53 | 1.85 \pm 1.01 ^a | 0.78 \pm 0.35 ^{ac} |

^a $P < 0.05$ vs 治疗前; ^c $P < 0.05$ vs 治疗3 d. A组: 为小剂量克拉霉素三联疗法; B组: 大剂量克拉霉素三联疗法; C组: 羟氨苄青霉素三联疗法.

表 3 3组患儿不良反应发生率比较 ($n = 25$)

| 分组 | 恶心 | 呕吐 | 胃纳差 | 轻度腹泻 | 发生率(%) |
|----|----|----|-----|------|-------------------|
| A组 | 1 | 0 | 1 | 0 | 8.0 ^{ac} |
| B组 | 1 | 1 | 2 | 1 | 20.0 |
| C组 | 2 | 1 | 2 | 1 | 24.0 |

^a $P < 0.05$ vs B组; ^c $P < 0.05$ vs C组. A组: 为小剂量克拉霉素三联疗法; B组: 大剂量克拉霉素三联疗法; C组: 羟氨苄青霉素三联疗法.

无效: 患儿症状、体征无改善或加重, 胃镜胃镜示溃疡面无明显愈合倾向. 以治愈加有效例数除以各组总例数, 为治疗总有效率.

统计学处理 采用SPSS13.0统计软件进行统计分析, 计量资料用mean \pm SD表示, 计数资料用百分率表示, 组间计量资料比较采用两样本 t 检验, 组间计数资料的比较采用 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 3组患儿*H. pylori*根除率比较 经过治疗, A、B、C组患儿*H. pylori*根除率分别为96.0%、92.0%、96.0%, 3组进行统计学分析, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 但A组稍高于B组.

2.2 3组患儿治疗后3 mo胃镜结果比较 经过3 mo的治疗, A、B、C组患儿治疗有效率分别为92.0%、88.0%、72.0%, A、B组明显高于C组($P < 0.05$), A、B组之间差异无统计学意义

($P > 0.05$), 但A组稍高于B组(表1).

2.3 3组患者腹痛缓解情况比较 治疗前, 3组患儿均有不同程度的腹痛, 腹痛评分差异比较无统计学意义($P > 0.05$), 治疗3、7 d后, 各组患儿腹痛评分均出现明显下降($P < 0.05$), 治疗后14 d, 所有患儿腹痛均完全缓解(表2).

2.4 3组患儿不良反应发生率比较 恶心、呕吐、胃纳差以及轻度腹泻等情况是药物服用期间主要的不良反应, 经过统计, A、B、C组治疗期间不良反应发生率分别为8.0%、20.0%、24.0%, A组明显低于B、C组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$, 表3).

3 讨论

近年小儿反复慢性腹痛发病率呈现逐渐升高的趋势, 临床上对小儿消化性溃疡的研究证明, *H. pylori*感染是消化性溃疡的主要致病因素, 是除肠道寄生虫病或肠痉挛外引发小儿慢性反复发作性腹痛的重要因素, 并常导致溃疡愈合延迟或复发. 目前关于儿童PU的临床研究认为, 早期根治*H. pylori*不仅提高了患儿PU痊愈率, 也大大降低了PU并发症以及复发率^[4]. 黄敬等^[5]对>5岁的PU患者进行了为期5年的临床观察, 发现早期*H. pylori*根治后, 溃疡再发几率极其少见. 由于*H. pylori*属于导致胃癌发病的一个重要危险因素, 因此, 早期根除*H. pylori*, 亦能达到预防远期胃癌发生的情况. 目前的药物治疗表明^[6], 三联疗法具有较高的*H. pylori*根除率. 但是, 药物仍存

在较大的不良反应. 对于PU患儿而言, 由于机体的耐受能力不如成年人, 一些药物不良反应尤为明显^[7]. 因此, 能够达到有效治疗PU并降低不良反应发生率效果的用药方案是临床医师普遍研究的内容.

临床研究证实, 在PU患儿的治疗中, 采用以质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)与铋剂的三联疗法, 可以取得较高的临床疗效, *H. pylori*的根除率亦较高^[8,9]. 此外, 患儿对三联疗法的耐受力较好. 杨粉婵等^[10]分别采用PPI两联及三联疗法根除*H. pylori*, 结果提示三联疗法*H. pylori*根除率明显高于二联疗法, 而且PPI剂量与根除*H. pylori*之间没有明显的关联. 随着我国PU发病率的不断升高, 我国对于*H. pylori*的临床研究亦有了较大的进步. 特别是¹³C-UBT检测的使用, 使得*H. pylori*检测具有较高的敏感性与特异性^[11]. 此外, 由于¹³C-UBT检查属于非侵入性, 因此患儿的接受程度较高. 另外, ¹³C属于稳定性较高的一种核素, 不存在任何放射性污染, 因此不会对患儿造成较大的影响^[12]. 国外研究证实^[13], ¹³C-UBT检查可以实时反应胃的状态, 被认为是监测临床药物根治*H. pylori*的金标准, 具有较高的可靠性. 但是, ¹³C-UBT检测的成本较高, 一般很少多次检查, 本研究仅在疗效评定是进行了应用.

本研究采用以含克拉霉素的PPI三联疗法对PU患儿进行临床治疗, 并通过对比高、低剂量克拉霉素以及含羟氨苄青霉素的PPI三联疗法, 观察各治疗方案在缓解患儿腹痛, 根除*H. pylori*等方面的作用. 首先, 我们对治疗后各组患儿*H. pylori*根除情况进行了比较, 可以发现3组患儿的*H. pylori*根除率均较高, 都超过90%. 通过各组间比较, 发现差异无统计学意义. 说明以PPI为基础的三联疗法, 临床根除*H. pylori*的作用较好, 但小剂量组稍高于大剂量组. 表明*H. pylori*根除率与克拉霉素或羟氨苄青霉素无明显的联系, 但小剂量较大剂量临床效果稍好. 治疗有效率方面, 通过3 mo后的胃镜检查, 可以发现克拉霉素的PPI三联疗法, 其有效率明显高于羟氨苄青霉素. 而对大、小剂量的克拉霉素组进行分析, 发现剂量对治疗有效率无明显的影响, 但小剂量组稍高于大剂量组, 也表明小剂量较大剂量更具优势. 患儿腹痛方面, 研究提示患儿大都处于轻度上腹部疼痛, 3种治疗方案均能在短期内缓解患儿的腹痛, 在治疗后的3、7 d, 患儿腹痛评分呈现明显的下降趋势. 在治疗后3、7 d进行3

组间腹痛评分比较, 差异无统计学意义. 治疗后14 d, 3组所有患儿的腹痛均得到完全缓解, 说明3种治疗方案在缓解PU患儿方面, 均有着较高的疗效. 表明PPI是起到缓解腹痛的主要药物. 不良反应发生率方面, A、B、C组分别为8.0%、20.0%、24.0%, 小剂量组明显低于大剂量组和羟氨苄青霉素组, 差异均有统计学意义. 表明小剂量的克拉霉素PPI三联疗法具有最少的不良反应发生率, 而且对于*H. pylori*的根除率无明显的影响, 另外用药剂量小也减轻了患儿家庭治疗费用负担, 更据临床应用优势. 目前的研究认为^[14,15], 治疗PU患者的理想治疗方案在于能够达到以下3点: (1)*H. pylori*根除率 $\geq 90\%$; (2)服药期间各类不良反应发生较好; (3)治疗简单、时间短. 通过本研究, 可以发现小剂量克拉霉素三联疗法完全能够达到上述三种标准.

总之, 3种治疗方案均有较高的*H. pylori*根除率, 均能较快缓解患儿腹痛. 小剂量克拉霉素治疗有效率较高, 且不良反应率明显低于其他两组, 可以作为儿童PU治疗的首选方案.

4 参考文献

- 1 苏林, 王歆琼, 许春娣. 524例儿童上消化道疾病胃镜检查结果分析. 诊断学理论与实践 2012; 11: 494-497
- 2 李万鹏. 儿童消化性溃疡临床诊治分析. 现代中西医结合杂志 2011; 20: 2549-2550
- 3 Majima Y, Kuroki Y, Hirakawa K, Ichimura K, Haruna S, Suzuki H, Kawauchi H, Takeuchi K, Naito K, Kase Y, Harada T, Moriyama H. Efficacy of combined treatment with S-carboxymethylcysteine (carbocysteine) and clarithromycin in chronic rhinosinusitis patients without nasal polyp or with small nasal polyp. *Auris Nasus Larynx* 2012; 39: 38-47 [PMID: 21636230]
- 4 罗玲玲, 张磊, 许建明, 胡咏梅, 卢春燕, 王志化. 左氧氟沙星三联7 d方案和标准三联10 d方案初次根除幽门螺杆菌的疗效观察. 安徽医科大学学报 2012; 47: 845-848
- 5 黄敬, 龚四堂, 区文玟, 潘瑞芳, 耿岚岚, 黄海, 何婉儿, 陈佩瑜, 刘丽英, 周丽雅. 10日序贯疗法根除儿童幽门螺杆菌感染的临床研究. 中华儿科杂志 2012; 50: 563-567
- 6 刘凤林, 甄丽娜, 赵煜, 夏志伟, 司徒爱明, 张书红. 序贯疗法和标准三联疗法根除儿童幽门螺杆菌的疗效观察. 临床儿科杂志 2011; 29: 925-928
- 7 Sugimoto H, Ito M, Hatano M, Nakanishi Y, Maruyama Y, Yoshizaki T. A case of chronic otitis media caused by *Mycobacterium abscessus*. *Auris Nasus Larynx* 2010; 37: 636-639 [PMID: 20206453 DOI: 10.1016/j.anl.2010.01.010]
- 8 许立德, 房晓祎, 郭继忠, 陈楚虹, 崔霞. 儿童消化系统疾病致再发性腹痛的临床特点. 世界华人消化杂志 2003; 11: 2045-2046
- 9 张庆芳, 沙卫红, 王启仪. 克拉霉素为基础的三联方案根除幽门螺杆菌的疗效研究. 胃肠病学 2012; 17: 480-482
- 10 杨粉婵, 李建文. 泮托拉唑三联短期疗法治疗幽门螺

■应用要点

小剂量克拉霉素治疗有效率较高, 且不良反应率明显低于其他两组, 可以作为儿童PU治疗的首选方案.

■同行评价

本研究对临床医师有一定的参考价值。

- 杆菌阳性消化性溃疡临床分析. 中国药物与临床 2012; 12: 955-956
- 11 王迎昕, 陈锡美, 朱凤尚, 韩英, 王邦茂, 周永宁, 詹丽, 王吉林. 注射用尼扎替丁治疗消化性溃疡出血205例. 世界华人消化杂志 2011; 19: 1963-1967
- 12 张万岱, 陈治水, 危北海. 消化性溃疡的中西医结合治疗方案. 世界华人消化杂志 2004; 12: 2687-2689
- 13 周虹, 吕农华. 幽门螺杆菌与消化性溃疡并出血的研究现状. 世界华人消化杂志 2011; 19: 1063-1066
- 14 Vermot D, Entenza JM, Vouillamoz J, Glauser MP, Moreillon P. Efficacy of clarithromycin versus that of clindamycin for single-dose prophylaxis of experimental streptococcal endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 809-811 [PMID: 8851620]
- 15 张凤玉, 黄晓曦. 序贯疗法治疗幽门螺杆菌阳性消化性溃疡的疗效观察. 中国全科医学 2010; 13: 3813-3814

编辑 黄新珍 电编 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng所有

• 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, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确.