

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.24.006
文章编号: 1005-8982 (2021) 24-0032-05

消化系统疾病专题·论著

铋剂四联10天疗法联合酪酸梭菌、聚普瑞锌 治疗幽门螺杆菌感染的疗效分析*

王烁, 彭芸, 曾小明, 高颖, 高青, 张桂英
(湘雅常德医院 消化内科, 湖南 常德 415000)

摘要: **目的** 评价铋剂四联10 d疗法联合酪酸梭菌、聚普瑞锌治疗幽门螺杆菌(Hp)感染的疗效及安全性。**方法** 选取2018年7月—2021年6月于湘雅常德医院就诊使用铋剂四联10 d疗法联合酪酸梭菌、聚普瑞锌治疗Hp感染的209例患者作为研究对象。患者采用艾司奥美拉唑镁肠溶片(20 mg)+阿莫西林胶囊(1 g)+克拉霉素(0.5 mg)+胶体酒石酸铋胶囊(220 mg)均2次/d, 酪酸梭菌活菌片(350 mg)3次/d, 疗程10 d。后续追加艾司奥美拉唑肠溶片(20 mg, 1次/d)+酪酸梭菌活菌片(350 mg, 3次/d)+聚普瑞锌颗粒(75 mg, 2次/d), 疗程14 d。**结果** 符合方案集分析(PP)和意向性分析(ITT)的Hp根除成功率分别为97.4%(189/194)和90.4%(189/209), 9例(4.4%)患者在治疗期间出现不良反应, 但程度均较轻微, 可自行缓解。**结论** 铋剂四联10 d疗法联合酪酸梭菌、聚普瑞锌作为Hp感染的治疗方案, 根除率高, 安全可行, 在缩短抗生素疗程的同时不仅增加患者的依从性, 也减少细菌产生耐药性。

关键词: 幽门螺杆菌感染; 铋剂四联疗法; 酪酸梭菌; 聚普瑞锌

中图分类号: R573

文献标识码: A

Efficacy of 10-day bismuth quadruple therapy combined with Clostridium butyricum and polaprezinc in the treatment of Helicobacter pylori infection*

Shuo Wang, Yun Peng, Xiao-ming Zeng, Ying Gao, Qing Gao, Gui-ying Zhang
(Department of Gastroenterology, Xiangya Changde Hospital, Changde, Hunan 415000, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the efficacy and safety of 10-day bismuth quadruple therapy combined with Clostridium butyricum and polaprezinc in the treatment of Helicobacter pylori (Hp) infection. **Methods** A total of 209 patients with Hp infection treated with bismuth quadruple therapy combined with clostridium butyricum and polaprezinc for 10 days in Xiangya Changde Hospital from July 2018 to July 2021 were selected. The treatment regimen specifically consists of esomeprazole magnesium enteric-coated tablets (20 mg), amoxicillin capsules (1 g), clarithromycin (0.5 mg), and colloidal bismuth tartrate capsules (220 mg) twice a day, as well as Clostridium butyricum tablets (350 mg) three times per day, for 10 days. Esomeprazole enteric-coated tablets (20 mg, once a day), Clostridium butyricum tablets (350 mg, 3 times per day), and polaprezinc granules (75 mg, 2 times/day) were added for the following 14 days. **Results** The Hp eradication rate was 97.4% (189/194) for per-protocol analysis and 90.4% (189/209) for intention-to-treat analysis. Nine patients (4.4%) developed adverse reactions during the treatment, but these adverse reactions were relatively mild and would disappear spontaneously. **Conclusions** The 10-day bismuth quadruple therapy combined with Clostridium butyricum and polaprezinc exhibits a high Hp eradication

收稿日期: 2021-09-07

* 基金项目: 常德市科技计划项目(No: 2019S225)

[通信作者] 张桂英, E-mail: guiyinzhang@hotmail.com

rate and is safe and feasible. It not only improves the compliance of patients while shortening the course of antibiotic treatment, but also reduces the risk of bacterial resistance.

Keywords: Helicobacter pylori infection; 10-day bismuth quadruple therapy; Clostridium butyricum; polaprezinc

幽门螺杆菌(helicobacter pylori, Hp)是一种破坏胃结构和功能的严重慢性传染性疾病,我国Hp感染率高达50%^[1],属于高感染率国家。世界卫生组织将其列为胃癌I类致癌因子,多项研究报道Hp感染已被证明与慢性胃炎、消化性溃疡、胃癌、胃黏膜淋巴瘤等疾病的发生、发展密切相关^[2-4]。根除Hp可预防或延缓胃癌前病变的发展,包括黏膜萎缩和肠上皮化生^[5-6],在某些情况下甚至可降低异质性胃癌的发生率^[7-8]。抗生素是根除Hp的主要方法,近年来由于Hp对抗生素耐药率的升高,导致根除率呈下降趋势。国内外Hp治疗共识也在不断更新,方案从最基础的三联变成四联,疗程也从7d变成10d,最后至14d^[9],而长期使用抗生素往往会增加不良反应发生率及抗生素耐药性,且目前可供选择的抗生素种类十分有限,如何提高Hp的根除率、缩短抗生素的疗程、减少抗生素的不良反应是目前Hp治疗中面临的重要问题^[10]。目前质子泵抑制剂联合两种抗生素和铋剂的四联疗法是用于Hp感染治疗的一线方法^[9,11]。近年来已有不少基础研究和全国多中心临床研究显示,非抗生素类药物(中药^[12]、胃黏膜保护剂、益生菌^[13])通过影响Hp黏附和定植,促使其排出体外,显示出较好的疗效和临床应用前景。国内外大量临床试验表明益生菌联合标准三联、四联疗法可提高Hp根除率,开辟了Hp感染治疗的新路径。同时有研究发现胃黏膜保护剂聚普瑞锌在不增加毒性的前提下还兼具根除Hp的作用。故本研究通过对纳入研究对象的既往资料进行回顾性分析,评价铋剂四联10d疗法联合酪酸梭菌、聚普瑞锌治疗Hp感染的疗效和安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2018年7月—2021年6月于湘雅常德医院就诊使用铋剂四联10d疗法联合酪酸梭菌、聚普瑞锌治疗Hp感染的209例患者作为研究对象。其中,男性85例,女性124例;年龄18~81岁,平均48岁;病程2个月~50年。所有患者行胃镜检查,其中慢

性胃炎122例(慢性胃炎组),萎缩性胃炎12例,消化性溃疡59例(消化性溃疡组,包括胃溃疡23例、十二指肠溃疡32例、复合型溃疡4例),胃腺息肉13例,食管炎3例;有胃癌家族史者21例。对患者进行符合方案性分析(PP)和意向性分析(IIT)。慢性胃炎组中PP分析111例,IIT分析122例;消化性溃疡组中PP分析56例,IIT分析59例。患者均接受铋剂四联10d疗法联合酪酸梭菌、聚普瑞锌作为Hp根除治疗方案。患者均详细记录年龄、性别、症状、既往抗生素使用资料(青霉素类、大环内酯类药物的使用情况)及随访情况。纳入标准:①行碳13呼气试验或胃组织病理学检查诊断为Hp感染;②既往未接受过Hp根除治疗。排除标准:①治疗前1个月使用过抗生素、2周内使用过任何抑酸类药物患者;②妊娠或哺乳期妇女;③合并有严重心、肺、肝、肾脏功能疾病者。终止治疗标准:①治疗期间出现严重不良反应无法耐受;②失访;③治疗期间妊娠。

1.2 方法

1.2.1 Hp感染的诊断方法 采用¹³C-尿素呼气试验(¹³C-UBT,广州华友明康光电有限公司碳13呼气检测仪)或胃组织活检进行检测,检测值超过临界值(DOB值=4.0)或胃组织活检提示Hp(+)者诊断Hp感染。

1.2.2 治疗方案 艾司奥美拉唑镁肠溶片(英国阿斯利康制药有限公司),阿莫西林胶囊(山东鲁抗医药股份有限公司),克拉霉素(河南福森药业有限公司),胶体酒石酸铋胶囊(山西维敏制药有限责任公司),酪酸梭菌活菌片(山东东海药业有限公司),聚普瑞锌颗粒(四川海思科制药有限公司)。根据患者既往抗生素使用史及过敏史,选择治疗方案。第一阶段(强化杀菌阶段):艾司奥美拉唑镁肠溶片20mg,阿莫西林胶囊1.0g,克拉霉素0.5g,胶体酒石酸铋胶囊220mg,2次/d,联合酪酸梭菌活菌片350mg,3次/d,疗程10d;第二阶段(巩固维持阶段):艾司奥美拉唑镁肠溶片20mg,1次/d,酪酸梭菌活菌片350mg,3次/d,聚普瑞锌颗粒75mg,2次/d,

疗程14 d。嘱患者在服药期间避免烟酒、海鲜、辛辣食物摄入。患者均于治疗开始后第10天、第24天及治疗结束至少4周后随诊,详细记录患者在治疗期间药物服用、不良反应发生及症状变化情况。

1.3 Hp根除判断方法

治疗结束停药至少4周后(停药期间嘱患者避免服用抗生素、抑酸类药物及其他可能影响Hp检测的相关药物)进行¹³C-UBT检查,结果阴性判断为Hp根除。

1.4 统计学方法

数据分析采用SPSS 23.0统计软件。计数资料以率(%)表示,比较用Fisher's确切概率法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料

共198例患者行¹³C-UBT试验确诊为Hp感染,11例患者行病理组织活检确诊为Hp感染。共194例患者在治疗完毕后复查¹³C-UBT,其中189例结果为阴性,PP和ITT分析的Hp根除率分别为97.4%(189/194)和90.4%(189/209)。

2.2 不同临床特征患者的Hp根除率

不同性别、年龄患者的Hp根除率比较,经Fisher's确切概率法分析,差异无统计学意义($P > 0.05$)(见表1)。慢性胃炎组患者Hp的根除率按照PP和ITT分析分别为96.4%(107/111)和87.7%(107/122),消化性溃疡组患者Hp的根除率按照PP和ITT分析分别为100%(56/56)和94.9%(56/59)。两组PP和ITT的Hp根除率比较,差异无统计学意义($P = 0.367$ 和 0.129)。

2.3 不良反应

9例患者治疗期间出现不良反应,但均可耐

表1 不同临床特征患者Hp根除率比较 例(%)

临床特征	n	Hp根除	P值
性别			
男	77	73(94.8)	0.160
女	117	116(99.1)	
年龄			
< 50岁	103	101(98.1)	0.888
≥ 50岁	91	88(96.7)	

受,完成治疗后可自行缓解;4例患者未能按疗程口服药物,按退出处理;11例患者在治疗结束后未复查¹³C-UBT,按失访处理。本研究有9例(4.4%,9/205)患者在治疗期间出现不良反应(见表2),均症状轻微,停药后可自行缓解。其中男性4例(占男性患者比例为4.8%,4/83),女性5例(占女性患者比例为4.1%,5/122),不同性别患者不良反应率比较,经Fisher's确切概率法分析,差异无统计学意义($P = 0.805$)。8例患者(94.1%,8/9)获得Hp根除,与未发生不良反应患者(97.8%,181/185)Hp根除率比较,经Fisher's确切概率法分析,差异无统计学意义($P = 1.000$)。仅1例腹泻患者失败,根除率为94.1%(8/9)。

表2 发生不良反应患者的情况 例

症状	n	男/女	根除
恶心呕吐	1	0/1	1
腹部不适	1	0/1	1
腹泻	3	2/1	2
口苦	2	0/2	2
皮疹	1	1/0	1
食欲下降	1	1/0	1

3 讨论

Hp感染是世界范围内最常见的传染病之一,为社会带来了沉重的疾病负担,根除Hp可以缓解症状、治愈相关疾病并减少并发症的发生。Hp规范化治疗有两种基本策略,一是经验性治疗,二是基于药敏试验的个体化治疗。随着抗菌药物的广泛使用,抗生素的耐药率呈逐年上升的趋势,全球Hp抗生素耐药面临严重挑战。经典铋剂四联疗法(质子泵抑制剂+铋剂+甲硝唑+四环素)的疗效在临床上已经得到确认,但四环素不易获得,且甲硝唑使用后消化道症状明显,故本研究结合患者既往药物使用情况及抗生素过敏史,选择阿莫西林和克拉霉素进行抗Hp治疗。为减少抗生素不良反应及缩短抗生使用疗程,本研究设计含铋剂四联10 d方案联合酪酸梭菌进行第一阶段强化杀菌治疗,后续追加14 d方案(质子泵抑制剂+酪酸梭菌+聚普瑞锌)进行第二阶段巩固维持,评估根除Hp感染的效果,按PP分析和ITT分析Hp

根除成功率分别为 97.4% 和 90.4%。本研究含铋剂四联方案的疗程仅 10 d, 但 Hp 根除率较高, 这可能与下述因素相关。①可能与患者既往药物使用史及过敏史相关, 本研究在抗生素类药物选择之前, 仔细询问患者既往抗生素使用史及药物过敏史。Hp 感染根除的关键主要与人群中抗生素耐药性的流行情况及既往抗生素的使用情况相关。有药物过敏史的患者因在日常生活中较少应用抗生素, 使得这些患者对抗生素的治疗更敏感。有研究表明, 既往抗生素使用可预测 Hp 的耐药性, 也可作为临床实践的指导^[14]。②患者不良反应低可能与缩短抗生素疗程及使用益生菌相关。本研究不良反应的总发生率仅为 4.4%, 均为轻度, 治疗结束后可自行缓解; 随访过程中仅 4 例患者未能按疗程口服药物。患者不良反应率低、依从性高, 可能与服药前仔细交代患者注意事项、抗生素的疗程缩短及使用益生菌调节胃肠道菌群相关。有研究发现, 在进行 Hp 根除治疗时同样会严重影响肠道微生物菌群的稳态, 使部分菌属特别是有益菌属数量出现明显下降^[15-16], 而补充益生菌可增加益生菌数量, 并在一定程度上改善胃肠道症状^[17]。1999 年 KASHIMURA 等^[18]纳入 66 例有消化不良症状的 Hp 感染者进行为期 7 d 的研究, 发现含聚普瑞锌四联疗法 Hp 根除率相比三联疗法提高了 17%。北京协和医院消化科在中国 11 个城市开展了一项随机、平行、开放、对照、前瞻性的多中心研究, 发现含聚普瑞锌四联疗法相比标准三联疗法在不增加毒性的前提下能显著提高 Hp 根除率^[9], 为 Hp 根除治疗提供了新的思路。

本研究结果提示 Hp 的根除率与性别、年龄无关; 虽然慢性胃炎组与消化性溃疡组 Hp 的根除率比较无差异, 但消化性溃疡组 Hp 根除率更高。非萎缩性胃炎、萎缩性胃炎推荐根除 Hp, 而消化性溃疡、胃 MALT 淋巴瘤则强烈推荐根除 Hp, 且根除后的获益更高。

综上所述, 使用含铋剂四联 10 d 疗法作为 Hp 感染者的初治方案, 在抗生素的选择方面可基于患者既往抗生素使用史及药物过敏史, 联合酪酸梭菌、聚普瑞锌进行巩固维持, 达到令人满意的 Hp 感染根除率, 且安全可行, 在缩短抗生素疗程的同时增加患者的依从性、减少细菌耐药性。

参 考 文 献 :

- [1] LIU W Z, XIE Y, LU H, et al. Fifth Chinese national consensus report on the management of helicobacter pylori infection[J]. *Helicobacter*, 2018, 23(2): e12475.
- [2] DINIS-RIBEIRO M, AREIA M, DE VRIES A C, et al. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (maps): guideline from the european society of gastrointestinal endoscopy (esge), european helicobacter study group (ehsg), european society of pathology (esp), and the sociedade portuguesa de endoscopia digestiva (sped) [J]. *Endoscopy*, 2012, 44(1): 74-94.
- [3] NIMISH V, FRANCIS M. Eradication therapy for helicobacter pylori[J]. *Gastroenterology*, 2007, 133(3): 985-1001.
- [4] KAZUTOSHI F, MOTOTSUGU K, SHOGO K, et al. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2008, 372(9636): 392-397.
- [5] ASAKA M, SUGIYAMA T, NOBUTA A, et al. Atrophic gastritis and intestinal metaplasia in Japan: results of a large multicenter study[J]. *Helicobacter*, 2001, 6(4): 294-299.
- [6] HWANG Y J, KIM N, LEE H S, et al. Reversibility of atrophic gastritis and intestinal metaplasia after helicobacter pylori eradication—a prospective study for up to 10 years[J]. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2018, 47(3): 380-390.
- [7] MALFERTHEINER P. Helicobacter pylori treatment for gastric cancer prevention[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2018, 378(12): 1154-1156.
- [8] VENERITO M, MALFERTHEINER P. Preneoplastic conditions in the stomach: always a point of no return[J]. *Digestive Diseases*, 2015, 33(1): 5-10.
- [9] 中华医学会消化病学分会. 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.
- [10] 胡伏莲. 幽门螺杆菌研究聚焦和进展[J]. *胃肠病学*, 2015, 20(12): 705-707.
- [11] MALFERTHEINER P, MEGRAUD F, O'MORAIN C A, et al. Management of helicobacter pylori infection—the maastricht v/florence consensus report[J]. *Gut*, 2017, 66(1): 6-30.
- [12] 成虹, 胡伏莲, 盛剑秋, 等. 荆花胃康胶丸联合含呋喃唑酮三联或四联疗法补救治疗幽门螺杆菌感染的多中心随机对照研究[J]. *中华医学杂志*, 2016, 96(40): 3206-3212.
- [13] 胡伏莲. 以菌制菌——益生菌对幽门螺杆菌抑制作用的探讨[J]. *中华医学杂志*, 2011, 91(29): 2017-2018.
- [14] BOLTIN D, LEVI Z, GINGOLD-BELFER R, et al. Impact of previous exposure to macrolide antibiotics on helicobacter pylori infection treatment outcomes[J]. *the American Journal of Gastroenterology*, 2019, 114(6): 900-906.
- [15] HSU P I, PAN C Y, KAO J Y, et al. Helicobacter pylori eradication with bismuth quadruple therapy leads to dysbiosis of gut microbiota with an increased relative abundance of

- proteobacteria and decreased relative abundances of bacteroidetes and actinobacteria[J]. *Helicobacter*, 2018, 23(4): e12498.
- [16] YAP T W, GAN H M, LEE Y P, et al. Helicobacter pylori eradication causes perturbation of the human gut microbiome in young adults[J]. *PloS One*, 2016, 11(3): e0151893.
- [17] 陈露, 黎慧娟, 周艳. 幽门螺杆菌感染, 根除治疗以及益生菌补充对肠道微环境稳态的影响[J]. *现代消化及介入诊疗*, 2020, 25(12): 4.
- [18] KASHIMURA H, SUZUKI K, HASSAN M, et al. Polaprezinc, a mucosal protective agent, in combination with lansoprazole, amoxicillin and clarithromycin increases the cure rate of Helicobacter pylori infection[J]. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 1999, 13(4): 483-487.
- [19] TAN B, LUO H Q, XU H, et al. Polaprezinc combined with clarithromycin-based triple therapy for helicobacter pylori-associated gastritis: a prospective, multicenter, randomized clinical trial [J]. *PLoS One*, 2017, 12(4): e0175625.

(李科 编辑)

本文引用格式: 王烁, 彭芸, 曾小明, 等. 铋剂四联 10 天疗法联合酪酸梭菌、聚普瑞锌治疗幽门螺杆菌感染的疗效分析[J]. *中国现代医学杂志*, 2021, 31(24): 32-36.

Cite this article as: WANG S, PENG Y, ZENG X M, et al. Efficacy of 10-day bismuth quadruple therapy combined with *Clostridium butyricum* and polaprezinc in the treatment of *Helicobacter pylori* infection[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2021, 31(24): 32-36.