

· 临床研究 ·

幽门螺杆菌感染强化治疗的疗效研究

吴芳园, 邱新运, 袁琳, 叶峰, 焦健华*

南京医科大学第一附属医院消化科, 江苏 南京 210029

【摘要】 目的:探讨强化治疗对幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)感染患者的临床疗效及安全性。方法:选取2018年1月—2019年10月本院门诊就诊的Hp感染患者260例进行研究,随机分为对照组和观察组各130例。对照组采用含铋剂四联疗法治疗,具体为:阿莫西林1 000 mg+克拉霉素500 mg+雷贝拉唑20 mg+胶体果胶铋200 mg,2次/d,共14 d;观察组在对照组的基础上,再行强化治疗14 d,具体为:荆花胃康胶丸160 mg(3次/d)+养胃颗粒5 g(3次/d)+艾普拉唑5 mg(2次/d),总疗程28 d。在疗程结束后至少间隔4周行¹³C尿素呼气试验检测,比较两组患者的Hp根除率和不良反应发生率。根据自愿原则对其中215例进行Hp抗体分型检测,Cag A抗体和/或Vac A抗体阳性为I型菌株(毒力菌株),共153例;Cag A抗体和Vac A抗体均阴性为II型菌株(低毒菌株),共62例。比较不同致病力菌株的根除率差异。结果:对照组和观察组的Hp根除率分别为81.54%和87.69%,两组根除率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。对照组和观察组的不良反应发生率分别为9.23%和7.69%,差异无统计学意义($P > 0.05$)。毒力组和低毒力组的Hp根除率分别为85.62%和83.87%,差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论:在含铋剂四联疗法基础上增加强化治疗对Hp根除率提高不显著,但不良反应无明显增加;不同致病力Hp菌株的根除率相当,Hp抗体分型检测对于临床抗菌治疗用药无明显指导意义,不推荐作为Hp感染诊疗的常规手段。

【关键词】 幽门螺杆菌;幽门螺杆菌抗体分型;含铋剂四联疗法;强化治疗

【中图分类号】 R573.6

【文献标志码】 A

【文章编号】 1007-4368(2020)05-737-04

doi:10.7655/NYDXBNS20200522

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)是一种长期定居于人体胃黏膜的革兰氏阴性、微需氧菌。根据Hp是否产生毒素又分为2型,I型菌株,表达细胞毒素相关蛋白(cytotoxin associated protein, Cag A)和/或细胞空泡毒素(vacuolating cytotoxin, Vac A),致病力强;II型菌株,不表达上述毒素,致病力弱^[1]。目前临床上可通过抗体分型检测间接进行Hp菌株分型。随着对Hp研究的不断深入,Hp被证实不仅与慢性胃炎、消化性溃疡、胃黏膜相关淋巴瘤、胃癌等消化系统疾病密切相关,还与其他多个系统疾病有一定关联^[2]。因此,根除Hp感染意义重大。近年来,由于Hp耐药性的不断升高,标准三联疗法的根除率已降至80%以下^[3],而一线含铋剂四联疗法的根除率地域差异亦较大。近期一项研究指出我国Hp感染率高达55.8%^[4]。在Hp高感染率及高耐药率的背景下,亟需探索出高效、低耐药、经济、来源充足、安全的新型抗Hp方案。而目前四联疗法的Hp根除率亦呈下降趋势;若在四联基础上再加药物,可导致多种药物在体内代谢过程中相互

【基金项目】 江苏省卫生厅面上项目(H201006)

*通信作者(Corresponding author),E-mail:jiaojh1968@aliyun.com

干扰而影响药效,同时由于服药种类增多,降低了患者的依从性;若延长抗生素疗程则易引起胃肠道菌群失调。故本研究尝试在标准四联疗法2周后,再以中药加质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)强化治疗2周,与单纯四联疗法进行对照,比较两种方案的疗效和安全性。同时行Hp抗体分型检测,比较不同致病力Hp菌株的根除率是否存在差异。

1 对象和方法

1.1 对象

选取2018年1月—2019年10月在南京医科大学第一附属医院消化内科门诊就诊,通过胃镜快速尿素酶试验或¹³C尿素呼气试验确诊的Hp感染初治患者260例。随机分为对照组和观察组。对照组130例,男70例,女60例,年龄(44.71±13.51)岁(18~78岁);观察组130例,男60例,女70例;年龄(46.05±14.15)岁(18~79岁)。根据自愿原则对其中的215例进行Hp抗体检测,分为毒力组和低毒力组。毒力组153例,男75例,女78例;年龄(44.78±14.31)岁(18~79岁);低毒力组62例,男32例,女30例,年龄(45.89±13.83)岁(22~78岁)。各对比组

间性别、年龄等一般情况比较差别无统计学意义,具有可比性。本研究经我院医学伦理委员会审核批准,所有患者均签署知情同意书。

纳入标准:①年龄18~79岁;②所有患者均通过¹³C尿素呼气试验或胃镜快速尿素酶试验证实Hp感染;③首次接受Hp根除治疗,检查前2周末服用抗生素、抑酸剂及铋剂;④患者同意参加本试验并签署知情同意书。排除标准:①妊娠及哺乳期妇女;②存在心、肺、肝、肾等严重疾病或并发症者;③伴精神类疾病不能配合研究者;④对本研究所用药物过敏者;⑤有穿孔、出血或幽门梗阻等消化性溃疡并发症的患者。终止标准:①治疗期间出现严重不良反应,患者不能耐受;②病情加重;③治疗期间妊娠;④失访。

1.2 方法

对照组采用阿莫西林(0.25 g/粒,珠海联邦制药股份有限公司)1 000 mg+克拉霉素(0.5 g/片,江苏恒瑞医药股份有限公司)500 mg+雷贝拉唑(10 mg/片,江苏豪森药业股份有限公司)20 mg+胶体果胶铋(50 mg/粒,山西安特生物制药股份有限公司)200 mg,2次/d,疗程14 d;观察组前14 d方案同对照组,后14 d行强化治疗,具体为:荆花胃康胶丸(80 mg/粒,

天士力制药集团股份有限公司)160 mg(3次/d)+养胃颗粒(5 g/袋,正大青春宝药业有限公司)5 g(3次/d)+艾普拉唑(5 mg/片,丽珠集团丽珠制药厂)5 mg(2次/d),总疗程28 d。

所有患者在停药至少4周后再次行¹³C尿素呼气试验检测,结果为阴性表示Hp根除成功,反之为失败。

1.3 统计学方法

采用统计学软件SPSS 25.0对数据进行统计学分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对照组与观察组、毒力组与低毒力组Hp根除率的比较

对照组Hp根除率为81.54%,观察组Hp根除率为87.69%,两组根除率比较差异无统计学意义($P > 0.05$,表1);在行Hp抗体分型检测的215例患者中,I型菌株占71.16%,II型菌株占28.84%。其中,毒力组Hp根除率为85.62%;低毒力组Hp根除率为83.87%,两组根除率比较差异无统计学意义($P > 0.05$,表1)。

表1 各组间Hp根除率比较

组别	例数	Hp阳性[n(%)]	Hp阴性[n(%)]	Hp根除率(%)	χ^2 值	P 值
对照组	130	24(18.46)	106(81.54)	81.54	1.891	0.169
观察组	130	16(12.31)	114(87.69)	87.69		
毒力组	153	22(14.38)	131(85.62)	85.62	0.107	0.744
低毒力组	62	10(16.13)	52(83.87)	83.87		

2.2 对照组与观察组不良反应发生率的比较

治疗过程中的不良反应主要有恶心、口苦、腹痛、腹泻、头晕、头痛、皮疹等,对照组有12例出现不良反应,其中恶心3例,口苦、腹痛、腹泻各2例,头晕、头痛及皮疹各1例,不良反应发生率为9.23%;观察组有10例出现不良反应,其中腹痛3例,恶心、腹泻各2例,口苦、头痛、皮疹各1例,不良反应发生率为7.69%。以上不良反应均症状轻微,患者能耐受,停药后未予处理自行消失。两组不良反应发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$,表2)。

3 讨论

我国是Hp感染大国,其感染率超过50%,主要与我国的饮食、生活等习惯密切相关。人体一旦感染Hp,机体很难自行清除,长期的慢性感染可增加

表2 对照组与观察组不良反应发生率的比较

组别	不良反应(例)				合计(例)	发生率(%)
	恶心 口苦	腹痛 腹泻	头晕 头痛	皮疹		
对照组(n=130)	5	4	2	1	12	9.23
观察组(n=130)	3	5	1	1	10	7.69

$\chi^2=0.199, P=0.656$ 。

胃癌的发生风险。2015年京都共识将Hp感染相关胃炎定义为感染性疾病,建议对所有Hp阳性患者进行根除治疗,除非存在抗衡因素^[5]。而随着Hp耐药性的产生,传统的标准三联疗法已不再适用,为进一步提高Hp根除率,学者们又提出了含铋剂四联疗法、序贯疗法、伴同疗法、混合疗法等多种抗Hp方案,但研究结果各异。因此,不少学者开始将研究方向转向中医中药的特色治疗。目前越来越多的文

献报道中药治疗在根除Hp感染中有重要作用^[6-8]。

荆花胃康胶丸属于抗Hp治疗中研究较多的中药,是由土荆芥和水团花中提取的挥发油按一定比例组成的复方制剂,具有理气散寒、清热化痰等功效。罗登攀等^[9]的一项对照研究表明,在铋剂四联疗法基础上加用荆花胃康胶丸能更好地缓解患者的消化道症状,但根除率较标准四联疗法无显著提高。杨琼等^[6]研究指出,铋剂四联疗法联合荆花胃康胶丸可显著提高患者Hp根除率,并改善患者不适症状。另有Meta分析表明^[10],荆花胃康胶丸联合三联疗法具有与四联疗法相当的根除率,且在改善消化道症状方面优于四联疗法;而荆花胃康胶丸联合四联疗法与单纯四联疗法相比,对根除Hp疗效更佳,且不良反应少。因此,荆花胃康胶丸在提高Hp根除率、改善症状方面具有一定优势。

养胃颗粒是由黄芪、党参、白芍、山药、乌梅、甘草等成分研制成的中药制剂,具有养脾健胃、理气和中等作用。现代药理学研究表明,养胃颗粒具有抑制胃酸分泌、增强免疫力、抗炎、抗溃疡、促进胃黏膜修复等功效^[11-12]。陆续有研究发现其在根除Hp方面有一定的疗效,赵晶凤等^[13]比较了养胃颗粒联合四联疗法与单纯四联疗法治疗Hp阳性慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)的疗效,结果表明联合养胃颗粒不仅能够提高Hp根除率,还可促进血清胃泌素的分泌,降低内皮素表达以及提高PGI/PGII比值,对Hp阳性CAG疗效显著。严学义^[7]的一项对照研究显示,养胃颗粒联合三联疗法可显著提高Hp根除率,并增加症状缓解率,且无不良反应发生。

艾普拉唑是新一代PPI,其结构属于苯并咪唑类,又名IY-81149。实验表明CYP3A4在艾普拉唑代谢中起主要作用^[14],而CYP2C19基因多态性对该药的代谢没有显著影响,因此疗效无个体差异。与同类PPI相比,艾普拉唑具有更长的半衰期,使其药效维持时间更久^[15]。研究证实艾普拉唑在治疗消化性溃疡、胃食管反流病及Hp感染等疾病中均取得了良好的疗效,并且在等同药效下,艾普拉唑所用剂量更少,具有较好的应用前景^[16-18]。

为进一步证实上述中药联合PPI在抗Hp治疗中的作用,本研究在标准含铋剂四联方案治疗14d后,再联合荆花胃康胶丸+养胃颗粒+艾普拉唑进行强化治疗14d,并与单纯含铋剂四联疗法进行比较,结果显示两组根除率分别为87.69%和81.54%($P > 0.05$),二者差异无统计学意义,表明在四联疗法后

再行强化治疗对Hp根除率的提高不明显。考虑可能与以下因素相关:①与Hp耐药有关。已知抗生素为抗Hp治疗中的关键药物,抗生素耐药也是杀菌失败的主要原因,据报道克拉霉素的耐药率20%~50%^[19],由此导致Hp根除率的下降。②与加用中药的时间有关。本研究在四联疗法结束后,再应用荆花胃康胶丸+养胃颗粒+艾普拉唑进行强化治疗,在后续2周治疗中,由于没有抗生素的维持,从而影响Hp的根除率。③与患者依从性有关。Hp根除率在很大程度上与是否规范用药有关,即与患者的依从性密切相关。标准含铋剂四联方案只需服用4种药物,疗程14d;而本研究疗程延长至28d,可能会降低患者的依从性,从而影响最终结果。此外,本研究显示两组不良反应率差异无统计学意义,即强化治疗不增加患者的不良反应发生率,是相对安全的。

针对不同致病力Hp菌株的根除率是否存在差异,日本的一项研究发现Cag A阳性患者的Hp根除率高于Cag A阴性患者^[20],而另有研究则得出相反的结论^[21]。在本研究选取的215例患者中,I型菌株检出153例(71.16%),II型菌株检出62例(28.84%),在一定程度上反映了本地区人群感染Hp菌株的特点;两组的根除率分别为85.62%和83.87%,差异无统计学意义,表明不同致病力Hp菌株的根除率无明显差异。通过搜索近年发表的相关文献,类似研究较少。因此,I型与II型Hp菌株的根除率差异尚无定论,还需多中心、大规模前瞻性研究证实。

综上所述,在含铋剂四联疗法基础上再进行强化治疗2周对Hp根除率提高不显著,但不良反应率无明显增加,具有一定的安全性,其临床应用价值有待进一步研究;通过Hp抗体分型检测可将Hp分为I型菌株与II型菌株,但不同致病菌株的根除率在本研究中未显示出统计学上的差异。因此,Hp抗体分型检测对于临床抗菌治疗用药无明显指导意义,同时从经济角度考虑,不推荐作为Hp感染诊疗的常规手段。

[参考文献]

- [1] FILOMENA A, GUENTHER A, PLANATSCHER H, et al. Performance of a multiplex serological *Helicobacter pylori* assay on a novel microfluidic assay platform [J]. *Proteomes*, 2017, 5(4): E24
- [2] FRANCESCHI F, COVINO M, ROUBAUD BAUDRON C. Review: *Helicobacter pylori* and extragastric diseases [J]. *Helicobacter*, 2019, 24(Suppl 1): e12636
- [3] GRAHAM D Y, FISCHBACH L. *Helicobacter pylori* treat- (下转第747页)

- TOVA S K, et al. Effect of homocysteine on pregnancy: A systematic review[J]. *Chem Biol Interact*, 2018, 293(1): 70-76
- [9] 谢振荣,林思瑶,沈柏儒,等. 血栓前状态与不良妊娠关系的研究进展[J]. *中国医药导报*, 2015, 12(24):53-56
- [10] ZIAKAS P D, PAVLOU M, VOULGARELIS M. Heparin treatment in antiphospholipid syndrome with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis[J]. *Obstet Gynecol*, 2010, 115(6): 1256-1262
- [11] 渠 莉,夏 天. 血栓前状态与复发性自然流产相关性的研究进展[J]. *中国生育健康杂志*, 2015, 26(5):476-477
- [12] DAI R, LI L, ZHU H, et al. Effect of maternal age on spontaneous abortion during the first trimester in Northeast China[J]. *J Mater Fetal Neonatal Med*, 2018, 31(14): 1824-1829
- [13] O'DONNELL K J, GLOVER V, LAHTI J, et al. Maternal prenatal anxiety and child COMT genotype. predict working memory and symptoms of ADHD [J]. *PLoS One*, 2017, 12(6): e0177506
- [14] 吴 卓,潘 芳,王宏星. 孕前ACI保健服务模式对母婴结局的影响[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2018, 38(10):1451-1453
- [收稿日期] 2019-12-03

(上接第739页)

- ment in the era of increasing antibiotic resistance [J]. *Gut*, 2010, 59(8): 1143-1153
- [4] HOOI J K Y, LAI W Y, NG W K, et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis[J]. *Gastroenterology*, 2017, 153(2): 420-429
- [5] SUGANO K, TACK J, KUIPERS E J, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis [J]. *Gut*, 2015, 64(9): 1353-1367
- [6] 杨 琼,尚 琪,魏国强,等. 含铋剂四联方案联合荆花胃康胶丸治疗幽门螺杆菌感染的前瞻性多中心随机对照研究[J]. *中华医学杂志*, 2019, 99(4): 295-300
- [7] 严学义. 养胃颗粒联合三联疗法对慢性胃炎伴Hp感染的疗效观察[J]. *浙江临床医学*, 2015, 17(11): 1967-1968
- [8] 奚肇宏,夏军权,滑永志. 中药治疗幽门螺杆菌相关性胃炎的研究进展[J]. *南京中医药大学学报*, 2018, 34(4): 429-432
- [9] 罗登攀,曾 洁,何雪云,等. 不同时间应用荆花胃康胶丸治疗幽门螺杆菌感染慢性胃炎的临床研究[J]. *中国全科医学*, 2018, 21(31): 3874-3877
- [10] 杨佳卉,梁 雨,罗培培,等. 荆花胃康联合三联或四联疗法与四联疗法对比治疗幽门螺杆菌相关慢性胃炎或消化性溃疡有效性和安全性的Meta分析[J]. *中国全科医学*, 2019, 22(17): 2091-2098
- [11] 王 昆,张 莹. 黄芪建中汤联合质子泵抑制剂四联序贯疗法防治胃溃疡的疗效及对金属蛋白酶-3、Ghrelin表达的影响[J]. *中医药信息*, 2018, 35(5): 82-86
- [12] 宋厚盼,李如意,魏艳霞,等. 甘草对胃黏膜上皮细胞损伤修复及多胺含量影响的研究[J]. *时珍国医国药*, 2017, 28(1): 88-91
- [13] 赵晶凤,吴 英,王秀艳,等. 养胃颗粒联合四联疗法治疗幽门螺杆菌阳性慢性萎缩性胃炎的疗效及对血清GAS、ET和PGs的影响[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2018, 26(8): 640-644
- [14] SEO K A, LEE S J, KIM K B, et al. Ilaprazole, a new proton pump inhibitor, is primarily metabolized to ilaprazole sulfone by CYP3A4 and 3A5 [J]. *Xenobiotica*, 2012, 42(3): 278-284
- [15] 周丽君,李敬来,张振清. 新型质子泵抑制剂艾普拉唑的研究进展[J]. *医学综述*, 2012, 18(10): 1550-1552
- [16] FAN L, XIANGHONG Q, LING W, et al. Ilaprazole compared with rabeprazole in the treatment of duodenal ulcer: A randomized, double-blind, active-controlled, multicenter study[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2019, 53(9): 641-647
- [17] SAVARINO E, OTTONELLO A, MARTINUCCI I, et al. Ilaprazole for the treatment of gastro-esophageal reflux [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2016, 17(15): 2107-2113
- [18] 谢敏瑚,顾国忠,龚 芳. Th17及其细胞因子在幽门螺杆菌感染者中的表达及意义[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2016, 36(9): 1104-1106
- [19] 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌和消化性溃疡学组,全国幽门螺杆菌研究协作组,刘文忠,等. 第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告[J]. *中华内科杂志*, 2017, 56(7): 532-545
- [20] SUZUKI T, MATSUO K, SAWAKI A, et al. Systematic review and meta-analysis: importance of Cag A status for successful eradication of *Helicobacter pylori* infection [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2006, 24(2): 273-280
- [21] PARZECKA M, SZAFLARSKA-POPLAWSKA A, MIERZWA G, et al. Genetic type of *Helicobacter pylori* and the efficacy of eradication therapy [J]. *Pol Merkur Lekarski*, 2009, 26(152): 105-109
- [收稿日期] 2019-10-30