

· 专家论坛 ·

幽门螺杆菌感染治疗中的问题及其处理策略

胡伏莲

幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, 下称 *H. pylori*) 感染的治疗是临床医生最关注的问题, 由于临床医生在 *H. pylori* 感染治疗中存在某些困惑, 特别是对某些反复治疗失败的患者的处理感到棘手, 有不少基层医生对国内外 *H. pylori* 感染处理若干问题的共识意见可能不甚了解或体会不深, 因而造成诊断和治疗上的某些混乱, 本文就 *H. pylori* 感染治疗中的一些问题进行讨论, 希望能对读者有所裨益。

1 *H. pylori* 感染治疗中的临床问题

H. pylori 感染的治疗一直是胃肠病工作者研究最热门的课题, 自从 1982 年 Marshall 和 Warren 分离出 *H. pylori* 以来, 人们对 *H. pylori* 感染的治疗研究一直在不断深入和反复尝试, 并从不断的研究和尝试中寻找到了一些治疗 *H. pylori* 感染的有效方案。目前推荐的主流治疗方案都已经具有前瞻性、多中心、大样本、双盲、对照的临床研究, 这些治疗方案已经有比较充实的研究材料和科学证据, 符合循证医学的原则, 因而也就达成了关于 *H. pylori* 治疗方案的某些共识。但是在 *H. pylori* 治疗研究中还存在许多问题, 目前要彻底根除 *H. pylori* 仍然很困难, *H. pylori* 根除失败的主要原因是 *H. pylori* 对抗生素产生抗药性。现在还没有单一一种抗生素对 *H. pylori* 感染治疗有效, 必须采用多种抗生素联合治疗才能奏效。二联疗法 *H. pylori* 的根除率太低不予考虑。三联或四联才是当前常用的方案, 但联合的抗生素越多, 副作用发生的频率越高, 经费开支也越大。目前 *H. pylori* 感染治疗中的临床问题是: (1) *H. pylori* 感染的诊断标准和根除标准是什么? (2) 哪些人需要接受抗 *H. pylori* 治疗? (3) 什么是最理想的治疗方案? (4) 如何克服 *H. pylori* 的耐药性? (5) 在治疗 *H. pylori* 感染时应该注意哪些问题? 如: 各地的经济条件及 *H. pylori* 菌株不同, 特别是 *H. pylori* 耐药情况不同, 如何根据当地 *H. pylori* 耐药情况选择抗生素? 如何进行个体化治疗? 我国人口众多, *H. pylori* 感染率高, 经济条件有限, 什么是符合我国国情的治疗方案? 如何把治疗效果和降低费用统一起来? 多年来我国研究 *H. pylori* 学者对这些问题进

行过反复论证, 迄今为止, 我国已发布了 3 次关于 *H. pylori* 感染处理中若干问题的共识意见, 即 1999 年海南共识^[1], 2003 年桐城共识^[2] 以及 2007 年庐山共识^[3]。目前我国学者对于 *H. pylori* 感染基本按照 2007 年庐山共识意见来进行处理。

2 *H. pylori* 对抗生素耐药性是治疗失败的主要原因

随着时间的变迁, *H. pylori* 对常用抗生素的耐药率逐渐增加, 因而导致 *H. pylori* 的根除率越来越低, 这也是临床医生最头痛的问题。尤其是 *H. pylori* 对甲硝唑的耐药性是导致 *H. pylori* 根除失败的重要原因。

中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组和幽门螺杆菌科研协作组于 2005 年 3 月—2006 年 5 月完成了一项涉及全国 16 个省市 (包括北京、天津、上海、河北、辽宁、山东、湖南、湖北、广东、广西、福建、浙江、江西、陕西、云南、海南) 20 多个中心的大规模 *H. pylori* 耐药 (包括对甲硝唑、克拉霉素和阿莫西林耐药) 的流行病学调查和耐药原因分析, 其研究显示^[4]: 我国 *H. pylori* 对抗生素的耐药率为: 甲硝唑 50% ~ 100% (平均 73.3%), 克拉霉素 0 ~ 40% (平均 23.9%), 阿莫西林 0 ~ 2.7%, *H. pylori* 对抗生素的耐药率存在明显的地区差异, 提示 *H. pylori* 耐药也受地区和环境因素的影响。

为了评估抗菌治疗效果, 并客观比较不同治疗方案的差异, Graham^[5] 提出了一个评分系统, 该系统分 A、B、C、D、F 5 个级别: A 级 (excellent) 是按意向性治疗 (ITT) > 95%; B 级 (good) 是 ITT 90% ~ 94%; C 级 (acceptable) 是 ITT 85% ~ 89%; D 级 (poor) 是 ITT 81% ~ 84%; F 级 (unacceptable) 是 ITT < 80%。目前质子泵抑制剂 (PPI) 加 2 种抗生素的三联疗法是全球推荐的 *H. pylori* 根除治疗一线方案, 按照 Graham 的评分标准, PPI 加 2 种抗生素的三联疗法通常很少达到 C 级以上, 多数为 D 级或 C 级, 而且随着时间的变迁 *H. pylori* 根除失败率逐年增高。目前国内 PPI 三联的 *H. pylori* 根除率全国差异很大, 甚至大多数研究结果仅接近 Maastricht - 3 共识意见所提出的标准 ($\geq 80\%$), 有的研究报道还远低于这个标准。

关于 *H. pylori* 根除治疗失败的原因主要可以归纳为以下几个方面原因^[3,6]: (1) *H. pylori* 菌株本身的因素; (2) 宿主因素; (3) 环境因素; (4) 其他因素。随

作者单位: 北京大学第一医院 (北京 100034)

Tel: 010-83572618, E-mail: hufulian@gmail.com

着抗生素在 *H. pylori* 感染治疗中的广泛应用, *H. pylori* 耐药株的发生率不断上升, 所以目前对 *H. pylori* 耐药株的研究已经引起人们的普遍关注。

在对 *H. pylori* 的治疗中, 我们经常会发现用抗生素治疗后的慢性胃炎患者的胃黏膜病理组织中存在大量球形 *H. pylori*, 这种球形变 *H. pylori* 对抗生素不敏感, 也是导致根除治疗失败的重要原因^[6]。

通常对消化性溃疡的 *H. pylori* 感染者较非溃疡性消化不良患者容易根除, 提示 *H. pylori* 根除与不同临床疾病相关。

由于宿主口腔多部位存在 *H. pylori*, 提示口腔 *H. pylori* 可能是胃内 *H. pylori* 感染的重要来源^[7]。所以口腔 *H. pylori* 感染也是 *H. pylori* 根除失败和复发或再感染的重要原因^[8]。

中国 *H. pylori* 流行病学调查研究提示 *H. pylori* 感染主要与生活环境及生活习惯有关, 且存在明显的人群或家庭的集聚性, 提示 *H. pylori* 的重要传播途径是人→人的传播, 而经济状况和卫生条件差、文化程度低、居住拥挤以及水源不洁等因素都是 *H. pylori* 感染或者再感染的高危因素。

在 *H. pylori* 感染治疗中还存在其他一些临床问题, 包括不规范治疗, 如对药物的选择、剂量、疗程及服药方法等, 不是按照国内外对 *H. pylori* 若干问题处理的共识意见进行处理, 因而容易导致 *H. pylori* 球形变及其耐药菌株的产生。还有在治疗前患者已经服用抑制胃酸的药物如 H₂RA 和 PPI 等, 因而导致 *H. pylori* 对抗生素不敏感。

3 *H. pylori* 根除失败原因分析及防治策略

3.1 避免 *H. pylori* 耐药菌株的产生

H. pylori 耐药菌株的产生是 *H. pylori* 根除失败的重要原因, 因此在初次治疗时应争取成功地根治 *H. pylori*, 尽量避免 *H. pylori* 耐药菌株的产生。为了减少 *H. pylori* 继发耐药性, 可考虑采取以下措施:

3.1.1 严格掌握 *H. pylori* 根除治疗的适应症 哪些人需要治疗应根据 2007 年关于 *H. pylori* 感染处理若干问题共识意见的要求来进行处理^[3]。

3.1.2 治疗规范化 关于治疗方案及疗程, 应尽量按照我国 *H. pylori* 感染处理共识意见中推荐的方案及疗程进行^[3], 当然也要结合每一个患者的具体情况进行治疗。

3.1.3 联合用药, 避免使用单一抗生素治疗。任何单一抗生素都很难达到根除效果, 而且容易使 *H. pylori* 产生耐药性。抗生素与铋制剂或 PPI 联合应用不仅能减少 *H. pylori* 耐药菌株的产生, 而且还能增加

抗生素的活性以及增大抗生素在胃内的药物浓度, 尤其对受胃酸影响的药如阿莫西林和克拉霉素等与 PPI 联用比与铋剂联用更有效。

3.1.4 如有条件在治疗前做药物敏感试验, 这不仅不能指导对抗生素的选择, 而且能减少 *H. pylori* 耐药菌株的产生。

3.2 寻找根治 *H. pylori* 的新药和新方法

3.2.1 铋制剂在 *H. pylori* 耐药株中的作用 笔者等对耐药 *H. pylori* 菌株的体外最小抑菌浓度 (MIC) 研究表明^[9]: 对甲硝唑或克拉霉素耐药的 *H. pylori* 菌株, 当加上铋剂之后, 其 MIC 浓度明显降低, *H. pylori* 从耐药变成敏感, 其研究结果不仅证实了铋制剂对抗生素敏感的 *H. pylori* 菌株有杀菌作用, 而且对甲硝唑和克拉霉素耐药的 *H. pylori* 菌株也有杀菌作用, 同时也揭示了 PPI 三联加上铋制剂组成的四联疗法可以作为一线治疗失败后的补救治疗的理论依据。

由于铋剂颗粒能在 *H. pylori* 细胞壁周围聚集并形成较高浓度, 所以铋剂对降低 *H. pylori* 负荷量有效, 因而在 *H. pylori* 治疗失败时 PPI 三联 + 铋剂的四联疗法可以作为首选的补救治疗方案, 也可以作为一线治疗方案^[10]。

3.2.2 序贯疗法^[11] 序贯疗法又叫 10 天疗法, 前 5 天为 PPI + 阿莫西林; 后 5 天为 PPI + 克拉霉素 + 甲硝唑/替硝唑, 均为 2 次/天, 国内外已有这方面研究报告, 其疗效报道不一, 尚缺乏多中心临床研究证实其疗效。

关于序贯法和复合疗国内还没有前瞻性的多中心的大样本多中心的临床研究, 尚缺少这方面经验, 有待今后作进一步符合循证医学的多中心临床研究来论证。目前尚不推荐, 在试用时特别要注意药物副作用。

3.2.3 个体化治疗

(1) 对有 *H. pylori* 表型耐药者可再次使用相同抗生素治疗, 但应适当延长抗生素治疗时间, 其疗程可以 10 天或 14 天。表型耐药是二联疗法 (PPI + 阿莫西林) 的特征性表现, 但也可见于其他疗法。

(2) 为了提高 *H. pylori* 根除率, 减少 *H. pylori* 继发耐药, 四联疗法也可以作为首次治疗, 有研究表明: 四联疗法的 *H. pylori* 根除率明显高于 PPI 三联方法。

(3) 当对常用抗生素 (甲硝唑、克拉霉素和阿莫西林) 耐药时可以酌情选用四环素、阿莫西林、呋喃唑酮及喹诺酮类 (如左氧沙星或莫西沙星) 等, 但必须注意药物副作用。最近报道一项含左氧沙星的三联疗法与标准三联对照的多中心临床研究显示 *H. pylori* 根除率前者稍高于后者, 但没有统计学差异^[12]。

(4) 对于连续治疗失败者宜间隔 2~3 个月之后再行 *H. pylori* 根除治疗, 因反复治疗后会使 *H. pylori* 发生球形变而对抗生素失去敏感性。

(5) 为增强患者的依从性, 医生应对患者详细交代用药方法。

3.3 治疗规范化, 提高临床医生对 *H. pylori* 诊治水平

如前所述, 在 *H. pylori* 感染处理中存在某些临床问题, 如何正确认识和处理这些问题对临床医生很重要, 要强调对 *H. pylori* 感染治疗规范化, 尤其是要提高社区医生对 *H. pylori* 的诊治水平。

4 胃黏膜保护剂以及中医中药在 *H. pylori* 感染治疗中的作用

抗生素是治疗 *H. pylori* 感染的主要药物, 而目前 *H. pylori* 对抗生素的耐药性成为了 *H. pylori* 感染治疗失败的主要原因。除抗生素之外, 是否还存在抗生素以外的药物可以治疗 *H. pylori* 感染呢? 众所周知, 铋制剂不是抗生素, 是一种黏膜保护剂, 但却有杀灭 *H. pylori* 的作用, 更重要是铋剂能提高耐药菌株对抗生素的抗菌活性。体外杀菌实验证实, 铋剂可明显提高 *H. pylori* 耐药菌株对甲硝唑和克拉霉素抗菌活性^[9], 为了提高首次治疗的 *H. pylori* 根除率, 防止继发耐药, 所以现在也推荐含铋的四联疗法作为 *H. pylori* 根除一线治疗方案, 有研究表明四联疗法根除率明显高于三联疗法^[10]。新近有关于某些抗溃疡药物或胃黏膜保护剂可以提高 *H. pylori* 根除率的研究报道, 其治疗机制可能与此类药物有抑制 *H. pylori* 尿素酶活性或影响 *H. pylori* 的黏附机制有关^[13]。有些胃黏膜保护剂虽然不能杀死 *H. pylori*, 但却能影响 *H. pylori* 在胃黏膜上的黏附和定植。1994 年日本学者首次发现一种叫依卡倍特钠的胃黏膜保护剂可以清除在日本猴胃黏膜内的定植的 *H. pylori*, 随后大量的临床研究证实在人类依卡倍特钠也可根除 *H. pylori*, 并可提高二联和三联抗 *H. pylori* 治疗的 *H. pylori* 根除率。对抗 *H. pylori* 的黏附机制和保护胃黏膜可能是治疗 *H. pylori* 感染的新思路。关于这类药物抑制 *H. pylori* 和影响 *H. pylori* 黏附定植的机制及其在抗 *H. pylori* 感染中的作用还有待作更多的深入细致的基础与临床研究, 其治疗结果有待更多的符合循证医学要求的多中心临床研究来证实。

关于中医中药对感染的治疗新近有许多报道^[14], 我们曾经有动物实验证实 *H. pylori* 毒素可以引起小鼠胃黏膜损伤, 而胃黏膜保护剂(包括中药在内)可以减轻或预防 *H. pylori* 毒素所致的胃黏膜损伤^[15]; 最近

由中华医学会消化病学分会科研基金资助课题“温胃舒/养胃舒治疗幽门螺杆菌相关性慢性胃炎和消化性溃疡的全国多中心临床研究”, 其研究结果表明^[16]: 温胃舒或养胃舒联合 PPI 标准三联, 其 *H. pylori* 的根除率高于单用 PPI 标准三联, 虽差异无统计学意义, 但前者却能明显提高胃溃疡愈合率及症状缓解率。所以中医中药和胃黏膜保护剂以及中西医结合治疗 *H. pylori* 感染也可能成为 *H. pylori* 感染治疗失败的新方法或补救治疗的方法之一。还有研究证实某些微生态赋制剂如乳杆菌也有抑制或杀灭 *H. pylori* 的作用^[17]。这些都是 *H. pylori* 根除治疗的新思路, 但这些新思路有待更多符合循证医学要求的全国多中心临床研究来证实。今天的新思路也许成为明天治疗 *H. pylori* 感染的新手段。

5 对 *H. pylori* 的研究从认识——再认识

对于 *H. pylori* 的认识并没有进入自由王国, 存在的未知数还很多, *H. pylori* 与胃癌的因果关系尚未阐明; *H. pylori* 感染处理中的某些问题仍有争议; *H. pylori* 感染为什么会涉及如此广泛的临床疾病? 尤其是 *H. pylori* 感染处理中的临床问题, 还需要我们作继续深入地研究。对有争议问题经过不断实践和论证之后将又要达成新的共识, 所以对 *H. pylori* 的研究并没有结束, 而是刚刚入门, 有待我们去揭示新的秘密。随着科学与技术的迅猛发展, 我们将进一步加深对 *H. pylori* 感染发病机制及其诊治策略研究, 而今天又步入一个新起点。我们对 *H. pylori* 的研究必须不断地从认识——再认识。

参 考 文 献

- [1] 张万岱, 萧树东, 胡伏莲, 等. 幽门螺杆菌若干问题的共识意见[J]. 中华医学杂志, 2000, 80(5): 394-395. Zhang WD, Xiao SD, Hu FL, et al. Chinese National Consensus Report on the management of Helicobacter pylori infection[J]. Natl Med J China, 2000, 80(5): 394-395.
- [2] 中华医学会消化病学分会. 对幽门螺杆菌若干问题的共识意见(2003, 中国)[J]. 中华医学杂志, 2004, 84(6): 522-523. Chinese Society of Gastroenterology, Chinese Medical Association. Chinese National Consensus Report on the management of Helicobacter pylori infection (2003, China) [J]. Natl Med J China, 2004, 84(6): 522-523.
- [3] 中华医学会消化病分会幽门螺杆菌学组/幽门螺杆菌科研协作组. 第三次全国幽门螺杆菌感染若干问题共识报告(2007年8月庐山)[J]. 胃肠病学, 2008, 13(1): 42-45.

- Helicobacter pylori Infection Study Group, Chinese Society of Gastroenterology, Chinese Medical Association. Third Chinese National Consensus Report on the management of Helicobacter pylori infection [J]. Chin J Gastroenterol, 2008, 13(1): 42-45.
- [4] 中华医学会消化病分会幽门螺杆菌学组/全国幽门螺杆菌科研协作组. 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.
- Helicobacter pylori Infection Study Group, Chinese Society of Gastroenterology, Chinese Medical Association. The epidemiology of Helicobacter pylori resistance to antibiotics and its influence on the treatment outcome in China [J]. Chin J Gastroenterol, 2007, 12(9): 525-530.
- [5] Graham DY, Lu H, Yamaoka Y. A report card to grade Helicobacter pylori therapy [J]. Helicobacter, 2007, 12(4): 275-278.
- [6] 胡伏莲. 幽门螺杆菌耐药性及治疗失败原因分析. 见: 胡伏莲, 周殿元主编. 幽门螺杆菌感染的基础与临床(第三版) [M]. 北京: 中国科技出版社, 2009: 627-634.
- Hu FL. The antibiotic-resistance of Helicobacter pylori and causing analysis of treatment failure of Helicobacter pylori infection. In: Hu FL and Zhou DY, eds. Bases and clinics of Helicobacter pylori inflammation. 3rd ed [M]. Beijing: China Science and Technology Publishing House, 2009: 627-634.
- [7] 胡文杰, 曹采方, 孟焕新, 等. 幽门螺杆菌在口腔中的特征性分布 [J]. 中国微生物学, 2004, 16(2): 93-97.
- Hu WJ, Cao CF, Meng HX, et al. Characteristic distribution of Helicobacter pylori in the oral cavity. Chin J Microbiol, 2004, 16(2): 93-97.
- [8] Kignel S, de Almeida Pina F, Ander EA, et al. Occurrence of Helicobacter pylori in dental plaque and saliva of dyspeptic patients [J]. Oral Dis, 2005, 11: 17-21.
- [9] 成虹, 李江, 胡伏莲. 枸橼酸铋钾对幽门螺杆菌耐药菌株体外抗菌活性研究 [J]. 胃肠病学和肝胆病学杂志, 2008, 17(7): 543-546.
- Cheng H, Li J, Hu FL. *In vitro* activity of bismuth potassium citrate against clinical isolates of antibiotic-resistant Helicobacter pylori [J]. Chin J Gastroenterol Hepatol, 2008, 17(7): 543-546.
- [10] 牟方宏, 胡伏莲, 杨桂彬, 等. 质子泵抑制剂四联疗法作为幽门螺杆菌根除治疗一线方案的临床研究 [J]. 胃肠病学, 2007, 12(9): 531-534.
- Mu FH, Hu FL, Yang GB, et al. Clinical study of proton pump inhibitor-containing quadruple regimen as first-line therapy for Helicobacter pylori eradication [J]. Chin J Gastroenterol, 12(9): 531-534.
- [11] Graham DY, Shiotani A. New concepts of resistance in the treatment of H. pylori infection [J]. Natl Clin Pract Gastroenterol Hepatol, 2008, 5(6): 321-331.
- [12] 成虹, 胡伏莲, 张国新, 等. 含左氧氟沙星三联疗法一线治疗幽门螺杆菌感染: 多中心、随机、对照临床研究 [J]. 中华医学杂志, 2010, 90(2): 79-82.
- Cheng H, Hu FL, Zhang GX, et al. Levofloxacin-based triple therapy for first-line Helicobacter pylori eradication treatment—a multi-central, randomized, control clinical study [J]. Natl Med J China, 2010, 90(2): 79-82.
- [13] Hayashi S, Sugiyama T, Yokota K, et al. Combined effect of rebamipide and ecabet sodium on Helicobacter pylori adhesion to gastric epithelial cells [J]. Microbiol Immunol, 2000, 44: 557-642.
- [14] 张万岱, 姚水莉. 幽门螺杆菌感染的中西医结合治疗. 见: 胡伏莲, 周殿元主编. 幽门螺杆菌感染的基础与临床(第三版) [M]. 北京: 中国科技出版社, 2009: 656-662.
- Zhang WD, Yao YL. Treatment of Helicobacter pylori infection with Chinese and Western medicine. In: Hu FL and Zhou DY, eds. Bases and clinics of Helicobacter pylori inflammation. 3rd ed [M]. Beijing: China Science and Technology Publishing House, 2009: 656-662.
- [15] 牟方宏, 胡伏莲, 杨桂彬. 温胃舒、养胃舒预防幽门螺杆菌培养上清液所致小鼠胃黏膜损伤的实验研究 [J]. 世界华人消化杂志, 2007, 15(13): 11505-11509.
- Mu FH, Hu FL, Yang GB. Protective effects of traditional Chinese medicine Wenweishu and Yangweishu against gastric mucosal lesions induced by Helicobacter pylori concentrated culture supernatant in mice [J]. World Chin J Digestol, 2007, 15(13): 11505-11509.
- [16] 温胃舒/养胃舒治疗幽门螺杆菌相关性慢性胃炎和消化性溃疡的全国多中心临床研究协作组. 温胃舒/养胃舒治疗幽门螺杆菌相关性慢性胃炎和消化性溃疡的全国多中心临床研究 [J]. 中华医学杂志, 2010, 90(2): 75-78.
- Study Group on "Wenweishu (温胃舒)/Yangweishu (养胃舒) Treatment of Helicobacter pylori Positive Patients with Chronic Gastritis and Peptic Ulcer". A multicenter study of Chinese patent medicine Wenweishu (温胃舒) / Yangweishu (养胃舒) in the treatment of Helicobacter pylori positive patients with chronic gastritis and peptic ulcer [J]. Natl Med J China, 2010, 90(2): 75-78.
- [17] Francavilla R, Lionetti E, Paola S, et al. Inhibition of Helicobacter pylori infection in humans by Lactobacillus reuteri ATCC 55730 and effect on eradication therapy: a pilot study [J]. Helicobacter, 2008, 13: 127-134.

(收稿: 2010-01-04)