

黄连素等四联疗法根除幽门螺杆菌感染的临床观察

刘莹*, 张爱萍, 陈倩, 赵劲轩, 陈斌辉, 肖运婷, 周炯, 张欣, 许剑[#]

湘潭市第二人民医院消化内科, 湖南 湘潭

收稿日期: 2024年3月23日; 录用日期: 2024年4月16日; 发布日期: 2024年4月24日

摘要

背景: 由于抗*H. pylori*感染抗生素耐药率的逐渐升高, 探索高效的*H. pylori*根除方案已成为临床工作者的当务之急。目的: 探讨黄连素联合阿莫西林、雷贝拉唑、果胶铋四联治疗Hp感染的临床疗效。方法: 选取¹⁴C呼气试验确诊为HP感染的120名患者为研究对象, 随机分为黄连素组和呋喃唑酮组。黄连素组由盐酸小檗碱片、阿莫西林、胶体果胶铋、雷贝拉唑组成; 呋喃唑酮组由呋喃唑酮、阿莫西林、胶体果胶铋、雷贝拉唑组成。两组疗程均为14天。用药结束后1月复查碳-14, 碳-14为阴性为*H. pylori*根除成功, 并计算根除率。根除率分别用意愿分析(ITT)和按方案分析(PP)进行评估。结果: 60例呋喃唑酮组中有57例完成复查, 其中53例成功根除*H. pylori*。60例黄连素组全部完成复查, 其中53例成功根除*H. pylori*。按ITT分析, 呋喃唑酮组和黄连素组的*H. pylori*根除率分别为92.9% (53/57)和88.3% (53/60), 差异无统计学意义($\chi^2 = 0.000$, $P = 1.000$, $P > 0.05$)。按PP分析, 呋喃唑酮组和黄连素组的*H. pylori*根除率分别为93.0% (53/57)和88.3% (53/60), 差异无统计学意义($\chi^2 = 0.742$, $P = 0.389$, $P > 0.05$)。黄连素组和呋喃唑酮组不良反应总体发生率分别是11.7%和7.0%, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论: 黄连素组与呋喃唑酮组均能获得理想的根除效果, 两组不良反应低, 经济成本低。

关键词

黄连素, 呋喃唑酮, 幽门螺杆菌, ¹⁴C呼气试验, 根除率

Clinical Observation of Quadruple Therapy to Eradicate *Helicobacter pylori* Infection

Ying Liu*, Aiping Zhang, Qian Chen, Jinxuan Zhao, Binhui Chen, Yunting Xiao, Jiong Zhou, Xin Zhang, Jian Xu[#]

Department of Gastroenterology, Xiangtan Second People's Hospital, Xiangtan Hunan

*第一作者。

[#]通讯作者。

Abstract

Background: Due to the gradually increasing rate of antibiotic resistance against *H. pylori* infection, the exploration of highly efficient *Helicobacter pylori* (HP) eradication programs has become a top priority for clinical workers. **Objective:** To explore the clinical efficacy of berberine combined with amoxicillin, rabeprazole and pectin bismuth quadruple therapy for Hp infection. **Methods:** A total of 120 patients with the ¹⁴C breath test were selected and randomized into berberine and furazolidone. The berberine group consists of berberine hydrochloride tablets, amoxicillin, colloidal pectin bismuth, and rabeprazole, and the furazolidone group consists of furazolidone, amoxicillin, colloidal pectin bismuth, and rabeprazole. Both sessions were 14 days. ¹⁴C breath test was reviewed at 1 month after medication, and ¹⁴C breath test was negative for *H. pylori* eradication, and the eradication rate was calculated. The eradication rates were assessed by intention analysis (ITT) and per protocol analysis (PP). **Results:** 57 of the 60 patients in the furazolidone group completed review, and 53 had successful eradication of *H. pylori*. All 60 cases in the berberine group completed review, and 53 had successful eradication of *H. pylori*. By ITT analysis, *H. pylori* eradication rates were 92.9% (53/57) and 88.3% (53/60) in the furazolidone and berberine groups, respectively, without a statistically significant difference ($\chi^2 = 0.000$, $P = 1.000$, $P > 0.05$). By PP analysis, the *H. pylori* eradication rate was 93.0% (53/57) and 88.3% (53/60), respectively, with no statistically significant difference ($\chi^2 = 0.742$, $P = 0.389$, $P > 0.05$). The overall incidence of adverse reactions in the berberine and furazolidone groups was 11.7% and 7.0%, respectively, which was not statistically significant. **Conclusion:** Both the berberine and furazolidone groups achieved an ideal eradication effect, with low adverse effects and low economic cost in both groups.

Keywords

Berberine, Furazolidone, *Helicobacter pylori*, ¹⁴C Breath Test, Eradication Rate

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

全球人群中幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染率大约在 40%以上[1], 而 1983~1994 年我国人群中幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)的感染率则高达 58.3% [2]。近年来, 经过积极抗 *H. pylori* 治疗, 我国人群中幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)的感染率有所下降, 2015~2019 年的患病率下降到 40.0% [2]。但是, 目前又出现了新的问题, 即抗 *H. pylori* 治疗耐药性增加。据报道, 除了美洲的原发性克拉霉素耐药性为 10%和东南亚地区为 10%和欧洲地区原发性左氧氟沙星耐药性为 11%外, 所有世卫组织地区对克拉霉素、甲硝唑和左氧氟沙星的原发性和继发性耐药率均为 15%或更高[3]。我国克拉霉素和左氧氟沙星耐药率为 20%~40%, 甲硝唑耐药率为 60%~90% [4]。在这种耐药情况日益严峻的情况下, 开发新的抗 Hp 药物以提高根除率成为研究热点。黄连素为常见的黄连活性物之一, 能有效杀灭 Hp。黄连素对 Hp 多重耐药株具有抑制作用[5]。本研究旨在探讨黄连素联合阿莫西林、雷贝拉唑、果胶铋四联治疗 Hp 感染的临床疗效。

2. 资料与方法

2.1. 研究对象

选取 2020 年 6 月~2023 年 3 月来我院经 ^{14}C 呼气试验确诊为 Hp 感染的 120 名患者为研究对象。根据药物使用情况随机分为黄连素组(60 例)和呋喃唑酮组(58 例)。

2.2. 诊断标准

所用仪器为海得威 HUBT-20P 幽门螺杆菌测试仪。以检测值 50 为临界值, >50 为阳性, 表示 Hp 感染, 如治疗后复查就表明根除失败; <50 为阴性, 表示无 Hp 感染, 如治疗后复查即表明根除成功。

2.3. 纳入标准

(1) 年龄 > 18 岁, 性别不限; (2) ^{14}C 呼气试验确诊 Hp 感染; (3) 临床资料完整。

2.4. 排除标准

(1) 治疗前 4 周服用过抗生素、铋剂或治疗前 2 周服用过抑酸药[包括 PPI、组胺 H2 受体拮抗剂、P-CAB]的患者; (2) 对阿莫西林、呋喃唑酮、铋剂过敏的患者; (3) 妊娠期、哺乳期患者; (4) 有严重全身性疾病如肝功能、肾功能不全, 心力衰竭, 精神疾病的患者; (5) 有严重并发症如胃恶性肿瘤、胃手术史及消化性溃疡伴出血、穿孔的患者。 (6) 未按时服药或服药期间发生严重药物不良反应或不能耐受而终止服药者。 (7) 失访或中途退出研究者。

2.5. 伦理学

本研究符合医学伦理学标准, 并经本院医学伦理委员会审核批准, 对患者采取的诊治流程均获得患者的知情同意。

2.6. 治疗方案及药物情况

(1) 黄连素组方案: 盐酸小檗碱片 0.3 g 3 次/日, 阿莫西林 1.0 g 2 次/日, 胶体果胶铋 0.2 g 3 次/日, 雷贝拉唑 20 mg 2 次/日。阿莫西林与盐酸小檗碱餐后服用, 雷贝拉唑及胶体果胶铋均餐前服用。疗程 14 天。

(2) 呋喃唑酮组方案: 呋喃唑酮 0.1 g 2 次/日, 阿莫西林 1.0 g 2 次/日, 胶体果胶铋 0.2 g 3 次/日, 雷贝拉唑 20 mg 2 次/日。阿莫西林与呋喃唑酮餐后服用, 雷贝拉唑及胶体果胶铋均餐前服用。疗程 14 天。

(3) 具体药物信息: 治疗用 PPI 采用雷贝拉唑钠肠溶片(20 mg/片), 为晋城海斯制药有限公司产品(国药准字 H20080125); 阿莫西林胶囊(0.25 g/粒), 为香港联邦制药厂有限公司产品(医药产品注册证号 HC20150055); 胶体果胶铋胶囊(0.1 g/粒), 为浙江昂利康制药股份有限公司产品(国药准字 H20056517); 黄连素采用盐酸小檗碱片(0.1 g/片), 为东北制药集团沈阳第一制药有限公司(国药准字 H21022453); 呋喃唑酮片(0.1 g/片), 为山西云鹏制药有限公司(国药准字 H14023937)。

2.7. 观察指标

用药期间随访患者有无药物副作用; 用药结束后 1 月复查碳-14, 碳-14 为阴性为 *H. pylori* 根除成功, 并计算根除率。根除率分别用意愿分析(ITT)和按方案分析(PP)进行评估。ITT 分析包括所有入选的患者, 没有随访的患者与未复查碳-14 检查的患者被认为是治疗失败。PP 分析没有随访的患者与未复查 ^{14}C 呼气试验的患者被剔除。

2.8. 统计学方法

采用 SPSS 25.0 软件进行统计分析,符合正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。计数资料采用频数和百分比描述。两组间比较采用独立样本 t 检验。计数资料采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。分别采用意向性治疗(intention to treat, ITT)和符合方案集(perprotocol, PP)分析两组患者的 *H. pylori* 根除率。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 两组患者一般情况比较

120 例患者中有 3 例失访,最后完成治疗、随访和复查的共有 117 例患者。黄连素组 60 例,男 32 例,女 28 例,年龄(60.5 ± 12.5)岁。呋喃唑酮组 57 例,男 28 例,女 29 例,年龄(54.79 ± 11.1)岁。两组患者年龄、性别等一般资料比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),具有可比性。

3.2. 两组患者根除率比较

60 例呋喃唑酮组中有 57 例完成复查,其中 53 例成功根除 *H. pylori*。60 例黄连素组全部完成复查,其中 53 例成功根除 *H. pylori*。按 ITT 分析,呋喃唑酮组和黄连素组的 *H. pylori* 根除率分别为 92.9% (53/57) 和 88.3% (53/60),差异无统计学意义($\chi^2 = 0.000$, $P = 1.000$, $P > 0.05$)。按 PP 分析,呋喃唑酮组和黄连素组的 *H. pylori* 根除率分别为 93.0% (53/57) 和 88.3% (53/60),差异无统计学意义($\chi^2 = 0.742$, $P = 0.389$, $P > 0.05$)。

3.3. 两组患者不良反应比较

黄连素组发生腹痛腹胀 3 例,恶心 1 例,口苦 3 例,不良反应总体发生率 11.7%;呋喃唑酮组发生头晕 1 例,恶心 1 例,腹泻 1 例,腹胀 1 例,不良反应总体发生率 7.0%。差异无统计学意义($P > 0.05$)。

4. 讨论

由于抗 *H. pylori* 感染抗生素耐药率的逐渐升高,探索高效的 *H. pylori* 根除方案已成为临床工作者的当务之急。

在根除 *H. pylori* 过程中,在抗生素的选择问题上,阿莫西林属于广谱 β -内酰胺类抗生素,通过抑制黏肽酶阻止细菌细胞壁正常合成,导致细菌菌体膨胀成球形而裂解死亡。由于阿莫西林抗菌作用强,不易产生耐药,不过敏者不良反应发生率低,是根除 *H. pylori* 治疗的首选药物;含阿莫西林的四联疗法也是我国指南推荐的一线根除方案[5] [6]。

黄连素又名小檗碱,是从黄连等小檗属植物根茎中提取的一种季铵类异喹啉生物碱。黄连素在体外对多种细菌都有抑菌或杀菌作用,被认为是一种植物性广谱抗菌素,经常用于治疗胃肠炎、细菌性痢疾等胃肠道感染性疾病。有研究表明黄连素可抑制耐药 *H. pylori* 的生长,减少耐药菌株的产生[7]。体外药敏实验也证实黄连素具有很强的抗 *H. pylori* 活性。吴明慧[8] [9]等用试管倍比稀释法测定黄连素等 4 种中药有效成分对 MDR 株的 MIC 值,结果发现 4 种中药成分中以黄连素的抑菌作用最强。有研究[10]结果表明,黄连素联合 PPI 的双联疗法与 PPI、阿莫西林与甲硝唑三联疗法的 Hp 根除率分别为 89.4% 和 90%,两者疗效未见明显差异;但相对于对照组,黄连素治疗组发生不良反应的几率明显降低。一项纳入 265 名患者的黄连素联合经典三联方案治疗 Hp 的随机对照试验结果显示,黄连素联合三联方案不仅可以显著提升 Hp 根除率(试验组 88.6% VS 对照组 78.4%),而且还可降低治疗过程中不良反应和减少患者的医疗费用[11]。徐小青[12]等研究的黄连素联合四联疗法的 Hp 根除率,及杨丽清[13]等研究的含黄连素四联方案对 Hp 的根除率均大于 90%。

本研究选用黄连素联合阿莫西林, 果胶铋, 雷贝拉唑四联方案抗 *H. pylori* 治疗, 根除率 88.3%, 低于赖建荣[14]等人报道的该根除方案根除率 97.14%, 王萌[15]报道的该方案根除率 97.62%。可能与本研究样本量较小或者人群中菌株的分型相关。

呋喃唑酮是一种硝基呋喃类抗生素, 通过干扰细菌的多种氧化还原酶, 阻断其正常代谢, 发挥广谱抗菌作用[16]。我国 *H. pylori* 对呋喃唑酮耐药率很低(0%~1%) [6] [17]。Zhuge 等[18]的一项关于呋喃唑酮根除 *H. pylori* 的荟萃分析显示, 含呋喃唑酮四联疗法的根除率可达 92.9%, 且不会增加总体或严重不良反应的发生率。

本研究的对照组选用耐药率低的呋喃唑酮联合阿莫西林, 果胶铋, 雷贝拉唑四联方案抗 *H. pylori* 治疗, 根除率 ITT 分析为 88.3%, PP 分析为 93.0%, 与刘积平[19]等人报道的该根除方案根除率 88.06%相差不多。

本研究结果表明, 黄连素组与呋喃唑酮组均能获得理想的根除效果, 差异无统计学意义。两组不良反应低, 经济成本低。本研究结合国内抗生素耐药谱, 选择 PPI 联合两种抗生素的含铋剂方案进行抗 *H. pylori* 治疗, 发现黄连素、阿莫西林或呋喃唑酮、阿莫西林联合雷贝拉唑的含铋剂四联方案均获得了较好治疗效果, 而且两组不良反应均低, 经济成本低。为临床医生在 *H. pylori* 感染治疗的方案选择上提供一定的参考。本研究的局限性为样本量偏少, 且为单中心研究, 在未来仍需要开展大样本、多中心研究进一步验证。

基金项目

湖南省卫生健康委科研计划课题(编号 20200359)。

参考文献

- [1] Li, Y., Choi, H., Leung, K., et al. (2023) Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection between 1980 and 2022: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*, **8**, 553-564. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(23\)00070-5](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(23)00070-5)
- [2] Ren, S., Cai, P., Liu, Y., et al. (2022) Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection in China: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **37**, 464-470. <https://doi.org/10.1111/jgh.15751>
- [3] Savoldi, A., Carrara, E., Graham, D.Y., et al. (2018) Prevalence of Antibiotic Resistance in *Helicobacter pylori*: A Systematic Review and Meta-Analysis in World Health Organization Regions. *Gastroenterology*, **155**, 1372-1382.e17. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.07.007>
- [4] 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组. 2022 中国幽门螺杆菌感染治疗指南[J]. 中华消化杂志, 2022, 42(11): 745-756. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn311367-20220929-00479>
- [5] 徐方方, 周洲. 中药抗幽门螺杆菌感染研究现状[J]. 实用中医药杂志, 2016, 32(9): 945-948.
- [6] 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, 刘文忠, 等. 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. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2017.06.002>
- [7] Chang, C.H., Huang, W.Y., Lai, C.H., et al. (2011) Development of Novel Nanoparticles Shelled with Heparin for Berberine Delivery to Treat *Helicobacter pylori*. *Acta Biomaterialia*, **7**, 593-603. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2010.08.028>
- [8] 吴明慧, 黄衍强, 黄赞松, 等. 黄连素、大黄素、五味子及黄芩苷对幽门螺杆菌多重耐药株的体外抑菌作用[J]. 世界华人消化杂志, 2013, 21(30): 3247-3251.
- [9] 李江, 成虹, 高文, 等. 不同中药提取物对幽门螺杆菌耐药菌株体外抗菌活性研究[J]. 现代中医临床, 2015, 22(2): 21-23+28.
- [10] 孟庆玲. 奥美拉唑与黄连素联合治疗消化性溃疡及根除幽门螺杆菌的疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2002(24): 2450.
- [11] 陈兢, 张庆霞, 张庆. 黄连素联合三联方案不同疗程治疗幽门螺杆菌的疗效分析[J]. 长江大学学报(自科版),

- 2013, 10(36): 1-5.
- [12] 徐小青, 周帆, 吴小溪, 等. 黄连素联合四联疗法在幽门螺杆菌一线治疗中的作用研究[J]. 中国医药导报, 2020, 17(19): 78-81.
- [13] 杨丽清, 陈平湖, 李嘉莉, 等. 联合盐酸小檗碱方案根除幽门螺杆菌的临床研究[J]. 现代消化及介入诊疗, 2020, 25(9): 1208-1211. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-2159.2020.09.017>
- [14] 赖建荣, 段小萍, 易培庄, 等. 雷贝拉唑联合黄连素新四联疗法对幽门螺杆菌相关消化性溃疡的效果分析[J]. 中国现代医生, 2017, 55(1): 94-97.
- [15] 王萌. 雷贝拉唑联合黄连素新四联疗法治疗消化性溃疡的效果分析[J]. 医学理论与实践, 2018, 31(7): 996-997. <https://doi.org/10.19381/j.issn.1001-7585.2018.07.030>
- [16] Martínez-Puchol, S., Gomes, C., Pons, M.J., *et al.* (2015) Development and Analysis of Furazolidone-Resistant *Escherichia coli* Mutants. *APMIS*, **123**, 676-681. <https://doi.org/10.1111/apm.12401>
- [17] 朱阳杰, 赵喆, 兰春慧, 等. 重庆地区 2015~2017 年幽门螺杆菌耐药性分析[J]. 西部医学, 2019, 31(7): 1038-1042. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-3511.2019.07.012>
- [18] Zhuge, L., Wang, Y., Wu, S., *et al.* (2018) Furazolidone Treatment for *Helicobacter pylori* Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Helicobacter*, **23**, e12468.
- [19] 刘积平, 辛铭, 张斌, 等. 益生菌联合含呋喃唑酮四联疗法根除幽门螺杆菌的疗效[J]. 武警医学, 2023, 34(10): 842-845. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1004-3594.2023.10.004>