

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.06.025

# 四联疗法和序贯疗法治疗服用非甾体类消炎药人群幽门螺杆菌感染的临床对照研究

崔英 沈曼茹 高振军 颜美珠<sup>△</sup> 黄继英 唐鄂安 敏喻青

(复旦大学附属中山医院青浦分院消化内科 上海 201700)

**摘要** 目的:对比四联疗法和序贯疗法对根除服用非甾体类消炎药(NSAID)人群幽门螺杆菌(Hp),改善其消化道不良症状及促进消化性溃疡愈合的临床效果。方法:对有消化不良症状的服用非甾体类消炎药物患者行胃镜检查、快速尿激酶及<sup>13</sup>C呼气试验检查,将155例幽门螺杆菌阳性合并有慢性胃炎或消化性溃疡患者作为研究对象,随机分为两组。A组采用四联疗法,B组采用序贯疗法。A组予雷贝拉唑+克拉霉素+阿莫西林+枸橼酸铋钾治疗10天,B组前5天予雷贝拉唑+阿莫西林,后5天予雷贝拉唑+克拉霉素+甲硝唑。治疗结束后,予雷贝拉唑和胃黏膜保护剂治疗8周。停药4周后,复查胃镜、<sup>13</sup>C呼气试验,观察和比较两组Hp根除率、消化不良症状缓解率及溃疡愈合率。结果:A、B两组Hp根除率分别为(ITT分析:86.7%和81.9%,PP分析:87.8%和84.3%),症状缓解率为(81.9%对79.2%),胃溃疡愈合率为(68.8%对66.7%),十二指肠球部溃疡的愈合率为(68.2%对70.0%),两组患者间Hp根除率、症状缓解率及溃疡愈合率比较均未见明显统计学差异( $P>0.05$ )。四联疗法组和序贯疗法组不良反应的发生率分别为4.9%和4.3%。两组比较无明显差异( $P>0.05$ )。结论:四联疗法和序贯疗法对长期服用非甾体类消炎药物人群的Hp根除疗效、消化不良症状的缓解及促进溃疡愈合的治疗作用均无明显差异。

**关键词** 幽门螺杆菌;非甾体消炎药;四联疗法;序贯疗法;根除率

中图分类号:R452 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2015)06-1105-04

## Quadruple Therapy and Sequential Therapy in the Treatment of *Helicobacter Pylori* in Patients Receiving Long-term Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs Treatment: a Controlled Clinical Study

CUI Ying, SHEN Man-ru, GAO Zhen-jun, YAN Mei-zhu<sup>△</sup>, HUANG Ji-ying, TANG E, AN Min, YU Qing

(Department of Gastroenterology, Qing pu Branch, Affiliated Zhongshan Hospital of Shanghai Fudan University, Shanghai, 201700, China)

**ABSTRACT Objective:** To assess the efficacy of quadruple therapy and sequential therapy in the eradication of *helicobacter pylori*, symptoms relieve rates and ulcer healing rates in patients receiving long-term non-steroidal anti-inflammatory drugs treatment. **Methods:** Patients receiving long-term NSAID treatment with dyspeptic symptoms underwent endoscopy, rapid urease test (RUT) and <sup>13</sup>C-urea breath test (<sup>13</sup>C-UBT). Patients diagnosed as Hp infection and also with chronic gastritis or peptic ulcer were enrolled in this study and divided into two groups. In group A, patients received quadruple therapy (rabeprazole, clarithromycin, amoxicillin and bismuth subcitrate for 10 days); in group B, patients received sequential therapy (rabeprazole and amoxicillin for the first 5 days, rabeprazole, clarithromycin and metronidazole for the next 5 days). All patients were given rabeprazole and mucosal protective therapy as maintenance treatment after eradication therapy for 8 weeks. Patients re-examined endoscopy, rapid urease(RUT) and <sup>13</sup>C-urea breath test(<sup>13</sup>C-UBT) 4 weeks after the treatment. The Hp eradication rate, remission of clinical symptoms and ulcer healing were assessed. **Results:** No statistical difference was observed in the Hp eradication rates between group A and group B on both ITT analysis (86.7 % vs. 81.9 %) and PP analysis (87.8 % vs. 84.3 %). There was no difference between the two groups in the symptoms remission rates (81.9 % vs. 79.2 %) and the ulcer healing rates, including the stomach ulcer (68.8 % vs. 66.7 %) and the duodenal ulcer (68.2 % vs. 70.0 %). No significant difference was found in the incidence rates of adverse reactions between two groups( $P>0.05$ ). **Conclusion:** There was no difference in the Hp eradication, remission of clinical symptoms and ulcer healing between quadruple therapy and sequential therapy in patients receiving long-term non-steroidal anti-inflammatory drugs treatment.

**Key words:** *Helicobacter pylori*; Non-steroidal anti-inflammatory agents; Quadruple therapy; Sequential therapy; Eradication rate

作者简介:崔英(1981-),女,主治医师,硕士研究生,主要研究方向:胃肠功能性疾病的诊治

<sup>△</sup>通讯作者:颜美珠,女,主治医师,硕士研究生,主要研究方向:

胰腺疾病的诊治 电话:021-69719190 转 5410,

E-mail: xui\_yin@126.com

(收稿日期:2014-05-11 接受日期:2014-06-06)

Chinese Library Classification(CLC): R452 Document code: A  
Article ID: 1673-6273(2015)06-1105-04

前言

自幽门螺杆菌 (helicobacter pylori ,Hp) 被 Warren 和 Marshall 从慢性胃炎患者的胃黏膜中分离出以来 ,Hp 已被广泛认为是引起慢性胃炎(CG)、胃溃疡(GU)、十二指肠球部溃疡(DU)的主要病因,是非贲门部胃腺癌和胃 MALT 淋巴瘤发病的危险因素。而同时服用非甾体类消炎药(NSAIDs)也是引起胃炎和消化性溃疡的另一个重要致病因素,研究表明两者在消化性溃疡的发病中可协同作用提高消化性溃疡发病的危险性<sup>[1,2]</sup>。因此,对于长期服用非甾体类消炎药物的患者,进行根除幽门螺杆菌治疗显得尤为重要。本研究选取两种常用的根除幽门螺杆菌的疗法,即四联疗法和序贯疗法,对比其对根除此种特定人群幽门螺杆菌、改善消化不良症状及促进溃疡愈合的疗效,以期对今后长期服用 NSAIDs 患者的治疗提供参考依据。

1 对象和方法

1.1 研究对象

选取 2012 年 1 月至 2013 年 12 月我院门诊收治的需长期服用非甾体类消炎药(拜阿司匹林 100 mg-300 mg/d)的患者作为研究对象。入选标准 ①连续服用 NSAIDs 3 个月 ②有纳差、腹痛、腹胀、反酸、烧心、恶心、呕吐等消化不良症状,内镜下诊断为慢性胃炎或消化性溃疡 ③内镜黏膜活检标本行快速尿素酶试验(RUT)和 <sup>13</sup>C 呼气试验均阳性 ④近 4 周末服用质子泵

抑制剂(PPI)或 H<sub>2</sub> 受体阻滞剂(H2RA)、铋剂、胃黏膜保护剂 ⑤对本实验所使用的药物无相关过敏史 ⑥胃镜检查无出血、穿孔、幽门梗阻、肿瘤等并发症 ⑦肝肾功能正常,无血液系统、内分泌系统疾病 ⑧无胃镜检查禁忌症 ⑨非妊娠期,非哺乳期。本研究通过医院伦理委员会审批,受试者全部签署知情同意书。共选出长期服用非甾体类消炎药的患者 305 例,其中 155 例符合本试验入选标准。其中,男性 89 例,女性 66 例,男女比例 1.0.74,年龄 16-83 岁,平均 52.43± 18.32 岁。

1.2 研究药物

雷贝拉唑钠肠溶片(商品名:瑞波特,10 mg/粒,江苏豪森药业股份有限公司) 阿莫西林胶囊(0.25 g/粒,珠海联邦制药有限公司中山分公司) 克拉霉素片(0.25 g/粒,黑龙江肇东华富药业有限责任公司) 甲硝唑(0.2 g/粒,上海信谊万象药业股份有限公司) 枸橼酸铋钾(110 mg/粒,济川药业集团股份有限公司) 铝碳酸镁(0.5 g/粒,拜耳医药保健有限公司)。

1.3 分组和治疗方法

1.3.1 分组 入选患者随机进入 A、B 两组。向患者说明研究方案及服用方法,同意治疗方案者开始正式入组,接受治疗。A 组 83 例,B 组 72 例,慢性胃炎 81 例,胃溃疡 31 例,十二指肠球部溃疡 43 例。两组患者的性别构成、年龄、疾病种类比较差异无统计学意义(表 1)。A 组中 1 例拒绝复查胃镜,1 例失访,B 组中 2 例因药物不良反应而退出试验。

表 1 两组患者的一般临床资料比较

Table 1 Comparison of the baseline characteristics between two groups

| Group | No of patients | Sex(M/F)<br>(n) | Age(yr)<br>( $\bar{X} \pm s$ ) | Disease[n(%)] |          |          |
|-------|----------------|-----------------|--------------------------------|---------------|----------|----------|
|       |                |                 |                                | CG            | GU       | DU       |
| A     | 83             | 49/34           | 52.68± 12.32                   | 44(53.0)      | 16(19.3) | 23(27.7) |
| B*    | 72             | 40/32           | 52.33± 11.76                   | 37(51.4)      | 15(20.8) | 20(27.8) |

1.3.2 治疗方法 A 组(四联疗法组):雷贝拉唑 10 mg bid+ 阿莫西林 1000 mg bid+ 克拉霉素 500 mg bid+ 枸橼酸铋钾 220 mg bid,疗程 10 天。B 组(序贯疗法组):前五天雷贝拉唑 10 mg bid+ 阿莫西林 1000 mg bid,后五天雷贝拉唑 10 mg bid+ 克拉霉素 500 mg bid+ 甲硝唑 0.2 g bid。两组药物治疗结束后均服用雷贝拉唑 10 mg qd+ 铝碳酸镁 1.0 g tid,共 8 周。雷贝拉唑、枸橼酸铋钾予早晚餐前服用,阿莫西林、克拉霉素、甲硝唑予早晚餐后服用。治疗期间忌服用其他药物,忌烟酒。

1.4 临床效果评估

1.4.1 Hp 的根除情况 治疗结束后四周,对所有患者行 <sup>13</sup>C 呼气试验检查, Hp 阴性者判定为 Hp 根除。

1.4.2 症状缓解情况 评估两组患者治疗前后消化不良症状(包括纳差、反酸、烧心、腹痛、腹胀、恶心等)。按症状分成 4 级:0 级,无症状;1 级轻度,需提醒方能忆起症状;2 级中度,有症状,但不影响日常生活;3 级重度,有症状,且影响日常生活。疗程结束后,症状分级降低视为缓解,无降低或升高视为无效。

1.4.3 消化性溃疡的愈合情况 对所有胃镜检查发现消化性

溃疡的患者疗程结束后复查胃镜。按病灶形态分为活动期(A,厚苔期),愈合期(H,薄苔期),瘢痕期(S,无苔期)。若治疗后病灶由活动期变为瘢痕期为治愈,若由活动期变为愈合期为好转,若无变化为无效。

1.5 统计学方法

应用 SPSS13.0 统计软件,计量资料以  $\bar{X} \pm s$  表示,两组间均数比较采用 t 检验,计数资料以百分比表示,计数资料构成比之间差别的比较采用  $\chi^2$  检验,以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 Hp 根除情况的比较

复查 <sup>13</sup>C 呼气试验,其中 131 例结果为阴性。按意图治疗(ITT)分析 A、B 两组的根除率分别为 86.7 %和 81.9 %,按试验方案(PP)分析 A、B 两组的根除率分别为 88.9 %和 84.3 %,A、B 两组间 ITT 和 PP 分析根除率无统计学差异 (P>0.05)(见表 2)。

表 2 两组 Hp 根除情况的比较  
Table 2 Comparison of the Hp eradication rates between two groups

| Group | ITT analysis   |                        | PP analysis    |                        |
|-------|----------------|------------------------|----------------|------------------------|
|       | No of patients | Eradicationrates[n(%)] | No of patients | Eradicationrates[n(%)] |
| A     | 83             | 72(86.7)               | 81             | 72(88.9)               |
| B     | 72             | 59(81.9)               | 70             | 59(84.3)               |

2.2 两组症状改善及溃疡愈合情况的比较

按 ITT 分析 ,A、B 两组的症状缓解率分别为 81.9 % (68/83)、79.2 % (57/72) ,差异无统计学意义(P>0.05)。按 PP 分析 ,A、B 两组慢性胃炎患者的症状改善率分别为 86.0 %、82.9 % ;胃溃疡患者的症状改善率情况分别为 75.0 %、80.0 % (P>0.05) ;十二指肠球部溃疡的症状改善率分别为 81.8 %和 80.0 % (P>0.05) ,差异均无统计学意义(P>0.05)(表 3)。

按 PP 分析 ,A、B 两组胃溃疡的愈合率分别为 68.8 %、66.7 % ,十二指肠球部溃疡的愈合率分别为 68.2 %、70.0 % ,两组间差异无统计学意义(P>0.05)(表 4)。

表 3 两组症状缓解率的比较  
Table 3 Comparison of the symptom remission rates between two groups (PP analysis)

| Group | CG n(%)        |           |           | GU n(%)        |           |           | DU n(%)        |           |           |
|-------|----------------|-----------|-----------|----------------|-----------|-----------|----------------|-----------|-----------|
|       | No of patients | Remission | No effect | No of patients | Remission | No effect | No of patients | Remission | No effect |
| A     | 43             | 37(86.0)  | 6(13.6)   | 16             | 12(75.0)  | 4(25.0)   | 22             | 18(81.8)  | 4(18.2)   |
| B     | 35             | 29(82.9)  | 6(17.1)   | 15             | 12(80.0)  | 3(20.0)   | 20             | 16(80.0)  | 4(20)     |

表 4 两组溃疡愈合率的比较  
Table 4 Comparison of the ulcer healing rates between two groups (PP analysis)

| Group | GU             |          |           |           | DU             |          |           |           |
|-------|----------------|----------|-----------|-----------|----------------|----------|-----------|-----------|
|       | No of patients | Recovery | Remission | No effect | No of patients | Recovery | Remission | No effect |
| A     | 16             | 11(68.8) | 4(25.0)   | 1(6.2)    | 22             | 15(68.2) | 4(18.2)   | 3(13.6)   |
| B     | 15             | 10(66.7) | 3(20.0)   | 2(10.0)   | 20             | 14(70.0) | 5(25.0)   | 1(5.0)    |

2.3 两组不良反应发生情况的比较

四联疗法组 2 例患者出现腹泻、腹部不适症状 2 例患者出现皮疹 ,不良反应发生率为 4.9 % ;序贯疗法组 1 例患者出现头晕 2 例患者出现恶心 ,不良反应发生率为 4.3 % 。两组不良反应率比较无明显差异(P>0.05)。两组不良反应均较轻微 ,患者均能耐受 ,治疗结束后不良反应消失。

3 讨论

幽门螺杆菌感染和非甾体类消炎药的使用是引起慢性胃炎和消化性溃疡的两个重要因素<sup>[3]</sup>。有研究发现 Hp 感染同时服用 NSAIDs 者患消化性溃疡的危险性增加 ,二者在消化性溃疡的发病中可协同作用<sup>[1]</sup>。此外 ,研究显示服用 NSAIDs 同时合并 Hp 感染的患者胃黏膜损伤的严重程度远远高于非感染组 ,NSAIDs 与 Hp 感染既是导致胃黏膜损伤的独立危险因素<sup>[4]</sup> ,其对胃黏膜损伤的作用又是叠加的<sup>[5]</sup>。因此 ,对于 Hp 阳性且长期服用非甾体类消炎药的患者行根除 Hp 治疗显得非常重要。

目前 ,根除幽门螺杆菌的方法主要包括标准三联疗法、含铋剂的四联疗法、序贯疗法、伴同疗法(不含铋剂的四联疗法)等<sup>[6-7]</sup>。由于幽门螺杆菌对各种抗生素的耐药性逐年增高 ,尤其是对克拉霉素的耐药性增高 ,以 PPI 为基础的标准三联疗法的

Hp 根除率已由 90 %降低到了 30 %<sup>[8]</sup> ,我国的一项多中心研究显示幽门螺杆菌对克拉霉素的耐药性已达 27.6 %<sup>[9]</sup>。因此 ,选择一种较好的根除方式可以减少由克拉霉素耐药所引起的根除率降低的情况 ,从而达到较好的疗效 ,减少二次治疗的费用 ,增加患者对治疗的满意度。

许多研究表明四联疗法和序贯疗法均可取得令人满意的 Hp 根除率<sup>[10]</sup>。铋剂四联疗法为一种 PPI+ 两种抗生素 + 铋剂 ,在 Maastricht II 共识中其仅被推荐作为二线方案 ,并且共识对两种抗生素做了严格的规定 ,但在 Maastricht III 共识中其被推荐作为一线治疗方案 ,且对其方案中包括的抗生素未做明确规定<sup>[11]</sup>。有国外学者比较了四联疗法和三联疗法根除 Hp 的疗效 ,发现四联疗法对 Hp 的根除率显著高于传统三联疗法<sup>[12]</sup>。因为 ,到目前为止 ,尚无 Hp 对铋剂产生耐药性的报道。同时 ,研究还发现铋剂具有预防幽门螺杆菌对抗生素产生耐药的作用 ,与克拉霉素等抗生素还可产生协同作用<sup>[13]</sup>。10 天序贯疗法是近几年研究较多的根除 Hp 方案 ,对幽门螺杆菌的根除率达 90 %以上 ,显著高于传统三联疗法<sup>[14-16]</sup>。多项研究<sup>[17-18]</sup>均表明序贯疗法与传统三联疗法相比 ,具有根除率高 ,不良反应发生率低等优势 ,可作为根除 Hp 感染的一线方法。其原因可能与阿莫西林可以破坏 Hp 细胞壁 ,使更多克拉霉素进入 Hp 内部发挥作用

相关<sup>[19-20]</sup>。

本研究表明对于长期服用非甾体类消炎药物的患者而言,与序贯疗法相比,含铋剂的四联疗法在根除 Hp,改善消化不良症状,促进溃疡愈合等方面的治疗效果均无明显差异。但本研究选取的两种根除方法均未达到理想根除率(>90%),可能与所服用非甾体类消炎药与抗 Hp 药物之间的相互作用有关,需待进一步行相关研究以明确。同时,两种根除方案对 Hp 根除率方面无明显差异也可能与本试验所采集的样本量较少有关,今后仍需进行更多大样本、多中心研究,以期能提供更多详细的资料以指导今后的临床工作。

#### 参考文献(References)

- [1] 熊瑛,陈嘉熠,吴丽虹,等.幽门螺杆菌感染与非甾体类抗炎药对消化性溃疡发病的影响[J].重庆医学,2012,41(26): 2744-2745  
Xiong Ying, Chen Jia-yi, Wu Li-hong, et al. Impact of helicobacter pylori infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs on morbidity of peptic ulcer[J]. Chongqing Medical, 2012, 41(26):2744-2745
- [2] Kawai T, Fukuzawa M, Moriyasu F, et al. Antithrombotic drug and gastrointestinal injuries[J]. Nihon Rinsho, 2013, 71(2): 365-368
- [3] Iwamoto J, Saito Y, Honda A, et al. Clinical features of gastroduodenal injury associated with long-term low-dose aspirin therapy[J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(11): 1673-1682
- [4] Charpignon C, Lesgourgues B, Pariente A, et al. Peptic ulcer disease: one in five is related to neither *Helicobacter pylori* nor aspirin/NSAID intake[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2013, 38(8): 946-954
- [5] 张小晋,程远,王圻.NSAIDs 在幽门螺杆菌相关性胃黏膜病变中的作用[J].胃肠病学和肝病杂志,2006,15(1): 32-34  
Zhang Xiao-jin, Cheng Yuan, Wang Qi. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and helicobacter pylori-infection in gastric mucosal injury[J]. Chinese Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2006, 15(1): 32-34
- [6] 董方元,黄一沁,保志军.幽门螺杆菌根除方案和影响因素[J].胃肠病学,2013,18(9): 565-568  
Dong Fang-yuan, Huang Yi-qin, Bao Zhi-jun. Regimens and influencing factors of *Helicobacter pylori* Eradication [J]. Chinese Journal of Gastroenterology, 2013, 18(9): 565-568
- [7] Federico A, Gravina AG, Miranda A, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* infection: which regimen first? [J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(3): 665-672
- [8] 张林,王江滨.幽门螺杆菌根除治疗失败原因分析[J].中华消化杂志,2005,25(2): 124-126  
Zhang Lin, Wang Jiang-bin. Analysis the failure of eradication treatment of *Helicobacter pylori* [J]. Chinese Journal of Digestion. 2005, 25(2): 124-126
- [9] 成虹,胡伏莲,谢勇,等.中国幽门螺杆菌耐药状况以及耐药对治疗的影响 - 全国多中心临床研究[J].胃肠病学,2007,12(9): 525-530

- Cheng Hong, Hu Fu-lian, Xie Yong, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics and its influence on the treatment outcome in China: a multicenter clinical study[J]. Chinese Journal of Gastroenterology, 2007, 12(9): 525-530
- [10] Liu KS, Hung IF, Seto WK, et al. Ten day sequential versus 10 day modified bismuth quadruple therapy as empirical firstline and secondline treatment for *Helicobacter pylori* in Chinese patients: an open label, randomized, crossover trial[J]. Gut, 2014, 63(9): 1410-1415
  - [11] Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report[J]. Gut, 2007, 56(6): 772-781
  - [12] Dehghani S M, Erjaee A, Imanieh M H, et al. Efficacy of the standard quadruple therapy versus triple therapies containing proton pump inhibitor plus amoxicillin and clarithromycin or amoxicillin-clavulanic acid metronidazole for *Helicobacter pylori* eradication in children[J]. Dig Dis Sci, 2009, 54(8): 1720
  - [13] Gatta L, Vakili N, Leandro G, et al. Sequential therapy or triple therapy for *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials in adults and children [J]. Am J Gastroenterol, 2009, 104(12): 3069
  - [14] 胡水清,张玫. 10 日序贯疗法治疗幽门螺杆菌感染 39 例 [J]. 世界华人消化杂志, 2009, 17(16): 1693-1659  
Hu Shui-qing, Zhang Mei. A 10-day sequential therapy for *Helicobacter pylori*-infected patients: an analysis of 39 cases [J]. World Chinese Journal of Digestology, 2009, 17(16): 1693-1659
  - [15] Vaira D, Zullo A, Vakili N, et al. Sequential therapy versus standard triple-drug therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a randomized trial[J]. Ann Intern Med, 2007, 146(8): 556-563
  - [16] De Francesco V, Zullo A, Hassan C, et al. The prolongation of triple therapy for helicobacter pylori does not allow reaching therapeutic outcome of sequential scheme: a prospective, randomized study [J]. Dig Liver Dis, 2004, 36(5): 322-326
  - [17] Tsay FW, Tseng HH, Hsu PI, et al. Sequential therapy achieves a higher eradication rate than standard triple therapy in Taiwan [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2012, 27(3): 498-503
  - [18] Urgesi R, Pelecca G, Cianci R, et al. *Helicobacter pylori* infection: is sequential therapy superior to standard triple therapy? A single-centre Italian study in treatment-naïve and non-treatment-naïve patients [J]. Can J Gastroenterol, 2011, 25(6): 315-318
  - [19] Scaccianoce G, Hassan C, Panarese A, et al. *Helicobacter pylori* eradication with either 7-day or 10-day triple therapies, and with a 10-day sequential regimen [J]. Can J Gastroenterol, 2006, 20(2): 113-117
  - [20] Zullo A, Galla L, De Francesco V, et al. High rate of *Helicobacter pylori* eradication with sequential therapy in elderly patients with peptic ulcer: a prospective controlled study [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2005, 21(12): 1419-1424