维普资讯 http://www.cqvip.com

第22卷 第4期 重庆医科大学学报 Vol.22 No.4
1997 ACTA UNIVERSITATIS SCIENTIAE MEDICINAE CHONGQING 1997

幽门螺杆菌感染的治疗及存在的问题

临床学院 内科 余剑平* 综述 王丕龙 刘新才 审校

中图分类号 R573.1

幽门螺杆菌(Helicobacter pylori,Hp)在胃十二指肠疾病中所起的重要作用已被肯定[1]。抗Hp治疗已成为Hp相关性胃十二指肠疾病治疗的重要措施。10多年来,抗HP治疗的方法不断改进,疗效不断提高[2]。本文对治疗的现状及存在的问题进行复习。

1 不同治疗方案及其疗效

1.1 单药治疗

早已证明,安慰剂、H_2受体阻滞剂和质子泵抑制剂治疗Hp无效。铋剂或抗生素单药治疗Hp其根除率大多在20～30%。个别报导稍高。

1.2 两联疗法

所报导的两联疗法治疗Hp感染以质子泵抑制剂加羟氨苄青霉素最常应用。Penston[3]统计1440例,经Omeprazole加羟氨苄青霉素治疗,Hp总根除率为60%。加大两药剂量,Hp根除率略有提高。其它两联疗法治疗的Hp根除率为64%。两联疗法治疗Hp感染已不主张再用[2]。

1.3 三联疗法

三联疗法治疗Hp根除率高已被肯定。在各种三联疗法中,以铋剂(B)、甲硝唑(M)、羟氨苄青霉素(A)或四环素(T)组成的BMA或BMT方案被视为标准三联疗法。Penston[3]综合铋剂三联疗法两周治疗3287例,Hp总根除率82%。BMA治疗920例,Hp总根除率为75%。BMT治疗1237例,Hp总根除率86%。若治疗不足一周,BMA和BMT治疗的Hp根除率均低于50%。三联疗法加抗分泌药(H_2受体阻滞剂或质子泵抑制剂)治疗的Hp根除率超过90%。

※男,1958－07出生,主治医师

2 Hp根除疗效的评价

2.1 统计学方法的差异

许多因素均可影响Hp根除疗效,统计学方法不一致也是其中之一。Penston[3]认为,在评价药物副作用发生率较高的治疗时,必须注意到按参加治疗人数和完成治疗人数统计结果中出现的差异,即intention－to－treat或efficacy analysis。在49个三联疗法治疗Hp的研究中,28个研究(占57%)按intention－to－treat统计Hp根除率,21个研究(占43%)按efficacy analysis统计Hp根除率为82% (1094/1327),如按intention－to－treat统计Hp根除率则为72%(1094/1527)。约13%的治疗病例未纳入统计分析。在21个质子泵制剂加羟氨苄青霉素治疗Hp的研究中,8个研究(占38%)按efficacy analysis统计Hp根除率为71%(300/423),而按intention－to－treat统计Hp根除率则为65%(300/461)。约8%的治疗病例未计入统计分析。按intention－to－treat统计疗效的研究在欧洲约69%,澳大利亚约29%,而美国仅有25%。上述两种统计学方法中何者为优有待进一步统一。

2.2 Hp感染诊断和根除标准的差异

综合国外14个采用三联疗法治疗Hp的研究[4～17],4个研究(占28.6%)同时取胃窦胃体粘膜检查Hp[4,8,15,16],而只取胃窦粘膜检查Hp占50%[5,6,9～13],21%的研究活检部位不详。14个研究中采用尿素酶试验及组织学联合检查Hp占21%,采用组织学及细菌培养联合检查Hp占14%。采用上述3项联合检查Hp占43%,而29%的研究采用^{13}C或^{14}C尿素呼气试验联合尿素酶试验、组织学或培养检查Hp,个别研究单用^{13}C或^{14}C尿素呼气试

维普资讯 http://www.cqvip.com

验检查Hp。检查方法相同其判断标准也不统一。国内文献中亦存在胃活检部位及检查方法的不一致。94年洛杉矶世界胃肠病大会规定[1]，Hp的治愈是治疗后停用所有抗生素和质子泵抑制制剂4周，用敏感的方法不能检出Hp。96年西太平洋幽门螺杆菌国际会议进一步明确[2]，诊断Hp或感染最可靠的方法仍是胃窦、胃体取多块活组织同时进行尿素酶试验、组织学检查以及细菌培养。而Shimoyama在比较多种方法检测Hp结果后认为[18]，聚合酶链反应及尿素呼气试验用于评价Hp根除疗效比其它方法更为可靠。

2.3 Hp耐药性与根除疗效

大多数人认为，Hp耐药性使其根除率降低。可产生耐药性的抗生素以甲硝唑和Clarithromycin最常见。对已有抗药性的药物一般不主张再次使用，以免影响疗效。综合6个研究治疗748例[8,10,12,18~21]，544例甲硝唑敏感者Hp根除率为93%，而204例甲硝唑不敏感者Hp根除率为73%。在有关Hp耐药的文献中，多数均未说明耐药性的检测方法及判断标准。少数有报导者其检测方法和判断标准亦各异。如甲硝唑耐药性其最低抑菌浓度(MIC_{90})从2μg/ml～8μg/ml～32μg/ml[22~24]，而判断Clarithromycin耐药性的MIC_{90}从0.03μg/ml～8μg/ml～32μg/ml[22,24,20]。因而Hp耐药性在各文献中的差异较大，其根除率亦明显不同。Hp耐药性既可存在于治疗前也可发生在治疗后。Goodwin报导[25]，Hp耐甲硝唑菌株在治疗前占17%，而治疗后耐药株占70%。鉴于Hp药敏试验一般为单药并在体外进行，两种或多种药物联合敏感试验尚有困难。体外单药发生耐药性者，多数经联合药物疗法治疗后仍可获得较高的Hp根除率，提示联合用药可减少耐药性根除疗效的影响。

3 Hp的再感染与感染的复发

Hp根除后的再感染与复发的定义至今不明确。文献报导中很不统一。所报导的Hp根除后一年的再感染率从3.3～35%[5,26]。Penston报导[1]，Hp根除后3月再感染少见，而根除后6～12月再感染率为8～17%。随访2年以上的再感染率常因病例失访率高而不可靠。发展中国家的再感染率为22%，西方国家为13%。而国人的再感染率尚无系统报导。三联疗法、两联疗法及单药治疗后一年的再感染率分别是10%、33%和47%[27]。提示Hp根除率愈高，其再感染率愈低。

Atherton等人发现[28]，抗Hp治疗后胃窦Hp被清除，而胃体和胃底仍有残余感染存在，成为复发的根源。牙斑中有Hp存在已被证实。牙斑中Hp与胃内Hp在形态上、免疫学特性及培养条件均相似，且生化特性完全相同[29]。牙斑中Hp不易受到抗菌药物的影响，联合药物治疗后，胃内Hp可阴转而牙斑尿素酶试验仍呈阳性[30]。Kawaguch等人报导胆囊内可能存在Hp感染并且与胃内Hp相同[31]。以上均提示，胃内Hp被根除后而胃外的其它部位感染仍可能存在，成为胃内感染复发的根源。Hp感染是否是全身性多部位感染有待进一步深入研究。

分子生物学研究结果证明，Hp菌株之间存在高度异质性[6]。绝大多数感染者体内分离出的Hp菌株各不相同，在同一感染者体内分离出两株不同型的Hp少见，同一患者体内不同部位感染同一型Hp菌株[32]。同一患者治疗前后1～3年体检出的Hp仍属同一菌型[33]。提示是感染的复发。对Hp菌株的分型目前尚未统一。

不同方案(如三联、两联、单药)治疗后一年Hp再感染率差异很大也间接提示是感染复发[27]。

另一些研究结果提示Hp再感染的可能性。Hp感染存在家庭聚集现象，同一家庭内的大多数成员感染同一型Hp菌株，提示感染可能来自同一感染源引起家庭成员间的相互传播，这给Hp已根除者留下了再感染的危险[34]。内窥镜检查室工作人员Hp感染率高于其他人群。研究提示，内窥镜引起Hp交叉感染其感染率均为1%[35]。

4 药物治疗对Hp本身的影响

维普资讯 http://www.cqvip.com

已有资料表明，受药物及其它因素的影响，Hp可发生某些微生物学特征的变化。如抗菌治疗后，Hp形态变短呈逗点状、肾形或球形等，并对抗生素具有更强的抵抗力[37~38]。Hp的球形菌是处于静止期的细菌，尿素酶活性可减弱或消失，体外培养困难，临床上误认为Hp已被根除。但在适宜的条件下球形菌又可恢复到螺旋杆状，并引起感染的复发[37]。对Hp的普通型L型菌的分子生物学性状研究结果进一步证明，Hp转变成L型菌后，其菌体蛋白及抗原性与原菌比较无质的改变，DNA图谱与原菌基本相同[39]。关于细菌L型变异是否由遗传物质的改变所致其说法尚不一致，确切机理有待进一步研究。

参考文献

1.Marshall BJ. Am J Gastrenterol 1994;89:116
2.陈景潮，等.中华内科杂志 1996;36:489
3.Penston JG. Aliment Pharmacol Ther 1994;8:369
4.Chen TS, et al. J Gastro－Heptol 1995;10:300
5.Bell GD, et al. QJ Med 1993;86:375
6.Akopanz N, et al. Nucleic Acids Research 1992;21:6221
7.Borody TJ, et al. Am J Gastroenterol 1994;89:529
8.Seppalak, et al. Scand J Gastroenterol 1992;27:973
9.Graham DY, et al. Gastroenterolgy 1992;102:493
10.Borody TJ, et al. Gastroenterology 1993;104:A44
11.Culter AF, et al. Am J Gastroenterol 1993;88:505
12.Thijs JC, et al. Scand J Gastroenterol 1993;28:934
13.Hosking SW, et al. Gastroenterology 1993;104:A104
14.Balatsos V, et al. Gastroenterology 1993;104:A37
15.Borody TJ, et al. Scand J Gastroenterol 1992;27:281
16.Borody TJ, et al. Am J Gastroenterol 1994;89:33
17.Wilhelmsen I, et al. Scand J Gastroenterol 1994;29:874
18.Shimoyama T, et al. J Gastroenterol 1996;31:171
19.Brette A, et al. Gastroenterology 1992;102:A46
20.Solcia E, et al. Scand J Gastroenterol 1994;29 Suppl 201:28
21.Logan RPH, et al. Lancet 1991;338:1249
22.Tytgat GNJ. Aliment Pharmacol Ther 1994;8:359
23.Banatvala N, et al. Gastroenterology 1993;104:A36
24.Al－Assi MT, et al. Aliment Pharmacol Ther 1994;8:453
25.Goodwin CS, et al. J Clin Pathol 1988;41:207
26.Patchetts, et al. Am J Gastroenterol 1992;87:24
27.Xia Hx, et al. Am J Gastroenterol 1995;90:1221
28.Atherton JC, et al. Gastroenterology 1993;104:A36
29.宋群生，等.中华内科杂志 1994;33:459
30.Desai HG, et al. Scand J Gastroenterol 1991;126:1205
31.Kawayuch M, et al. J Gastroenterol 1996;31:29
32.Tonolatsu y, et al. J Gastroenterol 1994;20:120
33.Xia HX, et al. Gut 1995;37:30
34.Rawus EAJ, et la. Gastroenterology 1989;96:A409
35.Gsbson GR, et al. Lancet 1992;340:1194
36.Langenberg W, et al. J Infect Dis 1990;161:507
37.Catrenich CE, et al. Scand J Gastroenterol 1991;26(Suppl181):58
38.王砺利，等.中华内科杂志 1993;2:96
39.贾继辉，等.中华微生物学和免疫学杂志 1995;2:95

(收稿日期(1997－05－05)