

# 十天序贯疗法与标准三联疗法治疗幽门螺杆菌感染的疗效及对患者昼夜胃内 pH 的影响

钟文洲<sup>1</sup>, 林松挺<sup>1</sup>, 李春芸<sup>2</sup>

1. 中南大学湘雅医学院附属海口医院消化内科, 海南海口 570208;

2. 中南大学湘雅医学院附属海口医院检验科, 海南海口 570208

**摘要:** **目的** 探讨在幽门螺杆菌(Hp)感染治疗中 10 d 序贯疗法与标准三联疗法的疗效及其对患者昼夜胃内 pH 的影响。**方法** 选择 2016 年 5 月至 2018 年 2 月中南大学湘雅医学院附属海口医院收治的 128 例 Hp 相关性胃溃疡患者为研究对象,根据治疗方法的不同分为观察组与对照组各 64 例。对照组给予标准三联疗法(埃索美拉唑 + 阿莫西林克拉维酸钾 + 克拉霉素)连续治疗 10 d;观察组给予 10 d 序贯疗法(前 5 天埃索美拉唑 + 阿莫西林克拉维酸钾,后 5 天埃索美拉唑 + 克拉霉素 + 替硝唑)治疗。疗程结束 4 周后复查胃镜评定,对比疗效和 Hp 清除率;进行两组昼夜胃内 pH 值变化情况监测。**结果** 治疗 4 周后评价,总有效率观察组为 98.4%,对照组为 87.5%,观察组高于对照组( $P < 0.05$ )。治疗 4 周后检测,Hp 根除率观察组达 100.0%,对照组仅 90.6%,观察组优于对照组( $P < 0.05$ )。在 24 h、进餐时、餐后 2 h 与夜间的胃内 pH 值两组治疗后都显著低于同时点治疗前( $P$  均  $< 0.05$ ),观察组各时点均低于对照组( $P$  均  $< 0.05$ )。治疗期间,恶心、腹泻、头晕、纳差等不良反应的总发生率观察组为 7.8%,对照组为 10.9%,二者相当( $P > 0.05$ )。**结论** 相对于标准三联疗法,10 d 序贯疗法治疗 Hp 感染,能促进昼夜胃内 pH 值的降低,提高 Hp 根治率与治疗效果,且安全性好。

**关键词:** 序贯疗法; 三联疗法; 幽门螺杆菌; 昼夜胃内 pH 监测

**中图分类号:** R 573.1 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2019)01-0046-04

## Effects of 10-day sequential therapy and standard triple therapy on Helicobacter pylori infection and its influence on circadian intragastric pH value

ZHONG Wen-zhou\*, LIN Song-ting, LI Chun-yun

\* Department of Gastroenterology, Affiliated Haikou Hospital of Central South University Xiangya School of Medicine, Haikou, Hainan 570208, China

**Abstract: Objective** To investigate the effects of 10-day sequential therapy and standard triple therapy on treatment of Helicobacter pylori (Hp) infection and its influence on circadian intragastric pH in patients. **Methods** A total of 128 patients with Hp-related gastric ulcer treated in affiliated Haikou Hospital of Xiangya School of Medicine from May 2016 to February 2018 were selected and divided into the observation group and the control group ( $n = 64$ , each) according to the different treatment methods. The standard triple therapy was given for ten days in control group, and the 10-day sequential therapy was given in observation group. Four weeks after the end of treatment, gastroscopy was reexamined to evaluate the efficacy and clearance rate of Hp. The changes of circadian intragastric pH were observed and recorded between two groups. **Results** After four weeks of treatment, the total effective rate (98.4% vs 87.5%) and the eradication rate of Hp (100.0% vs 90.6%) in observation group were significantly higher than those in control group (all  $P < 0.05$ ). The gastric pH values at 24 hours, at mealtime, postprandial 2 hours and at night were significantly lower than those before treatment in both groups (all  $P < 0.05$ ), and they were also statistically lower in observation group than those in control group at each point (all  $P < 0.05$ ). During the treatment period, the total incidence of adverse reactions such as nausea, diarrhea, dizziness and poor appetite was 7.8% in observation group and 10.9% in control group, but there was no significant difference between two groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** Compared with standard triple therapy, 10-day sequential therapy can reduce the circadian intragastric pH values, increase the eradication rate and curative effect with a good safety for the

patients with Hp infection.

**Key words:** Sequential therapy; Triple therapy; Helicobacter pylori; Circadian intragastric pH monitoring

**Fund program:** Medical Science Research Project of Hainan Province (2012 PT-60)

胃溃疡是常见的临床疾病,临床上主要表现为上腹部疼痛、饱胀不适、食欲不振、脘闷纳呆、嗝气叹息等症状,在成年人中较为常见,发病率随着年龄的增长而升高<sup>[1-2]</sup>。当前部分人饮食习惯长期处于不健康的状态,胃肠功能下降,可导致胃溃疡的发病率增加<sup>[3-4]</sup>。幽门螺杆菌(Hp)感染是临床极为常见的一种细菌性感染,我国属 Hp 感染率较高的国家,其与胃溃疡、消化性溃疡、胃癌等疾病密切相关<sup>[5]</sup>。流行病学分析显示,十二指肠溃疡中 Hp 的检出率接近 90%,胃溃疡中检出率接近 80%,胃癌中检出率接近 60%<sup>[6]</sup>。Hp 可直接或者间接产生毒性作用的酶,造成胃黏膜损伤,形成 Hp 相关性胃溃疡,造成胃黏膜上皮细胞空泡样坏死、变性等病变<sup>[7]</sup>。Hp 相关性胃溃疡的理想治疗要求 Hp 根除率应超过 90%、依从性好、疗程短,无严重不良反应发生<sup>[8]</sup>。三联疗法为质子泵抑制剂(PPI) + 两种抗生素三联的 7 d 疗法,也是当前我国推荐的 Hp 治疗方案,其中常见抗生素包括克拉霉素、甲硝唑、阿莫西林等,但是长期应用可导致 Hp 耐药率上升,使得 Hp 根除率显著下降<sup>[9]</sup>。当前 10 d 序贯疗法可以提高 Hp 的根除率,但在不同地区其根除率有一定的差异<sup>[10]</sup>。胃酸是造成胃黏膜损害的主要因素,可直接或使胃蛋白酶原激活从而损伤胃肠黏膜;大部分胃溃疡患者多存在异常性胃酸分泌,动态监测胃溃疡患者胃内 pH 值的变化能了解病情状况<sup>[11]</sup>。本研究具体探讨 10 d 序贯疗法与标准三联疗法治疗 Hp 感染对患者昼夜胃内 pH 的影响,以期选择最有效的治疗方法提供参考依据。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 5 月至 2018 年 2 月 128 例 Hp 感染患者作为研究对象。纳入标准:快速尿素酶试验检测 Hp 阳性,检查前 48 h 内停用任何药物;符合 Hp 相关性胃溃疡的诊断标准;临床与检测资料完整;研究得到医院伦理委员会的批准;年龄 20 ~ 80 岁;性别不限;患者在自愿条件下签署了知情同意书。排除标准:妊娠与哺乳期妇女;胆囊炎、胃癌等疾病患者;治疗前 4 周内使用过对 Hp 有抑制作用的药物;严重的心、肺功能不全不能接受检查者;有精神障碍等依从性差者;Hp 检查阴性者;临床与检测资料缺项者。按照治疗方法的不同,将患者分成对照组与观察组,均 64 例,且两组一般资料比较无统计学差

异( $P$ 均 $>0.05$ )。见表 1。

1.2 治疗方法 (1)对照组:给予标准三联疗法治疗,埃索美拉唑(阿斯利康制药有限公司)20 mg, 2 次/d,饭前服用;阿莫西林克拉维酸钾(珠海联邦制药)685.5 mg, 2 次/d,饭后服用;克拉霉素(扬子江药业)0.5 g, 2 次/d,饭后服用。连续 10 d。(2)观察组:给予 10 d 序贯疗法治疗,前 5 d 埃索美拉唑(阿斯利康制药)20 mg, 2 次/d,饭前服用;阿莫西林克拉维酸钾(珠海联邦制药)685.5 mg, 2 次/d,饭后服用。后 5 d 埃索美拉唑 20 mg, 2 次/d,饭前服用;克拉霉素(扬子江药业)0.5 g, 2 次/d,饭后服用;替硝唑(天津利生制药)0.5 g, 2 次/d,饭后服用。共 10 d。

1.3 观察指标 (1)疗效评价标准:疗程结束 4 周后复查胃镜评定,显效,临床症状全部消失,胃黏膜未出现炎症;有效,临床症状减轻,胃酸分泌处于基本正常情况,胃黏膜检查炎症范围显著缩小;无效,未达到上述标准甚或恶化<sup>[2]</sup>。(显效 + 有效)/总例数  $\times$  100.0% = 总有效率。(2)Hp 根除判断标准:疗程满 10 d 后停药,停药 4 周后进行快速尿素酶试验,确定 Hp 临床根除情况。(3)昼夜胃内 pH 监测:记录 24 h、进餐时、餐后 2 h 与夜间 22:00 的 pH 值。(4)记录治疗期间两组患者的不良反应。

1.4 统计学方法 运用软件 SPSS 21.0 分析所有数据。用例(%)表述计数资料,比较采用 $\chi^2$ 检验或校正 $\chi^2$ 检验;用 $\bar{x} \pm s$ 表述计量数据,对比采用配对  $t$  检验或成组  $t$  检验。检验水准为  $\alpha = 0.05$ 。

## 2 结果

2.1 两组疗效和 Hp 根除率对比 疗程结束 4 周后评价,观察组总有效率 98.4%,对照组 87.5%,观察组高于对照组( $P < 0.05$ )。Hp 根除率观察组 100%,对照组仅 90.6%,观察组优于对照组( $P < 0.05$ )。见表 2。

2.2 两组昼夜胃内 pH 值对比 24 h、进餐时、餐后 2 h 与夜间的胃内 pH 值两组患者治疗后均显著低于同时点治疗前( $P$ 均 $<0.05$ ),且观察组均低于对照组( $P$ 均 $<0.01$ )。见表 3。

2.3 两组不良反应情况对比 治疗期间,在头晕、恶心等不良反应的发生率方面,观察组为 7.8%,而对照组为 10.9%,两组比较无统计学差异( $P > 0.05$ )。见表 4。

表 1 两组一般资料对比 ( $n=64, \bar{x} \pm s$ )

组别	男/女 (例)	年龄 (岁)	体质指数 ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	病程 (年)
观察组	34/30	58.56 ± 4.12	24.33 ± 2.87	3.22 ± 0.49
对照组	32/32	58.53 ± 4.44	24.13 ± 1.93	3.09 ± 0.87
$\chi^2/t$ 值	0.125	0.078	0.242	0.302
$P$ 值	0.724	0.874	0.652	0.599

表 2 两组总有效率和 Hp 根除率对比 ( $n=64$ )

组别	疗效(例)				Hp 根除 [例(%)]
	显效	有效	无效	总有效[例(%)]	
观察组	60	3	1	63(98.4)	64(100.0)
对照组	44	12	8	56(87.5)	58(90.6)
$\chi^2$ 值					4.303
$P$ 值					0.038

表 3 两组治疗前后昼夜胃内 pH 值对比 ( $n=64, \bar{x} \pm s$ )

组别	24 h		进餐时		餐后 2 h		夜间	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	3.43 ± 0.41	2.18 ± 0.65*	4.81 ± 0.55	3.18 ± 0.88*	3.83 ± 0.15	2.65 ± 0.32*	3.24 ± 0.51	1.53 ± 0.45*
对照组	3.40 ± 0.56	2.76 ± 0.71*	4.89 ± 0.98	4.78 ± 0.61*	3.85 ± 0.72	3.09 ± 0.66*	3.28 ± 0.72	2.31 ± 0.92*
$t$ 值	0.098	6.393	0.056	11.922	0.023	4.222	0.098	6.292
$P$ 值	>0.05	<0.01	>0.05	<0.01	>0.05	<0.01	>0.05	<0.01

注:与本组同时点治疗前对比,\* $P < 0.05$ 。

表 4 两组治疗期间不良反应情况对比 ( $n=64$ , 例)

组别	恶心	腹泻	头晕	纳差	合计[例(%)]
观察组	1	1	2	1	5(7.8)
对照组	2	2	1	2	7(10.9)
$\chi^2$ 值					0.368
$P$ 值					0.544

### 3 讨论

Hp 相关性胃溃疡当前在临床上比较常见,发病率随着年龄的增长而升高。有研究表明 Hp 在成年人中的感染率可达 30% 以上,其中胃溃疡患者中 Hp 检出率在 90% 以上<sup>[12]</sup>。Hp 可刺激上皮的细胞因子,激活辅助性 T 细胞产生炎症因子,可引起炎症细胞的浸润,从而诱发胃溃疡的发生<sup>[13]</sup>。

三联疗法为 Hp 相关性胃溃疡的主要治疗方法,主要目的是达到杀菌抑酸、胃黏膜保护以及胃肠动力的改善,但是长期使用存在一定的局限性,尤其是 Hp 对抗生素有一定的耐药性,根除 Hp 后易复发,不得不再次行 Hp 根除治疗,导致治疗效果不佳<sup>[14]</sup>。有研究显示,伴随克拉霉素的耐药率逐渐上升,使得阿莫西林、克拉霉素及质子泵抑制剂的联合治疗方案所产生的疗效越来越差, Hp 根除率不断降低,部分甚至已降至 75% 以下<sup>[15]</sup>。有研究表明序贯疗法较延长至 10 d 的标准三联疗法仍具有更高的根除率,其也可用于首次治疗,以尽可能降低复发率,防止因反复治疗产生耐药性<sup>[16]</sup>。本研究总有效率观察组 98.4%, 对照组为 87.5%, 观察组比对照组明显增高; Hp 根除率观察组 100%, 对照组 90.6%, 观察组优于对照组。在 10 d 序贯疗法中,前 5 d 诱导期采用的抗生素不仅本身能够杀灭 Hp,可增加细菌对克拉霉素的敏感性,还能够减少患者的细菌负荷量;三种抗生素短期联合应用,达到了强强联合抑制 Hp,使根除 Hp 治疗更彻底;又能减少 Hp 耐药机会<sup>[17]</sup>。

Hp 相关性胃溃疡理想的治疗方案除了治疗效果良好外,也需要具有很好的安全性。特别是 Hp 是微需氧革兰阴性杆菌,可以有效抵抗胃酸侵袭,能够减弱黏膜保护能力,造成机体免疫功能紊乱<sup>[18]</sup>。并且 Hp 会增加胃酸分泌,损伤黏膜细胞与胃窦黏膜,从而产生炎症的代谢产物,进而使免疫功能下降,为此在治疗上也需选择更安全的治疗方案<sup>[19]</sup>。本研究显示观察组治疗期间的恶心、腹泻、头晕、纳差等不良反应的发生率 7.8%, 而对照组 10.9%, 两组无统计学差异。显示患者对序贯疗法可能会有更好的依从性,并不会增加不良反应。

当前有研究表明 Hp 相关性胃溃疡的发生是胃蛋白酶与胃酸的消化结果。胃溃疡患者常存在胃酸异常分泌,胃蛋白酶活性与胃内 pH 存在密切关系<sup>[20]</sup>。正常人大多数情况下胃内呈现酸性状态,昼夜存在一定的节律性,当空腹时胃内 pH 较低,进餐及餐后可有升高,夜间 pH 值最低。机体长时间处在高酸状态,不仅可引发溃疡,同时对溃疡愈合也极为不利<sup>[21]</sup>。本研究显示,两组患者 24 h、进餐时、餐后 2 h 及夜间各时点的胃内 pH 值治疗后都低于同时点治疗前,且观察组低于对照组。分析其治疗机制,考虑阿莫西林可以减少患者胃内细菌的负荷量,能通过破坏细胞壁而阻止克拉霉素流出通道的形成,也可干扰细菌内氧化还原酶体系,使细菌代谢发生紊乱,有利于降低胃内 pH 值,从而起抑菌作用<sup>[22]</sup>。同时 10 d 序贯疗法能够抑制 Hp 在胃黏膜上皮的定植和生长,改善胃肠道微生态环境,通过降低胃内 pH 值而抑制 Hp 感染后的炎症及免疫反应,促进溃疡愈合<sup>[23-24]</sup>。不过本研究尚有不足,研究所收集的病例数较少、缺乏双盲性分析,将在下一步进行完善。

综上所述,相对于标准三联疗法,10 d 序贯疗法治疗 Hp 感染患者能促进其昼夜胃内 pH 值的降低,

提高 Hp 根治率与治疗效果,且安全性好。

## 参考文献

- [1] 李彩丽,万丽,成丹,等. 几种常用幽门螺杆菌根除疗法的追踪比较[J]. 胃肠病学和肝病学杂志,2018,27(2):164-166.
- [2] Moradniani M, Mirbeik-Sabzevari Z, Jaferian S, et al. Levofloxacin based vs clarithromycin based sequential therapy in helicobacter pylori eradication;a randomized clinical trial[J]. Gastroenterol Hepatol Bed Bench,2018,11(1):19-26.
- [3] 李国辉. 三种疗法根除儿童幽门螺杆菌的疗效比较[J]. 天津药学,2017,29(2):45-46.
- [4] Seyyed Majidi M, Sanjari Pirayvatlou P, Rajabikashani M, et al. Comparison of Helicobacter pylori eradication regimens in patients with end stage renal disease[J]. Gastroenterol Hepatol Bed Bench, 2018,11(1):15-19.
- [5] Celik M, Yigit M. The efficiency of levofloxacin containing sequential therapy with or without bismuth, in helicobacter pylori eradication, in non-ulcer dyspepsia[J]. Acta Gastroenterol Belg,2017,80(1):39-42.
- [6] 彭廷勇,何熙国,周琮凯,等. 序贯疗法治疗幽门螺杆菌阳性消化性溃疡的疗效观察及安全性分析[J]. 实用医院临床杂志, 2017,14(2):88-90.
- [7] Fujii T, Ganeko R, Kataoka Y, et al. Polymyxin B-immobilized hemoperfusion and mortality in critically ill adult patients with sepsis/septic shock: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis[J]. Intensive Care Med,2018,44(2):167-178.
- [8] 杨秀红,樊晓明,谈朋生,等. 序贯疗法与四联疗法对幽门螺杆菌的根除效果比较[J]. 实用临床医药杂志,2017,21(1):170-171,185.
- [9] Grabar S, Groh M, Bahuud M, et al. Pneumococcal vaccination in patients with systemic lupus erythematosus: a multicenter placebo-controlled randomized double-blind study [J]. Vaccine, 2017, 35(37):4877-4885.
- [10] 张富东,杨思芸,苏强,等. 南充市城区消化性溃疡患者抗幽门螺杆菌规范治疗情况分析[J]. 广东医学,2017,38(5):775.
- [11] Huang CC, Tsai KW, Tsai TJ, et al. Update on the first-line treatment for Helicobacter pylori infection-a continuing challenge from an old enemy[J]. Biomark Res,2017(5):23.
- [12] 曹翠丽. 序贯三联疗法治疗 Hp 阳性慢性胃炎的疗效观察及安全性分析[J]. 现代诊断与治疗,2017,28(18):3478-3479.
- [13] Hirai E, Sarukawa S, Yamamoto K, et al. Breast cancer in a pectoralis major myocutaneous flap used for the reconstruction of tongue cancer: a case report [J]. J Oral Maxillofac Surg, 2017, 75(7):1569.
- [14] 任玲,陆红,李海燕,等. 以高剂量和普通剂量雷贝拉唑为基础的改良二联疗法根除幽门螺杆菌疗效初探[J]. 中华消化内镜杂志,2018,35(1):60-62.
- [15] Lahat A, Kopylov U, Neuman S, et al. Helicobacter pylori prevalence and clinical significance in patients with quiescent Crohn's disease [J]. BMC Gastroenterol,2017,17(1):27.
- [16] Zeidan AM, Salem MR, Bamadhaj M, et al. The cricoid force necessary to occlude the esophageal entrance: is there a gender difference [J]. Anesth Analg,2017,124(4):1168-1173.
- [17] Theodoridis C, Grigoriadis A, Menexes G, et al. Outcomes of implant therapy in patients with a history of aggressive periodontitis. A systematic review and meta-analysis [J]. Clin Oral Investig, 2017, 21(2):485-503.
- [18] 郭建强,杨崇美,刘斌,等. 雷贝拉唑不同剂量和用法对健康人胃内昼夜 pH 变化的影响[J]. 中国新药杂志,2004,13(5):462-465.
- [19] Samson C, Tamalet A, Thien HV, et al. Long-term effects of azithromycin in patients with cystic fibrosis [J]. Respir Med, 2016, 117: 1-6.
- [20] Sebbagh S, Roux J, Dreyer C, et al. Efficacy of a sequential treatment strategy with GEMOX-based followed by FOLFIRI-based chemotherapy in advanced biliary tract cancers [J]. Acta Oncol, 2016, 55(9/10):1168-1174.
- [21] Li A, Li W, Hao F, et al. Early stage blood purification for paraquat poisoning: a multicenter retrospective study [J]. Blood Purif, 2016, 42(2):93-99.
- [22] Voron T, Eveno C, Jouvin I, et al. Cytoreductive surgery with a hyperthermic intraperitoneal chemotherapy program: safe after 40 cases, but only controlled after 140 cases [J]. Eur J Surg Oncol, 2015, 41(12):1671-1677.
- [23] 王瑞勤,徐双成,焦连华,等. 十二指肠溃疡胃内 pH 昼夜变化 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2002,16(4):249-250.
- [24] Lebdaï S, Basset V, Branchereau J, et al. What do we know about treatment sequencing of abiraterone, enzalutamide, and chemotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer? [J]. World J Urol, 2016, 34(5):617-624.

收稿日期:2018-06-12 修回日期:2018-07-20 编辑:王国品