

• 特约文稿 •

《幽门螺杆菌感染的处理： Maastricht V/Florence 共识报告》解读

刘文忠

上海交通大学医学院附属仁济医院消化内科 上海市消化疾病研究所(200001)

摘要 2015 年 10 月 8—9 日,“幽门螺杆菌感染的处理: Maastricht V 共识会议”在意大利佛罗伦萨举行。会议达成了下列幽门螺杆菌感染处理方面的新共识: ①指征/相关性; ②诊断; ③治疗; ④预防/公共卫生; ⑤幽门螺杆菌和胃微生物群。本文对这些内容进行详细解读。

关键词 幽门螺杆菌; Maastricht V 共识报告; 诊断; 治疗; 消化不良; 胃肿瘤; 预防医学; 胃微生物群

Interpretation of “Management of *Helicobacter pylori* Infection — the Maastricht V/Florence Consensus Report”

LIU Wenzhong. Division of Gastroenterology and Hepatology, Ren Ji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University; Shanghai Institute of Digestive Disease, Shanghai (200001)

Abstract “Management of *Helicobacter pylori* infection — the Maastricht V Consensus Conference” held in Florence, Italy, October 8-9th, 2015 was convened for developing a new consensus on the management of *Helicobacter pylori* infection in following aspects: 1. Indication/Associations, 2. Diagnosis, 3. Treatment, 4. Prevention/Public Health, 5. *Helicobacter pylori* and the Gastric Microbiota. A detailed interpretation of these contents was made in this paper.

Key words *Helicobacter pylori*; Maastricht V Consensus Report; Diagnosis; Therapy; Dyspepsia; Stomach Neoplasms; Preventive Medicine; Gastric Microbiota

“检测和治疗”策略: 年龄小于45岁且无报警症状(包括消化道出血、持续呕吐、消瘦、吞咽困难、腹部肿块等)的患者可先用非侵入性方法(尿素呼气试验或粪便抗原试验)检测HP, 若阳性则行根除治疗。

2015 年 10 月 8—9 日,来自 24 个国家的 43 位相关领域专家参加了在意大利佛罗伦萨举行的幽门螺杆菌(Hp)感染处理共识会议。会议采用 Delphi 方法,对预先准备的 5 部分内容(指征/相关性; 诊断; 治疗; 预防/公共卫生; Hp 和胃微生物群)的 70 条相关陈述进行表决。这是第 5 次 Hp 感染处理的 Maastricht 共识会议,上一次会议召开于 2011 年(共识报告于 2012 年正式发表)^[1]。过去 4 年中 Hp 感染处理最大的挑战是耐药率显著增加,需对推荐的根除方案作新的调整; 更多研究显示了胃癌一级和二级预防的可行性; 这一期间发表了《幽门螺杆菌胃炎京都全球共识》(简称《京都共识》)^[2],其主要观点也需重新审视。这些内容均是这次共识会议的重点。共识原文中(Gut Online First, published on October 5, 2016)证据水平和推荐级别的标注标准不一,可能会在正式发表时更正,望读者注意。

一、指征/相关性

【陈述 1】不管有无症状和并发症, Hp 胃炎是一

种传染病。证据水平: 1b(高); 推荐级别: A(强)

【陈述 2】“检测和治疗”策略对未经调查的消化不良是适当的。这一策略取决于地区 Hp 感染率和成本-效益的考虑。不适用于有报警症状者或老年患者。证据水平: 高; 推荐级别: 强

【陈述 3】在有消化不良症状的患者中,基于内镜的策略应被考虑,尤其是在 Hp 低感染率人群中。证据水平: 很低; 推荐级别: 弱

【陈述 4】Hp 胃炎可增加或减少胃酸分泌。根除治疗可逆转或部分逆转这些影响。证据水平: 高; 推荐级别: 高

【陈述 5】Hp 胃炎是一个独特的疾病,在一些患者中可产生消化不良症状。与安慰剂和抑酸治疗相比,根除 Hp 可使约 10% 的患者获得长期症状缓解。证据水平: 中等; 推荐级别: 强

【陈述 6】在作出可靠的功能性消化不良诊断前,必须排除 Hp 胃炎。证据水平: 高; 推荐级别: 高

【陈述 7】服用阿司匹林和非甾体消炎药增加 Hp 感染患者的溃疡病风险。抗凝药物(阿司匹林、香豆素类、新口服抗凝血剂)增加消化性溃疡患者

的出血风险。证据水平: 高; 推荐级别: 强

【陈述 8】有消化性溃疡病史的阿司匹林和非甾体消炎药服用者, 应检测 Hp。证据水平: 中等; 推荐级别: 高

【陈述 9】长期服用质子泵抑制剂(PPI) 治疗会使 Hp 胃炎的分布发生改变。根除 Hp 可治愈长期服用 PPI 者的胃炎。证据水平: 低; 推荐级别: 强

【陈述 10】有证据提示, Hp 感染与不明原因的缺铁性贫血、特发性血小板减少性紫癜和维生素 B12 缺乏症相关。在这些疾病中, 应检测和根除 Hp。证据水平: 很低; 推荐级别: 弱

【陈述 11】Hp 与若干胃十二指肠外疾病呈正相关或负相关。这些相关性的因果关系未被证实。证据水平: 中等; 推荐级别: 中等

【陈述 12】根除 Hp 是局部阶段胃黏膜相关淋巴样组织(MALT) 淋巴瘤的一线治疗。证据水平: 中等; 推荐级别: 强

解读

1. Hp 胃炎是一种传染病【陈述 1】

《京都共识》已将 Hp 胃炎定义为一种传染病^[1], 本次共识重申了这一观点。Hp 感染可引起慢性活动性胃炎, 其因果关系符合 Koch 法则, Hp 感染可在人-人之间传播, 这是将 Hp 胃炎定义为传染病的主要依据。

2. Hp 感染和消化不良【陈述 2、3、5、6】

(1) “检测和治疗”策略: Hp “检测和治疗”策略在未经调查消化不良处理中的应用, 已在全球范围内进行广泛评估。这一策略的优势取决于内镜检查费用、上消化道肿瘤发病率、患者内镜检查接受度等因素。在内镜检查费用高、上消化道肿瘤发病率低的西方国家, 这一策略具有成本-效益优势。但近年也有研究提示, 在 Hp 感染率 <20% 的地区, 这一优势会消失^[1,3]。我国内镜检查费用低、上消化道肿瘤发病率高, 因此这一策略未得到推荐^[4]。

(2) Hp 相关消化不良: 部分 Hp 胃炎可产生消化不良症状, 称为 Hp 相关消化不良, 这是一种引起消化不良的器质性疾病, 不再属于功能性消化不良范畴。这一观点由《京都共识》首次提出^[1], 本次共识进行了重申。最新发表的功能性胃肠病罗马 IV 也采纳了这一观点^[5]。

(3) 根除 Hp 对消化不良症状的影响: 对此已进行广泛评估。纳入随机对照大样本研究的 meta

分析表明, 根除 Hp 后消化不良症状长期缓解率较安慰剂高约 10%, 也高于其他消化不良治疗策略。2005 年美国消化病学会评估了治疗消化不良的所有方案/策略后, 提出“总体而言, 在功能性消化不良处理中已确立疗效(与安慰剂对照)的仅仅是根除 Hp 和 PPI, 对于 Hp 阳性者, 根除 Hp 是最经济有效的方法, 因为一次治疗可使部分患者获得长期缓解”^[6]。功能性胃肠病罗马 IV 也采纳了这一观点^[5]。根除 Hp 不仅在长期缓解消化不良症状方面优于其他治疗, 还可预防消化性溃疡和胃癌, 为此《京都共识》强调, 根除 Hp 是消化不良处理的一线治疗策略^[4]。事实上, 笔者在 2008 年已提出这一观点^[7]。

(4) 基于内镜的策略: 消化不良的处理我国主要采用基于内镜的策略。但本次共识提到“在有消化不良症状的患者中, 基于内镜的策略应被考虑, 尤其是在 Hp 低感染率人群中”, 主要是因为人群 Hp 感染率 <20% 的地区, Hp “检测和治疗”策略可能会失去成本-效益优势。这与我国采用基于内镜的策略是由于内镜检查费用低、上消化道肿瘤发病率高的情况不同。

3. 根除 Hp 对胃酸分泌的影响【陈述 4】

根除 Hp 可逆转或部分逆转感染导致的胃酸分泌改变。Hp 感染可使胃窦为主胃炎患者胃酸分泌增加, 胃体为主胃炎患者胃酸分泌减少, 多数轻度全胃炎患者胃酸分泌无明显改变。根除 Hp 可逆转或部分逆转胃酸分泌改变。胃体为主胃炎患者因其胃酸分泌恢复实则是“增加”, 因此根除 Hp 后发生胃食管反流病的风险增加。但这类患者如不根除 Hp, 发生胃癌的风险很高, 两害相权取其轻, 仍应根除 Hp^[8]。

4. 其他根除指征【陈述 7、8、9、10、12】

这些均是原有的根除 Hp 指征, 本次共识提供新证据作了进一步强化。

5. Hp 感染与胃十二指肠外疾病【陈述 11】

不明原因的缺铁性贫血和特发性血小板减少性紫癜已作为根除指征, 但后者在儿童中仍有争议。此外, 据报道 Hp 感染还与动脉粥样硬化、中风、阿尔茨海默病、特发性帕金森病等疾病呈正相关, 与肥胖、哮喘等疾病呈负相关。但这类相关性研究有些结果存在矛盾, 因果关系也不明确^[9]。

二、诊断

【陈述 1】尿素呼气试验是“检测和治疗”策略

中研究最多和最受推荐的检测方法。单克隆粪便抗原试验也可应用。血清学试验仅在验证后可以应用。应避免采用全血的快速血清学试验在此策略中应用。证据水平: 2a; 推荐级别: B

【陈述 2】检测前必须停用 PPI 至少 2 周,停用抗菌药物和铋剂至少 4 周。证据水平: 2b; 推荐级别: B

【陈述 3】在临床实践中,当有内镜检查指征而无活检禁忌时,推荐快速尿素酶试验作为一线检查,如试验结果阳性,则允许立即治疗。必须从胃窦和胃体各取 1 块活检。不推荐快速尿素酶试验作为根除治疗后的评估检查。证据水平: 2b; 推荐级别: B 快速尿素酶试验容易出现假阴性结果,不宜用于复查

【陈述 4】评估 Hp 胃炎的最低活检要求是: 胃窦 2 块(距幽门 3 cm 的大、小弯各 1 块),胃体中部 2 块。推荐额外在胃角取 1 块活检以检查癌前病变。证据水平: 2b; 推荐级别: B

【陈述 5】在多数情况下, Hp 感染仅根据胃黏膜活检标本组织学染色即可诊断。存在慢性(活动性)胃炎而组织学检查未发现 Hp 时,免疫组化染色可作为辅助检查。在组织学正常的情况下,无须行免疫组化染色。证据水平: 2b; 推荐级别: A

【陈述 6】当一线治疗中考虑使用标准的基于克拉霉素方案时,推荐行克拉霉素药敏试验,除非已有充分证据显示该地区人群中克拉霉素耐药率 <15%。克拉霉素药敏试验可采用标准培养的方法,也可采用分子生物学方法直接对胃黏膜活检标本进行检测。证据水平: 很低; 推荐级别: 弱

【陈述 7】初次治疗失败后,如进行内镜检查,推荐行培养和药敏试验,以利于个体化治疗,除非考虑使用铋剂四联疗法。证据水平: 低; 推荐级别: 强

【陈述 8】经过当地验证高度准确的血清学试验可用于非侵入性 Hp 感染诊断。证据水平: 2a; 推荐级别: B

【陈述 9】现有资料显示,胃蛋白酶原(PG)血清学检查是探查胃黏膜状态(非萎缩和萎缩)最有效的非侵入性试验。PG I / II 比值决不能被假定为胃肿瘤生物学标记物。证据水平: 2a; 推荐级别: A

【陈述 10】根除 Hp 治疗后,尿素呼气试验是最佳评估选择,单克隆粪便抗原试验是一种替代检查。应在治疗完成后至少 4 周进行。证据水平: 高; 推荐级别: 强

【陈述 11】根除 Hp 可显著改善胃炎和萎缩,但不改善肠化生。证据水平: 中等; 推荐级别: 强
解读

1. Hp 感染的诊断【陈述 1、3、4、5、6、7、8、10】

如实施“检测和治疗”策略(不行内镜检查),推荐尿素呼气试验或单克隆粪便抗原试验。如行内镜检查,无活检禁忌,推荐快速尿素酶试验;如胃炎的诊断按新悉尼系统要求进行,应取 5 块活检(胃窦 2 块、胃体 2 块和胃角 1 块),行组织学检查。组织学检查常规染色 Hp 阴性但存在活动性胃炎时,推荐行免疫组化染色,也可采用改良 Giemsa 染色等特殊染色。Hp 培养仅在考虑行药敏试验时进行。血清学试验在临床上用于消化道出血、严重萎缩性胃炎、胃 MALT 淋巴瘤、胃癌等特殊情况。

2. 根除治疗后复查

主要推荐尿素呼气试验和单克隆粪便抗原试验,不再推荐快速尿素酶试验。

3. 其他【陈述 2、9】

本次共识还强调了 Hp 感染诊断和治疗后复查前的停药种类和时间。PG 血清学检查可作为非侵入性萎缩性胃炎的筛查方法,联合 Hp 血清抗体检测,可用于胃癌高风险者的筛查,但不能用于胃癌的诊断。

三、治疗

【陈述 1】全球多数地区 Hp 对抗菌药物的耐药率在增加中。证据水平: 中等; 推荐级别: 强

【陈述 2】当地区克拉霉素耐药率 >15% 时,如不进行药敏试验,应放弃 PPI-克拉霉素三联疗法。证据水平: 低; 推荐级别: 弱

【陈述 3】如已知人群中的 Hp 耐药率以及敏感菌株和耐药菌株根除率,就能预测任何方案的根除率。尽管人群中抗菌药物耐药率低,但个体既往应用过任何一种提议的关键抗菌药物,都有可能造成耐药。基于药敏试验的结果可同时提供人群和个体结果。证据水平: 低; 推荐级别: 强

【陈述 4】在克拉霉素高耐药率(>15%)地区,推荐铋剂四联疗法或非铋剂四联伴同疗法(PPI + 阿莫西林 + 克拉霉素 + 甲硝唑)。在克拉霉素和甲硝唑高双重耐药率地区,推荐铋剂四联方案作为一线疗法。证据水平: 低; 推荐级别: 强

【陈述 5】铋剂四联方案的疗程应延长至 14 d,除非 10 d 治疗在当地被证明有效。证据水平: 低;

推荐级别: 弱

【陈述 6】克拉霉素耐药降低三联疗法和序贯疗法根除率, 甲硝唑耐药降低序贯疗法根除率, 克拉霉素和甲硝唑双重耐药降低序贯疗法、混合疗法和伴同疗法根除率。证据水平: 中等; 推荐级别: 强

【陈述 7】当前, 优选的非铋剂四联方案是伴同疗法(同时服用 PPI、阿莫西林、克拉霉素和甲硝唑), 因为研究显示其克服抗菌药物耐药最为有效。证据水平: 中等; 推荐级别: 强

【陈述 8】推荐的非铋剂四联方案(伴同疗法)的疗程是 14 d, 除非 10 d 治疗在当地被证明有效。证据水平: 很低; 推荐级别: 弱

【陈述 9】在克拉霉素低耐药率地区, 推荐三联疗法作为一线经验治疗。铋剂四联方案作为替代。证据水平: 高; 推荐级别: 强

【陈述 10】应用高剂量 PPI 每日 2 次可增加三联疗法的根除率。在欧洲、北美这些 PPI 快代谢者占比较高的地区, 可优先使用埃索美拉唑和雷贝拉唑。证据水平: 低; 推荐级别: 弱

【陈述 11】基于 PPI-克拉霉素的三联疗法疗程应延长至 14 d, 除非更短疗程的治疗在当地被证明有效。证据水平: 中等; 推荐级别: 强

【陈述 12】含铋剂的四联疗法失败后, 可推荐含氟喹诺酮类药物的三联疗法或四联疗法。在氟喹诺酮类药物高耐药率情况下, 可选择铋剂与其他抗菌药物或利福布汀组合的方案。证据水平: 很低; 推荐级别: 弱

【陈述 13】PPI-克拉霉素三联疗法失败后, 推荐经典铋剂四联疗法或含氟喹诺酮类药物的三联疗法或四联疗法作为二线治疗。证据水平: 低; 推荐级别: 弱

【陈述 14】非铋剂四联疗法失败后, 推荐经典铋剂四联疗法, 或含氟喹诺酮类药物的三联或四联方案。证据水平: 很低; 推荐级别: 弱

【陈述 15】二线治疗失败后, 推荐行药敏试验(Hp 培养药敏试验或分子生物学检测确定耐药基因型)指导治疗。证据水平: 很低; 推荐级别: 弱

【陈述 16】一线治疗(基于克拉霉素)和二线治疗(经典铋剂四联方案)失败后, 推荐含氟喹诺酮类药物的方案, 在已知氟喹诺酮类药物高耐药率地区, 可考虑铋剂与不同抗菌药物或利福布汀组合的补救治疗。证据水平: 很低; 推荐级别: 弱

【陈述 17】一线治疗(三联疗法或非铋剂四联疗法)和二线治疗(含氟喹诺酮类药物方案)失败后, 推荐铋剂为基础的四联方案。证据水平: 很低; 推荐级别: 弱

【陈述 18】一线治疗(铋剂四联疗法)和二线治疗(含氟喹诺酮类药物方案)失败后, 推荐使用基于克拉霉素的三联或四联疗法。铋剂与不同抗菌药物组合是另外的选择。证据水平: 很低; 推荐级别: 弱

【陈述 19】对青霉素过敏的患者, 在克拉霉素低耐药率地区, 使用 PPI、克拉霉素和甲硝唑组合, 在克拉霉素高耐药率地区, 优先使用铋剂四联疗法。证据水平: 很低; 推荐级别: 弱

【陈述 20】补救方案: 青霉素过敏时, 含氟喹诺酮类药物的方案可作为经验二线补救方案的选择。证据水平: 很低; 推荐级别: 弱

解读

随着全球 Hp 耐药率的上升, Hp 根除率呈逐年下降趋势。在高耐药率地区, 经验治疗时应放弃使用 PPI + 阿莫西林 + 克拉霉素、PPI + 阿莫西林 + 甲硝唑、PPI + 阿莫西林 + 左氧氟沙星这些三联方案, 根除 Hp 治疗已进入四联疗法阶段(包括非铋剂四联疗法和铋剂四联疗法)^[4]。我国 Hp 耐药率普遍较高, 克拉霉素耐药率已达 20% ~ 40%, 甲硝唑耐药率 > 60%, 左氧氟沙星耐药率已与克拉霉素耐药率相当。此外, 这些抗菌药物的双重或三重耐药率也较高^[1-3]。本次共识提出了一些提高根除率的策略。

1. 根除治疗的疗程【陈述 5、8、11】

本次共识强调目前推荐的根除 Hp 方案疗程应延长至 14 d, 除非更短的疗程(10 d)被证明有效。我国相关研究也证实, 多数方案 14 d 疗程才能获得 > 90% 的根除率^[3-4]。

2. 经验治疗的抗菌药物选择【陈述 3】

人群中 Hp 耐药率、个体相关抗菌药物应用史、Hp 根除治疗史等是经验治疗抗菌药物选择的重要依据。克拉霉素、左氧氟沙星和甲硝唑原则上不应重复应用^[4]。

3. 非铋剂四联方案优选伴同疗法【陈述 6、7】

非铋剂四联方案包括序贯疗法(前 5 d 或 7 d PPI + 阿莫西林, 后 5 d 或 7 d PPI + 克拉霉素 + 甲硝唑)、伴同疗法(PPI + 阿莫西林 + 克拉霉素 + 甲硝唑)

唑同时服用 10 d 或 14 d) 和混合疗法(前 5 d 或 7 d 采用序贯疗法方案,后 5 d 或 7 d 则采用伴同疗法)^[10]。本次共识强调,克拉霉素或甲硝唑单一耐药降低序贯疗法根除率;克拉霉素和甲硝唑双重耐药降低序贯疗法、混合疗法和伴同疗法根除率,但对伴同疗法的影响相对较小。我国克拉霉素和甲硝唑双重耐药率高(15%~35%),上述非铋剂四联疗法均未能达到可接受的根除率[按意向治疗(ITT)分析>80%]^[11,15]。因此即使优选伴同疗法也难以取得良好效果。

4. 铋剂四联方案成为主要的根除方案【陈述 4、12、13、14、16、17、18、19】

经典铋剂四联方案(铋剂+PPI+四环素+甲硝唑)确立于 1995 年,不久后,标准三联方案就基本上替代了前者。随着标准三联方案根除率的下降,经典铋剂四联方案重新受到重视。目前已有将铋剂、四环素和甲硝唑置于同一胶囊中的制剂,商品名为 Pylera。这一复合铋剂另加 PPI 就组成了经典铋剂四联方案。在美国,使用 Pylera 14 d 疗程的费用高达 600 美元。

笔者在 2009 年即强调了铋剂四联疗法在根除 Hp 治疗中的作用^[14]。我国 2012 年共识已推荐 5 种铋剂四联方案^[4],其中 2 种是原推荐三联方案的拓展(PPI+阿莫西林+克拉霉素+铋剂,PPI+阿莫西林+左氧氟沙星+铋剂)^[13-14],这些方案的良好疗效已被国外同行验证^[17],在本次共识中也得到推荐。事实上,在克拉霉素和甲硝唑双重耐药率>15%的地区,本次共识不再推荐非铋剂四联方案,推荐的一线、二线和三线经验治疗均为铋剂四联方案,这与我国 2012 年共识推荐的方案很相似。铋剂有直接杀灭 Hp 的作用,不会产生耐药,可额外提高耐药菌株根除率^[18],短期应用安全性良好^[19],这些均是共识强烈推荐铋剂四联方案的理由。

5. PPI 的选择【陈述 10】

抗菌药物在酸性环境中难以充分发挥作用,因此所有根除 Hp 方案中均含有抑制胃酸分泌的 PPI。但参与 PPI 代谢的 CYP2C19 酶存在基因多态性,可分成快代谢、中速代谢和慢代谢个体。快代谢个体中 PPI 抑酸作用较弱,Hp 根除率较低。在 PPI 中,埃索美拉唑和雷贝拉唑受 CYP2C19 酶基因多态性影响小,可提高快代谢个体的根除率^[20]。

6. 药敏试验【陈述 2、15】

根除 Hp 是选择经验治疗还是基于药敏试验治疗主要取决于经验治疗的根除率。经验治疗根除率下降,药敏试验势必受到重视。本次共识再次强调,当地区克拉霉素耐药率>15%时,如不进行药敏试验,应放弃 PPI-克拉霉素三联疗法;二线治疗失败后,推荐行药敏试验。

四、预防/公共卫生

【陈述 1】Hp 感染已被接受为胃癌的主要病因。证据水平: 1a; 推荐级别: A

【陈述 2】只要恰当排除食管和(或)胃食管连接处腺癌,Hp 感染也是近端胃癌的危险因素。证据水平: 2c; 推荐级别: B

【陈述 3】根除 Hp 降低胃癌发生率。证据水平: 低; 推荐级别: 中等

【陈述 4】环境因素的影响次于 Hp 感染。证据水平: 2a; 推荐级别: A

【陈述 5】根除 Hp 消除炎症反应。早期根除可防止向癌前病变发展。证据水平: 1b; 推荐级别: B

【陈述 6】无肠化生时根除 Hp 可逆转胃萎缩,可阻止部分萎缩性胃炎向胃癌发展。证据水平: 1b; 推荐级别: A

【陈述 7】萎缩和肠化生发生前实施根除治疗可更有效地降低胃癌发生风险。证据水平: 2b; 推荐级别: B

【陈述 8】根除 Hp 预防胃癌在胃癌高风险社区有成本-效益优势。证据水平: 中等; 推荐级别: 强

【陈述 9】根除 Hp 除预防胃癌外还有其他临床和经济益处,应在所有社区加以考虑。证据水平: 低; 推荐级别: 弱

【陈述 10】在胃癌高风险社区,推荐 Hp “筛查和治疗”策略。证据水平: 中等; 推荐级别: 强

【陈述 11】考虑在胃癌中-低风险社区实施“筛查和治疗”Hp 胃炎策略。证据水平: 低; 推荐级别: 弱

【陈述 12】推荐在胃癌风险增加的个体中筛查和根除 Hp。证据水平: 中等; 推荐级别: 强

【陈述 13】在胃癌风险增加的社区和个体中应考虑基于内镜检查的筛查作为选择。证据水平: 很低; 推荐级别: 弱

【陈述 14】根据内镜分期的进展期病变(萎缩/肠化生)需要随访。证据水平: 很低; 推荐级别: 中等

【陈述 15】让公众知晓预防胃癌的活动应该鼓励。证据水平: D; 推荐级别: 中等

【陈述 16】采取“筛查和治疗”策略,使用常用抗菌药物大规模根除 Hp 可能会增加 Hp 以外病原菌选择耐药的壓力。证据水平: 1b; 推荐级别: A

【陈述 17】有效的抗 Hp 疫苗将是最佳预防 Hp 感染的公共卫生措施。证据水平: 4; 推荐级别: D

解读

1. Hp 感染是胃癌最主要的病因【陈述 1、2、4】

不少证据显示, Hp 感染是胃癌发生最一致、最重要的致病因素^[2,9,21-22]。Hp 感染后仅约 2% ~ 3% 的感染者最终发生胃癌^[23], Hp 阴性的肠型胃癌 < 1%^[24],提示 Hp 感染是肠型胃癌发生的先决条件,但不是充分条件^[2]。事实上,胃癌的发生是 Hp 感染、环境因素和遗传因素共同作用的结果。本次共识强调,约 90% 的胃癌(包括肠型/弥漫型、远端/近端胃癌)与 Hp 感染相关, Hp 感染是胃癌的主要病因,环境因素起次要作用。根据世界卫生组织(WHO)资料,2012 年全球 42.6% 的胃癌发生在中国,我国归因于感染的癌症占 24.2%,其中 45% 归因于 Hp 感染^[25]。

2. 根除 Hp 可降低胃癌发生率【陈述 3、5、6、7】

根除 Hp 降低胃癌发生率已是不争的事实,但降低幅度在很大程度上取决于根除治疗时感染者是否已有胃黏膜萎缩/肠化生^[2]。根除治疗时尚未发生胃黏膜萎缩/肠化生,则可完全预防肠型胃癌发生;根除治疗时已有胃黏膜萎缩,但无肠化生,则萎缩可以逆转,也能获得良好预防效果;已有肠化生者肠化生不能逆转,预防效果将显著降低。因此对根除治疗时已有胃黏膜萎缩/肠化生者需定期内镜随访^[2,23]。根除 Hp 可作为胃癌的一级预防,根除治疗后对高危者(已有萎缩/肠化生)定期内镜随访可作为胃癌的二级预防。采用这些措施消灭胃癌不仅可能,而且可行^[24]。日本已制订了一级和二级预防结合的消灭胃癌的“路线图”,从早期诊断阶段进入了全面预防胃癌阶段^[23,27],韩国也有类似的措施^[28]。

3. 根除 Hp 预防胃癌的成本-效益比【陈述 8、9、10、11、12、13、14、17】

根除 Hp 在降低胃癌发生率的同时,还可降低消化性溃疡和 Hp 相关消化不良的发生率。根除 Hp 作为胃癌的一级预防,在胃癌高发区和高危个体

中实施“筛查和治疗”具有成本-效益优势^[1,9,21],但在胃癌中-低风险社区实施是否具有成本-效益优势尚待进一步研究。我国纳入近 20 万人的筛查、干预研究^[29]表明,实施大规模“筛查和治疗”策略预防胃癌是可行的。使用抗 Hp 疫苗进行预防无疑是最佳选择,目前已看到了希望^[30]。

4. 提高预防胃癌的公众知晓度【陈述 15】

公众知晓胃癌危害和胃癌预防相关知识,对胃癌的预防无疑有重要作用。公众需要知晓的是:我国是胃癌高发国家;我国发现的胃癌多数已属晚期,预后较差,早期发现、早期治疗则预后较好;早期胃癌无临床症状或症状缺乏特异性,内镜检查是发现早期胃癌的主要方法;根除 Hp 可降低胃癌发生率,尤其是早期根除;有胃癌家族史者是胃癌高危个体;纠正不良环境因素(高盐、吸烟等)也很重要。

五、Hp 和胃微生物群

【陈述 1】胃微生物群包括 Hp 以外的其他微生物。证据水平: 2c; 推荐级别: B

【陈述 2】健康的胃微生物群组成和 Hp 如何影响胃微生物群尚未完全确定。证据水平: 5; 推荐级别: D

【陈述 3】胃微生物群的组分可能在 Hp 相关疾病的发生中起作用。证据水平: 低; 推荐级别: 弱

【陈述 4】非 Hp 族螺杆菌能引起人类胃病。证据水平: 2c; 推荐级别: B

【陈述 5】根除 Hp 治疗能损害健康的胃肠道微生物群,导致短期临床后果。证据水平: 2c; 推荐级别: B

【陈述 6】为避免长期临床后果,胃肠道微生物群不成熟或不稳定者行根除 Hp 治疗需谨慎。证据水平: 2c; 推荐级别: B

【陈述 7】根除 Hp 应用的抗菌药物可使肠道微生物群的部分细菌产生选择性耐药。证据水平: 2c; 推荐级别: B

【陈述 8】尚需额外研究才能阐明根除 Hp 对胃肠道微生物群的长期影响。证据水平: 5; 推荐级别: D

【陈述 9】仅某些益生菌被证明可有效降低根除 Hp 治疗所引起的胃肠道不良反应。特定菌株必须基于已显示的临床效果选择。证据水平: 中等; 推荐级别: 强

【陈述 10】某些益生菌可能对 Hp 根除有益。

证据水平: 很低; 推荐级别: 弱

解读

1. 胃酸对胃微生物群的影响【陈述 1、2、3】

早年认为, 由于胃酸的存在, 胃内几乎不存在细菌, 但 Hp 的发现彻底否定了这一观点。现已清楚, 胃内存在几百种细菌。研究胃微生物群时需要说明 2 个重要问题: 胃内 pH 值和胃微生物群分离自何处。虽然胃酸不足以杀灭胃内所有细菌, 但可限制胃内微生物^[1]; 胃黏膜上皮细胞表面的黏液层存在 pH 梯度, 从上皮细胞表面 pH 值约 6~7 至胃腔面 pH 值 1~2, 由不同 pH 值环境中分离的细菌种类存在差异, 从胃黏液层表面或胃液分离的细菌可能仅仅是“过路菌”。

2. Hp 感染改变胃肠道微生物群

Hp 感染会使胃内微生物群发生改变, 改变的胃微生物群在 Hp 相关疾病的发病中可能起一定作用, 该过程可能有多方面机制的参与。早已清楚的一个机制是, Hp 胃炎可改变胃酸分泌, 胃黏膜萎缩/肠化生导致胃酸分泌降低, 有利于非 Hp 细菌过度生长, 导致内源性亚硝基化合物合成增加, 进而增加胃癌发生风险^[1]。低胃酸/无胃酸使健康胃失去控制微生物进入小肠的门户作用, 导致肠道微生物群发生改变^[2], 这一情况已在长期服用 PPI 者中得到证实^[3]。

3. 根除 Hp 治疗的抗菌药物会使胃肠道微生物群发生改变【陈述 5、6、7、8】

根除 Hp 治疗的方案中至少包含 2 种抗菌药物。不仅仅是根除 Hp 治疗, 任何抗菌药物治疗均可能使胃肠道微生物群发生改变, 但这一改变究竟对人体有多大影响尚不清楚。清楚的是根除 Hp 可纠正胃内微生物群紊乱, 恢复胃作为控制进入小肠微生物数量门户的作用。不可否认, 根除 Hp 治疗的抗菌药物有可能增加其他细菌对所用抗菌药物耐药的风险, 但根除 Hp 可选择的 6 种抗菌药物中, 阿莫西林、甲硝唑、四环素和呋喃唑酮均属于非限制级抗菌药物, 后 2 种抗菌药物除用于根除 Hp 外, 临床已很少使用或几乎不用。因此, 使用这些抗菌药物诱发其他细菌耐药可预见的风险可能性不大。30 多年来全球根除 Hp 的研究表明, 根除 Hp 的获益远大于负面影响。所以我们不应过分担忧尚不明确的负面影响而无视已明确的正面效应, 对根除治疗犹豫不决^[4]。当然对一些胃肠道微生物群不

成熟(婴幼儿)或不稳定者(老年人、免疫缺陷者等), 根除 Hp 治疗需谨慎。

4. 益生菌在根除 Hp 治疗中的应用【陈述 9、10】

益生菌在根除 Hp 治疗中的辅助作用尚有争议, 不同 meta 分析得出不同结论^[5], 不同共识报告也有不同意见。《多伦多成人根除幽门螺杆菌感染共识》^[6]提出, 对 Hp 感染者, 不推荐在根除治疗中出于减轻不良反应或增加根除率的目的而常规加用益生菌。应该说, 益生菌减轻根除 Hp 治疗的胃肠道不良反应争议较少, 但是否可提高根除率确实需要更多设计良好的研究加以证实。

参考文献

- 1 Malfertheiner P, Megraud F, O' Morain CA, et al; European Helicobacter Study Group. Management of *Helicobacter pylori* infection — the Maastricht IV / Florence Consensus Report [J]. Gut, 2012, 61 (5): 646-664.
- 2 Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al; faculty members of Kyoto Global Consensus Conference. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis [J]. Gut, 2015, 64 (9): 1353-1367.
- 3 Ford AC, Qume M, Moayyedi P, et al. *Helicobacter pylori* “test and treat” or endoscopy for managing dyspepsia: an individual patient data meta-analysis [J]. Gastroenterology, 2005, 128 (7): 1838-1844.
- 4 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组/全国幽门螺杆菌研究协作组; 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.
- 5 Stanghellini V, Chan FK, Hasler WL, et al. Gastrointestinal Disorders [J]. Gastroenterology, 2016, 150 (6): 1380-1392.
- 6 Talley NJ, Vakil NB, Moayyedi P. American gastroenterological association technical review on the evaluation of dyspepsia [J]. Gastroenterology, 2005, 129 (5): 1756-1780.
- 7 刘文忠, 萧树东. 重视根除幽门螺杆菌在消化不良处理中的应用 [J]. 中华内科杂志, 2008, 47 (1): 5-6.
- 8 Malfertheiner P. The intriguing relationship of *Helicobacter pylori* infection and acid secretion in peptic ulcer disease and gastric cancer [J]. Dig Dis, 2011, 29 (5): 459-464.
- 9 Graham DY. *Helicobacter pylori* update: gastric cancer, reliable therapy, and possible benefits [J]. Gastroenterology, 2015, 148 (4): 719-731.
- 10 Graham DY, Dore MP. *Helicobacter pylori* therapy: a

- paradigm shift [J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2016, 14 (6): 577-585.
- 11 Zhou L, Zhang J, Song Z, et al. Tailored versus Triple plus Bismuth or Concomitant Therapy as Initial *Helicobacter pylori* Treatment: A Randomized Trial [J]. Helicobacter, 2016, 21 (2): 91-99.
 - 12 Zhang YX, Zhou LY, Song ZQ, et al. Primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains isolated from patients with dyspeptic symptoms in Beijing: a prospective serial study [J]. World J Gastroenterol, 2015, 21 (9): 2786-2792.
 - 13 Sun Q, Liang X, Zheng Q, et al. High efficacy of 14-day triple therapy-based, bismuth-containing quadruple therapy for initial *Helicobacter pylori* eradication [J]. Helicobacter, 2010, 15 (3): 233-238.
 - 14 Liao J, Zheng Q, Liang X, et al. Effect of fluoroquinolone resistance on 14-day levofloxacin triple and triple plus bismuth quadruple therapy [J]. Helicobacter, 2013, 18 (5): 373-377.
 - 15 Zhou L, Zhang J, Chen M, et al. A comparative study of sequential therapy and standard triple therapy for *Helicobacter pylori* infection: a randomized multicenter trial [J]. Am J Gastroenterol, 2014, 109 (4): 535-541.
 - 16 刘文忠, 萧树东. 努力提高幽门螺杆菌的根除率 [J]. 中华内科杂志, 2009, 48 (8): 620-622.
 - 17 Gisbert JP, Romano M, Gravinga AG, et al. *Helicobacter pylori* second-line rescue therapy with levofloxacin- and bismuth-containing quadruple therapy, after failure of standard triple or non-bismuth quadruple treatments [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2015, 41 (8): 768-775.
 - 18 Dore MP, Lu H, Graham DY. Role of bismuth in improving *Helicobacter pylori* eradication with triple therapy [J]. Gut, 2016, 65 (5): 870-878.
 - 19 Ford AC, Malfertheiner P, Giguere M, et al. Adverse events with bismuth salts for *Helicobacter pylori* eradication: systematic review and meta-analysis [J]. World J Gastroenterol, 2008, 14 (48): 7361-7370.
 - 20 McNicholl AG, Linares PM, Nyssen OP, et al. Meta-analysis: esomeprazole or rabeprazole vs. first-generation pump inhibitors in the treatment of *Helicobacter pylori* infection [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2012, 36 (5): 414-425.
 - 21 Ford AC, Forman D, Hunt RH, et al. *Helicobacter pylori* eradication therapy to prevent gastric cancer in healthy asymptomatic infected individuals: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials [J]. BMJ, 2014, 348: g3174.
 - 22 Lee YC, Chiang TH, Chou CK, et al. Association Between *Helicobacter pylori* Eradication and Gastric Cancer Incidence: A Systematic Review and Meta-analysis [J]. Gastroenterology, 2016, 150 (5): 1113-1124.
 - 23 Sugano K. Strategies for Prevention of Gastric Cancer: Progress from Mass Eradication Trials [J]. Dig Dis, 2016, 34 (5): 500-504.
 - 24 Matsuo T, Ito M, Takata S, et al. Low prevalence of *Helicobacter pylori*-negative gastric cancer among Japanese [J]. Helicobacter, 2011, 16 (6): 415-419.
 - 25 Plummer M, de Martel C, Vignat J, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis [J]. Lancet Glob Health, 2016, 4 (9): e609-e616.
 - 26 Shiotani A, Cen P, Graham DY. Eradication of gastric cancer is now both possible and practical [J]. Semin Cancer Biol, 2013, 23 (6 Pt B): 492-501.
 - 27 Asaka M, Kato M, Sakamoto N. Roadmap to eliminate gastric cancer with *Helicobacter pylori* eradication and consecutive surveillance in Japan [J]. J Gastroenterol, 2014, 49 (1): 1-8.
 - 28 Graham DY. Roadmap for elimination of gastric cancer in Korea [J]. Korean J Intern Med, 2015, 30 (2): 133-139.
 - 29 Pan KF, Zhang L, Gerhard M, et al. A large randomised controlled intervention trial to prevent gastric cancer by eradication of *Helicobacter pylori* in Linq County, China: baseline results and factors affecting the eradication [J]. Gut, 2016, 65 (1): 9-18.
 - 30 Zeng M, Mao XH, Li JX, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of an oral recombinant *Helicobacter pylori* vaccine in children in China: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. Lancet, 2015, 386 (10002): 1457-1464.
 - 31 Hunt RH, Camilleri M, Crowe SE, et al. The stomach in health and disease [J]. Gut, 2015, 64 (10): 1650-1668.
 - 32 Jackson MA, Goodrich JK, Maxan ME, et al. Proton pump inhibitors alter the composition of the gut microbiota [J]. Gut, 2016, 65 (5): 749-756.
 - 33 Lu C, Sang J, He H, et al. Probiotic supplementation does not improve eradication rate of *Helicobacter pylori* infection compared to placebo based on standard therapy: a meta-analysis [J]. Sci Rep, 2016, 6: 23522.
 - 34 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.

(2016-10-14 收稿)