

含阿莫西林和铋剂的四联方案根除幽门螺杆菌的疗效观察

杨麒麟¹, 周力^{2*}, 刘苓³

(1. 贵州医科大学, 贵州 贵阳 550004; 2. 贵州医科大学附院 消化内科, 贵州 贵阳 550004; 3. 四川大学华西医院, 四川 成都 610041)

[摘要] 目的: 评价含阿莫西林和铋剂的四联方案根除幽门螺杆菌(*H. pylori*)的有效性及其安全性。方法: 将300例 *H. pylori* 感染患者随机分成5组, 每组均用兰索拉唑、胶体果胶铋混悬剂, 在此基础上A组加用阿莫西林、克拉霉素, B组加用阿莫西林、左氧氟沙星, C组加用阿莫西林、庆大霉素, D组加用阿莫西林、呋喃唑酮, E组加用阿莫西林、克拉霉素; A、B、C、D组疗程10 d, E组疗程14 d, 记录 *H. pylori* 根除率及不良反应, 计算成本/效果比值(C/E)。结果: A、B、C、D、E组 *H. pylori* 根除率分别为65.38% (34/52)、79.66% (47/59)、78.18% (43/55)及86.00% (43/50)、74.62% (50/67), 各组不良反应差异无统计学意义($P > 0.05$), C/E依次为5.254、4.334、4.292、3.329及5.593。结论: 含阿莫西林、呋喃唑酮的铋剂四联方案治疗, 对 *H. pylori* 感染的根除率高于含阿莫西林、克拉霉素的铋剂四联方案, 兰索拉唑、铋剂、阿莫西林、呋喃唑酮方案最经济有效。

[关键词] 螺杆菌, 幽门; 铋剂; 抗生素; 阿莫西林

[中图分类号] R516 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2015)10-1073-04

Efficacy of Quadruple Therapy with Amoxicillin and Bismuth on *Helicobacter pylori* Eradication

YANG Qizhen¹, ZHOU Li², LIU Ling³

(1. Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou, China; 2. Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou, China; 3. Department of Gastroenterology, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effects and safety of quadruple therapy with amoxicillin and bismuth on *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) eradication. **Methods:** A total of 300 patients infected with *H. pylori* were treated with quadruple therapy including amoxicillin and bismuth. They were divided into five groups and treated with Lansoprazole and Bismuth pectin. Group A was treated with extra amoxicillin and clarithromycin, group B was treated with extra amoxicillin and levofloxacin; group C was treated with extra amoxicillin and gentamicin, group D was treated with extra amoxicillin and furazolidone, group E was treated with extra amoxicillin and clarithromycin. Therapy duration for group A, B, C, D was 10 days, and 14 days for group E. Recording eradication rate, adverse reaction and cost. **Results:** The eradication rates of five groups were 65.38% (34/52), 79.66% (47/59), 78.18% (43/55), 86.00% (43/50) and 74.62% (50/67) respectively. There was no statistical significance on adverse reaction ($P > 0.05$). C/E were 5.254, 4.334, 4.292, 3.329, and 5.593 respectively. **Conclusion:** The *H. pylori* eradication of amoxicillin-furazolidone bismuth quadruple therapy is higher than amoxicillin-clarithromycin bismuth quadruple therapy. The therapy of lansoprazole, bismuth pectin, amoxicillin, furazolidone is low cost-effective.

[Key words] *Helicobacter pylori*; bismuth; antibiotics; amoxicillin

* 通信作者 E-mail: 13908501208@163.com

网络出版时间: 2015-09-11 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/52.5012.R.20150911.2238.002.html>

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染与多种胃肠道疾病密切相关,此外,还涉及到许多胃肠道外多系统多学科疾病^[1]。*H. pylori* 的世界平均感染率超过 50%^[2]。抗生素作为 *H. pylori* 根除的关键,曾经取得瞩目的成就,但是,抗生素耐药问题日益凸显。面对抗生素耐药的严峻形式,需要寻找有效、经济、安全、依从性高的根除方案。目前 *H. pylori* 对阿莫西林耐药率仍处于较低水平(0 ~ 2.7%)^[3],本次研究通过观察以阿莫西林为基础的铋剂四联方案根除 *H. pylori* 情况,为临床医生选择治疗方案提供帮助。

1 资料与方法

1.1 研究对象

观察 2012 年 10 月 ~ 2014 年 9 月消化科门诊就诊 *H. pylori* 感染患者,纳入标准:(1)胃镜确诊慢性胃炎或消化性溃疡,(2) C^{13} 或 C^{14} 呼气试验阳性,(3)初次治疗,(4)近 3 个月未因其他原因应用抗菌素治疗,(5)无胃手术史或恶性肿瘤。排除标准:有严重心、肝、肾系统疾病。根据以上标准,纳入患者 300 例,其中慢性胃炎 215 例,消化性溃疡 85 例,男性 143 例,女性 157 例,平均 45.47 岁。

1.2 药物

兰索拉唑(上海爱的发制药有限公司),胶体果胶铋干混悬剂(湖南华纳大药厂有限公司),阿莫西林胶囊(珠海联邦制药股份公司),克拉霉素(江西制药有限责任公司),硫酸庆大霉素缓释片(江西制药有限责任公司),左氧氟沙星胶囊(江西普众药业有限公司),呋喃唑酮片为上海玉瑞生物科技(安阳)药业有限公司产品,所有药物均为口服。

1.3 分组及用药

300 例患者随机分为 5 组,各组方案均用兰索拉唑 30 mg 每天 2 次,胶体果胶铋干混悬剂 150 mg 每天 3 次,在此基础上 A 组(55 例)加用阿莫西林 1.0 g,每天 2 次,克拉霉素 0.25 g/每天 2 次,疗程 10 d;B 组(63 例)加用阿莫西林 1.0 g、每天 2 次,左氧氟沙星 0.2 g/每天 2 次,疗程 10 d;C 组(60 例):加用阿莫西林 1.0 g、每天 2 次,庆大霉素 80 mg/每天 2 次,疗程 10 d;D 组(52 例):加用阿莫西林 1.0 g/每天 2 次,呋喃唑酮 100 mg,每天 2 次,疗程 10 d;E 组(70 例):加用阿莫西林 1.0 g、每天 2 次,克拉霉素 0.25 g/每天 2 次,疗程 14 d。

1.4 疗效判定方法

各组完成疗程后停用抑酸药至少 2 周,停用抗生素至少 4 周,空腹进行 C^{13} 或 C^{14} 呼气试验,阳性为根除失败。

1.5 观察指标

比较不同治疗方案(A、B、C、D 组)及不同疗程(A、E 组)对 *H. pylori* 的根除情况,同时观察各组的不良反应,计算药物费用[按照本院同期的药物收费标准计算成本/效果比(C/E)]。

1.6 统计学方法

两组之间计数资料比较采用 χ^2 检验,按意向治疗(intention-to-treat, ITT)分析和按治疗方案(per-protocol, PP)分析计算 *P* 值, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 不同方案 *H. pylori* 根除率

A、B、C 及 D 组方案 *H. pylori* 的根除率如表 1 所示,其中 D 组根除率明显高于 A 组,差异有统计学意义($P < 0.05$),B 组与 C 组根除率高于 A 组,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 各组 *H. pylori* 根除情况

Tab. 1 *H. pylori* eradication conditions of different therapy

组别	<i>H. pylori</i>		ITT 分析	PP 分析
	阴性	阳性		
A 组(<i>n</i> = 55)	34	18	63.63% (34/55)	65.38% (34/52)
B 组(<i>n</i> = 63)	47	12	74.60% (47/63)	79.66% (47/59)
C 组(<i>n</i> = 60)	43	12	71.66% (43/60)	78.18% (43/55)
D 组(<i>n</i> = 52)	43	7	82.69% (43/52) ⁽¹⁾	86.00% (43/50) ⁽¹⁾

⁽¹⁾与 A 组比较, $P < 0.05$

2.2 不同疗程 *H. pylori* 根除情况

含阿莫西林、克拉霉素、铋剂四联疗法的 A 组(10 d)与 E 组(14 d)方案 *H. pylori* 根除率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 不同疗程 *H. pylori* 根除情况

Tab. 2 *H. pylori* eradication conditions of different treatment courses

治疗后	<i>H. pylori</i>		ITT 分析	PP 分析
	阴性	阳性		
A 组(<i>n</i> = 55)	34	18	63.63% (34/55)	65.38% (34/52)
E 组(<i>n</i> = 70)	50	17	71.42% (50/70)	74.62% (50/67)

2.3 不良反应

治疗期间,各组不良反应主要表现有纳差、恶心呕吐、腹泻、腹胀、口腔异味、头晕等(表3),A组3名、B组4名、C组5名、D组2名、E组3名患者失访,其余各组患者均能耐受并完成全部治疗,停药后不良反应逐渐消失。各组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

表3 各治疗组 *H. pylori* 感染患者不良反应

Tab.3 Adverse reaction of *H. pylori* infecting patients of each group

组合	纳差	恶心 呕吐	腹泻	腹胀	头晕	口腔 异味	总数	比例 (%)
A组($n=52$)	3	4	2	1		2	12	23.07
B组($n=59$)	3	4		1		1	9	15.25
C组($n=55$)		5	2		1	1	9	16.36
D组($n=50$)	2	4		1		3	10	20
E组($n=67$)	3	6	4			3	16	23.88

2.4 C/E

各治疗组中D组C/E最低,经济效益最好。见表4。

表4 各治疗方案成本/效果比

Tab.4 Cost/effect ratio of each treatment therapy

组别	成本(元)	效果(%)	C/E
A组($n=52$)	343.52	65.38	5.254
B组($n=59$)	345.32	79.66	4.334
C组($n=55$)	335.58	78.18	4.292
D组($n=50$)	286.32	86.00	3.329
E组($n=67$)	417.35	74.62	5.593

3 讨论

Maastricht IV/ Florence 国际共识会议以及第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告均推荐使用铋剂四联方案根除 *H. pylori*^[4-5]。呋喃唑酮为 *H. pylori* 的敏感抗生素,浙江地区 *H. pylori* 对呋喃唑酮的实验室耐药率仅有 0.3%^[6]。本研究阿莫西林-呋喃唑酮组 *H. pylori* 根除率高达 86%,与 Ghadir MR 等^[7] 的研究相似(85.3%),不良反应主要为纳差、恶心和一些过敏反应等,超剂量使用(一日超过 0.4 g 或总量超过 3 g)可引发多发性神经炎。本研究中使用呋喃唑酮组并没有发生多发性神经炎,而纳差、恶心、腹胀等不良反应在停药后症状逐渐消失,因此在规定剂量范围内使用呋喃唑酮,是比较安全的,且价格便宜,药源充足,值得推

荐使用。

左氧氟沙星为第三代喹诺酮类药物。有研究显示,含左氧氟沙星的三联疗法的 *H. pylori* 根除率为 74%~96%^[8]。贵阳地区 *H. pylori* 对左氧氟沙星实验室耐药率由 2009 年的 3.33% 上升到 2012 年的 46.8%^[9-10],45 岁以下患者耐药率 2.6%,45 岁以上患者耐药率 19.1%^[11],不同地区、不同时间、不同年龄耐药率均有差异。本研究中,阿莫西林-左氧氟沙星对 *H. pylori* 的根除率为 79.66%,耐受性好。莫西沙星、加替沙星等喹诺酮类药物也可供选择。在 Di Caro、Sacco 等^[12-13] 的研究中,含莫西沙星的根除方案对 *H. pylori* 的根除率达到 90% 以上。Graham DY 等^[14] 的研究中加替沙星对 *H. pylori* 的根除率达到 86.7%。莫西沙星、加替沙星根除率高,副作用较左氧氟沙星小,但价格比较昂贵,是否将其作为根除 *H. pylori* 的一线药物值得商榷。

克拉霉素是根除 *H. pylori* 的常用抗生素。贵州省 2007-2009 年 *H. pylori* 对克拉霉素的实验室耐药率为 30%^[10],而 2012-2013 年的实验室耐药率仅为 8.5%^[11]。本次调查中,阿莫西林、克拉霉素组 10 d 和 14 d 根除率均低于呋喃唑酮、左氧氟沙星、庆大霉素组,与目前本地区克拉霉素实验室耐药率不相符,但是,实验室耐药率检测是在菌株培养后在体外进行药敏试验,而人体胃内的特殊环境,胃内的高酸性、胃壁黏液层、食物作用以及胃体蠕动等作用,势必会对抗生素疗效产生影响,临床根除方案耐药率不一定与实验室数据完全相符。鉴于本次研究中阿莫西林、克拉霉素铋剂四联方案对 *H. pylori* 的根除率较低,选择使用时需要慎重。

庆大霉素多作为根除 *H. pylori* 的二线药物,对根除 *H. pylori* 有一定优势^[8,15-16],贵阳地区 *H. pylori* 对庆大霉素的实验室耐药率为 13.3%^[10]。本次调查庆大霉素联合含阿莫西林及铋剂四联方案对 *H. pylori* 的根除率为 78.18%。庆大霉素口服后在胃肠道可以达到很高的浓度,极少被吸收,以药物原型排出体外,正确使用是比较安全的。

经过本研究,目前对本地区的铋剂四联方案根除 *H. pylori* 的情况有了一定的了解,但是 *H. pylori* 的耐药情况会随着时间的变化而变化,因此,相关研究仍要继续,时时掌握 *H. pylori* 的耐药情况,以便指导临床治疗。

4 参考文献

- [1] 高文,胡伏莲. 幽门螺杆菌感染与胃肠道外疾病[J]. 中国医刊, 2007(2):22-24.
- [2] Conen Henry. World Gastroenterology Organization global guideline:Helicobacter pylori in developing countries[J]. Journal of Digestive disease, 2011(5):319-326.
- [3] 中华医学会消化病分会幽门螺杆菌学组/全国幽门螺杆菌科研协作组. 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[J]. 胃肠病学, 2007(12):525-530.
- [4] The Maastricht IV/ Florence Consensus. Management of *Helicobacter pylori* infection [J]. Gut, 2012(61):646-664.
- [5] 中华医学会消化病学分会. 第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识[J]. 中华胃肠病学, 2012(10):618-625.
- [6] 卓如平,陈旭鹏,吴赛珍,等. 幽门螺杆菌药敏培养后四联疗法治疗上消化道疾病的临床效果[J]. 世界华人消化杂志, 2015(2):196-201.
- [7] Ghadir MR, Shafaghi A. Furazolidone, amoxicillin and omeprazole with or without bismuth for eradication of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease [J]. The Turkish Journal of Gastroenterology, 2011 (1):1-5.
- [8] Berning M, Krasz S. Should quinolones come first in *Helicobacter pylori* therapy [J]. Therapeutic Advances in Gastroenterology, 2011 (2):103-114.
- [9] 刘苓. 贵州省幽门螺杆菌临床菌株的抗生素耐药现状

- [J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2012(8):702-705.
- [10] 罗昭逊,莫非. 幽门螺杆菌耐药情况分析[J]. 中国医药导报, 2014(20):88-90.
- [11] OConnor A, Taneike I, Nami A, et al. *Helicobacter pylori* resistance rates for levofloxacin, tetracycline and rifabutin among Irish isolates at a reference center [J]. Irish Journal of Medical Science, 2013(4):693-695.
- [12] Di Caro S, Objetti V, Zocco MA, et al. Mono, dual and triple moxifloxacin-based therapies for *Helicobacter pylori* eradication [J]. Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 2002(3):527-532.
- [13] Sacco F, Spezzaferro M, Amitrano M, et al. Efficacy of for different moxifloxacin-based triple therapies for first-line *H. pylori* treatment [J]. Digest Liver Dis, 2010(42):110-114.
- [14] Graham DY, Abudayyeh S, El-Zimaity HMT, et al. Sequential therapy using high-dose esomeprazole - amoxicillin followed by gatifloxacin for *Helicobacter pylori* infection [J]. Alimentary Pharmacology and Therapeutics, 2006(5):845-850.
- [15] 李帮权. 雷尼替丁与庆大霉素合剂联用治疗幽门螺杆菌阳性消化性溃疡[J]. Journal of Clinical and Experimental Medicine, 2009(12):90.
- [16] 谢仁红. 口服甘露醇与庆大霉素治疗幽门螺杆菌感染 86 例临床观察[J]. 中国民康医学, 2012(2):174-206.
- (2015-06-21 收稿, 2015-07-30 修回)
中文编辑: 周 凌; 英文编辑: 赵 毅

(上接第 1072 页)

CT 扫描方法具有非侵袭,并对同一样本可重复测量,利用 CT 影像测得的颅腔内 CSF 体积可避免因解剖方法产生的一些人为干扰,可以更好的实现活体资料的获取。性别因素在基础及临床研究中应予以重视。就神经系统疾病而言,基于颅腔内 CSF 含量的性别差异,是否应该在临床工作中针对不同性别做出不同的医疗处理,仍是一个需进一步探讨的问题。

4 参考文献

- [1] 苟辉亮. 婴幼儿外部性脑积水误诊为脑萎缩的 CT 诊断分析[J]. 贵阳医学院学报, 2010(5):529-530.
- [2] Price G, Cercignani M, Chu EM, et al. Brain pathology in first-episode psychosis: magnetization transfer imaging provides additional information to MRI measurements of volume loss [J]. Neuroimage, 2010(1):185-192.

- [3] Wizemann TM, Pardue ML. Committee on Understanding the Biology of Sex and Gender Differences, Board on Health Sciences Policy, Institute of Medicine. Exploring the Biological Contributions to Human Health: Does Sex Matter [J]. National Academy Press, 2001:201-213.
- [4] Giedd JN, Raznahan A, Mills KL, et al. Review: magnetic resonance imaging of male/female differences in human adolescent brain anatomy [J]. Biol Sex Differ, 2012(1):19.
- [5] Barnes LL, Wilson RS, Bienias JL, et al. Sex differences in the clinical manifestations of Alzheimer disease pathology [J]. Arch Gen Psychiatry, 2005(6):685-691.
- [6] Pfefferbaum A, Rohlfing T, Rosenbloom MJ, et al. Variation in longitudinal trajectories of regional brain volumes of healthy men and women (ages 10 to 85 years) measured with atlas-based parcellation of MRI [J]. Neuroimage, 2013(65):176-193.

(2015-06-11 收稿, 2015-08-11 修回)
中文编辑: 文箬颖; 英文编辑: 刘 华