

聚普瑞锌颗粒联合三联疗法根除幽门螺杆菌疗效的Meta分析

邹珂^{1,2*}, 褚传莲^{1,2#}

¹山东大学附属济南市中心医院消化科, 山东 济南

²山东大学齐鲁医学院, 山东 济南

收稿日期: 2022年2月14日; 录用日期: 2022年3月8日; 发布日期: 2022年3月17日

摘要

目的: 系统评价聚普瑞锌颗粒联合三联方案根除幽门螺杆菌(*H. pylori*, Hp)的疗效与安全性。方法: 计算机检索CNKI、Wanfang、VIP、CBM、ChiCTR数据库、PubMed、theCochranelibrary, 搜集国内外公开发表的关于聚普瑞锌颗粒根除Hp的随机对照试验(RCT), 检索时间均从建库至2021年11月。采用RevMan 5.4软件进行Meta分析。结果: 共纳入7个RCT, 包含990例Hp阳性的患者。Meta分析结果显示: ① 聚普瑞锌颗粒联合三联方案在Hp的根除率(RR = 1.24, 95% CI 1.15~1.34, P < 0.00001)、临床有效率(RR = 1.19, 95% CI 1.08~1.31, P = 0.0004)均优于单纯三联方案; 聚普瑞锌颗粒联合三联方案的不良反应发生率(RR = 0.82, 95% CI 0.52~1.29, P = 0.4)并不高于单纯三联方案。② 与铋剂四联方案相比, 聚普瑞锌颗粒联合三联方案在Hp根除率(RR = 1.08, 95% CI 0.99~1.18, P = 0.1)、临床有效率(RR = 1.09, 95% CI 0.99~1.19, P = 0.07)、不良反应发生率(RR = 0.73, 95% CI 0.31~1.71, P = 0.47)方面, 差异无统计学意义。结论: 聚普瑞锌颗粒联合三联方案能够提高Hp的根除率、临床有效率, 并且不良反应的发生率更低; 与铋剂四联方案相比, 聚普瑞锌颗粒联合三联方案在Hp根除率、临床有效率方面效果相当, 不良反应发生率方面并不高于剂四联方案。

关键词

聚普瑞锌, 幽门螺杆菌, 三联疗法, Meta分析

Polaprezinc Combined with Triple Regimen in Eradication of *Helicobacter pylori*: A Meta-Analysis

Ke Zou^{1,2*}, Chuanlian Chu^{1,2#}

¹Department of Gastroenterology, Jinan Central Hospital Affiliated to Shandong University, Jinan Shandong

*第一作者。

#通讯作者。

²Cheeloo College of Medicine, Shandong University, Jinan Shandong

Received: Feb. 14th, 2022; accepted: Mar. 8th, 2022; published: Mar. 17th, 2022

Abstract

Objective: To systematically evaluate the efficacy and safety of Polaprezinc combined with triple therapy (TR) in eradication of Hp. **Methods:** We electronically searched PubMed, theCochranelibrary, CNKI, Wanfang, VIP database, CBM, ChiCTR database from inception to November 2021, to collect randomized controlled trials (RCT) of Polaprezinc in combination with TR for eradication of Hp. Revman 5.3 software was utilized to perform the Meta-analysis. **Results:** A total of 7 RCT containing 990 patients (479 cases in the experimental group and 511 cases in the control group) were included. The results of meta-analysis showed that: 1) Compared with the TR, the eradication rate (RR = 1.24, 95% CI 1.15~1.34, P < 0.00001) and clinical effective rate (RR = 1.19, 95% CI 1.08~1.31, P = 0.0004) of Hp were superior to those of the TR alone, with statistically significant differences; there were no significant differences between both group in incidence of adverse reactions (RR = 0.82, 95% CI 0.52~1.29, P = 0.4). 2) There were no significant differences in Hp eradication rate (RR = 1.08, 95% CI 0.99~1.18, P = 0.1), clinical effective rate (RR = 1.09, 95% CI 0.99~1.19, P = 0.07), and incidence of adverse reactions (RR = 0.73, 95% CI 0.31~1.71, P = 0.47) between Polaprezinc combined with TR and bismuth-based quadruple therapy. **Conclusion:** The existing clinical evidence shows that compared with the TR, the combination of Polaprezinc and TR improves the Hp eradication rate, the clinical effective rate and reduces the occurrence of adverse reactions. However, Polaprezinc combined with TR is not superior to bismuth-based quadruple therapy in the Hp eradication rate, the clinical effective rate and the occurrence of adverse reactions.

Keywords

Polaprezinc, *Helicobacter pylori*, Triple Therapy, Meta Analysis

Copyright © 2022 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. 前言

幽门螺杆菌(*H. pylori*, Hp)是一种革兰阴性杆菌,附着在胃黏膜上皮中, Hp 长期存在,可能会引发胃癌。据报告,全世界约有 50%的人口感染过 Hp [1]。Hp 的感染与慢性胃炎(Chronic gastritis, CG)、消化性溃疡(Peptic ulcer, PU)、胃腺癌、粘膜相关淋巴组织(Mucosa-associated lymphoid tissue, MALT)淋巴瘤等许多疾病都有密切的联系。由于抗生素的过度使用及耐药率增加密不可分,曾经的一线治疗方案——标准三联疗法(Triple therapy, TR)对 Hp 的根除效果已经远不如从前。目前我国 Hp 根除的首选方案是铋剂四联疗法,但铋剂的使用具有局限性,因为铋离子具有肾毒性和神经毒性[2],使此方案的使用受到了一定的限制。近年来国内外越来越多的研究证实,聚普瑞锌作为一种新型的胃黏膜保护剂,不仅能够抗炎、抗氧化[3],还能抑制 Hp 的菌脲酶活性及增殖[4],在根除 Hp 中具有重要的作用。但国内外均缺乏相关的循证医学证据。因此,本研究旨在运用 Meta 分析的方法对聚普瑞锌颗粒联合 TR 方案根除 Hp 的疗效和安全性进行综合评价,以期从循证医学角度为临床治疗提供帮助。

2. 资料与方法

2.1. 纳入与排除标准

2.1.1. 研究类型

RCT。

2.1.2. 研究对象

经¹³C/¹⁴C尿素呼气试验、快速尿素酶试验、组织学检查和Hp培养中一项或多项阳性的初诊患者。且患者之前未进行Hp根除治疗,近1月内未服用相关治疗药物。

2.1.3. 干预措施实验组

聚普瑞锌颗粒联合TR方案。对照组:与实验组用法相同的TR或铋剂四联方案。TR指PPIs联合2种抗生素[2]。

2.1.4. 结局指标 Hp 根除判断标准

停药4~8周后重复¹³C或¹⁴C尿素呼吸试验,Hp阴性为Hp根除成功,阳性为失败。根除率基于遵循治疗方案(PP)分析。临床有效性判定标准:根据胃黏膜的变化评估[5];不良反应发生率。

2.1.5. 排除标准

- 1) 会议摘要、Meta分析、综述等非RCT或CCT的文献。
- 2) 近1个月内质子泵抑制剂用药史;合并其他消化系统疾病或既往消化系统、腹部手术史;心、肺、肝、肾等重要器官功能障碍;恶性肿瘤;酒精、药物依赖史。

2.2. 文献检索策略

以“聚普瑞锌、polaprezinc、zinc L-carnosine、幽门螺杆菌、幽门螺杆菌感染、Helicobacter pylori、Helicobacter nemestrinae、Campylobacter pylori”为检索词,计算机检索CNKI、Wanfang、VIP数据库、CBM、ChiCTR数据库、PubMed、theCochranelibrary,搜集聚普瑞锌根除Hp的RCT,检索时间均从建库至2021年11月。以PubMed为例,(((“Helicobacter pylori” [Mesh]) OR (((Helicobacter nemestrinae) OR (Campylobacter pylori)) OR (Campylobacter pylori subsp. pylori)) OR (Campylobacter pyloridis))) AND (((“polaprezinc” [Supplementary Concept]) OR (((((((zinc L-carnosine) OR (AHZ-zinc)) OR (zinc N-(3-aminopropionyl)histidine)) OR (zinc L-carnosine complex)) OR (zinc carnosine)) OR (beta-alanyl-L-histidinato zinc)) OR (Z 103)) OR (Z-103))))。

2.3. 文献筛选、资料提取及偏倚风险评价

由2名研究者提取表格,独自筛选文献、提取资料。提取的资料包括:纳入研究、样本量、基础疾病、实验组和对照组治疗方案、疗程、所关注的结局指标和风险偏倚评价的关键要素等。风险偏倚采用Cochrane系统评价员手册推荐的RCT偏倚风险评估工具进行评价。有争议时通过讨论解决或征求第三方研究者的意见。

2.4. 统计学分析

采用RevMan 5.4软件进行Meta分析。检验水准设为 $\alpha = 0.05$ 。本研究二分类变量以相对危险度(risk ratio, RR)为效应分析统计量,95% CI为疗效统计量。采用 χ^2 检验进行异质性检验,检验水准为 $\alpha = 0.1$,运用 I^2 定量评估异质性。若各研究间存在统计学异质性($I^2 > 50\%$, $P < 0.1$),在排除明显的临床异质性后,

采用随机效应(REM)进行合并分析, 同时进一步分析异质性的来源。运用敏感性分析进一步验证结果的稳定性。若纳入 Meta 分析的研究数 ≥ 10 个, 采用漏斗图检测发表偏倚。

3. 结果

3.1. 文献检索及筛选结果

共检索到 38 篇文献, 其中英文文献 21 篇(PubMed 17 篇, Cochranelibrary 4 篇), 中文文献 17 篇(CNKI 4 篇, Wanfang 5 篇, VIP 3 篇, CBM 3 篇, ChiCTR 2 篇)。经筛选后, 最终纳入 7 个 RCT [4] [6]-[11]。详细筛选流程见图 1。

3.2. 纳入研究的基本特征

纳入全世界 1999~2021 年间发表的 7 个 RCT, 共 990 例患者, 其中实验组为 479 例, 对照组为 511 例。样本量最大为 207 例, 最小为 66 例。7 个研究均报告基线, 如年龄、性别、随访时间等, 均无统计学意义, 具有可比性。研究对象均为 18~80 岁的成年人。对照组中有 5 个研究采用 TR 根除方案, 2 个研究[10] [11]采用铋剂四联根除方案。治疗疗程为 7~30 天。基本特征详见表 1。

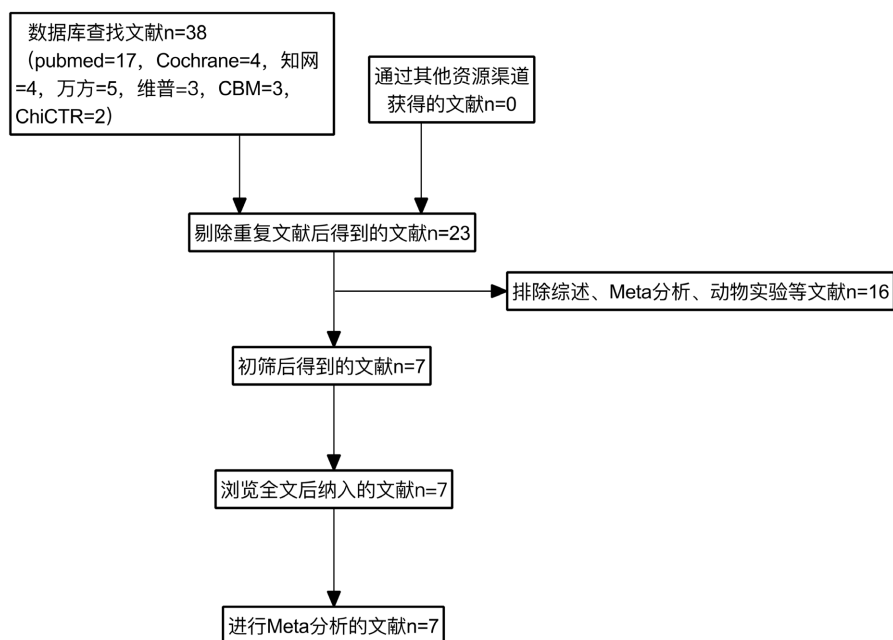


Figure 1. Literature screening flow chart

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

纳入研究	例数 (T/C)	基础病	实验组	对照组	疗程/d	结局 指标
H.KASHIMURA 1999 [4]	35/31	PU	聚普瑞锌 150 mgbid + 兰索拉唑 30 mg + 阿莫西林 500 mg + 克拉霉素 400 mg	兰索拉唑 30 mg + 阿莫西林 500 mg + 克拉霉素 400 mg	7	①③
Hajime Isomot 2005 [6]	53/53	PU	聚普瑞锌 150 mgbid + 雷贝拉唑 10 mg + 阿莫西林 750 mg + 克拉霉素 200 mg	雷贝拉唑 10 mg + 阿莫西林 750 mg + 克拉霉素 200 mg	7	①②③

Continued

Tanbei 2017 [7]	106/101	CG	聚普瑞锌 75 mgbid + 奥美拉唑 20 mg + 阿莫西林 1 g + 克拉霉素 0.5 g	奥美拉唑 20 mg + 阿莫西林 1 g + 克拉霉素 0.5 g	14	①③
何春生 2018 [8]	106/96	CG	聚普瑞锌 75 mgbid + 奥美拉唑 20 mg + 阿莫西林 1 g + 克拉霉素 0.5 g	奥美拉唑 20 mg + 阿莫西林 1 g + 克拉霉素 0.5 g	14	①②③
危柳柳 2020 [9]	43/43	PU	聚普瑞锌 75 mgbid + 埃索美拉唑 20 mg ++ 阿莫西林 1 g + 呋喃唑酮 0.1 g	埃索美拉唑 20 mg ++ 阿莫西林 1 g + 呋喃唑酮 0.1 g	14	①②③
李华伟 2021 [10]	84/83	/	聚普瑞锌 75 mgbid + 埃索美拉唑 20 mg ++ 阿莫西林 1 g + 呋喃唑酮 0.1 g	埃索美拉唑 20 mg ++ 阿莫西林 1 g + 呋喃唑酮 0.1 g + 胶体果胶铋 150 mg	30	①②③
陈恳 2021 [11]	52/52/52	CG + PU	聚普瑞锌 75 mgbid + 雷贝拉唑 20 mg + 阿莫西林 1 g + 克拉霉素 0.5 g	雷贝拉唑 20 mg + 阿莫西林 1 g + 克拉霉素 0.5 g + 枸橼酸铋钾 0.6 g	14	①②③

注: T: 实验组; C: 对照组; 结局指标: ① Hp 的根除率; ② 临床有效率; ③ 不良反应发生率。

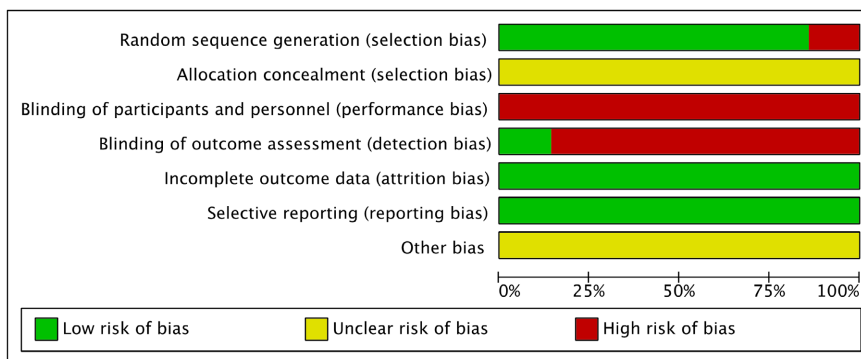
3.3. 风险偏倚评价

对纳入文献的质量方法学评估。纳入的 7 篇文献均提到了“随机”，仅有 1 篇[4]未明确提及随机方法，属高风险偏倚，其余均描述了具体的随机方法，如随机数字法、抽签法，属低风险偏倚。所有研究均未提及“分配隐藏”、“实施性偏倚”，属高风险偏倚。仅有 1 篇[4]提及“检出偏倚”，其余 6 篇为高风险偏倚。有 2 篇[6] [7]文献提及病例退出，但均说明了对退出病例的具体处理方法，且对总的结果影响不大，其余文献结局资料完整，均无选择性报告结局，因此均为低风险偏倚。7 篇文献均不清楚是否存在其他偏倚，属高风险偏倚。具体见图 2。

3.4. Meta 分析结果

3.4.1. 聚普瑞锌颗粒 + TR 与 TR

Hp 的根除率本次研究纳入的 6 篇[4] [6] [7] [8] [9] [11]文献经过一致性检验， $I^2 = 13\% < 50\%$ ，且 Q 检验的 $P = 0.33 > 0.1$ ，提示本次研究选择的文献之间的异质性不具有统计学意义，可以选择 FEM 进行 Meta 分析。6 个研究汇总的 RR 值为 1.24, 95% CI 为 1.15~1.34, 且具有统计学意义, $Z = 5.73, P < 0.00001$ ，提示聚普瑞锌颗粒 + TR 方案根除 Hp 效果是优于 TR 方案的，具体情况见图 3。



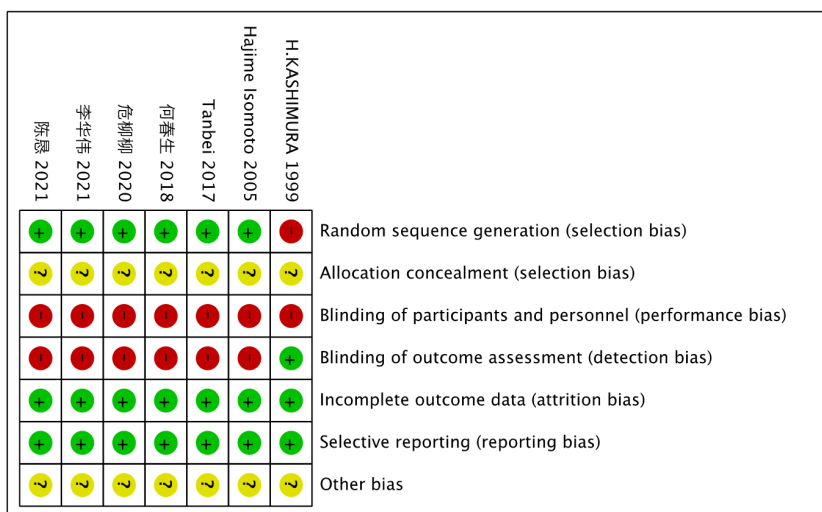


Figure 2. Bias risk assessment chart
图 2. 偏倚风险评估图

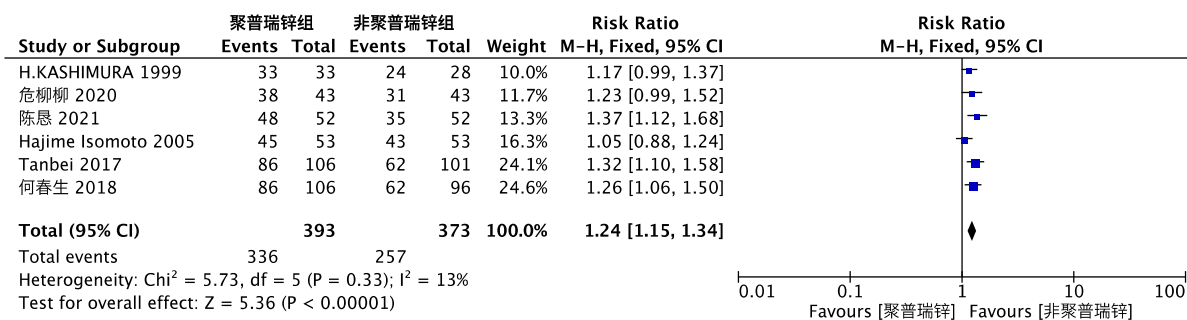


Figure 3. Meta-analysis of Hp eradication rate between TR and combination of Polaprezinc and TR
图 3. 聚普瑞锌颗粒 + TR 与 TR Hp 的根除率的 Meta 分析

临床有效率纳入的 4 篇[6] [8] [9] [11]文献经过异质性检验, Q 检验的 P = 0.05 < 0.1, 且 I² = 63% > 50%, 提示本次研究选择的文献之间存在异质性, 且具有统计学意义。对 4 篇文献逐一进行敏感性分析, 发现其中 1 篇[11]对异质性的影响较大, 去掉该研究后, 再次进行异质性分析, 余下 3 篇文献不存在异质性(Q 检验 P = 0.37 > 0.1, 且 I² = 1% < 50%), 排除 1 篇后采用 FEM 进行 Meta 分析。3 个研究汇总的 RR 值为 1.19, 95% CI 为 1.08~1.31, 且具有统计学意义, Z = 3.52, P = 0.0004 < 0.1, 提示聚普瑞锌颗粒 + TR 方案的临床有效率优于 TR 方案, 具体情况见图 4。

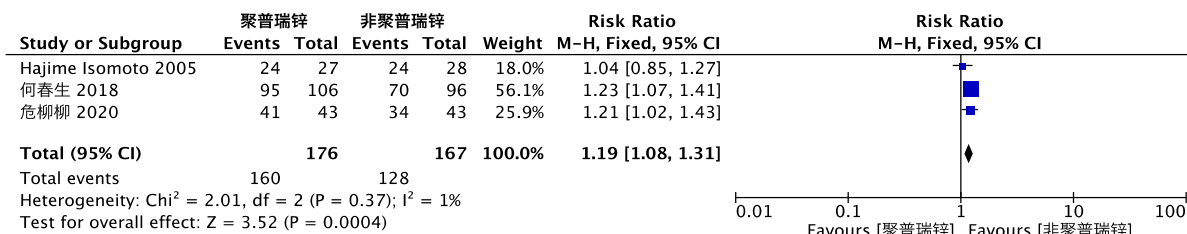


Figure 4. Meta-analysis of clinical effective rate between TR and combination of Polaprezinc and TR
图 4. 聚普瑞锌颗粒 + TR 与 TR 临床有效率的 Meta 分析

不良反应发生率本次研究纳入的 6 篇[4] [6] [7] [8] [9] [11]文献经过一致性检验, $I^2 = 0 < 50\%$, 且 Q 检验的 $P = 0.93 > 0.1$, 提示本次研究选择的文献之间的异质性不具有统计学意义, 可以选择 FEM 进行 Meta 分析。6 个研究汇总的 RR 值为 0.82, 95% CI 为 0.52~1.29, $Z = 0.85$, $P = 0.4 > 0.05$, 无统计学意义。提示聚普瑞锌颗粒 + TR 方案根除 Hp 与 TR 方案在安全性上差别不大, 无明显副作用。具体情况见图 5。

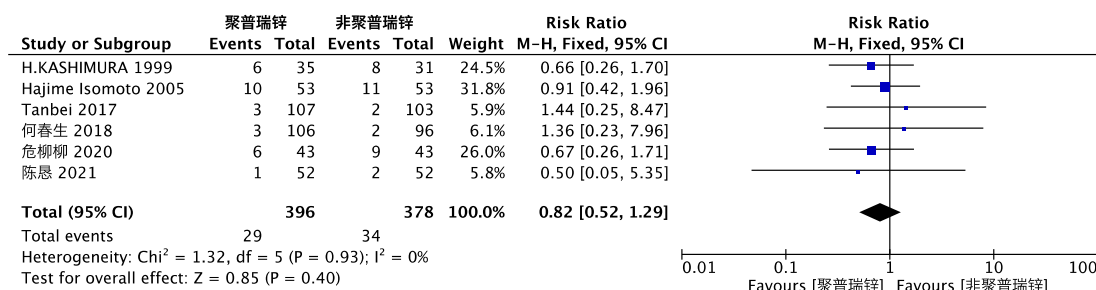


Figure 5. Meta-analysis of occurrence of adverse reactions between TR and combination of Polaprezinc and TR
图 5. 聚普瑞锌颗粒 + TR 与 TR 不良反应发生率的 Meta 分析

3.4.2. 聚普瑞锌颗粒 + TR 与铋剂四联

Hp 的根除率 本次研究纳入的 2 篇[10] [11]文献经过一致性检验, $I^2 = 0 < 50\%$, 且 Q 检验的 $P = 0.52 > 0.1$, 提示本次研究选择的文献之间的异质性不具有统计学意义, 可以选择 FEM 进行 Meta 分析。2 个研究汇总的 RR 值为 1.08, 95% CI 为 0.99~1.18, $Z = 1.65$, $P = 0.1 > 0.05$, 不具有统计学意义。提示聚普瑞锌颗粒 + TR 方案与铋剂四联方案根除 Hp 效果相当, 具体情况见图 6。

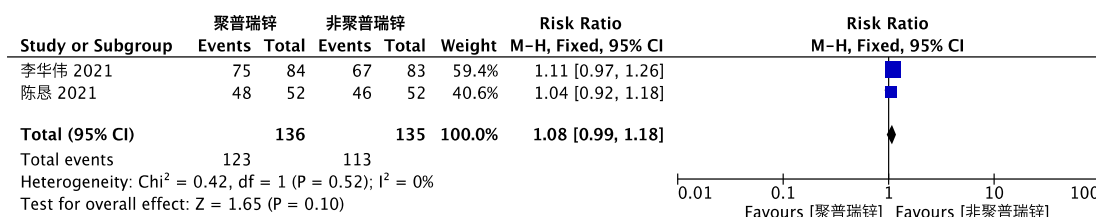


Figure 6. Meta-analysis of Hp eradication rate between bismuth-based quadruple therapy and combination of Polaprezinc and TR
图 6. 聚普瑞锌颗粒 + TR 与铋剂四联 Hp 的根除率的 Meta

临床有效率本次研究纳入的 2 篇[10] [11]文献经过一致性检验, $I^2 = 0 < 50\%$, 且 Q 检验的 $P = 0.52 > 0.1$, 提示本次研究选择的文献之间的异质性不具有统计学意义, 可以选择 FEM 进行 Meta 分析。2 个研究汇总的 RR 值为 1.09, 95% CI 为 0.99~1.19, $Z = 1.84$, $P = 0.07 > 0.05$, 不具有统计学意义。提示聚普瑞锌颗粒 + TR 方案与铋剂四联方案的临床有效率效果相当, 具体情况见图 7。

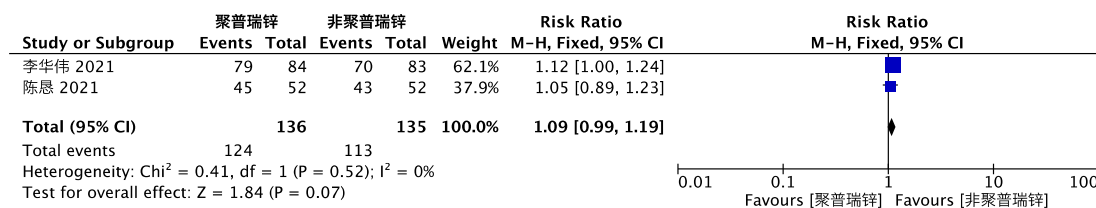


Figure 7. Meta-analysis of clinical effective rate between bismuth-based quadruple therapy and combination of Polaprezinc and TR
图 7. 聚普瑞锌颗粒 + TR 与铋剂四联临床有效率的 Meta 分析

不良反应发生率本次研究纳入的 2 篇[10][11]文献经过一致性检验, $I^2 = 0 < 50\%$, 且 Q 检验的 $P = 0.43 > 0.1$, 提示本次研究选择的文献之间的异质性不具有统计学意义, 可以选择 FEM 进行 Meta 分析。2 个研究汇总的 RR 值为 0.73, 95% CI 为 0.31~1.71, $Z = 0.73$, $P = 0.47 > 0.05$, 不具有统计学意义。提示聚普瑞锌颗粒+TR 方案与铋剂四联方案的不良反应发生率相当, 较为安全。具体情况见图 8。

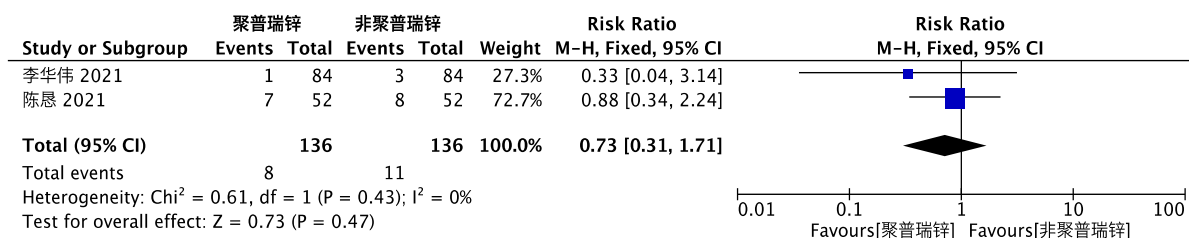


Figure 8. Meta-analysis of occurrence of adverse reactions between bismuth-based quadruple therapy and combination of Polaprezinc and TR

图 8. 聚普瑞锌颗粒 + TR 与铋剂四联不良反应发生率的 Meta 分析

3.4.3. 敏感性分析和发表偏倚

为进一步验证结果的稳定性, 针对“聚普瑞锌颗粒 + TR 与 TR”的所有结局指标, 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, 显示结果均无明显改变, 表明本研究结果较为稳健可靠。

4. 讨论

Hp 能适应胃内极端酸性环境, 利用其鞭毛的运动作用粘附在宿主胃上皮, 分泌的毒力因子可以改变宿主细胞的信号传导、免疫活性, 诱导细胞凋亡。在世界范围内, Hp 感染被认为是引起 CG、PU 及其并发症和胃癌最重要的致病因素。根除 Hp 不仅能够阻止黏膜损伤, 减轻黏膜炎症, 也能够降低患胃癌的风险, 促进人体健康。

聚普瑞锌是一种由 L-肌肽和锌组成的复合螯合剂, 现已作为胃黏膜保护剂广泛用于 PU 的治疗中。聚普瑞锌具有抗炎和抗氧化的作用[3], 不仅能直接促进创口愈合, 还能减少愈合后期纤维瘢痕的形成[12]。聚普瑞锌可以特异性粘附至溃疡部位, 通过诱导热休克蛋白(HSP)的表达来改善胃黏膜的损伤[13]。HSP 的表达对胃黏膜有保护作用[14]。另外, 聚普瑞锌还可以通过降低炎症因子的水平, 促进生长因子和抗氧化酶的产生来保护胃黏膜[15]。有研究表明, 聚普瑞锌可以抑制 Hp 的菌脲酶活性及增殖[4], 在根除 Hp 中具有重要的作用。人体摄入的聚普瑞锌, 在体内被分解为锌和 L-肌肽, L-肌肽进一步代谢为 L-组氨酸和β-氨基酸后被内源性代谢系统吸收代谢, 锌主要通过粪便和尿液排出。目前聚普瑞锌颗粒的推荐摄入量多为 150 mg/d, 属于安全剂量, 不会因锌摄入过多而导致铜缺乏症。

本研究共纳入了 1999 年~2021 年间的 7 个 RCT, 共 990 例患者。Meta 分析结果显示, 与 TR 方案相比, 聚普瑞锌颗粒联合 TR 方案在 Hp 根除率、临床有效率上效果更佳, 说明对于 Hp 相关性 CG 和 PU 的患者, 聚普瑞锌颗粒联合 TR 方案有助于提高 Hp 的根除率, 促进溃疡的愈合, 且不良反应发生率无明显增加, 这表明聚普瑞锌颗粒联合 TR 方案根除 Hp 副作用较小, 安全性好。另外, 本研究发现聚普瑞锌颗粒联合 TR 方案在 Hp 根除率、临床有效率及不良反应发生率方面与铋剂四联疗法效果相当, 这可以提示, 对于无法获得铋剂或有铋剂禁忌症(如肾功能不全)的患者, 聚普瑞锌颗粒是很好的替代药物。

本研究存在以下局限性: ① 纳入的 7 篇研究均未提及分配隐藏的实施情况, 且存在盲法不明等多种潜在偏倚, 不利于随机化方案的质量评估; ② 在“不良反应发生率”这一指标上, 仅有 2 篇纳入研究将不良反应按“严重”和“轻度”分类, 其余研究并未说明, 这可能会掩盖某些严重的药物不良反应, 影

响结果的可靠性, 未来的研究中对此结局指标应单独解释; ③ 纳入的 7 篇研究的疗程不一, 大部分研究的疗程为 14 天, 随访时间多为 Hp 根除治疗后 1 月, 而 CG、PU 的推荐治疗疗程多为 1 个月以上[16]; ④ 以铋剂四联方案作为对照组的研究只有 2 篇, 数量偏少, 且样本量均较小, 使得聚普瑞锌颗粒联合 TR 方案与铋剂四联方案比较的结果不肯定。

现有临床证据证明, 与 TR 相比, 聚普瑞锌颗粒联合 TR 方案可以提高 Hp 的根除率, 促进溃疡的愈合; 而聚普瑞锌颗粒联合 TR 方案在 Hp 的根除率、临床有效率、不良反应发生率方面并不优于铋剂四联方案。因此上述结论还需要更多高质量、多中心、大样本的 RCT 来加以验证。

参考文献

- [1] Go, M.F. (2002) Review Article: Natural History and Epidemiology of *Helicobacter pylori* Infection. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **16**, 3-15. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2002.0160s1003.x>
- [2] 刘文忠, 谢勇, 陆红, 成虹, 曾志荣, 周丽雅, 等. 第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告[J]. 中华内科杂志, 2017, 56(7): 532-545.
- [3] Ooi, T.C., Chan, K.M. and Sharif, R. (2017) Antioxidant, Anti-inflammatory, and Genomic Stability Enhancement Effects of Zinc L-Carnosine: A Potential Cancer Chemopreventive Agent? *Nutrition and Cancer*, **69**, 201-210. <https://doi.org/10.1080/01635581.2017.1265132>
- [4] Kashimura, H., Suzuki, K., Hassan, M., Ikezawa, K., Sawahata, T., Watanabe, T., et al. (1999) Polaprezinc, a Mucosal Protective Agent, in Combination with Lansoprazole, Amoxicillin and Clarithromycin Increases the Cure Rate of *Helicobacter pylori* Infection. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **13**, 483-487. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.1999.00510.x>
- [5] 王惠吉, 于中麟, 林三仁, 周丽雅, 钱家鸣, 刘晓红, 等. 依卡倍特钠治疗胃溃疡及胃炎的疗效和安全性[J]. 中国新药杂志, 2005, 14(8): 1045-1048.
- [6] Isomoto, H., Furusu, H., Ohnita, K., Wen, C.Y., Inoue, K., Kohno, S., et al. (2005) Sofalcone, a Mucoprotective Agent, Increases the Cure Rate of *Helicobacter pylori* Infection When Combined with Rabeprazole, Amoxicillin and Clarithromycin. *World Journal of Gastroenterology*, **11**, 1629-1633. <https://doi.org/10.3748/wjg.v11.i11.1629>
- [7] Tan, B., Luo, H.Q., Xu, H., Lv, N.-H., Shi, R.-H., Luo, H.-S., et al. (2017) Polaprezinc Combined with Clarithromycin-Based Triple Therapy for *Helicobacter pylori*-Associated Gastritis: A Prospective, Multicenter, Randomized Clinical Trial. *PLoS ONE*, **12**, Article ID: e0175625. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175625>
- [8] 何春生, 金峰, 石晋. 聚普瑞锌联合基于克拉霉素三联疗法治疗幽门螺杆菌相关性胃炎的效果[J]. 中外医学研究, 2018, 16(11): 15-16.
- [9] 危柳柳, 刘有顺, 林晔, 周凡, 吴小娟. 四联疗法对老年 Hp 阳性胃溃疡患者血清 SS、GAS 及炎性因子的影响[J]. 中国医学创新, 2020, 17(19): 64-67.
- [10] 李华伟. 聚普瑞锌四联疗法治疗老年幽门螺杆菌阳性胃溃疡的效果分析[J]. 淮海医药, 2021, 39(3): 286-288.
- [11] 陈昱, 田巍巍. 聚普瑞锌与枸橼酸铋钾联合三联抗幽门螺杆菌治疗幽门螺杆菌阳性胃炎的疗效分析[J]. 世界临床药物, 2021, 42(4): 285-288.
- [12] Watari, I., Oka, S., Tanaka, S., Aoyama, T., Imagawa, H., Shishido, T., et al. (2013) Effectiveness of Polaprezinc for Low-Dose Aspirin-Induced Small-Bowel Mucosal Injuries as Evaluated by Capsule Endoscopy: A Pilot Randomized Controlled Study. *BMC Gastroenterol*, **13**, Article No. 108. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-13-108>
- [13] Wada, I., Otaka, M., Jin, M., Odashima, M., Komatsu, K., Konishi, N., et al. (2006) Expression of HSP72 in the Gastric Mucosa Is Regulated by Gastric Acid in Rats-Correlation of HSP72 Expression with Mucosal Protection. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **349**, 611-618. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2006.08.088>
- [14] Mikami, K., Otaka, M., Watanabe, D., Goto, T., Endoh, A., Miura, K., et al. (2006) Zinc L-Carnosine Protects against Mucosal Injury in Portal Hypertensive Gastropathy through Induction of Heat Shock Protein 72. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **21**, 1669-1674. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2006.04328.x>
- [15] Choi, H.S., Lim, J.Y., Chun, H.J., Lee, M., Kim, E.S., Keum, B., et al. (2013) The Effect of Polaprezinc on Gastric Mucosal Protection in Rats with Ethanol-Induced Gastric Mucosal Damage: Comparison Study with Rebamipide. *Life Sciences*, **93**, 69-77. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2013.05.019>
- [16] Sugano, K., Tack, J., Kuipers, E.J., Graham, D.Y., El-Omar, E.M., Miura, S., et al. (2015) Kyoto Global Consensus Report on *Helicobacter pylori* Gastritis. *Gut*, **64**, 1353-1367. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309252>