克拉霉素通过干扰细胞核蛋白 50S 亚基的结合,阻断细菌蛋白质的生成,从而形成抗菌作用,适用范围广;呋喃唑酮通过作用细菌体内多种酶,致使细菌代谢紊乱,干扰细菌正常生长繁殖,具有对 Hp 疗效好、治疗费用低的优点,但呋喃唑酮易引起不良反应。双歧三联活菌胶囊内含联合菌群,相对于肠道黏膜表面生成一面生物屏障,有助于肠道稳态的重建,促使肠道维持或恢复正常生理功能。PP 研究分析显示,A、B、C、D 组患者的 Hp 根治率分别为 84.7%、92.8%、87.9%、93.2%,差异均无统计学意义($P>0.05$);ITT 分析显示,A、B、C、D 组患者的 Hp 根治率分别为 83.3%、86.7%、85.0%、91.7%,差异均无统计学意义($P>0.05$)。A、B、C、D 组患者的不良反应发生率分别为 10.2%、12.5%、6.9%、8.5%,差异无统计学意义($P>0.05$);A、B、C、D 组患者的总有效率分别为 86.4%、92.9%、89.7%、93.2%,差异无统计学意义($P>0.05$);但 A、B、C、D 组中成本-效果比及增量成本增量效果以 B 组为最优,提示含呋喃唑酮的四联方案经济有效,且安全性高,值得临床推广。

4 结论

四组患者的 Hp 根治率均较为理想,且皆具有较好的安全性,双歧三联活菌胶囊联合 PPI 三联疗法安全性更高,不良反应更小,患者认可度更高,值得临床推广。但成本-效果分析显示,含呋喃唑酮四联方案治疗成本具有更低的经济成本。本研究局限性在于为单中心研究,且样本量不够大,观察时间较短。这两种治疗方案的远期安全性及长期疗效还有待更多大样本、多中心的临床试验的进一步验证。

参考文献

[1] 周丽雅, 宋志强. 幽门螺杆菌感染与胃癌[J]. 中华内科杂志, 2014,53(5):349-351.

[2] 李一鑫, 李秀明, 张楠, 等. 幽门螺杆菌感染与胃癌发生发展及预后的相关性研究[J]. 中华肿瘤防治杂志,2015,22(2):91-94,108.

[3] Malfertheiner P, Megraud F, O'morain CA, et al. Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report[J]. Gut,2017,66(1):6-30.

[4] Zeng M, Mao XH, Li JX, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of an oral recombinant Helicobacter pylori vaccine in children in China: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet,2015, 386(10002):1457-1464.

[5] Eusebi LH, Zagari RM, Bazzoli F. Epidemiology of Helicobacter pylori infection[J]. Helicobacter,2014,19 Suppl 1:1-5.

[6] 李潇, 薛艳, 周丽雅. 幽门螺杆菌感染复发研究进展[J]. 中华消化杂志,2015,35(10):713-714.

[7] 刘海燕, 陈军贤, 钟燕敏, 等. 四联疗法与序贯疗法联合益生菌治疗幽门螺杆菌感染的临床研究[J]. 中华医院感染学杂志,2014,24(8):1950-1952.

[8] 王东升, 吴丽波, 胡中桥. 幽门螺杆菌感染消化性溃疡治疗的疗效分析[J]. 中华医院感染学杂志,2014,24(4):921-923.

[9] 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌和消化性溃疡学组, 刘文忠, 谢勇, 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.

[10] 高文, 胡伏莲, 成虹, 等. 国产药物组成的四联疗法对胃炎及十二指肠溃疡患者幽门螺杆菌感染根除效果的前瞻性多中心随机对照研究[J]. 中华医学杂志,2016,96(4):260-264.

[11] 王欢, 熊梅, 付丽, 等. 2 型糖尿病患者颈动脉粥样硬化与幽门螺旋杆菌感染的相关性研究[J]. 临床和实验医学杂志,2017,16(11):1116-1119.

(收稿日期:2019-01-28)

DOI:10.3969/j.issn.1671-4695.2019.10.016 **文章编号**:1671-4695(2019)10-1064-05

四联疗法后延长质子泵抑制剂和铋剂治疗对胃炎患者幽门螺杆菌根除效果的影响

刘晓川 王静* 郭敏 翁艳 贾志伟 王磊 (煤炭总医院消化科 北京 100028)

【摘要】 **目的** 观察埃索美拉唑+复方铝酸铋颗粒+阿莫西林+甲硝唑铋剂四联根除幽门螺杆菌(Hp)治疗后,继续延长质子泵抑制剂和铋剂治疗,对胃炎患者 Hp 根除率的影响,以及治疗后反流症状的发生情况。**方法** 回顾性选取 2016 年 5 月至 2017 年 4 月煤炭总医院消化内科门诊诊断为 Hp 胃炎的患者 221 例,根据治疗方法将患者分为试验组(n=110)和对照组(n=111)。试验组用埃索美拉唑 20 mg,2 次/d;复方铝酸铋颗粒 2.6 g,2 次/d;阿莫西林 1.0 g,2 次/d;甲硝唑 0.4 g,2 次/d;治疗 14 d。以后继续用埃索美拉唑 20 mg,1 次/d;复方铝酸铋颗粒 1.3 g,2 次/d;共 7 d。对照组仅用以上四联治疗 14 d。两组治疗结束 4 周后,进行 ^{13}C-尿素呼气试验检测 Hp,判断 Hp 根除情况并计算根除率;同时在以上两组治疗结束后观察患者反酸、烧心症状发生情况;在治疗中观察两组患者的不良反应发生情况。对 Hp 根除率和反流症状发生情况进行统计学分析,组间比较采用 χ^2 检验。**结果** Hp 根除率按意向治疗分析显示,试验组和对照组患者分别为 89.09%(98/110)和 86.49%(96/111),差异无统计学意义($P=0.554$);按方案分析显示,试验组和对照组患者分别为 91.59%(98/107)和 88.89%(96/108),差异无统计学意义($P=0.505$)。治疗后,试验组和对照组患者

* 通讯作者,主任医师,E-mail:wangjing302@163.com

万方数据

反酸症状的发生率分别为 1.87%(2/110)和 11.11%(12/111),差异具有统计学意义(P =0.006);试验组和对照组患者烧心症状的发生率分别为 2.80%(3/110)和 10.19%(11/111),差异具有统计学意义(P =0.028)。试验组和对照组患者不良反应发生率分别为 20.00%(22/110)和 23.42%(26/111),差异无统计学意义(P =0.554),两组患者均未见严重不良反应。**结论** 四联疗法后延长质子泵抑制剂和铋剂治疗,对慢性胃炎患者 Hp 根除率无明显提高,但延长治疗可以减少停药后反酸、烧心症状的发生,且延长治疗后无明显不良反应发生。

【关键词】 胃炎 根除幽门螺杆菌 四联疗法 质子泵抑制剂 铋剂 延长治疗

Quadruple therapy after continue to use the proton pump inhibitors and bismuth agent effect of helicobacter pylori eradication in patients with gastritis. *LIU Xiao-chuan, WANG Jing, GUO Min, et al. Department of Gastroenterology, China Meitan General Hospital, Beijing* 100028, *China.*

【Abstract】 **Objective** To observe the effect of prolonged proton pump inhibitor and bismuth treatment on H. pylori eradication rate in gastritis patients and the occurrence of reflux symptoms after treatment after Esomeprazole + Compound Bismuth Aluminate Particles + Amoxicillin + Metronidazole bismuth quadruple eradication of H. pylori. **Methods** 221 cases of patients diagnosed as H. pylori gastritis from May 2016 5 to April 2017 were retrospectly selected and randomly divided into experimental group (n = 110) and control group (n = 111). The test group was treated with Esomeprazole 20 mg ,2 times/d; Compound bismuth aluminate granules 2.6 g, 2 times/d; Amoxicillin 1.0 g, 2 times/d; Metronidazole 0.4 g, 2 times/d; After 14 days of treatment, Esomeprazole 20 mg, 1 times/d and Compound bismuth aluminate granules 1.3 g, 2 times/d were continued for 7 days. The control group was only treated with the above quadruple therapy for 14 days. After 4 weeks of treatment, the two groups tested H. pylori by 13C-urea breath test, judged the eradication of H. pylori and calculated the eradication rate. At the same time, the occurrence of anti-acid and heartburn symptoms were observed after the treatment of the above two groups. The occurrence of adverse reactions in the two groups was observed during the treatment. The eradication rate of H. pylori and the occurrence of reflux symptoms were statistically analyzed and chi-square test was used. **Results** H. pylori eradication rate was 89.09% (98/110) in the experimental group and 86.49% (96/111) in the control group according to intention to treat analysis, with no statistical difference (P = 0.554 4). According to the program analysis, the test group and the control group were 91.59% (98/107) and 88.89% (96/108), respectively, with no significant difference (P =0.505). After treatment, the incidence of anti-acid symptoms was 1.87% (2/110) in the experimental group and 11.11% (12/111) in the control group, with a statistically significant difference (P =0.006). The incidence of heartburn was 2.80% (3/110) and 10.19% (11/111) respectively, the difference was statistically significant (P =0.028). The incidence of adverse reactions was 20.00 % (22/110) in the experimental group and 23.42% (26/111) in the control group, with no significant difference (P =0.554). No serious adverse reactions were found in both groups. **Conclusion** Prolonged treatment with proton pump inhibitor and bismuth after quadruple therapy has no significant improvement on H. pylori eradication rate in patients with chronic gastritis. However, prolonged treatment can reduce the occurrence of acid regurgitation and heartburn after drug withdrawal. Prolonged treatment showed no obvious adverse reactions.

【Key words】 Gastritis; Helicobacter pylori eradication; Quadruple therapy; Proton pump inhibitor; Bismuth agent; Extended treatment

幽门螺杆菌(Helicobacter pylori, Hp)胃炎是一种感染性疾病,Hp 感染是胃癌发病的重要危险因素[1]。根除 Hp 可有效治疗 Hp 胃炎相关消化不良,可降低胃癌发生风险,在较大程度上预防胃癌发生。因此,探索高效、不良反应小、依从性好的根除 Hp 方案,对提高 Hp 根除率,预防和治愈 Hp 相关性疾病具有重要的意义。尽管埃索美拉唑 + 复方铝酸铋颗粒 + 阿莫西林 + 甲硝唑铋剂四联方案作为初次根治方案,可使根除率提高 8% ~14%[2],但仍然存在抗生素的耐药问题而使根除率逐年下降。另外,还有部分患者停药后出现反酸、烧心等症状。因此,铋剂四联根除 Hp 后是否需要后续治疗尚未见相关研究。本研究观察 Hp 胃炎患者用铋剂四联根除疗法后,再延长质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)和铋剂治疗 1 周,是否能提高 Hp 根除率,以及停药后患者反酸、烧心症状的发生情况,以探索提高 Hp 根除率更有效而安全的方法。

1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性选取 2016 年 5 月至 2017 年 4 月在煤炭总医院消化内科门诊按《中国慢性胃炎共识意见(2012 年,上海)》[3]诊断标准诊断为慢性胃炎的患者 221 例。按治疗方法将患者分为两组,其中试验组 110 例,对照组 111 例。两组患者的性别、年龄等一般资料比较,差异均无统计学意义(P >0.05),具有可比性。见表 1。

表 1 两组患者的一般资料比较

组别	例数	年龄(岁,$\bar{x} \pm s$)	男性[例(%)]	吸烟史[例(%)]	消化不良症状[例(%)]
试验组	110	46 ±12	42(38.18)	20(18.18)	68(61.82)
对照组	111	44 ±13	44(39.64)	21(18.92)	66(59.46)
t/χ^2 值		1.886	1.32	0.86	0.76
P 值		0.2581	0.8407	0.8879	0.7197

1.1.1 纳入标准 ①年龄 18 ~79 岁,男女均可;②经胃镜检查及病理诊断为非萎缩性胃炎;③快速尿素酶试验检测 Hp 阳性或^{13}C-尿素呼气试验(^{13}C-urea breath test, ^{13}C-UBT)检测 Hp 阳性;④过去没有接受过正规根除 Hp 的治疗;⑤患者知情同意,并签署知情同意书。本研究获煤炭总医院伦理委员会审核批准(20170125)。

1.1.2 排除标准 ①近 2 周服用 PPI、近 4 周服用抗生素和铋剂者;②妊娠期或哺乳期女性;③有胃大部切除手术史者;④严重的肝、肾功能不全、血液系统疾病、白细胞重度减少者;⑤有青霉素或阿莫西林过敏史者;⑥

万方数据

服用氯比格雷和(或)非甾体抗炎药者;⑦有胃食管反流症状者;⑧不同意参加该研究者。

1.1.3 **终止试验标准** ①治疗期间患者出现严重不良反应,无法耐受者;②治疗期间患者出现其他疾病不能继续治疗者;③患者自动退出。

1.2 **研究方法**

1.2.1 **治疗方法** 试验组:先用四联治疗 14 d,即用埃索美拉唑(阿斯利康制药有限公司,生产批号:020920765)20 mg,2 次/d,早晚饭前 30 min 口服;复方铝酸铋颗粒(奥达制药有限公司,生产批号:20110307)2.6 g,2 次/d,早晚饭前 30 min 口服;阿莫西林(联邦制药国际控股有限公司,生产批号:20131208)1.0 g,2 次/d,早晚饭后 30 min 口服;甲硝唑(山西亚宝药业集团股份有限公司,生产批号:20161101)0.4 g,2 次/d,早晚饭后 30 min 口服;14 d 治疗结束后继续用半量 PPI 和铋剂 7 d,即埃索美拉唑 20 mg,1 次/d,早饭前 30 min 口服;复方铝酸铋颗粒 1.3 g,2 次/d,早晚饭前 30 min 口服。对照组:仅用以上四联治疗 14 d。

1.2.2 **观察指标及疗效判定** ①Hp 根除:以上两组患者治疗结束后 4 周,进行碳 13 尿素呼气试验(^{13}C - UBT)检测 Hp。^{13}C - UBT 检测超基准值(delta over baseline,DOB)≥4 为 Hp 阳性,DOB < 4 为 Hp 阴性,检测阴性者判定为 Hp 根除。②停药后反流症状:以上两组患者治疗结束后第 7 天门诊或电话随访,由研究者访问并记录患者反酸、烧心症状发生情况。症状判定:每项症状分为无(停药后 7 d 症状发生 0 次)、偶发(停药后 7 d 症状发生 1 ~ 2 次)、有(停药后 7 d 症状发生 3 ~ 5 次)、明显(停药后 7 d 症状发生 >6 次);"无"和"偶发"判定为无症状,"有"和"明显"判定为有症状。③不良反应:在以上两组患者治疗中和治疗后观察有无不良反应并予记录,包括皮疹、恶心、呕吐、腹痛、腹泻、肝肾功能、血常规。

1.3 **统计学方法** 采用 SPSS 20.0 统计学软件对数据进行统计学分析。计数资料以百分率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。两组率的比较采用双侧检验,$P < 0.05$ 认为差异具有统计学意义。Hp 根除率:对所有患者采用按意向治疗(intention - to - treat, ITT)分析;对符合试验方案、依从性好、完成慢性肾功能衰竭(Chronic renal failure, CRF)规定填写内容的患者按方案(Per - protocol, PP)分析。

2 结果

2.1 **两组患者的 Hp 根除率比较** 两组患者各失访 3 例,失访率为 2.7%(6/221)。最终 221 例患者纳入 ITT 分析,215 例完成随访的患者纳入 PP 分析。

2.1.1 **按 ITT 分析** 试验组和对照组患者 Hp 根除率分别为 89.09%(98/110)和 86.49%(96/111),差异无统计学意义($P = 0.5544$)。

万方数据

2.1.2 **按 PP 分析** 试验组和对照组患者 Hp 根除率分别为 91.59%(98/107)和 88.89%(96/108),差异无统计学意义($P = 0.504\ 9$)。

2.2 **两组患者治疗结束后反流症状发生情况比较** 两组患者反酸和烧心发生率比较,试验组明显低于对照组,差异具有明显统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组治疗后反流症状发生情况 [例(%)]

组别	例数	反酸	烧心
试验组	110	2(1.87)	3(2.80)
对照组	111	12(11.11)	11(10.19)
χ^2 值		12.83	11.14
P 值		0.0061	0.0283

2.3 **两组患者不良反应发生情况比较** 试验组和对照组患者均有不良反应(皮疹、恶心、腹痛、腹泻)发生,总发生率分别为 20.00%(22/110)和 23.42%(26/111),差异无统计学意义($\chi^2 = 0.45$, $P = 0.554$)。试验组有 1 例丙氨酸氨基转移酶轻度升高,对照组有 1 例血白细胞计数降低。两组均未见严重不良反应发生。

3 讨论

2015 年第十四届北京 - 东京论坛《东京共识》发表后,Hp 胃炎应给予根除治疗[4]已在亚洲及我国达成共识。2012 年我国《第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告》推荐采用含铋剂的四联方案作为根除 Hp 的首选方案[2]。我国最新的《第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告》仍推荐铋剂四联作为主要的经验性根除 Hp 治疗方案[5]。《Maastricht Ⅴ 共识》推荐在克拉霉素耐药率 >15% 的地区,可选择铋剂四联疗法或伴同疗法根除 Hp;如克拉霉素和甲硝唑双重耐药率 >15%,则应首选铋剂四联方案作为一线治疗方案[6]。但随着铋剂四联方案的使用增多,Hp 对相关抗生素的耐药率不断上升,而使 Hp 根除率逐年下降[7]。另外,有部分患者停药后出现反酸、烧心症状。以往的研究表明,延长疗程可以使 Hp 根除率提高[8]。但是,长时间应用抗生素会快速产生耐药,也会导致肠道菌群失调。所以,在 Hp 根除治疗中不可能再延长抗生素的使用疗程。而延长 PPI 和铋剂治疗是值得探索的。

PPI 和铋剂在根除 Hp 治疗中起重要作用。PPI 为抗生素发挥作用提供了有利环境(大多数抗生素在酸性环境中不稳定,不能充分发挥作用),可与抗生素发挥协同作用;PPI 还影响 Hp 尿素酶活性,尿素酶为 Hp 定植所必须的,应用 PPI 后,Hp 尿素酶活性受到抑制,其在胃内的定植也受到抑制;另外,PPI 可抑制 Hp 的三磷酸腺苷酶活性,从而发挥直接的抗 Hp 作用[9]。铋剂作为胃黏膜保护剂,被证实有抗 Hp 作用,其作用机制为:铋剂可进入并聚集于 Hp 菌体,使之发生不规则收缩,菌膜破裂,进而杀灭 Hp;铋剂降低黏蛋白黏度,并结合 Hp 产生的毒素,以阻止细菌定植并黏附于胃黏膜上皮;铋剂

与抗生素联合应用后可降低 Hp 对抗生素的耐药性,从而提高细菌的根除疗效[10]。复方铝酸铋颗粒是一种以铝酸铋为主、添加碳酸镁和中药甘草浸膏、弗郎鼠李皮等的复方制剂。其既是铋剂又是黏膜保护剂,甘草浸膏也有抗 Hp 的作用[11]。国内研究显示,复方铝酸铋颗粒联合雷贝拉唑、克拉霉素和阿莫西林根除 Hp 感染的疗效优于三联疗法,治疗的总有效率为 88.71% 对 62.90%[12]。另有复方铝酸铋和雷尼替丁对照观察,前者 Hp 根除率为 69.4%,明显优于后者的 12.9%[13]。铋剂安全性的 Meta 分析表明,在根除 Hp 治疗中,含铋剂方案与不含铋剂方案的不良反应相比,仅粪便黑色(铋剂颜色)有差异,这提示短期服用铋剂有相对高的安全性[14]。因此,在铋剂四联根除疗法后,再延长 PPI 和铋剂疗程是可行的。

以往在四联疗法后,再延长 PPI 联合铋剂治疗对 Hp 根除率影响的临床研究尚未见到。国内有研究报道在铋剂四联 10 d 疗法后再继续使用铋剂治疗 14 d,对胃炎患者 Hp 根除无提高[15]。另有研究显示,以国产雷贝拉唑为基础的四联疗法应用 10 d 后,延长枸橼酸铋钾 21 d,Hp 根除率为 88.4%,而对照组为 81.7%,这提示延长铋剂治疗可能提高 Hp 根除率[16]。本研究在铋剂四联治疗 14 d 后,再继续延长使用 PPI 联合铋剂 7 d,试验组患者的 Hp 根除率高于对照组近 3 个百分点,但差异无统计学意义。这说明四联疗法后延长 PPI 和铋剂治疗对胃炎患者 Hp 根除率有小幅提高。本组与其他研究结果的差异是:延长应用铋剂时间仅 7 d,而且剂量减少一半(基于铋剂不良反应的考虑),这可能是延长治疗对 Hp 根除率提高不及其他研究高的原因。

本研究观察了停药后患者反酸、烧心症状的发生情况,在延长 PPI 和铋剂治疗的试验组患者反酸发生率为 1.87%,烧心发生率为 2.80%;对照组患者反酸发生率为 11.11%,烧心发生率为 10.19%。两组差异具有统计学意义。这说明延长 PPI 和铋剂治疗可减轻患者停药后反酸、烧心症状。以往认为,根除 Hp 后出现反酸、烧心症状是由于胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)发生率提高。有报道称,在世界范围内,特别在东方国家,根除 Hp 可能会增加 GERD 发生风险[17],推测其原因可能是:这些东方国家胃癌发病率高,因此以胃体为主的胃炎的发病率比西方国家人群高,胃体胃炎者根除 Hp 后,胃酸分泌从低酸恢复至正常,从而增加 GERD 危险性。但本研究观察延长半量 PPI 1 周后再停药,患者发生反酸、烧心症状明显减少,这说明根除 Hp 后出现的反流症状是一过性的、短暂的,此症状能够被小剂量 PPI 和铋剂所改善,而不一定是 GERD。因为 GERD 从发病机制上是由于下食管括约肌功能障碍,导致胃内容物反流入食管,引起反流、烧心。根除 Hp 不会影响下食管括约肌功能,而胃酸分泌从低酸恢复至正常,在短时间就会适应,症状也会随之消失。本研究中两组患者的不良反应发生率比较,差异亦无统计学意义。这说明四联疗法后延长 PPI 和铋剂治疗是安全的。

4 结论

本研究显示,在铋剂四联根除 Hp 后,继续 PPI 和铋剂半量治疗 1 周,对慢性胃炎患者 Hp 根除率仅有小幅提高,但是可以明显减少停药后患者反酸、烧心症状的发生,且延长治疗是安全的。但是本研究病例数较少,延长治疗使用 PPI 和铋剂的剂量也比较小(考虑到不良反应),且观察时间也较短,应进一步扩大病例数,采取不同剂量、延长观察时间进行研究,以明确延长治疗对 Hp 根除率及复发率的影响。

参考文献

[1] 刘慧, 曾斌. 幽门螺杆菌感染及 HIF-1α 表达与胃癌的关系研究[J]. 临床和实验医学杂志,2012,11(22):1809-1809,1812.

[2] 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组/全国幽门螺杆菌研究协作组, 刘文忠, 谢勇, 等. 第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告[J]. 中华内科杂志, 2012,51(10):832-837.

[3] 中华医学会消化病学分会, 房静远, 刘文忠, 等. 中国慢性胃炎共识意见(2012 年,上海)[J]. 中华消化内镜杂志, 2013,30(1):1-6.

[4] Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis[J]. Gut, 2015,64(9):1353-1367.

[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]. 中华消化杂志, 2017,37(6):364-378.

[6] Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report[J]. Gut, 2017,66(1):6-30.

[7] 张建中. 中国人群幽门螺杆菌感染与内镜依赖性防治策略[J]. 中华消化内镜杂志, 2016,33(11):733-735.

[8] Sun Q, Lang X, Zheng Q, et al. High efficacy of 14-day triple therapy-based, bismuth-containing quadruple therapy for initial Helicobacter pylori eradication[J]. Helicobacter, 2010,15(3):233-238.

[9] 王薇. 质子泵抑制剂在根除幽门螺杆菌中的应用分析[J]. 中国医药指南, 2013,11(30):45-46.

[10] 高文, 胡伏莲, 成虹, 等. 国产药物组成的四联疗法对胃炎及十二指肠溃疡患者幽门螺杆菌感染根除效果的前瞻性多中心随机对照研究[J]. 中华医学杂志, 2016,96(4):260-264.

[11] 崔荣丽, 董秀云, 刘秀敏. 含铋药物对胃黏膜的保护作用及其机制的研究[J]. 北京医学, 2006,28(12):749-750.

[12] 杨行堂, 林永辉, 张俊杰, 等. 甘草活性成分抗幽门螺杆菌实验研究[J]. 同济大学学报(医学版), 2013,34(6):26-30.

[13] 刘兵团, 刘鹏飞, 赵福军. 复方铝酸铋颗粒联合雷贝拉唑、克拉霉素、阿莫西林治疗幽门螺旋杆菌相关性溃疡的临床观察[J]. 江苏医药, 2010,36(23):2821-2822.

[14] 周雪强. 复方铝酸铋在幽门螺旋杆菌相关消化性溃疡中的疗效观察[J]. 当代医学, 2012,18(30):7-8.

[15] Ford AC, Malfertheiner P, Giguere M, et al. Adverse events with bismuth salts for Helicobacter pylori eradication: systematic review and me-

万方数据

ta – analysis[J]. World J Gastroenterol, 2008,14(48):7361 – 7370.
[16] 崔梅花, 魏红, 雷晓燕, 等. 含复方尿囊素四联疗法治疗幽门螺杆菌感染慢性胃炎的疗效[J]. 中华消化杂志, 2014,34(5):297 – 301.
[17] Ho KY, Chart YH, Kang JY. Increasing trend of reflux esophagitis and decreasing trend of Helicobacter pylori infection in patients from a multiethnic Asian country[J]. Am J Gastroenterol, 2005,100(9):1923 – 1928.

(收稿日期:2018 – 11 – 19)

DOI:10.3969/j.issn. 1671 – 4695.2019.10.017 文章编号:1671 – 4695(2019)10 – 1068 – 04

血清骨调素及成纤维细胞生长因子 – 23 水平与血液透析患者血管钙化之间的相关性分析

霍杉杉 徐芳* (华中科技大学同济医学院附属武汉市中心医院血液净化中心 湖北 武汉 430014)

【摘要】 **目的** 探究血清骨调素(OPN)及成纤维细胞生长因子 – 23(FGF – 23)水平与血液透析患者血管壁钙化之间的相关性。**方法** 回顾性选择 2015 年 9 月至 2018 年 9 月武汉中心医院收治的维持性血液透析(MHD)患者 89 例作为研究对象,选择同期体检健康者 50 例作为研究对象。收集所有研究对象的临床资料,抽取静脉血测量生化指标、OPN、FGF – 23 水平,X 线检查评估患者的血管钙化情况。对 MHD 患者的血管钙化评分以及相关指标进行相关性分析,并以血管钙化评分作为因变量,分析影响血管钙化的相关因素。**结果** MHD 组患者的 OPN 水平显著高于健康对照组[(140.2 ± 11.5)ng/ml vs. (35.6 ± 8.9)ng/ml, P < 0.001];MHD 组患者的 FGF – 23 水平显著高于健康对照组[(246.5 ± 54.8)pg/ml vs. (32.5 ± 19.3)pg/ml, P < 0.001];MHD 组患者中,通过 Logistic 回归分析,OPN、FGF – 23 均是影响血管钙化的独立相关因素。**结论** MHD 患者血清 OPN、FGF – 23 水平均显著提高,OPN、FGF – 23 与血管钙化呈独立相关性。

【关键词】 血液透析 骨调素 成纤维细胞生长因子 – 23 血管钙化 相关性

Association between levels of osteopontin and fibroblast growth factor – 23 and vascular calcification in maintenance hemodialysis patients. *HUO Shan – shan, XU Fang. Blood Purification Center, Wuhan Central Hospital Affiliated to Tongji Mdical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan Hubei* 430014, *China.*

【**Abstract**】 **Objective** To investigate correlation between serum levels of osteopontin and fibroblast growth factor – 23 (FGF – 23) and vascular calcification in maintenance hemodialysis patients. **Methods** 89 maintenance hemodialysis (MHD) patients in our center and 50 healthy volunteers from September 2015 to September 2018 were selected as subjects. Clinical data of all subjects were collected, venous blood were collected, OPN and FGF – 23 levels were measured. Vascular calcification was evaluated by X – ray examination. Correlation between vascular calcification scores and associated indicators were investigated. **Results** OPN level in MHD group was significantly higher than control group (140.2 ± 11.5 ng/ml vs. 35.6 ± 8.9 ng/ml, P < 0.001). FGF – 23 level in MHD group was also significantly higher than control group (246.5 ± 54.8 pg/ml vs. 32.5 ± 19.3 pg/ml, P < 0.001). In MHD group, OPN and FGF – 23 levels showed positive correlations with vascular calcification score, and they were independent factors that affect degree of vascular calcification. **Conclusion** OPN and FGF – 23 in MHD patients are significantly higher than healthy people. OPN and FGF – 23 are independent factors correlated with degree of vascular calcification.

【**Key words**】 Hemodialysis; Osteopontin; Fibroblast growth factor – 23; Vascular calcification; Correlation

慢性肾脏病(chronic kidney disease,CKD)患者的首要死因为心血管疾病,50% 以上的 CKD 患者死于心血管疾病,死亡风险是普通人群的 20 ~ 30 倍[1,2]。血管钙化主要表现为血管壁的僵硬性增加而顺应性降低,可促进心肌缺血、心力衰竭等情况的发生,从而导致血栓的形成以及斑块的破裂,是引起心血管疾病死亡的重要原因[3]。选择维持性血液透析(maintenance hemodialysis,MHD)治疗的慢性肾衰竭(chronic renal failure,CRF)患者越来越多,在我国,慢性肾衰竭患者的患病率高达 10/10 万,9.2% 以上的患者进行 MHD[4]。虽然血液透析取得良好的治疗效果,但是透析后的患者存在低钙、高磷、贫血以及营养不良等并发症,影响患者的生存质量。骨调素(steoponti,OPN)能结合钙离子,与骨的重建以及骨的强度密切相关,与体内的血钙浓度密切相关[5]。血清成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor,FGF – 23)与钙磷代谢密切相关,早期 CRF 患者血清中 FGF – 23 的升高有助于肾脏排泄磷,但若 FGF – 23 持续升高,则会对靶器官产生损害。有研究[6]表明,FGF – 23 升高与动脉粥样硬化以及血管功能异常有关。本研究观察 MHD 患者的 FGF – 23 水平、OPN 水平以及血管钙化评分,探讨 FGF – 23、OPN 水平与血管钙化评分间的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性选择 2015 年 9 月至 2018 年 9 月我院收治的维持性血液透析治疗患者 89 例作为研究对象,其中男性 53 例,女性 36 例,平均年龄(65.7 ± 7.4)岁。病例入选标准:①年龄 > 18 岁;②病情稳定

* 通讯作者,E – mail:187224394@ qq. com

万方数据