

本文引文格式:李凌翔,林秋满,杨心怡,等.高剂量阿莫西林联合PPI二联疗法相比传统含铋剂四联疗法初治幽门螺杆菌感染疗效与安全性的Meta分析[J].
右江民族医学院学报,2024,46(1):104-115.

【论著与临床报道】

高剂量阿莫西林联合PPI二联疗法相比传统含铋剂四联 疗法初治幽门螺杆菌感染疗效与安全性的Meta分析

李凌翔¹,林秋满¹,杨心怡²,赖颖瑜³,邓敏¹

- 广西贺州市人民医院消化内科,广西 贺州 542899;
- 广西贺州市人民医院营养科,广西 贺州 542899;
- 广西贺州市人民医院药学部,广西 贺州 542899)

摘要:目的 探讨含有阿莫西林高剂量二联疗法(high-dose dual therapy, HDDT)对比含铋剂四联疗法(bismuth quadruple therapy, BQT)在根除幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)的有效性和安全性。方法 在PubMed、EMBase、Web of Science、The Cochrane Library、中国知网及万方数据知识服务平台等数据库中检索2017年1月至2023年6月发表的比较含阿莫西林HDDT对比含铋剂BQT初治幽门螺杆菌感染疗效与安全性随机对照研究(Randomized controlled studies, RCTs),严格筛选文献、提取资料、评价质量后应用Revman 5.3软件进行Meta分析。结果 共纳入10项RCTs,涉及3506例患者。Meta分析结果显示两组便秘、腹痛、腹泻、腹胀、口干、口腔异味、尿黄、呕吐、皮肤瘙痒、皮疹、疲劳乏力、失眠、四肢感觉异常/疼痛、头晕、心悸的发生率以及意向性分析(ITT)、符合方案分析(PP)根除率均无统计学意义($P > 0.05$);HDDT组嗝气、恶心、黑便、口苦、舌苔/牙齿变黑、食欲减退、头痛、味觉改变的发生率以及总不良反应率低于BQT组($P < 0.05$)。结论 在根除Hp中,与BQT相比,含阿莫西林HDDT具有相似的疗效,但有更低的不良反应率。

关键词:幽门螺杆菌;感染;阿莫西林;高剂量二联疗法;含铋剂四联疗法;Meta分析

中图分类号:R573 文献标识码:A 文章编号:1001-5817(2024)01-0104-12

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2024.01.019

Meta-analysis of the efficacy and safety of high-dose amoxicillin combined with PPI dual therapy in comparison with bismuth quadruple therapy in the initial treatment of *Helicobacter pylori* infection

Li Lingxiang¹, Lin Qiuman¹, Yang Xinyi², Lai Yingyu³, Deng Min¹

- Department of Gastroenterology, The People's Hospital of Hezhou, Hezhou 542899, Guangxi, China;
- Department of Nutrition, The People's Hospital of Hezhou, Hezhou 542899, Guangxi, China;
- Department of Pharmacy, The People's Hospital of Hezhou, Hezhou 542899, Guangxi, China)

Abstract: **Objective** To investigate the efficacy and safety of high-dose amoxicillin dual therapy (HDDT) in comparison with bismuth quadruple therapy (BQT) in eradicating *Helicobacter pylori* (Hp) infection.

Methods This study retrieved randomized controlled studies (RCTs) on comparing amoxicillin-containing HD-

基金项目:广西壮族自治区卫生健康委员会自筹经费科研课题(Z-J20221785)

第一作者:李凌翔,本科,住院医师,研究方向:幽门螺杆菌感染,E-mail:2584820348@qq.com

共同第一作者:林秋满,硕士,住院医师,研究方向:幽门螺杆菌感染,E-mail:lqmlqm2022@126.com

通讯作者:邓敏,博士,主治医师,研究方向:急性胰腺炎、幽门螺杆菌感染,E-mail:2865644407@qq.com

DT with bismuth-containing BQT in the initial treatment of Hp infection published from January 2017 to June 2023 from databases such as PubMed, EMBase, Web of Science, The Cochrane Library, CNKI, and Wanfang Data Knowledge Service Platform. After strict literature screening, data extraction, and quality evaluation, Meta-analysis was performed using Revman 5.3 software. **Results** A total of 10 RCTs involving 3 506 patients were included. The Meta-analysis results showed no statistically significant differences ($P > 0.05$) in the incidence rates of constipation, abdominal pain, diarrhea, abdominal distension, dry mouth, oral odor, yellow urine, vomiting, itching, rash, fatigue, insomnia, abnormal sensation/pain in limbs, dizziness, and palpitations and intention-to-treat (ITT) and per-protocol (PP) eradication rates between the two groups. The incidence rates of belching, nausea, black stools, bitter taste, black tongue/tooth discoloration, decreased appetite, headache, and taste disturbances, as well as the overall adverse reaction rate in the HDDT group were lower than those in the BQT group ($P < 0.05$). **Conclusion** In the eradication of Hp, HDDT containing amoxicillin has similar efficacy to BQT but with a lower rate of adverse reactions.

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

幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, Hp) 是一种传染性病原体, 目前国内感染率高达 56%^[1], 被认为是胃癌的一级预防措施^[2]。Maastricht-v 共识、多伦多共识、我国关于幽门螺杆菌感染治疗的第五次全国共识报告均认为目前根治 Hp 首选方案推荐为含铋四联 14 d 疗法^[3-5]。该疗法有药物种类多、方案复杂、副作用多、依从性差、总成本高等缺点。并因种类及抗生素较多, 若首次治疗失败, 后续补救方案更局限。2017 年克拉霉素耐药幽门螺杆菌被定义为世界卫生组织抗生素耐药菌优先清单中的高优先级细菌^[6], 但当时并无关于 Hp 耐药性在全球分布情况的相关文献报道。2018 年 SAVOLDI A 等^[7]通过纳入 2007 年至 2017 年的 178 项研究(这些研究涉及来自 66 个国家的 14 265 株分离株)进行一项 Meta 分析后发现全球许多区域对克拉霉素、甲硝唑和左氧氟沙星的原发性和继发性耐药率均 $\geq 15\%$ 。这提示在 2017 年甚至更早时间, Hp 对抗生素的耐药性已在世界范围内达到惊人的水平, 而 Hp 对抗生素如克拉霉素的耐药性的增加与 Hp 根除方案的失败相关。目前因 Hp 对克拉霉素、左氧氟沙星、甲硝唑等耐药性增加, 使得当前常用根除方案面临一定的挑战^[5,8], 这促使寻找根治 Hp 新疗法。阿莫西林抗 Hp 作用强, 不易耐药, 不良反应率小, 我国阿莫西林对 Hp 的原发耐药率低^[9]。故近年有学者提出含有阿莫西林的高剂量二联疗法(HDDT)治疗 Hp, 并发现其根除率不劣于含铋四联方案(BQT)根除率^[10-13]。部分学者却认为相比于 BQT, HDDT 没能体现更高根除率、依从性和更低不良反应率^[14]。2022 年 SHEN C 等^[15]发表一项多中心 RCTs 认为 HDDT 与 BQT 疗效相同, 依从性好, 不良反应少, 安全性高, 可作为经验性首选方案推荐。2022 年李健等^[16]纳入 2000 年 1 月至 2021 年 1 月的相关 RCTs 进行一项 Meta 分析, 发现 HDDT 与常规四联方案相比, Hp 根

除率相似, 但不良反应率更低且依从性更好。但该论文所纳入的 RCT 存在有部分研究年代久远, 部分研究为 Hp 抗感染失败后的补救治疗, 且仅对比治疗过程发生总体不良反应, 未进一步对比具体各项不良反应。考虑到早期 Hp 耐药性和近年 Hp 耐药性存在差别及首次治疗失败可能使 Hp 产生耐药性, 纳入补救治疗 RCTs 可能存在偏倚, 且 2021 年 1 月之后出现一些高质量 RCT^[2,15,17-18]的研究。另外本研究还考虑到 2017 年之前难以确定 Hp 对抗生素的耐药性相关情况, 耐药性不一致可能会导致发表偏倚, 且早期的相关研究所处时间段为 Hp 低耐药性时期, 对目前 Hp 根除方案的评估存在局限性。因此本 Meta 分析仅纳入 2017 年至今(2017 年^[14,19-20]、2018 年^[21]、2019 年^[12]、2020 年^[11]、2021 年^[2]、2022 年^[15,17-18])发表的用 HDDT 对比 BQT 用于根除 Hp, 且非补救治疗的 10 篇 RCTs 进行 Meta 分析, 对比两种方案的 Hp 根除率、治疗过程产生总不良反应率及各项不良反应率; 评估 HDDT 方案有效性及安全性。

1 资料与方法

1.1 文献检索和选取 通过在线数据库(EMBase、PubMed、The Cochrane Library、Web of Science、万方数据、中国知网), 全面系统地检索相关文献, 以 2017 年 1 月至 2023 年 6 月作为时限。“二联”、“双联”、“幽门螺杆菌”、“随机”、“随机对照研究”作为中文数据库的检索词, “dualtherapy”、“high-dosedualtherapy”、“HDDT”、“*Helicobacter pylori*”、“*campylobacterpylori*”、“*Hpylori*”、“Hp”、“randomized”、“randomized-controlledtrial”、“RCT”作为英文数据库的检索词。并且为了获得全面文献, 还对相关文献中附带的参考文献进行检索。

1.2 纳入标准 国内外已经公开报道 RCTs 作为研究的类型, 初次根治 Hp 的患者作为研究对象, 以包括

以下 1 项或数项指标作为观察结果,主要结局指标:意向性分析 (intention-to-treat analysis, ITT) 和符合方案分析(per-protocol, PP) 的 Hp 根除率;总不良反应率;次要结局指标:暖气率、便秘率、恶心率、腹痛率、腹泻率、腹胀率、黑便率、口干率、口苦率、口腔异味(口臭)率、尿黄率、呕吐率、皮肤瘙痒率、皮疹率、疲劳乏力率、舌苔/牙齿变黑率、失眠率、食欲减退率、四肢感觉异常/疼痛率、头痛率、头晕率、味觉改变率、心悸率。

1.3 排除标准 案例报告、回顾性研究、会议摘要、非随机对照研究、综述;HDDT 组用药剂量、频次或疗程不满足 HDDT 标准, BQT 组使用非推荐铋剂四联治疗方案或加用四联方案以外的药物,或疗程不满足 BQT 标准;既往根治 Hp 失败的补救治疗研究。

1.4 文献的提取和质量评价 两位研究人员单独提取数据和评估文献质量。可用的信息全部收录于 Microsoft Excel 数据库,纳入了作者的姓名、文献发表的时间、国家、样本量 (ITT/PP)、根除率 (ITT/PP),治疗具体措施、主要结局检测结果和次要的结局检测结果。评估所有纳入的研究质量,方法是通过 Cochrane 协作网偏倚风险作为评价的标准,系统评价干预措施。第三位研究者加入讨论解决所出现的分歧。

1.5 统计学方法 Meta 分析通过 Revman 5.3 软件进行。95% 置信区间 (CI) 的合并比值比 (OR) 统计二分类变量结果。Q 检验研究文献间异质性, $I^2 > 50\%$, $P < 0.10$ 提示存在统计学异质性,选用随机效应模型; $I^2 < 50\%$, $P > 0.10$,提示无统计学异质性,选用固定效应模型;发表偏倚采用漏斗图检验。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索的结果及特征 首检 2017 年 1 月至 2023 年 6 月的文献,选择 98 篇文献,12 篇重复文献被剔除,初筛选择 87 篇文献,67 篇不相关文献、5 篇 Meta 分析文献被剔除,阅读全文后选择 15 篇文献,剔除不满足含阿莫西林 HDDT 或 BQT 标准文献 5 篇,最终纳入文献 10 篇^[2,11-12,14-15,17,21],包括英文文献 7 篇、中文文献 3 篇。研究对象涉及 3 506 例。筛选文献的具体流程显示如图 1;文献的质量显示如图 2、图 3 所示;文献特征及一般资料显示如表 1 所示。

2.2 质量评价 随机分配、分配方案隐藏、盲法、数据完整、选择性报告结果、其他偏倚来源作为标准,低风险偏倚、偏倚风险不确定、高偏倚风险作为结果评估文献。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 ITT 清除率 10 篇文献^[2,11-12,14-15,17-21]详细报道 ITT 清除率,异质性检验示, $I^2 = 19\%$, $P = 0.27$,选择固定效应模型,结果为两组 Hp 根除率差异

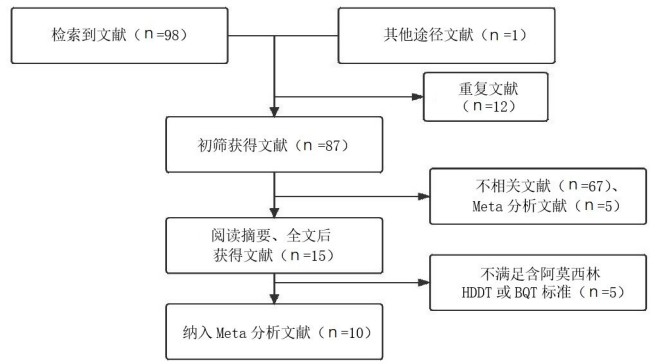


图 1 文献筛选流程

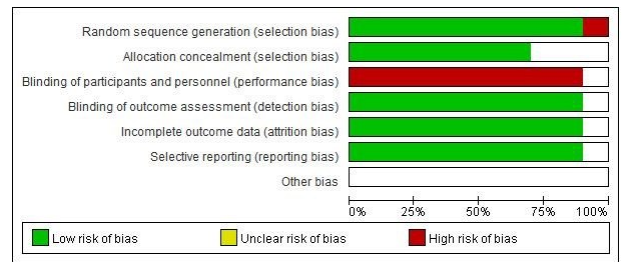


图 2 风险偏倚评估

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Cheng Shena2022	●	●	●	●	●	●	?
HUCT2017	●	●	●	●	●	●	?
HUJL2017	●	●	●	●	●	●	?
SAPMAZ2017	●	●	●	●	●	●	?
shaoQQ2022	●	●	●	●	●	●	?
SONG2020	●	●	●	●	●	●	?
YANG2019	●	●	●	●	●	●	?
高采平2018	●	●	●	●	●	●	?
黄止鸿2022	●	●	●	●	●	●	?
黄昊2021	●	●	●	●	●	●	?

图 3 风险偏倚评估

无统计学意义 ($OR = 1.13, 95\% CI : 0.94 \sim 1.37, P = 0.20$), 见图 4。

2.3.2 PP 清除率 9 篇文献^[2,11-12,14-15,17-18,20-21]详细报道 PP 清除率,而 SAPMAZ F 等^[19]研究未明确说明在清除率方案中具体的患者数目,故未纳入此项分析。异质性检验示 $I^2 = 15\%$, $P = 0.31$,选择固定效应模型,结果为两组 Hp 根除率差异无统计学意义 ($OR = 1.06, 95\% CI : 0.84 \sim 1.35, P = 0.61$), 见图 5。

表 1 基本特征

作者	年份	国家	分组	ITT	PP	ITT 清	PP 清	治疗措施
						除率/%	除率/%	
SAPMAZ F 等 ^[19]	2017	土耳其	HDDT	98	93	84.7	84.9	HDDT: A20 mg tid+C750 mg tid * 14 d
			BQT	98	89	87.8	88.8	BQT: A20 mg bid+F500 mg qid+G500 mg tid+D120 mg qid * 14 d
HU J L 等 ^[14]	2017	中国	HDDT	174	171	79.9	81.3	HDDT: A10/20 mg qid+C750 mg qid * 14 d
			BQT	89	87	84.3	86.2	BQT: A20 mg bid+C1000 mg bid+E500 mg bid+D220 mg bid * 14 d
HU C T ^[20]	2017	中国	HDDT	170	167	94.7	96.4	HDDT: A20 mg qid+C750 mg qid * 14 d
			BQT	170	164	90.6	92.8	BQT: A20 mg bid+F500 mg qid+G250 mg qid+D300 mg qid * 10 d
高采平等 ^[21]	2018	中国	HDDT	70	65	82.9	89.2	HDDT: B20 mg qid+C750 mg qid * 14 d
			BQT	72	66	86.1	93.9	BQT: B20 mg bid+C1000 mg bid+E500mg bid+D220 mg bid * 14 d
YANG J 等 ^[12]	2019	中国	HDDT	116	112	87.9	91.1	HDDT: B20 mg qid+C750 mg qid * 14 d
			BQT	116	14	89.7	91.2	BQT: B20 mg bid+C1000 mg bid+E 500 mg bid+D220mg bid * 14 d
SONG Z Q 等 ^[11]	2020	中国	HDDT	380	356	87.1	92.4	HDDT: B20 mg qid+C 750 mg qid * 14 d
			BQT	380	343	80.5	87.8	BQT: B20 mg bid+C1000 mg bid+E 500 mg bid +D220 mg bid * 14 d
黄昊等 ^[2]	2021	中国	HDDT	75	69	84.0	91.3	HDDT: B40 mg tid+C1000 mg tid * 14 d
			BQT	79	72	86.1	94.4	BQT: B20 mg bid+C1000 mg bid+D220 mg bid+E500 mg bid * 14 d
黄业鸿等 ^[18]	2022	中国	HDDT	105	98	77.1	82.7	HDDT: B40 mg bid+C750 mg qid * 14 d
			BQT	103	97	82.5	87.6	BQT: B20 mg bid+C1000 mg bid+D220 mg bid+H100 mg bid * 14 d
SHAO Q Q 等 ^[17]	2022	中国	HDDT	120	115	85.8	89.6	HDDT: A20 mg tid+C1000 mg tid * 14 d
			BQT	120	114	86.7	91.2	BQT: A20 mg bid+D220 mg bid+C1000 mg bid+H100 mg bid
SHEN C 等 ^[15]	2022	中国	HDDT	496	478	88.3	91.6	HDDT: B20 mg qid+C750 mg qid * 14 d
			BQT	475	447	85.3	90.6	BQT: B20mg bid+C1000 mg bid+E250 mg bid+D220 mg bid * 14 d

注: A. 雷贝拉唑; B. 埃索美拉唑; C. 阿莫西林; D. 枸橼酸铋钾; E. 克拉霉素; F. 四环素; G. 甲硝唑; H. 呋喃唑酮

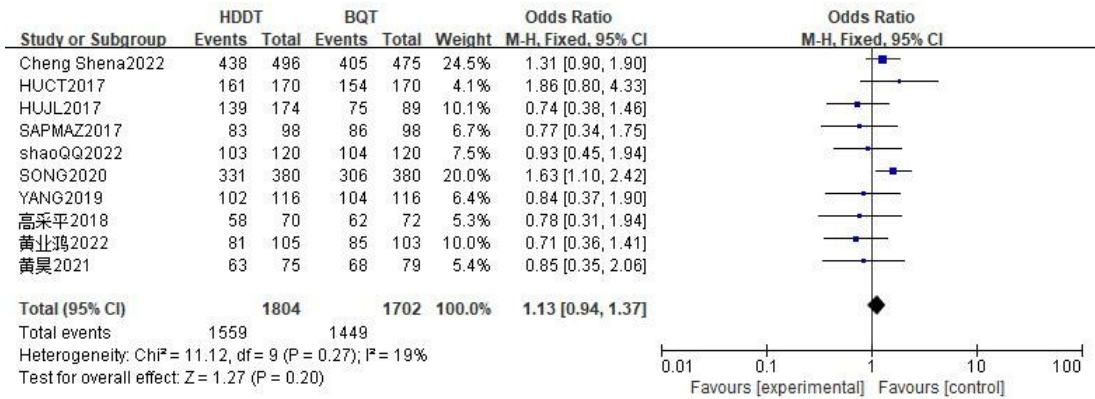


图 4 ITT 清除率 Meta 分析的森林图

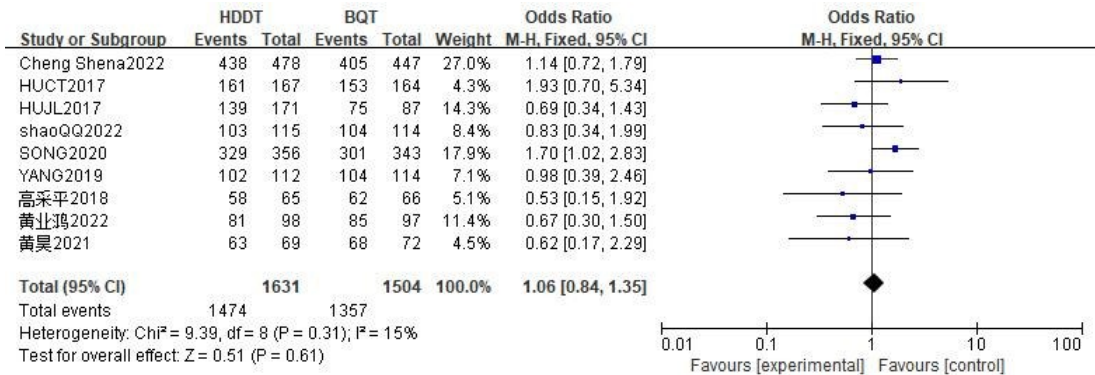


图 5 PP 清除率 Meta 分析的森林图

2.3.3 总不良反应率 9 篇文献^[2,11-12,14-15,17-18,20-21]详细报道了总不良反应率,而 HU C T 等^[20]研究未明确说明在不良反应的信息,故未纳入此项研究。异质性检验示, $I^2 = 85\%$, $P < 0.00001$,选择随机效应模型,

结果为 HDDT 组的总不良反应率低于 BQT 组,差异有统计学意义 ($OR = 0.24, 95\% CI : 0.13 \sim 0.42, P < 0.00001$),见图 6。

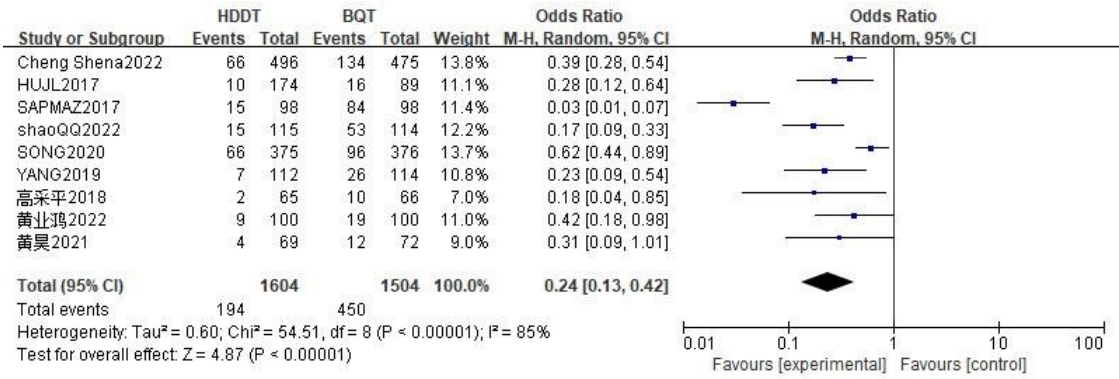


图 6 总不良反应 Meta 分析的森林图

2.3.4 暖气率 2 篇文献^[15,18]详细报道暖气率,异质性检验示, $I^2=0\%$, $P=0.80$,选择固定效应模型,结果为 HDDT 组的暖气率低于 BQT 组,差异有统计学

意义($OR=0.23, 95\% CI: 0.06\sim 0.90, P=0.04$), 见图 7。



图 7 暖气率 Meta 分析的森林图

2.3.5 便秘率 5 篇文献^[11-12,15,18-19]详细报道便秘率,异质性检验示, $I^2=0\%$, $P=0.78$,选择固定效应

模型,结果为两组便秘率差异无统计学意义($OR=0.90, 95\% CI: 0.39\sim 2.10, P=0.81$),见图 8。

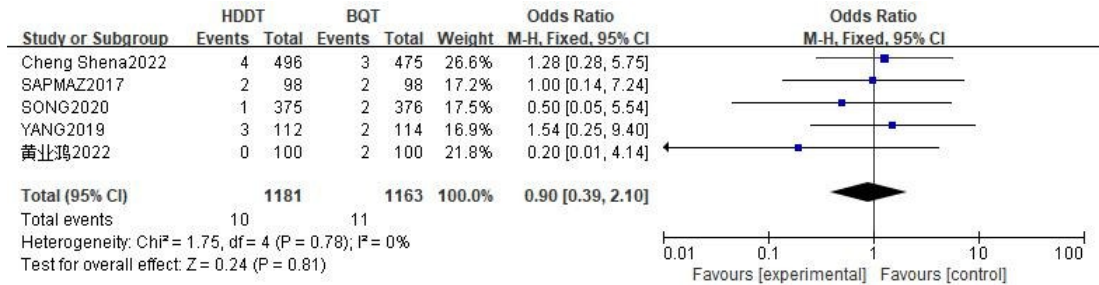


图 8 暖气率 Meta 分析的森林图

2.3.6 恶心率 6 篇文献^[11,14-15,17-19]详细报道恶心率,异质性检验示, $I^2=24\%$, $P=0.25$,选择固定效应模型,结果为 HDDT 组的恶心率低于 BQT 组,差异

有统计学意义($OR=0.35, 95\% CI: 0.22\sim 0.53, P<0.00001$),见图 9。

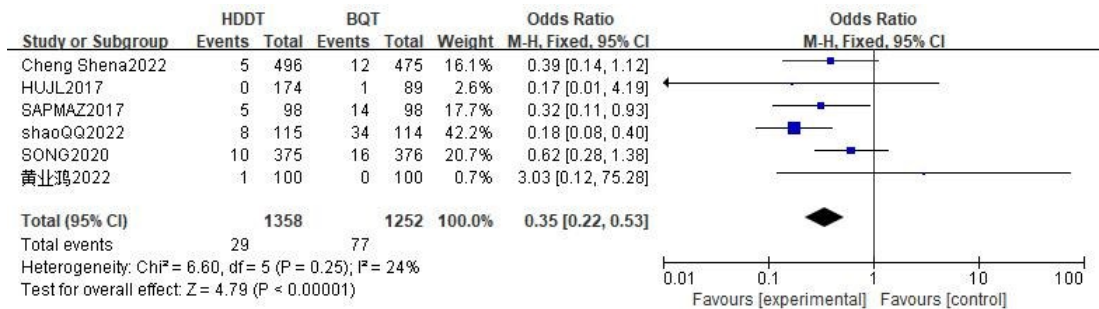


图 9 恶心率 Meta 分析的森林图

2.3.7 腹痛率 8 篇文献^[2,11,14-15,17-19,21]详细报道腹痛率,异质性检验示, $I^2 = 10\%$, $P = 0.35$, 选择固定

效应模型, 结果为两组腹痛率差异无统计学意义 ($OR = 0.61, 95\% CI : 0.36 \sim 1.02, P = 0.06$), 见图 10。

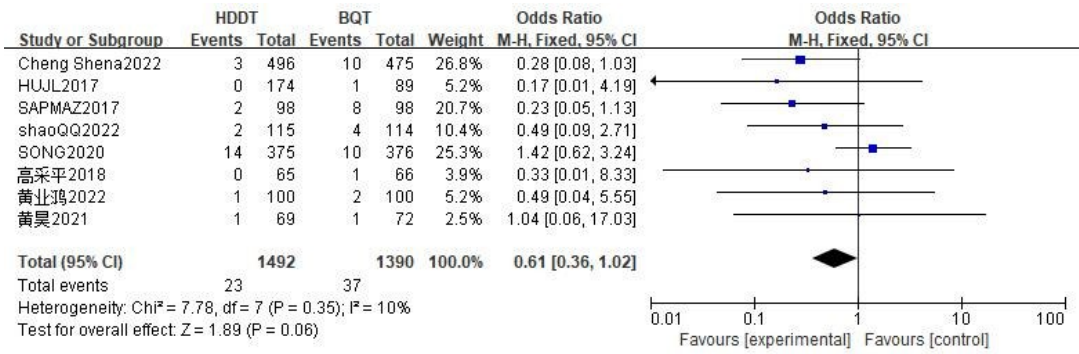


图 10 腹痛率 Meta 分析的森林图

2.3.8 腹泻率 8 篇文献^[2,11-12,14-15,17-19]详细报道腹泻率,异质性检验示, $I^2 = 19\%$, $P = 0.28$, 选择固定效

应模型, 结果为两组腹泻率差异无统计学意义 ($OR = 0.72, 95\% CI : 0.49 \sim 1.07, P = 0.10$), 见图 11。

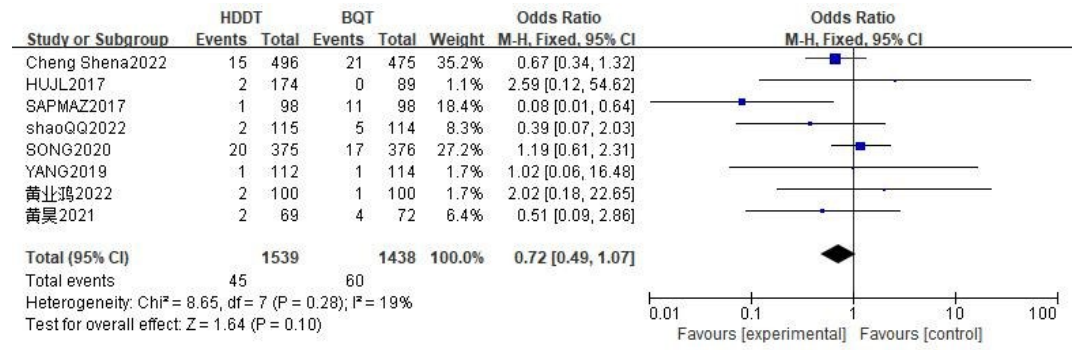


图 11 腹泻率 Meta 分析的森林图

2.3.9 腹胀率 2 篇文献^[15,18]详细报道腹胀率,异质性检验示, $I^2 = 0\%$, $P = 0.46$, 选择固定效应模型, 结

果为两组腹胀率差异无统计学意义 ($OR = 0.84, 95\% CI : 0.42 \sim 1.71, P = 0.64$), 见图 12。

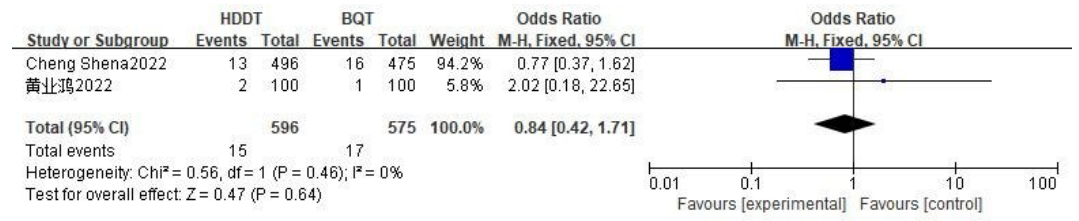


图 12 腹胀率 Meta 分析的森林图

2.3.10 黑便率 4 篇文献^[12,15,17,19]详细报道黑便率, 异质性检验示, $I^2 = 11\%$, $P = 0.34$, 选择固定效应模型, 结果为 HDDT 组的黑便率低于 BQT 组, 差异有统

计学意义 ($OR = 0.08, 95\% CI : 0.03 \sim 0.20, P < 0.00001$), 见图 13。

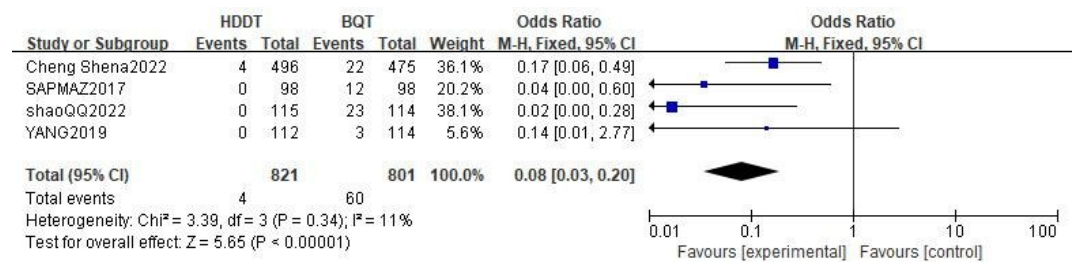


图 13 黑便率 Meta 分析的森林图

2.3.11 口干率 2 篇文献^[15,18]详细报道口干率,异质性检验示, $I^2=0\%$, $P=0.65$,选择固定效应模型, 结果为两组口干率差异无统计学意义 ($OR=0.67$, $95\% CI: 0.29\sim 1.55$, $P=0.35$),见图 14。



图 14 口干率 Meta 分析的森林图

2.3.12 口苦率 3 篇文献^[11,15,18]详细报道口苦率,异质性检验示, $I^2=0\%$, $P=0.39$,选择固定效应模型,结果为 HDDT 组的口苦率低于 BQT 组,差异有统

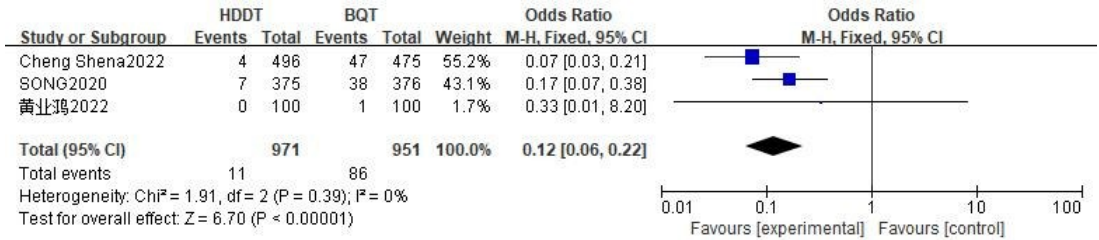


图 15 口苦率 Meta 分析的森林图

2.3.13 口腔异味率 2 篇文献^[15,18]详细报道口腔异味率,异质性检验示, $I^2=0\%$, $P=0.60$,选择固定效应模型,结果为两组口腔异味率差异无统计学意义

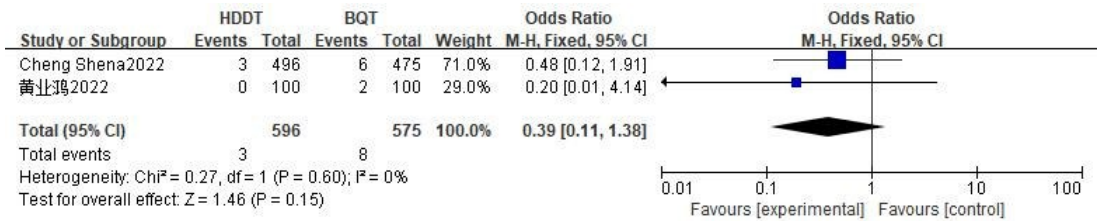


图 16 口腔异味率 Meta 分析的森林图

2.3.14 尿黄率 2 篇文献^[15,17]详细报道尿黄率,异质性检验示, $I^2=62\%$, $P=0.11$,选择随机效应模型,结果为两组尿黄率差异无统计学意义 ($OR=0.21$, $95\% CI: 0.01\sim 5.14$, $P=0.34$),见图 17。

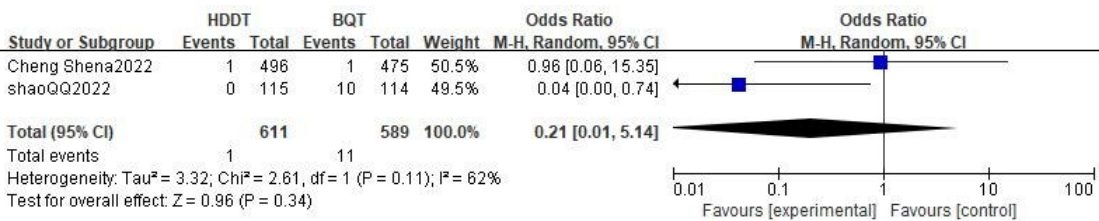


图 17 尿黄率 Meta 分析的森林图

2.3.15 呕吐率 4 篇文献^[15,17-19]详细报道呕吐率,异质性检验示, $I^2=27\%$, $P=0.26$,选择固定效应模型,结果为两组呕吐率差异无统计学意义 ($OR=0.44$, $95\% CI: 0.15\sim 1.27$, $P=0.13$),见图 18。

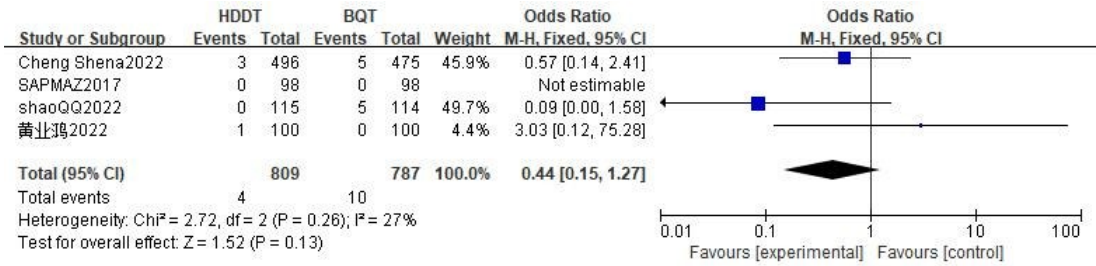


图 18 呕吐率 Meta 分析的森林图

2.3.16 皮肤瘙痒率 3 篇文献^[14,15,19]详细报道皮肤瘙痒率,异质性检验示, $I^2 = 0\%$, $P = 0.59$,选择固定效应模型,结果为两组皮肤瘙痒率差异无统计学意义

($OR = 1.32, 95\% CI : 0.30 \sim 5.77, P = 0.72$),见图 19。

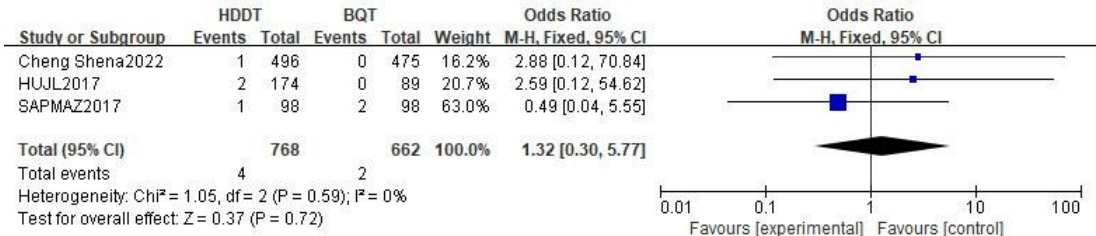


图 19 皮肤瘙痒率 Meta 分析的森林图

2.3.17 皮疹率 8 篇文献^[2,11-12,14,17-19,21]详细报道皮疹率,异质性检验示, $I^2 = 0\%$, $P = 0.86$,选择固定效

应模型,结果为两组皮疹率差异无统计学意义($OR = 1.64, 95\% CI : 0.68 \sim 3.96, P = 0.27$),见图 20。

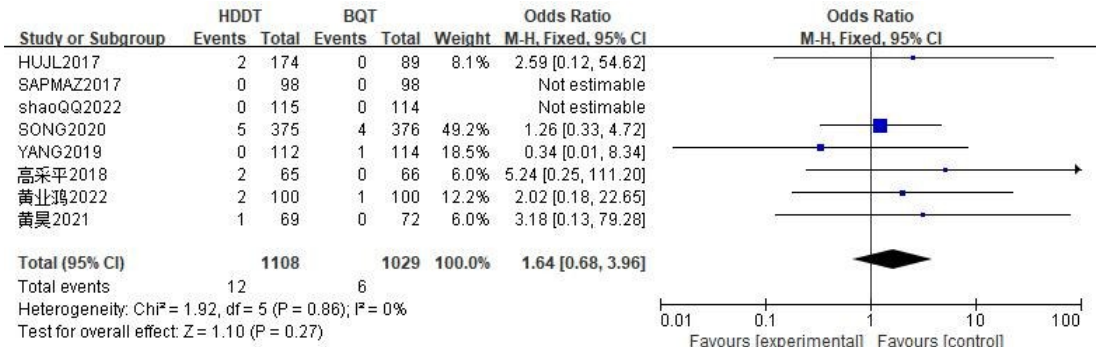


图 20 皮疹率 Meta 分析的森林图

2.3.18 疲劳乏力率 4 篇文献^[2,15,17-18]详细报道皮疹率,异质性检验示, $I^2 = 0\%$, $P = 0.85$,选择固定效应模型,结果为两组疲劳乏力率差异无统计学意义

($OR = 0.53, 95\% CI : 0.20 \sim 1.45, P = 0.22$),见图 21。

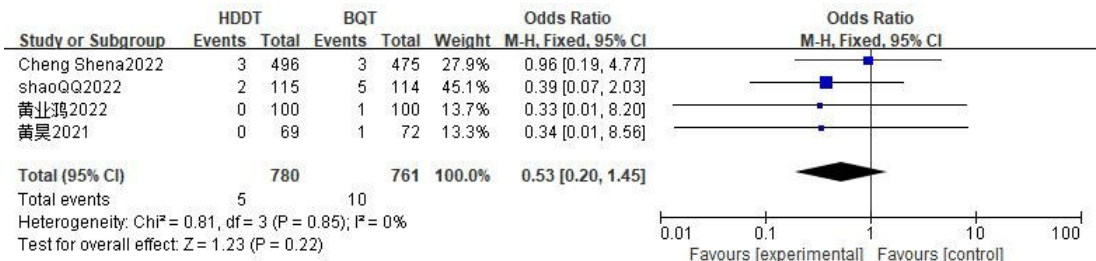


图 21 疲劳乏力率 Meta 分析的森林图

2.3.19 舌苔/牙齿变黑率 3 篇文献^[12,14-15]详细报道舌苔/牙齿变黑率, 异质性检验示, $I^2 = 0\%$, $P = 0.49$, 选择固定效应模型, 结果为 HDDT 组的舌苔/牙

齿变黑率低于 BQT 组, 差异有统计学意义 ($OR = 0.12, 95\% CI : 0.03 \sim 0.51, P = 0.004$), 见图 22。

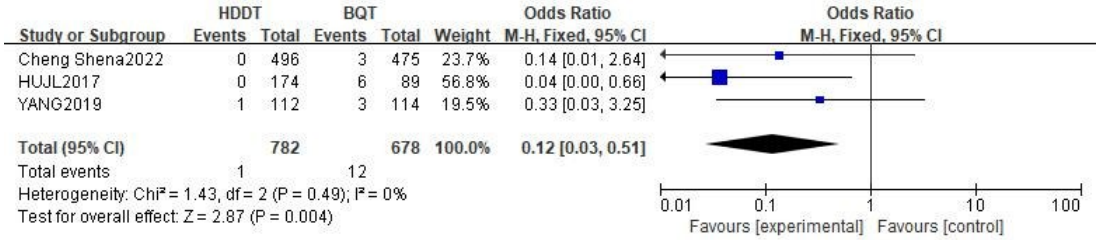


图 22 舌苔、牙齿变黑率 Meta 分析的森林图

2.3.20 失眠率 4 篇文献^[2,15,18,21]详细报道失眠率, 异质性检验示, $I^2 = 1\%$, $P = 0.39$, 选择固定效应模

型, 结果为两组失眠率差异无统计学意义 ($OR = 0.86, 95\% CI : 0.30 \sim 2.47, P = 0.77$), 见图 23。

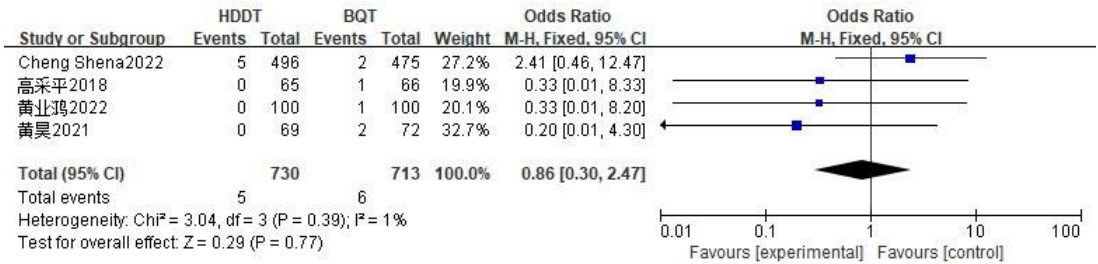


图 23 失眠率 Meta 分析的森林图

2.3.21 食欲减退率 4 篇文献^[11,15,17-18]详细报道食欲减退率, 异质性检验示, $I^2 = 0\%$, $P = 0.51$, 选择固定效应模型, 结果为 HDDT 组的食欲减退率低于

BQT 组, 差异有统计学意义 ($OR = 0.46, 95\% CI : 0.24 \sim 0.88, P = 0.02$), 见图 24。

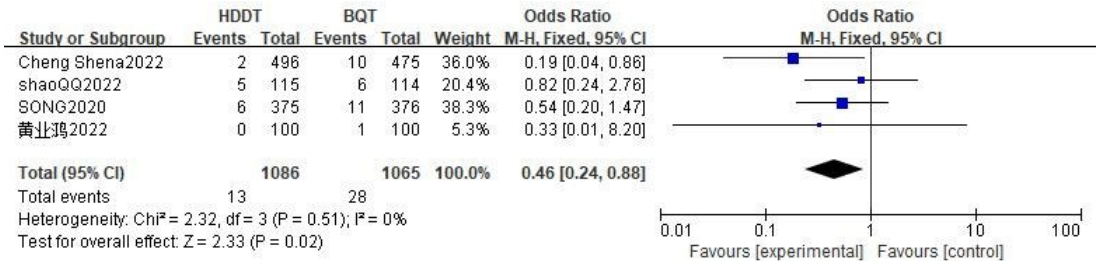


图 24 食欲减退率 Meta 分析的森林图

2.3.22 四肢感觉异常/疼痛率 2 篇文献^[15,18]详细报道四肢感觉异常/疼痛率, 异质性检验示, $I^2 = 0\%$, $P = 0.35$, 选择固定效应模型, 结果为两组四肢感觉异常/疼痛率

差异无统计学意义 ($OR = 0.98, 95\% CI : 0.14 \sim 7.01, P = 0.98$), 见图 25。



图 25 四肢感觉异常/疼痛率 Meta 分析的森林图

2.3.23 头痛率 5 篇文献^[11,15,18-19,21]详细报道头痛率,异质性检验示, $I^2=5\%$, $P=0.38$,选择固定效应模型,结果为 HDDT 组的头痛低于 BQT 组,差异有统

计学意义($OR = 0.38, 95\% CI : 0.17 \sim 0.83, P = 0.01$),见图 26。

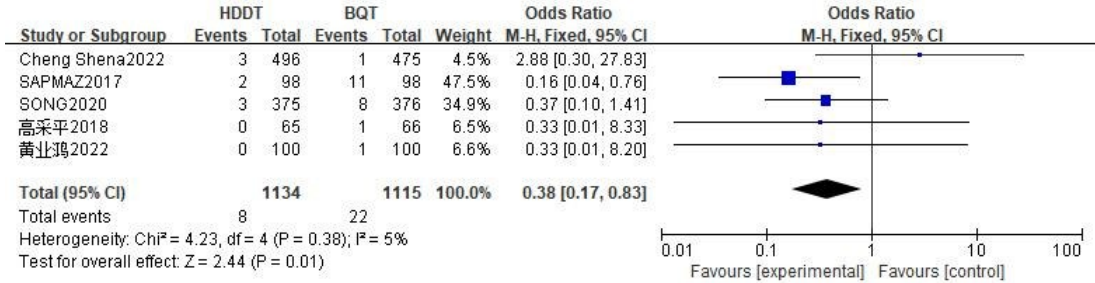


图 26 头痛率 Meta 分析的森林图

2.3.24 头晕率 6 篇文献^[2,11-12,14-15,17]详细报道头晕率,异质性检验示, $I^2=0\%$, $P=0.86$,选择固定效应

模型,结果为两组四肢头晕率差异无统计学意义($OR = 0.44, 95\% CI : 0.18 \sim 1.07, P = 0.07$),见图 27。

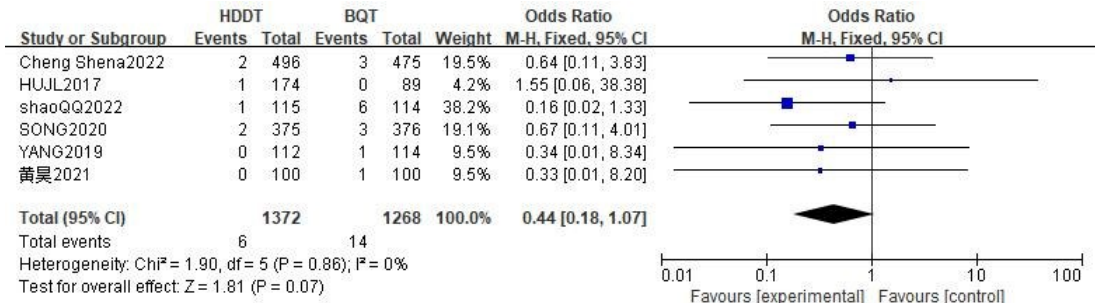


图 27 头晕率 Meta 分析的森林图

2.3.25 味觉改变率 5 篇文献^[12,14-15,19,21]详细报道味觉改变率,异质性检验示, $I^2=0\%$, $P=0.61$,选择固定效应模型,结果为 HDDT 组的味觉改变率低于

BQT 组,差异有统计学意义($OR = 0.04, 95\% CI : 0.01 \sim 0.14, P < 0.00001$),见图 28。

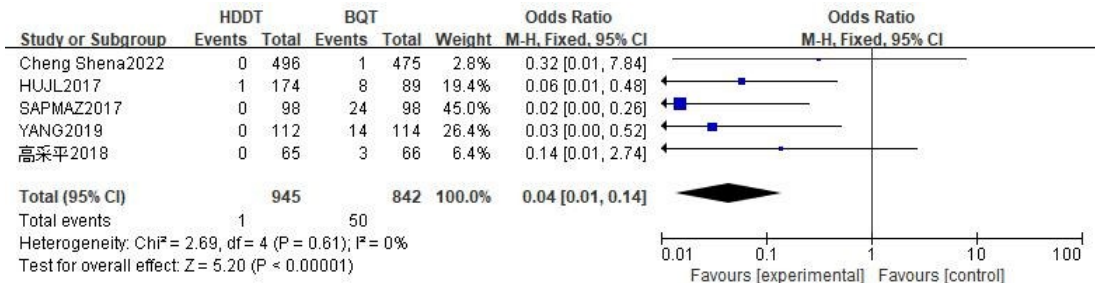


图 28 味觉改变率 Meta 分析的森林图

2.3.26 心悸率 3 篇文献^[14,17-18]详细报道心悸率,异质性检验示, $I^2=11\%$, $P=0.33$,选择固定效应模型,结果为两组心悸率差异无统计学意义($OR = 0.40, 95\% CI : 0.10 \sim 1.59, P = 0.19$),见图 29。

不适、嗜睡、反酸、胸闷、烧心,在该研究中,这些不良反应在两组间差异无统计学意义;因这些不良反应在本研究纳入的其他 RCT 中无明确信息,故未纳入进一步研究。

2.3.27 其他不良反应率 SHEN C 等^[15]研究还报道了治疗过程中存在一些较为少见的不良反应如吞咽

2.3.28 发表偏倚 漏斗图以 H_p 根除率为例(见图 30),结果不存在明显发表偏倚,故结论较为可靠。

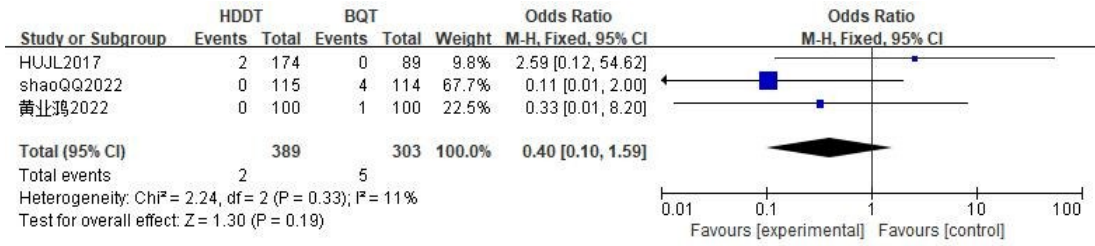


图 29 心悸率 Meta 分析的森林图

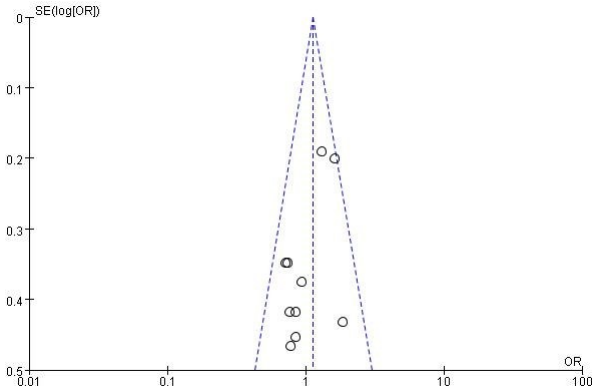


图 30 Hp 根除率的漏斗图

3 讨论

根据 Maastricht-v 共识、多伦多共识、我国关于幽门螺杆菌感染治疗的第五次全国共识报告,含铋四联 14 d 疗法被推荐作为临床上抗 HP 治疗的首选治疗方案之一^[3-5,15],然而近年,一些治疗 HP 方案的根除率有所下降,不仅因为抗生素耐药性增加,还因为治疗过程的不良事件导致依从性差^[11,15]。故改良二联方案成为研究方向之一,大部分学者倾向 HDDT^[11-14]。阿莫西林在中国原发性和继发性耐药率较低,仅 0%~5%^[9,15],其抗 Hp 作用强,不易产生耐药性,且不良反应率小,其余许多抗生素处于较高耐药率,如克拉霉素耐药率约 20%~45%^[15]。HDDT 可能减少易耐药型抗生素使用,并减少抗生素不合理应用,缓解抗生素耐药性增长趋势,能在初治失败后,增加更多补救方案^[15]。部分学者认为 HDDT 与 BQT 疗效相当,但不良反应率更低^[15-16];但部分学者研究认为,HDDT 并未能体现出更高根除率和依从性,也未能体现出更低不良反应率^[14]。

本研究结果显示,HDDT 的 Hp 根除率与 BQT 相当,但总体不良反应率更低;HDDT 组有着更低暖气率、恶心率、黑便率、口苦率、舌苔/牙齿变黑率、食欲减退率、头痛率、味觉改变率,而其他不良反应无明显统计学差异。本项研究检索近 5 年的文献,纳入了质量相对较高,但存在局限性。本研究只纳入 10 篇文献研究,虽绘制偏倚风险图及偏倚风险总结图减少偏倚发生,但存在不可控因素:①纳入人群分布在不同地区,这些人群对抗生素耐药率也不相同;②本 Meta 分析所

纳入的研究对象大部分来源于亚洲,缺乏亚洲以外的相关 RCT 研究,存在一定的选择偏倚;③本 Meta 分析中,总体不良反应率、尿黄率存在着较大的异质性,考虑到医生在记录不良反应过程中,存在一定的主观性,故还需纳入更多的样本量进行研究。

综上所述,本研究认为 HDDT 与 BQT 疗效相当,但不良反应率更低。另外 BQT 药物种类多,方案复杂,这会降低依从性,对于基础疾病较多、肝肾功能不全的老年患者,其应用可能受限,故 HDDT 可能成为临床上治疗 Hp 优选方案之一,其能减少传统四联根治方案失败后补救方案的局限性,以保证后续补救方案有更多抗生素选择。但考虑到各地区患者的耐药性及医疗条件等不同,实施应根据患者实际病情及医院条件,个性化选择最佳方案。

参考文献:

- [1] 池肇春. 站在新的高度,做好幽门螺旋杆菌感染的防治[J]. 世界华人消化杂志,2016,24(16):2454-2462.
- [2] 黄昊,陈忠华,罗咏萍. 大剂量阿莫西林联合艾司奥美拉唑二联与常规剂量阿莫西林四联方案初治幽门螺旋杆菌感染的前瞻性对照研究[J]. 四川医学,2021,42(5):480-483.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] 刘文忠,谢勇,陆红,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] TACCONELLI E, CARRARA E, SAVOLDI A, et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis[J]. Lancet Infect Dis, 2018, 18(3):318-327.
- [7] 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.

- [8] WANG B, LV Z F, WANG Y H, et al. Standard triple therapy for *Helicobacter pylori* infection in China; a meta-analysis[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(40): 14973-14985.
- [9] ZHANG Y X, ZHOU L Y, SONG Z Q, et al. Primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains isolated from patients with dyspeptic symptoms in Beijing; a prospective serial study[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(9): 2786-2792.
- [10] 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.
- [11] SONG Z Q, ZHOU L Y, 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(6): e12762.
- [12] YANG J, ZHANG Y, FAN L, et al. Correction: 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.
- [13] GAO C P, ZHANG D, ZHANG T, et al. PPI-amoxicillin dual therapy for *Helicobacter pylori* infection; an update based on a systematic review and Meta-analysis[J]. Helicobacter, 2020, 25(4): e12692.
- [14] 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(5): 275-280.
- [15] SHEN C, LI C P, LV M H, et al. The prospective multi-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(1): 426-435.
- [16] 李健, 李秀娟, 唐努尔·艾尔肯, 等. 高剂量二联疗法对比铋剂四联疗法治疗幽门螺杆菌感染疗效的 Meta 分析[J]. 重庆医学, 2022, 51(4): 667-672.
- [17] 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(2): e12876.
- [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] 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(4): e393-e398.
- [20] HU C T, TUNG C, LIN C J, et al. Efficacy of high-dose dual therapy versus bismuth-containing quadruple therapy for first-line treatment of *Helicobacter pylori* infection and an interim report of multi-center, randomized control study[J]. Gastroenterology, 2017, 152(5): S182-S183.
- [21] 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.
- [22] YANG J, ZHANG Y, FAN L, et al. Correction: 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(5): 835.

收稿日期: 2023-10-27; 修回日期: 2023-11-08

(上接第 94 页)

- [8] 赵晓涛, 张殿英, 郁凯, 等. 股骨近端防旋髓内钉固定治疗股骨粗隆间骨折的失效原因分析 [J]. 中华创伤骨科杂志, 2021, 23(3): 202-208.
- [9] 周钰卓, 齐宇新, 马腾洋, 等. 老年股骨粗隆间骨折 PFNA 失败的危险因素分析 [J]. 中国矫形外科杂志, 2020, 28(4): 292-296.
- [10] 陶振京, 吴志强, 罗运仓. 两种方法治疗高龄股骨转子间骨折的疗效比较 [J]. 临床骨科杂志, 2022, 25(1): 103-107.
- [11] 周龙, 王亮, 徐锐, 等. 股骨转子间骨折不同外侧壁分型髓内钉治疗的有限元分析 [J]. 中国组织工程研究, 2023, 27(29): 4652-4657.
- [12] 郭大春, 郑章, 黄斌鑫, 等. 股骨近端防旋髓内钉联合空心拉力螺钉治疗涉及外侧壁破裂的股骨转子间骨折 [J]. 实用骨科杂志, 2020, 26(7): 583-586.
- [13] 聂治军, 常彦海. 加长柄人工股骨头置换术与 PFNA 内固定治疗高龄不稳定股骨粗隆间骨折的比较研究 [J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2017, 32(3): 248-251.
- [14] 吴明凡, 江淮, 郑权, 等. 髋关节置换治疗高龄不稳定型股骨转子间骨折 [J]. 临床骨科杂志, 2022, 25(4): 482-486.

收稿日期: 2023-10-11; 修回日期: 2023-12-01