

京都全球共识对中国幽门螺杆菌感染治疗的启示

谢 川, 吕农华

南昌大学第一附属医院消化内科, 江西 南昌 330006

[摘 要] 《幽门螺杆菌胃炎京都全球共识报告》于2015年7月在《消化道》(*Gut*)杂志全文发表。该共识对胃炎的病因学分类、诊断评估、幽门螺杆菌(*Hp*)感染相关消化不良及*Hp*胃炎治疗理念进行了革新,是继欧洲Maastricht IV共识之后发布的又一项有关*Hp*感染的重要国际共识。该共识的发布将有助于提高我国临床医师对*Hp*感染胃炎诊治的认识。但是,我国*Hp*感染人口基数大、抗生素耐药率高、卫生资源相对缺乏,因此临床实践中不能照搬国际共识,应制定适合我国国情的*Hp*感染诊治策略。



[关键词] 螺杆菌, 幽门; 感染; 胃炎/病因学; 胃炎/诊断; 胃炎/治疗

[中图分类号] R573.3 [文献标志码] A

Kyoto global consensus report for treatment of *Helicobacter pylori* and its implications for China

XIE Chuan, LYU Nonghua (Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital, Nanchang University, Nanchang 330006, China)

Corresponding author: LYU Nonghua, E-mail: lunonghua@163.com, http://orcid.org/0000-0003-4373-551X

[Abstract] Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis (*Gut*, July 2015) is another important international consensus since the European Maastricht IV consensus was published. Kyoto consensus will improve the etiology-based classification, the diagnostic assessment of gastritis, and the treatment of *H. pylori*-associated dyspepsia and *H. pylori* gastritis. However, because of high rate of *H. pylori* infection and antibiotic resistance as well as limited health resources in China, we need to develop our own strategies of *H. pylori* infection control with the reference of the Kyoto global consensus.

[Key words] *Helicobacter pylori*; Infection; Gastritis/etiology; Gastritis/diagnosis; Gastritis/therapy

收稿日期:2015-11-26 接受日期:2015-12-10

基金项目:十二五“重大新药创制”科技重大专项(2011ZX09302-007-03);国家自然科学基金(81470832, 81270479)

第一作者:谢 川(1988-),男,博士研究生,主要从事幽门螺杆菌基础与临床研究;E-mail:xcsghhz@qq.com;http://orcid.org/0000-0001-5748-3443

通讯作者:吕农华(1954-),女,硕士,教授,主任医师,博士生导师,主要从事幽门螺杆菌基础与临床研究;E-mail:lunonghua@163.com;http://orcid.org/0000-0003-4373-551X

[J Zhejiang Univ (Medical Sci), 2016,45(1):1-4.]

1983年,澳大利亚学者 Warren 和 Marshall 成功从胃炎和消化性溃疡患者胃黏膜标本中分离出幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp),成为消化性溃疡治疗历史上的里程碑事件。30多年来,国际和国内先后制定并更新了若干共识意见,推动和规范全球的 Hp 相关疾病的防治。目前已公认 Hp 是导致胃癌发生的最常见原因,但何为根除 Hp 感染的最佳时机?无症状 Hp 感染者是否应进行根除治疗?根除 Hp 后如何随访?一系列问题至今尚未明确。

为此,来自全球 40 余位相关领域专家于 2014 年 1 月 31 日至 2 月 1 日在日本京都召开了共识会议,采用 Delphi 方法、无记名投票电子系统,对预先准备的四部分内容的 23 个临床问题和相关陈述进行表决,其中 22 个问题和相关陈述构成了《幽门螺杆菌胃炎京都全球共识报告》(以下简称《京都共识》)^[1]。《京都共识》对胃炎病因学分类方法进行了概念上的革新,明确了胃炎的诊治策略以及强调了 Hp 在功能性消化不良诊治和胃癌预防方面的临床价值。本文将介绍《京都共识》的主要内容,并结合我国的实际情况探讨适合我国国情的 Hp 治疗策略。

1 关于慢性胃炎的分类

目前广泛使用的 ICD-10 于 1989 年发布,其对慢性胃炎的分类主要基于组织学和内镜检查特点,缺乏对病因的阐述,尤其是未将 Hp 作为致病因素纳入胃炎的分类,故已经过时。《京都共识》建议采用新的 ICD-11 分类法,该分类法基于病因学进行分类,将 Hp 感染作为胃炎的首要病因,更为完善合理。

《京都共识》认为 Hp 胃炎应被视为一种感染性疾病,即使患者没有出现任何症状或并发症(如溃疡或胃癌)。Hp 发现者之一 Warren 早在 1979 年就注意到胃黏膜中细菌的存在与慢性胃炎活动性相关。随后的研究也证实,80%~95%的慢性活动性胃炎患者胃黏膜中有 Hp 感染,几乎所有的 Hp 感染者均存在慢性活动性胃炎组织学特征,且 Hp 分布与胃内炎症分布一致。Hp 感染引起慢性胃炎符合 Koch 法则^[2]。

Hp 感染主要通过口-口传播、粪-口传播,

因此,Hp 胃炎实际上是一种传染性疾病。我国属于发展中国家,部分偏远地区经济卫生条件欠佳, Hp 感染率相对较高,应采取改善水源供应、注意母婴喂养方式、提高居住卫生水平等措施,从根本上控制感染源、切断传播途径,降低 Hp 感染率。

2 Hp 感染与消化不良

消化不良是一组常见的临床症候群,包括餐后饱胀、早饱、上腹烧灼感、上腹胀气、嗝气等。消化不良经相关检查排除器质性疾病者为功能性消化不良。美国胃肠病学会专家认为,功能性消化不良治疗中有确切疗效的方案仅仅是根除 Hp 和质子泵抑制剂治疗,且 Hp 阳性患者根除治疗是最经济有效的方法,一次治疗可获得长期效果^[3]。一项纳入了 2541 例非溃疡性消化不良患者的系统性回顾研究表明,根除 Hp 后消化不良症状缓解率为 36%,优于安慰剂对照组^[4]。我国《第四次幽门螺杆菌感染处理共识》和《慢性胃炎共识意见》也均推荐对 Hp 阳性慢性胃炎伴消化不良者行 Hp 根除治疗^[5-6]。

《京都共识》再次强调 Hp 胃炎可导致部分患者出现消化不良症状,并指出 Hp 感染相关的消化不良是一种独特的疾病实体。主张将 Hp 根除治疗作为 Hp 阳性消化不良患者的一线治疗方案。如消化不良症状在 Hp 根除成功 6~12 月后消失,提示消化不良与 Hp 感染有关;如成功根除 6~12 月后症状仍持续存在或消退后又复发,则应考虑功能性消化不良。

国外有共识推荐在 Hp 高感染($\geq 20\%$)且胃癌低发区($< 10/10$ 万)对未经调查消化不良患者(如年龄 < 40 岁,年龄根据当地上消化道肿瘤发病特点确定)采用“Hp 检测与治疗”策略,即无报警症状(包括消化道出血、持续呕吐、近期体质量显著减轻、吞咽困难、吞咽疼痛或腹部肿块等)的患者可先采用非侵入性方法检测 Hp,如结果阳性给予根除治疗^[7]。实施“Hp 检测与治疗”策略可减少消化不良处理中内镜检查次数,节约医疗卫生资源。鉴于我国胃镜检查费用低,上消化道肿瘤发病率高,实行该策略有一定肿瘤漏检风险,故我国相关共识未予推荐^[6]。但近年来也有专家认为在我国如果降低年龄下限(具体年龄下限数

值需要依据流行病学资料而定),则实施该策略后漏诊胃癌风险较小、安全性较好。

3 胃炎的诊断评估

《京都共识》明确指出,经过培训的医师可以通过高清内镜(染色内镜、高分辨率的放大内镜等)准确诊断胃黏膜的萎缩和肠化。由于胃内的癌前病变可能分布不均匀,因此,准确的组织学诊断依赖于多部位的活检,推荐采用最新的悉尼标准。萎缩和肠化的严重程度和范围与胃癌风险有关,《京都共识》推荐使用组织学分级方法如慢性胃炎的分级分期评估(operative link for gastritis assessment)和胃癌风险相关的肠化生评估(operative link for gastric intestinal metaplasia assessment)分级系统用于胃癌的风险评估。此外,血清学 ABC 法(胃蛋白酶原 I、II、I/II 和 Hp 抗体)对评估胃癌高风险人群也具有一定的临床意义。

4 Hp 胃炎的处理

4.1 所有 Hp 感染者进行根除治疗,除非有抗衡方面考虑

几乎所有 Hp 感染者均存在组织学慢性活动性炎症,约 10% 的 Hp 感染者可发展为消化性溃疡,约 5% 可发生胃黏膜萎缩,不到 1% 的 Hp 感染者将发展为胃癌或黏膜相关淋巴组织淋巴瘤^[8]。根除 Hp 可有效地预防上述疾病的发生。

虽然大部分 Hp 感染者可能终身无症状,但目前尚难个体化预测 Hp 感染后的疾病转归,且 Hp 感染存在互相传染的可能,故《京都共识》推荐对所有 Hp 感染者进行根除治疗,除非有抗衡方面考虑(如患者基础疾病、高龄和社区高再感染率等,应权衡利弊)。

4.2 是否应该进行自然人群 Hp 筛查?

众多研究表明,根除 Hp 可显著降低胃癌发生风险。台湾马祖列岛自 2004 年起开始对年龄大于 30 岁人群进行 Hp 筛查及根除治疗,研究对比了 Hp 根除前时间段(1995—2003 年)与 Hp 根除后时间段(2004—2008 年)胃癌发病率差异,结果表明根除 Hp 后胃癌发病率下降了 25%^[9]。我国学者在山东临朐的一项长达 15 年的自然人群 Hp 干预试验也表明,根除 Hp 可使胃癌发生风险下降约 39%^[10]。

鉴于 Hp 感染的潜在危害,《京都共识》推荐在普通人群中进行 Hp 感染的筛查;筛查的最佳时机应该在胃黏膜萎缩和肠化发生之前,具体年龄应根据地理位置、流行病学调查结果、Hp 感染率以及与年龄相关的癌症发生率而定。胃黏膜萎缩和肠上皮化生发生后根除 Hp 可消除胃黏膜炎症,但肠上皮化生难以逆转^[6]。

日本于 2013 年起开始实施消灭胃癌计划,推荐对 12~20 岁人群进行 Hp 筛查,并将慢性胃炎患者根除 Hp 治疗纳入医保范畴。实施该策略后,预期至 2020 年日本胃癌患者病死率可下降约 40%^[11]。虽然日本在消灭胃癌计划中采用“主动搜寻”的 Hp 根除策略,但 Graham 教授 2015 年在《胃肠病学》(*Gastroenterology*)发文指出,发展中国家 Hp 感染人口众多,根除经济成本高,卫生条件差,再感染风险高,难以完全根除^[12]。国际癌症研究机构(International Agency for Research on Cancer)发布的《抗击胃癌共识报告》也指出,根除 Hp 可有效降低胃癌发生风险,但干预应根据当地条件,在评估可行性、效果和不良后果后再考虑。大规模根除 Hp 涉及 50% 以上的人口,应考虑抗生素耐药及肠道菌群失调的影响^[13]。

我国为发展中国家, Hp 感染率高(40%~60%), Hp 抗生素耐药率高, Hp 再感染风险未知(缺少全国多中心调查资料),卫生资源相对缺乏^[14]。在我国人群中开展类似于日本的“主动搜寻”筛查 Hp 感染尚难以实现,但可在部分胃癌高发区试行。现阶段我国大部分地区治疗 Hp 感染者应以“被动治疗”策略为主,即对已经检测 Hp 且结果阳性的人群进行规范的 Hp 根除治疗。

4.3 根除 Hp 的方案及随访

《京都共识》认为 Hp 根除方案的选择应基于当地有效方案,理想方案的选择应基于个体药敏试验或社区抗生素敏感性调查。不同地区可获药物差异也一定程度影响根除方案的选择。

近年来随着抗生素耐药性不断增加,标准三联疗法在全球大部分地区对 Hp 根除率已远低于 80%^[15]。我国的一项 meta 分析也表明,2004 年以前我国标准三联疗法 Hp 根除率为 88.54%, 2005—2009 年下降至 77.66%, 2010—2013 年进一步下降至 71.13%, 远低于 80% 的可接受水平。标准三联方案在我国大部分地区不再适合作为一线 Hp 根除方案^[16]。我国克拉霉素、甲硝唑、左

氧氟沙星耐药率较高,阿莫西林、呋喃唑酮、四环素耐药率较低,且铋剂可用,故推荐铋剂四联方案作为根除 Hp 的首选方案,并优先考虑耐药率低的抗生素^[6]。

Hp 根除治疗后的评估首选非侵入性方法,如呼气试验或粪便抗原检测。同时需要指出的是,根除 Hp 可能不会完全消除胃癌发生风险。基于黏膜萎缩范围和病情严重程度定义仍有胃癌风险的患者,应进行内镜和组织学检查随访。

5 结 语

《京都共识》指出,Hp 胃炎是一种感染性疾病,同时 Hp 相关消化不良是一种特殊的疾病实体,且根除 Hp 是 Hp 相关消化不良的一线治疗方案。根除 Hp 是降低胃癌发生风险的有效手段。鉴于 Hp 感染的潜在危害,推荐对所有 Hp 感染者进行根除治疗,除非有抗衡方面因素。但现阶段我国 Hp 感染人群基数较大、卫生经济条件相对落后,且 Hp 再感染风险未知,在自然人群中开展大规模 Hp 筛查工作时机尚不成熟。现阶段我国对 Hp 感染的治疗建议主要采取“被动治疗”的策略,即对已经检测 Hp 阳性的人群进行规范的 Hp 根除治疗。

参考文献

- [1] SUGANO K, TACK J, KUIPERS E J, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis [J]. **Gut**, 2015, 64(9):1353-1367.
- [2] MARSHALL B J, ARMSTRONG J A, MCGECHIE D B, et al. Attempt to fulfil Koch's postulates for pyloric campylobacter[J]. **Med J Aust**, 1985, 142(8):436-439.
- [3] TALLEY N J, VAKIL N B, MOAYYEDI P. American gastroenterological association technical review on the evaluation of dyspepsia [J]. **Gastroenterology**, 2005, 129(5):1756-1780.
- [4] MOAYYEDI P, SOO S, DEEKS J, et al. Systematic review and economic evaluation of *Helicobacter pylori* eradication treatment for non-ulcer dyspepsia. Dyspepsia Review Group [J]. **BMJ**, 2000, 321(7262):659-664.
- [5] 房静远,刘文忠,李兆申,等. 中国慢性胃炎共识意见(2012年,上海)[J]. **中华消化杂志**, 2013, 33(1):5-16.
- FANG Jingyuan, LIU Wenzhong, LI Zhaoshen, et al. Consensus on chronic gastritis in China (2012, Shanghai) [J]. **Chinese Journal of Digestion**, 2013, 33(1):5-16. (in Chinese)
- [6] Chinese Society of Gastroenterology, Chinese Study Group on *Helicobacter pylori*, LIU W Z, et al. Fourth Chinese National Consensus Report on the management of *Helicobacter pylori* infection[J]. **J Dig Dis**, 2013, 14(5):211-221.
- [7] MALFERTHEINER P, MEGRAUD F, O'MORAIN C A, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht IV/Florence Consensus Report [J]. **Gut**, 2012, 61(5):646-664.
- [8] SACHS G, SCOTT D R. *Helicobacter pylori*: eradication or preservation [J]. **F1000 Med Rep**, 2012, 4:7.
- [9] LEE Y C, CHEN T H, CHIU H M, et al. The benefit of mass eradication of *Helicobacter pylori* infection: a community-based study of gastric cancer prevention [J]. **Gut**, 2013, 62(5):676-682.
- [10] MA J L, ZHANG L, BROWN L M, et al. Fifteen-year effects of *Helicobacter pylori*, garlic, and vitamin treatments on gastric cancer incidence and mortality [J]. **J Natl Cancer Inst**, 2012, 104(6):488-492.
- [11] ASAKA M, KATO M, SAKAMOTO N. Roadmap to eliminate gastric cancer with *Helicobacter pylori* eradication and consecutive surveillance in Japan [J]. **J Gastroenterol**, 2014, 49(1):1-8.
- [12] GRAHAM D Y. *Helicobacter pylori* update: gastric cancer, reliable therapy, and possible benefits [J]. **Gastroenterology**, 2015, 148(4):719-731.
- [13] HERRERO R, PARK J Y, FORMAN D. The fight against gastric cancer-the IARC Working Group Report [J]. **Best Pract Res Clin Gastroenterol**, 2014, 28(6):1107-1114.
- [14] XIE C, LU N H. Review: clinical management of *Helicobacter pylori* infection in China [J]. **Helicobacter**, 2015, 20(1):1-10.
- [15] GRAHAM D Y, FISCHBACH L. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance [J]. **Gut**, 2010, 59(8):1143-1153.
- [16] WANG B, LV Z F, WANG Y H, et al. Standard triple therapy for *Helicobacter pylori* infection in China: a meta-analysis [J]. **World J Gastroenterol**, 2014, 20(40):14973-14985.

[本文编辑 陈韶华]