

· 综述 ·

老年幽门螺杆菌感染根除治疗进展^{*}

王自成¹ 叶晖¹ 蒯苗苗¹ 贾晓芬¹ 崔光辉¹ 陈瑶² 张学智^{1Δ}

[摘要] 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)是Ⅰ类致癌因子。抗生素耐药率高、感染率高、耐受性低的特点限制着常规一线抗 Hp 治疗在老年人群中的应用。老年患者根除 Hp 可显著降低消化道肿瘤与消化道出血发生的风险,治疗获益确切。目前老年 Hp 根除的主要方案仍为铋剂四联疗法,加载益生菌或中药可提高根除率、减少不良反应。高剂量二联疗法以其不良反应风险小、疗效肯定的优势或可成为老年 Hp 根除治疗的另一理想方案。

[关键词] 老年人;幽门螺杆菌感染;中西医结合;根除治疗

DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2023.04.14

[中图分类号] R573 **[文献标志码]** A

Progress in eradication of *Helicobacter pylori* infection in the elderly with Traditional Chinese and Western Medicine

WANG Zicheng¹ YE Hui¹ LIN Miaomiao¹ JIA Xiaofen¹ CUI Guanghui¹
CHEN Yao² ZHANG Xuezhi¹

(¹Department of Traditional Chinese Medicine and Integrated Traditional and Western Medicine, Peking University First Hospital, Beijing, 100034, China; ²Department of Traditional Chinese Medicine, Peking University International Hospital)

Corresponding author: ZHANG Xuezhi, E-mail: zhang.xuezhi@263.net

Abstract *Helicobacter pylori*(Hp) is an I-type carcinogenic factor. High antibiotic resistance, high infection rate, and low tolerability of eradication therapy in the elderly Hp-infected population limit the use of conventional first-line therapy in the elderly population. The eradication of Hp in elderly patients can still benefit by significantly reducing the incidence of gastrointestinal tumors and the risk of gastrointestinal bleeding. The current primary regimen for Hp eradication in the elderly remains bismuth quadruple therapy, with the loading of probiotics or Traditional Chinese Medicine treatment to improve eradication rates and reduce adverse effects. High-dose dual therapy may be another ideal option for Hp eradication in the elderly due to its low risk of adverse effects and definite efficacy.

Key words elderly; *Helicobacter pylori* infection; integrated Traditional Chinese and Western Medicine; eradication treatment

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)是Ⅰ类致癌因子,全世界约有50%的人群感染Hp。Hp感染不仅与多种上消化道疾病密切相关,同时也是肠型胃癌发生、发展最重要的可控危险因素,成功根除Hp是预防胃癌的重要措施。老年患者由于其生理状态的特殊性,以及合并症、合并用药等复杂临床情况的存在,根除Hp的获益和治疗方法均

需另做评估和考量。本文将从老年Hp的患病特点、根除方案以及根除获益等角度论述老年Hp感染的治疗进展,旨在为针对老年人群的Hp根除方案提供依据。

1 老年人群Hp感染率

根据流行病学研究调查,全世界50%~75%的人群感染Hp^[1],尽管Hp总体感染率呈下降趋势,但在老年人群中仍保持较高的感染率。基于血清抗体方法的研究显示,老年患者Hp感染率高达83.4%^[2]。另有研究提示,Hp感染率与年龄增长呈正相关^[3]。我国来自不同地区社区人群的调查显示,采用尿素酶呼气试验为标准的老年人群Hp阳性率为53.38%^[4]。2020年针对北京地区老年

^{*}基金项目:首都卫生发展科研专项(No: 首发2022-2-40711、首发2022-2-4077)

¹北京大学第一医院中医、中西医结合科(北京,100034)

²北京大学国际医院中医科

^Δ审校者

通信作者:张学智, E-mail: zhang.xuezhi@263.net

人群 Hp 患病情况进行的流行病学研究调查显示,采用相同检测方法的阳性检出率为 46.5%^[5],其中年龄>60 岁的老年群体属于 Hp 感染的高发人群^[6]。教育程度高、脑力劳动为主、处于经济较发达地区的老年人 Hp 感染率较低^[4]。本团队前期一项回顾性分析显示,年龄>80 岁的老年患者相对中青年组患者的 Hp 感染率更高^[7]。

2 老年 Hp 感染的临床特点

2.1 年迈体衰,结构和功能异常

与正常胃相比,老年人的胃表现出功能和结构的异常:①胃排空减慢、消化不良^[8];②胃内微生物多样性降低,厚壁菌门(链球菌属、韦永球菌属)、梭杆菌门(梭形杆菌属)、放线菌门和拟杆菌门(普氏菌)的丰度和微生物多样性均随着年龄的增长而降低^[9];③胃黏膜防御功能减弱,包括胃腺体的萎缩诱导胃内碳酸氢盐和前列腺素生成减少,以及胃黏膜血流量的减少^[10]。据报道,在老年人中,黏膜血流量减少>60%,导致所有黏膜细胞严重缺氧^[11]。胃黏膜血流量的减少使得老年人对于刺激更敏感,增加了感染后消化道症状及药物消化道不良反应发生的可能性。

2.2 耐药率高,方案选择受限

老年 Hp 感染对抗生素耐药更常见。老年人群由于既往抗生素应用史复杂,更容易对抗生素产生耐药性。多中心队列研究显示,年龄>40 岁的 Hp 感染人群尤其存在对左氧氟沙星和甲硝唑双重耐药的风险^[12]。根除 Hp 可选用的抗生素本就有限,一旦根除失败,继发产生的多重耐药问题,将使根除治疗更为困难^[13-14]。在抗生素用药背景复杂的老年人群中如何保障首次根除治疗的成功率是显而易见的临床问题。

2.3 耐受不佳,服药依从性差

接受根除治疗的老年 Hp 患者还面临着不良反应常见、耐受性下降的问题。除生理性衰老造成的更易产生药物消化道不良反应、肠道菌群更易受到影响外,老年人常患有多种疾病,如高血压、糖尿病、肝肾功能损害等,这些疾病及其用药可能使标准根除治疗的应用受到限制。例如,阿莫西林和克拉霉素在严重肝肾功能损害的患者中可能需要调整剂量,一些质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)如奥美拉唑,易与心血管药物如氯吡格雷发生相互作用,阿莫西林、克拉霉素、甲硝唑和四环素也可能与心血管药物(如他汀类药物、抗心律失常药物和华法林)相互作用,诱发心血管事件^[15]。

3 老年 Hp 感染根除治疗的获益

目前对老年 Hp 是否进行根除治疗还存在一定争议。掣肘治疗方案实施的主要因素主要来自于两个方面。其一,相对于年轻人而言,老年人根除 Hp 预防胃癌的获益有限。既往观点认为,尽管

Hp 是肠型胃癌最重要、可控的危险因素,且感染后胃黏膜病变多遵循 Correa 模式逐步进展,但其过程十分漫长,对于预期寿命有限的老年人而言,可能难以在生命周期内获得根除治疗的获益,况且还需面对根除治疗带来的不良反应风险。其二,来自于前文所述的老年 Hp 患者存在多种有别与青年患者的临床情况,限制了标准根除方案的应用。然而,近年来随着更多长期随访研究结果以及 Hp 胃外相关疾病的发布,这些观点有了一定改变。

3.1 老年人根除 Hp 可以降低胃癌风险

老年人群 Hp 感染具有感染率高、相关病变进展显著的特点。70~74 岁人群萎缩性胃炎发生率是 50~54 岁人群的两倍^[16],50~69 岁人群发生贲门腺癌的概率是 40~49 岁人群的 4.4 倍^[17]。在胃癌高发地区开展 Hp 的筛查和治疗,能够有效降低人群胃癌发生率^[18]。根据英国开展的为期 3 年的前瞻性研究,早期胃癌以及高级别上腺瘤切除术后患者在根除 Hp 后,异时性胃癌的发病率较未根除组显著下降,胃体萎缩分级较基线也改善明显^[19]。10 年以上的长期随访研究发现,老年人群根除 Hp 仍然能够降低胃癌的发生风险^[20],且 60 岁以上老年患者接受 Hp 根除治疗可达到更高的成本效益^[21]。

3.2 老年人根除 Hp 可减少抗血小板药物相关消化道出血的风险

具有心脑血管疾病风险的老年人需要长期服用阿司匹林进行预防,其中阿司匹林相关消化性溃疡的发病率可达 10.7%^[22],而在服用常规剂量及低剂量阿司匹林前根除 Hp,均可降低消化性溃疡的发生风险^[23-24]。英国针对 60 岁以上老年人群开展的多中心随机对照临床试验提示,积极根除 Hp 的试验组与对照组相比,前 2.5 年中因消化性溃疡出血而住院的人数减少了 65%^[25],提示 Hp 根除对阿司匹林相关性消化性溃疡出血有保护作用。因此,老年人接受治疗的适应证更多,治疗需求也更为迫切,根除治疗可减少阿司匹林相关的消化性溃疡及出血的风险,相较于年轻患者具有多重保护效应。

4 老年 Hp 中西医结合根除方案

老年人用药背景复杂,存在抗生素耐药及常规根除方案药物剂量耐受性差、根除治疗相关不良反应明显的特点。目前尚无专门针对老年患者的根除治疗方案,临床备选方案与成人无异。为了减少用药过程中的不良反应、增加依从性,当前研究主要从采用联合益生菌或中药入手。笔者回顾了近 5 年国内外报道的老年 Hp 根除治疗临床研究文献,发现西医治疗仍主要保持四联疗法,并多在此基础上联合益生菌或中药。

4.1 加载益生菌的根除治疗方案

应用于 Hp 根除治疗方案的益生菌主要有乳酸杆菌、双歧杆菌等,其主要优势在于不良反应少、耐受度高、患者依从性良好。乳酸杆菌等益生菌可以通过与 Hp 发生共聚集影响 Hp 黏附定植,降低 Hp 载量。益生菌代谢产物还可以抑制 Hp 尿素酶活性、减轻局部炎症反应。研究显示,布拉氏酵母菌四联组的根除率为 85.1%,而单纯四联组的根除率仅有 72.8%^[26];同时在降低临床症状评分以及血清炎症因子水平方面也体现出优势。根据短期随访结果,用益生菌辅助疗法在 Hp 根除前后,肠道菌群差异无统计学意义,根除后消化道不适也少见。枯草杆菌四联疗法组在老年 Hp 补救治疗

中根除率达 94.0%,显著优于对照组的 80.0%。提示益生菌疗法可在补救人群及难治人群中作深入研究。表 1 展示了更多益生菌疗法在老年人群中应用的根除率。

4.2 加载中医药治疗

中医认为 Hp 是一种湿热性质的邪气^[30],相关中医证候研究发现 Hp 感染的高频证型是湿热证^[31]。国内针对老年 Hp 患者开展了多项应用中药协同三联、四联疗法根除 Hp 的临床试验。由于老年人 Hp 感染多漫长延续,病机更体现虚实夹杂的特点,因而多采用消补兼施的治法,相关治疗方案的根除率与不良反应如表 2 所示。

表 1 加载益生菌的 Hp 根除治疗方案

文献	组别	治疗方案	样本量 /例	根除率 /%	不良反应 发生率/%
马熙森等 ^[27]	观察组	奥美拉唑+克拉霉素+阿莫西林+铋剂+益生菌	56	80.36	5.36
	对照组	奥美拉唑+克拉霉素+阿莫西林+铋剂	56	60.71	7.14
刘慧敏等 ^[28]	观察组	雷贝拉唑+克拉霉素+阿莫西林+铋剂+双歧杆菌	56	92.86	2.86
	对照组	雷贝拉唑+克拉霉素+阿莫西林+铋剂	56	80.00	14.29
肖世元 ^[29]	观察组	雷贝拉唑+阿莫西林+左氧氟沙星+铋剂+双歧杆菌乳酸菌	62	90.30	9.70
	对照组	雷贝拉唑+阿莫西林+左氧氟沙星+铋剂	62	72.60	21.00

表 2 加载中药的 Hp 根除治疗方案

文献	组别	治疗方案	样本量 /例	根除率 /%	不良反应 发生率/%
刘书贤等 ^[32]	观察组	奥美拉唑+克拉霉素+甲硝唑+铋剂+黄芪建中	44	97.73	13.64
	对照组	奥美拉唑+克拉霉素+甲硝唑+铋剂	44	81.82	11.36
谢红丹等 ^[33]	观察组	奥美拉唑+克拉霉素+阿莫西林+乌梅丸	70	94.29	7.14
	对照组	奥美拉唑+克拉霉素+阿莫西林	70	82.86	5.71
闫文慧 ^[34]	观察组	埃索美拉唑+克拉霉素+左氧氟沙星+铋剂+除幽汤	43	90.70	9.30
	对照组	埃索美拉唑+克拉霉素+左氧氟沙星+铋剂	43	79.07	4.65
解淑蕊等 ^[35]	观察组	奥美拉唑+克拉霉素+阿莫西林+铋剂+荆花胃康+双歧杆菌	160	91.25	16.25
	对照组	奥美拉唑+克拉霉素+阿莫西林+铋剂	160	79.38	31.88
张定荣等 ^[36]	观察组	奥美拉唑+阿莫西林+左氧氟沙星+铋剂+半夏泻心汤	100	97.00	
	对照组	奥美拉唑+阿莫西林+左氧氟沙星+铋剂	100	85.00	
李多等 ^[37]	观察组	雷贝拉唑+克拉霉素+阿莫西林/甲硝唑+铋剂+枳术宽中胶囊	40	87.50	12.50
	对照组	雷贝拉唑+克拉霉素+阿莫西林/甲硝唑+铋剂	40	80.00	32.50
姜梅芳 ^[38]	观察组	兰索拉唑+克拉霉素+阿莫西林+荆花胃康	80	96.30	8.75
	对照组	兰索拉唑+克拉霉素+阿莫西林+	80	76.30	3.75
朱春花等 ^[39]	观察组	埃索美拉唑+克拉霉素+阿莫西林克拉维酸钾+铋剂+胃复春片	194	89.18	2.06
	对照组	埃索美拉唑+克拉霉素+阿莫西林克拉维酸钾+铋剂+ 益气化瘀解毒方	191	72.77	1.05
谢姐 ^[40]	观察组	雷贝拉唑+克拉霉素+阿莫西林克拉维酸钾+荆花胃康+摩罗丹	40	95.00	
	对照组	雷贝拉唑+克拉霉素+阿莫西林克拉维酸钾+替普瑞酮	40	80.00	
朱友等 ^[41]	观察组	雷贝拉唑+克拉霉素/克林霉素+阿莫西林克拉维酸钾+ 果胶铋+荆花胃康+摩罗丹	40	87.50	
	对照组	雷贝拉唑+克拉霉素/克林霉素+阿莫西林克拉维酸钾+果胶铋	40	67.50	

可见,中西医协同的结合疗法根除 Hp 效果确切,可有效改善患者 Hp 相关疾病的不适表现并提

升中医证候评分,使治疗人群能够更容易接受根除方案。在保证与一线治疗方案相当根除率的同时,

解决了患者用药依从性差、不良反应耐受性低等根除治疗开展过程中的临床痛点。在促进患者胃黏膜修复、降低炎症因子水平上表现更佳。在保证根除率和安全性的同时有效地改善了患者的临床症状以及生活质量评分。

4.3 高剂量二联疗法的新兴应用

老年人群在 Hp 根除治疗上与成年人的根除方案尚未有区分,阿莫西林和克拉霉素为抗生素的 PPI 四联根除方案,在初治和补救治疗中仍作为老年 Hp 根除治疗的首选。高剂量二联疗法近年来持续受到关注,最新发布的《2022 中国幽门螺杆菌感染治疗指南》推荐高剂量二联疗法作为根除治疗方案之一^[42]。二联疗法仅由 PPI 和阿莫西林两种药物组成,其中阿莫西林不仅耐药率始终维持在较低水平,而且与克拉霉素经肝药酶 CYP3A4 代谢,与容易引起他汀类降脂药、CCB 降压药不良反应不同,阿莫西林与其他药物的相互作用少见^[43]。因此,该方案具有药物少、不良反应风险小、疗效肯定的优势,meta 分析显示,阿莫西林高剂量二联疗法在根除率上与一线四联疗法相当,且安全性和依从性更好^[44],理论上更适宜于老年患者的 Hp 根除治疗。课题组所在单位开展的在以老年人及有多种合并症的特殊患者人群为主体的真实世界回顾性临床研究中,高剂量二联疗法 Hp 根除治疗成功率达到了 90.90%,不良反应发生率为 9.48%^[45]。但目前国际及国内所开展的相关临床研究尚未有专门涉及老年人群的前瞻性工作,有待进一步研究来探讨其在老年人群中的可行性。

5 小结

老年人群 Hp 感染率高、耐药率高、相关病变发生率高,积极根除 Hp 仍可获益。但正是由于合并症多、合并用药复杂、机体衰老状态的存在,常规成人一线治疗方案的应用存在制衡因素,因而需要探讨更为安全和可在部分制衡因素影响下应用的新方案。阅读既往研究发现,老年 Hp 根除可多重获益,可降低消化道肿瘤的发生风险以及异时性胃癌的发生率,同时对降低心血管非甾体预防用药的消化道出血也有保护效应。益生菌辅助疗法与中西医结合的根除方案在保障根除率的同时能有效改善患者不适及根除用药相关不良反应。中医药强调整体观念,通过辨证论治的方法,因人因时因地制宜实现个体化治疗,在老年 Hp 感染的特殊人群中发挥了提高用药依从性、增强药物耐受性及延缓 Hp 感染相关消化道疾病进展的优势。高剂量二联疗法以及新型抑酸药物的出现,切实减少了根除治疗中抗生素的使用种类,提高了安全性,为老年 Hp 感染的治疗提供了优化的新方向。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Safavi M, Sabourian R, Foroumadi A. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: current and future insights[J]. *World J Clin Cases*, 2016, 4(1): 5-19.
- [2] 张玫, 汤哲, 周英智, 等. 北京地区老年人群幽门螺杆菌感染的血清流行病学研究[J]. *中华流行病学杂志*, 2005, 26(9): 67-69.
- [3] 王雪, 李异玲, 吕晓辉. 我国幽门螺杆菌感染的现状分析[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2017, 26(6): 640-643.
- [4] 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.
- [5] Zhu HM, Li BY, Tang Z, et al. Epidemiological investigation of *Helicobacter pylori* infection in elderly people in Beijing[J]. *World J Clin Cases*, 2020, 8(11): 2173-2180.
- [6] Pilotto A, Franceschi M. *Helicobacter pylori* infection in older people[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(21): 6364-6373.
- [7] 杨闪闪, 邓鑫, 史宗明, 等. 综合医院中医科幽门螺杆菌现症感染状况分析[J]. *北京医学*, 2020, 42(8): 782-783, 786.
- [8] Soenen S, Rayner CK, Horowitz M, et al. Gastric emptying in the elderly[J]. *Clin Geriatr Med*, 2015, 31(3): 339-353.
- [9] Shin CM, Kim N, Park JH, et al. Changes in gastric corpus microbiota with age and after *Helicobacter pylori* eradication: a long-term follow-up study[J]. *Front Microbiol*, 2021, 11: 621879.
- [10] Grishina I, Fenton A, Sankaran-Walters S. Gender differences, aging and hormonal status in mucosal injury and repair[J]. *Aging Dis*, 2014, 5(2): 160-169.
- [11] Tarnawski A, Pai R, Deng X, et al. Aging gastropathy—novel mechanisms: hypoxia, up-regulation of multifunctional phosphatase PTEN, and proapoptotic factors[J]. *Gastroenterology*, 2007, 133(6): 1938-1947. e1.
- [12] Lyu T, Cheung KS, Ni L, et al. High prevalence and risk factors of multiple antibiotic resistance in patients who fail first-line *Helicobacter pylori* therapy in Southern China: a municipality-wide, multicentre, prospective cohort study[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2020, 75(11): 3391-3394.
- [13] Liou JM, Lee YC, Wu MS, et al. Treatment of refractory *Helicobacter pylori* infection—tailored or empirical therapy[J]. *Gut Liver*, 2022, 16(1): 8-18.
- [14] Kuo CJ, Lee CH, Chang ML, et al. Multidrug resistance: the clinical dilemma of refractory *Helicobacter pylori* infection[J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2021, 54(6): 1184-1187.
- [15] Anrys P, Petit AE, Thevelin S, et al. An international consensus list of potentially clinically significant drug-drug interactions in older people[J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2021, 22(10): 2121-2133. e24.
- [16] Weck MN, Stegmaier C, Rothenbacher D, et al. Epide-

- miology of chronic atrophic gastritis: population-based study among 9444 older adults from Germany[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2007, 26(6): 879-887.
- [17] Gu JH, Xie SH, Wang SM, et al. Surveillance of pre-malignant gastric cardia lesions: a population-based prospective cohort study in China[J]. *Int J Cancer*, 2021, 149(9): 1639-1648.
- [18] 李兆申, 陈昊湖. 中国幽门螺杆菌根除与胃癌防控的专家共识意见(2019 年, 上海)[J]. *中华消化杂志*, 2019, 39(5): 310-316.
- [19] Choi IJ, Kook MC, Kim YI, et al. Helicobacter pylori therapy for the prevention of metachronous gastric cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(12): 1085-1095.
- [20] Leung WK, Wong IOL, Cheung KS, et al. Effects of Helicobacter pylori treatment on incidence of gastric cancer in older individuals [J]. *Gastroenterology*, 2018, 155(1): 67-75.
- [21] Kowada A, Asaka M. Economic and health impacts of introducing Helicobacter pylori eradication strategy into national gastric cancer policy in Japan: a cost-effectiveness analysis[J]. *Helicobacter*, 2021, 26(5): e12837.
- [22] Yeomans ND, Lanis AI, Talley NJ, et al. Prevalence and incidence of gastroduodenal ulcers during treatment with vascular protective doses of aspirin[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2005, 22(9): 795-801.
- [23] Chan FK, Ching JY, Suen BY, et al. Effects of Helicobacter pylori infection on long-term risk of peptic ulcer bleeding in low-dose aspirin users[J]. *Gastroenterology*, 2013, 144(3): 528-535.
- [24] Vergara M, Catalán M, Gisbert JP, et al. Meta-analysis: role of Helicobacter pylori eradication in the prevention of peptic ulcer in NSAID users[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2005, 21(12): 1411-1418.
- [25] Hawkey C, Avery A, Coupland CAC, et al. Helicobacter pylori eradication for primary prevention of peptic ulcer bleeding in older patients prescribed aspirin in primary care (HEAT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2022, 400(10363): 1597-1606.
- [26] 何晨熙, 孔凡庭, 朱新影, 等. 布拉酵母菌辅助治疗对老年 CagA 和 VacA 阳性幽门螺杆菌感染患者 IL-6 和 IL-8 及肠道菌群的影响[J]. *中国微生态学杂志*, 2022, 34(10): 1191-1196.
- [27] 马熙森, 刘敏, 綦鹏, 等. 益生菌联合抗幽门螺杆菌治疗老年胃溃疡疗效及对胃功能、肠道菌群的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2021, 41(17): 3665-3668.
- [28] 刘慧敏, 韩怡, 陆习婷. 益生菌联合抗幽门螺杆菌治疗老年胃溃疡病人的临床疗效及对胃功能和肠道菌群的影响[J]. *实用老年医学*, 2020, 34(2): 121-124.
- [29] 肖世元. 益生菌联合四联疗法治疗老年人群幽门螺杆菌感染的疗效分析[J]. *实用医院临床杂志*, 2018, 15(6): 118-120.
- [30] 张学智, 魏玮, 蓝宇. 成人幽门螺杆菌引起的胃炎中西医协作诊疗专家共识(2020, 北京)[J]. *中医杂志*, 2020, 61(22): 2016-2024.
- [31] 陈瑶, 刘庆义, 叶晖, 等. 幽门螺杆菌相关性胃病中医证型及证候要素演变规律的多中心研究[J]. *现代中医临床*, 2015, 22(2): 12-16.
- [32] 刘书贤, 王小艾. 四联疗法联合黄芪建中汤加减对老年幽门螺杆菌相关性胃溃疡患者胃黏膜愈合及炎症反应的影响[J]. *临床医学研究与实践*, 2022, 7(32): 135-138.
- [33] 谢红丹, 张清, 麦联任. 乌梅丸加减联合三联疗法治疗老年 HP 阳性慢性萎缩性胃炎对患者胃动力及白介素族的影响[J]. *四川中医*, 2022, 40(1): 103-106.
- [34] 闫文慧. 除幽汤联合四联疗法对老年幽门螺杆菌相关性胃溃疡患者胃黏膜愈合及炎症反应的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2020, 40(5): 978-981.
- [35] 解淑蕊, 李鹏, 方文, 等. 荆花胃康胶丸联合双歧杆菌四联活菌根除幽门螺杆菌对服用抗血小板药物老年患者消化道出血的影响[J]. *贵州医科大学学报*, 2019, 44(3): 326-330.
- [36] 张定荣, 王雪梅. 半夏泻心汤治疗老年幽门螺杆菌阳性慢性胃炎的效果观察[J]. *中西医结合心血管病电子杂志*, 2018, 6(23): 4-5.
- [37] 李多, 王锐, 于永强, 等. 雷贝拉唑、阿莫西林、克拉霉素联合枳术宽中胶囊治疗老年幽门螺杆菌阳性慢性萎缩性胃炎[J]. *山东医药*, 2018, 58(3): 78-80.
- [38] 姜梅芳. 荆花胃康胶丸联合三联疗法治疗老年幽门螺杆菌感染慢性胃炎的疗效[J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34(10): 2719-2720.
- [39] 朱春花, 吕国强. 益气化痰解毒法对老年 Hp 相关慢性萎缩性胃炎患者血清 PG I /PG II、HIF-1 α 、VEGF 水平的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(3): 573-577.
- [40] 谢姐. 荆花胃康胶丸联合摩罗丹治疗老年慢性萎缩性胃炎伴 Hp 感染临床疗效及对胃镜组织学的影响[J]. *河北医学*, 2017, 23(3): 412-415.
- [41] 朱友, 谭学明, 杨光旭, 等. 荆花胃康胶丸联合摩罗丹治疗老年慢性萎缩性胃炎伴 Hp 感染[J]. *长春中医药大学学报*, 2022, 38(11): 1226-1229.
- [42] 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组. 2022 中国幽门螺杆菌感染治疗指南[J]. *中华消化杂志*, 2022, 42(11): 745-756.
- [43] Hougaard Christensen MM, Bruun Haastrup M, Ohlenschlaeger T, et al. Interaction potential between clarithromycin and individual statins-a systematic review[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2020, 126(4): 307-317.
- [44] 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.
- [45] Gao W, Ye H, Deng X, et al. Rabepazole-amoxicillin dual therapy as first-line treatment for H pylori eradication in special patients: a retrospective, real-life study[J]. *Helicobacter*, 2020, 25(5): e12717.