doi:10.11659/jjssx.08E017075

·临床研究·

含铋剂四联疗法 10 d 和 14 d 疗程对幽门螺杆菌根除疗效的研究

王 涛,廖忠莉,杨 丽,程 姮,郭 红 (第三军大学新桥医院消化内科,重庆 400037)

[摘 要] **目的** 采用随机对照试验评估含铋剂四联疗法 10 d 和 14 d 疗程对幽门螺杆菌(H. pylori)的根除疗效。**方法** 纳入 2016 年 1 月至 12 月第三军医大学新桥医院 240 例确诊为 H. pylori 感染的患者,随机分成 10 d 治疗组(117 例)和 14 d 治疗组(123 例),分别予以 10 d 和 14 d 疗程的埃索美拉唑 + 铋剂 + 克拉霉素 + 阿莫西林四联治疗。停药 4 周后检测 H. pylori 根除效果并记录不良反应。**结果** 240 例患者 219 例完成随访,2 组患者基线临床资料具有可比性($P>0.05$)。按意向性(ITT)分析,10 d 及 14 d 治疗组根除率分别为 77.8%(91/117),76.4%(94/123);按符合方案(PP)分析,10 d 及 14 d 治疗组根除率分别为 85.8%(91/106),83.2%(94/113),2 组患者根除率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。2 组不良事件发生率分别为 7.7%(9/117)和 9.8%(12/123),2 组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 含铋剂四联疗法 10 d 与 14 d 疗程 H. pylori 根除效果相当,10 d 疗程具有更高的效价比。

[关键词] 幽门螺杆菌;含铋剂四联疗法;根除率

[中图分类号] R573;R372 [文献标识码] A [收稿日期] 2017-08-13

Eradication of bismuth-containing quadruple therapy on helicobacter pylori for 10 days and 14 days

WANG Tao, LIAO Zhong-li, YANG Li, CHENG Heng, GUO Hong (Department of Gastroenterology, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400037, China)

Abstract: Objective To compare the efficacy of bismuth-containing quadruple therapy on H. pylori eradication for 10 days versus 14 days in a randomized controlled trial. **Methods** A total of 240 patients diagnosed with H. pylori infection were randomly assigned to two groups; treated with esomeprazole, bismuth, clarithromycin and amoxicillin for 10 days ($n=117$) and for 14 days ($n=123$). Eradication was defined by rapid urease test or 13C-urea breath test at 4 weeks after drug withdrawal. **Results** A total of 219 patients were complete the trial. Intention-to-treat (ITT) analysis showed that the eradication rate of 10 and 14 days were 77.8% (91/117) and 76.4% (94/123) respectively. Per protocol (PP) analysis indicated that the eradication rate of 10 and 14 days were 85.8% (91/106) and 83.2% (94/113) respectively. There was no statistically significant differences between the two groups ($P>0.05$). The incidence of adverse events were 7.7% (9/117) and 9.8% (12/123), respectively. There was no significant difference ($P>0.05$). **Conclusion** The eradication rate of bismuth-containing quadruple therapy for 10 days and 14 days were essentially identical, bismuth-containing quadruple therapy for 10 days has a higher potency ratio.

Keywords: helicobacter pylori; bismuth-containing quadruple therapy; eradication rate

幽门螺杆菌(Helicobacter pylori, H. pylori)与慢性胃炎、消化性溃疡、胃癌、胃黏膜相关性淋巴样组织淋巴瘤等多种胃肠道疾病密切相关。其中 H. pylori 已经被 WHO 列为胃癌的Ⅰ类致癌因子。因此 H. pylori 感染的治疗是临床医师最为关注的问题之一。从 2002 年开始,Maastricht-Ⅱ共识推荐以质子泵抑制剂为基础,联合阿莫西林、克拉霉素/甲硝唑三联疗法作为一线用药[1]。然而,随着近年来 H. pylori 耐药率不断攀升,作为一线方案的标准三联疗法的 H. pylori 根除率逐渐降低[2-4]。从 2012 年开始,Maastricht-Ⅳ共识提出在克拉霉素高耐药地区,将含铋剂的四联方案推荐为一线方案,疗程为 10 d 或 14 d[5]。重庆地区克拉霉素的耐药率高达29.7%[6],因此,近年来含铋剂四联方案被选择为一线用药。为增加 H. pylori 感染的根除率,临床医师通常会选择增加治疗时间。国内文献报道,将含铋剂四联方案从 7 d 延长至 14 d H. pylori 根除率显著提高[7],然而,含铋剂四联根除方案 14 d 疗程是否优于 10 d 疗程却尚未定论。本研究在第三军医大学新桥医院采用随机对照试验评估含铋剂的四联方案 10 d 和 14 d 疗程对治疗 H. pylori 感染的疗效。现报告如下。

[通信作者] 郭 红,E-mail:hguoxqyy@163.com

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择 2016 年 1 月至 12 月第三军医大学新桥医院消化内科就诊的 240 例经胃镜确诊为消化性溃疡、慢性胃炎的患者作为研究对象,所有患者快速尿素酶实验或碳-13(^{13}C)呼气试验确诊 H. pylori 感染。入选标

准:①年龄 18~80 岁;②经胃镜确诊为消化性溃疡、慢性胃炎;③快速尿素酶试验或^{13}C 呼气试验两项中任意一项阳性的初治患者;④患者签署知情同意书。排除标准:①治疗前2 周使用质子泵抑制剂、H2 受体阻滞剂、铋剂;②近 4 周使用过青霉素、大环内酯类及克林霉素类药物抗生素治疗;③胃肠肿瘤、既往胃或食管切除术史、卓艾综合症患者;④合并严重心血管疾病、呼吸、血液、肝、肾、神经疾病、QT 间期延长等;⑤妊娠或哺乳期妇女;⑥对本研究药物有药物过敏史患者;⑦患者不能正确表达自己主述,如精神病、严重神经官能症,不能依从本试验者。

1.2 方法

按患者就诊的先后顺序采用随机数字表法将 240 例患者随机分为 10 d 治疗组(117 例)和 14 d 治疗组(123 例),2 组患者基线资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。10 d 治疗组采用埃索美拉唑 + 铋剂 + 克拉霉素 + 阿莫西林治疗方案,疗程 10 d;14 d 治疗组采用埃索美拉唑 + 铋剂 + 克拉霉素 + 阿莫西林治疗方案,疗程 14 d。药物用法:埃索美拉唑每次20 mg,每日 2 次,餐前 30 min 服用;克拉霉素每次500 mg,每日 2 次,餐后 30 min 服用;阿莫西林每次 1 000 mg,每日 2 次,餐后 30 min 服用;枸橼酸铋钾:每次 220 mg,每日 2 次,餐前 30 min 服用。上述药物不与食物、牛奶、咖啡等同服。2 组中若为活动性溃疡患者,治疗结束后继续服用 PPI 和胃黏膜保护剂 2~4 周。

1.3 评价指标

H. pylori 根除率:评价标准为停药 4 周后,检测幽门螺杆菌的感染,快速尿素酶试验或^{13}C 呼气试验阳性者为阳性。药物不良反应:记录患者服药期间出现的不良反应(包括类型、发生时间、频率、持续时间、严重程度、结果)。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 23.0 进行统计学分析。H. pylori 根除率进行意向性治疗分析(intention-to-treat analysis,ITT)和符合方案集(Per-protocol,PP)。ITT 分析包括纳入本研究并服药的患者,失访者、未正规服药者、已服药未复查者按未根除计入;PP 分析只包括正规服药并完成复查的患者。计数资料用例(%)表示,采用χ^2检验进行组间比较。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者 H. pylori 根除率比较

10 d 治疗组 11 例脱落,其中失访 4 例,未正规服药 3 例,已服药但未复查 4 例。14 d 治疗组 10 例脱落,其中失访 5 例,未正规服药 2 例,已服药但未复查 3 例。10 d 治疗组和 14 d 治疗组 ITT 根除率分别为 77.8%(91/117),76.4%(94/123);PP 根除率分别为 85.8%(91/106),83.2%(94/113)。2 组患者根除率差异无统计学意义($P=803$、$P=0.587$),见图 1。

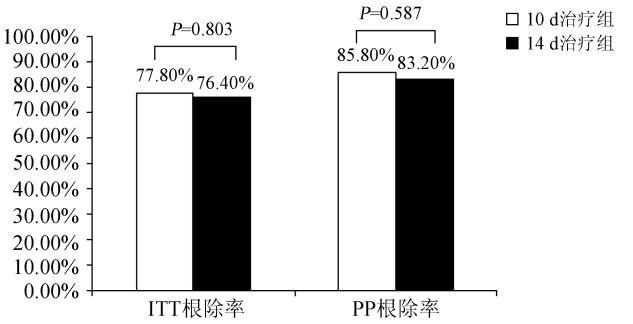


图 1 2 组患者 H. pylori 根除率

2.2 2 组患者不良反应比较

2 组患者不良反应均较轻微。10 d 治疗组有 9 例发生不良反应,其中 1 例因恶心、头昏自行停药;另有口苦 5 例,腹泻 1 例,恶心 2 例;不良反应发生率7.7%(9/117)。14 d 治疗组有 12 例发生不良反应,其中口苦 4 例,头昏 3 例,恶心 3 例,腹泻 2 例;不良反应发生率 9.8%(12/123)。2 组患者不良反应发生率差异无统计学意义($P=0.651$)。3 例腹泻患者为稀糊状便,每天 2~4 次,无腹痛、发热,停药后 1 周内缓解。发生恶心、头昏、口苦患者症状均较轻微,且在停药后1 周内消失。

3 讨论

我国各地自然人群成人中的 H. pylori 的总感染率为 56.22%[8],明显高于国外发达国家。同时,我国抗生素耐药情况严重,2009 年我国一项关于 H. pylori 对几种常用抗生素耐药率的多中心研究结果显示:甲硝唑达 60%~70%,克拉霉素达 20%~38%,左氧氟沙星达 30%~38%,其中克拉霉素 + 甲硝唑多耐药情况也十分常见[9]。这就导致近年来我国标准三联疗法的 H. pylori 根除率已低于或远低于 80%[4,10]。

H. pylori 根除方案除标准三联疗法外主要有 3 种:伴同疗法、序贯疗法以及含铋剂四联疗法。国外报道伴同疗法可取得很好的根除疗效[11],但该方案需同时服药 3 种抗生素,容易造成细菌多重耐药,在我国这样一个高耐药的环境下,伴同疗法作为一线用药不做推荐。序贯疗法在国外报道中 H. pylori 根除率较标准三联疗法显著提高[12-13],但我国随机对照研究表明其无明显优势[14]。同时,序贯疗法用药方案复杂,在我国文化水平较低的西南地区,患者可能很难做到完

全遵嘱服药。因此,全国第四次共识会推荐含铋剂四联疗法为我国高耐药区一线治疗方案,并且推荐疗程为10 d或14 d[15]。

为增加根除率,临床医师在使用含铋剂四联疗法时往往选择时间更长的14 d疗法。既往文献报道,在标准三联疗法及序贯疗法中,将疗程延长至14 d可增加根除率[12,16]。然而,在含铋剂的四联疗法中,14 d疗程是否优于10 d疗程却缺乏足够的临床证据。本研究表明含铋剂四联疗法10 d和14 d疗程根除率无明显差异,这与国外一项针对417例的H. pylori感染患者研究结论一致[17]。而10 d疗程具有服药时间短,费用更低等优势。因此,我们认为在重庆地区,10 d疗程的含铋剂四联方案具有更高的效价比。

含铋剂四联方案抗生素组成方案主要有4种:阿莫西林+克拉霉素;阿莫西林+左氧氟沙星;阿莫西林+呋喃唑酮;四环素+甲硝唑或呋喃唑酮。本研究采用我院较易获得的阿莫西林+克拉霉素H. pylori根除率为83.2%~85.8%,这固然高于国内报道的标准三联疗法的根除率,但却与国外报道含铋剂四联方案的90%以上的根除率有一定差距[18-20]。其原因可能是重庆地区克拉霉素高耐药所致[6]。我们需要进一步探讨由低耐药的呋喃唑酮、四环素等组成的四联方案。本研究结论需更多的大样本、多中心随机对照试验进一步验证。

[参考文献]

[1] Malfertheiner P, Megraud F, O'morain C, et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection--the Maastricht 2-2000 Consensus Report[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2002, 16(2): 167-180.

[2] Graham DY, Fischbach L. Helicobacter pylori treatment in the era of increasing antibiotic resistance[J]. Gut, 2010, 59(8): 1143-1153. doi: 10.1136/gut.2009.192757.

[3] Megraud F, Coenen S, Versporten A, et al. Helicobacter pylori resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption[J]. Gut, 2013, 62(1): 34-42. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302254.

[4] Zhou L, Zhang J, Chen M, et al. A comparative study of sequential therapy and standard triple therapy for Helicobacter pylori infection: a randomized multicenter trial[J]. Am J Gastroenterol, 2014, 109(4): 535-541. doi: 10.1038/ajg.2014.26.

[5] Malfertheiner P, Megraud F, O'morain CA, et al. Management of Helicobacter pylori infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report[J]. Gut, 2012, 61(5): 646-664. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302084.

[6] 罗红春,吕 琳,杨致邦,等. 重庆地区分离幽门螺杆菌对克拉霉素耐药性研究[J]. 重庆医科大学学报, 2009, 34(8): 1077-1080.

[7] Sun Q, Liang X, Zheng Q, et al. High efficacy of 14-day triple therapy-based, bismuth-containing quadruple therapy for initial Helicobacter pylori eradication[J]. Helicobacter, 2010, 15(3): 233-238. doi: 10.1111/j.1523-5378.2010.00758.x.

[8] 张万岱,胡伏莲,萧树东,等. 中国自然人群幽门螺杆菌感染的流行病学调查[J]. 现代消化及介入诊疗, 2010, 15(5): 265-270. doi: 10.3969/j.issn.1672-2159.2010.05.001.

[9] Hunt RH, Xiao SD, Megraud F, et al. Helicobacter pylori in developing countries. World Gastroenterology Organisation Global Guideline[J]. J Gastrointestin Liver Dis, 2011, 20(3): 299-304.

[10] Zheng Q, Chen W J, Lu H, et al. Comparison of the efficacy of triple versus quadruple therapy on the eradication of Helicobacter pylori and antibiotic resistance[J]. J Dig Dis, 2010, 11(5): 313-318. doi: 10.1111/j.1751-2980.2010.00457.x.

[11] Campillo A, Amorena E, Ostiz M, et al. 10-day triple therapy with esomeprazole 40 mg/12 h vs. quadruple concomitant non-bismuth therapy as first line treatment for Helicobacter pylori infection[J]. Gastroenterol Hepatol, 2016, 39(9): 584-589. doi: 10.1016/j.gastrohep.2016.03.002.

[12] Liou JM, Chen CC, Chen MJ, et al. Sequential versus triple therapy for the first-line treatment of Helicobacter pylori. a multicentre, open-label, randomised trial[J]. Lancet, 2013, 381(9862): 205-213. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61579-7.

[13] Chang JY, Shim KN, Tae CH, et al. Triple therapy versus sequential therapy for the first-line Helicobacter pylori eradication[J]. BMC Gastroenterol, 2017, 17(1): 16. doi: 10.1186/s12876-017-0579-8.

[14] Qian J, Ye F, Zhang J, et al. Levofloxacin-containing triple and sequential therapy or standard sequential therapy as the first line treatment for Helicobacter pylori eradication in China[J]. Helicobacter, 2012, 17(6): 478-485. doi: 10.1111/j.1523-5378.2012.00993.x.

[15] 刘文忠,谢 勇,成 虹,等. 第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告[J]. 胃肠病学, 2012, 17(10): 618-625. doi: 10.3969/j.issn.1008-7125.2012.10.010.

[16] Yuan Y, Ford AC, Khan KJ, et al. Optimum duration of regimens for Helicobacter pylori eradication[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2013, 12: CD008337. doi: 10.1002/14651858.CD008337.pub2.

[17] Dore MP, Farina V, Cuccu M, et al. Twice-a-day bismuth-containing quadruple therapy for Helicobacter pylori eradication. a randomized trial of 10 and 14 days[J]. Helicobacter, 2011, 16(4): 295-300. doi: 10.1111/j.1523-5378.2011.00857.x.

[18] Gomez Rodriguez BJ, Castro Laria L, Arguelles Arias F, et al. A real life study of Helicobacter pylori eradication with bismuth quadruple therapy in naive and previously treated patients[J]. Rev Esp Enferm Dig, 2017, 109(8): 552-558. doi: 10.17235/reed.2017.4809/2016.

[19] Tsay FW, Wu DC, Yu HC, et al. Both 14-day hybrid and bismuth quadruple therapies cure most patients with Helicobacter pylori infection in populations with moderate antibiotic resistance. a randomized controlled trial[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2017. pii. AAC.00140-17. doi: 10.1128/AAC.00140-17.

[20] Liou JM, Fang Y J, Chen CC, et al. Concomitant, bismuth quadruple, and 14-day triple therapy in the first-line treatment of Helicobacter pylori. a multicentre, open-label, randomised trial[J]. Lancet, 2016, 388(10058): 2355-2365. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31409-X.

(编辑:左艳芳)