

·专题论坛:幽门螺杆菌根除治疗中抗生素的合理应用·

老年幽门螺杆菌感染者根除治疗的获益/
风险评价及抗生素应用相关问题

王江滨

吉林大学中日联谊医院消化内科, 长春 130033, Email: zrlwangjb@163.com

Benefit/risk assessment and issues related to antibiotic use of *Helicobacter pylori* eradication in elderly individuals

Wang Jiangbin

Department of Gastroenterology, China-Japan Union Hospital of Jilin University, Changchun 130033, China, Email: zrlwangjb@163.com

【摘要】 由幽门螺杆菌(*H. pylori*)感染导致的慢性进行性胃黏膜病变,在老年时期通常表现得更为突出。虽然根除*H. pylori*的最佳时机是在胃黏膜尚未发生萎缩之前,但即便是发生萎缩和肠化后,根除*H. pylori*也会在很大程度上阻止或延缓胃黏膜萎缩和肠化的发生,使老年人群在一定程度上获益。抗血小板药物长期应用而引发消化道黏膜损伤在老年人群,尤其是男性人群中的发生率最高,根除*H. pylori*可以降低抗血小板药物诱导的胃黏膜损伤。老年人群对根除*H. pylori*常用抗生素的耐药率并不明显增加,且在根除*H. pylori*的同时应用益生菌,有助于预防老年患者根除*H. pylori*诱导的微生物生态失衡。

【关键词】 幽门螺杆菌; 老年

DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20200524-01640

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染多发生在儿童时期,若未曾对发生于儿童时期的感染进行干预,则感染可持续终生。由*H. pylori*感染导致的慢性进行性胃黏膜病变,在老年时期通常表现得更为突出。根除*H. pylori*在很大程度上可以阻止或延缓胃黏膜萎缩和肠化的发生,甚至还可以使部分萎缩或肠化发生逆转。慢性胃黏膜炎症性病变,经过*H. pylori*根除和适当应用胃黏膜保护剂后,均可在一定程度上得到显著改善,然而一旦发生萎缩和肠化,改善的概率就会明显下降(分别为50%和20%左右)^[1]。关于老年*H. pylori*感染者是否应该进行*H. pylori*根除,根除*H. pylori*治疗的获益/风险比究竟如何,以及老年感染者对根除*H. pylori*方案中抗生素的耐药等问题,一直是引起广泛关注的临床问题。

一、老年*H. pylori*感染者根除治疗在胃癌预防中的获益评价

有研究者对一组已经发生萎缩和肠化且长期进行疾病进展监测的老年*H. pylori*感染者进行*H. pylori*根除治疗,两年半后内镜下胃黏膜组织学评分的结果表明,与未根除之前相比,无论萎缩还

是肠化都在很大程度上得到改善。因此认为,虽然根除*H. pylori*的最佳时机是在胃黏膜尚未发生萎缩之前,但即便是发生萎缩和肠化后,根除*H. pylori*也会使老年人群在一定程度上获益^[2]。新近Leung等^[3]报道了一组在根除*H. pylori*之后长达13年的观察结局,结果与设想并不一样:与年龄<40岁的*H. pylori*感染者相比,>40岁者在根除*H. pylori*后的获益更加明显;其中年龄>60岁的感染者比40~59岁感染者获益更加显著;而且追踪观察的时间越长,这种差异越显著。另一项新近发表的长期观察结果进一步证实了这一结果,该研究组也在长达十几年的观察中发现,根除*H. pylori*可使一组高龄内镜黏膜下剥离术(ESD)后人群异时性胃癌发生风险明显下降;对同一组人群在观察到3年时还发现,无论与安慰剂相比,还是与持续感染组比较,成功根除者胃小弯黏膜组织学评分均明显改善^[4]。

二、老年*H. pylori*感染者根除治疗在抗血小板药物相关性消化性溃疡预防中的获益评价

近年来,虽然我国居民对心血管疾病的预防意识已明显加强,但是中国心血管病报告^[5]仍表明,中国城乡居民的心血管病死亡率无论在农村还是

在城市都有增无减,已远远超过由各种肿瘤导致死亡之和。因此,对具有心血管疾病的危险人群积极采取抗血小板药物进行一级和二级预防至关重要。当然,抗血小板药物长期应用而引发消化道黏膜损伤,甚至导致消化道出血的问题也越来越引起人们的关注。且研究表明,抗血小板药物导致的消化性溃疡随年龄增加而增加,在老年人群,尤其是男性人群中的发生率最高^[6]。到目前为止,已有多项研究表明,根除 *H. pylori* 可以降低抗血小板药物诱导的消化性溃疡,降低的幅度仅为 10% 上下,远低于长期服用质子泵抑制剂(PPI)30% 的改善率,但仅需要短短 10~14 d 的疗程,而无需长期服用 PPI。因此,根除 *H. pylori* 治疗对拟长期应用抗血小板药物患者的益处应该引起重视,且国内外多种共识/指南也都推荐对计划服用抗血小板药物的人群检测并根除 *H. pylori*^[7-9]。

三、老年 *H. pylori* 感染者根除治疗的抗生素耐药率及安全性评价

既然应该通过根除 *H. pylori* 降低服用抗血小板药物预防心脑血管疾病人群的消化道黏膜损伤,就不可避免地涉及到老年人群抗生素的选择和耐药问题。一般来说,老年人群对抗生素的耐药率总体应该是增高的,因为老年人常合并多种疾病,应用抗生素的概率高于一般人群。然而有研究者仅就根除 *H. pylori* 方案中的抗生素进行了耐药率的调查,结果表明与一般人群相比,阿莫西林、克拉霉素、四环素、左氧氟沙星和甲硝唑的耐药率在老年人群中并未明显升高;而且除左氧氟沙星外,其他 4 种常被用于根除 *H. pylori* 治疗的抗生素在 2011—2016 年的耐药率与 1996—2003 年相比,并没有进行性升高^[10]。此外,Kusunuki 等^[11]最近的研究表明,与 <39 岁的年轻人群相比,老年人群的根除率不但未降低,反而优于该年轻组人群。

有关老年人群根除 *H. pylori* 的安全性问题在国内外研究甚少。有限的研究表明,老年人群不良反应的发生率约为 20%,高于普通人群 3.4%~5.5% 的发生率,但因不良反应而不得不停药的概率与一般人群并无区别,均在 3.0%~5.0% 之间。主要是因腹泻、腹痛、恶心、舌炎等而不得不停止治疗。目前认为,导致不良反应的原因主要还是与根除治疗方案中的抗生素相关,除药物直接导致的不良反应外,由抗生素诱导的微生态失衡可能更重要^[12]。

人体的进行性衰老,会使体内生态菌群也发生变化,其中拟杆菌门等核心微生物群越来越少,而

厚壁菌门、放线菌门、变形菌门等亚优势微生物群越来越多,所以老年人群的肠道菌群在抗生素治疗过程中更容易受到影响^[13]。根除 *H. pylori* 后肠道菌群的恢复应在 8 周以上,甚至有研究认为,直到 48 周后才能完全恢复到根除 *H. pylori* 治疗前的菌群状态^[14]。

四、益生菌对老年 *H. pylori* 感染者根除治疗的益处评价

有关益生菌与 *H. pylori* 根除率关系的研究结果目前尚不完全一致,但多数研究还是表明,在根除 *H. pylori* 的同时加用益生菌的确可在一定程度上提高根除率^[15]。各研究间之所以存在差异的原因可能与各地域 *H. pylori* 的流行特征、*H. pylori* 本身的耐药状况、所应用益生菌的种类、应用方法和疗程都有一定的关系。

对老年 *H. pylori* 感染者在根除 *H. pylori* 的同时采用益生菌预防或减轻微生态失衡,降低不良反应的发生是目前的主流观点。益生菌最好开始于根除治疗之前,结束于根除治疗后的一段时间。应用 >2 周的疗效优于短疗程。益生菌用于根除 *H. pylori* 的辅助治疗或预防微生态失衡的安全性好。

总之,发生于儿童时期的感染,经过几十年演变而导致的慢性进行性胃黏膜损伤,在老龄时期常表现得更为突出;虽然根除 *H. pylori* 的最佳时机是在胃黏膜尚未发生萎缩前,但根除后仍可使部分老年患者获益;根除 *H. pylori* 有助于预防抗血小板药物诱导的胃黏膜损伤;老年人群对根除 *H. pylori* 常用抗生素的耐药率并不明显增加;根除 *H. pylori* 的同时应用益生菌,有助于预防老年患者根除 *H. pylori* 诱导的微生态失衡。

利益冲突 作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Hojo M, Miwa H, Ohkusa T, et al. Alteration of histological gastritis after cure of *Helicobacter pylori* infection[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2002, 16(11): 1923-1932. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2002.01346.x.
- [2] Kakkola A, Sipponen P, Rautelin H, et al. The effect of *Helicobacter pylori* eradication on the natural course of atrophic gastritis with dysplasia[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2002, 16(3): 515-520. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2002.01214.x.
- [3] Leung WK, Wong I, Cheung KS, et al. Effects of *Helicobacter pylori* treatment on incidence of gastric cancer in older individuals[J]. *Gastroenterology*, 2018, 155(1): 67-75. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.03.028.
- [4] 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.
- [5] Zhao D, Liu J, Wang M, et al. Epidemiology of cardiovascular disease in China: current features and implications[J]. Nat Rev Cardiol, 2019, 16(4): 203-212. DOI: 10.1038 / s41569-018-0119-4.
- [6] Hernández-Díaz S, García Rodríguez LA. Cardioprotective aspirin users and their excess risk of upper gastrointestinal complications[J]. BMC Med, 2006, 4: 22. DOI: 10.1186 / 1741-7015-4-22.
- [7] 抗血小板药物消化道损伤的预防和治疗中国专家共识组. 抗血小板药物消化道损伤的预防和治疗中国专家共识(2012 更新版)[J]. 中华内科杂志, 2013, 52(3): 264-270. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2013.03.027.
- [8] Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, et al. ACCF / AHA 2010 expert consensus document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF / AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use[J]. Am J Gastroenterol, 2010, 105(12): 2533-2549. DOI: 10.1038/ajg.2010.445.
- [9] Valgimigli M, Bueno H, Byrne R.A., et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2018, 53(1): 34-78. DOI: 10.1093/ejcts/ezx334.
- [10] Boyanova L, Gergova G, Markovska R, et al. Primary *Helicobacter pylori* resistance in elderly patients over 20 years: a bulgarian study[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2017, 88(3): 264-267. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2017.05.001.
- [11] Kusunoki M, Yuki M, Ishitobi H, et al. Effect of age on effectiveness of vonoprazan in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication[J]. Intern Med, 2019, 58(11): 1549-1555. DOI: 10.2169/internalmedicine.2233-18.
- [12] Dore MP, Maragkoudakis E, Pironti A, et al. Twice-a-day quadruple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* in the elderly[J]. Helicobacter, 2006, 11(1): 52-55. DOI: 10.1111 / j.0083-8703.2006.00370.x.
- [13] Vaiserman AM, Koliada AK, Marotta F. Gut microbiota: a player in aging and a target for anti-aging intervention[J]. Ageing Res Rev, 2017, 35: 36-45. DOI: 10.1016 / j.arr.2017.01.001.
- [14] Hsu PI, Pan CY, Kao JY, et al. *Helicobacter pylori* eradication with bismuth quadruple therapy leads to dysbiosis of gut microbiota with an increased relative abundance of Proteobacteria and decreased relative abundances of Bacteroidetes and Actinobacteria[J]. Helicobacter, 2018, 23(4): e12498. DOI: 10.1111/hel.12498.
- [15] Lü M, Yu S, Deng J, et al. Efficacy of probiotic supplementation therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a Meta-analysis of randomized controlled trials[J]. PLoS One, 2016, 11(10): e0163743. DOI: 10.1371/journal.pone.0163743.

(收稿日期: 2020-05-24)

(本文编辑: 周阳)

·文献速览·

以利福布汀为基础的三联方案根除幽门螺杆菌感染的随机对照临床研究

Graham DY, Canaan Y, Maher J, et al. Rifabutin-Based Triple Therapy (RHB-105) for *Helicobacter pylori* Eradication: a double-blind, randomized, controlled trial [J]. Ann Intern Med, 2020, 172(12): 795-802. DOI: 10.7326/M19-3734.

幽门螺杆菌(*H. pylori*)感染是引起胃癌的重要危险因素,根除*H. pylori*可有效预防胃癌的发生。最新国内外各大指南和共识均明确指出:*H. pylori*感染是一种感染性疾病,感染者均应给予根除治疗。然而,由于抗菌药物的不规范使用,*H. pylori*对常用抗菌药物的耐药率逐年增高,根除成功率逐年下降。在世界卫生组织(WHO)六个区域的几乎所有成员国中,*H. pylori*对克拉霉素、甲硝唑和左氧氟沙星的耐药率都已超过15%,导致基于上述三种抗菌药物的“标准三联方案”已不再适合用于根除*H. pylori*的经验性治疗方案。因此,急需开发新的和安全有效的*H. pylori*根除治疗方案。

该项随机、双盲、对照的三期临床试验评估了以利福布汀为基础的三联组合胶囊RHB-105(每粒胶囊含12.5 mg利福布汀,250 mg阿莫西林,10 mg奥美拉唑;每天3次,每次4粒;即每天服药剂量为:奥美拉唑40 mg+阿莫西林1.0 g+

利福布汀50 mg,3次/d)对*H. pylori*的14 d疗程根除效果。对照组为相同包装的组合胶囊,同样14 d疗程,每天服药剂量为:奥美拉唑40 mg+阿莫西林1.0 g,3次/d。该研究共纳入来自美国55个临床研究中心的455例成人*H. pylori*感染初治患者,按1:1的比例随机分配为利福布汀治疗组(228例)和对照组(227例)。结果显示利福布汀治疗组根除成功率为83.8%,高于对照组的57.7%。另外,该研究还对分离的345株临床分离菌株进行药敏检测显示:对阿莫西林、克拉霉素、甲硝唑和利福布汀的耐药率分别为6.4%、17.4%、43.6%和0,并建议阿莫西林的临床耐药折点设为:最低抑菌浓度(MIC)>0.25 mg/L。该研究的不足之处是未纳入亚裔人群。关于亚裔人群*H. pylori*对利福布汀的耐药率以及含利福布汀的根除治疗方案在亚裔人群中的*H. pylori*根除成功率值得进一步研究。

(唐小琼、李红编译 四川大学华西医院感染性疾病中心)