doi: 10.3969/j.issn.1006-5709.2019.05.001

共识解读

东盟国家幽门螺杆菌感染的处理: 曼谷共识报告

冉 丹, 吴 寒, 张振玉
南京医科大学附属南京医院(南京市第一医院)消化科, 江苏 南京 210000

通讯作者简介: 张振玉, 南京市第一医院消化科主任, 主任医师, 硕士生导师, 中华医学会幽门螺杆菌学组委员, 中华医学会微生态协作组成员, 中华预防医学会微生态分会专业学组成员, 江苏省中西医结合消化分会副主任委员, 南京市消化学会副主任委员, 以第一作者发表论文 100 余篇, 其中中华及 SCI 20 余篇, 参编专著一部: 《幽门螺杆菌感染及其相关性疾病防治》。

【摘要】 幽门螺杆菌(Helicobacter pylori, *H. pylori*)感染仍然是慢性胃炎、消化性溃疡、胃腺癌、胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤等重要上消化道疾病的主要原因。东盟国家 *H. pylori* 感染的处理: 曼谷共识会议聚集了该地区的主要专家队伍, 以在临床方面审查和评估*H. pylori*感染, 并制定共识陈述、依据及东盟国家 *H. pylori* 感染临床处理的推荐等级。东盟共识会议有 34 个国际专家参加, 他们来自 10 个东盟成员国及日本、中国台湾和美国。会议主要讨论四个议题: (Ⅰ)流行病学和疾病联系; (Ⅱ)诊断方法; (Ⅲ)处理意见; (Ⅳ)根除后的随访。每个工作组的最终结果将交由所有参会专家投票, 由此产生共识。陈述、依据及推荐都从现有证据中形成, 以帮助临床医师诊断和治疗 *H. pylori* 感染及相关疾病。

【关键词】 东盟国家; 共识; 幽门螺杆菌
中图分类号: R378 文献标识码: A 文章编号: 1006-5709(2019)05-0481-08 收稿日期: 2018-05-25

Helicobacter pylori management in ASEAN: the Bangkok Consensus Report

RAN Dan, WU Han, ZHANG Zhenyu
Department of Gastroenterology, Nanjing First Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210000, China

【Abstract】 Helicobacter pylori (*H. pylori*) infection remains to be the major cause of important upper gastrointestinal diseases such as chronic gastritis, peptic ulcer, gastric adenocarcinoma, and mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *H. pylori* management in ASEAN: the Bangkok Consensus Report gathered key opinion leaders for the region to review and evaluate clinical aspects of *H. pylori* infection and to develop consensus statements, rationales, and grades of recommendation for the management of *H. pylori* infection in clinical practice in ASEAN countries. This ASEAN Consensus consisted of 34 international experts from 10 ASEAN countries, Japan, Taiwan, and the United States. The meeting mainly focused on four issues: (Ⅰ) epidemiology and disease association; (Ⅱ) diagnostic tests; (Ⅲ) management; and (Ⅳ) follow-up after eradication. The final results of each workshop were presented for consensus voting by all participants. Statements, rationale, and recommendations were developed from the available current evidence to help clinicians in the diagnosis and treatment of *H. pylori* and its clinical diseases.

【Key words】 ASEAN countries; Consensus; Helicobacter pylori

1 前言

幽门螺杆菌(Helicobacter pylori, *H. pylori*)感染在不断演变, 我们也一直在思考最佳处理策略。东盟国家*H. pylori*感染的处理: 曼谷共识会议聚集了该地区的主要专家队伍, 以在临床方面审查和评估 *H. pylori* 感染, 并制定共识陈述、依据及东盟国家 *H. pylori* 感染临床处理的推荐等级。会议主要讨论四个议题: (Ⅰ)流行病学和疾病联系; (Ⅱ)诊断方法; (Ⅲ)处理意见; (Ⅳ)根除后的随访。

2 方法

在会议召开之前, 工作组对现有的临床证据和重要研究进行鉴定和分析, 并从四个议题拟出需讨论的临床问题。会议中, 临床问题的讨论由各个工作组中的主席和秘书主持。会议中的陈述将提交给所有专家修订, 以符合标准模式。证据水平和推荐等级都是使

第一作者简介: 冉丹, 硕士研究生, 研究方向: 消化系疾病。E-mail: randan0306@163.com

用临床证据水平分级和推荐级别标准制定。共识陈述和依据将在会议中得到最终确定。共识被定义为 80% 或更多参会专家的同意。最后的共识陈述和依据由秘书撰写,由每个工作组的主席校对。

3 共识陈述

3.1 东盟 *H. pylori* 的流行病学和疾病联系

陈述 1: 1a: ***H. pylori* 感染增加了消化不良症状的风险**。(证据水平: 高; 推荐等级: N/A); 1b: 所有消化不良患者,都应检测和治疗 *H. pylori* 感染。(证据水平: 高; 推荐等级: 强)

与无症状的对照组相比,*H. pylori* 感染在消化不良患者中更常见[1]。在消化不良患者中,根除 *H. pylori* 也被证明符合成本效益。因此,有消化不良症状的患者应该检测 *H. pylori*,检测结果阳性的患者,除非存在与治疗相冲突的条件,否则都应该给予最有效的根除治疗[2]。

陈述 2: 由于 *H. pylori* 感染和/或非甾体类抗炎药(NSAIDs)的使用与消化性溃疡高度相关,所以**消化性溃疡的主要治疗方法是: 根除 *H. pylori* 及/或停止使用 NSAIDs**。(证据水平: 高; 推荐等级: 强)

两项 Meta 分析发现,在 NSAIDs 消化性溃疡的预防中,根除 *H. pylori* 使溃疡的发生风险分别减少了 57% 和 50%[3-4]。一项研究[5]表明,*H. pylori* 感染和 NSAIDs 的使用将使消化性溃疡的出血风险分别增加至 1.79 倍和 4.85 倍。当这两种因素同时存在时,出血风险进一步增加至 6.13 倍。

陈述 3: **东盟国家的胃癌年龄标化发病率为 3.0 ~ 23.7/10 万人年**[6]。在东盟大多数国家中,胃癌仍然是造成癌症死亡的十大原因之一。胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤(胃 MALT 淋巴瘤)非常罕见。(证据水平: 高; 推荐等级: N/A)

在东盟 10 国中,越南的胃癌年龄标化发病率最高,为 23.7/10 万人年,老挝最低,为 3.0/10 万人年(见表 1)。只有越南被列为高发国家(定义为发病率 > 20.0/10 万人年),其余为中到低发病率国家。死亡率与发病率的比值(有关患者预后的指标),在东盟国家中为 0.73 ~ 0.97,除外新加坡(0.64)及马来西亚(0.47),仍远远高于正在进行胃癌筛查项目的东亚国家,如日本(0.41)和韩国(0.31)。相比之下,胃 MALT 淋巴瘤在新诊断的淋巴瘤中出现的概率约为 7%。这是一种罕见的恶性肿瘤,全球发病率为 1.0 ~ 1.5/10 万人年,而胃癌的发病率是其 5 ~ 10 倍,甚至更多[7-8]。

表 1 东盟国家胃癌的疾病负担

Tab 1 Disease burdens of gastric cancer in ASEAN countries

国家	发病率/10 万人年	发病率等级	死亡率/10 万人年	死亡率等级	死亡率/发病率
越南	23.7	3	21.9	3	0.92
缅甸	15.3	3	14.8	3	0.97
新加坡	10.9	5	7.0	4	0.64
文莱	9.9	4	7.2	4	0.73
马来西亚	9.8	5	4.6	4	0.47
柬埔寨	7.6	4	7.4	4	0.97
菲律宾	4.8	6	4.3	5	0.90
印尼	3.9	9	3.5	8	0.90
泰国	3.8	10	3.1	9	0.82
老挝	3.0	9	2.8	7	0.93

注: 根据世界卫生组织 2000 年世界标准人口统计,年龄标化率为 10 万人年。

陈述 4: **根除 *H. pylori* 可降低胃癌风险,胃癌患者的家属应进行 *H. pylori* 的筛查和治疗**。(证据水平: 高; 推荐等级: 强)

一项 Meta[9] 分析证实,*H. pylori* 的根除与胃癌发病率显著降低有关(总发病率比值为 0.53)。2010 年发表的一篇 Meta[10] 分析显示,在胃癌患者的一级亲属中,*H. pylori* 感染、胃萎缩和肠化生的患病率明显高于对照组。此外,一级亲属患胃癌的风险增加 2 ~ 3 倍,尤其是有超过一个一级亲属患胃癌时,其他一级亲属患胃癌的风险增加 10 倍。

陈述 5: 胃 MALT 淋巴瘤患者应进行 *H. pylori* 的根除。(证据水平: 高; 推荐等级: 强)

如果使用了充足的诊断方法,且只考虑到低级别淋巴瘤,那么 *H. pylori* 的感染率是很高的(几乎达到 90%)[11]。根除 *H. pylori* 对大约 80% 的早期淋巴瘤患者的治疗有效。在 *H. pylori* 阳性的胃高级别淋巴瘤患者中,抗生素治疗应该被列为规定治疗,因为在根除 *H. pylori* 后,约 50% 的胃高级别淋巴瘤会退变[12]。对 *H. pylori* 阴性的早期胃 MALT 淋巴瘤患者来说,抗生素治疗作为唯一治疗方法时,仍可使其获益[13]。在根除

H. pylori 后,胃 MALT 淋巴瘤达到完全缓解时需 > 12 个月。

陈述 6: 6a: 依据该疾病对社会造成的负担,通过无创检测进行 *H. pylori* 的社区筛查,从而进行预防胃癌的根除治疗,这是符合成本效益的。(证据水平: 高; 推荐等级: 弱)

一项东盟研究报道,基于人群的 *H. pylori* 筛查和治疗对于新加坡华人来说符合成本效益。6 个高发病率地区,新加坡[14]、泰国[15]、中国及中国台湾[16]、哥伦比亚[17]、日本[18],从 *H. pylori* 筛查中获益的人均生命年的费用为 200 ~ 17 000 美元。该研究的结论是,在胃癌发病率较高的国家进行筛查更具成本效益。

6b: 目前,在大多数东盟国家中,通过内镜检查进行社区胃癌筛查并不可行。(证据水平: 中; 推荐等级: 弱)

陈述 7: 在东盟国家,*H. pylori* 感染的不同结局由 *H. pylori* 毒力因子、宿主和环境因素之间的相互作用决定。(证据水平: 高; 推荐等级: N/A)

宿主促炎基因多态性的存在可导致萎缩性胃炎的早期进展和胃癌风险增加,特别是如果感染菌株还含有与增强炎症反应相关的毒力因子: CagA、VacA、OipA 和 DupA[19-20]。例如,尽管泰国的胃癌发病率较低,但表达东亚型 CagA 的 *H. pylori* 感染患者的胃癌风险高于表达西方型 CagA 的患者[21]。

陈述 8: 所有胃癌癌前病变患者都应进行 *H. pylori* 检测和治疗,并对胃癌风险分层。(证据水平: 高; 推荐分级: 强)

H. pylori 感染是胃癌的主要原因,且应该根除。有 *H. pylori* 感染和严重胃萎缩或胃肠化生的患者,胃癌风险增加[22]。

欧洲处理胃癌癌前病变的指南建议,在 *H. pylori* 根除后,对胃的肠化生每 3 年行内镜随访[23]。然而,在另一针对肠化生处理的指南中,建议广泛型(> 2 个部位或未成熟型肠化生) 的随访周期应 < 1 年[24-25]。对于胃黏膜异型增生,推荐对低级别上皮内瘤变的患者进行内镜下切除或随访,而对于高级别上皮内瘤变的患者,应行内镜或手术切除,因为上皮内癌的发生率较高[26-27]。

因此,胃癌癌前病变应遵循如下: (1) 同时在胃体和胃窦的慢性萎缩性胃炎和肠化生或未成熟型肠上皮化生应在确诊后的第一年随访,如果仍然存在,则应每 3 年随访 1 次; (2) 低级别上皮内瘤变应在 1 年内随访。立即内镜下切除是一种可选择的治疗方法; (3) 高级别上皮内瘤变应尽快切除。

3.2 *H. pylori* 诊断方法

陈述 9: 东盟地区 *H. pylori* 的诊断方法包括: 尿素呼气试验,粪便抗原检测(单克隆) 和局部验证的快速尿素酶试验(RUT) /组织学。检测方法的选择取决于患者的偏好、可获得性和花费。(证据水平: 高; 推荐等级: 强)

陈述 10: 应在行胃镜检查的患者中进行基于活检的 *H. pylori* 检测。(证据水平: 中; 推荐等级: 强)

陈述 11: 检测 *H. pylori* 质子泵抑制剂(PPI) 至少停用 2 周; 抗生素至少停用 4 周。(证据水平: 高; 推荐分级: 强)

陈述 12: 当需要长期 PPI 治疗时,推荐在胃食管反流病(GERD) 患者中检测 *H. pylori*。(证据水平: 中; 推荐分级: 强)

很多关于长期 PPI 维持治疗的研究表明,PPI 在 *H. pylori* 感染患者中诱发胃炎、胃萎缩进展和肠化生[28-29]。因此,在 GERD 患者中,特别是那些临床表现需要 *H. pylori* 检测(怀疑胃溃疡、十二指肠溃疡或某些情况下功能性消化不良) 的患者,应保证 *H. pylori* 检测进行。目前的"亚太共识"也推荐需要长期 PPI 治疗的 GERD 患者根除 *H. pylori*[30]。

陈述 13: 需要长期使用 NSAIDs 治疗的患者应行 *H. pylori* 的检测和治疗。(证据水平: 高; 推荐等级: 强)

两项 Meta 分析证实,根除 *H. pylori* 可以降低 NSAIDs 消化性溃疡的发生率。然而,根除 *H. pylori* 在 NSAIDs 相关溃疡的一级或二级预防中的有效性,不如使用 PPI 维持治疗[31-32]。但是,仍然建议长期 NSAIDs 使用者根除 *H. pylori*,特别是对于既往有溃疡病史的患者和那些未使用过 NSAIDs 的患者。

陈述 14: 在消化性溃疡出血和 *H. pylori* 初始活检阴性的患者中,应该通过随后的 *H. pylori* 检测再次确认是否感染。(证据水平: 中; 推荐等级: 强)

一项 Meta 分析[33] 的数据表明,上消化道出血显著降低了 *H. pylori* 诊断试验的敏感性。另一项 Meta 分析[34] 发现,将诊断试验延迟到出血事件至少 4 周后使用,检测出的 *H. pylori* 感染患者明显增多。目前,如果内窥镜检查时,基于活检的方法为阴性,则推荐 ^{13}C 尿素呼气试验作为随后的诊断试验。初始结果为阴性的患者应在至少 4 周后进行重复诊断试验。

陈述 15: 根除 *H. pylori* 后尿素呼气试验是最佳选择,粪便抗原试验可作为替代选择。检测应在根除治疗结束至少 4 周后进行。如果使用胃镜,则可以进行活组织检查。(证据水平: 高; 推荐等级: 强)

陈述 16: 建议东盟国家的国家卫生部门报销 *H. pylori*诊断检测和治疗的费用。(证据水平: 低; 推荐等级: 强)

3.3 *H. pylori* 感染的处理

陈述 17: 敏感菌株一线方案的治愈率阈值按符合

方案集分析(PP)应该是至少 95%的患者可治愈,按意向治疗分析(ITT)治愈率阈值应为 90%或更高。(证据水平:高;推荐等级:强)

陈述 18:阿莫西林和四环素的耐药低且稳定。甲硝唑的耐药在东盟国家普遍较高。克拉霉素的耐药性在许多地区一直在增加,并且降低了标准三联疗法的根除率。(证据水平:高;推荐等级:N/A)

陈述 19:当克拉霉素耐药率为 10% ~ 15%时,即视为耐药率较高,地区分为高耐药区域和低耐药区域。(证据水平:中;推荐等级:N/A)

陈述 20:对于大多数疗法,14 d 疗程是最佳的,应该被采用。只有经证明其能可靠实现按 PP 分析 95%的治愈率阈值或按 ITT 分析 90%的治愈率阈值时,更短的疗程才能被接受。(证据水平:高;推荐等级:强)

陈述 21:推荐的一线治疗方案的选择因地区、地理位置和个体化患者已知或预期的抗生素耐药模式而异。(证据水平:高;推荐等级:强)

如果当地的耐药模式是未知的,那么经验法则就是使用本地最好的方法。根据患者抗生素使用史和其他高度耐药可能性的抗生素的线索,疗法也具有个体化的特点(见表 2)。

表 2 对敏感菌株进行 *H. pylori* 治疗的有效方案(剂量和疗程可能在不同地区有所不同,但敏感菌株的治愈率仍达 95%或更高)

Tab 2 Effective regimens for *H. pylori* therapy with susceptible strains (doses and durations may vary in different regions and still achieve 95% or greater cure rates with susceptible strains)

经验疗法	药物、剂量、疗程
伴随疗法	阿莫西林(1 g)、克拉霉素(500 mg)、替硝唑(500 mg)/甲硝唑(500 mg) + PPI,2 次/d,共 14 d
序贯疗法(不推荐,因为伴随疗法更好)	阿莫西林(1 g) + PPI,2 次/d,共 7 d,其次克拉霉素(500 mg) + 替硝唑(500 mg)/甲硝唑(500 mg) + PPI,2 次/d,持续 7 d(共 14 d)
混合疗法	阿莫西林(1 g) + PPI,2 次/d,共 7 d,其次阿莫西林(1 g) + 克拉霉素(500 mg) + 甲硝唑(500 mg) + PPI,2 次/d,持续 7 d(共 14 d)
铋剂四联疗法	碱式水杨酸铋或次枸橼酸铋 2 片 + 盐酸四环素(500 mg),随餐及睡前服用,4 次/d, + 甲硝唑/替硝唑(500 mg),随餐服用,3 次/d, + PPI 2 次/d,持续 14 d
新的铋剂四联疗法(阿莫西林替代四环素)	2 片铋剂 2 ~ 4 次/d,随餐及睡前服用, + 甲硝唑/替硝唑(500 mg),3 次/d,随餐服用, + 阿莫西林(1 g) + PPI,2 次/d,共 14 d
组合包装铋剂四联疗法	PYLERA(一种含次枸橼酸铋、甲硝唑、盐酸四环素的组合包装) 14 d + PPI,2 次/d
个体化治疗	基于已知的药敏试验
已知 *H. pylori* 对克拉霉素敏感的三联疗法	阿莫西林(1 g) + 克拉霉素(500 mg)/替硝唑(500 mg)/甲硝唑(500 mg) + PPI(每剂 40 mg),2 次/d,共 14 d
已知 *H. pylori* 对氟喹诺酮类敏感的氟喹诺酮三联疗法	氟喹诺酮类(如左氧氟沙星 500 mg,1 次/d) + PPI + 阿莫西林(1 g),2 次/d,共 14 d
经验性的补救疗法	已知耐药性或在高耐药地区的耐药性未知
四环素 + 呋喃唑酮四联疗法	碱式水杨酸铋或次枸橼酸铋 2 片 + 盐酸四环素(500 mg),4 次/d,随餐及睡前口服, + 呋喃唑酮(100 mg),3 次/d, + PPI,2 次/d,持续 14 d
阿莫西林 + 呋喃唑酮四联疗法	碱式水杨酸铋或次枸橼酸铋 2 片,4 次/d,随餐及睡前服用, + 呋喃唑酮(100 mg) + 阿莫西林(1 g),3 次/d,随餐服用, + PPI,2 次/d,持续 14 d
利福平三联疗法	利福平(150 mg/d),阿莫西林(1.5 g,每隔 8 h),泮托拉唑 80 mg(或等效的其他 PPI)每隔 8 h,持续 12 ~ 14 d(Borody 模式)
大剂量 PPI + 阿莫西林二联疗法	PPI(如雷贝拉唑 20 mg,埃索美拉唑 40 mg) + 阿莫西林(500 ~ 750 mg),4 次/d,约每 6 h 1 次,持续 14 d(在晚间可以间隔 8 h 使用)

注:首选质子泵抑制剂:埃索美拉唑 40 mg,雷贝拉唑 20 mg。

3.4 个体化用药 (1) PPI:PPI 治疗的有效性与剂量、给药频率以及被 CYP2C19 代谢的程度有关。影响有效性的患者因素包括胃体胃炎的严重程度及 CYP2C19 的多态性。(2) 克拉霉素:克拉霉素通常 2 次/d给药。在一些地区,可以获得长效克拉霉素,允许 1 次/d 给药。最有效的剂量尚未确定,在 1 次/d 的疗法中 200 ~ 500 mg/次。(3) 甲硝唑:甲硝唑2 ~ 4 次/d。最佳剂量未确定,在 2 次/d 的疗法中200 ~ 500 mg/次。(4) 阿莫西林:阿莫西林 2 ~ 4 次/d。最佳剂量未确定,500 mg ~ 1 g/次,2 次/d 或 4 次/d。2 次/d疗法最常见的剂量是 1 g/次。耐药性在大多数国家都很少见。(5) 四环素:四环素通常以 4 次/d,

500 mg/次的剂量服用。耐药少见。(6) 左氧氟沙星: 通常给予氟喹诺酮类药物为 1 次/d(例如 500 mg 左氧氟沙星或 400 mg 莫西沙星) 作为三联疗法的一部分。对于使用氟喹诺酮类三联疗法的敏感菌株,为了达到 95% 的治愈率,通常采用 14 d 疗法。(7) 呋喃唑酮: 作为铋剂—四环素或铋剂—阿莫西林四联疗法的一部分,呋喃唑酮以 100 mg/次,3 次/d 给药是最有效的,耐药性罕见。

陈述 22: 二线治疗方案应该包含以前未使用过的抗生素,如阿莫西林、四环素或耐药性未增加的抗生素。(证据水平: 高; 推荐等级: 强)

铋剂四联疗法: MARIN 等[35] 系统评价显示,在含克拉霉素的标准三联疗法失败后,铋剂四联疗法(BQT) 的平均根除率为 78%。其疗效随治疗时间延长而增加,从 7 d 方案的 76% 增加到 14 d 方案的 82%。

含氟喹诺酮类药物疗法: 一项综述显示,含左氧氟沙星补救方案的有效率为 76%[36]。这反映了 7 d 和 10 d 含氟喹诺酮类的三联疗法无法达到可接受的治愈率的事实。

含利福平疗法: 最近一项系统评价发现,含利福平补救疗法的 *H. pylori* 平均根除率为 73%[37]。主要缺点是成本高和其在结核分枝杆菌高发病率的人群中潜在提高对结核分枝杆菌的耐药性。

陈述 23: 抗生素药物敏感性试验的主要适应证是进行基于敏感性的针对治疗,目前这种情况通常在二线治疗失败后进行。(证据水平: 高; 推荐分级: 强)

基于大规模数据,耐药可能性已知或疑似较高时,或先前使用治疗失败时,应进行药敏试验。经过两次不同药物治疗失败后,抗生素药敏试验是必须的,以便根据抗生素耐药模式选择适当的补救疗法[38-44]。

陈述 24: 在可能的情况下,补救治疗应基于敏感性试验。如果不能进行敏感性试验,则不应包括耐药性普遍的药物,并且应该使用耐药性低的药物。(证据水平: 高; 推荐分级: 强)

陈述 25: 通过提高 PPI 的抗分泌作用以提高 *H. pylori*根除率的方法,需要基于宿主的 CYP2C19 基因型,即通过增加高代谢的 PPI 剂量或使用较少受到 CYP2C19 影响的 PPI 来实现。(证据水平: 高; 推荐分级: 强)

陈述 26: 在甲硝唑耐药存在的情况下,将甲硝唑的剂量增加至 1 500 mg/d 或更多,并将治疗时间延长至 14 d,将会提高含铋剂四联疗法的治愈率。(证据水平: 高; 推荐分级: 强)

(1) 增加抗生素剂量; (2) 延长治疗时间整体趋势表明,较长的治疗时间更有利于根除 *H. pylori*。

标准三联疗法: 将三联疗法的疗程从 7 ~ 10 d 延长至 10 ~ 14 d 将显著提高根除率。一项包括 34 项研究的分析(n = 5 801) 显示根除率显著提高: 7 d (74.9%) *vs* 14 d(83.5%) (RR = 0.65)。三联疗法的最佳治疗时间至少为 14 d[45-48]。

含铋剂四联疗法: 一项含铋剂四联疗法一线方案的随机试验显示延长治疗时间显著提高根除成功率: 比较 14 d 与 7 d 疗法的 ITT 根除率为: 93.7% *vs* 80.0%; PP 根除率为: 97.4% *vs* 82.0%[49]。

序贯疗法: 一篇《Lancet》的论文[50] 表明,14 d 疗法更好,10 d 疗法的平均治愈率 <95%,而 14 d 疗法 >95%。

伴随疗法: 伴随疗法同时有效地采用克拉霉素和甲硝唑三联疗法,使得只有克拉霉素—甲硝唑双重耐药才会降低其有效性。经过 14 d 的治疗,大部分地区的治愈率都可达 95% 或更高。

混合疗法: 一项为期 14 d 的混合疗法疗程,包括 PPI 和阿莫西林联合治疗 7 d,其次是 PPI、阿莫西林、克拉霉素和甲硝唑联合治疗 7 d,在克拉霉素和甲硝唑耐药高的地区,疗效优于 10 d 疗法。但在克拉霉素和甲硝唑耐药低的区域,治疗 10 ~ 14 d 无差异[51]。

二线氟喹诺酮三联疗法: 对于二线治疗,氟喹诺酮三联疗法(左氧氟沙星、莫西沙星) 的 14 d 方案比 7 d 或 10 d 方案更有效[52-53]。7 ~ 10 d 和 14 d 疗法的 ITT 根除率分别为 67.1% ~ 70.8% 和 81.4% ~ 84.8%。7 ~ 10 d 疗法的 PP 根除率为 73.6% ~ 77.7%,14 d 疗法的 PP 根除率为 90.4% ~ 90.5%。

陈述 27: 益生菌可用作辅助治疗,以减少不良反应并提高耐受性。益生菌加标准治疗的使用可能使根除率适当提高。然而,这些好处并未显示出具有成本效益。(证据水平: 高; 推荐分级: 弱)

MCFARLAND 等[54] 进行了一项包括 25 项随机对照试验的 Meta 分析(28 个治疗组,共 3 769 例参与者),评估了作为标准疗法补充剂的 6 种单一益生菌菌株。他们发现布拉氏酵母菌能够提高 *H. pylori* 根除率(pRR = 1.11),并显著预防各种不良反应(pRR = 0.42)。布拉氏酵母菌和鼠李糖乳杆菌均显著降低了与 *H. pylori* 根除治疗有关的抗生素相关性腹泻的发生(pRR = 0.47 和 pRR = 0.29)。

陈述 28: 对于青霉素过敏的患者,常见的解决方案是使用含铋剂四联疗法。其他选择取决于当地的药敏模式。(证据水平: 高; 推荐分级: 强)

陈述 29: 东盟国家报道的 *H. pylori* 年再感染率为 0 ~ 6.4%[55]。(证据水平: 中等)

陈述 30: *H. pylori* 相关性消化不良是可鉴别的。在有 *H. pylori* 感染的消化不良患者中,如果 *H. pylori*

成功根除后,消化不良症状缓解,则这些症状可归因于 *H. pylori* 感染。(证据水平: 高; 推荐分级: 强)

3.5 随访

陈述 31: 31a: 建议行无创检查,以确认*H. pylori*在十二指肠溃疡患者中是否根除。31b: 通常,在 8 ~ 12 周时,推荐对胃溃疡患者再次行胃镜检查,以记录溃疡的完全愈合情况。此外,当溃疡未愈合时,建议行胃黏膜组织活检以排除恶性肿瘤。(证据水平: 高; 推荐分级: 强)

陈述 32: 早期胃癌和伴有 *H. pylori* 感染的胃 MALT 淋巴瘤患者,必须在治疗后至少 4 周确认 *H. pylori* 是否成功根除。推荐进行随访内镜检查。(证据水平: 高; 推荐分级: 强)

根除 *H. pylori* **减缓了胃癌的发展,但异时性胃癌(MGC)的风险并未完全消除。日本的一项多中心随机对照试验报道了根除** *H. pylori* **对经内镜切除早期胃癌后的 MGC 发生率的疗效[56]。在该研究中,根除组中有 9 例患者,对照组中有 24 例患者在 3 年随访期内发生了 MGC($OR = 0.353$)。最近一项队列研究显示,在成功根除** *H. pylori* **后,MGC 5 年累计发病率为 15%[57]。**

必须在 *H. pylori* **相关的胃 MALT 淋巴瘤患者中确诊** *H. pylori* **被成功根除,因为 77.5% 的胃 MALT 淋巴瘤患者将会因此得到完全缓解[58]。所有** *H. pylori* **相关的胃 MALT 淋巴瘤患者,都应进行内镜检查以记录内镜下组织表现的退变,并检测胃 MALT 淋巴瘤是否有组织学残留,因为如果淋巴瘤对** *H. pylori* **的根除无反应甚至进展,将需要其他治疗(化疗或放疗)[59]。**

参考文献

[1] BUCKLEY M, O'MORAIN C. Prevalence of Helicobacter pylori in nonulcer dyspepsia [J]. Aliment Pharmacol Ther, 1995, 9: 53-58.

[2] SUGANO K, TACK J, KUIPERS E J, et al. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis [J]. Gut, 2015, 64(9): 1353-1367. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309252.

[3] VERGARA M, CATALAN M, GISBERT J P, et al. Meta-analysis: role of Helicobacter pylori eradication in the prevention of peptic ulcer in NSAID users [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2005, 21(12): 1411-1418. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2005.02444.x.

[4] TANG C L, YE F, LIU W, et al. Eradication of Helicobacter pylori infection reduces the incidence of peptic ulcer disease in patients using nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a meta-analysis [J]. Helicobacter, 2012, 17(7): 286-296. DOI: 10.1111/j.1523-5378.2012.00942.x.

[5] HUANG J Q, SRIDHAR S, HUNT R H. Role of Helicobacter pylori infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis [J]. Lancet, 2002, 359(9300): 14-22. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)07273-2.

[6] FERLAY J, SOERJOMATARAM I, ERVIK M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No. 11 [M/OL]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx

[7] KIMMAN M, NORMAN R, JAN S, et al. The burden of cancer in member countries of the Association of Southeast Asian Nations (ASEAN) [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2012, 13(2): 411-420.

[8] TROCH M, JONAK C, MÜLLAUER L, et al. A phase Ⅱ study of bortezomib in patients with MALT lymphoma [J]. Haematologica, 2009, 94(5): 738-742. DOI: 10.3324/haematol.2008.001537.

[9] LEE Y C, CHIANG T H, CHOU C K, et al. Association between Helicobacter pylori eradication and gastric cancer incidence: a systematic review and meta-analysis [J]. Gastroenterology, 2016, 150(5): 1113-1124. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.01.028.

[10] ROKKAS T, SECHOPOULOS P, PISTIOLAS D, et al. Helicobacter pylori infection and gastric histology in first-degree relatives of gastric cancer patients: a meta-analysis [J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2010, 22(9): 1128-1133. DOI: 10.1097/MEG.0b013e3283398d37.

[11] GISBERT J P, CALVET X. Common misconceptions in the management of Helicobacter pylori-associated Gastric MALT-lymphoma [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2011, 34(9): 1047-1062. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04839.x.

[12] CAVANNA L, PAGANI R, SEGHINI P, et al. High-grade B-cell gastric lymphoma with complete pathologic remission after eradication of Helicobacter pylori infection: report of a case and review of the literature [J]. World J Surg Oncol, 2008, 6: 35. DOI: 10.1186/1477-7819-6-35.

[13] RADERER M, STREUBEL B, WÖHRER S, et al. Successful antibiotic treatment of Helicobacter pylori negative gastric mucosa associated lymphoid tissue lymphomas [J]. Gut, 2006, 55(5): 616-618. DOI: 10.1136/gut.2005.083022.

[14] XIE F, LUO N, BLACKHOUSE G, et al. Cost-effectiveness analysis of Helicobacter pylori screening in prevention of gastric cancer in Chinese [J]. Int J Technol Assess Health Care, 2008, 24(1): 87-95. DOI: 10.1017/S0266462307080117.

[15] WIWANITKIT V. Helicobacter pylori screening to prevent gastric cancer: an economical analysis for a tropical developing country [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2010, 11(2): 571-572.

[16] YEH J M, KUNTZ K M, EZZATI M, et al. Exploring the cost-effectiveness of Helicobacter pylori screening to prevent gastric cancer in China in anticipation of clinical trial results [J]. Int J Cancer, 2009, 124(1): 157-166. DOI: 10.1002/ijc.23864.

[17] HARRIS R A, OWENS D K, WITHERELL H, et al. Helicobacter pylori and gastric cancer: what are the benefits of screening only for the CagA phenotype of *H. pylori*? [J]. Helicobacter, 1999, 4(2): 69-76.

[18] FENDRICK A M, CHERNEW M E, HIRTH R A, et al. Clinical and economic effects of population-based Helicobacter pylori screening to prevent gastric cancer [J]. Arch Intern Med, 1999, 159(2): 142-148.

[19] YAMAOKA Y, GRAHAM D Y. Helicobacter pylori virulence and cancer pathogenesis [J]. Future Oncol, 2014, 10(8): 1487-1500. DOI: 10.2217/fon.14.29.

[20] AMIEVA M R, EL-OMAR E M. Host-bacterial interactions in Helicobacter pylori infection [J]. Gastroenterology, 2008, 134(1): 306-

323. DOI: 10.1053/j.gastro.2007.11.009.

[21] VILAICHONE R K, MAHACHAI V, TUMWASORN S, et al. Molecular epidemiology and outcome of Helicobacter pylori infection in Thailand: a cultural cross roads [J]. Helicobacter, 2004, 9(5): 453-459. DOI: 10.1111/j.1083-4389.2004.00260.x.

[22] UEMURA N, OKAMOTO S, YAMAMOTO S, et al. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer [J]. N Engl J Med, 2001, 345(11): 784-789. DOI: 10.1056/NEJMoa001999.

[23] DINIS-RIBEIRO M, AREIA M, DE VRIES A C, et al. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHSG), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) [J]. Endoscopy, 2012, 44(1): 74-94. DOI: 10.1055/s-0031-1291491.

[24] CORREA P, PIAZUELO M B, WILSON K T. Pathology of gastric intestinal metaplasia: clinical implications [J]. Am J Gastroenterol, 2010, 105(3): 493-498. DOI: 10.1038/ajg.2009.728.

[25] DINIS-RIBEIRO M, LOPES C, DA COSTA-PEREIRA A, et al. A follow-up model for patients with atrophic chronic gastritis and intestinal metaplasia [J]. J Clin Pathol, 2004, 57(2): 177-182.

[26] DIXON M F. Gastrointestinal epithelial neoplasia: Vienna revisited [J]. Gut, 2002, 51(1): 130-131.

[27] KATO M, NISHIDA T, TSUTSUI S, et al. Endoscopic submucosal dissection as a treatment for gastric noninvasive neoplasia: a multicenter study by Osaka University ESD Study Group [J]. J Gastroenterol, 2011, 46(3): 325-331. DOI: 10.1007/s00535-010-0350-1.

[28] BERSTAD A E, HATLEBAKK J G, MAARTMANN-MOE H, et al. Helicobacter pylori gastritis and epithelial cell proliferation in patients with reflux oesophagitis after treatment with lansoprazole [J]. Gut, 1997, 41(6): 740-747.

[29] MOAYYEDI P, WASON C, PEACOCK R, et al. Changing patterns of Helicobacter pylori gastritis in long-standing acid suppression [J]. Helicobacter, 2000, 5(4): 206-214.

[30] FOCK K M, KATELARIS P, SUGANO K, et al. Second Asia-Pacific consensus guidelines for Helicobacter pylori infection [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2009, 24(10): 1587-1600. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2009.05982.x.

[31] CHAN F K, CHUNG S C, SUEN B Y, et al. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with Helicobacter pylori infection who are taking low-dose aspirin or naproxen [J]. N Engl J Med, 2001, 344(13): 967-973. DOI: 10.1056/NEJM200103293441304.

[32] CHAN F K, TO K F, WU J C, et al. Eradication of Helicobacter pylori and risk of peptic ulcers in patients starting long-term treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a randomised trial [J]. Lancet, 2002, 359(9300): 9-13.

[33] GISBERT J P, ABRAIRA V. Accuracy of Helicobacter pylori diagnostic tests in patients with bleeding peptic ulcer: a systematic review and meta-analysis [J]. Am J Gastroenterol, 2006, 101(4): 848-863. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00528.x.

[34] SANCHEZ-DELGADO J, GEN E, SUAREZ D, et al. Has *H. pylori* prevalence in bleeding peptic ulcer been underestimated? A meta-regression [J]. Am J Gastroenterol, 2011, 106(3): 398-405. DOI: 10.1038/ajg.2011.2.

[35] MARIN A C, MCNICHOLL A G, GISBERT J P. A review of rescue regimens after clarithromycin-containing triple therapy failure (for Helicobacter pylori eradication) [J]. Expert Opin Pharmacother, 2013, 14(7): 843-861. DOI: 10.1517/14656566.2013.782286.

[36] 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. DOI: 10.1016/j.cgh.2013.01.008.

[37] GISBERT J P, CALVET X. Review article: rifabutin in the treatment of refractory Helicobacter pylori infection [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2012, 35(2): 209-221. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04937.x.

[38] VILAICHONE R K, MAHACHAI V, GRAHAM D Y. Helicobacter pylori: diagnosis and management [J]. Gastroenterol Clin North Am, 2006, 35(2): 229-247. DOI: 10.1016/j.gtc.2006.03.004.

[39] PRASERTPETMANEE S, MAHACHAI V, VILAICHONE R K. Improved efficacy of proton pump inhibitor-amoxicillin-clarithromycin triple therapy for Helicobacter pylori eradication in low clarithromycin resistance areas or for tailored therapy [J]. Helicobacter, 2013, 18(4): 270-273. DOI: 10.1111/hel.12041.

[40] FISCHBACH L, EVANS E L. Meta-analysis: the effect of antibiotic resistance status on the efficacy of triple and quadruple first-line therapies for Helicobacter pylori [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2007, 26(3): 343-357. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03386.x.

[41] MARIN A C, MCNICHOLL A G, GISBERT J P. A review of rescue regimens after clarithromycin-containing triple therapy failure (for Helicobacter pylori eradication) [J]. Expert Opin Pharmacother, 2013, 14(7): 843-861. DOI: 10.1517/14656566.2013.782286.

[42] MEGRAUD F, COENEN S, VERSPORTEN A, et al. Study group participants. Helicobacter pylori resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption [J]. Gut, 2013, 62(1): 34-42. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302254.

[43] PERRI F, FESTA V, CLEMENTE R, et al. Randomized study of two "rescue" therapies for Helicobacter pylori-infected patients after failure of standard triple therapies [J]. Am J Gastroenterol, 2001, 96(1): 58-62. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2001.03452.x.

[44] KANIZAJ T F, KUNAC N. Helicobacter pylori: future perspectives in therapy reflecting three decades of experience [J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(3): 699-705. DOI: 10.3748/wjg.v20.i3.699.

[45] YUAN Y, FORD A C, KHAN K J, et al. Optimal duration of regimens for Helicobacter pylori eradication [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2013, (12): CD008337. DOI: 10.1002/14651858.CD008337.pub2.

[46] CALVET X, GARCIA N, LOPEZ T, et al. A meta-analysis of short versus long therapy with proton pump inhibitor, clarithromycin and either metronidazole or amoxicillin for treatment Helicobacter pylori infection [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2000, 14: 603-609. DOI: org/10.1046/j.1365-2036.2000.00744.x.

[47] GUTTA L, VAKIL N, VAIRA D, et al. Global eradication rates for Helicobacter pylori infection: systemic review and meta-analysis of sequential therapy [J]. BMJ, 2013, 347: f4587. DOI: 10.1136/bmj.f4587.

[48] FALLONE C A, BARKUN A N, SZILAGYI A, et al. Prolonged treatment duration is required for successful Helicobacter pylori eradi-

cation with proton pump inhibitor therapy in Canada [J]. Can J Gastroenterol, 2013, 27(7): 397-402.

[49] SUN Q, LIANG X, ZHENG Q, et al. High efficacy of 14-day triple therapy-based, bismuth-containing quadruple therapy for initial H. pylori eradication [J]. Helicobacter, 2010, 15(3): 233-238. DOI: 10.1111/j.1523-5378.2010.00758.x.

[50] LIOU J M, CHEN C C, CHEN M J, et al. Sequential versus tripe therapy for the first-line treatment of Helicobacter pylori: a multicentre, open-label, randomised trial [J]. Lancet, 2013, 381(9862): 205-213. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61579-7.

[51] WU J Y, HSU P I, WU D C, et al. Feasibility of shortening 14-day hybrid therapy while maintaining an excellent Helicobacter pylori eradication rate [J]. Helicobacter, 2014, 19(3): 207-213. DOI: 10.1111/hel.12113.

[52] TAI W C, LEE C H, CHIOU S S, et al. The clinical and bacteriological factors for optimal levofloxacine-containing triple therapy in secondline Helicobacter pylori eradication [J]. PLoS One, 2014, 9(8): e105822. DOI: 10.1371/journal.pone.0105822.

[53] HWANG J J, LEE D H, LEE A R, et al. Efficacy of 14-d vs 7-d moxifloxacine-based triple regimens for second-line Helicobacter pylori eradication [J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(18): 5568-5574. DOI: 10.3748/wjg.v21.i18.5568.

[54] MCFARLAND L V, MALFERTHEINER P, HUANG Y, et al. Meta-analysis of single strain probiotics for the eradication of Helicobacter pylori and prevention of adverse events [J]. World J Meta-Anal, 2015, 3: 97-117. DOI: 10.13105/wja.v3.i2.97.

[55] GISBERT J P, BARRIO J, MODOLELL I, et al. Helicobacter pylori first-line and rescue treatments in the presence of penicillin allergy [J]. Dig Dis Sci, 2015, 60(2): 458-464. DOI: 10.1007/s10620-014-3365-2.

[56] FUKASE K, KATO M, KIKUCHI S, et al. Effect of eradication of Helicobacter pylori on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomized controlled trial [J]. Lancet, 2008, 372(9636): 392-397. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61159-9.

[57] MORI G, NAKAJIMA T, ASADA K, et al. Incidence of and risk factor for metachronous gastric cancer after endoscopic resection and successful Helicobacter pylori eradication: results of a large-scale, multicenter cohort study in Japan [J]. Gastric Cancer, 2016, 19(3): 911-918. DOI: 10.1007/s10120-015-0544-6.

[58] ZULLO A, HASSAN C, CRISTOFARI F, et al. Effects of Helicobacter pylori eradication on early stage gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2010, 8(2): 105-110. DOI: 10.1016/j.cgh.2009.07.017.

[59] RUSKONE-FOURMESTRAUX A, FISCHBACH W, ALEMAN B M, et al. EGILS consensus report. Gastric extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT [J]. Gut, 2011, 60(6): 747-758. DOI: 10.1136/gut.2010.224949.

本文译自: MAHACHAI V, VILAICHONE R K, PITTAYANON R, et al. Helicobacter pylori management in ASEAN: the Bangkok Consensus Report [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2018, 33(1): 37-56. DOI: 10.1111/jgh.13911.

声 明

为扩大本刊及作者知识信息交流渠道,加强知识信息推广力度,本刊已许可中国学术期刊(光盘版)电子杂志社在 CNKI 中国知网及其系列数据库产品中,以数字化方式复制、汇编、发行、信息网络传播本刊全文。该著作权使用费及相关稿酬,本刊均作为作者文章发表、出版、推广交流(含信息网络)以及赠送样刊之用途,即不再另行向作者支付。凡作者向本刊提交文章发表之行为即视为同意本刊上述声明。

《胃肠病学和肝病学杂志》编辑部