

常规三联与四联疗法治疗幽门螺杆菌阳性消化道溃疡的疗效比较

张宏*,侯波,严江(湖北江汉油田总医院,湖北潜江 433124)

中图分类号 R574 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)03-0321-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.03.10

摘要 目的:比较常规三联与四联疗法治疗幽门螺杆菌(Hp)阳性消化道溃疡的疗效和安全性。方法:96例Hp阳性消化道溃疡患者随机分为对照组(48例)和观察组(48例)。观察组患者给予雷贝拉唑肠溶片10 mg/次,2次/d+阿莫西林胶囊1.0 g/次,2次/d+克拉霉素胶囊0.5 g/次,2次/d+枸橼酸铋钾颗粒220 mg/d,2次/d。对照组患者给予雷贝拉唑肠溶片10 mg/次,2次/d+阿莫西林胶囊1.0 g/次,2次/d+克拉霉素胶囊0.5 g/次,2次/d。两组疗程均为14 d。比较两组患者Hp根除情况,临床症状改善情况,溃疡愈合情况和不良反应发生情况。结果:观察组患者Hp根除率、临床症状改善率、溃疡愈合率显著高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者不良反应总发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论:常规四联疗法在提高Hp根除率,改善患者临床症状和溃疡愈合情况方面优于常规三联疗法,两者安全性相当。

关键词 幽门螺杆菌;四联疗法;三联疗法;疗效;安全性

Comparison of the Efficacy of Conventional Triple/Quadruple Therapy for Patients with Hp Positive in the Digestive Tract Ulcer

ZHANG Hong, HOU Bo, YAN Jiang (General Hospital of Hubei Jiangnan Oil Field, Hubei Qianjiang 433124, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To compare the efficacy and safety of conventional triple/quadruple therapy for patients with Hp positive in the digestive tract ulcer. METHODS: 96 patients with Hp infection in the digestive tract ulcer were randomly divided into control group (48 cases) and observation group (48 cases). Observation group received Rabeprazole enteric-coated tablet 10 mg/times, twice/d + Amoxicillin capsule 1.0 g/times, twice/d + Clarithromycin capsule 0.5 g/times, twice/d + Bismuth potassium citrate capsule 220 mg/d, twice/d. Control group received Rabeprazole enteric-coated tablet 10 mg/times, twice/d + Amoxicillin capsule 1.0 g/times, twice/d + Clarithromycin capsule 0.5 g/times, twice/d. They treated for 14 d. Hp eradication, improvement of clinical symptoms, ulcer healing and the incidence of adverse reactions in 2 groups were compared. RESULTS: The Hp eradication rate, total effective rate of the improvement of clinical symptoms and total effective rate of ulcer healing in observation group were significantly higher than control group, with statistical significance ($P < 0.05$). And there was no significant difference in the total incidence of adverse reactions in 2 groups ($P > 0.05$). CONCLUSIONS: The efficacy of conventional quadruple therapy is superior to conventional triple therapy in the treatment of Hp infection in the digestive tract ulcer, which can improve Hp eradication rate, clinical symptoms and ulcer healing, with similar safety.

KEYWORDS *Helicobacter pylori*; Quadruple therapy; Triple therapy; Efficacy; Safety

幽门螺杆菌(Hp)是消化性溃疡和慢性胃炎的主要致病因子,其与胃黏膜和胃癌相关淋巴组织淋巴瘤的发生有一定的相关性。近年来已有研究指出,Hp与慢性特发性血小板减少性紫癜和不明原因的缺铁性贫血的发生也有相关性^[1-2]。目前,临床常使用质子泵抑制剂(PPIs)+阿莫西林+克拉霉素的常规三联疗法对Hp阳性的消化道溃疡患者进行治疗,但是Hp根除率并未达到令人满意的效果,且随着抗菌药物滥用现象的加重,Hp的根除难度也逐渐增大^[3-4]。有研究指出,铋剂能够提高Hp对抗菌药物的敏感性^[5]。因此,本研究观察了在常规三联疗法的基础上加用铋剂组成的四联疗法治疗Hp阳性消化道溃疡的疗效和安全性,以期为临床提供参考。

* 副主任医师。研究方向:胃肠疾病。电话:0728-6509974。
E-mail:625984788@qq.com

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2015年1月—2016年1月我院收治的96例经¹³C尿素呼气试验(¹³C-UBT)检查Hp为阳性的消化道溃疡患者,采用随机数字表法将其分为对照组和观察组,每组48例。观察组男性22例,女性26例;年龄25~49岁,平均(32.41 ± 5.18)岁;病程1~17个月,平均(11.48 ± 3.97)个月。对照组男性24例,女性24例;年龄26~47岁,平均(31.85 ± 4.97)岁;病程1~18个月,平均(11.84 ± 3.84)个月。两组患者性别、年龄等基本资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,所有患者均签署了知情同意书。

1.2 纳入/排除/退出标准

纳入标准:(1)经临床诊断为Hp阳性的消化道溃疡患者(初次检查);(2)治疗前4周及治疗停药后4周内未使用H₂受体拮抗药、PPIs、胃黏膜保护剂、铋剂、益生菌和抗菌药物;(3)治疗前2周内未服用非甾体抗炎药;(4)经胃镜检查未发现幽门梗阻、出血、穿孔等并发症;(5)无消化系统手术史;(6)自愿参加。排除标准:(1)合并复发性溃疡和癌性溃疡患者;(2)妊娠或哺乳期妇女;(3)合并严重的心、肝、肾、肺功能障碍患者;(4)合并免疫系统疾病患者;(5)严重的精神疾病患者。退出标准:(1)病情恶化的患者;(2)主动要求退出研究的患者;(3)出现严重不良事件的患者;(4)研究期间服用了其他药物的患者。

1.3 治疗方法

观察组患者采用雷贝拉唑+阿莫西林+克拉霉素+枸橼酸铋钾四联疗法:雷贝拉唑肠溶片(江苏豪森药业集团有限公司,规格:10 mg/粒,批准文号:国药准字H20052136)10 mg/次,2次/d;阿莫西林胶囊(上海信谊万象药业股份有限公司,规格:0.25 g,批准文号:国药准字H31020362)1.0 g/次,2次/d;克拉霉素胶囊(上海中华药业有限公司,规格:0.25 g,批准文号:国药准字H20000090)0.5 g/次,2次/d;枸橼酸铋钾颗粒(湖南国华制药有限公司,规格:110 mg,批准文号:国药准字H43020409)220 mg/d,2次/d。对照组患者采用雷贝拉唑+阿莫西林+克拉霉素三联疗法:雷贝拉唑肠溶片10 mg/次,2次/d;阿莫西林胶囊1.0 g/次,2次/d;克拉霉素胶囊0.5 g/次,2次/d。两组疗程均为14 d。

1.4 观察指标与疗效判定标准

比较两组患者Hp根除情况、临床症状改善情况、溃疡愈合情况和不良反应发生情况。Hp根除标准^[6]:治疗结束4周后,¹³C-UBT阴性或者基于胃体、胃窦两部位取材后快速尿素酶试验(RUT)均为阴性,符合二者中任一条均可认为Hp根除。临床症状^[7]:发酸、烧心、胃痛、口臭等临床症状完全消失为症状消失;发酸、烧心、胃痛、口臭等临床症状较治疗前显著减轻为症状减轻;发酸、烧心、胃痛、口臭等临床症状无显著变化甚至加重为无效。溃疡愈合情况^[8]:溃疡灶周围炎性反应完全消失且溃疡面完全愈合为痊愈;治疗后4周进行复查,溃疡灶面积缩小≤100%为好转;溃疡灶面积无显著变化甚至增大为无效。不良反应^[9]:主要观察腹泻、腹胀、皮疹、口干、口苦、食欲减退、头晕、乏力、恶心等发生情况。Hp根除率=阴性例数/总例数×100%;临床症状改善率=(症状消失例数+症状减轻例数)/总例数×100%;溃疡愈合率=(愈合例数+好转例数)/总例数×100%。

1.5 统计学方法

采用SPSS 19.0统计软件进行数据处理和分析。计数资料以率表示,采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者Hp根除情况比较

观察组患者Hp根除率显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),详见表1。

表1 两组患者Hp根除情况比较(例)

Tab 1 Comparison of Hp eradication between 2 groups (case)

组别	n	阴性	阳性	Hp根除率,%
观察组	48	44	4	91.66
对照组	48	35	13	72.91
χ^2				6.632
P				0.024

2.2 两组患者临床症状改善情况比较

观察组患者临床症状改善率显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),详见表2。

表2 两组患者临床症状改善情况比较[例(%)]

Tab 2 Comparison of the improvement of clinical symptoms between 2 groups [case(%)]

组别	n	症状消失	症状减轻	无效	临床症状改善率,%
观察组	48	29(60.41)	14(29.16)	5(10.43)	89.57
对照组	48	15(31.25)	13(27.08)	20(41.67)	58.33
χ^2					4.856
P					0.041

2.3 两组患者溃疡愈合情况比较

观察组患者溃疡愈合率显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),详见表3。

表3 两组患者溃疡愈合情况比较[例(%)]

Tab 3 Comparison of ulcer healing between 2 groups [case(%)]

组别	n	愈合	好转	无效	溃疡愈合率,%
观察组	48	25(52.08)	17(35.41)	6(12.51)	87.49
对照组	48	14(29.16)	13(27.08)	21(43.76)	56.24
χ^2					5.365
P					0.037

2.4 两组患者不良反应发生情况比较

治疗期间两组患者仅出现了腹泻、腹胀、恶心等临床常见不良反应,且治疗后1周内不良反应均自行消退,对患者无严重影响。两组患者不良反应总发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表4。

表4 两组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

Tab 4 Comparison of the incidence of adverse reactions between 2 groups [case(%)]

组别	n	腹泻	腹胀	皮疹	口干、口苦	食欲减退	头晕、乏力	恶心	总发生率,%
观察组	48	1(2.08)	1(2.08)	1(2.08)	0(0)	0(0)	1(2.08)	0(0)	8.32
对照组	48	2(4.16)	1(2.08)	0(0)	1(2.08)	1(2.08)	0(0)	1(2.08)	12.48
χ^2									2.987
P									0.059

3 讨论

Hp在消化道溃疡的发生和发展中有重要作用,因此临床对消化道溃疡治疗的重要措施是根除Hp^[10]。目前,临床上常将PPIs加两种抗菌药物治疗作为根除Hp的一线治疗方案,但是随着近年来Hp对抗菌药物耐药

菌株的增加,Hp根除效果逐渐下降。有研究指出,导致Hp根除治疗失败的主要原因之一为Hp对克拉霉素、甲硝唑等的耐药性不断上升^[11]。已有研究显示,Hp在我国对甲硝唑的耐药率约为75.6%,对克拉霉素的耐药率约为27.6%,约86.1%对克拉霉素有耐药性的对甲硝唑也有耐药性^[12]。

本研究中给予Hp阳性的消化道溃疡患者雷贝拉唑+阿莫西林+克拉霉素+枸橼酸铋钾四联疗法,并与传统三联疗法的临床疗效进行比较。结果显示,观察组患者Hp根除率、临床症状改善率、溃疡愈合率显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。这说明常规三联疗法基础上加用枸橼酸铋钾治疗Hp阳性消化道溃疡临床疗效较好,可以显著提高Hp根除率。这是由于枸橼酸铋钾属于铋剂,在胃酸的作用下,其能够络合蛋白质形成一层保护膜将溃疡面覆盖,进而防止胃酸、胃蛋白酶和食物等对溃疡面产生刺激^[13]。其次,铋剂能够降低胃蛋白酶的消化活性,与胃蛋白酶、表皮生长因子等结合形成复合物聚集在溃疡表面,该复合物不仅对溃疡面的愈合有促进作用,同时还能促进机体分泌碳酸氢盐和前列腺素,增强黏膜屏障的保护作用,且能够抑制Hp产生的尿激酶、蛋白酶、磷酸酶的活性,防止黏液层被降解^[14-15]。因此,四联疗法更能够充分发挥PPIs对胃酸分泌的抑制作用,通过铋剂促进黏膜修复,联合抗菌药物对Hp进行根除,从各个方面对Hp阳性的消化道溃疡患者进行治疗,从而提高了临床疗效。安全性方面,治疗期间两组患者仅出现了腹泻、腹胀、恶心等临床常见不良反应,且治疗后1周内不良反应均自行消退,对患者无严重影响。两组患者不良反应总发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),这说明在常规三联疗法的基础上加用铋剂不会增加不良反应的发生,安全性较好。铋剂相关的常见不良反应主要为胃肠道系统不良反应,如腹痛、腹泻、黑便和厌食、恶心呕吐、口腔金属味、便秘等,其次为头晕、头痛等神经系统不良反应以及皮疹、皮肤瘙痒、肝功能异常等,临床使用应注意。还有研究指出,使用铋剂的时间超过2个月、使用量超过正常剂量的2倍可引起神经毒性等严重不良反应。因此,临床对需要长期使用铋剂的患者尤其要注意观察^[16]。此外,有研究指出四联疗法+铋剂延长治疗可能会提高临床疗效^[17],本研究中并未进行深入研究,但这一观点为后期根除Hp提供了新思路。

综上所述,常规四联疗法治疗Hp阳性消化道溃疡疗效优于常规三联疗法,可以提高Hp根除率,改善患者临床症状和溃疡愈合情况,安全性两者相当。

参考文献

[1] Sharara AI, Harb AH, Chalhoub JM, et al. Letter: clarithromycin dose for hpylori therapy remains unresolved - authors' reply[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2015, 42(5): 632-633.

[2] 赵丽然,夏庆,李玉梅,等.布拉氏酵母菌联合三联疗法治疗幽门螺杆菌消化性溃疡的临床疗效观察[J].*湖南中医药大学学报*, 2013, 33(4):18-19.

[3] 鲁昌辉,朱庆伟,葛广德,等.中西医结合治疗幽门螺杆菌相关性消化性溃疡临床疗效观察[J].*时珍国医国药*, 2013, 24(3):724-725.

[4] 汪官富,徐颖鹤,苏杭,等.双歧杆菌四联活菌片联合三联疗法治疗幽门螺杆菌阳性消化性溃疡的疗效[J].*中华医院感染学杂志*, 2013, 23(9):2074-2076.

[5] 江明万,于双,王晴雷,等.含铋剂四联疗法治疗消化性溃疡并幽门螺杆菌感染的效果观察[J].*中国基层医药*, 2016, 23(15):2297-2300.

[6] 王淑君,王蔚虹,褚云香,等.不含铋剂四联疗法与标准三联疗法根除幽门螺杆菌的效果分析[J].*中华医学杂志*, 2014, 94(8):576-579.

[7] 戴朝明,靳松,葛来安,等.198例慢性胃炎患者的临床症状及幽门螺杆菌相关性研究[J].*江西中医药大学学报*, 2015, 11(5):43-46.

[8] 绽永华,彭娜娜.大蒜素、阿莫西林、埃索美拉唑、呋喃唑酮四联疗法治疗Hp阳性十二指肠溃疡效果观察[J].*山东医药*, 2013, 53(10):63-64.

[9] 植绍权,马颖蓝.埃索美拉唑三联疗法在中青年与老年幽门螺杆菌相关性胃溃疡的疗效观察[J].*广东医学*, 2011, 32(7):917-919.

[10] Rahmani A, Asghar G, Moradkhani A, et al. Coenzyme Q10 in combination with triple therapy regimens ameliorates oxidative stress and lipid peroxidation in chronic gastritis associated with hpylori infection[J]. *J Clin Pharmacol*, 2015, 55(8):842-847.

[11] 骆国才,张天辉,张庆,等.雷贝拉唑三联疗法治疗幽门螺杆菌阳性消化性溃疡84例疗效观察[J].*海南医学*, 2014, 25(6):813-815.

[12] 全国两珠胃三联多中心临床协作组.以复方铋剂为主的四联疗法根除幽门螺杆菌全国多中心临床研究[J].*中华消化杂志*, 2002, 22(5):271-274.

[13] 吴胜,周贤斌.铋剂在以雷贝拉唑为主的四联疗法中治疗幽门螺杆菌阳性的研究[J].*中国医师进修杂志*, 2014, 37(1):44-46.

[14] 李胜美,赵岩,张燕,等.呋喃唑酮三联疗法与铋剂四联疗法根除幽门螺杆菌疗效观察[J].*中国医师进修杂志*, 2014, 37(z1):125-126.

[15] 刘展,张渝,阳佳,等.铋剂四联疗法根治幽门螺杆菌的临床观察[J].*国际消化病杂志*, 2014, 34(2):149-150.

[16] 刘芳勋,张晶,张华,等.铋剂在幽门螺杆菌根除中的不良反应及预防[J].*临床药物治疗杂志*, 2014, 12(5):59-62.

[17] 郑娟红,贾杰.双歧杆菌四联活菌片联合含铋剂四联疗法治疗Hp感染临床观察[J].*温州医学院学报*, 2013, 43(12):832-834.

(收稿日期:2016-07-19 修回日期:2016-11-29)

(编辑:申琳琳)