

量组拔管时间延长,可能与增加 Dex 剂量而引起分钟通气量减少有关。不良反应上对照组较 Dex 组多,尤其是高血压和心动过速,有显著统计学差异($P<0.05$);高剂量组不良反应比中剂量组有增多趋势,且拔管时间延长。所以我们认为: $0.5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ 的 Dex 更适于老年患者临床应用。

综上所述,中等剂量的 Dex 能够安全有效的维持患者全麻苏醒期的血流动力学稳定性,较好的抑制全麻拔管引起的应激反应。

【参考文献】

- [1] Menda F, Köner O, Sayin M, et al. Dexmedetomidine as all adjunct to anesthetic induction to attenuate hemodynamic response to endotracheal intubation in patients undergoing fast track cabg[J]. Ann Card Anaesth, 2010, 13(1):16-21.
- [2] 吴新民, 许幸, 王俊科, 等. 静脉注射右美托咪定辅助全身麻醉的有效性和安全性[J]. 中华麻醉学杂志, 2009, 27(9):773-776.
- [3] Yildiz M, Tavlan A, Tuncer S, et al. Effect of Dexmedetomidine on haemodynamic responses to laryngoscopy and intubation: perioperative haemodynamics and anaesthetic requirements[J]. Drugs R D, 2006, 7(1):43-52.
- [4] Shukry M, Kennedy K. Dexmedetomidine as a total intravenous anesthetic in infants[J]. Paediatr Anaesth, 2007, 17(6):581-583.
- [5] Anschel D J, Aheme A, Soto R G, et al. Successful intraoperative spinal cord monitoring during scoliosis surgery using a total intravenous anesthetic regimen including Dexmedetomidine[J]. Clin Neurophysiol, 2008, 25(1):56-61.
- [6] WEI S, TIAN J, SONG X et al. Association of peri-operative fluid balance and adverse surgical outcomes in esophageal cancer and esophagogastric junction cancer [J]. Ann Thorac Surg, 2008, 86(3):266-272.
- [7] Basar H, Akpinar S, Doganci N, et al. The effects of preesthetic, single-dose Dexmedetomidine on induction, hemodynamic, and cardiovascular parameters[J]. J Cal Ailaest, 2008, 20(6):431-436.
- [8] LIN T F, YEH Y C, LIN F S, et al. Effect of combining Dexmedetomidine and morphine for intravenous patient-controlled analgesia[J]. Br J Anaesth, 2009, 102(1):117-122.

大剂量雷贝拉唑对含铋四联疗法幽门螺杆菌根除及症状缓解效果的影响

李倩, 魏红, 张秀丽, 贾鹏娟, 杨桂彬*

(北京大学航天临床医学院, 航天中心医院消化科, 北京 100049)

【摘要】目的: 比较不同剂量雷贝拉唑为基础的含铋四联 10 d 疗法幽门螺杆菌 *Helicobacter pylori* 根除率和症状缓解率。**方法:** *H. pylori* 阳性的胃炎或十二指肠溃疡患者随机接受包含不同剂量雷贝拉唑的四联疗法: 雷贝拉唑 10 mg (A 组) 或 20 mg (B 组)、克拉霉素 500 mg、阿莫西林 1 000 mg 和枸橼酸铋钾 220 mg, bid, 疗程 10 d。停药 4 周后复查 ^{13}C -呼气试验, 并了解症状缓解情况。**结果:** 共有 121 例患者纳入本试验, 其中 A 组 60 例, B 组 61 例。A 组 *H. pylori* 根除率为 83.3% (意向分析, ITT, 符合方案分析, PP), B 组 *H. pylori* 根除率为 91.8% (ITT), 94.9% (PP); A 组疼痛缓解率为 81.3% (ITT, PP), B 组疼痛缓解率为 93.5% (ITT), 95.6% (PP)。按 PP 群组分析 B 组 *H. pylori* 根除率及疼痛缓解率明显高于 A 组, 按 ITT 组群分析, 两组方案 *H. pylori* 根除率及疼痛缓解率无明显差异。**结论:** 含大剂量雷贝拉唑的含铋四联 10 d 疗法较标准剂量雷贝拉唑四联疗法可以获得更高的 *H. pylori* 根除率及疼痛缓解率。

【关键词】 幽门螺杆菌; 四联疗法; 雷贝拉唑

【中图分类号】 R975; R969.4

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2015)01-0035-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2015.01.009

A randomized controlled trial of double-dose and standard dose rabeprazole quadruple regimens for *Helicobacter pylori* eradication and symptom Relief

[收稿日期] 2014-04-09

[作者简介] 李倩, 女, 硕士, 医师, 研究方向: 消化内科

[通信作者] * 杨桂彬, 男, 主任医师, 研究方向: 幽门螺杆菌与上胃肠道疾病, Tel: (010) 59972042, E-mail: ygb@medmail.com.cn

LI Qian, WEI Hong, ZHANG Xiu-li, JIA Peng-juan, YANG Gui-bin*

(Department of Gastroenterology, Aerospace Central Hospital, Beijing 100049, China)

【 Abstract 】 Objective: To compare the efficacy and tolerability of a 10-day double-dose rabeprazole-based quadruple regimen composed of bismuth with a standard-dose rabeprazole quadruple regimen in eradicating *Helicobacter pylori* infection and relieving symptoms. **Methods:** Patients with *H. pylori*-positive duodenal ulcer disease as well as gastritis were randomly assigned to receive rabeprazole-based quadruple regimens at different doses: bismuth potassium citrate 220 mg, clarithromycin 500 mg, amoxicillin 1 000 mg, plus either rabeprazole 10 mg (Group A) or 20 mg (Group B), all twice daily for 10 days. *H. pylori* status was determined by urease test, and ¹³C-urea breath test. Eradication of *H. pylori* and symptomatic relief status were also determined. **Results:** A total of 121 patients were included into this clinical trial. Group A was composed of 60 patients and Group B was composed of 61 patients. Intention-to-treat eradication rates of Group A and Group B were 83.3% and 91.8% respectively, and per protocol eradication rates of Group A and Group B were 83.3% and 94.9% respectively. Intention-to-treat pain relieving rates of Group A and Group B were 81.3% and 93.5% respectively and per protocol pain relieving rates of Group A and Group B were 81.3% and 95.6% respectively. According to per protocol analysis, *H. pylori* eradication rate and pain relieving rate of Group B were significantly higher than those of Group A, and based on Intention-to-treat analysis, there was no significantly difference in HP eradication rate and pain relieving rate between both groups. **Conclusion:** The 10-day double-dose rabeprazole containing bismuth quadruple regimen achieved both better eradication rate and pain relieving rate than standard-dose rabeprazole quadruple regimens for *H. pylori* eradication.

【 Keywords 】 *Helicobacter pylori*; quadruple regimen; rabeprazole

质子泵抑制剂 (PPI) 是幽门螺杆菌 *Helicobacter pylori* 根除治疗方案的重要成分^[1]。多个研究^[2-4]显示, 增加 PPI 的剂量可以提高 *H. pylori* 根除率。但是有关的研究大都是观察了不同剂量 PPI 对短程三联疗法根除率的影响。我国最新的 *H. pylori* 共识意见^[2]推荐含铋四联疗法作为 *H. pylori* 根除方案, 已经不再推荐 PPI 短程三联疗法用于 *H. pylori* 根除治疗。有关 PPI 剂量对含铋四联疗法根除率的影响尚未见研究。本试验比较观察了含有不同剂量雷贝拉唑的四联疗法 *H. pylori* 根除率、症状缓解率和不良反应发生情况, 以期探讨 PPI 剂量对含铋四联方案疗效的影响。

1 对象与方法

1.1 研究对象

2012 年 6 月至 2013 年 6 月, 部分因上消化道症状经胃镜检查及快速尿素酶试验证实为 HP 阳性的重度胃炎 (包括糜烂、萎缩、不典型增生、肠化)、十二指肠球部溃疡, 年龄在 18~75 岁的患者被邀请加入本试验。排除标准: 溃疡病合并活动性溃疡出血、穿孔或幽门梗阻; 有上消化道手术史 (溃疡穿孔修补术后除外); 恶性肿瘤; 对有关药物过敏; 治疗前 4 周内用过铋剂、抗生素; 治疗前 4 周内规律服用非甾体抗炎药 (NSAID); 治疗前 2 周内规律用过 PPI 或 H₂ 受体拮抗剂; 伴有重要器官功能不全; 妊娠期或哺乳期。入选的患者随机分入雷贝拉唑 10

mg 四联组 (A 组) 和雷贝拉唑 20 mg 四联组 (B 组)。

本试验方案经航天中心医院伦理委员会审批通过 (伦理批准号 2012009), 所有患者在纳入本试验时均签署知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 *H. pylori* 感染的诊断 纳入患者均经快速尿素酶试验证实 *H. pylori* 阳性, 在做胃镜检查时分别在胃窦及胃体部各取一块标本做尿素酶试验; 治疗后 4 周查 ¹³C-呼气试验。

1.2.2 药物治疗方法和随访 计算机产生随机数的方式完成随机化过程, 纳入患者 1:1 分配进入 A 组及 B 组, 接受以下方案治疗: 雷贝拉唑 (江苏济川制药有限公司, 批号 120215) 10 mg (A 组) 或 20 mg (B 组), 枸橼酸铋钾 (220 mg, 丽珠集团丽珠制药厂, 批号 120512), 克拉霉素 (500 mg, 美国雅培制药有限公司, 批号 3372550), 阿莫西林 (1 000 mg, 香港联邦制药有限公司, 批号 121208), 均为 bid, 疗程 10 d。疗程结束后及结束后第 4 周患者复诊, 报告症状缓解和不良反应发生情况, 行 ¹³C-呼气试验判断 *H. pylori* 是否根除成功。

2 疗效判断标准

2.1 症状评定标准

初诊及两次复诊时, 均应记录患者胃肠道症状的程度及频度, 记入观察表。症状程度划分: 无症状 (0 级); 轻度 (1 级), 可以感觉到有症状,

但易于接受; 中度(2级), 明显的不适, 足以干扰正常活动; 重度(3级), 不能从事正常活动。症状频度分为: 偶发, 不是每天都发生, 每次持续数分钟缓解; 常发, 每日发生, 每次持续数分钟缓解; 频发, 每日反复发作, 每次持续数小时。

2.2 症状缓解标准

治疗后胃肠道症状(疼痛、腹胀、反酸、胸前区烧灼感等)消失或症状的程度(或频度)减轻1级以上(含1级)认为症状缓解。

2.3 不良反应发生情况

治疗期间发生任何不良反应均予记录, 并评价描述以下特征: 类型、发生时间、频率、持续时间、严重程度、采取的措施、结果、与试验治疗的关系等。

2.4 统计分析

统计分析包括符合方案(PP)群组分析和意向治疗(ITT)群组分析。符合方案群组只包括那些完成了胃镜检查 and *H. pylori* 检测, 并且至少完成了75% 治疗的患者。ITT 群组包括随机纳入本试验, 并且至少服用一次药物的患者。失访的患者认为是没有治愈。*H. pylori* 根除率和症状缓解率用 χ^2 检验及确切概率法进行统计分析。 $P < 0.05$ 有统计学意义。

3 结果

3.1 患者情况

经胃镜诊断的 *H. pylori* 阳性胃炎和消化性溃疡病人121例, 平均年龄(47.4 ± 11.7)岁(18~75岁), 病程1个月至20年, 随机分入A组和B组。两组病例在年龄、性别、胃炎与溃疡比例、病程、病情严重程度及烟酒嗜好上均有可比性, 见表1。以上患者资料都包含在ITT群组分析中。在B组, 有2个患者因失访排除在PP群组之外。

3.2 *H. pylori* 根除率和症状缓解率

各组 *H. pylori* 根除率和症状缓解率见表2。按ITT群组分析, A组根除率与B组的根除率无明显差异($P=0.157$), 但是按PP群组分析, B组根除率明显高于A组的根除率($P=0.043$)。同样, 按ITT群组分析A组与B组的疼痛缓解率无明显差异($P=0.076$), 但是按PP群组分析, B组疼痛缓解率明显高于A组的疼痛缓解率($P=0.033$)。

3.3 不良反应发生情况

本试验中仅少数病人有恶心头晕。A组出现恶心3例(3/60, 5.0%); B组出现恶心4例(4/61,

表1 两种治疗方案研究组纳入患者一般资料. $\bar{x} \pm s$

项目	A组(n=60)	B组(n=61)
失访	0	2
平均年龄/岁	47.3 ± 11.3	48.5 ± 12.7
男:女	33:27	32:29
胃炎:十二指肠溃疡	28:32	27:34
吸烟	16	14
喝酒	13	16
病程/年	8.3 ± 7.3	7.9 ± 8.7
上腹痛	48	46

表2 两种治疗方案的 *H. pylori* 根除率和症状缓解率

项目	A组(n=60)	B组(n=61)	P
意向治疗群组(ITT)			
<i>H. pylori</i> 根除/%	83.3(50/60)	91.8(56/61)	0.157
疼痛缓解/%	81.3(39/48)	93.5(43/46)	0.076
符合方案群组(PP)			
<i>H. pylori</i> 根除/%	83.3(50/60)	94.9(56/59)	0.043
疼痛缓解/%	81.3(39/48)	95.6(43/45)	0.033

6.7%), 头晕3例(3/61, 4.9%)。不良反应均轻微, 不需特殊处理, 未影响治疗, 服药期间或疗程结束后停药后自行消失。

4 讨论

H. pylori 感染是慢性胃炎、消化性溃疡和 MALT 淋巴瘤的主要病因, 并且与胃癌的发生有密切关系。因此, *H. pylori* 的根除成为防治这些上胃肠道疾病的重要内容, 如何提高 *H. pylori* 根除率成为消化科医生关注的一个热点问题。针对可能影响 *H. pylori* 根除治疗效果的具体因素进行分析, 对患者进行个体化治疗, 是提高 *H. pylori* 根除率的重要途径^[3]。影响 *H. pylori* 根除疗效的因素很多, 包括患者的依从性、患者 *CYP2C19* 的基因多态、*H. pylori* 耐药等, 其中 PPI 剂量是一个容易被忽略的影响 *H. pylori* 根除治疗效果的因素。

PPI 是 *H. pylori* 根除方案的重要组成部分, 有研究表明增加 PPI 的剂量可以提高 *H. pylori* 根除率^[4-6]。早期进行的一个 meta 分析^[7] 比较了在 PPI 三联疗法中单次和双次给予标准剂量 PPI 对 *H. pylori* 根除率的影响。这个 meta 分析共纳入13个原始研究, 包含了2391例患者, 结果显示无论ITT分析, 还是PP分析双次PPI给药方案根除率均明显优于单次PPI给药。后来进行的

另一个 meta 分析^[8]进一步表明, 相对于标准剂量的 PPI, 大剂量的 PPI 可以使 PPI 三联疗法 *H. pylori* 根除率增加 6%~10%, 该 meta 分析还显示, 大剂量二代强效 PPI, 如埃索美拉唑或雷贝拉唑 (40 mg bid), 与奥美拉唑 (20 mg bid) 比较, 可以提高根除率 8%~12%。目前有关增加 PPI 剂量对 *H. pylori* 根除疗效影响的研究大都是基于 PPI 三联疗法进行的。由于 *H. pylori* 耐药的日益严重, PPI 三联疗法根除率不断下降, 我国最新 *H. pylori* 共识意见不再推荐使用 PPI 三联疗法, 建议在 *H. pylori* 根除治疗中使用含铋四联方案。有关大剂量 PPI 对含铋四联方案疗效的影响研究较少。

雷贝拉唑作为新一代的 PPI, 具有抑酸能力强、受 *CYP2C19* 多态性影响较小等不同于第一代 PPI 的特点^[9-10]。我国共识意见推荐的雷贝拉唑标准剂量与欧洲 Maastricht IV 共识^[11]推荐的雷贝拉唑标准剂量差异较大, 我国推荐剂量为 10 mg 每天 2 次, Maastricht IV 共识, 将剂量增加到 20 mg 每天 2 次, 根除率可以增加 8%~12%。在我国上胃肠道疾病患者中, 增加雷贝拉唑剂量是否可以提高四联疗法 *H. pylori* 根除率及症状缓解率尚未见研究。

本试验中采用标准剂量和双倍剂量的雷贝拉唑联合铋剂, 克拉霉素和阿莫西林组成的四联方案对 *H. pylori* 阳性的胃炎及十二指肠球部溃疡患者进行疗程为 10 d 的根除治疗。结果显示按 ITT 群组分析, 两组患者的 *H. pylori* 根除率及疼痛缓解率无明显差异, 但是按 PP 群组分析, 双倍剂量雷贝拉唑组 *H. pylori* 根除率及疼痛缓解率明显高于标准剂量雷贝拉唑组。本研究中两组病人不良反应发生轻微, 不需特殊处理, 可自行缓解, 病人依从性好。雷贝拉唑 10 mg 组不良反应发生率较 20 mg 组稍低, 但是病例较少, 无统计学意义。

本试验中纳入了慢性胃炎和十二指肠球部溃疡患者, 根据 Maastricht IV 共识^[11], *H. pylori* 阳性且没有并发症的十二指肠溃疡患者仅予以 *H. pylori* 根除治疗即可, 不再需要 PPI 维持治疗, 这保证了本试验中患者治疗方案的一致性。另外十二指肠溃疡患者中 *H. pylori* 根除率高于慢性胃炎患者, 但

是在本研究中两组患者所包含的胃炎及十二指肠溃疡患者比例大致一致, 病种差别不会影响两组患者 *H. pylori* 根除率的比较。

总之, 本研究提示雷贝拉唑 20 mg 四联方案 *H. pylori* 根除率及疼痛缓解率优于雷贝拉唑 10 mg 四联方案, 但是在 ITT 分析中两个治疗方案 *H. pylori* 根除率及疼痛缓解率无显著差异。因此本研究结果尚有待更大规模的随机对照临床试验证实。

【参考文献】

- [1] 胡伏莲. 幽门螺杆菌感染治疗现状与展望 [J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2012, 21(8): 687-690.
- [2] Mansour N M, Hashash J G, El-Halabi M, et al. A randomized trial of standard-dose versus half-dose rabeprazole, clarithromycin, and amoxicillin in the treatment of *Helicobacter pylori* infection[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2011, 23(10):865-870.
- [3] Hsu P I, Lai K H, Wu C J, et al. High-dose versus low-dose esomeprazole-based triple therapy for *Helicobacter pylori* infection[J]. Eur J Clin Invest, 2007, 37(9):724-730.
- [4] Antos D, Schneider-Brachert W, Bästlein E, et al. 7-day triple therapy of *Helicobacter pylori* infection with levofloxacin, amoxicillin, and high-dose esomeprazole in patients with known antimicrobial sensitivity[J]. Helicobacter, 2006, 11(1):39-45.
- [5] 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组 / 全国幽门螺杆菌研究协作组. 第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告 [J]. 中华消化杂志, 2012, 32(10): 655-661.
- [6] 杨桂彬. 幽门螺杆菌感染的个体化治疗 [J]. 中华医学杂志, 2012, 92(10): 666-667.
- [7] Vallve M, Vergara M, Gisbert J P, et al. Single vs. double dose of a proton pump inhibitor in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2002, 16(6):1149-1156.
- [8] Villoria A. Acid-related diseases: are higher doses of proton pump inhibitors more effective in the treatment of *Helicobacter pylori* infection? [J].Gastroenterol Hepatol, 2008, 31(8):546-547.
- [9] Marelli S, Pace F. Rabeprazole for the treatment of acid-related disorders[J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2012, 6(4):423-435.
- [10] Sharara AI. Rabeprazole: the role of proton pump inhibitors in *Helicobacter pylori* eradication[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2005, 3(6):863-870.
- [11] Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C A, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht IV/ Florence Consensus Report[J]. Gut, 2012, 61(5):646-664.