·综述·

幽门螺杆菌感染的治疗新进展

王熙苑　霍丽娟

【摘要】 幽门螺杆菌(*Hp*)是一种寄生于人体胃黏膜的革兰阴性菌,其与慢性胃炎、消化性溃疡、胃恶性肿瘤等疾病相关。全球 50%以上的人口存在 *Hp* 感染。根除 *Hp* 是临床热点问题,含铋剂的四联疗法是目前国内推荐的一线根除方案。由于存在 *Hp* 耐药、药物不良反应等问题,使得 *Hp* 根除率有所下降,因此亟需探索耐药率低、根除率高的治疗新策略。该文就国内外 *Hp* 感染治疗的新进展作一综述。

【关键词】 幽门螺杆菌;钾离子竞争性酸阻滞剂;抗菌肽;新进展
DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2020.04.008

幽门螺杆菌(*Hp*)感染是目前全球面临的重要公共卫生问题,许多消化系统疾病与其相关,如急慢性胃炎、消化性溃疡、胃癌、胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤等[1]。如不及时根除 *Hp*,这些疾病的发生率将会大幅升高[2]。近年来,国内外学者致力于优化根除 *Hp* 的治疗方案。在中国,从最初的"三联疗法"到目前的"含铋剂四联疗法",*Hp* 的根除率得到明显提升。然而,由于抗生素的广泛应用,导致 *Hp* 耐药菌株的产生,*Hp* 的总体根除率仍不理想[3]。此外,质子泵抑制剂(PPI)抑酸的局限性、铋剂不良反应较大也是 *Hp* 根除率下降的原因[4]。因此,寻求耐药率低、根除率高的 *Hp* 根除策略逐渐成为国内外研究的热点。近年来有研究发现钾离子竞争性酸阻滞剂、抗菌肽等在治疗 *Hp* 感染方面显示出一定的优势。本文就 *Hp* 感染治疗新进展作一综述。

1　*Hp* 感染的治疗现状

随着对 *Hp* 感染了解的逐渐深入,国内外学者不断地优化根除方案。中华医学会消化病学分会曾多次发表 *Hp* 感染处理共识意见。2000 年《幽门螺杆菌若干问题的共识意见》首次提出 PPI/H_2 受体阻滞剂(H_2RA)/铋剂 + 两种抗生素的三联疗法,并且对于首次使用根除失败的患者可以改用 PPI + 铋剂 + 两种抗生素的四联疗法[5]。2003 年《幽门螺杆菌共识意见(2003·安徽桐城)》明确提出一线治疗方案为 PPI/H_2RA + 两种抗生素[6]。随着学者们对 H_2RA 的认识,其作用逐渐被 PPI 取代。2007 年《第三次全国幽门螺杆菌感染若干问题共识报告(2007·庐山)》推荐 PPI + 两种抗生素的三联疗法为标准治疗方案[7]。然而,由于耐药菌株的出现,经典三联方案的根除率不断下降,含铋剂的经典四联方案重新被重视。2012 年《第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告》推荐了包含经典铋剂四联方案的 5 种治疗方案[8]。2017 年《第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告》增加了两种含铋剂四联方案(PPI + 铋剂 + 阿莫西林 + 甲硝唑和 PPI + 铋剂 + 阿莫西林 + 四环素)[9]。上述 7 种方案组成了中国 *Hp* 感染的主要治疗方案,*Hp* 根除率有所提高。

随着抗生素的广泛应用,*Hp* 对抗生素的耐药率逐渐升高,寻找更有效的根除方案是临床需要解决的一大难题。

2　*Hp* 感染的治疗新进展

2.1　钾离子竞争性酸阻滞剂

传统的 PPI 作为一线用药应用于各类酸相关疾病及 *Hp* 感染的治疗中[10]。但随着研究的深入,有学者发现部分 PPI 存在局限性[11-12]:如起效较慢、夜间抑酸效果不好、受细胞色素 P4502C19(CYP2C19)多态性影响等。为克服这些问题,以瑞伐拉赞、沃诺拉赞为代表的钾离子竞争性酸阻滞剂(P-CAB)被研发出来。与瑞伐拉赞相比,沃诺拉赞的水溶性更强,口服利用率更高[13],目前已在日本被批准上市,广泛应用于酸相关疾病以及 *Hp* 根除治疗[14]。

沃诺拉赞可在酸性环境中稳定存在,比传统 PPI 起效快,且抑酸时间较长,受 CyP2C19 多态性

作者单位:030001　山西太原,山西医科大学第一医院消化内科
通信作者:霍丽娟,Email: mymail5296@163.com

的影响较小[15]。有研究发现沃诺拉赞在抗 *Hp* 治疗中比传统 PPI 更有效。Shichijo 等[16]分别对 20 mg沃诺拉赞和标准剂量 PPI 联合阿莫西林、克拉霉素的三联疗法进行临床观察，发现 7 d 后沃诺拉赞组的 *Hp* 根除率高于 PPI 组（87.2% 比 72.4%，$P<0.01$）。另有研究提出，沃诺拉赞在克服抗生素耐药性方面比传统 PPI 更有优势。Matsumoto 等[17]分别用 20 mg 沃诺拉赞和标准剂量 PPI 联合阿莫西林、克拉霉素治疗 *Hp* 感染患者，7 d 后用聚合酶链反应（PCR）技术检测克拉霉素的耐药性，结果显示 PPI 治疗克拉霉素敏感菌株的治愈率低于沃诺拉赞（89.6% 比 100%，$P<0.01$），PPI 治疗克拉霉素耐药菌株的治愈率也低于沃诺拉赞（40.2% 比 76.1%，$P<0.01$）。

沃诺拉赞作为新型的钾离子酸阻滞剂，在多个方面优于传统 PPI，然而其强大的酸抑制作用是否会发生不良反应，还需更多的临床试验证明。虽有研究表明沃诺拉赞在克拉霉素耐药患者中的根除率更高，但不能从根本上解决抗生素耐药问题。

2.2 抗菌肽

尽管目前 *Hp* 对某些抗生素（如阿莫西林、四环素、呋喃唑酮）的耐药率低，但随着抗生素的广泛应用，将来仍会面临耐药的问题。有研究发现，抗菌肽可能会在 *Hp* 根除治疗方面成为抗生素的替代品。抗菌肽是多种生物体及其细胞在抵抗病原体侵害过程中产生的具有广谱抗菌活性的小分子肽[18]。其对多种耐药菌有效，而且不易产生耐药性[19]。近年来针对抗菌肽的上述优点，学者们对其治疗 *Hp* 的作用和相关机制进行了大量研究。

研究发现 Pexiganan、Epinecidin-1、HNP-1、Bicarinalin 等抗菌肽都对 *Hp* 有抑制作用[20]。抗菌肽与细菌的细胞膜相互作用，具有攻击细胞膜及与脂多糖（LPS）结合的特性；抗菌肽还可以诱导 *Hp* 形成膜胶束，引起细胞成分去极化和外渗；其与 *Hp* 结合后可降低其表面负电荷，使 *Hp* 形成鞍状细胞膜，随后孔隙形成、起泡、出芽、膜裂解、死亡[21-22]。Zhang 等[23]发现 Pexiganan 有快速除菌的能力，可在 20 min 内清除超过 106 CFU/mL 的 *Hp*。Narayana 等[21]发现 Epinecidin-1 对 *Hp* 的抗生素敏感株和耐药株均表现出较低的最低抑菌浓度（MIC）。Zhang 等[23]的小鼠模型研究发现，HNP-1 可以完全根除对抗生素耐药的 *Hp*。Guzman 等[24]的研究报道 Bicarinalin 可以抑制 *Hp*，并发现其对于 44 种临床菌株的 MIC50 是 2.2 μg/mL。

作为一种新型抗菌物质，抗菌肽具有抗菌力强、耐药性低等优势。然而，目前学者们对抗菌肽的研究大多基于体外和动物实验研究，能否应用于临床试验仍需进一步研究。由于抗菌肽的分子小，提取、纯化及成本成为应用的一大难题[25]。如能解决这些问题，在抗生素耐药的时代，抗菌肽将有广阔的应用前景。

2.3 其他

近年来国内的多项研究显示，中药复方如健脾清化汤、加味半夏泻心汤、安胃汤等可以抑制 *Hp* 生长，并且具有耐药率低的特点[26-28]。另有研究发现，牛乳铁蛋白以及从 *Hp* 尿素酶皮瓣区分离出的全人源性小抗体片段对 *Hp* 具有较好的抑制作用[29-30]。由于这些研究的规模较小，其结果还需大量研究来证实。

3 总结与展望

在 *Hp* 对抗生素耐药的背景下，国内外学者不断地优化 *Hp* 感染的治疗方案，虽然含铋剂的四联疗法的普及使 *Hp* 根除率得到一定的提高，但 *Hp* 对抗生素的整体耐药率仍在上升。此外，PPI 的局限性、铋剂的安全性等是目前治疗 *Hp* 感染中存在的问题。钾离子竞争性酸阻滞剂、抗菌肽等已被证实可以抑制 *Hp*，弥补了目前治疗方案的不足，但这些治疗方案仍处于起步阶段，需要更多的多中心研究来证实其有效性及安全性。

参 考 文 献

1 Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis[J]. Gut, 2015, 64(9): 1353-1367.

2 Cover TL, Peek RM. Diet, microbial virulence, and *Helicobacter pylori*-induced gastric cancer[J]. Gut Microbes, 2013, 4(6): 482-493.

3 Hu Y, Zhang M, Lu B, et al. *Helicobacter pylori* and antibiotic resistance, a continuing and intractable problem[J]. Helicobacter, 2016, 21(5): 349-363.

4 Murakami K, Sakurai Y, Shiino M, et al. Vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, as a component of first-line and second-line triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a phase Ⅲ, randomised, double-blind study[J]. Gut, 2016, 65(9): 1439-1446.

5 中华医学会消化病学分会. 幽门螺杆菌若干问题的共识意见[J]. 中华消化杂志, 2000, 20(2): 117-118.

6 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(2): 126-127.

7 中华医学会消化病学分会, 幽门螺杆菌学组/幽门螺杆菌科研

协作组. 第三次全国幽门螺杆菌感染若干问题共识报告(2007·庐山)[J]. 胃肠病学，2008，13(1)：42-46.
8 中华医学会消化病学分会，幽门螺杆菌学组/幽门螺杆菌科研协作组，刘文忠，等. 第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告[J]. 胃肠病学，2012，17(10)：618-625.
9 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌和消化性溃疡学组，全国幽门螺杆菌研究协作组，刘文忠，等. 第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告[J]. 胃肠病学，2017，22(6)：346-360.
10 张国新. 质子泵抑制剂在幽门螺杆菌根除中的作用[J]. 中华消化杂志，2016，36(2)：137-138.
11 Sachs G，Shin JM，Hunt R. Novel approaches to inhibition of gastric acid secretion[J]. Curr Gastroenterol Rep，2010，12(6)：437-447.
12 Otake K，Sakurai Y，Nishida H，et al. Characteristics of the novel potassium-competitive acid blocker vonoprazan fumarate (TAK-438)[J]. Adv Ther，2016，3(7)：1140-1157.
13 Garnockjones KP. Vonoprazan：first global approval[J]. Drugs，2015，75(4)：439-443.
14 王威，李金平，赵宗禹. 沃诺拉赞在治疗幽门螺杆菌感染中的应用现状[J]. 国际消化病杂志，2017，37(5)：297-299.
15 Hori Y，Imanishi A，Matsukawa J，et al. 1-[5-(2-Fluorophenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-methylmethanamine monofumarate (TAK-438)，a novel and potent potassium-competitive acid blocker for the treatment of acid-related diseases[J]. J Pharmacol Exp Ther，2010，335(1)：231-238.
16 Shichijo S，Hirata Y，Niikura R，et al. Vonoprazan versus conventional proton pump inhibitor-based triple therapy as first-line treatment against *Helicobacter pylori*：A multicenter retrospective study in clinical practice[J]. J Dig Dis，2016，17(10)：670-675.
17 Matsumoto H，Shiotani A，Katsumata R，et al. *Helicobacter pylori* eradication with proton pump inhibitors or potassium-competitive acid blockers：The effect of clarithromycin resistance[J]. Dig Dis Sci，2016，61(11)：3215-3220.
18 Gaspar D，Veiga AS，Castanho MA. From antimicrobial to anticancer peptides. A review[J]. Fronti Microbiol，2013，4(1)：294.
19 Chung PY，Khanum R. Antimicrobial peptides as potential anti-biofilm agents against multi-drug resistant bacteria[J]. J Microbiol Immunol Infect，2017，50(4)：405-410.
20 Zhang XL，Jiang AM，Ma ZY，et al. The synthetic antimicrobial peptide pexiganan and its nanoparticles (PNPs) exhibit the anti-*Helicobacter pylori* activity *in vitro* and *in vivo*[J]. Molecules，2015，20(3)：3972-3985.
21 Chen JY，Narayana JL，Huang HN，et al. Epinecidin-1 antimicrobial activity：*In vitro* membrane lysis and *in vivo* efficacy against *Helicobacter pylori* infection in a mouse model[J]. Biomaterials，2015，61：41-51.
22 Narayana JL，Huang HN，Wu CJ，et al. Efficacy of the antimicrobial peptide TP4 against *Helicobacter pylori* infection：*in vitro* membrane perturbation via micellization and *in vivo* suppression of host immune responses in a mouse model[J]. Oncotarget，2015，6(15)：12936-12954.
23 Zhang X，Jiang A，Qi B，et al. Secretion expression of human neutrophil peptide 1 (HNP1) in Pichia pastoris and its functional analysis against antibiotic-resistant *Helicobacter pylori*[J]. Appl Microbiol Biotechnol，2018，102(11)：4817-4827.
24 Guzman J，Téné N，Touchard A，et al. Anti-*Helicobacter pylori* properties of the ant-venom peptide bicarinalin[J]. Toxins，2017，10(1)：21.
25 Seo MD，Won HS，Kim JH，et al. Antimicrobial peptides for therapeutic applications：A review[J]. Molecules，2012，17(12)：12276-12286.
26 王明祥. 健脾清化汤联合奥硝唑及克拉霉素治疗幽门螺旋杆菌感染临床观察[J]. 实用中医药杂志，2019，35(2)：47-48.
27 董宁，梁馨予，张金. 半夏泻心汤加味方治疗 *Hp* 相关性胃炎 64 例临床观察[J]. 实用中医药杂志，2014(10)：916-917.
28 钱江，朱春丽，杨钦文，等. 安胃汤联合泮托拉唑治疗幽门螺旋杆菌感染胃溃疡疗效观察[J]. 实用中医药杂志，2018，34(6)：670-671.
29 Ciccaglione AF，Di Giulio M，Di Lodovico S，et al. Bovine lactoferrin enhances the efficacy of levofloxacin-based triple therapy as first-line treatment of *Helicobacter pylori* infection：an *in vitro* and *in vivo* study[J]. J Antimicrob Chemother，2019，74(4)：1069-1077.
30 Fouladi M. Selection of a fully human single domain antibody specific to *Helicobacter pylori* urease[J]. Appl Microbiol Biotechnol，2019，103(8)：3407-3420.

（收稿日期：2019-08-22）
（本文编辑：林磊）