

幽门螺杆菌根除治疗: 观念更新与争论焦点

楚艳, 陈凤媛

■背景资料

对幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, *H. pylori*) 的研究已进行了20多年, 相关指南/共识也不断出台, 但*H. pylori*感染率仍较高, 且耐药率逐年上升, 医学界在根除*H. pylori*方面也产生了许多争论。本文将围绕*H. pylori*根除治疗观念的更新和相关争论问题展开讨论, 期望能有助于临床医生合理处理*H. pylori*感染。

楚艳, 陈凤媛, 复旦大学附属上海市第五人民医院消化内科 上海市 200240

陈凤媛, 主任医师, 主要从事消化系统疾病的研究。

基金项目: 上海市闵行区自然科学基金资助项目, No. 2014MHZ020.

作者贡献分布: 本课题由陈凤媛设计; 由楚艳收集与分析资料; 楚艳完成论文写作; 陈凤媛负责审校。

通讯作者: 陈凤媛, 主任医师, 200240, 上海市闵行区鹤庆路801号, 复旦大学附属上海市第五人民医院消化内科。
cfy429@163.com
电话: 021-24289561

收稿日期: 2017-06-29
修回日期: 2017-07-16
接受日期: 2017-07-26
在线出版日期: 2017-09-28

***Helicobacter pylori* eradication: Updated views and major controversies**

Yan Chu, Feng-Yuan Chen

Yan Chu, Feng-Yuan Chen, Department of Gastroenterology, Shanghai Fifth People's Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200240, China

Supported by: Natural Science Foundation of Shanghai Minhang District, No. 2014MHZ020.

Correspondence to: Feng-Yuan Chen, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Shanghai Fifth People's Hospital Affiliated to Fudan University, 801 Heqing Road, Minxing District, Shanghai 200240, China. cfy429@163.com

Received: 2017-06-29
Revised: 2017-07-16
Accepted: 2017-07-26
Published online: 2017-09-28

Abstract

Helicobacter pylori (*H. pylori*) infection is the most common chronic infection in the world and *H. pylori* is a class I carcinogen of gastric cancer. *H. pylori* infection can contribute to the development of gastritis, peptic ulcer, gastric mucosa associated lymphoid tissue lymphoma, and other diseases; however, obesity, gastroesophageal reflux disease and allergic diseases in children can benefit from *H. pylori* infection. During the process of *H. pylori* eradication treatment, antibiotic resistance and intestinal flora disturbance may occur. *H. pylori* eradication treatment has become a hot topic again in recent years. This article focuses on the updated views and major controversies about eradication of *H. pylori*, with an aim to help clinicians make rational decisions in *H. pylori* eradication.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: *Helicobacter pylori*; Updated view; Controversy; Rational decision-making

Chu Y, Chen FY. *Helicobacter pylori* eradication: Updated views and major controversies. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(27): 2416-2426 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i27/2416.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i27.2416>

摘要

幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, *H. pylori*) 感染是全球最常见的慢性感染, 是胃癌的 I 类致癌因子, 与胃炎、消化性溃疡和胃黏膜相关淋巴瘤等疾病发生有关, 同时也

■同行评议者

徐萍, 教授, 主任医师, 上海市松江区中心医院消化内科

可使肥胖、胃食管反流病及儿童过敏性疾病患者获益, 根除治疗过程中有可能引发抗生素耐药增加和肠道菌群紊乱。近期关于*H. pylori*根除治疗再次引发热议, 本文将围绕*H. pylori*根除治疗观念的更新和相关争论问题展开讨论, 期望能有助于临床医生合理处理*H. pylori*感染。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 幽门螺杆菌; 观念更新; 争论焦点; 合理治疗

核心提要: 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染是胃癌的 I 类生物学致癌因素, 有学者提出“筛查和治疗策略”预防胃癌。也有学者提出“我们是否需要用洪荒之力根除*H. pylori*”。同时根除*H. pylori*也存在不少负面影响。本文围绕*H. pylori*根除治疗观念更新和相关争论问题展开讨论, 期望能有助于临床医生合理处理*H. pylori*感染。

楚艳, 陈凤媛. 幽门螺杆菌根除治疗: 观念更新与争论焦点. 世界华人消化杂志 2017; 25(27): 2416–2426 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i27/2416.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i27.2416>

0 引言

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染遍及全世界近半数人口^[1], 一些发展中国家高达80%-90%, 我国*H. pylori*的总感染率为56.22%, 西藏地区感染率则达84.62%^[2]。1982年Robin Warren和Barry Marshall成功从人体胃黏膜培养出*H. pylori*, 并发现与急性胃炎相关, 从而引起医学界的广泛关注, 此后对*H. pylori*及其相关性性疾病的研究不断深入。目前已明确*H. pylori*感染与胃炎、消化性溃疡、胃癌和胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤等疾病的发生有关, 并被确定为胃癌的 I 类生物学致癌因素^[3-6], 国内外已出台多部关于*H. pylori*感染诊治的指南/共识并多次更新, 为临床工作提供了很好的依据。

近年有报道显示, *H. pylori*感染可使肥胖、胃食管反流病及儿童过敏性疾病患者获益, 根除治疗过程中有可能引发抗生素耐药增加和肠道菌群紊乱。2015-07《幽门螺杆菌胃炎京都全球共识报告》^[7](以下简称京都共

识)首次提出“*H. pylori*胃炎属于传染性疾病, 应该给予根除治疗, 除非有抗衡因素”的观点, 再次引起全球对*H. pylori*根除治疗问题的关注。随后又有多个国家和组织出台和更新*H. pylori*感染处理的相关指南/共识, 并引发多种争议。本文将围绕*H. pylori*根除治疗观念的更新和相关争论问题展开讨论, 期望能有助于临床医生合理处理*H. pylori*感染。

1 *H. pylori*感染处理指南/共识的出现及更新

1994年美国国立研究院首次发布了*H. pylori*感染处理共识以后^[8], 欧洲、中国、日本等不同国家或地区也出台了关于*H. pylori*感染处理的相关指南/共识意见(表1)^[7-23], 围绕*H. pylori*感染的检测、诊断及治疗等方面展开并不断更新, 不同指南/共识意见的侧重点不尽相同(表2)。

1.1 根除*H. pylori*指征 1994年美国国立研究院^[8]共识起到了先导地位, 提出了根除*H. pylori*的第1个适应证: *H. pylori*阳性的胃溃疡。1997年欧洲Maastricht共识会议初步列出了根除*H. pylori*的适应证, 并提出根除*H. pylori*的经典三联疗法^[11], 成为全球抗*H. pylori*的指引者。Maastricht II 共识^[12]论述了*H. pylori*与反流性食管炎的关系, 并将其列为根除*H. pylori*的适应证。Maastricht III 共识^[13]及Maastricht IV 共识^[14]均强调根除*H. pylori*是预防胃癌的重要措施。“京都共识”^[7]提出*H. pylori*感染与慢性胃炎、功能性消化不良的关系引起关注。2016年Maastricht V 共识^[15]采纳*H. pylori*消化不良的概念, 同意将其定义为一种器质性消化不良, 以区别于功能性消化不良, 强调了*H. pylori*与胃炎、功能性消化不良及胃癌的重要关系。就国内共识而言, 是紧跟着国际共识制定的, 但仍有自己的观点及根据国情的修改。最新出台的我国第五次幽门螺杆菌感染处理共识报告(以下简称“第五次共识”)中的根除适应证包括消化性溃疡、胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤、胃癌家族史、早期胃肿瘤已行内镜下切除或胃次全切除、计划长期使用非甾体抗炎药物、长期服用质子泵抑制剂、慢性胃炎伴胃黏膜萎缩糜烂及消化不良症状者、不明原因的缺铁性贫血、特发性血小板减少性紫癜、其他*H. pylori*相关性疾病及证实有*H. pylori*感染者^[23]。

1.2 *H. pylori*感染检测方法 最初Warren通过组

■ 研发前沿

合理选择*H. pylori*根除适应证、降低耐药率、提高患者依从性、医务工作者更好地实施指南/共识是该领域亟待研究的问题。

■ 创新盘点

本文系统阐述了H. pylori相关指南/共识的更新要点, 并具体讨论了国内外学者关于H. pylori感染诊断与治疗的争论焦点.

表 1 H. pylori感染处理相关指南/共识

发布机构	时间	指南/共识名称	参考文献
美国			
美国胃肠病学院	1994年	<i>Helicobacter pylori</i> in Peptic Ulcer Disease	[8]
美国胃肠病学院	2007年	American College of Gastroenterology Guideline on the Management of <i>Helicobacter pylori</i> Infection	[9]
美国胃肠病学院	2017年	ACG Clinical Guideline: Treatment of <i>Helicobacter pylori</i> Infection	[10]
欧洲			
欧洲幽门螺杆菌研究组	1997年	Management of <i>Helicobacter pylori</i> infection—the Maastricht Consensus Report (Maastricht I)	[11]
欧洲幽门螺杆菌研究组	2000年	Management of <i>Helicobacter pylori</i> infection—the Maastricht 2–2000 Consensus Report (Maastricht II)	[12]
欧洲幽门螺杆菌研究组	2007年	Management of <i>Helicobacter pylori</i> infection—the Maastricht III Consensus Report (Maastricht III)	[13]
欧洲幽门螺杆菌研究组	2012年	Management of <i>Helicobacter pylori</i> infection—the Maastricht IV/ Florence Consensus Report (Maastricht IV)	[14]
欧洲幽门螺杆菌研究组	2016年	Management of <i>Helicobacter pylori</i> infection—the Maastricht V/ Florence Consensus Report (Maastricht V)	[15]
中国			
中华医学会消化病学分会	2000年	幽门螺杆菌若干问题的国内共识(第一次共识)	[16]
中华医学会消化病学分会	2004年	幽门螺杆菌共识意见(第二次共识)	[17]
中华医学会消化病学分会	2008年	第三次全国幽门螺杆菌感染若干问题共识报告(第三次共识)	[18]
幽门螺杆菌学组			
中华医学会消化病学分会	2012年	第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告(第四次共识)	[19]
幽门螺杆菌学组			
中华医学会消化病学分会	2017年	第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告(第五次共识)	[23]
门螺杆菌和消化性溃疡学组			
世界胃肠病学组织	2011年	World Gastroenterology Organisation Global Guideline <i>Helicobacter pylori</i> in Developing Countries	[20]
日本胃肠病学会	2015年	Kyoto global consensus report on <i>Helicobacter pylori</i> gastritis	[7]
加拿大胃肠病学协会	2016年	The Toronto Consensus for the Treatment of <i>Helicobacter pylori</i> Infection in Adults	[21]
台湾胃肠病学协会	2017年	Consensus on the clinical management, screening-to-treat, and surveillance of <i>Helicobacter pylori</i> infection to improve gastric cancer control on a nationwide scale	[22]

织学观察的方法发现H. pylori, 最早的欧洲共识就将H. pylori的检测方法分为侵入性和非侵入性. 近年来因H. pylori耐药率的升高, 抗生素的选择成为难题, 采用细菌培养或分子生物学方法进行药敏实验得到关注. 但因细菌培养诊断H. pylori有一定的技术要求, 且敏感性低(特异性高), 不推荐单纯用于H. pylori感染的诊断^[24,25]. 分子生物学方法可对耐药基因及毒力基因进行检测, 但因其技术要求及费用较高, 目前主要用于研究, 临床上仅对反复治疗失败的耐药患者推荐使用. “京都共识”和Maastricht V共识提出血清胃蛋白酶原检测, 相关研究^[26]显示其是评定胃黏膜状态(萎缩或非萎缩)最有效非侵入性实验, 但该检测方法在我国是否实用值得关注. 实际应用时需要关

注哪些检验方法的结果提示现症感染, 治疗后复查选用哪些方法以及复查的时间等问题.

1.3 H. pylori感染的根除治疗策略 根除治疗的方案也随着相关共识的不断更新而更新. Maastricht I-IV共识和我国第一、二、三次共识均将质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)三联方案作为首选, 疗程推荐为7-10 d. 从Maastricht III共识和我国“第三次共识”开始重视甲硝唑及克林霉素耐药性问题, 但推荐方案上建议根据当地抗生素耐药情况尽量避免选用耐药率高的抗生素, 并推荐四联疗法是补救治疗、再治疗或二线治疗的首选. 相关研究发现三联或四联疗法中左氧氟沙星可替代克拉霉素^[27-30], 其根除率可达72%-96%^[31], 故Maastricht III共识及Maastricht IV共识均推荐

表 2 *H. pylori*感染处理相关指南/共识主要内容及更新要点

时间	具体内容	指南/共识
1994年	1. 强烈推荐胃溃疡患者行 <i>H. pylori</i> 根除治疗 2. 根除 <i>H. pylori</i> 对消化不良患者的价值尚不明确 3. <i>H. pylori</i> 与胃癌的关系需进一步研究	<i>Helicobacter pylori</i> in Peptic Ulcer Disease ^[8]
1997年	1. <i>H. pylori</i> 感染是重要的健康危害因素 2. <i>H. pylori</i> 根除治疗 3. 推荐PPI三联疗法	Maastricht I ^[11] , 第一次共识 ^[16]
2000年	1. 对功能性消化不良患者推荐 <i>H. pylori</i> 根除治疗 2. 根除 <i>H. pylori</i> 不会引起或加重已经存在的胃食管反流 3. <i>H. pylori</i> 感染及NSAIDs药物胃溃疡的独立危险因素 4. 推荐PPI为一线治疗方案	Maastricht II ^[12] , 第二次共识 ^[17]
2007年	1. 根除 <i>H. pylori</i> 的适应证及禁忌证 2. <i>H. pylori</i> 感染的“诊断和治疗”策略 3. 根除 <i>H. pylori</i> 对胃癌有潜在的预防作用	Maastricht III ^[13] , 第三次共识 ^[18]
2012年	1. 检测和治疗的适应证及禁忌证 2. <i>H. pylori</i> 感染的“诊断和治疗”策略 3. 胃癌及并发症的预防	Maastricht IV ^[14] , 第四次共识 ^[19]
2015年	1. 胃炎及ICD-11中分类应作调整 2. <i>H. pylori</i> 相关性消化不良 3. 胃炎的诊断 4. 胃炎的管理	京都共识 ^[7]
2016年	1. <i>H. pylori</i> 的诊断和治疗 2. <i>H. pylori</i> 与胃肠微生物	Maastricht V ^[15]

应用要点

正确认识 *H. pylori* 与人类健康的关系, 推广和应用 *H. pylori* 感染处理相关指南/共识, 有助于 *H. pylori* 感染的合理治疗。

H. pylori: 幽门螺杆菌。

以左氧氟沙星为基础的三联疗法为二线治疗。随着*H. pylori*耐药率的上升, 标准三联疗法的根除率已低于80%, 即使延长疗程至14 d, 其根除率仅能提高约5%。在这样的背景下, 铋剂四联方案受到重视, Maastricht IV提出对于克拉霉素耐药率>15%-20%的地区, 首选铋剂四联方案; 在克拉霉素低耐药区, 标准三联及铋剂四联疗法均可作为一线方案。一些研究已将铋剂四联方案由1个逐渐拓展为7个^[32-35], 2012年我国的“第四次共识”结合我国*H. pylori*高感染率、高耐药率、铋剂可获得性的国情并权衡成本-效益比后推荐铋剂四联疗法是根除*H. pylori*的主要方案^[36], 并放弃7 d方案, 推荐疗程为10 d或14 d。相应方案得到了后续发表的Maastricht V共识^[15]及加拿大多伦多成人*H. pylori*治疗共识(简称“多伦多共识”)的认可和推荐^[21]。新出台的我国“第五次共识”依然推荐铋剂四联14 d的方案, 并将抗生素的组合方案增加为7个^[23]。

2 争论焦点

“京都会议”是全球首个关于胃炎的共识,

为国际(疾病)分类系统和进一步的研究提供了基础, 围绕*H. pylori*胃炎提出诊治建议。将*H. pylori*胃炎定义为一种感染性疾病^[7], 将*H. pylori*感染后的消化不良归为一种独特疾病实体, 以区别于功能性消化不良, 并推荐根除*H. pylori*是治疗此类消化不良的一线策略。这些观点亦得到Maastricht V共识^[15]和功能性胃肠病(罗马IV)的赞同^[37]。由此也引起医学界的沸腾和广泛争议, 主要争论焦点表现在以下几个方面。

2.1 *H. pylori*是组成胃肠道微生态稳态的一部分吗? 2016年1篇关于人类迁移的文章中提到^[38], 在约5300年前的铜器时代的木乃伊的胃内发现*H. pylori*基因, 这提示*H. pylori*与人类至少共存了5300年, 有人提出*H. pylori*会不会是维持人类胃肠微生态稳态的重要组成部分? 根除*H. pylori*治疗是否会出现胃肠道菌群失调的表现? 目前绝大多数研究结果提示*H. pylori*感染是慢性胃炎、消化道溃疡、胃癌的重要原因, *H. pylori*是胃肠道致病菌的一部分, 并非构成微生态稳态的一部分。

2.2 我们需要顾及根除*H. pylori*的负面影响吗?

同行评价

目前我国 *H. pylori* 根除治疗存在很多争议, 本文非常全面地讨论了国内外共识/指南和争论焦点, 对于临床工作者有很好的借鉴及指导作用, 文章具有一定的科学性、时效性。

表 3 “上海会议”与“京都共识”观点的比较^[48]

陈述	上海会议(%)	京都共识(%)
不论症状和并发症, <i>H. pylori</i> 胃炎是否是一种感染性疾病?	79.0	100.0
<i>H. pylori</i> 胃炎会引起消化不良吗?	85.0	100.0
我们是否应将 <i>H. pylori</i> 相关消化不良作为一种特殊(疾病)实体?	94.5	97.4
<i>H. pylori</i> 感染消化不良患者如果成功根除治疗后有显著的症状缓解, 其症状可归因于 <i>H. pylori</i> 胃炎。	70.5	92.1
根除 <i>H. pylori</i> 感染是改善消化不良症状的一线治疗吗?	65.0	94.7
根除 <i>H. pylori</i> 对消化不良症状的(短期和长期)疗效如何? 如何与其他治疗(如 PPI)对比?	74.4	97.4
成功根除 <i>H. pylori</i> 后仍有消化不良的患者是否应被认为有功能性消化不良?	50.0	97.4
搜寻和筛查 <i>H. pylori</i> 胃炎何时合适?	65.1	97.3
<i>H. pylori</i> 阳性者都应该接受根除治疗吗?	35.7	100.0
什么是无症状者 <i>H. pylori</i> 根除的最佳时机?	69.7	100.0
根除 <i>H. pylori</i> 可预防胃癌吗?	65.1	100.0

%. 赞同率. *H. pylori*: 幽门螺杆菌。

尽管 *H. pylori* 是胃肠道致病菌的一部分, 是不是完全将 *H. pylori* 根除就好呢? 需要明确的是, *H. pylori* 感染后不会立即对人体产生致死性危害和严重后果, 所导致的慢性胃炎、消化道溃疡和胃癌等疾病是长期存在并慢性与其他因素共同作用的结果。京都共识中提出 *H. pylori* 根除存在“抗衡因素”^[7], 有研究^[39]发现, 在发达国家 *H. pylori* 感染与肥胖、儿童过敏性疾病(包括哮喘、过敏性鼻炎、过敏性皮疹)、湿疹、尘螨感染等具有负相关性。而有研究^[40,41]则显示在马来西亚半岛东北部 *H. pylori* 感染率和儿童哮喘发生率均较低。除了我们熟知的与 *H. pylori* 感染明确相关的消化道疾病及缺铁性贫血、TIP、继发性维生素B12吸收不良等胃肠外疾病外, 目前一些的研究^[42-44]提示 *H. pylori* 感染还与冠心病、中风、老年痴呆症、帕金森病、糖尿病及结直肠癌相关。另外, 在根除 *H. pylori* 治疗过程中, 抗生素的应用可能出现过敏反应、肝肾损伤等药物不良反应, 有研究^[15,45-47]发现对于老年、儿童及免疫功能受损者产生肠道菌群紊乱及耐药菌的增加, 这些负面影响也正在受到关注。

2.3 我国根除 *H. pylori* 的“抗衡因素”是什么? 2015-10 中华医学会消化病学分会 *H. pylori* 学组于上海召开京都共识研讨会(简称上海会议)^[48], 对京都共识中重点的10个陈述内容进行了书面表决, 我国学者与京都共识的某些观点存在不同(表3)。此外, 京都共识所提到的“抗衡因素”在此次会议上也引起了我国学者的关注, 我国根除 *H. pylori* 的“抗衡因素”

有哪些特点呢?

2.3.1 高龄问题: 我国 *H. pylori* 总感染率 56.22%, 其中成人平均感染率 59%^[2], 有人认为随着人类老龄化的发展, 高龄 *H. pylori* 阳性患者也将成为重要的 *H. pylori* 传染源, 出于对易感人群的保护, 应该行 *H. pylori* 根除。我国第五次共识^[23]对特殊人群(老人) *H. pylori* 感染的处理意见认为, 老年人根除 *H. pylori* 治疗药物不良反应风险高, 因此对老年人根除 *H. pylori* 治疗应首先进行获益-风险综合评估, 然后进行个体化治疗。其推荐强度为强, 共识水平为 100%。一方面, 出于对胃癌一级预防的目的, 这类人群的获益相对较少, 没有必要预防。另一方面, 即使出现消化不良症状, 对症处理后多数可缓解, 未必需要根除治疗。而且根除治疗带来的药物不良反应、长期肠道菌群紊乱等治疗风险增加。2016 年对东亚老年人作的一项问卷调查显示日本、中国和韩国的老年(>70 岁) *H. pylori* 感染者根除意愿有不同下降^[49]。故认为高龄感染人群不需治疗。既然无需治疗, 那么就不要进行检测, 以免引起医源性应激、经济负担等。由于目前对高龄的定义尚未达成共识, 世界卫生组织将高龄定义为 >65 岁, 但将根除 *H. pylori* 的高龄是定义为 65、70 还是 80 岁合适还需进一步的研究。

2.3.2 根除后的再感染率高: 研究数据显示国外 *H. pylori* 阳性者根除治疗后再感染率只有 0.5%-4.0%^[50], 我国年再感染率约为 1.5%-4.0%^[51], 与国外相当。理论上 *H. pylori* 感染率高的地区, 其再感染率也会较高, 我国 *H. pylori* 再感染率可能

与我国*H. pylori*感染率分布不均有关. 降低再感染率的关键在于提高首次根除率、保护易感人群和避免再次接触.

2.3.3 伴随疾病: 若患者伴随危及生命的、需立即或限期处理的疾病或与根除*H. pylori*治疗相冲突的疾病, 治疗时需从疾病的轻重缓急的角度出发^[21]. Maastricht V 共识提出根除*H. pylori*可能会损害正常的胃肠微生物群, 导致短期临床后果, 为避免长期临床后果, 胃肠微生态不成熟(婴幼儿)或不稳定(老年人、免疫缺陷患者等)者需谨慎^[15].

2.3.4 卫生资源优先分配问题: *H. pylori*感染是胃炎、消化道溃疡、胃黏膜相关性淋巴瘤和胃癌等的重要原因, 世界卫生组织将*H. pylori*列为胃癌的 I 类致癌因子, 日本和韩国学者提出了全民“筛查和治疗”*H. pylori*预防胃癌的策略^[40,52]. 且我国铋剂四联 10 d 或 14 d 方案抗*H. pylori*治疗仅需 500 元左右, 与抗乙型肝炎病毒的昂贵费用及 5-10 年甚至终身的疗程相比, 抗*H. pylori*不仅简单易行, 而且具有较高的成本-获益比. 有人说胃癌的发生是*H. pylori*、环境及宿主等多因素作用的结果, *H. pylori*只是其中一个因素, 但是, 若可以花费大量的卫生资源宣传控烟以预防肺癌、抗乙型肝炎病毒预防肝癌、抗人乳头状瘤病毒预防宫颈癌, 为何不可以花费 500 元预防胃癌? 如何合理分配卫生资源是值得关注的问题.

2.4 “检测和治疗”策略还是“筛查和治疗”策略? 这两种策略的侧重点不同, “检测和治疗策略”是针对消化不良患者而言的, “筛查和治疗策略”是针对根除*H. pylori*预防胃癌而言的. 而且, 我国对这两种策略的使用情况与其他国家尚不完全一致.

早在 1997 年 Maastricht I^[11] 共识就提出对 <45 岁且无报警症状的消化不良患者, 应进行*H. pylori*的检测, 阳性患者应予根除治疗. Maastricht II^[12] 将其表述为“检测和治疗方案”. Maastricht III^[13] 正式将其表述为“检测和治疗策略”. 随后 Maastricht IV 共识^[14]、京都共识^[7]、第二次亚太地区*H. pylori*感染共识^[53]均推荐新发或未调查的消化不良患者实施“检测和治疗”策略, 并强调其在上消化道肿瘤低发、内镜检查费用高的地区有较高的成本-效益比, 但结合我国上消化道肿瘤高发、内镜费用低的国情, 我国第一次至第四次*H. pylori*感

染共识尚未推荐该策略. 且相关研究^[15]显示在*H. pylori*感染率 <20% 的地区, “检测和治疗”策略可能会失去上述优势, Maastricht V 共识亦削弱了对该策略的强调程度, 提出该策略对于有报警症状及高龄患者不适用, 对于消化不良患者, 内镜应被考虑, 尤其在*H. pylori*感染率较低人群.

*H. pylori*感染是胃癌主要病因的观点已被接受^[15]. 随着人民生活水平的提高和健康意识的增强, 许多单位的健康体检中都包括*H. pylori*检测, 也有些无症状者会到医院主动要求检测*H. pylori*. 此外, 对于与*H. pylori*感染患者密切接触的无症状者, 不少医务人员会推荐*H. pylori*检测. 《发展中国家*H. pylori*感染临床指南》提出“治疗所有*H. pylori*阳性者, 但如无意治疗, 就不要进行检测”^[20]. 我国“第四次共识”也推荐这一原则, 强调应该根据根除适应证进行*H. pylori*检测, 不应任意地扩大检测对象. “京都共识”出台后, 我国学者对“第四次共识”中的适应证进行了修订, 增加“证实有*H. pylori*感染”作为适应证^[23]. 日本和韩国采取全民“筛查和治疗”*H. pylori*预防胃癌的策略^[40,52]. 美国学者认为, 美国的*H. pylori*感染率低, 采取全民“筛查和治疗”*H. pylori*预防胃癌的策略在美国不符合成本-效益原则. “Maastricht V 共识”鼓励让公众知晓预防胃癌的活动, 同时也指出在胃癌高风险社区推荐*H. pylori*“筛查和治疗策略”^[15]. 我国山东临朐纳入近 20 万人的筛查和干预研究^[54]表明实施大规模*H. pylori*“筛查和治疗策略”预防胃癌是可行的. 尽管我国的*H. pylori*感染率和胃癌发病率均较高, 目前尚未采取全民“筛查和治疗”*H. pylori*预防胃癌的策略. *H. pylori*检测人群的确定既与胃癌预防和*H. pylori*相关疾病的治疗有关, 也与我国医疗资源的合理使用有关, 是我国医务人员和医疗政策制定者需要进一步关注的问题. 现在我国权威观点是: (1)胃癌高发区: 主动筛查; (2)其他地区: “被动治疗”; (3)到医院就诊的患者应该重视检测: 伺机筛查; (4)规范化治疗.

2.5 筛查和根除*H. pylori*的合适时机何时? 目前相关共识意见均认为出于预防胃癌的目的, 筛查和根除*H. pylori*的最佳时机为胃黏膜发生萎缩及肠化生之前^[7,15]. 但实际应用于临床, 具体到个人, 到底应该何时筛查和根除*H. pylori*为

宜成为临床医生的疑问. 流行病学调查显示*H. pylori*感染主要通过家庭内传播, 大多发生在12岁之前, 且*H. pylori*感染人群20岁以后就有发生萎缩或肠化生的可能^[55], 日本^[7]提出将搜寻*H. pylori*胃炎的年龄定位12-20岁, 我国尚缺乏相关研究数据.

胃癌的发生还与环境、宿主等因素相关, 比如饮食习惯的不同, 导致胃肠微生态有所不同, 那么不同种族、国家的*H. pylori*感染者向胃癌发展的过程也不尽相同. 不同国家或地区需进行大规模调查、随访以了解当地*H. pylori*感染至胃癌的发展过程, 从而制定出有效可行的防止措施. 综合考虑, 儿童行根除*H. pylori*的依从性差、对药物的不良反应耐受性低^[56,57]、再感染率比成人高^[58]、发生严重疾病几率低且有一定“自发清除”率(10%)等不利因素^[48,59], 我国“第五次共识”^[23]对特殊人群(儿童)*H. pylori*感染的处理意见是, 不推荐对14岁以下儿童常规行*H. pylori*检测; 推荐对消化性溃疡儿童行*H. pylori*检测和治疗; 因消化不良行内镜检查儿童建议行*H. pylori*检测与治疗.

2.6 *H. pylori*的耐药率为何不断上升? 根除*H. pylori*的治疗方案不断更新, 其重点主要为抗生素的选择及疗程问题, 在抗生素的选择上主要考虑当地*H. pylori*的耐药率问题, 标准三联疗法根除率已低于甚至远低于80%, 最新国内外相关共识意见均推荐铋剂四联疗法以避免耐药率高的抗生素重复或重叠使用, 从而提高*H. pylori*根除率, 控制*H. pylori*耐药率. 我国*H. pylori*的耐药率问题也不容乐观. 国内一项对常用抗生素耐药性的连续10年研究^[60]显示, 克拉霉素、甲硝唑、喹诺酮类耐药率均呈逐渐上升的趋势(分别从14.8%至65.4%, 38.9%至78.8%, 和27.1%至63.5%). 最新的一篇国内Meta分析显示在中国*H. pylori*对甲硝唑平均耐药率为88.3%, 对克拉霉素平均耐药率为22.6%, 对左氧氟沙星平均耐药率为19.3%^[61]. 对常用抗生素的两重和三重耐药分别达到了25.5%和7.5%^[62].

不规范*H. pylori*根除治疗也是其耐药率高的原因之一. 尽管国内外已出台多部关于*H. pylori*感染诊治的指南与共识, 但这些指南/共识的实际应用情况尚不清楚. 我们团队2015年对部分上海市医务人员执行“第四次共识”的情况进行了问卷调查, 结果显示消化

科医生、全科医生和消化科护士对“第四次共识”知晓率分别为82.2%、57.6%和26.9%, 尚有医生推荐使用头孢类抗生素、红霉素、交沙霉素和螺旋霉素等“第四次共识”不推荐的抗生素(研究结果已经撰写成论著, 已被《中华全科医师杂志》接受, 稿件排版中, 即将发表). 就实际工作而言, 指南或共识的内容再好, 不能被很好地应用, 也起不到指导临床工作的作用. 指南的应用性被指南研究与评价工具II^[63]列入影响指南质量的重要因素之一, 这不仅是指南和共识应用者需要关注的问题, 也是指南和共识的制定者需要关注的问题^[63]. 因此, 有必要重视指南和共识在我国医务工作者中的推广应用, 提高*H. pylori*感染根除率.

2.7 益生菌在根除*H. pylori*治疗中的作用有多大? 关于根除*H. pylori*过程中益生菌的辅助作用仍存在争议, 多项Meta分析^[64,65]结果显示益生菌可降低抗*H. pylori*的总体不良反应(包括呕吐、抗生素相关性腹泻、便秘、上腹痛、纳差、腹胀), 尤其是乳酸杆菌、鲍氏酵母菌及劳式芽孢杆菌. 目前有两项Meta分析^[65,66]提示, 根治过程中加用益生菌可提高标准治疗的根除率. 而近期一项Meta分析^[67]则否定了上述观点. 不同共识报告也有不同意见, 多伦多共识不推荐在抗*H. pylori*过程中出于减少不良事件及提高根除率的目的而常规加用益生菌. Maastricht V共识则认为抗*H. pylori*过程中益生菌可减少不良反应的发生, 从而提高患者的依从性及耐受性以提高根除率, 但这是间接途径, 益生菌是否可直接提高*H. pylori*根除率以及具体机制尚需进一步的研究.

2.8 新药研发在根除*H. pylori*治疗中的作用如何? 由日本研发的新一类钾离子竞争性酸阻滞剂沃诺拉赞(Vonoprazan TAK-438)已在本国开展了数个III期临床试验, 证实了沃诺拉赞三联(沃诺拉赞+甲硝唑+克拉霉素/阿莫西林)在消化道酸相关性疾病及*H. pylori*根除方面的疗效及良好的耐受性及安全性^[68-70]. 近期多项研究^[71-76]将TAK-438应用于*H. pylori*的一线及二线根除方案中, 显示其疗效优于PPI, 根除率均>80%, 甚至达95%以上, 不良事件的发生与PPI无显著统计学差异. 相比传统的PPI相比, TAK-438在应用首日就可完全发挥作用, TAK-438可能允许更短疗程. 这给临床上*H. pylori*的根除带来希望, 但距离实际应用于临

床还需大量研究工作。

除此之外, 一些老药的新用也是值得关注的, 有研究^[77]显示在抗生素剂量不变的情况下, 在一定范围内增加PPI剂量可提高*H. pylori*的根除率。2017年多伦多共识^[21]提出甲硝唑一线治疗失败后可优化(增量至1.6 g/d)作为三线方案, 并推荐含利福布丁的方案作为四线疗法。甲硝唑优化疗法在我国第五次共识^[23]中亦被推荐, 但利福布丁方案在其他共识中均未推荐, 尚需进一步研究证据支持。

2.9 *H. pylori*疫苗是否可行? 毋庸置疑, 有效的预防总是优于早期发现, 我国一项关于*H. pylori*疫苗的随机双盲、安慰剂对照的III期试验显示^[78]: 在随访的3年中, 口服重组*H. pylori*疫苗组的*H. pylori*感染率均较安慰剂组低, 且安全性较好。在Maastricht V共识^[15]和“第五次共识”中均推荐*H. pylori*疫苗是预防感染的最佳措施。但若像乙型肝炎疫苗、卡介苗一样普及, 还需大量的研究证实其有效性、安全性及成本-获益比等。

3 结论

*H. pylori*感染率虽呈下降趋势, 但目前全球仍有近半数人群感染^[79]。*H. pylori*感染是一种传染性疾病, 合理看待*H. pylori*感染后果至关重要, 对自然人群中*H. pylori*感染是否需要干预, 需要综合权衡利弊。对于有根除治疗指征的患者, 需要给予规范治疗, 提高首次根除率, 减少耐药性发生。在医务工作者中推广和应用*H. pylori*感染处理相关指南/共识, 有助于*H. pylori*感染的合理治疗。

4 参考文献

- 1 牛占岳, 宋志强, 周丽雅. 中国大陆地区成人幽门螺杆菌耐药情况及变迁. 中华内科杂志 2016; 55: 734-736
- 2 张万岱, 胡伏莲, 萧树东, 徐智民. 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
- 3 McColl KE. Clinical practice. Helicobacter pylori infection. *N Engl J Med* 2010; 362: 1597-1604 [PMID: 20427808 DOI: 10.1056/NEJMcp1001110]
- 4 Dorer MS, Talarico S, Salama NR. Helicobacter pylori's unconventional role in health and disease. *PLoS Pathog* 2009; 5: e1000544 [PMID: 19855816 DOI: 10.1371/journal.ppat.1000544]
- 5 胡伏莲. 幽门螺杆菌感染治疗现状与展望. 胃肠病学与肝病杂志 2012; 21: 691-694
- 6 Fock KM. Review article: the epidemiology and prevention of gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 250-260 [PMID: 24912650 DOI: 10.1111/apt.12814]
- 7 Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, Haruma K, Asaka M, Uemura N, Malfertheiner P; faculty members of Kyoto Global Consensus Conference. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. *Gut* 2015; 64: 1353-1367 [PMID: 26187502 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309252]
- 8 Yamada T, Ahnen D, Alpers DH, Greenberg HB, Gray L, Joscelyn KB, Kauffman G, Podolsky DK, Ray WA, Schaberg D, Silverstein FE, Sivak MV, Williams A, Yolken R. NIH Consensus Conference. Helicobacter pylori in peptic ulcer disease. NIH Consensus Development Panel on Helicobacter pylori in Peptic Ulcer Disease. *JAMA* 1994; 272: 65-69 [PMID: 8007082 DOI: 10.1001/jama.1994.03520010077036]
- 9 Chey WD, Wong BC; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline on the management of Helicobacter pylori infection. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1808-1825 [PMID: 17608775 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01393.x]
- 10 Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG Clinical Guideline: Treatment of Helicobacter pylori Infection. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 212-239 [PMID: 28071659 DOI: 10.1038/ajg.2016.563]
- 11 Malfertheiner P, Mégraud F, O'Morain C, Bell D, Bianchi Porro G, Deltenre M, Forman D, Gasbarrini G, Jaup B, Misiewicz JJ, Pajares J, Quina M, Rauws E. Current European concepts in the management of Helicobacter pylori infection--the Maastricht Consensus Report. The European Helicobacter Pylori Study Group (EHPHG). *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997; 9: 1-2 [PMID: 9031888 DOI: 10.1097/00042737-199701000-00002]
- 12 Malfertheiner P, Mégraud F, O'Morain C, Hungin AP, Jones R, Axon A, Graham DY, Tytgat G; European Helicobacter Pylori Study Group (EHPHG). Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection--the Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 167-180 [PMID: 11860399 DOI: 10.1046/j.1365-2036.2002.01169.x]
- 13 Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, Hunt R, Rokkas T, Vakil N, Kuipers EJ. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007; 56: 772-781 [PMID: 17170018 DOI: 10.1136/gut.2006.101634]
- 14 Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, Gensini GF, Gisbert JP, Graham DY, Rokkas T, El-Omar EM, Kuipers EJ; European Helicobacter Study Group. Management of Helicobacter pylori infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* 2012; 61: 646-664 [PMID: 22491499 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302084]
- 15 Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, Bazzoli F, Gasbarrini A, Atherton J, Graham DY, Hunt R, Moayyedi P, Rokkas T, Rugge M, Selgrad M, Suerbaum S, Sugano K, El-Omar EM; European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of Helicobacter

- pylori infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* 2017; 66: 6-30 [PMID: 27707777 DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312288]
- 16 张万岱, 萧树东, 胡伏莲, 胡品津, 徐智民. 幽门螺杆菌若干问题的国内共识. *医学新知杂志* 2000; 10: 169-170, 174
- 17 中华医学会消化病学分会. 幽门螺杆菌共识意见 (2003 安徽桐城). *中华消化杂志* 2004; 24: 126-127
- 18 中华医学会消化病学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. *胃肠病学* 2008; 13: 42-46
- 19 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. *中华内科杂志* 2012; 51: 832-837
- 20 Hunt RH, Xiao SD, Megraud F, Leon-Barua R, Bazzoli F, van der Merwe S, Vaz Coelho LG, Fock M, Fedail S, Cohen H, Malfertheiner P, Vakil N, Hamid S, Goh KL, Wong BC, Krabshuis J, Le Mair A; World Gastroenterology Organization. Helicobacter pylori in developing countries. World Gastroenterology Organisation Global Guideline. *J Gastrointest Liver Dis* 2011; 20: 299-304 [PMID: 21961099]
- 21 Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV, Fischbach L, Gisbert JP, Hunt RH, Jones NL, Render C, Leontiadis GI, Moayyedi P, Marshall JK. The Toronto Consensus for the Treatment of Helicobacter pylori Infection in Adults. *Gastroenterology* 2016; 151: 51-69.e14 [PMID: 27102658 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.04.006]
- 22 Sheu BS, Wu MS, Chiu CT, Lo JC, Wu DC, Liou JM, Wu CY, Cheng HC, Lee YC, Hsu PI, Chang CC, Chang WL, Lin JT. Consensus on the clinical management, screening-to-treat, and surveillance of Helicobacter pylori infection to improve gastric cancer control on a nationwide scale. *Helicobacter* 2017 Jan 8. [Epub ahead of print] [PMID: 28066960 DOI: 10.1111/hel.12368]
- 23 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. 第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告. *中华消化杂志* 2017; 37: 364-378
- 24 Atkinson NS, Braden B. Helicobacter Pylori Infection: Diagnostic Strategies in Primary Diagnosis and After Therapy. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 19-24 [PMID: 26391269 DOI: 10.1007/s10620-015-3877-4]
- 25 Mégraud F, Bessède E, Lehours P. Diagnosis of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter* 2014; 19 Suppl 1: 6-10 [PMID: 25167939 DOI: 10.1111/hel.12161]
- 26 Shiotani A, Cen P, Graham DY. Eradication of gastric cancer is now both possible and practical. *Semin Cancer Biol* 2013; 23: 492-501 [PMID: 23876852 DOI: 10.1016/j.semcancer.2013.07.004]
- 27 Molina-Infante J, Perez-Gallardo B, Fernandez-Bermejo M, Hernandez-Alonso M, Vinagre G, Dueñas C, Mateos-Rodriguez JM, Gonzalez-Garcia G, Abadia EG, Gisbert JP. Clinical trial: clarithromycin vs. levofloxacin in first-line triple and sequential regimens for Helicobacter pylori eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 1077-1084 [PMID: 20180787 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04274.x]
- 28 Wu DC, Hsu PI, Tseng HH, Tsay FW, Lai KH, Kuo CH, Wang SW, Chen A. Helicobacter pylori infection: a randomized, controlled study comparing 2 rescue therapies after failure of standard triple therapies. *Medicine* (Baltimore) 2011; 90: 180-185 [PMID: 21512411 DOI: 10.1097/MD.0b013e31821c9d1c]
- 29 Chen LW, Chien RN, Chang JJ, Fang KM, Chang LC. Comparison of the once-daily levofloxacin-containing triple therapy with the twice-daily standard triple therapy for first-line Helicobacter pylori eradication: a prospective randomised study. *Int J Clin Pract* 2010; 64: 1530-1534 [PMID: 20846200 DOI: 10.1111/j.1742-1241.2010.02482.x]
- 30 Cheng H, Hu FL, Zhang GX, Shi RH, Du YQ, Li ZS, Han W, Li YQ, Wu QD, Qian KD. Levofloxacin-based triple therapy for first-line Helicobacter pylori eradication treatment: a multi-central, randomized, controlled clinical study. *Zhonghua Yixue Zazhi* 2010; 90: 79-82 [PMID: 20356486]
- 31 Berning M, Krasz S, Miehke S. Should quinolones come first in Helicobacter pylori therapy? *Therap Adv Gastroenterol* 2011; 4: 103-114 [PMID: 21694812 DOI: 10.1177/1756283X10384171]
- 32 Kwon YH, Kim N, Lee JY, Choi YJ, Yoon K, Hwang JJ, Lee HJ, Lee A, Jeong YS, Oh S, Yoon H, Shin CM, Park YS, Lee DH. The Diagnostic Validity of Citric Acid-Free, High Dose (13)C-Urea Breath Test After Helicobacter pylori Eradication in Korea. *Helicobacter* 2015; 20: 159-168 [PMID: 25640474 DOI: 10.1111/hel.12189]
- 33 Liao J, Zheng Q, Liang X, Zhang W, Sun Q, Liu W, Xiao S, Graham DY, Lu H. Effect of fluoroquinolone resistance on 14-day levofloxacin triple and triple plus bismuth quadruple therapy. *Helicobacter* 2013; 18: 373-377 [PMID: 23581720 DOI: 10.1111/hel.12052]
- 34 Zhang W, Chen Q, Liang X, Liu W, Xiao S, Graham DY, Lu H. Bismuth, lansoprazole, amoxicillin and metronidazole or clarithromycin as first-line Helicobacter pylori therapy. *Gut* 2015; 64: 1715-1720 [PMID: 26338726 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309900]
- 35 Liang X, Xu X, Zheng Q, Zhang W, Sun Q, Liu W, Xiao S, Lu H. Efficacy of bismuth-containing quadruple therapies for clarithromycin-, metronidazole-, and fluoroquinolone-resistant Helicobacter pylori infections in a prospective study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 802-807.e1 [PMID: 23376004 DOI: 10.1016/j.cgh.2013.01.008]
- 36 Chinese Society of Gastroenterology, Chinese Study Group on Helicobacter pylori, Liu WZ, Xie Y, Cheng H, Lu NH, Hu FL, Zhang WD, Zhou LY, Chen Y, Zeng ZR, Wang CW, Xiao SD, Pan GZ, Hu PJ. Fourth Chinese National Consensus Report on the management of Helicobacter pylori infection. *J Dig Dis* 2013; 14: 211-221 [PMID: 23302262 DOI: 10.1111/1751-2980.12034]
- 37 Stanghellini V, Chan FK, Hasler WL, Malagelada JR, Suzuki H, Tack J, Talley NJ. Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology* 2016; 150: 1380-1392 [PMID: 27147122 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.011]
- 38 Maixner F, Krause-Kyora B, Turaev D, Herbig A, Hoopmann MR, Hallows JL, Kusebauch U, Vigl EE, Malfertheiner P, Megraud F, O'Sullivan N, Cipollini G, Coia V, Samadelli M, Engstrand L, Linz B, Moritz RL, Grimm R, Krause J, Nebel A, Moodley Y, Rattei T, Zink A. The 5300-year-old Helicobacter pylori genome of the Iceman. *Science* 2016; 351: 162-165 [PMID: 26744403 DOI: 10.1126/

- science.aad2545]
- 39 Daugule I, Zavoronkova J, Santare D. Helicobacter pylori and allergy: Update of research. *World J Methodol* 2015; 5: 203-211 [PMID: 26713280 DOI: 10.5662/wjm.v5.i4.203]
- 40 Graham DY. Helicobacter pylori update: gastric cancer, reliable therapy, and possible benefits. *Gastroenterology* 2015; 148: 719-731.e3 [PMID: 25655557 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.01.040]
- 41 Raj SM, Choo KE, Noorizan AM, Lee YY, Graham DY. Evidence against Helicobacter pylori Being Related to Childhood Asthma. *J Infect Dis* 2009; 199: 914-915 [PMID: 19239342 DOI: 10.1086/597066]
- 42 Franceschi F, Zuccalà G, Roccarina D, Gasbarrini A. Clinical effects of Helicobacter pylori outside the stomach. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 11: 234-242 [PMID: 24345888 DOI: 10.1038/nrgastro.2013.243]
- 43 Testerman TL, Morris J. Beyond the stomach: an updated view of Helicobacter pylori pathogenesis, diagnosis, and treatment. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 12781-12808 [PMID: 25278678 DOI: 10.3748/wjg.v20.i36.12781]
- 44 Franceschi F, Gasbarrini A, Polyzos SA, Kountouras J. Extragastric Diseases and Helicobacter pylori. *Helicobacter* 2015; 20 Suppl 1: 40-46 [PMID: 26372824 DOI: 10.1111/hel.12256]
- 45 Pea F. Antimicrobial treatment of bacterial infections in frail elderly patients: the difficult balance between efficacy, safety and tolerability. *Curr Opin Pharmacol* 2015; 24: 18-22 [PMID: 26141569 DOI: 10.1016/j.coph.2015.06.006]
- 46 Yap TW, Gan HM, Lee YP, Leow AH, Azmi AN, Francois F, Perez-Perez GI, Loke MF, Goh KL, Vadivelu J. Helicobacter pylori Eradication Causes Perturbation of the Human Gut Microbiome in Young Adults. *PLoS One* 2016; 11: e0151893 [PMID: 26991500 DOI: 10.1371/journal.pone.0151893]
- 47 Ladirat SE, Schols HA, Nauta A, Schoterman MH, Keijser BJ, Montijn RC, Gruppen H, Schuren F H. High-throughput analysis of the impact of antibiotics on the human intestinal microbiota composition. *J Microbiol Methods* 2013; 92: 387-397 [PMID: 23266580 DOI: 10.1016/j.mimet.2012.12.011]
- 48 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组. 幽门螺杆菌胃炎京都全球共识研讨会纪要. *中华消化杂志* 2016; 36: 53-57
- 49 Matsuzaki J, Hayashi R, Arakawa T, Ueno F, Kinoshita Y, Joh T, Takahashi S, Naito Y, Fukudo S, Chan FK, Hahm KB, Kachintorn U, Fock KM, Syam AF, Rani AA, Sollano JD, Zhu Q, Fujiwara Y, Kubota E, Kataoka H, Tokunaga K, Uchiyama K, Suzuki H; IGICS (The International Gastroenterology Consensus Symposium) Study Group. Questionnaire-Based Survey on Diagnostic and Therapeutic Endoscopies and H. pylori Eradication for Elderly Patients in East Asian Countries. *Digestion* 2016; 93: 93-102 [PMID: 26796535 DOI: 10.1159/000440741]
- 50 Silva FM, Navarro-Rodriguez T, Barbuti RC, Mattar R, Hashimoto CL, Eisig JN. Helicobacter pylori reinfection in Brazilian patients with peptic ulcer disease: a 5-year follow-up. *Helicobacter* 2010; 15: 46-52 [PMID: 20302589 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2009.00734.x]
- 51 严天连, 虞朝晖, 厉有名. 幽门螺杆菌复发率与国家人类发展指数呈显著负相关. 第六届浙江省消化病学术大会论文汇编 2013: 20-24
- 52 Asaka M, Kato M, Sakamoto N. Roadmap to eliminate gastric cancer with Helicobacter pylori eradication and consecutive surveillance in Japan. *J Gastroenterol* 2014; 49: 1-8 [PMID: 24162382 DOI: 10.1007/s00535-013-0897-8]
- 53 Fock KM, Katelaris P, Sugano K, Ang TL, Hunt R, Talley NJ, Lam SK, Xiao SD, Tan HJ, Wu CY, Jung HC, Hoang BH, Kachintorn U, Goh KL, Chiba T, Rani AA; Second Asia-Pacific Conference. Second Asia-Pacific Consensus Guidelines for Helicobacter pylori infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 1587-1600 [PMID: 19788600 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2009.05982.x]
- 54 Pan KF, Zhang L, Gerhard M, Ma JL, Liu WD, Ulm K, Wang JX, Zhang L, Zhang Y, Bajbouj M, Zhang LF, Li M, Vieth M, Liu RY, Quante M, Wang LH, Suchanek S, Zhou T, Guan WX, Schmid R, Classen M, You WC. A large randomised controlled intervention trial to prevent gastric cancer by eradication of Helicobacter pylori in Linqu County, China: baseline results and factors affecting the eradication. *Gut* 2016; 65: 9-18 [PMID: 25986943 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309197]
- 55 Kamada T, Haruma K, Ito M, Inoue K, Manabe N, Matsumoto H, Kusunoki H, Hata J, Yoshihara M, Sumii K, Akiyama T, Tanaka S, Shiotani A, Graham DY. Time Trends in Helicobacter pylori Infection and Atrophic Gastritis Over 40 Years in Japan. *Helicobacter* 2015; 20: 192-198 [PMID: 25581708 DOI: 10.1111/hel.12193]
- 56 Razavi A, Bagheri N, Azadegan-Dehkordi F, Shirzad M, Rahimian G, Rafieian-Kopaei M, Shirzad H. Comparative Immune Response in Children and Adults with H. pylori Infection. *J Immunol Res* 2015; 2015: 315957 [PMID: 26495322 DOI: 10.1155/2015/315957]
- 57 Malaty HM, Graham DY, Wattigney WA, Srinivasan SR, Osato M, Berenson GS. Natural history of Helicobacter pylori infection in childhood: 12-year follow-up cohort study in a biracial community. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 279-282 [PMID: 10064244 DOI: 10.1086/515105]
- 58 Sivapalasingam S, Rajasingham A, Macy JT, Friedman CR, Hoekstra RM, Ayers T, Gold B, Quick RE. Recurrence of Helicobacter pylori infection in Bolivian children and adults after a population-based "screen and treat" strategy. *Helicobacter* 2014; 19: 343-348 [PMID: 24830916 DOI: 10.1111/hel.12137]
- 59 Vanderpas J, Bontems P, Miendje Deyi VY, Cadranel S. Follow-up of Helicobacter pylori infection in children over two decades (1988-2007): persistence, relapse and acquisition rates. *Epidemiol Infect* 2014; 142: 767-775 [PMID: 23809783 DOI: 10.1017/S0950268813001428]
- 60 Aftab H, Ristad H, Søvik TT, Bernklev T, Hewitt S, Kristinsson JA, Mala T. Five-year outcome after gastric bypass for morbid obesity in a Norwegian cohort. *Surg Obes Relat Dis* 2014; 10: 71-78 [PMID: 24182445 DOI: 10.1016/j.soard.2013.05.003]
- 61 Aftab H, Miftahussurur M, Subsomwong P, Ahmed F, Khan AK, Yamaoka Y. Helicobacter pylori antibiotic susceptibility patterns in Bangladesh: Emerging levofloxacin resistance. *J Infect Dev Ctries* 2016; 10: 245-253 [PMID: 27031456]

- DOI: 10.3855/jdc.7713]
- 62 Su P, Li Y, Li H, Zhang J, Lin L, Wang Q, Guo F, Ji Z, Mao J, Tang W, Shi Z, Shao W, Mao J, Zhu X, Zhang X, Tong Y, Tu H, Jiang M, Wang Z, Jin F, Yang N, Zhang J. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* isolated in the Southeast Coastal Region of China. *Helicobacter* 2013; 18: 274-279 [PMID: 23418857 DOI: 10.1111/hel.12046]
 - 63 Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II. Available from: URL: <http://www.agreertrust.org>
 - 64 Lü M, Yu S, Deng J, Yan Q, Yang C, Xia G, Zhou X. Efficacy of Probiotic Supplementation Therapy for *Helicobacter pylori* Eradication: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One* 2016; 11: e0163743 [PMID: 27723762 DOI: 10.1371/journal.pone.0163743]
 - 65 McFarland LV, Huang Y, Wang L, Malfertheiner P. Systematic review and meta-analysis: Multi-strain probiotics as adjunct therapy for *Helicobacter pylori* eradication and prevention of adverse events. *United European Gastroenterol J* 2016; 4: 546-561 [PMID: 27536365 DOI: 10.1177/2050640615617358]
 - 66 Zhang MM, Qian W, Qin YY, He J, Zhou YH. Probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy: a systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 4345-4357 [PMID: 25892886 DOI: 10.3748/wjg.v21.i14.4345]
 - 67 Lu C, Sang J, He H, Wan X, Lin Y, Li L, Li Y, Yu C. Probiotic supplementation does not improve eradication rate of *Helicobacter pylori* infection compared to placebo based on standard therapy: a meta-analysis. *Sci Rep* 2016; 6: 23522 [PMID: 26997149 DOI: 10.1038/srep23522]
 - 68 Sakurai K, Suda H, Ido Y, Takeichi T, Okuda A, Hasuda K, Hattori M. Comparative study: Vonoprazan and proton pump inhibitors in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 668-675 [PMID: 28216974 DOI: 10.3748/wjg.v23.i4.668]
 - 69 Murakami K, Sakurai Y, Shiino M, Funao N, Nishimura A, Asaka M. Vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, as a component of first-line and second-line triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a phase III, randomised, double-blind study. *Gut* 2016; 65: 1439-1446 [PMID: 26935876 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-311304]
 - 70 Garnock-Jones KP. Vonoprazan: first global approval. *Drugs* 2015; 75: 439-443 [PMID: 25744862 DOI: 10.1007/s40265-015-0368-z]
 - 71 Shinozaki S, Nomoto H, Kondo Y, Sakamoto H, Hayashi Y, Yamamoto H, Lefor AK, Osawa H. Comparison of vonoprazan and proton pump inhibitors for eradication of *Helicobacter pylori*. *Kaohsiung J Med Sci* 2016; 32: 255-260 [PMID: 27316584 DOI: 10.1016/j.kjms.2016.04.009]
 - 72 Katayama Y, Toyoda K, Kusano Y, Suda T, Adachi S, Terauchi I, Oka S, Takahashi M, Tamano M. Efficacy of vonoprazan-based second-line *Helicobacter pylori* eradication therapy in patients for whom vonoprazan-based first-line treatment failed. *Gut* 2017; 66: 752-753 [PMID: 27196582 DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312028]
 - 73 Kawashima K, Ishihara S, Kinoshita Y. Successful eradication of *Helicobacter pylori* infection with vonoprazan-based triple therapy after failure of PPI-based triple therapy. *Dig Liver Dis* 2016; 48: 688-689 [PMID: 27012448 DOI: 10.1016/j.dld.2016.02.021]
 - 74 Jung YS, Kim EH, Park CH. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of vonoprazan-based triple therapy on *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 46: 106-114 [PMID: 28497487 DOI: 10.1111/apt.14130]
 - 75 Shichijo S, Hirata Y, Niikura R, Hayakawa Y, Yamada A, Mochizuki S, Matsuo K, Isomura Y, Seto M, Suzuki N, Suzuki H, Yamamoto S, Sugimoto T, Omae T, Okamoto M, Watabe H, Togo G, Takano N, Fukui K, Ito Y, Koike K. Vonoprazan versus conventional proton pump inhibitor-based triple therapy as first-line treatment against *Helicobacter pylori*: A multicenter retrospective study in clinical practice. *J Dig Dis* 2016; 17: 670-675 [PMID: 27534444 DOI: 10.1111/1751-2980.12398]
 - 76 Maruyama M, Tanaka N, Kubota D, Miyajima M, Kimura T, Tokutake K, Imai R, Fujisawa T, Mori H, Matsuda Y, Wada S, Horiuchi A, Kiyosawa K. Vonoprazan-Based Regimen Is More Useful than PPI-Based One as a First-Line *Helicobacter pylori* Eradication: A Randomized Controlled Trial. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2017; 2017: 4385161 [PMID: 28349044 DOI: 10.1155/2017/4385161]
 - 77 Labenz J. Current role of acid suppressants in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001; 15: 413-431 [PMID: 11403536 DOI: 10.1053/bega.2001.0188]
 - 78 Zeng M, Mao XH, Li JX, Tong WD, Wang B, Zhang YJ, Guo G, Zhao ZJ, Li L, Wu DL, Lu DS, Tan ZM, Liang HY, Wu C, Li DH, Luo P, Zeng H, Zhang WJ, Zhang JY, Guo BT, Zhu FC, Zou QM. Efficacy, safety, and immunogenicity of an oral recombinant *Helicobacter pylori* vaccine in children in China: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2015; 386: 1457-1464 [PMID: 26142048 DOI: 10.1016/S0140-6736(15)]
 - 79 Nagy P, Johansson S, Molloy-Bland M. Systematic review of time trends in the prevalence of *Helicobacter pylori* infection in China and the USA. *Gut Pathog* 2016; 8: 8 [PMID: 26981156 DOI: 10.1186/s13099-016-0091-7]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

