幽门螺杆菌根除药物研究进展

方 洒，李恕军

［摘要］ 随着幽门螺杆菌(HP)对抗菌药物耐药率的上升，标准三联疗法对其根除率目前已低于 80%，故既往作为经验治疗首选方案在多数地区已被淘汰。本文就质子泵抑制药(PPI)、抗生素、胃黏膜保护药、益生菌等根除 HP 的作用机制及效果进行了综述，并介绍了沃诺拉赞等新型抑制酸分泌药物及新的替代抗生素，比较了含铋剂四联疗法、序贯疗法、伴同疗法、混合疗法根除 HP 的优劣。在 HP 根除中，应注意选择 PPI 抑酸程度强、抗生素敏感性高、细菌对抗生素耐药率低的药物，以便提高根除效果和患者的依从性。

［关键词］ 幽门螺杆菌；四联疗法；序贯疗法 ［中国图书分类号］ R 573

［文献标识码］ A ［文章编号］ 1000-9736(2017)05-0444-04

幽门螺杆菌(HP)已经与人类共存了约 3000 年[1]。目前，全球自然人群 HP 感染率超过 50%，我国感染率为 41.35%～72.30%[2-3]。研究证实，HP 感染与慢性胃炎、消化性溃疡、胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤及胃癌等疾病密切相关[4-5]。全球幽门螺杆菌京都共识提出[6]，HP 感染是一种疾病状态，除非有抗衡因素，否则所有 HP 感染者均应接受根除治疗。近年来，HP 的根除率逐渐下降[7]，合理选用 HP 根除率高的药物成为业界研究的热点。现将 HP 根除药物的研究进展综述如下。

1 质子泵抑制药(PPI)

PPI 可通过提高胃内 24 h pH 值提高 HP 根除率[8]。成功根除 HP 的患者，其 24 h 平均胃内 pH 值为 6.4(5.0～7.6)，显著高于未根除者的 5.2(2.2～6.2)，且成功根除者胃内 pH 值＞4.0 的时间占总治疗时间的百分比超过 75%。HP 在胃内 pH 6～8 时才处于繁殖期，此时抗生素对其有杀除作用。PPI 可 24 h 提高胃内 pH 值，从而增强抗生素敏感性[9]。体外研究显示，pH 提高至 3.5～5.5 时，阿莫西林活性可增加 10 倍以上[8]。HP 可产生尿素酶，尿素酶可水解尿素生成氨，上调 HP 栖息部位 pH 值，促使自身定植，并且氨或铵盐可损伤宿主细胞，为细菌代谢提供氮源。而 PPI 可与尿素酶活性部位形成二硫键，从而抑制尿素酶活性。

PPI 主要经细胞色素 P450 酶代谢，PPI 在细胞色素 P450 不同基因型(主要是 CYP2C19，CYP3A4)人群对胃内 pH 值影响不同，在 CYP2C19 快代谢者中，部分 PPI 抑酸效果较差。CYP2C19 的基因多态性对第二代 PPI(埃索美拉唑和雷贝拉唑)为基础的抗 HP 治疗效果影响较小，二代 PPI 较一代 PPI(奥美拉唑、兰索拉唑和泮托拉唑)根除率更高[10-11]。近年来，有文献[12]提出，增加 PPI 剂量和改变 PPI 用药次数可提高 HP 根除率，如根除方案中高剂量埃索美拉唑(40 mg、每天 2 次)，疗效显著优于标准剂量(20 mg、每天 2 次)；而根除方案中雷贝拉唑 40 mg 每天分 4 次给药的抑酸效果优于单次或分 2 次给药[13-14]。

2015 年，日本武田研发了一种新型抑制酸分泌的药物沃诺拉赞(Vonoprazan、TAK-438)，其抑酸作用强于目前临床应用的所有 PPI，每天服用 40 mg，胃内 24 h pH＞5.0 的时间可维持在 80%以上[15]。沃诺拉赞是一种钾竞争性酸阻滞药，可选择性与钾竞争结合到胃的 H^+-K^+-ATP 酶，且为可逆性结合，平均清除半衰期为 7.7 h。临床试验[16]显示，采用沃诺拉赞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。

2 抗生素

2.1 目前主要 HP 根除方案[17]

2.1.1 标准三联方案 PPI＋阿莫西林/甲硝唑＋克拉霉素，7～14 天。随着 HP 对抗菌药物(我国主要是克拉霉素[18])耐药率的上升，标准三联疗法对其根除率目前已普遍低于 80%[19]，故既往作为经验治疗首选方案在多数地区已被淘汰。

2.1.2 含铋剂四联疗法 PPI＋铋剂＋两种抗生素，10～14 天。我国一项单中心、随机、开放、平行对照研究[20]对三联与四联疗法进行比较，结果显示，含铋剂的四联疗法 HP 根除率显著高于三联疗法。结合我国可普遍获得铋剂的优势，2012 年我国幽门螺杆菌感染处

作者单位：030001 山西太原，山西医科大学第二临床医学院(方 洒)；北京，陆军总医院消化内科(李恕军)

通讯作者：李恕军，E-mail：shujun444@sina.com

?1994-2017 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

理[18]共识将含铋剂四联疗法作为首次根除 HP 的一线方案。经典铋剂四联方案中抗菌药物是四环素与甲硝唑，该方案的胃肠道不良反应发生率相对较高，使用其他抗菌药物组成拓展铋剂四联方案被证实具有良好疗效，并为最新的国际性共识所推荐[21]。

2.1.3 序贯疗法 前 5 天 PPI ＋阿莫西林，后 5 天 PPI ＋克拉霉素＋甲硝唑，疗程共 10 天。一项针对中国患者研究的 Meta 分析[22]显示，序贯疗法与含铋剂四联方案治疗 HP 感染的疗效和不良反应发生率相当，并未显示出更多优势。随着 HP 耐药率的上升，在我国非铋剂的序贯疗法基本已遭淘汰[13]。

2.1.4 伴同疗法 PPI ＋克拉霉素＋阿莫西林＋甲硝唑，7～10 天。有文献报道[23]伴同疗法与铋剂四联疗法比较，并未显出优势，又因伴同疗法同时应用 3 种抗菌药物，一旦治疗失败，补救措施中抗菌药物的选择将受限，因此国内共识未推荐该方案。

2.1.5 混合疗法 前 7 天 PPI ＋克拉霉素，后 7 天伴同疗法。目前，我国对混合疗法的研究较少，由于用药疗程较长，多种抗菌药物的不良反应较多，且限制后续补救疗法抗菌药物的选择，因此国内共识未推荐该方案。

2.2 HP 根除失败者的补救治疗方案 (1)以喹诺酮类(左氧氟沙星)为基础的疗法；(2)以呋喃唑酮为基础的疗法；(3)含利福布汀或利福昔明的疗法。抗生素是根除 HP 的重要药物，而细菌对抗生素的耐药性成为影响 HP 成功根除的主要因素之一[24]。

研究显示[25-27]，HP 对抗生素的耐药性由高到低依次为：甲硝唑、克拉霉素、左氧氟沙星、利福布汀、呋喃唑酮、阿莫西林、四环素。选用耐药率低的抗生素是提高 HP 根除成功率的方法之一[28]，但抗生素不良反应又在一定程度上限制了其使用[29]。文献报道，PPI ＋铋剂＋阿莫西林＋呋喃唑酮是全国范围内根除率较高且安全性较好的方案[26,30]。对 HP 感染者行抗生素耐药性监测，使用对个体敏感抗生素的根除方案具有重要意义[31]。

2.3 开发新的替代抗生素 新的抗生素如半合成四环素(米诺环素)、β 内酰胺类抗生素(头孢菌素)有望解决 HP 根除率降低的问题[32]。O'Morain 等[33]研究显示，虽然替代抗生素可能在短期内提高根除率，但随着时间的推移可能出现很高的耐药率；且其在特定人群中提高了治疗效果，但总体上根除成功率仍然不理想[34]。

3 胃黏膜保护药

Maastricht Ⅳ 共识[2]及我国第四次全国幽门螺杆菌共识报告[18]均推荐含铋剂四联疗法为一线根除方案。在根除 HP 方案中，铋剂作用机制复杂，可能与其抑制细菌细胞蛋白质和细胞壁合成、抑制细胞膜功能、抑制三磷腺苷生成有关，也可能通过抑制细菌三羧酸循环中延胡索酸酶来发挥作用[35]。文献[36]报道，铋剂有直接杀灭 HP 的作用，对抗生素耐药菌株的根除可额外增加 30%～40%的根除率，且不会发生耐药，短期应用安全性高。铋剂与抗生素联用可降低 HP 对抗菌药物的耐药性，从而提高根除率[37]。如枸橼酸铋钾对 HP 标准菌株及临床分离的 HP 耐药菌株均有体外抑菌或杀菌作用，并且与甲硝唑或克拉霉素联用时有协同作用[38]。

需要注意的是，不同剂型的铋剂溶解度、药物代谢动力学、抗菌作用不同，我国较容易获得的铋剂为胶体果胶铋和枸橼酸铋钾，在根除 HP 方案中铋剂应以枸橼酸铋钾 220 mg、每天 2 次的剂量换算。虽然短期(1～2 周)服用铋剂相对安全[18]，但国外报道[39]根除 HP 时铋剂不良反应仍较高。另外，近期国内有文献报道[40-41]，替普瑞酮、铝碳酸镁等胃黏膜保护药对根除 HP 也有较好的疗效，但尚缺乏大样本的临床研究证实。

4 益生菌

益生菌是能促进肠道内菌群平衡、对宿主起到有益作用的活的微生态制剂。既往有文献报道[42-43]，益生菌与 PPI、抗生素合用，可提高 HP 根除率，并能减少不良反应。其机制为[17,44]：分泌直接杀灭 HP 的细菌素；通过分泌有机酸抑制 HP 的尿素酶活性；破坏细菌细胞壁或胞质膜；与 HP 竞争黏附胃上皮细胞；抑制免疫炎症反应；刺激黏蛋白的分泌，增强胃黏膜屏障。

目前，常用的益生菌种类有乳酸菌、双歧杆菌、部分链球菌和酵母菌等，哪种益生菌根除 HP 效果更好，需更多临床研究证实。由于益生菌自身是活菌，抗生素对其有抗菌作用，故在与抗生素合用时，应注意须有一定的时间间隔[17]。有研究[45]指出，加用 1、2、4 周益生菌的 HP 根除方案中，2 周的益生菌治疗时间效果最佳。

关于益生菌对根除 HP 的作用，目前尚存在争议。尽管 Maastricht-5 共识报告提出，某些益生菌可能对 HP 的根除产生有益影响，但《多伦多成人根除幽门螺

?1994-2017 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

杆菌感染共识》[46]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。总之，益生菌在 HP 根除中的作用，还需更多研究论证。

5 中药及中成药

研究表明[47]，某些中药在根除 HP 中也有重要作用，如黄连、黄芪、黄柏、大黄等都具有较好的抗菌活性。温胃舒、养胃舒、荆花胃康三联疗法 HP 根除率显著高于标准三联疗法，症状改善方面亦优于标准三联组。但加用中药或中成药根除 HP 的疗效及作用机制，仍需进一步研究证实。

目前，我国已成功开发了 HP 动物疫苗[48]，在 HP 人疫苗开发出来之前，如何选择最佳根除 HP 方案仍是临床面临的重要问题。提高 HP 根除率，应注意选择 PPI 抑酸程度强、抗生素敏感性高、细菌对抗生素的耐药率低、患者依从性好的药物。同时，为选择更理想的 HP 根除方案，大剂量 PPI、新的替代抗生素、铋剂替代黏膜保护药、益生菌以及中药（中成药）的应用方面，仍需更多临床研究进行论证。此外，针对 HP 定植开发非抗生素药物也是治疗的方向之一。

参 考 文 献

[1] Moodley Y, Linz B, Bond RP, *et al*. Age of the association between Helicobacter pylori and man[J]. PLoS Pathoq, 2012, 8(5): e1002693.

[2] Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, *et al*. Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht IV/ Florence Consensus Report[J]. Gut, 2012, 61(5): 646-664.

[3] Xie C, Lu NH. Review: Clinical management of Helicobacter pylori infection in China [J]. Helicobacter, 2015, 20(1): 1-10.

[4] Qi D, Wang LL, Tian ZB, *et al*. Reduced genome size of Helicobacter pylori originating from East Asia[J]. Word J Gastroenterol, 2014, 20(19): 5666-5671.

[5] 孙国辉，汪鸿志，纪小龙．幽门螺杆菌感染与胃粘膜相关淋巴组织淋巴瘤的相关性研究[J]．解放军医学杂志，2002，27(1)：85-87.

[6] Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, *et al*. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis[J]. Gut, 2015, 64(9): 1351-1267.

[7] Gatta L, Vakil N, Vaira D, *et al*. Glabal eradication rates for Helicobacter pylori infection: Systematic review and meta-analysis of sequential therary[J]. BMJ, 2013, 347: f4587.

[8] Sugimoto M, Furuta T. Efficacy of tailored Helicobacter pylori eradication therapy based on antibiotic susceptibility and CYP2C19 genotype[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(21): 6400-6411.

[9] 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.

[10] 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.

[11] McNicholl AG, Linares PM, Nyssen OP, *et al*. Meta-analysis: Esomeprazoie or rabeprazole vs first generation pump inhibitors in the treatment of Helicohacter pylori infection[J]. Aliment Pharmaeol Ther, 2012, 36(5): 414-425.

[12] Ormeci A, Emrence Z, Baran B, *et al*. Can Helicobacter pylori be eradicated with high-dose proton pump inhibitor in extensive metabolizers with the CYP2C19 genotypic polymorphism?[J]. Eur Rev Med Sci, 2016, 20(9): 1795-1797.

[13] Graham DY, Dore MP. Helicobacter pylori therapy: A paradigm shift [J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2016, 14(6): 577-585.

[14] Sugimoto M, Shirai N, Nishino M, *et al*. Rabeprazole 10mg q d S decreases 24-h intragastric acidity significantly more than rabeprazole 20 mg h d or 40 mg Q m, ,overcoming CYP2C19 genotype[J]. AlimentPharmacol Ther, 2012, 36(7): 627-634.

[15] Jenkins H, Sakurai Y, Nishimura A, *et al*. Randomised clinical trial: safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of repeated doses of TAK-438 (vonoprazan), a novel potassium-competitive acid blocker, in healthy male subjects[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2015, 41(7): 636-648.

[16] Murakami K, Sakurai Y, Shiino M, *et al*. Vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, as a component of first-line and second-line triple therapy for Helwobacter priori eradication: A phase Ⅲ, randomised, double-blind study[J]. Gut, 2016, 65(9): 1439-1446.

[17] 姜 萌，冯义朝．根除幽门螺杆菌感染方案的研究进展[J]．胃肠病学和肝病学杂志，2015，24(4)：480-483.

[18] 刘文忠，谢 勇，成 虹，等．第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告[J]．胃肠病学，2012，17(10)：618-625.

[19] 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.

[20] 郑 青，戴 军，李晓波，等．以泮托拉唑为基础的三联和四联疗法根除幽门螺杆菌疗效比较——一项单中心、随机、开放、平行对照研究[J]．胃肠病学，2009，14(1)：8-11.

[21] Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV, *et al*. The toronto consensus for the treatment of Helicobacter pylori infection in adults [J]. Gastroenterology, 2016, 151(1): 51-69.

[22] 张文渊，刘锐锋，李运景，等．序贯疗法和铋剂四联疗法治疗中国患者幽门螺杆菌感染的 Meta 分析[J]．中国生化药物杂志，2014，34(9)：121-126.

[23] 李 敏，高 峰．根除幽门螺杆菌治疗方案的研究进展[J]．胃肠病学，2016，21(10)：623-625.

[24] Patel KA, Howden CW. Update on the diagnosis and management of Helicobacter pylori infection in adults [J]. J Clin Gastroenterol, 2015, 49(6): 461-467.

[25] 韩 丰，冀子中，金 夏，等．2009 年－2013 年浙江嘉兴地区幽门螺杆菌对常用抗菌药物的耐药研究[J]．胃肠病学和肝病学杂志，2016，21(6)：353-357.

[26] 孟 霞，刘改芳，赵丽伟，等．幽门螺杆菌耐药性与铋剂四联方案

?1994-2017 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

临床根除疗效的相关性分析[J]. 中华消化杂志,2016,36(1):26-29.

[27] 陈秋玲,林　朗,方优红,等. 2009－2014 年浙江省苍南县就医患者幽门螺杆菌耐药性分析[J]. 中华微生物学和免疫学杂志,2015,35(6):427-428.

[28] 周丽雅,宋志强. 努力提高幽门螺杆菌感染的根除疗效[J]. 中华消化杂志,2016,36(1):13-15.

[29] Liang X, Xu X, Zheng Q, *et al*. Efficacy of bismuth-containing quadruple therapies for clarithromycin, metronidazole, and fluoroquinolone-resistant Helicobacter pylori infections in a prospective study[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2013, 11(7): 802-807.

[30] 蒋晓玲,袁蕙芸. 我国幽门螺杆菌感染处理共识推荐的铋剂四联方案根除率分析[J]. 胃肠病学,2014,19(9):531-536.

[31] Smith SM, O'Morain C, McNamara D. Antimicrobial susceptibility testing for Helicobacter pylori in times of increasing antibiotic resistance [J]. World J Gastroenterol, 2014, 20: 9912-9921.

[32] Bai P, Zhou LY, Xiao XM, *et al*. Susceptibility of Helicobacter pylori to antibiotics in Chinese patients[J]. J Dig Dis, 2015, 16(8): 464-470.

[33] O'Morain C, Smith S. Helicobacter pylori Treatment Failure: The Rationale for alternative antibiotics [J]. Digestion, 2016, 93(4): 309-310.

[34] Marcus EA, Sachs G, Scott DR. Eradication of Helicobacter pylori infection[J]. Curastroenterology Rep, 2016, 18(7): 33.

[35] 张　维,陆　红. 含铋剂的根除幽门螺杆菌方案在我国应用的经验与建议[J]. 中华消化杂志,2014,43(9):646-648.

[36] Dore MP, Lu H, Graham DY. Role of bismuth in improving Helicobacter pylori eradication with triple therapy[J]. Gut, 2016, 65(5): 870-878.

[37] Marcus EA, Sachs G, Scott DR. Colloidal bismuth subcitrate impedes proton entry into Helicobacter pylori and increases the efficacy of growth-dependent antibiotics[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2015, 42(7): 922-933.

[38] 成　虹,李　江,胡伏莲. 枸橼酸铋钾对幽门螺杆菌耐药菌株体外抗菌活性研究[J]. 胃肠病学和肝病学杂志,2008,17(7):543-551.

[39] Shaikh T, Fallone CA. Effectiveness of second through sixth line salvage Helicobacter pylori treatment: Bismuth quadruple therapy is almost always a reasonable choice[J]. Can J Gastroenterol Hepatol, 2016: 7321574.

[40] 戴立娜,崔梅花,傅　怡,等. 含 PPI 标准三联疗法联合替普瑞酮根除幽门螺杆菌疗效研究[J]. 胃肠病学杂志,2016,21(3):156-160.

[41] 杨　勇,曹官铭,杨晓娟. 铝碳酸镁联合标准三联疗法根除幽门螺杆菌效果分析[J]. 西南国防医药,2015,25(6):595-597.

[42] 关　月,张振玉. 胃肠道微生态与幽门螺杆菌根除治疗的相关性[J]. 胃肠病学,2015,20(10):632-634.

[43] 刘鹏鸿,霍丽娟. 益生菌联合三联疗法根除幽门螺杆菌的 Meta 分析[J]. 中华实验和临床感染病杂志,2014,8(3):379-383.

[44] 胡馨月,霍丽娟. 益生菌治疗幽门螺杆菌的现状[J]. 国际消化病杂志,2016,36(1):57-59.

[45] 罗益辉,刘代华,潘美云,等. 不同疗程益生菌根除幽门螺杆菌的疗效[J]. 世界华人消化杂志,2013,21(28):3037-3040.

[46] Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV, *et al*. The Toronto Consensus for the Treatment of Helicobacter pylori Infection in Adults [J]. Gastroenterology, 2016, 151(1): 51-69.

[47] 丁媛媛,刘改芳. 幽门螺杆菌治疗研究现状[J]. 胃肠病学和肝病学杂志,2014,23(4):474-477.

[48] Zeng M, Mao XH, Li JX, *et al*. Efficacy, safety, and immunogenicity of an oral recombinant Helicobacter pylori vaccine in China: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet, 2015, 386(10002): 1457-1464.

（收稿:2016-12-13　修回:2017-02-24　编校:刘慧铭）

?1994-2017 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net