

基于莫西沙星和埃索美拉唑镁的三联疗法对幽门螺旋杆菌根除效果的临床观察

王慧

(山东工商学院医院消化内科, 山东 烟台 264005)

摘要:目的 评价基于莫西沙星和埃索美拉唑镁的三联疗法对初治幽门螺旋杆菌(*Hp*)感染的根除效果。方法 将126例患者分为莫西沙星组和对照组,莫西沙星组给予莫西沙星、埃索美拉唑镁、克拉霉素;对照组给予奥美拉唑、阿莫西林、克拉霉素,疗程均为2周。治疗结束1个月后进行内镜检查(活组织病理学检查)和快速尿素酶试验以及¹³碳/¹⁴碳尿素酶呼气试验(¹³C/¹⁴C—UBT),比较药物不良反应及依从性情况。结果 莫西沙星组与对照组按意向治疗(ITT)*Hp*根除率分别为75.0%和58.1% ($P < 0.05$);按符合方案(PP)*Hp*根除率分别为92.3%和69.2% ($P < 0.05$)。不良反应和药物依从性比较,两组差异均无统计学意义($P > 0.05$)。结论 基于莫西沙星和埃索美拉唑镁的三联疗法对初治*Hp*感染有较高根除率,药物不良反应和依从性与标准三联疗法无差异,可考虑作为一线治疗方案。

关键词:幽门螺旋杆菌;药物疗法,联合;莫西沙星;埃索美拉唑镁

中图分类号:R573 文献标志码:A

Clinical observation of triple therapy of moxifloxacin and esomeprazole magnesium for *Helicobacter Pylori*

WANG Hui

(Department of Gastroenterology, Hospital of Shandong Institute of Business and Technology, Yantai 264005, Shandong, China)

Abstract: Objective To evaluate the efficacy of triple therapy of moxifloxacin and esomeprazole magnesium to eradicate *Helicobacter pylori* (*Hp*). **Methods** A total of 126 patients were randomly divided into moxifloxacin group and control group. The moxifloxacin group was treated with moxifloxacin, esomeprazole and clarithromycin, while the control group was treated with omeprazole, amoxicillin and clarithromycin. Both treatments lasted for 2 weeks. One month after the treatment, the patients undertook endoscopic examination (pathological biopsy), rapid urease test and ¹³carbon/¹⁴carbon urea breath test (¹³C/¹⁴C—UBT). The adverse drug reactions and compliance were observed.

Results In intention to treat (ITT) analysis, the *Hp*-eradication rate was 75.0% in the moxifloxacin group, and 58.1% in the control group ($P < 0.05$); in per protocol (PP) analysis, the *Hp*-eradication rate was 92.3% in the moxifloxacin group, and 69.2% in the control group ($P < 0.05$). However, in the adverse drug reaction and compliance comparison analysis, there was no statistical difference between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** The triple therapy based on moxifloxacin and esomeprazole is highly effective to eradicate *Hp* infection, with no significant difference in the adverse drug reaction and compliance from the conventional triple therapy; therefore, it is worthy of clinical spread.

Key words: *Helicobacter pylori*; Drug therapy, combination; Moxifloxacin; Esomeprazole magnesium

幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *Hp*)定植于消化道柱状上皮,与慢性胃炎、消化性溃疡、胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤、胃癌等多种消化系统疾病密切相关。有资料显示,全球的 *Hp* 感染率已达 50% 以上^[1],而作为一个消化系统疾病患病率较高的国家,我国人群的 *Hp* 感染率高达 50% ~ 70%^[2]。随着 *Hp* 对抗生素耐药性的不断增强,国内外常用的三联标准治疗方案对 *Hp* 的根除率最低已降至 67.2%^[3],并呈逐年下降之势。因此,探索新的根除率高、安全可靠、依从性好的治疗方案已成为当前推进抗 *Hp* 感染治疗的关键因素和消化内科领域的全球性课题。本研究以目前较新的第 4 代喹诺酮类抗生素和质子泵抑制剂 (proton pump inhibitors, PPIs) 作为 *Hp* 根除治疗的基础,旨在观察基于莫西沙星和埃索美拉唑镁的三联疗法对初治 *Hp* 感染患者的根除效果,并阐释将其作为一线抗 *Hp* 感染治疗方案的可行性。

1 资料与方法

1.1 病例资料 选择 2010 年 3 月至 2013 年 3 月来本院且符合本研究标准的门诊和住院患者共 126 例(其中消化性溃疡 71 例,慢性胃炎伴消化不良症状 55 例)。按照随机原则,将全部入选病例分为 2 组,即莫西沙星和埃索美拉唑镁组(以下简称莫西沙星组)与对照组,两组病例在性别、年龄、体质量、病程等基础资料方面无统计学差异 ($P > 0.05$),两组病例具体基线资料见表 1。

表 1 两组病例基线情况比较

项目	莫西沙星组 (<i>n</i> = 64)	对照组 (<i>n</i> = 62)	χ^2	<i>P</i>
病例数(男/女)	34/30	35/27	0.141	0.708
年龄(岁)	52.38 ± 9.63	50.04 ± 11.77	1.494	0.224
体质量(kg)	56.09 ± 8.73	56.54 ± 9.07	0.082	0.774
病程(月)	18.00 ± 2.40	17.50 ± 3.16	1.005	0.318
消化性溃疡/ 慢性胃炎	17/47	16/46	0.009	0.923

1.1.1 入选标准 符合 2007 年 8 月《第三次全国 *Hp* 感染若干问题》庐山共识意见所列 *Hp* 根除适应证^[4](本研究选择常见的消化性溃疡、慢性胃炎伴消化不良症状两类);内镜检查证实有关诊断;快速尿素酶试验和(或)¹³碳/¹⁴碳尿素酶呼气试验(¹³C/¹⁴C—Urea Breath Test, ¹³C/¹⁴C—UBT)检查阳性;从未接受过 *Hp* 根除治疗(未使用过莫西沙星和埃索美拉唑镁等药物);19 ~ 65 岁,男女不限;患者知情同意。

1.1.2 排除标准 有胃食管反流病、消化道出血及消化道手术史的患者;无法进行胃镜检查者;近期内曾服用止酸和胃动力药物以及铋剂、抗生素者;妊娠期、哺乳期及严重心、肺、肝、肾功能不全者;对本研究治疗方案中有关药物过敏者;有消化道肿瘤病史或近 3 ~ 6 个月出现消瘦、吞咽不畅、贫血、黑便等症状,怀疑有恶性肿瘤者。此外,考虑到可能的不良反应及药物相互作用,合并低镁血症患者或正在使用氯吡格雷类抗凝药物的患者不纳入本研究范畴^[5-6]。

1.2 治疗方法

1.2.1 治疗药物 莫西沙星(德国拜耳医药保健股份公司出品);阿莫西林(中国珠海联邦制药股份有限公司中山分公司出品);埃索美拉唑镁肠溶片(英国阿斯利康制药有限公司出品);克拉霉素(中国扬子江药业集团有限公司出品);奥美拉唑(英国阿斯利康制药有限公司出品)。

1.2.2 治疗方案 治疗前进行内镜检查以确定病例个体在消化性溃疡和慢性胃炎方面的具体情况。莫西沙星组分别给予埃索美拉唑镁(20 mg,早餐及晚餐前半小时服用)、莫西沙星(400 mg,早餐后服用)和克拉霉素(500 mg,早餐及晚餐后半小时服用)联用;对照组分别给予奥美拉唑(20 mg,早餐及晚餐前半小时服用)、阿莫西林(1 000 mg,早餐及晚餐后 1 h 服用)和克拉霉素(500 mg,早餐及晚餐后半小时服用)联用。考虑到近年来 *Hp* 对常见抗生素耐药性的不断增加,各类治疗方案的根除率呈不断下降的趋势,在综合各类治疗方案特点的基础上,本研究将疗程设定为 2 周。

1.3 疗效评价标准 本研究设计采用内镜检查(活组织病理学检查)和¹³C/¹⁴C—UBT 相结合的方式,并对部分呼气试验结果临界值的患者采用复查方法以提高评价标准的完善性和可靠性。

1.3.1 内镜检查(活组织病理学检查)和快速尿素酶试验 疗程结束 1 个月后复查内镜,在内镜检查时取部分黏膜活组织进行病理学检查并同时检测 *Hp* 感染的情况,为提高诊断的可靠性,应在活组织病理学检查的同时进行黏膜活组织快速尿素酶试验。

1.3.2 ¹³C/¹⁴C—UBT 检测 本研究设计在疗程结束 1 个月后同时进行呼气试验,试验结果呈阴性者视为根除成功,对部分呼气试验结果呈临界值的患者在疗程结束 2 个月后进行复查,试验结果呈阴性者视为根除成功,阳性者视为 *Hp* 阳性^[7]。

1.4 不良反应监测及药物依从性研究 长期或大剂量使用 PPIs 类药物有可能导致诸如骨质疏松、缺铁性贫血、胃肠道不适、头晕/头痛、皮肤症状等不良

反应,此外,国内外的研究报道还提示应用 PPIS 存在致骨折(骨质疏松)、低镁血症风险,并可能与氯吡格雷存在药物相互作用^[8]。因此,在本治疗方案实施期间,需要对入选病例进行严密的不良反应监测,以对可能出现的各类不良反应进行及时有效的处置。在本研究中,设计采用定期随访的方法反馈不良反应的发生、发展状况,随访方式为间隔1周问卷调查,问卷由某三级医院消化内科医师与笔者共同设计,问卷内容涉及患者近期用药情况调查并对 PPIS 类药物使用过程中所有可能出现的各类不良反应进行自主排查。同时,需要定期进行相关化验检查(如血镁、骨密度、血常规等)。对于药物依从性的研究,则需将因不良反应停药、服药时间错误、其他药物影响等因素考虑在内,一并加以统计。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 18.0 软件。疗效比较采用意向治疗(intention-to-treat, ITT)和符合方案(perprotocol, PP)分析两种方法。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料用数量和百分比(率)表示,两组计量资料的比较采用 t 检验。计数资料和率(Hp 根除

率)的比较采用卡方检验或校正卡方检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Hp 根除率疗效比较

2.1.1 治疗结束后各组病例 Hp 根除率 莫西沙星组在药物治疗结束后进行随访评价时 8 例失访,对照组 5 例失访。各组病例在治疗结束 2 个月后(治疗结束 1 个月后,呼气试验结果呈临界值的患者需间隔 1 个月后再次进行复查),莫西沙星组阴性 48 例,对照组阴性 36 例,按 ITT 分析,莫西沙星组和对照组 Hp 根除率分别为 75.0% (48/64) 和 58.1% (36/62),差异有统计学意义($\chi^2 = 4.065$, $P = 0.044$);按 PP 分析的莫西沙星组和对照组的 Hp 根除率分别为 92.3% (48/52) 和 69.2% (36/52),差异有统计学意义($\chi^2 = 8.914$, $P = 0.003$),见表 2。

表 2 治疗结束后各组病例 Hp 根除率

组别	ITT 例数	PP 例数	根除例数	根除率(ITT ^a , %)	根除率(PP ^b , %)
莫西沙星组($n = 64$)	56	52	48	75.0(48/64)	92.3(48/52)
对照组($n = 62$)	57	52	37	58.1(36/62)	69.2(36/52)

$\chi^2 = 4.065$, $P = 0.044$; $\chi^2 = 8.914$, $P = 0.003$ 。

2.1.2 治疗结束后各组病例中消化性溃疡患者 Hp 根除率 各组病例在治疗结束 2 个月后,其中莫西沙星组和对照组消化性溃疡患者(莫西沙星组 17 例,其中失访 3 例,药物部分依从者 2 例;对照组 16 例,其中失访 2 例,药物部分依从者 3 例)按 ITT 分

析 Hp 根除率分别为 64.7% 和 37.5%,差异无统计学意义($\chi^2 = 2.443$, $P = 0.118$);按 PP 分析的 Hp 根除率分别为 91.7% 和 54.5%,差异有统计学意义($\chi^2 = 4.102$, $P = 0.043$,见表 3)。

表 3 治疗结束后各组病例中消化性溃疡患者 Hp 根除率

组别	ITT 例数	PP 例数	根除例数	根除率(ITT ^a , %)	根除率(PP ^b , %)
莫西沙星组($n = 17$)	14	12	11	64.7(11/17)	91.7(11/12)
对照组($n = 16$)	14	11	6	37.5(6/16)	54.5(6/11)

$\chi^2 = 2.443$, $P = 0.118$; $\chi^2 = 4.102$, $P = 0.043$ 。

2.1.3 治疗结束后各组病例中慢性胃炎伴消化不良症状患者 Hp 根除率 各组病例在治疗结束 2 个月后,其中莫西沙星组和对照组慢性胃炎伴消化不良症状患者(莫西沙星组 47 例,其中失访 5 例,药物

部分依从者 2 例;对照组 46 例,其中失访 3 例,药物部分依从者 2 例)按 ITT 和 PP 分析的 Hp 根除率差异均有统计学意义($P < 0.05$,见表 4)。

表 4 治疗结束后各组病例中慢性胃炎伴消化不良症状患者 Hp 根除率

组别	ITT 例数	PP 例数	根除例数	根除率(ITT ^a , %)	根除率(PP ^b , %)
莫西沙星组($n = 47$)	42	40	37	78.7(37/47)	92.5(37/40)
对照组($n = 46$)	43	41	27	58.7(27/46)	65.9(27/41)

$\chi^2 = 4.345$, $P = 0.037$; $\chi^2 = 8.669$, $P = 0.003$ 。

2.2 不良反应和药物依从性

2.2.1 不良反应 在治疗期间,两组病例检测到的

不良反应情况为:莫西沙星组出现不良反应 3 例(4.68%,包括腹痛/腹泻 2 例,胀气 1 例),对照组

出现不良反应 5 例(8.06%, 包括腹痛/腹泻 1 例, 便秘 2 例, 胀气 1 例, 皮肤症状 1 例), 未检测到低镁血症等其他不良反应出现。在不良反应发生情况方面莫西沙星组与对照组比较, 差异无统计学意义($\chi^2 = 0.604, P = 0.437$)。

2.2.2 药物依从性 在治疗期间, 莫西沙星组中 2 例因腹痛/腹泻停药, 2 例加服其他药物(含中药), 对照组中 3 例因腹痛/腹泻停药, 2 例服药时间错误。在药物依从性方面两组患者比较, 差异无统计学意义($\chi^2 = 0.102, P = 0.749$)。

3 讨论

作为治疗消化性溃疡、慢性胃炎、胃癌等消化系统疾病的重要环节, *Hp* 的根除治疗得到了普遍应用, 但随之而来的是 *Hp* 耐药性的显著增强。*Hp* 对抗生素耐药性的增强已经成为根除治疗失败的最直接因素, 这也使得探索新的根除治疗方案和对 *Hp* 耐药性的研究成为当前推进 *Hp* 感染治疗的热点研究方向。随着一些抗菌谱更广、生物利用度更高的新型抗生素和抑酸作用更强的新一代 PPIS 类药物的出现, 临床上长期以来广泛应用的 PPIS 加两种抗生素的三联疗法有可能走出低谷, 焕发出新的活力。

Hp 对各类抗生素的耐药性在分子机制上是由于 *Hp* 的基因组具有高度的可塑性, 进而拥有高突变率和自由重组的能力(基因组突变)^[9], 这是 *Hp* 对各类常用抗生素产生耐药性的最根本原因所在。而莫西沙星作为较新研发的喹诺酮类抗生素, 在化学结构上也具有其特有的优势, 其双环 8-位上的甲氧基使其具有优化的分子结构, 同时进一步增强了其对细菌的亲和对细菌细胞膜的穿透破坏能力^[10], 能够有力抑制细菌的 II 型拓扑异构酶, 这就使得莫西沙星具有优异的抗菌活性, 抗菌谱更加广泛, 对 *Hp* 的敏感性也更高(已有报道显示, 有体外实验表明, 莫西沙星对 *Hp* 的敏感性与左氧氟沙星相同, 其耐药率可低至仅 5.6%^[11])。在生物利用度方面, 口服莫西沙星可达 90% (绝对生物利用度总值可达 91%), 血浆消除半衰期也长达 11.4 ~ 15.6 h(平均 12 h)^[12], 且对其他常见抗生素如 β -内酰胺类、大环内酯类等不会产生交叉耐药性。需要指出的是, 莫西沙星服用可不受进食的影响, 且服用方便(每日 1 次), 其药物依从性水平与本研究选择较高依从性药物(与标准治疗方案相比较)的要求亦相吻合。与之联合的埃索美拉唑镁, 亦属于较新型的新一代 PPIS 类药物, 是目前惟一投放临床使用

的单一 S 型光学异构体的 PPIS, 在药动学方面拥有较为明显的优势, 服用后肝脏首次通过代谢率更低, 血浆清除率更为缓慢, 实现了持久且水平较高的血药浓度, 从而拥有较之以往更为强大的抑酸能力。有研究表明, 埃索美拉唑镁半衰期可延长 2 h 以上^[13], 抑酸作用强于雷贝拉 10% ~ 15%^[14], 可以有效提高胃内 pH 值。因此, 相对而言, 基于莫西沙星和埃索美拉唑镁的三联方案将拥有对 *Hp* 感染更高的根除率。在本研究中, 该方案的根除率可达 92.3% (其中消化性溃疡患者的根除率为 91.7%, 慢性胃炎伴消化不良患者的根除率为 92.5%), 高于使用标准治疗方案的对照组(根除率为 69.2%, 其中消化性溃疡患者的根除率为 54.5%, 慢性胃炎伴消化不良患者的根除率为 65.9%), 本研究的这一结果, 也与 Maastricht III 共识(2005 年 3 月欧洲幽门螺杆菌研究小组第 3 次 Maastricht 共识会议通过)中对治疗方案根除率 >80% 的要求^[15]吻合。

在诸多 *Hp* 根除治疗方案中, 影响根除率的另一个重要因素是治疗药物的安全性和依从性。如果治疗药物出现不良反应的概率高, 依从性差, 也必然导致根除率的下降, 同时还一定程度上导致了菌株耐药性的提高。目前, 在各类 *Hp* 根除治疗方案中, 影响药物依从性的常见因素包括治疗方案包含的药物品种较多、药物不良反应较大、治疗方案复杂、药物经济性差、药物服用不方便等。在本研究中, 基于莫西沙星和埃索美拉唑镁的三联方案不良反应发生情况与采用标准治疗方案的对照组相比, 差异无统计学意义($P = 0.437$), 但不良反应发生率要低(4.68% < 8.06%)。在药物依从性方面, 莫西沙星组与对照组相比, 差异亦无统计学意义($P = 0.749$)。本研究结果表明, 基于莫西沙星和埃索美拉唑镁的三联方案在依从性和安全性方面与传统的标准三联治疗方案无异, 从本研究的实验结果来看, 由于本方案的样本数量依然较小, 如果在本方案基础上进行大样本的临床实验, 相关治疗药物的依从性和安全性可能会有更好的表现。这同时也说明, 基于莫西沙星和埃索美拉唑镁的三联疗法可以考虑作为一线治疗方案。

莫西沙星和埃索美拉唑镁作为较新研发的喹诺酮类抗生素和 PPIS 类药物, 对 *Hp* 感染的敏感度较高, 为了进一步发掘其在抗 *Hp* 感染方面的潜力, 加快其大规模投放临床使用的进程, 还应对其进行深入的成本-效果分析(现有的部分资料表明, 莫西沙星和埃索美拉唑镁价格相对昂贵, 经济性较差^[16])并降低药物使用成本, 进一步优化其成本-

效果比。另外,在本研究中,从完善实验设计的角度来讲,由于本研究存在样本数量偏低的局限,为了进一步完善对基于莫西沙星和埃索美拉唑镁的三联治疗方案治疗作用的评价,在此基础上进行多中心、大样本的随机对照临床实验亦是必要的。

参考文献:

- [1] 董玉柱. 以莫西沙星、埃索美拉唑镁为核心的三联疗法治疗一线、补救治疗失败的幽门螺杆菌感染的临床观察[J]. 临床合理用药杂志, 2011, 4(2): 8-9.
- [2] 许静, 高日金, 孟云霞, 等. 埃索美拉唑配合莫西沙星和克拉霉素根除幽门螺杆菌疗效观察[J]. 内蒙古中医药, 2011, 30(14): 92-93.
- [3] 詹春光, 李健. 莫西沙星三联疗法根除幽门螺杆菌感染的临床研究[J]. 实用医学, 2010, 26(6): 1032-1033.
- [4] 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组/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[J]. 胃肠病学, 2008, 13(1): 42-46.
- [5] 辛磊, 李兆申. 氯吡格雷与质子泵抑制剂联合应用的不不良反应研究进展[J]. 中华内科, 2010, 49(10): 899-890.
- [6] 周丽丽. 质子泵抑制剂致不良反应因素分析[J]. 中国药业, 2013, 22(10): 899-890.
- [7] 王承党, 庄则豪, 陆崇, 等. 含莫西沙星三联方案根除幽门螺杆菌的疗效观察[J]. 中华医学, 2010, 90(2): 87-89.
- [8] Bago J, Pevec B, Tomić M, et al. Second-line treatment for *Helicobacter pylori* infection based on moxifloxacin triple therap: a randomized controlled trial[J]. Wien Klin Wochenschr, 2009, 121(1-2): 47-52.
- [9] 李娜, 聂占国. 幽门螺杆菌对抗生素耐药现状及其机制研究进展[J]. 山东医药, 2013, 53(16): 85-88.
- [10] Rimbar E, Noguchi N, Kawai T, et al. Fluoroquinolone resistance in *Helicobacter pylori*: role of mutations at position 87 and 91 of GyrA on the level of resistance and identification of a resistance conferring mutation in GyrB[J]. *Helicobacter*, 2012, 17(1): 36-42.
- [11] Cattoir V, Nectoux J, Lascols C, et al. Update on fluoroquinolone resistance in *Helicobacter pylori*: new mutations leading to resistance and first description of a gyrA polymorphism associated with hypersusceptibility[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2007, 29(4): 389-396.
- [12] 郑小丽, 许乐. 含莫西沙星三联疗法对幽门螺杆菌根除失败的补救治疗[J]. 中华医学, 2010, 90(2): 83-86.
- [13] 黄秀萍, 黄荣富, 钟能能, 等. 质子泵抑制剂的应用分析[J]. 临床合理用药, 2011, 4(12A): 60-61.
- [14] Sugimoto M, Nishino M, Kodaira C, et al. Characteristics of nonerosive gastroesophageal reflux disease refractory to proton pump inhibitor therapy[J]. *World J Gastroenterol*, 2011, 17(14): 1858-1865.
- [15] 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.
- [16] 肖琼怡, 王建刚, 刘海, 等. 莫西沙星三联方法根除幽门螺杆菌的成本-效果分析[J]. 山西医药, 2010, 39(3): 270-271.

(编辑:张彩凤)

读者·作者·编者

医学期刊中常用的统计学符号

按 GB 3358-82《统计学名词及符号》的有关规定,统计学符号一律采用斜体书写。a. 样本的算术平均数用英文小写 \bar{x} ; 中位数用 M 。b. 标准差用英文小写 s , 标准误用英文小写 s_x 。c. t 检验用英文小写 t 。d. F 检验用英文大写 F 。e. 卡方检验用希文小写 χ^2 。f. 相关系数用英文小写 r 。g. 自由度用希文小写 ν 。h. 概率用英文大写 P 。

(本刊编辑部)