

doi:10.3870/lcxh.j.issn.1005-541X.2025.02.001

# 大剂量二联疗法与铋剂四联疗法根除幽门螺杆菌疗效的对比 Meta 分析\*

常媛媛<sup>1</sup>, 闫旭<sup>2</sup>, 李国东<sup>1</sup>, 杨义超<sup>1</sup>, 王凯悦<sup>1</sup>, 臧媛<sup>1</sup>, 熊英<sup>1△</sup>

(<sup>1</sup>保定市第一中心医院消化内三科,河北保定 071000;<sup>2</sup>保定市第一中心医院消化内一科,河北保定 071000)

**摘要:**[目的]系统性评价质子泵抑制剂-阿莫西林大剂量二联疗法(HDDT)与铋剂四联疗法(BQT)治疗幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)的有效性和安全性,并进行 Meta 分析。[方法]检索 3 个英文数据库(PubMed, Embase 和 Cochrane Librabry)和 3 个中文数据库(中国知网、万方数据和维普网),筛选对比研究 HDDT 和 BQT 根除 Hp 的前瞻性随机对照试验(RCT)。采用 RevMan 5.3 统计软件进行分析,指标包括 Hp 根除率、服药依从性和不良反应。[结果]15 篇文献纳入研究,包含 5 183 例患者,其中 HDDT 2 612 例,BQT 2 571 例。Meta 分析显示:按意向性(ITT)分析,HDDT 与 BQT 根除 Hp 的差异无统计学意义(82.96% vs 81.68%,RR=1.01,95%CI:0.97~1.04,P=0.65);按符合方案(PP)分析,HDDT 与 BQT 根除 Hp 的差异无统计学意义(87.41% vs 87.25%,RR=1.00,95%CI:0.97~1.03,P=0.78)。亚组分析显示:无论是初治患者还是复治患者,HDDT 与 BQT 根除 Hp 的差异均无统计学意义(初治患者:ITT 分析:84.30% vs 82.19%,RR=1.02,95%CI:0.98~1.06,P=0.43;PP 分析:88.37% vs 87.41%,RR=1.00,95%CI:0.97~1.04,P=0.82;复治患者:ITT 分析:75.90% vs 79.05%,RR=0.96,95%CI:0.89~1.03,P=0.28;PP 分析:82.25% vs 86.46%,RR=0.95,95%CI:0.90~1.01,P=0.10)。然而,HDDT 服药依从性高于 BQT(96.81% vs 95.57%,RR=1.01,95%CI:1.00~1.02,P=0.04),不良反应率低于 BQT(12.74% vs 27.05%,RR=0.46,95%CI:0.35~0.60,P<0.001)。[结论]HDDT 根除 Hp 的疗效与 BQT 相当,但患者依从性更高,不良反应率更低,值得在我国人群中推广应用。

**关键词:**幽门螺杆菌;大剂量二联疗法;铋剂四联疗法;阿莫西林;质子泵抑制剂;根除治疗;Meta 分析

中图分类号:R378

文献标志码:A

文章编号:1005-541X(2025)02-0065-10

## A Meta-analysis of the efficacy and safety of high-dose dual therapy versus bismuth quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication

CHANG Yuan-yuan<sup>1</sup>, YAN Xu<sup>2</sup>, LI Guo-long<sup>1</sup>, YANG Yi-chao<sup>1</sup>,

WANG Kai-yue<sup>1</sup>, ZANG Yuan<sup>1</sup>, XIONG Ying<sup>1△</sup>

(<sup>1</sup>Department of No 3 Gastroenterology, the First Central Hospital of Baoding, 071000 Baoding, China;

<sup>2</sup>Department of No 1 Gastroenterology, the First Central Hospital of Baoding, 071000 Baoding, China)

△Corresponding author, E-mail: xy\_spring@163.com

**Abstract:**[Objective]To evaluate the efficacy and safety of high-dose dual therapy(HDDT)versus bismuth quadruple therapy(BQT)for*Helicobacter pylori*(Hp)eradication.[Methods]Three English databases (PubMed, Embase and Cochrane Librabry)and three Chinese databases(CNKI, Wanfang data and VIP)were searched,and prospective randomized controlled trials(RCT)about HDDT vs BQT for Hp eradication were enrolled. RevMan 5.3 was used for meta-analysis. Outcomes reviewed include Hp eradication rate, medication compliance and side effects.[Results]A total of 15 trials with 5183 patients qualified for inclusion,including 2612 cases in HDDT group and 2571 cases in BQT group, respectively. Meta-analysis showed that,there was no significant difference in Hp eradication between HDDT and BQT(intention-to-treat:82.96% vs 81.68%,RR=1.01,95%CI:0.97-1.04,P=0.65;per-protocol:87.41% vs 87.25%,RR=1.00,95%CI:0.97-1.03,P=0.78). Subgroup analysis showed that,HDDT achieved similar eradica-

\*基金项目:大剂量二联疗法与铋剂四联疗法根除幽门螺杆菌疗效的对比 Meta 分析(No.2341ZF250)

10△通信作者,E-mail:xy\_spring@163.com

tion rate compared with BQT either in treatment-naive patients (intention-to-treat: 84.30% vs 82.19%,  $RR=1.02$ , 95%  $CI:0.98-1.06$ ,  $P=0.43$ ; per-protocol: 88.37% vs 87.41%,  $RR=1.00$ , 95%  $CI:0.97-1.04$ ,  $P=0.82$ ) or in experienced patients (intention-to-treat: 75.90% vs 79.05%,  $RR=0.96$ , 95%  $CI:0.89-1.03$ ,  $P=0.28$ ; per-protocol: 82.25% vs 86.46%,  $RR=0.95$ , 95%  $CI:0.90-1.01$ ,  $P=0.10$ ). However, HDDT showed better compliance (96.81% vs 95.57%,  $RR=1.01$ , 95%  $CI:1.00-1.02$ ,  $P=0.04$ ) and fewer side effects (12.74% vs 27.05%,  $RR=0.46$ , 95%  $CI:0.35-0.60$ ,  $P<0.001$ ) than BQT. [Conclusion] HDDT is equally effective with BQT in eradicating *Hp*, with better compliance and fewer side effects. We recommend HDDT for *Hp* eradication in Chinese patients.

**Key words:** *Helicobacter pylori*; high-dose dual therapy; bismuth quadruple therapy; amoxicillin; proton pump inhibitor; Meta-analysis

幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, *Hp*) 感染是人类最常见的慢性感染性疾病之一。Ren 等<sup>[1]</sup>对中国大陆地区 412 项研究、1 377 349 例受试者进行系统分析显示,我国大陆人群 *Hp* 的汇总患病率为 44.2%,估计有 5.89 亿人感染 *Hp*。*Hp* 感染与多种上消化疾病的发生密切相关,如慢性胃炎、消化性溃疡、胃癌、胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤等,另外也可能与不明原因缺铁性贫血、原发性免疫性血小板减少等一些胃外疾病相关。国内外众多指南均指出,无论有无症状或并发症,只要证实存在 *Hp* 感染,不存在抗衡因素,均需行根除治疗<sup>[2-4]</sup>。

铋剂四联疗法 (bismuth quadruple therapy, BQT) 是目前根除 *Hp* 的一线治疗方案,被国内外众多指南推荐<sup>[2-3,5]</sup>。虽然 BQT 具有良好的根除率,但由于其用药种类多、不良反应高,以及部分药品获得困难或使用受限,BQT 实际应用受到了限制。优化 *Hp* 根除方案是当前研究热点之一。随着对质子泵抑制剂 (proton pump inhibitors, PPIs) 和阿莫西林药代学和药效学的深入了解,PPIs-阿莫西林的大剂量二联疗法 (high-dose dual therapy, HDDT) 越来越多的应用于 *Hp* 的治疗,并取得了一定疗效。为进一步探讨 HDDT 的有效性与安全性,笔者检索了涉及 HDDT 与 BQT 疗效比较的文章,并进行了 Meta 分析。

## 1 资料与方法

### 1.1 文献检索

计算机检索 3 个英文数据库 (PubMed、Embase 和 Cochrane Librabry) 和 3 个中文数据库 (中国知网、万方数据和维普网)。英文检索策略为: "*Helicobacter pylori*" or "*H. pylori*" and "proton pump inhibitor" and "amoxicillin" or "dual therapy"; 中文检索策略为: 主题: 幽门螺杆菌; 主题: 幽门螺旋杆菌 + 主题: 二联; 主题: 双联; 主题: 阿莫西林 + 主题: 质子泵抑制剂。检索时间均为建库起至 2022-10-05,

收集完全发表的比较 HDDT 和 BQT 根除 *Hp* 疗效的临床研究。

### 1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 所有研究均为前瞻性随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT)。其中,至少一组为 HDDT, 一组为 BQT。目前,关于 HDDT 尚无统一标准,本研究将其定为阿莫西林给药量  $\geq 2.0$  g/d, 同时阿莫西林或 PPIs 给药频次  $\geq 3$  次/d。BQT 必须为一种 PPI + 一种铋剂 + 两种抗生素的组合。HDDT、BQT 的疗程均为 14 d。

1.2.2 排除标准 1) 综述、回顾性研究和个案报道; 2) 非 RCT 研究; 3) 重复发表或无法获取全文的文献; 4) 纳入研究者未满 18 周岁; 5) 给药剂量、频次或疗程不满足前文提及标准者; 6) 合并应用黏膜保护剂、中药等标准根除方案之外药物者; 7) 未对结果进行意向性分析 (intention-to-treat analysis, ITT) 和符合方案分析 (per-protocol analysis, PP) 者。

### 1.3 文献筛选及数据提取

由 2 名消化专业医师按照既定的检索策略,对 6 个数据库进行独立文献检索,首先通过标题和摘要剔除不符合标准的文献,然后阅读剩余文献全文决定是否最终入选。2 名研究者交叉核对检索结果,当出现分歧时,与第 3 位研究者共同讨论后决定。从纳入的研究中提取以下资料: 文献第一作者、发表时间、研究类型、受试者类型 (初治还是复治)、受试者数量、根除前后检测 *Hp* 感染方法、是否进行了抗生素敏感性试验、具体治疗方案、根除率 (ITT/PP 分析)、服药依从性和不良反应等。

### 1.4 偏倚分析

采用 Cochrane 协作网的风险偏倚标准对文献质量进行评估,共包括 7 个方面: 随机序列生成、分配隐藏、受试者和研究人员的盲化、结果评估的盲化、结果数据的不完整、选择性报告和其他偏倚。依据设计是否合理、阐述是否清楚,评为: 低分险、高风

险和风险不明。

### 1.5 统计学处理

采用 RevMan 5.3 统计软件进行 Meta 分析。采用  $\chi^2$  检验和  $I^2$  统计量检测各研究间的异质性;当  $I^2 > 50\%$ 、 $P < 0.1$  时,组间异质性较大,采用随机效应模型进行 Meta 分析;当  $I^2 \leq 50\%$ 、 $P \geq 0.1$  时,组间异质性较小,采用固定效应模型;当  $I^2$  和  $P$  值不一致时,为避免组间差异对结果的影响,采用随机效应模型。结果的判定采用相对危险度(Relative Risk, RR)及其 95% 可信区间(95% Confidence interval, 95% CI)进行表示,  $P < 0.05$  认为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 文献筛选情况

共筛选出 1 100 篇英文文献和 1 501 篇中文文献,去除不相关研究、综述、个案报道、学位论文、危险因素分析和 Meta 分析等共 2 144 篇文献(英文 827 篇、中文 1 317 篇),通过阅读题目与摘要,再次剔除 178 篇英文文献和 106 篇中文文献,对剩余的 95 篇英文文献和 78 篇中文文献进行全文阅读后,最终筛选出了符合标准的 15 篇文献(英文 10 篇,中文 5 篇)<sup>[6-20]</sup>。共纳入 5 183 例患者,其中 HDDT 2 612 例, BQT 2 571 例,详见表 1 和图 1。

表 1 纳入文献特征

文献	发表年份	研究类型	研究对象	诊断方法	复诊方法	治疗方案		根除率/%		
						组别	例数	干预措施	ITT	PP
Miehlke <sup>[5]</sup>	2003	多中心	复治	细菌培养	组织培养/尿素呼气试验	HDDT	41	O 40 mg qid, A 750 mg qid; 14 d	75.6	83.8
						BQT	43	O 20 mg bid, B 107 mg qid, T 500 mg qid, M 500 mg qid; 14 days	81.4	92.1
Sapmaz <sup>[7]</sup>	2017	单中心	初治	吉姆萨染色	粪便抗原检测	HDDT	98	R 20 mg tid, A 750 mg tid; 14 d	84.7	84.9
						BQT	98	R 20 mg bid, B 120 mg qid, T 500 mg qid, M 500 mg tid; 14 d	87.8	88.8
Hu <sup>[8]</sup>	2017	单中心	初治	尿素呼气试验/快速尿素酶试验/细菌培养	尿素呼气试验	HDDT	174	①R 10 mg qid, A 750 mg qid; 14 d; ②R 20 mg qid, A 750 mg qid; 14 d	80.0	81.3
						BQT	89	R 20 mg bid, B 220 mg bid, A 1 000 mg bid, C 500 mg bid; 14 d	84.3	86.2
Yang <sup>[9]</sup>	2019	单中心	初治	快速尿素酶试验/尿素呼气试验	尿素呼气试验	HDDT	116	E 20 mg qid, A 750 mg qid; 14 d	87.9	91.1
						BQT	116	E 20 mg bid, B 220 mg bid, A 1 000 mg bid, C 500 mg bid; 14 d	89.7	91.2
Song <sup>[10]</sup>	2020	单中心	初治	未描述	尿素呼气试验	HDDT	380	E 20 mg qid, A 750 mg qid; 14 d	87.1	92.4
						BQT	380	E 20 mg bid, B 220 mg bid, A 1 000 mg bid, C 500 mg bid; 14 d	80.5	87.8
Guan <sup>[11]</sup>	2022	多中心	初治	尿素呼气试验/免疫组化染色	尿素呼气试验	HDDT	350	E 20 mg qid, A 1 000 mg tid; 14 d	89.4	90.6
						BQT	350	E 20 mg bid, B 220 mg bid, A 1 000 mg bid, C 500 mg bid; 14 d	84.6	88.2
Shao <sup>[12]</sup>	2022	单中心	初治	尿素呼气试验/组组病理检查	尿素呼气试验/血清学检测	HDDT	120	R 20 mg tid, A 1 000 mg tid; 14 d	85.8	89.6
						BQT	120	R 20 mg bid, B 220 mg qid, A 1 000 mg bid, F 100 mg bid; 14 d	86.7	91.2
Bi <sup>[13]</sup>	2022	多中心	复治	尿素呼气试验/尿素酶试验/粪便抗原/组织病理检查	尿素呼气试验/粪便抗原检测	HDDT	329	E 40 mg tid, A 1 000 mg tid; 14 d	75.4	81.3
						BQT	329	E 40 mg bid, B 220 mg bid, T 500 mg tid, F 100 mg bid; 14 d	78.1	85.1
Yun <sup>[14]</sup>	2022	单中心	初治	尿素呼气试验	尿素呼气试验	HDDT	108	E 40 mg tid, A 750 mg qid; 14 d	65.7	71.0

续表1 纳入文献特征

文献	发表年份	研究类型	研究对象	诊断方法	复诊方法	治疗方案		根除率/%		
						组别	例数	干预措施	ITT	PP
						BQT	108	E 20 mg bid, B 220 mg bid, A 1 000 mg bid, C 500 mg bid; 14 d	68.5	74.7
Shen <sup>[16]</sup>	2022	多中心	初治	尿素呼气试验/快速尿素酶试验/组织病理检查	尿素呼气试验	HDDT	496	E 20 mg qid, A 750 mg qid; 14 d	88.3	91.6
						BQT	475	E 20 mg bid, B 220 mg bid, A 1 000 mg bid, C 250 mg bid; 14 d	85.3	90.6
吕清 <sup>[16]</sup>	2013	单中心	复治	快速尿素酶试验/尿素呼气试验/尿素呼气试验	尿素呼气试验	HDDT	45	R 20 mg bid, A 1 000 mg tid; 14 d	80.0	87.8
						BQT	48	R10 mg bid, B 220 mg bid, Ruf 200 mg qd, F 100 mg bid; 14 d	83.3	90.9
高采平 <sup>[17]</sup>	2018	单中心	初治	尿素呼气试验/尿素呼气试验/组织病理检查	尿素呼气试验	HDDT	70	E 20 mg qid, A 750 mg qid; 14 d	82.9	89.2
						BQT	72	E 20 mg bid, B 220 mg bid, A 1 000 mg bid, C 500 mg bid; 14 d	86.1	93.9
黄业鸿 <sup>[18]</sup>	2022	单中心	初治	尿素呼气试验	尿素呼气试验	HDDT	105	E 40 mg bid, A 750 mg qid; 14 d	77.1	82.7
						BQT	103	E 20 mg bid, B 220 mg bid, A 1 000 mg bid, F 100 mg bid; 14 d	82.5	87.6
邱红 <sup>[19]</sup>	2022	单中心	初治	尿素呼气试验	尿素呼气试验	HDDT	60	E 20 mg qid, A 750 mg qid; 14 d	88.3	91.4
						BQT	120	① E 20 mg bid, B 200 mg bid, A 1 000 mg bid, C 500 mg bid; 14 d ② E 20 mg bid, B 200 mg bid, A 1 000 mg bid, L 500 mg qd; 14 d	70.0	71.0
赵京平 <sup>[20]</sup>	2022	单中心	初治	尿素呼气试验/尿素呼气试验/组织病理检查	尿素呼气试验	HDDT	120	E 20 mg qid, A 750 mg qid; 14 d	66.7	81.9
						BQT	120	E 20 mg bid, B 250 mg bid, A 1 000 mg bid, C 500 mg bid; 14 d	72.5	86.6

注: A: 阿莫西林; B: 铋剂; C: 克拉霉素; E: 艾司奥美拉唑; F: 呋喃唑酮; T: 四环素; M: 甲硝唑; R: 雷贝拉唑; Ruf: 芦氟沙星; O: 奥美拉唑。

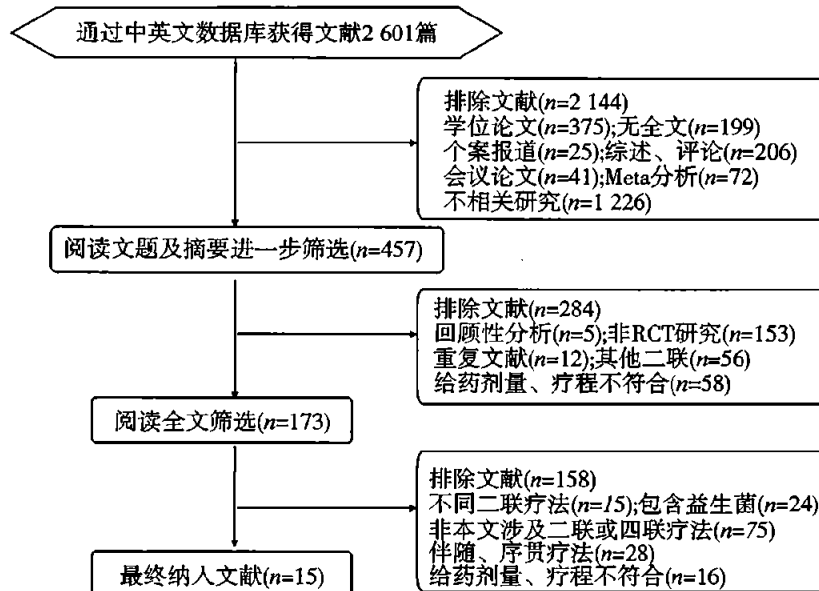


图1 文献检索流程图

### 2.2 偏倚分析

图 2、3 显示了纳入研究的偏倚风险。3 项研究<sup>[16,17,19]</sup>仅提及了随机分配,但没有描述随机序列的生成过程和分配隐藏;另有 3 项研究<sup>[10,18,20]</sup>虽然

提到了随机化序列的生成,却没有描述分配隐藏。由于纳入的 15 项研究均为“开放标签”研究,受试者和研究人员的盲化是本荟萃分析中潜在偏倚的主要来源。

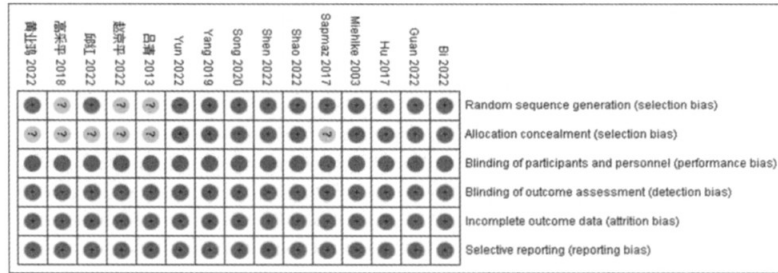


图 2 偏倚风险总结:纳入研究的各偏倚项目分析

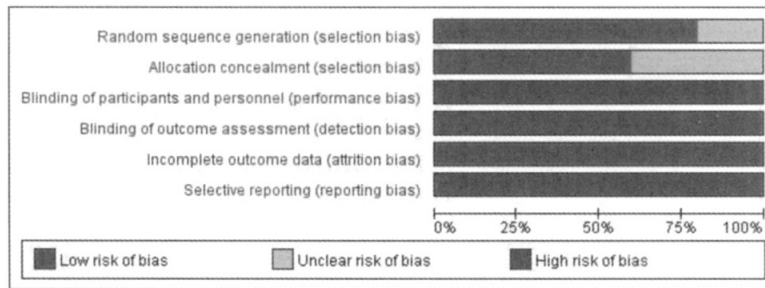


图 3 偏倚风险图:以百分比形式评估各偏倚项目

### 2.3 Meta 分析结果

2.3.1 *Hp* 根除率 所有 15 项研究<sup>[6-20]</sup>均报道了 HDDT 与 BQT 根除 *Hp* 的疗效。在 ITT 分析中, HDDT 组 2 612 例,根除 2 167 例, BQT 组 2 571 例,根除 2 100 例,各组间异质性较大( $I^2 = 41\%$ 、 $P = 0.05$ ),采用随机效应模型分析,结果显示:HDDT 与 BQT 根除 *Hp* 的差异无统计学意义(82.96% vs 81.68%,  $RR = 1.01$ , 95%  $CI: 0.97 \sim 1.04$ ,  $P = 0.65$ ),见图 4。在 PP 分析中, HDDT 组 2 463 例,根除 2 153 例, BQT 组 2 385 例,根除 2 081 例,各组间异质性较大( $I^2 = 44\%$ 、 $P = 0.03$ )。采用随机效应模型分析,结果显示:HDDT 与 BQT 根除 *Hp* 的差异无统计学意义(87.41% vs 87.25%,  $RR =$

1.00, 95%  $CI: 0.97 \sim 1.03$ ,  $P = 0.78$ ),见图 5。  
2.3.2 *Hp* 根除率的亚组分析 15 项研究中, 12 项研究<sup>[7-12,14-15,17-20]</sup>为 *Hp* 初治患者, 3 项研究<sup>[6,13,16]</sup>为 *Hp* 复治患者, 对其进行亚组分析显示: 在初治患者中, HDDT 与 BQT 根除 *Hp* 的差异无统计学意义(ITT 分析: 84.30% vs 82.19%,  $RR = 1.02$ , 95%  $CI: 0.98 \sim 1.06$ ,  $P = 0.43$ ; PP 分析: 88.37% vs 87.41%,  $RR = 1.00$ , 95%  $CI: 0.97 \sim 1.04$ ,  $P = 0.82$ ); 在复治患者中, HDDT 与 BQT 根除 *Hp* 的差异同样无统计学意义(ITT 分析: 75.90% vs 79.05%,  $RR = 0.96$ , 95%  $CI: 0.89 \sim 1.03$ ,  $P = 0.28$ ; PP 分析: 82.25% vs 86.46%,  $RR = 0.95$ , 95%  $CI: 0.90 \sim 1.01$ ,  $P = 0.10$ ), 见图 6 和图 7。

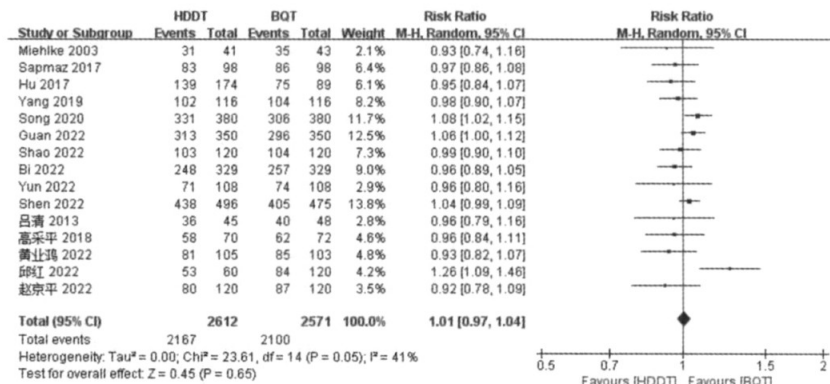


图 4 *Hp* 根除率(ITT 分析)比较的森林图

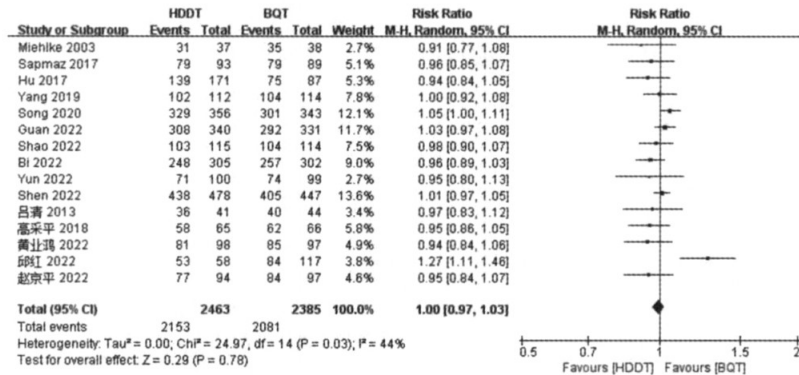


图 5 *Hp* 根除率(PP分析)比较的森林图

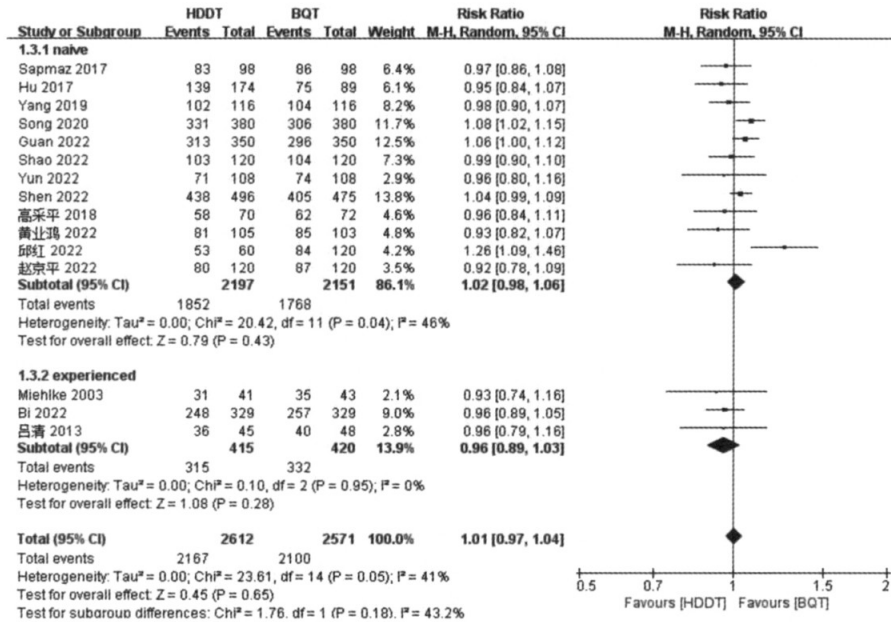


图 6 *Hp* 根除率 ITT 亚组分析的森林图

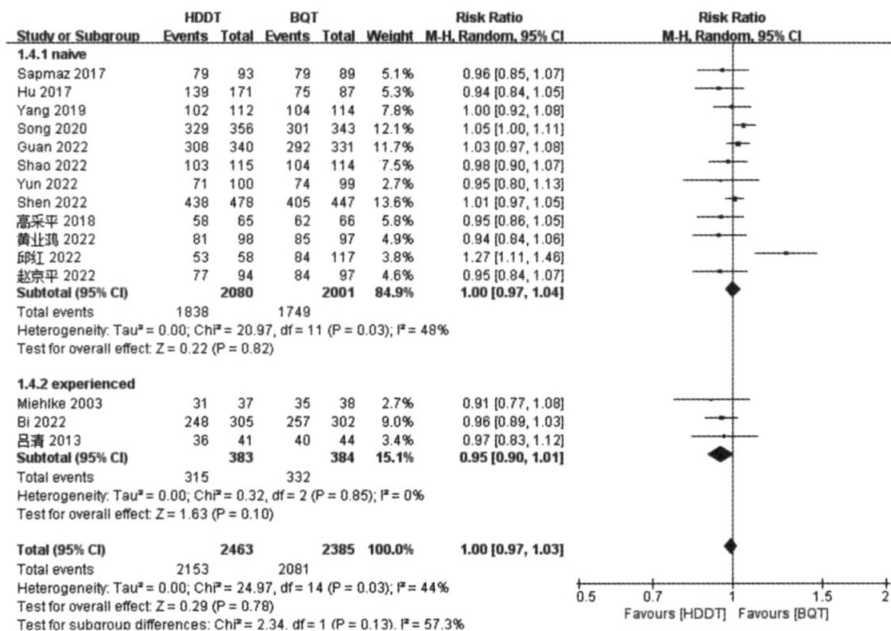


图 7 *Hp* 根除率 PP 亚组分析的森林图

2.3.3 服药依从性 共 11 项研究<sup>[6-15,20]</sup>对服药依从性进行了报道。大多数研究<sup>[6-15]</sup>将服用 $\geq 80\%$ 的研究药物定义为具有良好的依从性;赵京平等<sup>[20]</sup>的研究还将未按时复查尿素呼气试验者列为依从性差。本 Meta 分析仅统计服药依从性,故采取大多数研究定义,将服用研究药物 $\geq 80\%$ 者判定为依从

性良好。结果显示,各组间异质性较小( $I^2 = 8\%$ 、 $P = 0.36$ ),采用固定效应模型分析(图 8),HDDT 服药依从性高于 BQT,差异有统计学意义( $96.81\%$  vs  $95.57\%$ ,  $RR = 1.01$ ,  $95\% CI: 1.00 \sim 1.02$ ,  $P = 0.04$ )。

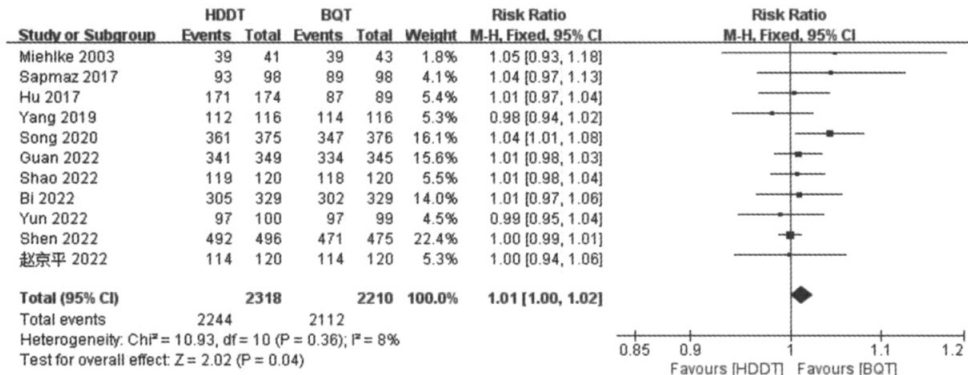


图 8 服药依从性的森林图

2.3.4 不良反应 所有研究都对不良反应进行了描述,其中 Sapmaz<sup>[7]</sup>的研究未对 2 组总不良反应进行比较,但提到 BQT 组恶心、情绪障碍、腹泻、黑便、头痛、腹痛等不良反应较 HDDT 组更高( $P < 0.05$ )。其余 14 项研究<sup>[6,8-20]</sup>均对总不良反应进行

了描述,各组间异质性较大( $I^2 = 71\%$ 、 $P < 0.01$ )。采用随机效应模型分析(图 9),HDDT 不良反应率低于 BQT,差异有统计学意义( $12.74\%$  vs  $27.05\%$ ,  $RR = 0.46$ ,  $95\% CI: 0.35 \sim 0.60$ ,  $P < 0.001$ )。

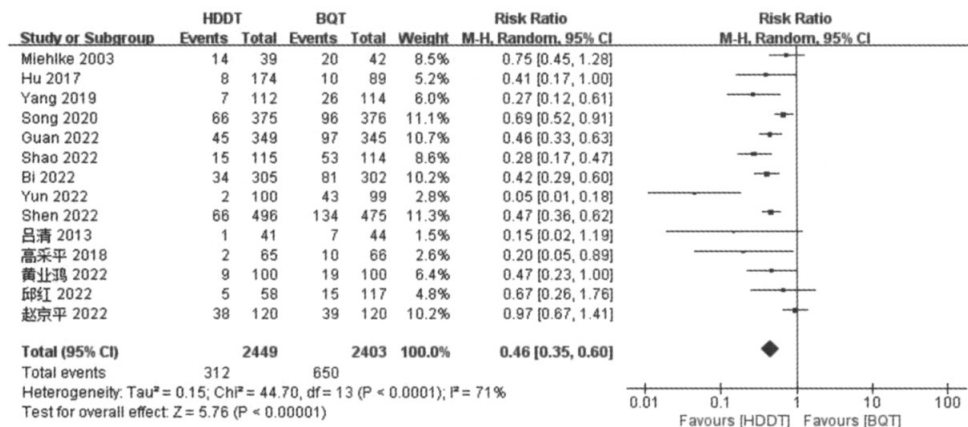


图 9 不良反应的森林图

### 3 讨论

成功根除 *Hp* 受多种因素的影响,包括抗生素敏感性、胃内酸度(pH 值)、药物依从性及用药疗程等。当前,根除 *Hp* 的疗程大多为 14 d。抗生素耐药是 *Hp* 根除失败的首要原因。与其他感染性疾病一样,药敏指导的抗生素应用是最为合理和可靠的,且可以避免抗生素滥用。但传统的 *Hp* 培养存在较多难处,如需侵入性操作、对实验室要求较高、耗时、花费较高等,而近年来的分子生物学检测尚未广泛应用。基于经验选择抗生素仍然是当前最普遍

和适用的。

异质性耐药(heteroresistance),常用来用来描述在慢性感染过程中,由于多种菌株或单一菌株的微进化,可能对特定抗生素产生的不同反应。Keikha 等<sup>[21]</sup>研究显示,*Hp* 对克拉霉素、甲硝唑、左氧氟沙星、阿莫西林和四环素的异质性耐药率分别为 60.1%、61.1%、46.1%、3.8% 和 21.1%。*Hp* 若要对阿莫西林产生耐药性,需要青霉素结合蛋白相关基因的多个位点同时突变,这就导致阿莫西林的原发和继发耐药率非常低。Chen 等<sup>[22]</sup>研究显

示,2016~2020年间,我国居民对克拉霉素、甲硝唑、左氧氟沙星、阿莫西林、四环素和呋喃唑酮的耐药率分别为34%、78%、35%、3%、2%和1%。Li等<sup>[23]</sup>等对北京人群进行回顾性分析显示,*Hp*对阿莫西林的原发耐药率为0.7%,继发耐药率为3.2%。再考虑到各类药物的可获得性和不良反应,阿莫西林是目前HDDT方案中的最佳抗生素选择。

阿莫西林是一种时间依赖性和pH依赖性抗生素。阿莫西林只有在血药浓度大于最低抑菌浓度时,才能发挥杀菌活性。而阿莫西林通常在给药后6~8h内被吸收和排泄,在每日给药量不变的情况下( $\geq 2.0$  g/d),将给药频率调整为3次/d或4次/d,可以延长最低抑菌浓度以上时间,增强阿莫西林的杀菌作用。另外,阿莫西林药效受胃内pH值的强烈影响,在高pH环境中具有更好的生物利用度和杀菌活性。

质子泵抑制剂(PPIs)是*Hp*根除中不可或缺的另一重要因素。PPIs的作用在于抑制胃酸分泌,增加阿莫西林等抗生素的稳定性和杀菌效果。研究显示,当胃内pH值 $>6$ 时,*Hp*处于复制活跃状态,此时对阿莫西林高度敏感,而pH $<6$ 时*Hp*发生球形变,不利于抗生素发挥作用<sup>[24]</sup>。因此,足够持续的胃酸抑制有助于成功根除*Hp*。

Sugimoto等<sup>[25]</sup>研究显示,在雷贝拉唑每日给药量固定的情况下(40 mg/d),10 mg、4次/d所获得的24 h pH中位值[6.6(4.9~8.4)]明显高于20 mg bid[5.7(4.1~7.4)]或40 mg/d[4.8(3.6~6.4)]。Sahara等<sup>[26]</sup>研究显示,艾司奥美拉唑20 mg 4次/d的给药方案能够对所有受试者产生强力抑酸作用,且不受细胞色素P450酶2 C19(CYP2 C19)的影响。CYP2 C19是第一代PPIs(奥美拉唑、兰索拉唑、泮托拉唑)的主要代谢酶,CYP2 C19基因多态性使得不同个体对PPIs的代谢出现差异,导致抑酸效果不稳定。艾司奥美拉唑、雷贝拉唑受CYP2 C19影响较小,可以维持良好的抑酸效果,这也是近年来HDDT选择艾司奥美拉唑或雷贝拉唑的原因。

由此可以看到,HDDT首先通过大剂量的PPIs升高胃内pH值,使*Hp*进入复制活跃状态,再利用大剂量阿莫西林杀灭*Hp*。本Meta分析显示,无论是ITT分析还是PP分析,HDDT对*Hp*的根除作用均不弱于当前广泛应用的BQT;亚组分析也显示,HDDT与BQT对初治和复治患者的*Hp*根除效果同样相当;以上均说明HDDT应用于*Hp*的根除具有确切疗效。

治疗依从性差是*Hp*根除失败的另一重要原

因。BQT因其用药种类多、给药方案复杂,可能会导致更多的不良反应和较差依从性。Kim等<sup>[27]</sup>研究了10 d的BQT方案根除*Hp*的疗效,结果显示其ITT根除率为74.3%,PP根除率为92.9%,有高达23.1%受试者因不良反应停止治疗。Xu等<sup>[28]</sup>对根除*Hp*的一线方案进行网状Meta分析显示,14 d的BQT的不良事件发生率是最高的,明显高于序贯疗法、伴随疗法、混合疗法,以及HDDT。HDDT因服用药物种类少、用药方案简单,不良反应少,患者接受度和治疗依从性也相应更高。此外,HDDT可能比BQT有更广泛的应用范围,比如在老年人群、肝肾功能不全、合并多种基础疾病者中。本Meta分析显示,HDDT服药依从性高于BQT,不良反应率低于BQT,HDDT应用于*Hp*的根除是安全的。

另外,近来新型酸抑制剂—钾离子竞争性酸阻滞剂(potassium-competitive acid blockers, P-CABs),如伏诺拉生,越来越多的应用于*Hp*的治疗。与传统PPIs相比,P-CABs抑酸作用更快、效果更强、时间更持久。已有一些研究显示,P-CABs、阿莫西林二联方案根除*Hp*具有良好疗效<sup>[29-30]</sup>。但目前尚缺乏关于大剂量PPIs-阿莫西林与P-CABs-阿莫西林疗效差异的报道。呋喃唑酮,作为一种硝基呋喃类抗生素,原发和继发耐药均较低,但大剂量PPIs-呋喃唑酮方案根除*Hp*效果欠佳<sup>[12]</sup>。迄今为止,笔者尚未检索到大剂量PPIs-四环素用于*Hp*根除的报道,未来是否会出现其他新型的HDDT方案值得期待。

本Meta分析存在一些不足之处。首先,纳入的研究大多数未进行抗生素耐药性检测,缺乏判断抗生素是否有效的直接依据;其次,大多数研究没有检测CYP2 C19基因多态性,也未对胃内pH值进行检测,无法评估PPIs的抑酸效果;第3,所有研究均使用了阿莫西林,对阿莫西林过敏患者没有意义;第4,尽管本研究对英文文献进行了充分检索,但纳入国研究大多数为中国人群,国外数据较少,研究结果普适性欠佳;最后,尽管HDDT根除*Hp*与BQT相当,但尚未达到90%,且HDDT缺乏统一标准,在临床推广中可能会存在困难。

综上所述,大剂量HDDT根除*Hp*的疗效与铋剂四联疗法相当,且患者依从性更高,不良反应率更低,值得在我国人群中推广应用,但有待统一规范具体给药方案。

#### 参考文献

- [1] REN S, CAI P, LIU Y, et al. Prevalence of Helicobacter pylori infection in China: A systematic review and

- meta-analysis[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2022, 37: 464—470.
- [2] 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: 6—30.
- [3] CHEY W D, LEONTIADIS G I, HOWDEN C W, et al. ACG clinical guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* infection[J]. *Am J Gastroenterol*, 2017, 112: 212—239.
- [4] 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组. 第六次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告(非根除治疗部分)[J]. *中华消化杂志*, 2022, 42(5): 289—303.
- [5] 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]. *胃肠病学*, 2017, 22(6): 346—360.
- [6] MIEHLKE S, KIRSCH C, SCHNEIDER-BRACHERT W, et al. A prospective, randomized study of quadruple therapy and high-dose dual therapy for treatment of *Helicobacter pylori* resistant to both metronidazole and clarithromycin[J]. *Helicobacter*, 2003, 8: 310—319.
- [7] SAPMAZ F, KALKAN I H, ATASOY P, et al. A Non-inferiority study: Modified dual therapy consisting higher doses of rabeprazole is as successful as standard quadruple therapy in eradication of *Helicobacter pylori* [J]. *Am J Ther*, 2017, 24: e393—e398.
- [8] HU J L, YANG J, ZHOU Y B, et al. Optimized high-dose amoxicillin-proton-pump inhibitor dual therapies fail to achieve high cure rates in China[J]. *Saudi J Gastroenterol*, 2017, 23: 275—280.
- [9] 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: 437—445.
- [10] SONG Z, ZHOU L, XUE Y, et al. A comparative study of 14-day dual therapy (esomeprazole and amoxicillin four times daily) and triple plus bismuth therapy for first-line *Helicobacter pylori* infection eradication: A randomized trial[J]. *Helicobacter*, 2020, 25: e12762.
- [11] GUAN J L, HU Y L, AN P, et al. Comparison of high-dose dual therapy with bismuth-containing quadruple therapy in *Helicobacter pylori*-infected treatment-naive patients: An open-label, multicenter, randomized controlled trial[J]. *Pharmacotherapy*, 2022, 42: 224—232.
- [12] SHAO Q Q, YU X C, YU M, et al. Rabeprazole plus amoxicillin dual therapy is equally effective to bismuth-containing quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication in central China: A single-center, prospective, open-label, randomized-controlled trial[J]. *Helicobacter*, 2022, 27: e12876.
- [13] BI H, CHEN X, CHEN Y, et al. Efficacy and safety of high-dose esomeprazole-amoxicillin dual therapy for *Helicobacter pylori* rescue treatment: a multicenter, prospective, randomized, controlled trial[J]. *Chin Med J(Engl)*, 2022, 135: 1707—1715.
- [14] YUN J W, WANG C, YU Y, et al. High-dose amoxicillin-proton pump inhibitor dual therapy as first-line treatment for *Helicobacter pylori* infection in northwest China: A prospective, randomised controlled trial [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2023, 89: 232—241.
- [15] SHEN C, LI C, LV M, et al. The prospective multiple-centre randomized controlled clinical study of high-dose amoxicillin-proton pump inhibitor dual therapy for *H. pylori* infection in Sichuan areas[J]. *Ann Med*, 2022, 54: 426—435.
- [16] 吕清, 朱凌音, 任玲, 等. 含芦氟沙星四联疗法和含大剂量阿莫西林二联疗法用于幽门螺杆菌根除失败后补救治疗的疗效分析[J]. *胃肠病学*, 2013, 18(8): 465—468.
- [17] 高采平, 肖迅, 刘培曦, 等. 大剂量阿莫西林/埃索美拉唑二联方案根除幽门螺杆菌[J]. *世界华人消化杂志*, 2018, 26(6): 353—359.
- [18] 黄业鸿, 刘改芳, 忻晨曦, 等. 质子泵抑制剂大剂量二联与铋剂四联在幽门螺杆菌根除治疗中的疗效比较[J]. *临床荟萃*, 2022, 37(3): 230—233.
- [19] 邱红, 陈宇桥, 陈万群, 等. 改良二联方案治疗幽门螺杆菌感染的疗效观察[J]. *重庆医学*, 2022, 51(3): 414—417.
- [20] 赵京平, 王誉敏, 游云龙, 等. 艾司奥美拉唑联合阿莫西林方案与含铋剂四联方案对幽门螺杆菌感染初治患者的疗效比较[J]. *实用临床医药杂志*, 2022, 26(12): 51—55, 60.
- [21] KEIKHA M, KARBALAEI M. Prevalence of antibiotic heteroresistance associated with *Helicobacter pylori* infection: A systematic review and meta-analysis[J]. *Microb Pathog*, 2022, 170: 105720.
- [22] CHEN J, LI P, HUANG Y, et al. Primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* in different regions of China: A systematic review and Meta-analysis [J]. *Pathogens*, 2022, 11: 786—786.
- [23] LI S Y, LI J, DONG X H, et al. The effect of previous eradication failure on antibiotic resistance of *Helicobacter pylori*: A retrospective study over 8 years in Beijing[J]. *Helicobacter*, 2021, 26: e12804.
- [24] SCOTT D, WEEKS D, MELCHERS K, et al. The life and death of *Helicobacter pylori* [J]. *Gut*, 1998, 43 (Suppl 1): S56—S60.
- [25] SUGIMOTO M, SHIRAI N, NISHINO M, et al. Rabeprazole 10 mg q. d. s. decreases 24-h intragastric acidity significantly more than rabeprazole 20 mg b. d. or 40

- mg o. m., overcoming CYP2 C19 genotype[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2012, 36: 627-634.
- [26] SAHARA S, SUGIMOTO M, UOTANI T, et al. Potent gastric acid inhibition over 24 hours by 4-times daily dosing of esomeprazole 20 mg [J]. *Digestion*, 2015, 91: 277-285.
- [27] KIM Y I, LEE J Y, KIM C G, et al. Ten-day bismuth-containing quadruple therapy versus 7-day proton pump inhibitor-clarithromycin containing triple therapy as first-line empirical therapy for the *Helicobacter pylori* infection in Korea: a randomized open-label trial [J]. *BMC Gastroenterol*, 2021, 21: 95-95.
- [28] XU H, WANG W, MA X, 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: 775-786.
- [29] SUZUKI S, GOTODA T, KUSANO C, et al. Seven-day vonoprazan and low-dose amoxicillin dual therapy as first-line *Helicobacter pylori* treatment: a multicentre randomised trial in Japan [J]. *Gut*, 2020, 69: 1019-1026.
- [30] CHEY W D, MÉGRAUD F, LAINE L, et al. Vonoprazan triple and dual therapy for *Helicobacter pylori* infection in the united states and europe: randomized clinical trial [J]. *Gastroenterology*, 2022, 163: 608-619.

(收稿日期: 2023-01-11; 修回日期: 2023-11-17)

## 欢迎订阅《临床消化病杂志》

《临床消化病杂志》是由中华人民共和国教育部主管、华中科技大学同济医学院与中国协和医科大学附属协和医院共同承办的学术性刊物, 国内外公开发行人。本刊面向临床一线人员, 报道国内外有关消化系统疾病的基础与临床研究、消化内镜下的诊断与治疗、消化外科等方面的进展, 开展学术讨论, 促进消化科专业业务和技术水平的提高。经过 37 年的努力, 《临床消化病杂志》已从籍籍无名的刊物, 成为中国科技论文统计源期刊、CJFD 全文收录期刊、中国科技核心期刊。本刊一直秉承“面向临床、服务临床”的办刊宗旨, 使其成为临床一线人员的学习园地, 从事消化疾病诊治工作者须臾不可离的良师益友。

本刊国内统一刊号: CN 42 1315/R; 国际标准刊号: ISSN 1005-541X, 广告经营许可证: 武工商广字 02-18 号。本刊为双月刊, 逢双月 20 日出版; 每期 64 页, 定价 10 元/册, 全年 60 元; 全国各地邮局均可订阅, 邮发代号: 38-115。本刊地址: 武汉市解放大道 1277 号, 华中科技大学协和医院内 (邮政编码: 430022); 电话: 027-85726085; E-mail: lcxhbzz@163.com。

欢迎来电咨询, 欢迎积极订阅。

《临床消化病杂志》编辑部