

# 两种含铋四联方案治疗幽门螺杆菌感染根除后复发疗效及其影响因素

杨雁慧 许彤丽 史淑利

**【摘要】目的** 评价两种含铋四联疗法对幽门螺杆菌感染根除后复发治疗的有效性、安全性及影响因素。**方法** 应用前瞻性、随机对照研究的方法,将清华大学玉泉医院(清华大学中西医结合医院)2017年3月至2020年9月收治的幽门螺杆菌感染根除后复发的95例患者应用随机信封法,分为研究组(45例)和对照组(50例),其中伴有萎缩性胃炎者分别为31例和28例。分别按照以莫西沙星为基础的含铋四联(胶体果胶铋200 mg、2次/d+雷贝拉唑10 mg、2次/d+阿莫西林1.0 g、2次/d+莫西沙星0.4 g、1次/d)和以甲硝唑为基础的含铋四联方案(胶体果胶铋200 mg、2次/d+雷贝拉唑10 mg、2次/d+阿莫西林1.0 g、2次/d+甲硝唑0.4 g、3次/d)均治疗2周。治疗结束4~8周,两组患者行<sup>13</sup>C尿素呼气试验。采用卡方检验分析幽门螺杆菌根除率、伴有萎缩性胃炎患者的根治率以及治疗后4周药物不良反应发生率。采用单因素分析和多因素Logistic回归分析筛选影响幽门螺杆菌感染根除后复发治疗的影响因素。**结果** 研究组45例患者完成复发后治疗,37例患者幽门螺杆菌感染根除成功,意向性治疗分析(ITT)根治率和符合方案(PP)根治率分别为82.22%(37/45)和94.87%(37/39)。对照组50例患者完成复发后治疗,42例根除成功,ITT和PP根治率分别为82.22%(42/50)和87.5%(42/48)。两组患者ITT根治率( $\chi^2=0.783$ 、 $P=0.800$ )和PP根治率( $\chi^2=1.551$ 、 $P=0.297$ )差异均无统计学意义。研究组和对照组不良反应发生率分别为8.0%(4/45)和12%(6/50),差异无统计学意义( $\chi^2=0.243$ 、 $P=0.744$ )。研究组中伴有萎缩性胃炎患者再次治疗后ITT根治率(96.77% vs. 75.85%)和PP根治率(96.77% vs. 78.57%)显著优于对照组中伴有萎缩性胃炎患者,差异有统计学意义( $\chi^2=5.670$ 、 $P=0.017$ ,  $\chi^2=4.662$ 、 $P=0.031$ )。单因素分析显示,不同药物依从性(服药率 $\geq 90\%$ 和 $< 90\%$ )、患者ITT根治率(91.57% vs. 25.00%)和PP根治率(93.83% vs. 27.27%)差异均有统计学意义( $\chi^2=28.59$ 、 $P<0.001$ ,  $\chi^2=8.139$ 、 $P=0.004$ )。而不同年龄、性别、吸烟、饮酒、是否伴有萎缩性胃炎、是否伴有消化不良、合并糖尿病、合并高血压、DOB值、根治药物等的患者ITT根治率和PP根治率差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。多因素Logistic分析显示,药物依从性为幽门螺杆菌感染根除后复发根治疗效的影响因素(OR=0.035、95%CI: 0.007~0.199、 $P<0.001$ )。**结论** 以莫西沙星为基础的含铋四联疗法和以甲硝唑为基础的含铋四联疗法均可作为幽门螺杆菌感染复发患者治疗方案;两种方案的不良反应发生率相当。药物依从性为影响幽门螺杆菌感染复发根治疗效的独立影响因素。

**【关键词】** 幽门螺杆菌; 复发; 莫西沙星; 铋

**Two bismuth-containing quadruple regimens on treatment of recurrent *Helicobacter pylori* infection and the influencing factors** Yang Yanhui, Xu Tongli, Shi Shuli. Department of Gastroenterology, Tsinghua University Yuquan Hospital, Beijing 100040, China

Corresponding author: Yang Yanhui, Email: zhizhiyaya1128@163.com

**【Abstract】Objective** To evaluate the efficacy, safety and influencing factors of two bismuth-containing quadruple therapies in the treatment of recurrent *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection. **Methods** Total of 95 patients with *H. pylori* recurrence infection from March 2017 to October 2020 in

Tsinghua University Yuquan Hospital (Tsinghua University Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine) were divided into experimental group (45 cases) and control group (50 cases) by random envelope method, and there were 31 cases and 28 cases with atrophic gastritis in experimental group and control group, respectively. The experimental group were treated with colloidal bismuth pectin (200 mg, twice a day) + rabeprazole (10 mg, twice a day) + amoxicillin (1 000 mg, twice a day) + moxifloxacin (0.4 mg, once a day). The control group were treated with bismuth pectin (200 mg, twice a day) + rabeprazole (10 mg, twice a day) + amoxicillin (1 000 mg, twice a day) + metronidazole (0.4 mg, three times a day). All patients of the two groups were treated for 2 weeks. Then  $^{13}\text{C}$  urease breath test were performed on cases in both groups after 4-8 weeks. The eradication rate of recurrent *H. pylori*, eradication rate of cases with atrophic gastritis and the incidence of adverse drug reactions in 4 weeks after treatment were evaluated by Chi-square test. The risk factors for recurrent treatment failure of *H. pylori* were analyzed by Univariate and multivariate Logistic regression analysis. **Results** In experimental group, 45 cases completed the treatment after relapse, among them, 37 cases with *H. pylori* infection successfully eradicated, the eradication rates of intention-to-treat analysis (ITT) and per-protocol (PP) were 82.22% (37/45) and 94.87% (37/39), respectively. In control group, 50 cases completed the treatment after relapse, among them, 42 cases with *H. pylori* infection successfully eradicated, the eradication rates of ITT and PP were 82.22% (42/50) and 87.5% (42/48), respectively. There were no significant differences between the two groups for the eradication rates of ITT ( $\chi^2 = 0.783$ ,  $P = 0.800$ ) and PP ( $\chi^2 = 1.551$ ,  $P = 0.297$ ). The incidences of adverse reactions of experimental group and control group were 8.0% (4/45) and 12% (6/50), respectively, with no significant difference ( $\chi^2 = 0.243$ ,  $P = 0.744$ ). The eradication rates of ITT (96.77% vs. 75.85%) and PP (96.77% vs. 78.57%) after retreatment of patients complicated with atrophic gastritis in experimental group were significantly different from those of the control group ( $\chi^2 = 5.670$ ,  $P = 0.017$ ;  $\chi^2 = 4.662$ ,  $P = 0.031$ ). Univariate analysis showed that the eradication rates of ITT (91.57% vs. 25.00%) and PP (93.83% vs. 27.27%) between patients with different drug dependence (rate of taking medication  $\geq 90\%$  and  $< 90\%$ ) were significantly different ( $\chi^2 = 28.59$ ,  $P < 0.001$ ;  $\chi^2 = 8.138$ ,  $P = 0.004$ ). However, there was no significant difference for the eradication rates of ITT and PP between patients with different factors, such as age, sex, smoking, alcohol consumption, dyspepsia, dyspepsia, diabetes, hypertension, DOB value and radical drugs (all  $P > 0.05$ ). Multivariate Logistic analysis showed that drug dependence was a factor influencing the recurrent curative efficacy after the eradication of *H. pylori* infection (OR = 0.035, 95%CI: 0.007-0.199,  $P < 0.001$ ). **Conclusions** Both moxifloxacin based bismuth-containing quadruple therapy and metronidazole based bismuth-containing quadruple therapy could be used to treat patients with recurrent *H. pylori* infection; with similar incidence of adverse reactions. Drug compliance was an independent influencing factor for the efficacy of radical treatment for recurrence of *H. pylori* infection.

**【Key words】** *Helicobacter pylori*; Recurrence; Moxifloxacin; Bismuth

我国幽门螺杆菌感染高发, 幽门螺杆菌的加权感染率为55% (28%~82%), 虽然近年有下降趋势, 但也仅仅在城镇地区有所改善<sup>[1-2]</sup>。幽门螺杆菌感染可引起消化性溃疡、消化不良、萎缩性胃炎、胃黏膜相关性淋巴瘤等胃内疾病<sup>[3]</sup>, 也可以引起缺铁性贫血、维生素B12缺乏、特发性血小板减少等胃外疾病, 甚至发现其与缺血性心脏病及神经系统疾病有相关性<sup>[4]</sup>。同时幽门螺杆菌也被国际癌症研究机构列为1类致癌物, 是胃癌的主要致病因素<sup>[5]</sup>, 也是预防胃癌最重要的可控因素<sup>[6]</sup>。《多伦多成人幽门螺杆菌感染治疗共识》<sup>[7]</sup>、《幽门螺杆菌的处理: 马斯特里赫特IV/佛罗伦萨共识》<sup>[8]</sup>、

《京东全球共识》<sup>[9]</sup>以及《第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告》<sup>[10]</sup>中均强调了幽门螺杆菌在胃病发病机制中的重要作用, 并建议根除幽门螺杆菌以降低胃癌发生率。但幽门螺杆菌感染根除后仍有可能复发, 从而影响上述疾病的疗效, 故研究幽门螺杆菌感染复发的治疗具有重要意义。

为探索对幽门螺杆菌感染复发患者的治疗, 本研究收集2017年3月至2020年9月清华大学玉泉医院(清华大学中西医结合医院)收治的符合入选标准的95例患者。观察复发患者分别采用两种含铋四联方法进行幽门螺杆菌感染复发后根治的疗效, 旨在为临床治疗提供一定的借鉴, 现报道如下。

## 资料与方法

### 一、研究对象

收集2017年3月至2020年9月清华大学玉泉医院(清华大学中西医结合医院)符合本研究入选标准的患者共95例,均首次接受幽门螺杆菌治疗(标准三联或克拉霉素为基础的四联治疗)失败。

分组:将信封内随机放入标注1组(研究组)和2组(对照组)的纸条,患者按入组顺序拆开随机信封分组为研究组(以莫西沙星为基础)和对照组(以甲硝唑为基础)。

### 二、入组标准和排除标准

1. 本前瞻性随机试验经本院伦理委员会批准(审批号:201720)。患者均于入组前签署书面知情同意书。

2. 入选标准:①年龄18~65岁成年患者。②经<sup>13</sup>C尿素呼气试验或胃镜下活检组织进行尿素酶试验或组织活检诊断幽门螺杆菌阳性的患者<sup>[6]</sup>,治疗后4~8周复查<sup>13</sup>C尿素呼气试验(DOB值<4, DOB值为<sup>13</sup>C尿素呼气试验的幽门螺杆菌的衡量单位)。6个月、1年或2年后复查幽门螺杆菌再次阳性、进行消化内镜检查,行1次或以上胃镜检查。③<sup>13</sup>C尿素呼气试验前应4周末服用抗菌药物、质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPI)、H<sub>2</sub>受体阻滞剂以及铋剂。

3. 排除标准:①对青霉素过敏患者。②年龄<18岁,>65岁患者,合并妊娠。③患有精神性疾病、癫痫病史、胃部手术。④合并严重心、脑、肾等器质性疾病。

### 三、治疗及评价方法

对照组患者给予雷贝拉唑10 mg早晚餐前0.5 h口服,胶体果胶铋200 mg早晚餐前0.5 h口服,阿莫西林1.0 g早晚餐后0.5 h口服,甲硝唑0.4 g三餐后0.5 h口服。

研究组患者给予雷贝拉唑10 mg早晚餐前0.5 h,胶体果胶铋200 mg早晚餐前0.5 h,阿莫西林1.0 g早晚餐后0.5 h,莫西沙星0.4 g早餐后0.5 h。两组患者服药后0~4周后评价药物不良反应(采用问卷形式),停药4~8周进行1次<sup>13</sup>C尿素呼气试验,阳性(DOB值>4)为复发。

药物:雷贝拉唑:10 mg×14粒/盒(济川药业集团有限公司),胶体果胶铋:50 mg×24粒/盒

(仁和药业),阿莫西林0.5 g×48粒/盒(联邦制药),克拉霉素0.25 g×6粒/盒(仁和药业),甲硝唑0.2 g×100粒/盒(远大医药)。

采用意向性治疗分析(intention-to-treat analysis, ITT)和符合方案集分析(per-protocol, PP)统计幽门螺杆菌感染根除后复发根治率。

### 四、统计学处理

采用IBM SPSS Stastics 23.0软件对数据进行统计学分析,计量资料中年龄呈正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 $t$ 检验;计数资料(性别、吸烟、饮酒、伴有萎缩性胃炎、伴有消化不良症状、伴有糖尿病、伴有高血压、幽门螺杆菌根治数、不良反应发生例数、药物依从性)以[例(%)]表示,组间比较采用Pearson  $\chi^2$ 检验、连续校正 $\chi^2$ 检验或Fisher's确切概率法检验。单因素分析中有统计学意义指标纳入多因素分析,采用多因素Logistic回归分析幽门螺杆菌根治的独立危险因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 结 果

### 一、两组患者的基线资料

两组患者性别、年龄、吸烟、伴有萎缩性胃炎、伴有消化不良症状、伴有高血压、糖尿病以及DOB值差异均无统计学意义,具有可比性,详见表1。

### 二、两组复发病例再次治疗的根治情况

研究组患者共45例,其中失访6例(2例患者治疗后电话未联系到,2例未坚持服药,1例饮酒后停药,1例因出现皮疹停止治疗),故完成试验39例,根治成功37例,其中ITT根治率为82.2%(37/45),PP根治率为94.9%(37/39)。

对照组患者共50例,其中失访2例(1例患者治疗后电话未联系到,1例患者出现明显腹痛而停止治疗),故完成试验48例,根治成功42例,其中ITT根治率为84.0%(42/50),PP根治率为87.5%(42/48)。

两组患者ITT根治率、PP根治率和药物依从性差异均无统计意义( $P$ 均<0.05)。见表2。

### 三、两组患者不良反应发生率

研究组和对照组患者均出现不同的不良反应,其中研究组4例(仅1例因皮疹较重而停药)。对照组6例,但无停药患者。两组患者不良反应发

表1 两组患者的基线资料

基线资料	研究组 (45例)	对照组 (50例)	统计量	P值
性别 (男/女, 例)	20/25	25/25	$\chi^2 = 0.293$	0.588 <sup>a</sup>
年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	58.51 $\pm$ 8.70	56.80 $\pm$ 9.48	$t = 0.913$	0.364
吸烟 [例 (%)]	13 (28.9)	10 (20.0)	$\chi^2 = 1.020$	0.313 <sup>a</sup>
饮酒 [例 (%)]	10 (22.2)	9 (18.0)	$\chi^2 = 0.264$	0.607 <sup>a</sup>
伴有萎缩性胃炎 [例 (%)]	31 (68.9)	29 (58.0)	$\chi^2 = 1.207$	0.272 <sup>a</sup>
伴有消化不良 [例 (%)]	35 (77.8)	40 (80.0)	$\chi^2 = 0.070$	0.791 <sup>a</sup>
合并糖尿病 [例 (%)]	5 (11.1)	8 (16.0)	$\chi^2 = 0.479$	0.489 <sup>a</sup>
合并高血压 [例 (%)]	10 (22.2)	8 (16.0)	$\chi^2 = 0.597$	0.320 <sup>a</sup>
DOB值 ( $\bar{x} \pm s$ )	28.21 $\pm$ 13.88	26.77 $\pm$ 12.91	$t = 0.436$	0.665

注: <sup>a</sup>: 采用 Pearson  $\chi^2$  检验

表2 两组复发病例的根治率和药物依从性 [例 (%)]

指标	研究组 (45例)	对照组 (50例)	$\chi^2$ 值	P值
根治率				
ITT根治率	37 (82.2)	42 (84.0)	0.053	0.817 <sup>a</sup>
PP根治率	37 (94.9) *	42 (87.5) #	0.657	0.418 <sup>b</sup>
$\chi^2$ 值	2.096	0.245		
P值	0.148 <sup>b</sup>	0.621 <sup>a</sup>		
药物依从性	37 (82.2)	46 (92.0)	2.052	0.152 <sup>a</sup>

注: \*: 研究组完成符合方案治疗 (PP) 患者 39 例, #: 对照组完成符合方案治疗 (PP) 患者 48 例。<sup>a</sup>: 采用 Pearson  $\chi^2$  检验, <sup>b</sup>: 采用连续校正  $\chi^2$  检验

表3 两组患者根治过程中不良反应发生率 [例 (%)]

不良反应	研究组 (45例)	对照组 (50例)	$\chi^2$ 值	P值
腹痛	1 (2.2)	2 (4.0)	0.000	1.0 <sup>a</sup>
腹泻	1 (2.2)	1 (2.0)	—	1.0 <sup>b</sup>
腹胀	0 (0.0)	1 (2.0)	—	1.0 <sup>b</sup>
头晕	0 (0.0)	1 (2.0)	—	1.0 <sup>b</sup>
头痛	0 (0.0)	0 (0.0)	—	—
皮疹	1 (2.2)	0 (0.0)	—	0.474 <sup>b</sup>
恶心/呕吐	1 (2.2)	1 (2.0)	—	1.0 <sup>b</sup>
合计	4/45 (8.9)	6/50 (12.0)	0.025	0.874 <sup>a</sup>

注: “—”: 无相关数据; <sup>a</sup>: 采用连续校正  $\chi^2$  检验, <sup>b</sup>: 采用 Fisher's 确切概率法

生率差异无统计学意义 ( $\chi^2 = 0.025$ 、 $P = 0.874$ )。见表3。

#### 四、两组伴有和不伴有萎缩性胃炎患者再次治疗的根治率

研究组患者中伴萎缩性胃炎患者再次治疗后ITT根治率 (96.77% vs. 75.85%) 和PP根治率 (96.77% vs. 78.57%) 显著优于对照组中伴有萎缩性胃炎患者, 差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 5.670$ 、 $P = 0.017$ ,  $\chi^2 = 4.662$ 、 $P = 0.031$ )。而研究组和对照组中不伴有萎缩性胃炎患者再次治疗后ITT根治率 (50.00% vs. 95.20%:  $\chi^2 = 7.352$ 、 $P = 0.007$ ) 和PP根治率 (87.50% vs. 100.00%:  $P = 0.286$ ), 其中ITT根治率差异有统计学意义, 见表4; 但失访病例

多, 故意义有限, 尚待进一步扩大样本研究。

#### 五、幽门螺杆菌感染根除后复发根治疗效的影响因素

单因素分析显示, 不同药物依从性 (服药率  $\geq 90\%$  和  $< 90\%$ ) 患者ITT根治率 (91.57% vs. 25.00%) 和PP根治率 (93.83% vs. 50.00%) 差异均有统计学意义 ( $\chi^2 = 28.59$ 、 $P < 0.001$ ,  $\chi^2 = 8.138$ 、 $P = 0.004$ )。而不同年龄、性别、吸烟、饮酒、是否伴有萎缩性胃炎、是否伴有消化不良、合并糖尿病、合并高血压、DOB值、根治药物等患者ITT根治率和PP根治率差异均无统计学意义 ( $P$  均  $> 0.05$ ), 见表5。

多因素Logistic分析均显示, 药物依从性为

表4 两组中伴有和不伴有萎缩性胃炎患者再次治疗后 ITT 和 PP 根治率 (%)

组别	例数	ITT根治率	PP根治率
伴有萎缩性胃炎	60		
研究组	31	96.77 (30/31)	96.77 (30/31)
对照组	29	75.86 (22/29)	78.57 (22/28)
$\chi^2$ 值		5.670	4.662
P值		0.017 <sup>a</sup>	0.031 <sup>a</sup>
不伴萎缩性胃炎	35		
研究组	14	50.00 (7/14)	87.50 (7/8)
对照组	21	95.24 (20/21)	100.00 (20/20)
$\chi^2$ 值		7.352	—
P值		0.007 <sup>a</sup>	0.286 <sup>b</sup>

注：伴有萎缩性胃炎患者在研究组和对照组 PP 分析病例分别为 31 例和 28 例，不伴有萎缩性胃炎患者在研究组和对照组 PP 分析病例分别为 8 例和 20 例；<sup>a</sup>：采用连续校正  $\chi^2$  检验。<sup>b</sup>：采用 Fisher's 确切概率法

表5 幽门螺杆菌感染根除后复发 ITT 和 PP 根治率的影响因素

影响因素	ITT根治率 (%)	$\chi^2$ 值	P值	PP根治率 (%)	$\chi^2$ 值	P值
年龄 (岁)		0.846	0.358 <sup>b</sup>		1.590	0.207 <sup>b</sup>
> 45	85.92 (61/71)			93.85 (61/65)		
< 45	75.00 (18/24)			81.82 (18/22)		
性别		2.005	0.157 <sup>a</sup>		1.023	0.312 <sup>b</sup>
女	78.00 (39/50)			86.67 (39/45)		
男	88.89 (40/45)			95.24 (40/42)		
吸烟		0.161	0.689 <sup>b</sup>		0.000	1.000 <sup>b</sup>
是	78.26 (18/23)			90.00 (18/20)		
否	84.72 (61/72)			91.04 (61/67)		
饮酒		0.794	0.373 <sup>b</sup>		2.855	0.091 <sup>b</sup>
是	73.68 (14/19)			77.78 (14/18)		
否	85.53 (65/76)			94.20 (65/69)		
伴有萎缩性胃炎		1.432	0.232 <sup>a</sup>		0.728	0.393 <sup>b</sup>
是	86.67 (52/60)			88.14 (52/59)		
否	77.14 (27/35)			96.43 (27/28)		
伴有消化不良		0.579	0.447 <sup>b</sup>		0.000	1.000 <sup>b</sup>
是	85.33 (64/75)			91.43 (64/70)		
否	75.00 (15/20)			88.23 (15/27)		
合并糖尿病		0.061	0.804 <sup>b</sup>		0.182	0.670 <sup>b</sup>
是	76.92 (10/13)			83.33 (10/12)		
否	84.15 (69/82)			92.00 (69/75)		
合并高血压		0.107	0.743 <sup>b</sup>		0.000	1.000 <sup>b</sup>
是	77.78 (14/18)			93.33 (14/15)		
否	84.42 (65/77)			90.28 (65/72)		
DOB值		1.894	0.449 <sup>c</sup>		2.133	0.400 <sup>c</sup>
低负荷 (5~15)	72.22 (13/18)			81.25 (13/16)		
中负荷 (16~35)	85.45 (47/55)			92.16 (47/51)		
高负荷 ( $\geq 36$ )	86.36 (19/22)			95.00 (19/20)		
根治药物		0.053	0.817 <sup>a</sup>		0.657	0.418 <sup>b</sup>
莫西沙星组	82.22 (37/45)			94.87 (37/39)		
甲硝唑组	84.00 (42/50)			87.50 (42/48)		
药物依从性		28.59	< 0.001 <sup>b</sup>		8.138	0.004 <sup>b</sup>
服药率 $\geq 90\%$	91.57 (76/83)			93.83 (76/81)		
服药率 < 90%	25.00 (3/12)			50.00 (3/6)		

注：<sup>a</sup>：采用 Pearson  $\chi^2$  检验，<sup>b</sup>：采用连续校正  $\chi^2$  检验，<sup>c</sup>：采用 Fisher's 确切概率法检验

表6 幽门螺杆菌感染根除后复发 ITT 和 PP 根治率影响因素的多因素 Logistic 分析

影响因素	$\beta$ 值	$P$ 值	Wald $\chi^2$ 值	$df$ 值	Sig值	OR值	95%CI
药物依从性	-3.366	0.784	18.438	1	< 0.001	0.035	0.007~0.199
常量	2.385	0.395	36.454	1	< 0.001	10.857	—

注：从“—”：无相关数据

幽门螺杆菌感染根除后复发根治疗效的影响因素（OR = 0.035、95%CI：0.007~0.199、 $P < 0.001$ ），见表6。

讨 论

幽门螺杆菌的治疗已经从三联、序贯、非铋四联等方法，进入到含铋四联时代，近年来有学者应用大剂量质子泵抑制剂（proton pump inhibitor, PPI）和阿莫西林二联治疗<sup>[11]</sup>以及沃诺拉赞三联<sup>[12]</sup>治疗取得了很好的疗效。但依然面临幽门螺杆菌感染复发问题。Niv等<sup>[13]</sup>通过Meta分析计算出发达国家幽门螺杆菌感染的复发率为2.67%，发展中国家为13%。我国幽门螺杆菌再感染率在Hu等<sup>[14]</sup>Meta分析中显示为2.2%，而在赵靖涛等<sup>[2]</sup>研究中显示为7.9%。近10年来幽门螺杆菌感染的复发率呈现上升趋势，仍然是世界性的公共卫生难题<sup>[15]</sup>。当患者经规范三联或四联治疗后复发，则再次面临药物选择问题。复发患者的治疗应该追求尽可能高的根治率、较低的耐药率和较好安全性<sup>[10]</sup>。虽然指南中推荐了多种抗菌药物，但呋喃唑酮、四环素等较难获得，且不良反应发生率较高；而克拉霉素、甲硝唑和左氧氟沙星等则存在不同程度耐药。

在《京都共识》、Maastricht-V 和我国第五次幽门螺杆菌指南共识中均建议喹诺酮为基础的四联治疗作为补救治疗。但随着左氧氟沙星的广泛应用，其耐药率也不断增高，2000至2015年其耐药率为5.8%~55.6%<sup>[16]</sup>。故以左氧氟沙星为基础的四联治疗依然面临着耐药危机。莫西沙星为第四代喹诺酮类、8-甲氧基氟喹诺酮类抗菌药物，通过干扰II、IV拓扑异构酶来发挥作用，而后者则为DNA拓扑和在DNA复制、修复和转录中的关键酶，最终干扰细菌合成和复制。莫西沙星口服生物利用度高，可达89%，在其他感染性疾病的应用中积累了较多的临床经验，且不良反应发生率低<sup>[17]</sup>。

本研究创新性在于利用莫西沙星在其他抗感染治疗中的优势来探索莫西沙星为基础的含铋四联

方案根治复发幽门螺杆菌感染的疗效。复发患者包括复燃和再感染的患者<sup>[16-20]</sup>。复燃患者即根治失败的患者，而再感染的患者发病率随时间的延长与成人自然感染率相一致<sup>[13]</sup>。幽门螺杆菌ITT根治率和PP根治率表达方式计算根治率的分子均为复查时根治者的例数，但ITT根治率分母为所有接受治疗者例数，PP根治率分母为完成随访复查者的例数（减去失访例数），PP根治率和ITT根治率之差过大反映了研究中失访的病例数多，可影响结果可靠性。Ciccaglione等<sup>[21]</sup>发现以莫西沙星为基础的含铋四联方案作为一线治疗ITT根治率（92%）和PP根治率（93.8%）较高。Marusic等<sup>[22]</sup>研究也发现含铋四联作为补救性治疗的ITT和PP根治率分别为80.64%（125/155）和88.02%（125/142），治疗依从性为89%，故认为莫西沙星为基础的含铋四联方案作为一线、二线治疗有效、安全，且药物依从性较好。

本研究对幽门螺杆菌感染复发患者在PPI加铋剂基础上，对莫西沙星联合阿莫西林或甲硝唑联合阿莫西林四联治疗比较，发现在基本资料无显著差异的条件下，两种治疗方法根治率均较高，疗效满意，尤其莫西沙星组PP根治率达到了94.7%，与以往研究结果一致，也达到了指南中对幽门螺杆菌感染根治率的要求<sup>[17]</sup>。伴有胃黏膜萎缩的患者中，莫西沙星组显示出一定优势，而甲硝唑组根治率较低，可能与部分患者对甲硝唑耐药，尚待扩大样本量后进一步验证。

本研究单因素分析提示，药物依从性不同患者幽门螺杆菌感染复发后根治率差异有统计学意义；多因素Logistic分析显示，药物依从性为影响幽门螺杆菌感染复发根治率的独立影响因素。DOB值被认为与细菌载量和炎症严重程度相关<sup>[23]</sup>，王海明等<sup>[24]</sup>发现在DOB值 $\geq 36$ 的细菌载量高负荷患者组中，三联疗法14 d疗程的根治率较10 d疗程的根治率高，四联疗法差异无统计学意义。本研究中幽门螺杆菌感染复发患者<sup>13</sup>C呼气试验DOB值按照李晓娟等<sup>[25]</sup>研究方法分为低负荷组（6~15）、中负荷组（16~35）和高负荷组（ $\geq$

36), 并未发现不同DOB值的幽门螺杆菌感染复发根治结局有统计学差异。

不良反应也是幽门螺杆菌感染治疗药物选择的重要因素, 本研究两组患者不良反应发生率最高为12%, 仅1例严重因不良反应而停止治疗; 其余患者不良反应轻, 均可耐受。与其他幽门螺杆菌根治方法的不良反应发生率一致。

本研究存在局限性, 首先是单中心研究, 患者主要来自于北京西部地区, 是否对于其他地区患者适用尚存疑, 需要进行多中心大样本分析; 其次本研究未行幽门螺杆菌药敏试验及抗菌药物耐药分析, 主要为临床经验性用药, 故需行药敏试验进一步验证结论。

综上, 幽门螺杆菌再感染者中两种方案均可选择, 莫西沙星方案对伴有萎缩性胃炎的患者中可能有一定优势, 不良反应小。控制幽门螺杆菌感染复发需要提高患者的药物依从性。

#### 参 考 文 献

- [1] Hu Y, Zhu Y, Lu NH, et al. Novel and effective therapeutic regimens for *Helicobacter pylori* in an era of increasing antibiotic resistance[R]. Front Cell Infect Microbiol, 2017, 7(168):1-20
- [2] 赵靖涛, 樊玲, 张意. 幽门螺杆菌感染根除后复发及其影响因素的研究[J]. 胃肠病学, 2020, 25(2):104-108.
- [3] 谢琼, 卢月月, 易宏峰. 上消化道症状与幽门螺杆菌感染及胃癌前疾病的相关性[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2016, 10(3):319-322.
- [4] Yang JC, Lu CW, Lin CJ. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: current status and future concepts[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(18):5283-5293.
- [5] Savoldi A, Carrara E, Graham DY, et al. Prevalence of antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*: A systematic review and Meta-analysis in World Health Organization Regions[J]. Gastroenterology, 2018, 155(5):1372-1382, e1317.
- [6] 杜菲, 董银凤, 陈天辉. 幽门螺杆菌根治与复发研究进展[J]. 国际流行病学传染病学杂志, 2020, 47(2):169-173.
- [7] Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV, et al. The toronto consensus for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults[J]. Gastroenterology, 2016, 151(1):51-69.
- [8] Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht V/Florence Consensus Report[J]. Gut, 2012, 61:646-664
- [9] Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis[J]. Gut, 2015, 64(9):1353-1367.
- [10] 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌和消化性溃疡学组, 全国幽门螺杆菌研究协作组. 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.
- [11] Yun J, Wu Z, Qi G, et al. The high-dose amoxicillin-proton pump inhibitor dual therapy in eradication of *Helicobacter pylori* infection[J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2021, 15(2):149-157.
- [12] Kiyotoki S, Nishikawa J, Sakaida I, et al. Efficacy of vonoprazan for *Helicobacter pylori* eradication[J]. Intern Med, 2020, 59(2):153-161.
- [13] Niv Y, Hazazi R. *Helicobacter pylori* recurrence in developed and developing countries: Meta-analysis of <sup>13</sup>C-urea breath test follow-up after eradication[J]. Helicobacter, 2008, 13(1):56-61.
- [14] Hu Y, Wan JH, Li XY, et al. Systematic review with meta-analysis: the global recurrence rate of *Helicobacter pylori*[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2017, 46(9):773-779.
- [15] Zhao H, Yan P, Zhang N, et al. The recurrence rate of *Helicobacter pylori* in recent 10 years: A systematic review and meta-analysis[J]. Helicobacter, 2021;00(e12852):1-9.
- [16] Flores-Trevino S, Mendoza-Olazarán S, Bocanegra-Ibarias P, et al. *Helicobacter pylori* drug resistance: therapy changes and challenges[J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2018, 12(8):819-827.
- [17] Hwang JJ, Lee DH, Yoon H, et al. Efficacy of moxifloxacin-based sequential and hybrid therapy for first-line *Helicobacter pylori* eradication[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(35):10234-10241.
- [18] Sun Y, Zhang J. *Helicobacter pylori* recrudescence and its influencing factors[J]. J Cell Mol Med, 2019, 23(12):7919-7925.
- [19] Vale FF, Vadivelu J, Oleastro M, et al. Dormant phages of *Helicobacter pylori* reveal distinct populations in Europe[R]. Scientific Reports, 2015, 9(14333):1-8
- [20] Salipante SJ, Sen Gupta DJ, Cummings LA, et al. Application of whole-genome sequencing for bacterial strain typing in molecular epidemiology[J]. J Clin Microbiol, 2015, 53(4):1072-1079.
- [21] Ciccaglione AF, Cellini L, Grossi L, et al. Quadruple therapy with moxifloxacin and bismuth for first-line treatment of *Helicobacter pylori*[J]. World J Gastroenterol, 2012, 18(32):4386-4390.
- [22] Marusic M, Dominkovic L, Majstorovic Barac K, et al. Bismuth-based quadruple therapy modified with moxifloxacin for *Helicobacter pylori* eradication[J]. Minerva Gastroenterol Dietol, 2017, 63(2):80-84.
- [23] 张丽颖, 李保双, 蔡毅东, 等. <sup>13</sup>C-尿素呼气试验定量值与胃黏膜病变程度的相关性[J]. 世界华人消化杂志, 2013, 21(2):177-181.
- [24] 王海铭. 幽门螺杆菌胃内负荷, 不同毒力亚型与根除治疗的[D]. 吉林: 北华大学, 2019:1-48.
- [25] 李晓娟. 幽门螺杆菌根除效果影响因素分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2015, 22(15):1165-1169.

(收稿日期: 2021-09-21)

(本文编辑: 孙荣华)

杨雁慧, 许彤丽, 史淑利. 两种含铋四联方案治疗幽门螺杆菌感染根除后复发疗效及其影响因素[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2022, 16(3):178-184.