

四联疗法中抗幽门螺杆菌抗菌药物体内分布与疗效相关性分析

彭小寅¹ 张 娟¹ 任小宏² 刘 艳¹ 蔡永芬¹¹ 江安县人民医院 四川江安 644200 ² 江安县中医医院 四川江安 644200

〔摘要〕目的 探究四联疗法中抗幽门螺杆菌抗菌药物体内分布与疗效相关性。方法 2022 年 3 月至 2023 年 3 月，将我院收治的 60 幽门螺旋杆菌感染患者，随机分为 A（奥美拉唑肠溶胶囊 + 枸橼酸铋钾胶囊 + 阿莫西林 + 克拉霉素）B 组（奥美拉唑肠溶胶囊 + 枸橼酸铋钾胶囊 + 阿莫西林 + 左氧氟沙星）两组，根据患者体内抗菌药物分布、疗效，分析相关性。结果 B 组患者阿莫西林药物、左氧氟沙星药物在胃窦、胃角分布浓度高，A 组患者阿莫西林药物、克拉霉素药物在血浆和胃液中分布浓度高，（ $P < 0.05$ ）；B 组较 A 组相比根治幽门螺旋杆菌成功率更高，且用药不良反应发生率更低，（ $P < 0.05$ ）。结论 观察不同的四联疗法，发现抗菌药物在胃窦、胃角分布浓度高，血浆和胃液中分布浓度低，患者幽门螺旋杆菌感染根治成功率提升，同时药物不良反应方面也较低，临床选择四联疗法可从抗菌药物体内分布方面进行选择，用以提升幽门螺旋杆菌根治成功率。

〔关键词〕四联疗法；抗幽门螺杆菌；抗菌药物；体内分布；临床疗效

〔中图分类号〕R573.3 〔文献标识码〕A 〔文章编号〕2095-7165（2023）03-007-03

〔基金项目〕课题：宜宾市卫生健康委员会 2020YW045

幽门螺杆菌（*Helicobacter pylori*, HP）流行病学调查数据显示，全世界内感染率高，我国的感染人口约有 7 亿人。HP 在人群当中极易通过口 - 口、粪 - 口途径传播，国内家庭聚集式传播最为常见。阻断 HP 在人群中的传播，可通过根除治疗实现，根除 HP 能达到辅助治疗消化溃疡性疾病的效果，可促使溃疡愈合，同时对于早期 MALT 淋巴瘤患者也可起到缓解病症的作用^[1]。HP 侵入人体之后，在胃黏膜层下方驻留，病菌的生命力顽强，此时应用抗菌药物治疗，需要保障胃黏膜表面抗菌药物分布浓度达到有效 HP 杀菌浓度，实现成功根治效果。根据《第五次全国幽门螺杆菌（HP）感染处理共识报告》中关于 HP 四联方案，以质子泵抑制剂、铋剂作为基础治疗药物，联用两种抗菌药物^[2]。临床研究中发现，四联疗法在 HP 根除治疗中，仍旧存在较多的根治失败案例，通过研究抗菌药物耐药性与根除成功率联系，发现根除失败率无法用耐药性进行解释，因此有必要从抗菌药物人体分布入手解释根除失败问题。本文研究通过测定阿莫西林、克拉霉素及左氧氟沙星三种抗菌药物给药后，在人体内血浆、胃液以及胃组织当中的浓度，结合根治疗效与不良反应分析，讨论抗菌药物人体分布的相关性，为临床 HP 根治方案优化提供借鉴，研究内容如下：

1 资料和方法

1.1 一般资料

1.1.1 入选标准

①患者年龄在 18-75 周岁范围内；②患者经临床经消化内科医师确诊为慢性胃炎或消化性溃疡，接受 C14 尿素呼气试验检测确认 HP 阳性；③患者签署知情同意后，自愿加入该课题实验；④患者此前未曾接受过 HP 根除治疗。

1.1.2 排除标准

①患者过往接受过 HP 根除治疗；②患者 2 周前使用抗菌药物、铋剂、H₂ 受体拮抗剂及 PPI 药物治疗；③患者对试验药物有过敏反应；④患者行胃、十二指肠切除术；⑤患者确诊恶性肿瘤；⑥患者处于妊娠期、哺乳期特殊生理时期。

1.1.3 脱落标准

①患者病情恶化或出现严重并发症；②治疗期间出现其

他疾病干扰观察；③失访。

1.1.4 一般资料

研究 A 组：年龄（34 ~ 73.5）岁，平均年龄（57.28 ± 10.26）岁，男 9 例，女 21 例；研究 B 组：年龄（25 ~ 75）岁，平均年龄（49.27 ± 13.66）岁，男 14 例，女 16 例；研究 A 与研究 B 两组患者一般资料差异较小，无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。

1.2 方法

1.2.1 检测方法

两组患者对抗菌药物浓度测定取样操作知情，自行同意参与研究，参加各方案中抗菌药物浓度测定，随机分组后给予实验设计中的对应药物，服药至第 14 天，于早晨服药后 2 小时取血液标本（静脉血 3ml），经低温离心，取上层血清放置于 -80℃ 冰箱中保存待测。随即行胃镜检查，取胃液 2ml，经低温离心，取上清液放置于 -80℃ 冰箱中保存待测。取胃窦、胃体和胃角组织各 1 块，称重后研磨匀浆，再迅速低温离心后，取上清液置于 -80℃ 冰箱保存待测。所有标本使用 -80℃ 冰箱保存运送至协作单位测抗菌药物浓度。

1.2.2 治疗方法

60 名志愿者分为 AB 两组，每组各 30 例。

A 组患者 HP 根除用药：奥美拉唑肠溶胶囊，一日用量 20mg，一日 2 次；枸橼酸铋钾胶囊，一日用量 220mg，一日 2 次；阿莫西林胶囊，一日用量 1000mg，一日 2 次；克拉霉素片，一日用量 500mg，一日 2 次。

B 组患者：前三种药物与 A 组用量、用法一致，联用左氧氟沙星片，一日用量 500mg，每日 1 次。

两组患者均接受为期 14 天的 HP 根治治疗，在治疗期间接受饮食、起居健康指导，保持良好的健康行为。

1.3 观察指标

（1）比较研究 A 组与研究 B 组的人体组织样本抗菌药物含量，比较血浆、胃液、胃窦、胃角以及胃体当中的阿莫西林、克拉霉素、左氧氟沙星分布浓度；（2）比较研究 A 组与研究 B 组患者幽门螺旋杆菌根除率，根除成功标准为：14 天服药疗程结束后，患者停用抗菌药物 4 周时间以上，奥美拉唑肠溶胶囊停用 2 周以上，接受 C14 尿素呼气试验阴性。根除成功

率为 HP 阴性占比总人数百分比，根除成功率越高则认为对应的四联治疗方案越好^[3]。(3) 比较两组患者抗菌药物治疗期间的不良反应，包括用药不良反应和除铋剂外不良反应^[4]。

1.4 统计学方法

SPSS24.0 分析数据，软件运行结束后导出 P 值，P 低于 0.05 则认为存在统计学意义。

表 1 人体组织样本抗菌药物含量 ($\bar{x} \pm s$)

组别	血浆		胃液		胃窦	
	阿莫西林浓度 (ug/mL)	克拉霉素 / 左氧 氟沙星 (ug/mL)	阿莫西林浓度 (ug/mL)	克拉霉素 / 左氧 氟沙星 (ug/mL)	阿莫西林浓度 (ug/mL)	克拉霉素 / 左氧 氟沙星 (ug/mL)
研究 A 组 (n=30)	9.98±8.34	95.64±291.25	179.64±494.39	91.76±283.96	93.23±42.04	33.67±29.22
研究 B 组 (n=30)	7.40±5.09	18.75±23.13	22.3±58.35	9.96±5.36	120.88±70.31	980.62±916.93
T 值	8.0921	8.7953	9.8725	9.8516	-8.9571	-9.9768
P 值	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05

组别	胃角		胃体	
	阿莫西林浓度 (ug/mL)	克拉霉素 / 左氧氟沙星 (ug/mL)	阿莫西林浓度 (ug/mL)	克拉霉素 / 左氧氟沙星 (ug/mL)
研究 A 组 (n=30)	121.81±40.75	234.02±192.55	152.69±66.29	58.54±51.95
研究 B 组 (n=30)	581.82±778.06	1023.36±1748.80	124.22±89.52	782.60±608.90
T 值	-9.9785	-9.9832	9.0615	-9.9603
P 值	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05

2.2 幽门螺旋杆菌根除率

表 2，研究 B 组幽门螺旋杆菌根除率高于研究 A 组，(P < 0.05)。

表 2 幽门螺旋杆菌根除率 [(n)%]

组别	阴性	根除率 (%)
研究 A 组 (n=30)	21	70.00 (21/30)
研究 B 组 (n=30)	24	80.00 (24/30)
χ^2 值	-	9.2508
P 值	-	< 0.05

2.3 用药不良反应发生率

表 3，研究 B 组用药不良反应发生率低于研究 A 组，(P < 0.05)；研究 A 组铋剂以外不良反应发生率低于 B 组，(P < 0.05)。

表 3 用药不良反应发生率 [(n)%]

组别	用药不良反应 发生率 (%)	铋剂以外不良反应 发生率 (%)
研究 A 组 (n=30)	63.33 (19/30)	20.00 (6/30)
研究 B 组 (n=30)	40.00 (12/30)	33.33 (10/30)
χ^2 值	9.8729	9.5932
P 值	< 0.05	< 0.05

3 讨论

幽门螺旋杆菌感染，被证实与胃肠道疾病关系密切，全球范围内均有幽门螺旋杆菌治疗，因此存在幽门螺旋杆菌根治失败问题，根治失败的原因之一与耐药性有关，除耐药性问题外，发现幽门螺旋杆菌用药后抗生素药物浓度分布也会影响根治成功率。HP 感染最为常用的根治方案为三联疗法、四联疗法以及序贯疗法，序贯疗法按照治疗时间顺序，联合使用二联疗法和三联疗法，患者在不同的治疗时间服用不同药物，治疗时间共计 10-14 天，第一阶段 5-7 天内，此时 HP 感染患者根据二联疗法治疗方案服药，服用一种质子泵抑制剂药物和一种抗生素药物即可，进入第二治疗阶段 5-7 天内，患者根据经典三联疗法治疗，此时患者服用应用一种质子泵抑制剂药物和两种抗生素药物^[5]。序贯治疗在 HP 根治中的优

2 结果

2.1 人体组织样本抗菌药物含量

表 1，研究 B 组患者阿莫西林药物在胃窦、胃角分布浓度高于研究 A 组患者，研究 B 组患者左氧氟沙星药物在胃窦、胃角及胃体分布浓度高于研究 A 组患者克拉霉素浓度分布，(P < 0.05)。

势在于规避耐药性风险，同时患者服药不良反应发生率低，因此较经典三联疗法相比临床疗效更好。四联疗法与三联疗法的差异在于药物治疗类别不同，三联药物中包含一种质子泵抑制剂药物和两种抗菌药物，应用三联药物治疗时，对于 HP 感染患者服药依从性有较高的要求，患者需要不间断服药治疗 10 天时间，才能达到理想的根治 HP 疗效，由于三联疗法的 HP 根治成功率不断下降，因此临床上三联疗法在 HP 根治中的应用范围也在不断缩小，因此三联疗法不再作为最佳 HP 根治疗法被应用和推广。四联疗法在 HP 根治中崭露头角并取得较好根治疗效后，临床上对于该种 HP 根治方案推广力度和应用范围不断增长。四联疗法较三联疗法相比，添加铋剂，同时治疗周期上也有所延长，需要患者不间断服药 14 天时间，铋剂的使用可有效辅助 HP 根治，进一步提升根治成功率^[6]。

质子泵抑制剂为四联疗法药物之一，由于抗菌药物在弱酸性环境中稳定性差，因此在根治 HP 四联疗法中，使用质子泵抑制剂增强抗菌药物稳定性，帮助抗菌药物充分释放药效，胃内的环境特殊，低 PH 值促使抗菌药物分布浓度受到影响，胃黏膜可持续分泌胃酸，受到刺激时可加剧胃酸分泌，质子泵抑制剂药物的使用，可抑制胃酸分泌，胃液中的 PH 值升高，此时抗菌药物的分布浓度也升高，因此可有效提升 HP 根治成功率。本文中选择的奥美拉唑质子泵抑制剂药物，该种药物水溶后具有弱碱性，在胃酸性环境中崩解后，可与胃黏膜细胞发生特异性作用，对于胃细胞壁氢离子分泌起到抑制作用，胃液当中的酸含量减少，该种药物服用后，人体短时间内胃酸分泌量有明显下降，因此对于胃病发作后胃灼热和疼痛症状有较好缓解效果，因此对于胃酸分泌过量的慢性胃炎、胃溃疡等患者有较好疗效^[7]。四联疗法中的铋剂，可保护胃黏膜，促进胃黏膜修复，根治 HP 治疗期间，服用铋剂，可抑制幽门螺杆菌生成蛋白酶、尿激酶和磷脂酶，对于提升 HP 根治成功率有促进作用。本文中铋剂选用枸橼酸铋钾，该种铋剂临床使用范围广，安全性较高，临床发现该种铋剂不良反应较少。枸橼酸铋钾口服进入到人体胃中，可形成坚固的氢化铋胶体，

可沉淀在胃溃疡表面生成一层致密的保护性薄膜,将胃黏膜与胃酸、食物、消化酶隔离,对于病变的胃黏膜组织有保护和促进修复的效果,同时也可延缓幽门螺杆菌耐药性产生^[8]。

HP 根除治疗方案中的核心药物为抗菌药物,基于提升 HP 根除成功率的需求,在制定四联疗法时,需要注重核心药物的选择,可依据 HP 药敏性选择抗菌药物,用以提升 HP 根治疗效。本文中为分析四联疗法中抗幽门螺杆菌抗菌药物分布与疗效相关性,制定两种不同的四联疗法,研究 A 组接受奥美拉唑肠溶胶囊+枸橼酸铋钾胶囊+阿莫西林+克拉霉素治疗,研究 B 组接受奥美拉唑肠溶胶囊+枸橼酸铋钾胶囊+阿莫西林+左氧氟沙星治疗,研究 A 组与研究 B 组质子泵抑制剂药物相同,铋剂药物相同,第一种抗菌药物相同,第二种抗菌药物不同,采集人体组织样本测定三种抗菌药物分布浓度,观察研究 A 组与研究 B 组患者临床疗效与不良反应,用以分析相关性。研究发现研究 B 组根治成功率高于研究 A 组,同时用药不良反应发生率更低。通过三种抗菌药物浓度在人体不同组织样本中的分布浓度,阿莫西林、克林霉素与左氧氟沙星在血浆、胃液、胃窦、胃角和胃体中的分布存在差异,不同的抗菌药物联用方案,则抗生素药物浓度分布有较大差异,阿莫西林与克拉霉素联用时,在胃液中分布浓度最高;当阿莫西林与左氧氟沙星联用时,发现其在胃角中分布浓度最高,故而发现阿莫西林联用的抗菌药物不同,则可影响阿莫西林在人体内的浓度分布。阿莫西林属于 β -内酰胺青霉素类抗生素药物,左氧氟沙星属于喹诺酮抗生素,克拉霉素属于大环内酯类抗生素,三种药物均属于常用抗生素药物。综合分析两种抗菌药物在 HP 感染患者中的分布浓度,通过分析研究 A 组与研究 B 组患者五个组织样本中抗菌药物浓度,发现有显著差异,A 组患者血浆、胃液中的抗菌药物浓度分布更高,B 组患者胃窦和胃角中分布的抗菌药物浓度更高。比较研究 A 组与研究 B 组 HP 根治成功率,发现研究 B 组患者根治成功率高于研究 A 组患者,认为提升胃窦和胃角抗菌药物分布浓度,可有效提升疗效。研究 A 组患者胃液和血浆当中的抗菌药物

浓度高于研究 B 组患者,同时研究 A 组患者用药不良反应更高,可从降低胃液和血浆中抗菌药物浓度,减少用药不良反应。

综上所述,针对四联疗法中抗幽门螺杆菌治疗,发现抗菌药物的分布浓度对于 HP 根治成功率和用药不良反应有影响,四联疗法抗菌药物在胃窦、胃角分布浓度高,血浆和胃液中分布浓度低,患者幽门螺杆菌感染根治成功率提升,同时药物不良反应方面也较低,临床选择四联疗法可从抗菌药物体内分布方面进行选择,用以提升幽门螺杆菌根治成功率,提升 HP 感染患者健康水平。

[参考文献]

- [1] 房群,王丽宁.奥美拉唑对 Hp 感染人胃黏膜上皮细胞增殖、凋亡、自噬及炎症的影响及机制研究[J].毒理学杂志,2022,36(03):231-236+242.
- [2] 吕农华,谢川.第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告的背景与亮点[J].上海医学,2017,40(12):717-719.
- [3] 金宏原.幽门螺杆菌相关性胃溃疡患者采用四联药物疗法的临床效果[J].中国实用医药,2022,17(20):118-120.
- [4] 侯宽,刘一品.幽门螺杆菌抗菌药物耐药分子机制的研究进展[J].胃肠病学,2021,26(03):171-175.
- [5] 沈海英.标准四联疗法及序贯疗法治疗 Hp 阳性消化性溃疡的效果探讨[J].世界最新医学信息文摘,2019,19(38):108-109.
- [6] 刘鉴文,王少慧,曾志伟.四联药物治疗幽门螺杆菌感染慢性胃炎的临床价值分析[J].中国社区医师,2020,36(16):46-47.
- [7] 陈朝聪,蔡水苗,刘海珊.质子泵抑制剂联合抗生素治疗对 Hp 阳性慢性萎缩性胃炎患者血清胃泌素 SIL-2RCP 水平及免疫功能的影响[J].河北医学,2020,26(03):429-432.
- [8] 姜宇,黄菊菊,田玥,吴雯.益生菌联合铋剂四联疗法对幽门螺杆菌阳性慢性胃炎患者的疗效研究[J].现代医学与健康研究电子杂志,2022,6(22):17-20.

(上接第 6 页)

服药不及时等^[2],老年患者临床会表现为治疗依从性低和血压达标率低,长期病痛困扰和治疗效果不佳,又会引起老年患者极易出现不良情绪。

正因为老年患者相比其他年龄段患者的不同临床表现,降压药物的选择要更加谨慎,通常要根据临床表现结合并发症情况合理选择降压药。高血压临床治疗药物主要包括利尿剂、钙通道阻滞剂、交感神经抑制剂、血管扩张剂、血管紧张素受体拮抗剂(ARB)、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)等,这些临床治疗药物的作用机制、不良反应、靶器官等都存在差异,因此不同老年患者的选择也应有取舍^[3]。如钙通道阻滞剂不会影响血脂和血糖的代谢,因此适合患有高血脂和高血糖患者,但此类药物会降低心率和窦房结自律性,为此会出现心慌心悸等不良反应;再如利尿剂主要是通过减少水钠潴留降低血压,为此特别适合水肿引起心力衰竭的患者,但又易引起水电解质紊乱和血糖升高,为此患有痛风、糖尿病的患者慎用;还如 ARB 和 ACEI 对患者的血糖、血脂、心输出量等均无影响,因此成为糖尿病和心力衰竭合并高血压患者首选药物,加上此类药物还有一定的肾功能保护作用,为

此也成为肾功能不全患者的首选^[4]。为了提高降压效果和抵消不良反应,临床还可以联合用药,降压药物通常为两联应用,一般不主张三联或以上临床用药,合并用药的原则是药物会协同产生降压效果,且降压的作用机制不同,同时合并用药能互相抵消产生的毒副作用,如利尿剂会引起低血钾症,但联合 ARB 会升高血钾水平。

综上所述,老年高血压患者具有其独特的临床特征,因此临床要综合考量患者个体因素,合理选择降压药物。

[参考文献]

- [1] 田颖,周鹏,陆峰,等.基于真实世界的高血压住院患者临床特征及中药处方用药分析[J].中草药,2021,52(2):14.
- [2] 薛艳华.老年高血压的临床特征及药物治疗现状[J].药品评价,2022,19(2):126-128.
- [3] 宋晶京,刘小宁,蔡军,等.青年高血压患者临床特征分析[J].中国全科医学,2019,22(31):3850-3856.
- [4] 胡爱玲.探究合并快静息心率的高血压患者的临床特征及其常见临床合并症情况[J].世界最新医学信息文摘,2019,19(72):83-84.