

序贯疗法根除儿童幽门螺杆菌感染的综合疗效评价

罗威耀, 刘志刚, 何昀, 何小城, 彭盛

(佛山市妇幼保健院 儿科 广东 佛山 528000)

【摘要】 目的:探讨序贯疗法根除儿童幽门螺杆菌 (*helicobacter pylori*, Hp) 感染的效果及安全性。**方法:**经尿素呼气试验 (^{13}C -UBT)、快速尿素酶试验 (RUT) 两项检查均阳性确诊为 Hp 感染的腹痛患儿 100 例, 进行胃镜下胃黏膜糜烂程度评分, 随机分为序贯疗法和三联疗法组。序贯疗法组前 5 d 予奥美拉唑 $0.8\sim 1.0\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d}^{-1})$ + 阿莫西林/克拉维酸钾 $50\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d}^{-1})$, 后 5 d 予奥美拉唑 $0.8\sim 1.0\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d}^{-1})$ + 克拉霉素 $20\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d}^{-1})$ + 甲硝唑 $20\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d}^{-1})$, 共 10 d。对照组采用标准三联方案, 予奥美拉唑 $0.8\sim 1.0\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d}^{-1})$ + 阿莫西林克拉维酸钾 $50\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d}^{-1})$ + 克拉霉素 $20\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d}^{-1})$, 连续 10 d。停药后 4 周复诊, 复查胃镜、 ^{13}C -UBT、RUT, 再次进行胃镜下胃黏膜糜烂程度评分。比较两组 Hp 根除情况、胃黏膜糜烂程度变化及不良反应发生率。**结果:**100 例入组患儿共失访 8 例 (8.0%), 其中序贯疗法组 5 例, 三联疗法 3 例。序贯疗法组患儿 Hp 根除率分别为 88.0% (ITT)、97.8% (PP), 三联疗法组患儿 Hp 根除率分别为 66.0% (ITT)、70.2% (PP), 组间比较差异显著 ($P < 0.05$)。序贯疗法组和三联疗法组胃黏膜糜烂治疗有效率分别为 97.8% (44/45)、85.1% (40/47), 组间比较差异显著 ($P < 0.05$)。两组不良反应发生率比较无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论:**序贯疗法可有效根除儿童 Hp, 更有助于改善胃黏膜病变程度, 其效果优于标准三联疗法。

【关键词】 儿童; 幽门螺杆菌; 序贯疗法; 三联疗法

【中图分类号】 R969.3

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2015) 06-0048-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2015.06.012

Comprehensive curative effect evaluation on sequential therapy for eradication of helicobacter pylori infection in children

LUO Wei-yao, LIU Zhi-gang, HE Yun, HE Xiao-cheng, PENG Sheng

(Foshan city maternal and child health care in pediatrics Guangdong Foshan, 528000, China)

【Abstract】 Objective: To investigate the efficacy, and safety of sequential therapy for eradication the helicobacter pylori (*helicobacter pylori*, Hp) infection in child. **Methods:** The enrolled criteria are diagnosis with Hp infection, urea breath test (^{13}C -UBT) and rapid urease test (RUT) were both positive. 100 cases were included. The symptom of abdominal pain, gastric mucosa erosion rate were evaluated under gastroscop, then they were randomly divided into sequential therapy and triple therapy group ($n = 50$). For sequential therapy group, the medication for the first 5 d is omeprazole $0.8 \sim 1.0 \text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d}^{-1})$ + amoxicillin clavulanic acid potassium $50 \text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d}^{-1})$, then for the last 5 d is omeprazole $0.8 \sim 1.0 \text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d}^{-1})$ + clarithromycin $20 \text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d}^{-1})$ + metronidazole $20 \text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d}^{-1})$. The total treatment period is 10 d. For control group, adopts the standard triple therapy with omeprazole $0.8 \sim 1.0 \text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d}^{-1})$ + amoxicillin clavulanic acid potassium $50 \text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d}^{-1})$ + clarithromycin $20 \text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d}^{-1})$ for 10 d. 4 weeks after discontinuation, the patients were followed up. The gastroscop, ^{13}C -UBT, RUT were test again, and erosion degree of gastric mucosa were scored under gastroscop. Hp eradication, extent of gastric mucosal erosion change and incidence of adverse reactions were compared between the two groups. **Results:** 8 cases (8.0%) were lost within 100 cases, 5 cases in sequential therapy group, and 3 cases in triple therapy. Hp eradicate rate in sequential therapy group were 88.0% (ITT), 97.8% (PP), Hp eradicate rate in triple therapy group were 66.0% (ITT), 70.2% (PP), there are significant difference between two groups ($P < 0.05$). The gastric mucosal erosion treatment rate were 97.8% (44/45), 85.1% (40/47) for sequential therapy group and triple therapy group respectively, there are also significant difference between groups ($P < 0.05$). Incidence of adverse reactions between the two groups has no statistical significance ($P > 0.05$). **Conclusion:** Sequential therapy can effectively eradicate the Hp infection in children, and improve the degree of gastric mucosa lesions. Its effect is better than the standard triple therapy.

【Keywords】 children; *Helicobacter pylori*; Sequential therapy; Triple therapy

[收稿日期] 2015-09-09

[基金项目] 广东省佛山市卫生局医学科研课题项目 (2014145)

[作者简介] 罗威耀, 男, 本科, 主治医师, 研究方向: 小儿消化, Tel:13925425792, E-mail:sumswind@126.com,

幽门螺杆菌 (*helicobacter pylori*, Hp) 感染是儿童消化系统疾病主要病因之一,慢性胃炎、消化性溃疡、黏膜相关淋巴组织 (MALT) 淋巴瘤和胃癌的发生与 Hp 感染密切相关^[1]。目前临床主要采用三联疗法,即质子泵抑制剂联合 2 种抗生素(阿莫西林,甲硝唑或克林霉素)根除儿童感染^[2]。近年来,随着 Hp 耐药性的不断增高,儿童 Hp 根除率逐渐降低,从而导致根除 Hp 治疗失败^[3-4]。寻找更安全、高效的儿童 Hp 治疗方案是临床亟待解决的重点、难点问题。本试验采用 10 d 序贯疗法根除儿童 Hp,取得满意效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选自 2014 年 1 月—2014 年 12 月佛山市妇幼保健院收治的 Hp 感染患儿共 100 例为研究对象,诊断标准参照 2003 年中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌共识意见^[5]。纳入标准:①符合¹³C-UBT、RUT 两项均阳性;②年龄≤14 岁;③近一个月内未使用抗生素、质子泵抑制剂、H₂受体拮抗剂、非甾体消炎药等药物;④无幽门梗阻、消化道大出血及穿孔等严重并发症。排除标准:①未遵医嘱服药者;②合并严重细菌或其他病原体感染者;③合并严重心、肝、肾功能不全者;④无法耐受胃镜检查者。按随机数字表法将入组患儿分为序贯疗法组($n=50$)和三联疗法组($n=50$)。

1.2 治疗方案

序贯疗法组前 5d 予奥美拉唑 0.8~1.0mg/(kg·d⁻¹)+阿莫西林克拉维酸钾 50mg/(kg·d⁻¹),后 5 d 予奥美拉唑 0.8~1.0mg/(kg·d⁻¹)+克拉霉素 20mg/(kg·d⁻¹)+甲硝唑 20mg/(kg·d⁻¹),共 10 d。对照组采用标准三联方案,予奥美拉唑 0.8~1.0mg/(kg·d⁻¹)+阿莫西林克拉维酸钾 50mg/(kg·d⁻¹)+克拉霉素 20mg/(kg·d⁻¹),连续 10 d。均为每日 2 次,早晚口服。两组所有患儿在治疗期间及停药 4 周内均未服用其他药物,并与家人严格分餐。

1.3 观察指标

1.3.1 Hp 根除情况 于治疗结束后至少 4 周以上,采用¹³C 尿素呼气试验复查,阴性者即可判定为 Hp 感染根除^[6]。Hp 根除率均按意向治疗分

析(intention-to-treat, ITT)及试验方案分析(per-protocol, PP)计算。

1.3.2 胃黏膜糜烂疗效判断:胃镜下胃黏膜病变程度评分标准:①0分:无糜烂;②1分:≤2个糜烂,局限于1个区域(胃底、胃体或胃窦,下同);③2分:3~5个糜烂,局限于1个区域;④3分:两个区域糜烂(每个区域的病灶数≤6个,整个胃内病灶数≤10个);⑤4分:糜烂见于3个区域,或整个胃内病灶数>10个。①痊愈:积分降至0;②显效:积分降至1或降低2分;③有效:积分降低1分;④无效:积分无变化或增加。采用双盲法检查,即内镜检查医生并不知晓患者分组情况。

1.3.3 不良反应 观察患儿治疗过程中不良反应发生率。

1.4 统计学方法

采用 SPSS19.0 进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料用例数/百分数($n/\%$)表示,组间比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异显著。

2 结果

2.1 一般资料比较

两组间患儿性别、年龄等一般资料比较差别无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

2.2 随访情况

100 例入组患儿共脱落 8 例(8.0%),序贯疗法组 5 例未完成观察,其中 2 例失访,3 例因服药后症状缓解自行停药。三联疗法组 3 例未完成观察,均因呕吐、腹痛改用其他方案治疗。

2.3 Hp 根除率

序贯疗法组患儿 Hp 根除率分别为 88.0% (ITT)、97.8% (PP),三联疗法组患儿 Hp 根除率分别为 66.0% (ITT)、70.2% (PP),组间比较差异显著($P<0.05$)见表 2。

2.3 胃黏膜糜烂治疗有效率

序贯疗法组显著高于三联疗法组,组间比较差异显著($P<0.05$),见表 3。

2.4 不良反应

序贯疗法组 45 例患儿中,发生纳差 5 例,恶心 3 例,腹泻 1 例;三联疗法组 47 例患儿中,发生纳差 3 例,恶心 2 例,腹泻 2 例,两组不良反应发生率比较无统计学差异($\chi^2=0.417$, $P=0.518$)。

表 1 两组一般资料比较 . $n=50$, $\bar{x} \pm s$

组别	序贯疗法	三联疗法	t/χ^2	P
性别 (男 / 女)	24/26	25/25	0.040	0.841
年龄	8.7 ± 3.5	8.5 ± 3.2	0.066	0.945

表 2 两组 Hp 根除率比较

组别	<i>n</i>	Hp 根除例数		Hp 根除率 (%)	PP
				ITT	
序贯疗法组	45	44	1	88.0	97.8
三联疗法组	47	33	14	66.0	70.2
χ^2 值		7.011		6.832	12.801
<i>P</i> 值		0.008		0.009	0.000

表 3 两组胃黏膜糜烂疗效比较 $n(\%)$

组别	n	痊愈	显效	好转	无效	总有效率 (%)
序贯疗法组	45	12(26.7)	18(40.0)	14(31.1)	1(2.2)	44(97.8)
三联疗法组	47	7(14.9)	13(27.6)	20(42.6)	7(14.9)	40(85.1)
χ^2 值						(4.649)
P 值						(0.031)

3 讨论

Hp 感染儿童并不少见, 并随年龄的增加有上升趋势。潘瑞芳等^[7]对广州地区 2~12 岁具有消化道症状的儿童 1 186 例进行胃镜、快速尿素酶试验、血清 Hp 抗体、胃黏膜病理组织学检查, 结果发现幽门螺杆菌感染 301 例, 阳性率 25.38%。儿童 Hp 感染可导致慢性胃炎、消化性溃疡等消化道疾病。根除儿童 Hp 感染可降低成人时期消化性溃疡的发病, 并可能降低胃癌的发生。目前国内主要采用以质子泵抑制剂和 2 种抗生素 (克拉霉素加阿莫西林或甲硝唑) 组成的 7~14 d 三联疗法根除儿童 Hp 感染^[8]。我国一项 Hp 耐药状况全国多中心临床研究亦显示, 对甲硝唑 (MTZ)、克拉霉素 (CLA)、阿莫西林 (AMX) 的耐药率分别为 75.6%、27.6%、2.7%^[9]。因此, 标准疗法的根除率逐年下降。寻求一种新的高效的 Hp 根除方案, 减少耐药菌株出现已成为各国学者的研究方向。在成人, 人们在尝试用其他方案根除幽门螺杆菌, 如使用铋剂、呋喃唑酮、四环素和喹诺酮类 (如左氧氟沙星和莫西沙星) 等, 但这些方案由于药物副作用较大, 并不适合在儿童中使用。人们在不断更换抗生素和延长治疗时间的同时,

也发现了一种新的治疗方案 -10 d 序贯疗法。目前序贯治疗方案为前 5 d 予 PPI+AMX, 后 5 d 予 PPI+CLA+MTZ。近年来, 国外学者对 10 d 序贯疗法应用于成人 Hp 感染取得了较好的疗效, 并进行了报道。Vaira 等^[10]对 300 例患者的随机双盲研究显示, 10 d 序贯疗法 Hp 根除率 (89%) 明显高于标准三联疗法 (77%)。国内学者胡水清等^[11]支持 10 d 序贯疗法 Hp 根除率明显高于传统三联疗法。本研究中序贯疗法组 Hp 根除率分别为 88.0% (ITT)、97.8% (PP), 明显优于三联疗法组 Hp 根除率 66.0% (ITT)、70.2% (PP), 与国内外研究报道结果一致^[12-13]研究报道一致。序贯疗法组和三联疗法组胃黏膜糜烂治疗有效率分别为 97.8%、85.1%, 提示序贯疗法更有助于改善胃黏膜病变程度。

序贯疗法有效根除 Hp 的可能机制为: ①阿莫西林能够杀灭 Hp 并减少胃内细菌负荷量, 以提高 Hp 对克拉霉素的敏感性^[14]。②序贯疗法与三联疗法不同, 不受胃内细菌负荷量、Hp CagA 基因、抗生素耐药性、吸烟、非溃疡性消化不良的影响^[15]。③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结合。前 5 d 的诱导期中, 阿莫西林通过破坏 Hp 细胞壁而阻止克拉霉素流出通道的形成, 故可能提高第 2 阶段克拉霉素的治疗效果。

综上所述, 序贯疗法较 10 d 三联疗法根除率更高, 更有助于改善胃黏膜病变程度, 值得在根除儿童 Hp 感染中推广应用。由于我们的样本例数还比较少, 尚需进一步大样本、多中心的临床研究以评估该方案的疗效与可行性。

【参考文献】

- [1] 金菊花, 陶然. 健康儿童幽门螺杆菌感染现状的调查 [J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 23(13): 3188-3189.
- [2] 赵红梅, 欧阳红娟, 段柏平, 等. 三联疗法联合布拉氏酵母菌治疗儿童幽门螺杆菌感染的临床研究 [J]. 中国当代儿科杂志, 2014, 16(3): 230-233.
- [3] 杨映, 黄建亭, 邵山鹰. 益生菌联合三联疗法治疗小儿幽门螺杆菌感染的疗效分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 23(7): 5757-5758.
- [4] 阮晓萍. 三联疗法在治疗儿童幽门螺杆菌感染的临床疗效分析 [J]. 海峡药学, 2012, 24(1): 164-165.

- [5] 中华医学会消化病学分会. 幽门螺杆菌共识意见(2003·安徽桐城) [J]. 中华消化杂志, 2004, 24(2): 126-127.
- [6] 张双红, 万盛华, 郑淑华, 等. 序贯疗法与三联疗法根除儿童幽门螺杆菌感染的临床研究 [J]. 实用临床医学, 2014, 15(12): 82-85.
- [7] 潘瑞芳, 龚四堂, 区文玟, 等. 广州地区 2~12 岁儿童胃幽门螺杆菌感染状况分析 [J]. 中国实用儿科杂志, 2006, 21(9): 689-690.
- [8] 陈烨. 抗生素耐药时代如何选择幽门螺杆菌根除方案 [J]. 中国实用内科杂志, 2013, 33(3): 188-190.
- [9] 成虹, 胡伏莲, 谢勇, 等. 中国幽门螺杆菌耐药状况以及耐药对治疗的影响 - 全国多中心临床研究 [J]. 胃肠病学, 2007, 12(9): 525-530.
- [10] Vaira D, Zullo A, Vakil N, et al. Sequential therapy versus standard triple-drug therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a randomized trial [J]. *Annals Int Med*, 2007, 146(8): 556-563.
- [11] 胡水清, 张玫. 10 日序贯疗法治疗幽门螺杆菌感染 39 例 [J]. 世界华人消化杂志, 2009, 17(16): 1693-1695.
- [12] 刘凤林, 甄丽娜, 赵煜, 等. 序贯疗法和标准三联疗法根除儿童幽门螺杆菌的疗效观察 [J]. 临床儿科杂志, 2011, 29(10): 925-928.
- [13] 黄敬, 龚四堂, 区文玟, 等. 10 日序贯疗法根除儿童幽门螺杆菌感染的临床研究 [J]. 中华儿科杂志, 2012, 50(8): 563-567.
- [14] Murakami K, Fujioka T, Okimoto T, et al. Drug combinations with amoxicillin reduce selection of clarithromycin resistance during *Helicobacter pylori* eradication therapy [J]. *Int J antimicrobial agents*, 2002, 19(1): 67-70.
- [15] De Francesco V, Zullo A, Margiotta M, et al. Sequential treatment for *Helicobacter pylori* does not share the risk factors of triple therapy failure [J]. *Aliment pharmacol & therapeut*, 2004, 19(4): 407-414.

培门冬酶联合放化疗治疗鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤临床疗效观察

向永胜^a, 徐晓东^{b*}, 王龙^a, 蒋锐^a

(湖北省荆门市第一人民医院 a. 血液科, b. 心内科, 湖北 荆门 448000)

【摘要】 目的: 观察培门冬酶联合放化疗治疗鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤的临床疗效及不良反应。**方法:** 对湖北省荆门市第一人民医院 2009 年 8 月—2013 年 12 月收治的鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤患者, 应用培门冬酶(2 次/疗程)联合放化疗治疗, 观察临床效果。**结果:** 培门冬酶联合 4~6 个疗程的放化疗治疗后, 鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤的完全缓解率为 84.2%, 部分缓解率为 15.8%, 治疗起效的中位时间是 25 d, 所有患者自治疗后均生存。**结论:** 应用培门冬酶联合放化疗治疗鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤联合放化疗效果肯定, 值得临床应用。

【关键词】 培门冬酶; 鼻型; NK/T 细胞淋巴瘤; 化疗; 放疗

【中图分类号】 R733.1

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2015)06-0051-03

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2015.06.013

A clinical analysis on pegaspargase with radiochemotherapy for patients with nasal NK/T cell lymphoma

XIANG Yong-sheng^a, XU Xiao-dong^{b*}, WANG Long^a, JIANG Rui^a

(a. Department of Hematology, b. Department of Cardiology, The First People's Hospital of Jingmen, Jingmen 448000, China)

【Abstract】 Objective: The purpose of this study was to evaluate the efficacy and safety of pegaspargase with radiochemotherapy in patients with nasal NK/T cell lymphoma. **Methods:** 19 cases were diagnosed as nasal NK/T cell lymphoma determined by cytology or pathology. All patients received pegaspargase with radiochemotherapy. The patients were given IM pegaspargase 2 500/m² once every two weeks for two times during one cycle. Radiotherapy was carried out following 2 cycles. **Results:** 19 patients were evaluable, and there were 16 cases with observed complete remission. 3 cases had partial response (PR). The overall response rate (PD) was 100%. **Conclusion:** Pegaspargase combined with radiochemotherapy for nasal NK/T cell lymphoma can improve efficacy, and toxicities were tolerable.

【Keywords】 Pegaspargase; nasal NK/T cell lymphoma; Chemotherapy; Radiotherapy

[收稿日期] 2015-05-20

[基金项目] 荆门市 2012 年市级研究与开发引导计划项目 (2012Y033)

[作者简介] 向永胜, 男, 硕士, 副主任药师, 研究方向: 恶性血液病的临床诊治, Tel: (0724)-8606658, E-mail: hyl197402@126.com

[通讯作者] * 徐晓东, 男, 硕士研究生, 副主任医师, 研究方向: 心内科疾病, Tel: 13677253054, E-mail: zhxy3319@sina.com