

· 老年人消化系统疾病专栏 ·

332例幽门螺杆菌感染老年患者多次根除治疗的疗效研究

隋昕珂, 吴本俨*, 李 园

(解放军总医院南楼临床部消化内科, 北京 100853)

【摘要】目的 总结分析幽门螺杆菌(Hp)感染老年患者多次根除Hp治疗后的根除率,探讨反复多次根除Hp治疗疗效及与相关因素的关系。**方法** 回顾性分析Hp检测阳性的老年病例332例,符合Hp根除治疗的标准,曾多次行抗Hp根除治疗,每次治疗停药1个月后均行¹³C-尿素呼气试验,有明确随访结果。将收集的病例进行统计学率的计算,多个率的比较采用卡方检验。**结果** 332例老年患者经第一次抗Hp根除治疗,211例患者¹³C-尿素呼气试验检测证实Hp为阴性;首次治疗后检测仍为阳性的121例患者,有117例行第二次抗Hp根除治疗,89例患者治疗后行¹³C-尿素呼气试验证实Hp检测为阴性;检测仍为阳性的28例患者中有16例进行第三次根除治疗,13例患者治疗1个月后行¹³C-尿素呼气试验检测证实为阴性。**结论** 对有根除指征的Hp反复阳性老年患者进行及时有效的根除治疗很有必要。反复多次根除治疗时,个体化调整治疗方案,以四联治疗为主,将治疗时间由1周延长为2周,对于提高Hp感染根除率可能有益。

【关键词】老年人;幽门螺杆菌;随访研究;根除率**【中图分类号】** R573.3**【文献标识码】** A**【DOI】** 10.3724/SP.J.1264.2012.00084Multiple eradication therapy of *Helicobacter pylori* infection in elderly patients: report of 332 cases

SUI Xinke, WU Benyan*, LI Yuan

(Department of Geriatric Gastroenterology, General Hospital of Chinese PLA, Beijing 100853, China)

【Abstract】 Objective To summarize and analyze the effect of multiple eradication therapy for *Helicobacter pylori* (Hp) infection of elderly patients and its related factors. **Methods** We retrospectively analysed 332 elderly patients with Hp positive, who received multiple anti-Hp eradication therapy according to the standard of eradication. We also checked every time with C-13 breath test after stopping drug a month, and had clear follow-up results. The collected cases were calculated with the statistical rate, multiple rate compared with Pearson chi-square test. **Results** Within 332 elderly patients cured by first anti-Hp eradication therapy, 211 patients were confirmed that Hp was negative with C13 breath test; 121 patients still tested positive after the first treatment, and 117 patients received the second time of eradication therapy; 89 patients were confirmed that Hp was negative with C13 breath test; Testing is still positive for 28 patients, and 16 patients received the third time of eradication therapy, 13 patients were confirmed that Hp was negative with C13 breath test after a month. **Conclusions** It is necessary to eradicate Hp timely and effectively for elderly patients with Hp infection eradication indication. To adjust regimens individually with quadruple regimens, and to extend the treatment time from one week to two weeks, may be beneficial for improving the rate of eradication.

【Key words】 elderly; *Helicobacter pylori*; follow-up study; eradication rate

近年来幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)的高感染率引起了广泛关注, Hp感染呈全球性分布,中华医学会消化病分会幽门螺杆菌学组于2001~2004年在全国进行了一项涉及全国19个省市39个中心的大规模Hp流行病学调查,我国Hp

的现症感染率为42%~64%,平均感染率55%^[1]。Hp是胃肠疾病发生的危险因素,其与成人慢性胃炎、消化性溃疡、胃癌等上胃肠疾病的关系已成为共识^[2],故对Hp检测阳性的患者进行及时有效的根除显得极为重要。但Hp阳性人群中有一部分患者进

行过多次根除治疗后仍为阳性,其每次治疗的根除率及与相关临床因素的关系尚未见大宗报道,本研究旨在随访探讨老年人群根除 Hp 治疗后的根除率及与相关因素的关系,明确反复多次抗 Hp 根除治疗对于 Hp 感染的根除效果。

1 对象与方法

1.1 对象

收集 1990 年至 2011 年 6 月确诊为 Hp 感染,经解放军总医院南楼临床部消化内科诊治并长期随访的患者 332 例。病例入选标准:(1)年龄在 60 岁以上。(2)经 ^{13}C -尿素呼气试验、胃黏膜组织活检或粪便 Hp 抗原检测至少一项为阳性,证实有明确的 Hp 感染,曾行 Hp 根除治疗。(3)所有病例均行胃镜检查。(4)有详细的病史记录,有电话联系方式,具备长期随访条件。其中男 316 例,女 16 例,年龄范围为 60~94 岁,平均年龄为 (73 ± 8) 岁。首次 Hp 根除治疗前 265 例患者胃镜病理证实有慢性萎缩性胃炎,14 例为活动期胃溃疡,7 例为活动期十二指肠溃疡,2 例为复合性溃疡,7 例有早期胃癌,5 例为进展期胃癌,4 例有胃恶性淋巴瘤。

根据第三次全国幽门螺杆菌感染若干问题共识报告^[3]中 Hp 的根除适应证:(1)消化性溃疡;(2)早期胃癌术后;(3)胃 MALT 淋巴瘤;(4)慢性胃炎伴胃黏膜萎缩、糜烂。入选患者均符合抗 Hp 根除治疗的标准。

1.2 Hp 感染药物治疗根除标准

抗 Hp 感染的根除标准:在抗 Hp 感染药物治疗结束至少 4 周后进行,符合下述三项之一者可判断 Hp 根除:(1) ^{13}C -尿素呼气试验阴性;(2)粪便 Hp 抗原检测阴性;(3)基于胃窦、胃体两个部位取材的胃黏膜组织活检均阴性。

1.3 治疗药物与方案

1.3.1 质子泵抑制剂 (proton pump inhibitor, PPI) 三联疗法:(1)PPI (10/20mg, 2 次/d)+克拉霉素 (0.5g, 2 次/d)+阿莫西林 (1g, 2 次/d);(2)PPI (10/20mg, 2 次/d)+克拉霉素 (0.5g, 2 次/d)+替硝唑 (0.5g, 2 次/d);(3)PPI (10/20mg, 2 次/d)+阿莫西林 (1g, 2/d)+盐酸左氧氟沙星片 (0.2g, 2 次/d)

1.3.2 PPI 四联疗法 (1)PPI (10/20mg, 2 次/d)+克拉霉素 (0.5g, 2 次/d)+阿莫西林 (1g, 2 次/d)+胶体果胶铋 (0.2g, 2 次/d);(2)PPI (10/20mg, 2 次/d)+克拉霉素 (0.5g, 2 次/d)+替硝唑 (0.5g,

2 次/d)+胶体果胶铋 (0.2g, 2 次/d);(3)PPI (10/20mg, 2 次/d)+阿莫西林 (1g, 2 次/d)+盐酸左氧氟沙星片 (0.2g, 2 次/d)+胶体果胶铋 (0.2g, 2 次/d)。以上方案治疗时间均为 7d (1 周)~14d (2 周)。四联疗法合并服用铋剂,经长期随访观察,无明显影响肝肾功能病例,肝肾功能均稳定在服药前水平。

1.4 统计学处理

应用 SPSS13.0 统计软件统计各组 Hp 的根除率,多个率的比较采用卡方检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 根除率

332 例患者均行第一次根除治疗:(1)有 211 例患者第一次根除治疗 1 个月后行 ^{13}C -尿素呼气试验证实为阴性,121 例患者仍为阳性,第一次根除率为 63.6%(211/332)。(2)121 例患者中有 117 例再次行第二次 Hp 根除治疗,89 例患者根除治疗 1 个月后行 ^{13}C -尿素呼气试验证实为阴性,28 例患者仍为阳性,第二次根除率为 76.1%(89/117)。(3)28 例患者中有 16 例再次进行第三次根除治疗,其中 13 例患者根除治疗 1 个月后行 ^{13}C -尿素呼气试验证实为阴性,3 例仍为阳性,第三次根除率为 81.3%(13/16)。三次根除率差异有统计学意义 ($P < 0.05$; 表 1),表明三次抗 Hp 根除治疗的根除率逐次增高。最终统计,共有 17 例患者产生耐药,总根除率为 94.9% (315/332)。

表1 第一、二、三次根除治疗的根除率
Table 1 The eradication rates at the first, second and third time

根除次数	根除患者数	阴性数	根除率(%) [*]
第一次根除	332	211	63.6
第二次根除	117	89	76.1
第三次根除	16	13	81.3

注:三次根除率两两比较, $^*P < 0.05$

所有患者共行 465 次抗 Hp 根除治疗,其中 393 次采用三联疗法,72 次采用四联疗法,采用三联疗法的比率 (三联率) 为 84.5%,采用四联疗法的比率 (四联率) 为 15.5%。267 例采用一周疗法,198 例采用两周疗法,采用一周疗法的比率 (一周率) 为 57.4%,采用两周疗法的比率 (两周率) 为 42.6%。第一次根除治疗的 332 例患者中 307 例采用三联疗法,25 例采用四联疗法,三联率为 92.5%,四联率为 7.5%;根除治疗后三联治疗的患者中有 203 例 Hp 检测阴性,根除率为 66.1%,四联治疗的患者中 18 例 Hp 检测阴性,根除率为 72%。其中 221 例采用一周

疗法, 111 例采用两周疗法, 一周率为 66.6%, 两周率为 33.4%。根除治疗后采用一周疗法的患者中有 154 例 Hp 检测阴性, 根除率为 69.7%, 采用两周疗法的患者中有 67 例 Hp 检测阴性, 根除率为 60.4%。

第二次根除治疗的 117 例患者中有 77 例采用三联疗法, 40 例采用四联疗法, 三联率为 65.8%, 四联率为 34.2%; 其中 42 例采用一周疗法, 75 例采用两周疗法, 一周率为 35.9%, 两周率为 64.1%。

第三次根除治疗的 16 例患者中 9 例采用三联疗法, 7 例采用四联疗法, 三联率为 56.3%, 四联率为 43.7%。其中 4 例采用一周疗法, 12 例采用两周疗法, 一周率为 25%, 两周率为 75%。见表 2。

表2 第一、二、三次根除的方法及时间比率比较
Table 2 Different eradication methods at the first, second

根除治疗次数	n	and third times (%)			
		三联率	四联率*	一周率	两周率#
第一次	332	92.5	7.5	66.6	33.4
第二次	117	65.8	34.2	35.9	64.1
第三次	16	56.3	43.7	25.0	75.0

注: 三次根除治疗四联率两两比较, * $P < 0.05$; 三次根除治疗两周率两两比较, # $P < 0.05$

表 2 结果表明, 患者每次行抗 Hp 根除治疗采用四联治疗的比例逐渐增大 ($P < 0.05$), 两周治疗的比例也逐渐增大 ($P < 0.05$), 故虽然患者反复多次行 Hp 根除治疗, 根除率均有增高趋势, 但不排除其中有药物加强及治疗时间延长等因素的作用。

2.2 溃疡、胃癌、胃炎患者的根除率

332 例患者均行胃镜检查, 首次抗 Hp 根除治疗前 265 例患者胃镜病理证实有慢性萎缩性胃炎, 14 例为活动期胃溃疡, 7 例为活动期十二指肠溃疡, 2 例为复合性溃疡, 7 例有早期胃癌, 5 例为进展期胃癌, 4 例有胃恶性淋巴瘤。经 Hp 检测, 首次根除治疗后 265 例萎缩性胃炎患者有 179 例 Hp 彻底根除, 根除率为 67.5%。23 例消化性溃疡患者有 19 例 Hp 彻底根除, 根除率为 82.6%。12 例胃癌患者有 6 例 Hp 彻底根除, 根除率为 50%。4 例胃恶性淋巴瘤患者有 1 例 Hp 彻底根除, 根除率为 25%。溃疡、胃癌、胃炎患者的 Hp 根除率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3 讨论

Hp 在我国人群中的感染率高达 42%~64%, 感染后可产生不同的结局, 多数有不同程度慢性胃炎, 部分可发生消化性溃疡, 少数发生胃恶性肿瘤^[4]。文献报道, Hp 感染者中每年萎缩性胃炎的发生率为 1%~3%, 危险因素包括早期感染、Hp 毒性产物的表达、胃酸的减少^[5]。这些危险因素的存在也是导致

胃癌发生的基础。国内研究显示, 持续 Hp 感染可使萎缩及肠化呈进行性加重, Hp 感染可增加胃癌发病率, 根除 Hp 有利于减少胃癌发生, 并可使胃体部萎缩进展缓慢^[6]。Correa^[7]提出, Hp 感染后胃癌的发生遵循“Hp 感染→慢性胃炎→胃黏膜萎缩→肠上皮化生→不典型增生→肠型胃癌”的疾病自然史模式, 这一观点已日益被越来越多的学者接受。且 Wong 等^[8]的研究提示, 经内镜证实无癌前病变的无症状 Hp 携带者在根除 Hp 治疗后发生胃癌的可能性减少。为预防或减少胃恶性肿瘤的发生率, 降低死亡率, 对于符合 Hp 根除治疗指征的患者应积极治疗。但对反复 Hp 根除治疗后仍阳性的患者是否应积极行 Hp 根除治疗呢? 本实验统计解放军总医院南楼临床部消化内科 332 名 Hp 阳性患者反复多次根除 Hp 治疗后的根除率, 结果表明, 患者反复多次行 Hp 根除治疗, 根除率均有增高趋势 ($P < 0.05$), 差异有统计学意义。由此得出对有根除指征的 Hp 反复阳性患者进行及时有效的根除治疗很有必要, 且反复多次根除时根除率较前增高, 这与国内外的报道有不同之处, 国内外的报道多认为反复多次治疗的根除率降低^[9], 分析其原因多与患者的耐药性有关, 传统三联疗法治疗 Hp 感染出现耐药的原因可能为: (1) 传统的三联疗法已使用近 30 年, 且抗生素的滥用问题在很多地区比较普遍; (2) 患者服药的依从性差; (3) 患者的经济问题及其他问题, 造成未规律服用药物; (4) Hp 的基因变异^[10]。而本实验研究分析认为反复多次根除时根除率较前增高, 考虑原因有以下几方面: (1) 多次根除治疗中, 采用三联疗法的比例逐渐降低, 采用四联疗法的比例逐渐增高。(2) 一周治疗的比例逐渐降低, 两周治疗的比例逐渐增高。(3) 在随访过程中能够根据患者对治疗的反应, 个体化调整抗 Hp 感染药物的种类、药物治疗时间, 且患者依从性较好。本组资料分析显示, 采用四联疗法及两周疗法有助于提高 Hp 感染根除率, 而萎缩性胃炎、消化性溃疡、胃癌、恶性淋巴瘤患者 Hp 根除治疗的根除率差异也无统计学意义 ($P > 0.05$), 由此得出, 对于各种胃部疾病伴有的难治性 Hp 感染患者, 在首次根除治疗失败后, 为提高 Hp 感染根除率, 再次根除治疗时, 应慎重选择治疗方案, 将三联药物调整为四联药物, 将治疗时间由一周延长为两周, 对提高 Hp 感染根除率有益。关于感染根除率与两次根除的间隔时间有无相关性, 由于病例数较少, 故仍需进一步探讨。

【参考文献】

- [1] Rizzato C, Torres J, Plummer M, et al. Variations in *Helicobacter pylori* cytotoxin-associated genes and their

- influence in progression to gastric cancer: implications for prevention[J]. PLoS One. 2012, 7(1): e29605.
- [2] 成虹, 胡伏莲, 谢勇, 等. 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.
- [3] 胡伏莲, 胡品津, 刘文忠, 等. 第三次全国幽门螺杆菌感染若干问题共识报告[J]. 胃肠病学, 2008, 13(1): 42-46.
- [4] Kawade M, Joh T, Oshima T, *et al.* Prevalence of gastric cancer decreases with age in long-living elderly in Japan, possibly due to changes in *Helicobacter pylori* infection status[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2005, 20(9): 1333-1337.
- [5] Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, *et al.* Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report[J]. Gut, 2007, 56(6): 772-781.
- [6] 牟方宏, 胡伏莲, 杨桂彬, 等. 质子泵抑制剂四联疗法作为幽门螺杆菌根除治疗一线方案的临床研究[J]. 胃肠病学, 2007, 12 (9): 531-534.
- [7] Correa P. *Helicobacter pylori* and gastric carcinogenesis[J]. Am J Surg Pathol, 1995, 19 (Suppl 1): S37-S43.
- [8] Wong BC, Lam SK, Wong WM, *et al.* *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial[J]. JAMA, 2004, 291(2): 187-194.
- [9] 宫桂花, 张子其, 李园, 等. 老年人幽门螺杆菌相关性胃炎 247 例回顾性分析. 中国临床保健杂志, 2006, 9(3): 270-271.
- [10] 陈恩平, 练志芳, 陈履埠. 阿莫西林克拉维酸钾联合强力霉素治疗老年幽门螺杆菌感染患者的疗效[J]. 中国老年学杂志, 2011, 8(16): 3049-3050.

(编辑: 周宇红)

· 消 息 ·

《中华老年多器官疾病杂志》征稿启事

《中华老年多器官疾病杂志》是由中国人民解放军总医院主管、解放军总医院老年心血管病研究所和中国科技出版传媒股份有限公司主办的医学期刊, 创办于 2002 年。本刊是国内外唯一的一本反映老年多器官疾病的期刊, 主要交流老年心血管疾病, 尤其是老年心血管疾病合并其他疾病, 老年两个以上器管疾病及其他老年多发疾病的诊治经验与发病机制的研究成果。开设的栏目有述评、综述、临床研究、基础研究等。

本刊热忱欢迎从事心脏病学及其相关领域的专家学者踊跃投稿, 我们真诚期待您的关注和参与。

地址: 100853 北京市复兴路 28 号, 解放军总医院老年心血管病研究所

100088 北京市西城区德胜门外大街 83 号德胜国际中心 B 座 301 室, 北京中科期刊出版有限公司

电话: 010-66936756; 010-59790736-8087

传真: 010-59790736-8092

电子邮箱: zhldnqg@mode301.cn

在线投稿: <http://www.mode301.cn/ch/author/login.aspx>