

影响幽门螺杆菌根除疗效相关因素

杨宪武 赵 逵

(遵义医学院消化内科 贵州 遵义 563003)

摘要: 幽门螺杆菌(Hp)是慢性活动性胃炎和消化性溃疡的主要病因, 并与胃癌、MALT 淋巴瘤的发生密切相关, 其根除治疗在临床上具有重要的意义。大量研究显示 Hp 的根除疗效在下降, 本文就有关影响 Hp 根除疗效的相关因素做一简要概述。

关键词: 幽门螺杆菌; 根除; 耐药

Related factors that may affect the efficacy of Helicobacter pylori eradication treatment

YANG Xian-wu, ZHAO Kui

(Department of Gastroenterology, The Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, , Guizhou Zunyi 563003, China)

ABSTRACT: Helicobacter pylori (Hp) is the main cause of chronic active gastritis and peptic ulcer disease, and is directly related to gastric carcinoma and mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma. Eradication of Hp infection has become an important treatment goal in clinical practice. Numerous medical reports claim that the effectiveness of Hp therapy decreases. The paper reviews related factors that may affect the efficacy of eradication treatment.

Key words: Helicobacter pylori; Eradication; Drug Resistance

幽门螺杆菌(Helicobacter pylori, Hp)感染是目前世界上最常见细菌感染之一。自 1982 年 Barry Warren 和 Robin Marshall 发现 Hp 以来, 针对这一细菌及其相关疾病的研究经久不衰。大量研究资料表明, Hp 感染为慢性活动性胃炎的主要致病菌, 消化性溃疡的重要致病因素, 与胃癌、胃黏膜相关淋巴样组织(MALT)淋巴瘤的发生密切相关, 1994 年世界卫生组织国际癌症研究机构(IARC)将其列为人类 I 类致癌原^[1], 因此对于 Hp 的根除治疗在临床上具有重大意义。然而, 随着根除 Hp 治疗的普遍开展, 一些有效的治疗方案随着时间的推移根除率在下降。Hp 根除难度的上升要求医务工作者充分认识影响 Hp 根除疗效的相关因素, 避免和克服不利因素, 寻求更加积极有效的治疗方法。本文就有关影响 Hp 根除疗效的相关因素综述如下。

1 治疗方案对根除疗效的影响

1.1 药物组成

理想的根除方案按意图(ITT)分析根除率应达到 80%, 且具有简单、耐受性和依从性好以及成本—效益高的特点^[2]。由于大多数抗生素在胃内低 pH 值环境中活性降低不能穿透黏液层到达细菌, 因此 Hp 不易根除, 迄今为止尚无单一药物组成能有效根除 Hp, 单一抗生素根除率一般不超过 20%, 克拉霉素可达 54%, 但均无临床使用价值。以铋剂(得诺)或质子泵抑制剂(PPI)(洛赛克、达克普隆)加一个抗生素组成的三联疗法, 平均根除率在 50~80%, 仍不能满足临床需要。目前推荐的 Hp 治疗方案可分为一线和二线方案(补救治疗), 以质

子泵抑制剂(PPI)或铋剂或雷尼替丁枸橼酸铋(RBC)合并两种抗生素组成的三联疗法作为一线方案, 标准铋剂三联合 PPI 组成的四联作为治疗失败后的二线方案^[3], 此两种方案其根除率可达 80~90% 及以上。一线方案中 PPI 可用 H₂ 受体拮抗剂, 但根除疗效亦有所降低。在 PPI 为基础方案中, PPI 本身对 Hp 具有一定清除作用外, 主要是减少胃酸分泌, 提高胃内 pH 值而增强其他抗生素的疗效, 因而一周 PPI 三联疗法成为一种有效治疗方法被临床广泛应用。上述三联疗法中, 药物组合不同其疗效亦不尽相同, 英国一项大样本、多中心研究将兰索拉唑与阿莫西林、克拉霉素和甲硝唑中的任意两种组合, 比较这一兰索拉唑三联疗法与一周奥美拉唑、阿莫西林和甲硝唑疗法的疗效, 结果显示, 含克拉霉素的疗法较仅用阿莫西林、甲硝唑和奥美拉唑或兰索拉唑根除率更高, 这一点现在已被进一步强调。

1.2 药物剂量

同种治疗方案下, 治疗药物因剂量的不同对根除疗效的影响不尽相同。一项 Meta 分析显示, 在一周 PPI 治疗(PAC 方案, P—质子泵抑制剂, A—阿莫西林, C—克拉霉素)中, 500mg 克拉霉素较 250mg 有更高的根除率, 当与阿莫西林联用时, 克拉霉素剂量对疗效的影响较大, 而当与甲硝唑联用(PCM 方案, P—质子泵抑制剂, C—克拉霉素, M—甲硝唑), 克拉霉素 500mg 与 250mg 相比根除率没有显著增加。以 PPI 为基础的三联疗法, 较高 PPI 剂量是必要的, 如洛赛克 20mg 2 次/日, 效果优于 20mg 1 次/日, 但更高剂量 40mg 2 次/日, 效果并不增加。另一项荟萃分析显示, 在 PAC 治疗方案中, PPI 加倍剂量治疗更加有效, 根除率增加 6%, 而 PCM 方案则有所不同, 根除率仅增加 15%。有学者认为抑酸剂和抗生素剂量上的不同组合会影响胃内 pH 值, 从而对抗生素的活性发生不同影响。

1.3 治疗疗程对根除的影响

一项荟萃分析表明^[4], 以 PPI 为基础的三联疗法中, 疗程 14 天所取得 Hp 根除率比 7 天明显增高。目前推荐的 7 天 PPI 三联疗法多可获得 80% 的治愈率, 除非治愈率小于 80%, 否则 14 天的治疗是不必要的。而来自美国的报告显示在 PPI 三联

作者简介: 杨宪武(1973—), 男, 河北省高邑人, 主治医师,

2003 级在读硕士研究生。研究方向: 消化系统疾病

通讯作者: 赵逵, 教授, 地址: 贵州省遵义医学院附院消化

内科胃镜室, 邮编: 563003, Email: yxws2003@yahoo.com

(收稿日期: 2006—03—22 接受日期: 2006—04—19)

疗法中,时间愈长治愈率越高,故在美国,FDA推荐的PPI三联疗法的疗程为14天。

2 Hp菌株本身特性对根除疗效的影响

2.1 耐药Hp菌株对根除的影响

Hp菌株对硝基咪唑类(甲硝唑和替硝唑)或大环内酯类(克拉霉素和罗红霉素)等药物耐药性的产生已成为含有这些抗生素的根除方案失败的主要原因^[5~7]。近年来,随着甲硝唑广泛用于Hp根除,耐药率呈逐年上升趋势。有荟萃分析^[8]发现对甲硝唑敏感的菌株的根除率可高达90%,而对其耐药的菌株根除率只有70%。Hp对甲硝唑耐药性的产生,主要是由于细菌还原硝基能力的下降,无法获得足够低的氧化还原电位,不能使甲硝唑还原而生成具有杀菌活性的代谢产物。现已证实,氧不敏感的NADPH硝基还原酶(RdxA)的编码基因(*rdxA*)突变失活是引起甲硝唑耐药性产生的主要原因,NAD(P)H黄素氧化还原酶(FrxA)编码基因(*frxA*)和铁氧还蛋白类似物(FrxB)的编码基因(*frxB*)突变可增加耐药性^[9]。在硝基咪唑存在情况下,耐药突变体比敏感株有生长优势,因而在使用包括硝基咪唑的方案进行根除后很快出现甲硝唑耐药菌株,从而使疗效下降。此外需注意的是,PPI、克拉霉素、甲硝唑组合的疗效受甲硝唑耐药率的影响较PPI、阿莫西林、甲硝唑组合低,适用于对青霉素过敏的患者。大环内酯类是根治Hp的主要成分,其中克拉霉素被证明是非常有效的,因为它对于Hp有低的MIC(最小抑菌浓度)。其MIC较同类药物较少受到pH降低的影响。同时,克拉霉素在胃粘膜中扩散良好^[10]。克拉霉素对疗效的影响比甲硝唑大,因为克拉霉素抗Hp作用强,在三联或四联疗法包含的抗生素中起主要作用。总结用质子泵抑制剂+克拉霉素+甲硝唑治疗的研究发现,在克拉霉素敏感菌株中,Hp的根除率为86%,而在耐药株中仅为33%。关于Hp对克拉霉素的耐药机制,比较一致地观点是Hp 23SrRNA V区点突变引起克拉霉素与核糖体结合力下降。克拉霉素耐药增加与导致23SrRNA位点碱基改变的基因突变有关^[11]。耐药菌株首先被描述的突变在两个基因位点:2142或2143。目前已描述了在2116和2142位点的突变,但是发生似乎很少。

阿莫西林是目前用于根除幽门螺杆菌的唯一一种β-内酰胺类药物,MIC值通常<0.03mg/L,幽门螺杆菌对阿莫西林的报道很少,但最近有报道Hp对阿莫西林也出现耐药。Smith等^[12]发现其耐药率达100%,但样本数有限。上海地区人群中分离株耐药率为1.44%(2/139)^[13]。其抗菌作用的主要机制是与细菌内膜靶蛋白PBPS(青霉素结合蛋白)结合。通过分析阿莫西林耐药机制发现均无β-内酰胺酶产生,推测阿莫西林耐药与β-内酰胺酶的产生无关。对阿莫西林的耐药发生率及其对Hp根除的影响还有待进一步明确。

目前Hp对呋喃唑酮及利福霉素的耐药率较低,对于因耐药性治疗失败的病患,可作为根除Hp的二线药物或三线药物。

2.2 类球形变对Hp根除疗效的影响:

类球形Hp是细菌在不适宜环境中或药物治疗后形成的变异体,其遗传学特性与螺旋状Hp大致相同,类球形体大致存在3种形式:死亡变异体、存活但不可培养形式和存活且可培养形式。临床研究提示,在根除Hp治疗前单独应用PPI可降低随后的根除率,这可能与PPI诱导Hp向类球形转化所

致。阿莫西林、头孢菌素在低于抑菌浓度时也可诱导生成类球形Hp。抗生素对于生长活跃的Hp具有杀伤作用,而对非生长活跃期Hp并无杀伤作用,因此类球形变现象可能成为某些治疗失败的原因,尤其曾用过低于抑菌浓度的某些抗生素和抗溃疡药物的患者。某些实验表明类球形Hp仍具传染性,但其在感染的传播及治疗失败方面的重要性方面仍存在争议^[14]。

2.3 Hp基因型

一些研究观察到,应用同样的根除幽门螺杆菌方案,cagA阳性菌株较cagA阴性菌株容易根除。为明确Hp基因型是否会影响抗菌治疗的疗效, Van Doorn等^[15]对121例Hp阳性患者进行临床研究。其中十二指肠溃疡54例、胃溃疡14例、功能性消化不良53例,均采用四联疗法(兰索拉唑+四环素+甲硝唑+胶体次枸橼酸铋),治疗前及治疗后6周分别取胃粘膜活检标本提取Hp DNA,并运用PCR及反向杂交技术检测*vacA*及*cagA*,结果发现消化性溃疡患者的Hp根除率明显高于功能性消化不良患者。消化性溃疡与cagA和*vacA* S1型菌株显著相关,而S2/m2基因型菌株则多见于不伴溃疡患者。故认为S1/m1和S1/m2型菌株(多为CagA+菌株)较S2/m2型非产毒菌株(多为cagA-菌株)对治疗更敏感。cagA+/S型菌较cagA-/S2型菌增殖迅速,因而对抗生素更为敏感。而且毒力强的菌株导致胃内生理环境的改变,使抗生素可在炎症粘膜局部达到较高的浓度。抗生素不易接近毒力较弱的cagA-/S2型菌,使之难以根除。故得出结论:Hp的基因型与抗生素根除疗效密切相关。

3 患者因素对根除疗效的影响

3.1 患者的依从性

患者不按医嘱要求按时、按量服药,即依从性差,也是影响根除疗效的一个重要因素。早期的三联治疗由于疗程长、副反应多而导致依从性差,影响Hp根除率。给患者根除Hp治疗时要向患者强调依从性对疗效的影响,以获得患者配合。一般来说,疗效越高的方案其依从性也越好。近年来由于方案的改进,缩短疗程至1周,大多数患者治疗的依从性提高,Hp根除疗效也相应提高。

3.2 患者遗传特性

患者细胞色素P450同工酶CYP2C19(肝药酶)基因多态性对根除疗效的影响。人们发现大多数PPI的代谢高度依赖CYP2C19并受到其基因多态性的影响。由于遗传易感因素,人体CYP2C19表现为基因多态性,根据基因型的不同可分为纯合子强代谢型、杂合子强代谢型及弱代谢型,弱代谢型对PPI的清除率低、血药浓度高、疗效好,而强代谢型对PPI的清除率高,致使其血药浓度低,在多次给药才能发挥最大抑酸作用,常规剂量不能使其胃酸分泌降低到治疗水平,从而影响了阿莫西林等药物的抗Hp疗效^[16]。一研究显示,应用常规剂量奥美拉唑的弱代谢者的血浆浓度时间曲线与应用4倍剂量的强代谢者相同^[17]。最近一项研究^[6]发现在以PPI为基础的三联疗法中,CYP2C19弱PPI代谢型患者取得的Hp根除率比强代谢型患者明显增高,前者93.3%,而后者为60%(纯合子)和63.3%(杂合子)。Furuta等^[18]比较了奥美拉唑或兰索拉唑加阿莫西林和克拉霉素三联药物治疗Hp感染1周的治愈率与CYP2C19基因多态性关系,在治疗的261例Hp阳性患者中,35例治疗失败,其中34例为强代谢型。然而Miki等^[19]应

用兰索拉唑或雷贝拉唑加阿莫西林和克拉霉素三联疗法治疗Hp感染1周并比较CYP2C19基因多态性与抗生素敏感性在根除Hp治疗中的关系,结果表明克拉霉素耐药是治疗成功与否的主要因素,而CYP2C19基因分型与根除治疗成功与否并无明显关系。

3.3 患者基础疾病不同对根除疗效的影响。

消化性溃疡患者中的幽门螺杆菌根除率稍高于(约5%~10%)非溃疡性消化不良。一组在法国的研究发现在非溃疡性消化不良患者中Hp根除率仅为66.3%,显著低于十二指肠溃疡患者的79.3%($P < 0.01$);而在食管炎、胃炎和十二指肠球炎的患者中无差异^[29]。Graham等比较了在胃炎、胃溃疡和十二指肠溃疡中的根除差异,结果发现其根除率分别为100%,70.1%和93.3%。对观察到的差异有一些生物学的解释,溃疡病患者更经常感染致病菌株(vagA⁺, cagA⁺阳性),研究显示这些致病菌株比更常见于NUD患者的毒力小的菌株(cagA⁻, cagA⁻阴性)容易治疗,在NUD患者的亚群中也观察到这些差异。其他研究显示炎症重的患者容易治愈,因此也支持上述发现。有趣的是含铋剂的治疗方案对这些非致病菌株的有效性不降低。

3.4 胃内pH对根除疗效的影响。

J Labenz报道,胃腔内酸度是影响根除Hp的影响因素。胃内pH值高,Hp的根除率也高。大多数抗生素根除Hp的MIC依赖于胃内pH。标准MIC的测定应在pH7.4或pH7.0条件下获得,不同药物之间MIC有所差异。如pH降低,则MIC增加,当pH<5时则不能采用标准方法测定MIC。由于个体间胃内pH的差异,少数患者即使应用PPI,也存在高胃酸分泌情况,但此类患者与胃泌素瘤患者不同,其基础酸分泌>15mmol/h,但血浆胃泌素水平正常,此类患者壁细胞数量增多,胃内pH水平低,尤其夜间和餐后明显,易使抗生素活性降低,不足以根除Hp,该现象是包含阿莫西林在内的三联疗法根除失败的主要原因。

3.5 吸烟对根除的影响。

患者吸烟对Hp根除可能有一定的影响。Labenz等研究了吸烟对质子泵抑制剂+阿莫西林两联方案根除Hp的影响,结果发现吸烟组的Hp根除率仅有33%,而不吸烟组为88%。然而这种差异在三联方案中并不明显,在法国进行的一项研究^[29]发现,吸烟组Hp根除失败率为28.3%,而不吸烟组的失败率为25.5%($P = 0.13$)。吸烟影响Hp根除的机制并不明确,可能与影响药物的代谢有关。

3.6 其他因素

另外性别、年龄、种族等因素对Hp的根除效果也有一定的影响。

4 小结

综上所述,影响Hp根除的因素是复杂多样的。为提高Hp根除疗效,对于Hp感染患者,选择高效的治疗方案,提高其服药的依从性和监测当地Hp对抗生素的耐药性并适时调整治疗方案等措施是根除Hp感染的关键。

参考文献

- [1] Vandenplas Y. Helicobacter infection[J]. World Gastroenterol. 2000, 6: 20~31
- [2] Current European concepts in the management of Helicobacter pylori in-

fection. The Maastricht Consensus Report. European Helicobacter pylori StudyGroup [J]. Gut, 1997, 41: 8~13

- [3] 中华医学会消化病学分会. 幽门螺杆菌共识意见(2003°安徽桐城)[J]. 中华消化杂志, 2004, 24: 126~127
- [4] Calvet X, Garcia N, Lopez T, et al. meta-analysis of short versus long therapy with a proton pump inhibitor, clarithromycin and either metronidazole or amoxicillin for treating Helicobacter pylori infection[J]. Aliment Pharmacol Ther. 2000, 14: 603~609
- [5] Queiroz DM, Dani R, Silva LD, et al. Factor associated with treatment failure of Helicobacter pylori infection in a developing country[J]. J Clin Gastroenterol. 2002 35: 315~320
- [6] Qasim A, O.Morain CA. Review article: treatment of Helicobacter pylori infection and factors influencing eradication[J]. Aliment Pharmacol Ther. 2002, 16 Suppl 1: 24~30
- [7] Xia HX, Fan XG, Talley NJ. Clarithromycin resistance in Helicobacter pylori and its clinical relevance[J]. World J Gastroenterol. 1999, 5: 263~266
- [8] van der Wouden EJ, Thijs JC, van Zwet AA, et al. The influence of in vitro nitroimidazole resistance on the efficacy of nitroimidazole-containing anti-Helicobacter pylori regimens: a meta-analysis[J]. Am J Gastroenterol. 1999, 94: 1751~1759
- [9] 史彤. 幽门螺杆菌对抗生素药物的耐药机制. 见: 刘文忠主编. 幽门螺杆菌研究进展[M]. 上海: 上海科学技术文献出版社, 2001: 220~229
- [10] Ralf P, Stefan P, Klaus M, et al. Mutations of Helicobacter pylori genes rdxA and pbp1 cause resistance against metronidazole[J]. Antimicrob Agents Chemother. 2001, 45(3): 962~965
- [11] Hoffman PS. Antibiotic resistance mechanisms of Helicobacter pylori [J]. Can J Gastroenterol. 1999, 13(3): 243~249
- [12] Smith SI, Oyedele KS, Arighab A, et al. High amoxicillin resistance in Helicobacter pylori isolated from gastritis and peptic ulcer patients in Western Nigeria[J]. J Gastroenterol 2001, 36(1): 67~68
- [13] 史彤. 幽门螺杆菌对抗生素药物的耐药机制. 见: 刘文忠主编. 幽门螺杆菌研究进展[M]. 上海: 上海科学技术文献出版社, 2001: 220~229
- [14] Rabelo-Goncalves EM, Nishimura NF, Zeitone JM. Acute inflammatory response in the stomach of BALB/c mice challenged with coccoidal Helicobacter pylori[J]. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2002, 97: 1201~1206
- [15] Van Doorn LJ, Schneeberger PM, Nouhan N, et al. Importance of Helicobacter pylori cagA and vacA status for the efficacy of antibiotic treatment[J]. Gut. 2000, 46(3): 321~326
- [16] Megraud F, Lamouliatte H. Review article: the treatment of refractory Helicobacter pylori infection Aliment Pharmacol Ther. 2003, 17: 1333~1343
- [17] Kita T, Sakaeda T, Aoyama N, et al. Optimal dose of omeprazole for CYP2C19 Extensive metabolizers in anti-Helicobacter pylori therapy: pharmacokinetic considerations[J]. Biol Pharm Bull. 2002, 25: 923~927
- [18] Furuta T, Shirai N, Xiao F, et al. Effect of high-dose lansoprazole on intragastric pH in subjects who are homozygous extensive metabolizers of cytochrome P450C19[J]. Clin Pharmacol Ther. 2001, 70: 484~492
- [19] Miki I, Aoyama N, Sakai T, et al. Impact of clarithromycin resistance and CYP2C19 genetic polymorphism on treatment efficacy of Helicobacter pylori infection with lansoprazole or rabeprazole-based triple therapy in Japan[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2003, 15: 27~33
- [20] Broutet N, Tchamgoue S, Pereira E, et al. Risk factors for failure of Helicobacter pylori eradication therapy. In Hunt RH, Tytgat GNJ, Editors. Helicobacter pylori: basic mechanisms to clinical cure[M]. Dordrecht: Kluwer, 2000: 601~607