

幽门螺杆菌感染的药物治疗新进展

周殿元, 陈 烨

周殿元, 陈烨, 南方医科大学附属南方医院消化病研究所
广东省广州市 510515
项目负责人: 周殿元, 510515, 广州市广州大道北 1838 号, 南方医科大学附
属南方医院消化病研究所. zhoudy@fimmu.com
电话: 020-61649257
收稿日期: 2004-11-01 接受日期: 2004-12-01

关键词: 幽门螺杆菌; 药物治疗

周殿元, 陈烨. 幽门螺杆菌感染的药物治疗新进展. 世界华人消化杂志 2005;
13(2):157-159
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/157.asp>

0 引言

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H pylori*)的发现已有 20 a 的历史. 近 20 a 来, 在胃肠病工作者全面而深入的研究下, *H pylori* 已被确认是慢性胃炎和大部分消化性溃疡的重要病因, 与胃黏膜相关性淋巴样组织(MALT)恶性淋巴瘤密切相关, 与胃癌的关系也越来越受到人们的重视, 世界卫生组织已经将 *H pylori* 列为第一类致癌因子, 并明确为胃癌的危险因素^[1-2]. 正是由于 *H pylori* 与胃十二指肠疾病的关系如此密切, *H pylori* 感染的治疗一直是胃肠病工作者所关注的热门课题, 根除 *H pylori* 能有效治愈溃疡, 甚至可作为预防胃癌的工具之一^[3-5]. 本文就 *H pylori* 感染的治疗现状及药物治疗过程中应注意的几个问题作一综述.

1 *H pylori* 感染治疗适应证及治疗方案

H pylori 感染了世界上超过一半的人群, 但大部分感染者并无明显症状, 考虑到治疗药物的不良反应、滥用抗生素可能引起的菌株耐药以及经济-效益比率, 有必要就哪些感染者需要治疗以及如何治疗达成共识. 欧洲、北美和亚太地区等均召开过大型共识会议, 推荐的 *H pylori* 根除指征及治疗方案基本类似. 2000 年欧洲 *H pylori* 研究协作组在 1997 年原有的 Maastricht 共识报告基础上提出了新的 Maastricht I I 共识^[6], 是目前公认的最具权威性的准则. Maastricht II 共识提出, 治疗适应证按 3 个不同层次处理: (1) 必须治疗; (2) 建议治疗; (3) 不能明确. 专家们强调 *H pylori* 感染治疗的适应证应该与推荐治疗的科学依据相结合, 其科学依据分为 5 个等级: I 设计完善和适当对照的实验研究; II 设计完善的队列或病例对照研究, 有些缺点或有说服力的间接证据; III

属于病例报道, 有严重缺点, 或提示间接证据; IV 临床经验; V 不足以形成意见的证据. I 级依据最充分, 级别递增则依据逐步减少. Maastricht II 共识中强烈推荐以下 *H pylori* 根除适应证: (1) 消化性溃疡病(I 级), (2) M A L T 淋巴瘤(II 级), (3) 萎缩性胃炎(II 级), (4) 胃癌术后(III 级), (5) 胃癌患者一级亲属(III 级), (6) 个人强烈希望治疗者(IV 级). 但由于不同国家和地区 *H pylori* 感染的流行情况、临床表现及社会经济状况的差异, 还需结合各自的具体情况制订最为合适的诊治指南. 我国的 *H pylori* 科研协作组于 1999 年海南会议上达成了“*H pylori* 若干问题的共识意见”, 至今这一共识依然被沿用. 关于 *H pylori* 感染治疗的适应证, 专家共识按 4 个等级处理: (1) 必须治疗: 消化性溃疡病、低度恶性 MALT 淋巴瘤、早期胃癌术后; (2) 支持治疗: 胃炎伴明显异常、计划长期使用或正使用 NSAIDs、有胃癌家族史; (3) 不支持治疗: 预防胃癌为目的、无危险因素的个人希望治疗; (4) 不明确: 功能性消化不良, 胃肠道外疾病^[7]. 我国所制定的 *H pylori* 感染治疗适应证与 Maastricht II 共识大致相同, 但在欧洲共识意见中还提出了相应的治疗指征: (1) 功能性消化不良(FD); (2) 胃食管反流病(GERD); (3) NSAID 使用者. 这些是否应该纳入治疗的适应证尚存在争论.

理想的 *H pylori* 根除方案应符合安全、有效(根除率>90%)、简便、经济的标准, 目前根除方案很多, 根据药物性质的不同可以归纳为两大类: 一类为铋剂联合 2 种抗生素, 另一类为质子泵抑制剂(PPI)或 H₂ 受体阻断剂(H₂RA)联合 2 种抗生素^[8-10]. 抗生素的类型及剂量通常为: 克拉霉素 500 mg/次, 2 次/d, 阿莫西林 1 000 mg/次, 2 次/d, 甲硝唑 400 mg/次, 2 次/d, 四环素 500 mg/次, 4 次/d, 呋喃唑酮 100 mg/次, 2 次/d^[11]; 推荐的 PPI 及标准剂量为奥美拉唑 20 mg、潘妥拉唑 40 mg、埃索美拉唑 40 mg、兰索拉唑 30 mg、雷贝拉唑 10 mg 一次, 均 2 次/d. 根据药物组合情况, 又可分为二联、三联及四联疗法. 疗程通常为 1-2 wk^[12-14]. 其中标准剂量 PPI 或雷尼替丁枸橼酸铋(RBC)+克拉霉素 500 mg+阿莫西林 1 000 mg 或甲硝唑 400 mg, 2 次/d, 1-2 wk, 为大多数共识意见推荐的一线治疗方案, 当一线治疗失败时启用二线

方案即四联疗法^[12-13],通常为标准剂量PPI 2次/d + 胶体铋标准剂量120 mg或110 mg 4次/d + 甲硝唑400 mg 2次/d + 四环素500 mg 4次/d,疗程1 wk.如四联疗法依然失败则应根据药敏试验调整方案或做其他具体分析.

2 *H pylori*的耐药及抗耐药策略

尽管上述治疗方案已在数年的临床实践中证实有效且可行,但*H pylori*治疗过程中仍存在不少问题,其中最棘手也最需要解决的是不断产生的*H pylori*对抗生素的耐药问题.研究发现,*H pylori*的根除率在复治者比初治者明显下降,同样的治疗方案,随着时间的推移,*H pylori*的根除率逐步降低;部分一线治疗失败的患者,进入二线治疗后仍无法奏效,根本原因是*H pylori*对部分抗生素日益严重的耐药性^[13-16].

在*H pylori*治疗用抗生素中,阿莫西林、四环素的耐药较少,大部分报道在10%以下,而克拉霉素和甲硝唑的耐药相当普遍.克拉霉素原发耐药国外报道为<5-40%不等^[17-18];国内因使用时间不长,耐药率较低,报道为4.8-8%^[19-21],但目前已有逐步上升之势;Maria *et al*^[22]总结并分析了13 a的全球性治疗后指出,克拉霉素耐药使含克拉霉素的三联方案的疗效平均下降55%.甲硝唑原发耐药国外报道为25-50%^[23],我国包括北京、上海、广州等大城市的甲硝唑耐药率基本上都在50%以上^[20-21],尤多见于女性,这可能与甲硝唑的大量使用有关;有报道国内治疗失败的患者100%甲硝唑耐药,因此在*H pylori*根除方案中应考虑尽量避免使用.

如何避免耐药菌株的产生将是今后治疗研究的重点之一.我们推荐如下一些可操作的策略.

2.1 严格掌握*H pylori*根除适应证,遵从联合用药(三联或四联)、剂量充分(参见共识意见)、疗程足够(至少1 wk)的原则,避免一线治疗失败.如一种抗生素耐药,可适当增加另一种抗生素的剂量和适当延长疗程(如从7 d延至10-14 d).胃肠病专家与基层医生应密切合作,加强基层医生对*H pylori*治疗知识的普及与更新,防止不规范治疗导致的耐药株增加.

2.2 定期检测或调查本地*H pylori*对抗生素的敏感性,尽量避免在治疗中使用已耐药的抗生素,有条件的单位治疗前先作MIC试验.我国甲硝唑耐药严重,如必须使用该药,建议采用含铋剂而非PPI的联合方案,因不止一家报道铋剂有部分克服甲硝唑耐药的作用.

2.3 使用治疗*H pylori*的新药或非常规药物,如呋喃唑酮、左氧氟沙星、利福布丁等抗生素、微生态制剂、某些中药等,尤其是对一线治疗失败者,此

种情况下多数*H pylori*已对该治疗方案所含抗生素-以甲硝唑和克拉霉素居多-产生继发性耐药,这样可供选择的常规药物已经很少.我国学者证实以呋喃唑酮代替甲硝唑是一种理想的根除方案,可以提高因甲硝唑耐药所致的疗效下降^[11];左旋氧氟沙星是一种新型的氟喹诺酮类抗生素,替换常规三联疗法中的克拉霉素*H pylori*根除率达90%,耐药率却明显低于克拉霉素^[24];而一些微生态制剂如双歧三联活菌以及黄连、黄芪、白芍等中药对幽门螺杆菌也有明显的杀伤作用,可作为辅助治疗的选择.

3 药物治疗的费用-效果分析^[25]

在*H pylori*治疗过程中,根据所选方案、疗程长短的不同,*H pylori*的根除率从70-100%不等,而*H pylori*一个疗程的治疗费用也从几十到上千元不等,并非越昂贵的方案治疗效果就越好,选择相对效果最佳、费用最少的治疗方案是医患双方都想达到的理想状态,尤其在我国这样的不发达国家,农村及县级以下城镇人口占我国总人口的80%以上,普遍医疗条件简陋、药品匮乏、新药更替缓慢,而*H pylori*感染率明显高于城市人口,选择疗效较好、副作用较小而费用最少的方案有着更广泛的社会意义.

我国学者对广东山区农村*H pylori*阳性十二指肠溃疡患者治疗的费用-疗效分析显示^[26],在OMC(奥美拉唑20 mg+克拉霉素500 mg+甲硝唑400 mg,2次/d,共1 wk,继而奥美拉唑20 mg/次/d,连用4 wk)、BFT(胶态果胶铋200 mg加呋喃唑酮200 mg加四环素500 mg,2次/d,共2 wk,继而胶态果胶铋100 mg,2次/d,连用3 wk)和RFT(雷尼替丁300 mg+呋喃唑酮200 mg+四环素500 mg,2次/d,共2 wk,继而雷尼替丁150 mg,2次/d,连用3 wk)三种方案中,每愈合一例溃疡,RET方案比OMC方案省1 231.1元,比BFT方案省257.9元;每根除一例*H pylori*感染,RET方案比OMC方案省1 230.1元,比BFT方案省231元;各方案溃疡愈合率和*H pylori*根除率上无显著差异,OMC方案控制症状快、副作用小,但价格昂贵,难以在经济落后地区实行;而BET方案缓解腹痛时间长、副作用大,且根除1例*H pylori*感染的价钱是RET的7.3倍;RFT方案治疗效果仍属满意,不良反应也在可接受范围,因此对于农村山区的十二指肠溃疡患者,RFT为首选方案.云南大理地区的研究表明,C组口服枸橼酸铋钾220 mg+克拉霉素250 mg+替硝唑500 mg,2次/d,共7 d的方案,与A组口服奥美拉唑20 mg+甲硝唑400 mg+阿莫西林1 000 mg,2次/d,共7 d及B组口服奥美拉唑20 mg+克拉霉素250 mg+替硝唑500 mg,2次/d,共7 d的方案相比,疗效在

统计学上无显著性差异, 但C组费用最低, 大大减轻了患者的负担^[27]. 国外学者对1966年至今的52例*H pylori*溃疡病治疗的相关文献进行了系统的回顾并通过Markov模型对其进行了费用-效果分析, 结果显示, *H pylori*根除治疗对减少消化性溃疡复发有合理的费用-效率比, 尤其是对1 a以上的球部溃疡及2 a以上的胃溃疡更提倡*H pylori*的根除治疗^[28].

总之, 目前在*H pylori*的药物治疗方面已基本行成规范, 应严格掌握*H pylori*根除适应证, 遵从联合用药、剂量充分、疗程足够的原则, 按照安全、有效(根除率>90%)、简便、经济的标准选择治疗方案; 密切关注日益增加的*H pylori*耐药问题, 一方面在现有条件下尽量合理用药, 另一方面加大其耐药机制的研究, 寻找更多的替代药物; 同时, 在我国要考虑到抗*H pylori*治疗的费用-效果比率, 选择和完善疗效较好、副作用较小而费用较少的治疗方案, 为广大的*H pylori*感染者更行之有效的健康关怀。

4 参考文献

- Jankowski J. *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. *BMJ* 1991;302:1534
- Dixon MF. Pathophysiology of *Helicobacter pylori* infection. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1994;201:7-10
- Hamajima N, Goto Y, Nishio K, Tanaka D, Kawai S, Sakakibara H, Kondo T. *Helicobacter pylori* eradication as a preventive tool against gastric cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2004;5:246-252
- Hunt RH. Will eradication of *Helicobacter pylori* infection influence the risk of gastric cancer? *Am J Med* 2004;117(Suppl 5A):86S-91S
- Moayyedi P, Hunt RH. *Helicobacter pylori* public health implications. *Helicobacter* 2004;9(Suppl 1):67-72
- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Hungin AP, Jones R, Axon A, Graham DY, Tytgat G; European *Helicobacter Pylori* Study Group(EHPG). Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:167-180
- 全国幽门螺杆菌科研协作组. 幽门螺杆菌若干问题的共识意见. *中华医学杂志* 2000;80:394-395
- Gisbert JP, Khorrami S, Carballo F, Calvet X, Gene E, Dominguez-Munoz E. Meta-analysis: *Helicobacter pylori* eradication therapy vs. antisecretory non-eradication therapy for the prevention of recurrent bleeding from peptic ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:617-629
- Gisbert JP, Pajares JM. Esomeprazole-based therapy in *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. *Dig Liver Dis* 2004;36:253-259
- Beck J. Efficacy of esomeprazole in patients with acid-peptic disorders. *Gastroenterol Nurs* 2004;27:44-49
- 刘文忠, 吕宝妹, 萧树东, 徐蔚文, 施尧, 张德中. 克拉霉素、呋喃唑酮合并兰索拉唑和胶体次枸橼酸铋短程三联疗法根除幽门螺杆菌的研究. *胃肠病学* 1996;1:11-13
- Laine L. Is it time for quadruple therapy to be first line? *Can J Gastroenterol* 2003;17(Suppl B):33B-35B
- Malfertheiner P, Peitz U, Treiber G. What constitutes failure for *Helicobacter pylori* eradication therapy? *Can J Gastroenterol* 2003;17(Suppl B):53B-57B
- Bhatia V, Ahuja V, Das B, Bal C, Sharma MP. Use of imidazole-based eradication regimens for *Helicobacter pylori* should be abandoned in North India regardless of in vitro antibiotic sensitivity. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:619-625
- Georgopoulos SD, Ladas SD, Karatapanis S, Mentis A, Spiliadi C, Artikis V, Raptis SA. Factors that may affect treatment outcome of triple *Helicobacter pylori* eradication therapy with omeprazole, amoxicillin, and clarithromycin. *Dig Dis Sci* 2000;45:63-67
- Parente F, Cucino C, Bianchi Porro G. Treatment options for patients with *Helicobacter pylori* infection resistant to one or more eradication attempts. *Dig Liver Dis* 2003;35:523-528
- Franzin L, Pennazio M, Cabodi D, Paolo Rossini F, Gioannini P. Clarithromycin and amoxicillin susceptibility of *Helicobacter pylori* strains isolated from adult patients with gastric or duodenal ulcer in Italy. *Curr Microbiol* 2000;40:96-100
- Ducons JA, Santolaria S, Guirao R. Impact of clarithromycin resistance on the effectiveness of a regimen for *Helicobacter pylori*: a prospective study of 1 week lansoprazole, amoxicillin and clarithromycin in active peptic ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:775-780
- 胡品津, 李瑜元, 陈湖, 吴惠生, 崔毅, 黎庆宁. 克拉霉素、甲硝唑和兰索拉唑联合治疗幽门螺杆菌感染的临床疗效观察. *中华消化杂志* 1997;17:204-206
- 成红, 胡伏莲, 王蔚红. 108株幽门螺杆菌(*H p*)菌株的耐药分析及其对H p根除的影响. *中国临床药理学杂志* 2001;17:415-418
- Yakoob J, Fan X, Hu G, Liu L, Zhang Z. Antibiotic susceptibility of *Helicobacter pylori* in the Chinese population. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16:981-985
- Maria PD, Gioacchino L, Giuseppe R. Effect of pretreatment antibiotic resistance to metronidazole and clarithromycin on outcome of *Helicobacter pylori* therapy: A meta-analytical approach. *Dig Dis Sci* 2000;45:68-76
- Houben MHM, Van Beek D, Tytgat GNJ. A systematic review of *Helicobacter pylori* eradication therapy-the impact of antimicrobial resistance on eradication rates. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:1047
- Nista EC, Candelli M, Cremonini F. Levofloxacin-based triple therapy vs quadruple therapy in second-line *Helicobacter pylori* treatment: a randomized trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:627-633
- Fairman KA, Motheral BR. Do decision-analytic models identify cost-effective treatments? A retrospective look at *Helicobacter pylori* eradication. *J Manag Care Pharm* 2003;9:430-440
- 许岸高, 钟志强, 黄志辉, 刘集鸿, 甘爱华. 幽门螺杆菌阳性十二指肠溃疡治疗的疗效-费用关系研究. *中华消化内镜杂志* 2002;19:108-109
- 程惠平, 施荣杰, 谷祥富, 尹成芳. 三联疗法治疗幽门螺杆菌感染的消化性溃疡的费用和效果分析. *中国中西医结合消化杂志* 2003;11:303-304
- Ford AC, Delaney BC, Forman D, Moayyedi P. Eradication therapy in *Helicobacter pylori* positive peptic ulcer disease: systematic review and economic analysis. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1833-1855