

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

赵京平¹, 王誉敏¹, 游云龙¹, 郑勇^{1,2}, 陈卫刚^{1,2}

(1. 新疆石河子大学医学院第一附属医院 消化内科, 新疆 石河子, 832000;

2. 国家卫健委中亚高发病防治重点实验室, 新疆 石河子, 832000)

摘要: 目的 比较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(Hp)感染初治患者的治疗效果。方法 选取240例Hp感染初治患者作为研究对象,随机分为二联组(口服艾司奥美拉唑20mg+阿莫西林750mg,4次/d,疗程14d)和四联组(口服艾司奥美拉唑20mg+胶体果胶铋250mg+阿莫西林1.0g+克拉霉素0.5g,2次/d,疗程14d)。于治疗第3、7、14天随访2组患者的不良反应发生情况,比较2组患者服药依从性,根除治疗结束后1个月时复查肝功能,停药1~2个月内复查¹⁴C尿素呼气试验评估疗效(Hp根除率)。结果 二联组、四联组患者Hp根除率的意向性(ITT)分析结果(66.67%、72.50%)、改良意向性(MITT)分析结果(82.47%、86.14%)、符合方案集(PP)分析结果(81.91%、86.60%)比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。2组患者不良反应发生率、肝功能损害发生率、服药依从性比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);2组患者的不良反应均在停药后消失,未发生严重不良反应。结论 艾司奥美拉唑联合阿莫西林方案与含铋剂四联方案对Hp感染初治患者的疗效相当,具有良好的安全性,且患者服药依从性较高。

关键词: 幽门螺杆菌; 根除治疗; 艾司奥美拉唑; 阿莫西林; 胶体果胶铋; 克拉霉素; 质子泵抑制剂

中图分类号: R 573; R 516 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2022)12-051-05 DOI: 10.7619/jcmp.20214505

Efficacy of esomeprazole combined with amoxicillin versus bismuth-containing quadruple therapy in initially treated patients with *Helicobacter pylori* infection

ZHAO Jingping¹, WANG Yumin¹, YOU Yunlong¹,
ZHENG Yong^{1,2}, CHEN Weigang^{1,2}

(1. Gastroenterology Department, the First Affiliated Hospital of School of Medicine of Shihezi University in Xinjiang, Shihezi, Xinjiang, 832000; 2. Key Laboratory of Prevention and Treatment of Central Asia High Incidence Diseases of National Health Commission of People's Republic of China, Shihezi, Xinjiang, 832000)

Abstract: Objective To compare the curative efficacy between esomeprazole combined with amoxicillin and bismuth-containing quadruple therapy in patients with *Helicobacter pylori* infection. **Methods** A total of 240 newly treated patients with Hp infection were randomly divided into dual therapy group (orally taken 20 mg of esomeprazole and 750 mg of amoxicillin) and quadruple therapy group (orally taken esomeprazole 20 mg, colloidal bismuth 250 mg, amoxicillin 1.0 g and clarithromycin 0.5 g, twice a day, the course of treatment was 14 d). The incidence of adverse reactions in the two groups was followed up on the 3rd, 7th and 14th day of treatment, and the medication compliance of the two groups was compared. Liver function was reexamined one month after the end of eradication treatment, and ¹⁴C urea breath test was reexamined within 1 month to 2 months after withdrawal to evaluate efficacy (Hp eradication rate). **Results** There were no significant differences in the eradication rate of intention-to-treat analysis (ITT) results (66.67%, 72.50%), modified intention-to-treat analysis (MITT) results (82.47%, 86.14%) and per-protocol analysis (PP) results (81.91%, 86.60%)

收稿日期: 2021-11-16

基金项目: 中国医学科学院中央级公益性科研院所基本科研业务费专项资金资助(2020-PT330-003);

兵团财政科技计划项目(2020CB002); 石河子大学成果转化与技术推广项目(CGZH201704)

通信作者: 郑勇, E-mail: zy2850@126.com

between the two groups ($P > 0.05$). There were no significant differences in the incidence of adverse reactions, incidence of liver function damage and compliance of drugs administration ($P > 0.05$). The adverse reactions of the two groups disappeared after drug withdrawal, no serious adverse reactions occurred. **Conclusion** Esomeprazole combined with amoxicillin is as effective as bismuth-containing quadruple therapy, and has good safety and compliance of drugs administration.

Key words: *Helicobacter pylori*; eradication therapy; esomeprazole; amoxicillin; colloidal pectin bismuth; clarithromycin; proton pump inhibitor

幽门螺杆菌(Hp)是一种微需氧革兰氏阴性菌,主要定植于人类胃黏膜,目前中国的Hp感染率已超过50%^[1]。Hp感染已被证实与胃癌、消化性溃疡、慢性活动性胃炎、胃黏膜相关淋巴瘤等消化系统疾病和多种全身性疾病相关^[2]。目前,Hp感染被认为是胃癌最重要的可控危险因素^[3],因此存在Hp感染者应积极行根除治疗。国内外多个共识与指南^[4-6]均推荐将含铋剂四联方案(质子泵抑制剂+铋剂+2种抗生素)作为Hp根除治疗的一线方案,然而该方案存在抗生素耐药率高、副作用大、疗效不断降低的问题,故亟需探寻新的治疗方案或药物解决这一困境。提高质子泵抑制剂和阿莫西林服药剂量及优化频次后的二联疗法在Hp补救治疗中具有较好的疗效与安全性,但关于其能否用于Hp初治患者尚无定论。本研究通过前瞻性随机对照研究方法比较质子泵抑制剂(艾司奥美拉唑)联合阿莫西林方案与含铋剂四联方案在Hp感染初治患者中的应用效果,现报告如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2020年9月—2021年9月在石河子大学医学院第一附属医院消化内科门诊就诊的Hp感染初次治疗患者240例作为研究对象,将其随机分为二联组(采用艾司奥美拉唑联合阿莫西林方案治疗)和四联组(采用含铋剂四联方案治疗),每组120例。本研究已获得石河子大学第一附属医院伦理委员会审批,实施过程符合赫尔辛基宣言和相关临床研究标准与规范。纳入标准:①年龄20~80岁者;②¹⁴C尿素呼气试验(¹⁴C-UBT)阳性,或经内镜和病理检查诊断Hp感染者;③既往未接受过Hp根除治疗者;④病历资料完整,本人及家属知晓本研究相关事宜并签署知情同意书者。排除标准:①妊娠期或哺乳期妇女,研究期间有生育计划者;②难以完成随

访或存在影响依从性的因素者;③对本研究所用药物的任一成份过敏者;④存在影响本研究评价指标的严重伴随疾病(如心脏病、肝病、肾病、代谢性疾病、精神疾病和恶性肿瘤等)者;⑤有胃部及食管手术史者;⑥治疗前4周内使用过质子泵抑制剂、H₂受体拮抗剂、抗生素、有抗菌作用的中药等药物者;⑦肝功能异常(丙氨酸氨基转移酶、门冬氨酸转移酶、总胆红素、直接胆红素、间接胆红素、谷氨酰转氨酶、碱性磷酸酶中有1项异常即可判定)者。

1.2 服药方法

二联组:患者口服艾司奥美拉唑镁肠溶片(20 mg/粒)20 mg及阿莫西林胶囊(0.25 g/粒)0.75 g,4次/d,疗程14 d。四联组:患者口服艾司奥美拉唑镁肠溶片(20 mg/粒)20 mg、胶体果胶铋(50 mg/粒)250 mg、阿莫西林胶囊(0.25 g/粒)1.0 g及克拉霉素片(0.125 g/片)0.5 g,2次/d,疗程14 d。患者用药期间均禁酒,艾司奥美拉唑、胶体果胶铋为餐前半小时服用,阿莫西林、克拉霉素为餐后半小时服用,同种药物均来自同一厂家且规格一致。

1.3 观察指标

1.3.1 疗效(Hp根除率):2组患者均于治疗结束1~2个月内复查¹⁴C-UBT,¹⁴C-UBT阳性判定为Hp根除失败,¹⁴C-UBT阴性判定为Hp根除成功。

1.3.2 服药依从性:采用治疗期间药物服用率(MPR)进行评估,MPR指患者在14 d治疗期间实际服用药物量占应服药物量的百分比(通过药片数量进行计算)。MPR≥80%为依从性良好,MPR<80%为依从性差。治疗后未复查¹⁴C-UBT,视作依从性差。

1.3.3 不良反应:于治疗第3、7、14天随访所有患者的不良反应发生情况,并根据不良反应对日常生活的影响进行分级(按照最严重的不良反应来进行评级)。短暂且可以耐受,不影响正常生活为轻度;部分影响正常生活为中度;不适程度

影响正常生活为重度。考虑四联疗法中克拉霉素、胶体果胶铋药物本身的影响,未将黑便、口苦算作不良反应。

1.3.4 肝功能损害:患者被纳入本研究后均完善肝功能检查并排除肝功能异常者(丙氨酸氨基转移酶、门冬氨酸转移酶、总胆红素、直接胆红素、间接胆红素、谷氨酰转肽酶、碱性磷酸酶指标中有1项水平高于正常参考值即判定为肝功能异常),若患者就诊前1周内肝功能检查结果正常,且检查后未服用损肝药物、未饮酒等,也可将该结果直接纳入研究。服药结束后,嘱2组患者慎用损肝药物、勿饮酒,并于停药1个月时复查肝功能。肝功能轻度损害,指肝功能指标丙氨酸氨基转移酶、门冬氨酸转移酶、总胆红素、直接胆红素、间接胆红素、谷氨酰转肽酶、碱性磷酸酶水平在正常值的2倍以内;肝功能中度损害,指上述指标水平为正常值的2~10倍;肝功能重度损害,指上述指标水平在正常值的10倍以上。

1.4 统计学分析

采用SPSS 25.0统计学软件处理数据, Hp根除率分别以意向性(IIT)分析、改良意向性(MITT)分析和符合方案集(PP)分析结果显示, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。IIT分析纳入所有合格受试者; MITT分析纳入至少服过1次药且得到1次结果的受试者; PP分析排除所有违反研究方案的患者(例如失访、MPR < 80% 或治疗后未复查¹⁴C-UBT的患者);失访或治疗后未复查¹⁴C-UBT、肝功能,均记录为治疗失败。连续变量采用($\bar{x} \pm s$)表示,分类变量采用[$n(\%)$]表示。连续变量组间差异比较采用 t 检验,分类变量组间差异比较采用Pearson χ^2 检验或非参数秩和检验。

2 结果

2.1 一般资料

240例患者中,经胃黏膜活检确定Hp感染者85例,¹⁴C-UBT阳性者122例,经胃黏膜活检和¹⁴C-UBT共同诊断Hp感染者33例;胃镜诊断慢性胃炎171例、消化性溃疡32例(包括十二指肠球部溃疡24例、胃溃疡6例、食管溃疡1例,复合溃疡1例,十二指肠球部溃疡S期为瘢痕期溃疡予以排除)。2组患者性别、年龄、民族、饮酒、吸烟情况及胃镜检查结果比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表1。

表1 2组患者一般资料比较($\bar{x} \pm s$)[$n(\%)$]

指标	分类	二联组 ($n=120$)	四联组 ($n=120$)
性别	男	48(40.00)	48(40.00)
	女	72(60.00)	72(60.00)
民族	汉族	111(92.50)	111(92.50)
	哈萨克族	5(4.17)	6(5.00)
	回族	4(3.33)	3(2.50)
年龄/岁		46.85 ± 10.27	47.53 ± 11.19
体质量指数/(kg/m^2)		24.11 ± 3.26	23.84 ± 2.84
吸烟		34(28.33)	25(20.83)
饮酒	经常	8(6.67)	10(8.33)
	偶尔或无	112(93.33)	110(91.67)
胃镜检查结果	慢性胃炎	86(71.67)	85(70.83)
	消化性溃疡	16(13.33)	16(13.33)

二联组120例患者中,20例患者疗程结束后未按时复查¹⁴C-UBT及肝功能,3例因不良反应停药(停药后未复查),MPR < 80%,共97例患者完成研究,完成率为80.83%;97例患者中,80例成功根除Hp,3例MPR < 80%,每日3次口服艾司奥美拉唑与阿莫西林,停药1个月后复查¹⁴C-UBT阴性。四联组120例患者中,17例疗程结束后未按时复查,5例因不良反应停药,MPR < 80%(其中3例停药1个月后复查¹⁴C-UBT,2例治疗成功,1例治疗失败),2例停药后未复查,共98例患者完成研究,完成率为81.67%;98例患者中,85例成功根除Hp,1例MPR < 80%。

2.2 疗效、服药依从性比较

未复查¹⁴C-UBT在IIT分析中被视为治疗失败,且在MITT分析中被排除,故二联组MITT分析排除23例,四联组MITT分析排除19例;停药后未复查及MPR < 80%被视为依从性差,在PP分析中被排除,故二联组PP分析排除26例,四联组排除23例。2组患者3种分析方法下的Hp根除率、服药依从性比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表2。

2.3 不良反应、肝功能损害发生情况比较

二联组中,38例患者发生不良反应,97例患者复查肝功能(肝功能轻度损害16例,中度损害1例);四联组中,39例患者发生不良反应,98例患者复查肝功能(肝功能轻度损害20例,中度损害4例)。2组患者不良反应发生率、肝功能损害发生率比较,差异均无统计学意义($\chi^2 = 0.019, 1.424, P = 0.890, 0.233$),见表3、表4。

表 2 2 组患者疗效、服药依从性比较 [n(%)]

组别	意向性分析		改良意向性分析		符合方案集分析		服药依从性	
	n	Hp 根除	n	Hp 根除	n	Hp 根除	n	依从
二联组	120	80(66.67)	97	80(82.47)	94	77(81.91)	120	94(78.33)
四联组	120	87(72.50)	101	87(86.14)	97	84(86.60)	120	97(80.83)

二联组有 3 例患者因无法耐受不良反应而停药(中度头晕、头痛 1 例,中度头痛 1 例,过敏性皮疹 1 例),四联组有 5 例患者因无法耐受不良反应而停药(重度腹痛 2 例,中度乏力 1 例,中度恶心、呕吐 1 例,重度腹胀 1 例)。2 组患者的不良反应均在停药后消失,未发生严重不良反应;2 组患者肝功能损害均以胆红素增高为主,二联组有 1 例患者在后期随访中发现丙型肝炎(肝功能中度损害),四联组有 1 例患者在后期随访中发现自身免疫性肝炎(肝功能中度损害)。

表 3 2 组患者不良反应发生情况比较 [n(%)]

不良反应	二联组(n=120)	四联组(n=120)
恶心、呕吐	2(1.67)	14(11.67)
腹胀	3(2.50)	2(1.67)
腹痛、腹部不适	4(3.33)	3(2.50)
腹泻	1(0.83)	5(4.17)
便秘	0	1(0.83)
头晕	13(10.83)	3(2.50)
头痛	5(4.17)	2(1.67)
头晕且头痛	4(3.33)	2(1.67)
失眠	1(0.83)	1(0.83)
口干	4(3.33)	5(4.17)
乏力	0	1(0.83)
皮疹	1(0.83)	0
合计	38(31.67)	39(32.50)

表 4 2 组患者肝功能损害发生情况比较 [n(%)]

组别	n	肝功能轻度损害	肝功能中度损害	合计
二联组	97	16(16.49)	1(1.03)	17(17.53)
四联组	98	20(20.41)	4(4.08)	24(24.49)

3 讨论

全球归因于感染的癌症负担中, Hp 感染居首位,占 35.4%^[7],因此治疗 Hp 感染意义重大。目前,含铋剂四联方案是中国 Hp 感染患者的一线治疗方案,然而克拉霉素、甲硝唑、左氧氟沙星的耐药率均较高且逐年上升,故 Hp 感染治疗正面临着耐药率升高、根除率降低的困境,且多种药物长期联合应用的副作用较大^[8-11]。相关研究^[12]指出,克拉霉素与 Hp 根除治疗后抑郁短期风险增加呈独立相关性,而以甲硝唑为基础的根

除治疗可能与根除后 6 个月抑郁障碍的发生相关,影响了患者的治疗依从性及 Hp 根治效果。

抗生素在细菌处于繁殖状态时可最大程度发挥清除作用,当 pH 值 > 6 时, Hp 处于活动状态^[13],多次口服质子泵抑制剂可产生充分且持续的抑酸作用,使胃中达到较高的 pH 值,有利于阿莫西林发挥作用;阿莫西林是时间和 pH 值依赖性抗生素,pH 值越高则杀菌活性越高、越稳定,最小抑菌浓度(MIC)也会越低,而多次给药可维持其血药浓度,治疗效果更好^[14-15];对于质子泵抑制剂而言,增加服药频次可尽量减少 CYP2C19 基因多态性对其疗效的影响。基于上述机制,有学者提出了口服质子泵抑制剂与阿莫西林的高剂量(4 次/d)二联疗法,此后 2017 年美国 ACG 幽门螺杆菌感染治疗指南^[5]指出质子泵抑制剂和阿莫西林的高剂量双联治疗可用于挽救治疗。有研究^[16]报道,二联方案作为 Hp 感染的治疗新选择,不仅效果好,而且不良反应发生率低,可用作一线治疗方案。

本研究结果显示,二联方案的疗效与含铋剂四联方案相当,但参照 GRAHAM D Y 等^[17]提出的 Hp 根除方案评定标准(ITT 分析,A 级为根除率 ≥ 95%,B 级为根除率 90% ~ < 95%,C 级为根除率 85% ~ < 90%,D 级为根除率 > 80% ~ < 85%,E 级的根除率 ≤ 80%,其中 E 级为不可接受;PP 分析,不可接受为根除率 ≤ 85%,差为根除率 > 85% ~ < 90%,良好为根除率 90% ~ < 95%,优秀为根除率 ≥ 95%),四联组和二联组 ITT 分析的分级均为 E 级,二联组、四联组 PP 分析的分级分别为不可接受、差。然而,在中国其他地区开展的研究^[16, 18-20]结果显示,二联方案的疗效分级多为 A 级、B 级。推测该差异的原因,一方面可能是受疫情影响,患者来院复查意愿不足,导致失访,使得 Hp 根除率降低,治疗前应详细告知患者根除治疗和规范治疗的重要性,重视用药前宣教,提高 Hp 根除率;另一方面,新疆地区或西北地区的大样本 Hp 耐药检测研究数据目前尚缺乏, Hp 对阿莫西林、克拉霉素等抗生素的耐药率

不详,疗效未达预期可能是由于在新疆地区 Hp 对克拉霉素、阿莫西林的耐药性较高,对此可进一步行 Hp 药敏试验,根据药敏试验结果制订初治方案,必要时行个体化治疗,从而提高初治患者的治愈率。

在中国,抗生素类药物和消化系统疾病用药均是引起肝损伤的常见药物^[21],相关研究^[22]发现有 6 种质子泵抑制剂可诱发不同程度的肝功能损伤,因此,临床人员应重视质子泵抑制剂与阿莫西林的服药频率与剂量增加会否增大患者肝功能损害的发生风险。本研究中,二联组患者肝功能损伤程度均为轻中度,且肝功能损害发生率与四联组相比并无显著差异,值得注意的是肝功能复查时间为停药 1 个月时,此时患者肝功能损害已有恢复,并不能完全评估服药造成的肝功能损害程度,但仍具有一定参考意义。本研究发现,二联组患者不良反应以头晕、头痛为多,提示该治疗方案应避免用于既往有偏头痛、前庭性眩晕等神经系统疾病者,或应用前提前告知患者相关不良反应。

本研究中,2 组患者的服药依从性无显著差异,但二联方案每日 4 次口服药物可能会加重部分患者对该疗法的抵触心理。为进一步提高患者对二联方案的依从性,CHEN L W 等^[23]在治疗前先给予患者高频雷贝拉唑诱导治疗增高胃内 pH 值,使得患者可同时口服质子泵抑制剂和阿莫西林,且根除疗效不受影响。另有研究^[24-25]使用新型钾离子竞争性酸阻滞剂(P-CAB)伏诺拉生代替质子泵抑制剂,7 d 根除率大大提升。此外,研究人员未来或可通过开发阿莫西林与质子泵抑制剂组合的缓释胶囊来简化患者服药流程。本研究中,二联组有 3 例患者因个人原因选择每日 3 次口服阿莫西林与艾司奥美拉唑,剂量不变,停药 1 个月后复查结果为阴性,提示二联方案每日 3 次用药或许也是可行的,但需进一步研究证实。相较于克拉霉素、甲硝唑和左氧氟沙星的耐药率在全国范围内均呈上升趋势,阿莫西林的原发耐药率与继发耐药率均较低^[11, 26],即使初次应用二联方案治疗 Hp 失败,也不影响后续再次治疗,故二联方案的提出可为补救治疗提供更多选择。

综上所述, Hp 感染初治患者采用二联方案(艾司奥美拉唑联合阿莫西林方案)治疗的 Hp 根除率、不良反应发生率、服药依从性与目前的一线治疗方案(含铋剂四联疗法)相当,且每日 4 次服药并未增高肝功能损害的发生概率,建议在临床

推广应用。但本研究未统计 Hp 感染治愈患者的后期复发率,比较肝功能损害发生率时也未针对患者是否合并既往肝病病史及其他影响因素进行分析,且具有样本量较小、单中心研究等缺陷,导致结果可能存在一定偏差,后期将继续随访评估二联方案的远期疗效,并扩大样本量开展多中心研究进一步深入探讨。

参考文献

- [1] NAGY P, JOHANSSON S, MOLLOY-BLAND M. Systematic review of time trends in the prevalence of *Helicobacter pylori* infection in China and the USA[J]. Gut Pathog, 2016, 8: 8.
- [2] 于秀霞,曹孝明. 幽门螺杆菌感染与免疫性血小板减少症的相关性分析[J]. 实用临床医药杂志, 2020, 24(2): 108-110.
- [3] 国家消化系疾病临床医学研究中心(上海), 国家消化道早癌防治中心联盟, 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组, 等. 中国胃黏膜癌前状态和癌前病变的处理策略专家共识(2020 年)[J]. 中华消化杂志, 2020, 40(11): 731-741.
- [4] 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.
- [5] 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(2): 212-239.
- [6] MALFERTHEINER P, MEGRAUD F, O' MORAIN C A, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the maastrecht V/Florence consensus report[J]. Gut, 2017, 66(1): 6-30.
- [7] PLUMMER M, DE MARTEL C, VIGNAT J, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis[J]. Lancet Glob Health, 2016, 4(9): e609-e616.
- [8] SU P, LI Y M, LI H Z, et al. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* isolated in the Southeast Coastal Region of China[J]. Helicobacter, 2013, 18(4): 274-279.
- [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] BAI P, ZHOU L Y, XIAO X M, et al. Susceptibility of *Helicobacter pylori* to antibiotics in Chinese patients[J]. J Dig Dis, 2015, 16(8): 464-470.
- [11] 李梦迪, 郑松柏. 幽门螺杆菌耐药的流行病学研究现状[J]. 胃肠病学, 2019, 24(1): 47-50.
- [12] TSAI C F, CHEN M H, WANG Y P, et al. Increased risk of short-term depressive disorder after *Helicobacter pylori* eradication: a population-based nested cohort study[J]. Helicobacter, 2021, 26(4): e12824.

- plasia; characteristics and long-term follow-up results after endoscopic resection according to morphological categorization[J]. BMC Gastroenterol, 2015, 15: 17.
- [3] 姐明, 丁士刚. 胃上皮异型增生诊断及治疗研究进展[J]. 中国全科医学, 2018, 21(20): 2404-2408.
- [4] DIXON M F. Gastrointestinal epithelial neoplasia: Vienna revisited[J]. Gut, 2002, 51(1): 130-131.
- [5] 张晓敏. IKAP 模式健康教育对妊娠期糖尿病患者健康知识掌握及分娩结局的影响[J]. 临床医学工程, 2020, 27(11): 1527-1528.
- [6] 杨洁, 黄璟, 吴小燕. IKAP 健康教育模式在妊娠期糖尿病患者中的应用[J]. 中国临床研究, 2019, 32(3): 424-426.
- [7] 荆璇, 薛平, 袁丽荣. IKAP 模式在慢性病管理中的应用研究进展[J]. 护理研究, 2021, 35(8): 1441-1446.
- [8] 汪曲兴. 信息知识信念行为模式干预在胸腹腔镜下食管癌切除术患者围术期的临床应用研究[J]. 国际护理学杂志, 2019, 38(17): 2846-2849.
- [9] 黄倩, 李学良. 胃黏膜肠上皮化生的研究进展[J]. 实用临床医药杂志, 2021, 25(9): 107-112.
- [10] 林犀. 焦点解决疗法团体心理辅导在中青年胃癌前病变患者治疗中的应用[J]. 中国健康心理学杂志, 2018, 26(11): 1683-1686.
- [11] 徐明, 邴胜, 郝宗耀, 等. 术前焦虑抑郁对泌尿系癌症患者生活质量的影响[J]. 现代泌尿生殖肿瘤杂志, 2015, 7(5): 281-284.
- [12] 吴晓丹, 蔡娟, 税敏, 等. 胃肠道恶性肿瘤家族史结直肠癌患者延诊现状分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2018, 25(4): 221-225.
- [13] 王捷虹, 汶明琦, 唐尚有, 等. 慢性萎缩性胃炎伴异型增生患者抑郁和焦虑心理状态的研究[J]. 心血管病防治知识: 学术版, 2011(6): 13-14.
- [14] 范晨皓, 郑涛. 基于大数据的全程健康管理服务模式探讨[J]. 中国医学装备, 2018, 15(3): 130-134.
- [15] 李迎新, 黄河. 基于国家卫生与健康大数据平台的慢病防控模式[J]. 国际生物医学工程杂志, 2017, 40(6): 403-409.
- [16] 中华人民共和国国务院. 中国防治慢性病中长期规划(2017—2025年)[J]. 中国实用乡村医生杂志, 2017, 24(11): 6-11.
- [17] 李爽, 牛巧红, 许慧娟, 等. 基于 IKAP 理论的协同护理干预在乳腺癌病人及家属中的应用效果[J]. 护理研究, 2020, 34(22): 4058-4062.
- [18] 王瑞敏, 苗金红, 岳晓红. IKAP 模式健康教育提高血液净化患者血管通路建立后遵医行为和生活质量的效果观察[J]. 中华全科医学, 2020, 18(11): 1897-1900, 1928.
- [19] 吴惠, 符秀梅, 王德仙, 等. IKAP 管理模式在老年高血压患者中的应用[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(6): 1458-1460.

(本文编辑: 周娟)

(上接第 55 面)

- [13] LABENZ J. Current role of acid suppressants in *Helicobacter pylori* eradication therapy[J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2001, 15(3): 413-431.
- [14] GRAHAM D Y, DORE M P. *Helicobacter pylori* therapy: a paradigm shift[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2016, 14(6): 577-585.
- [15] FURUTA T, GRAHAM D Y. Pharmacologic aspects of eradication therapy for *Helicobacter pylori* Infection[J]. Gastroenterol Clin North Am, 2010, 39(3): 465-480.
- [16] 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(3): 437-445.
- [17] GRAHAM D Y, LU H, YAMAOKA Y. A report card to grade *Helicobacter pylori* therapy[J]. Helicobacter, 2007, 12(4): 275-278.
- [18] 索宝军, 田雪丽, 李彩玲, 等. 雷贝拉唑和阿莫西林双联 2 周方案在幽门螺杆菌感染初治患者中的疗效观察[J]. 中华医学杂志, 2019, 99(48): 3781-3785.
- [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] LI C L, SHI Y Y, SUO B J, et al. PPI-amoxicillin dual therapy four times daily is superior to guidelines recommended regimens in the *Helicobacter pylori* eradication therapy within Asia: a systematic review and meta-analysis[J]. Helicobacter, 2021, 26(4): e12816.
- [21] 于乐成, 茅益民, 陈成伟. 药物性肝损伤诊治指南[J]. 实用肝脏病杂志, 2017, 20(2): 257-274.
- [22] 庞宁, 郭代红, 赵粟裕, 等. 1561 例 PPIs 相关 ADR 分析及其肝功能异常风险信号挖掘[J]. 中国药物应用与监测, 2018, 15(4): 219-222.
- [23] CHEN L W, CHANG L C, HUA C C, et al. The application of high-dose proton pump inhibitor induction treatment before dual therapy for *Helicobacter pylori* eradication: an open-label random trial[J]. J Clin Med, 2021, 10(19): 4352.
- [24] 何金杰, 程能能. 钾离子竞争性酸阻断剂: 伏诺拉生[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 28(3): 219-222.
- [25] 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(6): 1019-1026.
- [26] 聂尚姝, 宋志强, 索宝军, 等. 抗菌药物用药史对铋剂四联疗法根除率的影响[J]. 中华内科杂志, 2021, 60(11): 977-981.

(本文编辑: 陆文娟)