

抗幽门螺杆菌的序贯治疗与传统治疗的疗效观察*

彭长维¹, 刘秋均², 冯定奇^{1△} (1. 重庆市璧山县人民医院消化内科 402760; 2. 泸州医学院基础医学院生物化学教研室, 四川泸州 636000)

【摘要】 目的 探讨阿莫西林和左氧氟沙星组成的 14 d 序贯疗法和传统三联法治疗幽门螺杆菌感染的临床疗效。**方法** 该院 2011~2013 年收治的 128 例由胃镜诊断的相关胃病患者, 随机分为序贯治疗组和传统三联治疗组, 各 64 例, 序贯治疗组患者前 7 d 给予兰索拉唑、阿莫西林; 后 7 d 兰索拉唑、克拉霉素、呋喃唑酮。传统三联治疗组患者采用标准三联法, 用药为 14 d 的兰索拉唑、阿莫西林、克拉霉素。**结果** 序贯治疗组患者的幽门螺杆菌根除率(95.31%)显著高于传统三联治疗组患者(78.13%), 差异有统计学意义($P<0.05$)。2 组患者的不良反应和依从性比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 序贯治疗可作为幽门螺杆菌感染患者的首选疗法。

【关键词】 序贯治疗; 幽门螺杆菌; 呋喃唑酮; 阿莫西林

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2015.11.039 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2015)11-1592-02

幽门螺杆菌(Hp)是最常见的感染性细菌,其感染和许多胃肠道疾病密切相关,包括慢性胃炎、消化性溃疡、胃癌和胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤(MALT)^[1-3]。我国第 4 次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告(2012, 井冈山)指出, Hp 阳性慢性胃炎伴有消化不良、消化性溃疡、早期胃癌及 MALT 的患者必须进行 Hp 治疗^[4]。传统的临床治疗主要采用三联法, 但是因临床广泛使用抗菌药物, 致使 Hp 的耐药性逐年上升, 治疗效果较差, 所以需寻找新的治疗手段。有学者报道显示序贯疗法治疗 Hp 更有优势^[5]。现对该院相关胃病患者分别进行 2 种方法治疗并比较疗效。报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2011 年 2 月至 2013 年 12 月该院住院患者 128 例, 纳入病例: (1) 经上消化道内视镜检查诊断为慢性萎缩性胃炎、慢性糜烂性胃炎、消化性溃疡, 胃癌术后, ¹⁴C 尿素酶呼气试验检查结果阳性。 (2) 既往未曾进行过抗 Hp 治疗; 且 4 周以内未使用过抗菌药物、胃黏膜保护剂、质子泵抑制剂、H₂ 受体拮抗剂。 (3) 无相关药物过敏史。 (4) 无以下并发症: 消化道大出血、幽门梗阻、消化道穿孔等。 (5) 无其他严重疾病: 如严重糖尿病, 心、肺、肝、肾等器官功能障碍。 (6) 年龄均大于或等于 15 岁, 排除孕妇及哺乳期女性。 (7) 青霉素皮试阴性。采用电脑随机序列将患者分为序贯治疗组和传统三联治疗组, 各 64 例。序贯治疗组男 34 例, 女 30 例, 年龄 15~80 岁, 平均年龄 55.48 岁。其中慢性萎缩性胃炎 14 例, 慢性糜烂性胃炎 12 例, 胃溃疡 18 例, 十二指肠溃疡 15 例, 胃癌术后 5 例。传统三联治疗组男 32 例, 女 32 例, 年龄 15~75 岁, 平均年龄 52.31 岁。其中慢性萎缩性胃炎 16 例, 慢性糜烂性胃炎 10 例, 胃溃疡 20 例, 十二指肠溃疡 12 例, 胃癌术后 6 例。2 组患者的性别、年龄、症状等一般资料比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。

1.2 方法 (1) 序贯治疗组: 前 7 d 应用兰索拉唑 30 mg, bid, 阿莫西林 1 000 mg, bid; 后 7 d 兰索拉唑 30 mg, bid, 克拉霉素 500 mg, bid, 呋喃唑酮 100 mg, bid。 (2) 传统三联治疗组: 14 d

联合应用兰索拉唑 30 mg, bid, 阿莫西林 1 000 mg, bid, 克拉霉素 500 mg, bid。

1.3 观察指标 14 d 疗程结束停止用药(≥ 4 周), 对患者进行 ¹⁴C 尿素呼气试验检查, 结果阴性定义为 Hp 治疗有效, 结果阳性为 Hp 治疗无效

1.4 统计学处理 所有数据采用 GraphPad Prism 4.03 软件进行分析, 治愈率使用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者治疗结果比较 序贯治疗组阳性患者 3 例, 治愈率 95.31%; 传统三联治疗组阳性患者 14 例, 治愈率 78.13%。2 组比较差异有统计学意义($P<0.05$) 见表 1。

表 1 2 组患者治疗结果比较[n(%)]

组别	n	有效	无效	χ^2
序贯治疗组	64	61(95.31)*	3(4.69)	8.21
传统治疗组	64	50(78.13)	14(21.87)	

注: 与传统三联治疗组比较, * $P<0.05$ 。

2.2 2 组患者不良反应结果比较 2 组患者不良反应症状均为纳差、腹泻、便秘、皮疹、头痛、头晕等。序贯治疗组有 8 例患者(12.5%) 出现不良反应, 传统三联治疗组有 6 例(9.38%), 2 组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。2 组患者不良反应程度均较轻, 均未进行特殊处置, 且顺利完成全程治疗。

3 讨论

质子泵抑制剂(PPI)联合阿莫西林和克拉霉素是目前常用的 Hp 治疗方法, 但随着克拉霉素耐药性的逐渐增加, 其治疗不再有效。最近的一项研究评估, 1997~2008 年克拉霉素耐药的变化, 其耐药率从 8.7% 上升到 34.5%, 导致经典三联疗法 Hp 治愈率显著降低^[6]。我国是 Hp 高感染国家, 抗菌药物的滥用和抗 Hp 治疗不规范致使耐药率更高, 如甲硝唑耐药

* 基金项目: 四川省卫生厅项目(110328)。

△ 通讯作者, E-mail: 18983998968@189.cn。

50%~100%,克拉霉素耐药 0%~40%,阿莫西林耐药 0%~7.7%,而呋喃唑酮耐药率为 0%~7.2%,且以低水平耐药为主。因此,选择高效治疗 Hp 方案,降低细菌耐药已成为研究的重点。

应用序贯疗法治疗 Hp 要优于传统三联治疗,该研究方法绝大多数集中在欧美发达国家,目前发展中国家缺乏其临床数据^[7-8]。2000 年 Zollo 提出了序贯疗法,随后意大利学者等提出了治疗 Hp 的简化序贯疗法,得到国内外不少学者的临床验证,序贯疗法的治愈率高于传统的标准三联疗法,且患者的耐受性和依从性较好,为临床建立一种新的用药模式。台湾研究者发现无论采用意向治疗分析或完成治疗分析,序贯法组的疗效优于传统三联治疗组,差异有统计学意义^[9]。序贯治疗具体机制尚未完全明确,可能与 PPI 和若干抗菌药物联合应用,起到很好的协同作用,可以诱导抗菌药物发挥最大的作用;也可能与同时前期使用阿莫西林治疗,破坏 Hp 细胞壁,阻止克拉霉素外流通道的形成,提高后期克拉霉素的疗效相关^[10-11]。

在研究过程中,最重要的顾虑是呋喃唑酮的应用前景,主要是抗菌药物耐药性的潜在问题。最新研究报道,呋喃唑酮只在有限的几个国家对 Hp 感染的治疗有效,其中包括中国^[12]。呋喃唑酮是非常有效的抗菌药物,其总体耐药率很低,约小于 10%^[13]。台湾学者研究表明,呋喃唑酮的耐药率超过 12%时,单独应用其治疗 Hp 感染无效^[13]。然而呋喃唑酮的联合治疗(如联合 PPI、阿莫西林、克拉霉素、甲硝唑等)效果较好,只要呋喃唑酮的耐药率小于 20%~25%或甲硝唑的耐药率小于 50%,联合应用均可有效治疗 Hp 感染^[14]。需要注意的是呋喃唑酮是一种单胺氧化酶抑制剂,能与许多其他药物和食物相互作用,因此在用药过程中,应该详细告知并提供给患者其不良反应交叉表,可减少药物不良反应^[15]。本研究结果显示,2 组患者的不良反应例数比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。提示呋喃唑酮可作为良好的 Hp 治疗方案,不良反应可以预期并加以控制。因此,可将呋喃唑酮作为一线抗 Hp 感染药物。

综上所述,14 d 序贯疗法治疗 Hp 的临床治疗效果明显好于传统三联疗法,且依从性也较好,不良反应差异无统计学意义,建议临床优先选用序贯疗法治疗 Hp 感染。

参考文献

[1] Graham DY, Yamaoka Y. Ethical considerations of comparing sequential and traditional anti Helicobacter pylori therapy[J]. Ann Intern Med, 2007, 147(6):434-435.

[2] Suerbaum S, Michetti P. Helicobacter pylori infection[J]. N Engl J Med, 2002, 347(15):1175-1186.

[3] 樊慧丽, 陈玉梅. 幽门螺杆菌感染及其相关疾病发病机制的研究进展[J]. 中国全科医学, 2011(6):577-580.

[4] 刘文忠, 谢勇, 成虹, 等. 第 4 次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告[J]. 胃肠病学, 2012(10):618-625.

[5] Javid G, Zargar SA, Bhat K, et al. Efficacy and safety of sequential therapy versus standard triple therapy in Heli-

cobacter pylori eradication in Kashmir India; a randomized comparative trial[J]. Indian J Gastroenterol, 2013, 32(3): 190-194.

[6] Sasaki M, Ogasawara N, Utsumi K, et al. Changes in 12-year first-line eradication rate of Helicobacter pylori based on triple therapy with proton pump inhibitor, amoxicillin and clarithromycin[J]. J Clin Biochem Nutr, 2010, 47(1): 53-58.

[7] Fakheri H, Taghvaei T, Hosseini V, et al. A comparison between sequential therapy and a modified bismuth-based quadruple therapy for Helicobacter pylori eradication in Iran; a randomized clinical trial[J]. Helicobacter, 2012, 17(1):43-48.

[8] Cammarota G, Cianci R, Cannizzaro O, et al. High-dose versus low-dose clarithromycin in 1-week triple therapy, including rabeprazole and levofloxacin, for Helicobacter pylori eradication[J]. J Clin Gastroenterol, 2004, 38(2): 110-114.

[9] Liou JM, Chen MJ, Chang CY, et al. Sequential versus triple therapy for the first-line treatment of Helicobacter pylori; a multicentre, open-label, randomised trial[J]. Lancet, 2013, 381(62):205-213.

[10] Vaira D, Zullo A, Vakil N, et al. Sequential therapy versus standard triple-drug therapy for Helicobacter pylori eradication; a randomized trial[J]. Ann Intern Med, 2007, 146(8):556-563.

[11] 朱振华. Hp 耐药及根除失败后耐药机制的研究[D]. 南昌:南昌大学, 2007.

[12] Liang X, Xu X, Zheng Q, et al. Efficacy of bismuth-containing quadruple therapies for clarithromycin, metronidazole, and fluoroquinolone-resistant Helicobacter pylori infections in a prospective study[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2013, 11(7):802-807.

[13] Graham DY, Lee YC, Wu MS. Rational Helicobacter pylori therapy: evidence-based medicine rather than medicine-based evidence[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2014, 12(2):177-186.

[14] Graham DY, Shiotani A. Which therapy for Helicobacter pylori infection? [J]. Gastroenterology, 2012, 143(1):10-12.

[15] Graham DY, Lu H. Furazolidone in Helicobacter pylori therapy: misunderstood and often unfairly maligned drug told in a story of French bread[J]. Saudi J Gastroenterol, 2012, 18(1):1-2.