

· 临床研究 ·

根除老年人消化性溃疡合并幽门螺旋杆菌感染的治疗策略

朱 峰, 罗声政, 郑 萍, 宛新建, 李 雷, 陆伦根

(上海交通大学附属第一人民医院消化科, 上海 200080)

【摘要】目的 对质子泵抑制剂(PPI)或铋剂三联疗法作为初治方案以及序贯疗法或四联疗法作为补救方案根除老年人消化性溃疡(PUA)合并幽门螺旋杆菌(Hp)感染的疗效进行比较。**方法** 2009年7月至2010年7月间261例胃镜下尿素酶法诊断的PUA合并Hp感染患者,随机采用PPI三联疗法、铋剂三联1周疗法进行根除,观察治疗过程中不良反应发生率。PUA患者经上述抗Hp治疗后继续4周抗溃疡治疗,停药1月后复查胃镜并比较两种方法对Hp根除率及溃疡愈合率的疗效差异。对于首次三联疗法根除Hp失败者,随机应用10日序贯疗法和PPI、铋剂四联1周疗法再次行Hp根除,观察疗程中不良反应发生率,停药1个月后采用¹³C呼气试验观察Hp根除率。统计分析采用符合方案(PP)群组分析和意向治疗(ITT)群组分析。**结果** 相比于铋剂三联疗法,PPI三联疗法Hp根除率(ITT: 77.7% vs 62.6%; PP: 79.5% vs 64.1%; $P < 0.05$)及溃疡愈合率(ITT: 78.5% vs 64.9%; PP: 80.3% vs 66.4%; $P < 0.05$)高,不良反应发生率无明显差异(ITT: 10.8% vs 16.8%; PP: 11.0% vs 17.2%; $P > 0.05$)。对于首次三联疗法失败者以10日序贯疗法补救,Hp根除率较高(ITT: 84.6% vs 61.5%; PP: 86.8% vs 63.2%; $P < 0.05$),且不良反应发生率较四联疗法低(ITT: 12.8% vs 35.9%; PP: 13.2% vs 36.8%; $P < 0.05$)。**结论** PPI三联1周疗法进行Hp感染根除可作为PUA患者首选,有较高的溃疡愈合率和Hp根除率;首次根除失败者可优先改用10日序贯疗法进行补救。

【关键词】 消化性溃疡; 老年人; 幽门螺旋杆菌; 根除

【中图分类号】 R573.1

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2012.00092

Strategies for eradication of *Helicobacter pylori* and peptic ulcer in elderly patients

ZHU Feng, LUO Shengzheng, ZHENG Ping, WAN Xinjian, LI Lei, LU Lungen

(Department of Gastroenterology, Affiliated First People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200080, China)

【Abstract】Objective To evaluate the therapeutic effect of PPI or bismuth triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori*(Hp) and 10-day sequential therapy or quadruple therapy for remedy eradication of peptic ulcer in the aged (PUA). **Methods** A total of 261 elderly patients with Hp caused peptic ulcer diagnosed by rapid urease method under gastroscop from July 2009 to July 2010 were randomized to receive one week of PPI or bismuth triple therapy for Hp first eradication. The adverse reactions were observed. Four weeks of anti-ulcer therapy by PPI and mucosa protectant were carried out after the Hp first eradication. The curative effect on Hp eradication and ulcer healing were compared at one month afterwards. All the patients who failed in the first Hp eradication randomly received 10-day sequential therapy or PPI and bismuth quadruple therapy for Hp remedy eradication. The adverse reactions were observed and Hp infection status was assessed by ¹³C-urea rapid breath test at one month after the medications stopped. Per protocol(PP) cohort analysis and intention-to-treat(ITT) cohort analysis were used. **Results** Compared with bismuth triple therapy, PPI triple therapy had higher Hp eradication rate[ITT: 77.7% vs 62.6%; PP: 79.5% vs 64.1%; $P < 0.05$] and higher ulcer healing rate[ITT: 78.5% vs 64.9%; PP: 80.3% vs 66.4%; $P < 0.05$]. There was no obvious difference in adverse reaction between the two strategies[ITT: 10.8% vs 16.8%; PP: 11.0% vs 17.2%; $P > 0.05$]. For Hp remedy eradication, 10-day sequential therapy had better Hp eradication effect[ITT: 84.6% vs 61.5%; PP: 86.8% vs 63.2%; $P < 0.05$] and lower adverse reaction rate[ITT: 12.8% vs 35.9%; PP: 13.2% vs 36.8%; $P < 0.05$]. **Conclusions** PPI triple therapy is the main choice on PUA patients for its better Hp eradication and ulcer healing effects. Ten-day sequential therapy is recommended to patients who failed Hp first eradication by triple therapy.

【Key words】 peptic ulcer, the aged; *Helicobacter pylori*; eradication

幽门螺旋杆菌(*helicobacter pylori*, Hp)感染与消化性溃疡的发生密切相关, Hp根除也已成为公认的

消化性溃疡治疗的关键措施, 但不同方法对老年人消化性溃疡(peptic ulcer in the aged, PUA)患者Hp

根除率及溃疡愈合率的临床疗效差异、首次Hp感染根除失败后二次补救治疗效果如何等报道不多。本文对PUA患者上述问题进行了初步研究,为临床PUA伴Hp感染患者根除治疗提供指导。

1 对象与方法

1.1 对象

纳入上海交通大学附属第一人民医院2009年7月至2010年7月间261例经胃镜下确诊为PUA(胃溃疡、十二指肠溃疡,年龄≥60岁)且经尿素酶法明确合并Hp感染的患者。排除标准:消化性溃疡合并活动性出血、穿孔或幽门梗阻;恶性肿瘤;相关药物过敏;治疗前4周内服用质子泵抑制(proton pump inhibitor, PPI)或H₂受体拮抗剂、铋剂、抗生素;重要脏器功能不全;妊娠期或哺乳期。溃疡愈合标准为自觉症状消失,溃疡面愈合;Hp根除标准为¹³C呼气试验阴性。将患者随机分为PPI三联1周疗法(n=130)及铋剂三联1周疗法(n=131)。两组病例在年龄、性别、病程、病种以及烟酒嗜好上均无统计学差异(P>0.05;表1)。

1.2 治疗方法

PPI三联疗法:奥美拉唑(常州第四制药厂)20mg+克拉霉素(美国雅培制药有限公司)0.5g+阿莫西林(香港联邦制药有限公司)1.0g,每日2次,口服;铋剂三联疗法:枸橼酸铋钾(丽珠集团丽珠制药厂)0.22g+克拉霉素0.5g+阿莫西林1.0g,每日2次,口服。两组疗程均为1周,其后继续进行4周正规抗溃疡治疗(PPI联合胃粘膜保护剂),停药1个月后复

查胃镜,比较两种方法Hp根除率及溃疡愈合率的差异。对Hp首次根除失败患者,再次随机行包含左氧氟沙星的10日序贯疗法(前5日给予奥美拉唑20mg+阿莫西林1.0g,每日2次,口服;后5日给予奥美拉唑20mg+克拉霉素0.5g,每日2次,口服,并给予左氧氟沙星0.5g,每日1次,口服)或PPI、铋剂四联1周疗法(奥美拉唑20mg+枸橼酸铋钾0.22g+克拉霉素0.5g+阿莫西林1.0g,每日2次,口服)。

1.3 统计学处理

统计分析包括符合方案(per protocol, PP)群组分析和意向治疗(intention-to-treat, ITT)群组分析。采用SPSS12.0统计软件进行卡方检验。以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两种方法进行Hp感染根除疗效比较

结果显示,两组各有3例患者失访,相比于铋剂三联疗法,无论按ITT还是PP群组分析,PPI三联疗法Hp根除率及溃疡愈合率均高于铋剂三联组(P<0.05);不良反应轻微,包括口苦、纳差、恶心、呕吐、头晕等,无需特殊处理,未停药,两组间不良反应发生率无明显差异(P>0.05;表2)。

2.2 两种补救方法进行Hp感染根除疗效比较

结果显示,两组各有1例患者失访,对于首次三联疗法失败者以10日序贯疗法补救Hp根除率较高(P<0.05);不良反应包括口苦、纳差、恶心、呕吐、头晕头痛,10日序贯疗法发生率较四联疗法低(P<0.05;表3)。

表1 患者一般资料
Table 1 General data of patients

组别	n	年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	男性/女性 (n/n)	GU/DU	吸烟 [n(%)]	饮酒 [n(%)]	病程(年, $\bar{x} \pm s$)
PPI三联组	130	77.1 ± 9.2	72/58	68/62	79(60.8)	72(55.4)	18.4 ± 6.7
铋剂三联组	131	75.8 ± 9.8	70/61	71/60	82(62.6)	75(57.3)	19.6 ± 6.1

GU: 胃溃疡; DU: 十二指肠溃疡

表2 不同方法进行Hp感染根治并停药1个月后疗效观察
Table 2 Effect of different method for Hp eradication and ulcer healing one month after drug withdrawal

方法	n	意向治疗群组分析			符合方案群组分析		
		Hp根除率	溃疡愈合率	不良反应发生率	Hp根除率	溃疡愈合率	不良反应发生率
PPI三联疗法	130	77.7(101/130)*	78.5(102/130)*	10.8(14/130)	79.5(101/127)*	80.3(102/127)*	11.0(14/127)
铋剂三联疗法	131	62.6(82/131)	64.9(85/131)	16.8(22/131)	64.1(82/128)	66.4(85/128)	17.2(22/128)

注:与铋剂三联疗法比较,*P<0.05

表3 不同补救方法行Hp感染根治1月后疗效观察
Table 3 Effect of different redemy method for Hp eradication one month after therapy

方法	意向治疗群组分析		符合方案群组分析	
	Hp根除率	不良反应发生率	Hp根除率	不良反应发生率
序贯疗法	84.6(33/39)*	12.8(5/39)*	86.8(33/39)*	13.2(5/38)*
四联疗法	61.5(24/39)	35.9(14/39)	63.2(24/38)	36.8(14/38)

注:与四联疗法比较,*P<0.05

3 讨论

Hp可导致多种胃十二指肠疾病,是消化性溃疡的主要致病因素之一^[1]。流行病学提示, Hp感染呈全球性分布,人类感染率在50%以上,尤其在发展中国家,感染率高达80%^[2],且随着人口老龄化进程,消化性溃疡发病率逐年上升。根除Hp已成为消化性溃疡的主要治疗措施之一,并成为预防溃疡复发的关键。目前PUA患者合并Hp感染的根除国内未见系统报道。

PPI或铋剂联合两种抗生素的1周疗法是目前公认的根除Hp感染的一线方案^[3,4]。尽管PPI、铋剂联合两种抗生素的四联疗法也被看作一线方案,但对于老年患者,需考虑老年人药物代谢过程中相关特点,如药物吸收减少、代谢和排泄缓慢、不良反应随药物种类和数量增多而增加等因素。我们对PUA首次Hp感染者首选PPI或铋剂联合两种抗生素1周疗法进行观察,结果表明,两种疗法不良反应发生率相似($P > 0.05$),但PPI三联疗法Hp感染根除率及溃疡愈合率明显增高($P < 0.05$)。这主要由于PPI通过强烈抑酸效应,提高了胃腔内pH值,不利于Hp生长,此外,在pH > 4的基础上能充分发挥阿莫西林、克拉霉素的抗菌活性。

研究也证实,相当一部分PUA患者首次Hp根除失败,甚至有些患者溃疡内镜下已经愈合,但Hp检测仍为阳性,考虑与目前常用的抗生素如克拉霉素、阿莫西林、甲硝唑等耐药性大幅增加有关^[5,6]。对于此类患者,我们比较了包含左氧氟沙星的10日序贯疗法(前5日给予奥美拉唑20mg+阿莫西林1.0g,每日2次,口服;后5日给予奥美拉唑20mg+克拉霉素0.5g,每日2次,口服,并给予左氧氟沙星0.5g,每日1次,口服)和PPI、铋剂四联疗法(奥美拉唑20mg+枸橼酸铋钾0.22g+克拉霉素0.5g+阿莫西林1.0g,每日2次,口服)进行补救,结果表明,10日序贯补救疗法Hp根除率较为满意($P < 0.05$),不良反应发生率也较低($P < 0.05$),考虑这是由于左氧氟沙星为广谱喹诺酮类抗生素,对多数革兰阳性和革兰阴性菌具有杀菌活性,生物利用度高且耐受性好^[7]。药敏实验证实,对克拉霉素及甲硝唑同时耐药,但对左氧氟沙星敏感的患者其Hp根除率高达92%^[8]。目前部分欧美国家已推荐左氧氟沙星作为Hp二线根除治疗方案的备选抗生素^[1,9]。但本研究中老年患者四联疗法进行Hp根除补救不良反

应发生率高达36.8%,值得重视。我们发现通过适当延长疗程且包含左氧氟沙星的3种Hp高敏感性抗生素轮换使用,可有效提高补救效应,且不良反应较轻,但确切机制有待进一步阐明。

总之,我们的研究初步表明,PPI三联疗法可作为PUA合并Hp感染的首选根除方法,有较高的溃疡愈合率和Hp感染根除率;首次根除失败者可优先改用包含左氧氟沙星的10日序贯疗法进行补救。但由于样本量较小,尚需进行更大规模的临床和基础研究并阐明机制。

【参考文献】

- [1] Chey WD, Wong BC, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection[J]. Am J Gastroenterol, 2007, 102(8): 1808-1825.
- [2] Peek RM Jr, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* and gastrointestinal tract adenocarcinomas[J]. Nat Rev Cancer, 2002, 2(1): 28-37.
- [3] 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组,中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌科研协作组. 第三次全国幽门螺杆菌感染若干问题共识报告(2007, 10 庐山)[J]. 胃肠病学, 2008, 13(1): 42-46.
- [4] Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report[J]. Gut, 2007, 56(6): 772-781.
- [5] Vakil N. *H. pylori* treatment: new wine in old bottles[J]? Am J Gastroenterol, 2009, 104(1): 26-30.
- [6] De Francesco V, Giorgio F, Hassan C, et al. Worldwide *H. pylori* antibiotic resistance: a systematic review[J]. J Gastrointest Liver Dis, 2010, 19(4): 409-414.
- [7] Broutet N, Tchamgoué S, Pereira E, et al. Risk factors for failure of *Helicobacter pylori* therapy — results of an individual data analysis of 2751 patients[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2003, 17(1): 99-109.
- [8] Gatta L, Zullo A, Perna F, et al. A 10-day levofloxacin-based triple therapy in patients who have failed two eradication courses[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2005, 22(1): 45-49.
- [9] Caselli M, Zullo A, Maconi G, et al. "Cervia II Working Group Report 2006": guidelines on diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in Italy[J]. Dig Liver Dis, 2007, 39(8): 782-789.

(编辑:任开环)