

## · 专题研究 ·

## 幽门螺杆菌根除治疗效果分析

柯金珍, 郑建玮, 谢黎崖, 陈丰庆, 洪俩和

**【摘要】** 目的 从幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, *H. pylori*) 根治的疗效角度, 探讨影响 *H. pylori* 治疗的可能因素, 以期为临床合理用药提供依据。方法 对本院 2010 年 1 月—2011 年 9 月经胃镜尿素酶检查和 (或)  $^{13}\text{C}$ -呼气试验检测 *H. pylori* 阳性患者的治疗情况进行随访, 收集 *H. pylori* 治疗结果并进行统计、分析。结果 患者资料完整者共 502 例, *H. pylori* 总体根除率为 60.76%, 其中男性根除率为 66.67% (164/246), 女性根除率为 55.08% (141/256), 不同性别 *H. pylori* 根除率比较, 差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 7.066, P < 0.05$ )。本研究分 7 个年龄段 (未满 18 岁者未纳入年龄段统计), 成年人各年龄段总体 *H. pylori* 根除率比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。本研究筛选出 9 种不同的 *H. pylori* 根治方案, 其中以质子泵抑制剂 (PPI) + 铋剂 (B) + 克拉霉素 (C) + 左氧氟沙星 (L) 方案 *H. pylori* 根除率最高 (为 80.49%), PPI + B + L + 替硝唑 (Tin) 的 *H. pylori* 根除率最低 (为 50.00%), 两种方案 *H. pylori* 根除率比较, 差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 7.570, P < 0.05$ ); 含 Tin 的 *H. pylori* 根治方案, 除 PPI + 阿莫西林 (A) + Tin 方案外, *H. pylori* 根除率偏低; PPI + 阿莫西林双氯西林 (ACL) + Tin 方案 *H. pylori* 根除率为 55.10%, 与 PPI + B + ACL + Tin 方案的 60.78% 比较, 差异无统计学意义 ( $\chi^2 = 0.331, P > 0.05$ )。7 d 疗程方案者占 63.75%, *H. pylori* 根除率为 63.44%, 较其他疗程高, 各疗程间 *H. pylori* 根除率比较, 差异无统计学意义 ( $\chi^2 = 3.294, P > 0.05$ )。埃索美拉唑 (Eso) 与奥美拉唑 (Ome) 方案 *H. pylori* 根除率比较, 差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 7.839, P = 0.005$ , 检验水准调整值为 0.008)。结论 *H. pylori* 根除率与性别、治疗方案、PPI 有关, 与年龄、疗程无关。

**【关键词】** 螺杆菌, 幽门; 治疗学; 质子泵抑制剂; 抗菌药

**【中图分类号】** R 378 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-9572 (2012) 06-1909-03

**Effect Analysis of Helicobacter Pylori Eradication** KE Jin-zhen, ZHENG Jian-wei, XIE Li-ya, et al. The First Affiliated Hospital of Xiamen University, Xiamen 361003, China

doi: 10.3969/j.issn.1007-9572.2012.06.042

作者单位: 361003 福建省厦门市, 厦门大学附属第一医院药学部 (柯金珍, 谢黎崖, 陈丰庆, 洪俩和), 消化内科 (郑建玮)

通讯作者: 柯金珍, 361003 福建省厦门市, 厦门大学附属第一医院药学部; E-mail: kejlz@163.com

除了预防胃癌外, 根除幽门螺杆菌还可获得其他临床和经济效益 [证据等级: 1a-4, 推荐级别: A]。

幽门螺杆菌筛查和治疗策略应在有胃癌显著负担的社区进行探索 [证据等级: 2c, 推荐级别: A]。

经过验证的检测幽门螺杆菌和萎缩标志 (即胃蛋白酶原) 的血清学试验时发现胃癌高风险者的最佳非侵入性试验 [证据等级: 1a, 推荐级别: B]。

胃癌癌前状况的风险分层是有用的, 应根据病变的严重程度和分布分层 [证据等级: 2b, 推荐级别: B]。

在下列情况下应考虑根除幽门螺杆菌以预防胃癌 [证据等级: 1a-4, 推荐级别: A]: (1) 胃癌患者的一级亲属; (2) 胃肿瘤已行内镜下或手术胃次全切除治疗的患者; (3) 有危险胃炎的患者: 严重全胃炎、胃体为主胃炎或严重萎缩; (4) 抑酸治疗 1 年以上; (5) 有较强的胃癌环境危险因素 (大量吸烟, 高接触粉尘、煤、石英、水泥和/或在采石场工

作); (6) 恐惧胃癌的幽门螺杆菌阳性者。

在高危人群中应根除幽门螺杆菌以预防胃癌 [证据等级: 1c, 推荐级别: A]。

预防胃癌策略中需考虑的因素包括 [证据等级: ?, 推荐级别: A]: (1) 社区中准备实施人群胃癌的发病率; (2) 如果未行干预, 胃癌发病率的可能趋势; (3) 基层医疗设施和其他后勤供应; (4) 所选人群的依从性; (5) 可获得的资金资助; (6) 根除治疗失败时, 复查和再次治疗的可能性。

抗生素的组合应根据当地幽门螺杆菌抗生素耐药情况进行选择 [证据等级: 2b, 推荐级别: B]。

疫苗接种是消除人群中幽门螺杆菌感染的最佳选择。应下大力气开发疫苗 [证据等级: 4, 推荐级别: A]。

有高风险癌前状况者需内镜随访; 正确的随访时间需前瞻性研究进行确定 [证据等级: 2c, 推荐级别: A]。

(本刊编辑部整理)

**【Abstract】 Objective** To explore factors that affect the outcomes of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) eradication.

**Methods** A total of 502 patients who were confirmed to be with *H. pylori* infection by Gastroscope urease and/or <sup>13</sup>C - UBT in our hospital between January 2010 and September 2011 were enrolled in this study. The relevant data were collected and analyzed. **Results** The total eradication rate was 60.76% , in which the eradication rate was 66.67% (164/246) in males and 55.08% (141/256) in females ( $\chi^2 = 7.066, P < 0.05$ ). The eradication rates showed no significant difference among different age groups ( $P > 0.05$ ). Among the 9 therapeutic regimens, PPI + B + C + L achieved the highest eradication rate (80.49%) , whereas PPI + B + L + Tin had the lowest one (50.00%) ( $\chi^2 = 7.570, P < 0.05$ ). The Tin - based regimens had low eradication rates (except PPI + A + Tin). The eradication rate of PPI + B + ACL + Tin was 60.78% , but it was not statistically different from PPI + ACL + Tin (55.10%) ( $\chi^2 = 0.331, P > 0.05$ ). About 63.75% of the patients applied the 7 - day regimen , and the the eradication rate was 63.44% , which was higher than other regimens. The eradication rates showed no statistical difference among different treatment cycles ( $\chi^2 = 3.294, P > 0.05$ ). The esomeprazole group and omeprazole group had significantly different *H. pylori* eradication rates ( $\chi^2 = 7.839, P = 0.005$ ). **Conclusion** The *H. pylori* eradication rate is related to gender , treatment scheme , and proton - pump inhibitors , but not to age and treatment cycle.

**【Key words】** *Helicobacter pylori*; Therapeutics; Proton pump inhibitors; Anti - bacterial agents

近年来随着幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, *H. pylori*) 根除治疗的普及, *H. pylori* 根除成功与否备受关注<sup>[1]</sup>。本研究主要从 *H. pylori* 根治的疗效角度, 比较性别、年龄、治疗方案、疗程、质子泵抑制剂 (PPI) 等因素影响下 *H. pylori* 根除治疗情况, 以期为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 病例选择 收集2010年1月—2011年9月在厦门大学附属第一医院行胃镜快速尿素酶试验和 (或)<sup>13</sup>C - 呼气试验阳性且行标准抗 *H. pylori* 治疗后复查者共502例, 对患者的资料按年龄、性别、治疗方案、疗程、PPI 等进行分类、统计。

1.2 治疗方案 按照我国 *H. pylori* 感染处理共识意见中推荐的方案<sup>[2]</sup>, 采用 PPI + 两种抗生素或 PPI + 铋剂 + 两种抗生素的根除治疗方案, 其中 PPI 包括奥美拉唑 (Ome) 20 mg, 埃索美拉唑 (Eso) 20 mg, 雷贝拉唑 (Rab) 10 mg 和兰索拉唑 (Lan) 30 mg, 均为 2 次/d; 铋剂 (B): 果胶铋 220 mg, 2 次/d; 抗菌药: 阿莫西林 (A) 1.0 g, 阿莫西林双氯西林 (ACL) 0.75 g, 克拉霉素 (C) 0.5 g, 甲硝唑 (M) 0.4 g, 替硝唑 (Tin) 0.5 g, 左氧氟沙星 (L) 0.5 g, 均为 2 次/d, 疗程分为 5、7、10、14 d 不等。

1.3 *H. pylori* 根除判定标准 有 *H. pylori* 感染且抗 *H. pylori* 治疗方案确定, 于疗程结束即停用抗菌药 4 周后, 行<sup>13</sup>C - 尿素呼气试验或胃镜快速尿素酶检查, 复查结果阴性为根除, 阳性为治疗失败。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 18.0 软件进行分析, 率的比较采用  $\chi^2$  检验, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 性别比较 本组患者中男 246 例, 其中 *H. pylori* 根治成功 164 例, 根除率为 66.67%; 女 256 例, 其中 *H. pylori* 根治成功 141 例, 根除率为 55.08%。不同性别间 *H. pylori* 根除率比较, 差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 7.066, P = 0.008$ )。

2.2 年龄段比较 本研究共分 7 个年龄段, 未满 18 岁者不纳入年龄段统计。各年龄段 *H. pylori* 根除率分别为: 18 ~ 29 岁, 76.00% (38/50), 30 ~ 39 岁, 65.55% (78/119), 40 ~ 49 岁, 58.20% (69/117), 50 ~ 59 岁, 57.14% (60/105), 60 ~ 69 岁, 56.96% (45/79), > 70 岁, 45.00% (9/20), 各年龄段 *H. pylori* 根除率比较, 差异无统计学意义 ( $\chi^2 = 9.316, P = 0.097$ )。

2.3 治疗方案比较 根据使用抗菌药的不同, 分为 9 个治疗方案, *H. pylori* 根除情况见表 1。其中以 PPI + B + C + L 方案 *H. pylori* 根除率最高, 为 80.49%, PPI + B + L + Tin 根除率最低, 为 50.00%, 两组 *H. pylori* 根除率比较, 差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 7.570, P = 0.006$ )。进一步分析发现, 含 Tin 的 *H. pylori* 根除方案, 除 PPI + A + Tin 方案外, 其余方案 *H. pylori* 根除率均偏低, 该类方案总体根除率为 59.71% (123/206); PPI + B + ACL + Tin 方案 *H. pylori* 根除率为 60.78% (31/51), 与 PPI + ACL + Tin 方案比较 (*H. pylori* 根除率为 55.10% (27/49)), 差异无统计学意义 ( $\chi^2 = 0.331, P = 0.565$ )。

表 1 不同治疗方案 *H. pylori* 根除情况比较

Table 1 Comparison of *H. pylori* eradication among different treatment regimens

不同治疗方案	例数	有效	无效	根除率 (%)
PPI + B + C + L	41	33	8	80.49
PPI + A + C	36	27	9	75.00
PPI + A + Tin	34	24	10	70.59
PPI + ACL + L	45	32	13	71.11
PPI + A + L	32	20	12	62.50
PPI + C + Tin	40	25	15	62.50
PPI + B + ACL + Tin	51	31	20	60.78
PPI + ACL + Tin	49	27	22	55.10
PPI + B + L + Tin	32	16	16	50.00
其他	142	70	72	49.30
合计	502	305	197	60.76

注: PPI = 质子泵抑制剂, B = 铋剂, C = 克拉霉素, L = 左氧氟沙星, A = 阿莫西林, Tin = 替硝唑, ACL = 阿莫西林双氯西林; 其他包括 PPI + ACL + S, PPI + AK + S, PPI + C + FPA, PPI + AK + M, PPI + L + 四环素, PPI + 拜复乐 + C, PPI + 罗红霉素 + Tin, 其中 S = 司帕沙星, AK = 阿莫西林克拉维酸钾, FPA = 氟哌酸, M = 甲硝唑

2.4 疗程比较 本组患者疗程分为 5 d、7 d、10 d 和 14 d, 不同疗程 *H. pylori* 根除率分别为 59.26% (48/81)、63.44% (203/320)、53.33% (32/60) 和 53.66% (22/41), 其中以 7 d 疗程患者例数居多, 占 63.75% (320/502)。不同疗程

H. pylori 根除率比较, 差异无统计学意义 ( $\chi^2 = 3.294, P = 0.348$ )。

2.5 PPI 比较 本研究涉及 4 种 PPI, 即 Eso、Rab、Lan 和 Ome, 其 H. pylori 根除率分别为 68.75% (110/160)、61.31% (103/168)、54.79% (40/73) 和 51.49% (52/101)。不同 PPI 治疗方案 H. pylori 根除率比较, 差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 9.039, P = 0.029$ )。组间两两比较, 除 Eso 与 Ome 方案差异有统计学意义外 ( $\chi^2 = 7.839, P = 0.005$ , 检验水准调整值为 0.008), 余差异均无统计学意义。

### 3 讨论

本研究共收集患者资料完整者 502 例, H. pylori 总根除率为 60.76%, 与文献报道的 74%~76% 相差较远<sup>[3]</sup>。本组中男性患者 H. pylori 根除率为 66.67%, 明显高于女性的 55.08%, 不同性别间差异有显著性, 与 Queiroz 等<sup>[3]</sup> 观点一致, 即男性是独立的 H. pylori 根治治疗失败因子, 性别是影响 H. pylori 根治的影响因素之一。

对成年人各个年龄段进行统计, 不同年龄段 H. pylori 根除率分别为 76.00%、65.55%、58.20%、57.14%、56.96% 和 45.00%, 年龄越小 H. pylori 根除率越高, 年龄越大 H. pylori 根除率越低, 分析这与患者免疫力和药物耐药性有关, 但各年龄段间 H. pylori 根除率间无明显差异, 提示年龄不是影响 H. pylori 根治的决定因素, 与文献报道相符<sup>[4]</sup>。

治疗方案中抗菌药物的选择是 H. pylori 根治成功的关键, 不同抗菌药组成的 H. pylori 根治方案决定 H. pylori 根除率的高低, 理想的 H. pylori 根治方案, 其根除率可达 80% 以上, 甚至 90% 以上。本研究结果表明, H. pylori 根除率在 70% 以下的治疗方案占 68.92% (346/502), 其中以 PPI + B + C + L 根除率最高, 达 80.49%, 其次为经典法 PPI + A + C, H. pylori 根除率为 75.00%, 与美国 2008 年指南相符, 再次为 PPI + A + Tin 和 PPI + ACL + L, H. pylori 根除率分别为 70.59% 和 71.11%。所以在选择 H. pylori 治疗方案时, 首选 PPI + B + C + L 和 PPI + A + C 方案, 其次为 PPI + A + Tin 和 PPI + ACL + L 方案, 不可取的方案为 PPI + A + L、PPI + C + Tin、PPI + B + ACL + Tin、PPI + ACL + Tin、PPI + B + L + Tin 及其他。Maastricht III 共识意见<sup>[5]</sup> 推荐的标准三联治疗方案包括 PPIs、C、A 或 M, 但同时应考虑抗菌药的耐药性。抗菌药物耐药性的增加是 H. pylori 根治率下降的主要原因, 本研究发现 PPI + C + A 治疗方案 H. pylori 根除率已下降到 80% 以下<sup>[6]</sup>, 与本地区 H. pylori 对克拉霉素、阿莫西林的耐药率提高有关。

本研究发现, 甲硝唑由于耐药性显著, 临床上用于 H. pylori 根治方案已少见, 多数用替硝唑替代, 但这解决不了细菌耐药问题。从整体方案看, 凡是含有替硝唑的治疗方案, H. pylori 根除率绝大多数排在倒数几位, 据统计 PPI + B + Tin + 另一种抗菌药的总体根除率为 59.71%, 结果不很理想。由于甲硝唑与替硝唑同为硝咪唑类抗菌药, 结构相似, 存在交叉耐药, 所以该地区硝咪唑类抗菌药耐药情况不言而喻。

不同地区 H. pylori 根治疗程的选择可能有所不同。厦门地区 H. pylori 患者采用 7 d 疗程者占 63.75% (320/502), 因为临床上普遍认为以 PPI 为基础的短程治疗方案即 7 d 疗程方案仍然是可取的方案, 其突出优点是患者依从性好。延长疗程, 不一定能提高 H. pylori 根除率, 疗程的延长增加抗菌药的暴露时间, 易造成耐药率上升, 同时增加了药物的不良反应和医疗

费用, 并且可降低患者的依从性, 故不主张通过延长疗程来提高 H. pylori 治疗成功率的做法。本研究中 10 d 和 14 d 疗程 H. pylori 根除率分别为 53.33% 和 53.66%, 均较 7 d 疗程 (63.44%) 和 5 d 疗程 (59.26%) 低, 10 d 疗程 H. pylori 根除率为最低, 7 d 疗程 H. pylori 根除率为最高, 易被患者接受。短疗程法 H. pylori 根除率相对会高一些, 为达到较佳的 H. pylori 根治效果, 短疗程法可用于初次 H. pylori 根治治疗, 长疗程的治疗方案可作为治疗失败后的补救措施。

在不同 PPI 方案的比较中, 发现 Eso 和 Rab 方案 H. pylori 根除率较高, 分别为 68.15% 和 61.31%, Lan 和 Ome 方案 H. pylori 根除率较低, 分别为 54.79% 和 51.49%, 新一代 PPI (Eso 和 Rab) H. pylori 根除率较第一代 PPI (Lan 和 Ome) 高。不同 PPI 治疗方案 H. pylori 根除率比较, 差异有显著性, 且 Eso 与 Ome 方案 H. pylori 根除率差异显著, 其与 PPI 在体内代谢途径不同有关。第一代 PPI, Lan 和 Ome, 其化学结构相似, 均含有非对称性的硫原子和一个苯并咪唑主链, 主要代谢途径是经肝内细胞色素 P450 (CYP2C19) 酶的作用, 而 CYP2C19 存在基因多态性。新一代 PPI 代谢与其有别, 如 Eso 为 Ome 的 S-异构体, 其代谢途径虽然与 Ome (包括左旋和右旋两种成分) 基本一致, 但因 Eso 及其代谢物埃索美拉唑可抑制 CYP2C19, 使首过代谢和机体总清除率降低, 导致 Eso 的生物利用度和血药浓度增高<sup>[7]</sup>。Rab 主要经过非酶途径代谢, 少量经 CYP2C19 和 CYP3A 作用。文献报道 Ome 的抑酸效应受患者 CYP2C19 基因多态性影响, Eso 和 Rab 的抑酸效应受 CYP2C19 基因多态性影响极小<sup>[8]</sup>。Eso 和 Rab 的抑酸效应优于第一代 PPI, 对 H. pylori 根除率优于第一代 PPI, 所以对 PPI 的选择是影响 H. pylori 根治的重要因素。

综上所述, H. pylori 根除率与性别、治疗方案和 PPI 有关, 与年龄、疗程无关。

### 参考文献

- 邵淑维. 左氧氟沙星三联根除幽门螺杆菌的疗效观察 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2011, 19 (9): 1511.
- 胡伏莲, 胡品津, 刘文忠. 第三次全国幽门螺杆菌感染若干问题共识报告 [J]. 临床药物治疗杂志, 2008, 6 (3): 13-18.
- Vergara M, Vallve M, Gisbert JP, et al. Meta-analysis: comparative efficacy of different proton-pump inhibitors in triple therapy for Helicobacter pylori eradication [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2003, 18 (6): 647.
- Queiroz DM, Dani R, Silva LD, et al. Factors associated with treatment failure of Helicobacter pylori infection in a developing country [J]. J Clin Gastroenterol, 2002, 35 (4): 315.
- Malfetheriner 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.
- 陈国平. 10 天序贯疗法根除 42 例幽门螺杆菌临床观察 [J]. 临床消化病杂志, 2008, 21 (1): 16-17.
- 陈新谦, 金有豫, 汤光. 新编药理学 [M]. 17 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 471-472.
- 牛春燕, 罗金燕, 木尼拉, 等. CYP2C19 基因多态性与质子泵抑制剂对消化性溃疡患者抑酸效应的关系 [J]. 世界华人消化杂志, 2007, 15 (19): 2151-2155.

(收稿日期: 2012-01-20; 修回日期: 2012-05-15)

(本文编辑: 鹿飞飞)