

· 临床论著 ·

分阶段综合治疗难治性幽门螺杆菌
感染 63 例临床观察马继征¹ 冯 硕² 胡伏莲³

摘要 目的 观察分阶段综合治疗难治性幽门螺杆菌感染(*H. pylori*)者的效果。**方法** 共纳入 2 年内按共识推荐方案治疗反复失败 ≥ 3 次的难治性 *H. pylori* 感染者 63 例,采用分阶段综合疗法治疗,即:治疗前准备(对症治疗);标准抗菌治疗(雷贝拉唑+阿莫西林+呋喃唑酮+枸橼酸铋钾) $\times 10$ 天;巩固治疗(双歧杆菌+荆花胃康) $\times 14$ 天+(双歧杆菌+枸橼酸铋钾) $\times 14$ 天。停药 1 个月复查¹³C 呼气试验,观察 *H. pylori* 根除率;停药后及停药 1 个月观察主要症状缓解情况。**结果** 63 例患者中 56 例成功根除 *H. pylori*,总根除率为 94.92%(56/59,PP)和 88.89%(56/63,ITT)。治疗后上腹痛、腹胀、烧心、便秘等症状较治疗前明显缓解($P < 0.05$, $P < 0.01$)。治疗期间未见严重不良事件。**结论** 分阶段综合疗法能够显著提高难治性 *H. pylori* 感染的根除率。

关键词 幽门螺杆菌;根除;耐药;难治性;新路径

A New Strategy (Step-by-step and Synthetic Therapy) for Refractory *Helicobacter pylori* Infection: An Observational Study of 63 Cases MA Ji-zheng¹, FENG Shuo², and HU Fu-lian³ 1 Department of Gastroenterology, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100053); 2 Center for Evidence-Based Chinese Medicine, Beijing TCM Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing (100010); 3 Department of Gastroenterology, Peking University First Hospital, Beijing (100034)

ABSTRACT Objective To observe the effect of 'step-by-step and synthetic therapy' in treatment of participants with refractory *H. pylori* infection, who had failed in consensus based treatment. **Methods** A total of 63 participants, with more than 3 times of eradication failure within 2 years treated by consensus recommendations, were recruited in this cohort study. They received 'step-by-step and synthetic therapy' [preliminary preparation (symptomatic treatment); standard antibiotic treatment (Rabeprazole plus Amoxicillin, Furazolidone and Bismuth Potassium Citrate for 10 days); consolidation therapy (Jinghua Weikang Capsule and Bismuth Potassium Citrate for 2 weeks) plus (*Bacillus bifidus* and Bismuth Potassium Citrate for 2 weeks)]. ¹³C breath test was rechecked after one month withdrawal. The eradication rate of *H. pylori* was observed. The relief of main symptoms were observed after withdrawal and one month after withdrawal. **Results** Totally 56 of 63 cases got negative conversion of *H. pylori*. Per protocol (PP) was 94.92% (56/59) and intention to treat (ITT) was 88.89% (56/63). Digestive symptoms, such as epigastric pain, bloating, heartburn, and constipation were obviously relieved after treatment ($P < 0.05$, $P < 0.01$). No serious adverse event occurred during the treatment course. **Conclusion** This new strategy (step-by-step and synthetic therapy) could significantly improve the eradication rate of refractory *H. pylori* infection.

KEYWORDS *Helicobacter pylori*; eradication; antibiotic resistance; refractory; new strategy

作者单位: 1. 中国中医科学院广安门医院消化科(北京 100053); 2. 首都医科大学附属北京中医医院循证医学中心(北京 100010); 3. 北京大学第一医院消化科(北京 100034)

通讯作者: 胡伏莲, Tel: 010-66121882, E-mail: djyhu@163.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20171115.286

细菌耐药已成为幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)治疗失败的主要原因^[1]。以北京地区为例,2009—2014 年间 *H. pylori* 原发耐药和多重耐药均呈逐年加重趋势^[2,3]。为此,早于 2010 年有学者即提出“*H. pylori* 治疗的新路径”^[4],旨在强调发挥中药、益生菌、黏膜保护剂等非抗生素疗法的抗 *H. pylori* 作用。所谓难治性 *H. pylori* 感染是指按共识推荐方案治疗反复失败 3 次以上者^[5,6]。对难治性 *H. pylori* 感染者,则必须进行个体化治疗。本研究观察了 2 年内按共识推荐方案治疗反复失败 ≥ 3 次的难治性 *H. pylori* 感染者 63 例,取得了满意的疗效,为探索难治性 *H. pylori* 感染的治疗策略,提供了新思路和新手段。

资料与方法

1 纳入标准 (1)近 2 年内接受 2 周标准四联方案治疗失败 ≥ 3 次;(2)年龄 18~65 岁;(3)近 1 个月内经 $^{13}\text{C}/^{14}\text{C}$ 呼气试验、胃镜病理任何一项检测证实 *H. pylori* 阳性;(4)符合 *H. pylori* 感染根除适应证^[7,8];(5)近 0.5 年内进行过胃镜检查;(6)患者知情同意。

2 排除标准 (1)合并肝脏、心、肺、肾脏、恶性肿瘤等疾病;(2)对治疗方案中的药物有过敏史;(3)伴精神病患者。

3 纳入对象 共计 63 例患者纳入研究分析,所有纳入对象均来自 2013 年 3 月—2015 年 7 月北京大学第一医院消化科门诊患者。其中男性 27 例,女性 36 例;平均年龄 (48.24 ± 11.35) 岁。既往 *H. pylori* 根除失败次数 3~8 次。入选病例除 3 例胃镜证实为消化性溃疡外,其余均为慢性胃炎。

4 治疗方法 采用分阶段综合疗法。

4.1 第一阶段为“治疗前准备” 根据患者的具体症状,如烧心、上腹胀或疼痛、食欲不振、大便难解或便溏等,选择如下药物:黏膜保护剂如吉法酯片(生晃荣养药品株式会社,进口药品注册标准:JX20000316)100 mg,每天 3 次;替普瑞酮胶囊(卫材中国药业有限公司,批号:H20093656)50 mg,每天 3 次。促动力药如枸橼酸莫沙必利片[住友制药(苏州)有限公司,批号:J20110022]5 mg,每天 3 次。益生菌如双歧杆菌三联活菌胶囊(上海信谊药厂有限公司,批号:S10950032)420 mg,每天 3 次。补充消化酶药如复方阿嗪米特肠溶片(扬州一洋制药有限公司,批号:H20000232)1 片,每天 3 次。

4.2 第二阶段为“标准抗菌治疗”(10 天) 采用四联疗法:雷贝拉唑钠肠溶胶囊(江苏济川制药有

限公司,批号:H20061220)10 mg,每天 2 次;阿莫西林胶囊(珠海联邦制药股份有限公司,批号:HC20150055)1 000 mg,每天 2 次;呋喃唑酮片(100 mg/片,山西云鹏制药有限公司,批号:H14023937)100 mg,每天 2 次;枸橼酸铋钾胶囊(300 mg/粒,丽珠集团丽珠制药厂,批号:H10920098)300 mg,每天 4 次。

4.3 第三阶段为“巩固治疗”(28 天) 方案为前 14 天服双歧杆菌三联活菌胶囊联合荆花胃康胶丸,后 14 天服双歧杆菌三联活菌胶囊联合枸橼酸铋钾胶囊;双歧杆菌三联活菌胶囊 420 mg,每天 3 次;荆花胃康胶丸(由土荆芥、水团花组成,天士力制药集团股份有限公司,批号:Z10970067)160 mg,每天 3 次;枸橼酸铋钾胶囊 300 mg,每天 4 次。

5 疗效评价指标 (1)*H. pylori* 根除率:停药 1 个月复查 ^{13}C 呼气试验;(2)主要症状缓解情况:按主要症状的轻、中、重程度(视觉模拟评分法),于停药后和停药 1 个月时评价其缓解情况。

6 观察不良反应 治疗结束时不良反应发生情况。

7 统计学分析 采用 SAS 8.2 软件。计数资料采用例数(n)或百分比(%)表示。*H. pylori* 根除率,分别采用意向治疗(intention to treat, ITT)及符合方案(per protocol, PP)分析。对治疗前与治疗后、停药 1 个月时症状改善情况的比较,采用秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 *H. pylori* 根除率 63 例患者中 56 例成功根除 *H. pylori*,3 例复查 *H. pylori* 仍阳性,4 例脱落,其中 1 例服药期间发生哮喘而停药(具体何种药物引起不明)。*H. pylori* 总根除率经 PP 分析和 ITT 分析分别为 94.92%(56/59)和 88.89%(56/63)。

2 主要症状缓解情况(表 1) 治疗结束时,患者上腹痛、腹胀、烧心、便秘等症状明显缓解,与治疗前比较差异有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$),反酸症状缓解不明显,与用药前比较差异无统计学意义($P > 0.05$);停药 1 个月时,上腹痛、腹胀、便秘等症状持续缓解,与治疗前比较差异有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.05$),反酸、烧心症状改善不明显,与用药前比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 药物不良反应 治疗期间未发生严重不良事件,2 例出现轻度恶心、呕吐,2 天后症状自动消失;1 例自诉舌麻木,疗程结束后症状消失。2 例出现轻度

表 1 治疗前后及停药 1 个月时主要症状改善程度分析 (例)

症状	程度	治疗前(63 例)	治疗后(59 例)	停药 1 个月(59 例)	χ^2 *	P 值*	χ^2 **	P 值**
上腹痛	无	21	28	32	5.707 2	0.016 9	9.985 0	0.001 6
	轻度	19	21	20				
	中度	12	8	6				
	重度	11	2	1				
腹胀	无	19	27	30	4.146 8	0.041 7	5.757 6	0.016 4
	轻度	14	10	6				
	中度	16	18	21				
	重度	14	4	2				
烧心	无	44	49	48	3.892 7	0.048 5	3.188 8	0.074 1
	轻度	4	6	7				
	中度	9	3	3				
	重度	6	1	1				
反酸	无	38	35	30	0.096 7	0.755 8	0.191 1	0.662 0
	轻度	7	11	14				
	中度	11	10	12				
	重度	7	3	3				
便秘	无	46	55	56	9.237 8	0.002 4	11.042 1	0.000 9
	轻度	10	4	3				
	中度	5	0	0				
	重度	2	0	0				

注: * 为治疗后与治疗前比较; ** 为停药 1 个月 after 与治疗前比较

荨麻疹但坚持完成疗程,1 例因发作哮喘而终止治疗,停药后症状即缓解。

讨 论

由于 *H. pylori* 耐药率逐年增高、根除率不断下降,部分患者虽然按共识方案治疗仍反复失败。所以对这种难治性 *H. pylori* 感染者必须改变治疗策略,强调个体化治疗。“以菌治菌”、“分阶段”、“个体化”、“综合疗法”等治疗新思路先后被提出^[5,9]。本研究按照 *H. pylori* 治疗新路径,遵照个体化、分阶段、综合性的思路进行设计。研究结果显示,该思路指导下的根除策略能显著提高难治性 *H. pylori* 感染的根除率,为今后开展多中心、大样本的临床观察奠定基础。

个体化治疗是提高难治性 *H. pylori* 感染根除率的重要策略。*H. pylori* 诊治共识是临床治疗 *H. pylori* 感染的一个基本原则,对指导临床治疗有很重要的作用。但共识只符合多数人,不含盖所有的患者。共识关注“群体疗效”,难以兼顾个体差异,按照共识并非所有人都能成功根除。即使采用了共识推荐的四联×14 天方案,仍有 10%~20% 的 *H. pylori* 感染者不能成功根除^[10]。尤其对既往反复治疗失败者,不仅根除率低,而且这些患者在经反复治疗之后,大多数都伴有明显的消化道症状,根据不同情况给予个体化的治疗才是成功的关键^[11]

基于原发耐药和多重耐药的不断增加^[3,12],对难

治性 *H. pylori* 感染者,不可完全照搬共识中推荐的方案。本研究纳入的病例都是按照共识的标准治疗反复失败 3 次以上(包括 3 次)的患者,所以定义为难治性 *H. pylori* 感染。这些反复治疗失败的患者,对治疗 *H. pylori* 的常用抗生素都耐药,尤其是对甲硝唑和克拉霉素耐药率最高^[13,14],而目前阿莫西林、呋喃唑酮耐药率较低^[2, 15],所以本研究中的“标准抗菌治疗”方案选择以阿莫西林和呋喃唑酮为基础的四联方案。

本研究中纳入的大部分患者,因既往反复的抗 *H. pylori* 治疗而引起明显的消化不良症状,少数患者伴有肠道菌群失调,甚至霉菌感染,所以在进行标准抗菌治疗前,首先调理胃肠功能状态,根据患者具体情况进行个体化治疗,具体用药因人而异,但一律不使用对 *H. pylori* 有抑制作用的药物,以避免 *H. pylori* 球形变而影响后续的根除治疗效果。进行“治疗前准备”目的在于缓解症状,修复黏膜屏障,调节胃肠道微生态;同时有利于提高患者在标准抗菌治疗期间的依从性,从而增强抗 *H. pylori* 治疗效果。

难治性 *H. pylori* 感染治疗新路径。京都共识推荐对所有 *H. pylori* 感染者进行根除治疗^[15],多伦多共识已将四联×14 天或伴同疗法作为一线治疗的推荐方案^[16]。全球 *H. pylori* 耐药日益严峻,更重要的是由于抗生素应用中的不良反应,不可能单纯依靠增加抗生素剂量和疗程提高 *H. pylori* 根除率。根据最新版的 Maastricht V 及多伦多共识的推荐,抗生素使

用最长疗程为 14 天^[16,17]。因此,寻求治疗 *H. pylori* 感染的新路径十分必要。益生菌、铋剂、黏膜保护剂、中药等已成为 *H. pylori* 治疗的新选择,而且受到越来越多的关注^[18]。益生菌能够降低 *H. pylori* 在胃黏膜的定植密度,减轻黏膜炎症,在提高标准抗菌方案根除率的同时,降低其不良反应^[19,20]。铋剂通过干预 *H. pylori* 尿素酶代谢、对上皮细胞的黏附力及热休克蛋白表达等途径,发挥抗 *H. pylori* 作用^[21]。在高耐药地区,铋剂能将标准三联方案的 *H. pylori* 根除率提高 30% ~ 40%^[22]。体外实验证实,铋剂对标准 *H. pylori* 菌株和耐药 *H. pylori* 菌株均有明显的抑杀作用,杀菌效果具有剂量依赖性^[23]。黏膜保护剂不但能修复 *H. pylori* 所致的胃黏膜损伤,与四联疗法联合应用,还能提高 *H. pylori* 根除率。多中心对照试验证实,依卡倍特钠四联方案与含铋四联方案疗效相当^[24]。目前已发现多种中药具有抗 *H. pylori* 作用。多种中药或提取物被证实具有体外杀菌或抑菌作用^[25-27]。国内也有关于中药能提高 *H. pylori* 根除率的临床研究发表^[28-30]。中药荆花胃康胶丸对敏感菌和耐药菌,均有较强的抑杀作用^[31]。本研究在应用标准抗菌方案的前、后两阶段,先后应用了益生菌、胃黏膜保护剂、铋剂、中药等非抗生素疗法,在尽量减少抗生素用量的情况下,获得满意的 *H. pylori* 根除率。

“分阶段、综合”治疗——难治性 *H. pylori* 感染治疗的新策略。*H. pylori* 根除失败的原因包括宿主因素、菌株因素以及伴随疾病等^[1,5]。所以就会出现一些患者因反复治疗失败而致的不同程度的消化不良或菌群失调。在应用标准四联疗法之前,先作治疗前准备,从保护胃黏膜、调整肠道菌群、缓解症状入手。针对每个个体,不能只着眼于“杀菌”,而是采用标本兼治的策略。在治疗难治性 *H. pylori* 感染时,标准的抗菌方案既不是治疗的起点,也非治疗的终点,而是承前(先调理治疗前状态)启后(治疗后巩固)的中间环节^[9]。本研究标准抗菌方案只采用了 10 天疗程(而共识推荐的标准四联为 14 天),即取得满意的根除疗效。本研究结果表明,非抗生素疗法可提高标准抗菌方案的疗效,还能减少抗生素的用量,减少不良反应的发生。“个体化、分阶段、综合治疗”的策略,可以提高 *H. pylori* 根除率,症状缓解率高,减少不良反应,患者依从性好。本研究证明了分段综合治疗是对难治性 *H. pylori* 感染治疗的一个理想策略和方法。

本研究结果证实:(1)含阿莫西林、呋喃唑酮的标准四联疗法,联合分阶段综合治疗是对难治性 *H. pylori* 感染治疗的理想方案。(2)标准抗菌方案的

疗程减至 10 天,不良反应很少,明显提高患者依从性。(3)针对个体进行分阶段综合治疗,不仅能明显提高 *H. pylori* 根除率,而且迅速缓解症状,实现标本兼治。(4)本研究基于正确的方案给予正确的患者,为将来实现 *H. pylori* 感染精准治疗的目标提供了重要的理论依据。

总之,本研究证实了分阶段的综合疗法是治疗难治性 *H. pylori* 感染的理想方案,也是具有重要推广价值的治疗策略。

参 考 文 献

- [1] 胡伏莲. 幽门螺杆菌感染治疗现状与展望[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2012, 21, (8): 687-690.
- [2] Gao W, Cheng H, Hu F, et al. The evolution of *Helicobacter pylori* antibiotics resistance over 10 years in Beijing, China[J]. *Helicobacter*, 2010, 15(5): 460-466.
- [3] Zhang YX, Zhou LY, Song ZQ, et al. Primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains isolated from patients with dyspeptic symptoms in Beijing: a prospective serial study[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(9): 2786-2792.
- [4] 胡伏莲. 幽门螺杆菌感染治疗的新路径[J]. 中华医学杂志, 2012, 92(10): 649-651.
- [5] 胡伏莲. 难治性幽门螺杆菌感染处理原则和策略[J]. 中华医学杂志, 2017, 97(10): 721-723.
- [6] 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组/全国幽门螺杆菌研究协作组. 第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告[J]. 胃肠病学, 2012, 7(10): 618-625.
- [7] Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report[J]. *Gut*, 2017, 66(1): 6-30.
- [8] 刘文忠, 谢勇, 陆红, 等. 第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告[J]. 胃肠病学, 2017, 22(6): 346-360.
- [9] 马继征, 冯硕, 胡伏莲. 分阶段治疗难治性幽门螺杆菌感染 1 例报告[J]. 北京医学, 2015, 37(4): 332-342.
- [10] 蒋晓玲, 袁蕙芸. 我国幽门螺杆菌感染处理共识推荐的铋剂四联方案根除率分析[J]. 胃肠病学, 2014, 19(9): 531-536.
- [11] De Francesco V, Giorgio F, Hassan C, et al. Worldwide *H. pylori* antibiotic resistance: a systematic review[J]. *J Gastrointest Liver Dis*, 2010, 19(4): 409-414.
- [12] Su P, Li Y, Li H, et al. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* isolated in the Southeast

- Coastal Region of China[J]. *Helicobacter*, 2013, 18(4): 274–279.
- [13] Mendonca S, Ecclissato C, Sartori MS, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* resistance to Metronidazole, Clarithromycin, Amoxicillin, Tetracycline, and Furazolidone in Brazil[J]. *Helicobacter*, 2000, 5(2): 79–83.
- [14] Sun QJ, Liang X, Zheng Q, et al. Resistance of *Helicobacter pylori* to antibiotics from 2000 to 2009 in Shanghai[J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(40): 5118–5121.
- [15] Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al. Kyoto Global Consensus Report on *Helicobacter pylori* Gastritis[J]. *Gut*, 2015, 64(9): 1–15.
- [16] Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV, et al. The Toronto Consensus for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults[J]. *Gastroenterology*, 2016, 151(1): 51–69.
- [17] Malfertheiner P, Megraud F, O’Morain CA, the European *Helicobacter* and *Microbiota* Study Group and Consensus panel. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Flourance Consensus Report[J]. *Gut*, 2016 Oct 5. [Epub ahead of print]
- [18] 胡伏莲. 幽门螺杆菌研究聚焦和进展[J]. 胃肠病学, 2015, 20(12): 705–707.
- [19] Zhang MM, Qian W, Qin YY, et al. Probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy: a systematic review and meta-analysis[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(14): 4345–4357.
- [20] Emara MH, Elhawari SA, Yousef S, et al. Emerging role of probiotics in the management of *Helicobacter pylori* infection: Histopathologic perspectives[J]. *Helicobacter*, 2016, 21(1): 3–10.
- [21] Ge R, Chen Z, Zhou Q. The actions of bismuth in the treatment of *Helicobacter pylori* infections: an update[J]. *Metallomics*, 2012, 4(3): 239–243.
- [22] Dore MP, Lu H, Graham DY. Role of bismuth in improving *Helicobacter pylori* eradication with triple therapy[J]. *Gut*, 2016, 65(5): 870–878.
- [23] 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]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2008, 17(7): 543–546.
- [24] Liang J, Li J, Han Y, et al. *Helicobacter pylori* eradication with Ecabet Sodium, Meprazole, Amoxicillin, and Clarithromycin versus bismuth, Omeprazole, Amoxicillin, and Clarithromycin quadruple therapy: a randomized, open-label, phase IV trial[J]. *Helicobacter*, 2012, 17(6): 458–465.
- [25] 李江, 成虹, 高文, 等. 不同中药提取物对幽门螺杆菌耐药菌株体外抗菌活性研究[J]. 现代中医临床, 2015, 21(2): 21–23, 28.
- [26] 于靖, 叶晖, 李江, 等. 复方清热化湿制剂对幽门螺杆菌的体外抗菌作用研究[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2016, 24(4): 245–248.
- [27] 陈炼, 廖旺娣, 李国华, 等. 江西蜂胶对幽门螺杆菌的体外抑菌作用研究[J]. 江西医学院学报, 2009, 49(12): 27–28, 32.
- [28] 汪红兵, 张声生, 李乾构. 健脾清化法联合西药治疗幽门螺杆菌相关性胃炎 34 例[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2006, 14(6): 390–391.
- [29] 全国多中心临床研究科研协作组. 温胃舒或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.
- [30] 胡伏莲, 成虹, 张学智, 等. 多中心临床观察荆花胃康联合三联疗法治疗幽门螺杆菌相关性十二指肠溃疡和胃炎疗效及耐药分析[J]. 中华医学杂志, 2012, 92(10): 679–684.
- [31] 黄星涛, 张学智, 李宁, 等. 荆花胃康胶丸对幽门螺杆菌耐药菌株体外抑菌作用的研究[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2010, 18(5): 290–293.

(收稿: 2017-07-15 修回: 2017-10-26)

责任编辑: 李焕荣

英文责编: 张晶晶