

潘妥洛克联合呋喃唑酮治疗幽门螺杆菌的效果

徐 娴, 张振玉, 孙为豪

□背景资料

含质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)的标准三联幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)根除方案耐药率不断上升, 其中阿莫西林和克拉霉素等抗生素的耐药导致 *H. pylori* 根除率下降。

徐娴, 张振玉, 南京医科大学附属南京医院消化科 江苏省南京市 210006

孙为豪, 南京医科大学附属江苏省人民医院老年消化科 江苏省南京市 210029

徐娴, 副主任医师, 主要从事消化系统疾病的诊治研究。

作者贡献分布: 此课题为徐娴主要贡献; 张振玉与徐娴共同设计; 研究过程在孙为豪指导下由徐娴操作完成; 数据分析由徐娴完成; 本论文写作由徐娴完成。

通讯作者: 孙为豪, 教授, 主任医师, 210029, 江苏省南京市广州路300号, 南京医科大学附属江苏省人民医院老年消化科。davidlichuanhong@yahoo.com.cn

电话: 025-52271260

收稿日期: 2014-12-04 修回日期: 2014-12-24

接受日期: 2014-12-31 在线出版日期: 2015-02-18

Effects of pantoprazole combined with furazolidone in *Helicobacter pylori* eradication therapy

Xian Xu, Zhen-Yu Zhang, Wei-Hao Sun

Xian Xu, Zhen-Yu Zhang, Department of Gastroenterology, Nanjing Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing 210006, Jiangsu Province, China

Wei-Hao Sun, Department of Geriatrics Gastroenterology, the Affiliated People's Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Wei-Hao Sun, Professor, Chief Physician, Department of Geriatrics Gastroenterology, the Affiliated People's Hospital of Nanjing Medical University, 300 Guangzhou Road, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. davidlichuanhong@yahoo.com.cn

Received: 2014-12-04 Revised: 2014-12-24

Accepted: 2014-12-31 Published online: 2015-02-18

Abstract

AIM: To evaluate the effects of pantoprazole combined with furazolidone in *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) eradication therapy.

METHODS: Four hundred and eighty enrolled patients with *H. pylori* infection were randomly

divided into four groups: A, B, C and D. Group A received pantoprazole + amoxicillin + furazolidone for 7 d, and group B received the same triple therapy for 10 d. Group C received pantoprazole + amoxicillin + furazolidone + bismuth pectin for 7 d, and group D received the same quadruple therapy for 10 d. Intention-to-treat (ITT) and per protocol (PP) analyses were used to compare the eradication rates among these groups.

RESULTS: *H. pylori* eradication rate was 71.2% in group A and 80.9% in group B, and there was a significant difference between the two groups ($P > 0.05$). *H. pylori* eradication rate was 83.1% in group C and 85.3% in group D, and there was no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). The *H. pylori* eradication rate in group D was the highest among the four groups, and there was a significant difference between groups A and D ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Furazolidone-based quadruple therapy can effectively improve the *H. pylori* eradication rate. The therapy can be recommended as first-line choice for *H. pylori* eradication in developing countries.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: *Helicobacter pylori*; Pantoprazole; Furazolidone; Quadruple therapy

Xu X, Zhang ZY, Sun WH. Effects of pantoprazole combined with furazolidone in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(5): 866-870 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/866.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i5.866>

□同行评议者

周力, 主任医师, 贵阳医学院附属医院消化内科

摘要

目的: 评估潘妥洛克联合呋喃唑酮在幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)根治治疗中的作用。

方法: 480例*H. pylori*阳性患者随机分为4组, 分别为三联疗法(潘妥洛克+阿莫西林+呋喃唑酮)7 d组(A组)、10 d组(B组), 四联疗法(潘妥洛克+阿莫西林+呋喃唑酮+果胶铋)7 d组(C组)、10 d组(D组)。根据意向性治疗分析(intention-to-treat, ITT)和试验方案(per protocol, PP)进行分析, 采用治疗方案的成本-效果(cost-effectiveness, C-E)分析, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结果: A组及B组的*H. pylori*根除率分别为71.2%及80.9%, 组间比较无统计学意义($P > 0.05$)。C组及D组的*H. pylori*根除率分别为83.1%及85.3%, 组间比较差异无统计学意义, 所有4组中D组根除率85.3%, 最高, 与A组相比有差异有统计学意义($P < 0.05$)。

结论: 潘妥洛克联合呋喃唑酮可有效提高*H. pylori*的根除率, 在发展中国家可作为一线方案推荐使用。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 幽门螺杆菌; 潘妥洛克; 呋喃唑酮; 四联疗法

核心提示: 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是多种消化系统疾病发生的主要致病因子。质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)是*H. pylori*根除治疗中的关键药物。*H. pylori*根除率与PPI抑酸的程度密切相关。

徐娴, 张振玉, 孙为豪. 潘妥洛克联合呋喃唑酮治疗幽门螺杆菌的效果. 世界华人消化杂志 2015; 23(5): 866-870 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/866.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i5.866>

0 引言

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)与胃炎、消化性溃疡、胃淋巴瘤以及胃癌的关系密切^[1,2]。世界卫生组织在1994年将*H. pylori*定为I类致癌因子。据报道, 全球自然人群感染率在50%以上, 而我国大约56.22%^[3]。根据2012年Maastricht IV共识推荐以质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)联合两种抗生素

的标准的三联疗法作为一线根治方法, 然而由于药物不良反应、细菌耐药率以及患者抗生素的不恰当使用等原因, 标准三联疗法的*H. pylori*根除率逐年下降。基于此, 我们采用以潘妥洛克联合呋喃唑酮为主的三联疗法、四联疗法分别进行标准7 d、10 d疗法进行*H. pylori*的根治, 探讨其根除率、不良反应及治疗方案的成本-效果(cost-effectiveness, C-E)分析。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2012-02/2014-09南京医科大学附属南京医院消化科门诊就诊患者, 行电子胃镜时快速尿素酶(rapid urease test, RUT)试验、¹³C呼吸试验(urea breath test, UBT)以及*H. pylori*血清抗体检测明确为*H. pylori*现症感染。入选标准: (1)患者疾病谱为Maastricht IV共识强烈推荐根治者, 包括消化性溃疡、慢性萎缩性胃炎; (2)功能性消化不良者; (3)年龄>18岁, <70岁; (4)患者均为首次接受*H. pylori*的根治治疗; (5)所有入选患者均知情同意并积极配合。排除标准: (1)入选者近1 mo内有服用PPI、H₂受体抑制剂(H₂RA)、抗生素及铋制剂等可能影响*H. pylori*检测结果的患者; (2)有免疫系统疾病及严重血液系统疾病患者; (3)排除严重肝肾功能不全的患者; (4)反流性食管炎; (5)妊娠及哺乳期妇女; (6)有药物过敏史者; (7)患者不能正确表达自己的主诉, 如精神病、严重神经官能症或不能配合治疗者。入选患者共480例, 其中男性283例, 女性197例, 平均年龄56.7岁(18-70岁)。按照随机区组设计进行随机分组, 按病例入选先后顺序分配随机号, 分为7 d方案及10 d方案, 包括标准三联组7 d(A组)、10 d(B组)及四联组7 d(C组)及四联组10 d(D组)。本研究经南京医科大学附属南京医院伦理委员会同意, 所有患者均在入组时签署知情同意并留有随访电话, 提供服药注意事项手册。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 三联7 d组疗法采用潘妥洛克(40 mg)+阿莫西林(1000 mg)+呋喃唑酮(100 mg), 2次/d, 治疗周期7 d; 三联10 d组为相同方案使用10 d。四联7 d组、10 d组疗法在上述方案基础上加用果胶铋(200 mg, 2次/d)治疗周期分别为7 d及10 d。疗程结束后停用一切PPI及抗生素等可能影响结果的药物, 4 wk后清晨空腹行¹³C-UBT。阴性者为根除成功, 阳性者为根除失

□研发前沿
含PPI的标准三联*H. pylori*根除方案耐药率不断上升, 根据中国井冈山共识和欧洲Maastricht IV推荐将四联方案用于一线治疗,*H. pylori*的耐药仍然是目前面临的棘手临床问题。

■创新亮点

本文通过分组比较潘妥洛克联合呋喃唑酮可有效提高*H. pylori*的根除率, 将呋喃唑酮老药新用, 降低治疗费用, 减少临床不良反应, 值得临床推广使用。

表 1 入组患者基本情况 (n = 120)

分组	消化性溃疡	萎缩性胃炎	功能性消化不良
A组	51	38	31
B组	46	38	36
C组	38	43	39
D组	46	38	36

A组: 三联7 d; B组: 三联10 d; C组: 四联7 d; D组: 四联10 d.

表 2 4组患者*H. pylori*的根除率的比较

分组	n	<i>H. pylori</i> 根除例数(n)	根除率(%)
A组	111	79	71.20
B组	110	89	80.90
C组	106	88	83.10
D组	109	93	85.30

A组: 三联7 d; B组: 三联10 d; C组: 四联7 d; D组: 四联10 d. *H. pylori*: 幽门螺杆菌.

败, 根据Maastricht IV共识行补救治疗.

1.2.2 主要观察指标: 患者服药后第1周及第2周进行电话随访, 如有不适门诊复诊, 记录不良反应, 观察不良反应发生率, 停药4 wk后空腹门诊行¹³C-UBT, 观察*H. pylori*的根除率以及药物经济学分析. 采用治疗方案的C-E分析, 其中C为各组药品总费用, E为根除率. 按照胃肠道三级疗效评估标准^[4], 记录症状缓解及不良反应发生情况.

统计学处理 采用SPSS19.0统计软件进行分析, 入组患者基本信息比较采用*t*检验, 患者的*H. pylori*的根除率均根据意向性治疗分析(intention-to-treat, ITT)和试验方案(per protocol, PP)进行分析, *H. pylori*的根除率及不良反应发生率采用 χ^2 检验, 当样本量<40时, 采用Fisher确切概率法. $P<0.05$ 为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 患者一般情况 三联疗法7 d组(A组)入选患者120例, 其中男性78例, 女性42例, 年龄19-70岁, 平均年龄48岁±12.5岁; 三联疗法10 d组(B组)入选患者120例, 其中男性59例, 女性61例, 年龄23-68岁, 平均年龄46岁±16.3岁; 四联疗法7 d组(C组)入选患者120例, 其中男性70例, 女性50例, 年龄21-70岁, 平均年龄44岁±13.4

表 3 4组患者症状缓解情况比较

分组	n	显效例数	有效(n)	总有效率(%)
A组	111	56	33	80.18
B组	110	69	41	84.55
C组	106	54	37	85.84
D组	109	56	41	88.98

A组: 三联7 d; B组: 三联10 d; C组: 四联7 d; D组: 四联10 d.

岁; 四联疗法10 d组(D组)入选患者120例, 其中男性76例, 女性44例, 年龄23-65岁, 平均年龄42岁±16.1岁. 4组患者的一般情况包括性别、饮酒及吸烟情况组间比较差异无统计学意义(χ^2 分别为7.53, 6.26, 6.55; 均 $P>0.05$)(表1).

2.2 入组情况 A组入选患者120例, 根除79例, 失访6例, 2例未按规定服药, 1例出现不良反应停药. B组入选患者120例, 根除89例, 失访8例, 2例出现不良反应停药. C组入选患者120例, 根除88例, 失访9例, 3例未按规定服药, 2例出现不良反应停药. D组入选患者120例, 根除93例, 失访7例, 2例未按规定服药, 2例因不良反应停药.

2.3 *H. pylori*的根除率及症状缓解情况 A组、B组*H. pylori*的根除率PP分析分别为71.20%(79/111)、80.90%(89/110), 组间比较差异无统计学意义($\chi^2 = 2.87, P>0.05$), A组、B组ITT分别为65.80%(79/120)、74.20%(89/120), 组间比较差异无统计学意义($\chi^2 = 1.984, P>0.05$); C组、D组*H. pylori*的根除率PP分析分别为83.10%(88/106)、85.30%(93/109), 组间比较差异无统计学意义($\chi^2 = 0.214, P>0.05$), C组、D组ITT分别为73.30%(88/120)、77.50%(93/120), 组间比较差异无统计学意义($\chi^2 = 0.562, P>0.05$). A组与D组*H. pylori*的根除率PP相比, 差异有统计学意义($\chi^2 = 6.46, P<0.05$)(表2). 其症状缓解按三级诊疗标准进行评估, 四联10 d组缓解率最高, 为88.98%, 但组间比较差异无统计学意义($\chi^2 = 3.43, P>0.05$)(表3).

2.4 不良反应发生情况 三联疗法7 d组中1例因出现皮疹停药, 10 d组中因1例出现恶心, 另1例因谷丙转氨酶轻度升高(<80 U/L)而停药; 四联疗法7 d组中1例腹泻, 另1例上腹痛停药、10 d组2例均因口腔异味停药. 差异均无统计学意义($P>0.05$). 不良反应中仅1例出现皮疹, 后服

用西替利嗪1 wk症状消失, 余不良反应均自行消失。

4组均坚持完疗程, 不良反应轻微, 主要为恶心、口干、纳差或转氨酶轻度异常, 其中治疗组3例(7.89%), 对照组4例(10.52%), 组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.5 治疗方案的C-E分析 A组、B组、C组及D组的费用(C)分别为211元、310元、241元及369.6元, 根除率(E)分别为76.50%、80.10%、83.00%及85.30%, 相应的C/E为2.76、3.87、2.90及4.22。B组、C组及D组相对A组的标准增量比分别为27.50、4.60、18.00。

3 讨论

近年来, *H. pylori*的根治方案经过临床实践历经反复修订, 最基础的*H. pylori*的根治方案为标准三联疗法, 即奥美拉唑+克拉霉素+甲硝唑/阿莫西林, 但经过长时间使用, *H. pylori*已产生明显抗药性, 出现双重、多重耐药菌株^[5,6], 导致*H. pylori*的根治率多低于80%。*H. pylori*的根除率下降可能与患者服药的依从性差, 用药时间及剂量不规范有关, 其中*H. pylori*的耐药率上升是主要原因。2006年流行病学调查显示*H. pylori*的耐药率为50%-100%(平均75.6%), 克拉霉素0%-40%(平均27.6%), 阿莫西林0%-2.7%^[7]。一旦出现耐药, 则加重患者的痛苦及治疗费用, 因此抗生素的选择是*H. pylori*根治成功的重要因素。

根据Maastricht IV推荐使用高剂量PPI(2次/d)可提高三联疗法的根除率的原则, 有研究^[8]显示, 随着PPI剂量的增加, 胃内pH值明显升高, 差异有统计学意义, *H. pylori*的根除率与PPI的抑酸程度密切相关, PPI的剂量加倍可显著提高*H. pylori*的根除率^[9]。本方案使用潘妥洛克40 mg 2次/d以期提高*H. pylori*的根除率, 在克拉霉素耐药率超过15%-20%时, 其耐药性的形成与23S rRNA V区的点突变A2142G、A2143G和A2142C等密切相关。如未经药敏证实克拉霉素敏感, 不应使用含PPI、克拉霉素的三联疗法的指南精神, 且克拉霉素费用较高, 故抗生素的选择以呋喃唑酮联合阿莫西林, *H. pylori*的阿莫西林耐药率非常低, 平均不到1%, 可分为稳定性耐药和不稳定性耐药, 据报道, 耐药菌株中未检测到β-内酰胺酶的活性, 其耐药性形成可能与青

霉素结合蛋白变化有关^[10], 且不良反应小, 患者极易获得。呋喃唑酮的抗菌机制目前认为其干扰细胞内氧化还原酶体系, 使细菌代谢发生紊乱而具有光谱的抗菌性质, 与甲硝唑没有交叉耐药^[11]。呋喃唑酮无论体内还是体外实验均证明对*H. pylori*敏感, 且不易产生耐药性。低剂量即有显著地抑菌作用, 无论单独应用还是联合治疗均对*H. pylori*有较高的根除率^[12]。如一日剂量超过0.4 g或总量超过3 g时, 可引起精神障碍及多发性神经炎, 且其存在潜在致畸致突变作用, 故采用低剂量使用。Buzás等^[13]的荟萃分析表明, 以呋喃唑酮为基础的三联方案对*H. pylori*的根除率83.5%, 这与我们研究结果相似。呋喃唑酮价格低廉, 不易耐药^[14]。Zullo等^[15]进行了以呋喃唑酮为基础的三联疗法*H. pylori*根除率和安全性的数据汇总, 并ITT和符合方案的根除率进行了计算, 发现*H. pylori*的根除率在75%-79%, 这与我们研究结果一致。不良反应的发生率与时间及剂量呈正相关。因此, 我们建议患者必须要清楚地了解了呋喃唑酮使用可能具有遗传毒性和致癌作用。Felga等^[16]报道采用奥美拉唑(40 mg/d)、呋喃唑酮(400 mg/d), 阿莫西林(2000 mg/d)服用7 d。结果发现*H. pylori*根除率明显提高, 不良反应如恶心、口腔异味是轻微的。研究认为呋喃唑酮, 阿莫西林和PPI的关联是一种有价值的替代, 可以作为补救治疗手段使用。

目前欧洲国家普遍认同以PPI为主的三联疗法, 以7 d为一疗程仍然是有效的, 美国则推荐10-14 d的疗程, 临床实践中, 可根据不同地区耐药情况及经济状况选择个体化方案, 以达到最佳治疗效果。

总之, 在*H. pylori*根治方案中, 抗生素的选择比PPI的选择更为重要。在进行*H. pylori*根治方案选择时, 需充分考虑入选人群的可能依从性, 可能经费以及根除失败后复查、复治几率的因素。以潘妥洛克、阿莫西林、呋喃唑酮联合铋制剂根治*H. pylori*效好, 结合本地高*H. pylori*的感染率, 推荐可作为一线方案使用。当然, 仍需积累大样本、多中心资料进行分析, 并行长期随访。

4 参考文献

- 1 Shallcross TM, Rathbone BJ, Wyatt JL, Heatley RV. Helicobacter pylori associated chronic

□同行评价
文章思路清晰、
分组合理科学、
研究结果具有一定
临床适用价值
及指导意义。

- gastritis and peptic ulceration in patients taking non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther* 1990; 4: 515-522 [PMID: 2129639 DOI: 10.1002/ijc.25476]
- 2 Adamu MA, Weck MN, Rothenbacher D, Brenner H. Incidence and risk factors for the development of chronic atrophic gastritis: five year follow-up of a population-based cohort study. *Int J Cancer* 2011; 128: 1652-1658 [PMID: 20503273]
- 3 张万岱, 胡伏莲, 萧树东. 中国自然人群幽门螺杆菌感染的流行病学调查. *现代消化及介入诊疗* 2010; 15: 265-270
- 4 张翠萍, 孙学国, 赵清喜, 张琪, 孔心娟. 替普瑞酮治疗慢性萎缩性胃炎100例分析. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 1069-1073
- 5 Wueppenhors N, Stueger HP, Kist M, Glocker E. Identification and molecular characterization of triple- and quadruple-resistant *Helicobacter pylori* clinical isolates in Germany. *J Antimicrob Chemother* 2009; 63: 648-653 [PMID: 19190100 DOI: 10.1093/jac/dkp003]
- 6 Miendje Deyi VY, Bontems P, Vanderpas J, De Koster E, Ntounda R, Van den Borre C, Cadranet S, Burette A. Multicenter survey of routine determinations of resistance of *Helicobacter pylori* to antimicrobials over the last 20 years (1990 to 2009) in Belgium. *J Clin Microbiol* 2011; 49: 2200-2209 [PMID: 21450969 DOI: 10.1128/JCM.02642-10]
- 7 胡伏莲. 关注我国幽门螺杆菌的耐药现状. *中国医学论坛报* 2008-07-30: 3版
- 8 Wilder-Smith C, Backlund A, Eckerwall G, Lind T, Fjellman M, Röhss K. Effect of increasing esomeprazole and pantoprazole doses on acid control in patients with symptoms of gastro-oesophageal reflux disease: a randomized, dose-response study. *Clin Drug Investig* 2008; 28: 333-343 [PMID: 18479175 DOI: 10.2165/00044011-200828060-00001]
- 9 Villoria A, Garcia P, Calvet X, Gisbert JP, Vergara M. Meta-analysis: high-dose proton pump inhibitors vs. standard dose in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 868-877 [PMID: 18644011]
- 10 van Zwet AA, Vandenbroucke-Grauls CM, Thijs JC, van der Wouden EJ, Gerrits MM, Kusters JG. Stable amoxicillin resistance in *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1998; 352: 1595 [PMID: 9843107 DOI: 10.1016/S0140-6736(98)00064-6]
- 11 Kwon DH, Lee M, Kim JJ, Kim JG, El-Zaatari FA, Osato MS, Graham DY. Furazolidone- and nitrofurantoin-resistant *Helicobacter pylori*: prevalence and role of genes involved in metronidazole resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 306-308 [PMID: 11120984 DOI: 10.1128/AAC.45.1.306-308.2001]
- 12 Treiber G, Wittig J, Ammon S, Walker S, van Doorn LJ, Klotz U. Clinical outcome and influencing factors of a new short-term quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a randomized controlled trial (MACLOR study). *Arch Intern Med* 2002; 162: 153-160 [PMID: 11802748 DOI: 10.1001/archinte.162.2.153]
- 13 Buzás GM, Józán J. Nitrofurantoin-based regimens for the eradication of *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 1571-1581 [PMID: 17845685]
- 14 Segura AM, Gutiérrez O, Otero W, Angel A, Genta RM, Graham DY. Furazolidone, amoxycillin, bismuth triple therapy for *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 529-532 [PMID: 9218077]
- 15 Zullo A, Ierardi E, Hassan C, De Francesco V. Furazolidone-based therapies for *Helicobacter pylori* infection: a pooled-data analysis. *Saudi J Gastroenterol* 2012; 18: 11-17 [PMID: 22249086]
- 16 Felga GE, Silva FM, Barbuti RC, Navarro-Rodriguez T, Zaterka S, Eisig JN. Quadruple therapy with furazolidone for retreatment in patients with peptic ulcer disease. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 6224-6227 [PMID: 18985815 DOI: 10.3748/wjg.14.6224]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

