

# 含铋剂的雷贝拉唑四联 14 日方案根除幽门螺杆菌临床对比观察

王崇强

( 南京医科大学附属南京明基医院 消化内科 江苏 南京 210017)

**【摘要】**目的: 观察含铋剂的雷贝拉唑四联 14 d 方案根除幽门螺杆菌( Hp) 临床疗效。方法: 选择门诊及部分住院 Hp 检测阳性病人 , 随机分为克拉霉素组、环丙沙星组、替硝唑组 3 组 , 每组均有雷贝拉唑、阿莫西林及胶体果胶铋 , 而第二种抗生素是不同的 , 分别是克拉霉素、环丙沙星、替硝唑 , 疗程 14 d。疗程结束 4 周后 , 行<sup>13</sup>C 呼气试验判定 Hp 是否被根除。结果: 期末完成方案并行<sup>13</sup>C 呼气试验 Hp 感染者共 80 例 , 含铋剂的雷贝拉唑四联 14 d 疗法的总根除率为 91% , 其中克拉霉素组根除率为 96% , 环丙沙星组根除率为 93% , 替硝唑组根除率为 85% , 但 3 组间 Hp 根除率差异无统计学意义(  $P > 0.05$ ) 。结论: 含铋剂的雷贝拉唑四联 14 d 方案 Hp 根除率高 , 克服了 Hp 的高耐药 , 值得推荐。各抗生素组合方案间 Hp 根除率未见差异。

**【关键词】**幽门螺杆菌; 四联方案; 铋剂; 雷贝拉唑

**【中图分类号】** **【文献标识码】**A

**【DOI】**10. 3969/j. issn. 1002-0217. 2016. 01. 021

## Clinical evaluation on 14-day bismuth-rabeprazole-based quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication

WANG Chongqiang

Department of Gastroenterology , Nanjing Benq Medical Center , Nanjing 210017 , China

**【Abstract】Objective:** To assess the clinical efficacy of 14-day bismuth-rabeprazole-based quadruple regimen for eradication of *Helicobacter pylori*( *H. pylori*) . **Methods:** Outpatients and part of inpatients with positive *H. pylori* were included and randomly allocated to regimen groups of clarithromycin , ciprofloxacin and tinidazole with prescriptions of rabeprazole , amoxicillin and bismuth. The second regimen contained different antibiotics( clarithromycin , ciprofloxacin , tinidazole) . All patients underwent therapy courses of 14 day , and assessed for eradication of the *H. pylori* with <sup>13</sup>C-urea breath test by the end of 4 weeks of medication. **Results:** A total of 80 patients infected with *H. pylori* completed the trial. Overall eradication rate of 14-day bismuth-rabeprazole-based quadruple regimen was 91% , in which the regimen containing clarithromycin was 96% ; ciprofloxacin 93% ; and tinidazole 85% , yet the difference was not significant among the three groups(  $P > 0.05$ ) . **Conclusion:** 14-day bismuth-rabeprazole-based quadruple regimen can lead to better eradication of the *H. pylori* , and counteract the antibiotic resistance. However , there is no significant difference concerning regimens containing different antibiotics.

**【Key words】** *Helicobacter pylori*; quadruple therapy; bismuth; rabeprazole

幽门螺杆菌( *Helicobacter pylori* ,Hp) 是附着于胃黏膜上皮细胞的革兰阴性杆菌 ,已公认是慢性胃炎、消化性溃疡的主要致病原因 ,也与胃癌、尤其是胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤( mucoa-associated lymphoid tissue lymphoma ,MALT) 的发病有十分密切的关系。但由于抗生素的滥用 ,致幽门螺杆菌的耐药性逐年增加 ,标准的质子泵抑制剂( proton pump inhibitor ,PPI) 三联 7 d 方案根除率已很低 ,如何能有效地根除幽门螺杆菌 ,已成为消化学面临的巨大挑战。2012 年 9 月第四次全国幽门螺杆菌会议在江西井冈山召开 ,共识建议放弃 7 d 方案 ,使用含有铋剂的 PPI 四联方案 ,10 ~ 14 d 疗程根除 Hp ,有

望达到较满意的根除率<sup>[1]</sup>。本临床试验对含铋剂的 PPI 四联 14 d 方案的 Hp 根除率行初步研究 ,以期为临床提供参考和帮助。

### 1 资料与方法

1.1 一般资料 入选 Hp 感染者主要来自于我科 2014 年 11 月 ~ 2015 年 6 月门诊及部分住院患者 ,近 4 周内未使用过抗生素、铋剂 2 周内未使用过质子泵抑制剂、H2 受体拮抗剂( H2-RA) 。经快速尿素酶试验( rapid urease test ,RUT) 或<sup>13</sup>C 呼气试验( urea breath test ,UBT) 证实 Hp 感染 ,个别健康体检血液 Hp 抗体阳性者 ,不愿行胃镜检查及<sup>13</sup>C 呼气试验 ,但也从未行根除 Hp 治疗者。其中男性 44 例、

收稿日期: 2015-10-17

作者简介: 王崇强( 1962-) ,男 ,副主任医师 ( 电话) 18502549435 ( 电子信箱) wchongq@ 163. com.

女性 36 例, 年龄 18 ~ 64 岁。排除标准: ①伴有心血管、肝、肾及恶性肿瘤、脑血管病等患者; ②精神疾病患者, 不能主观表达症状者; ③妊娠或哺乳期妇女; ④对本研究所使用药物有过敏史者。所有患者均使用含铋剂 PPI 四联 14 d 疗法根除 Hp 治疗, 观察期末搜集按要求完成 2 周药物治疗, 且于停药 4 周后行<sup>13</sup>C-UBT 者。共有 80 例感染者完成了以上治疗及检测, 其中治疗前行胃镜下活检标本 RUT 检查 71 例, 仅行<sup>13</sup>C-UBT 检查而未行胃镜下活检标本 RUT 检查者 8 例, 仅行血液 Hp 抗体检查者 1 例。71 例中慢性非萎缩性胃炎 48 例、萎缩性胃炎 3 例, 十二指肠溃疡 14 例、胃溃疡 4 例、复合型溃疡 2 例。

## 1.2 方法

1.2.1 具体用药方法 在取得患者知情同意后, 按简单随机法把纳入研究的患者分为克拉霉素组、环丙沙星组、替硝唑组 3 组, 每组均有雷贝拉唑、阿莫西林及胶体果胶铋, 而第二种抗生素是不同的, 分别是克拉霉素、环丙沙星及替硝唑。克拉霉素组予以雷贝拉唑(江苏豪森制药) 20 mg/次、阿莫西林(山西同达制药) 1.0 g/次、克拉霉素(江苏恒瑞制药) 0.5 g/次、胶体果胶铋(湖南华纳大药厂) 200 mg/次。环丙沙星组: 前三种药物与克拉霉素组相同, 第二种抗生素为环丙沙星(浙江京新制药) 0.5 g/次。替硝唑组: 前三种药物与克拉霉素组相同, 第二种抗生素为替硝唑(山东方明制药) 0.5 g/次。口服药物均为 2 次/日, 雷贝拉唑和胶体果胶铋均饭前半小时服, 各种抗生素饭后服。3 组患者的年龄、性别、病程等临床资料比较差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 具有可比性。

1.2.2 疗效评定 所有完成含铋剂的雷贝拉唑四联 14 d 疗法的患者, 停药 4 周后, 行<sup>13</sup>C 呼气试验, 根据<sup>13</sup>C-UBT 超基准值( $\Delta$  over baseline, DOB)  $\geq 4.0$  为阳性,  $< 4.0$  为阴性。阴性即判定为根除, 阳性判定为未根除, 且视为治疗失败。

1.3 统计学方法 应用 SPSS 13.0 统计软件对数据进行分析, 计数资料采用百分率表示, 两组比较采用  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

期末完成方案并行<sup>13</sup>C 呼气试验病人共 80 例, 含铋剂的雷贝拉唑四联 14 d 疗法的总根除率为 91% (73/80), 其中克拉霉素组的根除率为 96% (24/25), 环丙沙星组根除率为 93% (27/29), 替硝唑组根除率为 85% (22/26), 但 3 组间 Hp 根除率差异无统计学意义 ( $\chi^2 = 2.265, P > 0.05$ )。3 组间均

无明显不良反应, 少部分病人有轻微腹部疼痛不适、大便略稀, 未影响继续治疗。个别病人服用阿莫西林出现过过敏性皮疹而退出治疗。

## 3 讨论

由于 Hp 耐药性逐年增加, 传统的标准三联疗法(PPI + 克拉霉素 + 阿莫西林或 PPI + 克拉霉素 + 甲硝唑)的根除率已低于或远低于 80%<sup>[2]</sup>, 标准三联疗法疗程从 7 d 延长至 10 d 或 14 d, 根除率仅提高约 5%<sup>[3]</sup>, 也有荟萃分析发现以 PPI 为基础的 7 d 和 2 周三联方案根除率并无明显差别<sup>[4]</sup>。有国外学者采用序贯疗法, 报道有较高的根除率<sup>[5]</sup>, 但在我国并未得到证实<sup>[6]</sup>。在 Hp 高耐药的背景下, 含铋剂的四联疗法再次得到重视, 其疗效也再次得到确认<sup>[7-8]</sup>, 尤其对克拉霉素高耐药率( $> 15\% \sim 20\%$ )地区, 首推铋剂四联作为一线方案, 如无铋剂, 则推荐序贯疗法或三种抗生素联合的伴同疗法<sup>[3]</sup>。国内研究铋剂 + PPI + 阿莫西林 + 克拉霉素 14 d 疗程方案与相同方案的 7 d 疗程相比, 不仅根除率高[意向性分析(intention-to-treat, ITT) 达 93.7%, 符合方案分析(per-protocol, PP) 达 97.4%], 而且可较大幅度地克服克拉霉素耐药<sup>[9]</sup>。Meta 分析显示铋剂、PPI、抗生素的联合应用可较大幅度地克服 Hp 对甲硝唑、克拉霉素耐药<sup>[10]</sup>。国外研究铋剂四联 14 d 疗法较有优势, 且 Hp 的根除率高于伴同疗法, 值得推荐<sup>[11]</sup>。总之, 铋剂可直接抑杀 Hp 且与抗生素具有协同作用<sup>[12]</sup>, 其本身不是抗生素, 从而减低三种抗生素联合根除 Hp 带来的副作用。为了指导临床上更有效地根除 Hp, 综合近年来国内外根除 Hp 的研究进展, 结合我国国情, 第四次全国幽门螺杆菌会议共识, 建议使用含有铋剂的 10 ~ 14 d 四联疗法根除 Hp<sup>[1]</sup>。

Hp 感染本质上是感染性疾病, 治疗感染性疾病的根除率若低于 80% 就不宜再被推荐。本研究初步显示含铋剂的四联方案总根除率为 91%, 因此, 含铋剂的四联 14 d 方案根除率高, 临床值得推荐。其中, 雷贝拉唑的代谢由于受 CYP2C19 基因多态性影响较小, 作用稳定, 疗效高亦被共识指南所推荐<sup>[1]</sup>。国内已有调查 Hp 对克拉霉素、左氧氟沙星、甲硝唑的耐药率分别已达到 20% ~ 38%、30% ~ 38% 及 60% ~ 70%<sup>[13]</sup>, 然而, 本临床试验同样显示: 含铋剂四联 14 d 方案由于铋剂可直接抑杀 Hp、与抗生素的协同作用及较长抑菌杀菌作用时间等因素, 从而克服了 Hp 高耐药。本研究克拉霉素组、环

(下转第 74 页)

综上所述,对于儿童难治性肺炎,纤维支气管镜肺泡灌洗术有明显的疗效,值得推广应用。如果早期即有明显的反复高热不退,常规治疗1周以上仍不退热,X线检查无明显好转吸收,提示常规治疗效果不好,应尽早进行气管镜检查。

**【参考文献】**

[1] 杨小青,黄英,舒畅,等. 儿童社区获得性重症肺炎 272 例治疗效果分析[J]. 重庆医科大学学报, 2010, 35( 10): 1580 - 1583.  
 [2] 胡亚美,江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 7 版. 北京人民卫生出版社, 2002: 1175 - 1187.  
 [3] 中华医学会儿科学分会呼吸学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童社区获得性肺炎管理指南( 2013 修订) [J]. 中华儿科杂志, 2013, 51( 11): 856 - 862.  
 [4] 黄艳,崔振泽. 支气管肺泡灌洗在儿童呼吸系统疾病中的作用[J]. 中国小儿急救医学, 2013, 20( 1): 20 - 24.  
 [5] PRINCIPI N, ESPOSITO S. Mycoplasma pneumonia and Chlamydia

pneumonia cause lower respiratory tract disease in paediatric patients[J]. Cuur Opin Infect Dis, 2002, 15( 3): 295 - 300.  
 [6] 沈叙庄,杨永弘. 儿童社区获得性肺炎病因诊断和流行病学研究进展[J]. 国外医学: 儿科分册, 2003, 30( 5): 225 - 226.  
 [7] 安淑华,王萌萌,李金英,等. 纤维支气管镜在小儿难治性支原体肺炎诊断与治疗中的应用[J]. 中国当代儿科杂志, 2011, 13( 7): 547 - 550.  
 [8] 梁昱,刘玺诚. 纤维支气管镜在儿科感染性肺不张中的应用[J]. 中华儿科杂志, 2003, 41( 9): 649 - 651.  
 [9] 左慧敏,刘秀云,江载芳. 肺炎支原体肺炎合并肺不张发病率及预后研究[J]. 临床儿科杂志, 2008, 26( 7): 566 - 569.  
 [10] 任立歆,郭伟,董汉权,等. 支气管肺泡灌洗液细菌培养及药敏实验在儿童难治性肺炎诊治中的价值[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2013, 28( 4): 258 - 260.  
 [11] 钟礼立,梁沫,谢乐云,等. 腺病毒肺炎 12 例临床分析[J]. 临床儿科杂志, 2011, 29( 8): 724 - 727.  
 [12] 刘秀云,江载芳. 腺病毒肺炎后遗症的再认识[J]. 临床儿科杂志, 2009, 27( 1): 91 - 93.

(上接第 71 页)

丙沙星组、替硝唑组 3 组间 Hp 根除率以克拉霉素组略高,但 3 组间比较差异尚无统计学意义。因此,各抗生素组合方案之间尚无优劣之分,尚需扩大样本量,方更有意义。本对比研究中,雷贝拉唑、克拉霉素价格略高,环丙沙星、替硝唑价格低廉,但替硝唑口味较苦涩,影响了个别病人对治疗的依从性。尽管入组前仔细询问过敏史,对未使用过青霉素类药物者予以青霉素皮试,但仍有个别病人出现阿莫西林过敏性皮疹而退出治疗,故入组筛选病人时应特别注意。因此具体行根除 Hp 治疗时,除了要提高根除率,尚需考虑到经济、依从性及个体化等因素。

**【参考文献】**

[1] 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 - 623.  
 [2] ZHENG Q, CHEN WJ, 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.  
 [3] MALFERTHEINER P, MEGRAUD F, O MORAIN C *et al.* Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht IV/Florence Consensus Report[J]. Gut, 2012, 61( 5): 646 - 664.  
 [4] FUCCIO L, MINARDI ME, ZAGARI RM *et al.* Meta-analysis: duration of first-line proton-pump inhibitor based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication[J]. Ann Intern Med, 2007, 147( 8): 553 - 562.  
 [5] GATTA L, VAKIL N, LEANDRO G *et al.* Sequential therapy or triple therapy for *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials in adults and

children[J]. Am J Gastroenterol, 2009, 104( 12): 3069 - 3079.  
 [6] YAN X, ZHOU L, SONG Z *et al.* Sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication in adults compared with triple therapy in china: a multicenter, prospective, randomised, controlled trial ( abstract) [J]. Helicobacter, 2011, 16( 1): 187.  
 [7] ZHENG Q, CHEN WJ, 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.  
 [8] MALFERTHEINER P, BAZZOLI F, DELCHIER JC *et al.* *Helicobacter pylori* eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple: a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial[J]. Lancet, 2011, 377( 9769): 905 - 913.  
 [9] 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.  
 [10] L. A. FISCHBACH, S. V. VAN ZANTEN, J. DICKASON. Meta-analysis: the efficacy, adverse events, adherence related to first-line anti-*Helicobacter pylori* quadruple therapies[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2004, 20( 10): 1071 - 1082.  
 [11] KADAYIFCI A, UYGUN A, POLAT Z *et al.* Comparison of bismuth-containing quadruple and concomitant therapies as a first-line treatment option for *Helicobacter pylori* [J]. Turk J Gastroenterol, 2012, 23( 1): 8 - 13.  
 [12] 成虹,李江,胡伏莲. 枸橼酸铋钾对幽门螺杆菌耐药菌株体外抗菌活性研究[J]. 胃肠病学和肝胆病学杂志, 2008, 17( 7): 543 - 546.  
 [13] SONG Z, ZHOU L, WANG Y *et al.* A study to explore *Hp* antibiotic resistance and efficacy of eradication therapy in china ( multicenter nation-wide randomized control study) ( abstract) [J]. Helicobacter, 2011, 16( 1): 117.