

三联疗法治疗幽门螺杆菌感染的临床观察

李小新*,李红林(东台市中医院,江苏东台 224200)

中图分类号 R573.6 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)48-4540-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.48.09

摘要 目的:观察三联疗法治疗幽门螺杆菌(Hp)感染的临床疗效和安全性。方法:将100例Hp感染患者随机均分为对照组和试验组。对照组患者给予奥美拉唑肠溶片20 mg,口服,每日1次+阿莫西林胶囊2粒,口服,每日2次+克拉霉素片1片,口服,每日2次;试验组患者给予奥美拉唑肠溶片(用法用量同对照组)+阿莫西林胶囊(用法用量同对照组)+左氧氟沙星片5片,口服,每日1次。两组患者疗程均为7 d。活动性溃疡者,在Hp根除治疗后继续服用奥美拉唑肠溶片20 mg,每日1次,连用4周。观察两组患者临床疗效,完成治疗Hp根除率及意向治疗Hp根除率,治疗前后临床症状总积分及病理积分及不良反应发生情况。结果:100例患者均完成治疗,13例患者失访,失访率为13.0%;其中试验组失访6例,对照组失访7例。试验组患者总有效率、完成治疗Hp根除率显著高于对照组,两组比较差异均有统计学意义($P<0.05$);两组患者意向治疗Hp根除率、不良反应发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后两组患者临床症状总积分和病理积分均显著低于同组治疗前,且试验组低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:左氧氟沙星联合奥美拉唑、阿莫西林治疗Hp感染较克拉霉素联合奥美拉唑、阿莫西林疗效更显著,安全性相似。

关键词 左氧氟沙星;三联疗法;幽门螺杆菌感染;药物经济学

Clinical Observation of Triple Therapy for *Helicobacter pylori* Infection

LI Xiao-xin, LI Hong-lin (Dongtai TCM Hospital, Jiangsu Dongtai 224200, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe clinical efficacy and safety of triple therapy in the treatment of *Helicobacter pylori* (Hp) infection. METHODS: 100 patients with Hp infection were randomly divided into trial group and control group. Control group was given Omeprazole enteric-coated tablet 20 mg orally once a day, two Amoxicillin capsules orally twice a day and one Clarithromycin tablet orally twice a day. Trial group was given Omeprazole enteric-coated tablet and Amoxicillin capsules (same usage and dosage as control group), five Levofloxacin tablets orally once a day. Treatment course of 2 groups lasted for 7 days. The patients with active ulcer continuously received Omeprazole enteric-coated tablet 20 mg once a day for 4 weeks after Hp eradication treatment. Clinical efficacies of 2 groups were observed, and Hp eradication rate of complete therapy and intention to treat after treatment, total clinical symptom score and pathological score before and after treatment and the occurrence of ADR were also observed in 2 groups. RESULTS: All the 100 patients had completed the treatment, and 13 patients were failure to follow up with failure rate of 13.0%, involving 6 patients in trial group and 7 patients in control group. According to complete treatment, Total effective and Hp eradication rate of experimental group was significantly higher than that of control group, there was statistical significance between 2 groups ($P<0.05$). According to intention to treat, Hp eradication rate and the incidence of ADR had no statistical significance between 2 groups ($P>0.05$); after treatment, above 2 indicators of 2 groups were significantly than before, and the trial group was lower than the control group; there was statistical significance ($P<0.05$). There was no statistical significance in the incidence of ADR between 2 groups ($P>0.05$). CONCLUSIONS: Levofloxacin combined with omeprazole and amoxicillin is more effective and safer than clarithromycin combined with omeprazole and amoxicillin in the treatment of Hp infection.

KEYWORDS Levofloxacin; Triple therapy; *Helicobacter pylori* infection; Pharmacoeconomics

幽门螺杆菌(Hp)感染是导致各种胃炎的主要致病因素^[1],根除Hp对治疗溃疡、控制复发、缓解临床症状、预防恶性癌变具有重要意义。目前,临床上常采用质子泵抑制剂联合两种抗菌药物治疗Hp感染,常用抗菌药物有阿莫西林、克拉霉素、甲硝唑等。有研究表明,三联疗法治疗Hp感染失败率为27%~33%^[2],Hp对硝基咪唑类和大环内酯类抗菌药物耐药率显著增加是导致三联疗法失败的主要原因^[3]。为降低耐药性,国外学者提出采用喹诺酮类抗菌药物左氧氟沙星作为初治Hp感染的药物^[4],而在国内常将左氧氟沙星作为补救治疗Hp感染失败的药物^[5]。因此,笔者观察了以左氧氟沙星为基础的三联

疗法治疗Hp感染的疗效和安全性,以为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2011年2月—2014年2月我院收治的100例Hp感染患者,均出现不同程度消化道症状,其中活动性胃炎47例,消化性溃疡39例,十二指肠溃疡14例;男性63例,女性37例;年龄19~73岁,平均(49.7±7.9)岁;病程3~14个月,平均(11.7±4.8)个月。纳入标准:(1)行¹⁴C尿素呼气试验、病理切片染色或快速尿素酶试验检查证实为Hp感染阳性;(2)试验前4周内未服用过抗酸药或抗菌药物;(3)入组前未接受过Hp感染根治治疗;(4)本研究方案经我院医学伦理委员会批准,所有患者均知情同意且签署了知情同意书。排除标准:(1)严重

* 主管药师。研究方向:临床药学。E-mail: jsdtyy99000@163.com

溃疡者；(2)严重肝、肾功能不全者；(3)对本研究所用药物过敏者；(4)妊娠期或哺乳期妇女。将所有患者按随机数字表法均分为试验组和对照组。两组患者性别、年龄、病程等一般资料比较，差异均无统计学意义($P>0.05$)，具有可比性，详见表1。

表1 两组患者一般资料比较

Tab 1 Comparison of general information of patients between 2 groups

组别	n	男性/女性,例	年龄,岁	病程,月
试验组	50	34/26	50.3±8.3	12.3±5.3
对照组	50	29/21	49.6±7.4	11.5±4.9
P		0.157	0.329	0.218

1.2 治疗方法

对照组患者给予奥美拉唑肠溶片(阿斯利康制药有限公司)20 mg,口服,每日1次+阿莫西林胶囊(珠海联邦制药股份有限公司中山分公司,规格:0.25 g/粒)2粒,口服,每日2次+克拉霉素片(江苏恒瑞股份有限公司,规格:0.125 g/片)1片,口服,每日2次;试验组患者给予奥美拉唑肠溶片(生产厂家和用法用量同对照组)+阿莫西林胶囊(生产厂家和用法用量同对照组)+左氧氟沙星片(扬子江药业集团有限公司,规格:0.1 g/片)5片,口服,每日1次。两组患者疗程均为7 d。活动性溃疡者,在Hp根除治疗后继续服用奥美拉唑肠溶片20 mg,每日1次,连用4周。

1.3 观察指标

1.3.1 观察两组患者治疗后Hp根除率^[6] 完成治疗Hp根除率=(复查Hp阴性例数/完成治疗总例数)×100%。意向治疗Hp根除率=(复查Hp阴性例数/总例数)×100%。

1.3.2 观察两组患者治疗前后临床症状总积分^[7] 临床症状积分标准详见表2。

表2 症状积分标准

Tab 2 Symptom score standard

症状	0分	1分	2分	3分
嗝气	无症状	偶有症状或症状轻微	临床症状介于1~3分之间	症状严重,药物难以缓解
腹胀	无症状	偶有症状或症状轻微	临床症状介于1~3分之间	症状严重,药物难以缓解
腹痛	无症状	偶有症状或症状轻微	临床症状介于1~3分之间	症状严重,药物难以缓解
恶心	无症状	偶有症状或症状轻微	临床症状介于1~3分之间	症状严重,药物难以缓解
反酸	无症状	偶有症状或症状轻微	临床症状介于1~3分之间	症状严重,药物难以缓解

1.3.3 观察两组患者治疗前后病理积分^[7] 病理积分标准详见表3。

表3 病理积分标准

Tab 3 Pathological score standard

病理	1分	3分	5分
萎缩	固有腺体数较原有腺体<1/3	固有腺体数较原有腺体减少1/3~2/3	固有腺体数减少>2/3
肠化	肠化区占腺体和表面上皮总面积<1/3	肠化区占腺体和表面上皮总面积的1/3~2/3	肠化区占腺体和表面上皮总面积>2/3
异型增生	低级别	中级别	高级别

1.3.4 不良反应 观察两组患者不良反应发生情况。

1.4 疗效判定标准

(1)显效:溃疡面完全消失,形成瘢痕;(2)有效:溃疡面较

治疗前缩小≥50%;(3)无效:溃疡面较治疗前缩小<50%。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。

1.5 统计学方法

采用SPSS17.0统计学软件对所得数据进行分析。计量资料以 $\bar{x}±s$ 表示,采用t检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者完成治疗Hp根除率比较

100例患者均完成治疗,13例患者失访,失访率为13.0%;其中试验组失访6例,对照组失访7例。试验组患者完成治疗Hp根除率显著高于对照组,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$),详见表4。

表4 两组患者完成治疗Hp根除率比较[% (例)]

Tab 4 Comparison of Hp eradication rate of complete treatment between 2 groups [% (case)]

组别	n	完成治疗Hp根除率	χ^2	P
试验组	44	95.5(42)	5.376	0.020
对照组	43	86.0(37)		

2.2 两组患者意向治疗Hp根除率比较

两组患者意向治疗Hp根除率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),详见表5。

表5 两组患者意向治疗Hp根除率比较[% (例)]

Tab 4 Comparison of Hp eradication rate of intention to treat between 2 groups [% (case)]

组别	n	意向治疗Hp根除率	χ^2	P
试验组	50	84.0(42)	3.014	0.083
对照组	50	74.0(37)		

2.3 两组患者治疗前后临床症状总积分和病理积分比较

治疗前,两组患者临床症状总积分和病理积分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者临床症状总积分和病理积分均显著低于同组治疗前,且试验组低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表6。

表6 两组患者治疗前后临床症状总积分和病理积分比较(分, $\bar{x}±s$)

Tab 6 Comparison of total clinical symptom score and pathological score between 2 groups before and after treatment(score, $\bar{x}±s$)

组别	n	时间	临床症状积分	病理积分
试验组	50	治疗前	14.57±3.31	13.39±5.57
		治疗后	5.03±1.01**	4.03±1.13**
对照组	50	治疗前	14.31±5.74	13.57±6.01
		治疗后	7.98±2.39*	6.43±2.01*

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组比较: ** $P<0.05$

vs. before treatment: * $P<0.05$; vs. control group: ** $P<0.05$

2.4 两组患者临床疗效比较

治疗后试验组患者总有效率显著高于对照组,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$),详见表7。

2.5 不良反应

两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),详见表8。

3 讨论

有调查显示, Hp感染率较强,且随着年龄的增长感染率逐渐增加^[8],50岁以上人群Hp感染率高达55%以上。Hp可寄生于黏膜上皮与黏膜层的界面,其释放的毒素因子会引起局部

表7 两组患者临床疗效比较(例)

Tab 7 Comparison of clinical efficacies between 2 groups (case)

组别	n	显效	有效	无效	总有效率, %
试验组	50	31	14	5	90.0
对照组	50	26	10	14	72.0
χ^2					10.526
P					0.001

表8 两组患者不良反应发生率比较(例)

Tab 8 Comparison of the incidence of ADR between 2 groups(case)

组别	n	恶心、呕吐	腹泻	皮疹	失眠、乏力	总发生率, %
试验组	50	2	1	0	0	6.0
对照组	50	1	2	1	1	10.0

出现炎症反应和胃酸、胃蛋白酶水平升高,导致胃和十二指肠损伤。流行病学调查显示,Hp感染与溃疡性胃炎、胃癌密切相关,因此Hp感染的根除治疗是临床治疗的重点^[9]。目前,标准Hp根除治疗方案主要为质子泵抑制剂联合克拉霉素、阿莫西林或质子泵抑制剂联合克拉霉素、甲硝唑的三联疗法,这两种三联疗法在治疗开始时Hp根除率可达80%~95%。随着时间的迁移,标准三联疗法Hp根除率会逐渐降低,有报道发现Hp根除率可降低至50%以下^[10]。

对抗菌药物耐药是导致三联疗法失败的主要原因。程颖等^[11]报道,甲硝唑的耐药率高达77.4%,克拉霉素耐药率也已超过30%。国外学者亦发现克拉霉素原发耐药率最高可达21.4%^[12],另外因克拉霉素价格偏高,一定程度上影响患者治疗的用药依从性。因此,选择耐药率低的抗菌药物可能是解决Hp根除率低的有效方法。陈羽等^[13]认为,一种理想的治疗方案应包括:Hp根除率高、价格适中、不良反应小。袁志芳等^[14]提出,Hp根除的理想目标是意向治疗Hp根除率高于80%,完成治疗Hp根除率高于85%。

有研究显示,左氧氟沙星具有较强的抗Hp作用,可与质子泵抑制剂起到协同治疗的作用^[15]。国外有报道显示,采用左氧氟沙星为基础的治疗方案,Hp根除率>90%^[16]。本研究结果显示,试验组患者完成治疗Hp根除率为95.5%,意向治疗Hp根除率为84.0%,均显著高于对照组,达到Hp根除的理想目标。试验组总有效率显著高于对照组,两组比较差异均有统计学意义。说明以左氧氟沙星为基础的三联疗法对初治Hp感染患者具有显著疗效。但是陈震球等^[17]报道称,左氧氟沙星三联方案与标准方案的Hp根除率差异无统计学意义,可能与不同区域左氧氟沙星耐药情况存在差异有关。本研究结果还显示,治疗前两组患者临床症状总积分和病理积分比较,差异均无统计学意义;治疗后两组患者临床症状总积分和病理积分均显著低于同组治疗前,且试验组低于对照组,差异有统计学意义。说明以左氧氟沙星为基础的三联疗法能够有效促进溃疡面愈合、改善临床症状,与相关研究结果一致^[18]。安全性方面,两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义。表明两种三联疗法的安全性相似。

综上所述,左氧氟沙星联合奥美拉唑、阿莫西林治疗Hp感染较克拉霉素联合奥美拉唑、阿莫西林疗效更显著,安全性相似。由于本研究纳入的样本量较小,此结论有待大样本、多中心进一步研究证实。

参考文献

- [1] Sekiguchi H, Takabayashi F, Deguchi Y, et al. Leaf extract of wasabia japonica relieved oxidative stress induced by helicobacter pylori infection and stress loading in mongolian gerbils[J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2010, 74(6):1194.
- [2] Basu PP, Rayapudi K, Pacana T, et al. A randomized study comparing levofloxacin, omeprazole, nitazoxanide, and doxycycline versus triple therapy for the eradication of Helicobacter pylori[J]. *Am J Gastroenterol*, 2011, 106(11):1970.
- [3] 胡伏莲,成虹,张学智,等.多中心临床观察荆花胃康联合三联疗法治疗幽门螺杆菌相关性十二指肠溃疡和胃炎疗效及耐药分析[J]. *中华医学杂志*, 2012, 92(10):679.
- [4] Cuadrado-Lavín A, Salcines-Caviedes JR, Carrascosa MF, et al. Levofloxacin versus clarithromycin in a 10 day triple therapy regimen for first-line helicobacter pylori eradication: A single-blind randomized clinical trial[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2012, 67(9):2254.
- [5] 成虹,胡伏莲,张国新,等.含左氧氟沙星三联疗法一线治疗幽门螺杆菌感染:多中心随机对照临床研究[J]. *中华医学杂志*, 2010, 90(2):79.
- [6] 罗玲玲,张磊,许建明,等.左氧氟沙星三联7d方案和标准三联10d方案初次根除幽门螺杆菌的疗效观察[J]. *安徽医科大学学报*, 2012, 47(7):845.
- [7] 刘艳,胡红松,李学锋,等.新序贯疗法与三联疗法治疗幽门螺杆菌阳性萎缩性胃炎的疗效比较[J]. *实用医学杂志*, 2012, 28(8):1343.
- [8] Roubaud Baudron C, Letenneur L, Langlais A, et al. Does helicobacter pylori infection increase incidence of dementia? the personnes Agées QUID study[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2013, 61(1):74.
- [9] Perry S, Chang AH, Sanchez L, et al. The immune response to tuberculosis infection in the setting of helicobacter pylori and helminth infections[J]. *Epidemiol Infect*, 2013, 141(6):1232.
- [10] 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组/全国幽门螺杆菌科研协作组,成虹,胡伏莲,等.中国幽门螺杆菌耐药状况以及耐药对治疗的影响:全国多中心临床研究[J]. *胃肠病学*, 2007, 12(9):525.
- [11] 程颖,卢金星,鄢盛恺,等.12株中国艰难梭菌临床分离株的基因分型、毒力和耐药相关基因分子特征研究[J]. *中国人兽共患病学报*, 2009, 25(5):401.
- [12] Nakamura S, Yanagihara K, Araki N, et al. Efficacy of clarithromycin against experimentally induced pneumonia caused by clarithromycin-resistant Haemophilus influenzae in mice[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, 54(2):757.
- [13] 陈羽,吴礼浩,何兴祥,等.中国序贯疗法与三联疗法治疗幽门螺杆菌感染荟萃分析[J]. *世界华人消化杂志*, 2009, 17(32):3365.
- [14] 袁志芳,张川,张澍田,等.三联疗法根除十二指肠溃疡病患者Hp感染效果及影响因素分析[J]. *山东医药*, 2009,

聚乙二醇干扰素联合拉米夫定治疗慢性乙型肝炎的临床观察

孙芳*(绍兴市第六人民医院肝二科,浙江绍兴 312000)

中图分类号 R512.6² 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)48-4543-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.48.10

摘要 目的:观察聚乙二醇干扰素联合拉米夫定治疗慢性乙型肝炎的临床疗效和安全性。方法:将80例慢性乙型肝炎患者随机均分为观察组和对照组。所有患者均给予常规治疗,在此基础上对照组患者给予拉米夫定100 mg,1次/日,饭前或饭后服用;观察组患者在对照组治疗的基础上给予聚乙二醇干扰素注射液180 μg,皮下注射,1次/周。观察组患者均根据患者个体情况调整聚乙二醇干扰素的用药剂量。两组患者疗程均为48周。观察两组患者临床疗效,治疗6个月、12个月时的乙肝病毒脱氧核糖核酸(HBV-DNA)阴转率、乙型肝炎病毒e抗原(HBeAg)阴转率、HBeAg转化率、丙氨酸氨基转移酶(ALT)复常率和并发症发生率及并发症评分,记录不良反应发生情况。结果:两组患者治疗6个月时HBV-DNA阴转率、HBeAg阴转率和HBeAg转化率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗12个月时HBV-DNA阴转率、HBeAg阴转率和HBeAg转化率均显著高于对照组,两组比较差异均有统计学意义($P<0.05$);观察组患者总有效率、ALT复常率显著高于对照组,两组比较差异均有统计学意义($P<0.05$);两组患者并发症发生率、并发症评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者治疗期间均未见明显不良反应发生。结论:聚乙二醇干扰素联合拉米夫定治疗慢性乙型肝炎较单用拉米夫定疗效更显著,安全性相似。

关键词 聚乙二醇干扰素;拉米夫定;慢性乙型肝炎;疗效

Clinical Observation of Polyethylene Glycol Interferon Combined with Lamivudine in the Treatment of Chronic Hepatitis B

SUN Fang(Second Dept. of Hepatic Disease, Shaoxing Sixth People's Hospital, Zhejiang Shaoxing 312000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the clinical efficacy and safety of polyethylene glycol interferon combined with lamivudine in the treatment of chronic hepatitis B (CHB). METHODS: 80 CHB patients were randomly divided into observation group and control group. All patients were given conventional treatment. On this basis, control group was given lamivudine 100 mg, once a day, before meals or after meals. Observation group was additionally given Polyethylene glycol interferon injection 180 μg subcutaneously once a week on the basis of control group. The dose of polyethylene glycol interferon was adjusted in observation group according to individual condition. Treatment course of 2 groups lasted for 48 weeks. Clinical efficacies of 2 groups were observed, and HBV-DNA negative conversion rate, HBeAg negative conversion rate, rate of HBeAg conversion, ALT recovery rate and the incidence of complications were observed after 6 months and 12 months of treatment. The occurrence of ADR was also recorded. RESULTS: There was no statistical significance in HBV-DNA negative conversion rate, HBeAg negative conversion rate and HBeAg conversion rate between 2 groups after 6 months of treatment ($P>0.05$); there was statistical significance in above index between 2 groups after 12 months of treatment ($P<0.05$). Total effective rate and ALT recovery rate of observation group were significantly higher than those of control group; there was statistical significance ($P<0.05$). There was no statistical significance in the incidence and score of complications between 2 groups ($P>0.05$). No obvious ADR was found in 2 groups during treatment. CONCLUSIONS: Polyethylene glycol interferon combined with lamivudine is more effective and safer than lamivudine alone in the treatment of CHB.

KEYWORDS Polyethylene glycol interferon; Lamivudine; Chronic hepatitis B; Therapeutic efficacy

- 49(16):6.
- [15] 刘凯南,索娟,陈军,等.3种喹诺酮类药三联方对幽门螺杆菌体外抗菌效果与临床根除率观察[J].医学研究杂志,2010,39(3):111.
- [16] Gisbert JP, Pérez-Aisa A, Bermejo F, *et al.* Second-line therapy with levofloxacin after failure of treatment to eradicate helicobacter pylori infection: Time trends in a spanish multicenter study of 1 000 patients[J]. *J Clin Gastroen-*
- terol*, 2013,47(2):130.
- [17] 陈震球,张喜梅,张振玉,等.含兰索拉唑、左氧氟沙星三联方案治疗幽门螺杆菌临床研究[J].山东医药,2009,49(40):75.
- [18] Liou JM, Chen CC, Chen MJ, *et al.* Empirical modified sequential therapy containing levofloxacin and high-dose esomeprazole in second-line therapy for helicobacter pylori infection: a multicentre clinical trial.[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2011,66(8):1 847.

*副主任医师。研究方向:传染病与肝病。E-mail:sanren8@126.com

(收稿日期:2014-08-11 修回日期:2014-10-27)