

# 新三联方案根除幽门螺杆菌的疗效观察

马春曦<sup>1</sup>, 彭国林<sup>1</sup>, 张晓云<sup>2</sup>

(1 解放军第184医院, 1. 消化内科; 2. 实验诊断科, 江西鹰潭 335000)

**[摘要]** **目的** 观察含左氧氟沙星新三联方案对标准三联疗法根除幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)失败患者进行补救治疗的根除效果。**方法** 将标准三联疗法根除Hp失败的50例患者随机分为2组: 治疗组给予奥美拉唑20 mg+左氧氟沙星200 mg+阿莫西林1 000 mg, 口服7 d, 均2次/d; 对照组给予胶体次枸橼酸铋钾200 mg+奥美拉唑20 mg+克拉霉素500 mg+阿莫西林1 000 mg, 口服7 d, 均2次/d; 治疗后4周行快速尿素酶试验和<sup>14</sup>C-尿素呼气试验, 观察其根除率。**结果** 50例患者中有45例完成治疗, 治疗组按意图治疗(ITT)分析幽门螺杆菌根除率为76.00%(19/25), 按试验方案(PP)为82.61%(19/23), 对照组根除率按ITT为60.00%(15/25), 按PP为68.18%(15/22), 均显著低于治疗组( $P<0.05$ )。**结论** 对Hp根除治疗失败的患者, 新三联方案较四联疗法能获得较高的根除率, 且副反应较小。

**[关键词]** 新三联方案; 左氧氟沙星; 幽门螺杆菌; 补救治疗

中图分类号: R573 文献标识码: A 文章编号: 1672-271X(2008)03-0192-03

## Effect of levofloxacin, amoxicillin and omeprazole triad system as rescue therapy for *Helicobacter pylori* infection

MA Chun-xi<sup>1</sup>, PENG Guo-lin<sup>1</sup>, ZHANG Xiao-yun<sup>2</sup> (1. Department of Gastroenterology, 2. Department of Laboratory Diagnosis, the 184th Hospital of PLA, Yingtan 335000, Jiangxi, China)

**[Abstract]** **Objective** To evaluate the effect of rescue therapy for eradicating *Helicobacter pylori* (Hp) with levofloxacin amoxicillin and omeprazole triad system. **Methods** Fifty patients with *Helicobacter pylori* infection were randomized divided treatment group and control group, 25 patients of treatment group treated with omeprazole 20 mg, levofloxacin 200 mg, amoxicillin 1 000 mg, and 25 patients of control group treated with colloidal bismuth subcitrate 200 mg, omeprazole 20 mg, amoxicillin 1 000 mg, clarithromycin 500 mg bid for 7 days. The <sup>14</sup>C-urea breath test (UBT) was performed to evaluate the success of Hp eradication, at least four weeks after completion of therapy. **Results** By intention-to-treat (ITT) analysis and per-protocol (PP) analysis, the rates of eradication of *H. pylori* of treatment group were 76.00%(19/25) and 82.61%(19/23) respectively. The rates of eradication of control group were 60.00%(15/25) and 68.18%(15/22) respectively, which were lower significantly than that of treatment groups ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Levofloxacin, amoxicillin and omeprazole triad system as rescue therapy has a satisfactory eradicating rate for previous treatment failure of *H. pylori* infection.

**[Key words]** New triad system; Levofloxacin; *Helicobacter pylori*; Rescue therapy

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)是慢性活动性胃炎的病原菌, 是消化性溃疡的重要致病因子, 也是胃癌发生的一个危险因素。尽管在临床上已有很多有效的Hp根除方案, 但仍有10%~30%的患者采用推荐的根除方案治疗后, Hp仍未转阴, 其原因

主要与菌株对抗生素耐药相关<sup>[1]</sup>。因此有必要进行再根除治疗即补救治疗(rescue therapy), 我们应用含左氧氟沙星新三联方案治疗“标准三联”治疗根除Hp失败的病例, 取得较好疗效, 报告如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 从我院2005年3月至2006年12月病例中筛选, 50例患者进入本次试验, 采用随机方

**作者简介:** 马春曦(1965-), 男, 河南南阳人, 本科学历, 主任医师, 从事消化内科工作。

法(随机数字表)将50例患者分成两组:治疗组为含左氧氟沙星三联治疗组,共25例,其中男17例,女8例,平均年龄37.2岁;对照组为含铋剂四联治疗组,共25例,男15例,女10例,平均年龄36.4岁。两组资料的年龄、男女构成比无显著差异。

病例入选标准:①经过标准三联治疗<sup>[2]</sup>根除Hp的患者;②患者胃窦部粘膜快速尿素酶试验(rapid urease test, RUT)及<sup>14</sup>C-尿素呼气试验(<sup>14</sup>C-UBT)证实为Hp感染;③内镜检查未发现溃疡、肿瘤、食管炎等器质性病变;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4w未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有相关药物过敏史者;③妊娠或哺乳期妇女;④伴有糖尿病、结缔组织病、神经肌肉疾病、精神疾病或不能清楚表达主观不适症状者;⑤伴有其他严重器质性疾病者。

**1.2 治疗方法** 治疗组给予奥美拉唑20 mg+左氧氟沙星200 mg+阿莫西林1000 mg;对照组给予胶体次枸橼酸铋钾200 mg+奥美拉唑20 mg+克拉霉素500 mg+阿莫西林1000 mg,均每日服2次,疗程7天;治疗期间至再次复查前均不予其他药物。

**1.3 胃镜检查及Hp检测** 所有患者治疗前均行RUT及<sup>14</sup>C-UBT检查,治疗后4周复查RUT和<sup>14</sup>C-UBT,阴性者评判为Hp根除。

**1.4 安全性评估** 观察治疗前后患者的体重及基础生命体征,治疗前后进行血、尿、粪常规及肝肾功能等项检查。记录患者治疗过程中的不良事件。

**1.5 统计学处理** 治疗后的根除率均采用按意图治疗(intention-to-treat, ITT)和按试验方案(per-protocol, PP)分析表示,率的比较用 $\chi^2$ 检验, $P<0.05$ 有统计学意义。用SPSS11.0统计软件完成。

## 2 结果

**2.1 两组患者Hp根除率比较** 50例患者中有45例完成治疗及复查,治疗组25例患者中有23例完成治疗及复查,Hp根除率按意图治疗(ITT)分析为76.00%(19/25),按试验方案(PP)分析为82.61%(19/23);对照组25例患者有22例完成治疗和复查,Hp根除率按意图治疗(ITT)分析为60.00%(15/25),按试验方案(PP)分析为68.18%(15/22),均显著低于治疗组( $P<0.05$ )。

**2.2 新三联方案的安全性分析** 试验过程中,治疗组患者轻度腹泻2例,纳差3例,同时纳差、腹泻1

例,味觉异常1例,对照组患者轻度腹泻3例,纳差2例,纳差、腹泻1例,两组之间无显著差异,治疗结束后均自行缓解。治疗前后的血常规、尿常规和粪常规的差异均无显著性。

## 3 讨论

随着对Hp相关性疾病的认识的不断深化,在临床上应用各种治疗方案试图根除Hp。中华医学会消化病学分会2003年共识推荐根除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天<sup>[2]</sup>。但随着时间的推延,此方案根除Hp的效果逐渐降低。治疗失败的原因很多,包括患者的依从性、Hp菌株、治疗方案的不同等,其中Hp对抗生素的耐药是造成治疗失败的主要因素,Hp对甲硝唑的耐药率已达30%~70%,含甲硝唑的三联疗法对耐甲硝唑的菌株的根除率比敏感菌株平均低30%,引起甲硝唑耐药的主要原因为对氧不敏感的还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)硝基还原酶(RdxA)的编码基因(rdxA)突变失活,烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADP)黄素氧化还原酶(FdrA)的编码基因(fdrA)突变和铁氧化蛋白类似物(FrxB)的编码基因(fdxB)突变可增加其耐药性<sup>[3]</sup>。Hp对克拉霉素的耐药率也呈上升趋势,上海地区克拉霉素从1997年到2000年耐药率从5%上升到19%<sup>[4]</sup>,与菌株23S核糖体RNA(rRNA)基因V区A2143G、A2144G、A2143C突变有关,由于克拉霉素抗Hp作用较大,故对其耐药的菌株根除率仅为25%~50%<sup>[5]</sup>。因此对必需根除Hp的患者(如消化性溃疡等),在再次治疗时应选用其他新方案,避免再用克拉霉素等药物,是根除治疗失败后补救治疗的有效策略。

新三联方案中包含左氧氟沙星,此药是通过作用于DNA螺旋酶抑制剂影响DNA螺旋酶A亚单位阻断DNA的复制,从而达到快速杀菌的作用,疗效是克拉霉素的两倍。据邹军等<sup>[6]</sup>报道,体外实验对Hp杀菌活性左氧氟沙星强于克拉霉素,耐药率与阿莫西林接近,明显低于克拉霉素。现已有多项研究表明左氧氟沙星可安全、有效地初次和补救治疗幽门螺杆菌。其中左氧氟沙星联合奥美拉唑、阿莫西林或替硝唑初次根除率逾90%<sup>[7-8]</sup>。联合奥美拉唑、阿莫西林补救根除率为63%~69.7%<sup>[9-10]</sup>。阿莫西林尽管应用广泛,但幽门螺杆菌对该药的耐药仍少见,故左氧氟沙星和阿莫西林可作为补救方案中的抗生

素。

目前临床上大多数应用铋剂、奥美拉唑联合应用两种抗生素作为抗Hp补救方案,本研究应用含左氧氟沙星的新三联方案治疗Hp根除失败的患者,取得了更好的疗效,疗效高于其他报道,可能与本地区较少使用左氧氟沙星根除Hp有关,而且不良反应发生少、程度轻,病人均能耐受,因此,奥美拉唑+阿莫西林+左氧氟沙星作为Hp的二线补救治疗是比较理想的方案,值得临床推荐。

## 参考文献

- [1] O'Morain C, Montague S. Challenges to therapy in the future [J]. *Helicobacter*, 2000, 5(11):23-31.
- [2] 中华医学会消化病分会. 幽门螺杆菌共识意见(2003·安徽桐城)[J]. *中华消化杂志*, 2004, 24(2):126-127.
- [3] Kim JJ, Reddy R, Lee M, et al. Analysis of metronidazole, clarithromycin and tetracycline resistance of *Helicobacter pylori* isolates from Korea [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2001, 47(4):459-461.
- [4] 刘文忠,施尧,戈之铮. 幽门螺杆菌研究进展[M]. 上海:上海科学技术文献出版社, 2001:10, 220.

- [5] Tankovic J, Lamarque D, Lascols C, et al. Impact of *Helicobacter pylori* resistance to clarithromycin on the efficacy of the omeprazole-amoxi cillin-clarithromycin therapy [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2001, 15:707-713.
- [6] 邹军,李欣欣,杨昭徐. 左氧氟沙星对幽门螺杆菌体外抗菌活性的评价[J]. *中国抗生素杂志*, 2003, 5(28):292.
- [7] Cammarota G, Cianci R, Cannizzaro O, et al. Efficacy of two one-week rabeprazole/levofloxacin-based triple therapies for *Helicobacter pylori* infection [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2000, 14(10):1339-1343.
- [8] Di Caw S, Assunta Zocco M, Cremonini F, et al. Levofloxacin based regimen for the eradication of *Helicobacter pylori* [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2002, 14(12):1309-1312.
- [9] Pemi F, Festa V, Meda A, et al. Randomized study of different 'second-line' therapies for *Helicobacter pylori* infection after failure of the standard 'Maastricht triple therapy' [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003, 18(8):815-820.
- [10] Watanabe Y, Aoyama N, Shirasaka D, et al. Levofloxacin based triple therapy as a second-line treatment after failure of *Helicobacter pylori* eradication with standard triple therapy [J]. *Dig Liver Dis*, 2003, 35(10):711-715.

(收稿日期:2008-02-18)

(本文编辑:潘雪飞; 英文编辑:王学文)

(上接第185页)者,尽量采用腹腔镜下输卵管保守性手术,以保护其良好的生殖状态,术后应鼓励患者尽早计划妊娠<sup>[6]</sup>。

3.2.2 选择正确的术式是防治重复异位妊娠的有效措施 对不要求保留生育能力者,应进行根治性手术。按正规方式行全输卵管切除术,将整条输卵管切除达邻近宫角,缝扎牢固防止发生管瘘,并结扎对侧输卵管。对有生育要求的采取保守性治疗。① 异位妊娠甲氨喋呤保守性治疗的适应证要严格掌握,用药后密切观察,一旦有输卵管破裂征象应立即手术,术后积极抗感染治疗。② 保守性手术尽可能采用显微外科技术以提高术后的妊娠率。手术应根据对侧输卵管的状况及手术者的熟练程度决定手术方式,术中注意保持患侧输卵管的解剖完整性和通畅性,检查对侧输卵管若有炎症应酌情处理,盆腔有粘连的要进行松解,伞端闭锁的要造口,术者尽量操作轻柔,减少组织损伤,充分分离粘连带,彻底清洗盆腔,术后在盆腔内注射防粘剂,减少术后组织粘连,以改善输卵管功能<sup>[7]</sup>。

3.2.3 异位妊娠的术后处理是防治重复异位妊娠的重要环节 本组术后输卵管通畅检查率仅6.7%。异位妊娠在治疗期间患者应采取有效避孕措施,临床医师应详细交待指导。保守治疗后应监测输卵管

通畅情况,我们认为手术后第3天就应进行通水,不通畅者要多次通液使之通畅,并积极治疗盆腔炎症。输卵管通畅检查是对异位妊娠保守治疗的疗效观察,也是预防重复异位妊娠一种有效方法。

## 参考文献

- [1] 蔡坚,黄顺英. 重复异位妊娠的危险因素探讨[J]. *中山医科大学学报*, 2002, 23(4):303-305.
- [2] 张群芳,吴元赓. 重复异位妊娠的临床分析[J]. *医学研究生学报*, 2005, 18(5): 429-431.
- [3] 康健中. 重复异位妊娠83例临床分析[J]. *上海医学*, 2000, 23(10): 612-613.
- [4] 王海英,姚书忠,闻安民. 输卵管妊娠保守性手术后重复异位妊娠发生的多因素分析[J]. *中山大学学报(医学科学版)*, 2007, 28(2):218-221.
- [5] Bangsgaard N, Lund CO, Ottesen B, et al. Improved fertility following conservative surgical treatment of ectopic pregnancy [J]. *Br J Obstet Gynecol*, 2003, 110(8):765-770.
- [6] 王海英,闻安民,姚书忠,等. 输卵管妊娠手术治疗后再次妊娠的时间探讨[J]. *南方医科大学学报*, 2007, 27(1):104-106.
- [7] 徐涛,王秀梅,秦秀朵,等. 重复性异位妊娠病因分析及治疗体会[J]. *西南军医*, 2006, 8(3):49-50.

(收稿日期:2008-02-13;修回日期:2008-04-08)

(本文编辑:黄攸生; 英文编辑:王学文)