

抗生素高耐药时代重视铋剂四联方案在根除幽门螺杆菌中的应用



胡奕¹, 庄园², 吕农华^{1*}

1. 南昌大学第一附属医院消化内科 (南昌 330006)

2. 陆军军医大学药学院微生物与生化药学教研室暨国家免疫生物制品工程技术研究中心 (重庆 400038)

【摘要】幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, Hp) 感染了全球近一半的人群, 而当前 Hp 领域面临的重大难题为 Hp 的抗生素耐药率增加, 导致根除方案的疗效降低。在全球大部分地区, Hp 对克拉霉素、甲硝唑及左氧氟沙星的耐药率均已超警戒线, 且 Hp 已被世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 列为最需要新抗生素的细菌之一。铋剂因其耐药率低、安全且可明显提高 Hp 耐药菌株的根除率, 因此, 铋剂四联疗法被国内外共识推荐为 Hp 根除的一线治疗方案。本文将结合国内外 Hp 共识意见及新近发表的临床文章阐述抗生素高耐药时代, 铋剂四联方案在根除幽门螺杆菌中的应用。

【关键词】幽门螺杆菌; 抗生素耐药; 铋剂; 疗效

The importance of bismuth-containing quadruple therapy in *Helicobacter pylori* eradication in an era of increasing antibiotic resistance

Yi HU¹, Yuan ZHUANG², Nong-Hua LYU^{1*}

1. Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, P.R. China;

2. Department of Microbiology and Biochemical Pharmacy, National Engineering Research Center for Immunological Products, School of Pharmacy, Army Medical University, Chongqing 400038, P.R. China.

*Corresponding author: Nong-Hua LYU, E-mail: lunonghua@163.com

【Abstract】 Approximately half of the global population is infected with *Helicobacter pylori* (Hp). Currently, the main challenge in the field of Hp is that the antibiotic resistance of Hp is increased, leading to the decreased efficacy of regimens. The prevalence of Hp primary resistance to clarithromycin, metronidazole, and levofloxacin is above the alarming level in most areas of the world. Moreover, Hp was defined as a high-priority bacterium in the World Health Organization (WHO) priority list of antibiotic-resistant bacteria. Bismuth has several advantages, including low resistance rate, safe and improving the eradication rate in Hp resistant strains. Therefore, bismuth-containing quadruple therapy is recommended as the first-line regimens by the international Hp consensus report. This article emphasizes the importance of bismuth-containing quadruple therapy in Hp eradication in an era of increasing antibiotic resistance through reviewing the recently published Hp consensus report and relevant clinical articles.

【Keywords】 *Helicobacter pylori*; Antibiotic resistance; Bismuth; Efficacy

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.2020.03.06

* 通信作者: 吕农华, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, E-mail: lunonghua@163.com

幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, Hp) 感染与慢性胃炎、消化性溃疡、胃癌等疾病的发生密切相关^[1]。尽管随着卫生经济水平等条件的改善,部分发达国家的 Hp 感染率呈现下降趋势,但大部分地区的 Hp 感染率仍较高。新近荟萃分析表明全球近一半的人群感染 Hp,部分发展中国家的 Hp 感染率甚至高达 80.0% 以上^[2-3]。因此, Hp 感染仍是危害人类健康的重要公共卫生问题。

当前 Hp 领域面临的主要挑战为 Hp 的抗生素耐药率逐渐增高导致根除方案的疗效逐渐下降。全球大部分地区的 Hp 对克拉霉素、左氧氟沙星、甲硝唑的原发及继发性耐药率均已超警戒线 (15.0%)^[4]。2018 年,WHO 刊文列出了当前最需要新抗生素的 12 种细菌和细菌家族清单,并分为 3 个等级 (极为重要、十分重要及中等重要),耐克拉霉素的 Hp 位列第 2 等级^[5],凸显当前 Hp 耐药形势严峻。在抗生素高耐药时代,传统三联疗法 (两种抗生素 +PPI 的组合) 的疗效已低于 80.0%^[6]。根据国际权威 Hp 专家 Graham 教授提出的根除方案疗效判断卡,三联疗法已不可接受^[7]。铋剂四联方案在传统三联方案的基础上添加了铋剂,该方案因具有耐药率低、高效、安全等优势,已被国内外 Hp 共识推荐为高耐药/低耐药地区的一线治疗方案^[8-10]。本文将通过结合国内外 Hp 共识意见及新近发表的临床文章阐述铋剂四联方案在根除幽门螺杆菌中的应用。

1 国内外Hp共识意见对铋剂四联方案的推荐

《Hp 感染处理的 Maastricht-5 共识》 (以下简称 Maastricht-5 共识) 为欧洲 Hp 与微生物学组发起的共有 43 名全球 Hp 专家参与制定的具有国际影响力的共识^[8]。该共识提出应根据克拉霉素耐药率的不同选择一线治疗方案,当克拉霉素低于 15.0%,可选择克拉霉素三联或者铋剂四联方案。因单一耐药可影响三联疗法及序贯疗法的疗效,双重耐药大于 9.0% 或 15.0% 可分别影响联合疗法及伴同疗法的疗效。因此,当克拉霉素耐药率大于 15.0% 的情况下: (1) 甲硝唑耐药率低可选择阿莫西林-甲硝唑三联疗

法; (2) 克拉霉素与甲硝唑双重耐药率低于 15.0% 可选择铋剂四联及伴同疗法; (3) 克拉霉素与甲硝唑双重耐药率高于 15.0% 选择铋剂四联疗法。无论高耐药或者低耐药地区, Maastricht-5 共识均推荐铋剂四联方案作为根除 Hp 的一线治疗方案。美国胃肠病学学会针对 Hp 感染治疗的进展于 2017 年制定了《美国胃肠病学学会临床指南: Hp 感染的治疗》 (以下简称美国 Hp 共识)^[9]。该共识提出应根据两个关键问题 (患者是否有青霉素过敏及大环内酯暴露史) 决定一线 Hp 治疗方案: (1) 无青霉素过敏及大环内酯暴露史的情况下推荐铋剂四联、伴同疗法或阿莫西林+克拉霉素三联疗法; (2) 无青霉素过敏但存在大环内酯暴露史的情况下推荐铋剂四联、左氧氟沙星三联或左氧氟沙星序贯疗法; (3) 存在青霉素过敏但无大环内酯暴露史的情况下推荐铋剂四联或克拉霉素+甲硝唑三联疗法; (4) 存在青霉素过敏及大环内酯暴露史的情况下推荐铋剂四联疗法。值得注意的是,无论是否存在青霉素过敏或大环内酯暴露,铋剂四联方案均被美国 Hp 共识推荐为一线 Hp 治疗方案。

《第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告》 (以下简称第五次 Hp 共识) 是我国消化病学和 Hp 研究领域专家共同协商讨论后制定的共识^[10]。共识的制订借鉴学习了国际 Hp 共识,并密切结合了我国国情。一项评价我国近 5 年消化内科临床实践指南或共识的研究结果显示 48 篇新近发表的指南或共识中,依据中国临床实践指南评价体系仅有 3 篇获得了高分 (>80 分),第五次 Hp 共识位列其中^[11],体现了该共识的科学性与严谨性。第五次 Hp 共识共推荐了 7 个不同抗生素组合的铋剂四联方案作为初治及补救 Hp 治疗的根除方案。7 个方案不分一/二线,尽可能选择敏感抗生素组合 (如阿莫西林+呋喃唑酮,阿莫西林+四环素或四环素+呋喃唑酮) 提高首次根除率,治疗失败后的补救治疗不再选择已经用过的抗生素。

2 铋剂在提高Hp根除率中的作用

铋剂作为药物用于结肠炎、伤口感染等疾病的治疗已长达 3 个多世纪^[12]。而在

上世纪90年代开始被应用于Hp感染的治疗中,已从最初的单一用药至二联、三联发展成目前的铋剂四联。铋剂可通过抑制Hp的黏附、减低Hp的pH缓冲能力、降低Hp的氧化应激防御能力等不同途径达到根除Hp及降低Hp对胃黏膜损伤的作用^[13],正因如此, Hp几乎不对铋剂耐药。尽管铋剂为非抗生素,但单用铋剂的Hp根除率可达7.0%~43.0%,甚至高于单用阿莫西林(0.0%~10.0%)或甲硝唑(0.0%~10.0%)的Hp根除率。铋剂联合阿莫西林的二联疗法的根除率平均为44.0%^[14]。而铋剂联合阿莫西林、甲硝唑的三联组合可进一步提高Hp根除率至73.0%^[15]。因质子泵抑制剂(Proton pump inhibitor, PPI)可提高胃内pH,进而促进Hp的存活及增殖。当胃内pH>5.0时,阿莫西林及克拉霉素等pH相关抗生素的活性增强,从而更利于杀灭胃内定植的Hp。因此,PPI联合两种抗生素及铋剂形成当前应用较广的铋剂四联疗法。

对于敏感菌株,不同根除方案(三联疗法、序贯疗法、伴同疗法、铋剂四联等)的疗效并无差异。因此,任何根除方案根除率的提高都主要来源于耐药菌株中根除率的提高。铋剂在根除方案中的作用主要体现在可提高耐药菌株30.0%~40.0%的根除率^[16]。例如,某一地区的克拉霉素的耐药率为20.0%,敏感菌株的三联疗法的根除率为95.0%,耐药菌株的根除率为30.0%,则预期的三联疗法的总体根除率 $= (80.0\% \times 95.0\%) + (20.0\% \times 30.0\%) = 82\%$,而预期的铋剂四联疗法的总体根除率 $= (80.0\% \times 95.0\%) + (20.0\% \times 70.0\%) = 90.0\%$ 。根据当前提出的评价Hp根除方案的疗效卡,根除率(意向性分析)为 $\geq 95.0\%$ 、 $90.0\% \sim 94.0\%$ 、 $85.0\% \sim 89.0\%$ 、 $81.0\% \sim 84.0\%$ 、 $\leq 80.0\%$ 时分别被评定为A(优秀)、B(好)、C(可接受)、D(差)、F(不可接受)^[7]。铋剂联合三联疗法可将总体根除率提高近10.0%,根除方案的评价等级由D/F提升至A/B。

3 新近发表的铋剂四联方案研究

尽管铋剂四联疗法已受到国际共识的广

泛推荐,但研究者仍在进一步探讨铋剂四联中的不同抗生素组合、用药剂量及用药频率等对Hp根除率的影响。2013年,欧洲Hp及微生物学组发起了一项建立多中心(共有27个国家参与)Hp数据库的计划,将记录临床实践中Hp阳性患者的诊断、治疗及随访等信息,此计划将持续十年以上^[17]。Hp数据库的建立可提供来自于每天临床实践中的Hp感染诊治的数据,研究者通过定期分析数据库中不同根除方案的疗效及时调整当地的经验性治疗方案。2019年,欧洲Hp及微生物学组回顾性分析了该数据库中阿莫西林+克拉霉素铋剂四联疗法的疗效,结果显示1141名患者接受了10天或14天的铋剂四联疗法,总体根除率达88.0%(Intention-to-treat, ITT)及94.0%(Per protocol, PP),不良反应发生率为36.0%,无严重不良反应发生^[18]。我们团队同样分析了来自于真实世界的铋剂四联方案的疗效及安全性。共有475例及105例Hp阳性患者分别接受了10天及14天的铋剂四联疗法。根据PP分析结果,10天及14天的铋剂四联方案的根除率分别为93.7%及98.2%,14天方案的不良反应发生率高于10天(17.4% vs 6.1%)^[19]。以上两项来自于临床实践中的研究均证实了铋剂四联方案的高效、安全。而来自于西班牙^[20]及意大利^[21]的研究则分析了三合一胶囊(铋剂、四环素、甲硝唑)联合PPI的疗效及不良反应,两项研究的根除率分别高达96.2%及96.6%(PP分析),与此同时,不良反应的发生率较高(46.0%)。

多西环素属于四环素类抗生素,具有抗菌能力强、半衰期时间长、不良反应发生率小等优势。Yang等^[22]探讨了阿莫西林(1.0g bid)+多西环素(100.0mg bid)的抗生素组合在铋剂四联中的疗效及不良反应发生率。共有118例Hp阳性患者接受了14天的铋剂四联疗法,根据ITT分析及PP分析的根除率分别为89.8%及93.8%,不良反应的发生率仅为6.8%。克拉霉素为Hp根除方案中常用的抗生素,国内外共识推荐的剂量为500.0mg bid。但克拉霉素的耐药为“全或无”,且新近发表的荟萃分析结果显示标准剂量及一半剂量的克拉霉素三联疗法效果

相似^[23]。Chen^[24]进一步探讨了在我国人群中应用一半及标准剂量的克拉霉素铋剂四联方案的疗效、不良反应及经济效益比优势的差别。共有210例患者纳入此项研究并分别接受14天的不同剂量克拉霉素(250.0mg或500.0mg bid)铋剂四联方案。根据ITT及PP分析,两组间的根除率无差异(ITT: 86.7% vs 86.7%, PP: 91.0% vs 91.9%),但一半剂量组的不良反应发生率低于正常剂量组(34.3% vs 55.2%),且医疗费用少,具有经济效益比优势。而Yi等^[25]探讨了我国人群中14天阿莫西林+呋喃唑酮组合与阿莫西林+克拉霉素组合的铋剂四联方案的疗效、不良反应及经济效益比优势的差异。根据ITT分析及PP分析,呋喃唑酮铋剂四联方案的疗效优于克拉霉素铋剂四联方案(ITT: 90.2% vs 86.0%, PP: 93.3% vs 87.9%),且花费显著低于后者(495.5 RMB vs 632.6 RMB),具有经济效益比优势。

患者的依从性在提高根除方案的疗效中同样发挥着重要作用。基于此,Zuo等^[26]设计了一项前瞻性随机对照研究探讨是否可通过发短信的方式指导患者正确的服用药物,从而提高患者的依从性使Hp根除率提高。共有310例患者纳入研究并随机分为两组

(短信告知+铋剂四联组及铋剂四联组)。与对照组相比,短信告知组可提高<40岁以下年龄段人群的Hp根除率(PP分析: 88.6% vs 71.2%)。而在41-60岁及60岁以上亚组中短信告知组与对照组的根除率并无差异。此项研究提示发短信的方式可能通过提高年轻人服药期间的依从性,从而提高Hp根除率。

4 总结及展望

当前Hp感染耐药形势严峻,导致根除方案的疗效受影响,而铋剂可通过多途径根除Hp并可额外提高耐药菌株中的根除率。因此,高效、安全的铋剂四联疗法受到国内外共识的一致推荐,作为高耐药/低耐药地区的一线治疗方案。铋剂四联方案中的抗生素组合应尽量选择两两敏感抗生素,提高首次Hp根除率,减少不必要抗生素的使用及继发性耐药的产生。值得注意的是,抗生素的耐药随着时间的推移会不断的变迁,我们可通过建立Hp感染患者数据库等方式及时、有效的记录及更新临床实践中的Hp诊治信息,定期地分析当地的耐药数据信息及根除方案的疗效变化,及时地调整经验性治疗方案。

参考文献

- Graham DY. Helicobacter pylori update: gastric cancer, reliable therapy, and possible benefits[J]. *Gastroenterology*, 2015, 148(4): 719-731.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.01.040.
- Hooi J, Lai WY, Ng WK, et al. Global prevalence of Helicobacter pylori infection: systematic review and meta-analysis[J]. *Gastroenterology*, 2017, 153(2): 420-429. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.04.022.
- Zamani M, Ebrahimitabar F, Zamani V, et al. Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of Helicobacter pylori infection[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2018, 47(7): 868-876. DOI: 10.1111/apt.14561.
- Savoldi A, Carrara E, Graham DY, et al. Prevalence of antibiotic resistance in Helicobacter pylori: A systematic review and meta-analysis in World Health Organization regions[J]. *Gastroenterology*, 2018, 155(5): 1372-1382.e17. DOI:10.1053/j.gastro.2018.07.007.
- Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis[J]. *Lancet Infect Dis*, 2018, 18(3): 318-327. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30753-3.
- Graham DY, Fischbach L. Helicobacter pylori treatment in the era of increasing antibiotic resistance[J]. *Gut*, 2010, 59(8): 1143-1153. DOI: 10.1136/gut.2009.192757.
- Graham DY, Lu H, Yamaoka Y. A report card to grade Helicobacter pylori therapy[J]. *Helicobacter*, 2007, 12(4): 275-278. DOI: 10.1111/j.1523-5378.2007.00518.x.
- Malferttheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report[J]. *Gut*, 2017, 66(1): 6-30. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312288.
- Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, et al. ACG Clinical Guideline: Treatment of Helicobacter pylori Infection[J]. *Am J Gastroenterol*, 2017, 112(2): 212-239. DOI: 10.1038/ajg.2016.563.
- Liu WZ, Xie Y, Lu H, et al. Fifth Chinese National Consensus Report on the management of Helicobacter pylori infection[J]. *Helicobacter*, 2018, 23(2): e12475. DOI: 10.1111/hel.12475.
- 张宁萍, 王吉耀, 陈世耀, 等. 我国消化内科临床实践指南或共识的评价[J]. *中华消化杂志*, 2019, 39(9): 613-618.

- DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2019.09.004. [Zhang NP, Wang JY, Chen SY, et al. Evaluation of Chinese clinical practice guideline/consensus for digestive diseases[J]. Chinese Journal of Digestion, 2019, 39(9): 613-618.]
- 12 Sun H. Biological Chemistry of Arsenic, Antimony and Bismuth[M]. Wiley: Chichester UK, 2011.
- 13 Li H, Wang R, Sun H. Systems approaches for unveiling the mechanism of action of bismuth drugs: New medicinal applications beyond Helicobacter Pylori Infection[J]. Acc Chem Res, 2019, 52(1): 216-227. DOI: 10.1021/acs.accounts.8b00439.
- 14 Axon AT. Helicobacter pylori therapy: effect on peptic ulcer disease[J]. J Gastroenterol Hepatol, 1991, 6(2): 131-137. DOI: 10.1111/j.1440-1746.1991.tb01452.x.
- 15 Wermeille J, Zelger G, Cunningham M. The eradication treatments of Helicobacter pylori[J]. Pharm World Sci, 1998, 20(1): 1-17. DOI: 10.1023/a:1008638102503.
- 16 Dore MP, Lu H, Graham DY. Role of bismuth in improving Helicobacter pylori eradication with triple therapy[J]. Gut, 2016, 65(5): 870-878. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-311019.
- 17 McNicholl AG, O'Morain CA, Megraud F, et al. Protocol of the European Registry on the management of Helicobacter pylori infection (Hp-EuReg)[J]. Helicobacter, 2019, 24(5): e12630. DOI: 10.1111/hel.12630.
- 18 McNicholl AG, Bordin DS, Lucendo A, et al. Combination of bismuth and standard triple therapy eradicates Helicobacter pylori infection in more than 90% of patients[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2020, 18(1): 89-98. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.03.048.
- 19 Song C, Qian X, Zhu Y, et al. Effectiveness and safety of furazolidone-containing quadruple regimens in patients with Helicobacter pylori infection in real-world practice[J]. Helicobacter, 2019, 24(4): e12591. DOI: 10.1111/hel.12591.
- 20 Macías-García F, Bastón-Rey I, de la Iglesia-García D, et al. Bismuth-containing quadruple therapy versus concomitant quadruple therapy as first-line treatment for Helicobacter Pylori infection in an area of high resistance to clarithromycin: A prospective, cross-sectional, comparative, open trial[J]. Helicobacter, 2019, 24(1): e12546. DOI: 10.1111/hel.12546.
- 21 Ciccaglione AF, Cellini L, Marzio L. Pylera plus ranitidine vs Pylera plus esomeprazole in first-line treatment of Helicobacter pylori infection: Two pilot studies[J]. Helicobacter, 2019, 24(5): e12606. DOI: 10.1111/hel.12606.
- 22 Gu L, Li S, He Y, et al. Bismuth, rabeprazole, amoxicillin, and doxycycline as first-line Helicobacter pylori therapy in clinical practice: A pilot study[J]. Helicobacter, 2019, 24(4): e12594. DOI: 10.1111/hel.12594.
- 23 Harb AH, Chalhoub JM, Abou Mrad R, et al. Systematic review and meta-analysis: full- vs. half-dose antimicrobials in clarithromycin-based regimens for Helicobacter pylori eradication[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2015, 42(2): 131-141. DOI: 10.1111/apt.13259.
- 24 Lu B, Wang J, Li J, et al. Half-dose clarithromycin-containing bismuth quadruple therapy is effective and economical in treating Helicobacter pylori infection: A single-center, open-label, randomized trial[J]. Helicobacter, 2019, 24(2): e12566. DOI: 10.1111/hel.12566.
- 25 Yi DM, Yang TT, Chao SH, et al. Comparison the cost-efficacy of furazolidone-based versus clarithromycin-based quadruple therapy in initial treatment of Helicobacter pylori infection in a variable clarithromycin drug-resistant region, a single-center, prospective, randomized, open-label study[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(6): e14408.
- 26 Wang T, Yang X, Li Y, et al. Twice daily short-message-based re-education could improve Helicobacter pylori eradication rate in young population: A prospective randomized controlled study[J]. Helicobacter, 2019, 24(3): e12569. DOI: 10.1111/hel.12569.

收稿日期: 2019年10月29日 修回日期: 2020年1月4日

本文编辑: 李阳 杨智华