

3 种喹诺酮类药三联方对幽门螺杆菌体外抗菌效果与临床根除率观察

刘凯南 索娟 陈军 刘志承

摘要 目的 评价 3 种喹诺酮类药与阿莫西林对 180 株幽门螺杆菌(Hp)体外联合抗菌效应和临床根除率。方法 采用二倍稀释法和棋盘格法,测定 3 种喹诺酮类药(环丙沙星、左氧氟沙星、莫西沙星)分别与阿莫西林单用及联用对 180 株 Hp 的最低抑菌浓度(MIC),计算其联合药敏指数(FIC 值),并观察 3 种喹诺酮类药与奥美拉唑三联方根除 Hp 感染的疗效。结果 3 种喹诺酮类药与阿莫西林联用对 Hp 致病菌的 MIC 值均显著降低。环丙沙星 FIC 值:0.5~1 为相加作用;左氧氟沙星 FIC 值 0.5~0.75 为相加作用,莫西沙星 FIC 值:0.09375~0.1875 为协同作用。3 种喹诺酮类药与奥美拉唑的三联方对 Hp 临床根除率分别为 91.67%、73.33% 和 60.00%, $P<0.05$ 。结论 3 种喹诺酮类药与阿莫西林联用对 180 株 Hp 抗菌作用增强以协同作用和相加作用为主,无拮抗效应,其 Hp 根除率排序莫西沙星>左氧氟沙星>环丙沙星。

关键词 喹诺酮类药 阿莫西林 奥美拉唑 联合用药 三联方:幽门螺杆菌根除率

In Vitro Antibiotic Effects of 3 Quinolone Triple Therapy Against Helicobacter Pylori and Eradication Rate. Liu Kainan, Suo Juan, Chen Jun, Liu Zhicheng. Department of Pharmacy, Shenzhen Hospital of TCM, Guangdong 518233, China

Abstract Objective To valuate the antibiotic effects *in vitro* of 3 quinolones combined with Amoxillin against 180 *Helicobacter pylori*(Hp) strains and study the Hp eradication rate in our clinic. **Methods** With the method of agar dilution test and checkboard test, The MIC of ciprofloxacin and Amoxillin, Levofloxacin and Amoxillin, Moxifloxacin and Amoxillin alone or in combination against 180 strains Hp were detected and FIC index was calculated according to MIC values. The curative effect of 3 quinolones and omeprazole tripl therapy on eradication of Hp infection was observed. **Results** The MIC of 3 quinolones combined with Amoxillin against Hp was reduced significantly. FIC index of ciprofloxacin of 0.5~1.0 was additive action. FIC index of Levofloxacin of 0.5~0.75 was additive action. FIC index of Moxifloxacin of 0.09375~0.1875 was synergism action. The Hp eradication rate of 3 quinalones and Omeprazole tripl therapy in our clinic was 91.67%, 73.33% and 60.00%, respectively ($P<0.05$). **Conclusion** The antibiotic activity of 3 quinolones combined with Amoxillin against 180 Hp strains was enhanced significantly. Their effect was characterized by synergism and additive action instead of antagonistic effect. The Hp eradication rate was Moxifloxacin>levofloxacin>Ciprofloxacin.

Key words Quinolone; Amoxillin; Omeprazole; Coadministration; Triple therapy; Eradication of helicobacter pylori(Hp)

消化性溃疡的致病菌是幽门螺杆菌(helicobacter pylori, Hp),根除的经典一线方案为标准三联疗法,国内外报道其根除率已降到 80% 以下^[1,2]。寻找更有效三联疗法是医药工作者义不容辞的职责。笔者根据文献^[1,3],选择喹诺酮类药 2、3、4 代的代表药物,环丙沙星、左氧沙星、莫西沙星为基础进行三联疗法体外抗菌活性试验并进行临床观察,获得较为满意的效果。

材料与方法

1. 材料:(1)试药:环丙沙星(ciprofloxacin, CFX);左氧氟沙星(levofloxacin, LFX);莫西沙星(moxifloxacin, MFX);阿莫西林(amoxicillin, AMX);奥美拉唑(omeprazole, OMP)。(2)菌

株:临床分离取得。即经电子胃镜检查,取胃窦小弯侧距幽门约 5cm 处胃黏膜组织 1 块,进行胃黏膜组织培养, Hp 鉴别是阳性的菌株,本组共选择 18 岁以上 180 例阳性患者,180 株 Hp。(3)仪器:Vitek 全自动细菌鉴定仪与比浊仪(法国梅里埃公司),八导微量加样器(美国 EPPendorf 公司)等。

2. 方法:分别选用环丙沙星(CFX),左氧氟沙星(LFX)和莫西沙星(MFX)与阿莫西林(AMX)联用对 180 株(每组 60 株)幽门螺杆菌做体外抗菌效果试验,另外与奥美拉唑组成三联方对 180 例幽门螺杆菌感染的消化性溃疡患者(每组 60 例)同时进行治疗观察。(1)对幽门螺杆菌体外抗菌试验:①菌悬液配制:将分离纯化的 Hp 菌接种于 MH 肉汤中增菌 12h(过夜)后,菌液用比浊仪校正浓度为 0.5Mac Farland,再用 MH 肉汤稀释至 1.5×10^5 cfu/ml 配用;②抗菌药物贮备液配制:分别精密取 CFX、LFX、MFX 及 AMX 等所用试药适量,以无菌蒸馏水配制成最终浓度为 1024mg/L 的贮备液;③微量肉

汤稀释法^[4]:分别将上述几种试药的贮备液的灭菌 MH 肉汤倍比稀释成 12 个浓度,最高浓度为 128mg/L,最低浓度为 0.0625mg/L。按棋盘法设计,将不同浓度的 2 种抗菌药溶液各 50μl,分别沿无菌微孔板横轴、纵轴加入孔中,两两组合,再加入 1.5×10^5 cfu/ml 的菌液 100μl,37℃ 培养过夜。按美国临床实验室标准化委员会(NCCLS)标准判读结果^[5]。记录单独应用及两药联用时的 MIC 值;④联合药敏指数(FIC 值)计算,构成与判读标准^[6]:根据 MIC 测定结果,计算 CFX、LFX、MFX 与 AMX 的 FIC 值及构成比判断联合效应。 $FIC = MIC \text{ 甲药联用} / MIC \text{ 甲药单用} + MIC \text{ 乙药联用} / MIC \text{ 乙药单用}$ 。当 $FIC \leq 0.5$ 为协同作用,当 $0.5 < FIC \leq 1$ 时为相加作用;当 $1 < FIC \leq 2$ 时为无关作用;当 $FIC > 2$ 为拮抗作用。(2)对幽门螺杆菌感染治疗的临床观察:把临床确诊为幽门螺杆菌感染的 180 例消化性溃疡的患者随机平分为 60 例/组,分别采用以下方案治疗。A 组:CFX 200mg,AMX 1.0g,OMP 20mg,均为 2 次/天;B 组 LFX 200mg,AMX 1.0g,OMP 20mg,均为 2 次/天;C 组:MFX 400mg 1 次/天,AMX 1.0g,OMP 20mg,均为 2 次/天;A、B、C 3 组的疗程均为 2 周。并进行幽门螺杆菌阳性率、清除(根除)率

及溃疡愈合率的临床观察。①幽门螺杆菌(Hp)阳性、溃疡愈合与根除率^[7,8]:幽门螺杆菌阳性:消化内科就诊患者中,通过¹⁴C-尿素呼气试验,内镜检查,Hp 培养及组织病理学查出 Hp 携带者即称 Hp 阳性;②溃疡愈合情况观察:2 周抗 Hp 治疗结束后及 1 个月后复查胃镜,观察溃疡及糜烂愈合情况。愈合:糜烂、溃疡病灶消失或仅留瘢痕,好转。糜烂或溃疡面积缩小 $\geq 50\%$,无效:糜烂或溃疡面积缩小 $\leq 50\%$ 。愈合+好转合计为有效;③Hp 根除率:经过治疗期满后,用快速尿素酶试验,组织切片进行 Hp 检查,试验结果阴性者为根除,阳性者为未根除,治疗结果后若试验结果全部阴性则根除率为 100%。

3. 统计学方法:应用 SPSS 11.0 统计软件包进行分析,两组以上比较采用 ONE WAY ANOVA 方差分析,相关性采用 Pearson 相关分析。

结 果

3 种喹诺酮类药与阿莫西林单/联用 MIC、FIC 构成及判读见表 1,3 组溃疡愈合率 Hp 根除率情况比较见表 2。

表 1 3 种喹诺酮类药与阿莫西林单/联用 MIC、FIC 构成及判读 (n = 60)

组别	药物	单用		联用		FIC 值的计算	FIC 值构成与判读
		MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC ₅₀	MIC ₉₀		
A	CFX	2	16	1	4	$FIC_{50环} = 1/2 + 1/2 = 1$	$0.5 \leq FIC \leq 1$
	AMX	2	8	1	2	$FIC_{90环} = 4/16 + 2/8 = 0.5$	相加作用
B	LFX	1	4	0.5	1	$FIC_{50左} = 0.5/1 + 0.5/2 = 0.75$	$0.5 \leq FIC \leq 0.75$
	AMX	2	8	0.5	2	$FIC_{90左} = 1/4 + 2/8 = 0.5$	相加作用
C	MFX	0.5	2	0.0625	0.125	$FIC_{50莫} = 0.0625/0.5 + 0.125/2 = 0.1875$	$0.09375 \leq FIC \leq 0.1875$
	AMX	2	8	0.125	0.25	$FIC_{90莫} = 0.125/2 + 0.025/8 = 0.09375$	协同作用

C 组与 B 组比较, $P < 0.05$;C 组与 A 组比较, $P < 0.01$;B 组与 A 组比较, $P < 0.05$

表 2 3 组溃疡愈合率 Hp 根除率情况比较

组别	n	愈合	溃疡愈合率			Hp 根除率		
			好转	无效	有效率(%)	阴性	阳性	根除率(%)
A(CFX/AMX)	60	22	15	23	61.67	36	24	60.00
B(LFX/AMX)	60	27	19	14	76.67	44	16	73.33
C(MFX/AMX)	60	34	19	7	88.33	55	5	91.67

C 组与 B 组比较, $P < 0.05$;C 组与 A 组比较, $P < 0.01$;B 组与 A 组比较, $P < 0.05$

讨 论

为规范 Hp 根除治疗,中华消化学会在安徽桐城召开有关 Hp 感染处理的共识会议^[8]推荐的 Hp 根除的第一线三联治疗方案是质子泵抑制剂(PP1)/雷尼替丁枸橼酸铋(RBC)+两种抗生素,抗生素主要包括阿莫西林(A)、克拉霉素(C)、甲硝唑(M)、四环素(T)及呋喃唑酮(F)等。后来亦有四联治疗方案及中西药结合治疗方案,各有优点。一个理想的 Hp 根除方案应满足以下要求:① Hp 根除率高应 $\geq 90\%$;②价格便宜;③依从性好。

喹诺酮类药可人工合成,易得价廉,已为抗感染

广泛应用。笔者选择其中的第 2 代环丙沙星为代表,第 3 代左氧氟沙星为代表,第 4 代莫西沙星为代表,与 β -内酰胺类药代表阿莫西林组成两种抗生素联用的组方,并与质子泵抑制剂奥美拉唑组成三方,A、B、C 3 组分别对 Hp 体外抗菌效果对比研究和 Hp 感染的消化性溃疡临床对比观察。结果:从表 1 和表 2 数据看,无论体外还是体内对比试验观察结果均为 C 组与 B 组比较: $P < 0.05$;C 组与 A 组比较: $P < 0.01$;B 组与 A 组比较: $P < 0.05$ 。也就是说莫西沙星的作用活性 > 左氧氟沙星的作用活性 > 环丙沙星的作用活性。

喹诺酮类药物作用机制是干扰细菌细胞的 DNA 复制,当细菌出现耐药时,往往出现耐药靶位点突变,常在细菌染色体编码的 DNA 回旋酶和拓扑异构酶Ⅳ的基因突变^[9]。不同的喹诺酮类药物其结构不同,结构靶点也各异。环丙沙星、左氧氟沙星主要与编码拓扑异构酶Ⅳ的 ParC 靶位结合,而第 4 代新氟喹诺酮类药物莫西沙星则由于其分子结构优化(其母环 8 位有甲氧基、7 位上为二氮杂环取代)可同时作用于编码拓扑异构酶Ⅱ和拓扑异构酶Ⅳ的 ParC 和 gyrA 靶位,所以细菌在其中一个靶位发生突变时其仍可保持一定活性^[9]。因此,Cheon JM^[1]把莫西沙星作为治疗 Hp 初始感染和治疗失败复治 Hp 感染的三联治疗用药。Bago P 等随机对照试验证实以莫西沙星为主药对 Hp 感染有极高的根除率^[10]。Kanelladopoulos K 等认为莫西沙星、环丙沙星与 β -内酰胺类药物联用对多重耐药的铜绿假单胞菌的分离菌株有协同作用^[3]。本实验则进一步得出喹诺酮类与 β -内酰胺(阿莫西林)联用对 Hp 体外抗菌活力和临床上对 Hp 的根除率的排位为莫西沙星 > 左氧氟沙星 > 环丙沙星。

参考文献

- 1 Cheon JM, Kin N, Lee DH, *et al.* Trial of moxifloxacin - containing triple therapy after initial and second - line treatment failures for helicobacter pylori infection[J]. Korean J Gastroenterol, 2005, 45:111 -

117

- 2 王改芹,谢佳平,金红. 66 例幽门螺杆菌感染者耐药性分析[J]. 临床内科杂志,2008, 25(11):747 - 749
- 3 Kanellakopoulou K, Sarafis P, Galani I, *et al.* In vitro synergism of beta - lactams with ciprofloxacin and moxifloxacin against genetically distinct multidrug - resistant isolates of pseudomonas aeruginosa[J]. Int J Antimicrob Agents, 2008, 32(1):33 - 39
- 4 Sahn DF, Washington JA. Antibacterial Susceptibility tests, dilution methods, Manual of clinical Microbiology [M] 6th ed, N W Washington US Society for Microbiology, 1995:11 - 17
- 5 National Committee for clinical Laboratory Standards. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility testing [S]. Approved Standard,2002:M100 - S12
- 6 姜晨,朱君荣,史益星. 帕珠沙星与头孢哌酮/舒巴坦联用对金葡萄菌多重耐药菌体外抗菌效果的研究[J]. 中国药房,2008,19(11):830 - 832
- 7 中华医学会消化病学分会. 对幽门螺杆菌若干问题的共识意见[J]. 中华医学杂志,2004,84(6):522 - 523
- 8 英恒敏,马筱玲,张义永. 喹诺酮类药物耐药机制及临床用药方案[J]. 中国感染与化疗杂志,2009,9(2):154 - 157
- 9 Bago, P, Vcev A, Tomic M, *et al.* High eradication rate of H. pylori with moxifloxacin - base treatment; a randomized controlled trial [J]. wien Klin wochenschr, 2007,119(11 - 12):372

(收稿:2009 - 12 - 10)

(修回:2009 - 12 - 30)

奥沙利铂 + 5 - 氟尿嘧啶/希罗达联合西妥昔单抗或单纯化疗一线用于进展期大肠癌的疗效与 KRAS 基因状态的关系

田 源 刘基巍 蔡 欣

摘要 目的 比较奥沙利铂 + 5 - 氟尿嘧啶/希罗达联合西妥昔单抗或单独给予此化疗方案一线对于进展期大肠癌的疗效与 K - ras 基因状态的关系。**方法** A (A1、A2)、B 两组患者均接受 LOHP 130mg/m²,第 1 天静脉滴注 3h,CF 200mg/m²,第 1 天、第 2 天静脉滴注 2h,5 - FU400mg/m²,第 1 天、第 2 天静脉推注,5 - FU600mg/m²,第 1 天、第 2 天持续静脉滴注 22h;或者将 5 - FU 改换成希罗达 1800mg/m²,分两次口服,第 1 ~ 14 天,每 3 周重复 1 次;A 组患者化疗同时接受西妥昔单抗治疗,首次西妥昔单抗 400mg/m²,静脉滴注小于 2h,以后 250mg/m²,静脉滴注小于 1h,每周 1 次,入组患者至少连用 2 次,最长可持续使用至 PD 或者出现难以接受的毒性反应而停止。KRAS 基因状态通过病理切片进行检测。**结果** A1 组(KRAS 野生型)、B 组的有效率分别为 54.55%、21.74%,治疗相关不良反应除皮疹外无差别。**结论** 奥沙利铂 + 5 - 氟尿嘧啶/希罗达联合西妥昔单抗 KRAS 野生型患者优于单纯化疗,对于未接受治疗的患者,KRAS 基因状态可以作为是否使用西妥昔单抗的一个较好的决定因素。

关键词 大肠癌 化疗 西妥昔单抗 KRAS 基因状态