

改良序贯疗法补救治疗幽门螺旋杆菌感染的临床疗效

曾丽妮, 练海燕, 王文卿

背景资料

随着幽门螺旋杆菌 (*Helicobacter pylori*, *H. pylori*) 逐渐耐药导致根除率下降, 如初次治疗失败, 如何选择二线治疗方案是目前该领域的难题, 序贯疗法在根除 *H. pylori* 治疗中的疗效在学术界存在争议, 本研究的目的为对比初治失败后铋剂四联及改良序贯疗法补救治疗幽门螺旋杆菌感染的效果差异。

曾丽妮, 练海燕, 王文卿, 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、练海燕及王文卿操作完成; 数据分析由曾丽妮与王文卿完成; 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

收稿日期: 2015-10-29
 修回日期: 2015-11-25
 接受日期: 2015-11-30
 在线出版日期: 2015-12-28

Clinical efficacy of modified sequential therapy in rescue therapy of *Helicobacter pylori* infection

Li-Ni Zeng, Hai-Yan Lian, Wen-Qing Wang

Li-Ni Zeng, Hai-Yan Lian, Wen-Qing Wang, 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: 2015-10-29
 Revised: 2015-11-25
 Accepted: 2015-11-30
 Published online: 2015-12-28

同行评议者

蒋小华, 副教授, 副主任医师, 同济大学附属东方医院胃肠外科

Abstract

AIM: To compare the efficacy of bismuth-based quadruple therapy, 10-day improved

sequential therapy, and 14-day improved sequential therapy in rescue therapy of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection.

METHODS: One hundred and ninety-five patients with chronic gastritis or peptic ulcer who failed first-line eradication of *H. pylori* were randomly divided into a bismuth-based quadruple therapy (group A), a 10-day improved sequential therapy group (group B), and a 14-day improved sequential therapy group (group C), with 65 cases in each group. Group A was given rabeprazole, amoxicillin, levofloxacin, and colloidal bismuth pectin capsules. Group B was given rabeprazole and amoxicillin for the first 5 days, and then rabeprazole, levofloxacin, and furazolidone for another 5 days. Group C was given rabeprazole and amoxicillin for the first 7 days, and then rabeprazole, levofloxacin and furazolidone for another 7 days. At 4 weeks after the end of the treatment, all patients underwent the ¹⁴C-urea breath test. Adverse drug reactions were recorded in the three groups.

RESULTS: The eradication rates were significantly higher in groups B and C than in group A (95.4%, 89.2% vs 75.4%, $\chi^2 = 0.039$, 0.001, $P < 0.05$ for both), and in group B than in group C ($\chi^2 = 0.188$, $P > 0.05$). There was no significant difference in drug reactions among the three groups ($\chi^2 = 0.84, 0.85, 0.70$, $P > 0.05$).

CONCLUSION: Modified sequential therapy is more effective and associated with fewer adverse reactions in the rescue treatment of *H. pylori* infection than bismuth-based quadruple therapy. The 14-day modified sequential

therapy is a preferred option.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: *Helicobacter pylori* infection; Bismuth-based quadruple; Sequential therapy; Rescue therapy

Zeng LN, Lian HY, Wang WQ. Clinical efficacy of modified sequential therapy in rescue therapy of *Helicobacter pylori* infection. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(36): 5894-5897 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5894.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i36.5894>

摘要

目的: 比较铋剂四联组、10 d改良序贯组、14 d改良序贯组补救根除幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染的效果差异。

方法: 将首次铋剂四联疗法根除*H. pylori*失败的195例慢性胃炎、消化性溃疡患者, 随机分为铋剂四联组、10 d改良序贯组、14 d改良序贯组, 每组65例。A组(铋剂四联组)给予雷贝拉唑、阿莫西林、左氧氟沙星、胶体果胶铋; B组(10 d改良序贯组)前5 d予雷贝拉唑、阿莫西林, 后5 d予雷贝拉唑、左氧氟沙星、呋喃唑酮; C组(14 d改良序贯组)前7 d予雷贝拉唑、阿莫西林, 后7 d予雷贝拉唑、左氧氟沙星、呋喃唑酮。所有患者在疗程结束停药4 wk后行¹⁴C尿素呼气试验, 记录3组患者药物不良反应。

结果: A、B、C组根除率分别为75.4%、89.2%、95.4%, 同A组相比, B组根除率($\chi^2 = 0.039$, $P < 0.05$)和C组根除率($\chi^2 = 0.001$, $P < 0.05$)明显提高, 差异有统计学意义。B组高于C组, 差异无统计学意义($\chi^2 = 0.188$, $P > 0.05$)。A组不良反应率为27.7%、B组不良反应率26.2%、C组不良反应率29.2%, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。

结论: 对于*H. pylori*补救治疗, 改良序贯疗法疗效更好, 且不良反应低, 推荐14 d改良序贯疗法作为首选方案之一。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 幽门螺旋杆菌感染; 铋剂四联; 序贯疗法; 补救治疗

核心提示: 近年来序贯疗法引起了国内外学者

的关注, 改良序贯疗法取得较好的疗效, 本研究采用改良序贯疗法补救根除幽门螺旋杆菌较铋剂四联具有更好的根除率, 且不良反应低, 具有重要的临床意义。

曾丽妮, 练海燕, 王文卿. 改良序贯疗法补救治疗幽门螺旋杆菌感染的临床疗效. *世界华人消化杂志* 2015; 23(36): 5894-5897 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5894.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i36.5894>

0 引言

幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)与慢性胃炎、消化性溃疡、胃黏膜相关淋巴组织(mucosa-associated lymphoid tissue, MALT)淋巴瘤和胃癌的发病密切相关^[1]。根除*H. pylori*对治愈消化性溃疡, 预防溃疡复发, 缓解胃炎症状, 预防癌变有重要意义。目前推荐铋剂+质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPI)+2种抗菌标准四联方案为一线方案, 根除率高于以往的经典三联方案。但随着病菌耐药性增加、患者依从性差, 仍有约10%-20%的患者经首次*H. pylori*感染患者未能得到有效根治^[2]。序贯疗法在根除*H. pylori*治疗中的疗效在学术界存在争议, 本研究的目的为对比标准四联疗法初治失败后铋剂四联及改良序贯疗法补救治疗*H. pylori*感染的效果差异。

1 材料和方法

1.1 材料 筛选2014-01/2015-06柳州市人民医院因胃肠道症状行胃镜检查的患者, 胃内疾病诊断明确(门诊内镜确诊的慢性胃炎、消化性溃疡患者), 尿素酶试验和病理检查均为*H. pylori*阳性。随即进行根治*H. pylori*治疗(雷贝拉唑+阿莫西林+克拉霉素+胶体果胶铋, 疗程14 d), 治疗停药4 wk后行¹⁴C呼气试验检测为阳性的患者入选。排除标准: (1)疑有恶变者; (2)存在严重心、肝、肾、肺疾病, 恶性肿瘤, 妊娠及哺乳期患者; (3)有关药物过敏史者; (4)孕妇、哺乳期妇女及严重精神类疾病患者; (5)治疗前4 wk内使用过PPI、H₂受体抑制剂、抗生素、益生菌、铋剂患者。根据以上标准纳入患者195例, 随机分为3组, 每组65例, 3组在性别、年龄、所患疾病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); 胶体果胶

■ 研究前沿

目前我国*H. pylori*补救治疗方案推荐铋剂四联方案, 近年国内外针对序贯疗法的临床研究时有报道, 但改良序贯疗法补救治疗*H. pylori*感染文献报道较少。

■ 相关报道

有研究发现序贯疗法根除率高于传统三联疗法, 近年来出现了许多有关改良序贯疗法的研究: 如用左氧氟沙星替代克拉霉素或将疗程延长至14 d均取得较好的疗效。

■ 创新盘点

序贯疗法在根除 *H. pylori* 治疗中的疗效在学术界存在争议, 本研究发现改良序贯疗法补救根除 *H. pylori* 高于铋剂四联方案, 改良序贯疗法延长疗程至14 d, 根除率提高约5%, 提示14 d改良序贯疗法在补救治疗幽门螺旋杆菌感染可作为首选方案之一。

表 1 3组 *H. pylori* 根除效果与不良反应比较

分组	根除效果			不良反应		
	有效	无效	有效率(%)	有	无	发生率(%)
A组	49	16	75.4	18	47	27.7
B组	58	7	89.2	17	48	26.2
C组	62	3	95.4	19	46	29.2

H. pylori: 幽门螺杆菌。

铋剂(0.1 g/粒, 浙江得恩德制药有限公司); 左氧氟沙星片(0.2 g, 海南海力制药有限公司); 呋喃唑酮(0.1 g, 上海玉瑞生物科技药业有限公司)。本研究治疗前告知受试者参加研究可能的不良反应、风险并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗: A组(铋剂四联组): 雷贝拉唑(10 mg, *bid*)、阿莫西林(1 g, *bid*)、左氧氟沙星片(0.2 g, *bid*)、胶体果胶铋(0.2 g, *bid*)治疗; B组(10 d改良序贯组)前5 d予雷贝拉唑(10 mg, *bid*)、阿莫西林(1 g, *bid*), 后5 d予雷贝拉唑(10 mg, *bid*)、左氧氟沙星片(0.2 g, *bid*)、呋喃唑酮(0.1 g, *bid*); C组(14 d改良序贯组)前7 d予雷贝拉唑(10 mg, *bid*)、阿莫西林(1 g, *bid*), 后7 d予雷贝拉唑(10 mg, *bid*)、左氧氟沙星片(0.2 g, *bid*)、呋喃唑酮(0.1 g, *bid*)。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。

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。

统计学处理 采用SPSS19.0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* 根除效果比较 A组(铋剂四联组)、B组(10 d改良序贯组)、C组(14 d改良序贯组)根除率分别为75.4%、89.2%、95.4%, B组和C组显著高于A组, 差异有统计学意义($\chi^2 = 0.039, P < 0.05$; $\chi^2 = 0.001, P < 0.05$); B组高于C组, 但差异无统计学意义($\chi^2 = 0.188, P > 0.05$)(表1)。

2.2 3组不良反应发生情况 A组(铋剂四联组)不良反应率为27.7%、B组(10 d改良序贯组)不良反应率26.2%、C组(14 d改良序贯组)不良反应率29.2%, 差异无统计学意义($P > 0.05$)(表1)。

3 讨论

随着 *H. pylori* 耐药率上升, 标准三联疗法的根除率已低于80%^[3]。为提高根除率, Maastricht IV共识^[4]和第四次全国 *H. pylori* 感染处理共识^[5]推荐铋剂四联疗法为一线疗法, 疗程10 d或14 d。抗菌药物组成方案有4种: (1)阿莫西林+克拉霉素; (2)阿莫西林+左氧氟沙星; (3)阿莫西林+呋喃唑酮; (4)四环素+甲硝唑或呋喃唑酮。*H. pylori* 初治失败的原因是抗生素耐药, 更换敏感抗生素配伍进行根除治疗是解决治疗失败的关键。如初次治疗失败, 可在剩余的方案中再选择1种方案进行补救治疗^[5]。

序贯疗法是意大利De Francesco等^[6]发现的根除 *H. pylori* 的方案, 序贯疗法由前5 d二联疗法(PPI+阿莫西林)和后5 d三联疗法(PPI+甲硝唑+克拉霉素)组成。Maastricht IV共识意见明确提出: 在克拉霉素耐药地区, 可考虑序贯方案作为可供选择的一线方案^[7]。近年来序贯疗法引起了国内外学者的关注, 有研究发现序贯疗法根除率高于传统三联疗法^[8-10]。我国一项Meta分析^[11]的结果显示: 序贯疗法根除 *H. pylori* 的疗效优于三联疗法(ITT: 86.91% vs 73.47%; PP: 89.85%和77.32%), 差异有统计学意义。我国另一项Meta分析^[12]显示序贯疗法和铋剂四联疗法的 *H. pylori* 根除率为 (ITT: 88.4% vs 88.0%, $P = 0.69$); 差异无统计学意义; 不良反应发生率为12.2% vs 9.2%, $P = 0.8$, 差异也无统计学意义, 提示序贯疗法与铋剂四联疗法疗效相当。但我国一项多中心随机对照研究也显示, 经典序贯疗法和标准三联疗法相比, 无明显优势(ITT: 72.1% vs 66.4%; PP: 76.5% vs 72.7%)^[13]。可能与我国 *H. pylori* 菌株对甲硝唑和克拉霉素的耐药率均较高有关^[14]。

近年来出现了许多有关改良序贯疗法的研究: 如用左氧氟沙星替代克拉霉素(根除率: ITT: 65/75、86.6%; PP: 65/72、90.2%)^[15], 将疗

■ 应用要点

在 *H. pylori* 耐药背景下, 10%-20%的患者经首次 *H. pylori* 感染患者未能得到有效根治, 本研究发现14 d改良序贯疗法补救治疗 *H. pylori* 取得较好的疗效, 对全国的临床医师在补救 *H. pylori* 治疗的方案选择具有重要参考价值。

程延长至14 d(根除率: ITT: 113/123、91.9%; PP: 108/115、93.9%), 改良序贯疗法取得较好的疗效^[16]。序贯疗法在根除*H. pylori*补救治疗中的疗效在学术界少见报道, 本研究在标准四联疗法初治失败后分别用铋剂四联及改良序贯疗法补救治疗*H. pylori*感染发现10 d改良序贯疗法、14 d改良序贯疗法*H. pylori*根除率明显高于铋剂四联疗法, 差异有统计学意义; 10 d改良序贯疗法、14 d改良序贯疗法差异无统计学意义。3组疗法不良反应差异无统计学意义。改良序贯疗法提高*H. pylori*根除率的机制可能为: (1)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。另一方面, 阿莫西林能够破坏细菌细胞壁, 从而增加其他抗生素药物的疗效^[17]; (2)用左氧氟沙星、呋喃唑酮代替了耐药率较高的克拉霉素、甲硝唑; (3)三种抗生素联合应用, 不仅能够强强联合抑制*H. pylori*, 而且又能减少*H. pylori*的耐药机会。10 d及14 d改良序贯疗法均有较高的*H. pylori*根除率, 改良序贯疗法延长疗程至14 d, 根除率提高约5%, 提示延长疗程可在一定程度上提高疗效, 且药物不良反应无明显增加。

总之, 提示14 d改良序贯疗法在补救治疗*H. pylori*感染可作为首选方案之一。但基于本组样本量小, 结果可能有所偏差, 其结论尚有待更多的相关研究进行验证。

4 参考文献

- 1 Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 1175-1186 [PMID: 12374879]
- 2 华影, 董卫国, 吕晓光. 幽门螺旋杆菌阳性患者首次根除治疗失败后二线治疗方案的循证医学证据. *中国循证医学杂志* 2011; 11: 473-476
- 3 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]
- 4 Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, Gensini GF, Gisbert JP, Graham DY, Rokkas T, El-Omar EM, Kuipers EJ. Management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* 2012; 61: 646-664 [PMID: 22491499 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302084]
- 5 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
- 6 De Francesco V, Zullo A, Hassan C, Faleo D, Ierardi E, Panella C, Morini S. Two new treatment regimens for *Helicobacter pylori* eradication: a randomised study. *Dig Liver Dis* 2001; 33: 676-679 [PMID: 11785713 DOI: 10.1016/S1590-8658(01)80044-X]
- 7 刘文忠, 萧树东. 幽门螺杆菌治疗进展—兼国际新共识解读. *医学与哲学* 2012; 33: 7-9
- 8 Chuah SK, Tsay FW, Hsu PI, Wu DC. A new look at anti-*Helicobacter pylori* therapy. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 3971-3975 [PMID: 22046084 DOI: 10.3748/wjg.v17.i35.3971]
- 9 Gatta L, Vakili N, Leandro G, Di Mario F, Vaira D. Sequential therapy or triple therapy for *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials in adults and children. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 3069-3079; quiz 1080 [PMID: 19844205 DOI: 10.1038/ajg.2009.555]
- 10 Tsay FW, Tseng HH, Hsu PI, Wang KM, Lee CC, Chang SN, Wang HM, Yu HC, Chen WC, Peng NJ, Lai KH, Wu DC. Sequential therapy achieves a higher eradication rate than standard triple therapy in Taiwan. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 498-503 [PMID: 21871025 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06885.x]
- 11 林梦娟, 余保平. 亚洲人群中序贯疗法与三联疗法根除幽门螺旋杆菌临床疗效的Meta分析. *胃肠病学和肝病杂志* 2014; 23: 734-744
- 12 张文渊, 刘锐锋, 李运景, 孙晶晶. 序贯疗法和铋剂四联疗法治疗中国患者幽门螺杆菌感染的Meta分析. *中国生化药物杂志* 2014; 34: 121-126
- 13 Zhou L, Zhang J, Chen M, Hou X, Li Z, Song Z, He L, Lin S. A comparative study of sequential therapy and standard triple therapy for *Helicobacter pylori* infection: a randomized multicenter trial. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 535-541 [PMID: 24642580 DOI: 10.1038/ajg.2014.26]
- 14 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, 张建中, 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: 121-126
- 15 Polat Z, Kadayifci A, Kantarcioglu M, Ozcan A, Emer O, Uygun A. Comparison of levofloxacin-containing sequential and standard triple therapies for the eradication of *Helicobacter pylori*. *Eur J Intern Med* 2012; 23: 165-168 [PMID: 22284248 DOI: 10.1016/j.ejim.2011.02.011]
- 16 Hsu PI, Wu DC, Wu JY, Graham DY. Is there a benefit to extending the duration of *Helicobacter pylori* sequential therapy to 14 days? *Helicobacter* 2011; 16: 146-152 [PMID: 21435093 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2011.00829.x]
- 17 方辉, 李学良, 施瑞华. 四联疗法与序贯疗法在幽门螺杆菌根除补救治疗中的疗效比较. *临床消化病杂志* 2015; 27: 40-42

同行评价

本文立意有一定的新意, 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: 于明茜 电编: 闫晋利

