

以左氧氟沙星为基础的三联疗法根除幽门螺杆菌的疗效分析

王健生¹ 李长锋^{2△} 金景鹏² 徐惠明¹ 陈小芳¹ 薛俊明¹

(1 江苏吴江市第二人民医院 消化内科 江苏 吴江 215221; 2 吉林大学中日联谊医院 内镜中心 吉林 长春 130033)

摘要 目的: 本研究的目的是评估以左氧氟沙星为基础的三联疗法根除幽门螺杆菌的疗效分析。方法: 112 例通过快速尿素酶试验和 13C- 尿素呼气试验证实感染了幽门螺杆菌的非溃疡性消化不良的患者入组本实验, 患者被随机分为 7d 组 (54 例) 和 14d 组 (58 例), 接受包括雷贝拉唑 (10 mg b.i.d.) 加左氧氟沙星 (500 mg q.d.) 和阿莫西林 (1000 mg b.i.d.) 的治疗, 并进行 6 周的随访, 治疗结束至少 4 周后通过 13C- 尿素呼气试验确定根除率。结果: 幽门螺杆菌总的根除率为 83.9% (ITT) 和 88.7% (PP)。7d 组 51 名患者完成了治疗, 其根除率为 75.9% (ITT)、80.4% (PP), 而 14d 组的根除率达到 91.4% (ITT)、96.4% (PP), $P<0.05$ 。结论: 包含雷贝拉唑、左氧氟沙星和阿莫西林的三联疗法对于根除幽门螺杆菌是有效的, 但相同方案的 14d 疗法疗效明显优于 7d 疗法。

关键词: 左氧氟沙星; 幽门螺杆菌; 三联疗法; 根除率

中图分类号: R573 文献标识码: A 文章编号: 1673-6273 (2011) 21-4168-03

Efficacy of levofloxacin-based triple therapy to eradicate helicobacter pylori infection

WANG Jian-sheng¹, LI Chang-feng^{2△}, JIN Jing-peng², XU Hui-ming¹, CHEN Xiao-fang¹

(1 The Second People's Hospital of Wujiang City, Jiangsu Province 215221, China;
2 China-Japan Union Hospital of Jilin University, Changchun 130033, China)

ABSTRACT Objective: To evaluate the efficacy of levofloxacin-based triple therapy to eradicate helicobacter pylori infection. **Methods:** One hundred and twelve non-ulcer dyspeptic patients infected with Helicobacter pylori as diagnosed by both a rapid urease test and 13C-urea breath test were included in this study. Patients were randomized to receive either 7- d Group (54 patients) or 14-d Group (58 patients) therapy with rabeprazole (10 mg b.i.d.), plus levofloxacin (500 mg q.d and amoxicillin (1000 mg b.i.d.) and they were followed for six weeks. Eradication was assessed by 13C-urea breath test four weeks after completing the treatment protocols. **Results:** The H. pylori eradication was 83.9% and 88.7% by intention to treat (IIT) and per protocol analysis (PP) analyses, respectively. In 7-d Group, 51 patients completed the treatment and the eradication rate was 75.9% (ITT), 80.4% (PP). In 14-d group, 55 patients completed the treatment and the eradication rate was 91.4% (ITT), 96.4% (PP), ($P<0.05$ vs 7-d group). **Conclusions:** Triple therapy with rabeprazole, levofloxacin and amoxicillin was effective for Helicobacter pylori eradication, but 14-day therapy with the same protocol was more effective.

Key words: Levofloxacin; Helicobacter pylori; Tripletherapy; Eradication

Chinese Library Classification(CLC): R573 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2011)21-4168-03

幽门螺杆菌感染是引起胃炎和胃十二指肠溃疡性疾病的主要病因, 并且与胃黏膜相关淋巴组织(MALT)淋巴瘤和胃癌等的发生密切相关。以质子泵抑制剂为基础的三联疗法被广泛的应用于 Hp 的根除, Maastricht-Ⅲ 幽门螺杆菌处理共识报告 (2005 年)^[1] 以及我国第三次 (2007 年, 庐山) 幽门螺杆菌处理共识报告^[2] 提出 7d 标准三联疗法仍为一线用药, 而对于耐药严重的地区可以延长到 14d, 本研究比较了包括雷贝拉唑、左氧氟沙星和阿莫西林的 7d 和 14d 三联疗法作为一线治疗方案的疗效分析。

1 资料与方法

作者简介: 王健生 (1975-), 男, 主治医师, 硕士研究生, 主要研究方向: 幽门螺杆菌的诊治
△通讯作者: 李长锋, 电话: 13578708660,
E-mail: changfengli1975@sina.com
(收稿日期: 2011-06-07 接受日期: 2011-06-30)

1.1 病例选择

2009 年 9 月至 2010 年 5 月在我院内镜中心就诊的患者, 经胃镜检查及快速尿素酶试验和 13C- 尿素呼气试验证实感染了幽门螺杆菌的非溃疡性消化不良的患者 112 例, 其中男 68 例, 女 44 例, 年龄 18~75 岁, 平均 (45.62) 岁。

向患者讲解根除幽门螺杆菌的重要性、治疗依从性对疗效的影响以及根除治疗可能发生的不良反应等, 并签署知情同意书。排除标准: (1) 纳入前一个月内服用过抗生素、抑酸剂、肾上腺皮质类固醇、非甾体抗炎药或抗凝药物; (2) 以往曾进行过 HP 根治治疗, 胃大部切除病史; (3) 急性上消化道出血、癌症、妊娠、对有相关药物过敏史者; (4) 妊娠或哺乳期妇女; (5) 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; (6) 合并有严重心、肝、肺、肾疾病等均不予入选。

1.2 诊断方法及分组

全部患者经检查幽门螺杆菌感染为阳性, 其检查方法为分

别从胃窦、胃体取胃黏膜活组织作快速尿素酶试验(试剂盒由福建三强生物有限公司提供),并做 13C- 尿素呼气试验(试剂盒由深圳市中核海得威生物公司提供),两者皆阳性确定阳性。以上患者随机分成 7d 组 54 例 14d 组 58 例。7d 组男 30 例,女 24 例,14d 组男 35 例,女 23 例。两组在性别、年龄、以及烟酒等嗜好上都有可比性。

1.3 治疗方法

两组患者均采用雷贝拉唑、左氧氟沙星和阿莫西林方案,分为 7d 组和 14d 组两组。

1.4 结果判定

停药至少 4 周后再行 13C- 尿素呼气试验检查, 阴性者视为根除。

1.5 统计学方法

Hp 根除率按意愿治疗 (intention to treat, IIT) 分析和按方案(per protocol analysis, PP) 分析进行评估,数据采用卡方检验比较, 统计分析采用 SPSS17.0 统计软件, P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Hp 根除率比较

在 112 例患者中, 7d 组 54 例患者失访 3 例,14d 组 58 例患者失访 3 例,两组共 106 例患者完成治疗和回访。7d 组根除率(75.9%ITI,80.4%PP)与 14d 组根除率(91.4%ITI,96.4% PP)比较,差异有统计学意义(P=0.01),见表 1。

表 1 Hp 根除率比较

Table1 The comparison of the H. pylori eradication

Method	Group	Case	H. pylori eradication
ITT	7 d	54	41(75.9%)
	14 d	58	53(91.4%)
PP	7 d	51	41(80.4%)
	14 d	55	53(96.4%)

PS: 14d group compared with 7d group, P<0.05

2.2 两组副反应发生率

两组副反应发生率分别为 8 / 51(15.7%)和 9 / 55(16.3%),

两组副反应发生率基本相同,差异无明显不同(P>0.05),见表 2。不良反应在完成治疗后 5 天内完全消失。

表 2 副反应发生率比较

Table 2 The comparison of the incidence rate of the side effects

Side reaction	Diarrhea (case)	Nausea and vomiting (case)	Headache rash (case)	Total (case)	Incidence rate (%)
7 d	1	4	3	8/51	15.7
14 d	2	5	2	9/55	16.3

PS : 14d group compared with 7d group, P>0.05

3 讨论

对克拉霉素和硝基咪唑类抗生素耐药是导致根除幽门螺杆菌失败的主要原因^[3,4],在我国其耐药率为^[5]: 甲硝唑 50% ~ 100%(平均 75.6%),克拉霉素 0~ 40%(平均 27.6%),Hp 抗生素的耐药率地区差异很大,尤其是甲硝唑,上海和湖北 Hp 对甲硝唑的耐药率高达 100%,山东地区则为 50%,表明在我国幽门螺杆菌对甲硝唑和克拉霉素皆有较高的耐药性。为此在我国第三次(2007 年,庐山)幽门螺杆菌处理共识报告^[1]提出将耐药性较少的呋喃唑酮、左氧氟沙星和四环素亦作为一线推荐药物,本研究采用以左氧氟沙星为基础的标准三联疗法作为一线治疗方案,并对 7d 组和 14d 组进行疗效对比。

在我们的研究中,我们发现接受包括左氧氟沙星、雷贝拉唑和阿莫西林的三联疗法的幽门螺杆菌总根除率为 83.9%(ITT) 和 88.7%(PP),疗效是可以接受的。喹诺酮类抗生素在体外对幽门螺杆菌有抗菌活性^[6],并且既往的体外实验表明,喹诺

酮类抗生素和质子泵抑制剂在抗幽门螺杆菌方面有很好的协同作用^[7]。另有研究显示左氧氟沙星可以作为目前耐药率很高的硝基咪唑类和大环内酯类药物的替代药物^[8]。左氧氟沙星是氟喹诺酮类药物的一种,对革兰氏阳性菌、革兰氏阴性菌以及幽门螺杆菌都有很好的抗菌活性。对于呼吸道、泌尿道、皮肤和软组织感染有显著地疗效。近几年,一些研究评估了包含左氧氟沙星的三联疗法在根除幽门螺杆菌方面的疗效。最近的 meta 分析显示应用 PPI-LA 方案,特别是 10 d 方案,作为根除幽门螺杆菌的二线治疗更有效并且相对于四联疗法有更好耐受性^[9]。而同时另一项关于比较左氧氟沙星为基础的三联疗法和以铋剂为基础的四联疗法 meta 分析表明,10d 疗程的左氧氟沙星的三联疗法比铋剂为基础的四联 7d 疗法更有效, 有更高的根除率和较低的不良反应发生^[10],在我们的研究中,7d 组有两位病人被迫中止治疗,一位由于恶心呕吐,另一位为皮疹,14d 组一位因为腹泻而中止治疗, 在停药 5 天后症状消失,其不良反应都是一过性的。

虽然左氧氟沙星在副作用方面是可以被大家接受的,但其耐药性也是一个主要问题。对喹诺酮类抗生素的抵抗是很容易后天获得的,并且其广泛应用也增加了其抵抗率^[11-13],对左氧氟沙星的普遍耐药已经在世界范围内增加,这也降低了包括左氧氟沙星在内的根除幽门螺杆菌方案的疗效^[14],我国最近研究发现, *H. pylori* 对左氧氟沙星的耐药率北京 29.1%; 上海 3.8%; 西安 21.7% (13/60)^[15]。但通过增加疗程可以提高其疗效,这一点在我国第三次(2007年,庐山)幽门螺杆菌处理共识报告中^[1]将 14d 疗程作为标准三联疗法的上限中体现出来,本研究结果与其一致。

早在 1997 年第一次 Maastricht 共识报告中,就将疗效按意愿分析法大于 80%作为临床实践的标准^[6],还是有些学者提出更高的标准,即根除率 ≥ 90 (良好)或 $\geq 95\%$ (优秀)^[17]。本研究中,7d 的根除率为 75.9%(ITT)、80.4%(PP),低于目前大家所接受的标准,而 14d 的根除率达到 91.4%(ITT)、96.4%(PP),达到了良好的水平,两者比较 $P < 0.05$,有统计学意义,表明包含雷贝拉唑、左氧氟沙星和阿莫西林的三联疗法对于根除幽门螺杆菌是有效的,14d 疗法有更好的疗效。

参考文献(References)

- [1] 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, 56:772-781
- [2] 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组.第三次全国幽门螺杆菌感染若干问题共识报告[J].中华内科杂志,2008,47:346-349
Chinese medical association of digestive diseases helicobacter study group. a number of issues report of *Helicobacter pylori* infection in the third national consensus [J]. Chinese journal of internal medicine, 2008,47:346-349
- [3] Megraud F, Lamouliatte H; Review article: the treatment of refractory *Helicobacter pylori* infection [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2003, 17 (11):1333-1343
- [4] Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, Hunt R, Rokkas T, Vakil N, Kuipers EJ; Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report[J]. Gut, 2007, 56(6):772-781
- [5] 成虹,胡伏莲,谢勇等./中华医学会消化病分会幽门螺杆菌学组/全国幽门螺杆菌科研协作组.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): 525-553
Hong Cheng, Lianhufu, Yongxie, et al. Chinese medical association of digestive diseases helicobacter study group/ National helicobacter resercharching institution . Chinese helicobacter pylori drug resistance and resistance to treatment effects- A national multicenter clinical study[J]. Chinese journal of gastroenterology,2007,12(9):525-553
- [6] Sá nchez JE, Sá enz NG, Rincó n MR, et al. Susceptibility of *Helicobacter pylori* to mupirocin, oxazolidinones, quinupristin/ dalfo-pristin and new quinolones. J Antimicrob Chemother, 2000, 46: 283-285
- [7] Tanaka M, Isogai E, Isogai H, et al. Synergic effect of quinolone antibacterial agents and proton pump inhibitors on *Helicobacter pylori*. J Antimicrob Chemother 2002; 49: 1039-1040
- [8] 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: 1339-1343
- [9] Gisbert JP, De la Morena F. Systematic review and meta-analysis: levofloxacin-based rescue regimens after *Helicobacter pylori* treatment failure[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2006, 23: 35-44
- [10] Saad RJ, Schoenfeld P, Kim HM, Chey WD. Levofloxacinbased triple therapy versus bismuth-based quadruple therapy for persistent *Helicobacter pylori* infection: a metaanalysis [J]. Am J Gastroenterol, 2006,101: 488-496
- [11] Marzio L, Coraggio D, Capodicasa S, et al. Role of the preliminary susceptibility testing for initial and after failed therapy of *Helicobacter pylori* infection with levofloxacin, amoxicillin, and esomeprazole. *Helicobacter* 2006; 11: 237-242
- [12] Carothers JJ, Bruce MG, Hennessy TW, et al. The relationship between previous fluoroquinolone use and levofloxacin resistance in *Helicobacter pylori* infection. Clin Infect Dis 2007; 44: e5-8
- [13] Cattoir V, Nectoux J, Lascols C, et al. Update on fluoroquinolone resistance in *Helicobacter pylori*: new mutations leading to resistance and first description of a gyrA polymorphism associated with hyper-susceptibility. Int J Antimicrob Agents 2007; 29: 389-96
- [14] De Francesco V, Giorgio F, Hassan C, Manes G, Vannella L, Panella C, Ierardi E, Zullo A. Worldwide *H. pylori* antibiotic resistance: a systematic review[J]. J Gastrointestin Liver Dis,2010,19(4):409-414
- [15] 胡伏莲. 中国幽门螺杆菌耐药研究现状 [J]. 胃肠病学和肝病学杂志,2008,17: 517-518
Lianhufu. Detection of the drug resistant of *Helicobacter Pylori* of China [J]. Chinese journal of gastroenterology and hepatology , 2008,17:517-518
- [16] Malfertheiner P, Mé graud P, O'Morain C, Bell D, Bianchi Porro G, Deltenre M, et al. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht Consensus Report. The European *Helicobacter pylori* Study Group (EHPSG). Eur J Gastroenterol Hepatol 1997; 9: 1-2
- [17] Graham DY,Shiotani A. New concepts of resistance in the treatment of *Helicobacter pylori* infection[J]. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol, 2008,5:321-331