

《2024 IHPWG 共识：成人幽门螺杆菌感染的诊断与治疗指南》 与《2022 中国幽门螺杆菌感染治疗指南》对比解读

姚怡, 李金平

解放军总医院第一医学中心消化内科医学部, 北京 100853

【关键词】幽门螺杆菌; 感染; 诊断; 治疗; 指南解读; 抗生素应用

中图分类号: R573.6 文献标识码: A 文章编号: 2095-8552 (2024) 12-1391-04

doi:10.3969/j.issn.2095-8552.2024.12.002

幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, Hp) 在全球范围内的感染率达到 50%, 特别是发展中国家的感染率明显高于发达国家^[1-2]。Hp 感染常导致慢性胃炎、消化性溃疡、胃癌及胃黏膜相关淋巴组织 (mucosa associated lymphoid tissue, MALT) 淋巴瘤等消化道疾病。根除 Hp 感染是 Hp 阳性消化道溃疡患者促进溃疡愈合、防止溃疡复发和预防溃疡出血的有效治疗措施。Hp 阳性消化道溃疡患者成功根除 Hp 后, 11 ~ 53 个月再出血率为 1.3%, 而未行 Hp 根除治疗者, 12 个月内再出血率高达 26%^[3]。因此, 尽早诊断 Hp 并根除对消化道溃疡患者治疗具有至关重要的作用。除了消化道系统疾病, Hp 感染与免疫系统、心血管系统和神经系统等疾病相关^[4-8]。随着抗生素耐药性的增加, Hp 感染的管理变得日益复杂。为规范 Hp 感染的治疗, 国内外相关共识也在不断更新。2022 年, 我国发布了《2022 中国幽门螺杆菌感染治疗指南》(简称国六共识)^[9], 爱尔兰幽门螺杆菌工作组 (Irish *Helicobacter pylori* Working Group, IHPWG) 在 2024 年发布了《2024 IHPWG 共识: 成人幽门螺杆菌感染的诊断与治疗指南》(简称 2024IHPWG 共识)^[10], 以评估最新的 Hp 诊断、根除率和抗生素耐药性文献为基础, 并提出了一系列共识声明。本文针对以上两个最新共识中关于 Hp 感染治疗内容进行对比解读, 将从 Hp 根除治疗的检测方法、抗生素管理、根除方案三个方面进行阐述, 为规范化根除 Hp 治疗提供有效的参考依据, 以期帮助医护人员更好地理解和应用指南推荐内容。

1 指南的证据质量适用 GRADE 方法进行评估

评估、发展和评价建议分级 (grading of recommen-

ndations assessment, development and evaluation, GRADE) 系统, 主要用于制订临床实践指南。它能够清晰地揭示所纳入证据的可信度, 并对推荐意见进行明确的分级, 因此得到了全球学者的广泛认可。在上述两个共识中, 工作组评估了最新的 Hp 诊断、根除率和抗生素耐药的文献, 并使用 GRADE 系统来评估可用证据的质量和推荐意见的强度。当提出强烈建议时, 使用“我们推荐”; 在提出有条件的建议时, 使用“我们建议”, 以便为临床医生提供明确的指导。

2 幽门螺杆菌感染的诊断

临床上, 幽门螺杆菌检测方法可以分为侵入性和非侵入性检测两类。非侵入性检测不需要借助内镜, 主要利用患者的呼气 and 粪便样本进行检测; 侵入性检测主要是借助内镜对胃窦、胃体黏膜组织采样后进行检测。2024IHPWG 共识针对非侵入性检测和侵入性检测均给出了强烈推荐。

2.1 非侵入性检测

2024IHPWG 共识建议: 所有与上消化道症状相关的患者都应接受幽门螺杆菌的检测, 尿素呼气试验 (urea breath test, UBT) 作为首选的非侵入性检测方法, 具有高灵敏性和特异性。如果 UBT 不可用, 经过当地验证的单克隆粪便抗原检测是另一种非侵入性检测方法, 可作为有效的替代方法。这些强调了在爱尔兰医疗保健环境中, 对上有消化道症状的患者进行幽门螺杆菌检测的重要性, 并推荐了首选非侵入性检测方法。

2.2 侵入性检测

2024IHPWG 共识建议: 在进行侵入性幽门螺杆菌

菌检测时,应同时从胃窦和胃体取样的中重要性,以提高诊断的准确性。通过胃黏膜组织学检查可以明确胃炎分期和了解局部病变情况,同时对胃窦和胃体的活检样本进行快速尿素酶试验(rapid urease test, RUT),能够快速诊断并立即开展 Hp 根除治疗。

根据国六共识^[9]和马斯特里赫特/佛罗伦萨共识^[11],Hp 感染的诊断标准包括:①组织切片特殊染色后,经具有丰富经验的病理医生判定,可作为诊断的“金标准”;②组织培养可以直接观察到 Hp,是诊断 Hp 感染特异性最高的方法;③血清学检测不受检测前应用质子泵抑制剂类药物(proton pump inhibitors, PPIs)等抑酸药物、抗生素等影响。消化道溃疡出血如果其他方法检测 Hp 为假阴性,可以结合患者病史,如果近期未接受过根除治疗,血清学阳性可作为现症感染诊断标准。相关管理局提出, Hp 感染金标准应该为:至少 2 种以上不同的方法检测(RUT、组织培养、组织学等检测)阳性,则判定为 Hp 感染^[12]。即同一患者需要至少满足 2 项试验阳性才可确诊,复合标准诊断可能会导致更多的阴性病例,从而使待测试验的特异度降低。另一个存在的问题为“取样时间”,根据 CHUNG 等^[13]研究者的观点,在患者就医当天进行诊断性检测可能会因胃出血、临床紧急情况以及检测方法的侵入性等因素限制了诊断的有效性。他们认为,在上消化道出血(peptic ulcer bleeding, PUB)患者入院时进行 UBT 是一种可行的诊断 Hp 感染的标准检测方法,并且这种检测不受胃内出血的干扰,其诊断敏感性可达 100%。然而,当与入院后 7d 重复进行的 UBT 检查相比较时,发现 UBT 的敏感性呈现出下降的趋势(降至 90.6%)。关于试管凝集试验(standard tube agglutination test, SAT),Peitz 等^[14]的研究表明,在出血事件后的第 1 周内,如果 PUB 患者持续接受 PPIs 治疗,那么 SAT 的阳性检出率从第 3 天开始到第 7 天会显著降低。但他们也指出,为期 3d 的 PPI 治疗基本上不会影响 SAT 的准确性。也有学者^[15]认为在患者入院后的 24h 内进行 UBT 和 SAT 可以得到最高的敏感性和特异性,而且检测的取样时间与诊断效果之间存在负相关关系。这意味着,为了最大程度地减少 PPIs 对检测结果的潜在影响,在患者血流动力学稳定的情况下,应尽快进行 Hp 感染的相关检测。

3 抗生素药物的应用

Hp 根除治疗方案中,抗生素的选择是治疗方案

中的基石。选择何种抗生素通常有两种方案,即经验性治疗和药物敏感性检测的个体化治疗。在经验性治疗中,根据国六共识的推荐,可以通过审查患者的抗生素使用记录来定制化治疗方案。为了减少患者记忆不准确带来的风险,建议在临床操作中,尽可能利用患者的电子医疗记录来获取他们的用药历史。但 2024 IHPWG 共识未提及此方案。

国六共识建议:在有条件下,实行药物敏感性检测指导下的个体化根除治疗方案,但在初次治疗中不作常规推荐。2024 IHPWG 共识建议,除了用于一线治疗的克拉霉素敏感性检测外,不再推荐常规的抗生素敏感性检测来指导治疗。只有在确认了克拉霉素敏感性的情况下,才应将克拉霉素三联疗法作为一线治疗。如果克拉霉素的抗药性未知或已经被确认,建议使用含有质子泵抑制剂、铋剂、甲硝唑和四环素的四联疗法作为一线治疗。

4 根除治疗方案

国六共识推荐:使用铋剂四联方案作为 Hp 感染根除治疗的首选方案,包括 PPIs、铋剂和两种抗菌药物。对于青霉素过敏的患者,推荐使用含四环素和甲硝唑的铋剂四联方案或以头孢呋辛代替阿莫西林的方案。2024 IHPWG 共识推荐:在初次治疗中使用铋剂四联疗法(包括 PPI、铋剂、甲硝唑、四环素),如果克拉霉素耐药性未知或已确认,则不推荐常规使用大剂量双联疗法。对于难治性 Hp 感染,推荐使用含利福布汀的三联疗法作为救援治疗。两份指南都强调了铋剂四联疗法的重要性,并将其作为首选治疗方案,并均提出了 14 d 的治疗疗程。不同点是,国六共识指出对于青霉素过敏的患者,提供了更具体的替代方案,如使用头孢呋辛代替阿莫西林。2024 IHPWG 共识提到,如果克拉霉素耐药性未知或已确认,应避免使用含克拉霉素的三联疗法,推荐铋剂四联疗法。国六共识和 2024 IHPWG 共识对于各种根除 Hp 感染的方案推荐比较,见表 1。

4.1 铋剂四联方案

国六共识推荐铋剂四联方案作为根除 Hp 感染的首选方案,无论是初治、再治还是难治性 Hp 感染,以及青霉素过敏的 Hp 感染患者,推荐了不同经验性治疗的抗生素组合方案(PPIs、铋剂及两种抗生素),见表 2,而在 2024 IHPWG 共识中推荐铋剂四联疗法作为一线治疗推荐,主要包括 PPIs、铋剂、甲硝唑和四环素。

表 1 国六共识和 2024IHPWG 共识对于各种根除 Hp 的方案推荐比较

根除方案	国六共识	2024 IHPWG 共识
铋剂四联方案	推荐	推荐
非铋剂四联方案	不推荐	未提及
含克拉霉素三联疗法	不推荐	推荐，仅在确认克拉霉素敏感性后使用
含左氧氟沙星三联疗法	不推荐	未提及 推荐一线治疗失败后或含克拉霉素三联疗法产生抗药性，推荐左氧氟沙星、阿莫西林、PPIs+ 铋剂四联疗法
PPIs- 阿莫西林大剂量二联方案	推荐	未提及
含利福布汀三联疗法	不推荐	推荐

表 2 国六共识推荐的经验性根除 Hp 的抗生素组合

初次和再次根除治疗 (疗程 14 d)	难治性方案 (疗程 14 d)	青霉素过敏的根除方案 (疗程 14 d)
阿莫西林（1 g，2 次/d）+ 克拉霉素（0.5 g，2 次/d）	四环素（0.5 g，3 次/d 或 4 次/d）+ 甲硝唑（0.4 g，3 ~ 4 次/d）	四环素（0.5 g，3 次/d 或 4 次/d）+ 甲硝唑（0.4 g，3 次/d 或 4 次/d）
阿莫西林（1 g，2 次/d）+ 左氧氟沙星（0.5 g，1 次/d 或 0.2 g，2 次/d）	四环素（0.5 g，3 次/d 或 4 次/d）+ 呋喃唑酮（0.1 g，2 次/d）	头孢呋辛（0.5 g，2 次/d）+ 左氧氟沙星（0.5 g，1 次/d 或 0.2 g，2 次/d）
四环素（0.5 g，3 次/d 或 4 次/d）+ 甲硝唑（0.4 g，3 次/d 或 4 次/d）	阿莫西林（1 g，2 次/d）+ 呋喃唑酮（0.1 g，2 次/d）	克拉霉素（0.5 g，2 次/d）+ 甲硝唑（0.4 g，4 次/d）
阿莫西林（1 g，2 次/d）+ 甲硝唑（0.4 g，3 次/d 或 4 次/d）	阿莫西林（1 g，2 次/d）+ 四环素（0.5 g，3 次/d 或 4 次/d）	
阿莫西林（1 g，2 次/d）+ 四环素（0.5 g，3 次/d 或 4 次/d）	阿莫西林（1 g，2 次/d）+ 甲硝唑（0.4 g，4 次/d）	

4.2 非铋剂四联方案

国六共识明确指出不推荐非铋剂四联方案用于 Hp 感染患者的初次和再次根除治疗，而在 2024 IHPWG 共识中未提及。

4.3 含克拉霉素或左氧氟沙星三联方案

因为克拉霉素、左氧氟沙星耐药率较高，国六共识中并未推荐使用，而 2024 IHPWG 共识中推荐含克拉霉素三联疗法为一线治疗，但前提是仅在确认克拉霉素敏感性后推荐使用；同时，推荐一线治疗失败后或含克拉霉素三联疗法产生耐药性后，推荐左氧氟沙星、阿莫西林、PPIs+ 铋剂四联疗法。

4.4 PPIs- 阿莫西林大剂量二联方案

国六共识强烈推荐此方案，认为该疗法和铋剂四联方案均作为经验治疗的一线治疗，甚至从依从性上来讲，大剂量二联方案效果更佳，而 2024 IHPWG 共识未提及此方案。

4.5 含利福布汀方案

我国属于结核病高发地区，使用利福布汀会加重结核病的治疗负担，因此，国六共识未推荐此方案。2024 IHPWG 共识推荐含利福布汀三联疗法，包括 PPIs、利福布汀和阿莫西林，可作为二线治疗的选择之一。

4.6 加强抑酸治疗

国六共识和 2024 IHPWG 共识都强调了 PPIs 在 Hp 感染根除治疗中的重要性，它可以提高胃内 pH，从而增强抗菌药物的活性和治疗效果。另外，国六共识提到在铋剂四联方案中，可以考虑使用双倍剂量的 PPIs，特别是对于细胞色素 P450（CYP）2C19 基因检测证实为 PPIs 快代谢型的患者。有研究显示，双倍剂量的 PPIs 可以显著增加三联疗法的根除率，而在铋剂四联方案中使用双倍剂量的 PPIs 较低剂量和标准剂量 PPIs，治疗效果比较差异无统计学意义^[16]。同时，两份指南均提到了钾离子竞争性酸阻滞剂（potassium-competitive acid blocker, P-CAB）如伏诺拉生，作为 PPIs 的替代选项，尤其是在一些特殊情况下，如患者对 PPIs 的反应不佳或存在其他并发症时。

4.7 其他辅助用药

国六共识中，专家认为益生菌可能有助于改善治疗效果并减少治疗过程中的不良反应，特别是肠道微生态可能受到影响的患者。益生菌可以辅助改善胃肠道的微环境，考虑在 Hp 感染初次和再次根除治疗中使用铋剂四联方案联合益生菌治疗，推荐在根除治疗之前和期间服用含有乳杆菌的混合菌株至

少 2 周, 有助于提高根除率并减少抗生素治疗可能带来的肠道菌群失衡。有研究表明^[17] 罗伊氏乳杆菌联合铋剂四联疗法作为试验组, 其患者腹痛和腹胀的发生率比安慰剂联合铋剂四联疗法显著性降低。

相比之下, 2024 年 IHPWG 共识没有特别强调益生菌的使用, 这可能是因为不同地区对益生菌在 Hp 治疗中的作用和证据评估存在差异。在实际应用中, 医生可能会根据患者的具体情况和当地的治疗指南来决定是否使用益生菌。

5 治疗后检测

国六共识和 2024 IHPWG 共识在治疗后检测的建议上保持一致, 都强调了在治疗结束后一段时间进行检测的重要性, 推荐在根除治疗后至少 4~6 周进行 Hp 的检测, 以确认根除治疗是否成功, 并推荐使用 UBT 作为首选的检测方法。如果 UBT 不可用, 则推荐使用经过当地验证的单克隆粪便抗原试验作为替代。这些检测方法的选择旨在确保检测结果的准确性和可靠性。

6 治疗失败后的管理

国六共识和 2024 IHPWG 共识都强调了在治疗失败后进行补救治疗(即在初次治疗失败后进行第二次治疗)的重要性, 并推荐使用铋剂四联方案作为补救治疗的首选方案。同时, 都提到了在难治性感染的情况下, 进行细菌培养和药敏试验以指导个体化治疗的重要性。此外, 两份指南都提到了在治疗失败后进行适当的监测和随访, 以评估感染状态和胃黏膜的变化。此外, 2024 IHPWG 共识强调了在治疗失败后进行内镜监测和欧洲胃肠内镜学会推荐的绘图活检以监测癌前变化的重要性。

7 总结

Hp 属 I 类致癌因子^[18], 在全球范围内广泛存在。随着抗菌药物耐药性的不断变化, 治疗指南也会继续定期更新, 以确保治疗方案的有效性和安全性。考虑到患者的具体情况, 如药物过敏史、既往用药史和基因型, 治疗应个体化, 两份指南也强调了初次和再次治疗失败后, 建议进行细菌培养和药敏试验, 以指导个性化的二线 and 救援治疗。医生需要根据患者的具体情况和当地的医疗资源, 制订最合适的治疗计划。

参考文献:

- [1] DING S Z, DU Y Q, LU H, et al. Chinese consensus report on family-based *Helicobacter pylori* infection control and management(2021 edition)[J]. *Gut*, 2022, 71(2): 238-253.
- [2] MAGSI I, HUSSAIN K S, KUMAR C, et al. Response of *Helicobacter pylori* eradication treatment in patients with normal and below-normal serum vitamin D levels[J]. *Cureus*, 2021, 13(4): e14777.
- [3] 中华消化杂志编辑委员会, 中华消化外科杂志编辑委员会. 急性非静脉曲张性上消化道出血多学科防治共识[J]. *中华消化杂志*, 2019, 39(12): 793-799.
- [4] CHUNG J, MINK W, SONB K, et al. Association between histological severity of *Helicobacter pylori* infection and cardiovascular risk scores in the Korean population[J]. *Atherosclerosis*, 2021, 333: 124-130.
- [5] CUAN-BAHAZAR Y, SOTO-VEGA E. Microorganisms associated to thyroid autoimmunity[J]. *Autoimmun Rev*, 2020, 19(9): 102614.
- [6] BAIJ, FORMAA, FLIEGERW, et al. *Helicobacter pylori* infection and extragastric diseases—A focus on the central nervous system[J]. *Cells*, 2021, 10(9): 2191.
- [7] FRANCESCHI F, COVINO M, ROUBAUD B C. Review: *Helicobacter pylori* and extragastric diseases[J]. *Helicobacter*, 2019, 24(Suppl 1): e12636.
- [8] PAPAGNIM E, BRINDIEIV F, CRISTOFORIF, et al. The role of *Helicobacter pylori* infection in coronavirus disease 2019, cause or coincidence[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2021, 73(4): e106.
- [9] 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组. 2022 中国幽门螺杆菌感染治疗指南[J]. *中华消化杂志*, 2022, 42(11): 745-756.
- [10] MITH S M, BOYLE B, BUCKLEY M, et al. The second Irish *Helicobacter pylori* Working Group consensus for the diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adult patients in Ireland[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2024, 36(8): 1000-1009.
- [11] MALFERTHEINER P, MEGRAUD F, O'MORAIN C A, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the maastricht V/ Florence consensus report[J]. *Gut*, 2017, 66(1): 6-30.
- [12] LIN H J, LO W C, PERNG C L, et al. *Helicobacter pylori* stool antigen test in patients with bleeding peptic ulcers[J]. *Helicobacter*, 2004, 9(6): 663-668.
- [13] CHUNG I K, HONG S J, KIM E J, et al. What is the best method to diagnose *Helicobacter* infection in bleeding peptic ulcers?: a prospective trial[J]. *Korean J Intern Med*, 2001, 16(3): 147-152.
- [14] PEITZ U, LEODOLTER A, KAHL S, et al. Antigen stool test for assessment of *Helicobacter pylori* infection in patients with upper gastrointestinal bleeding[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003, 17(8): 1075-1084.
- [15] 廖桂彬, 龚嘉倩, 赵利娜, 等. 尿素呼气试验和粪便抗原检测对消化性溃疡出血患者幽门螺杆菌感染诊断价值的 Meta 分析[J]. *中国全科医学*, 2022, 25(3): 354-362.
- [16] GRAHAM D Y, LU H, DORE M P. Relative potency of proton-pump inhibitors, *Helicobacter pylori* therapy cure rates, and meaning of double-dose PPI[J]. *Helicobacter*, 2019, 24(1): e12554.
- [17] MORENO MÁRQUEZ C, FERNÁNDEZ ÁLVAREZ P, VALDÉS DELGADO T, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial on the usefulness of probiotic *Lactobacillus reuteri* in bismuth-containing quadruple eradication therapy for infection with *Helicobacter pylori* [J]. *Rev Esp Enferm Dig*, 2022, 114(2): 89-95.
- [18] HOOI J K Y, LAI W Y, NG W K, et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis [J]. *Gastroenterology*, 2017, 153(2): 420-429.

(收稿日期: 2024-09-05; 修回日期: 2024-11-10)