

影响幽门螺杆菌根除效果的研究进展

王珂娜¹, 张 骏^{2*}

¹浙江中医药大学第二临床医学院, 浙江 杭州

²浙江省人民医院消化内科, 浙江 杭州

收稿日期: 2023年6月11日; 录用日期: 2023年7月5日; 发布日期: 2023年7月13日

摘 要

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)是一种微需氧的螺旋状革兰阴性杆菌, 不仅能引起多种胃肠道疾病, 还参与其他胃外疾病的发展。根除Hp可以减少细菌的传播, 利于消化性溃疡的愈合, 阻止胃癌的发展, 并降低其他相关疾病发生的风险。但近年来, Hp根除有效率并未有明显提高, 反而呈下降趋势。导致Hp根除失败的原因有很多, 因此, 本文就影响Hp根除效果的研究现状及进展作一综述。

关键词

幽门螺杆菌, 影响因素, 根除率, 根除效果

Progress on the Effect of *Helicobacter pylori* Eradication

Kena Wang¹, Jun Zhang^{2*}

¹The Second Clinical Medical College, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou Zhejiang

²Department of Gastroenterology, Zhejiang Provincial People's Hospital, Hangzhou Zhejiang

Received: Jun. 11th, 2023; accepted: Jul. 5th, 2023; published: Jul. 13th, 2023

Abstract

Helicobacter pylori is a microaerobic, spiral-shaped, and gram-negative bacillus which can not only cause a variety of gastrointestinal diseases, but also participate in the development of other extragastric diseases. *H. pylori* eradication can reduce the spread of bacteria, facilitate the healing of peptic ulcers, prevent the development of gastric cancer, and reduce the risk of other related diseases. However, in recent years, the effective rate of *H. pylori* eradication has not increased sig-

*通讯作者。

nificantly, but has shown a downward trend. There are many reasons for the failure of *H. pylori* eradication. Therefore, this article summarizes the research status and progress that affect the effect of *H. pylori* eradication.

Keywords

Helicobacter pylori, Influencing Factors, Eradication Rate, Eradication Effect

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)于1982年首次被澳大利亚学者Warren和Marshall从人体胃黏膜中分离出来[1],是一种生存于人体胃部的具有传染性的革兰氏阴性杆菌。Hp作为I类致癌物,是最常见的细菌病原体之一。迄今为止,全球约有44亿Hp感染患者,占到世界人口的近50%,甚至在发展中国家Hp发病率已高达80% [2]。它可以通过人-人传播,包括粪-口传播、口-口传播、胃-口传播等途径,不但与消化性溃疡、胃癌等消化系统疾病有关,也与缺铁性贫血、乳糜泻等胃肠外疾病密切相关[3] [4]。Izaldeen等人的研究中,纳入了183例通过粪便抗原检测发现Hp阳性结果的患者,其中缺铁性贫血、糖尿病和乳糜泻的发病率分别为92 (50.3%)、62 (33.9%)和25 (13.7%) [4]。人体感染Hp后很难自发清除,若不加以根除治疗,会造成终身影响,这大大增加了相关疾病的发生发展风险。《第六次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告(非根除治疗部分)》提出,符合Hp根除指征的人都应尽早接受根除治疗[5]。

然而,国外多项研究[6] [7] [8]表明,在过去的十几年里, Hp 根除率始终在稳定下降。尽管我国对Hp感染的防治工作十分重视,相继出台了6次相关感染处理共识,但实际上, Hp 根除有效率在近几年的临床实践中并没有得到很好地提高。我国相关研究[9] [10]显示部分Hp根除率未达到C级或D级,有的甚至是F级(参照Graham等人[11]提出的分级系统将Hp根除率分为A~F 5个级别, A级根除率为95%~100%, B级为90%~94%, C级为85%~89%, D级为81%~84%, F级为≤80%)。导致这一现象的原因是多方面的,因此,本文结合国内外文献及临床新进展,从Hp相关因素、宿主相关因素(患者生活习惯、患者依从性、疾病状态)、社会环境因素等方面作一综述,以期对临床治疗提供一定帮助。

2. Hp 相关因素

2.1. Hp 对抗生素的耐药

目前,抗生素治疗在临床上一直是根除Hp的主要方式,但是由于抗生素不合理应用甚至滥用等问题,Hp的耐药率正逐渐升高。国内外多项研究[12] [13]均显示,甲硝唑、克拉霉素和左氧氟沙星耐药率均处于较高水平,特别是甲硝唑的耐药率已高达85.2%,而阿莫西林耐药率虽低,但也呈逐年上升趋势。此外,Hp菌株的多药耐药问题也日益严峻,马来西亚的一项研究[14]指出,从51例患者中成功分离得到的Hp菌株中,有42.2%的菌株对三种抗生素耐药,其中最常见的是对克拉霉素和甲硝唑双重耐药的Hp菌株。Hp可通过多种耐药机制,例如基因突变、外排泵、生物膜形成、毒力因子等迅速适应变化的环境,抑制抗生素的活性,导致根除失败。目前,耐药性导致的Hp根除率下降问题始终未得到根本解决。

2.2. Hp 自身形态变异

Hp 在电镜下有 2 种形态, 一种是螺旋状, 另一种是球形。经抗生素治疗后, Hp 可以从螺旋状转变为球形的形态在人体内长期潜伏, 这大大降低了抗生素的治疗效果。研究表明, 当抗生素浓度接近最小抑菌浓度(minimal inhibitory concentration, MIC) [0.008 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (1/2 MIC)]时容易诱导 Hp 向有活性的球形菌株转化, 从而对阿莫西林耐药[15], 影响 Hp 根除效果。通过黄微球菌分泌的一种名为复苏启动因子的蛋白质, 可以将其从球形体转变为螺旋体, 以增加 Hp 对抗生素的敏感性, 提高 Hp 根除有效率[16]。

2.3. Hp 定植部位及定植密度

胃内感染 Hp 后, 细菌通常定植在胃窦、胃角及胃体部。一项通过使用悉尼 Hp 菌株(SS1)的小鼠模型试验显示, 定植于胃窦部的 Hp 易被根除, 而定植于胃窦与胃体交界区的 Hp 却不易被根除, 这或许是因为抗菌药物在窦体交界区无法有效发挥作用, 亦或是该区域存在对细菌产生保护作用的表达物质[17], 这是首次证明定植部位可能是 Hp 根除失败的原因。此外, 有研究分析显示, 轻度、中度和重度 Hp 定植组的成功根除率分别为 87.1%、78.8%和 75.5% ($p = 0.038$) [18]。由此可见, 定植密度可能是影响 Hp 有效根除率的因素之一。

3. 宿主相关因素

3.1. 性别、年龄对根除率的影响

性别也被认为会影响 Hp 根除成功率, 有研究报道, 女性患者根除成功率要低于男性患者[19]。但也有研究[20]发现, 在相同年龄段中, 男性与女性的根除率差异均无统计学意义($P < 0.05$), 而在不同年龄段比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 且 60 岁及以上患者的 Hp 根除率(81.67%)要高于其他年龄段患者(69.05%)。

3.2. 吸烟、饮酒对根除率的影响

研究[21]表明: 吸烟会显著增加 Hp 根除治疗的失败率, 甚至 Hp 根除失败风险会随着吸烟剂量的增加而增加。有研究通过对感染 Hp 的饮酒者和非饮酒者进行治疗观察, 发现感染 Hp 的饮酒者其根除率更低[22]。但也有学者持不同意见, 认为适度饮酒可降低 Hp 感染风险和根除治疗失败率[23]。另外有部分学者[18] [24]则认为与生活方式相关的因素, 包括吸烟和饮酒, 并不会导致 Hp 根除失败。

3.3. 体重指数和饮食对根除率的影响

此外, 有人提出肥胖可能会影响 Hp 根除效果。有研究报道使用沃诺普拉赞和阿莫西林二联疗法能成功根除 Hp 与小体型有关, 体表面积越小其根除成功率越高[25]。但也有研究[26]提出, 高体重指数(Body Mass Index, BMI)患者的根除成功率高于低 BMI 患者, 基于沃诺普拉赞的二线治疗成功率与高 BMI 相关。有趣的是, 在日本一项研究[27]中证明较高的胆固醇及 ω -3 饱和脂肪酸摄入与 Hp 根除率下降有关, 认为这两种物质的代谢可能会影响 Hp 的毒力、耐药性及人体的免疫反应。

3.4. 依从性对根除率的影响

患者依从性差是指其不遵医嘱, 在服药过程中不按时按量服药或者无故停药。良好的依从性是保障病人规则服药的关键因素之一, 但由于药物不良反应、组方复杂、经济问题、病人主观理解等因素影响, 常常出现增减药物剂量、延长或缩短疗程、漏服药物等情况。这些均可导致根除治疗的失败甚至产生耐药菌株, 增加补救治疗失败的风险。通过面对面沟通、短信、电话和社交软件等合理措施, 提高患者依

从性, 可显著提高 Hp 有效根除率[28]。

3.5. 疾病状态对根除率的影响

国内外相关文献[29] [30]报道, 消化性溃疡可提高患者 Hp 根除率。另外, 2 型糖尿病患者 Hp 根除率(74.1%)要明显低于非 2 型糖尿病患者(85.0%), 这可能与糖尿病患者频繁使用抗生素抗感染而引发耐药有关, 也可能与 BMI 和血糖控制有关[31] [32]。

3.6. 口腔 Hp 感染对根除率的影响

胃内与口腔内 Hp 的感染密切相关, 口腔是 Hp 定植的次要部位, 口腔 Hp 可能是胃 Hp 的重要来源[33] [34]。研究表明[35], 对口腔和胃内的 Hp 同时进行根除治疗的成功率(93.5%)要明显高于只对胃内 Hp 进行治疗的成功率(62.1%)。故对胃内 Hp 进行根除治疗时若不同时根除口腔内 Hp, 那么持续存在的感染源可能会降低 Hp 根除率, 甚至增加 Hp 复发的风险。

4. 环境因素

Hp 潜在的感染途径可能包括粪-口途径、口-口传播等, 根据流行病学调查, 其感染有明显的人群或家庭聚集特性, 而经济状况和卫生条件差、文化程度低、居住拥挤以及水源污染等原因均是根除失败与再感染的危险因素[36]。《第六次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告(非根除治疗部分)》首次将“建议家庭成员中与感染者共同居住且无抗衡因素的成年人检测和根除 Hp”纳入共识意见[5]。

5. 结论

综上所述, 细菌耐药、细菌自身形态、细菌定植部位及密度、宿主性别及年龄、宿主吸烟及饮酒、宿主体重指数及饮食、宿主依从性、宿主疾病状态、宿主口腔 Hp 感染情况及环境因素等都可能对 Hp 根除治疗产生影响。但与宿主相关的因素, 目前仍存在不少争议。如何提高 Hp 的根除率一直是我们临床医师亟待解决的问题, 我们需进一步筛选影响 Hp 根除效果的因素, 根据病人情况, 结合相关危险因素及早干预, 加强患者教育, 为患者提供个体化治疗方案, 以提高 Hp 初治根除率, 减少继发耐药。

参考文献

- [1] Warren, J.R. and Marshall, B. (1983) Unidentified Curved Bacilli on Gastric Epithelium in Active Chronic Gastritis. *The Lancet (London, England)*, **1**, 1273-1275. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(83\)92719-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(83)92719-8)
- [2] Jiang, X., Xu, Z., Zhang, T., et al. (2021) Whole-Genome-Based *Helicobacter pylori* Geographic Surveillance: A Visualized and Expandable Webtool. *Frontiers in Microbiology*, **12**, Article ID: 687259. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.687259>
- [3] Cho, J., Prashar, A., Jones, N.L., et al. (2021) *Helicobacter pylori* Infection. *Gastroenterology Clinics of North America*, **50**, 261-282. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2021.02.001>
- [4] Izaldeen, S.Y., Omer, M.A.K. and Saad Abul Hussian, S. (2022) Extra-Gastrointestinal Manifestation and *Helicobacter pylori* Infection. *Archives of Razi Institute*, **77**, 1017-1026.
- [5] 苑旭晔, 陈宏楨, 郭金波, 等. 《第六次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告(非根除治疗部分)》解读[J]. 河北医科大学学报, 2023, 44(3): 249-251.
- [6] Sezgin, O., Aydın, M.K., Özdemir, A.A., et al. (2019) Standard Triple Therapy in *Helicobacter pylori* Eradication in Turkey: Systematic Evaluation and Meta-Analysis of 10-Year Studies. *The Turkish Journal of Gastroenterology: The Official Journal of Turkish Society of Gastroenterology*, **30**, 420-435. <https://doi.org/10.5152/tjg.2019.18693>
- [7] Botija, G., García Rodríguez, C., Recio Linares, A., et al. (2021) Antibiotic Resistances and Eradication Rates in *Helicobacter pylori* Infection. *Anales de Pediatría*, **95**, 431-437. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.10.006>
- [8] Ho, J.J.C., Navarro, M., Sawyer, K., et al. (2022) *Helicobacter pylori* Antibiotic Resistance in the United States between 2011 and 2021: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The American Journal of Gastroenterology*, **117**, 1221-

1230. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001828>
- [9] 韩芳, 张利娟, 杜勇. 奥美拉唑四联疗法联合瑞巴派特对幽门螺杆菌阳性胃溃疡患者胃肠激素水平、溃疡愈合情况及幽门螺杆菌根除率的影响[J]. 临床内科杂志, 2023, 40(5): 346-347.
- [10] 寇虎红. 抗幽合剂联合四联疗法对慢性胃炎合并幽门螺杆菌阳性患者根除率的影响分析[J]. 甘肃科技, 2023, 39(4): 79-81.
- [11] Graham, D.Y., Lu, H. and Yamaoka, Y. (2007) A Report Card to Grade *Helicobacter pylori* Therapy. *Helicobacter*, **12**, 275-278. <https://doi.org/10.1111/j.1523-5378.2007.00518.x>
- [12] 赵霞, 徐薇薇, 刘益萌, 等. 中国大陆地区幽门螺杆菌对常用抗生素耐药性的临床分析[J]. 基础医学与临床, 2022, 42(7): 1077-1082.
- [13] Megraud, F., Bruyndonckx, R., Coenen, S., et al. (2021) *Helicobacter pylori* Resistance to Antibiotics in Europe in 2018 and Its Relationship to Antibiotic Consumption in the Community. *Gut*, **70**, 1815-1822. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-324032>
- [14] Sukri, A., Hanafiah, A., Yusoff, H., et al. (2022) Multidrug-Resistant *Helicobacter pylori* Strains: A Five-Year Surveillance Study and Its Genome Characteristics. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, **11**, Article No. 1391. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11101391>
- [15] Faghri, J., Poursina, F., Moghim, S., et al. (2014) Morphological and Bactericidal Effects of Different Antibiotics on *Helicobacter pylori*. *Jundishapur Journal of Microbiology*, **7**, e8704. <https://doi.org/10.5812/jjm.8704>
- [16] Aktas, D., Bagirova, M., Allahverdiyev, A.M., et al. (2020) Resuscitation of the *Helicobacter pylori* Coccoid Forms by Resuscitation Promoter Factor Obtained from *Micrococcus luteus*. *Current Microbiology*, **77**, 2093-2103. <https://doi.org/10.1007/s00284-020-02043-x>
- [17] Van Zanten, S.J., Kolesnikow, T.V., et al. (2003) Gastric Transitional Zones, Areas Where *Helicobacter pylori* Treatment Fails: Results of a Treatment Trial Using the Sydney Strain Mouse Model. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **114**, 2249-2255. <https://doi.org/10.1128/AAC.47.7.2249-2255.2003>
- [18] Demirci, H., Ozturk, K., Tanoglu, A., et al. (2022) *Helicobacter Pylori* Colonization Density Is an Important Risk Factor for Eradication Therapy. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases: JGLD*, **31**, 163-167. <https://doi.org/10.15403/jgld-4238>
- [19] Chang, Y.W., Ko, W.J., Oh, C.H., et al. (2019) Clarithromycin Resistance and Female Gender Affect *Helicobacter pylori* Eradication Failure in Chronic Gastritis. *The Korean Journal of Internal Medicine*, **34**, 1022-1029. <https://doi.org/10.3904/kjim.2018.054>
- [20] 吴俊俊. 影响幽门螺旋杆菌初治疗效的多因素分析[J]. 中国医药指南, 2020, 18(16): 74-75.
- [21] Yu, J., Yang, P., Qin, X., et al. (2022) Impact of Smoking on the Eradication of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*, **27**, e12860. <https://doi.org/10.1111/hel.12860>
- [22] 黄文华. 饮酒对根除幽门螺杆菌的影响(附 64 例分析) [J]. 吉林医学, 2011, 32(32): 6862-6863.
- [23] Liu, S.Y., Han, X.C., Sun, J., et al. (2016) Alcohol Intake and *Helicobacter pylori* Infection: A Dose-Response Meta-Analysis of Observational Studies. *Infectious Diseases (London, England)*, **48**, 303-309. <https://doi.org/10.3109/23744235.2015.1113556>
- [24] Takara, Y., Endo, H., Nakano, R., Kawachi, K., et al. (2019) Smoking and Drinking Did Not Increase the Failure of Therapeutic *Helicobacter pylori* Eradication by Vonoprazan, Clarithromycin, and Amoxicillin. *Digestion*, **99**, 172-178. <https://doi.org/10.1159/000490889>
- [25] Eto, H., Suzuki, S., Kusano, C., et al. (2021) Impact of Body Size on First-Line *Helicobacter pylori* Eradication Success Using Vonoprazan and Amoxicillin Dual Therapy. *Helicobacter*, **26**, e12788. <https://doi.org/10.1111/hel.12788>
- [26] Kasai, T., Suzuki, S., Kusano, C., et al. (2021) High Body Mass Index Is Correlated with the Success of Vonoprazan-Based Second-Line Therapy for *Helicobacter Pylori* Infection. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*, **253**, 85-94. <https://doi.org/10.1620/tjem.253.85>
- [27] Ikezaki, H., Furusyo, N., Jacques, P.F., et al. (2017) Higher Dietary Cholesterol and ω -3 Fatty Acid Intakes Are Associated with a Lower Success Rate of Eradication Therapy in Japan. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **106**, 581-588. <https://doi.org/10.3945/ajcn.116.144873>
- [28] Zeng, R., Li, X., Wang, F., et al. (2023) Reinforced Medication Adherence Improves *Helicobacter pylori* Eradication Rate in Developing Countries: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Helicobacter*, e12989. <https://doi.org/10.1111/hel.12989>
- [29] Broutet, N., Tchamgoué, S., Pereira, E., et al. (2003) Risk Factors for Failure of *Helicobacter pylori* Therapy—Results of an Individual Data Analysis of 2751 Patients. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **17**, 99-109. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2003.01396.x>

-
- [30] 曹丽玲, 何蓓, 黄敏. 消化系统疾病与幽门螺旋杆菌感染的关系分析[J]. 医药前沿, 2018, 8(28): 213-214.
- [31] Yao, C.C., Kuo, C.M., Hsu, C.N., *et al.* (2019) First-Line *Helicobacter pylori* Eradication Rates Are Significantly Lower in Patients with than Those without Type 2 Diabetes Mellitus. *Infection and Drug Resistance*, **12**, 1425-1431. <https://doi.org/10.2147/IDR.S194584>
- [32] Song, X., Cai, C., Jin, Q., *et al.* (2021) The Efficacy of *Helicobacter pylori* Eradication in Diabetics and Its Effect on Glycemic Control: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Helicobacter*, **26**, e12781. <https://doi.org/10.1111/hel.12781>
- [33] 万洋洋, 陈相, 赵枰, 等. 口腔与胃内幽门螺杆菌感染的相关性研究[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(18): 2566-2567.
- [34] Yee, J.K. (2016) *Helicobacter pylori* Colonization of the Oral Cavity: A Milestone Discovery. *World Journal of Gastroenterology*, **22**, 641-648. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i2.641>
- [35] 王彬, 李小圆, 吴婷, 等. 根除幽门螺杆菌的可行性探讨[J]. 中国感染与化疗杂志, 2016, 16(1): 50-55.
- [36] Kotilea, K., Bontems, P. and Touati, E. (2019) Epidemiology, Diagnosis and Risk Factors of *Helicobacter pylori* Infection. In: Kamiya, S. and Backert, S., Eds., *Helicobacter pylori in Human Diseases*, Springer, Berlin, 17-33. https://doi.org/10.1007/5584_2019_357