

成人幽门螺杆菌根除失败后补救治疗方案选择的相关进展

胡梦佳 姒健敏

幽门螺杆菌(*helicobacter pylori*, Hp)全球感染率超过50%,是引起慢性胃炎、消化性溃疡、胃癌以及黏膜相关淋巴组织淋巴瘤的致病原^[1,2]。随着Hp耐药性不断增加,标准三联疗法的根除率已低于80%^[3]。尽管还有很多其他一线方案可供选择,如含铋四联疗法、伴随疗法、序贯疗法等,仍有约3%~24%的患者在首次根除治疗时失败^[4]。Hp感染初治失败后接受的再次或多次根除治疗称为补救治疗。补救治疗与初治策略有何不同、如何选择补救治疗方案等问题都值得探讨。本综述就近年来国内外成人Hp根除失败后补救治疗的相关进展作一阐述。

1 经典补救疗法

1.1 含铋四联疗法 含铋四联疗法由两种抗生素、质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)和铋剂组成。该疗法虽已在一线治疗中广泛使用,但仍是临床医师在补救治疗时优先考虑的方案。2017年美国胃肠病学院指南^[1]和马斯特里赫特V/佛罗伦萨共识(以下简称“马-5共识”)^[2]均建议,治疗失败后如有合适的含铋四联疗法供选择,可暂缓Hp培养和药敏测试。Dore等^[5]研究发现,在传统三联方案中加入铋剂可将耐药株的根除成功率提高30%~40%。Marin等^[6]对38项应用含铋四联疗法补救治疗的随机临床试验进行荟萃分析,发现补救根除率可达78%,且根除率随疗程延长而增加,14 d方案可获得82%的成功率。

抗生素的选择是制定含铋四联方案的关键。我国第五次共识推荐从阿莫西林、四环素、呋喃唑

酮、甲硝唑、克拉霉素和左氧氟沙星中选择2种抗生素^[7],并特别指出,喹诺酮类药物在临床应用甚广,故含左氧氟沙星的方案在初治时不予推荐,仅在补救时作为备选。我国流行病学研究显示,Hp对左氧氟沙星、甲硝唑及克拉霉素耐药率高,如既往根除方案曾使用以上抗生素,补救治疗时不可再次使用(确需重复应用甲硝唑时,应优化剂量至1600 mg/d)^[7]。反之,Hp对阿莫西林(0~5%)、呋喃唑酮(0~1%)和四环素(0~5%)的耐药率均非常低^[8],可在补救治疗时重复用药。共识推荐的7种方案中有5种包含阿莫西林,故对确切存在青霉素过敏的患者而言,呋喃唑酮和四环素便尤为重要。国内一项研究采用14 d含四环素和呋喃唑酮的铋剂四联方案可获得>90%的补救根除率^[9],但三分之一的患者发生了不良事件,停药比例高达10.09%,考虑和四环素相关性大。因此,多西环素、米诺环素等二代四环素类药物逐渐用于Hp根除,但应用于补救治疗的研究仍较少。

1.2 序贯疗法、伴随疗法和混合疗法 非含铋四联方案根据其给药方式不同,分为序贯疗法(标准方案为前5天或前7天口服阿莫西林+PPI,后5天或后7天口服克拉霉素+甲硝唑+PPI)、伴随疗法(同时服用上述4种药物10 d或14 d)和混合疗法(前5天或前7天参照序贯疗法,后5天或后7天参照伴随疗法)。如有对铋剂禁忌或所属地区克拉霉素和甲硝唑耐药率低,可尝试使用作为补救方案,如存在克拉霉素和甲硝唑的双重耐药,则这三种方案的疗效均会大打折扣。

多伦多共识不建议将序贯疗法作为治疗方案,无论是一线治疗或补救治疗,且认为伴随疗法在补救性治疗中的运用尚无证据^[10];ACG指南则建议仅将序贯疗法作为一线治疗,10~14 d伴随疗法可有

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2020.005.016

作者单位:310016 浙江杭州,浙江大学医学院附属邵逸夫医院消化内科

通讯作者:姒健敏,Email:jianmin_si@zju.edu.cn

条件地运用于补救治疗^[1]。程其娇等^[11]曾对比序贯疗法和含铋四联疗法在补救治疗中的表现,显示序贯疗法的根除率显著高于后者。但需指出的是,该研究纳入的部分国内研究中,后5~7 d所用抗生素并非标准的“甲硝唑+克拉霉素”,而是将其中一种改为耐药率更低的呋喃唑酮等。可能原因在于,甲硝唑和克拉霉素在首次根除治疗中已广泛应用,故在制定补救方案时避免了这两种抗生素的使用。这提示医生在使用非含铋四联疗法时可根据当地耐药情况和患者抗生素使用史进行改良。

1.3 基于药敏测试指导的抗生素选择方案 基于药敏试验选择敏感抗生素对于根除难治性Hp至关重要。除选择含克拉霉素、甲硝唑或左氧氟沙星的三联方案外,通常不建议在初治前及首次根除失败后立即进行培养。原因在于胃十二指肠镜检查的侵入性、培养和药敏的耗时以及对培养技术的高要求都降低了药敏指导治疗的实用性。荧光定量PCR法等分子学药敏试验方法是近些年来新开展的试验方法,对药物耐药突变位点分析抗生素敏感性,比传统培养法更加高效和灵敏。

来自台湾学者Huang等^[12]的一项对于14 d伴随疗法的三线治疗研究发现,药敏组根除率为81.4%,而经验治疗组仅为51.8%($P=0.004$)。根据药敏结果治疗是否一定比经验性治疗有更高的根除率呢?同样来自台湾学者的研究却有不同的结论。该研究将基于药敏结果的14 d序贯疗法与经验性补救治疗进行了比较,发现二者的根除率相近(78% vs. 72%, $P=0.17$)^[13]。一项系统回顾分析纳入共24项药敏指导抗生素选择的二线治疗研究发现,药敏指导的方案在二线治疗中无法达到80%以上的根除率。该研究特别指出,即使在体外药敏测试中显示某些菌株对克拉霉素敏感,但重复使用含克拉霉素的方案仅获得了72.5%的根除率,所以即使药敏敏感仍不建议重复使用克拉霉素^[14]。

虽然不同研究对于药敏疗法的结果并不统一,但马-5共识明确提出:首次治疗失败后,如果进行内镜检查,建议进行培养和药敏试验来调整治疗方案,除非直接经验性使用含铋四联疗法;二线治疗失败后,建议行药敏测试以指导治疗^[2]。

2 含新型药物的补救疗法

2.1 Pylera联合PPI疗法 Pylera是一种新型含铋混合制剂,将枸橼酸铋钾、四环素和甲硝唑置于同一胶囊中。根除标准方案为Pylera每日四次联合

PPI每日二次,疗程为10 d,可认为是“简化的含铋四联疗法”。马-5共识推荐在非铋剂四联疗法、含克拉霉素的三联疗法或氟喹诺酮类药物二线治疗失败后可采用该方案进行补救^[2]。一项荟萃分析显示,Pylera联合PPI的二线根除率可达89%,三线根除率为82%,根除率与PPI的类型和剂量无关^[15]。然而Pylera并未在我国上市,上述研究所在地区的甲硝唑耐药率均较低,所以Pylera在甲硝唑高耐药率地区表现如何,仍需待进一步研究。

2.2 含沃诺拉赞的疗法 传统PPI在Hp根除中的作用是减少胃酸分泌,但起效慢、半衰期短,还受个体细胞色素P450 2C19酶(CYP2C19)基因型的影响。沃诺拉赞是上市于日本的一种新型钾离子竞争性抑酸制剂,不通过CYP2C19途径代谢,可稳定、快速减少胃酸^[16]。对于沃诺拉赞在根除治疗中的表现多来自日本的文献报道。沃诺拉赞在一线治疗中联合阿莫西林和克拉霉素,在二线治疗中联合阿莫西林和克拉霉素。荟萃分析表明在一线治疗中,沃诺拉赞表现明显优于传统PPI。然而在补救治疗中,沃诺拉赞与传统PPI对比后发现并没有优势^[17],原因可能是甲硝唑非酸敏感抗生素,无需更有效的抑酸制剂提高其稳定性和生物利用度^[18]。由于日本不批准铋剂使用,故目前暂无将沃诺拉赞替代传统PPI用于含铋疗法的研究。如该药在中国上市,鉴于甲硝唑在中国的高耐药率,需尝试与其他抗生素组合制定补救方案。

3 其他疗法

3.1 高剂量二联疗法 因Hp对阿莫西林耐药率低,且功效随着胃液pH值升高而增强,故在1980年代后期,曾利用阿莫西林和PPI双重疗法治疗Hp感染。但标准剂量阿莫西林(1000 mg/d)联合PPI每日二次疗法的平均根除率仅为61.9%^[19]。近年来有多项随机临床试验使用高剂量二联疗法(PPI和阿莫西林每日四次,共14 d)进行补救治疗,发现根除率从76%到89%不等^[20-22]。如果患者根除失败原因不明且既往方案中PPI的给药频率为每日二次,该患者可能为CYP2C19野生型基因型者(即强代谢型者),PPI在其体内清除率高。高剂量的二联疗法可使这类患者胃内pH保持在6.5以上,提高根除率。二联疗法近些年虽被重新重视,但除ACG指南中作为低质量证据推荐用于补救根除外,其他指南均未予推荐。

3.2 含利福布汀的疗法 利福布汀联合的另外一

- 1109-1119.
- 14 Baylina M, Muñoz N, Sánchez-Delgado J, et al. Systematic review: Would susceptibility-guided treatment achieve acceptable cure rates for second-line *Helicobacter pylori* therapy as currently practiced? [J]. *Helicobacter*, 2019, 24(3):e12584.
 - 15 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.
 - 16 Harada S, Takeuchi T, Sakamoto H, et al. A Large-scale study to compare success rates among *H. Pylori* eradication therapies using second-generation proton pump inhibitors and another to evaluate the efficacy of potassium-competitive acid blocker-based eradication therapy [J]. *Gastroenterology*, 2017, 152(5):S247.
 - 17 赵世峰, 姚冲, 汪荣华, 等. 沃诺拉赞清除幽门螺杆菌有效性与安全性的 Meta 分析 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2019, (5):367-373.
 - 18 Sugimoto M, Yamaoka Y. Role of vonoprazan in *Helicobacter pylori* eradication therapy in Japan [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9:1560.
 - 19 van Der Hulst RW, Keller JJ, Rauws EA, et al. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: a review of the world literature [J]. *Helicobacter*, 1996, 1(1):6-19.
 - 20 Shirai N, Sugimoto M, Kodaira C, et al. Dual therapy with high doses of rabeprazole and amoxicillin versus triple therapy with rabeprazole, amoxicillin, and metronidazole as a rescue regimen for *Helicobacter pylori* infection after the standard triple therapy [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2007, 63(8):743-749.
 - 21 Yang J, Lin C, Wang H, et al. High-dose dual therapy is superior to standard first-line or rescue therapy for *Helicobacter pylori* infection [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2015, 13(5):895-905.e895.
 - 22 Miehke S, Kirsch C, Schneider-Brachert W, et al. A prospective, randomized study of quadruple therapy and high-dose dual therapy for treatment of *Helicobacter pylori* resistant to both metronidazole and clarithromycin [J]. *Helicobacter*, 2003, 8(4):310-319.
 - 23 Ribaldone DG, Fagoonee S, Astegiano M, et al. Rifabutin-based rescue therapy for *Helicobacter pylori* eradication: A long-term prospective study in a large cohort of difficult-to-treat patients [J]. *J Clin Med*, 2019, 8(2):199.
 - 24 胡伏莲. 幽门螺杆菌根除失败的原因分析和处理策略 [D]. *现代消化与介入诊疗*, 2010, 15(2):108-112.

(收稿日期 2020-01-05)

(本文编辑 蔡华波)

(上接第439页)

规培医生,注重所有参训者医德培养,三基训练的同时,加强临床实践与理论知识的联系,先宽后专,循序渐进,确保所有参训者均可获得更全面的专业技能。四是联合干预始终坚持培训-考核-晋升相结合的培训理念,实行以实践为主、技能为主,自学为主,业余为主的在岗培训,可给参训者打下扎实的医学基础。

综上所述,在全科规培医生带教质量、临床思辨能力的授课过程中科学、合理的进行双轨式教学联合情景模拟课程干预,既能有效地提升其带教质量,也可提升其临床思辨能力,临床应用价值良好。尽管如此,由于本次研究尚处于探索阶段,既往研究也多是单项的双轨式教学、情景模拟课程研究与教学,因此缺乏强有力的理论基础。再者本次研究样本量

较少,故需更大的样本研究数据进行深入探究。

参考文献

- 1 崔平平. 视频反馈教学与角色扮演在基础护理学中的效果探讨 [J]. *中国卫生产业*, 2018, 15(13):97-101.
- 2 王雅依, 王荣英, 贺振银, 等. 角色扮演情景模拟录像分析教学模式在全科医师规范化培训中的应用效果研究 [J]. *中国全科医学*, 2019, 22(1):71-75.
- 3 张晓宇, 洪攀, 卢妙, 等. 情景模拟教学法在急性冠脉综合征全科规培医师临床带教中的应用 [J]. *教育教学论坛*, 2019, 21(47):523-525.
- 4 买尔旦·赛力木, 阿里旦·艾尔肯, 杨颖. CBL 和 PBL 双轨式教学在胃肠外科住院医师规范化培训中的应用 [J]. *医药前沿*, 2015, 21(18):210-213.

(收稿日期 2020-04-13)

(本文编辑 蔡华波)