

doi: 10.3969/j.issn.1006-5709.2024.05.003

近期中外幽门螺杆菌根除治疗处理共识报告对比解读

彭若琳, 张振玉

南京医科大学附属南京医院(南京市第一医院)消化内科, 江苏 南京 210006

【摘要】 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是主要的胃癌致病因子,也是消化系统内外多种疾病的重要致病因素,为了规范 *H. pylori* 的治疗以降低胃癌发病率,国内外相关共识也在不断更新。2022 年,中国和欧洲均发布了最新的 *H. pylori* 处理共识报告,即《2022 中国幽门螺杆菌感染治疗指南》和《幽门螺杆菌感染的管理:马斯特里赫特 VI/佛罗伦萨共识报告》,本文将从 *H. pylori* 根除治疗的抗生素管理、根除方案、根除流程、根除疗程、加强抑酸、其他辅助用药六个方面回顾上述指南并进行对比解读,为临床规范化根除 *H. pylori* 治疗提供参考依据。

【关键词】 幽门螺杆菌;共识;治疗;抗生素

中图分类号: R378

文献标识码: A

文章编号: 1006-5709(2024)05-0490-05

收稿日期: 2023-02-20

Reconciliation of recent western and eastern consensus on treatment of *Helicobacter pylori* eradication

PENG Ruolin, ZHANG Zhenyu

Department of Gastroenterology, Nanjing First Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210006, China

【Abstract】 *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) is a major pathogenic factor for gastric cancer and an important pathogenic factor for gastrointestinal disease and affects other human systems. In order to regulate the treatment of *H. pylori* and reduce the incidence of gastric cancer, western and eastern consensus is constantly updated. In 2022, both China and Europe released the latest consensus reports on *H. pylori* management, namely "2022 Chinese national clinical practice guideline on *Helicobacter pylori* eradication treatment" and "Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report". In this paper, the above guidelines would be reviewed and compared from six aspects: antibiotic management, eradication program, eradication process, eradication course, enhancement of acid inhibition and other adjuvant drugs, so as to provide reference for standardized clinical eradication of *H. pylori* therapy.

【Key words】 *Helicobacter pylori*; Consensus; Treatment; Antibiotics

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是一种重要的胃部致病菌,可以引起包括慢性活动性胃炎、消化性溃疡、胃癌和胃黏膜相关淋巴瘤淋巴癌等在内的多种消化道疾病,也可对人体其他系统造成损伤,如缺铁性贫血、原发性血小板减少症和维生素 B12 缺乏。2020 年我国台湾发布的台北全球共识^[1]和 2022 年我国最新发布的《第六次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告(非根除治疗部分)》^[2]均指出 *H. pylori* 感染者只要无治疗抗衡因素均推荐行根除治疗。为规范 *H. pylori* 的治疗,国内外相关共识也在不断更新。2022 年,我国在《第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告》^[3]基础上更新发布了《2022 中国幽门螺杆菌感染治疗指南》^[4](以下简称为国六共识),欧洲也在《幽门螺杆菌感染的管理:马斯特里赫特 V/佛罗伦萨共识报告》^[5]基础上更新发布了《幽门螺杆菌感染的

管理:马斯特里赫特 VI/佛罗伦萨共识报告》^[6](以下简称马六共识)。本文将对以上两个最新共识中 *H. pylori* 根除治疗内容作进一步对比和解读,将从 *H. pylori* 根除治疗的抗生素管理、根除方案、根除流程、根除疗程、加强抑酸、其他辅助用药六个方面进行阐述,为临床规范化根除 *H. pylori* 治疗提供参考依据。

1 抗生素管理

在制定 *H. pylori* 根除方案时,选择何种抗生素无疑是其中最重要的一环。如何选择抗生素有两种策略,即经验性治疗和基于药物敏感性检测的个体化治疗。在经验性治疗过程中,国六共识推荐可以通过了解患者既往抗生素用药史来调整治疗方案,并建议在临床实践中为了避免患者回忆的不确定性造成误差,最好能获得患者的电子病历。而马六共识未提及这一方面的内容。国六共识认为在实行药物敏感性检测指导下的个体化根除治疗方案时可以在有条件下进行和推荐,但在 *H. pylori* 感染初次治疗当中不推荐常规使用。而马六共识认为无论是 *H. pylori* 感染的初次治疗还是补救治疗,常规进行抗生素敏感性检测是合理的,但考虑到成本效益,在临床中普遍使用这种策略具有

第一作者简介:彭若琳,硕士,研究方向:幽门螺杆菌与胃肠道菌群。

E-mail: 3480502961@qq.com

通讯作者:张振玉,主任医师,硕士生导师,研究方向:幽门螺杆菌与胃

肠道微生态。E-mail: zzy6565@sina.com

不确定性。一项 Meta 分析^[7]纳入了 54 项研究,结果提示无论在 *H. pylori* 感染的一线治疗还是补救治疗中均未能证实敏感性指导治疗优于经验性治疗。

2 根除方案

国六共识和马六共识对于各种根除 *H. pylori* 的方案推荐比较见表 1。

表 1 国六共识和马六共识对于各种根除 *H. pylori* 的方案推荐比较

Tab 1 Comparison of the recommended eradication regimen for *H. pylori* infection of the Sixth Chinese and Maastricht VI/Florence Consensus Report

根除方案	国六共识	马六共识
铋剂四联方案	推荐	推荐
非铋剂四联方案	不推荐	推荐
含克拉霉素三联疗法	不推荐	推荐
含左氧氟沙星三联疗法	不推荐	推荐
PPI-阿莫西林大剂量二联方案	推荐	推荐
含利福布汀三联疗法	不推荐	推荐

2.1 铋剂四联方案 铋剂四联方案是国六共识推荐根除 *H. pylori* 的首选和主要方案,无论是初治、再治还是难治性 *H. pylori* 感染,以及青霉素过敏的 *H. pylori* 感染患者,并据此推荐了不同的经验性治疗的抗生素组合方案共 13 种(见表 2)。国六共识推荐的经验性

根除 *H. pylori* 的抗生素种类及用法如表 3 所示。值得注意的是,阿莫西林的剂量在初治和再治的感染患者中推荐标准剂量(2.0 g/d),在难治性 *H. pylori* 感染患者中可增至 3.0 g/d;头孢呋辛推荐用于青霉素过敏患者;四环素和甲硝唑不良反应较为明显,在初次治疗和再次治疗中需要医患共同决策;在初次治疗和再次治疗中不推荐使用呋喃唑酮,而主要作为难治性 *H. pylori* 感染的推荐选择,预计使用甲硝唑、克拉霉素、左氧氟沙星难以根除情况下(如抗生素高耐药地区或者既往有这些抗生素使用史),呋喃唑酮可以作为初次治疗和再次治疗的选择之一(即阿莫西林+呋喃唑酮或四环素+呋喃唑酮方案)。国六共识将难治性 *H. pylori* 感染定义为连续规范的不同药物组合方案根除 ≥ 2 次仍未成功,克拉霉素、左氧氟沙星容易产生耐药,在难治性 *H. pylori* 感染的经验性治疗中不推荐使用,而甲硝唑有增加剂量可克服耐药的特性,故仍推荐使用,但口服频次应增加至 4 次/d,400 mg/次。青霉素过敏患者可使用半合成四环素(如米诺环素)代替四环素。无论克拉霉素耐药率高,铋剂四联方案也是马六共识推荐的经验性一线治疗的首选方案,各种抗生素的使用剂量在马六共识中未具体说明。

表 2 国六共识推荐的经验性根除 *H. pylori* 的抗生素组合

Tab 2 The recommended antibiotic combinations for empirical *H. pylori* eradication of the Sixth Chinese Consensus Report

初治、再治 <i>H. pylori</i> 感染患者	难治性 <i>H. pylori</i> 感染患者	青霉素过敏的 <i>H. pylori</i> 感染患者
阿莫西林+克拉霉素	四环素+甲硝唑	四环素/半合成四环素+甲硝唑
阿莫西林+左氧氟沙星	阿莫西林+呋喃唑酮*	头孢呋辛+左氧氟沙星
四环素+甲硝唑	四环素+呋喃唑酮*	克拉霉素+甲硝唑
阿莫西林+甲硝唑	阿莫西林+四环素	
阿莫西林+四环素	阿莫西林+甲硝唑	

注: *:综合考虑当地耐药模式及患者抗生素用药史后也可以用于初治、再治 *H. pylori* 感染患者。

表 3 国六共识推荐的经验性根除 *H. pylori* 的抗生素用法

Tab 3 The recommended antibiotic usage for empirical *H. pylori* eradication of the Sixth Chinese Consensus Report

抗生素	剂量	频次
阿莫西林	1 000 mg	2 次/d 或 3 次/d ^A
克拉霉素	500 mg	2 次/d
左氧氟沙星	500 mg 或 200 mg	1 次/d 或 2 次/d
甲硝唑	400 mg	3 次/d 或 4 次/d ^B
四环素	500 mg	3 次/d 或 4 次/d
米诺环素 ^a	100 mg	2 次/d
呋喃唑酮 ^b	100 mg	2 次/d
头孢呋辛 ^c	500 mg	2 次/d

注: a:在青霉素过敏的 *H. pylori* 感染患者当中可以用来代替四环素;b:推荐用于难治性 *H. pylori* 感染患者,必要时也可用于初治和再治患者;c:仅推荐用于青霉素过敏的 *H. pylori* 感染患者;A:含大剂量阿莫西林的铋剂四联方案仅推荐用于难治性 *H. pylori* 感染患者;B:用于难治性感染时,甲硝唑推荐用全剂量(1.6 g/d)。

2.2 非铋剂四联方案 国六共识明确指出不推荐非铋剂四联方案用于 *H. pylori* 感染患者的初次和再次治疗,但铋剂不能获得、对铋剂过敏或存在铋剂使用禁忌情况下也可考虑使用。马六共识未完全否定非铋剂四联方案的疗效,而是推荐非铋剂四联方案作为克拉霉素高耐药率 >15% 或未知情况下的次选方案,前提也是在铋剂无法获得的情况下。马六共识还指出非铋剂四联方案中伴同疗法是首选方案,即铋剂+PPI+阿莫西林+甲硝唑方案,其相对于序贯疗法和混合疗法更简单、有效。

2.3 含克拉霉素或左氧氟沙星三联方案 在我国克拉霉素、左氧氟沙星高耐药率大背景下,含克拉霉素或左氧氟沙星的三联方案疗效差,未能在国六共识中得到推荐。而马六共识指出含克拉霉素三联方案可作为克拉霉素低耐药地区(耐药率 <15%)的经验性一线治疗方案,含左氧氟沙星三联方案可以作为补救治疗的选择之一。

2.4 PPI-阿莫西林大剂量二联方案 PPI-阿莫西林大剂量二联疗法是指双倍剂量的 PPI 及阿莫西林联合使用,国六共识将阿莫西林的剂量定义为 3.0 g/d、分 3~4 次口服,其疗效逐渐被诸多研究所证实,一项 Meta 分析^[8] 纳入 12 项随机对照研究、共 2 259 例 *H. pylori* 感染患者,结果显示与目前主流指南推荐的治疗方案相比,PPI-阿莫西林大剂量二联疗法具有相同的疗效和依从性,且不良反应更小。较之前的《第五次全国幽门螺杆菌处理共识报告》^[3] 和《幽门螺杆菌感染的管理:马斯特里赫特 V/佛罗伦萨共识报告》^[5],国六共识和马六共识均增加了推荐 PPI-阿莫西林大剂量二联疗法的相关内容。相较而言,国六共识更为肯定 PPI-阿莫西林大剂量二联疗法在根除 *H. pylori* 中的作用,认为该疗法和铋剂四联方案均可作为 *H. pylori* 感染者的初次治疗和再次治疗的可选方案,推荐程度为强推荐。而马六共识则推荐其作为 *H. pylori* 感染的补救治疗方案,不纳入 *H. pylori* 感染经验性一线治疗方案的选择之中。

2.5 含利福布汀方案 由于我国是结核病高发地区,使用利福布汀根除 *H. pylori* 会加重结核病的治疗负担,故国六共识未推荐使用利福布汀。而欧洲地区无此顾虑,马六共识推荐含利福布汀三联方案可以作为 *H. pylori* 感染的经验性四线治疗的选择之一。

2.6 青霉素过敏患者根除 *H. pylori* 的方案 国六共识推荐用于青霉素过敏的 *H. pylori* 感染患者的铋剂四联方案的抗生素组合有 3 种(见表 2)。马六共识中的

相关推荐内容与国六共识有相似之处,但相较而言增加了根除流程,马六共识推荐的青霉素过敏的 *H. pylori* 感染患者的一线治疗方案为:PPI+铋剂+四环素+甲硝唑,铋剂不能获得情况下可使用 PPI+克拉霉素+甲硝唑三联方案,二线治疗则推荐含左氧氟沙星方案或铋剂四联方案(如果之前未使用的话),马六共识同样认为头孢呋辛代替阿莫西林可能会提高根除成功率。

3 根除流程

马六共识将 *H. pylori* 感染患者的治疗分为一线、二线、三线和四线治疗,并根据克拉霉素耐药率高低来选择根除方案(见图 1~2)。国六共识则将 *H. pylori* 感染患者的治疗分为初治、再治和难治性,并分别推荐了经验性铋剂四联方案的抗生素组合(见表 2),无具体流程图。

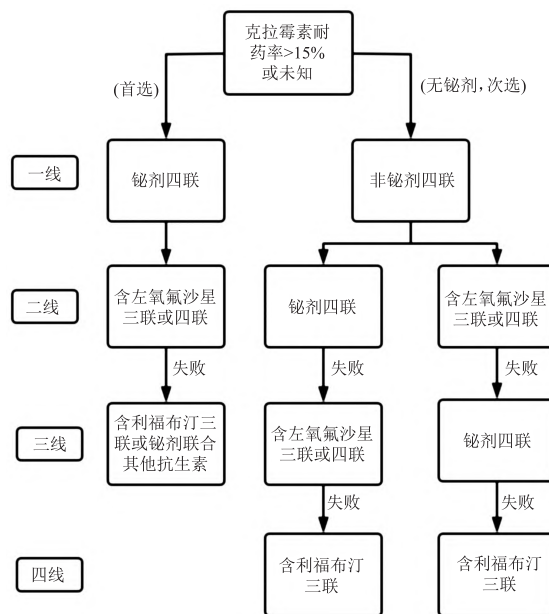


图 1 马六共识推荐的克拉霉素高耐药或未知地区的经验性根除 *H. pylori* 感染方案选择流程

Fig 1 Algorithm for empirical *H. pylori* eradication in areas of high or unknown Clarithromycin resistance of Maastricht VI/Florence Consensus Report

4 根除疗程

无论是何种治疗方案,国六共识和马六共识的推荐疗程均为 14 d,不再对 10 d 疗程作出推荐。马六共识还指出若铋剂四联方案 10 d 疗法证实有效率达到 90% 也可应用,而非铋剂四联和含克拉霉素三联方案的推荐疗程均为 14 d。一项包含 30 项研究(6 482 例患者)的 Meta 分析提示铋剂四联方案 10 d 疗法用于一线治疗的 ITT 分析根除率为 90%^[9],另一项研究提示欧洲国家铋

剂四联方案 10 d 疗法用于一线治疗的 ITT 分析根除率为 94.6%,共纳入 2 100 例患者^[10]。因此,马六共识认为铋剂四联方案 10 d 疗法有一定价值。

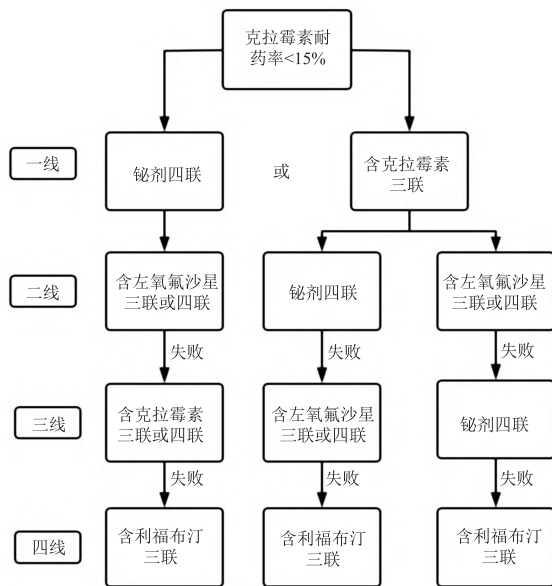


图 2 马六共识推荐的克拉霉素低耐药地区的经验性根除 *H. pylori* 感染方案选择流程

Fig 2 Algorithm for empirical *H. pylori* eradication in areas of low Clarithromycin resistance of Maastricht VI/Florence Consensus Report

5 加强抑酸

5.1 双倍剂量的 PPI 马六共识和国六共识均不推荐在铋剂四联方案中常规使用双倍剂量的 PPI,但国六共识认为可以在 CYP2C19 快代谢型患者中酌情使用,有可能会提高疗效。另外,马六共识认为使用双倍剂量的 PPI 可以提高三联疗法的疗效。有研究提示,双倍剂量的 PPI 可以显著增加三联疗法的根除率,而在铋剂四联方案中使用双倍剂量的 PPI 较低剂量和标准剂量 PPI 无差异^[11]。

5.2 钾离子竞争性酸阻滞剂 (potassium-competitive acid blocker, P-CAB) P-CAB 属新型抑酸剂,其具备首剂全效、起效快和维持时间长的抑酸特点,且不受 CYP2C19 代谢基因型的影响。国六共识和马六共识均推荐 P-CAB 可以用于根除 *H. pylori*。国六共识指出含 PPI 的铋剂四联方案和含 P-CAB 的铋剂四联方案均可作为根除治疗的可选方案,马六共识则更认同 P-CAB 在三联方案中的疗效,认为含 P-CAB 的三联疗法不劣于甚至优于含 PPI 的三联疗法。一项 Meta 分析^[12]提示,与基于 PPI 的三联疗法相比,基于 P-CAB 的三联疗法在根除 *H. pylori* 中显示出更优的疗效,而安全性相似。

6 其他辅助用药

6.1 益生菌 国六共识认为益生菌联合铋剂四联疗法在条件下可以进行推荐,尤其适用于肠道微生态不稳定的人群(如有功能性腹泻、腹泻型 IBS、长期使用抗生素等),且具体指出了推荐使用时间和益生菌种类:(1)根除治疗前和根除治疗期间;(2)疗程超过 2 周;(3)含乳杆菌的混合菌株。一项随机、双盲的对照研究比较了罗伊氏乳杆菌联合铋剂四联疗法的试验组和安慰剂联合铋剂四联疗法的对照组不良反应的发生率,结果显示试验组患者腹痛和腹胀的发生率有显著性差异($P < 0.001$)^[13]。而益生菌联合三联疗法的效果在国六共识中尚未得到肯定,若铋剂过敏或不耐受、铋剂无法获得情况下可以考虑使用益生菌联合三联疗法。马六共识同样肯定了益生菌在根除 *H. pylori* 中有减少不良反应和提高根除率的作用,但未具体指出益生菌联合哪些方案益处更大。马六共识和国六共识均认为需要更多研究来确定益生菌的种类、疗程、剂量和时机。

6.2 其他药物 国六共识认为中药联合铋剂四联方案在克拉霉素、左氧氟沙星、甲硝唑高耐药地区或 *H. pylori* 的补救治疗中有一定作用,有效的中药包括荆花胃康、中药汤剂-半夏泻心汤、大黄、黄连、黄芩等。国六共识不推荐胃黏膜保护剂联合三联方案来替代标准四联方案。马六共识则对中药和胃黏膜保护剂的推荐未作说明。

7 总结

H. pylori 属 I 类致癌因子,全球 *H. pylori* 感染率约 50%^[14],随着其耐药率的不断升高,有必要规范 *H. pylori* 的治疗,以提高根除率,减少患者的心身负担。新近发布的《2022 中国幽门螺杆菌感染治疗指南》^[4]和《幽门螺杆菌感染的管理:马斯特里赫特 VI/佛罗伦萨共识报告》^[6]均对 *H. pylori* 的治疗作出了详细的推荐和建议。铋剂四联方案均是我国和欧洲国家推荐的主要用于 *H. pylori* 的根除方案。国六共识不推荐标准三联疗法,而马六共识推荐含克拉霉素三联疗法可作为克拉霉素低耐药地区的一线治疗方案。马六共识还推荐了非铋剂四联方案中的伴同疗法和含利福布汀三联方案。随着 PPI-阿莫西林大剂量方案的疗效逐渐被肯定,马六共识和国六共识均对其作出推荐。马六共识对选择 *H. pylori* 感染的治疗方案流程作出了更为具体的推荐,而国六共识推荐了 13 种抗生素组合方案分别用于 *H. pylori* 感染的初治和再治、难治

性、青霉素过敏患者。P-CAB 属新型抑酸药物,其在治疗 *H. pylori* 中的作用也在马六共识和国六共识中得到认同。双倍剂量 PPI 在四联疗法中的作用均未得到国六共识和马六共识的推荐,马六共识还指出双倍剂量 PPI 在三联疗法中有提高根除率的作用。益生菌在治疗 *H. pylori* 中有降低不良反应发生率和提高根除率的作用,且均得到国六共识和马六共识的推荐,并指出益生菌的剂量、种类、疗程和使用时机需要更多研究。

参考文献

- [1] Liou JM, Malfertheiner P, Lee YC, et al. Screening and eradication of *Helicobacter pylori* for gastric cancer prevention: the Taipei global consensus [J]. *Gut*, 2020, 69(12): 2093-2112. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322368.
- [2] 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组. 第六次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告(非根除治疗部分)[J]. *中华消化杂志*, 2022, 42(5): 289-303. DOI: 10.3760/cma.j.cn311367-20220206-00057. Helicobacter pylori Study Group, Chinese Society of Gastroenterology, Chinese Medical Association. Sixth Chinese national consensus report on the management of *Helicobacter pylori* infection (treatment excluded) [J]. *Chin J Dig*, 2022, 42(5): 289-303. DOI: 10.3760/cma.j.cn311367-20220206-00057.
- [3] 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌和消化性溃疡学组. 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. Chinese Society of Gastroenterology Chinese Study Group on *Helicobacter pylori* and Peptic Ulcer. Fifth Chinese national consensus report on the management of *Helicobacter pylori* infection [J]. *Chin J Dig*, 2017, 37(6): 364-378. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2017.06.002.
- [4] 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组. 2022 中国幽门螺杆菌感染治疗指南[J]. *中华消化杂志*, 2022, 42(11): 745-756. DOI: 10.3760/cma.j.cn311367-20220929-00479. Helicobacter pylori Study Group, Chinese Society of Gastroenterology, Chinese Medical Association. 2022 Chinese national clinical practice guideline on *Helicobacter pylori* eradication treatment [J]. *Chin J Dig*, 2022, 42(11): 745-756. DOI: 10.3760/cma.j.cn311367-20220929-00479.
- [5] Malfertheiner 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. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312288.
- [6] Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection; the Maastricht VI/Florence consensus report [J]. *Gut*, 2022, *gutjnl-2022-327745*. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-327745.
- [7] Nyssen OP, Espada M, Gisbert JP. Empirical vs. Susceptibility-guided treatment of *Helicobacter pylori* infection: a systematic review and Meta-analysis [J]. *Front Microbiol*, 2022, 13: 913436. DOI: 10.3389/fmicb.2022.913436.
- [8] Gao CP, Zhang D, Zhang T, et al. PPI-amoxicillin dual therapy for *Helicobacter pylori* infection; an update based on a systematic review and meta-analysis [J]. *Helicobacter*, 2020, 25(4): e12692. DOI: 10.1111/hel.12692.
- [9] Nyssen OP, McNicholl AG, Gisbert JP. Meta-analysis of three-in-one single capsule bismuth-containing quadruple therapy for the eradication of *Helicobacter pylori* [J]. *Helicobacter*, 2019, 24(2): e12570. DOI: 10.1111/hel.12570.
- [10] Nyssen OP, Perez-Aisa A, Castro-Fernandez M, et al. European registry on *Helicobacter pylori* management: single-capsule bismuth quadruple therapy is effective in real-world clinical practice [J]. *United European Gastroenterol J*, 2021, 9(1): 38-46. DOI: 10.1177/2050640620972615.
- [11] Graham DY, Lu H, Dore MP. Relative potency of proton-pump inhibitors, *Helicobacter pylori* therapy cure rates, and meaning of double-dose PPI [J]. *Helicobacter*, 2019, 24(1): e12554. DOI: 10.1111/hel.12554.
- [12] Jung YS, Kim EH, Park CH. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of vonoprazan-based triple therapy on *Helicobacter pylori* eradication [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2017, 46(2): 106-114. DOI: 10.1111/apt.14130.
- [13] Moreno Márquez C, Fernández Álvarez P, Valdés Delgado T, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial on the usefulness of probiotic *Lactobacillus reuteri* in bismuth-containing quadruple eradication therapy for infection with *Helicobacter pylori* [J]. *Rev Esp Enferm Dig*, 2022, 114(2): 89-95. DOI: 10.17235/reed.2021.7931/2021.
- [14] Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: systematic review and Meta-analysis [J]. *Gastroenterology*, 2017, 153(2): 420-429. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.04.022.