

铋剂四联疗法根除幽门螺杆菌疗效研究

束庆文^a,余海^a,叶献词^a,汪斌^a,林天增^b,糜叶俊^c,程四八^a,刘太平^a,钟平^d

(铜陵市人民医院 a. 消化内科, b. 核医学科, c. 病理科, d. 科教科, 安徽 铜陵 244000)

摘要:目的 比较不同疗程铋剂四联疗法与经典三联疗法根除幽门螺杆菌(Hp)的疗效。方法 选择403例符合条件的Hp阳性的消化性溃疡或慢性胃炎患者。随机分为三组,其中A组138例、B组142例、C组123例。A组采用果胶铋200 mg + 雷贝拉唑10 mg + 阿莫西林1 000 mg + 呋喃唑酮100 mg,2次/天,共10 d;B组采用果胶铋200 mg + 雷贝拉唑10 mg + 阿莫西林1 000 mg + 呋喃唑酮100 mg,2次/天,共14 d;C组采用雷贝拉唑10 mg + 阿莫西林1 000 mg + 呋喃唑酮100 mg,2次/天,共14 d。观察三组患者Hp根除率、不良反应发生率及其成本-效果比。结果 A、B、C三组患者Hp根除率分别为83.33%、83.80%、71.54%,A组与B组Hp根除率比较差异无统计学意义($P>0.05$),A组与C组、B组与C组Hp根除率比较均差异有统计学意义($P<0.05$)。A、B、C三组患者的不良反应发生率分别为1.45%、2.11%、0.81%,均差异无统计学意义($P>0.05$)。A、B、C三组成本-效果比分别为1.50、2.09、2.04。结论 三种治疗方案均未达到Hp根除率 $>90\%$ 的理想方案。但三种方案的比较中含铋剂10 d与14 d四联疗法Hp根除率较高,接近理想方案。含铋剂10 d四联疗法成本-效果比最好,建议临床使用。14 d三联疗法Hp根除率仅达71.54%,远低于理想标准,不建议临床使用。

关键词:幽门螺杆菌;根除;疗效;成本-效果分析

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.01.035

Effect of bismuth-based quadruple therapy on Helicobacter pylori eradication

SHU Qingwen^a, YU Hai^a, YE Xianci^a, WANG Bin^a, LIN Tianzeng^b, MI Yejun^c,

CHENG Siba^a, LIU Taiping^a, ZHONG Ping^d

(a. Department of Gastroenterology, b. Department of Nuclear Medicine, c. Department of Pathology, d. Department of Science and Education, Tongling People's Hospital, Tongling, Anhui 244000, China)

Abstract: **Objective** To compare the efficacy of bismuth-based quadruple therapy for different courses and classic triple therapy in the eradication of Helicobacter pylori (Hp). **Methods** Four hundred and three patients with Hp-positive peptic ulcer or chronic gastritis were randomly assigned into group A ($n=138$), group B ($n=142$) and group C ($n=123$). Patients in group A were treated with colloidal bismuth pectin 200 mg + rabeprazole 10 mg + amoxicillin 1 000 mg + furazolidone 100 mg twice daily for 10 days. Patients in group B were treated with colloidal bismuth pectin 200 mg + rabeprazole 10 mg + amoxicillin 1 000 mg + furazolidone 100 mg twice daily for 14 days. Patients in group C were treated with rabeprazole 10 mg + amoxicillin 1 000 mg + furazolidone 100 mg twice daily for 14 days. Hp eradication rate, incidence of adverse events and cost-effectiveness ratio were analyzed among the three groups. **Results** The Hp eradication rates of group A, B and C were 83.33%, 83.80%, and 71.54%, respectively. There was no significant difference in the Hp eradication rate between group A and B ($P>0.05$). The Hp eradication rate of group A and group B was higher than group C ($P<0.05$). The incidences of adverse events of group A, B and C were 1.45%, 2.11%, and 0.81%, respectively. No significant difference was observed among the three groups ($P>0.05$). Cost-effectiveness ratio (C/E) of group A, B and C were 1.50, 2.09, and 2.04, respectively. **Conclusions** Although the Hp eradication rates of the three treatment regimens are lower than 90%, they are relatively higher in patients treated with bismuth-based quadruple therapy for 10 days and 14 days compared with patients treated with classic triple therapy. Bismuth-based quadruple therapy for 10 days is recommended because of its highest cost-effectiveness ratio. With the lowest Hp eradication rate among these three groups, classic triple therapy for 14 days is not recommended.

Keywords: helicobacter pylori; eradication; therapeutic effect; cost-effectiveness analysis

基金项目:铜陵市卫生局2014年科研立项项目(卫科研[2014]23号)

作者简介:束庆文,男,教授,硕士生导师,研究方向:消化系统疾病的临床诊治及消化内镜的诊疗,E-mail:shuqingwen1966@163.com

幽门螺杆菌(Hp)感染与慢性胃炎、消化性溃疡、胃癌、胃黏膜相关淋巴瘤等关系十分密切。根除Hp是防治上述各种疾病发生、发展以及复发的重要途径。推荐用于根除Hp治疗的6种抗菌药物中,甲硝唑耐药率达60%~70%,克拉霉素耐药率达20%~38%,左氧氟沙星耐药率达30%~38%,随着Hp耐药率的上升,标准三联疗法Hp的根除率已低于或远低于80%^[1-2]。在Hp高耐药率背景下,积极探索出高效、不耐药或耐药率低、毒副作用少、药源丰富、廉价的新的抗Hp方案,是当前消化病临床上迫切需要解决的问题。为此我们开展含铋剂10 d与14 d四联与14 d三联根除Hp的对照研究,探讨适合我国(或本地区)的新的抗Hp方案。

1 资料与方法

1.1 病例选择

1.1.1 入选标准 (1)有消化道症状,近期(2周内)经胃镜检查证实为消化性溃疡或慢性胃炎;(2)¹⁴C-尿素呼气试验(¹⁴C-UBT)或经胃镜检查取材胃黏膜标本送检病理检查Hp任一阳性;(3)年龄13岁以上;(4)同意参加该试验,该试验经铜陵市人民医院医学伦理委员会批准。

1.1.2 排除标准 (1)心、肝、肾功能异常;(2)对试验药物过敏;(3)妊娠或哺乳期妇女;(4)有影响Hp根除的其他因素。

1.1.3 剔除标准 (1)没有按照规定的时间以及剂量等服用药物以致影响疗效判定者;(2)治疗期间出现严重的不良反应以致难以耐受,需要停药或者给予相应治疗者;(3)治疗期间出现其它疾病或应用其他抗菌药物等干扰观察;(4)失访。

1.2 实验药物与主要仪器

1.2.1 实验药物 具体见表1。

1.2.2 主要仪器 YH-04E型幽门螺杆菌检测仪以及呼气袋,由安徽养和医疗器械设备有限公司生产;日本(Olympus)GIF-Q260型电子胃镜。

1.3 病例分组 选择2013年11月—2016年8月在铜陵市人民医院消化内科门诊或病房就诊,经胃镜检查取材胃黏膜标本送检病理检查或¹⁴C-UBT检查Hp阳性的慢性胃炎及消化性溃疡患者。共有485例患者进入临床试验,485例患者采用随机数字表法随机分成A、B、C三组,其中A组进入临床试验163例,剔除病例25例,最后有效病例138例;B组进入临床试验164例,剔除病例22例,最后有效病例142例;C组进入临床试验158例,剔除病例35例,最后有效病例123例。药品不良反应6例:其中A组2例、B组3例、C组1例。最后符合实验纳入标准403例。三组性别、年龄、疾病构成均具有可比性,详见表2,3。

1.4 治疗方案 A组采用果胶铋200 mg+雷贝拉唑10 mg+阿莫西林1 000 mg+呋喃唑酮100 mg,口服,2次/天,共10 d;B组采用果胶铋200 mg+雷贝拉唑10 mg+阿莫西林1 000 mg+呋喃唑酮100 mg,口服,2次/天,共14 d;C组采用雷贝拉唑10 mg+阿莫西林1 000 mg+呋喃唑酮100 mg,口服,2次/天,共14 d。消化性溃疡患者继用雷贝拉唑10 mg,口服,2次/天,共14 d。疗程结束4周后复查Hp。记录治疗过程中及复查时的症状变化及各种不良反应等。比较分析三组的Hp根除率、不良反应发生率及成本-效果比等。

1.5 幽门螺杆菌诊断标准及疗效判定 Hp阳性判定:经胃镜检查,在胃窦部位取材2块胃黏膜标本送检,病理报告Hp阳性(改良Giemsa染色法)或¹⁴C-UBT报告Hp监测值>99.0 Dpm为Hp阳性。Hp阴性判定:病理报告Hp阴性或¹⁴C-UBT报告Hp监测值0~99.0 Dpm为Hp阴性。Hp的根除:指Hp阳性的患者在药物治疗结束4周后测定Hp阴性者。Hp根除率的计算方法:Hp根除率=(Hp转阴的例数/该组的总例数)×100%。

1.6 统计学方法 采用统计学软件SPSS 13.0进行统计学处理。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比

表1 实验药物相关信息

药品名称	规格	单价/(元/片、粒)	生产厂家
果胶铋胶囊	100 mg, 36粒/盒	0.52	山西振东安特生物制药有限公司
雷贝拉唑片	10 mg, 14片/盒	3.41	江苏豪森药业股份有限公司
阿莫西林胶囊	250 mg, 24粒/盒	0.44	珠海联邦制药股份有限公司
呋喃唑酮片	100 mg, 100片/盒	0.04	山西云鹏制药有限公司

注:单价为药品集中招标采购零售价。

表2 三组患者的性别、年龄比较

组别	例数	性别/例		年龄/岁	平均年龄/ (岁, $\bar{x} \pm s$)
		男	女		
A组	138	72	66	16~90	46.75 ± 12.24
B组	142	83	59	14~77	45.30 ± 13.48
C组	123	72	51	13~91	45.69 ± 15.40
χ^2 (F) 值		1.472			(0.412)
P 值		0.479			0.622

表3 三组患者的疾病构成比较/例

组别	例数	胃溃疡	十二指肠溃疡	复合溃疡	慢性胃炎
A组	138	8	13	2	115
B组	142	6	10	2	124
C组	123	11	16	4	92
χ^2 值		7.587			
P 值		0.270			

较为单因素方差分析;计数资料以百分率(%)表示,组间比较为 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组患者的Hp根除率比较 A组Hp根除率为83.33%,B组Hp根除率为83.80%,C组Hp根除率为71.54%(见表4)。A组与B组Hp根除率比较差异无统计学意义($P > 0.05$);A组与C组Hp根除率比较差异有统计学意义($P < 0.05$);B组与C组Hp根除率比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表4 三组患者Hp根除率的比较/例(%)

组别	例数	Hp 阳性	Hp 阴性
A组	138	23(16.67)	115(83.33)
B组	142	23(16.20)	119(83.80)
C组	123	35(28.46)	88(71.54)

注:A组 vs B组 $\chi^2 = 0.011, P = 0.916$;B组 vs C组 $\chi^2 = 5.229, P = 0.022$;A组 vs C组 $\chi^2 = 5.793, P = 0.016$ 。

2.2 三组患者不良反应发生率的比较 A组的不良反应为2例,发生率为1.45%。B组的不良反应为3例,发生率为2.11%。C组的不良反应为1例,发生率为0.81%。三组不良反应发生率比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。见表5。

表5 三组患者不良反应发生率的比较

组别	例数	不良反应/例	发生率/%
A组	138	2	1.45
B组	142	3	2.11
C组	123	1	0.81

注:三组比较 $\chi^2 = 2.942, P = 0.112$ 。

2.3 三组患者Hp根除方案的成本-效果分析 成本计算:成本是指某一治疗方案在治疗过程中,需要消耗资源的价值,通常以货币单位来表示,它由直接成本、间接成本和隐性成本3个部分组成。间接成本和隐性成本难以精确计算,因此本研究中我们只需要计算直接成本,即成本为某一方案1个疗程的药品总费用。效果的确定:效果是指某一治疗方案的治疗效果,常用临床治疗目的作为衡量指标。本研究以Hp根除率作为衡量效果的指标。A、B、C三组的成本-效果比分别为1.50、2.09、2.04,其中A组最小,根除Hp的成本-效果最好。见表6。

表6 三组患者Hp根除方案的成本-效果分析

组别	成本/元	效果/%	成本/效果
A组	125.00	83.33	1.50
B组	175.00	83.80	2.09
C组	145.88	71.54	2.04

3 讨论

流行病学调查表明,我国Hp感染率总体上仍然很高,成人中感染率达到40%~60%^[3]。而Hp感染作为一种感染性疾病,根除率应高于90%^[1],而现实临床上Hp的根除率在下降。近年来,国际上第二次亚太共识^[4]、第二次世界胃肠病组织发展中国家共识^[5]、欧洲儿童胃肠病、肝病和营养学会的共识^[6]认为随着Hp耐药率上升,既往推荐作为一线方案的标准三联疗法的Hp根除率已低于或远低于80%。2012年最新Maastricht-IV共识^[7]指出,在克拉霉素耐药率较高(耐药率>15%~20%)地区,如不能预行药敏试验,应放弃含有质子泵抑制剂(PPI)和克拉霉素的三联疗法,推荐含有铋剂的四联疗法为一线治疗方案。标准三联方案应该淘汰或至少不适合在我国大多数地区使用,理由为我国报道甲硝唑耐药率达60%~70%,克拉霉素达20%~38%,左氧氟沙星达30%~38%,已远超15%~20%阈值^[1]。一项欧洲研究显示,含铋剂的四联疗法比经典三联疗法在根除Hp上疗效更显著,根除率达80%,而后者仅为55%,且14d疗程优于7d疗程^[8]。标准三联方案加铋剂疗效可提高约10%~14%^[9]。要充分利用铋剂在根除Hp中的优势,铋剂价廉、安全性较高。铋剂对胃黏膜具有较好的保护作用,且对Hp杀灭作用较强,可减少其耐药菌株的形成,同时可增加抗生素的浓度和活

性,可发挥协同作用^[10]。并促进胃肠黏膜上皮细胞分泌黏液,以促进其自身修复^[11]。雷贝拉唑作为新一代的PPI,抑酸能力强、受CYP2C19多态性影响较小^[12],极少发生药物的相互作用、还能与B-内酰胺类等抗生素联合发挥协同抗Hp作用^[13]。阿莫西林、呋喃唑酮和四环素的耐药率仍很低(1%~5%),因而可作为初次治疗方案的选择^[1]。阿莫西林能在胃肠道中被吸收,进而在组织液中药物浓度很高,穿透细胞壁能力较强。它主要作用于Hp的糖苷酶,能抑制其细胞壁的合成,导致细菌破裂溶解^[14]。呋喃唑酮能抑制细菌内氧化还原酶系统,使Hp发生代谢紊乱,从而起到抑菌作用。呋喃唑酮不易产生耐药且不与甲硝唑产生交叉耐药,呋喃唑酮在高甲硝唑耐药率的人群中仍然有效。世界范围内许多国家和地区对呋喃唑酮抗Hp疗效进行了广泛的研究,结果显示含呋喃唑酮方案有较好的根除效果,认为其可代替克拉霉素在各种根治方案的作用^[15-17]。

本项目研究结果为:A、B、C三组患者Hp根除率分别为83.33%、83.80%、71.54%,三种治疗方案均未达到Hp根除率>90%的理想方案。但三种方案的比较中含铋剂10d与14d四联疗法Hp根除率较高,接近理想方案。含铋剂10d四联疗法成果-效果比最好,建议临床使用。14d三联方案Hp根除率仅达71.54%,远低于理想标准,不建议临床使用。

本项目研究中含铋剂10d与14d四联疗法Hp根除率分别为83.33%、83.80%,均未达到Hp根除率>90%的理想方案。分析可能与本项目中雷贝拉唑和呋喃唑酮药物使用剂量偏小有关。我国2012年第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识^[1]意见为:雷贝拉唑10mg,口服,2次/天。但是Maastricht-IV共识^[6]意见为:雷贝拉唑20mg,口服,2次/天。另呋喃唑酮作为抗菌药物的有效剂量为300~400mg·d⁻¹,而在本研究中使用剂量仅为有效剂量的1/2~2/3。准备进一步行较大剂量的雷贝拉唑(如20mg,口服,2次/天)与呋喃唑酮(如200mg,口服,2次/天)10d四联疗法根除Hp的对照研究。

参考文献

[1] 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组,全国幽门螺杆菌

研究协作组. 第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告[J]. 中华内科杂志, 2012, 51(10): 832-837.

[2] 王俊先. 幽门螺杆菌首次根除失败后两种补救方案的疗效观察[J]. 安徽医药, 2016, 20(9): 1744-1747.

[3] 张万岱, 胡伏莲, 萧树东, 等. 中国自然人群幽门螺杆菌感染的流行病学调查[J]. 现代消化及介入诊疗, 2010, 15(5): 265-270.

[4] FOCK K, KATELARI S, SUGANO K, et al. Second asia-pacific consensus guidelines for helicobacter pylori infection[J]. Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2009, 24(10): 1587-1600.

[5] World Gastroenterology Organisation Global Guideline. Helicobacter pylori in developing countries[J]. Journal of Digestive Diseases, 2011(5): 319-326.

[6] KOLETZKO S, JONES N, GOODMAN K, et al. Evidence-based guidelines from ESPGHAN and NASPGHAN for Helicobacter pylori infection in children[J]. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 2011, 53(2): 230-243.

[7] MALFER-THEINER P, MEGRAUD F, O'MORAIN CA, et al. Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report[J]. Gut, 2017, 66(1): 6-30.

[8] 崔梅花, 魏红, 雷晓燕, 等. 含复方尿囊素四联疗法治疗幽门螺杆菌感染慢性胃炎的疗效[J]. 中华消化杂志, 2014, 34(5): 297-301.

[9] MEDEIROS JA, GONEALVES T, BOYANOVA L, et al. Evaluation of Helicobacter pylori eradication by triple therapy plus Lactobacillus acidophilus compared to triple therapy alone[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2011, 30(4): 555-559.

[10] 鲁大林. 序贯法治疗幽门螺旋杆菌性胃溃疡的疗效影响因素分析[J]. 安徽医药, 2014, 18(7): 1360-1362.

[11] 杨杰, 吕锐, 李丽滨, 等. 铋剂四联方案根除幽门螺杆菌的比较研究[J]. 临床消化病杂志, 2010, 22(5): 277-278.

[12] 徐亦君, 张振玉, 姜宗丹, 等. 不同剂量雷贝拉唑联合呋喃唑酮四联疗法根除幽门螺杆菌疗效比较[J]. 医学临床研究, 2015, 32(11): 2182-2185.

[13] 钟能洪, 沈国隽, 刘焱. 含铋剂的四联疗法对Hp感染的疗效[J]. 实用临床医学, 2013, 14(4): 36-37.

[14] 彭美玲, 熊甲英. 四联疗法治疗消化性溃疡效果及影响因素分析[J]. 实用预防医学, 2012, 19(11): 1702-1703.

[15] RIAHIZADEH S, MALEKZADEH R, AGAH S, et al. Sequential metronidazole-furazolidone or clarithromycin-furazolidone compared to clarithromycin-based quadruple regimens for the eradication of Helicobacter pylori in peptic ulcer disease: a double-blind randomized controlled trial[J]. Helicobacter, 2010, 15(6): 497-504.

[16] 吕农华, 祝荫. 含呋喃唑酮的治疗方案在幽门螺杆菌根除治疗中的应用[J]. 中华医学杂志, 2012, 92(10): 662-663.

[17] 高文, 胡伏莲, 王晓敏. 含呋喃唑酮的四联疗法联合口腔洁治对幽门螺杆菌根除多次失败的补救治疗[J]. 中华医学杂志, 2011, 91(12): 836-839.

(收稿日期: 2016-12-06, 修回日期: 2017-01-12)