

培菲康联合三联疗法与含铋剂四联疗法在治疗幽门螺旋杆菌阳性消化性溃疡的疗效比较

曾丽妮, 练海燕, 潘美云

背景资料
近年来幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)逐渐产生耐药, *H. pylori*根除率明显下降, 且长期不合理应用抗生素可引起不良反应, 寻找新的治疗药物及方案是目前研究的热点。益生在临床的广泛应用为*H. pylori*感染防治提供了新的思路, 本研究采用培菲康联合标准三联疗法, 探讨益生菌根除*H. pylori*的疗效。

曾丽妮, 练海燕, 潘美云, 广西科技大学附属柳州市人民医院消化内科 广西壮族自治区柳州市 545006
曾丽妮, 主治医师, 主要从事幽门螺旋杆菌的临床研究。
作者贡献分布: 此课题由曾丽妮设计; 研究过程由曾丽妮、练海燕及潘美云操作完成; 数据分析由曾丽妮与练海燕完成; 本文写作由曾丽妮完成。
通讯作者: 曾丽妮, 主治医师, 545006, 广西壮族自治区柳州市文昌路8号, 广西科技大学附属柳州市人民医院消化内科。13794130@qq.com
电话: 0772-2662769
收稿日期: 2014-05-05 修回日期: 2014-05-26
接受日期: 2014-06-02 在线出版日期: 2014-07-28

Efficacy and safety of Bifico combined with triple therapy vs bismuth containing quadruple therapy in treatment of *Helicobacter pylori* positive peptic ulcer

Li-Ni Zeng, Hai-Yan Lian, Mei-Yun Pan

Li-Ni Zeng, Hai-Yan Lian, Mei-Yun Pan, Department of Gastroenterology, the Affiliated Liuzhou Hospital of Guangxi University of Science and Technology, Liuzhou 545006, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China
Correspondence to: Li-Ni Zeng, Attending Physician, Department of Gastroenterology, the Affiliated Liuzhou Hospital of Guangxi University of Science and Technology, 8 Wenchang Road, Liuzhou 545006, the Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. 13794130@qq.com
Received: 2014-05-05 Revised: 2014-05-26
Accepted: 2014-06-02 Published online: 2014-07-28

Abstract

AIM: To compare the efficacy and safety of Bifico combined with triple therapy vs bismuth containing quadruple therapy in the management of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) positive peptic ulcer.

METHODS: One hundred and fifty patients with *H. pylori* positive peptic ulcer were randomly divided into three groups: A, B and C. Group A was treated with rabeprazole, amoxicillin, and clarithromycin, group B was treated with rabeprazole, amoxicillin, clarithromycin, and colloidal bismuth pectin, and group C was treated

with rabeprazole, amoxicillin, clarithromycin, and Bifico. The rate of *H. pylori* eradication, the incidence of adverse reactions and ulcer healing rate were compared between the three groups.

RESULTS: The rate of *H. pylori* eradication in groups B (90%) and C (88%) was significantly higher than that in group A (72%) ($P < 0.05$), but there was no significant difference between groups B and C ($P > 0.05$). The incidence of adverse reactions in groups A (30%) and B (32%) was significantly higher than that in group C (10%) ($P < 0.05$), but there was no significant difference between groups A and B ($P > 0.05$). The ulcer healing rate showed no significant difference among the three groups (group B: 88%; group C: 84%; group A: 78%; $P > 0.05$).

CONCLUSION: Bifico combined with triple therapy is effective in the treatment of *H. pylori* positive peptic ulcer, with less adverse reactions and higher ulcer healing rate.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Bifico; Triple therapy; Quadruple therapy; *Helicobacter pylori*; Peptic ulcer

Zeng LN, Lian HY, Pan MY. Efficacy and safety of Bifico combined with triple therapy vs bismuth containing quadruple therapy in treatment of *Helicobacter pylori* positive peptic ulcer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(21): 3174-3177 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3174.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i21.3174>

摘要

目的: 比较培菲康联合三联疗法和含铋剂四联疗法治疗幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)阳性消化性溃疡的疗效。

方法: 纳入150例*H. pylori*阳性消化性溃疡患者, 随机分为3组, A组给予雷贝拉唑、阿莫西林、克拉霉素治疗; B组给予雷贝拉唑、阿莫

同行评议者
徐灿霞, 教授, 主任医师, 中南大学湘雅三医院消化内科

西林、克拉霉素、胶体果胶铋胶囊治疗; C组给予雷贝拉唑、阿莫西林、克拉霉素、培菲康治疗. 观察各组*H. pylori*根除率、药物不良反应发生率和溃疡愈合率.

结果: *H. pylori*根除率B组(90%)和C组(88%)高于A组(72%), 差异有统计学意义($P<0.05$); B(90%)组高于C组(88%), 但差异无统计学意义($P>0.05$). 不良反应发生率A组(30%)和B组(32%)高于C组(10%), 差异有统计学意义($P<0.05$); B组(32%)高于A组(30%), 但差异无统计学意义($P>0.05$). 溃疡愈合率B组(88%)>C组(84%)>A组(78%), 但差异无统计学意义($P>0.05$).

结论: 培菲康联合三联疗法治疗*H. pylori*阳性消化性溃疡的疗效肯定, 不良反应小, 临床症状缓解显著, 溃疡愈合率高, 值得临床推广.

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 培菲康; 三联疗法; 四联疗法; 幽门螺旋杆菌阳性; 消化性溃疡

核心提示: 本文通过培菲康联合三联疗法与含铋剂四联疗法的比较, 发现培菲康联合三联疗法较含铋剂四联疗法幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*)根除率稍低, 但不良反应明显减少, 临床症状缓解显著, 溃疡愈合率高, 值得临床推广.

曾丽妮, 练海燕, 潘美云. 培菲康联合三联疗法与含铋剂四联疗法在治疗幽门螺旋杆菌阳性消化性溃疡的疗效比较. 世界华人消化杂志 2014; 22(21): 3174-3177 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3174.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i21.3174>

0 引言

消化性溃疡是消化系疾病最常见的疾病之一, 人们发现幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是消化性溃疡的主要病因之一, 根除*H. pylori*可促进溃疡愈合、显著降低降低溃疡复发率和并发症发生率. *H. pylori*的理想根除率应在90%以上^[1], 随着抗生素的广泛使用, 使*H. pylori*逐渐产生耐药, 标准三联疗法根除率明显下降, 目前根除方案推荐含铋剂四联疗法. 但长期不合理应用抗生素可引起不良反应. 近年发现益生菌在提高*H. pylori*根除率及减少药物不良反应方面尤显优势, 本研究通过研究培菲康联合三联疗法及含铋剂四联疗法, 观察各组*H. pylori*根除率、不良反应及溃疡愈合率.

1 材料和方法

1.1 材料 筛选2013-01/2013-12经胃镜确诊的消化性溃疡患者. 入选标准: (1)经胃镜及病理组织学确诊; (2)快速尿素酶试验或¹⁴C尿素呼气试验阳性; (3)排除存在严重心、肝、肾、肺疾病, 恶性肿瘤, 妊娠及哺乳期患者; (4)排除对本研究所用药物过敏者; (5)排除治疗前4 wk使用过质子泵抑制剂、H₂受体抑制剂、抗生素铋剂患者. 根据以上标准纳入患者150例, 随机分为3组, 每组50例, 两组在性别、年龄、临床症状及胃镜下溃疡部位、大小、数目等方面差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性. 雷贝拉唑(10 mg/粒, 珠海润都制药股份有限公司); 阿莫西林(250 mg/粒, 珠海联邦都制药股份有限公司); 克拉霉素(0.5 g/片, 江苏恒瑞医药股份有限公司); 胶体果胶铋胶囊(0.1 g/粒, 浙江得恩德制药有限公司); 培菲康(0.21 g/粒, 上海医药有限公司信谊制药总厂).

1.2 方法

1.2.1 治疗: A组给予雷贝拉唑(10 mg, *bid*)、阿莫西林(1 g, *bid*)、克拉霉素(0.5 g, *bid*)治疗. B组给予雷贝拉唑(10 mg, *bid*)、阿莫西林(1 g, *bid*)、克拉霉素(0.5 g, *bid*)、胶体果胶铋胶囊(0.2 g, *bid*)治疗; C组给予雷贝拉唑(10 mg, *bid*)、阿莫西林(1 g, *bid*)、克拉霉素(0.5 g, *bid*)、培菲康(0.42 g, *tid*)治疗. 疗程10 d. 雷贝拉唑及胶体果胶铋胶囊早、晚餐前半小时服用. 抗生素早、晚餐后即服用. 培菲康与抗生素服用间隔至少2 h.

1.2.2 疗效判断: (1)根除*H. pylori*疗效判定: 疗程结束4 wk后复查¹⁴C尿素呼气试验; (2)随诊记录患者药物不良反应; (3)消化性溃疡治疗效果判定^[2]: 根据卫生部编《新药(西药)临床指导原则》标准判定: 治愈: 溃疡愈合处于瘢痕期(S期), 胃肠道症状消失(上腹疼痛、嗝气、反酸、上腹部烧灼感). 有效: 溃疡愈合面积缩小 $\geq 50\%$ (H期), 胃肠道症状基本缓解. 无效: 溃疡面积缩小 $<50\%$ (A期), 胃肠道症状无改善或加重.

统计学处理 采用SPSS13.0软件分析处理. 计数资料的比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 3组*H. pylori*根除率比较 A组有效率为72%, B组为90%, C组为88%, B组和C组高于A组, 差异有统计学意义($\chi^2 = 5.263$, $P<0.05$; $\chi^2 = 4$, $P<0.05$); B组高于C组, 差异无统计学意义($\chi^2 =$

研发前沿

目前*H. pylori*根除方案推荐含铋剂四联疗法. 但长期不合理应用抗生素可引起不良反应. 近年发现益生菌联合标准三联疗法在提高*H. pylori*根除率及减少药物不良反应方面尤显优势, 益生菌联合标准三联疗法与四联疗法相比较文献报道较少.

相关报道

目前有很多关于标准三联疗法联合益生菌不仅能提高*H. pylori*根除率, 减少抗生素相关不良反应, 提高患者对*H. pylori*根除治疗的依从性的文献报告. 益生菌提高*H. pylori*根除率机制认为可能与预防或减少*H. pylori*在胃黏膜上皮的定植和生长, 抑制*H. pylori*感染后的炎症及免疫反应有关.

创新盘点

近年发现益生菌在提高*H. pylori*根除率及减少药物不良反应方面尤显优势,本研究通过培菲康联合三联疗法及含铋剂四联疗法进行比较两组*H. pylori*根除率、不良反应及溃疡愈合率。

表 1 3组幽门螺旋杆菌根除效果比较

分组	有效(n)	无效(n)	有效率(%)
A组	36	14	72
B组	45	5	90
C组	44	6	88

A组: 雷贝拉唑+阿莫西林+克拉霉素治疗; B组: 雷贝拉唑+阿莫西林+克拉霉素+胶体果胶铋胶囊治疗; C组: 雷贝拉唑+阿莫西林+克拉霉素+培菲康治疗。

表 2 不良反应发生情况

分组	有(n)	无(n)	发生率(%)
A组	15	35	30
B组	16	34	32
C组	5	45	10

A组: 雷贝拉唑+阿莫西林+克拉霉素治疗; B组: 雷贝拉唑+阿莫西林+克拉霉素+胶体果胶铋胶囊治疗; C组: 雷贝拉唑+阿莫西林+克拉霉素+培菲康治疗。

0.1, $P>0.05$)(表1)。

2.2 3组不良反应比较 A组不良反应率为30%, B组为32%, C组为10%。A组和B组高于C组, 差异有统计学意义($\chi^2 = 6.25$, $P<0.05$; $\chi^2 = 7.29$, $P<0.05$); B组高于A组, 差异无统计学意义($\chi^2 = 0.047$, $P>0.05$)(表2)。

2.3 消化性溃疡治疗效果 A组愈合率为78%, B组为88%, C组为84%, B组>C组>A组, 但差异无统计学意义(表3)。

3 讨论

*H. pylori*在胃溃疡的检出率为70%以上, 十二指肠溃疡为90%-100%^[3]。根除*H. pylori*是消化性溃疡公认的治疗方案。目前尚无单一药物可有效根除*H. pylori*, 因此必须联合用药。根除*H. pylori*的经典一线方案为标准三联疗法, 其中阿莫西林和克拉霉素最常用。克拉霉素是目前已知抗生素中对*H. pylori*作用最强的药物之一, 阿莫西林是用于治疗*H. pylori*感染疗效较好的β-内酰胺类药, 其耐药性很少见^[4]。随着抗生素的广泛使用, 人群感染耐药性*H. pylori*菌株的比例逐年增加, 耐药已经成为治疗失败的主要原因, 研究显示标准三联疗法一线根除率下降到80%以下^[5,6]。为了提高*H. pylori*根除率, Masstricht III共识及我国第四次全国*H. pylori*感染处理共识报告^[7]推荐含铋剂的四联疗法为一线疗法。大量抗生素联

表 3 消化性溃疡治疗效果比较

分组	治愈(n)	好转(n)	无效(n)	愈合率(%)
A组	39	11	0	78
B组	44	6	0	88
C组	42	8	0	84

A组: 雷贝拉唑+阿莫西林+克拉霉素治疗; B组: 雷贝拉唑+阿莫西林+克拉霉素+胶体果胶铋胶囊治疗; C组: 雷贝拉唑+阿莫西林+克拉霉素+培菲康治疗。

合应用可导致肠道正常菌群失调, 各种过路菌及耐药菌株定植于肠道; 质子泵抑制剂使得胃pH升高, 使细菌繁殖, 可导致原本几乎无致病菌的上消化道有致病菌繁殖, 并进一步改变肠道菌群。以上原因致肠道微生态环境发生不良变化, 出现腹胀、纳差、腹泻及便秘等消化系症状, 严重的不良反应如抗生素相关性肠炎, 甚至发生伪膜性肠炎。抗生素是治疗*H. pylori*感染的主要药物, 但是否还存在抗生素以外的其他药物可以抑制*H. pylori*, 近年来随着微生态医学的兴起, 益生菌在临床的广泛应用也为*H. pylori*感染防治提供了新的思路。

益生菌是指给予一定数量的、能够对宿主健康产生有益作用的一类活的微生物^[8], 如嗜酸乳杆菌、双歧杆菌和粪链球菌等。益生菌不仅能提高*H. pylori*根除率, 亦可改善胃肠道微生态环境、减少抗生素相关不良反应, 提高患者对*H. pylori*根除治疗的依从性。Song等^[9]在对*H. pylori*阳性患者分别给予三联疗法和三联疗法加用布拉酵母菌, 结果*H. pylori*根除率分别为71.6%、80.0%, 差异有统计学意义($P<0.05$), 且三联疗法加用布拉酵母菌不良反应的发生率明显降低。Bekar等^[10]将*H. pylori*感染患者随机分为2组, 在三联疗法基础上加用含益生菌的酸奶和安慰剂, 菌组和安慰剂组的根除率分别为78.2%和50%, 差异有统计学意义($P<0.05$), 张丽艳等^[11]研究发现, 加用益生菌组对*H. pylori*的根除率明显高于标准三联疗法组(78.6% vs 63.2%, $P<0.05$), 溃疡痊愈率差异虽无统计学意义, 但症状改善率高于标准三联疗法组(85.5% vs 68.9%, $P<0.05$), 不良反应发生率低于标准三联疗法组(4.3.9% vs 20.8%, $P<0.05$)。益生菌提高*H. pylori*根除率机制认为可能与预防或减少*H. pylori*在胃黏膜上皮的定植和生长, 抑制*H. pylori*感染后的炎症及免疫反应有关^[12]。

培菲康含有双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、肠球

应用要点

*H. pylori*是消化性溃疡的主要病因, 通过提高*H. pylori*根除率、减少药物不良反应, 减少抗生素的耐药及患者痛苦。对全国的临床医师在根除*H. pylori*治疗的方案选择具有重要参考价值。

菌三联活菌。嗜酸乳杆菌菌株对于 *H. pylori* 有明显的抑制作用, 双歧杆菌够缓解 *H. pylori* 对于胃黏膜的损伤, 肠球菌够破坏 *H. pylori* 的细胞膜结构, 使胞内物质溢出, 从而杀 *H. pylori*^[13]。周以武等^[14]和徐法贞等^[15]研究提示培菲康能提高 *H. pylori* 的根除率及减少药物不良反应。与相关结果研究一致, 本实验研究用培菲康联合标准三联疗法, 发现 *H. pylori* 根除率较标准三联疗法明显提高, 差异有统计学意义; 略低于含铋剂四联疗法, 但差异无统计学意义。但培菲康联合三联疗法组药物不良反应发生率少, 明显低于标准三联疗法和含铋剂四联疗法。菲康联合标准三联疗法组的溃疡愈合率略低于含铋剂四联疗法, 但差异无统计学意义。由此可见, 培菲康联合三联疗法较含铋剂四联疗法 *H. pylori* 根除率稍低, 但不良反应明显减少, 临床症状缓解显著, 溃疡愈合率高, 值得临床上推广。

4 参考文献

- 1 Rimbara E, Fischbach LA, Graham DY. Optimal therapy for *Helicobacter pylori* infections. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 8: 79-88 [PMID: 21293508 DOI: 10.1038/nrgastro.2010.210]
- 2 叶浩波. 雷贝拉唑三联疗法治疗幽门螺杆菌阳性消化性溃疡疗效观察. *安徽医药* 2011; 15: 227-228
- 3 萧树东, 许国铭. *中华胃肠病学*. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 353
- 4 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组, 全国幽门螺杆菌科研协作组, 成虹, 胡伏莲, 谢勇, 胡品津, 王吉耀, 吕农华, 张建新, 张桂英, 周曾芬, 吴克利, 张玲霞, 彭孝伟, 戴宁, 唐国都, 姜葵, 李岩, 侯晓华, 白文元, 王明春, 叶红军, 刘玉兰, 许乐. 中国幽门螺杆菌耐药状况以及耐药对治疗的影响 - 全国多中心临床研究. *胃肠病学* 2007; 12: 525-530
- 5 Graham DY, Lu H, Yamaoka Y. A report card to grade *Helicobacter pylori* therapy. *Helicobacter* 2007; 12: 275-278 [PMID: 17669098]
- 6 Malfertheiner P, Bazzoli F, Delchier JC, Celiński K, Giguère M, Rivière M, Mégraud F. *Helicobacter pylori* eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple therapy: a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet* 2011; 377: 905-913 [PMID: 21345487 DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60020-2]
- 7 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组, 全国幽门螺杆菌研究协作组, 刘文忠, 谢勇, 成虹, 吕农华, 胡伏莲, 张万岱, 周丽雅, 陈烨, 曾志荣, 王崇文, 萧树东, 潘国忠, 胡品津. 第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告. *中华内科杂志* 2012; 51: 832-837
- 8 Schrezenmeier J, de Vrese M. Probiotics, prebiotics, and synbiotics--approaching a definition. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 361S-364S [PMID: 11157342]
- 9 Song MJ, Park DI, Park JH, Kim HJ, Cho YK, Sohn CI, Jeon WK, Kim BI. The effect of probiotics and mucoprotective agents on PPI-based triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 2010; 15: 206-213 [PMID: 20557362 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2010.00751.x]
- 10 Bekar O, Yilmaz Y, Gulten M. Kefir improves the efficacy and tolerability of triple therapy in eradicating *Helicobacter pylori*. *J Med Food* 2011; 14: 344-347 [PMID: 21186984]
- 11 张丽艳, 吴战军, 裴长安, 翟真真. 标准三联疗法和加用益生菌对幽门螺杆菌感染的疗效比较. *中华消化杂志* 2013; 33: 770-772
- 12 葛荣妮. 益生菌治疗幽门螺杆菌感染的研究进展. *胃肠病学* 2012; 17: 686-688
- 13 胡可伟, 张振玉. 益生菌在防治幽门螺杆菌中的作用. *临床荟萃* 2012; 27: 86-88
- 14 周以武, 江漪, 华琦. 培菲康联合三联疗法治疗幽门螺杆菌感染的疗效. *实用临床医学* 2011; 12: 39-40
- 15 徐法贞, 李桂芹, 盛红霞, 周爱军. 培菲康联合三联疗法根除幽门螺杆菌疗效观察. *现代消化及介入诊疗* 2013; 18: 248-249

同行评价
本文立题有一定的新意, 科学性较好, 研究结果有一定的创新性对临床工作有一定的指导意义。

编辑 郭鹏 电编 闫晋利

