

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2020.22.010

幽门螺杆菌感染临床试验注册研究现状分析

刘慧敏¹, 江锋^{2*}, 薛婧¹, 吴佳栩¹, 匡子禹¹

1. 北京中医药大学第一临床医学院, 北京市东城区海运仓 5 号, 100700; 2. 北京中医药大学东直门医院

摘要 **目的** 基于临床试验注册资料, 分析我国幽门螺杆菌 (Hp) 感染临床研究的现状。 **方法** 检索建库至 2020 年 7 月 31 日期间在中国临床试验注册中心注册的有关 Hp 感染的临床研究, 并进行汇总分析。 **结果** 共检索到 270 项研究, 其中符合纳入标准的研究有 139 项, 包括干预性研究 87 项、观察性研究 21 项、基础研究 7 项、诊断试验 9 项、病因学/相关因素研究 11 项、流行病学研究 3 项、预防性研究 1 项。 **结论** 近年来我国 Hp 感染的临床注册研究呈明显增加趋势, 干预研究重点逐渐向改良四联疗法、优化三联疗法、益生菌疗法、中医药治疗等方向转变, 在一定程度上反映了我国 Hp 感染临床研究的新趋势。今后应针对 Hp 感染的治疗难点, 进一步优化中医药治疗方案, 做好临床研究顶层设计, 通过规范化研究, 获得高质量循证医学证据, 将有助于发挥中医药在 Hp 感染治疗中的重要作用。

关键词 幽门螺杆菌感染; 临床研究; 临床试验注册; 现状分析

幽门螺杆菌 (Helicobacter pylori, Hp) 是目前所知唯一能在人体胃中生存的微生物种类。Hp 感染不仅与慢性胃炎、消化性溃疡、胃癌等消化道疾病密切相关^[1-3], 而且与不明原因的缺铁性贫血、特发性血小板减少性紫癜、糖尿病、慢性荨麻疹等胃肠道外疾病有一定关联^[4-5]。本文通过检索中国临床试验注册中心有关 Hp 感染的临床研究注册资料, 分析我国 Hp 感染的临床研究现状及发展趋势, 以期对中医药治疗 Hp 感染的研究提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

检索中国临床试验注册中心所有注册的与 Hp 感染相关的临床研究, 检索时间: 自建库至 2020 年 7 月 31 日。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准: 目标人群为 Hp 感染者、Hp 相关性疾病患者, 且为临床研究 (包括干预性研究、观察性研究、诊断试验性研究、基础科学研究、病因学/相关因素研究等)。

排除标准: 注册信息有误、重复注册或注册中

心提示已经撤销注册的研究。

1.3 资料提取

依据纳入及排除标准, 汇总所有符合纳入条件的研究, 设计并填写资料提取表。

数据提取内容: 1) 研究基本信息 (注册号、题目、注册年份、样本量、研究机构); 2) 研究类型 (干预性研究、观察性研究、诊断试验、基础科研等); 3) 是否为随机对照研究; 4) 是否为多中心研究; 5) 盲法的应用情况; 6) 主要干预措施、具体药物、观察指标。根据注册号、题目、研究机构、样本量等相关信息, 鉴别并剔除重复注册的研究。

1.4 统计学分析

由 2 名评价者独立阅读注册信息, 根据纳入、排除标准纳入符合条件的研究, 经交叉核对后, 采用设计好的资料提取表, 对上述需要提取的数据进行录入。研究数量采取计数数据表示, 所有数据均以频数表示, 并以图表形式呈现结果。

2 结果

2.1 研究注册数量

共检索到 270 项研究, 剔除不符合纳入及排除标准的研究 (123 项)、不同检索词检索出的相同研究 (8 项), 最终纳入 139 项研究。与临床研究注册总数相比, Hp 感染的临床研究注册数量偏少,

基金项目: 首都卫生发展科研专项 (首发-2018-1-4072); 北京中医药大学东直门医院临床研究创新课题 (DZMKJCX-2020-001); 北京市东城区优秀人才培养资助项目 (2019WJGW-40-04)

* 通讯作者: jiangfeng@bucm.edu.cn

约占总注册数量的 0.41%。

2.2 研究注册年度

资料显示,自 2010 年起我国开始有 Hp 感染的临床研究注册,2010—2012 年注册数量基本保持稳定,自 2013 年起注册数量呈明显上升趋势,其中 2019 年有 38 项临床研究注册,达到一个小高峰,具体情况详见图 1。2020 年受新型冠状病毒肺炎疫情影响,截至 7 月 31 日,仍有 19 项临床研究注册。

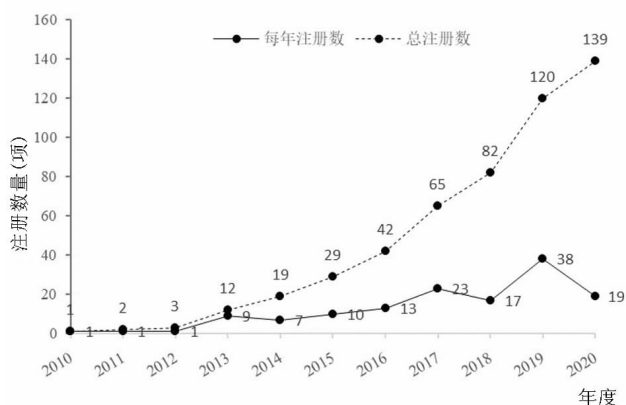


图 1 2010—2020 年度幽门螺杆菌感染临床研究注册情况

2.3 研究地域分布

纳入的 139 项临床研究覆盖全国 18 个省(自治区)、4 个直辖市。其中,临床研究注册数量最多的地区是北京市(26 项,占 18.71%),其他省市依次为:重庆市(20 项,占 14.35%),浙江省(15 项,占 10.79%),广东省(14 项,占 10.07%),四川省(13 项,占 9.35%),江西省(8 项,占 5.76%),江苏省(7 项,占 5.04%),上海市(5 项,占 3.60%),山东省、河北省、吉林省(4 项,占 2.88%),天津市、福建省、湖北省(3 项,占 2.16%),新疆维吾尔自治区、甘肃省(2 项,占 1.44%),河南省、广西壮族自治区、内蒙古自治区、陕西省、辽宁省、云南省(1 项,占 0.72%)。

2.4 研究类型分布

纳入的 139 项研究中,包括干预性研究 87 项、观察性研究 21 项、基础研究 7 项、诊断性试验 9 项、病因学/相关因素研究 11 项、流行病学研究 3 项、预防性研究 1 项。其中,随机平行对照研究 83 项,多中心研究 16 项,共有 14 项研究明确提及盲法的使用。

2.5 研究样本量

纳入的 139 项临床研究预计招募样本总量

257 483 例。其中,干预性研究样本量最大,总样本量为 244 298 例,样本量区间为 40 ~ 200 000 例,观察性研究总样本量为 4873 例,样本量区间为 40 ~ 800 例,各型研究具体样本量及样本量区间详见表 1。在这 139 项研究中,0 ≤ 例数 ≤ 100 的有 33 项(23.74%),100 < 例数 ≤ 500 的有 82 项(58.99%),500 < 例数 ≤ 1000 的有 18 项(12.95%),1000 < 例数 ≤ 10 000 的有 5 项(3.60%)。其中,北京肿瘤医院开展的有关胃癌高发区人群根除 Hp 感染预防胃癌的干预研究—内窥镜随访研究,其样本量高达 200 000 例。

表 1 幽门螺杆菌感染注册临床研究各类型研究样本量区间及总样本量

研究类型	样本量区间	总样本量
干预性研究	40 ~ 200 000	244 298
观察性研究	40 ~ 800	4873
基础研究	60 ~ 300	1160
诊断试验	0 ~ 400	1240
病因学/相关因素研究	6 ~ 200	1186
流行病学研究	270 ~ 4000	4696
预防性研究		30
总计		257 483

2.6 干预研究措施

主要包括优化二联疗法(14 项)、三联或四联疗法(24 项)、益生菌疗法(14 项)、中医药治疗(9 项)、个体化治疗(3 项)、伴同疗法(1 项)、抗体治疗(1 项)、内镜下局部治疗(1 项)。此外,还有 14 项研究是以聚普瑞锌、小檗碱、蔓越莓、猴头菇粉、褐藻浓缩粉、膳食纤维、粪便微生物移植等为干预措施,以及网络、电话指导治疗(6 项),详见表 2。

表 2 幽门螺杆菌感染注册临床研究干预措施类型

干预措施	试验数/项	干预措施	试验数/项
优化二联疗法	14	小檗碱三联疗法	1
三联/四联疗法	24	聚普瑞锌联合三联疗法	2
单纯益生菌治疗	2	膳食纤维联合三联疗法	1
益生菌联合三联/四联疗法	12	褐藻浓缩粉联合四联疗法	1
纯中药治疗	2	蔓越莓制品	3
中药联合质子泵抑制剂	1	猴头菇制品	1
中药联合三联/四联疗法	6	个体化方案	3
铋剂联合质子泵抑制剂	2	伴同疗法	1
口腔干预联合三联/四联疗法	1	粪便微生物移植	1
左侧卧位联合四联疗法	1	内镜下局部治疗	1
网络/电话指导治疗	6	抗体治疗	1

其中,优化二联疗法指高剂量的质子泵抑制剂联合抗生素(如阿莫西林、呋喃唑酮等),常与标

准三联或铋剂四联进行疗效的比较; 三联或四联疗法指新型四联疗法与传统铋剂四联的比较、优化三联疗法与标准三联疗法的比较, 一般为质子泵抑制剂种类、剂量、疗程或者抗生素种类、剂量的比较。益生菌疗法包括单纯益生菌疗法, 以及益生菌联合三联/四联的综合疗法。中医药治疗可分为纯中药、中药联合质子泵抑制剂、中药联合三联/四联疗法。

2.7 观察指标

主要包括安全性指标、有效性指标两大类。安全性指标主要是指服药过程中各种不良反应(如恶心、口腔金属味、皮疹等)的发生情况。有效性指标主要包括: Hp 根除情况(包括 Hp 根除率、Hp 复发率等); 症状缓解情况(包括治疗后症状缓解率、各项评定量表得分情况), 以及胃黏膜组织病理情况、血清生化、胃肠微生态等。此外, 部分研究还涉及到依从性指标, 一般指患者服药的依从性。

3 讨论

临床试验注册是将试验的设计方案、组织实施和管理等相关信息按照国际公认的形式刊登在可公开访问的网站上。2004 年, 美国国际医学期刊宣布, 只有经过注册的临床试验, 其试验结果才能被发表, 这在临床试验研究领域具有里程碑意义^[3]。临床试验注册制度公开了试验的干预措施、样本量、随机分组方法等基本信息, 可有效提高临床研究的质量, 是当前乃至未来临床研究规范化建设的趋势^[4]。

本研究结果显示, 近年来我国 Hp 感染的临床注册研究有增加趋势, 但总的来说, 起步较晚, 地区分布不均衡, 研究质量参差不齐。纳入的 139 项研究中, 以干预性研究为主, 但仅有少数研究提及随机化分组方法及盲法的使用, 所有研究均未提及随机隐藏的方法, 各临床研究间样本量差异较大。由于受数据来源的限制, 不能进一步了解样本量估算方法、统计方案等信息, 因而无法评价样本量估算方法的准确性, 对于临床研究的质量评估也具有一定影响。严谨科学的设计方案是高质量研究的基石和保障, 只有高质量研究得出的结论才能更好地指导临床。因此, 重视临床研究方案的设计, 加强临床研究注册审查和实施过程管理, 促使注册信息更加公开化、透明化, 有助于提高我国 Hp 感染临床研究的质量。

Hp 感染了全球 50% 以上的人口, 是胃癌的持续危险因素之一。流行病学研究显示, 北美和大洋洲的 Hp 感染率最低(小于 40%), 而非洲 Hp 感染率最高(达 79.1%)^[5]。我国作为发展中国家, 约有 56% 的成年人感染 Hp^[6]。《幽门螺杆菌胃炎京都全球共识》指出了 Hp 感染与胃炎、消化不良的相关性, 同时强调了根除 Hp 治疗在胃癌初级预防中的重要性^[4], 并指出 Hp 胃炎具有传染性的特征^[1]。作为 Hp 感染率相对较高的国家, 采取高效安全的根除方案是有效预防 Hp 相关性疾病的重大举措。随着 Hp 对克拉霉素、甲硝唑、替硝唑耐药率的增加, 标准三联疗法的根除率已低于 80%^[12]。铋剂四联疗法的应用, 虽在一定程度上弥补了三联疗法的不足, 但并不能解决抗生素耐药及不良反应问题。序贯疗法、伴同疗法、混合疗法是国际上提倡的 Hp 感染根除方案, 目前我国尚缺乏相应的大样本临床研究数据。因此, 探索更加安全有效的新疗法是 Hp 临床研究的热点和难点。

抗生素耐药性的产生是三联疗法、铋剂四联疗法根除率下降的主要原因, 采用临床少用且耐药率低的抗生素是目前解决耐药问题的方法之一。本研究检索到 24 项以呋喃唑酮、米诺环素、头孢呋辛、阿奇霉素等为基础的改良三联、四联疗法治疗 Hp 感染的临床研究。研究发现, Hp 对甲硝唑、克拉霉素的耐药率普遍偏高, 而对阿莫西林、呋喃唑酮的耐药率普遍偏低^[3]。将 Hp 感染者随机分为呋喃唑酮组(埃索美拉唑、阿莫西林、呋喃唑酮、果胶铋)和克拉霉素组(埃索美拉唑、阿莫西林、克拉霉素), 两组比较, 克拉霉素组的 Hp 根除率偏低, 且患者耐受性较差^[14]。与传统四联疗法相比, 呋喃唑酮四联疗法治疗 Hp 感染的根除率更高, 且不良反应少、成本低, 可作为一线方案推广^[13]。

本研究共检索到 14 项有关二联疗法的研究, 其干预措施为二联疗法, 对照措施为三联疗法、铋剂四联疗法等。Meta 分析显示, 大剂量质子泵抑制剂联合抗生素的二联疗法与铋剂四联疗法相比, 二者 Hp 根除率相当, 但二联方案的副作用更小^[14]。二联疗法与四联疗法的 Hp 根除率差异无统计学意义, 但就安全性而言, 二联疗法具有明显优势^[17]。

由于 Hp 的治疗一般要服用 2 种抗生素, 疗程 10~14 天, 且服药方法较为复杂, 如患者依从性差, 可导致 Hp 感染的治疗效果不佳。因此, 提高

患者依从性,督促其按时、按疗程服药,在 Hp 感染的治疗过程中尤其重要。本研究检索到 6 项有关网络干预、电话指导、电子宣教指导患者服药、督促患者复查的临床研究,可见患者教育对于提高 Hp 根除率的作用也日益受到重视。

近年来提出的《幽门螺杆菌感染治疗的新路径》^[14]是指中药、益生菌、黏膜保护剂等非抗生素类药物在 Hp 感染相关疾病治疗中的合理应用,可以通过影响炎症因子、加强黏膜屏障、改变胃内微环境及影响 Hp 在胃内黏附与定植,从而起到抑制或清除 Hp 的作用。本研究检索到 14 项有关益生菌治疗 Hp 感染的临床研究,其中有 2 项是纯益生菌治疗,其余 12 项均是益生菌联合三联方案或四联方案。益生菌联合常规 Hp 根除方案可有效改善临床症状,降低不良反应发生率^[19-20]。但益生菌根除 Hp 的作用原理尚不清楚,其菌株选择、服药剂量、服药时机、服药疗程等方面尚未达成共识。研究证实,部分中药如黄芩、黄连等具有抑菌作用^[21]。中医药在治疗 Hp 感染时,既能发挥直接的抑菌或杀菌作用,又可以改善临床症状、提高患者依从性、减少不良反应发生,还能调节机体及胃黏膜屏障功能,使其不利于 Hp 的寄居,从而减少 Hp 的复发^[22]。多项临床研究证实,与三联、四联疗法相比,中药联合三联/四联疗法有较高的 Hp 根除率,可明显改善临床症状,降低不良发应发生率^[23-24]。

本研究共检索到 9 项有关中医药治疗 Hp 感染的临床研究,包括纯中药治疗 2 项、中药联合质子泵抑制剂治疗 1 项、中药联合三联/四联疗法治疗 6 项。各研究的样本量差异大,样本量最大的达 4528 例,最少的仅有 70 例。9 项研究中,仅有 3 项多中心研究,其余均为单中心研究;有 2 项随机双盲对照研究,1 项盲法开放的研究,其余研究均未说明盲法的使用情况。可见中医药治疗 Hp 感染的临床研究设计尚不够严谨,而且干预措施主要是中药联合三联/四联疗法,未能充分显示出中医药治疗 Hp 感染的独特优势。

综上所述,尽管我国 Hp 感染的临床治疗仍以三联疗法、铋剂四联疗法为主,但从临床研究注册情况来看,目前干预性研究的热点逐渐向改良四联疗法、优化二联疗法、益生菌疗法、中医药治疗等方向转变,在一定程度上反映了我国 Hp 感染临床研究的新趋势。今后应针对 Hp 感染的治疗难点,进一步优化中医药治疗方案,做好临床研究顶层设

计,通过规范化研究,获得高质量循证医学证据,将有助于发挥中医药在 Hp 感染治疗中的重要作用。

参考文献

- [1] 叶朝华,黎卓江,张晓丹. 消化性溃疡和慢性非萎缩性胃炎与幽门螺杆菌感染的相关性分析 [J]. 数理医药学杂志, 2018, 31(6): 798-800.
- [2] 泮旻昊,赵艳春. 幽门螺杆菌感染与胃黏膜相关淋巴瘤的相关关系的研究进展 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(92): 37, 39.
- [3] 郭瑾,魏胜义. 幽门螺杆菌感染、十二指肠溃疡及家族史与胃癌发生的相关性 [J]. 实用癌症杂志, 2017, 32(12): 2012-2013.
- [4] 张燕,乐嘉芳,周长宏. 幽门螺杆菌与胃肠外疾病相关性的研究进展 [J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2016, 25(9): 1066-1070.
- [5] 王伟峰,吕建楠. 幽门螺杆菌感染与不同人群胃肠外疾病的关系 [J]. 医学综述, 2018, 24(6): 1126-1131.
- [6] 吴泰相,李幼平,李静,等. 临床试验的里程碑事件: 全球临床试验注册制度建成运行 [J]. 中国循证医学杂志, 2007(7): 479-480.
- [7] PROEHL JA, ALEXANDER S, MANTON AP. Integrity and transparency in reporting clinical trials [J]. Adv Emerg Nurs, 2017, 39(1): 1-2.
- [8] HOOI JKY, LAI WY, NG WK, et al. Global prevalence of helicobacter pylori infection: systematic review and meta-analysis [J]. Gastroenterology, 2017, 153(2): 420-429.
- [9] 张万岱,胡伏莲,萧树东,等. 中国自然人群幽门螺杆菌感染的流行病学调查 [J]. 现代消化及介入诊疗, 2010, 15(5): 265-270.
- [10] 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.
- [11] CHEN Q, LU H. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis and its impact on Chinese clinical practice [J]. J Digest Dis, 2016, 17(6): 353-356.
- [12] 吕农华. 中国幽门螺杆菌的治疗现状 [J]. 中华医学信息导报, 2014, 29(22): 21.
- [13] 周雄杰,吕志刚,柳家红,等. 幽门螺杆菌感染患者影响因素及耐药性分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(16): 2490-2493.
- [14] 代小松,张莉,谢蒂立,等. 含呋喃唑酮四联疗法根除幽门螺杆菌的疗效研究 [J]. 华西药学杂志, 2012, 27(5): 595-596.
- [15] 陈伟,曾亚,张桂英,等. 含呋喃唑酮四联一线方案初治幽门螺杆菌的临床观察 [J]. 世界华人消化杂志, 2013, 21(14): 1366-1371.
- [16] YANG X, WANG JX, HAN SX, et al. High dose dual therapy versus bismuth quadruple therapy for Helicobacter

pylori eradication treatment: A systematic review and meta-analysis. [J]. Medicine, 2019, 98(7): e14396.

[7] 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.

[8] 胡伏莲. 幽门螺杆菌感染治疗的新路径 [J]. 中华医学杂志, 2012, 92(10): 649-651.

[9] 汪海涛,张杰,蒋晓,等. 含铋四联疗法联合双歧杆菌四联活菌片治疗幽门螺杆菌感染阳性消化性溃疡疗效观察 [J]. 临床军医杂志, 2018, 46(3): 329-330, 333.

[20] 叶旦阳,郑虹立,诸景辉,等. 双歧杆菌四联活菌片联合常规三联疗法治疗幽门螺杆菌阳性消化性溃疡的疗效观察 [J]. 现代实用医学, 2017, 29(9): 1159-

1160.

[21] 曲智威,温春阳,于明俊,等. 半夏泻心汤及 7 种单味中药对幽门螺杆菌耐药菌株的体外抑菌实验研究 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2015, 23(8): 543-546.

[22] 丁燕. 中药健脾化湿法干预胃幽门螺杆菌复发感染效果观察 [J]. 上海医药, 2014, 35(20): 26-27.

[23] 王婷婷,张月苗,张学智,等. 荆花胃康胶丸联合 PPI 三联疗法对幽门螺杆菌阳性慢性萎缩性胃炎的效果: 多中心随机对照临床研究 [J]. 中华医学杂志, 2013, 93(44): 3491-3495.

[24] 汪楠,王垂杰,李玉峰. 中药联合“四联疗法”治疗 Hp 阳性慢性胃炎疗效观察 [J]. 中国中西医结合杂志, 2017, 37(4): 406-409.

Research Status Analysis of Clinical Trial Registration of Helicobacter Pylori Infection

LIU Huimin¹, JIANG Feng², XUE Jing¹, WU Jiayu¹, KUANG Ziyu¹

1. The First Clinical School of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100700; 2. Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine

ABSTRACT Objective To analyze the status quo of clinical research on Helicobacter pylori (Hp) infection in China based on clinical trial registration data. **Methods** The clinical studies related to Hp infection registered in the Chinese Clinical Trial Registry was searched from the establishment of the database to July 31, 2020, and a summary analysis was conducted. **Results** A total of 270 studies were retrieved, of which 139 studies met the inclusion criteria, including 87 interventional studies, 21 observational studies, 7 basic researches, 9 diagnostic tests, 11 etiology/related factor studies, 3 epidemiological studies and 1 preventive study. **Conclusion** In recent years, the clinical registration research of Hp infection in China has shown a significant increasing trend. The focus of intervention research has gradually shifted to modified quadruple therapy, optimized dual therapy, probiotic therapy, and traditional Chinese medicine (TCM) treatment, which to some extent reflects new trends of Hp infection in clinical research. In the future, it is necessary to further optimize the treatment plan of TCM, do a good job in the top-level design of clinical research, and obtain high-quality evidence-based medical evidence through standardized research, which will help playing the important role of TCM in the treatment of Hp infection.

Keywords helicobacter pylori infection; clinical research; clinical trial registration; status analysis

(收稿日期: 2020-08-10; 修回日期: 2020-08-29)

编辑: 柴倩云

欢迎邮购《中医杂志》过刊

2000、2001 年合订本, 每本 100 元, 2002、2003 年合订本每本 105 元, 2004 年合订本 115 元, 2005 年合订本 125 元, 2007—2010 年合订本每年 140 元。2011 (缺 5、6 期) —2013 年每册 9.80 元, 2014 (缺 21 期) —2017 年 (缺 3、5、15、18 期) 每册 15 元, 2018 年每册 20 元 (缺 5、7、9 期), 2020 年每册 20 元 (缺 7、8 期)。2011—2013 年合订本, 每年 4 本, 全年 280 元, 2014、2015、2016、2017 年合订本 (每年 4 本), 全年 400 元。2018、2019 年合订本 (4 本), 600 元。2020 年上半年合订本 (2 本), 300 元。《中医杂志》2006—2008 年增刊每册 40 元。

以上免费邮寄, 如需挂号每件另加 3 元。

欲购者请汇款至北京市东直门内南小街 16 号, 收款人: 中医杂志社

或关注《中医杂志》官方微信 (zyzzgzh) 购买。邮编: 100700, 电话: (010) 64089195。