

· 临床研究 ·

改良序贯疗法根除老年幽门螺杆菌感染的疗效分析

季红莉, 路琴, 陈明, 黄慧, 张汾燕, 谢瑞华, 唐甜甜, 付万发*

(北京老年医院消化内科, 北京 100095)

【摘要】 **目的** 评价含甲磺酸左氧氟沙星的改良序贯疗法对老年幽门螺杆菌(*H. pylori*)感染患者的根除疗效和安全性。**方法** 收集2017年1月至2018年6月在北京老年医院门诊就诊的老年*H. pylori*感染良性患者120例,按随机数表法将患者分为改良序贯疗法组(研究组)和铋剂四联疗法组(对照组),各组60例。研究组:先予以埃索美拉唑20mg+阿莫西林1000mg,2次/d,共5d,再予以埃索美拉唑20mg+克拉霉素500mg+甲磺酸左氧氟沙星200mg,2次/d,共5d。对照组:埃索美拉唑20mg+阿莫西林1000mg+克拉霉素500mg+枸橼酸铋钾220mg,2次/d,共14d。对*H. pylori*根除率进行意向性治疗分析(ITT)及符合方案分析(PP),并比较2组患者不良反应发生率。应用成本-效果分析法对2组方案进行经济效益评价。采用SPSS 17.0统计软件分析。组间比较采用*t*检验或 χ^2 检验。**结果** 研究组50例根除成功,6例失访;对照组46例根除成功,5例失访,4例未完成治疗。ITT分析:研究组和对照组根除率分别为83.3%(50/60)和76.7%(46/60),差异无统计学意义($\chi^2=1.944, P=0.378$);PP分析:2组根除率分别为92.6%(50/54)和90.2%(46/51),差异无统计学意义($\chi^2=0.192, P=0.463$)。研究组患者发生不良反应7例(11.7%),无严重不良反应事件;对照组患者发生不良反应12例(20.0%),4例(6.7%)发生严重不良反应事件而终止治疗。2组患者不良反应($\chi^2=1.563, P=0.159$)及严重不良反应($\chi^2=4.138, P=0.059$)发生率比较差异无统计学意义。治疗组与对照组一个疗程费用依次为345.71元和533.71元。按PP分析,治疗组和对对照组的成本-效果比(C/E)分别为373.3(345.71/92.6%)和591.7(533.71/90.2%),差异有统计学意义($P<0.05$);按ITT分析,治疗组和对对照组C/E分别为415.0(345.71/83.3%)和695.8(533.71/76.7%),差异亦有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 含甲磺酸左氧氟沙星的改良序贯疗法对老年患者*H. pylori*有较好的根除效果,可作为根除*H. pylori*的一种治疗方案。

【关键词】 老年人;螺杆菌,幽门;改良序贯疗法;四联疗法;根除率

【中图分类号】 R592;R573

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2019.05.071

Efficacy of modified sequential therapy for curing *Helicobacter pylori* infection in the elderly

JI Hong-Li, LU Qin, CHEN Ming, HUANG Hui, ZHANG Fen-Yan, XIE Rui-Hua, TANG Tian-Tian, FU Wan-Fa*

(Department of Gastroenterology, Beijing Geriatric Hospital, Beijing 100095, China)

【Abstract】 **Objective** To evaluate the efficacy and safety of the modified sequential therapy with levofloxacin mesylate for curing *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection in elderly patients. **Methods** A total of 120 elderly patients with benign *H. pylori* infection were included in the study, who were treated in Beijing Geriatric Hospital from January 2017 to June 2018. The patients were randomized into study group (sequential therapy) and control group (bismuth tetralogy). The study group received esomeprazole 20 mg + amoxicillin 1 000 mg, twice a day for 5 d and then esomeprazole 20 mg + clarithromycin 500 mg + levofloxacin mesylate 200 mg, twice a day for 5 d; the control group received esomeprazole 20 mg + amoxicillin 1 000 mg + clarithromycin 500 mg + bismuth potassium citrate 220 mg, twice a day for 14 d. Intention-to-treat (ITT) and per-protocol (PP) analysis were performed for the *H. pylori* eradication rate, and incidence of adverse reactions was compared between 2 groups. The cost-effectiveness analysis was performed to evaluate the economic benefits of two groups. SPSS statistics 17.0 was used for analysis, and *t* test or χ^2 test was used for comparison between 2 groups. **Results** In the study group, *H. pylori* was eradicated in 50 patients, with 6 cases being lost to follow-up; in the control group, *H. pylori* was eradicated in 46 patients with 5 being lost to follow-up and 4 failing to complete the treatment. ITT analysis showed

an eradication rate of 83.3%(50/60) for the study group and 76.7%(46/60) for the control group, with no significant difference between 2 groups ($\chi^2=1.944, P=0.378$). PP analysis showed an eradication rate of 92.6%(50/54) for the study group and 90.2%(46/51) for the control group, with no significant difference between 2 groups ($\chi^2=0.192, P=0.463$). There were 7 adverse reactions (11.7%) but no serious adverse reactions in the study group, and 12(20.0%) adverse reactions and 4(6.7%) serious adverse reactions in the control group, with no significant difference in the incidence of adverse reactions ($\chi^2=1.563, P=0.159$) and severe adverse reactions ($\chi^2=4.138, P=0.059$) between 2 groups. One course of treatment costed 345.71 RMB ¥ in study group against 533.71 RMB ¥ in the control group. According to PP analysis, the cost-effectiveness ratio (C/E) of study group and control group were 373.3(345.71/92.6%) and 591.7(533.71/90.2%) with significant difference ($P<0.05$). ITT analysis showed a C/E of 415.0(345.71/83.3%) for the study group and 695.8(533.71/76.7%) for the control group also with significant difference ($P<0.05$). **Conclusion** The modified sequential therapy containing levofloxacin mesylate is effective in eradicating *H. pylori* in the elderly patients and can be one choice of therapy.

【Key words】 aged; *Helicobacter pylori*; modified sequential therapy; quadruple therapy; eradication rate

Corresponding author: FU Wan-Fa, E-mail: wanfafu@yahoo.com

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染是人类最常见的慢性感染之一^[1],我国 *H. pylori* 感染率高达50%^[2],该病不仅与多种上消化道疾病密切相关,还与缺铁性贫血、特发性血小板减少性紫癜等胃外疾病相关。随着人口老龄化,冠心病、脑梗死等多种慢性病发病率不断升高。老年感染人群作为特殊人群,在多病共存、多重用药的情况下,寻求一种高效、价廉、安全的根除方案是目前研究的热点。本研究通过对比改良的序贯疗法与传统四联疗法,分析其对老年患者 *H. pylori* 的根除率及其安全性,以期对老年患者根除 *H. pylori* 感染提供一种较合理的选择。

1 对象与方法

1.1 研究对象

前瞻性收集2017年1月至2018年6月在北京老年医院门诊就诊的老年 *H. pylori* 感染良性患者120例,所有患者均符合第5次全国 *H. pylori* 感染处理共识报告的根除指征^[3]。纳入标准:(1)年龄 ≥ 60 岁;(2)¹³C-尿素呼气试验阳性或胃黏膜活组织病理检查 *H. pylori* 阳性。其中碳13尿素呼气试验以超基准值(delta over baseline, DOB) >3.9 为阳性;胃黏膜组织块采用亚甲蓝染色,显微镜下辨别到小而弯曲的杆菌为 *H. pylori* 阳性。排除标准:(1)既往有 *H. pylori* 根除史;(2)有心肺功能衰竭、肝肾功能不全以及既往有相关药物过敏史、有癫痫病史。按随机数表法将患者分为改良序贯疗法组(研究组)和铋剂四联疗法组(对照组),各组60例。研究组男性32例,女性28例,年龄(63.8 \pm 5.5)岁;对照组男性36例,女性24例,年龄(65.4 \pm 4.6)岁。2组患者性别($\chi^2=2.57, P=0.08$)、年龄($t=2.677, P=0.105$)比较差异均无统计学意义。

1.2 方法

研究组患者先予以埃索美拉唑20mg+阿莫西林1000mg,2次/d,5d,再予以埃索美拉唑20mg+克拉霉素500mg+甲磺酸左氧氟沙星200mg,2次/d,5d。对照组患者埃索美拉唑20mg+阿莫西林1000mg+克拉霉素500mg+枸橼酸铋钾220mg,2次/d,14d。治疗期间以电话随访的方法督促患者按时规律服药并记录患者发生的不良反应。服药期间患者出现纳差、腹胀、口苦、恶心、呕吐、头晕、失眠、皮疹等为不良反应发生。1个治疗疗程结束后停药至少4周以上空腹行¹³C-尿素呼气试验,结果阴性者判为 *H. pylori* 根除成功。对主要治疗疗效(*H. pylori* 根除率)进行意向性治疗分析(intention-to-treat, ITT)及符合方案分析(per-protocol, PP)。ITT分析:包括所有入组患者,将其中未能观察到全部治疗过程的病例资料,用最后一次观察数据作为实验最终结果,对疗效进行意向性分析。PP分析:观察成功完成临床试验患者,对其疗效进行统计分析,以符合方案数据分析作为统计结论。应用成本-效果分析法对2组方案进行经济效益评价。按照北京市药物标价计算各方案费用,成本效果比(C/E)=治疗疗程总费用/*H. pylori* 根除率。

1.3 统计学处理

采用SPSS 17.0统计软件对数据进行分析。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 *t* 检验。计数资料以例数(百分率)表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者慢性疾病及多重用药比较

2组患者在既往慢性疾病和多重用药方面比较,差异无统计学意义($P>0.05$;表1)。

表1 2组患者慢性疾病及多重用药比较

Table 1 Comparison of chronic disease and multiple drug use between two groups [n=60, n(%)]

Group	Hypertension	DM	CHD	ACI	Multiple drug use
Study	5(8.3)	4(6.7)	8(13.3)	4(6.7)	7(11.7)
Control	10(16.7)	7(11.7)	5(8.3)	4(6.7)	12(20.0)
P value	0.135	0.264	0.279	0.641	0.159

DM: diabetes mellitus; CHD: coronary heart disease; ACI: atherosclerotic cerebral infarction.

2.2 2组患者ITT及PP分析

研究组60例中,50例根除成功,4例根除失败,6例失访;对照组60例中,46例根除成功,5例根除失败,4例因严重不良反应终止治疗,失访5例。研究组和对照组ITT根除率分别为83.3%(50/60)和76.7%(46/60),差异无统计学意义($\chi^2 = 1.944$, $P = 0.378$);2组PP根除率分别为92.6%(50/54)和90.2%(46/51),差异无统计学意义($\chi^2 = 0.192$, $P = 0.463$)。

2.3 2组患者发生不良反应的比较

研究组患者发生不良反应7例(11.7%),其中2例纳差,2例恶心,2例口苦,1例腹胀;未有严重不良反应事件发生。对照组患者发生不良反应12例(20.0%),其中5例明显口苦,2例头晕,2例纳差,2例腹胀,1例失眠,但均在医生指导下坚持了治疗;4例(6.7%)发生严重不良反应事件(2例发生过敏性皮炎,2例出现严重呕吐)而终止治疗。2组患者不良反应($\chi^2 = 1.563$, $P = 0.159$)及严重不良反应($\chi^2 = 4.138$, $P = 0.059$)发生率比较差异无统计学意义。

2.4 成本-效果分析

治疗组与对照组一个疗程费用依次为345.71元和533.71元。按PP分析,治疗组和对照组患者的C/E分别为373.3(345.71/92.60%)和591.7(533.71/90.20%),差异有统计学意义($P < 0.05$);按ITT分析,治疗组和对照组患者的C/E分别为415.0(345.71/83.30%)和695.8(533.71/76.70%),差异亦有统计学意义($P < 0.05$)。

3 讨论

*H. pylori*感染为慢性感染性疾病,已被证实是胃炎、胃溃疡、肠型胃癌的重要致病因子,而根除*H. pylori*可起到预防和治疗作用^[4]。随着年龄的增长,*H. pylori*的感染率呈增高趋势^[5],加上老年人多合并缺血性心脑血管疾病,需长期服用非甾体抗炎

药物,而非甾体抗炎药和*H. pylori*均是消化性溃疡的致病因素,故而根除*H. pylori*可能会减少长期服用非甾体抗炎药患者的胃黏膜损伤^[6],因此根除*H. pylori*在老年患者中有较高的需求。铋剂四联疗法是推荐首选的治疗方案^[7],但对于多病共存的多重用药患者,铋剂四联疗法有增加药物不良反应的风险^[8]。

为有效治疗*H. pylori*,世界各地提出了多种根除治疗方法,如标准的三联疗法、标准序贯疗法、伴同疗法、混合疗法以及目前国际认可的含铋剂四联疗法等。其中标准序贯疗法作用机制为:前5d诱导期采用阿莫西林不仅其本身可以杀死*H. pylori*,而且可以减少细菌负荷量,且可通过破坏*H. pylori*的细胞壁而阻止克拉霉素流出通道的形成,从而增加第二阶段克拉霉素的敏感性。但随着甲硝唑耐药率的逐年增高^[9],标准序贯疗法的根除率出现下降,因此近年出现了改良序贯疗法的研究,如采用喹诺酮类代替甲硝唑等^[10]。有研究表明^[11,12],改良序贯疗法的根除率较高,与长疗程或含有两种及以上抗生素疗效相当,但目前我国改良序贯疗法尚缺乏大样本、随机双盲、多中心临床研究^[10],而且针对老年患者的研究亦较少。本研究拟采用改良序贯疗法,以甲磺酸左氧氟沙星替代甲硝唑根除*H. pylori*,结果表明,改良序贯疗法ITT分析和PP分析*H. pylori*根除率分别为83.3%和92.6%,而铋剂四联疗法ITT分析和PP分析*H. pylori*根除率分别为76.7%和90.2%,2组ITT分析和PP分析得到*H. pylori*根除率比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),表明在老年*H. pylori*感染患者中改良序贯疗法可取得和铋剂四联疗法相当的根除效果。

序贯疗法最常见的不良反应包括腹泻、腹痛,Zullo等^[13]研究表明,序贯疗法是安全的,且耐受性较好。本研究发现,采用改良序贯疗法治疗的患者有不良反应发生,但未有皮疹、剧烈呕吐等严重的不良反应发生,提示改良序贯疗法在老年患者中应用是相对安全的。而采用四联疗法的部分患者出现了过敏性皮炎,这些患者在服用抗生素前均进行了青霉素皮试(阴性),但在治疗过程中仍出现了过敏性皮炎,考虑与患者本身的异质性有关,也有可能药物不良反应随药物种类和数量增多而增加等因素有关^[14]。另一方面,根除*H. pylori*的理想方案为根除率高、药物安全性好,同时需要医疗成本低。本研究发现,无论按PP分析还是ITT分析,研究组的C/E均显著低于对照组,即每获得1%的*H. pylori*的根除率,研究组需花费的成本均较少,因此患者更易接受。

老年人作为特殊人群,临床医师在对其 *H. pylori* 的治疗上应严格掌握根除的适应证,并结合患者既往病史以及用药史,予以个体化治疗方案。但本研究仍存在不足之处:(1)入选老年患者相对较少;(2)在研究过程中针对不良反应的观察指标虽设计了血常规和肝肾功能的改变,但由于大部分患者自觉无明显不适,未按照研究方案的规定时间(治疗结束后第1~3天)来医院复查,导致缺失此项观察指标。尽管如此,改良序贯疗法在本研究中确实得到了和铋剂四联疗法相似的疗效,而不良反应较少,经济成本较低,因此,可作为老年患者 *H. pylori* 感染的一种根除方案选择,也期望在以后的临床中,能得到较好的验证。

【参考文献】

[1] 刘文忠. “幽门螺杆菌胃炎京都全球共识”解读[J]. 胃肠病学, 2015, 20(8): 449-455. DOI: 10.3969/j. issn. 1008-7125. 2015. 08. 001.
Liu WZ. Interpretation of Kyoto Global Consensus on *Helicobacter pylori* Gastritis[J]. Chin J Gastroenterol, 2015, 20(8): 449-455. DOI: 10.3969/j. issn. 1008-7125. 2015. 08. 001.

[2] Nagy P, Johansson S, Molloy-Bland M. Systematic review of time trends in the prevalence of *Helicobacter pylori* infection in China and the USA [J]. Gut Pathog, 2016, 8: 8. DOI: 10.1186/s13099-016-0091-7.

[3] 刘文忠, 谢勇, 陆红, 等. 第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告[J]. 中华消化杂志, 2017, 37(6): 364-378. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 0254-1432. 2017. 06. 002.
Liu WZ, Xie Y, Lu H, et al. Intertretation of the fifth Chinese national consensus report on management of *Helicobacter pylori* infection [J]. Chin J Dig, 2017, 37(6): 364-378. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 0254-1432. 2017. 06. 002.

[4] 姜萌, 冯义朝. 根除幽门螺杆菌感染方案的研究进展[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2015, 24(4): 480-483. DOI: 10.3969/j. issn. 1006-5709. 2015. 04. 037.
Jiang M, Feng YC. The research progress of the eradication of *Helicobacter pylori* infection in solution [J]. Chin J Gastroenterol Hepatol, 2015, 24(4): 480-483. DOI: 10.3969/j. issn. 1006-5709. 2015. 04. 037.

[5] Marguessa L, Areis M, Elvas L, et al. Prevalence of gastric precancerous conditions; a systematic review and meta-analysis[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2014, 26(4): 378-387. DOI: 10.1097/MEG. 0000000000000065.

[6] 张倩倩, 郑松柏. 老年“双抗”患者的胃黏膜损害及其保护策略[J]. 胃肠病学, 2018, 23(1): 3-7. DOI: 10.3969/j. issn. 1008-7125. 2018. 01. 002.
Zhang QQ, Zheng SB. Gastric mucosal damage induced by dual anti-platelet therapy and its prevention in elderly [J]. Chin J Gastroenterol, 2018, 23(1): 3-7. DOI: 10.3969/j. issn. 1008-7125. 2018. 01. 002.

[7] 中华医学会老年医学分会, 中华老年医学杂志编辑委员会. 老年人慢性胃炎中国专家共识[J]. 中华老年医学杂志, 2018, 37(5): 485-491. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 0254-9026. 2018. 05. 001.
Chinese Society of Geriatrics, Chinese Journal of Geriatrics Editorial Board. Chinese expert consensus on chronic gastritis in the elderly [J]. Chin J Geriatr, 2018, 37(5): 485-491. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 0254-9026. 2018. 05. 001.

[8] 李宝珠. 幽门螺杆菌根除疗法的有效性与耐受性比较: 系统评价与网状 Meta 分析[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2016.
Li BZ. Comparative effectiveness and tolerance of treatments for *Helicobacter pylori*: a systematic review and network Meta-analysis [D]. Hefei: Anhui Med Univ, 2016.

[9] 伍银桥, 李军, 李英男. 益生菌联合四联疗法治疗老年人幽门螺杆菌感染的临床观察 [J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2017, 16(6): 418-422. DOI: 10.11915/j. issn. 1671-5403. 2017. 06. 098.
Wu YQ, Li J, Li YN. Probiotics combined with quadruple therapy in treatment of *Helicobacter pylori* infection in the elderly: a clinical observation [J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2017, 16(6): 418-422. DOI: 10.11915/j. issn. 1671-5403. 2017. 06. 098.

[10] 张茹, 钱家鸣. 序贯疗法根除幽门螺杆菌[J]. 医学与哲学(临床策略论坛版), 2009, 30(9): 13-16.
Zhang R, Qian JM. Sequential therapy eradication of *Helicobacter pylori* [J]. Med Philos (Clin Decis Making Forum Ed), 2009, 30(9): 13-16.

[11] 张慧, 宋志强, 周丽雅. 序贯疗法根除幽门螺杆菌感染[J]. 国际消化病杂志, 2015, 35(1): 55-58. DOI: 10.3969/j. issn. 1673-534X. 2015. 01. 016.
Zhang H, Song ZQ, Zhou LY. Sequential therapy for eradication of *Helicobacter pylori* infection [J]. Int J Dig Dis, 2015, 35(1): 55-58. DOI: 10.3969/j. issn. 1673-534X. 2015. 01. 016.

[12] 张文渊, 刘锐锋, 李运景, 等. 序贯疗法和铋剂四联疗法治疗中国患者幽门螺杆菌感染的 Meta 分析[J]. 中国生化药物杂志, 2014, 34(9): 121-126.
Zhang WY, Liu RF, Li YJ, et al. Meta analysis: sequential therapy and bismuth containing quadruple therapy in treatment of Chinese patients with *Helicobacter pylori* infection [J]. Chin J Biochem Pharm, 2014, 34(9): 121-126.

[13] Zullo A, De Francesco V, Hassan C, et al. The sequential therapy regimen for *Helicobacter pylori* eradication: a pooled-data analysis [J]. Gut, 2007, 56: 1353-1357. DOI: 10.1136/gut. 2007. 125658.

[14] 朱峰, 罗声政, 郑萍, 等. 根除老年人消化性溃疡合并幽门螺杆菌感染的治疗策略[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2012, 11(5): 364-366. DOI: 10.3724/SP. J1264. 2012. 00092.
Zhu F, Luo SZ, Zheng P, et al. Strategies for eradication of *Helicobacter pylori* and peptic ulcer in elderly patients [J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2012, 11(5): 364-366. DOI: 10.3724/SP. J1264. 2012. 00092.