

难治性幽门螺杆菌感染何解

● 丁思月

难治性幽门螺杆菌(Hp)感染是目前临床医生面临的重要难题。南昌大学第一附属医院消化内科教授吕农华介绍,我国Hp耐药抗生种类未发生改变,依然以克拉霉素、左氧氟沙星和甲硝唑耐药为主;但耐药率明显升高,其中克拉霉素耐药率由22.1%上升至37%、左氧氟沙星耐药率由19.2%上升至34.2%、甲硝唑耐药率由78.2%上升至87.9%。此外,部分地区一些原本耐药率低的抗生素,如阿莫西林、呋喃唑酮和四环素的耐药率也在悄然升高。

难治性Hp如何治疗?

吕农华指出,当判定难治性Hp感染后,临床医生首先应结合患者的年龄、抗衡因素、胃镜的检查与诊断结果、家族史等因素进行综合评估,权衡再次根除Hp的利弊。对不作补救治疗者,可以给予对症处理,解除心理负担;对确需进行补救治疗者,基层医院应将患者转至Hp规范化诊治中心或专病门诊进行治疗。补救治疗应间隔半年以上,间隔期间可给予益生菌调节胃肠道菌

群、对症及心理治疗等。对于难治性Hp感染,《第六次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告》仍然建议使用铋剂四联14天方案进行经验性根除治疗,抗生素组合选择耐药率低的四环素、呋喃唑酮和阿莫西林方案组合;如须用甲硝唑,建议剂量加至400毫克,一天四次给药。有条件的医院可进行细菌培养和药敏试验,根据药敏结果指导个体化治疗。同时,建议行CYP2C19基因多态性检测,选用作用较强的质子泵抑制剂;若未行基因检测,也可增加质子泵抑制剂剂量或选择钾离子竞争性酸阻滞剂(如伏诺拉生)替代质子泵抑制剂。此外,还须向患者解释根除Hp的获益及潜在不良反应,采用发送服药指导卡等方式提高患者服药依从性。

难治性Hp如何预防?

与此同时,如何避免难治性Hp感染更须引起临床医师的广泛重视。吕农华介绍,根除Hp治疗“首战即决战”,应选择敏感的抗生素组合,提高首次根除率。值得注意的是,我国绝大



图片来源:
摄图网

多数地区都是克拉霉素、甲硝唑、左氧氟沙星高耐药和多重耐药地区。因此,有条件的地区可以选择药敏指导下的精准治疗,无药敏试验支持绝不能选用上述三种高耐药抗生素的两两组合。经验性治疗还应遵循《第六次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告》相关规定:在高耐药地区,且既往有克拉霉素、甲硝唑、左氧氟沙星等用药史估计难以根除Hp时,初次治疗即可权衡利弊选择呋喃唑酮铋剂四联方案。呋喃唑酮使用应注意成人不超过0.4克/天,全疗程总量不超过3克;治疗期间禁止饮酒,以避免双硫仑样反应的发生。

呋喃唑酮发生不良反应主要由于过量用药和饮酒,可表现为皮肤过敏、

溶血性贫血等,按照共识推荐的呋喃唑酮剂量(0.1克,10~14天)进行治疗安全、有效、副作用少,且无严重不良反应发生。此外,大剂量二联方案和钾离子竞争性酸阻滞剂二联方案也获得国内外最新共识的推荐,用于根除Hp的初治和复治。吕农华团队也开展了多项钾离子竞争性酸阻滞剂联合阿莫西林的二联疗法研究。该团队发现,7天及10天伏诺拉生联合阿莫西林的二联疗法作为一线治疗方案根除Hp的疗效不足90%;进一步延长二联疗法的疗程至14天,结果提示,低剂量及高剂量阿莫西林联合伏诺拉生二联疗法根除率分别为94.1%及95.9%,不良反应发生率极低且安全。

学历越高,越易感染幽门螺杆菌?

胃癌高发于东亚地区,全球有近60%的胃癌患者在东亚,近一半患者在中国。幽门螺杆菌(Hp)是胃癌最重要的、可控的危险因素,被世界卫生组织下属国际癌症研究机构列为1类致癌物。

尽管Hp感染被确认为非贲门癌发生的主要原因,但其与贲门癌发生的因果关系目前仍不明确。此外,既往研究报告的Hp感染与非贲门癌的关联程度差异较大。因此,对于开展全人群Hp筛查并实施Hp根治计划,仍缺乏可靠研究证据。

《柳叶刀-公共卫生》发表的一项中国人群大型前瞻性病例队列研究结果表明,无论是非贲门癌还是贲门癌,Hp感染均为其强关联因素;学历越高的人群幽门螺杆菌感染率越高,整体上感染会导致中国人的非贲门癌风险

升高近6倍,贲门癌风险升高约3倍。

这项研究使用的是中国嘉道理生物库的样本,研究人员使用灵敏的免疫印迹分析法对储存的样本血浆进行幽门螺杆菌生物标志物检测,以此作为感染与否的标准。

在随访10年之后,整个队列的非贲门癌发病率为57.6/10万,贲门癌的发病率为10.5/10万,两者都随着年龄的增长而增加,男性发病率大约是女性的3倍。

非贲门癌患者的幽门螺杆菌感染率为94.4%,贲门癌患者是92.2%,普通人群是75.6%。一个有趣的发现是,城市人口或受过高等教育的人群幽门螺杆菌感染率更高,且与性别和年龄无关。

另外,整体来看,幽门螺杆菌感染与非贲门癌风险升高5.94倍、贲门癌风险升高3.06倍相关,而且与性别无关。

之后,研究人员将幽门螺杆菌感染的检测从免疫印迹分析法改为现行的临床方法,发现感染率呈现下降趋势,这也说明免疫印迹分析法的灵敏度更高。

具体来看,更改后非贲门癌患者的幽门螺杆菌阳性率为84%,贲门癌患者是80%,普通人群是58%。风险比分别是4.68倍(非贲门癌)和2.36倍(贲门癌)。

论文通讯作者、英国牛津大学临床试验及流行病学研究部教授杨玲表示,这项研究说明无论是非贲门癌还是贲门癌,幽门螺杆菌感染都是中国人群胃癌的巨大风险因素。它显示在国人中,大约80%的非贲门癌和超过80%的贲门癌都是幽门螺杆菌感染所致。

在明确幽门螺杆菌与中国人群胃癌的关系之后,需要做的就是制定相关的医疗政策。但是迄今为止,还没有针对幽门螺杆菌的预防性或治疗性疫苗。此

外,中国尚未将幽门螺杆菌筛查、治疗和根除纳入国家癌症一级预防计划。

这项研究表明,应考虑将幽门螺杆菌大规模筛查和根除作为预防胃癌的关键策略在中国施行,因为数据显示这会带来巨大的健康收益。

2021年我国发布的专家共识也指出,建议对家庭中所有的幽门螺杆菌成年感染者给予根除治疗。因为家庭内传播是儿童感染幽门螺杆菌的主要途径,而多数幽门螺杆菌的感染发生在儿童和青少年时期,12岁儿童的感染水平就已接近成人。

根除幽门螺杆菌是一项艰巨漫长的任务。除了提倡公筷公勺等健康饮食习惯,提高基层医疗水平和加大筛查投入是最关键的举措。国内学术界对此已经形成了比较明确的认识,期待这些学术共识能尽早地写入相关政策之中。

(丁思月)

相关论文信息:[https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(21\)00164-X](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(21)00164-X)