

·专题论坛:幽门螺杆菌根除治疗中抗生素的合理应用·

幽门螺杆菌首诊成功根除:个体化与标准化治疗深度融合

郭恒骏¹ 詹冰洁²¹同济大学医学院消化疾病研究所,上海 201203; ²中国幽门螺杆菌分子医学中心,上海 201321

通信作者:郭恒骏,Email:hengjun_gao@tongji.edu.cn

Successful eradication of *Helicobacter pylori* in initial treatment: deep integration of personalized and standardized therapy

Gao Hengjun¹, Zhan Bingjie²¹Institute of Digestive Diseases, School of Medicine, Tongji University, Shanghai 201203, China; ²China Center for *Helicobacter pylori* Molecular Medicine, Shanghai 201321, China

Corresponding author: Gao Hengjun, Email:hengjun_gao@tongji.edu.cn

【摘要】 随着大规模根除治疗导致幽门螺杆菌(*H.pylori*)对几种重要抗生素的耐药率均不断增高,加上治疗方案不当、经验式反复根除治疗、宿主 CYP2C19 基因多态性、*H.pylori* 球形变等因素,*H.pylori* 根除率逐渐下降。*H.pylori* 首诊成功根除越来越受到重视,个体化与标准化治疗深度融合是提高首诊成功根除的有效措施。

【关键词】 幽门螺杆菌; 抗药性,细菌; 首诊成功根除
基金项目: 上海科技发展基金(18441906900、19441911200)

DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20200117-00114

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*)于 1982 年由 Barry Marshall 和 Robin Warren 发现,二者从根本上完善了慢性活动性胃炎、消化性溃疡的发病机制和治疗策略,因此获得 2005 年诺贝尔生理学或医学奖。如今,全球近一半人口感染了 *H.pylori*^[1],包括胃癌、胃黏膜相关组织(MALT)淋巴瘤、特发性血小板减少性紫癜在内,越来越多的消化道和胃肠外疾病被证实与 *H.pylori* 相关。同时,*H.pylori* 胃炎被定义为一种感染性疾病^[2],且具有传染性,故 *H.pylori* 备受各界重视,成为近 37 年最著名的微生物。

H.pylori 被国际癌症研究机构(IARC)列为 I 类致癌因子,在肠型胃癌的发病过程中起始动作用,早期根除 *H.pylori* 可显著降低胃癌风险^[3-4],近年来也有一些研究支持根除 *H.pylori* 在萎缩性胃炎、癌前病变和胃癌术后人群中仍可获益的观点^[5-6]。

一、诊疗现状

国内外共识均强调根除 *H.pylori*,并将根除治疗对象扩展至无症状的感染者。然而大规模经验式反复根除治疗和基层医院不规范用药仍较为普遍,这导致 *H.pylori* 耐药(基因突变)日益严重,甲硝唑耐药率高达 80%、左氧氟沙星和克拉霉素耐药率也高于 60%^[7]。原本认为耐药率很低的抗生素,如阿莫西林、四环素等,随着使用频率不断增高,耐药率也正在悄悄上升,值得高度重视。此外,双重耐药和多重耐药率也不断攀升^[8-9]。加上 *H.pylori* 球形变^[10]、宿主 CYP2C19 基因多态性^[11]等因素的影响,*H.pylori* 根除率不断下降(标准三联治疗从根除率近 90% 降至 70% 左右)^[12]。2017 年世界卫生组织(WHO)公布了对人类健康影响最大的抗生素耐药细菌列表^[13],*H.pylori* 列于其中,且其重要等级与耐万古霉素的屎肠球菌和耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌相同。

每次根除失败都可能导致新的抗生素耐药^[14],后续治疗会越来越困难,该状况若不加以控制和扭

转,必将进一步加重区域甚至全国抗生素耐药。而抗菌药物的发现、研发速度远赶不上耐药速度,将来可能面临无有效抗生素应对 *H. pylori* 感染的局面。此外,药物不良反应(菌群失调、胃肠道反应、肝损伤等)不容忽视^[15-17],反复用药无疑会对患者造成身心伤害。临床上也常遇到 *H. pylori* 感染患者因“恐惧胃癌”心理,反复根除失败,四处寻医诊治,加上药物不良反应和精神高度紧张,无法正常生活和工作。同时,反复诊疗不仅加重患者经济负担,更是对医疗资源的极大浪费。

如何打破 *H. pylori* 抗生素耐药日益严重和根除率逐年下降的困局? 应高度重视 *H. pylori* 首诊成功根除,将个体化与标准化治疗深度融合,并始终贯穿于诊疗前、中、后各环节。

二、诊疗前对策

应继续深化我国第五次 *H. pylori* 感染处理共识^[18]在临床一线特别是基层医院的标准化培训,并鼓励设立 *H. pylori* 专科门诊,实现一定水平的专科专治。医生需熟知共识中 *H. pylori* 根除指征、诊断和检查方法等,同时在予根除处方前需了解患者的抗生素使用背景和当地抗生素耐药信息(目前国内很多地区尚缺乏可靠数据),尽量避免使用可能耐药的抗生素。由于耐药菌株可在家庭成员中传播导致根除失败,故除了解患者个人既往用药史外,还应包括主要家庭成员如父母的 *H. pylori* 治疗史以及 CYP2C19 基因多态性^[19]。

提高首诊根除率不仅需要标准化的诊疗路径,更需要根据 *H. pylori* 耐药情况、患者个体状况、病史、生活环境、家族史、宿主 CYP2C19 基因多态性等综合制定个体化治疗方案。治疗前所需的抗生素耐药信息包括耐药表型和基因型(在无法开展培养药敏检测或培养阴性的情况下,分子生物学检测耐药基因突变是很好的替代方法),基于耐药结果进行个体化用药,能够取得更好的根除效果^[20-24],促进抗生素合理使用。国际、多国共识,包括我国第五次共识,均认可抗生素敏感试验指导的个体化诊疗的重要性,对于耐药较严重的国家,更将此列为一线治疗前的推荐。我国是抗生素使用大国,不规范用药不仅存在于医院,水产畜牧等行业的抗生素滥用更是屡见不鲜,由此导致的细菌耐药后果不言而喻。第五次共识提出“不论初次治疗或补救治疗,如选择含克拉霉素、甲硝唑或左氧氟沙星的三联方案,应进行药物敏感试验”^[18]。同时,抑酸剂通过抑制胃酸分泌、提高胃内 pH 值,来增强抗生素的

作用,在根除方案中起重要作用,故获得宿主 CYP2C19 基因代谢型而选择适合患者的质子泵抑制剂(PPI)可进一步提高根除率^[11]。

迫于耐药的加重,我们亟需良好的抗生素管理方案,即在必要的治疗和预防感染中选择最佳的抗生素种类、剂量和用药时间,达到疗效的同时不良反应最小、后续产生耐药的可能性也最小。根据抗生素敏感结果或区域耐药情况来指导用药是抗生素管理措施中至关重要的一环,共识中也提到,“与经验治疗四联方案相比,基于药敏试验的三联方案应用药物数量少,不良反应可能会降低”^[18]。因此,需要积极开展我国 *H. pylori* 流行病学、耐药及分子流行病学等多中心基础与临床研究,遵照共识标准化治疗方案的同时,切实满足临床个体化精准诊疗需求。中国 *H. pylori* 分子医学中心(由已故胃肠病学家箫树东教授倡导成立)及其全国分中心开展了 *H. pylori* 培养与药物敏感试验、耐药基因突变检测、免疫组化查球形变(根除失败者)、*H. pylori* 全基因组测序和宿主 CYP2C19 基因多态性等一系列 *H. pylori* 根除治疗相关检测,为我国 *H. pylori* 基础、临床研究与应用提供了坚实基础。该中心及其分中心正致力于打造我国 *H. pylori* 流行病学地图、耐药地图、耐药基因分子流行病学地图,这将为各地 *H. pylori* 根除治疗方案的合理选择提供重要的参考。同时,该中心已提出了 *H. pylori* 个体化精准诊疗研究与应用流程^[25]。

三、诊疗中对策

在遵照共识推荐的标准化方案(PPI+铋剂+2种抗生素)基础上,结合个体化用药检测结果和临床病史综合分析判断,方能制定出根除 *H. pylori* 的理想方案。最佳方案需要良好的患者依从性来配合,诊疗中与患者充分良好的沟通可以提高依从性。首先要让患者对 *H. pylori* 和消化道疾病相关性有一个充分、客观的了解与正确的认识,提高公众预防胃癌的知晓度,同时避免过度恐慌而造成其心理负担,并告知首次根除成功的重要性及影响根除率的复杂性;其次,需要让患者明确根除方案,包括疗程、每种药物的剂量和用药时间以及治疗过程中可能产生的不良反应,以减少用药期间由于药物不良反应和不确定因素导致服药中断;最后务必告知患者复查的重要性、复查时间和检查方式,因为有不少患者会将消化道症状缓解作为根除成功的自我判断。如果条件允许,通过互联网平台建立“患者随访体系”是一个有效的患者管理办法,中国

H. pylori 分子医学中心及分中心已建立该随访体系,实现了整个治疗周期的科普宣教、用药提醒、不良反应反馈咨询和复查监督等工作,对提高根除率起到了良好的促进作用。

四、诊疗后对策

共识明确指出根除治疗结束后停药 4 周应进行复查,并推荐非侵入性检查方法——碳呼气试验或粪抗原试验^[18]。如果根除失败,原因分析和补救措施很关键。影响 *H. pylori* 根除率的因素除了细菌抗生素耐药的影响,还与宿主 CYP2C19 基因多态性类型、*H. pylori* 球形变(治疗失败≥1 次)、菌株毒力和数量、患者依从性、生活习惯、口腔和居住环境及药品质量参差不齐等因素相关。分析了根除失败可能的原因才能确定下一次根除方案和治疗时间,如果首次未进行个体化用药,强烈建议其进入个体化精准诊疗流程,根据药物敏感性、是否产生球形变、宿主 CYP2C19 基因多态性等来综合评估制定个体化治疗方案。如果产生球形变,建议停药 3~6 个月后再进行下一次治疗,后续治疗原则上应避免失败方案中所包含的抗生素。若在药物敏感结果指导的个体化治疗下仍失败,需考虑耐药表型与基因型是否符合,因为耐药基因突变往往早于表型耐药的产生,此时如果仅根据表型来选择药物可能会影响根除率。针对反复治疗失败的患者,可行 *H. pylori* 全基因组测序,该检测对 *H. pylori* 重要

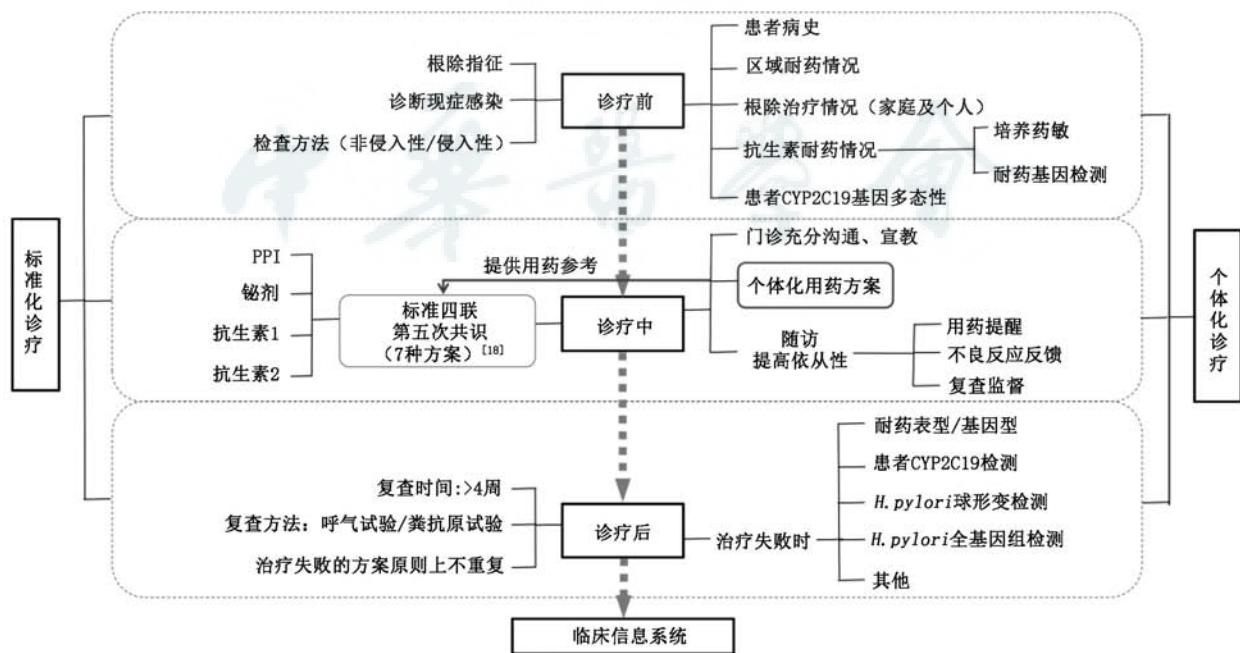
致病基因进行分型分析和功能解读,可为临床个体化诊疗研究方案提供参考。

尽管共识推荐的 *H. pylori* 根除方案组合的种类越来越多、疗程越来越长或剂量增加,但首次根除成功率总体下降趋势并没有得到有效控制,反复治疗失败必将加重抗生素耐药。加强抗生素管理刻不容缓,我们需要将个体化和标准化治疗深度融合,并将此贯穿于 *H. pylori* 诊疗前、中 and 后各环节,形成既符合标准又满足个体化的规范化诊疗体系(图 1)。此外传统中医中药是我国医药特色与宝库,值得进一步规范化探讨研究,共同致力于提高首诊根除成功率^[26]。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] Zamani M, Ebrahimitabar F, Zamani V, et al. Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of *Helicobacter pylori* infection[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2018, 47(7):868-876. DOI: 10.1111/apt.14561.
 [2] Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis[J]. Gut, 2015, 64(9): 1353-1367. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309252.
 [3] Ford AC, Forman D, Hunt RH, et al. *Helicobacter pylori* eradication therapy to prevent gastric cancer in healthy asymptomatic infected individuals: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials[J]. BMJ, 2014, 348:g3174. DOI: 10.1136/bmj.g3174.
 [4] Lee YC, Chiang TH, Chou CK, et al. Association between *Helicobacter pylori* eradication and gastric cancer incidence: a



注:*H.pylori*:幽门螺杆菌;PPI:质子泵抑制剂

图1 *H.pylori* 个体化与标准化深度融合诊疗流程图

- systematic review and Meta-analysis[J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(5): 1113-1124. e5. DOI: 10.1053 / j.gastro.2016.01.028.
- [5] Choi IJ, Kook MC, Kim YI, et al. *Helicobacter pylori* therapy for the prevention of metachronous gastric cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(12): 1085-1095. DOI: 10.1056 / NEJMoa1708423.
- [6] Malfertheiner P. *Helicobacter pylori* treatment for gastric cancer prevention[J]. *N Engl J Med*, 2018,378(12):1154-1156. DOI: 10.1056/NEJMe1800147.
- [7] 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. DOI: 10.1111 / j.1523-5378.2010.00788.x.
- [8] Lee JW, Kim N, Kim JM, et al. Prevalence of primary and secondary antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in Korea from 2003 through 2012[J]. *Helicobacter*, 2013, 18(3): 206-214. DOI: 10.1111/hel.12031.
- [9] Shi J, Jiang Y, Zhao Y. Promising in vitro and in vivo inhibition of multidrug-resistant *Helicobacter pylori* by linezolid and novel oxazolidinone analogues[J]. *J Glob Antimicrob Resist*, 2016, 7: 106-109. DOI: 10.1016 / j.jgar.2016.07.016.
- [10] Sisto F, Brenciaglia MI, Scaltrito MM, et al. *Helicobacter pylori*: ureA, cagA and vacA expression during conversion to the coccoid form[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2000, 15(4): 277-282. DOI: 10.1016/s0924-8579(00)00188-6.
- [11] Hong J, Shu X, Liu D, et al. Antibiotic resistance and CYP2C19 polymorphisms affect the efficacy of concomitant therapies for *Helicobacter pylori* infection: an open-label, randomized, single-centre clinical trial[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2016,71(8):2280-2285. DOI: 10.1093/jac/dkw118.
- [12] Wang B, Lv ZF, Wang YH, et al. Standard triple therapy for *Helicobacter pylori* infection in China: a meta-analysis[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(40): 14973-14985. DOI: 10.3748/wjg.v20.i40.14973.
- [13] Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis[J]. *Lancet Infect Dis*, 2018, 18(3): 318-327. DOI: 10.1016 / S1473-3099(17) 30753-3.
- [14] Boyanova L, Evstatiev I, Yordanov D, et al. Three unsuccessful treatments of *Helicobacter pylori* infection by a highly virulent strain with quadruple antibiotic resistance[J]. *Folia Microbiol (Praha)*, 2016, 61(4):307-310. DOI: 10.1007 / s12223-015-0439-2.
- [15] Bell GD, Powell K, Burridge SM, et al. Experience with triple anti-*Helicobacter pylori* eradication therapy: side effects and the importance of testing the pre-treatment bacterial isolate for metronidazole resistance[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 1992, 6(4):427-435. DOI: 10.1111/j.1365-2036.1992.tb00556.x.
- [16] Ladirat SE, Schols HA, Nauta A, et al. High-throughput analysis of the impact of antibiotics on the human intestinal microbiota composition[J]. *J Microbiol Methods*, 2013, 92(3): 387-397. DOI: 10.1016/j.mimet.2012.12.011.
- [17] Yap TW, Gan HM, Lee YP, et al. *Helicobacter pylori* eradication causes perturbation of the human gut microbiome in young adults[J]. *PLoS One*, 2016, 11(3): e0151893. DOI: 10.1371/journal.pone.0151893.
- [18] 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌和消化性溃疡学组, 全国幽门螺杆菌研究协作组, 刘文忠, 等. 第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告[J]. *中华消化杂志*, 2017, 37(6): 364-378. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2017.06.002.
- [19] Deguchi H, Yamazaki H, Yamamoto Y, et al. Association between parental history of *Helicobacter pylori* treatment failure and treatment failure in the offspring[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2019,34(12):2112-2117. DOI: 10.1111/jgh.14774.
- [20] López-Góngora S, Puig I, Calvet X, et al. Systematic review and meta-analysis: susceptibility-guided versus empirical antibiotic treatment for *Helicobacter pylori* infection[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2015,70(9):2447-2455. DOI: 10.1093/jac/dkv155.
- [21] Zhou L, Zhang J, Song Z, et al. Tailored versus triple plus bismuth or concomitant therapy as initial *Helicobacter pylori* treatment: a randomized trial[J]. *Helicobacter*, 2016, 21(2): 91-99. DOI: 10.1111/hel.12242.
- [22] Lee JW, Kim N, Nam RH, et al. Favorable outcomes of culture-based *Helicobacter pylori* eradication therapy in a region with high antimicrobial resistance[J]. *Helicobacter*, 2019,24(2):e12561. DOI: 10.1111/hel.12561.
- [23] Cosme A, Lizasoan J, Montes M, et al. Antimicrobial susceptibility-guided therapy versus empirical concomitant therapy for eradication of *Helicobacter pylori* in a region with high rate of clarithromycin resistance[J]. *Helicobacter*, 2016, 21(1):29-34. DOI: 10.1111/hel.12231.
- [24] Cosme A, Montes M, Ibarra B, et al. Antimicrobial susceptibility testing before first-line treatment for *Helicobacter pylori* infection in patients with dual or triple antibiotic resistance[J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(18): 3367-3373. DOI: 10.3748/wjg.v23.i18.3367.
- [25] 詹冰洁, 沈维祥, 郜恒骏. 重视首诊成功根除幽门螺杆菌的重要性[J]. *中华消化杂志*, 2019, 39(9):638-640. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2019.09.009.
- [26] 全国中西医整合幽门螺杆菌处理共识专家组. 全国中西医整合治疗幽门螺杆菌相关“病-证”共识[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(26): 2066-2072. DOI: 10.3760 / cma. j. issn.0376-2491.2018.26.002.

(收稿日期:2020-01-17)

(本文编辑:周阳)