

## 第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告

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

刘文忠 谢勇 成虹 吕农华 胡伏莲 张万岱 周丽雅 陈烨

曾志荣 王崇文 萧树东 潘国宗 胡品津

由中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组主办,江西省医学会协办的“第四次全国幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)感染处理共识会”于 2012 年 4 月 26—27 日在江西井冈山召开。我国 Hp 研究领域的专家和学组成员共 40 余人出席了会议。

会议前,就 Hp 感染的检测、根除治疗适应证及根除治疗方案 3 大主题撰写讨论稿,广泛征求意见。会议中,分别进行主题报告,提出有争议的问题和修改建议,参会专家发言讨论、专家点评及主持人总结。会议后,听取了未参会专家的意见,对一些问题进行协商。最后达成以下共识报告。

### 第一部分:幽门螺杆菌根除治疗适应证

#### 一、背景

##### (一)根除 Hp 的益处

1. 消化性溃疡:是根除 Hp 最重要的适应证,根除 Hp 可促进溃疡愈合,显著降低溃疡复发率和并发症发生率。根除 Hp 使绝大多数消化性溃疡不再是一种慢性、复发性疾病,而是可彻底治愈<sup>[1]</sup>。

2. 胃黏膜相关淋巴组织(MALT)淋巴瘤:是一种少见的胃恶性肿瘤,约 80% 以上 Hp 阳性的早期(病变局限于黏膜和黏膜下层)、低级别胃 MALT 淋巴瘤根除 Hp 后可获得完全应答,但病灶深度超过黏膜下层者疗效降低<sup>[2]</sup>。根除 Hp 已成为 Hp 阳性低级别胃 MALT 淋巴瘤的一线治疗<sup>[3]</sup>。

3. Hp 阳性慢性胃炎伴消化不良:可等同于 Hp 阳性的非溃疡性消化不良(non-ulcer dyspepsia, NUD)或功能性消化不良(functional dyspepsia, FD),这是因为 Hp 感染者几乎均有慢性胃炎。NUD 和 FD 在诊断标准上存在差异(症状、病程),但在临床实践中常将 NUD 作为广义 FD,未严格区分。一些国际性共识多将 NUD 作为 Hp 根除指征<sup>[4]</sup>。根除 Hp

可使 1/12 ~ 1/5 的 Hp 阳性 FD 患者的症状得到长期缓解<sup>[5-6]</sup>,这一疗效优于其他任何治疗<sup>[7]</sup>。此外,根除 Hp 还可预防消化性溃疡和胃癌。

4. 慢性胃炎伴胃黏膜萎缩或糜烂:Hp 感染者中最终有 <1% 的人发生肠型胃癌,萎缩和肠化生是从非萎缩性胃炎向胃癌演变过程中重要的病变阶段<sup>[8]</sup>。有肠化生者可诊断为萎缩(化生性萎缩)<sup>[9]</sup>,异型增生多伴有萎缩和(或)肠化生。反复糜烂后可发生萎缩、肠化生。尽管根除 Hp 预防胃癌的最佳时机是萎缩、肠化生发生前,但在这一阶段根除 Hp 仍可消除炎症反应,使萎缩发展减慢或停止,并有可能使部分萎缩得到逆转<sup>[10-11]</sup>,但肠化生难以逆转<sup>[10-11]</sup>。

5. 早期胃肿瘤已行内镜下切除或手术胃次全切除:早期胃癌手术或内镜下切除后 5 年乃至 10 年生存率均很高,因此仍存在再次发生胃癌的风险,根除 Hp 可显著降低这一风险<sup>[12]</sup>。不仅胃癌,高级别上皮内瘤变(异型增生)内镜下切除者根除 Hp 预防胃癌也是有益的。

6. 长期服用质子泵抑制剂(PPI):Hp 感染者长期服用 PPI 可使胃炎类型发生改变<sup>[13]</sup>,从胃窦为主胃炎发展为胃体为主胃炎。这是因为服用 PPI 后胃内 pH 上升,有利于 Hp 从胃窦向胃体位移,胃体炎症和萎缩进一步降低胃酸分泌。胃体萎缩为主的低胃酸或无酸型胃炎发生胃癌的危险性显著升高。Hp 感染的蒙古沙鼠模型研究显示,PPI 可加速或增加胃癌发生率<sup>[14]</sup>。

7. 胃癌家族史:除少数(约 1% ~ 3%)遗传性弥漫性胃癌外<sup>[15]</sup>,绝大多数胃癌的发生是 Hp 感染、环境因素和遗传因素共同作用的结果<sup>[8]</sup>。胃癌患者一级亲属的遗传易感性较高,虽遗传易感性难以改变,但根除 Hp 可以消除胃癌发病的重要因素,从而提高预防效果。

8. 计划长期服用非甾体消炎药(NSAIDs)(包括低剂量阿司匹林):Hp 感染和服用 NSAIDs 包括阿司匹林是消化性溃疡发病的两个独立危险因素<sup>[16]</sup>。Hp 感染、服用 NSAIDs 和(或)低剂量阿司匹林者发生胃十二指肠溃疡的风险增加;在长期服用 NSAIDs 和(或)低剂量阿司匹林前根除 Hp 可降低服用这些药物者发生胃十二指肠溃疡的风险<sup>[17]</sup>。然而,仅根除 Hp 不能降低已在接受长期 NSAIDs 治疗患者胃十二指肠溃疡的发生率,此类患者除根除 Hp 外,还需要持续 PPI 维持<sup>[3,17]</sup>。

9. 其他:许多证据表明,Hp 感染与成人和儿童不明原因的缺铁性贫血相关,根除 Hp 可增加血红蛋白水平<sup>[18]</sup>;根除

DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2012.10.025

作者单位:200001 上海交通大学医学院附属仁济医院消化科(刘文忠、萧树东);南昌大学第一附属医院消化科(谢勇、吕农华、王崇文);北京大学第一医院消化科(成虹、胡伏莲);南方医科大学南方医院消化科(张万岱、陈烨);北京大学第三医院消化科(周丽雅);中山大学附属第一医院消化科(曾志荣);中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院消化科(潘国宗);中山大学附属第六医院消化内科(胡品津)

通信作者:吕农华,Email:lunonghua@163.com

Hp 可使 50% 以上特发性血小板减少性紫癜 (idiopathic thrombocytopenic purpura, ITP) 患者血小板计数上升<sup>[19]</sup>。随机对照研究证实,根除 Hp 对淋巴细胞性胃炎<sup>[20]</sup>、胃增生性息肉<sup>[21]</sup>有效。多项病例报道称根除 Hp 对 Ménétrier 病治疗有效。这些疾病临床上少见或缺乏其他有效治疗方法,根除 Hp 显示有效,值得推荐。其他一些胃外疾病与 Hp 感染的相关性尚待更多研究证实。

10. 个人要求治疗:情况和获益各异,治疗前应经过医生严格评估。年龄 < 45 岁且无报警症状者,支持根除 Hp;但年龄 ≥ 45 岁或有报警症状者则不予支持根除 Hp,需先行内镜检查。在治疗前需向受治者解释清楚这一处理策略潜在的风险,包括漏检上消化道癌、掩盖病情和药物不良反应等。

## (二)尚存在争议的问题

1. Hp“检测和治疗”策略:不少 Hp 感染处理的共识推荐对新发生或未调查的消化不良患者实施“检测和治疗”策略<sup>[3,22]</sup>。具体方法为:年龄小于 45 岁(年龄应根据当地上消化道肿瘤发病率调整),而且无报警症状(包括消化道出血、持续呕吐、消瘦、吞咽困难、吞咽疼痛或腹部肿块等)的患者可先用非侵入性方法(尿素呼气试验或粪便抗原试验)检测 Hp,如阳性即行根除治疗。这一策略的益处是可以减少消化不良处理中的内镜检查,适用于内镜检查费用高而上消化道肿瘤发病率低的国家和地区。但我国的现实是内镜检查费用低、普及率高,上消化道肿瘤发病率高,实施这一策略漏检肿瘤的风险大<sup>[23]</sup>,因此不予推荐。

2. 胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD):根除 Hp 是否增加 GERD 发生危险性的问题尚有争议,东、西方国家的研究结果存在差异。在西方国家,根除 Hp 不增加 GERD 发生危险性,也不加重已存在的 GERD<sup>[24-25]</sup>;但在东方国家(中国、日本和韩国等),根除 Hp 可能会增加 GERD 发生危险性<sup>[26-27]</sup>。推测其原因可能是:这些东方国家胃癌发病率高,因此胃体为主胃炎的发病率也比西方国家人群高,胃体胃炎者根除 Hp 后,胃酸分泌从低酸恢复至正常(增加),从而增加 GERD 危险性。胃体为主胃炎者根除 Hp 可能会增加 GERD 发生危险性,不根除 Hp 长期 PPI 治疗会增加胃癌发生危险性。“两害相权取其轻”,长期服用 PPI 者还是应该根除 Hp。

## 二、根除 Hp 治疗适应证

表 1 为推荐的根除 Hp 适应证。

## 三、实施中需注意的问题

“治疗所有 Hp 阳性者,但如无意治疗,就不要进行检测”,这是世界胃肠病组织制定的“发展中国家 Hp 感染临床指南”中提出的良好实践要点(good practice point)<sup>[28]</sup>。因此应该根据根除适应证进行 Hp 检测,不应任意地扩大检测对象。

## 第二部分:幽门螺杆菌感染的检测

### 一、背景

#### (一)Hp 感染的检测方法

表 1 推荐的根除幽门螺杆菌(Hp)适应证和推荐强度

Hp 阳性疾病	强烈推荐	推荐
消化性溃疡(不论是否活动和有无并发症史)	√	
胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤	√	
慢性胃炎伴消化不良症状		√
慢性胃炎伴胃黏膜萎缩、糜烂		√
早期胃癌已行内镜下切除或手术胃次全切除		√
长期服用质子泵抑制剂		√
胃癌家族史		√
计划长期服用非甾体消炎药(包括低剂量阿司匹林)		√
不明原因的缺铁性贫血		√
特发性血小板减少性紫癜		√
其他 Hp 相关性疾病(如淋巴细胞性胃炎、增生性胃息肉、Ménétrier 病)		√
个人要求治疗		√

包括侵入性和非侵入性两类。侵入性方法依赖胃镜活检,包括快速尿素酶试验(RUT)、胃黏膜直接涂片染色镜检、胃黏膜组织切片染色(如 HE、Warthin-Starry 银染、改良 Giemsa 染色、甲苯胺蓝染色、吡啶橙染色、免疫组化染色等)镜检、细菌培养、基因方法检测(如 PCR、寡核苷酸探针杂交、基因芯片检测等)。非侵入性检测方法不依赖胃镜检查,包括<sup>13</sup>C 或<sup>14</sup>C 尿素呼气试验(UBT)、粪便 Hp 抗原检测(HpSA)(依检测抗体分为单克隆和多克隆抗体检测两类)和血清 Hp 抗体检测等。

## (二)各种检测方法的特点

1. RUT:检测结果受试剂 pH 值、取材部位、组织大小、细菌量、观察时间、环境温度等因素影响。同时取 2 块组织进行检测(胃窦和胃体各 1 块),可以提高检测敏感性。本方法检测快速、方便;应用良好试剂检测,准确性高。患者接受胃镜检查时,建议常规行 RUT。

2. 组织学检测:检测 Hp 的同时,可对胃黏膜病变进行诊断(HE 染色)。不同染色方法的检测结果存在一定差异。免疫组化染色特异性高,但费用亦较高;HE 染色可同时作病理诊断;荧光原位杂交(FISH)检测 Hp 感染具有较高敏感性,也被用于 Hp 对克拉霉素耐药的检测<sup>[29]</sup>。

3. 细菌培养:复杂、耗时,需一定实验室条件,标本转送培养需专门的转送液并保持低温。培养检测特异性高,可进行药敏试验和细菌学研究。

4. UBT:检测准确性高,易于操作;可反映全胃 Hp 感染状况,克服因细菌呈“灶性”分布而造成的 RUT 假阴性。但 UBT 检测值处于临界值附近时,结果不可靠<sup>[30]</sup>,可间隔一段时间后再次检测或用其他方法检测。

5. 粪便抗原检测:经过验证的单克隆抗体法检测具有较好的敏感性和特异性<sup>[3]</sup>;可用于 Hp 治疗前诊断和治疗后复查;操作安全、简便;不需要口服任何试剂,适用于所有年龄和类型的患者。国际共识认为该方法的准确性可与呼气试验媲美<sup>[3]</sup>,但国内目前尚缺乏相应的试剂。

6. 血清抗体检测:检测的抗体是 IgG,反映一段时间内

Hp 感染情况,部分试剂盒可同时检测 CagA 和 VacA 抗体。不同试剂盒检测的准确性差异较大;与其他细菌抗原有一定交叉反应。Hp 根除后血清抗体,尤其是 CagA 抗体可以维持很久(数月至数年),因此不能用于治疗复查。本方法主要适用于流行病学调查,在消化性溃疡出血或胃 MALT 淋巴瘤等可作为现症感染的诊断手段。

7. 分子生物学检测:可用于检测粪便或胃黏膜组织等标本。适用于标本中 Hp 含量过少或因含大量其他细菌干扰 Hp 检测的情况,还可用于 Hp 分型和耐药基因突变的检测。目前国际上已有用于检测 Hp 对克拉霉素和喹诺酮类耐药基因突变的商品化试剂盒,国内研究和开发了可检测耐药基因突变的基因芯片,已开始临床试用。

### (三) Hp 耐药性检测的主要方法

1. 通过细菌培养进行检测:包括耐药纸片法、琼脂稀释法和 E-test 法等。

2. 分子生物学检测:对耐药基因突变进行分析,包括商品化的试剂盒和基因芯片检测等。

### 二、Hp 感染的检测

1. Hp 感染的诊断:符合下述三项之一者可判断为 Hp 现症感染:(1)胃黏膜组织 RUT、组织切片染色或培养三项中任一项阳性;(2)<sup>13</sup>C 或<sup>14</sup>C UBT 阳性;(3)HpSA 检测(经过临床验证的单克隆抗体法)阳性。血清 Hp 抗体检测(经临床验证、准确性高的试剂)阳性提示曾经感染,从未治疗者可视为现症感染。

2. Hp 感染根除治疗后的判断:应在根除治疗结束至少 4 周后进行,首选 UBT。符合下述三项之一者可判断为 Hp 根除:(1)<sup>13</sup>C 或<sup>14</sup>C UBT 阴性;(2)HpSA 检测阴性;(3)基于胃窦、胃体两个部位取材的 RUT 均阴性。

### 三、实施中需注意的问题

1. 不同检测试剂的准确性存在差异,应用的试剂和方法需经过验证。

2. 检测结果的准确性受到操作人员和操作方法差异的影响。

3. 避免某些药物对检测的影响。应用抗菌药物、铋剂和某些有抗菌作用中药者,应在至少停药 4 周后进行检测;应用抑酸剂者应在至少停药 2 周后进行检测。

4. 不同疾病状态对检测结果会产生影响,消化性溃疡活动性出血、严重萎缩性胃炎、胃恶性肿瘤可能会导致尿素酶依赖的试验呈假阴性。不同时间、采用多种方法或采用非尿素酶依赖试验的方法检测可取得更可靠结果。

5. 残胃者用 UBT 检测 Hp 结果不可靠<sup>[31]</sup>,推荐用 RUT、组织切片方法或 HpSA 方法。

6. 胃黏膜肠化生组织中 Hp 检出率低。存在活动性炎症时高度提示有 Hp 感染;活动性消化性溃疡患者排除 NSAIDs 及阿司匹林因素后, Hp 感染的可能性 > 95%。因此,在上述情况下,如 Hp 检测阴性,要高度怀疑假阴性。不同时间或采用多种方法检测可取得更可靠结果。

## 第三部分:幽门螺杆菌根除治疗

### 一、背景

1. 流行病学和耐药率调查:流行病学调查表明,我国 Hp 感染率总体上仍然很高,成人中感染率达到 40% ~ 60%<sup>[32]</sup>。推荐的用于根除治疗的 6 种抗菌药物中,甲硝唑耐药率达到 60% ~ 70%<sup>[33-34]</sup>,克拉霉素达到 20% ~ 38%<sup>[33-35]</sup>,左氧氟沙星达到 30% ~ 38%<sup>[34]</sup>,耐药显著影响根除率<sup>[36]</sup>;阿莫西林、呋喃唑酮和四环素的耐药率仍很低(1% ~ 5%)<sup>[33-35]</sup>。

2. 标准三联疗法的根除率:随着 Hp 耐药率上升,报道的标准三联疗法(PPI + 克拉霉素 + 阿莫西林或 PPI + 克拉霉素 + 甲硝唑)根除率已低于或远低于 80%<sup>[37-39]</sup>。标准三联疗法的疗程从 7 d 延长至 10 d 或 14 d,根除率仅能提高约 5%<sup>[3]</sup>。

3. 国际上新推荐的根除方案以及在我国根除率:为了提高 Hp 根除率,近些年来国际上又推荐了一些根除方案<sup>[3]</sup>,包括序贯疗法(sequential therapy)(前 5 天 PPI + 阿莫西林,后 5 天 PPI + 克拉霉素 + 甲硝唑,共 10 d)、伴同疗法(concomitant therapy)(同时服用 PPI + 克拉霉素 + 阿莫西林 + 甲硝唑)和左氧氟沙星三联疗法(PPI + 左氧氟沙星 + 阿莫西林)。序贯疗法与标准三联疗法相比在我国多中心随机对照研究中并未显示优势<sup>[37]</sup>。伴同疗法缺乏我国的资料,铋剂四联疗法的疗效可以与伴同疗法媲美<sup>[40]</sup>,而后者需同时服用 3 种抗菌药物,不仅有可能增加抗菌药物不良反应,还使治疗失败后抗菌药物选择余地减小。因此,除非有铋剂使用禁忌,否则不推荐伴同疗法。左氧氟沙星三联疗法在我国多中心随机对照研究中也未显示优势<sup>[41]</sup>,这与我国喹诺酮类药物耐药率高有关。

4. 在 Hp 高耐药率背景下,铋剂四联方案又受重视:经典的铋剂四联方案(铋剂 + PPI + 四环素 + 甲硝唑)的疗效再次得到确认<sup>[38-39]</sup>。在最新的 Maastricht-4 共识中<sup>[3]</sup>,一线方案在克拉霉素高耐药率(> 15% ~ 20%)地区,首先推荐铋剂四联方案,如无铋剂,推荐序贯疗法或伴同疗法;在克拉霉素低耐药率地区除推荐标准三联疗法外,也推荐铋剂四联疗法作为一线方案。总之,面对抗菌药物耐药率上升的挑战,铋剂四联疗法再次受到重视<sup>[42]</sup>。我国仍可普遍获得铋剂,要充分利用这一优势。

5. 铋剂的安全性:目前世界上不少国家和地区已不能获得单独的铋剂(因剂型、剂量、疗程等原因,早年有较高不良反应率而退出市场),但新的含铋混合制剂(枸橼酸铋钾、四环素和甲硝唑置于同一胶囊中,商品名为 Pylera)又在试验和推广中<sup>[39,43]</sup>。铋剂安全性的荟萃分析表明<sup>[44]</sup>,在根除 Hp 治疗中,含铋剂方案与不含铋剂方案的不良反应相比,仅粪便黑色(铋剂颜色)有差异,提示短期(1 ~ 2 周)服用铋剂有相对高的安全性。临床应用时仍需注意铋剂剂量、疗程和禁忌证。

6. 根除 Hp 抗菌药物的选择:在根除 Hp 治疗的 6 种抗菌药物中,阿莫西林、呋喃唑酮和四环素的耐药率仍很低,

治疗失败后不容易产生耐药(可重复应用);而克拉霉素、甲硝唑和氟喹诺酮类药物的耐药率高,治疗失败后易产生耐药(原则上不可重复应用)。在选择抗菌药物时应充分考虑药物的耐药特性。铋剂、PPI 与抗菌药物联合应用可在较大程度上克服 Hp 对甲硝唑、克拉霉素耐药<sup>[45-46]</sup>,但是否可克服氟喹诺酮类药物耐药尚不清楚。

7. 经典铋剂四联方案的拓展:除上述经典铋剂四联方案外,还可将铋剂加入(1)PPI + 阿莫西林 + 克拉霉素,或(2)PPI + 阿莫西林 + 呋喃唑酮,或(3)PPI + 阿莫西林 + 氟喹诺酮类药物,组成四联方案。(1)、(2)方案有不加铋剂的对直接对照研究,加入铋剂后可使根除率提高约 8% ~ 14%<sup>[47-50]</sup>,铋剂 + PPI + 克拉霉素 + 阿莫西林 2 周疗程的方案可在较大程度上克服克拉霉素耐药<sup>[46]</sup>。PPI + 阿莫西林 + 氟喹诺酮类药物的方案缺乏加与不加铋剂的对直接对照研究,但 PPI + 阿莫西林 + 氟喹诺酮类药物 + 铋剂四联方案作为补救治疗,已在多项研究中显示安全、有效<sup>[51-53]</sup>。

## 二、根除方案推荐

### (一)根除方案组成

推荐铋剂 + PPI + 2 种抗菌药物组成的四联疗法(剂量及用法见表 2)。抗菌药物组成方案有 4 种:(1)阿莫西林 + 克拉霉素;(2)阿莫西林 + 左氧氟沙星;(3)阿莫西林 + 呋喃唑酮;(4)四环素 + 甲硝唑或呋喃唑酮。

这 4 种抗菌药物组成的方案中,3 种治疗失败后易产生耐药的抗菌药物(甲硝唑、克拉霉素和左氧氟沙星)分在不同方案中,仅不易耐药的阿莫西林、呋喃唑酮有重复。这些方案的优点是:均有相对较高的根除率;任何一种方案治疗失败后,不行药敏试验也可再选择其他一种方案治疗。方案(3)和(4)疗效稳定,廉价,潜在的不良反应率可能稍高;方案(1)不良反应率低,费用取决于选择的克拉霉素;方案(2)费用和不良反应率取决于选择的左氧氟沙星。

青霉素过敏者推荐的抗菌药物组成方案为:(1)克拉霉素 + 左氧氟沙星;(2)克拉霉素 + 呋喃唑酮;(3)四环素 + 甲硝唑或呋喃唑酮;(4)克拉霉素 + 甲硝唑。方案中抗菌药物的剂量和用法同含有阿莫西林的方案(表 2)。需注意的是,青霉素过敏者初次治疗失败后,抗菌药物选择余地小,应尽可能提高初次治疗根除率。

对铋剂有禁忌者或证实 Hp 耐药率仍较低的地区,也可选用非铋剂方案,包括标准三联方案、序贯疗法或伴同疗法。

### (二)一线和二线疗法问题

上述 4 种为非青霉素过敏者推荐的方案均有较高根除率,其他方面各有优缺点,难以划分一线、二线方案。具体操作可根据药品的可获得性、费用、潜在不良反应等因素综合考虑,选择其中的 1 种方案作为初次治疗(initial therapy)。如初次治疗失败,可在剩余的方案中再选择 1 种方案进行补救治疗(rescue therapy)。

### (三)根除治疗的疗程

鉴于铋剂四联疗法延长疗程可在一定程度上提高疗效<sup>[46,49]</sup>,故推荐的疗程为 10 d 或 14 d,放弃 7 d 方案。

表 2 推荐的四联方案中抗菌药物的剂量和用法<sup>a</sup>

方案	抗菌药物 1	抗菌药物 2
1	阿莫西林 1000 mg/次,2 次/d	克拉霉素 500 mg/次,2 次/d
2	阿莫西林 1000 mg/次,2 次/d	左氧氟沙星 500 mg/次,1 次/d 或 200 mg/次,2 次/d
3	阿莫西林 1000 mg/次,2 次/d	呋喃唑酮 100 mg/次,2 次/d
4a	四环素 750 mg/次,2 次/d	甲硝唑 400 mg/次,2 次/d 或 3 次/d
4b	四环素 750 mg/次,2 次/d	呋喃唑酮 100 mg/次,2 次/d

注:<sup>a</sup> 推荐的四联方案为:标准剂量 PPI + 标准剂量铋剂(均为 2 次/d,餐前半小时服) + 2 种抗菌药物(餐后即服);标准剂量 PPI:埃索美拉唑 20 mg、雷贝拉唑 10 mg(Maastricht 共识推荐 20 mg)、奥美拉唑 20 mg、兰索拉唑 30 mg、泮托拉唑 40 mg,2 次/d;标准剂量铋剂:枸橼酸铋钾 220 mg/次,2 次/d

## (四)两次治疗失败后的再治疗

如果经过上述四联方案中 2 种方案治疗,疗程均为 10 d 或 14 d,失败后再次治疗时,失败可能性很大。在这种情况下,需要再次评估根除治疗的风险-获益比。胃 MALT 淋巴瘤、有并发症史的消化性溃疡、有胃癌危险的胃炎(严重全胃炎、胃体为主胃炎或严重萎缩性胃炎等)或有胃癌家族史者,根除 Hp 获益较大。方案的选择需有经验的医生在全面评估已用药物、分析可能失败原因的基础上,精心设计。如有条件,可进行药敏试验,但作用可能有限。

## 三、实施中需注意的问题

1. 强调个体化治疗:方案、疗程和药物的选择需考虑既往抗菌药物应用史(克拉霉素、左氧氟沙星、甲硝唑易产生耐药)、吸烟(降低疗效)、药物(阿莫西林等)过敏史和潜在不良反应、根除适应证(消化性溃疡根除率高于非溃疡性消化不良;不同适应证获益大小有差异)、伴随疾病(影响药物代谢、排泄,增加不良反应)和年龄(高龄患者药物不良反应发生率增加,而某些根除适应证的获益降低)等。

2. 根除治疗前停药 PPI 不少于 2 周,停药抗菌药物、铋剂等不少于 4 周。如是补救治疗,建议间隔 2 ~ 3 个月。

3. 告知根除方案潜在在不良反应和服药依从性的重要性。

4. 抑酸剂在根除方案中起重要作用:PPI 抑酸作用受药物作用强度、宿主参与 PPI 代谢的 CYP2C19 基因多态性影响。选择作用稳定、疗效高、受 CYP2C19 基因多态性影响较小的 PPI,如埃索美拉唑<sup>[54]</sup>、雷贝拉唑,可提高根除率<sup>[55]</sup>。

## 四、尚在探索中的其他措施

1. 联合应用微生态制剂:某些微生态制剂可以减轻或消除根除 Hp 治疗导致的肠道微生态失衡<sup>[3]</sup>,是否可提高根除率有待进一步研究。

2. 中药:一些研究结果提示,某些中成药有提高 Hp 根除率的作用<sup>[56]</sup>,但确切疗效和如何组合根除方案,尚有待更多研究验证。

3. 胃黏膜保护剂:个别胃黏膜保护剂被证实有抗 Hp 作用,替代铋剂用于四联疗法可获得相同疗效<sup>[57]</sup>。

4. 口腔 Hp 在胃 Hp 根除和复发中的作用:目前还颇有争议,尚待更多研究结果证实。

共识会参会人员名单(按姓氏汉语拼音排序) 陈晓宇(上海交通大学医学院附属仁济医院);陈焯(南方医科大学南方医院);成虹(北京大学第一医院);杜勤(浙江大学医学院附属第二医院);房殿春(第三军医大学西南医院);房静远(上海交通大学医学院附属仁济医院);郝恒骏(同济大学附属同济医院);郭晓钟(沈阳军区总医院);韩英(北京军区总医院);胡伏莲(北京大学第一医院);胡仁伟(四川大学华西医院);姜葵(天津医科大学总医院);蒋树林(河北医科大学第二医院);李晓燕(昆明医学院第一附属医院);李岩(中国医科大学附属盛京医院);梁浩(解放军总医院);刘文忠(上海交通大学医学院附属仁济医院);陆红(上海交通大学医学院附属仁济医院);吕农华(南昌大学第一附属医院);潘国宗(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院);任建林(厦门大学附属中山医院);舒徐(南昌大学第一附属医院);王崇文(南昌大学第一附属医院);王江滨(吉林大学中日联谊医院);王学红(青海大学附属医院);谢勇(南昌大学第一附属医院);徐三平(华中科技大学同济医学院附属协和医院);许建明(安徽医科大学第一附属医院);杨桂彬(航天中心医院);杨昭徐(首都医科大学附属北京天坛医院);曾志荣(中山大学附属第一医院);张桂英(中南大学湘雅医院);张国新(江苏省人民医院);张建中(中国疾病预防控制中心);张沥(西安市中心医院);张玲霞(西安市中心医院);张万岱(南方医科大学南方医院);张振玉(南京市第一医院);郑鹏远(郑州大学第二附属医院);周丽雅(北京大学第三医院);祝荫(南昌大学第一附属医院)

### 参 考 文 献

- [1] Lang L, Barry Marshall 2005 Nobel laureate in medicine and physiology. *Gastroenterology*, 2005,129:1813-1814.
- [2] Gisbert JP, Calvet X. Review article: common misconceptions in the management of *Helicobacter pylori*-associated gastric MALT-lymphoma. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011,34:1047-1062.
- [3] Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht IV/Florence Consensus Report. *Gut*, 2012,61:646-664.
- [4] Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut*, 2007,56:772-781.
- [5] Moayyedi P, Soo S, Deeks J, et al. Systematic review and economic evaluation of *Helicobacter pylori* eradication treatment for non-ulcer dyspepsia. *Dyspepsia Review Group*. *BMJ*, 2000,321:659-664.
- [6] Jin X, Li YM. Systematic review and meta-analysis from Chinese literature: the association between *Helicobacter pylori* eradication and improvement of functional dyspepsia. *Helicobacter*, 2007,12:541-546.
- [7] Talley NJ, Vakil NB, Moayyedi P. American gastroenterological association technical review on the evaluation of dyspepsia. *Gastroenterology*, 2005,129:1756-1780.
- [8] Correa P, Houghton J. Carcinogenesis of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology*, 2007,133:659-672.
- [9] 中华医学会消化病学分会. 中国慢性胃炎共识意见. *胃肠病学*, 2006,11:674-684.
- [10] Rokkas T, Pistiolas D, Sechopoulos P, et al. The long-term impact of *Helicobacter pylori* eradication on gastric histology: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter*, 2007, 12 (Suppl 2):32-38.
- [11] Wang J, Xu L, Shi R, et al. Gastric atrophy and intestinal metaplasia before and after *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. *Digestion*, 2011,83:253-260.
- [12] Fukase K, Kato M, Kikuchi S, et al. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*, 2008,372:392-397.
- [13] Kuipers EJ, Lundell L, Klinkenberg-Knol EC, et al. Atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication. *N Engl J Med*, 1996,334:1018-1022.
- [14] Hagiwara T, Mukaisho K, Nakayama T, et al. Long-term proton pump inhibitor administration worsens atrophic corpus gastritis and promotes adenocarcinoma development in Mongolian gerbils infected with *Helicobacter pylori*. *Gut*, 2011,60:624-630.
- [15] Fitzgerald RC, Hardwick R, Huntsman D, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated consensus guidelines for clinical management and directions for future research. *J Med Genet*, 2010,47:436-444.
- [16] Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH. Role of *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet*, 2002,359:14-22.
- [17] Vergara M, Catalán M, Gisbert JP, et al. Meta-analysis: role of *Helicobacter pylori* eradication in the prevention of peptic ulcer in NSAID users. *Aliment Pharmacol Ther*, 2005,21:1411-1418.
- [18] Yuan W, Li Yumin, Yang Kehu, et al. Iron deficiency anemia in *Helicobacter pylori* infection: meta-analysis of randomized controlled trials. *Scand J Gastroenterol*, 2010,45:665-676.
- [19] Stasi R, Sarpatwari A, Segal JB, et al. Effects of eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with immune thrombocytopenic purpura: a systematic review. *Blood*, 2009, 113:1231-1240.
- [20] Madisch A, Mielke S, Neuber F, et al. Healing of lymphocytic gastritis after *Helicobacter pylori* eradication therapy--a randomized, double-blind, placebo-controlled multicentre trial. *Aliment Pharmacol Ther*, 2006,23:473-479.
- [21] Ji F, Wang ZW, Ning JW, et al. Effect of drug treatment on hyperplastic gastric polyps infected with *Helicobacter pylori*: a randomized, controlled trial. *World J Gastroenterol*, 2006,12:1770-1773.
- [22] Fock KM, Katelaris P, Sugano K, et al. Second Asia-Pacific Consensus Guidelines for *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol*, 2009,24:1587-1600.
- [23] Li XB, Liu WZ, Ge ZZ, et al. *Helicobacter pylori* "test-and-treat" strategy is not suitable for the management of patients with uninvestigated dyspepsia in Shanghai. *Scand J Gastroenterol*, 2005,40:1028-1031.
- [24] Saad AM, Choudhary A, Bechtold ML. Effect of *Helicobacter pylori* treatment on gastroesophageal reflux disease (GERD): meta-analysis of randomized controlled trials. *Scand J Gastroenterol*, 2012,47:129-135.
- [25] Qian B, Ma S, Shang L, et al. Effects of *Helicobacter pylori* eradication on gastroesophageal reflux disease. *Helicobacter*, 2011, 16:255-265.
- [26] Nam SY, Choi IJ, Ryu KH, et al. Effect of *Helicobacter pylori* infection and its eradication on reflux esophagitis and reflux symptoms. *Am J Gastroenterol*, 2010,105:2153-2162.
- [27] Yagi S, Okada H, Takenaka R, et al. Influence of *Helicobacter pylori* eradication on reflux esophagitis in Japanese patients. *Dis Esophagus*, 2009,22:361-367.
- [28] World Gastroenterology Organisation. World Gastroenterology Organisation Global Guideline: *Helicobacter pylori* in developing countries. *J Clin Gastroenterol*, 2011,45:383-388.
- [29] Yilmaz O, Demiray E, Tümer S, et al. Detection of *Helicobacter pylori* and determination of clarithromycin susceptibility using formalin-fixed, paraffin-embedded gastric biopsy specimens by fluorescence in situ hybridization. *Helicobacter*, 2007, 12:136-141.
- [30] Gisbert JP, Pajares JM. Review article: 13C-urea breath test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection--a critical review.

- Aliment Pharmacol Ther, 2004, 20:1001-1017.
- [31] Tian XY, Zhu H, Zhao J, et al. Diagnostic performance of urea breath test, rapid urea test, and histology for *Helicobacter pylori* infection in patients with partial gastrectomy: a meta-analysis. *J Clin Gastroenterol*, 2012, 46:285-292.
- [32] 张万岱, 胡伏莲, 萧树东, 等. 中国自然人群幽门螺杆菌感染的流行病学调查. *现代消化及介入诊疗*, 2010, 15:265-270.
- [33] 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组/全国幽门螺杆菌科研协作组, 成虹, 胡伏莲, 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. *胃肠病学*, 2007, 12:525-530.
- [34] Song Z, Zhou L, Wang Y, et al. A study to explore Hp antibiotic resistance and efficacy of eradication therapy in china (multi-center, nation-wide, randomized, control study). (abstract). *Helicobacter*, 2011, 16 (Suppl 1): 117.
- [35] Sun QJ, Liang X, Zheng Q, et al. Resistance of *Helicobacter pylori* to antibiotics from 2000 to 2009 in Shanghai. *World J Gastroenterol*, 2010, 16:5118-5121.
- [36] Mégraud F, Lehours P. *Helicobacter pylori* detection and antimicrobial susceptibility testing. *Clin Microbiol Rev*, 2007, 20:280-322.
- [37] Yan X, Zhou L, Song Z, et al. Sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication in adults compared with triple therapy in china: a multicenter, Prospective, randomized, controlled trial (abstract). *Helicobacter*, 2011, 16 (Suppl 1): 87.
- [38] Zheng Q, Chen WJ, Lu H, et al. Comparison of the efficacy of triple versus quadruple therapy on the eradication of *Helicobacter pylori* and antibiotic resistance. *J Dig Dis*, 2010, 11:313-318.
- [39] Malfertheiner P, Bazzoli F, Delchier JC, et al. *Helicobacter pylori* eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple therapy: a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet*, 2011, 377:905-913.
- [40] Kadayifei A, Uygun A, Polat Z, et al. Comparison of bismuth-containing quadruple and concomitant therapies as a first-line treatment option for *Helicobacter pylori*. *Turk J Gastroenterol*, 2012, 23:8-13.
- [41] 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. *中华医学杂志*, 2010, 90:79-82.
- [42] Mégraud F. The challenge of *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics: the comeback of bismuth-based quadruple therapy. *Therap Adv Gastroenterol*, 2012, 5:103-109.
- [43] Baker DE. Pylera plus omeprazole: quadruple treatment for *Helicobacter pylori*. *Rev Gastroenterol Disord*, 2008, 8:33-41.
- [44] Ford AC, Malfertheiner P, Giguere M, et al. Adverse events with bismuth salts for *Helicobacter pylori* eradication: systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*, 2008, 14:7361-7370.
- [45] Fischbach LA, van Zanten S, Dickason J. Meta-analysis: the efficacy, adverse events, and adherence related to first-line anti-*Helicobacter pylori* quadruple therapies. *Aliment Pharmacol Ther*, 2004, 20:1071-1082.
- [46] Sun Q, Liang X, Zheng Q, et al. High efficacy of 14-day triple therapy-based, bismuth-containing quadruple therapy for initial *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter*, 2010, 15:233-238.
- [47] 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. *胃肠病学*, 2007, 12:531-534.
- [48] 徐美华, 张桂英, 李常娟. 含铋剂四联一线治疗方案根除幽门螺杆菌疗效观察. *浙江大学学报(医学版)*, 2011, 40:327-331.
- [49] Lv NH, Xie Y, Guo XB, et al. Eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcers based on furazolidone triple and quadruple therapy: a multicenter randomized controlled trial. (abstract). *Helicobacter*, 2011, 16 (Suppl 1): 87.
- [50] Ghadir MR, Shafaghi A, Iranikhah A, et al. Furazolidone, amoxicillin and omeprazole with or without bismuth for eradication of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *Turk J Gastroenterol*, 2011, 22:1-5.
- [51] Gu LY, Lin WW, Lu H, et al. Quadruple therapy with medications containing either rufloxacin or furazolidone as a rescue regimen in the treatment of *Helicobacter pylori*-infected dyspepsia patients: a randomized pilot study. *Helicobacter*, 2011, 16:284-288.
- [52] Minakari M, Davarpanah Jazi AH, Shavakhi A, et al. A randomized controlled trial: efficacy and safety of azithromycin, ofloxacin, bismuth, and omeprazole compared with amoxicillin, clarithromycin, bismuth, and omeprazole as second-line therapy in patients with *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*, 2010, 15:154-159.
- [53] 王震华, 熊光苏, 吴叔明. 含左氧氟沙星的四联方案补救治疗幽门螺杆菌的临床研究. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2006, 15:38-39.
- [54] Hunfeld NG, Touw DJ, Mathot RA, et al. A comparison of the acid-inhibitory effects of esomeprazole and rabeprazole in relation to pharmacokinetics and CYP2C19 polymorphism. *Aliment Pharmacol Ther*, 2012, 35:810-818.
- [55] Anagnostopoulos GK, Tsiakos S, Margantinis G, et al. Esomeprazole versus omeprazole for the eradication of *Helicobacter pylori* infection: results of a randomized controlled study. *J Clin Gastroenterol*, 2004, 38:503-506.
- [56] 张万岱. 中西医结合提高幽门螺杆菌根除率的探讨. *医学与哲学*, 2012, 33:12-13.
- [57] 梁洁, 吴开春, 杨云生, 等. 依卡倍特钠四联疗法根除幽门螺杆菌的临床试验: 全国多中心临床研究. *中华消化杂志*, 2012, 32:662-664.

(收稿日期:2012-08-21)

(本文编辑:沈志伟)

## 更正

《中华内科杂志》2012 年第 51 卷第 7 期 508 页《匹伐他汀对血糖的效应及其治疗糖尿病高胆固醇血症的疗效》一文文后参与成员与单位中“米叔华(首都医科大学附属北京安贞医院)”应为“米树华(首都医科大学附属北京安贞医院)”,特此更正,并向米树华教授及读者致歉!

作者 毛勇