

# 替普瑞酮对幽门螺杆菌相关性胃病的有效性和安全性的Meta分析

李萌萌<sup>1,2</sup>, 褚传莲<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>山东大学齐鲁医学院, 山东 济南

<sup>2</sup>济南市中心医院保健科, 山东 济南

收稿日期: 2023年6月25日; 录用日期: 2023年7月19日; 发布日期: 2023年7月31日

## 摘要

目的: 探究替普瑞酮辅助治疗幽门螺杆菌相关性胃炎(Hp associated chronic gastritis, HpAG)或消化性溃疡(peptic ulcer, PU)的有效性和安全性。方法: 计算机检索PubMed、Embase、the Cochrane library、中国知网(CNKI)、中国生物医学文献服务系统(CBM)和万方数据库中替普瑞酮与铋剂四联方案治疗HpAG或PU的随机对照试验(RCT), 检索时限自建库至2022年8月。按照纳入及排除标准筛选文献, 应用RevMan 5.4软件进行Meta分析。结果: 共纳入20项研究, 2109例患者。Meta分析结果显示, 替普瑞酮四联方案在Hp根除率( $RR = 1.17, 95\% CI 1.09 \sim 1.25, P < 0.00001$ )、临床总有效率( $RR = 1.17, 95\% CI 1.09 \sim 1.25, P < 0.00001$ )和溃疡愈合( $RR = 1.21, 95\% CI 1.11 \sim 1.32, P < 0.0001$ )方面较铋剂四联均更佳, 且不良反应发生率更低( $RR = 0.32, 95\% CI 0.14 \sim 0.73, P = 0.007$ )。铋剂四联加用替普瑞酮对于Hp根除率( $RR = 1.17, 95\% CI 1.05 \sim 1.31, P = 0.0005$ )、临床总有效率( $RR = 1.17, 95\% CI 1.05 \sim 1.31, P = 0.0005$ )、症状改善率( $RR = 1.20, 95\% CI 1.13 \sim 1.28, P < 0.00001$ )和溃疡愈合率( $RR = 1.21, 95\% CI 1.16 \sim 1.27, P < 0.0001$ )方面均有提升; 两组在不良反应发生率方面无统计学差异( $RR = 0.85, 95\% CI 0.39 \sim 1.84, P = 0.67$ )。结论: 与铋剂四联方案相比, 加用替普瑞酮或是以替普瑞酮替换铋剂, 在Hp根除率、临床总有效率和促进溃疡愈合方面效果均更优, 且替普瑞酮四联方案组的不良反应更低。

## 关键词

替普瑞酮, 幽门螺杆菌, 胃炎, 消化性溃疡, Meta分析

# Efficacy and Safety of Tepredone in the Treatment of *Helicobacter pylori* Associated Gastric Disease: A Meta-Analysis

Mengmeng Li<sup>1,2</sup>, Chuanlian Chu<sup>2\*</sup>

\*通讯作者。

## Abstract

**Objective:** To investigate the efficacy and safety of teprenone in the adjuvant treatment of Hp-associated chronic gastritis or peptic ulcer. **Methods:** Databases of PubMed, Embase, the Cochrane library, China National Knowledge Infrastructure (CNKI), China Biomedical Literature Service (SinoMed) and Wanfang were searched for randomized controlled trials (RCTs) of teprenone in combination with triple or quadruple regimens for the treatment of HpAG or PU from inception to August 2022. The literature was screened in conformity with inclusion and exclusion criteria, and Meta-analysis was performed using RevMan 5.4 software. **Results:** A total of 20 RCTs with 2109 patients were included. The meta-analysis showed that the Hp eradication rate ( $RR = 1.17$ , 95% CI 1.09~1.25,  $P < 0.00001$ ), the total clinical effectiveness rate ( $RR = 1.17$ , 95% CI 1.09~1.25,  $P < 0.00001$ ) and the healing rate of PU ( $RR = 1.21$ , 95% CI 1.11~1.32,  $P < 0.00001$ ) of teprenone quadruple regimen were superior to the bismuth quadruple regimen; furthermore, teprenone quadruple regimen showed a lower incidence of adverse reactions than bismuth quadruple regimen ( $RR = 0.32$ , 95% CI 0.14~0.73,  $P = 0.007$ ). Compared with bismuth quadruple regimen, the supplement of teprenone increased the Hp eradication rate ( $RR = 1.17$ , 95% CI 1.05~1.31,  $P = 0.0005$ ), the total clinical efficiency ( $RR = 1.17$ , 95% CI 1.05~1.31,  $P = 0.0005$ ), the improvement rate of GI symptoms ( $RR = 1.20$ , 95% CI 1.13~1.28,  $P < 0.00001$ ) and the healing rate of PU ( $RR = 1.21$ , 95% CI 1.16~1.27,  $P < 0.00001$ ); however, there was no statistical difference in the incidence of adverse effects between the two groups ( $RR = 0.85$ , 95% CI 0.39~1.84,  $P = 0.67$ ). **Conclusion:** Compared to the bismuth quadruple regimen, the addition of teprenone or the replacement of bismuth with teprenone was superior in terms of Hp eradication, overall clinical effectiveness and promotion of ulcer healing, and adverse effects were lower in the teprenone quadruple regimen group.

## Keywords

Teprenone, *Helicobacter pylori*, Gastritis, Peptic Ulcer, Meta-Analysis

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)是一种微厌氧革兰氏阴性杆菌,我国 Hp 感染率超过 50%。Hp 感染是 PU 和慢性胃炎(chronic gastritis, CG)的主要病因,根除 Hp 可使 PU 完全愈合,并能降低复发率;能显著改善胃黏膜炎症,延缓或阻止胃黏膜萎缩和肠上皮化生的进程,降低胃癌的发生风险。铋剂四联疗法是目前常规应用的根除方法[1] [2]。然而,耐药性增加等因素常导致治疗失败,且铋剂四联方案存在一定不良反应[3],故近年来不乏一些对提高 Hp 根除率和减少不良反应的治疗方法的探索,包括益生菌[4] [5]、中药[6] [7]等,研究发现益生菌能降低根除 Hp 的不良反应,但对于提高 Hp 根除率却存疑。替普瑞

酮是一种安全有效的胃黏膜保护剂[8], 目前已有较多替普瑞酮应用于 HpAG 或 PU 的临床研究, 却尚未有替普瑞酮联合常规三联或四联疗法治疗 HpAG 或 PU 的 Meta 分析发表。本研究通过全面检索替普瑞酮联合三联或四联方案治疗 HpAG 或 PU 的随机对照试验, 对其有效性和安全性进行 Meta 分析, 为临床治疗 HpAG 和 PU 提供更高水平的循证医学证据。

## 2. 资料与方法

### 2.1. 检索策略

计算机检索 PubMed、Embase、theCochranelibrary、中国知网(CNKI)、中国生物医学文献服务系统(CBM)和万方数据库中替普瑞酮联合三联或四联方案治疗 Hp 相关性胃炎或消化性溃疡的随机对照试验(RCT), 检索时限自建库至 2022 年 8 月, 并追溯已纳入文献的参考文献。以 CNKI 为例, 检索策略为: SU = 替普瑞酮 AND (幽门螺旋杆菌 + 幽门螺杆菌 + Hp)。

### 2.2. 纳入和排除标准

#### 2.2.1. 纳入标准

① 研究对象为经胃镜检查确诊为 CG 或 PU 的 Hp 现症感染患者。Hp 感染的标准为经  $^{13}\text{C}$  或  $^{14}\text{C}$  呼气试验、快速尿素酶试验、组织学检查或 Hp 培养, 以上任一项检查诊断为阳性。② 研究方法为 RCT。

#### 2.2.2. 排除标准

① 干预措施不符的文献; ② 综述、个案报道、会议摘要或重复发表的文献; ③ 缺少原始数据的文献; ④ 动物实验类文献。

#### 2.2.3. 干预措施

试验组(替普瑞酮组)包含两种情况: 一是替普瑞酮四联方案, 即替普瑞酮联合 1 种质子泵抑制剂(PPI)、2 种抗生素; 二是替普瑞酮联合 1 种 PPI、2 种抗生素和铋剂, 即替普瑞酮联合铋剂四联方案; 对照组仅应用与试验组完全相同的铋剂四联方案。

#### 2.2.4. 结局指标

Hp 根除标准: 停药至少 1 月后采用上述任一方法检测为阴性; 临床总有效率: 参照《中药新药临床研究指导原则》[9]; 症状改善率; 溃疡愈合标准: 参照日本崎田隆夫分期法[10], 愈合率等于瘢痕期例数/总例数  $\times 100\%$ ; 不良反应发生率。

### 2.3. 数据提取和偏倚风险评价

由 2 名研究者独立进行数据提取, 包括以下内容: 第一作者姓名、发表年份、样本量、年龄、基础疾病、干预措施和结局指标。数据提取完成后进行交叉核对。采用 Cochrane 手册推荐的偏倚风险评估工具评价偏倚风险, 如遇分歧时通过讨论或第三方裁决。

### 2.4. 统计学分析

采用 RevMan 5.4 软件进行 Meta 分析。检验水准  $\alpha = 0.05$ , 统计量采用相对危险度(RR)和 95% CI。按照意向治疗性分析处理数据。采用  $\chi^2$  进行异质性检验, 当  $I^2 < 50\%$ ,  $P > 0.1$  时, 说明各研究间异质性低, 采用固定效应模型分析; 反之, 则采用随机效应模型分析。纳入研究  $\geq 10$  项的 Meta 分析采用漏斗图进行发表偏倚检验。

### 3. 结果

#### 3.1. 文献检索及筛选结果

共检索到 443 篇文献, 其中包括中文文献 363 篇, 英文文献 80 篇。经筛选后, 最终纳入 20 个 RCT [10]-[29] (图 1)。纳入研究的基本特征见表 1。

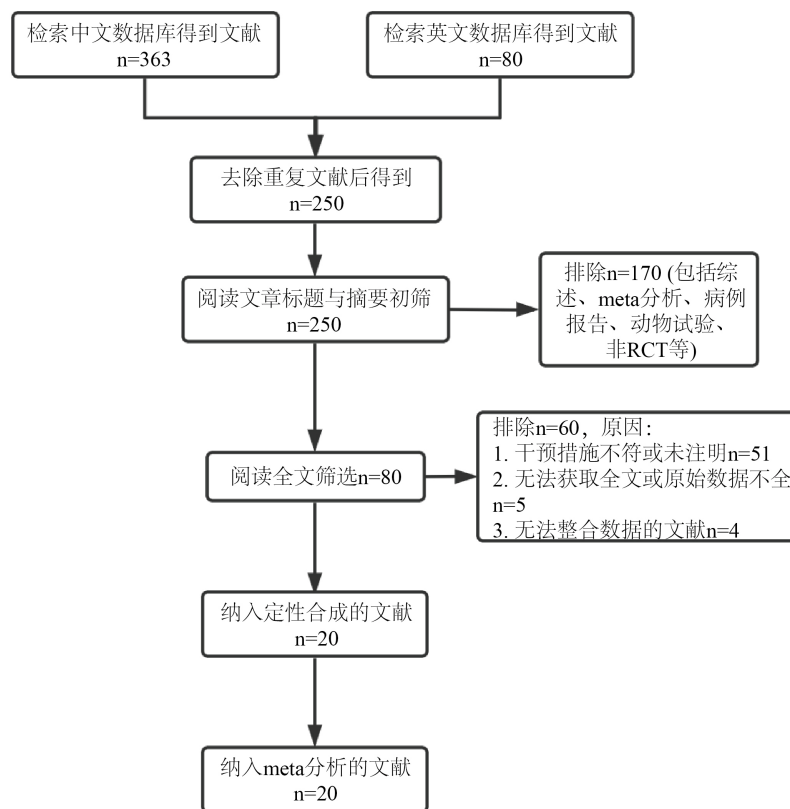


Figure 1. Literature screening flow chart

图 1. 文献筛选流程图

Table 1. Basic characteristics of studies

表 1. 纳入研究的基本特征

名称	例数(T/C)	年龄(T/C)	疾病	替普瑞酮组	对照组	结局指标
左新红 2020 [10]	46/46	36~59/35~58	PU	Te + 四联	四联	①③④⑤
魏强旭 2022 [11]	50/50	61~75/62~77	PU	Te + 四联	四联	②⑤
于飞 2018 [12]	100/100	19~70/18~70	PU	Te + 四联	四联	①③④
庞亮 2021 [13]	39/39	34~77/33~76	CAG	Te + 四联	四联	①②
张桂黎 2020 [14]	53/53	19~60/18~59	PU	Te + 四联	四联	①②⑤
杜志娜 2017 [15]	120/120	44.13 ± 12.17/46.68 ± 12.09	PU	Te + 四联	四联	①③
王媛媛 2020 [16]	32/32	19~69/18~70	PU	Te + 四联	四联	①③
田二斌 2020 [17]	41/41	20~60/21~61	PU	Te + 四联	四联	①④⑤
石校刚 2020 [18]	73/72	31~68/31~66	PU	Te + 四联	四联	①②

Continued

肖元翠 2022 [19]	25/25	26~69/25~68	CAG	Te + 四联	四联	①②
谢娟 2018 [20]	44/45	45.2 ± 9.7/46.3 ± 10.5	PU	Te + 四联	四联	①
刘慧 2020 [21]	63/55	43.56 ± 5.24/44.83 ± 5.23	PU	Te 四联	铋剂四联	①②⑤
戴立娜 2016 [22]	50/52	44.6 ± 10.1/45.1 ± 14.5	CG	Te 四联	铋剂四联	①⑤
扈晓娇 2022 [23]	45/45	30~70/28~70	CG	Te 四联	铋剂四联	④⑤
曹海丹 2020 [24]	38/37	-	CAG	Te 四联	铋剂四联	②⑤
朱琳 2021 [25]	58/58	33~63/32~64	CAG	Te 四联	铋剂四联	①②⑤
李鲲鹏 2021 [26]	42/42	22~68/21~70	PU	Te 四联	铋剂四联	①②④⑤
娄书伟 2019 [27]	60/60	48.48 ± 11.43/44.78 ± 13.55	CAG	Te 四联	铋剂四联	①②⑤
胡健 2022 [28]	30/30	27~62/28~60	PU	Te 四联	铋剂四联	②⑤
马黎娟 2021 [29]	49/49	35.41 ± 4.57/34.17 ± 4.98	PU	Te 四联	铋剂四联	①④⑤

注: Te: 替普瑞酮; T: 试验组; C: 对照组; CAG: 慢性萎缩性胃炎; 替普瑞酮四联: 替普瑞酮 + 1 种 PPI + 2 种抗生素; 结局指标: ① Hp 转阴率; ② 总有效率; ③ 消化道症状改善率; ④ 溃疡愈合率; ⑤ 不良反应发生率。

### 3.2. 纳入研究的偏倚风险

纳入的 20 项 RCT 中有 16 篇使用随机数字表法随机分组, 为低风险偏倚, 有 4 篇使用就诊顺序为分组依据, 为高风险偏倚。所有研究均未提及分配隐藏, 依就诊顺序分组的 4 项研究为高风险偏倚, 其余为“不清楚”。有 2 项研究提及对结果评估的盲法, 为低风险偏倚, 余文献均未提及盲法, 偏倚风险为“不清楚”。仅 1 项研究报道了失访的情况, 且对总的结果影响甚微, 故均为低风险偏倚。所有研究均不清楚是否选择性报告结果或存在其他偏倚。详见图 2。

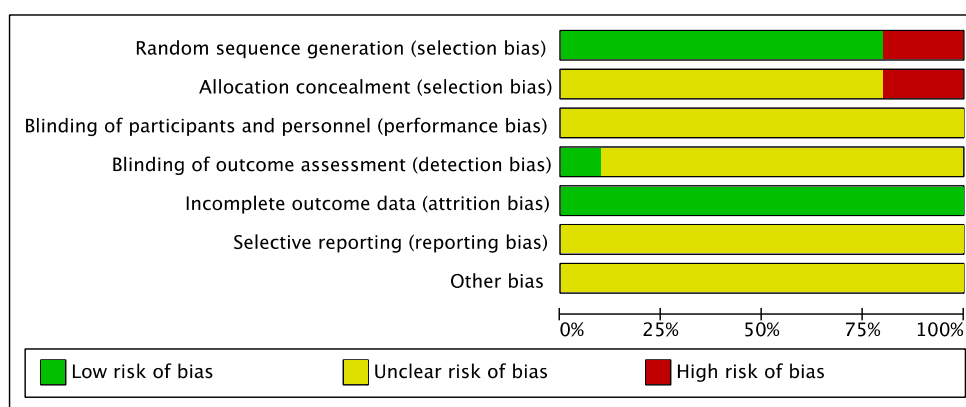


Figure 2. Bias risk assessment chart

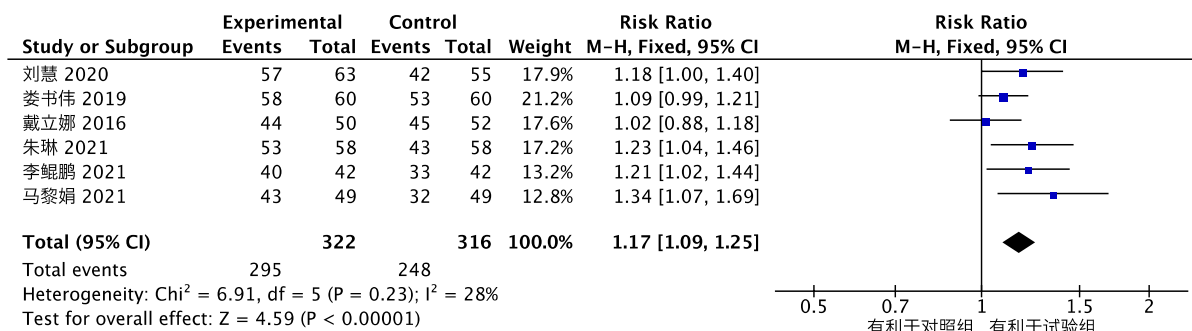
图 2. 偏倚风险评估图

### 3.3. Meta 分析结果

#### 3.3.1. 替普瑞酮四联与铋剂四联

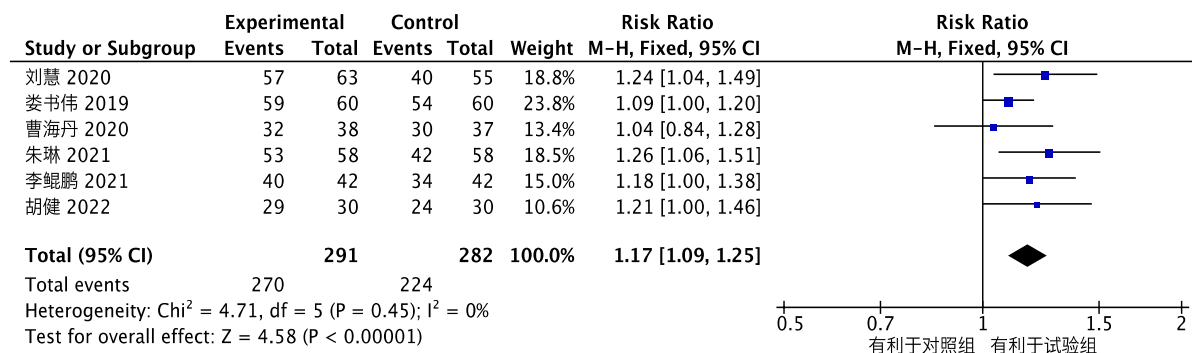
Hp 的根除率。共纳入 6 项研究[21] [22] [25] [26] [27] [29], 纳入研究间异质性低( $P = 0.23$ ,  $I^2 = 28\%$ ), 采用固定效应模型分析。结果显示替普瑞酮四联疗法的 Hp 根除率高于铋剂四联疗法( $RR = 1.17$ , 95% CI

1.09~1.25,  $P < 0.00001$ ; 图 3)。



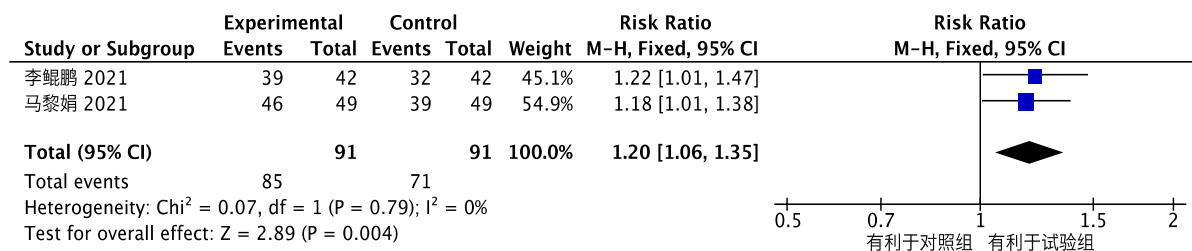
**Figure 3.** Meta-analysis of Hp eradication rate between teprenone quadruple regimen and bismuth quadruple regimen  
**图 3.** 替普瑞酮四联方案与铋剂四联方案的 Hp 根除率的 meta 分析图

临床总有效率。共纳入 6 篇研究[21] [24] [25] [26] [27] [28]。各项研究间异质性低( $P = 0.45$ ,  $I^2 = 0\%$ ), 采用固定效应模型分析。结果显示替普瑞酮四联方案的临床总体疗效明显优于铋剂四联( $RR = 1.17$ , 95% CI 1.09~1.25,  $P < 0.00001$ ; 图 4)。



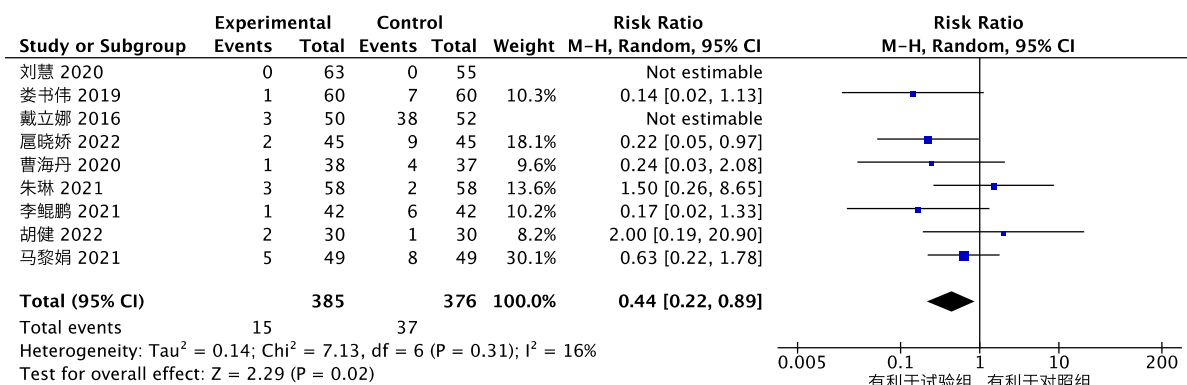
**Figure 4.** Meta-analysis of clinical effective rate between teprenone quadruple regimen and bismuth quadruple regimen  
**图 4.** 替普瑞酮四联方案与铋剂四联方案的总有效率的 meta 分析图

溃疡愈合。共纳入 2 篇研究[26] [29], 各研究间异质性低( $P = 0.79$ ,  $I^2 = 0\%$ ), 采用固定效应模型分析。结果显示与铋剂四联方案相比, 替普瑞酮四联方案对于促进溃疡愈合的作用更加强大大( $RR = 1.20$ , 95% CI 1.06~1.35,  $P = 0.004$ ; 图 5)。



**Figure 5.** Meta-analysis of ulcer healing rate between teprenone quadruple regimen and bismuth quadruple regimen  
**图 5.** 替普瑞酮四联方案与铋剂四联方案的溃疡愈合率的 meta 分析图

不良反应。共纳入 9 篇研究[21]-[29]。各项研究间异质性高( $P = 0.04$ ,  $I^2 = 52\%$ ), 分析其异质性来源, 发现剔除戴立娜[22]等的研究后, 剩余研究的异质性明显下降( $I^2 = 16\%$ ), 说明该研究很可能是异质性来源, 分析研究后发现, 各研究定义不良反应的标准存在差异, 该研究不仅统计了服用药物后发生的消化道不适症状, 也将服用铋剂后大便发黑的情况归于不良反应范畴, 这可能是导致其异质性较大的原因, 为充分考虑各研究间的异质性, 采用随机效应模型分析。结果显示替普瑞酮四联方案较铋剂四联的不良反应发生率明显降低( $RR = 0.32$ , 95% CI 0.14~0.73,  $P = 0.007$ ; 图 6)。

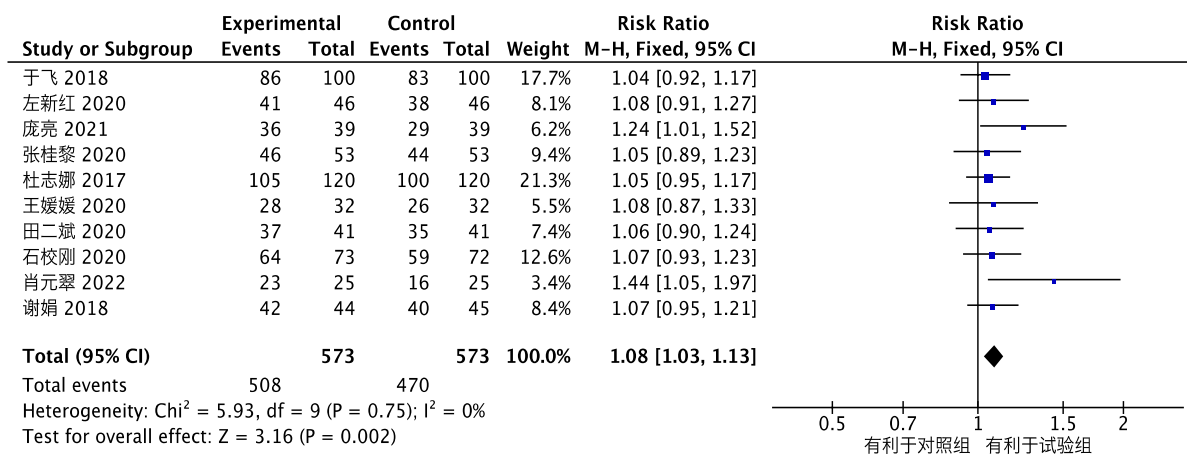


**Figure 6.** Meta-analysis of occurrence of adverse reactions between teprenone quadruple regimen and bismuth quadruple regimen

**图 6.** 替普瑞酮四联方案与铋剂四联方案的不良反应发生率的 meta 分析图

### 3.3.2. 替普瑞酮 + 四联与铋剂四联

Hp 的根除率。共纳入 10 项研究[10] [12]-[20], 纳入研究间异质性低( $P = 0.75$ ,  $I^2 = 0\%$ ), 采用固定效应模型分析。结果显示替普瑞酮 + 四联方案的 Hp 根除率高于铋剂四联疗法( $RR = 1.08$ , 95% CI 1.03~1.13,  $P = 0.002$ ; 图 7)。

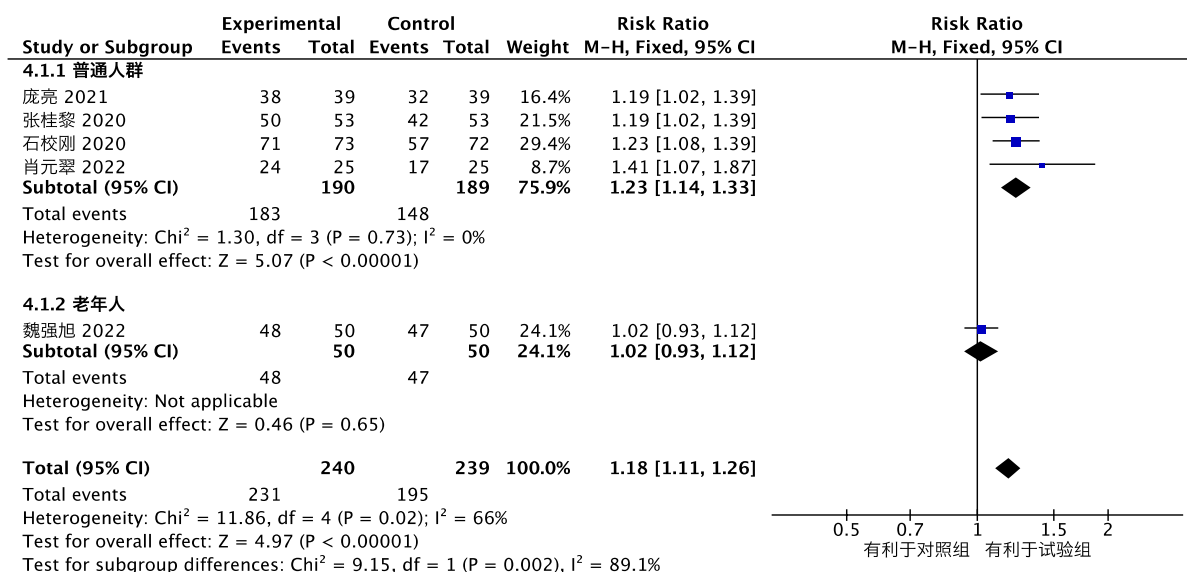


**Figure 7.** Meta-analysis of Hp eradication rate between teprenone plus bismuth quadruple regimen and bismuth quadruple regimen

**图 7.** 替普瑞酮 + 四联方案与铋剂四联方案的 Hp 根除率的 meta 分析图

临床总有效率。共纳入 5 篇研究[11] [13] [14] [18] [19]。根据年龄将相关数据分组后进行亚组分析,

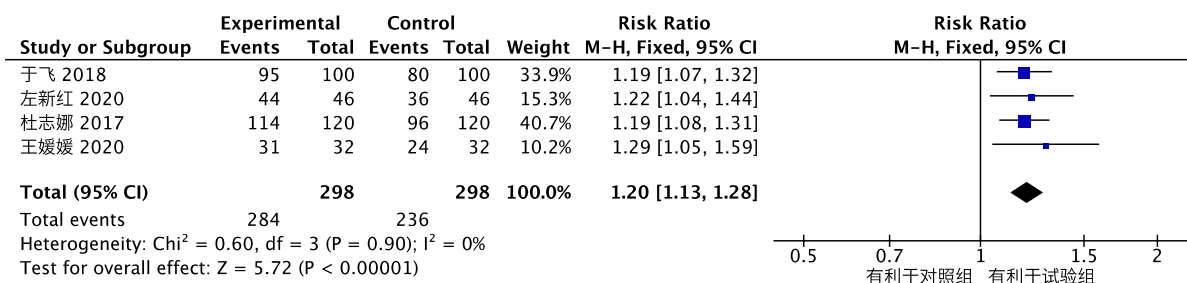
采用固定效应模型分析数据。结果显示相比于单纯应用铋剂四联方案, 加用替普瑞酮可显著提升临床总体疗效( $RR = 1.17$ , 95% CI 1.05~1.31,  $P = 0.0005$ ; 图 8)。



**Figure 8.** Meta-analysis of clinical effective rate between teprenone plus bismuth quadruple regimen and bismuth quadruple regimen

**图 8.** 替普瑞酮 + 四联方案与铋剂四联方案的总有效率的 meta 分析图

症状改善。共纳入 4 篇研究[10] [12] [15] [16]。各研究间异质性低( $P = 0.90$ ,  $I^2 = 0\%$ ), 采用固定效应模型分析。结果显示替普瑞酮+四联组对于改善消化道症状的作用明显优于铋剂四联组( $RR = 1.20$ , 95% CI 1.13~1.28,  $P < 0.00001$ ; 图 9)。



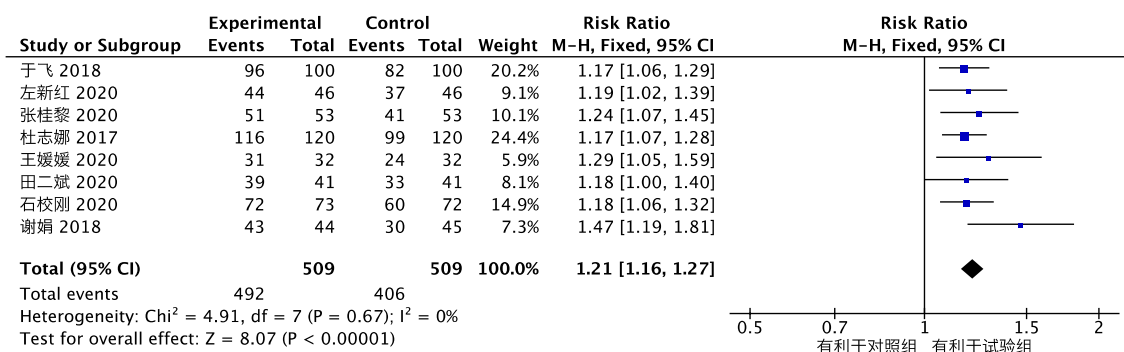
**Figure 9.** Meta-analysis of symptom improvement between teprenone plus bismuth quadruple regimen and bismuth quadruple regimen

**图 9.** 替普瑞酮 + 四联方案与铋剂四联方案的症状改善情况的 meta 分析图

溃疡愈合。共纳入 8 篇研究[10] [12] [14] [15] [16] [17] [18] [20], 各研究间异质性低( $P = 0.67$ ,  $I^2 = 0\%$ ), 采用固定效应模型分析。结果显示替普瑞酮 + 四联方案对于促进胃黏膜修复和溃疡愈合的作用明显优于铋剂四联组( $RR = 1.21$ , 95% CI 1.16~1.27,  $P < 0.0001$ ; 图 10)。

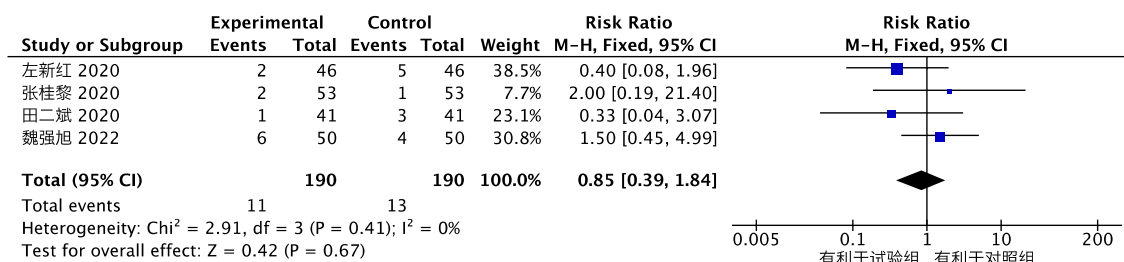
不良反应。共纳入 4 篇研究[10] [11] [14] [17]。各项研究间异质性低( $P = 0.41$ ,  $I^2 = 0\%$ ), 采用固定效应模型分析。结果显示替普瑞酮 + 四联与铋剂四联疗法的不良反应发生率相当( $RR = 0.85$ , 95% CI 0.39~1.84,  $P = 0.67$ ; 图 11)。





**Figure 10.** Meta-analysis of ulcerhealing rate between teprenone plus bismuth quadruple regimen and bismuth quadruple regimen

**图 10.** 替普瑞酮 + 四联方案与铋剂四联方案的溃疡愈合率的 meta 分析图

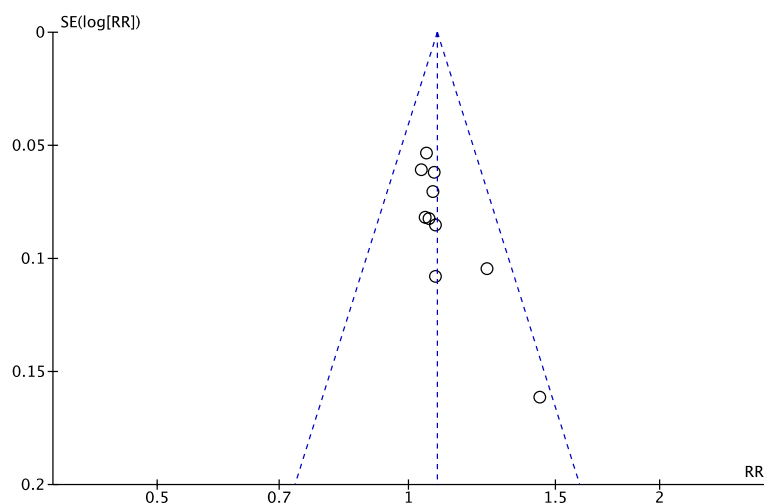


**Figure 11.** Meta-analysis of occurrence of adverse reactions between teprenone plus bismuth quadruple regimen and bismuth quadruple regimen

**图 11.** 替普瑞酮 + 四联方案与铋剂四联方案的不良反应发生率的 meta 分析图

### 3.4. 敏感性分析和发表偏倚

对于纳入研究大于等于 3 篇的结局指标, 采用逐一剔除单个研究合并剩下研究的方法重新进行 Meta 分析, 结果均无明显改变, 表明本研究结果较为稳健可靠。纳入研究  $\geq 10$  项的结局指标采用漏斗图进行发表偏倚检验, 漏斗图(图 12)两侧分布基本对称。



**Figure 12.** Funnel plots for bias analysis

**图 12.** 偏倚分析的漏斗图

## 4. 讨论

CG 和 PU 是临床最常见的 Hp 相关性胃病, 我国基于胃镜诊断的 CG 的患病率超过 90% [1]。Hp 是引起急慢性 and 进行性胃黏膜损伤最主要的病原体, 根除 Hp 可使 PU 完全愈合, 并能降低复发率和并发症的发生[30]; 能显著改善胃黏膜炎症, 延缓或阻止胃黏膜萎缩和肠上皮化生的进程[31] [32], 降低胃癌的发生风险。

替普瑞酮是一种安全有效的胃黏膜保护剂, 具有强效的抗溃疡和组织修复能力, 研究表明, 替普瑞酮对胃黏膜的保护作用伴随着胃窦黏膜中热休克蛋白 70 表达的增强, 因此替普瑞酮可能通过上调热休克蛋白表达来保护胃黏膜免受损伤[33]; 替普瑞酮还可促进前列腺素合成过程、改善胃黏膜血液供应[34], 为上皮细胞修复和再生创造条件, 增强胃黏膜的防御和修复功能[35]; 还可通过抑制溃疡胃组织中的中性粒细胞浸润和脂质过氧化促进胃溃疡的愈合[36]; 另外, 替普瑞酮还可强化胃黏膜对氧自由基的清除能力, 发挥强效的抗氧化和抗炎作用, 有助于增强 Hp 根除效果[37]。一项纳入 205 例患者的 RCT 结果表明, 替普瑞酮对胃黏膜的保护作用优于常规铋剂[38]。然而, 检索国内外数据库尚未见替普瑞酮应用于 HpAG 或 PU 的 Meta 分析。

本研究通过全面检索替普瑞酮与铋剂四联方案治疗 HpAG 或 PU 的随机对照试验, 对其有效性和安全性进行 Meta 分析, 结果发现铋剂四联联合替普瑞酮可提升 Hp 根除率和临床总有效率, 改善消化道症状和促进溃疡愈合, 且不会增加不良反应发生率。本研究还发现与铋剂四联方案相比, 替普瑞酮四联方案不仅能提高 Hp 根除率和临床总有效率, 促进溃疡愈合, 还能有效降低患者的不良反应。这提示我们, 对于不能获得铋剂或铋剂不耐受、铋剂过敏者, 选用替普瑞酮四联方案不失为另一种选择。

本 Meta 分析具有一定的局限性, 主要有: ① 纳入文献均为单中心研究, 需要大样本、多中心合作的随机对照试验加以验证; ② 纳入的研究多未具体阐述盲法和分配隐藏, 可能对结果的真实性有所影响, 结果有待更高质量 RCT 加以验证; ③ 部分结局指标的异质性较高, 且经敏感性分析后无法明确异质性来源, 可能与各研究间基础疾病和具体干预措施不同有关。

综上, 现有的研究证明, 与铋剂四联方案相比, 联合替普瑞酮或是以替普瑞酮代替铋剂, 对于 Hp 根除率、临床总有效率和促进溃疡愈合均有更佳效果, 且替普瑞酮四联方案组的不良反应更低。然而当前替普瑞酮在根除 Hp 中的作用机制尚未完全阐明, 本研究受纳入文献质量的影响, 未来仍需大量、多中心、大样本、高质量 RCT 来进一步验证。

## 参考文献

- [1] 中华医学会消化病学分会. 中国慢性胃炎共识意见(2017年, 上海) [J]. 中华消化杂志, 2017, 37(11): 721-738.
- [2] 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组. 第六次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告(非根除治疗部分) [J]. 中华消化杂志, 2022, 42(5): 289-303.
- [3] Dore, M.P., Lu, H. and Graham, D.Y. (2016) Role of Bismuth in Improving *Helicobacter pylori* Eradication with Triple Therapy. *Gut*, **65**, 870-878. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-311019>
- [4] 朱珍妮, 胡赤军, 鲁明, 等. 益生菌联合标准治疗方案根除儿童幽门螺旋杆菌的疗效分析[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2019, 34(19): 1454-1457.
- [5] 洪焰, 赵化成, 姚飞, 等. 含铋四联疗法与益生菌补充治疗幽门螺旋杆菌感染的效果及对老年患者 TNF- $\alpha$ 、hs-CRP、IL-6 的影响[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(20): 4977-4979.
- [6] 楚振荣. 中医药治疗幽门螺旋杆菌感染相关疾病的研究进展[J]. 中国临床研究, 2019, 32(12): 1731-1734.
- [7] 邱春艳. 近十年中药复方治疗幽门螺旋杆菌感染用药规律研究[J]. 中医临床研究, 2020, 12(29): 17-19.
- [8] Gong, Y., Huang, X., Chen, M., et al. (2019) Teprenone Improves Gastric Mucosal Injury and Dyspeptic Symptoms in Long-Term Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Users. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **34**, 1344-1350. <https://doi.org/10.1111/jgh.14614>

- [9] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则: 试行[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002.
- [10] 左新红. 替普瑞酮联合泮托拉唑四联疗法治疗 Hp 阳性胃溃疡患者的临床疗效[J]. 实用中西医结合临床, 2020, 20(9): 124-126.
- [11] 魏强旭, 高明谦, 熊劲松. 替普瑞酮辅助治疗老年幽门螺杆菌阳性胃溃疡疗效分析[J]. 中华老年病研究电子杂志, 2022, 9(2): 44-47.
- [12] 于飞. 泮托拉唑四联疗法、胃黏膜保护剂联用对幽门螺杆菌阳性胃溃疡患者愈合质量的影响观察[J]. 心理医生, 2018, 24(9): 74-75.
- [13] 庞亮. 替普瑞酮治疗萎缩性胃炎伴幽门螺杆菌感染效果及对患者胃黏膜的影响分析[J]. 婚育与健康, 2021, 28(23): 191-192.
- [14] 张桂黎. 替普瑞酮联合泮托拉唑四联疗法治疗 HP 阳性胃溃疡患者的疗效[J]. 黑龙江医药科学, 2020, 43(5): 107-108.
- [15] 杜志娜, 尉迟敏, 曲韬. 泮托拉唑四联疗法加用胃黏膜保护剂对幽门螺杆菌阳性胃溃疡患者愈合质量的影响[J]. 实用医院临床杂志, 2017, 14(3): 112-114.
- [16] 王媛媛. 替普瑞酮联合泮托拉唑四联疗法治疗 HP 阳性胃溃疡的疗效[J]. 实用中西医结合临床, 2020, 20(2): 10-11.
- [17] 田二斌. 替普瑞酮联合泮托拉唑四联疗法治疗 HP 阳性胃溃疡患者的疗效分析[J]. 首都食品与医药, 2020, 27(7): 59.
- [18] 石校刚. 替普瑞酮联合泮托拉唑四联疗法治疗 Hp 阳性胃溃疡的效果[J]. 河南医学研究, 2020, 29(4): 674-675.
- [19] 肖元翠. 慢性萎缩性胃炎患者的消化内科治疗效果分析[J]. 药店周刊, 2022, 31(5): 84-86.
- [20] 谢娟, 李娜. 替普瑞酮及麦滋林-S 对幽门螺杆菌阳性胃溃疡患者 S2 期获得率和血清因子影响[J]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2018, 12(6): 607-612.
- [21] 刘慧, 郁磊, 张诒凤, 等. 替普瑞酮改良四联疗法治疗幽门螺旋杆菌阳性胃溃疡患者效果及对胃黏膜形态、TGF- $\beta$ 、Smad 3、胃肠激素影响[J]. 临床误诊误治, 2020, 33(5): 38-43.
- [22] 戴立娜, 崔梅花, 傅怡, 等. 含 PPI 标准三联疗法联合替普瑞酮根除幽门螺杆菌疗效研究[J]. 胃肠病学, 2016, 21(3): 156-160.
- [23] 扈晓娇. 幽门螺杆菌相关胃炎经替普瑞酮替代铋剂四联疗法治疗的疗效[J]. 中国冶金工业医学杂志, 2022, 39(2): 147-148.
- [24] 曹海丹, 黄寅, 罗晓蓉. 萎缩性胃炎发病的危险因素及其不同治疗对生活质量的影响[J]. 吉林医学, 2020, 41(10): 2365-2368.
- [25] 朱琳, 王真, 舒丹, 等. 替普瑞酮改良四联疗法治疗 Hp 阳性慢性萎缩性胃炎患者的效果[J]. 中国民康医学, 2021, 33(2): 31-33.
- [26] 李鲲鹏. 替普瑞酮改良四联疗法治疗幽门螺杆菌阳性胃溃疡的临床疗效及其对胃黏膜形态的影响[J]. 临床合理用药杂志, 2021, 14(12): 82-84.
- [27] 娄书伟, 仝亚旭. 替普瑞酮对萎缩性胃炎伴幽门螺杆菌感染患者的疗效及对胃黏膜的影响[J]. 广东医学, 2019, 40(3): 450-454.
- [28] 胡健. Hp 阳性胃溃疡患者采用替普瑞酮改良四联疗法治疗的临床效果[J]. 中外医学研究, 2022, 20(14): 146-149.
- [29] 马黎娟, 张娜娜, 兰云, 等. 替普瑞酮改良四联疗法治疗幽门螺杆菌感染性胃溃疡患者的疗效及对胃功能和肠道菌群的影响[J]. 武警后勤学院学报·医学版, 2021, 30(10): 94-97.
- [30] Ford, A.C., Gurusamy, K.S., Delaney, B., *et al.* (2016) Eradication Therapy for Peptic Ulcer Disease in *Helicobacter pylori*-Positive People. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 4, Cd003840. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003840.pub5>
- [31] Bae, S.E., Choi, K.D., Choe, J., *et al.* (2018) The Effect of Eradication of *Helicobacter pylori* on Gastric Cancer Prevention in Healthy Asymptomatic Populations. *Helicobacter*, 23, e12464. <https://doi.org/10.1111/hel.12464>
- [32] Rokkas, T., Pistiolas, D., Sechopoulos, P., *et al.* (2007) The Long-Term Impact of *Helicobacter pylori* Eradication on Gastric Histology: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Helicobacter*, 12, 32-38. <https://doi.org/10.1111/j.1523-5378.2007.00563.x>
- [33] Yanaka, A., Zhang, S., Sato, D., *et al.* (2007) Geranylgeranylacetone Protects the Human Gastric Mucosa from Diclofenac-Induced Injury via Induction of Heat Shock Protein 70. *Digestion*, 75, 148-155. <https://doi.org/10.1159/000106756>

- [34] Kurihara, T., Kitamura, Y., Adachi, Y., *et al.* (1996) Increase in Hepatic Tissue Blood Flow by Teprenone. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **11**, 978-984. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.1996.tb01857.x>
- [35] 刘浪, 刘丹, 袁伟建, 等. 替普瑞酮对胃上皮细胞增殖、迁移及凋亡的影响[J]. 重庆医学, 2015, 44(16): 2177-2179+2182.
- [36] Kobayashi, T., Ohta, Y., Yoshino, J., *et al.* (2001) Teprenone Promotes the Healing of Acetic Acid-Induced Chronic Gastric Ulcers in Rats by Inhibiting Neutrophil Infiltration and Lipid Peroxidation in Ulcerated Gastric Tissues. *Pharmacological Research*, **43**, 23-30. <https://doi.org/10.1006/phrs.2000.0748>
- [37] 张保, 刘珊珊, 吴小微. 替普瑞酮联合改良四联疗法治疗 Hp 阳性胃溃疡的效果及对胃黏膜的影响研究[J]. 中外医学研究, 2022, 20(25): 29-32.
- [38] 夏菁, 曹悦鞍, 彭朝胜. 替普瑞酮与传统铋剂治疗萎缩性胃炎疗效的对比观察[J]. 海军总医院学报, 2011, 24(3): 139-141.