

DOI:10.3724/SP.J.1008.2008.00908

## 序贯疗法与标准三联疗法治疗幽门螺杆菌阳性功能性消化不良患者的疗效比较

马春曦<sup>1</sup>, 彭国林<sup>1</sup>, 赵勇凯<sup>1</sup>, 张晓云<sup>2</sup>, 詹丽英<sup>1</sup>

1. 解放军第184医院消化内科, 鹰潭 335000

2. 解放军第184医院实验诊断科, 鹰潭 335000

**[摘要]** 目的: 评价序贯疗法(sequential treatment regimen)与标准三联疗法对幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)阳性功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)患者根除Hp效果及症状改善情况。方法: Hp阳性的130例FD患者随机分为2组: S组给予奥美拉唑20 mg、阿莫西林1 000 mg口服5 d后再给予奥美拉唑20 mg、克拉霉素500 mg和替硝唑400 mg口服5 d, 均2次/d; T组给予奥美拉唑20 mg、克拉霉素500 mg和阿莫西林1 000 mg口服7 d, 均2次/d; 治疗后4周及随访1年后行快速尿素酶试验和<sup>14</sup>C-尿素呼气试验, 并对症状进行评分。结果: S组按意图治疗(ITT)Hp根除率为83.58%(56/67), 按试验方案(PP)分析为91.80%(56/61); T组根除率按ITT分析为65.08%(41/63), 按PP分析为69.49%(41/59), 均显著低于S组( $P < 0.05$ )。Hp根除组患者治疗前症状评分为 $4.88 \pm 1.76$ , 1年后为 $2.18 \pm 0.83$ , 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); Hp持续感染组患者治疗前症状评分为 $4.99 \pm 1.66$ , 随访1年后为 $3.89 \pm 1.56$ , 差异无统计学意义。结论: 序贯疗法对Hp阳性FD患者Hp根除效果明显好于标准三联疗法, Hp根除后消化不良症状可显著改善。

**[关键词]** 序贯疗法; 幽门螺杆菌; 功能性消化不良

**[中图分类号]** R 57      **[文献标志码]** A      **[文章编号]** 0258-879X(2008)08-0908-04

### Treatment outcomes of functional dyspepsia patients with *Helicobacter pylori* infection: a comparison between sequential treatment regimen and conventional triple therapy

MA Chun-xi<sup>1</sup>, PENG Guo-lin<sup>1</sup>, ZHAO Yong-kai<sup>1</sup>, ZHANG Xiao-yun<sup>2</sup>, ZHAN Li-ying<sup>1</sup>

1. Department of Gastroenterology, No. 184 Hospital of PLA, Yingtan 33500, China

2. Department of Laboratory Diagnosis, No. 184 Hospital of PLA, Yingtan 33500

**[ABSTRACT]** **Objective:** To compare the eradication rates of *H. pylori* infection between a new sequential treatment regimen and conventional triple therapy in functional dyspepsia patients, and to assess the symptom improvement of functional dyspepsia. **Methods:** One hundred and thirty functional dyspeptic patients with *H. pylori* infection were randomly divided into 2 groups. Patients in sequential treatment group received 10-day sequential therapy: omeprazole (40 mg daily) plus amoxicillin (1 g twice daily) for the first 5 days, followed by omeprazole (20 mg), clarithromycin (500 mg) and tinidazole (500 mg) twice daily for the another 5 days; patients in triple therapy group received standard 7-day treatment: omeprazole (20 mg), clarithromycin (500 mg) and amoxicillin (1 g) twice daily for 7 days. *H. pylori* statuses were assessed by rapid urease test and <sup>14</sup>C-urea breath test at base line level 4 weeks and one year after treatment, and symptom scores in various *H. pylori* statuses were evaluated. **Results:** The eradication rates of *H. pylori* in the sequential treatment group was 83.58%(56/67) by intention-to-treat(TTI) analysis and 91.80%(56/61) by per-protocol(PP) analysis, and the numbers in the triple therapy group were 65.08%(41/63) and 69.49%(41/59), respectively, which were significantly lower than those in the sequential treatment group ( $P < 0.05$ ). The symptom scores of patients with *H. pylori* eradicated after treatment were  $4.88 \pm 1.76$  before treatment and  $2.18 \pm 0.83$  one year after treatment ( $P < 0.05$ ); the scores of patients whose *H. pylori* was not eradicated after treatment was  $4.99 \pm 1.66$  before treatment and  $3.89 \pm 1.56$  one year later; there was no significant difference between the 2 numbers. **Conclusion:** Sequential treatment regimen has a better *H. pylori* eradication effect for functional dyspepsia patients positive of *H. pylori* than standard triple therapy; the symptom of dyspepsia can be greatly improved after *H. pylori* eradication.

**[KEY WORDS]** sequential treatment regimen; *Helicobacter pylori*; functional dyspepsia

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2008, 29(8): 908-911]

**[收稿日期]** 2008-01-05      **[接受日期]** 2008-06-20

**[作者简介]** 马春曦, 主任医师, E-mail: yulanping222@163.com

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是一组临床常见的消化系统症候群,包括中上腹不适或疼痛、呕吐、早饱、腹胀、返酸等,通过胃镜、上消化道钡餐、B超等检查排除相关的器质性疾病即可诊断,其病因和发病机制至今尚未明确。FD患者中幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)感染率因研究人群不同而有较大差异,约为35%~87%<sup>[1]</sup>。国内外学者对FD患者是否根除Hp仍有异议。中华医学会消化病学分会在2003年形成共识,支持对部分FD患者行根除治疗<sup>[2]</sup>, Talley等<sup>[3]</sup>认为根除Hp有利于改善FD患者的症状。但Broutet等<sup>[4]</sup>报道FD患者根除Hp效果较消化性溃疡(peptic ulcer disease, PUD)患者差,因此治疗FD应该采取更有效的根除Hp方案。国外多项研究<sup>[5-8]</sup>表明10 d序贯疗法(sequential therapy regimen)较标准三联疗法根除Hp更有效,而目前国内对序贯疗法治疗FD并Hp感染的研究较少。本研究旨在对照序贯疗法与标准三联疗法根除Hp效果,并且随访根除Hp后FD症状缓解情况,为后续临床应用奠定基础。

## 1 资料和方法

1.1 一般资料 从我院2004年3月至2005年12月病例中筛选130例符合条件的患者进入本次研究。采用随机方法(随机数字表)将130例患者分成两组:S组为序贯疗法组,共67例,其中男25例,女42例,平均年龄(35.6±3.4)岁,平均病程(18.5±4.2)个月;T组为1周标准三联治疗组,共63例,男22例,女41例,平均年龄(36.1±4.5)岁,平均病程(19.2±5.1)个月。两组患者的年龄、男女构成比及病程无统计学差异。

病例入选标准:(1)上腹胀痛、早饱、嗝气、返酸、恶心、呕吐等症状存在3个月以上;(2)内镜检查未发现溃疡、肿瘤、食管炎等器质性病变;(3)患者经胃镜检查、胃黏膜活检及<sup>14</sup>C-尿素呼气试验(<sup>14</sup>C-UBT)证实为Hp感染;(4)实验室、B超、X线等检查排除肝胆胰及肠道器质性疾病;(5)在入选前4周末接受过抗生素及抑酸剂治疗;(6)愿意接受治疗及复查。排除标准:(1)不符合上述入选标准者;(2)以往曾进行过Hp根治治疗;(3)有相关药物过敏史者;(4)符合肠易激综合征诊断标准者;(5)妊娠或哺乳期妇女;(6)伴有糖尿病、结缔组织病、神经肌肉疾病、精神疾病或患者不能清楚表达主观不适症状者;(7)伴有其他严重器质性疾病者。

1.2 治疗方法 S组给予奥美拉唑20 mg,阿莫西林1 g,连续口服5 d后再给予奥美拉唑20 mg,克拉

霉素500 mg和替硝唑400 mg口服5 d,均2次/d。T组给予奥美拉唑20 mg,克拉霉素500 mg和替硝唑400 mg口服7 d,均2次/d。治疗期间至再次复查前均不予其他药物。

1.3 胃镜检查 and Hp检测 所有患者治疗前作胃镜及<sup>14</sup>C-UBT检查。胃镜检查时取胃窦部黏膜作快速尿素酶试验(rapid urease test, RUT)。RUT和<sup>14</sup>C-UBT均为阳性者纳入本试验。治疗后4周复查RUT和<sup>14</sup>C-UBT,阴性者评判为Hp根除。随访1年后再次行RUT和<sup>14</sup>C-UBT。原阴性者RUT和<sup>14</sup>C-UBT任一项转为阳性即认为是Hp再现。

1.4 FD症状评估 本研究记录治疗前及随访1年后消化不良的症状。症状评分标准参照改良的Glasgow评分表,分别针对患者的消化不良症状(如疼痛、腹胀、呕吐、返酸等)发生的频率、严重程度,自行服药或服用处方药物的次数进行评定,总分为0~10分<sup>[9]</sup>。对每例患者比较其治疗前及随访1年后的总分,并加以统计。

1.5 安全性评估 观察治疗前后患者的体质量及基础生命体征,治疗前后进行血、尿、粪常规检查。记录患者治疗过程中的不良事件。

1.6 统计学处理 治疗后的根除率均采用按意图治疗和按试验方案分析表示,症状积分均用 $\bar{x}\pm s$ 表示,患者的症状评分以配对 $t$ 检验,率的比较用 $\chi^2$ 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。统计应用SPSS 11.0统计软件完成。

## 2 结果

2.1 Hp根除率 67例S组患者中有61例患者完成治疗及随访,根除率按意图治疗分析为83.58%(56/67),按试验方案分析为91.80%;63例T组患者中有59患者完成治疗及随访,根除率按意图治疗分析为65.08%(41/63),按试验方案分析为69.49%(41/59),均显著低于S组( $P<0.05$ )。

2.2 Hp再现率 1年后随访,所有FD患者复查RUT和<sup>14</sup>C-UBT,97例Hp根除者中4例RUT和<sup>14</sup>C-UBT均转为阳性(4/97),其中S组及T组各2例,23例Hp持续感染者<sup>14</sup>C-UBT仍阳性。

2.3 症状改善 按照治疗后4周的RUT和<sup>14</sup>C-UBT结果,将患者分为两组,即Hp根除组及Hp持续感染组。对每例治疗前和随访后的症状分别进行评分统计。在治疗完成1年后的随访时加以对比。大部分患者症状评分在1年后均有改善。在Hp根除组中,治疗前症状评分为4.88±1.76,1年后为2.18±0.83,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。而Hp

持续感染组中,治疗前症状评分为  $4.99 \pm 1.66$ ,随访1年后为  $3.89 \pm 1.56$ ,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

2.4 安全性分析结果 试验过程中,S组患者轻度腹泻4例,纳差5例,同时纳差、腹泻1例,味觉异常1例;T组患者轻度腹泻5例,纳差4例,纳差、腹泻2例,味觉异常1例,两组之间无统计学差异,治疗结束后均自行缓解。治疗前后的体质量、血常规、尿常规和粪常规无统计学差异。

### 3 讨论

理想的根除 Hp 方案应达到以下要求:根除率达90%以上,患者依从性好,不良反应作用轻。从中华医学会消化病学分会2003年共识发表以来,目前国内临床上最常用的根除 Hp 方案为质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)联合应用克拉霉素、阿莫西林或甲硝唑三联疗法,疗程多为7 d,但其 Hp 根除率仅为75%~85%<sup>[10]</sup>。考虑根除 Hp 方案应根据不同疾病调整,较早研究表明5~7 d短疗程对FD的 Hp 根除率显著低于PUD<sup>[11]</sup>,延长疗程根除率可显著增加<sup>[12]</sup>。在一项多中心研究中,共有458例患者入选,10 d疗程与7 d疗程相比,对FD的 Hp 根除率有显著增加,而PUD的根除率却无明显增加<sup>[13]</sup>。Zullo等<sup>[14]</sup>进行的多中心随机对照研究结果显示,所有 Hp 阳性FD患者中10 d序贯疗法根除率优于标准三联疗法。本研究结果显示10 d序贯疗法的根除率高达91.80%,而标准三联疗法只有69.49%。

序贯疗法根除 Hp 优于标准三联疗法的原因尚不清楚,可能原因之一是序贯疗法综合了各种根除方案的优点。早期研究表明短疗程(<7 d)联用PPI及阿莫西林的 Hp 根除率仅为50%,但即使不能根除 Hp 的患者其细菌量也明显减少<sup>[15-16]</sup>,在此基础上再应用三联疗法有助于 Hp 的根除。近年来克拉霉素及甲硝唑的耐药率较以前有明显升高,分别达11%~17%、17%~44%<sup>[17-20]</sup>。由于 Hp 很少对阿莫西林耐药,而且含阿莫西林的根除方案有利于防止 Hp 对克拉霉素耐药,序贯疗法第二阶段的克拉霉素和替硝唑可发挥更强的作用。部分研究报道三联疗法基础上加用铋剂 Hp 根除率可达90%~100%,但也有文献报道在PUD患者中,四联疗法 Hp 根除率只有60%~84%,且疗程延长到12~14 d时根除率也不能显著增加<sup>[21-23]</sup>,这可能由于四联疗法患者一次服药太多以及铋剂的不良反应而使患者依从性减低,因此序贯疗法应该优于四联疗法。

Hp 根除后的复发率从0~42%不等,但较高的复发往往是由于原发感染并没有真正根除,而是在治疗结束后未检测出而已。本研究结果显示 Hp 根除后的再现率极低,只有4例复发,表明中国人在成功根除 Hp 感染后的再感染率很低,与国内其他报道一致。

对 Hp 阳性的FD患者是否需要作根除 Hp 治疗目前仍存在争议。吴叔明等<sup>[24]</sup>报道对60例FD患者行 Hp 根除治疗并随访2年,发现 Hp 根除组其FD症状可在较长时间内得到改善;李尚勤等<sup>[25]</sup>将FD患者与健康志愿者进行对照,结果发现 Hp 感染率在FD为41.1%(106/258),健康志愿者为41.8%(97/232),无统计学差异,而且各不同症状组与对照组之间幽门螺杆菌感染率亦无明显不同。Talley等<sup>[3,26]</sup>最近对多项随机对照试验进行荟萃分析,结果证实 Hp 确实可导致FD。本研究结果显示大部分 Hp 根治后的FD患者随访1年后,症状均有不同程度缓解,而 Hp 持续感染的FD患者症状无显著缓解。另外,鉴于部分 Hp 阳性的FD患者之后可能发展成PUD或胃癌<sup>[1]</sup>,因此, Hp 阳性的FD患者需作根除 Hp 治疗。

有学者认为根除 Hp 方案可能导致肠道菌群失调,陈渝萍等<sup>[27]</sup>报道50例FD患者短程三联抗 Hp 治疗7 d后肠道微生态发生了明显的变化,出现不同程度的肠道菌群失调,60%以上患者治疗后出现纳差、腹泻的症状且FD症状改善不明显,其中1例治疗后出现大量白念珠菌生长,2例出现大量耐药金葡菌生长,1例出现肺炎克雷伯菌生长,呈多重耐药。但据我们的临床经验,7 d抗 Hp 治疗出现纳差、腹泻的比例(60%)过高,本研究结果显示在所有120例患者中只有21例出现纳差和(或)腹泻,2例出现味觉异常,由于奥美拉唑可能引起腹泻,因此FD患者菌群失调所致的腹泻比例应该更低,味觉异常、纳差可由克拉霉素或替硝唑引起,这些症状停药后均自行缓解,所以10 d序贯疗法及1周三联疗法根除 Hp 对于FD患者是安全的,这与Zullo等<sup>[14]</sup>研究结果结果相似。

总之,根据最近的国内外文献报道及本研究的结果在 Hp 阳性的FD患者中,根除 Hp 是必要的,由于1周三联疗法对FD患者的 Hp 根除率相对低,对FD患者应采用10 d序贯疗法根除 Hp,能长期有效地缓解消化不良症状,且无明显的不良反应,成功根除 Hp 后,对减少其他相关的医疗费用支出大有裨益。

## [参考文献]

- [1] 刘文忠. 幽门螺杆菌感染与功能性消化不良[J]. 临床消化病杂志, 2006, 18: 72-74.
- [2] 张万岱, 萧树东, 胡伏莲, 林三仁, 胡品津, 刘文忠, 等. 中华医学会消化病学分会. 幽门螺杆菌若干临床方面的共识意见(2003·安徽桐城)[J]. 中华内科杂志, 2004, 43: 316-317.
- [3] Talley N J, Vakil N B, Moayyedi P. American gastroenterological association technical review on the evaluation of dyspepsia[J]. Gastroenterology, 2005, 129: 1756-1780.
- [4] Broutet N, Tchamgoué S, Pereira E, Lamouliatte H, Salamon R, Mégraud F. Risk factors for failure of *Helicobacter pylori* therapy—results of an individual data analysis of 2 751 patients[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2003, 17: 99-109.
- [5] Francavilla R, Lionetti E, Castellaneta S P, Magist A M, Boscarelli G, Piscitelli D, et al. Improved efficacy of 10-Day sequential treatment for *Helicobacter pylori* eradication in children: a randomized trial[J]. Gastroenterology, 2005, 129: 1414-1419.
- [6] Zullo A, Gatta L, De Francesco V, Hassan C, Ricci C, Bernabucci V, et al. High rate of *Helicobacter pylori* eradication with sequential therapy in elderly patients with peptic ulcer: a prospective controlled study[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2005, 21: 1419-1424.
- [7] Scaccianoce G, Hassan C, Panarese A, Piglionica D, Morini S, Zullo A. *Helicobacter pylori* eradication with either 7-day or 10-day triple therapies, and with a 10-day sequential regimen[J]. Can J Gastroenterol, 2006, 20: 113-117.
- [8] De Francesco V, Margiotta M, Zullo A, Hassan C, Troiani L, Burattini O, et al. Clarithromycin-resistant genotypes and eradication of *Helicobacter pylori*[J]. Ann Intern Med, 2006, 144: 94-100.
- [9] el-Omar E M, Banerjee S, Wirz A, McColl K E. The Glasgow Dyspepsia Severity Score—a tool for the global measurement of dyspepsia[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 1996, 8: 967-971.
- [10] Gen E, Calvet X, Azagra R, Gisbert J P. Triple vs quadruple therapy for treating *Helicobacter pylori* infection: an updated meta-analysis[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2003, 18: 543-544.
- [11] Gisbert J P, Marcos S, Gisbert J L, Pajares J M. *Helicobacter pylori* eradication therapy is more effective in peptic ulcer than in non-ulcer dyspepsia[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2001, 13: 1303-1307.
- [12] Gisbert J P, Hermida C, Pajares J M. Are twelve days of omeprazole, amoxicillin and clarithromycin better than six days for treating *H. pylori* infection in peptic ulcer and in non-ulcer dyspepsia[J]? Hepatogastroenterology, 2001, 48: 1383-1388.
- [13] Calvet X, Ducons J, Bujanda L, Bory F, Montserrat A, Gisbert J P. Seven versus ten days of rabeprazole triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a multicenter randomized trial[J]. Am J Gastroenterol, 2005, 100: 1696-1701.
- [14] Zullo A, Vaira D, Vakil N, Hassan C, Gatta L, Ricci C, et al. High eradication rates of *Helicobacter pylori* with a new sequential treatment[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2003, 17: 719-726.
- [15] Moshkowitz M, Konikoff F M, Peled Y, Santo M, Hallak A, Bujanover Y, et al. High *Helicobacter pylori* numbers are associated with low eradication rate after triple therapy[J]. Gut, 1995, 36: 845-847.
- [16] Perri F, Clemente R, Festa V, Quitadamo M, Conoscitore P, Niro G, et al. Relationship between the results of pre-treatment urea breath test and efficacy of eradication of *Helicobacter pylori* infection[J]. Ital J Gastroenterol Hepatol, 1998, 30: 146-150.
- [17] Perri F, Villani M R, Festa V, Quitadamo M, Andriulli A. Predictors of failure of *Helicobacter pylori* eradication with the standard ‘Maastricht triple therapy’[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2001, 15: 1023-1029.
- [18] Savarino V, Zentilin P, Pivari M, Bisso G, Raffaella Mele M, Biliardi C, et al. The impact of antibiotic resistance on the efficacy of three 7-day regimens against *Helicobacter pylori* [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2000, 14: 893-900.
- [19] Romano M, Iovene M R, Montella F, Vitale L M, De Simone T, Del Vecchio Blanco C. Pretreatment antimicrobial-susceptibility testing in the eradication of *H. pylori* infection[J]. Am J Gastroenterol, 2000, 95: 3317-3318.
- [20] Toracchio S, Cellini L, Di Campli E, Cappello G, Malatesta M G, Ferri A, et al. Role of antimicrobial susceptibility testing on efficacy of triple therapy in *Helicobacter pylori* eradication[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2000, 14: 1639-1643.
- [21] Lahaie R, Farley A, Dallaire C, Archambault A, Fallone C A, Ponich T, et al. Bismuth-based quadruple therapy with bismuth subcitrate, metronidazole, tetracycline and omeprazole in the eradication of *Helicobacter pylori* [J]. Can J Gastroenterol, 2001, 15: 581-585.
- [22] Sotudehmanesh R, Malekzadeh R, Fazel A, Massarrat S, Ziad-Alizadeh B, Eshraghian M R. A randomized controlled comparison of three quadruple therapy regimens in a population with low *Helicobacter pylori* eradication rates[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2001, 16: 264-268.
- [23] Calvet X, Ducons J, Guardiola J, Tito L, Andreu V, Bory F, et al. One-week triple vs. quadruple therapy for *Helicobacter pylori* infection—a randomized trial[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2002, 16: 1261-1267.
- [24] 吴叔明, 高琴琰, 潘燕, 张德中, 萧树东, 王杏梅, 等. 根除幽门螺杆菌对功能性消化不良的影响[J]. 中华消化杂志, 2001, 21: 684-686.
- [25] 李尚勤, 孟丽秋. 功能性消化不良与幽门螺杆菌感染的相关性研究[J]. 医学综述, 2005, 11: 952-953.
- [26] Talley N J, Vakil N. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for the management of dyspepsia[J]. Am J Gastroenterol, 2005, 100: 2324-2337.
- [27] 陈渝萍, 梁玉环, 龚飞跃, 孙达春. 抗幽门螺杆菌治疗对功能性消化不良患者肠道微生态的影响[J]. 临床荟萃, 2003, 18: 430-432.