

# 奥美拉唑、左氧氟沙星、呋喃唑酮三联疗法治疗幽门螺杆菌感染

束庆文<sup>1</sup>, 姜诗金<sup>1</sup>, 刘太平<sup>1</sup>, 疏东升<sup>1</sup>, 汪全红<sup>1</sup>, 潘小龙<sup>2</sup>, 蔡善武<sup>3</sup>, 金小春<sup>1</sup>, 薛刚<sup>1</sup>

[摘要]目的: 探讨奥美拉唑加左氧氟沙星加呋喃唑酮三联一周疗法根除幽门螺杆菌 (HP) 的疗效及安全性。方法: 选择 100 例符合条件的 HP 阳性慢性胃炎和消化性溃疡患者, 随机分为两组。治疗组采用奥美拉唑 (20 mg 2 次/天) 加左氧氟沙星 (200 mg 2 次/天) 加呋喃唑酮 (100 mg 2 次/天), 治疗 7 天; 溃疡患者继用奥美拉唑 20 mg 1 次/天, 3 周。对照组采用奥美拉唑 (20 mg 2 次/天) 加克拉霉素 (250 mg 2 次/天) 加甲硝唑 (400 mg 2 次/天), 治疗 7 天; 溃疡患者维持治疗同上。疗程结束 4 周后复查 HP, 观察 HP 根除率、症状缓解率、溃疡愈合率及不良反应等。结果: 治疗组和对照组的症状缓解率、HP 根除率、溃疡治愈率、不良反应发生率分别为 93.5%、89.1%、92.9%、21.7% 和 88.9%、80.0%、93.3%、24.4%。两组差异无显著性 ( $P > 0.05$ )。治疗组与对照组每例根除 HP 费用分别为 107.82 元、130.07 元, 治疗组根除 HP 期望成本比对照组低 41.58 元。结论: 奥美拉唑加左氧氟沙星加呋喃唑酮三联一周疗法是根除 HP 的理想方案, 可被作为根除 HP 一线治疗的选择。

[关键词] 胃疾病; 幽门螺杆菌; 药物疗法, 联合; 奥美拉唑; 左氧氟沙星; 呋喃唑酮

[中国图书资料分类法分类号] R 573 [文献标识码] A

## Triple therapy of omeprazole, levofloxacin and furazolidone combined for Helicobacter pylori eradication

SHU Qingwen, JIANG Shijin, LIU Taiping, SHU Dongsheng, WANG Quanhong, PAN Xiaolong, CAI Shanwu, JIN Xiaochun, XUE Gang

(1 Department of Gastroenterology, 2 Department of Clinical Laboratories,

3 Department of Nuclear Medicine, Tongling People's Hospital, Tongling 244000, China)

[Abstract] Objective: To study the efficacy and safety of 1-week triple therapy of omeprazole, levofloxacin and furazolidone combined for Helicobacter pylori (HP) eradication. Methods: One hundred patients with HP infection suffering from chronic gastritis and peptic ulcer were randomized to treatment group and control group. The treatment group were administered omeprazole (20 mg twice a day), levofloxacin (200 mg twice a day) and furazolidone (100 mg twice a day) for 1-week while control group received omeprazole (20 mg twice a day), clarithromycin (250 mg twice a day) and metronidazole (400 mg twice a day) for 1-week. The patients with peptic ulcer were treated with omeprazole (20 mg every day) for another three weeks. Four weeks later, the HP eradication, symptom, peptic ulcer healing and side effects were observed. Results: The HP eradication rate, symptom ameliorate rate, peptic ulcer healing rate and side effect rate between the treatment group and control group were 89.1% and 80.0%, 93.5% and 88.9%, 92.9% and 93.3%, 21.7% and 24.4%, respectively. The difference was not significant ( $P > 0.05$ ). The cost of anti-HP therapy of each patient was 107.82 Yuan (RMB) and 130.07 Yuan (RMB) in the treatment group and control group respectively. Conclusion: 1-week triple therapy of omeprazole, levofloxacin and furazolidone combined is the first choice for HP eradication.

[Key words] stomach diseases; Helicobacter pylori; drug therapy; combination; omeprazole; levofloxacin; furazolidone

[收稿日期] 2005-01-13

[基金项目] 安徽省铜陵市卫生局 2004 年度医学科研计划项目 [ 铜卫科 (2004) 08 号 ]

[作者单位] 安徽省铜陵市人民医院 1. 消化内科, 2. 检验科, 3. 核医学科, 安徽 铜陵 244000

[作者简介] 束庆文 (1965—) 男, 副主任医师。

幽门螺杆菌 (HP) 感染与慢性胃炎、消化性溃疡、胃癌、胃黏膜相关淋巴组织 (MALT) 淋巴瘤关系十分密切。根除 HP 是防治上述各种疾病发生、发展以及复发的重要途径<sup>[1]</sup>。随着时间推移, 原有效根除 HP 感染治疗方案因 HP 耐药而渐下降。因此积极探索出新的、高效、不耐药、疗程短、治疗简单、

### [ 参 考 文 献 ]

[1] 胡云飞, 王玲珑, 杨嗣星, 等. 输尿管下段结石气压弹道碎石与体外冲击波碎石的比较 [J]. 临床泌尿外科杂志, 2004, 19 (10): 602—603

[2] Kosiakopoulos A, Stavropoulos NJ, Pictamos D, et al. The Swiss lithoclast: An ideal intracorporeal lithotripter [J]. Urol Int, 1995, 55 (1): 19—20

[3] 彭云华, 吴佐臣, 陈志坚, 等. 输尿管镜气压弹道碎石术治疗输

尿管结石 [J]. 临床泌尿外科杂志, 2004, 19 (7): 398—399

[4] 周凤昌, 陈桥志, 蔡先球, 等. 气压弹道碎石术治疗尿路结石的临床观察 [J]. 临床泌尿外科杂志, 2003, 18 (2): 165—166

[5] 韩见知, 庄乾元. 实用腔内泌尿外科科学 [M]. 广州: 广东科技出版社, 2001: 162—163.

[6] 石兵, 张少峰, 罗茂华, 等. 输尿管肾镜气压弹道碎石术中联合应用真空吸引装置的临床效果 [J]. 中华泌尿外科杂志, 2003, 24 (4): 257—258

价格合理的新三联抗 HP 治疗方案,是临床上需要解决的问题。为此我们设计出奥美拉唑加左氧氟沙星加呋喃唑酮三联一周疗法根除 HP 的新方案,经 2003年 10月 ~2004年 9月的临床应用,疗效满意,兹作报道。

## 1 资料与方法

1.1 病例选择 入选标准: (1)有消化道症状,并经胃镜证实为慢性胃炎和消化性溃疡; (2)年龄 18 ~80岁; (3)经胃镜胃黏膜活检标本快速尿素酶和涂片革兰染色检查 HP(+)或<sup>14</sup>C尿素呼气试验测 HP(+); (4)试验开始一周内确诊,未用过抗酸剂及抗生素; (5)同意参加该试验。排除标准: (1)心、肝、肾功能异常; (2)对实验药物过敏; (3)妊娠及哺乳期妇女; (4)有影响 HP根除的其它因素。

1.2 分组 选择符合以上条件者 100例,按入选试验时间的先后顺序,随机配对后分为两组,治疗组 50例,对照组 50例。其中治疗组失访 4例,对照组失访 5例,最后有效病例 91例。两组在性别、年龄、疾病构成均具有可比性(见表 1)。

表 1 两组患者的一般资料比较

分组	n	男	女	年龄(岁)	疾病构成				
					慢性浅表性胃炎	慢性萎缩性胃炎	胃溃疡	球部溃疡	复合性溃疡
A组	46	26	20	40.02±10.99	30	2	2	11	1
B组	45	29	16	44.22±11.56	27	3	5	9	1
合计	91	55	36	—	57	5	7	20	2
$\chi^2$	—	0.60	1.78 <sup>△</sup>	—	—	—	0.27 <sup>△△</sup>	—	—
P	—	>0.05	>0.05	—	—	—	>0.05	—	—

△示  $\chi^2$  值; △△示  $U_c$  值

1.3 治疗 治疗组采用奥美拉唑(奥美拉唑胶囊,湖南康普制药有限公司产,每粒 20 mg)(20 mg 2次/天)加左氧氟沙星(左氧氟沙星片,上海天赐福生物工程公司产,每片 100 mg)(200 mg 2次/天)加呋喃唑酮(呋喃唑酮片,浙江万马药业有限公司产,每片 100 mg)(100 mg 2次/天),治疗 7天。溃疡患者继用奥美拉唑 20 mg 1次/天,共 3周。对照组采用奥美拉唑(20 mg 2次/天)加克拉霉素(克拉霉素片,扬州市三药制药有限公司产,每片 125 mg)(250 mg 2次/天)加甲硝唑(甲硝唑片,张家港市制药厂产,每片 200 mg)(400 mg 2次/天),治疗 7天。溃疡患者继用奥美拉唑 20 mg 1次/天,共 3周。疗程结束 4周后复查 HP,消化性溃疡患者复查胃镜。记录治疗前、过程中及复查时的症状变化及各种不良反应等。观察 HP根除率、症状缓解率、溃疡愈合率及不良反应等,比较分析两组的疗效及安全性等。

## 1.4 疗效评定标准

1.4.1 HP的检测及根除标准 (1)快速尿素酶法:活检 2块胃黏膜标本作快速尿素酶法测 HP; (2)直接镜检法:取 2块胃黏膜标本剪碎后在玻片上作涂片经革兰染色,油镜下观察; (3)<sup>14</sup>C尿素呼气试验(<sup>14</sup>C-UBT):<sup>14</sup>C-UBT采用液体闪烁计数法,使用 YH01 B型<sup>14</sup>C液体闪烁计数仪(福州晋安福利总厂产);<sup>14</sup>C尿素胶囊、CO<sub>2</sub>吸收剂、浓闪烁剂等由上海欣科医药有限公司提供。前两项阳性或第三项阳性为 HP感染;复查时前两项均阴性或第三项阴性为 HP根除。胃镜检查时从胃窦距幽门口约 2~5 cm大、小弯和胃体中下部大、小弯各取一块胃黏膜,其中胃窦、胃体各一块作快速尿素酶法测 HP,其余各一块直接镜检法测 HP。

1.4.2 症状评定标准<sup>[2]</sup> 初诊及复诊时,均记录患者近 1周内胃肠道症状的程度及频度,记入观察表。症状程度分为 0级:无症状; I级:可以感到有症状,不影响工作生活; II级:明显不适,足以干扰正常活动; III级:不能从事正常活动。症状频度分为偶发:不是每天都发生,每次持续数分钟后缓解; 常发:每天发生,每次持续数分钟后缓解; 频发:每天反复发生,每次持续数小时。治疗后胃肠道症状(疼痛为主)消失或程度/频度减轻 I级及以上即为症状缓解。

1.4.3 溃疡愈合标准 治愈:溃疡面消失,形成瘢痕; 好转:溃疡面缩小 $\geq 50\%$ ; 未愈:溃疡面缩小 $< 50\%$ 。

1.4.4 不良反应发生情况及采取的措施 记录治疗过程中不良反应发生情况及采取的措施。

1.5 统计学方法 采用 检验、 $\chi^2$  检验和四格表确切概率法。

## 2 结果

2.1 症状缓解率、HP根除率和不良反应发生类型 治疗组和对照组症状缓解率、HP根除率、不良反应率分别为 93.5%、89.1%、21.7%和 88.9%、80.0%、24.4%,差异均无显著性( $P>0.05$ )(见表 2)。

2.2 溃疡愈合率 治疗组溃疡愈合率为 92.9%(13/14),对照组溃疡愈合率为 93.3%(14/15),差异无显著性( $P=1.000$ )。

2.3 药费及期望成本 要达到根除 HP疗效,每例所需药费:治疗组、对照组各为 107.82元、130.07元,对照组比治疗组每例多支付 22.15元。期望成本(每疗程费用/HP根除率)治疗组、对照组分别为 121.01元、162.59元,对照组比治疗组高 41.58元。

表 2 两组患者治疗后症状缓解、HP根除和不良反应类型比较 (n)

分组	n	症状 缓解	HP 根除	不良反应				
				头晕	恶心	呕吐	腹泻	皮疹
A组	46	43	41	3	4	1	1	1
B组	45	40	36	4	5	1	1	0
合计	91	83	77	7	9	2	2	1
$\chi^2$	—	0.16	1.46	0.001	0.001	—	—	—
P	—	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	1.000*	1.000*	1.000*

\*示四格表确切概率法 P值

### 3 讨论

关于 HP 感染的治疗, 现普遍认为满意的根除方案, 其根除率应达 80% 以上, 且不引起重要的临床和生化反应和细菌耐药性<sup>[3]</sup>。目前全球根除 HP 的一线方案主要是质子泵抑制剂 (PP) 加克拉霉素加阿莫西林和 PP 加克拉霉素加甲硝唑, 每天 2 次, 疗程 7 天<sup>[4]</sup>。我国最新的共识意见“2003 桐城共识”推荐根除 HP 的一线方案是标准剂量质子泵抑制剂或铋剂加两种抗生素的三联疗法<sup>[5]</sup>。

近年来, HP 对克拉霉素与甲硝唑的耐药率上升引起关注。国外大样本研究显示, 克拉霉素原发耐药为 3.0% ~ 19.3%, 甲硝唑原发耐药为 15.6% ~ 50%<sup>[6]</sup>。北京地区近年研究显示, HP 对甲硝唑耐药率为 40%, 对克拉霉素耐药率为 16%<sup>[7]</sup>。上海地区甲硝唑耐药率从 1995 年的 42% 上升到 1999 年的 70%, 克拉霉素从 1995 年的 0% 上升到 1999 年的 10%。广州地区报道 1999 年耐药率分别为 57.1% 和 7.1%。近年我国一个大规模的多中心临床研究显示, 奥美拉唑、甲硝唑、克拉霉素三联 7 天疗程, HP 根除率仅有 65.9%<sup>[8]</sup>。本研究中使用标准剂量奥美拉唑加克拉霉素加甲硝唑, 每天 2 次, 疗程 7 天, 治疗 HP 根除率为 80.0%, 溃疡治愈率 93.3%, 说明该方案仍可作为本地区的一线抗 HP 方案。主要可能与本地区 HP 对以上两种抗生素耐药率不高有关。另外本研究还表明, 标准剂量奥美拉唑加左氧氟沙星加呋喃唑酮三联一周疗法 HP 根除率为 89.1%, 溃疡治愈率为 92.9%, 且与目前全球使用的一线治疗方案在症状缓解率、HP 根除率、溃疡愈合率、不良反应率方面差异均无显著性。呋喃唑酮不但对 HP 有很高根除效果, 而且很少有耐药, 价格便宜, 可作为一线治疗药物<sup>[4]</sup>。左氧氟沙星是新型喹诺酮类抗生素, 很少有耐药, 仅陈炎等<sup>[3]</sup>报道以铋剂为基础的左氧氟沙星三联疗法抗 HP 临床效果好, 病灶愈合率高, 医疗费用不高。但含铋三联主要点是患者依从性差, 不良反应可高达 50% 以上。

Cammara 等<sup>[9]</sup>报道雷贝拉唑加左氧氟沙星加克拉霉素 HP 根除率为 84% ~ 94%, 可被作为根除 HP 一线治疗的选择。又因 PP 加克拉霉素加甲硝唑的方案治疗 HP 临床上已使用多年, 继续使用该方案, HP 对以上两种抗生素耐药率增加, 疗效降低将不可避免, 且价格又高于治疗组, 因此, 我们认为, 治疗组是替代对照组理想方案, 可被作为根除 HP 感染一线治疗的选择, 值得在临床上推广使用。

Fakher 等<sup>[10]</sup>报道奥美拉唑 (20 mg 2 次/天) 加阿莫西林 (1 g 2 次/天) 加呋喃唑酮 (100 mg 2 次/天)、奥美拉唑 (20 mg 2 次/天) 加阿莫西林 (1 g 2 次/天) 加呋喃唑酮 (100 mg 2 次/天) 加枸橼酸铋 (240 mg 2 次/天)、奥美拉唑 (20 mg 2 次/天) 加阿莫西林 (1 g 2 次/天) 加呋喃唑酮 (200 mg 2 次/天) 加枸橼酸铋 (240 mg 2 次/天), HP 根除率分别为 54%、72%、92%, 疗程均为 14 天。并认为联合治疗方案中用 3 倍和 4 倍的呋喃唑酮基础量 (100 mg 2 次/天), 能使 HP 根除率达到更理想的疗效。本实验中使用呋喃唑酮是有效治疗的最小剂量, 我们准备进一步行不同剂量呋喃唑酮 (如 100 mg 2 次/天; 200 mg 2 次/天; 300 mg 2 次/天) 加标准剂量奥美拉唑加左氧氟沙星三联一周疗法根除 HP 的相关研究, 寻找出更理想的治疗剂量。

#### [ 参 考 文 献 ]

- [1] 萧树东, 郑青. 幽门螺杆菌治疗: HP 治疗指征及国内外推荐方案 [J]. 中华消化杂志, 2003, 23(9): 555-556
- [2] 张万岱, 胡伏莲, 袁耀宗, 等. 瑞贝克三联一周疗法根除幽门螺杆菌的临床研究 [J]. 现代消化及介入诊疗, 2003, 8(3): 158-159
- [3] 陈炎, 陈亚蓓, 陶荣芳. 左氧氟沙星三联疗法根除幽门螺杆菌感染 106 例 [J]. 中国新药与临床杂志, 2002, 21(7): 437-439.
- [4] 萧树东. 幽门螺杆菌的基础与临床研究 [J]. 现代消化及介入诊疗, 2003, 8(3): 136-137
- [5] 张万岱, 萧树东, 胡伏莲, 等. 幽门螺杆菌共识意见 (2003 年·安徽桐城) [J]. 中华消化杂志, 2004, 24(2): 126-127.
- [6] 张万岱, 徐智民. HP 耐药现状 [J]. 中华消化杂志, 2003, 23(9): 556-557.
- [7] 成虹, 胡伏莲. HP 耐药机制 [J]. 中华消化杂志, 2003, 23(9): 557-559.
- [8] 胡品津. HP 的耐药问题 [J]. 中华消化杂志, 2003, 23(9): 559-560.
- [9] Cammara G, Cianci R, Cannizzaro Q, et al. High-dose versus low-dose clarithromycin in 1-week triple therapy including rabeprazole and levofloxacin for Helicobacter pylori eradication [J]. J Clin Gastroenterol, 2004, 38(2): 110-114
- [10] Fakheri H, Meant S, Hosseini V, et al. Low-dose famotidine in triple and quadruple regimens for Helicobacter pylori eradication [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2004, 19(1): 89-93