

幽门螺杆菌耐药现状及治疗进展

周成会 朱瑶

(重庆市中医院消化内科 重庆 400011)

【摘要】幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, HP) 感染是一个全球性的公共卫生问题, WHO 已将 HP 列为 I 类致癌因子, 严重威胁着人类的健康。因此根除 HP 感染临床意义重大。但因耐药菌株的出现, HP 感染率依然处于高位 (40%-90%), 同时根除率降低 (2010-2013 年下降至 71.03%)。因此, 本文对近年来 HP 的耐药现状和治疗策略进展做一综述。

【关键词】幽门螺杆菌, 耐药, 致癌因子, 根除率

【中图分类号】R573.1 **【文献标识码】**A

自幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, Hp) 被发现至今已 33 年, 各国学者对 Hp 已有很深的了解。全球约 50%-75% 的人感染 Hp, 我国感染率高达 40%-90%。近年来各国公共卫生改善, Hp 感染率有所下降。韩国的 Hp 感染率由 2011 年的 54.4% 降至 2019 年的 41.5%。近年我国 Hp 感染率在 40%~60%, 较前有所下降, 但仍处于较高水平。由于耐药率逐渐上升, HP 根除率逐渐下降。双重、多重耐药菌株的出现, 导致越来越多的 Hp 根治失败。本文对近年 Hp 耐药现状和治疗策略的进展进行综述。

1 目前 Hp 的根除率及影响因素

2004 年以前我国 Hp 根除成功率可达 88.54%, 2005-2009 年下降至 77.66%, 2010-2013 年下降至 71.03%。这可能与多种因素有关, 如抗生素耐药、CYP2C19 基因多态性、HP 菌株的基因多样性、环境因素、职业、患者依从性、生活习惯等, 抗生素耐药为主要因素。一种抗菌药物耐药使根除率降至 50%-60%; 如两种抗菌药物耐药, 则根除率仅约 10%; 即使延长疗程 (至 10-14 天), 根除率也只能提高 5% 左右 (达到约 60%)。

1.1 抗生素的耐药性

抗生素的耐药性分为原发耐药和继发耐药。越南研究显示阿莫西林、克拉霉素、甲硝唑、左氧氟沙星、四环素的原发耐药率分别为 15.0%、34.1%、69.4%、27.9%、17.9%、48.8%。Minh 和 Hoang 研究了 102 名治疗失败的患者对 Hp 的继发耐药, 阿莫西林、克拉霉素、甲硝唑、左氧氟沙星和四环素的继发耐药率分别为 13.7%、56.9%、44.1%、25.5% 和 23.5%。Kuo 等人回顾了亚太地区 Hp 原发耐药, 分别为克拉霉素 17%、甲硝唑 44%、左氧氟沙星 18%、阿莫西林 3% 和四环素 4%。

耐药性的流行因不同的地理区域而不同, 也随着时间的推移而增加。欧洲多中心研究显示, 克拉霉素、甲硝唑和左氧氟沙星的耐药率分别为 17.5%、34.9% 和 14.1%。对亚太地区 Hp 的根除疗效调查发现, 克拉霉素和左氧氟沙星耐药率随时间显著增加, 而对其他抗生素的耐药性保持稳定。

Hp 体外培养及药敏试验的广泛开展, 各地人群抗生素耐药数据不断积累, 从而使得基于本地区抗生素耐药背景下的 Hp 根除成为一种新的备选治疗方案。

1.2 宿主 CYP2C19 基因多态性

CYP2C19 是细胞色素 CYP450 家族的成员之一, 位于 10 号染色体, 在体内参与多种药物代谢。根据编码的功能酶水平不同可分为 4 种表型, 分别为超强代谢型 (ultrarapid metabolism, UM)、强代谢型 (extensive metabolism, EM)、中间代谢型 (intermediate metabolism, IM) 和弱代

谢型 (poor metabolism, PM)。质子泵抑制剂 (proton pump inhibitors, PPI) 是 HP 根除方案中的常用药, 其在血液中的最小抑菌浓度受肝脏 CYP2C19 代谢酶的影响。EM 患者 PPI 的清除率较快, 血药浓度显著低于 PM, HP 根除效果相对较差。研究表明奥美拉唑和兰索拉唑的代谢均依赖于 CYP2C19 相关代谢酶, PM 患者的根除率明显高于 EM 患者。而埃索美拉唑和雷贝拉唑的代谢几乎不受 CYP2C19 基因型的影响, 这些 PPI 可能有助于提高 HP 根除率。沃诺拉赞 (Vonoprazan, TAK-438) 作为一种新型的抑酸剂, 其抑酸作用强于目前临床应用的所有 PPI, 口服 40mg, 胃内 24h PH > 5.0 的时间可维持在 80% 以上。研究显示 TAK-438 取代标准三联方案中的 PPI, 初次治疗的根除率 (92.6%) 显著高于标准三联方案的根除率 (75.9%), 且在补救治疗中也可获得很高的根除率。

1.3 HP 菌株的基因多样性

HP 菌株具有高度遗传多样性, 其基因型与抗生素治疗效果密切相关。定植在胃底、胃体处的 HP 对抗生素敏感性较差, 且可以构建一个特殊的定植环境, 逃离抗生素效应, 而抑酸剂的长期应用可致 HP 迁移到胃体, 增加根除治疗的失败率。体外实验发现 HP 菌株可以在胃黏膜表面产生生物菌膜, 从而增加一层自我保护屏障, 减少对抗生素的敏感性。

1.4 职业和环境因素

研究显示卫生专业人员, 特别是胃肠道相关专业的人有更高的感染风险。在海外执行任务期间暴露在较差卫生条件的人 HP 患病率比普通人更高。其他高风险职业包括农业、林业和渔业、污水处理工人、矿工等。在阿联酋, 保姆的 HP 感染率最高 (64.3%), 其次是专业人员 (43.2%)、工人 (41.2%)。改善公共卫生可能是降低社区 HP 感染率的有利因素。

1.5 患者依从性

依从性在各类疾病的治疗中均是影响疗效的重要因素。一项研究发现, 漏服患者根除率为 53.4%, 无漏服者为 81.1%。漏服药物可导致体内药物浓度降低, 这是影响 HP 根除效果的主要原因。胡兴等的研究提示电话组、微信组患者 HP 根除率均明显高于门诊组, HP 复查依从性更高。微信介导的教育和随访可有效提高患者依从性, 提高根除率。

1.6 生活习惯

徐文娇等的研究提示饮酒、饮生水、在外就餐、吃辛辣食物与 HP 感染有关。彭玉凤等的研究显示碗筷不消毒者、饮食不规律者、不参加体育锻炼者 HP 感染率均高于碗筷消毒者、饮食规律者、参加体育锻炼者。以往研究显示吸烟可提高 HP 的感染率, 但近期 Ferro 等的研究不支持吸烟时间与强度与 HP 感染之间的关系。

2 HP 常用根除药物的耐药情况

2.1 克拉霉素

克拉霉素作为 HP 根除治疗常用药,其耐药率与根除失败密切相关。在欧洲,克拉霉素耐药率挪威最低(5.9%),西班牙(32.01%)和葡萄牙(42.35%)最高。在亚洲,克拉霉素的总体耐药率为 17%。一项 Meta 分析提示中国大陆地区克拉霉素耐药率为 22.6%。朱阳杰等发现重庆地区的克拉霉素耐药率为 26.3%,并较往年有所上升。在 Maastricht-4 共识中,克拉霉素耐药率 >15%-20% 时,不推荐标准三联疗法,应选择含铋剂四联方案作为一线治疗。第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告提出,在高耐药地区(克拉霉素耐药率 >15%,左氧氟沙星耐药率 >10%),如需选择含克拉霉素的三联疗法,应进行药物敏感试验。

2.2 阿莫西林

在欧洲,阿莫西林的耐药率基本可以忽略(0%-2%)。在亚洲,阿莫西林的总体耐药率为 3%。朱阳杰^[1]等的研究显示重庆地区阿莫西林的耐药率为 0.26%。因阿莫西林的整体耐药率较低,故在 HP 根除治疗中经常被推荐使用。

2.3 甲硝唑

甲硝唑是 HP 根除方案中最常见的抗生素耐药,非洲的甲硝唑总耐药率为 47.22%,南美占 75.02%,亚洲占 46.57%,欧洲占 31.19%,北美占 30.5%。研究提示中国大陆地区的耐药率为 88.3%,重庆地区的耐药率为 94.09%,高于全国水平。对于甲硝唑-克拉霉素双重耐药率大于 15%的地区,经验治疗不推荐含克拉霉素和甲硝唑的非铋剂四联疗法。

2.4 四环素

在世界范围内,四环素耐药率很低,特别是在发达国家。在泰国没有这种耐药性,中国(0.6%)和韩国(0.01%)的耐药性也很低,相比之下,印度(53.8%)和伊朗(11.07%)的这一比例有所上升^[21]。朱阳杰等的研究显示在重庆地区,四环素没有耐药。

2.5 左氧氟沙星

左氧氟沙星的耐药率在世界各地区存在差异,亚洲(25.28%)和南美(21.23%)的耐药率高于非洲和欧洲(<15%)。在亚洲,不同国家对左氧氟沙星的耐药率也不同:日本(57%)、韩国(24.55%)、伊朗(5.3%)和马来西亚(2.6%)。中国大陆的耐药率为 19.3%,重庆地区为 33.98%,较往年明显上升,高于全国水平。因此,重庆地区的患者应谨慎选择含左氧氟沙星的治疗方案。Maastricht-4 共识报告建议当一线治疗失败时,含铋四联疗法可以作为二线治疗的选择。

2.6 呋喃唑酮

HP 对呋喃唑酮的耐药率低或无耐药。朱阳杰等的研究显示重庆地区的耐药率为 0%。韩然等的研究提示含呋喃唑酮的四联方案根除率高,效价比高,推荐用于农村 HP 感染患者的治疗。

近年来,多重耐药已成为世界各国面临的一个严峻挑战。HP 菌株具有三重或四重耐药,降低根除率。韩然等的研究提示农村地区 HP 双重耐药(甲硝唑+克拉霉素/左氧氟沙星)达 27.2%,三重耐药(甲硝唑+克拉霉素+左氧氟沙星)达 6.7%。

3 应对策略

3.1 基于药敏试验的根除治疗

基于急速增长的抗生素耐药问题,人们提出了以药敏试验为指导的治疗方法,以改善不断下降的根除率。Maastricht-4 共识报告提出:如克拉霉素耐药率 > 15%,建议使用前进行药敏试验。韩国的一项研究提示,基于药敏试验的治疗可获得 93% 的根除率。我国的一项研究表明药敏性指导和基于铋剂四联的经验疗法均提供了良好的根除率,分别为 92% 和 85%。在临床上,药敏试验应当作为一种干预策略合理的用于临床 HP 根除治疗中。

3.2 含铋剂的四联方案

鉴于中国标准三联方案 HP 根除率下降,《第五次全国 HP 感染处理共识报告》推荐铋剂四联作为主要的经验性治疗方案。当一线治疗失败时,Maastricht-4 共识报告建议含铋剂四联的根除方案可以作为二线治疗的选择。欧洲一项关于 HP 感染的大型研究发现,铋剂四联治疗的根除率达到 88%。在中国,一项涉及 101 名接受铋剂四联疗法的研究发现,88% 的患者治愈。在青霉素过敏患者中,中国的一项研究报告显示,接受铋剂、埃索美拉唑、克拉霉素和甲硝唑治疗的患者根除率为 85%,而未接受铋的抗生素治疗的患者根除率为 64%。在韩国进行的一项多变量分析,研究了依从性、治疗时间、年龄 >60 岁、甲硝唑和四环素的最低抑制浓度、不良事件以及与治疗失败相关的任何其他参数,发现甲硝唑耐药性是根除失败的唯一独立危险因素。因此,含铋剂的治疗方案,根除率高,副作用小。

3.3 非铋剂四联疗法

程其娇等等的 Meta 分析显示序贯疗法补救治疗 HP 感染的根除率高于铋剂四联疗法,提出序贯疗法可作为国内的补救治疗方案。但这项研究中有很多的试验是“改良的序贯疗法”,即后 5 天或 7 天并非采用克拉霉素+甲硝唑的组合,这可能表明避免使用高耐药抗生素能获得理想的根除率。

3.4 益生菌

在西班牙进行的一项研究中,209 名患者接受了根除治疗(10 天三联或非铋四联伴随治疗),并随机接受益生菌或安慰剂,两组的根除率相似(安慰剂组为 95%,益生菌组为 97%),治疗依从性和副作用均无差异。我国的一项研究发现,在铋剂疗法的同时使用两种益生菌化合物,发现乳酸菌片和胞氏酵母菌降低了总体的副作用率。我国一项纳入 40 项研究,涉及 8924 人的 Meta 分析^[35]提示在 HP 根除方案中加入益生菌能够提高根除率,降低不良反应。发现益生菌与铋四联方案是最佳组合,乳酸菌和多菌是益生菌制剂的最佳选择。但《多伦多成人根除 HP 感染共识》中明确提出,在 HP 根除治疗中,不推荐出于减轻不良反应或提高根除率的目的,常规加用益生菌。故益生菌的使用仍存在争议。

3.5 分阶段综合疗法

马继珍等的研究提出了分阶段综合疗法,对难治性的 HP 感染患者,接受了治疗前的准备阶段,四联疗法的标准治疗阶段,辅以中医治疗的巩固疗效阶段,成功根除 HP。为难治性 HP 感染患者提供了新的治疗思路。

因此,在HP耐药率逐渐增加、根除率逐渐降低的情况下,怎样选择最佳的HP根除方案,是目前面临的难题。对初次治疗的患者,可基于地区人群的耐药背景选择耐药率相对较低的抗生素组合,同时选择抑酸程度强的PPI,推荐含铋剂的四联方案,辅以益生菌或中成药治疗。对多次根除治疗失败的患者,需再次根除HP前,建议行抗菌药物敏感性检测,制定个体化的治疗方案,提高HP的根除率。

参考文献:

- [1] Calvet X, Ramirez Lazaro MJ, Lehours P. Diagnosis and epidemiology of *Helicobacter pylori* infection[J]. *Helicobacter*, 2013 Sep; 18 Suppl 1: 5-11.
- [2] Leja M, Grinberga I, Bilgiler C, et al. Review: Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2019; 24 (Suppl. 1): e12635: 1-5.

- [3] Han Ran, Lu Hong, Jiang Ming-Wan et al. Multicenter Study of Antibiotic Resistance Profile of *H. pylori* and Distribution of CYP2C19 Gene Polymorphism in Rural Population of Chongqing, China[J]. *Gastroenterology research and practice* vol. 2016, (2016): 8547686. doi: 10.1155/2016/8547686.

- [4] Georgopoulos SD, Papastergiou V, Karatapanis S. Current options for the treatment of *Helicobacter pylori* [J]. *Expert opin pharmacother*, 2013, 14 (2): 211-23.

- [5] Wang B, Lv ZF, Wang H. Standard triple therapy for *Helicobacter pylori* infection in china. a meta-analysis [J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2014, 20 (40): 14973-14985.

(上接21页)

黄波泰指出,严重创伤患者临床表现最为明显的一项特征就是患者在受到伤害后会出现明显的失血现象。同时患者自身病情会呈现恶化状态,所以需要采取科学的救治措施。在以大量输血治疗处置后,患者病情有所好转。但是长远来看,大量输血不是一项有效治疗方案,因而在患者治疗后,需要及时采取维护管理措施,从而提高患者治疗能力。唐华指出,大量输血治疗作为一种常见的临床治疗方式,将其应用到严重创伤患者治疗中,能够短期改善患者指标,但是并不建议患者采用大量输血治疗。虽然大量输血能够在短期内为患者补充失去的血液,对维持患者自身凝血功能和机体循环具有一定帮助,但是对患者自身的影响也是较大的。钟丹锋指出,严重创伤患者救治的关键性因素就是尽快为患者建立静脉通道,然后给予患者吸氧处置。这是因为患者在经受创伤后,其自身失血量较大,患者的血液携氧能力降低,因而通过建立静脉通道能够为患者补充血液,而吸氧处置则能够帮助患者维持吸氧控制,对改善和提高患者输血效果具有重要帮助。

经论证分析后得出以下结果:以表1中的结果可以看出,实验组患者经过大量输血治疗后,患者治疗效果有了显著改善,在相关指标的改善上更是效果明显。经过对比治疗前后血红蛋白和血小板计数后得出,实验组患者治疗后的各项指标显著好于对照组,验证了大量输血治疗在患者治疗中的作用,因而可

以在患者治疗中推广。表2中的结果表明,实验组患者经过大量输血治疗后,患者自身凝血功能指标改善效果显著,各项指标变化逐渐趋于稳定,说明以大量输血作为患者治疗方法能够满足患者治疗要求。但是在临床治疗过程中,由于大量输血治疗存有一定的风险,所以在患者治疗中还需要评估其治疗需求,确定其是否需要大量输血治疗,如果在输血治疗后患者指标有改善,则不建议在继续输血治疗。

参考文献:

- [1] 盛智伟. 大量输血对严重创伤患者机体凝血功能的影响及对策分析 [J]. *按摩与康复医学*, 2018, 21 (17): 33-34.
- [2] 曾少丽, 曾演强, 钟乙红. 大量输血对急性创伤患者凝血功能和纤溶系统的影响 [J]. *深圳中西医结合杂志*, 2019, 20 (9): 18-20.
- [3] 徐文心, 朱晓光, 李梅芳, 等. 血栓弹力图对创伤性凝血病患者诊断和输血治疗的研究 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2019, 29 (4): 504-509.
- [4] 赖冬, 田艳, 龙敏, 等. 创伤后大出血患者血细胞比容和酸碱度与凝血功能的相关性研究 [J]. *中国输血杂志*, 2018, 21 (5): 125-127.
- [5] 赖智武. 肿瘤患者大量输血后临床检验指标的临床观察 [J]. *中国实用医药*, 2017, 12 (28): 36-37.