

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.014.016
文章编号: 1005-8982 (2018) 014-0080-04

幽门螺旋杆菌根除治疗现状及影响因素分析

王江源, 刘玉兰

(北京大学人民医院 消化内科, 北京 100044)

摘要: 目的 调查幽门螺旋杆菌的根除治疗现状及影响因素。**方法** 选取 2014 年 1 月-2015 年 12 月于北京大学人民医院门诊首次根除幽门螺旋杆菌的患者 3 998 例。所有患者均使用含有铋剂的四联方案, 疗程 7~14 d。治疗后停药 4~12 周通过 ¹³C 呼吸试验评价根除治疗效果。**结果** 含有阿莫西林的方案总体根除率为 77.6%, 不含阿莫西林的方案总体根除率为 69.8%, 两方案根除率比较有差异 ($P < 0.05$)。**结论** 目前临床上幽门螺旋杆菌根除率低。使用阿莫西林和适当延长疗程可提高疗效。

关键词: 幽门螺旋杆菌; 四联疗法; 根除率

中图分类号: R517.9

文献标识码: A

Current rate of *Helicobacter pylori* eradication and its influencing factors: a retrospective study

Jiang-yuan Wang, Yu-lan Liu

(Department of Gastroenterology, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China)

Abstract: Objective To investigate the current eradication rate of *Helicobacter pylori* and its influencing factors in Peking University People's Hospital. **Methods** A retrospective study was performed on 3,998 *Helicobacter pylori*-positive patients admitted to our hospital for initial eradication treatment between January 2014 and December 2015. All the patients were given quadruple therapy containing bismuth for a course of 7-14 d. The eradication effect was evaluated by ¹³C-urea Breath Test within 4-12 weeks after treatment. **Results** All of 3,998 patients received standard 7-14 day quadruple therapy: proton pump inhibitor (PPI)+2 antibiotics+bismuth. In total, the eradication rate was 74.9%. The eradication rates of regimens containing Amoxicillin plus Clindamycin, Amoxicillin plus Levofloxacin and Amoxicillin plus Metronidazole/Tinidazole were 77.8%, 80.6% and 71.8%, respectively ($P > 0.05$). The eradication rates of regimens containing Clindamycin plus Levofloxacin, Clindamycin plus Metronidazole/Tinidazole and Levofloxacin plus Metronidazole/Tinidazole were 70.5%, 55.7% and 74.7%, respectively ($P > 0.05$). Amoxicillin-containing regimens had a higher total eradication rate than the regimens without Amoxicillin (77.6% vs 69.8%, $P < 0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that the duration of therapy and the choice of antibiotics were independent predictors of treatment failure. **Conclusions** The current quadruple therapy has a very high failure rate in Beijing, China. Amoxicillin-containing regimens and longer treatment duration may increase the eradication rate.

Keywords: *Helicobacter pylori*; quadruple therapy; eradication rate

幽门螺旋杆菌 (*Helicobacter pylori*, HP) 感染是慢性胃炎、消化性溃疡、胃腺癌及胃黏膜相关淋巴瘤组织淋巴瘤等疾病最重要的病因。国内外指南和共识意

见对 HP 的根除治疗指征都有明确的规定, 最新的京都共识建议对所有 HP 阳性的患者进行根除治疗^[1]。然而随着耐药性的增加, HP 的根除越来越困难。良

收稿日期: 2016-09-20

[通信作者] 刘玉兰, E-mail: liuyulan@pkuph.edu.cn

好的治疗方案根除率应 $>90\%$ ^[2]。为了解目前 HP 的根除现状, 本文对北京大学人民医院近 2 年的根除方案和根除率进行了回顾性的分析, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

通过检索门诊治疗数据库、检验数据库及消化内镜数据库, 选取 2014 年 1 月 -2015 年 12 月于本院门诊首次根除 HP 的患者 3 998 例。其中, 男性 1 678 例, 女性 2 320 例; 年龄 16 ~ 89 岁, 平均 (50 ± 15) 岁。纳入标准: ①同一患者多次治疗仅纳入第 1 次治疗的资料; ②有完整的三联或四联方案处方资料, 疗程 7 ~ 14 d; ③治疗结束后 4 ~ 12 周内 ^{13}C 尿素酶呼吸试验复查资料; ④治疗前 ^{13}C 尿素酶呼吸试验、快速尿素酶试验或病理学检查任意一个阳性。

1.2 方法

所有患者均使用四联方案: 质子泵抑制剂 (proton pump inhibitor, PPI) + 2 种抗生素 + 铋剂, 疗程 7 ~ 14 d。所用的药物及剂量如下: PPI 为埃索美拉唑 (20 mg/次, 2 次/d, 英国阿斯利康制药有限公司), 雷贝拉唑 (10 mg/次, 2 次/d, 日本卫材株式会社), 兰索拉唑 (30 mg/次, 2 次/d, 天津武田药品有限公司), 泮托拉唑 (40 mg/次, 2 次/d, 沈阳东宇药业有限公司), 奥美拉唑 (20 mg/次, 2 次/d, 阿斯利康制药有限公司)。抗生素: 阿莫西林 (1 g/次, 2 次/d, 广东珠海联邦制药股份有限公司), 克拉霉素 (500 mg/次, 2 次/d, 江苏扬子江药业集团有限公司或美国雅培制药有限公司), 左氧氟沙星 (200 mg/次, 2 次/d, 北京双鹤药业股份有限公司), 甲硝唑 (400 mg/次, 2 次/d, 上海信谊万象药业股份有限公司) 及替硝唑 (500 mg/次, 2 次/d, 珠海丽珠集团丽珠制药厂)。铋剂: 胶体果胶铋 (200 mg/次, 2 次/d, 西安特制药有限公司), 枸橼酸铋钾 (110 mg/次, 2 次/d, 珠海丽珠集团丽珠制药厂)。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 20 统计学软件, 计数资料以率表示, 用 χ^2 检验。根除率影响因素的分析采用 Logistic 回归模型。对于多个样本率之间 χ^2 检验的两两比较, 使用 Brunden 法对检验水准进行调整: $\alpha' = \alpha / (2k - 2)$ (其中 α' 为调整后的检验水准, k 为样本率的个数)。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

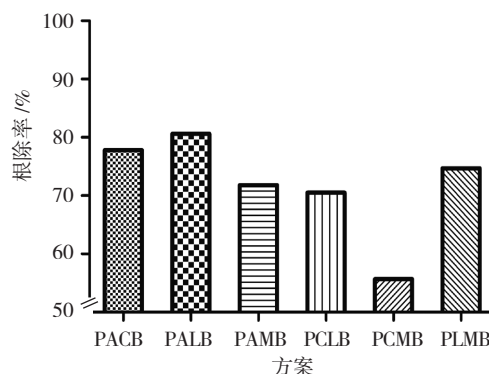
2 结果

2.1 男女性患者 HP 根除率比较

患者总体 HP 根除率为 74.9%, 其中男性 HP 根除率为 74.7%, 女性患者 HP 根除率为 75.1%, 男女性间根除率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.2 不同抗生素治疗方案的 HP 根除率比较

根据抗生素选择的不同, 分为 6 种方案: PPI+阿莫西林+克拉霉素+铋剂 (以下简称 PACB)、PPI+阿莫西林+左氧氟沙星+铋剂 (以下简称 PALB)、PPI+阿莫西林+甲硝唑/替硝唑+铋剂 (以下简称 PAMB)、PPI+克拉霉素+左氧氟沙星+铋剂 (以下简称 PCLB)、PPI+克拉霉素+甲硝唑/替硝唑+铋剂 (以下简称 PCMB) 及 PPI+左氧氟沙星+甲硝唑/替硝唑+铋剂 (以下简称 PLMB)。再根据是否使用阿莫西林, 分为两组: ①含有阿莫西林的方案: PACB、PALB 及 PAMB, 根除率分别为: 77.8% (1828/2349)、80.6% (108/134)、71.8% (107/149), 3 组的根除率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); ②不含有阿莫西林的方案: PCLB、PCMB 及 PLMB, 根除率分别为 70.5% (887/1 258)、55.7% (34/61)、74.7% (56/75), 3 组的根除率比较, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 6.848, P = 0.033$)。含有阿莫西林的方案总体根除率为 77.6% (2 036/2 623), 不含阿莫西林的方案总体根除率为 69.8% (960/1 375), 两方案根除率比较, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 29.244, P = 0.000$), 含有阿莫西林方案的根除率高于不含有阿莫西林方案的根除率。见附图。



附图 不同抗生素治疗方案的 HP 根除率比较

2.3 质子泵抑制剂对 HP 根除率的影响

进一步分析在含有阿莫西林方案中, 不同类型 PPI 对 HP 根除率的影响, 结果显示: 奥美拉唑、泮托拉唑、埃索美拉唑、兰索拉唑及雷贝拉唑的根除率

分别为 69.1% (38/55)、76.2% (61/80)、79.6% (617/775)、78.7% (406/516) 及 76.4% (914/1 197), 经 χ^2 检验, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.4 疗程对 HP 根除率的影响

在含有阿莫西林的方案中 7、10 及 14 d 疗程的 HP 根除率分别为 68.8% (185/269)、78.0% (990/1 269) 及 79.4% (834/1 050), 3 者比较, 差异有统计学意义 ($\chi^2=14.213$, $P=0.001$)。进一步两两比较发现, 10 和 14 d HP 根除率与 7 d 比较, 差异有统计学意义 ($\chi^2=10.511$ 和 13.836 , $P=0.001$ 和 0.000), 10 d 与 14 d HP 根除率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。在不含阿莫西林的方案中, 7、10 及 14 d 疗程的 HP 根除率分别为 61.1% (102/167)、71.0% (453/638) 及 70.8% (396/559), 3 者的 HP 根除率比较, 差异有统计学意义 ($\chi^2=6.738$, $P=0.034$)。进一步两两比较发现, 按 Brunden 法调整检验水准后, 10 和 14 d HP 根除率与 7 d 比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2=6.090$ 和 5.689 , $P=0.014$ 和 0.017), 10 和 14 d 根除率可能优于 7 d。

2.5 年龄及基础疾病对 HP 根除率的影响

将年龄分为 3 个年龄段: <30 岁, 30 ~ 50 岁及

>50 岁, 患者的 HP 根除率分别为 71.9% (241/335)、74.8% (1 220/1 632) 及 75.6% (1 535/2 031), 3 个年龄段患者 HP 根除率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。进一步对含有阿莫西林的 3 种方案进行亚组分析, 提示年龄 <30 岁、30 ~ 50 岁及 >50 岁的患者 HP 根除率分别为 74.0% (171/231)、76.9% (825/1 073) 及 78.8% (1 040/1 319), 3 个年龄段患者 HP 根除率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。675 例患者在治疗前接受胃镜检查, 其中 38 例有活动性消化性溃疡。有和无活动性消化性溃疡的患者 HP 根除率分别为 84.2% (32/38) 和 78.8% (502/637), 经 χ^2 检验, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.6 根除率影响因素的多元 Logistic 回归分析

将性别 (男性 =1, 女性 =0)、年龄、抗生素类别 (使用阿莫西林 =1, 未使用阿莫西林 =0)、PPI 类别 (5 种) 及疗程 (7 d 疗程 =0, >7 d 疗程 =1) 作为自变量, 根除结果 (根除失败 =1, 根除成功 =0) 作为因变量纳入多元 Logistic 回归模型, 采用进入回归方法。结果显示使用 7 d 疗程和未使用阿莫西林是根除失败的危险因素 ($P < 0.05$)。见附表。

附表 进入 Logistic 回归方程的变量

自变量	b	S _b	Wald χ^2 值	\hat{OR}	P 值	95%CI	
						下限	上限
7 d 疗程	0.463	0.109	17.901	1.590	0.000	1.282	1.969
未使用阿莫西林	0.417	0.076	30.202	1.517	0.000	1.307	1.760

3 讨论

目前对于根除 HP 的指征和必要性已经基本达成共识, 但是治疗方案的选择和频繁根除失败仍困扰着临床医师。我国的共识意见仍推荐含有铋剂的四联疗法^[3]。本研究发现, 四联疗法总体的 HP 根除率仅有 74.9%, 使用最多的 PACB 四联方案的 HP 根除率也仅为 77.8%, 属于不可接受的等级^[2]。

HP 根除失败与细菌耐药、PPI 代谢个体差异、疗程、年龄、基础疾病及治疗依从性等多种因素有关^[4]。其中细菌耐药是主要的原因^[5]。北京地区属于克拉霉素、左氧氟沙星及甲硝唑高耐药区: 对甲硝唑的耐药率从 1999 年的 36% 上升到 2007 年的 81.0%; 克拉霉素从 1999 年的 10% 上升到 2007 年的 38.1%; 2000 ~ 2009 年对左氧氟沙星的平均耐药率也高达

50.3%, 且有逐年上升趋势^[6-7]。但对阿莫西林很少耐药, 其耐药率为 2.7%, 但青霉素过敏者不能使用。本研究显示 HP 总体根除率不理想, 特别是使用克拉霉素、左氧氟沙星和甲硝唑两两组合时疗效更差 (最低仅为 55.7%), 使用阿莫西林能提高疗效, 推测很大程度上与细菌耐药有关。四环素、呋喃唑酮的耐药性很低, 但其副作用较大及一线城市不易获得的缺点限制了它们的应用, 在本院多作为补救治疗措施。

细菌耐药有较大的地区差异性, 所以应根据当地的耐药情况选择抗生素。有条件者推荐行药敏试验。

多项研究指出, 提高疗程至 14 d 能在一定程度上克服耐药提高疗效^[3]。笔者研究显示, 14 d 方案比 7 d 方案 HP 根除率高出约 10%, 但 14 d 与 10 d 差别不大。所以建议高耐药地区应摒弃 7 d 方案。

由于 PPI 对胃酸分泌的抑制能力受个体基因多态

性的影响, 所以应该选择受基因多态性影响小的 PPI, 如埃索美拉唑、雷贝拉唑, 可提高根除率^[8-9]。本研究显示 5 种 PPI 中埃索美拉唑、雷贝拉唑的根除率较高, 但无差异, 可能受其他因素影响。

文献提示高龄可能也是根除 HP 失败的危险因素之一, 原因可能是老年人对药物的耐受性差、药物相互作用多, 或者老年人更容易对克拉霉素及左氧氟沙星耐药^[10]。本研究未发现年龄差异性。

不同的疾病在 HP 根除率上有一定的差异。通常有消化性溃疡的患者较慢性胃炎患者容易根除^[3]。原因可能是溃疡患者所感染的 HP 菌株中 CagA 阳性的比例更高, 而这种类型的 HP 对抗生素更加敏感^[4]。本研究发现溃疡患者比非溃疡患者的根除率高 5.4%, 但无差异。

因本研究为回顾性分析, 混杂因素较多, 结果可能存在一定的偏差, 但应该能反映目前的临床实际水平。综上所述, 目前临床上 HP 的根除效果并不理想, 尽量使用耐药率低的抗生素及适当延长疗程可提高疗效。

参 考 文 献:

- [1] SUGANO K, TACK J, KUIPERS E J, et al. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis[J]. Gut, 2015, 64(9): 1353-1367.
- [2] GRAHAM D Y, LU H, YAMAOKA Y. A report card to grade Helicobacter pylori therapy[J]. Helicobacter, 2007, 12(4): 275-278.
- [3] 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]. 胃肠病学, 2012, 17(10): 618-625.
- [4] 戴立娜, 崔梅花. 影响幽门螺杆菌根除效果的相关因素 [J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2015, 24(6): 751-754.
- [5] 胡伏莲. 中国幽门螺杆菌耐药研究现状 [J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2008, 17(7): 517-518.
- [6] 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. 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): 525-530.
- [7] 吴李培, 宣世海. 幽门螺杆菌对左氧氟沙星耐药的研究进展 [J]. 世界华人消化杂志, 2014, 22(2): 197-202.
- [8] HUNFELD N G, TOUW D J, MATHOT R A, et al. A comparison of the acidinhibitory effects of esomeprazole and rabeprazole in relation to pharmacokinetics and CYP2C19 polymorphism[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2012, 35(7): 810-818.
- [9] ANAGNOSTOPOULOS G K, TSIAKOS S, MARGANTINIS G, et al. Esomeprazole versus omeprazole for the eradication of Helicobacter pylori infection: results of a randomized controlled study[J]. J Clin Gastroenterol, 2004, 38(6): 503-506.
- [10] JI Z, HAN F, MENG F, et al. The association of age and antibiotic resistance of helicobacter pylori: a study in Jiaying City, Zhejiang Province, China[J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(8): DOI: 10.1097/MD.0000000000002831.

(李科 编辑)