

· 临床经验 ·

10天序贯疗法与传统三联疗法根除儿童幽门螺杆菌感染疗效比较

陆建红 徐美玉 盛俞 杨卫霞

(南通大学附属医院儿科,江苏 南通 226001)

[中图分类号] R573.3 [文献标识码] D [文章编号] 1008-8830(2010)12-0988-03

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)是慢性胃炎和消化性溃疡的主要病因,与胃癌和胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤关系密切。儿童是Hp的易感人群,绝大多数感染者的第一次感染在10岁以内^[1],而且胃黏膜上的Hp持续存在增加了胃癌和胃淋巴瘤发生的风险,因此根除儿童时期Hp感染具有十分重要的意义。但是,随着Hp抗生素耐药菌株的增加,一些以往根除率高的治疗方案疗效也随着下降^[2]。儿童因器官功能发育尚不够成熟,对药物的毒、副作用较成年人更为敏感,目前尚缺乏一种根除Hp感染的安全有效方案。国内外多个研究认为,在成人序贯疗法优于传统疗法且不良反应轻微,但在儿童临床疗效及毒性验证研究较少。本研究应用10天序贯疗法治疗小儿Hp感染40例,疗效较为满意,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2006年9月至2009年9月因腹痛、反酸、呕吐、呕血、便血、纳差等消化道症状在本院儿科就诊,经胃镜检查为慢性胃炎或消化性溃疡,且Hp阳性患儿76例入选。Hp阳性诊断标准^[3]:血清Hp抗体阳性合并¹³C-尿素呼气试验或胃黏膜活检组织快速尿素酶试验两者中一项阳性者。并排除以下情况:(1)以往曾接受过Hp根除治疗;(2)1月内已服用抗Hp药物,包括质子泵抑制剂、铋剂及抗生素等;(3)对相关任一种药物过敏者;(4)合并有心、肺、肝、肾或造血系统等原发性疾病者。入选患者随机分成治疗组和对照组。治疗组40例,男22例,女

18例,平均年龄 10.7 ± 2.4 岁,其中慢性活动性胃炎28例,胃溃疡2例,十二指肠溃疡10例。对照组36例,男20例,女16例,平均年龄 10.2 ± 2.8 岁,其中慢性活动性胃炎26例,胃溃疡1例,十二指肠溃疡9例。两组患儿在性别、年龄、病程及疾病分类上差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 治疗组采用10天序贯疗法:前5天予奥美拉唑清晨顿服(每日0.8 mg/kg),以及阿莫西林每日40 mg/kg,分2次口服;后5天予奥美拉唑清晨顿服(每日0.8 mg/kg),以及替硝唑每日15 mg/kg+克拉霉素每日15 mg/kg,分2次口服。对照组采用传统三联疗法:予奥美拉唑清晨顿服(每日0.8 mg/kg),以及阿莫西林每日40 mg/kg+克拉霉素每日15 mg/kg,分2次口服,疗程10 d。

1.2.2 临床症状缓解评价 显效:临床症状消失或基本消失;有效:临床症状有所改善或明显减轻;无效:临床症状无改善或加重。总有效率=显效率+有效率。

1.2.3 Hp根除判定标准 疗程结束停药4周后行¹³C-尿素呼气试验,阴性者判断为Hp根除。

1.2.4 不良反应观察 每位患儿在治疗过程中及治疗后1个月期间,观察并记录与药物有关的不良反应。

1.3 统计学分析

采用SPSS 11.5软件进行统计学分析,根除率采用按意图治疗(intention-to-treat, ITT)和按试验方案分析(per-protocol analysis, PP)表示。样本率的比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

[收稿日期]2010-05-25;[修回日期]2010-07-09
[基金项目]南通大学医学院基金(编号:2008K-13)。
[作者简介]陆建红,女,硕士研究生,副主任医师。

2 结果

2.1 Hp 根除率的比较

治疗组中 2 例失访,余 38 例中 36 例根除成功;对照组 3 例失访,余 33 例中 26 例根除成功。治疗组 ITT 根除率显著高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=3.99,P<0.05$);治疗组 PP 根除率亦显著高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=4.06,P<0.05$)。见表 1。治疗组 Hp 仍阳性的 2 例中,1 例为十二指肠溃疡,1 例为慢性胃炎。对照组 Hp 仍阳性的 7 例中,2 例为十二指肠溃疡,5 例为慢性胃炎。

表 1 两组治疗后 Hp 根除率比较

组别	例数	Hp 阴性 (例)	Hp 阳性 (例)	PP 根除率 (%)	ITT 根除率 (%)
对照组	33	26	7	79	72
治疗组	38	36	2	95 ^a	90 ^a

a:与对照组比较, $P<0.05$

2.2 临床症状缓解程度比较

治疗组与对照组停药 4 周后腹部疼痛及其他消化道症状缓解率经 χ^2 检验显示,其显效率及有效率差异均无统计学意义($\chi^2=0.65,P>0.05$; $\chi^2=2.74,P>0.05$),见表 2。消化性溃疡患者治疗 4 周后进行了胃镜复查,对照组 10 例消化性溃疡,7 例愈合,2 例好转,1 例未愈;治疗组 12 例消化性溃疡,8 例愈合,3 例好转,1 例未愈,两组有效率分别为 90%、92%,差异无统计学意义。

表 2 治疗后两组临床症状缓解率比较 [例(%)]

分组	例数	临床症状缓解			总有效率
		显效	有效	无效	
对照组	36	23(64)	7(19)	6(17)	30(83)
治疗组	40	29(73)	9(22)	2(5)	38(95)

2.3 不良反应

观察期间治疗组患儿有 7 例出现不良反应,包括上腹痛加重 2 例,恶心呕吐 2 例,腹泻、头晕、口腔异味各 1 例;对照组有 6 例出现不良反应,包括上腹痛加重 2 例,恶心呕吐、腹泻、头晕、皮疹各 1 例。两组药物不良反应发生率分别为 18% (7/40) 和 17% (6/36),差异无统计学意义。两组不良反应程度均为轻中度,未影响治疗,未予特殊处理,服药期间或疗程结束停药后均自行缓解。

3 讨论

Hp 是全球最常见的感染原之一,我国是世界上 Hp 感染率较高的国家,感染大多在儿童期获得,儿童时期获得的 Hp 感染会延续其一生。我国幽门螺杆菌共识意见^[4]指出:Hp 感染是慢性胃炎的主要病因,它启动一系列致病事件导致萎缩性胃炎、肠化生、异型增生和胃癌的发生,根除 Hp 可预防胃黏膜癌前变化(萎缩性胃炎、肠化生)的发生和发展,降低胃癌发生率。Hp 是儿童慢性胃炎和消化性溃疡的病因,根除儿童 Hp 感染可改善慢性胃炎消化道症状,促进溃疡愈合,降低成人时期的消化性溃疡的发病,并可能降低胃癌的发生。

目前根除儿童 Hp 的方案大多从成人方案中演化,标准三联疗法是目前最常用的治疗方法,因其根除率高、不良反应少、依从性好等特点而作为首选方案。但近年来随着不断产生的耐药问题,三联疗法对 Hp 的根除率已明显下降^[1-2]。究其原因主要是因为抗生素耐药、依从性差、疗程偏短、药物相关性副作用等,且与胃内细菌负荷量、交叉重复感染及基因 *cagA* 等有关^[5]。意大利 Francavilla 等^[6]将 10 天序贯疗法运用于儿童 Hp 根除治疗,表明其根除率(97.3%)明显高于传统三联疗法(75.7%)。国内潘彤彤等^[7]报道用序贯疗法治疗 Hp 阳性儿童,同样表明结果优于标准三联疗法。本研究结果显示 10 天序贯疗法对 Hp 的根除率显著高于标准三联疗法,结果与上述报道一致。本治疗组主要药物不良反应表现为胃肠道反应(腹痛加重、恶心呕吐、腹泻等),但也有头晕、口腔异味等表现,症状较轻微,未予特殊处理,服药期间或疗程结束停药后能自行缓解。

序贯疗法比传统疗法取得更好疗效的具体机制尚不明确。可能的原因有:细菌能够产生克拉霉素的流出通道,将药物快速转运出细胞外,阻止克拉霉素与核糖体的结合,从而产生耐药。而阿莫西林作用于细菌的细胞壁,第 1 阶段的阿莫西林治疗能通过破坏细胞壁而阻止克拉霉素流出通道的形成,故可能提高了第 2 阶段克拉霉素的治疗效果。因此,前半疗程的阿莫西林能够预防随后应用克拉霉素的耐药。同时阿莫西林能减少胃内细菌负荷量,提高了细菌对后续药物的敏感性。另外,质子泵抑制剂与许多抗生素具有协同作用,通过抑制胃酸分泌,能提供一个适宜的 pH 环境为许多不耐酸的抗生素发挥最大效力。克拉霉素对 Hp 的最小抑菌浓度依赖于胃内 pH 值,其随 pH 值下降而增加,质子泵抑

制剂奥美拉唑的应用提高了胃内 pH 值,从而提高了后阶段治疗中克拉霉素的抗菌活性。序贯疗法获得较高的 Hp 根除率还有可能是在第 2 阶段应用了替硝唑,替硝唑与甲硝唑相似,但具有更长的作用时间。

本研究结果显示,在本地区序贯疗法根除儿童 Hp 优于传统的三联疗法,为一种新的根除 Hp 方法。但由于目前已证实 Hp 的重要毒力基因 *cagA* 存在两种亚型,不同亚型对临床结局存在相当大的影响^[8],不同国家或地区 Hp 对主要抗菌素的耐药状况有明显差异^[1]。另外,由于观察时间不够长,尽管短期药物不良反应轻微,但远期不良反应还有待进一步随访观察。由于目前研究样本较少,序贯疗法在根除儿童 Hp 的临床疗效、用药剂量和安全性方面有待临床多中心大样本试验进一步证实。

[参 考 文 献]

[1] 许春娣,刘伟. 进一步加强对小儿幽门螺杆菌感染的研究[J].

临床儿科杂志,2005,43(10):6861.

[2] 胡品津. 规范幽门螺杆菌感染的诊断和治疗[J]. 中华内科杂志,2004,43(4):243.

[3] 《中华儿科杂志》编辑委员会,中华医学会儿科学分会感染消化学组. 小儿慢性胃炎、消化性溃疡胃镜诊断标准[J]. 中华儿科杂志,2003,41(3):189.

[4] 成虹,胡伏莲. 第三次全国幽门螺杆菌共识会在江西庐山召开—Hp 共识会议纪要,2007. 08. 10~12,江西庐山[J]. 中国医药导刊,2007,9(5):440-441.

[5] Vilaichone RK, Mahachai V, Graham DY. Helicobacter pylori diagnosis and management[J]. Gastroenterol Clin North Am, 2006, 35(2):229-247.

[6] Francavilla R, Lionetti E, Castellaneta SP, Magistà AM, Boscarelli G, Piscitelli D, et al. Improved efficacy of 10-day sequential treatment for Helicobacter pylori eradication in children: a randomized trial[J]. Gastroenterology, 2005, 129(5):1414-1419.

[7] 潘彤彤,徐彰,朱小舟,朱欢,卢华君. 序贯疗法根除儿童幽门螺杆菌感染疗效观察[J]. 中国儿童保健杂志,2009,17(3):354-355.

[8] 萧树东,郑青. 幽门螺杆菌 *cagA* 基因多态性对临床结局的影响:东亚菌株和西方菌株[J]. 医学与哲学(临床决策论坛版),2007,28(1):28-31.

(本文编辑:邓芳明)

· 消息 ·

国际儿科肾脏病学会(中国)培训中心招募学员通知

2010 年 4 月北京大学第一医院儿(肾)科联合香港玛嘉烈医院青少年部被国际儿科肾脏病学会(International Pediatric Nephrology Association, IPNA)正式批准为中国首家国际儿科肾脏病学会培训中心(IPNA Training Center);该中心主任为丁洁教授,副主任为赵孟准教授(香港)、肖慧捷主任医师、姚勇主任医师,主要专家还有钟旭辉、赖伟明(香港)、谢纪超(香港)等医师。我国拥有国际性儿科肾脏病培训中心可以避免在其他国家受训时的语言障碍,非常有利于我国儿肾医师队伍的培养和壮大。按照 IPNA 规定,培训中心的学员在经过培训中心评估、IPNA 审查后可以获得“IPNA Fellow”的称号,并享有 IPNA 给予的如下待遇:(1)获得 IPNA 颁发的“IPNA Fellow”证书;(2)获得 IPNA 赠送的一部 Pediatric Nephrology 专著;(3)由 IPNA 资助(免会议注册费,提供交通费和食宿费)参加一次亚洲或国内学术会议、或继续医学教育(CME)课程。

北京大学第一医院儿(肾)科决定于 2011 年正式接收首期培训学员,预计接受 1~2 位学员;培训期为 6~9 个月,其中 1~2 个月在香港玛嘉烈医院青少年部接受培训;由 IPNA 资助学员在培训期间的食宿费用、学员所在地至北京及北京至香港的往返机票。IPNA(中国)培训中心将给每位受培训的医生制定详细的培训计划。欢迎大家踊跃报名!

申请者条件:医学本科以上学历、有三年以上临床工作经验、有一定英语基础的儿科医生。

申请程序:(1)申请者将个人简历(重点简述在肾脏领域的医、教、研经历)、所在单位(科室)负责人和一位正高职称医师的书面推荐信寄往北京大学第一医院儿(肾)科;(2)IPNA(中国)培训中心将对申请者材料进行审核;(3)获准学员的资料将被报送 IPNA 备案;(4)由 IPNA(中国)培训中心通知被批准学员具体事宜。

申请材料邮寄地址:北京市西城区西安门大街 1 号,北京大学第一医院儿科(信封外面标注“IPNA 培训中心”字样);邮编 100034;收件人钟旭辉医师。

申请截止日期为 2011 年 1 月 15 日。

联系人:钟旭辉医师;联系电话:010-83572168; Email: xuhui7876@yahoo.com.cn。

北京大学第一医院儿(肾)科
2010 年 9 月 14 日