

左氧氟沙星联合三联疗法治疗幽门螺旋杆菌相关性胃溃疡的临床研究

王岩¹, 邢煜¹, 王经元²

1. 辽宁省人民医院 消化内科, 辽宁 沈阳 110016

2. 第四军医大学, 陕西 西安 710032

摘要:目的 探讨乳酸左氧氟沙星片联合三联疗法治疗幽门螺旋杆菌相关性胃溃疡的疗效。方法 选取2014年6月—2015年6月辽宁省人民医院收治的胃溃疡患者134例,随机分为对照组和治疗组,每组各67例。对照组采用三联疗法,治疗组在对照组的基础上第6天起口服乳酸左氧氟沙星片200 mg, 1次/d。两组共治疗10 d。观察两组的幽门螺旋杆菌根除率和临床疗效,比较治疗前后两组血清炎症因子水平和不良反应发生率。结果 治疗后,治疗组的幽门螺旋杆菌根除率为83.6%,显著高于对照组的52.2%,对照组和治疗组的总有效率分别为79.1%、94.0%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组患者白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-17(IL-17)水平均较治疗前显著降低,干扰素- γ (IFN- γ)水平显著升高,同组治疗前后差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组这些观察指标的改善程度优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。两组不良反应发生率比较无统计学意义。结论 乳酸左氧氟沙星片联合三联疗法治疗幽门螺旋杆菌相关性胃溃疡具有较好的疗效,优于单独应用三联疗法,能提高总有效率,降低炎症反应,安全有效,值得在临床中推广使用。

关键词: 乳酸左氧氟沙星片; 三联疗法; 幽门螺旋杆菌相关性胃溃疡; 炎症因子

中图分类号: R975 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2016)04-0533-04

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2016.04.030

Clinical study on levofloxacin combined with triple therapy in treatment of *Helicobacter pylori* associated gastric ulcer

WANG Yan¹, XING Yu¹, WANG Jing-yuan²

1. Department of Gastroenterology, The People's Hospital of Liaoning Province, Shenyang 110016, China

2. The Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China

Abstract: Objective To study the efficacy of Levofloxacin Lactate Tablets combined with triple therapy in treatment of *Helicobacter pylori* associated gastric ulcer. **Methods** Patients (134 cases) with *H. pylori* associated gastric ulcer in The People's Hospital of Liaoning Province from June 2014 to Jun 2015 were randomly divided into control ($n = 67$) and treatment ($n = 67$) groups. Patients in the control group were treated with triple therapy, and the patients in the treatment group were administered with Levofloxacin Lactate Tablets from 6th day on the basis of the control group, 200 mg/time, once daily. The patients in two groups were treated for 10 d. After treatment, the efficacy and *H. pylori* eradication rate were evaluated, and inflammatory factors in serum and incidence rate of adverse reaction in two groups were compared. **Results** After treatment, *H. pylori* eradication rate in the treatment group (83.6%) was higher than that (52.2%) of the control group, and the efficacies in the control and treatment groups were 79.1% and 94.0%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, levels of IL-6 and IL-17 in serum in two groups were significantly decreased, but that of IFN- γ were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the observational indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). There was no difference of incidence rate of adverse reaction between two groups. **Conclusions** Levofloxacin Lactate Tablets combined with triple therapy has clinical curative effect in treatment of *H. pylori* associated gastric ulcer, has better efficacy than the single triple therapy, and can significantly reduce the inflammatory reaction with less increase in adverse reactions, which has a certain clinical application value.

Key words: Levofloxacin Lactate Tablets; triple therapy; *Helicobacter pylori* associated gastric ulcer; inflammatory factors

收稿日期: 2016-01-26

作者简介: 王岩(1974—),女,辽宁沈阳人,本科,副主任医师,研究方向为幽门螺旋杆菌的诊治,肝硬化的系统治疗以及消化性溃疡的治疗。Tel: 17702487526 E-mail: mmyyixx@163.com

幽门螺旋杆菌是一种寄生于胃黏膜的革兰阴性菌株,是慢性消化系统疾病中常见的病菌,能诱发各种胃肠疾病,如慢性胃炎、消化性溃疡,严重者会恶化成胃癌,严重威胁患者的健康和生命。幽门螺旋杆菌相关性胃溃疡是消化系统疾病中常见的一种,其发生与幽门螺旋杆菌感染有关。据流行病学调查显示,胃溃疡患者幽门螺旋杆菌感染率达到 80%以上^[1]。因此在胃溃疡的治疗过程中,加强幽门螺旋杆菌感染的防控和治疗至关重要。目前临床常用的治疗方法是三联疗法,即胃黏膜保护剂、质子泵抑制剂和抗生素联合疗法,但近年来传统的三联疗法逐渐出现幽门螺旋杆菌的耐药性显著增加,治疗效果大幅降低^[2]。因此需要寻找更有效的抗生素药物组合治疗方案。左氧氟沙星具有显著的抑制细菌增殖和代谢的速度,可有效替代克拉霉素等易耐药性药物,且耐药性弱,根除率高,不良反应少,近年来在幽门螺旋杆菌感染患者的治疗中发挥重要作用。本研究应用左氧氟沙星联合三联疗法治疗幽门螺旋杆菌相关性胃溃疡,旨在对比其是否具有比三联疗法更优的临床疗效,并探讨其对血清炎症因子水平的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2014 年 6 月—2015 年 6 月辽宁省人民医院收治的胃溃疡患者 134 例,其中男 71 例,女 53 例,年龄 29~76 岁,平均年龄(46.8±9.2)岁。全部患者均经胃镜检查,符合《内科学》诊断标准^[3],对全部病例的胃黏膜组织进行幽门螺旋杆菌检测,结果均为阳性,确诊为幽门螺旋杆菌相关性胃溃疡。本研究经医院伦理委员会的批准,所有患者均签署知情同意书。

入选标准:幽门螺旋杆菌检测为阳性;近 3 个月未接受质子泵抑制剂、H₂受体拮抗剂、抗生素等药物治疗。

排除标准:伴有机体重要器官严重功能性障碍;患有胃出血、穿孔、胃息肉、胃癌等干扰性疾病者;近期曾服用其他治疗胃溃疡的相关药物;有药物禁忌证。

1.2 分组和治疗方法

所有患者随机分为对照组和治疗组,每组各 67 例。其中对照组男 38 例,女 29 例,年龄 31~76 岁,平均年龄(47.8±7.6)岁。治疗组男 33 例,女 34 例,年龄 29~73 岁,平均年龄(43.5±8.6)岁。

对照组采用三联疗法,口服雷贝拉唑钠肠溶片(江苏豪森药业股份有限公司生产,规格 10 mg/片,产品批号 141008) 10 mg、阿莫西林胶囊(珠海联邦制药有限公司生产,产品批号 50105012,规格 500 mg/粒) 1 000 mg, 2 次/d,连续给药 5 d。第 6 天起口服雷贝拉唑钠肠溶片 10 mg、克拉霉素分散片(扬子江药业集团有限公司生产,规格 250 mg/片,产品批号 12112812) 500 mg, 1 次/d,连续给药 5 d。治疗组在对照组的基础上第 6 天起口服乳酸左氧氟沙星片[浙江医药股份有限公司新昌制药厂生产,规格 0.1 g/片(以 C₁₈H₂₀FN₃O₄计),产品批号 140618] 200 mg, 2 次/d,连续给药 5 d。

1.3 疗效判断标准^[4]

全部患者在接受治疗结束 1 个月后,应用 ¹⁴C 呼气试验进行检查,若检测结果为阴性,则幽门螺旋杆菌已根除。计算幽门螺旋杆菌根除率。

根除率=根除例数/总例数

显效:经胃镜检查糜烂、充血、水肿等胃溃疡症状已消失,幽门螺旋杆菌感染测试显示为阴性;有效:经胃镜检查糜烂、充血、水肿等胃溃疡症状已有好转,幽门螺旋杆菌感染测试为阳性;无效:经胃镜检查糜烂、充血、水肿等胃溃疡症状无好转,幽门螺旋杆菌感染测试为阳性。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.4 观察指标

抽取全部患者空腹外周静脉血 5 mL,室温下静置 2 h,1 000 r/min 离心 5 min,分离血清,-20 °C 留存,备用。采用酶联免疫吸附(ELISA)法检测血清炎症因子白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-17(IL-17)和干扰素-γ(IFN-γ)水平。所有操作均根据说明书进行,试剂盒由武汉基因美生物科技有限公司提供。

1.5 不良反应

观察两组患者恶心、呕吐、纳差、腹泻和头晕等不良反应的情况。

不良反应发生率=不良反应例数/总例数

1.6 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计软件处理数据,全部数据终值以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用配对 *t* 检验,两组间率或比例的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组患者幽门螺旋杆菌根除率比较

治疗后,治疗组的幽门螺旋杆菌根除率为

83.6%，显著高于对照组的 52.2%，两组根除率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 1。

2.2 两组患者临床疗效的比较

治疗后，对照组显效 35 例，有效 18 例，总有效率为 79.1%；治疗组显效 56 例，有效 7 例，总有效率为 94.0%，两组总有效率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 2。

表 1 两组患者幽门螺旋杆菌根除率的比较

Table 1 Comparison on eradication rates of helicobacter pylori between two groups

组别	n/例	幽门螺旋杆菌	
		根除例数/例	根除率/%
对照	67	35	52.2
治疗	67	56	83.6*

与对照组比较: * $P < 0.05$
* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组临床疗效比较

Table 2 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	67	35	18	14	79.1
治疗	67	56	7	4	94.0*

与对照组比较: * $P < 0.05$
* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组患者炎症因子水平的比较 ($\bar{x} \pm s, n = 67$)

Table 3 Comparison on levels of inflammatory factors between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 67$)

组别	观察时间	IL-6/(g·L ⁻¹)	IL-17/(g·L ⁻¹)	IFN- γ /(g·L ⁻¹)
对照	治疗前	11.69 \pm 2.67	13.96 \pm 3.27	15.14 \pm 2.96
	治疗后	8.73 \pm 3.22*	10.83 \pm 2.78*	19.37 \pm 4.62*
治疗	治疗前	10.35 \pm 2.03	13.61 \pm 2.19	15.67 \pm 3.22
	治疗后	5.26 \pm 1.12* \blacktriangle	6.35 \pm 1.26* \blacktriangle	25.62 \pm 6.37* \blacktriangle

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $\blacktriangle P < 0.05$
* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\blacktriangle P < 0.05$ vs control group after treatment

表 4 两组患者不良反应发生率的比较

Table 4 Comparison on incidence of adverse reactions between two groups

组别	n/例	恶心/例	呕吐/例	纳差/例	腹泻/例	头晕/例	不良反应发生率/%
对照	67	3	2	2	1	4	17.9
治疗	67	2	3	3	1	5	20.9

3 讨论

幽门螺旋杆菌相关性胃溃疡是临床常见的消化道疾病，其发生与幽门螺旋杆菌感染有关，临床常表现为进食后疼痛、恶心、呕吐等症状，若不加以治疗，能进展为胃出血、胃穿孔^[5]。幽门螺旋杆菌感染能增加患者胃癌的发生率，感染患者罹患胃癌

的概率比健康人高 2.8~6 倍，早在 1994 年 WHO 已将幽门螺旋杆菌列为 I 类致癌因子^[6-7]。

2.3 两组患者炎症因子水平比较

治疗前，两组患者血清中 IL-6、IL-17、IFN- γ 水平均无统计学差异。治疗后，两组患者 IL-6、IL-17 水平均较治疗前显著降低，IFN- γ 水平显著升高，同组治疗前后差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)；且治疗组这些观察指标的改善程度优于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 3。

2.4 两组患者不良反应发生率比较

治疗后，对照组发生不良反应 12 例，发生率为 17.9%，治疗组发生不良反应 14 例，发生率为 20.9%，两组不良反应发生率比较无统计学意义，见表 4。

近年来随着对胃溃疡的研究深入，发现幽门螺旋杆菌具有破坏细胞、诱发炎症反应的作用。炎症反应由炎症因子介导，炎症因子可以从感染组织由局部向远处扩散，从而诱导大面积炎症反应的发生。

研究显示, IL-6 能诱导活化内皮细胞, 对中性粒细胞产生趋化作用, 刺激其产生更多的炎症介质。IL-17 也具有较强的促炎症作用, 可以活化 T 细胞, 促进其产生 IL-6、TNF- α 等促炎症因子^[8]。IFN- γ 是由 Th1 细胞参与细胞免疫过程中生成的细胞因子, IL-6 与 IFN- γ 之间存在负反馈调节关系, 从而调节 Th1/Th2 的平衡, 参与细胞免疫^[9]。胃溃疡患者血清 IL-6、IL-17 常表现为上调, IFN- γ 水平表现为下调。可见炎症因子的水平变化在胃溃疡的发生和发展中具有重要作用, 成为近年来研究热点^[10]。但是左氧氟沙星联合三联疗法对幽门螺旋杆菌相关性胃溃疡患者血清炎症因子 IL-6、IL-17、IFN- γ 水平变化的影响较少。

目前临床针对幽门螺旋杆菌相关性胃溃疡的主要治疗方案是质子泵抑制剂加抗生素治疗, 即经典的三联疗法。然而临床数据显示, 胃溃疡症状虽得到一定改善, 但在促进溃疡愈合率方面效果并不显著, 且随着各种治疗方案的推广, 幽门螺旋杆菌的耐药性显著增加, 为临床治疗带来困难。随着耐药性的增加, 7 d 标准三联疗法对幽门螺旋杆菌的根除率已下降到 80% 以下, 无法达到理想治疗效果^[11]。因此对于感染患者, 应明确其临床指征, 规范化应用抗生素, 寻求更为有效的联合用药方案。

本研究通过对治疗组和对照组患者分别经过 10 d 的药物干预治疗, 两组患者的胃溃疡症状均得到有效控制。由表 1 中结果可以看出, 传统三联疗法以及左氧氟沙星联合三联疗法对胃溃疡症状均具有良好的治疗作用, 而左氧氟沙星联合三联疗法对胃溃疡症状的总有效率显著高于单独三联疗法, 有利于改善患者临床症状, 提高幽门螺旋杆菌根除率。

此外, 本研究通过对 134 例幽门螺旋杆菌相关性胃溃疡患者治疗前后血清 IL-6、IL-17、IFN- γ 水平的变化进行比较, 经治疗 10 d 后, 治疗组和对照组的 IL-6、IL-17 水平均显著降低, IFN- γ 水平显著升高, 提示两种方法均能有效地改善胃溃疡患者的炎症反应状态。且治疗后治疗组的 IL-6、IL-17 水平显著低于对照组, 其 IFN- γ 水平显著高于对照组, 提示左氧氟沙星联合三联疗法治疗幽门螺旋杆菌胃溃疡具有更强的降低炎症反应的作用。两组患者均出现恶心、呕吐、纳差、腹泻、头晕等轻度不良反应, 均无严重不良反应发生, 且两组患者的不良反

应的总发生率比较无统计学差异, 提示左氧氟沙星联合三联疗法治疗幽门螺旋杆菌胃溃疡具有较好的安全性。

综上所述, 左氧氟沙星联合三联疗法治疗幽门螺旋杆菌相关性胃溃疡具有较好的疗效, 优于单独应用三联疗法, 能提高总有效率, 降低炎症反应, 安全有效, 值得在临床中推广使用。

参考文献

- [1] Schöttker B, Adamu M A, Weck M N, *et al.* *Helicobacter pylori* infection is strongly associated with gastric and duodenal ulcers in a large prospective study [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2012, 10(5): 487-493.
- [2] Megraud F, Coenen S, Versporten A, *et al.* *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption [J]. *Gut*, 2013, 62(1): 34-42.
- [3] 中华中医药学会. 中医内科常见病诊疗指南(西医疾病部分) [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2008: 97-99.
- [4] 张万岱, 李军祥, 陈治水, 等. 消化性溃疡中西医结合诊疗共识意见(2011 年天津) [J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(6): 733-737.
- [5] 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.
- [6] 陈月明. 幽门螺杆菌(Hp)阳性消化性溃疡行新序贯治疗的临床分析 [J]. 现代诊断与治疗, 2013, 24(17):4031.
- [7] Lee Y C, Chen T H, Chiu H M, *et al.* The benefit of mass eradication of *Helicobacter pylori* infection: a community-based study of gastric cancer prevention [J]. *Gut*, 2013, 62(5): 676-682.
- [8] Venken K, Hellings N, Hensen K, *et al.* Memory CD4+ CD127high T cells from patients with multiple sclerosis produce IL-17 in response to myelin antigens [J]. *J Neuroimmunol*, 2010, 226(1/2):185-191.
- [9] Honma M, Minami-Hori M, Takahashi H, *et al.* Podoplanin expression in wound and hyperproliferative psoriatic epidermis: regulation by TGF- β and STAT-3 activating cytokines, IFN- γ , IL-6, and IL-22 [J]. *J Dermatol Sci*, 2012, 65(2): 134-140.
- [10] 李明. 幽门螺杆菌感染的治疗现状 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2013, 34(6): 864-865.
- [11] Liou J M, Chen C C, Chen M J, *et al.* Sequential versus triple therapy for the first-line treatment of *Helicobacter pylori*: a multicentre, open-label, randomised trial [J]. *Lancet*, 2013, 381(9862):205-213.