

改良铋剂三联疗法根除幽门螺杆菌感染的临床疗效研究



扫描二维码
查看原文

黄虹玉^{1,2}, 雷甜甜³, 刘家欢^{1,2}, 赵颖¹, 杨锦林^{1,2}, 马洪升^{3*}

【摘要】 背景 目前幽门螺杆菌 (*H.pylori*) 耐药率逐年上升, 其根除率逐年下降, 亟需探索更有效的治疗方案。目的 探索改良铋剂三联疗法根除 *H.pylori* 感染的临床疗效。方法 选取 2019 年 4 月至 2020 年 12 月在四川大学华西医院消化内科门诊就诊和治疗的 *H.pylori* 感染患者 360 例。采用随机数字表法将符合纳入标准的患者随机分为改良铋剂三联方案组 (EBA 组) 和标准铋剂四联方案组 (EBAT 组), 每组 180 例。EBA 组给予埃索美拉唑 40 mg/次、2 次/d, 胶体果胶铋胶囊 300 mg/次、2 次/d, 阿莫西林 1 g/次、2 次/d, 疗程 14 d。EBAT 组给予埃索美拉唑 (规格: 20 mg/片, 阿斯利康制药有限公司) 20 mg/次、2 次/d, 胶体果胶铋胶囊 300 mg/次、2 次/d, 阿莫西林 1 g/次、2 次/d, 四环素 750 mg/次、2 次/d, 疗程 14 d。治疗结束 4~8 周后行 ¹³C/¹⁴C 尿素呼气试验, 结果阴性者判断为 *H.pylori* 根除成功。比较两组患者 *H.pylori* 根除率及症状改善情况。结果 *H.pylori* 感染初治患者 259 例 (EBA 组 138 例, EBAT 组 121 例), 复治患者 101 例 (EBA 组 42 例, EBAT 组 59 例)。EBA 组治疗完成率为 83.3% (150/180, 其中初治患者完成 112 例, 复治患者完成 38 例); EBAT 组治疗完成率为 86.7% (156/180, 其中初治患者完成 104 例, 复治患者完成 52 例)。两组患者治疗完成率比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2=0.784, P=0.376$)。对于 *H.pylori* 感染初治患者, 按照意向性分析, EBA 组 *H.pylori* 根除率为 69.6% (96/138), EBAT 组 *H.pylori* 根除率为 80.2% (97/121), 两组 *H.pylori* 感染初治患者根除率比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2=4.313, P=0.116$); 按照符合方案集分析, EBA 组 *H.pylori* 根除率为 85.7% (96/112), EBAT 组 *H.pylori* 根除率为 93.3% (97/104), 两组 *H.pylori* 感染初治患者根除率比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2=3.235, P=0.072$)。对于 *H.pylori* 感染复治患者, 按照意向性分析, EBA 组 *H.pylori* 根除率为 54.8% (23/42), EBAT 组 *H.pylori* 根除率为 72.9% (43/59), 两组 *H.pylori* 感染复治患者根除率比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2=5.678, P=0.058$); 按照符合方案集分析 (符合方案集分析), EBA 组 *H.pylori* 根除率为 60.5% (23/38), EBAT 组 *H.pylori* 根除率为 82.7% (43/52), 两组 *H.pylori* 感染复治患者根除率比较, 差异有统计学意义 ($\chi^2=5.516, P=0.019$)。对于 *H.pylori* 感染初治患者中, EBA 组治疗前有症状者 94 例, EBAT 组 87 例, EBA 组症状改善率为 88.3% (83/94), EBAT 组为 92.0% (80/87), 两组症状改善率比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2=0.897, P=0.639$)。对于 *H.pylori* 感染复治患者中, EBA 组治疗前有症状者 35 例, EBAT 组 44 例, EBA 组症状改善率为 88.6% (31/35), EBAT 组为 75.0% (33/44), 两组症状改善率比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2=2.353, P=0.308$)。结论 对于 *H.pylori* 感染初治患者, 改良铋剂三联疗法的 *H.pylori* 根除率及症状缓解率不劣于标准铋剂四联方案, 可考虑作为新的治疗方案应用于临床。对于 *H.pylori* 感染复治患者, 改良铋剂三联方案症状缓解情况与标准铋剂四联方案相似, 但 *H.pylori* 感染根除率明显更低, 因此, 改良铋剂三联方案不适用于复治患者的补救。

【关键词】 幽门螺杆菌; 质子泵抑制剂; 改良铋剂三联疗法; 抗菌药; 治疗结果

【中图分类号】 R 377 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.02.124

黄虹玉, 雷甜甜, 刘家欢, 等. 改良铋剂三联疗法根除幽门螺杆菌感染的临床疗效研究 [J]. 中国全科医学, 2022, 25 (9): 1062-1069, 1076. [www.chinagp.net]

HUANG H Y, LEI T T, LIU J H, et al. Efficacy of modified bismuth triple regimen in eradicating helicobacter pylori infection [J]. Chinese General Practice, 2022, 25 (9): 1062-1069, 1076.

Efficacy of Modified Bismuth Triple Regimen in Eradicating Helicobacter Pylori Infection HUANG Hongyu^{1,2}, LEI Tiantian³, LIU Jiahuan^{1,2}, ZHAO Ying¹, YANG Jinlin^{1,2}, MA Hongsheng^{3*}

1.Department of Gastroenterology & Hepatology, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, China

2.Sichuan University - Oxford University Huaxi Gastrointestinal Cancer Centre, Chengdu 610041, China

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82173253)

1.610041 四川省成都市, 四川大学华西医院消化内科 2.610041 四川省成都市, 四川大学-牛津大学华西消化道肿瘤联合研究中心 3.610041 四川省成都市, 四川大学华西医院日间服务中心

*通信作者: 马洪升, 教授; E-mail: mahongsheng@wchscu.cn

本文数字出版日期: 2021-12-09

3.Day Surgery Center, West China hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, China

*Corresponding author: MA Hongsheng, Professor; E-mail: mahongsheng@wchscu.cn

【 Abstract 】 Background The antibiotic resistance rate of *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) is increasing while its eradication rate is decreasing year by year. So it is urgent to explore more effective treatment regimens. **Objective** To explore the clinical efficacy of a modified bismuth triple regimen in eradicating *H.pylori* infection. **Methods** A total of 360 eligible patients with *H.pylori* infection were selected from the Gastroenterology & Hepatology Clinic, West China Hospital of Sichuan University from April 2019 to December 2020. They were equally randomized into a modified bismuth triple regimen group [EBA group, esomeprazole 40 mg/time, colloidal bismuth pectin capsules 300 mg/time, and amoxicillin 1 g/time, twice a day for 14 days], and a standard bismuth quadruple regimen group [EBAT group, esomeprazole (strength: 20 mg, produced by AstraZeneca) 20 mg/time, colloidal bismuth pectin capsules 300 mg/time, amoxicillin 1g/time, and tetracycline 750 mg/time, twice a day for 14 days]. The ¹³C- or ¹⁴C-urea breath test was performed 4–8 weeks after the treatment, and the negative result was defined as successful eradication treatment of *H.pylori* infection. The eradication rate of *H.pylori* infection and the improvement of related symptoms were compared between two groups. **Results** 259 newly treated patients with *H.pylori* infection (138 in EBA group and 121 in EBAT group) and 101 retreated patients (42 in EBA group and 59 in EBAT group) were included. The treatment completion rate of EBA group was 83.3% (150/180, including 112 cases of newly treated, and 38 retreated), and that of EBAT group was 86.7% (156/180, including 104 newly treated patients and 52 retreated). No statistical difference in completion rate was found between the two groups ($\chi^2=0.784, P=0.376$). Intention-to-treat analysis revealed that, the eradication rate of *H.pylori* infection in newly treated patients in EBA group was not statistically different from that of those in EBAT group [69.6% (96/138) vs 80.2% (97/121)] ($\chi^2=4.313, P=0.116$). Furthermore, per-protocol analysis found that, the eradication rates in newly treated patients in EBA group and EBAT group were 85.7% (96/112) and 93.3% (97/104), respectively, demonstrating no statistically significant intergroup difference ($\chi^2=3.235, P=0.072$). For retreated patients, intention-to-treat analysis indicated that, the eradication rates for those in EBA group and EBAT group were 54.8% (23/42), and 72.9% (43/59), respectively, showing no statistically significant intergroup difference ($\chi^2=5.678, P=0.058$). However, based on the per-protocol analysis, the eradication rates for those in EBA group and EBAT group were 60.5% (23/38) and 82.7% (43/52), respectively, manifesting statistically significant intergroup difference ($\chi^2=5.516, P=0.019$). The rates of symptom improvements in newly treated patients with pre-treatment symptoms in EBA and EBAT groups showed no statistically significant difference [88.3% (83/94) vs 92.0% (80/87)] ($\chi^2=0.897, P=0.639$). And the rates of symptom improvements in retreated patients with pre-treatment symptoms in EBA and EBAT groups also showed no statistically significant difference [88.6% (31/35) vs 75.0% (33/44)] ($\chi^2=2.353, P=0.308$). **Conclusion** For newly treated patients with *H.pylori* infection, the modified bismuth triple regimen had effects similar to those of the standard bismuth quadruple regimen in terms of eradication rate of *H.pylori* infection and symptoms improvement rate, which could be used as a new treatment option. However, this modified triple regimen was not suitable for retreated patients, although the symptoms improvement rate was similar to that of the quadruple regimen, the eradication rate of *H.pylori* infection was too lower.

【 Key words 】 *Helicobacter pylori*; Proton pump inhibitors; Modified bismuth triple regimen; Anti-bacterial agents; Treatment outcome

幽门螺杆菌 (*H.pylori*) 自 20 世纪 80 年代被 Warren 和 Marshall 发现以来^[1], 其一直是医疗界的研究热点。目前全球 *H.pylori* 感染率达 50%, 部分地区甚至高达 80%^[2]。*H.pylori* 被世界卫生组织定义为 I 类致癌物^[3], 感染后会导致慢性活动性胃炎, 参与胃癌和黏膜相关淋巴组织结外边缘区 B 细胞 (MALT) 淋巴瘤的发病, 且与胃外疾病相关, 如缺铁性贫血、特发性血小板减少性紫癜和维生素 B₁₂ 缺乏等^[4]。我国第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告 (以下简称第五次全国共识) 指出 *H.pylori* 感染患者均应行根除治疗, 并推荐含铋剂四联疗法作为经验性治疗方案^[5]。随着全球抗生素耐药率逐年上升, *H.pylori* 感染根除率逐年下降^[6]。目前各指南推荐的铋剂和非铋剂四联方案中均包含 2 种

及以上抗生素^[7-9], 这不仅使得治疗过程中患者不良反应增加, 更导致初次治疗失败后复治时可供选择的抗生素种类更为局限。因此, 为减少抗生素的使用, 降低人群对抗生素的耐药率和 2 种及以上抗生素合并使用时的不良反应, 为提高患者的依从性, 继续寻求新的治疗方案显得至关重要。质子泵抑制剂 (PPI) 作为抑酸剂, 可强效抑制胃酸分泌, 迅速提升胃内 pH 值, 使抗生素更好地发挥抗菌活性, 从而增强杀菌效果。铋黏膜保护剂具有一定的杀菌作用, 与抗生素联用后不仅可增强抗菌药物的抗菌活性, 还可克服抗生素的耐药性^[10]。阿莫西林耐药率低, 抗菌效果佳, 最常用于根除 *H.pylori*, 其抗菌活性与胃内 pH 值密切相关^[11]。因此, 结合各种抗 *H.pylori* 药物特性, 本研究拟将 PPI 剂量加倍、使

本研究价值:

本研究打破目前使用四联方案及二联治疗幽门螺杆菌 (*H.pylori*) 的主流与局限, 为减少抗生素种类过多、剂量过大带来的不良反应, 结合加倍剂量质子泵抑制剂可增强抗菌效果的作用, 创新性地设计仅含一种抗生素而质子泵抑制剂剂量加倍的改良铋剂三联方案, 结果显示, 改良铋剂三联方案对 *H.pylori* 根除效果不劣于标准铋剂四联方案, 且降低了人群对抗生素的耐药率和 2 种及以上抗生素合并使用时的不良反应, 提高了患者的依从性, 为 *H.pylori* 感染患者提供了新的治疗选择。

用一种抗生素的改良铋剂三联方案与标准铋剂四联方案进行比较, 以探讨改良铋剂三联方案根除 *H.pylori* 感染的疗效。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2019 年 4 月至 2020 年 12 月在四川大学华西医院消化内科门诊就诊和治疗的 *H.pylori* 感染患者 360 例。采用随机数字表法将符合纳入标准的患者随机分为改良铋剂三联方案组 (EBA 组) 和标准铋剂四联方案组 (EBAT 组), 每组 180 例。采用样本量计算公式计算样本量, 率差为 0.15, 检验标准 $\alpha = 0.05$, 检验功效 $1 - \beta = 0.8$, 计算每组最低样本量为 95 例。

纳入标准: (1) 年龄 18~80 岁。(2) 证实 *H.pylori* 感染, 满足以下任意一项即可: ①快速尿素酶试验阳性; ②病理提示 *H.pylori* 阳性; ③ $^{13}\text{C}/^{14}\text{C}$ 尿素呼气试验阳性并高于参考范围上限 2 倍; ④抗 *H.pylori* 抗体阳性且从未接受 *H.pylori* 根除治疗。(3) 近 2 周内未使用 PPI 及 H_2 受体拮抗剂。(4) 对本研究知情, 且自愿参与本研究。排除标准: (1) 妊娠期、哺乳期妇女; (2) 合并严重心脏、肝脏、肾脏及肺部疾病; (3) 已知或怀疑对本试验药物过敏; (4) 吸毒或酗酒; (5) 医生判断依从性差; (6) 本临床试验研究相关人员。

本研究方案经四川大学华西医院伦理委员会批准 [批号: 2020 年审 (369) 号], 入选患者均签署知情同意书。记录收治患者的性别、年龄、吸烟情况、饮酒情况、家族史情况 [包括胃溃疡 (GU)、十二指肠溃疡 (DU)、胃癌等]。

1.2 治疗方案 EBA 组给予埃索美拉唑 (规格: 40 mg/片, 阿斯利康制药有限公司) 40 mg/次、2 次/d, 胶体果胶铋胶囊 (规格: 50 mg/片, 四川科伦药业股份有限公司) 300 mg/次, 2 次/d, 阿莫西林 (规格: 250 mg/片, 联邦制药厂有限公司) 1 g/次, 2 次/d, 疗程 14 d。EBAT 组给予埃索美拉唑 (规格: 20 mg/片, 阿斯利康制药有限公司) 20 mg/次、2 次/d, 胶体果胶铋胶囊 300 mg/次、2 次/d, 阿莫西林 1 g/次、2 次/d, 四环素

(规格: 250 mg/片, 重庆迪康长江制药有限公司) 750 mg/次、2 次/d, 疗程 14 d。

1.3 *H.pylori* 感染根除的判断标准 患者停用抗 *H.pylori* 药物 4~8 周后, 并且在复查前 2 周内未服用 PPI 或 H_2 受体拮抗剂、复查前 4 周内未服用抗菌药物或铋剂, 复查 $^{13}\text{C}/^{14}\text{C}$ 尿素呼气试验, 结果低于参考范围判定为根除成功, 高于参考范围上限 2 倍判定为根除失败, 介于两者之间者判定为弱阳性, 弱阳性患者 3 个月后再次行 $^{13}\text{C}/^{14}\text{C}$ 尿素呼气试验。

1.4 服药要求与注意事项 由于抗 *H.pylori* 药物种类较多, 服药时间段有差异, 为发挥药物最佳疗效、提高患者依从性, 需要给予患者详细的抗 *H.pylori* 用药说明。服药要求与注意事项: 埃索美拉唑及胶体果胶铋胶囊在餐前 30 min 服用, 阿莫西林及四环素在餐后 30 min 服用; 服药期间禁止饮酒, 避免进食辛辣刺激饮食; 服药期间出现恶心、食欲不振、上腹不适、口腔异味、黑便、尿黄、便秘均属正常现象, 疗程结束后会逐渐消失, 无需担忧或自行停药; 服药期间出现皮疹、皮肤或巩膜明显发黄, 则立即停药并及时就诊。

1.5 评估临床症状改善情况 收集患者初诊及复诊时的临床症状, 包括口苦、口气、反酸、胃灼热、嗝气、腹痛、腹胀、消化不良、恶心、呕吐、腹泻、便秘。根据患者主观感受将症状改善情况归类为无变化、缓解、加重。

1.6 计算成本-效果比 根据厂家提供的药物价格计算出两组患者的总费用, 结合两组方案的根除率, 按照公式: 总费用/根除率 = 成本-效果比, 比值低者表明更具有经济学价值。

1.7 统计学方法 使用意向性分析和符合研究方案分析评价根除 *H.pylori* 情况。应用 SPSS 23.0 软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 两组间比较采用两独立样本 *t* 检验。计数资料以相对数表示, 两组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher's 确切概率法; 等级资料比较采用秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

H.pylori 感染初治患者共 259 例, 其中男 104 例, 女 155 例, 年龄以 46~64 岁为主 (113 例)。 *H.pylori* 感染复治患者共 101 例, 其中男 36 例, 女 65 例, 年龄以 46~64 岁为主 (58 例)。

2.1 两组患者一般资料比较 两组患者性别比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组患者年龄、吸烟情况、饮酒情况、家族史比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

EBA 组中 *H.pylori* 感染初治患者 138 例, 复治患者 42 例; EBAT 组 *H.pylori* 感染初治患者 121 例, 复治患

者 59 例。两组 *H.pylori* 感染初治患者性别、年龄、吸烟情况、饮酒情况、家族史比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 2。两组 *H.pylori* 感染复治患者性别比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 两组 *H.pylori* 感染复治患者年龄比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 两组 *H.pylori* 感染复治患者吸烟情况、饮酒情况、家族史比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 3。

2.2 两组患者治疗完成情况比较 EBA 组中自行停药 2 例, 未服药 4 例, 拒绝复查 24 例, 最终完全按照要求服药、复查者共 150 例, 治疗完成率为 83.3% (其中初治患者完成 112 例, 复治患者完成 38 例); EBAT 组中未服药 5 例, 拒绝复查 19 例, 最终完全按照要求服药、复查者共 156 例, 治疗完成率为 86.7% (其中初治患者完成 104 例, 复治患者完成 52 例)。两组患者治疗完成率比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2=0.784, P=0.376$)。两组 *H.pylori* 感染初治、复治患者治疗完成率比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 4。

2.3 两组患者治疗前症状比较 *H.pylori* 感染初治患

者中, EBA 组及 EBAT 组治疗前症状均以腹痛 (分别为 44、38 例)、腹胀 (分别为 29、33 例) 为主; 两组 *H.pylori* 感染初治患者治疗前症状发生率比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 5。*H.pylori* 感染复治患者中, EBA 组及 EBAT 组治疗前症状以胃灼热 (分别为 11、12 例)、暖气 (分别为 12、16 例)、腹痛 (分别为 11、15 例)、腹胀 (分别为 12、14 例) 为主; 两组 *H.pylori* 感染复治患者治疗前症状发生率比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 6。

2.4 两组患者 *H.pylori* 根除效果比较 对于 *H.pylori* 感染初治患者, 按照意向性分析, EBA 组 *H.pylori* 根除率为 69.6% (96/138), EBAT 组 *H.pylori* 根除率为 80.2% (97/121), 两组 *H.pylori* 感染初治患者根除率比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2=4.313, P=0.116$); 按照符合方案集分析, EBA 组 *H.pylori* 根除率为 85.7% (96/112), EBAT 组 *H.pylori* 根除率为 93.3% (97/104), 两组 *H.pylori* 感染初治患者根除率比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2=3.235, P=0.072$)。

表 1 两组患者一般资料比较 [n (%)]
Table 1 Comparison of general data between two groups

组别	例数	性别		年龄 (岁)				吸烟		
		男	女	<30	30~45	46~64	≥ 65	无	<10 年	≥ 10 年
EBA 组	180	82 (45.6)	98 (54.4)	19 (10.6)	62 (34.4)	78 (43.3)	21 (11.7)	152 (84.4)	14 (7.8)	14 (7.8)
EBAT 组	180	58 (32.2)	122 (67.8)	18 (10.0)	58 (32.2)	93 (51.7)	11 (6.1)	158 (87.8)	7 (3.9)	15 (8.3)
χ^2 值		6.732		4.601				2.484		
<i>P</i> 值		0.009		0.203				0.289		

组别	饮酒			家族史				
	无	<10 年	≥ 10 年	无	GU	DU	GU+DU	胃癌
EBA 组	151 (83.9)	20 (11.1)	9 (5.0)	157 (87.2)	9 (5.0)	4 (2.2)	10 (5.6)	0
EBAT 组	162 (90.0)	10 (5.6)	8 (4.4)	150 (83.3)	12 (6.7)	2 (1.1)	15 (8.3)	1 (0.6)
χ^2 值	3.779			3.255				
<i>P</i> 值	0.151			0.516				

注: GU= 胃溃疡, DU= 十二指肠溃疡, EBA 组 = 改良铋剂三联方案组, EBAT 组 = 标准铋剂四联方案组

表 2 两组 *H.pylori* 感染初治患者一般资料比较 [n (%)]
Table 2 Comparison of general data between two groups of newly treated patients with *H.pylori* infection

组别	例数	性别		年龄 (岁)				吸烟		
		男	女	<30	30~45	46~64	≥ 65	无	<10 年	≥ 10 年
EBA 组	138	61 (44.2)	77 (55.8)	18 (13.0)	48 (34.8)	57 (41.3)	15 (10.9)	116 (84.0)	11 (8.0)	11 (8.0)
EBAT 组	121	43 (35.6)	78 (64.5)	12 (9.9)	44 (36.4)	56 (46.3)	9 (7.4)	105 (86.8)	4 (3.3)	12 (9.9)
χ^2 值		2.015		1.775				2.754		
<i>P</i> 值		0.156		0.620				0.252		

组别	饮酒			家族史				
	无	<10 年	≥ 10 年	无	GU	DU	GU+DU	胃癌
EBA 组	116 (84.1)	14 (10.1)	8 (5.8)	122 (88.4)	7 (5.1)	3 (2.2)	0	6 (4.3)
EBAT 组	110 (91.0)	5 (4.1)	6 (4.9)	105 (86.8)	5 (4.1)	1 (0.8)	0	10 (8.3)
χ^2 值	3.608			2.501				
<i>P</i> 值	0.165			0.475				

表 3 两组 *H.pylori* 感染复治患者一般资料比较 [*n* (%)]
Table 3 Comparison of general data between two groups of retreated patients with *H.pylori* infection

组别	例数	性别		年龄 (岁)				吸烟		
		男	女	<30	30~45	46~64	≥ 65	无	<10 年	≥ 10 年
EBA 组	42	21 (50.0)	21 (50.0)	1 (2.4)	14 (33.3)	21 (50.0)	6 (14.3)	36 (85.8)	3 (7.1)	3 (7.1)
EBAT 组	59	15 (25.4)	44 (74.6)	6 (10.2)	14 (23.7)	37 (62.7)	2 (3.4)	53 (89.8)	3 (5.1)	3 (5.1)
χ^2 值		6.460		7.332				0.397		
<i>P</i> 值		0.011		0.062				0.820		

组别	饮酒			家族史				
	无	<10 年	≥ 10 年	无	GU	DU	GU+DU	胃癌
EBA 组	35 (83.3)	6 (14.3)	1 (2.4)	35 (83.3)	2 (4.8)	1 (2.4)	4 (9.5)	0
EBAT 组	52 (88.1)	5 (8.5)	2 (3.4)	45 (76.2)	7 (11.9)	1 (1.7)	5 (8.5)	1 (1.7)
χ^2 值	0.910			2.344				
<i>P</i> 值	0.634			0.673				

表 4 两组患者治疗完成情况比较 [*n* (%)]

Table 4 Comparison of the status of treatment completion between two groups

组别	<i>H.pylori</i> 感染初治		<i>H.pylori</i> 感染复治	
	完成	未完成	完成	未完成
EBA 组	112 (81.1)	26 (18.9)	38 (90.5)	4 (9.5)
EBAT 组	104 (86.0)	17 (14.0)	52 (88.1)	7 (11.9)
χ^2 值	1.069		0.138	
<i>P</i> 值	0.301		0.710	

对于 *H.pylori* 感染复治患者，按照意向性分析，EBA 组 *H.pylori* 根除率为 54.8% (23/42)，EBAT 组 *H.pylori* 根除率为 72.9% (43/59)，两组 *H.pylori* 感染复治患者根除率比较，差异无统计学意义 ($\chi^2=5.678$, *P*=0.058)；按照符合方案集分析，EBA 组 *H.pylori* 根除率为 60.5% (23/38)，EBAT 组 *H.pylori* 根除率为 82.7% (43/52)，两组 *H.pylori* 感染复治患者根除率比较，

差异无统计学意义 ($\chi^2=5.516$, *P*=0.019)。

2.5 两组患者症状改善情况比较 *H.pylori* 感染初治患者中，治疗前有症状者 181 例，其中 EBA 组 94 例，EBAT 组 87 例。两组 *H.pylori* 感染初治患者症状改善情况比较，差异无统计学意义 (*P*>0.05)，见表 7。两组间症状缓解率较明显的为腹痛、腹胀，其中 EBA 组分别为 41.5% (39/94)、27.7% (26/94)，EBAT 组分别为 40.2% (35/87)、36.8% (32/87)。

H.pylori 感染复治患者中，治疗前有症状者 79 例，其中 EBA 组 35 例，EBAT 组 44 例。两组 *H.pylori* 感染复治患者症状改善情况比较，差异无统计学意义 (*P*>0.05)，见表 8。两组间胃灼热、嗝气、腹痛、腹胀症状缓解率较明显，其中 EBA 组分别为 28.6% (10/35)、28.6% (10/35)、31.4% (11/35)、31.4% (11/35)，EBAT 组分别为 15.9% (7/44)、29.5% (13/44)、29.5% (13/44)、22.7% (10/44)。

表 5 两组 *H.pylori* 感染初治患者治疗前症状发生率比较 [*n* (%)]

Table 5 Comparison of the prevalence of symptoms before treatment between two groups of newly treated patients with *H.pylori* infection

组别	例数	口苦	口气	反酸	胃灼热	嗝气	腹痛	腹胀	消化不良	恶心	呕吐	腹泻	便秘
EBA 组	138	9 (6.5)	12 (8.7)	16 (11.6)	14 (10.1)	19 (13.8)	44 (31.9)	29 (21.0)	13 (9.4)	7 (5.0)	3 (2.1)	6 (4.3)	4 (2.9)
EBAT 组	121	5 (4.1)	15 (12.4)	19 (15.7)	16 (13.2)	15 (12.4)	38 (31.4)	33 (27.3)	8 (6.7)	6 (5.0)	2 (1.7)	8 (6.7)	4 (3.3)
χ^2 值		0.720 ^a	0.946	0.931	0.596	0.106	0.934	1.387	0.683	0.002	0.092 ^a	0.646 ^a	0.036 ^a
<i>P</i> 值		0.396	0.331	0.335	0.440	0.744	0.934	0.239	0.409	0.967	0.761	0.421	0.850

注：^a表示采用 Fisher's 确切概率法

表 6 两组 *H.pylori* 感染复治患者治疗前症状发生率比较 [*n* (%)]

Table 6 Comparison of the prevalence of symptoms before treatment between two groups of retreated patients with *H.pylori* infection

组别	例数	口苦	口气	反酸	胃灼热	嗝气	腹痛	腹胀	消化不良	恶心	呕吐	腹泻	便秘
EBA 组	42	3 (7.1)	5 (11.9)	3 (7.1)	11 (26.1)	12 (28.6)	11 (26.1)	12 (28.6)	2 (4.8)	0	1 (2.3)	2 (4.8)	0
EBAT 组	59	4 (6.8)	3 (5.1)	6 (10.2)	12 (20.3)	16 (27.1)	15 (25.4)	14 (23.7)	6 (10.2)	2 (3.4)	0	3 (5.1)	2 (3.4)
χ^2 值		0.005	1.565	0.277	0.478	0.026	0.008	0.301	0.984 ^a	1.452 ^a	1.419 ^a	0.005 ^a	1.452 ^a
<i>P</i> 值		0.944	0.211	0.599	0.489	0.872	0.931	0.583	0.321	0.228	0.234	0.941	0.228

注：^a表示采用 Fisher's 确切概率法

2.6 两组间成本-效果比的比较 EBA组患者治疗总费用为390.04元, EBAT组患者治疗总费用为268.24元。*H.pylori*感染初治患者中, EBA组与EBAT组的成本-效果比为455.12(根除率85.7%)、287.50(根除率93.3%)。*H.pylori*感染复治患者中, EBA组与EBAT组成本-效果比分别为644.69(根除率60.5%)、324.35(根除率82.7%)。EBAT组治疗方案的成本-效果比较EBA组低。

3 讨论

我国是*H.pylori*感染的高发国家, 感染率约为40%~60%^[12]。人体一旦感染*H.pylori*, 难以自发清除, 从而造成持久或终生感染^[13]。尽管*H.pylori*感染患者大多数无症状, 但所有感染者存在*H.pylori*相关性胃炎。在慢性炎症活动的基础上, 部分患者可发生消化性溃疡和胃恶性肿瘤等^[5]。20世纪90年代, 全球使用含抑酸剂及两种抗生素组成的三联疗法对*H.pylori*的根除率可达到90%以上^[14], 但随着对关键抗生素的耐药率不断上升, 三联疗法的*H.pylori*根除率不断下降。2007年GRAHAM等^[15]的综述中提到, PPI标准三联疗法在美国、欧洲、日本、韩国及中国多地区对*H.pylori*的根除率已低于80%, 即为不可接受的根除效果。近年来, 国内外指南均逐渐开始重视铋剂和非铋剂四联疗法, 如序贯疗法、伴同疗法、混合疗法等^[16-17]。我国第五次全国共识提出了7种由PPI+铋剂+2种抗生素组合的四联方案, 对*H.pylori*的根除率可达90%^[5]。一项纳入33项研究的Meta分析表明, 含阿莫西林和四环素的四联疗法与其他四联疗法的总优势比(OR)为0.90[95%CI(0.42, 1.78)], 意向性分析及符合方案集分析中10d疗程对*H.pylori*的根除率分别为84.6%、93.7%^[18]。但四联方案药物种类多, 且含2种及以上抗生素, 机体

耐药率及不良反应随之增加。近年来, 仅含2种药物的二联方案重新被重视。YANG等^[19]一项随机对照研究表明, 高剂量、高给药频率的二联方案(艾司奥美拉唑20mg、4次/d+阿莫西林750mg、4次/d, 共14d)与标准铋剂四联方案(艾司奥美拉唑20mg、2次/d+铋剂220mg、2次/d+阿莫西林1000mg、2次/d+克拉霉素500mg、2次/d, 共14d)相比, 根除率相似(意向性分析: 87.9%和89.7%, 符合方案集分析91.1%和91.2%), 但不良反应更少, 由此可见, 高剂量抑酸剂可提高*H.pylori*根除率。

*H.pylori*在pH值为4~8的环境下存活, 在pH值为6~8的环境下生长和分裂, 而处于繁殖状态下的细菌对抗生素敏感^[20]。*H.pylori*产生的尿素酶促使*H.pylori*定植于胃黏膜, 提高胃内pH值可抑制尿素酶活性, 影响*H.pylori*定植^[21]。同时, 胃内pH值与胃液中抗*H.pylori*免疫球蛋白A(IgA)浓度呈正相关, 提高胃内pH值可提高胃内抗*H.pylori* IgA浓度, 从而提高*H.pylori*根除率^[22]。此外, PPI可降低胃内细菌负荷, 从而使抗生素能更精准、有效地发挥作用^[23]。研究表明, 加倍剂量的PPI可更强效地提高胃内pH值, 从而增加*H.pylori*根除率^[19, 24]。因此, 本研究中采用加倍剂量的PPI抑酸, 以增强抗*H.pylori*感染的疗效。

铋剂安全性高, 价格便宜, 常用于根除*H.pylori*。铋剂作为胃黏膜保护剂, 可在胃内强酸性环境中形成一层不溶性保护膜覆盖于胃黏膜损伤部位, 对*H.pylori*有抗菌作用, 且基本不产生耐药性^[25]。一项纳入3990例患者的Meta分析表明, 与非铋剂方案相比, 含铋剂方案的总*H.pylori*根除率为85.8%, OR值为1.83[95%CI(1.57, 2.13)]^[26]。2019年YU等^[27]发表的一项随机研究表明, 铋剂可提高吸烟患者的*H.pylori*根治效果。因此本研究两组方案均采用铋剂治疗。

阿莫西林是一种广谱抗生素, 具有强效且快速的杀菌能力, 且耐药率低, 可反复使用, 价格实惠, 是目前最有效且最常用的抗*H.pylori*的抗菌药物之一。阿莫西林在酸性环境中易被破坏, 其抗*H.pylori*作用受胃酸影响大, 当胃内pH值 ≥ 6 且保持恒定时具有较好的杀菌作用, 胃内pH值接近7时杀菌活性显著, 因此充分抑制胃酸是阿莫西林有效杀菌的关键^[28]。四环素属于时间依赖性广谱抗生素, $t_{1/2}$ 为8~10h, 具有较长的抗生素后效应, 可长时间抑制细菌的生长^[29]。有研究表明, 四环素治疗*H.pylori*感染效果良好, 耐药率极低, 为0~3%, 即使诱导突变也很难出现耐药现象^[30]。我国一项多中心、随机、平行对照临床试验结果显示, 阿莫西林和四环素组成的含铋四联疗法对*H.pylori*的根除率可达91.9%^[31]。因此本研究以含阿莫西林+四环素的铋剂四联方案作为对照。本研究结果显示, 对于*H.pylori*

表7 两组*H.pylori*感染初治患者症状改善情况比较[n(%)]

Table 7 Comparison of the improvement of symptoms between two groups of newly treated patients with *H.pylori* infection

分组	例数	加重	无变化	缓解
EBA组	94	5 (5.3)	6 (6.4)	83 (88.3)
EBAT组	87	4 (4.6)	3 (3.4)	80 (92.0)
Z值			0.897	
P值			0.639	

表8 两组*H.pylori*感染复治患者症状改善情况比较[n(%)]

Table 8 Comparison of the improvement of symptoms between two groups of retreated patients with *H.pylori* infection

分组	例数	加重	无变化	缓解
EBA组	35	2 (5.7)	2 (5.7)	31 (88.6)
EBAT组	44	5 (11.4)	6 (13.6)	33 (75.0)
Z值			2.353	
P值			0.308	

感染初治患者, EBA 方案的 *H.pylori* 根除率在符合方案集分析中为 85.7%, 不劣于含 2 种低耐药性抗生素的标准铋剂四联方案的根治效果, 这与既往研究结果一致^[19, 32-34]。ANTOS 等^[35]进行的一项前瞻性随机试验结果表明, 7 d 疗程、加倍剂量的 PPI 方案 (埃索美拉唑 40 mg、2 次/d+ 左氧氟沙星 500 mg、2 次/d+ 阿莫西林 1 g、2 次/d) 与标准三联方案 (埃索美拉唑 20 mg、2 次/d+ 左氧氟沙星 500 mg、2 次/d+ 阿莫西林 1 g、2 次/d) 相比, *H.pylori* 根除率 (92.9% 和 83.9%, $P=0.22$) 及不良反应发生率 (50.0% 和 41.9%, $P>0.05$) 均无明显差异。XU 等^[36]进行的一项 Meta 分析结果显示, 高剂量三联方案的疗效和患者依从性与铋剂四联方案及非铋剂四联方案相当, 但引起的不良事件更少。究其原因可能是由于采用了加倍剂量的 PPI, 能保证胃内 pH 值长时间保持在 6.0 以上, 增强了阿莫西林的抗菌活性, 从而达到与 2 种及以上抗生素联用时相似的 *H.pylori* 根除效果。

对于 *H.pylori* 感染复治患者, EBA 方案的 *H.pylori* 根除率在符合方案集分析中为 60.5%, 明显低于 EABT 方案 (82.7%), 改良铋剂三联疗法并未显示出良好的 *H.pylori* 根除效果, 且成本-效果比更高, 这与既往研究结果不尽一致^[37-38]。VILLORIA 等^[39]发表的一项 Meta 分析表明, 7 d 疗程的高剂量 PPI 三联疗法较标准剂量三联疗法的根治效果好, 二者 *H.pylori* 根除率为 82% 和 74%。然而, VCEV 等^[40]发表的一项纳入 120 例合并十二指肠溃疡的 *H.pylori* 感染患者的临床研究表明, 7 d 疗程的高剂量 PPI 三联方案 (奥美拉唑 40 mg、2 次/d+ 阿莫西林 1g、2 次/d+ 阿奇霉素 500 mg、1 次/d) 与常规剂量三联方案 (奥美拉唑 20 mg、2 次/d+ 阿莫西林 1g、2 次/d+ 阿奇霉素 500 mg、1 次/d) 相比, 在 *H.pylori* 根除率 (73.2% 和 82.5%, $P>0.05$)、不良反应发生率 (12.5% 和 14.0%, $P>0.05$) 及依从性 (0% 和 1.8%, $P>0.05$) 方面均无明显区别。同样, CHOI 等^[41]发表的前瞻性研究显示, 加倍剂量的 PPI 方案在 *H.pylori* 根除率和耐受性方面均未表现出明显的优越性。这可能与本研究样本量较小、患者 CYP2C19 基因多态性、患者基础疾病或者抗生素耐药性相关。

在症状改善方面, 两组间比较无明显差异, 其中腹痛、腹胀等症状改善最明显, 这可能由于两组均使用了埃索美拉唑, 且剂量增加并未提高症状改善率, 这与 SALEM 等^[42]研究结果相似。然而, VELDHUYZEN VAN ZANTEN 等^[43]的一项双盲、随机对照研究显示, LCA 方案 (兰索拉唑 30 mg、2 次/d+ 克拉霉素 500 mg、2 次/d+ 阿莫西林 1 g、2 次/d, 共 7 d) 与安慰剂相比, 在消化不良症状的持续改善方面没有差异。TALLEY 等^[44]的研究也有类似的发现。这可能与症状的严重程度随着时间的推移会有所改善相关。

综上所述, 对于 *H.pylori* 感染初治患者, 改良铋剂三联疗法的 *H.pylori* 根除率及症状缓解率不劣于标准铋剂四联方案, 可考虑作为新的治疗方案应用于临床。对于 *H.pylori* 感染复治患者, 改良铋剂三联方案对症状的缓解效果与标准铋剂四联方案相似, 但 *H.pylori* 根除率明显更低, 因此, 改良铋剂三联方案不适用于复治患者的补救, 但尚需高质量随机对照研究进一步验证。

作者贡献: 黄虹玉进行文章的构思与设计、数据收集和整理、撰写论文; 雷甜甜、刘家欢进行数据收集和整理、结果的分析与解释; 赵颖、杨锦林进行论文的修订; 马洪升负责文章的质量控制及审校, 对文章整体负责, 监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] BROWN L M. Helicobacter pylori: epidemiology and routes of transmission [J]. *Epidemiol Rev*, 2000, 22 (2): 283-297. DOI: 10.1093/oxfordjournals.epirev.a018040.
- [2] MEZMALE L, COELHO L G, BORDIN D, et al. Review: epidemiology of Helicobacter pylori [J]. *Helicobacter*, 2020, 25 (Suppl 1): e12734. DOI: 10.1111/hel.12734.
- [3] TOH J W T, WILSON R B. Pathways of gastric carcinogenesis, Helicobacter pylori virulence and interactions with antioxidant systems, vitamin C and phytochemicals [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21 (17): E6451. DOI: 10.3390/ijms21176451.
- [4] ROBINSON K, ATHERTON J C. The spectrum of Helicobacter-mediated diseases [J]. *Annu Rev Pathol*, 2021, 16: 123-144. DOI: 10.1146/annurev-pathol-032520-024949.
- [5] 刘文忠. “第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告”解读 [J]. *胃肠病学*, 2017, 22 (6): 321-324. DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2017.06.001.
- [6] SAVOLDI A, CARRARA E, GRAHAM D Y, et al. Prevalence of antibiotic resistance in Helicobacter pylori: a systematic review and meta-analysis in World Health Organization regions [J]. *Gastroenterology*, 2018, 155 (5): 1372-1382.e17. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.07.007.
- [7] FALLONE C A, CHIBA N, VAN ZANTEN S V, et al. The Toronto consensus for the treatment of Helicobacter pylori infection in adults [J]. *Gastroenterology*, 2016, 151 (1): 51-69.e14. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.04.006.
- [8] MALFERTHEINER P, MEGRAUD F, O'MORAIN C A, et al. Management of Helicobacter pylori infection—the maastricht V/Florence consensus report [J]. *Gut*, 2017, 66 (1): 6-30. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312288.
- [9] CHEY W D, LEONTIADIS G I, HOWDEN C W, et al. Correction: ACG Clinical Guideline: Treatment of Helicobacter pylori Infection [J]. *Am J Gastroenterol*, 2018, 113 (7): 1102. DOI: 10.1038/s41395-018-0132-6.
- [10] ALKIM H, KOKSAL A R, BOGA S, et al. Role of bismuth in the eradication of Helicobacter pylori [J]. *Am J Ther*, 2017, 24 (6): e751-757. DOI: 10.1097/MJT.0000000000000389.
- [11] MEGRAUD F, TRIMOULET PASCALE, LAMOULIATTE H,

- et al. Bactericidal effect of amoxicillin on *Helicobacter pylori* in an in vitro model using epithelial cells [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1991, 35 (5): 869-872. DOI: 10.1128/aac.35.5.869.
- [12] 张万岱, 胡伏莲, 萧树东, 等. 中国自然人群幽门螺杆菌感染的流行病学调查 [J]. *现代消化及介入诊疗*, 2010, 15 (5): 265-270.
- [13] 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组, 中华医学会《中华全科医师杂志》编辑委员会, 消化系统疾病基层诊疗指南编写专家组. 幽门螺杆菌感染基层诊疗指南 (实践版·2019) [J]. *中华全科医师杂志*, 2020, 19 (5): 403-407. DOI: 10.3760/cma.j.cn114798-20200223-00159.
- [14] MALFERTHEINER P, MEGRAUD F, O'MORAIN C, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report [J]. *Gut*, 2007, 56 (6): 772-781. DOI: 10.1136/gut.2006.101634.
- [15] GRAHAM D Y, LU H, YAMAOKA Y. A report card to grade *Helicobacter pylori* therapy [J]. *Helicobacter*, 2007, 12 (4): 275-278. DOI: 10.1111/j.1523-5378.2007.00518.x.
- [16] FALLONE C A, MOSS S F, MALFERTHEINER P. Reconciliation of recent *Helicobacter pylori* treatment guidelines in a time of increasing resistance to antibiotics [J]. *Gastroenterology*, 2019, 157 (1): 44-53. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.04.011.
- [17] 欧阳耀斌, 李年双, 谢川, 等. 新近国内外幽门螺杆菌感染处理重要共识初次治疗内容对比解读 [J]. *中华消化杂志*, 2020, 40 (4): 285-288. DOI: 10.3760/cma.j.cn311367-20200113-00018.
- [18] LV Z F, WANG F C, ZHENG H L, et al. Meta-analysis: is combination of tetracycline and amoxicillin suitable for *Helicobacter pylori* infection? [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21 (8): 2522-2533. DOI: 10.3748/wjg.v21.i8.2522.
- [19] YANG J, ZHANG Y, FAN L, et al. Eradication efficacy of modified dual therapy compared with bismuth-containing quadruple therapy as a first-line treatment of *Helicobacter pylori* [J]. *Am J Gastroenterol*, 2019, 114 (3): 437-445. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000132.
- [20] RESHETNYAK V I, RESHETNYAK T M. Significance of dormant forms of *Helicobacter pylori* in ulcerogenesis [J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23 (27): 4867-4878. DOI: 10.3748/wjg.v23.i27.4867.
- [21] IERARDI E, LOSURDO G, FORTEZZA R F, et al. Optimizing proton pump inhibitors in *Helicobacter pylori* treatment: Old and new tricks to improve effectiveness [J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25 (34): 5097-5104. DOI: 10.3748/wjg.v25.i34.5097.
- [22] MEINING A, WICK M, MIEHLKE S, et al. The presence of immunoglobulins in the gastric juice of patients infected with *Helicobacter pylori* is related to a reduced secretion of acid [J]. *Helicobacter*, 2002, 7 (1): 67-70. DOI: 10.1046/j.1523-5378.2002.00058.x.
- [23] DE FRANCESCO V, ZULLO A, PERNA F, et al. *Helicobacter pylori* antibiotic resistance and [13C] urea breath test values [J]. *J Med Microbiol*, 2010, 59 (Pt 5): 588-591. DOI: 10.1099/jmm.0.018077-0.
- [24] TAI W C, LIANG C M, KUO C M, et al. A 14 day esomeprazole- and amoxicillin-containing high-dose dual therapy regimen achieves a high eradication rate as first-line anti-*Helicobacter pylori* treatment in Taiwan: a prospective randomized trial [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2019, 74 (6): 1718-1724. DOI: 10.1093/jac/dkz046.
- [25] LI H, WANG R, SUN H. Systems approaches for unveiling the mechanism of action of bismuth drugs: new medicinal applications beyond *Helicobacter pylori* infection [J]. *Acc Chem Res*, 2019, 52 (1): 216-227. DOI: 10.1021/acs.accounts.8b00439.
- [26] KO S W, KIM Y J, CHUNG W C, et al. Bismuth supplements as the first-line regimen for *Helicobacter pylori* eradication therapy: Systemic review and meta-analysis [J]. *Helicobacter*, 2019, 24 (2): e12565. DOI: 10.1111/hel.12565.
- [27] YU L, LUO L S, LONG X H, et al. High-dose PPI-amoxicillin dual therapy with or without bismuth for first-line *Helicobacter pylori* therapy: a randomized trial [J]. *Helicobacter*, 2019, 24 (4): e12596. DOI: 10.1111/hel.12596.
- [28] TRIPATHI G K, SINGH S, NATH G, et al. Evaluation of pH triggers in situ porous controlled release micro balloon delivery of amoxicillin for eradication of *Helicobacter pylori* [J]. *Curr Drug Deliv*, 2011, 8 (6): 667-677. DOI: 10.2174/156720111797635531.
- [29] 尹立新, 胡颖新, 付婷霞. 含铋剂/阿莫西林/四环素四联方案对比序贯疗法根除幽门螺杆菌有效性和安全性比较 [J]. *中国病原生物学杂志*, 2017, 12 (8): 783-785, 789. DOI: 10.13350/j.ejpb.170820.
- [30] 应功武, 陈幼萍, 李恢曦. 良性胃病患者 5 441 例内镜下疾病分型与幽门螺杆菌抗生素耐药关联研究 [J]. *中华消化杂志*, 2021, 41 (3): 177-182. DOI: 10.3760/cma.j.cn311367-20200416-00235.
- [31] XIE Y, ZHU Z H, WANG J B, et al. Ten-day quadruple therapy comprising low-dose rabeprazole, bismuth, amoxicillin, and tetracycline is an effective and safe first-line treatment for *Helicobacter pylori* infection in a population with high antibiotic resistance: a prospective, multicenter, randomized, parallel-controlled clinical trial in China [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018, 62 (9): e432-418. DOI: 10.1128/AAC.00432-18.
- [32] LEE Y D, KIM S E, PARK S J, et al. Efficacy of Seven-day High-dose Esomeprazole-based triple therapy versus Seven-day standard dose Non-esomeprazole-based triple therapy as the First-line treatment of patients with *Helicobacter pylori* infection [J]. *Korean J Gastroenterol*, 2020, 76 (3): 142-149. DOI: 10.4166/kjg.2020.76.3.142.
- [33] VILLORIA A, GARCIA P, CALVET X, et al. Meta-analysis: high-dose proton pump inhibitors vs. standard dose in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008, 28 (7): 868-877. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2008.03807.x.

- million individuals [J]. *Alzheimers Dement*, 2018, 14 (5): 601-609. DOI: 10.1016/j.jalz.2017.09.016.
- [9] SAHATHEVAN R, BRODTMANN A, DONNAN G A. Dementia, stroke, and vascular risk factors; a review [J]. *Int J Stroke*, 2012, 7 (1): 61-73. DOI: 10.1111/j.1747-4949.2011.00731.x.
- [10] 杜怡峰. 血管因素与老年认知功能减退 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2019, 33(6): 411. DOI: 10.26914/c.cnkihy.2019.070318.
- [11] ELIAS M F, SULLIVAN L M, D'AGOSTINO R B, et al. Framingham stroke risk profile and lowered cognitive performance [J]. *Stroke*, 2004, 35 (2): 404-409. DOI: 10.1161/01.STR.0000103141.82869.77.
- [12] GANGULI M, FU B, SNITZ B E, et al. Mild cognitive impairment: incidence and vascular risk factors in a population-based cohort [J]. *Neurology*, 2013, 80 (23): 2112-2120. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318295d776.
- [13] UNVERZAGT F W, OGUNNIYI A, TALER V, et al. Incidence and risk factors for cognitive impairment no dementia and mild cognitive impairment in African Americans [J]. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2011, 25 (1): 4-10. DOI: 10.1097/wad.0b013e3181f1c8b1.
- [14] 周媛媛, 周香莲, 王杰, 等. 轻度认知功能障碍向痴呆进展的危险因素及保护因素研究 [J]. *中国全科医学*, 2018, 21 (33): 4149-4156. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2018.33.022.
- ZHOU Y Y, ZHOU X L, WANG J, et al. Risk factors and protective factors for the progression of mild cognitive impairment towards dementia [J]. *Chin Gen Pract*, 2018, 21 (33): 4149-4156. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2018.33.022.
- [15] 龙子弋. 基于证候要素的痴呆证候分型量表研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2012.
- [16] 彭雯洁, 秦瑶, 韩红娟, 等. 轻度认知障碍转化为阿尔茨海默病的生存分析 [J]. *现代预防医学*, 2020, 47 (16): 2891-2894, 2932.
- PENG W J, QIN Y, HAN H J, et al. Survival analysis from mild cognitive impairment conversion to Alzheimer's disease [J]. *Mod Prev Med*, 2020, 47 (16): 2891-2894, 2932.
- [17] ROBERTS R O, KNOPMAN D S, MIELKE M M, et al. Higher risk of progression to dementia in mild cognitive impairment cases who revert to normal [J]. *Neurology*, 2014, 82 (4): 317-325. DOI: 10.1212/wnl.0000000000000055.
- [18] GAO Q, GWEE X, FENG L, et al. Mild cognitive impairment reversion and progression: rates and predictors in community-living older persons in the Singapore longitudinal ageing studies cohort [J]. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*, 2018, 8 (2): 226-237. DOI: 10.1159/000488936.
- (收稿日期: 2021-09-22; 修回日期: 2021-10-25)
(本文编辑: 毛亚敏)

(上接第 1069 页)

- [34] PADOL S, YUAN Y H, THABANE M, et al. The effect of CYP2C19 polymorphisms on H. pylori eradication rate in dual and triple first-line PPI therapies: a meta-analysis [J]. *Am J Gastroenterol*, 2006, 101 (7): 1467-1475. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00717.x.
- [35] 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. DOI: 10.1111/j.0083-8703.2006.00375.x.
- [36] XU H M, WANG W C, MA X N, et al. Comparative efficacy and safety of high-dose dual therapy, bismuth-based quadruple therapy and non-bismuth quadruple therapies for Helicobacter pylori infection: a network meta-analysis [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2021, 33 (6): 775-786. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001835.
- [37] YANG J C, LIN C J, WANG H L, et al. High-dose dual therapy is superior to standard first-line or rescue therapy for Helicobacter pylori infection [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2015, 13 (5): 895-905.e5. DOI: 10.1016/j.cgh.2014.10.036.
- [38] ZHU Y J, ZHANG Y, WANG T Y, et al. High dose PPI-amoxicillin dual therapy for the treatment of Helicobacter pylori infection: a systematic review with meta-analysis [J]. *Therap Adv Gastroenterol*, 2020, 13: 1756284820937115. DOI: 10.1177/1756284820937115.
- [39] VILLORIA A, GARCIA P, CALVET X, et al. Meta-analysis: high-dose proton pump inhibitors vs. standard dose in triple therapy for Helicobacter pylori eradication [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008, 28 (7): 868-877. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2008.03807.x.
- [40] VCEV A, STIMAC D, VCEVA A, et al. High dose omeprazole plus amoxicillin and azithromycin in eradication of Helicobacter pylori in duodenal ulcers [J]. *Helicobacter*, 1999, 4 (1): 54-57. DOI: 10.1046/j.1523-5378.1999.09041.x.
- [41] CHOI H S, PARK D I, HWANG S J, et al. Double-dose, new-generation proton pump inhibitors do not improve Helicobacter pylori eradication rate [J]. *Helicobacter*, 2007, 12 (6): 638-642. DOI: 10.1111/j.1523-5378.2007.00556.x.
- [42] SALEM E M, YAR T, BAMOSA A O, et al. Comparative study of Nigella Sativa and triple therapy in eradication of Helicobacter Pylori in patients with non-ulcer dyspepsia [J]. *Saudi J Gastroenterol*, 2010, 16 (3): 207-214. DOI: 10.4103/1319-3767.65201.
- [43] VELD HUYZEN VAN ZANTEN S, FEDORAK R N, LAMBERT J, et al. Absence of symptomatic benefit of lansoprazole, clarithromycin, and amoxicillin triple therapy in eradication of Helicobacter pylori positive, functional (nonulcer) dyspepsia [J]. *Am J Gastroenterol*, 2003, 98 (9): 1963-1969. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2003.07583.x.
- [44] TALLEY N J, VAKIL N, BALLARD E D 2nd, et al. Absence of benefit of eradicating Helicobacter pylori in patients with nonulcer dyspepsia [J]. *N Engl J Med*, 1999, 341 (15): 1106-1111. DOI: 10.1056/NEJM199910073411502.
- (收稿日期: 2021-10-15; 修回日期: 2021-12-01)
(本文编辑: 毛亚敏)