

渝西地区幽门螺杆菌对左氧氟沙星耐药状况的研究

周 钢*(重庆市江津区中心医院消化内科,重庆 402260)

中图分类号 R573 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)48-4589-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.48.26

摘要 目的:为渝西地区合理使用左氧氟沙星治疗幽门螺杆菌(Hp)感染提供参考。方法:选取2009年与2013年各100例Hp检测阳性患者,通过药敏试验观察Hp对左氧氟沙星的耐药情况,并选取2012—2013年的200例Hp检测阳性患者比较包含左氧氟沙星的三联与四联疗法的临床疗效和安全性。结果:2009年Hp对左氧氟沙星的耐药率为4%,而2013年上升为12%,二者比较差异有统计学意义($P<0.05$)。雷贝拉唑+阿莫西林+左氧氟沙星三联方案与雷贝拉唑+枸橼酸铋钾+阿莫西林+左氧氟沙星四联方案首次治疗Hp根除率分别为78%与92%,二者比较差异有统计学意义($P<0.05$),且对于三联方案治疗失败的患者,再次使用四联方案Hp根除率为86%;两种方案不良反应发生率分别为13%与16%,二者比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:渝西地区Hp对左氧氟沙星的耐药率升高迅速,不适合将包含左氧氟沙星的标准三联方案作为首次根除Hp的治疗方案,而包含左氧氟沙星的四联方案效果较好,且安全、可靠。

关键词 渝西地区;幽门螺杆菌;左氧氟沙星;耐药;四联疗法

Prevalence of *Helicobacter pylori* Resistance to Levofloxacin in the Western Area of Chongqing

ZHOU Gang(Dept. of Gastroenterology, Chongqing Jiangjin District Center Hospital, Chongqing 402260, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To offer reference for rational use of levofloxacin in the treatment of *Helicobacter pylori* (Hp) infection in the western area of Chongqing. METHODS: 100 patients with positive Hp infection were selected in 2009 and 2013, respectively. Hp resistance to levofloxacin was observed by drug sensitive test. Taking 200 patients with positive Hp infection during 2012—2013 as object, clinical efficacy and safety of triple therapy including levofloxacin were compared with and quadruple therapy. RESULTS: For analyses of drug resistance, 4% patients had levofloxacin resistance in 2009, but this data climbed to 12.0% in 2013($P<0.05$). Hp eradication rates of triple therapy (rabeprazole+amoxicillin+levofloxacin) and quadruple therapy (bismuth+rabeprazole+amoxicillin+levofloxacin) were 78% and 92%; there was statistical significance ($P<0.05$). The patients suffered from the failure to triple therapy and then received quadruple therapy, and Hp eradication rate reached to 86%. The incidences of ADR for 2 schemes were 13% and 16%; there was no statistical significance ($P>0.05$). CONCLUSIONS: Hp resistance to levofloxacin is increased rapidly in the western area of Chongqing. The traditional triple therapy including levofloxacin may be not suitable to eradicate Hp in the initial treatment. However, it will be effective, safe and reliable to use quadruple therapy including levofloxacin.

KEYWORDS Western area of Chongqing; *Helicobacter pylori*; Levofloxacin; Drug resistance; Quadruple therapy

幽门螺杆菌(Hp)已于1994年被世界卫生组织正式列为第一类致癌因子并明确为胃癌的危险因素,除此之外,Hp还被认为是慢性活动性胃炎、消化性溃疡和胃黏膜相关淋巴瘤的主要病因^[1]。治疗Hp感染的经典方法为以质子泵抑制剂或铋剂为基础结合两种抗菌药物的三联7 d疗法,其因Hp根除率高、不良反应少、依从性好等优点而被全球推为首选方案。该方法常用抗菌药物包括克拉霉素、阿莫西林、甲硝唑等。但是,随着Hp对抗菌药物耐药的加剧,该方法的有效率已降至80%以下^[2]。同时,研究发现Hp的根除应尽量在第一次治疗时取得成功,否则复治者的根除率会随着治疗次数的增加而逐步下降^[3]。近年来,左氧氟沙星已成为抗Hp的有效用药,并被写入Hp感染的诊治指南中。然而,目前多个地区已发现有Hp菌株对左氧氟沙星产生耐药的情况,并且日趋严重。为此,笔者拟就渝西地区Hp对左氧氟沙星的耐药状况进行研究,以为该地区合理使用此药治疗Hp感染提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

随机选取2009年与2013年各100例来自重庆市江津区、

* 副主任医师,博士。研究方向:消化道肿瘤。电话:023-47533719

永川区、合川区、铜梁区、璧山县、潼南县等渝西地区的消化内科门诊患者,Hp检测均呈阳性。其中,男性125例,女性75例;年龄18~65岁,平均年龄(38.7±14.05)岁。两组患者性别、年龄等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

另选取我院2012—2013年200例门诊患者,均为14C尿素呼气试验阳性病例,并经胃镜检查诊断为慢性胃炎伴糜烂、十二指肠溃疡或胃溃疡。并符合以下条件:(1)4周内未使用质子泵抑制剂、H₂受体拮抗药、铋剂及抗菌药物;(2)无相关药物过敏史;(3)无消化道大出血和幽门梗阻、穿孔等并发症;(4)无消化道手术史;(5)无严重心、肺、肝、肾功能不全;(6)非妊娠期及哺乳期妇女;(7)排除合并胃黏膜重度异型增生或病理诊断疑有恶变者。所有患者均为第一次根除Hp治疗。按随机数字表法均分为三联方案组和四联方案组,两组患者性别、年龄等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究所有患者均签署了知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 Hp的培养和检测 胃镜检查过程中夹取患者两块胃窦部黏膜,一块做快速尿素酶试验,如为强阳性,将另一块置于Hp转送液中,标本于6 h内送至重庆圣莱宝医学检验中心。

将标本涂于加有抗菌药物添加剂的布氏肉汤血平板上,在5% O₂、5% H₂、10% CO₂、80% N₂的混合气体中,于37℃培养3 d。若培养基上长出无色透明、针尖大小、似露滴的菌落,对其进行革兰染色镜检和快速尿素酶试验,全部符合标准者确定为Hp。置于脱纤维灭菌羊血中,于-80℃保存。

1.2.2 药敏试验 将Hp菌落用0.9%氯化钠注射液制备菌悬液,麦氏比浊为5个浊度(相当于1.5×10⁹ CFU/ml),吸取90 μl的菌悬液涂布于90 mm哥伦比亚琼脂培养皿中,将左氧氟沙星(5 μg)的标准药敏纸片(美国Oxid公司)贴在培养基表面,微需氧环境(5% O₂、10% CO₂)中于37℃恒温培养72 h后测量抑菌圈大小。抑菌圈直径≤17 mm判定为耐药(R),18 mm≤抑菌圈直径≤19 mm判定为中度敏感(I),抑菌圈直径≥20 mm判定为敏感(S)。耐药率=耐药例数/总例数×100%。

1.2.3 给药方案、临床疗效和不良反应评价 三联方案组和四联方案组分别予以雷贝拉唑+阿莫西林+左氧氟沙星、雷贝拉唑+枸橼酸铋钾+阿莫西林+左氧氟沙星标准剂量口服,每日2次,疗程7 d。所有患者停药4周后复查14C尿素呼气试验,阴性为根除Hp治疗成功;阳性为根除Hp治疗失败。对于三联方案治疗失败者,停药1月后予以四联方案补救治疗。同时,于治疗过程中观察两组患者的不良反应发生情况。

1.2.4 统计学方法 采用SPSS 13.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用t检验;计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2009年与2013年Hp对左氧氟沙星的耐药率比较

2009年100例Hp检测阳性患者中,4例对左氧氟沙星耐药,耐药率为4%;2013年100例Hp检测阳性患者中,12例对左氧氟沙星耐药,耐药率为12%,二者比较差异有统计学意义($P < 0.05$),详见表1。

表1 2009年与2013年Hp对左氧氟沙星的耐药率比较(例)

Tab 1 Comparison of the rate of Hp resistance to levofloxacin in 2009 and 2013(case)

时间	n	药敏试验结果			耐药率, %
		耐药	中度敏感	敏感	
2009年	100	4	1	95	4
2013年	100	12	2	86	12
P					<0.05

2.2 三联方案与四联方案的Hp根除率比较

三联方案首次治疗Hp根除率为78%,而四联方案首次治疗Hp根除率为92%,二者比较差异有统计学意义($P < 0.05$),详见表2。对于三联方案治疗失败的患者,再次使用四联方案治疗Hp根除率为86%。

表2 三联方案与四联方案的Hp根除率比较(例)

Tab 2 Comparison of HP eradication rate between triple therapy and quadruple therapy(case)

治疗方案	n	治疗成功例数	治疗失败例数	Hp根除率, %
三联方案	100	78	22	78
四联方案	100	92	8	92
P				<0.05

2.3 三联方案与四联方案的不良反应比较

两种方案治疗发生的不良反应类似,包括胃肠道反应、头晕、皮疹、血小板计数(PLT)减少、一过性丙氨酸氨基转移酶(ALT)升高,均无严重的不良反应发生,不良反应发生率组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表3。

表3 三联方案与四联方案的不良反应比较(例)

Tab 3 Comparison of ADR between triple therapy and quadruple therapy(case)

治疗方案	n	胃肠道反应	头晕	皮疹	PLT减少	ALT升高	不良反应发生率, %
三联方案	100	6	2	2	2	1	13
四联方案	100	8	3	1	1	3	16
P							>0.05

3 讨论

当前, Hp耐药已成为全球性问题,随着其对抗菌药物耐药率的升高,尤其是对甲硝唑、克拉霉素等一线用药耐药率的显著升高,标准三联方案(质子泵抑制剂+克拉霉素+阿莫西林或质子泵抑制剂+克拉霉素+甲硝唑)Hp根除率已低于80%^[4-7]。

喹诺酮类药物左氧氟沙星由于耐药率低、抗菌作用强,而逐步被纳入了根除Hp的初治方案^[8-9]。但近年来,左氧氟沙星耐药问题也开始受到普遍关注^[10-12],并且研究发现该药再次使用的耐药率显著高于首次治疗的耐药率^[13]。本研究结果显示,2009年渝西地区左氧氟沙星耐药率仅为4%,但到2013年耐药率显著升高,达到了12%。经进一步调查,未产生耐药的患者中仅有12%的人既往使用过喹诺酮类药物,而耐药人群中的使用比率达到33%。因此,应用包含左氧氟沙星的联合方案进行抗Hp治疗的效果与患者既往是否使用过喹诺酮类药物可能具有一定关联^[14]。由此提示,根除Hp应尽力在第一次治疗时取得成功,而首次治疗方案的选择关乎最终治疗结果。

从本研究的临床治疗效果上看,使用包含左氧氟沙星的三联方案的首次治疗Hp根除率仅为78%,不能令人满意,而包含左氧氟沙星的四联方案的首次治疗Hp根除率提高为92%,二者比较差异有统计学意义。加用铋剂并未导致更多的不良反应发生,也未出现因严重不良反应而导致停药的情况,与相关研究结果一致^[15-16]。而对于三联方案治疗失败的患者,再次使用四联方案也取得了良好的效果。

综上所述,随着Hp对左氧氟沙星耐药率的升高,包含左氧氟沙星的三联方案已不适合作为渝西地区根除Hp的首选方案,但使用增加了铋剂的四联方案可显著提高Hp根除率,从而达到满意的效果,且该方案亦具有良好的安全性。

参考文献

- [1] Kusters JG, van Vliet AH, Kuipers EJ. Pathogenesis of Helicobacter pylori infection[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2006, 19(3):449.
- [2] Vilaichone RK, Mahachai V, Graham DY. Helicobacter pylori diagnosis and management[J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2006, 35(2):229.
- [3] 田雨,王蔚虹,胡伏莲.中国幽门螺杆菌感染治疗共识意见[J].中国医药导刊,2007,9(2):104.
- [4] Yan X, Zhou L, Song Z, et al. Sequential therapy for helicobacter pylori eradication in adults compared with triple therapy in china: a multicenter, prospective, randomized, controlled trial[J]. *Helicobacter*, 2011, 16(Suppl 1): 87.
- [5] Zheng Q, Chen WJ, 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.
- [6] Malfertheiner P, Bazzoli F, Delchier JC, et al. Helicobacter pylori eradication with a capsule containing bismuth

两种不同剂型的氟康唑治疗外耳道真菌病的最小成本分析

张紫萍*, 邓英光, 周 枫(广州市第十二人民医院, 广州 510620)

中图分类号 R956 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)48-4591-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.48.27

摘要 目的:比较氟康唑注射液和氟康唑滴眼液外用滴耳治疗外耳道真菌病的成本和效果。方法:回顾性分析我院采用氟康唑注射液或氟康唑滴眼液治疗的外耳道真菌病患者278例,按照不同的治疗方案进行分组,其中氟康唑注射液组88例,氟康唑滴眼液组190例,统计两组疗效及费用,并运用最小成本法进行分析。结果:氟康唑注射液组有效率为98.8%,氟康唑滴眼液组有效率为99.4%,两组比较差异无统计学意义;氟康唑注射液组治疗费用为(254.76±16.23)元,氟康唑滴眼液组治疗费用为(65.56±27.13)元,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:两种治疗方案治疗外耳道真菌病的疗效均较好,从经济学角度看,氟康唑滴眼液治疗成本较小,为较佳治疗方案。

关键词 外耳道真菌病;氟康唑注射液;氟康唑滴眼液;最小成本分析

Minimal Cost-effectiveness Analysis of 2 Kinds of Different Dosage Forms of Fluconazole in the Treatment of Otomycosis Externa

ZHANG Zi-ping, DENG Ying-guang, ZHOU Feng (Guangzhou 12th People's Hospital, Guangzhou 510620, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To compare the cost and effects of Fluconazole injection and Fluconazole eye drops in the treatment of otomycosis externa. METHODS: 278 patients with otomycosis externa receiving Fluconazole injection and Fluconazole eye drops were analyzed retrospectively and then divided into Fluconazole injection group (88 patients) and Fluconazole eye drops group (190 patients) according to different therapeutic schemes. Therapeutic efficacy and cost of 2 groups was analyzed statistically with minimal cost method. RESULTS: The effective rate was 98.8% in Fluconazole injection group and 99.4% in Fluconazole eye drops group; there was no statistical significance. The treatment cost was (254.76±16.23) yuan in Fluconazole injection group and (65.56±27.13) yuan in Fluconazole eye drops group; there was statistical significance ($P<0.05$). CONCLUSIONS: Two therapy schemes are effective for otomycosis externa, while Fluconazole eye drops are more economical than Fluconazole injection.

KEYWORDS Otomycosis externa; Fluconazole injection; Fluconazole eye drops; Minimal cost-effectiveness analysis

- subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple therapy: a randomized, openable, non-inferiority, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2011, 377(9769):905.
- [7] Sun QJ, Liang X, Zheng Q, et al. Resistance of helicobacter pylori to antibiotics from 2000 to 2009 in Shanghai [J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(40):5118.
- [8] Gisbert JP, Morena F. Systematic review and meta. analysis: levofloxacin: based rescue regimens after Helicobacter pylori treatment failure[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2006, 23(1):35.
- [9] Sad RJ, Schoenfeld P, Kim HM, et al. Levonoxacin based triple therapy versus bismuth: based quadruple therapy for persistent helicobacter pylori infection: a meta-analysis[J]. *Am J Gastroenterol*, 2006, 101(3):488.
- [10] O'Connor A, Taneike I, Nami A, et al. Helicobacter pylori resistance rates for levofloxacin, tetracycline and rifabutin among Irish isolates at a reference centre[J]. *Ir J Med Sci*, 2013, 182(4):693.
- [11] Goh KL1, Navaratnam P. High helicobacter pylori resistance to metronidazole but zero or low resistance to clarithromycin, levofloxacin, and other antibiotics in Malaysia[J]. *Helicobacter*, 2011, 16(3):241.
- [12] Talebi Bezmin Abadi A, Ghasemzadeh A, Taghvaei T, et al. Primary resistance of helicobacter pylori to levofloxacin and moxifloxacin in Iran[J]. *Intern Emerg Med*, 2012, 7(5):447.
- [13] Karczewska E, Wojtas-Bonior I, Sito E, et al. Primary and secondary clarithromycin, metronidazole, amoxicillin and levofloxacin resistance to helicobacter pylori in southern Poland[J]. *Pharmacol Rep*, 2011, 63(3):799.
- [14] Carothers JJ, Bruce MG, Hennessy TW, et al. The relationship between previous fluoroquinolone use and levofloxacin resistance in helicobacter pylori infection[J]. *Helicobacter*, 2011, 16(3):241.
- [15] Lv NH, Xie Y, Guo XB, et al. Eradication therapy for Helicobacter pylori infection in patients with duodenal ulcers based on furazolidone triple and quadruple therapy: a multicenter randomized controlled trial[J]. *Helicobacter*, 2011, 16(Suppl 1):87.
- [16] Ghadir MR, Shafaghi A, Iranikhah A, et al. Furazolidone, amoxicillin and omeprazole with or without bismuth of eradication of Helicobacter pylori in peptic ulcer disease[J]. *Turk J Gastroenterol*, 2011, 22(1):1.

(收稿日期:2014-06-25 修回日期:2014-11-10)

*副主任药师。研究方向:医院药学。电话:020-38665695。E-mail: zzp08@126.com