

10天伴同、序贯及含铋剂四联方案根除 幽门螺杆菌效果的随机对照研究

李月月,左秀丽,季锐,陈飞雪,赵宏宇,王晗,郭婧,
张菁媛,付姗姗,刘建伟,李延青
(山东大学齐鲁医院消化内科,山东 济南 250012)

摘要: **目的** 通过比较10天伴同、序贯及含铋剂四联疗法三种方案对Hp的根除率,以确定最佳的四联治疗方案,进而指导临床实践。**方法** 经快速尿素酶检查证实Hp的患者随机接受伴同方案(奥美拉唑20 mg、阿莫西林1 000 mg、克拉霉素500 mg、替硝唑500 mg)、序贯方案(前5天为奥美拉唑20 mg、阿莫西林1 000 mg,后5天为奥美拉唑20 mg、克拉霉素500 mg、替硝唑500 mg)或含铋剂方案(奥美拉唑20 mg、阿莫西林1 000 mg、克拉霉素500 mg、胶体果胶铋200 mg)治疗,每日2次用药,疗程均为10 d。患者停药后6周进行¹³C呼气试验检查,结果阴性者判为根除成功。**结果** 意向性分析时,伴同方案、序贯方案和含铋剂方案对Hp的根除率分别为85.6%、70.7%、85.3%,伴同方案和含铋剂方案均显著优于序贯方案($P < 0.05$)。符合方案集分析显示,上述3组对Hp的根除率为87.8%、82.8%和88.9%,各方案之间的根除率均无统计学差异($P > 0.05$)。**结论** 在临床工作中,10 d含铋剂四联方案可作为经验性治疗Hp感染的首选方案。

关键词: 幽门螺杆菌;伴同方案;序贯方案;含铋剂方案

中图分类号: R573 **文献标志码:** A

A randomized clinical trial of ten-day concomitant, sequential and bismuth-based quadruple therapies for *Helicobacter pylori*

LI Yueyue, ZUO Xiuli, JI Rui, CHEN Feixue, ZHAO Hongyu, WANG Han, GUO Jing,
ZHANG Jingyuan, FU Shanshan, LIU Jianwei, LI Yanqing
(Department of Gastroenterology, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan 250012, Shandong, China)

Abstract: Objective To determine the best empiric regimens to eradicate *Helicobacter pylori* (Hp) in daily clinical work by comparing the efficacy of ten-day concomitant, sequential and bismuth-based quadruple therapies. **Methods** A total of 226 patients with *H. pylori* infection proved by rapid urease test (RUT) were randomly divided into 3 groups, and received concomitant therapy (omeprazole 20 mg, amoxicillin 1 000 mg, clarithromycin 500 mg and tinidazole 500 mg), sequential therapy (omeprazole 20 mg, amoxicillin 1 000 mg for the first 5 days, followed by omeprazole 20 mg, clarithromycin 500 mg and tinidazole 500 mg for another 5 days), and bismuth-based therapy (omeprazole 20 mg, amoxicillin 1 000 mg, clarithromycin 500 mg and colloidal bismuth pectin 200 mg), respectively. All regimens were taken twice a day for 10 days. Hp status was confirmed by ¹³C-urea breath test 6 weeks after completion of treatment, and negative result was considered as successful in Hp eradication. **Results** In intention-to-treat analysis, the eradication rates of concomitant therapy, sequential therapy and bismuth-based therapy were 85.6%, 70.7%, and 85.3%, respectively. Either concomitant therapy or bismuth-based therapy was significantly superior to sequential therapy ($P < 0.05$). In per-protocol analysis, the eradication rates of the 3 regimens were 87.8%, 82.8% and 88.9%, respectively.

And there was no statistic significance between any two of the three groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Ten-day bismuth-based therapy can be adopted as the best empiric regimen to cure *Hp* infection in clinical work.

Key words: *Helicobacter pylori*; Concomitant therapy; Sequential therapy; Bismuth-based therapy

目前,世界上普通人群的幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *Hp*)感染率已超过50%^[1]。*Hp*慢性感染是包括萎缩性胃炎、消化性溃疡、MALT淋巴瘤和胃癌在内的多种胃十二指肠疾病的主要危险因素^[2-3]。然而,近来的大多数数据显示,应用三联方案根除*Hp*的有效率最多仅为70%,远低于感染性疾病所应达到的治愈率^[4]。Maastricht IV指南推荐的治疗方案主要有伴同方案、序贯方案和含铋剂四联方案^[5]。西班牙的一项多中心研究显示,序贯方案和伴同方案对*Hp*的根除率均接近90%,二者并无统计学差异^[6]。近年来的研究显示,10天伴同方案对*Hp*的根除率优于10天序贯方案^[7-8]。至今尚无关于含铋剂的四联方案与不含铋剂的四联方案对*Hp*根除率比较的随机对照研究。

本研究旨在通过比较10天伴同、序贯及含铋剂四联三种方案对*Hp*的根除率,以确定最佳的四联治疗方案,进而指导临床实践。

1 资料与方法

1.1 研究对象 2013年2月至10月在山东大学齐鲁医院消化内镜室行胃镜检查且经快速尿素酶检测诊断为*Hp*感染的226例患者被纳入本研究。本研究的排除标准包括:小于18岁或大于70岁;曾进行过*Hp*根除治疗;不愿或不能配合本研究;入组前4周曾服用可能影响研究结果的药物(如质子泵抑制剂、 H_2 受体阻滞剂、铋剂和抗生素等);消化道恶性肿瘤患者;严重心脏、肺脏、血液、肾脏、神经、精神或内分泌系统疾病患者;对本研究中所用药物过敏患者;胃或食管手术患者;其他可能增加治疗不良反应的医学状况。参与本研究的患者均已签署知情同意书。本研究已经获得山东大学齐鲁医院医学伦理委员会批准。

1.2 方法 患者签署知情同意书后,即被随机分入3个治疗组中:76例患者被纳入伴同方案组(奥美拉唑20 mg、阿莫西林1 000 mg、克拉霉素500 mg、替硝唑500 mg,均为每日2次口服);75例患者被纳入序贯方案组(前5天为奥美拉唑20 mg、阿莫西林1 000 mg,后5天为奥美拉唑20 mg、克拉霉素500 mg、替硝唑500 mg,均为每日2次口服);75例患者被纳

入含铋剂四联方案组(奥美拉唑20 mg、阿莫西林1 000 mg、克拉霉素500 mg、胶体果胶铋200 mg,均为每日2次口服)。上述各方案疗程均为10 d。

在治疗完成后6周,对患者进行随访观察:①记录患者对治疗药物的不良反应情况;②评估患者对治疗方案的依从性[依从性(%) = 实际服用药片数/应服药片数 × 100%],依从性小于80%的患者被认为依从性差;③对患者进行¹³C呼气试验(¹³C-UBT)检查,若结果数值小于4.0‰,则认为UBT为阴性,即根除*Hp*治疗成功,反之,则表示治疗失败。

1.3 统计学处理 分别应用意向性分析(intention-to-treat, ITT)和符合方案集分析(per-protocol, PP)对3种方案治疗*Hp*根除效果进行评估。意向性分析对象包括所有被随机纳入的受试者。所有违背实验方案的受试者,例如服用<80%的治疗药物,在符合方案集分析时被剔除。如果患者没有进行随访¹³C-UBT检查,则被认为治疗失败。

采用SPSS 18.0统计软件对实验数据进行统计学分析。计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,组间两两比较采用SNK-*q*检验;计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 实验流程及患者的人口统计学特征 本实验流程如图1所示。本实验226例患者中有210例患者完成所有治疗并进行了¹³C-UBT随访。16例患者在该检查前退出本研究,其中10例患者依从性小于80%(伴同方案组1例、序贯方案组8例和含铋剂方案组1例),6例患者在随访过程中研究者未能与其取得联系(伴同方案组1例、序贯方案组3例、含铋剂方案组2例)。各组间患者的年龄、性别、吸烟、身高、体质量指数等人口统计学特征均无统计学差异($P > 0.05$),见表1。

表1 3种方案中患者的人口统计学特征

项目	伴同方案	序贯方案	含铋剂方案	<i>P</i>
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	43.8 ± 11.7	43.1 ± 12.7	42.8 ± 11.2	> 0.05
性别[男, <i>n</i> (%)]	35(46.1)	38(50.1)	40(53.3)	> 0.05
体质量指数	24.9 ± 2.7	23.7 ± 3.0	24.1 ± 3.0	> 0.05
吸烟[<i>n</i> (%)]	20(26.3)	18(24.0)	20(26.7)	> 0.05

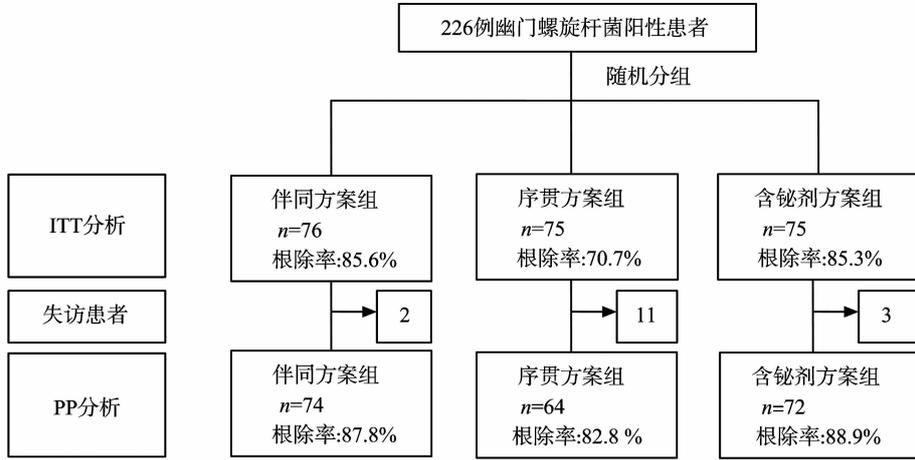


图1 实验流程图及各组根据意向性(ITT)分析和符合方案集(PP)分析的Hp根除率
Fig.1 The flow-chart of the trial and Hp eradication rates of 3 groups according to intention-to-treat analysis and per-protocol analysis, respectively

2.2 3种方案根除Hp效果的比较 本实验的Hp总体根除率为: ITT分析80.5%(182/226), PP分析86.7%(182/210)。3种不同治疗方案对应Hp根除率的比较见表2。在ITT分析时,伴同方案组对Hp的根除率为85.6%,含铋剂方案组为85.3%,二者差异无统计学意义(P>0.05)。序贯方案组对Hp的根除率为70.7%,均显著低于上述两种方案组(P<0.05);在PP分析时,伴同方案、序贯方案和含铋剂方案三组对Hp的根除率分别为87.8%、82.8%和88.9%,各方案间的比较均无统计学差异(P>0.05)。

表2 各方案对幽门螺旋杆菌的根除率

类型	根除成功率[% (n/n)]	95% CI
ITT分析		
伴同方案组	85.6(65/76)	77.7~93.5
序贯方案组	70.7(53/75)**	60.4~81.0
含铋剂方案组	85.3(64/75)	77.3~93.3
PP分析		
伴同方案组	87.8(65/74)	80.3~95.3
序贯方案组	82.8(53/64)	73.6~92.0
含铋剂方案组	88.9(64/72)	81.7~96.1

*P<0.05 vs 伴同方案组; **P<0.05 vs 含铋剂方案组。

2.3 不良反应及依从性 3个方案组中部分患者出现了腹痛、恶心、呕吐、便秘、腹泻、皮疹、味觉异常、瘙痒等不良反应。如表3所示,各组间不良反应无统计学差异。序贯方案组中患者的依从性显著小于伴同方案组和含铋剂方案组(P<0.05),见表3。

3 讨论

本实验结果显示,在PP分析时,伴同方案、序贯方案及含铋剂方案的Hp根除率分别为87.8%、

82.8%及88.9%,任意两组间均无统计学差异(P>0.05)。而在ITT分析时,序贯方案组的总体Hp根除率为70.7%,显著低于伴同方案组(85.6%)及含铋剂方案组(85.3%)。导致这一现象的原因在于序贯方案中患者的依从性显著低于其他两组患者(P<0.05)。序贯方案的程序较为繁琐,这就容易使得患者在治疗过程中错服或漏服治疗药物,从而使其依从性降低,进而影响对Hp的根除率。台湾的一项研究表明,低依从性是降低序贯方案对Hp根除率的重要原因^[9]。Lee等^[10]认为医生对患者进行详细的口头或书面用药指导可以提高患者服药的依从性。Manfredi等^[11]研究显示,在应用序贯方案根除Hp时,联合益生菌制剂可以通过减少药物不良反应显著提高患者对治疗的依从性。在临床工作中,可联合应用益生菌制剂并对患者进行合理的用药指导以改善患者对序贯方案的依从性,进而提高对Hp的根除率。

表3 各方案中患者的不良反应及依从性

项目	伴同方案组	序贯方案组	含铋剂方案组
不良反应[n(%)]	10(13.2)	8(10.7)	11(14.7)
腹痛	2(2.6)	1(1.3)	2(2.7)
恶心	4(5.3)	3(4.0)	2(2.7)
呕吐	1(1.3)	1(1.3)	0(0)
便秘	0(0)	0(0)	2(2.7)
腹泻	1(1.3)	2(2.7)	1(1.3)
皮疹	1(1.3)	1(1.3)	0(0)
肌肉痛	1(1.3)	0(0)	0(0)
味觉异常	0(0)	0(0)	3(4.0)
瘙痒	0(0)	0(0)	1(1.3)
依从性>80%	74	64**	72

*P<0.05 vs 伴同方案组; **P<0.05 vs 含铋剂方案组。

最新国际Hp治疗指南指出,在目前三联方案Hp根除率小于80%的情况下,包括伴同方案、序贯

方案和含铋剂方案在内的四联方案可作为治疗 *Hp* 感染的一线治疗方案^[5]。本研究结果显示,伴同方案与含铋剂方案的 *Hp* 根除率均显著优于序贯方案,而二者间的 *Hp* 根除率无统计学差异。同时,有研究表明,含铋剂方案的 *Hp* 根除率可以与伴同方案相媲美^[12]。然而,我国最新 *Hp* 感染处理共识报告认为,由于伴同方案需要同时服用3种抗生素,这不仅使抗生素不良反应的可能性增加,而且导致治疗失败后抗生素选择余地减小,故强调除非有铋剂使用禁忌,否则不推荐伴同疗法^[13]。在欧洲的一项多中心大样本研究中,含铋剂四联方案的根除率按ITT分析为80%,PP分析为93%^[14]。国内研究也显示,含铋剂四联方案10天根除率为89.4%(ITT分析)和91.6%(PP分析)^[15]。在含铋剂四联方案高 *Hp* 根除率的同时,也具有较高的安全性。荟萃分析结果显示,与不含铋剂的方案相比,含铋剂四联疗法惟一有统计学差异的不良反应是粪便呈黑色^[16]。所以,结合本研究结果,在临床工作中10天含铋剂四联方案应作为治疗 *Hp* 感染的首选方案。

为了便于判断治疗效果,Graham等^[17]对各种方案所获得的 *Hp* 根除率进行了如下分级:ITT分析时,分为优秀=95%,良好=90%~94%,一般=85%~89%,差=81%~84%和不能接受=80%;PP分析时,分为优秀=95%,良好=90%~94%,差=86%~89%和不能接受=85%。本研究中,无论在PP分析还是ITT分析时,3种方案所获得的 *Hp* 根除率均小于90%,即均未达到良好以上的标准。*Hp* 对抗生素耐药性的增加是导致其根除效果差的重要原因^[18]。在我国,普遍的抗生素滥用现状致使 *Hp* 耐药不断增加。最新研究显示,我国东南沿海地区 *Hp* 菌株对克拉霉素、甲硝唑和左氧氟沙星的耐药率分别已达到21.5%、95.4%和20.6%^[19]。在过去的10年中,北京地区 *Hp* 菌株对克拉霉素、甲硝唑、左氧氟沙星的耐药率显著增加^[20]。目前,在我国 *Hp* 菌株高耐药率且现行 *Hp* 根除方案效果欠佳的情况下,适合本地区的新的治疗方案和方法亟待深入研究。基于细菌培养的抗生素敏感性试验能够清晰地反映出 *Hp* 的耐药特征。近年来,一系列随机对照研究显示,根据药敏试验结果确定的个体化三联方案显著优于经验性三联方案,且对 *Hp* 的根除率可达90%以上^[21-22]。个体化治疗方案的费效比尚无可靠数据,有待进一步研究。目前,我国 *Hp* 菌株对四环素和呋喃唑酮的耐药率较低^[19-20]。以四环素和/或呋喃唑酮为基础的治疗方案已被证明可获得良好的 *Hp* 根除率^[23-24]。

综上所述,本研究结果显示,在临床工作中,10天含铋剂四联方案可作为经验性治疗 *Hp* 感染的首选方案。在选择序贯方案治疗 *Hp* 时,可联合应用益生菌制剂并对患者进行合理的用药指导以改善患者对该方案的依从性,进而提高对 *Hp* 的根除率。由于目前常规治疗方案和药物对 *Hp* 的根除率尚不理想,根除 *Hp* 的新方案和新药物需要进一步研究和探索。

参考文献:

- [1] McColl K E. Clinical practice. Helicobacter pylori infection[J]. N Engl J Med, 2010, 362(17):1597-1604.
- [2] Suerbaum S, Michetti P. Helicobacter pylori infection [J]. N Engl J Med, 2002, 347(15):1175-1186.
- [3] Hopkins R J, Girardi L S, Turney E A. Relationship between Helicobacter pylori eradication and reduced duodenal and gastric ulcer recurrence: a review[J]. Gastroenterology, 1996, 110(4):1244-1252.
- [4] Graham D Y, Fischbach L. Helicobacter pylori treatment in the era of increasing antibiotic resistance [J]. Gut, 2010, 59(8):1143-1153.
- [5] Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C A, et al. Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht IV/ Florence Consensus Report[J]. Gut, 2012, 61(5):646-664.
- [6] Georgopoulos S D, Xirouchakis E, Martinez-Gonzalez B, et al. Clinical evaluation of a ten-day regimen with esomeprazole, metronidazole, amoxicillin, and clarithromycin for the eradication of helicobacter pylori in a high clarithromycin resistance area [J]. Helicobacter, 2013, 18(6):459-467.
- [7] Huang Y K, Wu M C, Wang S S, et al. Lansoprazole-based sequential and concomitant therapy for the first-line Helicobacter pylori eradication [J]. J Dig Dis, 2012, 13(4):232-238.
- [8] Lim J H, Lee D H, Choi C, et al. Clinical outcomes of two-week sequential and concomitant therapies for Helicobacter pylori eradication: a randomized pilot study [J]. Helicobacter, 2013, 18(3):180-186.
- [9] Yang Y J, Sheu B S. Sequential therapy in childhood Helicobacter pylori eradication: emphasis on drug compliance [J]. J Pediatr, 2011, 159(4):700.
- [10] Lee M, Kemp J A, Canning A, et al. A randomized controlled trial of an enhanced patient compliance program for Helicobacter pylori therapy [J]. Arch Intern Med, 1999, 159(19):2312-2316.
- [11] Manfredi M, Bizzarri B, Sacchero R I, et al. Helicobacter pylori infection in clinical practice: probiotics and a combination of probiotics + lactoferrin improve com-

- pliance, but not eradication, in sequential therapy [J]. *Helicobacter*, 2012, 17(4):254-263.
- [12] 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.
- [13] 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, 51(10):618-625.
- [14] Malferheiner P, Bazzoli F, Delchier J C, et al. *Helicobacter pylori* eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple therapy: a randomized, open-label, non-inferiority, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2011, 377(9769):905-913.
- [15] 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.
- [16] Ford A C, Malfertheiner P, Giguere M, et al. Adverse events with bismuth salts for *Helicobacter pylori* eradication: systematic review and meta-analysis [J]. *World J Gastroenterol*, 2008, 14(48):7361-7370.
- [17] Graham D Y, Lu H, Yamaoka Y. A report card to grade *Helicobacter pylori* therapy [J]. *Helicobacter*, 2007, 12(4):275-278.
- [18] Gatta L, Vakil N, Vaira D, et al. Global eradication rates for *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis of sequential therapy [J]. *BMJ*, 2013, 347: f4587. doi: 10.1136/bmj.f4587.
- [19] Su P, Li Y, Li H, et al. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* isolated in the Southeast Coastal Region of China [J]. *Helicobacter*, 2013, 18(4):274-279.
- [20] Gao W, Cheng H, Hu F, et al. The evolution of *Helicobacter pylori* antibiotics resistance over 10 years in Beijing, China [J]. *Helicobacter*, 2010, 15(5):460-466.
- [21] Toracchio S, Cellini L, Di Campli E, et al. Role of antimicrobial susceptibility testing on efficacy of triple therapy in *Helicobacter pylori* eradication [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2000, 14(12):1639-1643.
- [22] Romano M, Iovene M R, Montella F, et al. Pretreatment antimicrobial-susceptibility testing in the eradication of *H. pylori* infection [J]. *Am J Gastroenterol*, 2000, 95(11):3317-3318.
- [23] Hsu P I, Chen W C, Tsay F W, et al. Ten-day Quadruple therapy comprising proton-pump inhibitor, bismuth, tetracycline, and levofloxacin achieves a high eradication rate for *Helicobacter pylori* infection after failure of sequential therapy [J]. *Helicobacter*, 2014, 19(1):74-79.
- [24] Rodríguez-Torres M, Salgado-Mercado R, Ríos-Bedoya C F, et al. High eradication rates of *Helicobacter pylori* infection with first- and second-line combination of esomeprazole, tetracycline, and metronidazole in patients allergic to penicillin [J]. *Dig Dis Sci*, 2005, 50(4):634-639.

(编辑:张彩凤)

读者·作者·编者

正文中参考文献的标注

按文献出现的先后顺序用阿拉伯数字连续编码,并将序号置于方括号中。可根据具体情况分别按下述3种格式之一标注。a. 薛社普等^[1]指出棉酚从体内排泄缓慢。b. 麦胶敏感性肠病的发病有3种机制参与^[2,4,6]。c. 间质细胞cAMP含量测定方法见文献[7]。正文指明原始文献作者姓名时,序号标注于作者姓名右上角(如例a);正文未指明作者或非原始文献作者时,序号标注于句末(如例b);正文直接提及文献序号将之作为语句的组成部分时,不用角码标注(如例c)。