

含铋剂四联一线治疗方案根除幽门螺杆菌疗效观察

徐美华,张桂英,李常娟

(中南大学湘雅医院消化科,湖南长沙 410008)

[摘要] **目的:**评价含铋剂四联方案(耐信+克拉霉素+阿莫西林+丽珠得乐)治疗消化性溃疡或慢性胃炎Hp感染患者的疗效,寻找高效、经济的一线Hp根除方案。**方法:**①136例消化性溃疡或慢性胃炎Hp感染初治患者,随机分为四联组(67例)和三联组(69例);四联组采用埃索美拉唑20 mg+克拉霉素缓释0.5 g+阿莫西林1.0 g+枸橼酸铋钾胶囊220 mg/d,三联组采用埃索美拉唑20 mg+克拉霉素缓释片0.5 g+阿莫西林1.0 g/d,7 d为1疗程。②采用¹⁴C-UBT检测Hp根除率。③按ITT和PP分析,计算成本-效果比(C/E)及增量成本-效果比($\Delta C/\Delta E$)。**结果:**四联组Hp根除率为88.71%,三联组Hp根除率为73.02%,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。四联组和三联组成本-效果比分别为4.15和4.82,含铋剂四联相对于标准三联方案增量成本-效果比为1.02。**结论:**Hp根除率含铋剂四联方案较标准三联方案高,可推荐为经济、高效的一线治疗方案。

[关键词] 螺杆菌,幽门/药物治疗;药物治疗,联合;克拉霉素/治疗应用;阿莫西林/治疗应用;奥美拉唑/治疗应用;钾/治疗应用;铋/治疗应用;柠檬酸盐类/治疗应用;消化性溃疡/药物治疗;治疗结果;费用效益分析

[中图分类号] R 781.4 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1008-9292(2011)03-0327-05

Efficacy of bismuth-based quadruple therapy as first-line treatment for helicobacter pylori infection

XU Mei-hua, ZHANG Gui-ying, LI Chang-juan (Department of Gastroenterology, Xiangya Hospital, Central-South University, Changsha 410008, China)

[Abstract] **Objective:** To evaluate the efficacy of bismuth-based quadruple therapy as the first-line treatment for *H. pylori* infection. **Methods:** A total of 136 patients with *H. pylori* related peptic ulcer or chronic gastritis were randomized into two groups; 67 patients in bismuth-based quadruple group received esomeprazole 20 mg, clarithromycin 0.5 g, amoxicillin 1.0 g, and bismuth potassium citrate 220 mg for 7 d; 69 patients in standard triple group received esomeprazole 20 mg, clarithromycin 0.5 g and amoxicillin 1.0 g for 7 d. Outcome of eradication therapy was assessed by ¹⁴C-UBT. On ITT and PP analysis, calculating the cost-effectiveness ratio (C/E) and the incremental cost-effectiveness ratio ($\Delta C/\Delta E$). **Results:** On ITT and PP analysis, the eradication rates of the quadruple therapy group were 82.09% and

收稿日期:2010-01-06 修回日期:2011-03-23

作者简介:徐美华(1967-),女,博士生,副教授,主要从事消化道肿瘤及幽门螺杆菌研究。

通讯作者:张桂英(1948-),女,教授,博士生导师,主要从事消化道肿瘤及幽门螺杆菌研究;E-mail: meihuaxu2001@yahoo.com.cn

88.71%, and those of the triple therapy group were 66.67% and 73.02% ($P < 0.05$). The cost-effectiveness ratio of two groups was 4.15 and 4.82; The incremental cost-effectiveness ratio of quadruple therapy group was 1.02 as against triple therapy group. **Conclusion:** Compared to the standard triple therapy regimen, the bismuth-containing quadruple therapy regimen has higher eradication rate and cost-effectiveness, which can be recommended as the first-line treatment for *H. pylori* infection.

[Key words] Helicobacter pylori/drug ther; Drug therapy, combination; Clarithromycin/ther use; Amoxicillin/ther use; Omeprazole/ther use; Potassium/ther use; Bismuth/ther use; Citrates/ther use; Peptic ulcer/ drug ther; Treatment outcome; Cost-benefit analysis

[J Zhejiang Univ (Medical Sci) , 2011 , 40 (3) : 327-331.]

幽门螺杆菌(*helicobacter pylori*, Hp)是慢性胃炎、消化性溃疡的主要致病因素,不仅与胃癌及 MALT 淋巴瘤的发生密切相关^[1],而且参与胃肠道外疾病的发生^[2],全球自然人群感染率超过 50%^[3]。目前 Hp 根除方案很多,但根除率高、副作用小、依从性好且价廉的根除方案仍然较少,以 PPI 为基础的标准三联疗法方案根除率在世界范围内不断下降。PPI + 铋剂 + 两种抗生素的四联疗法既往一直被推荐用于二线或者补救治疗方案,近年中国和欧洲采用 PPI + 铋剂 + 甲硝唑 + 四环素标准四联疗法用于幽门螺杆菌感染的一线治疗已取得较好的疗效^[4-6]。本研究采用埃索美拉唑镁 + 克拉霉素 + 阿莫西林 + 枸橼酸铋钾的含铋剂四联一线治疗方案根除幽门螺杆菌并观察其临床疗效。

1 材料与方法

1.1 病例选择 收集 2009 年 7 月 - 2010 年 1 月在中南大学湘雅医院消化科经胃镜证实为 Hp 相关性消化性溃疡或慢性胃炎患者共 136 例。诊断标准按《我国 2007 年庐山共识诊断标准》,以下方法检查结果阳性者可诊断为 Hp 现症感染:胃黏膜组织快速尿素酶、组织切片染色、Hp 培养三项中任一项阳性;¹³C-UBT 或¹⁴C-UBT测定阳性;HpSA 检测(单克隆法)阳性;血清 Hp 抗体阳性提示曾经感染(Hp 根除后,抗体滴度在 5 ~ 6 个月后降至正常)从未治疗者。符合共识意见中 Hp 根除治疗适应证:消化性溃疡、早期胃癌术后、胃 MALT 淋巴瘤、慢性胃炎伴胃黏膜萎缩糜烂。采用简单随机抽

样法,将病例分成四联组和三联组,含铋剂四联方案入选 67 例,失访 4 例,1 例因自行停药剔除;入选标准三联组 69 例,失访 6 例,患者总失访率为 7.35%。

1.2 Hp 检测方法

1.2.1 快速尿素酶(RUT) 经胃镜在距幽门 3 cm 内的胃窦小弯侧取 1 块黏膜组织,放在 Hp 试纸中央,1 - 2 min 后观察试纸,由黄色变成红色为 Hp 感染阳性;如试纸不变色,则为阴性。

1.2.2 病理组织切片 HE 染色 经胃镜在距幽门 3 cm 内的胃窦小弯侧取黏膜组织 2 块,行病理切片、染色, Hp (+) 为 Hp 感染。

1.2.3 ¹⁴C 尿素呼气试验(¹⁴C-UBT) 诊断结果判断: -、+、++、+++、++++。

1.3 两组 Hp 根除治疗方案 四联组:埃索美拉唑(20 mg) + 克拉霉素缓释片(0.5 g) + 阿莫西林(1.0 g) + 枸橼酸铋钾胶囊(220 mg),三联组:埃索美拉唑(20 mg) + 克拉霉素缓释片(0.5 g) + 阿莫西林(1.0 g)。药物均为口服,每日 2 次,疗程均为 7 d。

1.4 根除 Hp 效果评定 治疗结束后停用 PPI 至少 4 周,停用抗生素至少 2 周才能复查¹⁴C-UBT,阴性为 Hp 根除成功,阳性为根治失败。

1.5 成本-效果分析 采用按治疗方案(PP)分析和按意向治疗(ITT)分析,成本(C) = 对应方案每位患者 1 个疗程的总药品费用,效果(E) = 以 Hp 根除率作为两种治疗方案的效果衡量指标。计算成本 - 效果比(C/ E)及增量成本 - 效

果比 $\Delta C/\Delta E=(C1-C2)/(E1-E2)$ 。

1.6 统计学处理 采用 SPSS 14.0 软件进行统计学分析,计量资料以均数±标准差表示,两组均数间比较采用成组 *t* 检验;计数资料采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。 $P<0.05$ 差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般情况 两组患者基本资料差异无统计学意义($P<0.05$,表1)。

2.2 两组方案 Hp 根除率比较 含铋剂四联方案入选 67 例,失访 4 例,有 1 例因治疗过程中感冒自行停药剔除,完成治疗 62 例,根除 55 例;入选标准三联组 69 例,失访 6 例,完成治疗 63 例,根除 46 例。患者总失访率为 7.35% (<

10%)。四联组 Hp 根除率为 88.71%,三联组 Hp 根除率为 73.02%,两组比较差异有统计学意义($\chi^2=4.961,P<0.05$)。

2.3 两组方案不同疾病根除率比较 两组间消化性溃疡或慢性胃炎的 Hp 根除率均表现为消化性溃疡比慢性胃炎效果好,但差异无统计学意义($P>0.05$,表2)。四联组内溃疡与胃炎 Hp 根除率比较, $\chi^2=1.8830,P=0.1700$,差异无统计学意义;三联组内溃疡与胃炎 Hp 根除率比较, $\chi^2=4.9246,P=0.0265$,差异有统计学意义。

2.4 两组方案成本-效果分析 四联组和三联组成本分别为 368.1 元和 352.1 元,四联组成本较三联组每疗程高 16 元;两组成本-效果比分别为 4.15 和 4.82;四联组相对于三联组增量成本-效果比为 1.02(表3)。

表1 两组患者一般情况比较

Table 1 Contract of the general condition of the two therapy groups

组别	<i>n</i>	男/女	年龄/岁	消化性溃疡/例	慢性胃炎/例	喝酒/例	抽烟/例
四联组	67	37/30	43.2±10.7	42	25	21	23
三联组	69	39/30	43.3±11.7	37	32	18	21

表2 两组方案不同疾病根除率比较

Table 2 Contract of the eradication rates of the two therapy groups in different diseases

组别	消化性溃疡			慢性胃炎		
	<i>n</i>	Hp 阴性/例	根除率/%	<i>n</i>	Hp 阴性/例	根除率/%
四联组	37	35	94.6	25	20	80.0
三联组	33	28	85.3	30	18	60.0 [#]
		$\chi^2=0.9173$			$\chi^2=1.7035$	
		$P=0.3382$			$P=0.1918$	

三联组内与消化性溃疡比,[#] $P<0.05$ 。

表3 两组方案成本-效果分析

Table 3 The cost-effectiveness ratio in the two therapy groups

组别	<i>n</i>	成本(C)/元	效果(E)/%	C/E 比值	$\Delta C/\Delta E$
四联组	62	368.1	88.71	4.15	1.02
三联组	63	352.1	73.02	4.82	

2.5 两组患者药物不良反应发生率 治疗期间患者药物不良反应主要表现为口苦、腹泻、头晕、轻微恶心、便秘、黑便等,患者均能耐受,未出现严重不良反应。其中四联组发生药物不良

反应 8 例(12.90%),三联组 7 例(11.11%),两组比较 $\chi^2=0.0950$, $P=0.7579$,差异无统计学意义。治疗期间无患者因不良反应自行停药。

3 讨论

幽门螺杆菌根除治疗理想的治疗方案是联合用药,疗程短至 7-10 d,Hp 根除率 > 90%,不易产生耐药性,费用低廉,效果持久,不易复发^[7]。Dehghani 等^[8]比较了奥美拉唑+阿莫西林+甲硝唑+铋剂四联疗法、奥美拉唑+阿莫西林+克拉霉素、奥美拉唑+阿莫西林克拉维酸+甲硝唑三联疗法用于 Hp 感染初治的疗效,结果显示,四联根除率高于三联组,认为在 PPI 三联中加入铋剂可以有效提高幽门螺杆菌的根除率。

本研究采用标准 PPI 三联联合枸橼酸铋钾用于 Hp 感染一线治疗,结果显示含铋剂四联方案 Hp 根除率按 ITT 分析和 PP 分析均高于标准三联方案,两者症状缓解率相似且不良反应较少,其机制可能与枸橼酸铋钾联合应用有关。成虹等研究认为,枸橼酸铋钾对 Hp 标准菌株及临床分离的 Hp 耐药菌株均有体外抑菌和杀菌作用,其与甲硝唑或克拉霉素联用有协同抑菌和杀菌作用^[9]。国内研究表明^[10]甲硝唑或克拉霉素耐药的 Hp 菌株加上铋剂后,其 MIC 浓度明显降低,Hp 从耐药变成敏感,提示铋制剂能提高 Hp 对抗生素的敏感性;此外,铋剂还能刺激内源性前列腺素和碳酸氢盐分泌、结合表皮生长因子,在胃黏膜损伤和炎症修复过程中起重要作用^[11]。铋制剂作为胃黏膜保护剂,可与溃疡面的蛋白质起螯合作用,以覆盖溃疡面,从而保护溃疡免受胃酸和胃蛋白酶的侵蚀,加速溃疡的愈合^[12]。在标准三联中加入铋剂,减少了耐药菌株的产生,提高了抗生素的活性,加速溃疡愈合。同时也减少了耐药菌株的产生,提高了抗生素的活性。

近年来医疗费用已成为一个社会问题,因此评价一种方案的应用是否合理,不仅要考虑其有效性、安全性,还要考虑其经济性。成本-效果分析法^[13]以特定的临床治疗目的、生理参数、功能状态等为衡量指标,对备选方案成本和效果进行分析和比较,成本-效果比(C/E)比值

越小,表明所需成本越低,方案实施就越有益。但效果好往往可能要增加治疗成本,还需考虑增量成本-效果比($\Delta C/\Delta E$), $\Delta C/\Delta E$ 越小,方案所需追加的成本越低,实际意义越大。本研究含铋剂四联方案较标准三联方案成本只提高了 16 元,根除率却提高了 15.7%,两者成本-效果比分别为 4.15 和 4.82,前者相对于后者增效成本比 1.02,提示所选择的四联疗法所需成本低于三联治疗方案。

总之,含铋剂四联方案根除率高于标准三联方案,有较高的症状缓解率和性价比,是根除幽门螺杆菌安全、有效、经济的一线治疗方案,可为临床推广应用。

References:

- [1] LIU Wen-zhong(刘文忠). H. pylori infection and upper gastrointestinal diseases [J]. **Medicine and Philosophy: Clinic Decision-Making** (医学与哲学:临床决策论坛版),2007,28(6):15-16. (in Chinese)
- [2] ZHANG Li, FU Xiao-xia(张莉,付晓霞). Current situation of Helicobacter pylori infection [J]. **Chinese Journal of Coal Industry Medicine** (中国煤炭工业医学杂志),2009,12(8):1327-1328. (in Chinese)
- [3] GO M F. Natural history and epidemiology of Helicobacter pylori infection [J]. **Aliment Pharmacol Ther**,2002,16(suppl1):3-15.
- [4] ZHENG Qing, DAI Jun, LI Xiao-bo, et al(郑青,戴军,李晓波,等). Comparison of the efficacy of pantoprazole-based triple therapy versus quadruple therapy in the treatment of Helicobacter pylori infection: a single-center, randomized, open and parallel-controlled study [J]. **Gastroenterology** (胃肠病学),2009,14(1):8-11. (in Chinese)
- [5] CALVET X, GARCIA N, GENÉ E, et al. Modified seven-day, quadruple therapy as a first line Helicobacter pylori treatment [J]. **Aliment Pharmacol Ther**,2001,15(7):1061-1065.
- [6] UYGUN A, KADYIFCI A, SAFALI M, et al. The efficacy of bismuth containing quadruple therapy as a first-line treatment option for Helicobacter pylori [J]. **J Dig Dis**,2007,8(4):211-215.
- [7] HU Fu-lian(胡伏莲). Understanding: Consensus on the management of Helicobacter pylori infection

[J]. **Chinese Journal of Medicine** (中国医刊), 2007, 42(1): 5-6. (in Chinese)

[8] DEGHANI S M, ERJAE A, IMANIEH M H, et al. Efficacy of the standard quadruple therapy versus triple therapies containing proton pump inhibitor plus amoxicillin and clarithromycin or amoxicillin-clavulanic acid and metronidazole for *Helicobacter pylori* eradication in children [J]. **Dig Dis Sci**, 2009, 54(8): 1720-1724. (in Chinese)

[9] CHENG Hong, LI Jiang, HU Fu-lian (成虹, 李江, 胡伏莲). Vitro activity of bismuth potassium citrate against clinical isolates of antibiotic-resistant *Helicobacter pylori* [J]. **Chinese Journal of Gastroenterology and Hepatology** (胃肠病学和肝胆病学杂志), 2008, 17(7): 543-546. (in Chinese)

[10] LIN San-ren (林三仁). **Advanced Study on Modern Clinical Medical: Digestive Anthology** (现代临床医学内科进展: 消化分册) [M]. Beijing: Science and Technology Literature Publishing House, 2006: 48-51. (in Chinese)

[11] LIU Wen-zhong (刘文忠). **Advance Study on Helicobacter pylori** (幽门螺杆菌研究进展) [M]. Shanghai: Shanghai Science and Technology Literature Publishing House, 2001: 377-388. (in Chinese)

[12] SI Jian-min (姝健敏). Pharmacological and applicate evaluation on mucosal protective agents [J]. **Chinese Journal of Digestive Diseases** (中华消化杂志), 2007, 27(11): 756-757. (in Chinese)

[13] LIU Dong-ming (刘东明). Evaluation method and use and comparison of pharmacoeconomics [J]. **China Pharmacy** (中国药房), 2009, 20(5): 383-384. (in Chinese)

[责任编辑 黄晓花]

欢迎订阅《实用肿瘤杂志》

《实用肿瘤杂志》是由中华人民共和国教育部主管,浙江大学主办的肿瘤专业学术性期刊。本刊为中国抗癌协会系列期刊,中文核心期刊,中国科技核心期刊,中国生物医学核心期刊,中国肿瘤学核心期刊;并被国际著名检索系统:美国《化学文摘》(Chemical Abstracts)、美国《乌利希国际期刊指南》(Ulrich's International Periodicals Directory)、波兰《哥白尼索引》(IC)和荷兰《医学文摘》(EMBASE)收录。本刊突出实用性,主要栏目有专家论坛,专题讨论,基础与临床研究,技术与经验,药物与临床,流行病学调查,综述与讲座,误诊分析,短篇报道与个案。适合于广大中、高级医务人员及从事肿瘤科研与教学工作者阅读、参考。

《实用肿瘤杂志》为双月刊,大16开,100页,每逢双月10日出版。每期定价10.00元,全年60.00元。本刊刊号ISSN 1001-1692, CN 33-1074/R, 邮发代号32-87, 国外发行代号4816BM, 全国各地邮局均可订阅。如邮局订阅延误,可汇款至浙江省杭州市解放路88号,浙江大学医学院附属第二医院《实用肿瘤杂志》编辑部补订。

电话(传真):(0571)87783654 邮编:310009 E-mail:shyzhl@zju.edu.cn