

# Hp 根除治疗方案研究进展

孟旨毅<sup>1</sup> 孟宪梅<sup>1Δ</sup> 张静洁<sup>1</sup>

**[摘要]** Hp 的感染率逐年升高,全球约有 44 亿感染人群,随着 Hp 耐药率的升高,找到根除失败的原因、选择合理的治疗方案颇为关键。该文综述近年来国内西医、中西医结合共识推荐的补救治疗方案、中西医结合治疗方案、个性化治疗方案等,为临床医生在 Hp 根除方面提供新的治疗思路。

**[关键词]** 幽门螺杆菌;耐药;中西医结合

**DOI:**10.3969/j.issn.1671-038X.2022.11.11

**[中图分类号]** R573 **[文献标志码]** A

## Research progress of eradication therapy for Hp

MENG Zhiyi MENG Xianmei ZHANG Jingjie

(Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science and Technology, Baotou, Inner Mongolia, 014030, China)

Corresponding author: MENG Xianmei, E-mail: mxmxhk@163.com

**Summary** The infection rate of Hp is increasing year by year, and there are about 4.4 billion infected people in the world. With the failure of eradication, the drug resistance rate of Hp is increasing. It is crucial to find out the causes of eradication failure and select appropriate and reasonable treatment programs. This article reviews the remedial treatment plan, integrated treatment plan and personalized treatment recommended by consensus of western medicine and integrated Chinese and Western medicine in China in recent years, so as to provide novel treatment ideas for clinicians in Hp eradication.

**Key words** Helicobacter pylori; resistance; combine Traditional Chinese Medicine and western medicine

Hp 是一种革兰阴性菌,与人类胃肠道疾病息息相关,例如:胃炎、消化性溃疡、消化不良、胃黏膜相关淋巴样组织淋巴瘤、胃癌等<sup>[1]</sup>。我国《第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报》(下文简称“第五次共识”)明确提出 Hp 感染患者均应行根除治疗,推荐根除治疗对象扩展至无症状者,并将含铋剂四联疗法作为经验性治疗方案<sup>[1]</sup>。随着铋剂四联疗法在全国的普及应用, Hp 的根除率却开始出现下降趋势,这与 Hp 对部分抗生素产生了耐药性密切相关。因此针对这一趋势,寻找有效合理的治疗方案显得尤为重要。本文依据国内外关于 Hp 感染的西医共识以及中西医结合治疗共识,对近年来应用的可以提高 Hp 根除率的治疗方案进行综述。

### 1 Hp 根除失败的现状

目前, Hp 治疗失败的主要原因是对抗生素产生耐药,可分为原发耐药与继发耐药,原发耐药目前研究结果尚不明朗,可能与其遗传性的改变有很大关系;继发耐药是因为首次根除 Hp 失败,导致 Hp 耐药性大幅度增加<sup>[2]</sup>,针对这一情况,以往常用

的解决方案是更换耐药率较低的抗生素继续杀菌。除此之外,目前临床上的主流治疗方案依然是共识推荐的铋剂四联疗法,但两种抗生素以及铋剂引起的不良反应使得部分患者难以耐受,依从性下降,最终也会导致根除失败。提高首诊根除率或在根除失败后选择合理的治疗方案成了重中之重。

### 2 治疗方案

#### 2.1 西药治疗方案

**2.1.1 一线治疗方案** 铋剂四联疗法作为我国第五次共识推荐的一线治疗方案,包括质子泵抑制剂(PPI)+铋剂+两种抗生素,候选抗生素包括阿莫西林、克拉霉素、左氧氟沙星、呋喃唑酮、四环素、甲硝唑等。欧洲专家提出的《Hp 感染处理的 Maastricht-5 共识》推荐当克拉霉素耐药率<15%时,可考虑选用铋剂四联疗法<sup>[3]</sup>。《美国胃肠病学学会临床指南:Hp 感染的治疗》推荐无论有无青霉素过敏或大环内酯暴露,均推荐铋剂四联作为一线治疗<sup>[4]</sup>。研究表明,铋剂四联疗法在首次根除 Hp 和耐药后补救治疗方面均取得了较好的疗效<sup>[5-6]</sup>。第五次共识推荐疗程为 10 d 或 14 d<sup>[1]</sup>。克拉霉素、甲硝唑、左氧氟沙星是铋剂四联疗法中的常用抗生素,却有较高的耐药率,而抗生素用药史会导致耐药率的升高,因此在选择抗生素前,首诊医生应详

<sup>1</sup>内蒙古科技大学包头医学院第二附属医院消化内科(内蒙古包头,014030)

<sup>Δ</sup>审校者

通信作者:孟宪梅, E-mail: mxmxhk@163.com

细询问患者的抗生素用药史,若有大环内酯类或氟喹诺酮类抗生素用药史,应避免使用克拉霉素或左氧氟沙星<sup>[7]</sup>,可以考虑选用阿莫西林、四环素等。若首次根除失败,可以考虑更换抗生素继续选用铋剂四联疗法。

**2.1.2 二线治疗方案** 在我国的一项大剂量阿莫西林和 PPI 二联疗法(艾司奥美拉唑 40 mg, Bid; 阿莫西林 750 mg, Qid; 疗程 14 d)与经验性铋剂四联疗法(艾司奥美拉唑 20 mg, Bid; 枸橼酸铋钾 220 mg, Bid; 阿莫西林 1000 mg, Bid; 呋喃唑酮 100 mg, Bid; 疗程 14 d)的比较中表明,虽然大剂量二联疗法在减少不良反应方面更胜一筹,但二者对于 Hp 根除率的差别却微乎其微<sup>[8]</sup>。因此,有国外学者考虑在大剂量二联疗法的基础上加入利福布汀(阿莫西林 1000 mg, Tid; 奥美拉唑 40 mg, Tid; 利福布汀 50 mg, Tid)进行临床试验,结果显示与单纯大剂量二联疗法相比,这种新型疗法的不良反应发生率无明显变化,但 Hp 根除率显著提高<sup>[9]</sup>。利福布汀联用其他药物治疗耐药细菌的方案已在我国的多项临床研究中取得了较好的疗效,对耐药细菌的根除率有显著提高,然而将其应用于 Hp 耐药的临床研究少之甚少,因此我国的共识指南中尚未出现其身影。

**2.1.3 新型 PPI——钾离子竞争性酸阻滞剂** 近年来, Hp 根除率降低主要因为治疗方案中的抗生素未发挥有效作用,一方面是因为 Hp 基因突变可能发生原发耐药,另一方面是抑酸效果不理想<sup>[10]</sup>。因此抑酸效果也应成为补救治疗中必须考虑的因素,在很多补救治疗方案中加大了 PPI 用量,但仍然会出现根除失败的情况,很有可能是因为患者属于 CYP2C19 快代谢人群。日本新型钾离子竞争性酸阻滞剂富马酸沃诺拉赞的问世,立刻得到了医学界的关注,日本学者经过研究表明富马酸沃诺拉赞在 Hp 各种根除治疗方案中的抑酸效果均强于传统 PPI<sup>[11]</sup>。目前,该药尚未在全国普及,但有不错的前景。

**2.1.4 益生菌** 在根治 Hp 中,益生菌在胃肠疾病中所发挥的作用近年来也逐渐成为了研究热点。常见益生菌包括酪酸梭菌、乳杆菌、双歧杆菌、放线菌、酵母菌、芽孢杆菌、乳酸菌等<sup>[12]</sup>。不同的益生菌可通过其特有的作用机制实现抑菌作用。多项益生菌应用于根除 Hp 的临床研究显示,将益生菌与抗 Hp 治疗方案联用,能够显著提高 Hp 根除率,缓解临床症状,降低不良反应发生率,同时还可以调节胃肠功能,极大提高了患者依从性<sup>[13-15]</sup>。在益生菌选择方面,可参考一项国外研究给出的 10 条建议<sup>[16]</sup>。但国内外尚未在益生菌群数量上达成有效共识,因此仍需要大样本研究来证实益生菌在根除 Hp 中的安全性及有效性。

**2.1.5 西医针对 Hp 耐药的个性化治疗** 由于 Hp 感染的高耐药率,导致反复治疗失败后又加重了对抗生素的耐药,进入了恶性循环,使得后续的治疗方案选择很困难,因此提高首诊根除率为重中之重。即使药敏试验在我国尚未普及,但近年来的国际共识指出,基于药敏试验特别是基于 PCR 等分子生物学方法的耐药检测的个体化治疗越来越得到重视。Hp 23S rRNA 基因突变检测试剂盒可同时实现 Hp 诊断和耐药的快速检测,极大地提高了诊治效率。首诊个性化治疗流程如下:首先行胃镜检查 Hp 阳性时,取胃黏膜活检进行克拉霉素耐药基因检测,若检测克拉霉素敏感,可以选用一线治疗方案即抗生素为克拉霉素和阿莫西林的铋剂四联疗法;若出现克拉霉素耐药,予以抗生素为呋喃唑酮和阿莫西林的铋剂四联疗法或 AGA 推荐的大剂量阿莫西林+PPI 二联方案;若仍治疗失败,行四环素、左氧氟沙星、甲硝唑敏感性检测后,更换敏感抗生素继续治疗<sup>[17-18]</sup>。

## 2.2 中西医结合治疗方案

随着全球 Hp 耐药率的逐年升高,急需探索新的治疗方案,我国独特的中西医结合治疗方案为根除 Hp 提供了新路径。中药具有不良反应少、不会引起肠道菌群失调等特点,因此中药在 Hp 根除中显示出了其独特优势。在《全国中西医结合治疗幽门螺杆菌相关“病-证”共识》<sup>[19]</sup>中明确提到了一些中药、单体已被基础研究证明在体外或动物实验中对 Hp 具有明显的杀菌作用。大量的全国多中心随机平行对照研究表明,西药三联或四联治疗方案联合中药在提高 Hp 根除率的同时可以降低药物不良反应的发生率。

**2.2.1 中药四联疗法** 《全国中西医结合治疗幽门螺杆菌相关“病-证”共识》中<sup>[19]</sup>肯定了中药四联疗法在根除 Hp 中取得的成效。在一项回顾性研究中发现基于雷贝拉唑(20 mg, Bid)、克拉霉素(500 mg, Bid)、替硝唑(5 mg, Bid)三联疗法的 Hp 根除率(62.5%)明显低于加用中成药荜铃胃痛颗粒(5 g, Tid)的 Hp 根除率(90.63%),疗程均为 14 d,这表明含荜铃胃痛颗粒的根除方案有更强的治疗效果<sup>[20]</sup>。

另一项临床研究对比了中西医结合在治疗 Hp 相关慢性胃炎方面的疗效及安全性。给予雷贝拉唑(20 mg, Bid)、阿莫西林(1.0 g, Bid)、克拉霉素(500 mg, Bid),治疗组在此基础上加用摩罗丹(160 mg, Tid),对照组加用胶体果胶铋胶囊(150 mg, Bid),疗程均为 14 d,结果显示两组在根除率方面无明显差异,而在不良反应发生率、缓解胃痛等症状方面,中西医结合治疗组明显更胜一筹<sup>[21]</sup>。因此,对于患者因药物不良反应未按医嘱服药导致 Hp 根除失败的情况,加用中药可提高其

依从性,规律服药,从而提高根除率。

**2.2.2 铋剂四联疗法联合中药** 三黄泻心汤有清热解毒、抑菌、消炎、保护黏膜、降压降糖等作用<sup>[22]</sup>。因此有学者用加味三黄泻心汤替代铋剂四联疗法中的克拉霉素[艾司奥美拉唑 20 mg/次+阿莫西林 1000 mg/次+枸橼酸铋钾 600 mg/次,口服,同时予以加味三黄泻心汤(大黄、黄连、黄芩等)1 剂/d,分 2 份,1 份/次,冲服],与经验性铋剂四联疗法(艾司奥美拉唑 20 mg/次+阿莫西林 1000 mg/次+克拉霉素 500 mg/次+枸橼酸铋钾 600 mg/次,所有药物均口服,2 次/d,阿莫西林及克拉霉素为餐后 0.5 h 口服,其他药物均餐前 0.5 h 口服,疗程 14 d)进行了疗效比较,结果显示两种方法在 Hp 根除率方面差异无统计学意义,但用加味三黄泻心汤后,患者治疗后的临床症状改善情况以及不良反应发生率更胜一筹,并且患者更容易接受<sup>[23]</sup>。因此在克拉霉素高耐药率的地区或出现克拉霉素耐药后,可以考虑使用该疗法。

已有大量临床研究表明,解毒无幽汤中所用到的茵陈、黄连、石菖蒲、当归等中药具有抗炎抑菌作用<sup>[24-27]</sup>。有研究表明,将解毒无幽汤(茯苓 20 g,荔枝核 15 g,白术 10 g,石菖蒲 12 g,茵陈 6 g,黄连 9 g,半枝莲 15 g,炙甘草 6 g,丹参 9 g,当归 15 g,川芎 12 g,白芍 12 g,地榆 15 g,仙鹤草 15 g,煎制后取汁 400 mL,日 1 剂,分早晚饭后 1~2 h 温服)与铋剂四联疗法(艾司奥美拉唑 20 mg, Bid,餐前 0.5 h 服用;四环素 0.1 g, Bid,餐后服用;呋喃唑酮片 0.1 g, Bid,餐后服用;胶体果胶铋胶囊 200 mg, Bid,餐前 0.5 h 服用)联用,疗程为 14 d。治疗结束后复查,结果显示 Hp 根除率有显著提高,在中医证候疗效方面也有较高的有效率,除此之外,明显缓解了患者的临床症状<sup>[28]</sup>。该疗法已在临床体现出较好的疗效,因此可以考虑应用到 Hp 耐药后的补救治疗中。

**2.2.3 中西医结合的个性化治疗** 《全国中西医结合治疗幽门螺杆菌相关“病-证”共识》<sup>[19]</sup>提出要进行“病-证”整合后再选择具体的治疗方案,共识给出了 3 种证治分类,分别为脾胃湿热证、脾胃虚弱(寒)证、寒热错杂证,结合不同的主证与次证,选择合理的用药。尤其适用于难治性 Hp 感染,共识给出了 3 种治疗方案,要先进行个体化的辨证,依据患者的症状、舌脉等四诊合参,确定证型后,可先服用中药治疗 14 d 后再服用标准铋剂四联疗法 14 d;或可先服用中药 14 d,后续中药与标准铋剂四联疗法共同继续服用 14 d;再可服用中药 14 d 后,给予标准铋剂四联疗法 14 d,结合患者情况再次辨证,依据病情可继续给予中药 14 d。

### 3 讨论

我国 Hp 的特点是感染率高、耐药率高而根除

率低,导致这一结果可能的原因有:滥用抗生素、患者依从性差、首诊治疗方案的选择不规范、出现耐药后行经验式反复根除治疗等。对于目前存在的原因导致的根除失败,个体化治疗尤为重要,应在将来更加注重 Hp 特色门诊,可开展 Hp 中西医结合门诊,针对证型个体化结合中药精准治疗。在根除失败后,临床医师可以考虑使用新兴的补救治疗方案,例如上述提到的中西医结合疗法、新型 PPI、益生菌等。同时还应提高公众对 Hp 耐药原因的认知度,加强公众对抗生素应用的健康教育以及减少抗生素的滥用。近年来,对于 Hp 根除失败后治疗方案的选择,很多学者做了相关的研究或者提出新的理论,尤其是中西医结合方面,多种方案中的某些组方与抗生素联用后,可起到辅助杀菌作用,能够提高根除率,还可以降低不良反应发生率以及提高患者的依从性。即使大量临床研究已初见成效,但仍然缺乏足够多的样本量来证实该疗法的有效性以及安全性,因此对于 Hp 根除失败后的治疗方案需要继续深入研究。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] 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.
- [2] Lin J, Zhang X, Wen Y, et al. A Newly Discovered Drug Resistance Gene rfaF In Helicobacter pylori[J]. Infect Drug Resist,2019,12:3507-3514.
- [3] Malferttheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report[J]. Gut,2017,66(1):6-30.
- [4] Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, et al. ACG Clinical Guideline: Treatment of Helicobacter pylori Infection[J]. Am J Gastroenterol,2017,112(2):212-239.
- [5] Xie C, Lu NH. Review: clinical management of Helicobacter pylori infection in China[J]. Helicobacter, 2015,20(1):1-10.
- [6] Ouyang Y, Zhang W, He C, et al. Susceptibility-Guided Therapy vs. Bismuth-Containing Quadruple Therapy as the First-Line Treatment for Helicobacter pylori Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. Front Med(Lausanne),2022,9:844915.
- [7] Megraud F, Bruyndonckx R, Coenen S, et al. Helicobacter pylori resistance to antibiotics in Europe in 2018 and its relationship to antibiotic consumption in the community[J]. Gut,2021,70(10):1815-1822.
- [8] 黄业鸿,刘改芳,忻晨曦,等. 质子泵抑制剂大剂量三联与铋剂四联在幽门螺杆菌根除治疗中的疗效比较[J]. 临床荟萃,2022,37(3):230-233.
- [9] 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.
- [10] 张国新. 质子泵抑制剂在幽门螺杆菌根除中的作用[J]. 中华消化杂志, 2016, 36(2): 137-138.
- [11] Kiyotoki S, Nishikawa J, Sakaida I. Efficacy of Vonoprazan for Helicobacter pylori Eradication[J]. Intern Med, 2020, 59(2): 153-161.
- [12] 吴振超, 高永生, 王森, 等. 益生菌黏附能力评估模型的研究进展[J]. 微生物学杂志, 2019, 39(5): 114-119.
- [13] Feng JR, Wang F, Qiu X, et al. Efficacy and safety of probiotic-supplemented triple therapy for eradication of Helicobacter pylori in children: a systematic review and network meta-analysis[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2017, 73(10): 1199-1208.
- [14] 林桂娥, 陈素钻. 益生菌联合含铋剂四联疗法根除幽门螺杆菌感染的疗效观察[J]. 中国医学创新, 2019, 16(31): 60-63.
- [15] 杜亚奇, 刘东屏, 王颖, 等. 益生菌和中药与标准四联药物根除幽门螺杆菌疗效及安全性的平行对比研究[J]. 中国医科大学学报, 2019, 48(11): 1051-1053.
- [16] Toscano M, De Grandi R, Pastorelli L, et al. A consumer's guide for probiotics; 10 golden rules for a correct use[J]. Dig Liver Dis, 2017, 49(11): 1177-1184.
- [17] 郝恒骏, 钟子劭, 闫利娟, 等. 幽门螺杆菌感染首诊个性化诊疗: 首战即决战[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(22): 1631-1634.
- [18] Shah SC, Iyer PG, Moss SF. AGA Clinical Practice Update on the Management of Refractory Helicobacter pylori Infection: Expert Review[J]. Gastroenterology, 2021, 160(5): 1831-1841.
- [19] 全国中西医结合幽门螺杆菌处理共识专家组. 全国中西医结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.
- [20] 姚鹏, 康洪昌, 王江, 等. 草铃胃痛颗粒联合三联疗法治疗慢性萎缩性胃炎合并幽门螺杆菌感染的临床研究[J]. 天津中医药, 2021, 38(9): 1138-1143.
- [21] 刘绍能, 刘正新, 孟森, 等. 摩罗丹配合雷贝拉唑三联疗法治疗幽门螺杆菌相关慢性胃炎疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(7): 749-751.
- [22] 傅丹青, 徐莉, 葛尔宁, 等. 三黄泻心汤主要有效成分溶出规律研究[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(10): 16-19.
- [23] 徐珊, 李岩. 加味三黄泻心汤联合艾司奥美拉唑、阿莫西林及铋剂治疗 Hp 的临床研究[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2021, 29(5): 342-345.
- [24] 王守军. 药用植物茵陈的化学成分及药理研究[J]. 系统医学, 2019, 4(9): 149-150, 153.
- [25] 胡诚毅, 莫志贤. 黄连素的药理作用及机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(20): 213-219.
- [26] 李海峰, 石若娜, 韩文静, 等. 石菖蒲药理作用及其机制的研究进展[J]. 时珍国医国药, 2016, 27(11): 2728-2730.
- [27] 杨玲, 彭江丽, 李娟, 等. 当归六黄汤的药理作用和临床应用研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(2): 233-241.
- [28] 于丽, 巩阳. 草铃胃痛颗粒联合四联疗法治疗 Hp 阳性胃溃疡的临床疗效观察[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2021, 29(3): 175-177, 182.

(收稿日期: 2022-08-23)

## 《中国中西医结合消化杂志》征订启事

《中国中西医结合消化杂志》是由中华人民共和国教育部主管, 华中科技大学同济医学院、中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会、中华中医药学会脾胃病分会主办, 面向国内外公开发行的国家级学术期刊。本刊为中国科技论文统计源期刊、中国科技核心期刊, 已被美国《化学文摘》(CA)、波兰《哥白尼索引》(IC)等收录。

《中国中西医结合消化杂志》的办刊宗旨是发掘祖国医学脾胃理论精华, 传播中西医结合诊疗消化系统疾病基础理论与临床研究成果, 重点关注国内外有关消化系统疾病的新技术、新药物、新疗法。本刊设有指南与共识、专家笔谈、临床研究、研究报告、名医经验、经验交流、病例报告和综述等栏目, 突出中医与西医相结合、理论与临床相结合、提高与普及相结合三大特点, 为促进国内外学术交流提供平台。

本刊现为月刊, 大 16 开本, 彩图随文排版, 2023 年定价为 23 元/册, 全年 276 元, 出刊时间为每月 15 日。国内统一刊号: CN 42-1612/R; 国际标准刊号: ISSN 1671-038X。邮发代号: 38-212(国内), NTE 1065(国际)。全国各地邮局均可订阅。

地 址: 武汉解放大道 1277 号协和医院杂志社

官方网站: www.whuhzss.com

电 话: (027)85726342-8818

邮政编码: 430022

电子信箱: zxyjhxhzz\_whuhzss@163.com

传 真: (027)85727988