

基于莫西沙星和铋剂的四联疗法对幽门螺杆菌根除失败后的补救治疗

王 慧

(山东工商学院医院消化内科, 山东 烟台 264005)

摘要:【目的】评价基于莫西沙星和铋剂的四联疗法对幽门螺杆菌根除失败后进行补救治疗的有效性和安全性。【方法】应用前瞻性、随机、对照研究的方法,将符合入选标准的患者136例随机分为拓展四联方案组(66例)和经典四联方案组(70例),分别按照拓展四联方案(胶体果胶铋100 mg tid+兰索拉唑30 mg bid+阿莫西林1000 mg bid+莫西沙星400 mg qd联用)和经典铋剂四联方案(胶体果胶铋100 mg tid+兰索拉唑30 mg bid+四环素片750 mg bid+甲硝唑片400 mg bid联用),疗程均为14 d。在治疗结束1月后,分别对两组患者进行内镜检查、快速尿素酶试验和¹³碳/¹⁴碳尿素酶呼气试验进行疗效评价,并对药物不良反应和依从性进行监测。【结果】拓展四联方案组60例完成最后的治疗及随访,其中55例补救治疗获得成功,按照意向治疗(ITT)和符合方案(PP)补救治疗Hp根除率分别为83.3%(55/66)和91.7%(55/60)。经典四联方案组64例完成最后的治疗及随访,其中37例补救治疗获得成功,按照意向治疗(ITT)和符合方案(PP)补救治疗Hp根除率分别为52.9%(37/70)和57.8%(37/64),差异均有统计学意义($P < 0.001$)。药物不良反应和依从性方面的监测结果显示,两组患者差异无统计学意义($P > 0.05$)。【结论】基于莫西沙星和铋剂的四联疗法对初次幽门螺杆菌根除失败后进行补救治疗的根除率高于经典的铋剂四联方案,在安全性方面与经典铋剂四联方案无异,具备作为初次Hp根除失败后进行补救治疗方案的基本条件。

关键词:幽门螺杆菌;补救治疗;莫西沙星;铋剂

中图分类号:R573

文献标志码:A

文章编号:1672-3554(2017)04-0561-08

Remedial Effect of Quadruple Therapy Based on Moxifloxacin and Bismuth on Eradication Failed of *Helicobacter Pylori*

WANG Hui

(Department of Gastroenterology, Hospital of Shandong Institute of Business and Technology, Yantai 264005, China)

Corresponding to: WANG Hui; E-mail: gpcwh@sina.com

Abstract: 【Objective】 To evaluate the efficacy and safety of quadruple therapy based on moxifloxacin and bismuth in the treatment of *Helicobacter pylori* eradication failure. 【Methods】 A prospective, randomized, comparative study was conducted in which 136 eligible patients were randomly divided into the extended quadruple group (66 patients, and the quadruple therapies are Pectin bismuth 100 mg tid + lansoprazole 30 mg bid + amoxicillin 1000 mg bid + moxifloxacin 400 mg qd) and the classical quadruple group (70 patients, and the quadruple therapies are colloidal pectin bismuth 100 mg tid + lansoprazole 30 mg bid + tetracycline tablet 750 mg Bid + metronidazole tablets 400 mg bid combination) and were under treatment for 14 days. One month after the treatment, endoscopy, rapid urease test, and 13-carbon / 14-carbon urease breath test were used to evaluate the adverse effects and adherence of the drugs in the two groups respectively. 【Results】 In the extended quadruple group, among 60 patients who had completed the final treatment and follow-up survey, 55 were successfully treated, with eradication rates of (83.3%, 55/66) and 91.7% (55/60) according to intention-to-treat (ITT) and Per-protocol (PP) respectively. In the classic quadruple group, 64 patients completed the final treatment and follow-up survey. Among them, 37 cases were successful, and the eradication rates according to ITT and PP remedy are 52.9% (37/70) and 57.8% (37/64) respectively. The difference was statistically significant

收稿日期:2016-11-29

基金项目:江苏省自然科学基金项目(BK2008221)

作者简介:王慧,主治医师,研究方向:临床消化内科学, E-mail: gpcwh@sina.com

($P < 0.001$). Adverse drug reactions and compliance monitoring showed no significant difference between the two groups ($P > 0.05$).
【Conclusion】The quadruple therapy based on moxifloxacin and bismuth displays a higher eradication rate than that of the classical bismuth quadruple therapy on the first-time elimination failure of *Helicobacter pylori* while shows no difference in safety consideration, thus can serve as remedial therapy for the primary Hp eradication failure.

Key words: *Helicobacter pylori*; remedy; moxifloxacin; bismuth

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2017, 38(4): 561-568]

在消化性溃疡、胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤(mucosa-associated lymphoid tissue, MALT)、萎缩性胃炎、胃癌等良/恶性消化系统疾病的治疗原则中,进行幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)根除已经成为普遍共识(Maastricht-IV-欧洲幽门螺杆菌研究小组第4次Maastricht会议共识,2012和《幽门螺杆菌胃炎京都全球共识》^[3-4]-以下简称京都共识,2015以及Maastricht-V^[5]-欧洲幽门螺杆菌研究小组第5次Maastricht会议共识,2015)和重要的治疗手段,能够获得较大的收益。目前,全球的Hp感染率已经超过半数,而随着经济增长带来的传统生活方式的逐渐颠覆,亚洲人种尤其是我国人群的Hp感染率亦出现较快的增长趋势,目前,成人的感染率已达40%~60%^[1]。与此同时,Hp对常用抗生素(如硝基咪唑类、喹诺酮类等)也呈现出高度的耐药性,这导致目前标准的质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPI)加两种抗生素的三联疗法对Hp的根除率已呈逐年下降之势(指初次治疗,有资料显示已降至57.5%~61.8%^[2]),难以获得满意的根除效果,需要进行补救治疗。Hp高耐药性的背景显示要彻底根除Hp依然很困难,同时也是导致治疗失败的主要原因,这就对补救治疗的方案选择提出了较高的要求:尽可能低的耐药率;较高的根除率、安全性和依从性。本研究着眼于目前较新型的第四代喹诺酮类抗生素和铋剂,在疗效已得到确认的经典铋剂四联方案(铋剂+PPI+四环素+甲硝唑)^[5]的基础上加以拓展,形成了以铋剂+PPI+阿莫西林+莫西沙星的四联方案作为补救治疗的措施,并尝试对其进行疗效和安全性的评价。

1 材料与方 法

1.1 病例资料

使用随机、单盲(指患者方面)、平行对照的研究方法。选取2012年11月至2015年11月收治

的符合本研究标准的患者136例(其中包括已确诊的消化性溃疡73例, Hp阳性慢性胃炎伴消化不良51例,慢性胃炎伴胃黏膜糜烂12例)。经患者知情同意并经本院伦理委员会批复。信封法将入选病例随机分为两组,即拓展四联方案组(以下简称A组)和经典四联方案组(以下简称B组)。

1.1.1 入选标准 参考2012年4月《第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告》(即《井冈山共识》)所列Hp根除治疗适应征、2015年2月《京都共识》对Hp根除治疗指征的阐释以及Maastricht-V所列Hp根除指征/相关性对入排标准进行设计:已经内镜检查确定有关诊断(消化性溃疡、Hp阳性慢性胃炎伴消化不良或慢性胃炎伴胃黏膜糜烂);入选病例Hp初次治疗方案均系标准三联疗法(PPI+克拉霉素+阿莫西林或PPI+克拉霉素+甲硝唑,7d);有确切的初次治疗失败依据:初次治疗结束4周后快速尿素酶试验和(或)¹³C/¹⁴C-尿素酶呼气试验(¹³C/¹⁴C-UBT)检查阳性;距初次治疗时间3个月以上;19~65岁,男女不限;患者知情同意。

1.1.2 排除标准 有消化道出血、消化道肿瘤病史或近3个月出现贫血、黑便以及吞咽不畅、消瘦等报警症状,疑有恶性肿瘤者;对本研究治疗方案中所用药物过敏者;妊娠期、哺乳期妇女及伴有心、脑、肝、肺、肾等重要脏器功能不全者;考虑到应用某些药物对本研究可能产生的影响,将洗脱期设定为4周,治疗前4周内服用过铋剂、PPI、抗生素、胃动力药及非甾类抗炎药(nonsteroidal antiinflammatory drugs, NSAID)的患者不纳入本研究范畴;考虑到可能出现的药物不良反应及药物间相互作用,合并有低镁血症患者或正在使用氯吡格雷类抗凝药物的患者不纳入本研究范畴^[6]。

1.2 治疗方法

1.2.1 治疗药物 胶体果胶铋胶囊;兰索拉唑肠溶胶囊;阿莫西林;盐酸莫西沙星片;甲硝唑片;四环素片。

1.2.2 药物治疗方案 治疗前均进行内镜检查以确定病例个体在消化性溃疡、Hp阳性慢性胃炎伴消化不良、慢性胃炎伴胃黏膜糜烂方面的具体情况。A组分别给予胶体果胶铋(100 mg tid, 早餐、午餐及晚餐前0.5 h服用)、兰索拉唑(30 mg bid, 早餐及晚餐前0.5 h服用)、阿莫西林(1000 mg bid, 早餐及晚餐后1 h服用)、莫西沙星(400 mg qd, 早餐后服用)联用。B组分别给予胶体果胶铋(100 mg tid, 早餐、午餐及晚餐前0.5 h服用)、兰索拉唑(30 mg bid, 早餐及晚餐前0.5 h服用)、四环素片(750 mg bid, 早餐及晚餐后服用)、甲硝唑片(400 mg bid, 早餐及晚餐后0.5 h服用)联用。因耐药率上升等因素的影响,根据井冈山共识的推荐,上述两组病例疗程均进行延长,设定为14 d。

1.3 疗效评价体系设计

为了实现Hp再次根除(即补救治疗)情况的精确评价,根据Maastricht-V共识的推荐标准^[5],本研究设计采用侵入性和非侵入性检测方法相结合,即内镜检查(快速尿素酶试验)和¹³C/¹⁴C尿素酶呼气试验(¹³C/¹⁴C-UBT)组合的方案。同时,为了提高评价体系的可靠性和完善性,对部分呼气试验结果呈临界值的患者进行复检。在本研究中,快速尿素酶实验和¹³C/¹⁴C尿素酶呼气试验(¹³C/¹⁴C-UBT)一项为阳性者即视为补救治疗根除失败。

1.3.1 内镜检查和快速尿素酶试验 本研究设计,在补救治疗结束1个月后再次进行内镜活检(在胃窦、胃体、胃角部各取黏膜活组织1块进行快速尿素酶试验)。

1.3.2 ¹³C/¹⁴C尿素酶呼气试验(¹³C/¹⁴C-UBT) 该试验属非侵入性检测手段,且对Hp感染敏感性及特异性较高。本研究设计在补救治疗结束1个月后进行呼气试验,对试验结果呈阴性者视为再次根除成功。考虑到¹³C/¹⁴C-UBT检测值处于临界值附近时,检测结果会出现可靠性降低的情况^[7],对部分呼气试验结果呈临界值的患者在补救治疗结束2个月后进行复检,对试验结果呈阴性者判定为再次根除成功,阳性者则视为再次根除失败。

1.4 药物不良反应及依从性研究

1.4.1 不良反应分析 在本研究设计的治疗方案实施期间,根据各类资料报道的Hp感染根除失败后补救治疗时各类不良反应的Meta分析结果,主

要基于下述几个方面进行药物不良反应的研究和监测:应用PPI类药物时可能产生的诸如胃肠道不适(恶心、呕吐、便秘、腹泻等)、头晕/头痛、皮肤瘙痒和骨质疏松、低镁血症、缺铁性贫血等不良反应^[8-9]以及与其他药物(如氯吡格雷)可能产生的相互作用;多种抗生素联用可能产生的诸如胃肠道不适(包括胃肠道菌群失调等)、过敏反应、重复感染等不良反应;铋剂的应用可能产生的诸如胃肠道不适(包括大便颜色的改变如黑便、便秘等)、神经系统不良反应、皮肤瘙痒、肝功能异常等^[10]。本研究设计采用定期随访的方法反馈不良反应发生的具体情况,随访方式为治疗过程中每周进行问卷调查,问卷内容涉及患者近期用药情况调查并对各种药物在使用过程中可能出现的各类不良反应(种类、具体临床表现、次数、频率等)进行及时反馈。

1.4.2 药物依从性评价 由于可能导致药物依从性变化的因素较为复杂,需要将常见的误服、漏服以及因不良反应停药(退出研究)、服药时间错误、药物相互作用等诸多因素一并考虑在内,综合加以统计。

1.5 数据统计学处理

采用统计软件SPSS 19.0对病例资料进行统计学分析。疗效评价采用意向治疗(intention-to-treat, ITT)和符合方案(per protocol, PP)分析两种方法。其中在补救治疗结束进行数据统计学分析时,先在各组病例中剔除失访者(指未掌握有效数据,如未按时服药、未复诊等)并进行ITT分析,然后再剔除未依从治疗方案者(含因不良反应停药者、未按医嘱服药者和治疗期间加服其他药物者),再进行PP分析。计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料用数量和百分率(% ,如根除率等)表示。两组间各指标差异(计量资料)的比较采用两样本独立 t 检验。计数资料和率的比较则采用卡方检验或校正卡方检验(双侧检验)进行。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组病例基线资料分析

为避免两组病例出现选择性偏倚,需要对两组病例在性别、体质量、年龄、病程等基线数据方面的均衡性进行统计学分析,分析结果表明两组病例的基线资料差异无统计学意义($P>0.05$,表1)。

表1 两组病例基线数据比较

Table 1 Baseline data comparison of the two groups

	Group A (n = 66)	Group B (n = 70)	t/ χ^2	P
Cases (male/female)	35/31	37/33	$\chi^2 = 0.000408$	0.984
Age/years	51.68 ± 5.36	49.99 ± 6.64	t = 1.634	0.105
Body weight/kg	59.65 ± 8.65	61.83 ± 8.47	t = -1.487	0.139
Duration of disease/month	15.67 ± 3.56	14.76 ± 4.83	t = -1.243	0.216
Peptic ulcer/Hp-positive chronic gastritis with dyspepsia/ chronic gastritis with gastric mucosal erosion	34/25/7	39/26/5	$\chi^2 = 0.578$	0.749

2.2 两组病例补救治疗Hp根除率比较

2.2.1 两组病例补救治疗后总Hp根除率的比较 两组病例在补救治疗后共有12例患者被剔除,其中失访者7例(A组3例,B组4例),因服用其他抗菌药物对补救治疗形成干扰或未按补救治疗方案规定服药(即未依从补救治疗方案,包括药物不良反应剧烈的情况)而退出本研究者5例(A组3例,B组2例),完成补救治疗的患者共124

例。两组病例在补救治疗结束2个月后(含因呼气试验结果呈临界值而再次复检的病例),A组病例呈阴性者55例,B组病例呈阴性者37例。按照ITT分析,两组病例补救治疗的Hp根除率分别为83.3%和52.9%,经 χ^2 检验,差异有统计学意义($P < 0.001$);按照PP分析,两组病例补救治疗的Hp根除率分别为91.7%和57.8%,经 χ^2 检验,差异有统计学意义($P < 0.001$;表2)。

表2 补救治疗后两组病例Hp根除率(ITT与PP比较)

Table 2 HP eradication rate of the two groups after remedial treatment (ITT compared with PP)

Groups	ITT Cases	PP Cases	Eradication Cases	Eradication Rate (ITT ¹⁾)	Eradication Rate (PP ²⁾)
Group A (n = 66)	63	60	55	83.3% (55/66)	91.7% (55/60)
Group B (n = 70)	66	64	37	52.9% (37/70)	57.8% (37/64)

1) $\chi^2 = 14.417, P < 0.001$; 2) $\chi^2 = 18.537, P < 0.001$

2.2.2 两组病例补救治疗后不同疾病的Hp根除率的比较 两组病例中消化性溃疡患者补救治疗后Hp根除率比较,A组中共有34例消化性溃疡患者(其中复查结果阴性29例,失访1例,未依从补救治疗方案退出本研究者2例),B组中共有39例

消化性溃疡患者(含复查结果阴性21例,含失访1例,未依从补救治疗方案退出本研究者1例),在补救治疗结束2个月后,按ITT和PP分析,其Hp根除率差异均有统计学意义($P = 0.004$; $P = 0.001$,表3)。

表3 补救治疗后两组病例中消化性溃疡患者Hp根除率(ITT与PP比较)

Table 3 HP eradication rate of patients in the two groups with peptic ulcer after remedial treatment (ITT compared with PP)

Groups	ITT Cases	PP Cases	Eradication Cases	Eradication Rate (ITT ¹⁾)	Eradication Rate (PP ²⁾)
Group A (n = 34)	33	31	29	85.3% (29/34)	93.6% (29/31)
Group B (n = 39)	38	37	21	53.9% (21/39)	56.8% (21/37)

1) $\chi^2 = 8.324, P = 0.004$; 2) $\chi^2 = 11.731, P = 0.001$

两组病例中Hp阳性慢性胃炎伴消化不良患者补救治疗后Hp根除率比较,A组中共有25例Hp阳性慢性胃炎伴消化不良患者(其中复查结果阴性21例,失访1例,未依从补救治疗方案退出本

研究者1例),B组中共有26例Hp阳性慢性胃炎伴消化不良患者(含复查结果阴性13例,失访2例,未依从补救治疗方案退出本研究者1例)。在补救治疗结束2个月后,按照ITT分析,其Hp根除

率分别为84.0%和53.9%,差异有统计学意义($P = 0.01$);按照PP分析,其Hp根除率分别为91.3%和60.9%,差异有统计学意义($P = 0.007$,表4)。

表4 补救治疗后两组病例中Hp阳性慢性胃炎伴消化不良患者Hp根除率(ITT与PP比较)

Table 4 HP eradication rate of patients in the two groups with Hp-positive chronic gastritis with dyspepsia after remedial treatment (ITT compared with PP)

Groups	ITT Cases	PP Cases	Eradication Cases	Eradication Rate (ITT ¹⁾)	Eradication Rate (PP ²)
Group A (n = 25)	24	23	21	84.0% (21/25)	91.3% (21/23)
Group B (n = 26)	24	23	13	50.0% (13/26)	56.5% (13/23)

1) $\chi^2 = 6.63, P = 0.01$; 2) $\chi^2 = 7.216, P = 0.007$

两组病例中慢性胃炎伴胃黏膜糜烂患者补救治疗后Hp根除率,A组中共有7例慢性胃炎伴胃黏膜糜烂患者(其中复查结果阴性5例,失访1例),B组中共有5例慢性胃炎伴胃黏膜糜烂患者(含复查结果阴性3例,含失访1例),在补救治

疗结束2个月后,按ITT分析,其Hp根除率分别为71.4%和60.0%;按照PP分析,其Hp根除率分别为83.3%和75.0%(表5)。因本组样本数过少,考虑到可能产生较大的样本偏倚,故未进行统计学分析。

表5 补救治疗后两组病例中慢性胃炎伴胃黏膜糜烂患者Hp根除率(ITT与PP比较)

Table 5 HP eradication rate of patients in the two groups with chronic gastritis with gastric mucosal erosion after remedial treatment (ITT compared with PP)

Groups	ITT Cases	PP Cases	Eradication Cases	Eradication Rate (ITT ¹)	Eradication Rate (PP ²)
Group A (n = 7)	6	6	5	71.4% (5/7)	83.3% (5/6)
Group B (n = 5)	4	4	3	60.0% (3/5)	75.0% (3/4)

2.3 不良反应监测及药物依从性评价

2.3.1 不良反应监测状况 本研究设计在补救治疗过程中,对两组病例进行不良反应情况监测。治疗结束后记录到出现的各类不良反应包括:剧烈呕吐(停药后症状消失,考虑为服用四环素所致胃肠道不良反应^[11])、恶心、腹痛/腹泻、胃肠胀气、口腔异味/口苦、皮肤瘙痒/皮疹(停药并口服抗过敏药物后皮疹消退^[12],考虑为服用阿莫西林所致的过敏反应)等,未监测到低镁血症、缺铁性贫血等不良反应出现。对不良反应进行监测的具体情况如下:A组共有4例监测到出现不良反应(6.1%),其中包括1例(1.5%)因药物所致的过敏反应(为皮肤瘙痒/皮疹,已停药并退出研究),其余则为恶心2例(3.1%)、胃肠胀气1例(1.5%),均

为轻度不良反应,患者均可耐受;B组共有6例监测到出现不良反应(8.6%),其中包括1例剧烈呕吐(1.4%,已停药并退出研究),其余则为恶心1例(1.4%)、腹痛/腹泻2例(3.0%)、胃肠胀气1例(1.4%)、口腔异味/口苦1例(1.4%),亦为轻度不良反应,患者可耐受。两组病例不良反应发生率差异无统计学意义($P = 0.575$,表6)。

2.3.2 药物依从性评价 在补救治疗过程中,A组中有1例因皮肤瘙痒/皮疹而停药,1例因服用其他抗生素、1例因服用中药而退出研究(共3例,占4.5%)。B组中有1例因(药物所致)剧烈呕吐而停药,1例因漏服药物时间较长而退出研究(共2例,占2.9%)。对药物依从性进行评价,两组病例差异无统计学意义($P = 0.601$)。

表6 两组病例治疗期间不良反应监测状况比较

Table 6 Comparison of adverse reactions in the treatment of the two groups

Groups	Cases with adverse reactions	Cases without adverse reactions	χ^2	P
Group A (n = 66)	4 (6.1%)	62	0.314	0.575
Group B (n = 70)	6 (8.6%)	64		

3 讨论

3.1 研究的临床优势

临床上已推荐将标准的三联疗法的疗程从7 d延长至10 d或14 d,但报道显示,这样也仅能使根除率提高约5%^[13]。Hp高耐药性和初次治疗根除率不断下降的现状已经使得探索新的补救治疗方案成为当前推进Hp感染治疗的关键。《京都共识》^[3-4]和Maastricht-V则指出根除Hp治疗已进入四联疗法阶段^[5]。国内在2012年4月的《井冈山共识》中推荐使用的经典铋剂四联方案(铋剂+PPI+四环素+甲硝唑)其耐药率仍然不可忽视,如甲硝唑,其报道的耐药率已达60%~70%^[14-15]。从另一方面讲,铋剂+PPI+四环素+甲硝唑的补救治疗方案目前亦存在不良反应发生率较高,药物依从性差的问题,当然,这也是四环素等药物目前已经基本退出临床一线治疗的主要原因。上述各种因素,明确显示了当前对补救治疗方案进行选择的方向:尽可能低的耐药率、较高的根除率和较好的安全性。

在《井冈山共识》中提及了对经典铋剂四联方案进行拓展的问题:PPI+阿莫西林+喹诺酮类药物缺乏加和不加铋剂的直接对照研究,但PPI+阿莫西林+喹诺酮类药物+铋剂四联方案作为补救治疗,已在多项研究中显示安全、有效^[1]。对此,最新的《京都共识》^[3-4]和Maastricht-V已经进行了确认^[5]。但是,随着近年来左氧氟沙星在临床上的广泛应用,Hp对其的耐药率已呈较高的水平(有报道显示,左氧氟沙星的耐药率已达30%~38%^[15])。这说明,在以PPI+阿莫西林+喹诺酮类药物+铋剂四联方案作为补救治疗的拓展方案中,如果使用左氧氟沙星的话可能在根除率方面难以获得显著提高(有报道显示为57%~80%,并未达到Graham提出的可接受的根除率级别^[16]),从而表明需要寻找具有较低耐药率的同类药物对左氧氟沙星加以替代。

本研究设计应用的莫西沙星作为近年来最新研发并投入临床应用的喹诺酮类抗生素,在化学结构方面具有优化的分子结构(双环位8-甲氧基),相对于左氧氟沙星而言,其对Hp的细胞膜具有更强的穿透破坏力。而且,莫西沙星还可以通过对其的拓扑异构酶IV和编码DNA旋转酶的活性进行有效地抑制,实现对细菌DNA合成的有效干扰。上述特点,使莫西沙星具备了优异的抗菌

活性和更广的抗菌谱。在药物依从性方面,由于莫西沙星具备较高的生物利用度(有报道显示其绝对生物利用度总值可达91%^[17])和较长的半衰期(血浆消除半衰期平均为12 h^[17]),从而具备了服用方便的优势(每日1次)且不受进餐的影响。不良反应方面,由于莫西沙星可以通过肾脏快速清除,使用限制较小(轻度肝肾不全者使用可以不调整剂量);常见不良反应以胃肠道不适为主,如轻至中度的腹痛、腹泻、恶心等,患者一般可以耐受。报道显示,黄景荣等国内学者进行的基于莫西沙星、左氧氟沙星的三联疗法根除Hp的对照研究,莫西沙星组展现了明显高于其他两组的根除率^[18];此外,部分学者对基于莫西沙星的三联疗法和含铋剂的经典四联方案进行对照研究,结果同样显示在ITT和PP分析中莫西沙星组优势明显^[19-20]。值得一提的是,作为经典铋剂四联方案和补救治疗拓展方案的重要环节,铋剂亦具有其独特的优势。首先,铋剂的应用不会产生抗生素耐药率升高的问题;其次,铋剂在应用过程中可以形成对胃黏膜的保护屏障作用(在溃疡、炎症部位形成铋-蛋白质复合物保护膜,减少胃酸和胃蛋白酶的侵蚀;再次,铋剂可沉积于Hp菌体的细胞壁,引发细胞质内的空泡样变,形成对Hp的杀灭作用。在铋剂的安全性方面,现有的Meta分析也表明其具有相对较高的安全性,一般仅会产生粪便黑色的影响。

在本研究中,基于莫西沙星和铋剂的四联疗法作为补救治疗的拓展方案,其对Hp的总体根除率可达90%,这一指标符合Maastricht-IV和最新的Maastricht-V(欧洲幽门螺杆菌研究小组第4次和第5次Maastricht会议共识)关于治疗方案根除率标准的界定^[21-22]及Graham提出的可接受的根除率级别^[16]。目前,Graham、张健等^[23-24]进行的多项研究也已验证了PPI+阿莫西林+喹诺酮类药物+铋剂四联方案作为补救治疗的拓展方案其安全性和有效性。

作为对疗效有显著影响的因素,药物的依从性和安全性也是本研究在进行补救治疗方案设计时的重要考量。如果补救治疗方案本身依从性较差,出现不良反应的概率较高,也必然会导致补救治疗的根除率下降。同时,这也会导致Hp的继发耐药性的升高。在本研究中,基于莫西沙星和铋剂的四联拓展方案(A组)在不良反应发生概率上与经典铋剂四联方案(B组)无统计学差异

($P = 0.575$)。且从不良反应的监测情况来看, A组病例出现的不良反应以胃肠道不适为主, 患者基本可以耐受。对药物的依从性进行评价, 两组病例也处于同一水平范围之内, 无统计学差异($P = 0.601$)。总体来说, 本研究设计使用的基于莫西沙星和铋剂的四联拓展方案在不良反应发生率及药物依从性方面与当前推荐使用的经典铋剂四联方案无异, 具备作为初次Hp根除失败后进行补救治疗的基本条件。

3.2 实验设计体系局限性分析

作为一种可行的初次Hp根除失败后进行补救治疗的方案, 显然要具备稳定的疗效并考虑各种不同因素对根除率的影响, 并按照科学的规范进行前瞻性、随机、双盲、大样本、多中心的临床对照研究加以验证。在本研究中, 由于病例选择对象范围较窄, 且存在样本数量偏小的缺陷和一定的实施偏倚和选择性偏倚的问题, 必然会对最后的结果(根除率)产生一定的影响。这也提示, 在进行大样本临床实验的条件下, 基于莫西沙星和铋剂的四联拓展方案在补救治疗根除率及药物安全性方面可能会有更好的表现。而且, 为加快莫西沙星大规模投放临床使用的进程, 还应对其进行深入的成本-效果分析(现有资料表明, 莫西沙星价格相对昂贵, 经济性较差)并降低药物使用成本, 进一步优化其成本-效果比。此外, 由于地域限制, 本研究未对不同地区抗生素耐药性的差异问题加以考虑。同时, 亦有一些研究指出, 吸烟与Hp根除治疗的成败存在一定的联系, 但尚未形成确定的结论^[25](此问题在最新的《京都共识》和Maastricht-V中已有提及^[3-5])。在本研究中, 对患者是否“吸烟”的问题, 仅从病史方面进行了采集, 未记录到有关详细的信息, 当然, 若要进一步确认补救治疗Hp根除率与“吸烟”二者之间的关联性, 尚需在研究开展的初步阶段就制定详细、精确的标准。

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]. 中华消化杂志, 2012, 32(10): 655-661.
Helicobacter Pylori Research Sector, Digestive Disease Branch of Chinese Medical Association / National Helicobacter Pylori Research Collaboration Group. Fourth National Helicobacter Pylori Infection Treatment Con-
- [2] 缙琼英, 施瑞华, 喻荣斌, 等. 左氧氟沙星优化三联方案根除幽门螺旋杆菌的Meta分析[J]. 世界华人消化杂志, 2014, 22(33): 5207-5211.
Gou QY, Shi RH, Yu RB, et al. Meta-analysis of eradication of Helicobacter pylori by levofloxacin optimization triple therapy [J]. World Chin J Digestol, 2014, 22(33): 5207-5211.
- [3] 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组. 幽门螺杆菌胃炎京都全球共识研讨会纪要[J]. 中华消化杂志, 2016, 36(1): 53-57.
Helicobacter Pylori Research Sector, Digestive Disease Branch of Chinese Medical Association. Seminar summary of Kyoto global consensus on Helicobacter pylori gastritis [J]. Chin J Dig, 2016, 36(1): 53-57.
- [4] 刘文忠. “幽门螺杆菌胃炎京都全球共识”解读[J]. 胃肠病学杂志, 2015, 20(8): 449-456.
Liu WZ. Interpretation of Kyoto global consensus on Helicobacter pylori gastritis [J]. Chin J Gastroenterol, 2015, 20(8): 449-456.
- [5] 刘文忠. 《幽门螺杆菌感染的处理: Maastricht V/Florence 共识报告》解读[J]. 胃肠病学杂志, 2016, 21(10): 577-584.
Liu WZ. Interpretation of “Management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht V/Florence consensus report” [J]. Chin J Gastroenterol, 2016, 21(10): 577-584.
- [6] Yan Y, Xiao W, Jing-Yao F, et al. Impact of concomitant use of proton pump inhibitors and clopidogrel or ticagrelor on clinical outcomes in patients with acute coronary syndrome [J]. J Geriatr Cardiol (Engl Ver), 2016, 13(3): 209-217.
- [7] 王翔军, 任永强, 王新花, 等. 胃幽门螺杆菌感染情况诊断中快速尿素酶试验检测应用的价值[J]. 中国卫生检验杂志, 2014, 24(23): 3436-3437.
Wang XJ, Ren YQ, Wang XH, et al. The Application Value of Rapid Urease Test Applied in Diagnosis of Helicobacter pylori Infection [J]. Chin J Health Lab Technol, 2014, 24(23): 3436-3437.
- [8] 冯跃, 张澍田. 质子泵抑制剂使用的远期不良反应[J]. 中华消化杂志, 2015, 35(8): 567-570.
Feng Y, Zhang ST. Long-term adverse reactions of proton pump inhibitors [J]. Chin J Digest, 2015, 35(8): 567-570.
- [9] 司小北, 蓝宇. 长期使用质子泵抑制剂的不良反应[J]. 药物不良反应杂志, 2015(3): 218-221.
Si XB, Lan Y. Adverse reactions of chronic use of proton pump inhibitors [J]. Adv Drug React J, 2015(3): 218-221.

- [10] 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.
Liu FX, Zhang J, Zhang H, et al. Types and Prevention of adverse reactions related with bismuth-containing regimens for *Helicobacter pylori* eradication [J]. *Clin Med J*, 2014, 12(5):59-62.
- [11] 贾占民,齐立民,李博,等. 含四环素三联方案根除幽门螺杆菌感染疗效观察 [J]. 胃肠病学杂志, 2013, 18(12):744-746.
Jia ZM, Qi LM, Li B, et al. Efficacy of tetracycline-containing triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* infection [J]. *Chin J Gastroenterol*, 2013, 18(12):744-746.
- [12] 赵惠君. 阿莫西林不良反应分析 [J]. 临床医学杂志, 2016, 36(8):114.
Zhao HJ. Adverse Reaction Analysis of Amoxicillin [J]. *Clinical Medicine*, 2016, 36(8):114.
- [13] Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al. Faculty members of kyoto global consensus conference. kyoto global consensus report on helicobacter pylori gastritis [J]. *Gut*, 2015, 64(9):1353-1367.
- [14] 牛占岳,宋志强,周丽雅,等. 中国大陆地区成人幽门螺杆菌耐药情况及变迁 [J]. 中华内科杂志, 2016, 55(9):734-736.
Niu ZY, Song ZQ, Zhou LY, et al. Resistance of *Helicobacter pylori* of adults in mainland China [J]. *Chin J Intern Med*, 2016, 55(9):734-736.
- [15] Zhou L, Zhang J, Song Z, et al. Tailored versus triple plus bismuth or concomitant therapy as initial helicobacter pylori treatment: a randomized trial [J]. *Helicobacter*, 2016, 21(2):91-99.
- [16] 曾丽妮,练海燕,王文卿,等. 改良序贯疗法补救治疗幽门螺旋杆菌感染的临床疗效 [J]. 世界华人消化杂志, 2015, 23(36):5894-5897.
Zeng LN, Lian HY, Wang WQ, et al. Clinical efficacy of modified sequential therapy in rescue therapy of *Helicobacter pylori* infection [J]. *World Chin J Digestol*, 2015, 23(36):5894-5897.
- [17] 王慧. 基于莫西沙星和埃索美拉唑镁的三联疗法对幽门螺旋杆菌根除效果的临床观察 [J]. 中山大学学报(医学版), 2014, 52(8):52-56.
Wang H. Clinical observation of triple therapy of moxifloxacin and esomeprazole magnesium for *Helicobacter pylori* [J]. *J Shandong Univ (Health Sci)*, 2014, 52(8):52-56.
- [18] 黄景荣,屈银宗,赵莉,等. 含莫西沙星三联疗法和含左氧氟沙星三联疗法作为幽门螺杆菌感染二线治疗的比较 [J]. 临床消化病杂志, 2013, 25(6):368-370.
Huang JR, Qu YZ, Zhao L, et al. Comparison of moxifloxacin-based triple therapy and levofloxacin-based triple therapy as second-line treatment for *Helicobacter pylori* infection [J]. *Chin J Clin Gastroenterol*, 2013, 25(6):368-370.
- [19] 王小平. 含左氧氟沙星序贯疗法补救治疗幽门螺旋杆菌感染的疗效 [J]. 中国医药指南杂志, 2016, 14(28):106-106.
Wang XP. Remedial effect of sequential therapy with levofloxacin in the treatment of *Helicobacter pylori* [J]. *Guide Chin Med*, 2016, 14(28):106-106.
- [20] 王海龙,赵晓红,侯瑞瑞,等. 莫西沙星三联方案对根除耐药幽门螺杆菌的临床研究 [J]. 宁夏医学杂志, 2013, 35(12):1203-1204.
Wang HR, Zhao XH, Hou RR, et al. Clinical study on the drug-resistance eradication of *Helicobacter pylori* by moxifloxacin triple therapy [J]. *Ningxia Med J*, 2013, 35(12):1203-1204.
- [21] Zhang YX, Zhou LY, Song ZQ, et al. Primary antibiotic resistance of helicobacter pylori strains isolated from patients with dyspeptic symptoms in Beijing: a prospective serial study [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(9):2786-2792.
- [22] 张维,陆红. 含铋剂的根除幽门螺杆菌方案在我国应用的经验与建议 [J]. 中华消化杂志, 2014, 34(9):646-648.
Zhang W, Lu H. Experience and recommendations of bismuth-containing treatment in the eradication of *Helicobacter pylori* in China [J]. *Chin J Digest*, 2014, 34(9):646-648.
- [23] Graham DY, Dore MP. *Helicobacter pylori* therapy: a paradigm shift [J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2016, 14(6):577-585.
- [24] 张健,李洪运. 四联疗法根治幽门螺旋杆菌感染疗效分析 [J]. 中国病原生物学杂志, 2014, 9(8):747-749.
Zhang J, Li HY. Analysis of the therapeutic effectiveness of a quadruple drug therapy to eradicate *Helicobacter pylori* [J]. *J Pathogen Biol*, 2014, 9(8):747-749.
- [25] 郑小丽,许乐. 含呋喃唑酮四联疗法对幽门螺杆菌多次根除失败患者的疗效 [J]. 中华医学杂志, 2013, 93(44):3496-3499.
Zheng XL, Xu L. Remedial effect of furazolidone-containing quadruple therapy on *Helicobacter pylori* eradication failure [J]. *Natl Med J China*, 2013, 93(44):3496-3499.

(编辑 孙慧兰)