

• 共识与指南 •

《筛查与根除幽门螺杆菌预防胃癌:台北全球共识》解读

刘文忠

上海交通大学医学院附属仁济医院消化内科 上海市消化疾病研究所(200001)

摘要 新近发表的《筛查与根除幽门螺杆菌预防胃癌:台北全球共识》在以下五方面达成共识:①幽门螺杆菌(Hp)感染相关胃癌的疾病负担;②在人群层面实施Hp筛查和根除计划;③大规模根除项目中Hp感染的治疗;④Hp根除的潜在不良后果;⑤Hp根除后胃癌的内镜监测。本文对这些内容进行详细解读。

关键词 幽门螺杆菌; 筛查; 根除; 胃癌; 预防

Interpretation of “Screening and Eradication of *Helicobacter pylori* for Gastric Cancer Prevention: the Taipei Global Consensus” LIU Wenzhong. Division of Gastroenterology and Hepatology, Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University; Shanghai Institute of Digestive Disease, Shanghai (200001)

Abstract Recently published paper titled “Screening and eradication of *Helicobacter pylori* for gastric cancer prevention: the Taipei global consensus” reached consensus in the following 5 aspects: (1) Disease burden of *Helicobacter pylori* (Hp) infection associated gastric cancer; (2) Implementation of Hp screening and eradication programs at population level; (3) Treatment of Hp infection in mass eradication programs; (4) Potentially adverse consequences of Hp eradication; (5) Endoscopic surveillance for gastric cancer after Hp eradication. Detailed interpretations of these 5 aspects were performed in this paper.

Key words *Helicobacter pylori*; Screening; Eradication; Gastric Cancer; Prevention

世界卫生组织(WHO)全球癌症数据报告(2018年)显示,胃癌发病率在全球癌症发病率中居第5位,死亡率居第3位,其中东亚四国(韩国、蒙古、日本和中国)胃癌发病率居全球前列。1994年,WHO基于流行病学调查结果和Correa教授提出的肠型胃癌发生模式,将幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)列为胃癌第1类致癌原。2014年Ford等<sup>[1]</sup>发表的首篇关于根除Hp预防胃癌的meta分析显示,在无症状“健康”人群中,根除Hp可使胃癌发生风险下降34%( $P = 0.02$ ),WHO属下的国际癌症研究机构(IARC)由此发出了将根除Hp作为胃癌预防策略的号召<sup>[2]</sup>。2020年Ford等<sup>[3]</sup>对前次meta分析作了更新,结果显示根除Hp可使胃癌发生风险下降46%( $P < 0.0001$ )。间隔6年,风险下降提高12%。新近发表的我国山东临朐<sup>[4]</sup>和台湾马祖岛<sup>[5]</sup>2项大样本干预长期随访研究(随访时间分别为22年和12年)结果显示,根除Hp可使胃癌发生风险降低52%和53%。推测随着随访时间的延长,胃癌发生风险将进一步下降。

尽管迄今为止文献报道的随机对照干预研究累计参与人数不足10000例(包括干预组和对照组),但研究结果充分表明根除Hp确实可降低胃癌发生风险。目前,推广这一成果、使更多胃癌高风险个体获益的时机已成熟。推广根除Hp预防胃癌的策略需要有相应共识,尤其是全球共识作为

指导,《筛查与根除幽门螺杆菌预防胃癌:台北全球共识》(简称《预防胃癌:台北全球共识》)即在此背景下产生<sup>[6]</sup>。

《预防胃癌:台北全球共识》的陈述(Statements)系采用德尔菲法(Delphi method)达成共识,采用GRADE系统(Grading of Recommendation Assessment, Development and Evaluation)对推荐程度和证据水平进行分级,相关陈述同意率>80%定义为达成共识。

我国为胃癌高发国家,该共识对我国根除Hp预防胃癌行动的开展有较大参考价值,为此特进行全面解读。

一、Hp感染相关胃癌的疾病负担

【陈述1】虽然全球年龄标化胃癌发病率和死亡率呈下降趋势,但由于老龄人口增加,胃癌新发病例数仍然很高。

同意率:96%;证据等级:中;强推荐84%,弱推荐16%,弱反对0%,强反对0%

按年龄分层的胃癌发病率统计数据显示,胃癌发病率在50岁以后逐渐上升,60~80岁年龄段急剧上升。80岁左右人群的胃癌发病率可达人群平均发病率的8~12倍甚至更高<sup>[7-8]</sup>。人口老龄化、平均寿命延长等因素使老龄人口占比增加。因此,如果不进行干预,WHO全球癌症数据报告预测在未来20年(至2040年),亚洲(包括中国)的胃癌估计发病人数还会增加。

【陈述2-1】虽然大多数西方国家Hp感染率呈下降趋势,但胃癌高发区人群的Hp感染率仍然很高。

DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2020.09.006

同意率:96%;证据等级:低;强推荐 76%,弱推荐 24%,弱反对 0%,强反对 0%

**【陈述 2-2】**在某些人群中,儿童 Hp 感染率已降至 10% 以下,但在全球很多地区,儿童 Hp 感染率仍然很高。

同意率:96%;证据等级:低;强推荐 68%,弱推荐 28%,弱反对 0%,强反对 4%

Hp 感染是胃癌的主要病因,因此人群 Hp 感染率的变化趋势能在很大程度上预测胃癌发病率的变化趋势。目前全球 Hp 平均感染率约为 50%,最高感染率 > 70%,最低 < 20%<sup>[9-10]</sup>。目前我国 Hp 感染率约为 35%~55%<sup>[9]</sup>,与 20 年前相比约下降 20%<sup>[11]</sup>。Hp 感染通常于儿童期获得,目前德国、日本、韩国儿童 Hp 感染率已降至 10% 以下。我国儿童/青少年 Hp 感染率为 15%~30%<sup>[12]</sup>。只有儿童 Hp 感染率显著下降,成人感染率才有可能下降。

**【陈述 3】**全球 >85% 的胃癌归因于 Hp 感染,这表明如果在人群中消除 Hp 感染,大多数胃癌可得到预防。

同意率:88%;证据等级:中;强推荐 68%,弱推荐 28%,弱反对 0%,强反对 4%

Hp 感染是胃癌的主要病因,但究竟有多大比例的胃癌发生归因于 Hp 感染,不同研究结论因计算方法不同而存在差异。①基于胃癌发生部位:非贲门癌约占胃癌的 85%~90%,其中 90% 归因于 Hp 感染<sup>[13]</sup>;贲门癌约占 10%~15%,其中 20% 归因于 Hp 感染(其他因素包括胃食管反流、肥胖、吸烟等)。②基于组织学分类:肠型胃癌(占胃癌的 80% 以上)几乎均归因于 Hp 感染<sup>[7]</sup>。③基于前瞻性随访:日本一项随访 12 年的研究<sup>[14]</sup>显示, Hp 感染者中胃癌发生率为 2.9% (36/1246),而 Hp 阴性者无一例发生胃癌(0/280),表明 Hp 感染似为胃癌发生的必要因素。④基于根除 Hp 后胃癌发生风险降低率:我国 2 项大样本长期随访研究显示,根除 Hp 可使胃癌发生风险降低 50% 以上(山东临朐,随访 22 年,降低 52%<sup>[4]</sup>;台湾马祖岛,随访 12 年,降低 53%<sup>[5]</sup>),并预测随着随访时间的延长,胃癌发生风险可降低 65% 和 68%。由于目前的干预研究达不到观察根除 Hp 预防胃癌效果的理想条件(20 岁前根除,随访 50~60 年,无 Hp 再感染),目前观察到的效果可能远低于实际效果。

**【陈述 4】**根除 Hp 可降低感染者的胃癌发生风险。

同意率:92%;证据等级:中;强推荐 92%,弱推荐 4%,弱反对 0%,强反对 4%

累积证据显示,根除 Hp 确实可降低胃癌发生风险,但究竟能在多大程度上降低胃癌风险,各研究报道不一。日本 2014 年制订消灭胃癌路线图(roadmap to eliminate gastric cancer)时已接受“根除 Hp 可降低胃癌发生风险,一级预防(根除 Hp)比二级预防(筛查)更有效”这一事实<sup>[15]</sup>,不再继续进行相关研究,近年相关研究报道主要来自我国和韩国。

影响根除 Hp 预防胃癌效果的因素众多<sup>[6,16-17]</sup>,包括根

除前胃黏膜是否有萎缩/肠化生、干预人群的胃癌发病率、Hp 根除率、随访时间、样本大小、干预人群年龄、Hp 再感染率以及是否补充抗氧化剂等,各研究影响因素不同,导致预防效果的差异。

《预防胃癌:台北全球共识》基于 7 项以“健康个体”为研究对象的随机对照研究进行分析,结果显示根除 Hp 可使胃癌发生风险降低 45%<sup>[6]</sup>,该结果与 2020 年 Ford 等<sup>[3]</sup>更新的纳入相同 7 项研究的 meta 分析显示根除 Hp 可使胃癌发生风险降低 46% (68/4206 对 125/4117) 基本一致。深入分析显示,纳入 meta 分析的 7 项研究中,5 项显示根除 Hp 降低胃癌发生风险,另 2 项则未显示根除 Hp 降低胃癌发生风险,前者权重为 95.6%,后者仅为 4.4% ( $P < 0.0001$ )。后 2 项研究存在根除前 100% 有胃黏膜萎缩/肠化生、根除率低、随访时间短、干预样本小、再感染率高等影响因素。

《Maastricht V Hp 感染处理共识》基于胃癌发生风险下降 34% 的 meta 分析结果<sup>[1]</sup>,推荐根除 Hp 预防胃癌,证据等级:低,推荐强度:中<sup>[18]</sup>。《预防胃癌:台北全球共识》基于胃癌发生风险下降 46% 的 meta 分析结果<sup>[3]</sup>,推荐根除 Hp 预防胃癌,证据等级:中,推荐强度:强<sup>[6]</sup>。进一步的研究是否有可能提高根除 Hp 预防胃癌的证据等级(从“中”升至“高”) ? 答案应该是不可能,因为早年 2 项影响因素较多的研究结果已造成根除 Hp 预防胃癌效果的不一致性,即使今后有更多支持证据,证据级别也不可能再提高,除非分析时能剔除这 2 项研究。

一些特定条件下根除 Hp 降低胃癌发生风险的数据值得关注:①在胃黏膜萎缩/肠化生发生前根除 Hp,胃癌发生风险降低 100%<sup>[19]</sup>;②有胃癌家族史者 Hp 根除后胃癌发生风险降低 73%<sup>[20]</sup>;③良好的研究(根除率高、再感染率低)中,在随访 5 年胃癌发生风险降低 25%、随访 12 年风险降低 53% 的基础上,预测随访 21 年风险可降低 68%<sup>[5]</sup>。

根除 Hp 是胃癌一级预防的主要措施,纠正不良饮食和生活习惯(高盐饮食、缺乏新鲜蔬菜/水果、吸烟等)可进一步提高一级预防效果。此外,一级预防与二级预防(胃癌筛查)相结合可在更大程度上(>80%)降低胃癌发生风险。目前(肠型)胃癌已被认为是一种可预防的疾病<sup>[21]</sup>。

**【陈述 5】**推荐早期胃癌内镜下切除术后根除 Hp,因为可降低异时性胃癌发生风险。

同意率:96%;证据等级:高;强推荐 88%,弱推荐 8%,弱反对 0%,强反对 4%

《预防胃癌:台北全球共识》<sup>[6]</sup>和 Ford 等<sup>[3]</sup>更新的 meta 分析均汇集了 3 项相关随机对照研究,这些研究提示早期胃癌内镜下切除术后根除 Hp 可使异时性胃癌发生风险降低 52% (41/910 对 87/931)。

与以“健康个体”为对象的研究相比,早期胃癌内镜黏膜下剥离术(ESD)后个体根除 Hp 后异时性胃癌发生风险

降低更明显(52%对46%),且结果更一致。主要原因是:①早期胃癌ESD术后个体均存在胃黏膜萎缩/肠化生,病变一致,使治疗效果趋向一致;②这部分患者的异时性胃癌发病率约为2.2%/年<sup>[22]</sup>,比“健康个体”的胃癌发病率(30~50)/(10万·年)高40~60倍,因此根除Hp可在短期内显现效果。

## 二、在人群层面实施Hp筛查和根除计划

**【陈述6】推荐对胃癌高发区人群或胃癌高危人群筛查和根除Hp预防胃癌。**

同意率:84%;证据等级:低;强推荐64%,弱推荐32%,弱反对0%,强反对4%

实施根除Hp预防胃癌策略需考虑其可能性和可行性,“可能性”已明确,即可降低胃癌发生风险<sup>[3]</sup>,“可行性”包括卫生资源优先度、成本-效益比和可能的负面影响<sup>[2]</sup>。

胃癌发病率存在显著的地区差异。《预防胃癌:台北全球共识》将胃癌发病率>20/(10万·年)定义为高发区,<10/(10万·年)为低发区,介于两者之间为中发区。基于上述标准,我国整体上属于高发区[30/(10万·年)],但也有高、中、低发区之分。基于胃癌发病率与Hp感染率的关系,可将不同地区分为:A.高发病率、高感染率;B.中发病率、高感染率;C.低发病率、高感染率;D.低发病率、低感染率。使用Markov模型的成本-效益分析显示,A和B实施筛查和根除Hp预防胃癌策略具有优势(A优于B),C、D则不具优势或需基于其他情况综合分析<sup>[6]</sup>。

各国医疗费用和人均国内生产总值(GDP)的差异会影响筛查和根除Hp预防胃癌策略的成本-效益评估结果,以下系基于我国实际情况的直观评估。根除Hp预防胃癌的成本-效益分析可基于预防1例胃癌所需的医疗费用(筛查、根除)和预防1例胃癌产生的潜在价值(节省医疗费用、减少误工、延长寿命等)进行计算。按我国胃癌发病率为30/(10万·年)、平均寿命77岁和Hp感染率50%计算,Hp感染者的终身胃癌发生风险(life time risk of gastric cancer)约为4.6%。根除Hp可降低50%的胃癌发生风险,基于上述参数,约根除42例Hp可预防1例胃癌,即需治疗人数(number need to treat, NNT)为42。据此计算,预防1例胃癌费用约为2.6万元。我国目前年人均GDP约7万元,WHO提出的标准是:预防1例恶性肿瘤费用低于年人均GDP为有非常显著的成本-效益优势,低于3倍年人均GDP为有成本-效益优势<sup>[23]</sup>。花费2.6万元、获益21万元(3倍年人均GDP)相当于花费1元获益7元。需要强调的是,根除Hp预防胃癌的NNT数值与胃癌发病率呈反比,在胃癌发病率更高的地区[>60/(10万·年)],NNT可能会低于20,预防胃癌的成本进一步降低。

此外,需特别指出的是,根除Hp的获益不仅仅是预防胃癌。Hp胃炎已被定义为一种感染性疾病,根除Hp还可

预防和治疗Hp相关消化性溃疡和消化不良,至少有“一石三鸟”的作用<sup>[24-25]</sup>。因此,筛查和根除Hp对防治Hp相关疾病具有很高的成本-效益优势。

**【陈述7】推荐在萎缩性胃炎和肠化生发生前筛查和根除Hp。**

同意率:84%;证据等级:低;强推荐68%,弱推荐28%,弱反对0%,强反对4%

根据Correa教授提出的肠型胃癌发生模式,胃癌发生经历从正常胃黏膜、非萎缩性胃炎、萎缩性胃炎、肠化生、异型增生至胃癌的演变过程<sup>[26]</sup>。多数研究表明,根除Hp可逆转炎症,部分逆转萎缩,但肠化生似难以逆转<sup>[17-18]</sup>。我国福建长乐干预研究<sup>[19]</sup>显示,在胃黏膜萎缩/肠化生发生前根除Hp可完全预防胃癌发生,在已有胃黏膜萎缩/肠化生的个体中,根除Hp的预防效果降低。

**【陈述8】在胃癌高发区年轻成人中实施Hp筛查和根除策略最具成本-效益优势。**

同意率:84%;证据等级:低;强推荐68%,弱推荐28%,弱反对0%,强反对4%

**【陈述9】年轻成人根除Hp获益最大,因为可治愈Hp相关胃炎、降低胃癌发生风险,并减少向子代传播。**

同意率:92%;证据等级:低;强推荐56%,弱推荐40%,弱反对4%,强反对0%

上文已述,在胃癌高发区实施筛查和根除Hp策略具有成本-效益优势。但个体在筛查和根除实施时的年龄也会对成本-效益比产生影响。从Hp最初感染至肠型胃癌发生一般历时30~50年,因此胃癌发病率在50岁以后逐渐上升<sup>[7,26]</sup>,这一趋势保持不变,直至死亡。在胃癌高发区,>30岁年龄段的Hp感染成人可能已发生胃黏膜萎缩/肠化生<sup>[27]</sup>,而已发生萎缩/肠化生者,根除Hp预防胃癌的效果会有不同程度的降低。因此,在18~25岁未发生萎缩/肠化生前根除Hp,此后不再感染,无疑最具成本-效益优势。然而,Hp再感染目前不可避免,不应忽略这一影响因素。

Hp感染所致的成人消化性溃疡、消化不良等疾病的发生似与年龄缺乏相关性,如果根除后不发生再感染,则越早根除,预防和治疗这些疾病的获益时间越长。此外,Hp主要通过唾液在家庭内传播,年轻成人面临婚姻、育儿,在年轻成人中根除Hp对消除家庭内传播也有重要作用。

**【陈述10】尿素呼气试验(UBT)或Hp粪便抗原试验是大规模筛查的首选方法,但也可考虑经本地验证的血清学试验。**

同意率:88%;证据等级:中;强推荐63%,弱推荐33%,弱反对4%,强反对0%

<sup>13</sup>C-UBT、粪便抗原试验和血清学试验是目前用于大规模Hp筛查的检测方法<sup>[17-18,28]</sup>。这些方法检测Hp的准确性需经过当地验证。UBT与粪便抗原试验准确性基本相当,但

后者接受度稍低<sup>[29]</sup>。血清学试验无法区分现症感染与既往感染,结果阳性者在根除治疗前应尽可能采用其他反映现症感染的检查方法确认<sup>[17-18,28]</sup>。

日本在青少年中采用尿 Hp 抗体检测的方法筛查 Hp 感染<sup>[30]</sup>,该方法费用低、敏感性高,但特异性偏低,阳性者需行<sup>13</sup>C-UBT 或粪便抗原试验证实。

**【陈述 11】**在 Hp 感染者中,推荐对胃癌风险较高的人群进一步行内镜检查。

同意率:100%;证据等级:低;强推荐 72%,弱推荐 28%,弱反对 0%,强反对 0%

筛查 Hp 感染仅能获得是否有 Hp 感染的信息,不能获得已存在胃癌或潜在胃癌发生风险(萎缩/肠化生)的信息,已存在胃黏膜萎缩/肠化生者根除 Hp 后胃癌发生风险仅仅是降低而不是消除。因此,筛查和根除 Hp 感染需与筛查胃癌和高风险人群配合进行。

陈述 11 在逻辑上存在瑕疵,因为先筛查 Hp 感染,再对感染者中的高危个体进行内镜检查固化了筛查模式,事实上,两者可同时进行。日本在相关研究基础上,推荐将年龄作为选择筛查方法的依据<sup>[8]</sup>: < 18 岁(青少年)组仅筛查 Hp; > 50 岁组(高风险组)一律行内镜检查和 Hp 检测; 18 ~ 50 岁组(低风险组)中的高风险者直接行内镜检查和 Hp 检测,低风险者先以血清学 ABC 法进行筛查,高风险个体再行内镜检查。高风险因素包括胃癌家族史、年龄 > 40 岁、男性、高盐饮食、吸烟等,ABC 法筛查归入 C、D 组甚至 B 组的个体需行胃镜检查证实<sup>[31-32]</sup>。

**【陈述 12】**人群层面筛查和根除 Hp 感染应纳入国家卫生保健优先事项,以优化资源利用。

同意率:92%;证据等级:低;强推荐 64%,弱推荐 32%,弱反对 0%,强反对 0%

日本为推动根除 Hp 预防胃癌,已于 2013 年将 Hp 感染的慢性胃炎(Hp 胃炎)列入医保覆盖范围,在此基础上于 2014 年制订了消灭胃癌路线图(一级预防和二级预防相结合)<sup>[15]</sup>。

我国 2017 年发布的《第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告》(简称《第五次 Hp 感染处理共识》)<sup>[28]</sup>和 2019 年发布的《中国幽门螺杆菌根除与胃癌防控的专家共识意见》<sup>[33]</sup>均推荐将根除 Hp 作为预防胃癌的策略,并强调在胃癌高发区实施这一策略具有成本-效益优势。

国务院新近印发了《关于实施健康中国行动的意见》,强调人民健康是民族昌盛和国家富强的重要标志,预防是最经济有效的健康策略。我国胃癌负担沉重;胃癌是一种可预防的疾病;根除 Hp 预防胃癌具有成本-效益优势;大规模根除 Hp 的负面影响非常有限。因此,根除 Hp 预防胃癌应作为“健康中国行动”的优先事项加以安排并推广实施。

### 三、大规模根除项目中 Hp 感染的治疗

**【陈述 13】**Hp 对克拉霉素和左氧氟沙星的耐药率在全球范围内呈上升趋势。

同意率:100%;证据等级:低;强推荐 76%,弱推荐 24%,弱反对 0%,强反对 0%

克拉霉素和左氧氟沙星均为根除 Hp 的常用抗菌药物,由于两者也用于其他感染性疾病的治疗,因此人群中感染的 Hp 存在原发耐药。应用这些抗菌药物根除 Hp 治疗失败则易产生继发耐药。随着克拉霉素和左氧氟沙星耐药率的上升(> 15%),经验治疗已不再推荐含这些药物的三联疗法[质子泵抑制剂(PPI) + 阿莫西林 + 克拉霉素;PPI + 阿莫西林 + 左氧氟沙星]<sup>[28]</sup>。如果药敏试验证实敏感,则这些三联方案仍有很高的根除率<sup>[34]</sup>。

**【陈述 14】**在社区中选择最佳根除方案时应考虑不同地区的 Hp 耐药情况、疗效、不良反应和费用。

同意率:100%;证据等级:低;强推荐 68%,弱推荐 32%,弱反对 0%,强反对 0%

我国《第五次 Hp 感染处理共识》强调,根除方案的选择需根据当地的 Hp 抗菌药物耐药率和个人药物使用史,权衡疗效、药物费用、不良反应及其可获得性<sup>[28]</sup>。目前我国克拉霉素、左氧氟沙星和甲硝唑耐药率已很高,阿莫西林、四环素和呋喃唑酮耐药率较低或基本不耐药。

**【陈述 15】**推荐基于抗菌药物管理原则选择当地有效的根除方案。

同意率:92%;证据等级:中;强推荐 76%,弱推荐 20%,弱反对 0%,强反对 4%

阿莫西林根除 Hp 疗效高、价廉、不易产生耐药,(不过敏者)不良反应率低,推荐阿莫西林根除 Hp 是遵循抗菌药物管理原则的典范。我国《第五次 Hp 感染处理共识》推荐的 7 个根除方案中,5 个含有阿莫西林;随着 Hp 耐药率的上升,高剂量 PPI + 阿莫西林二联疗法有望成为主要根除方案之一。

阿莫西林属青霉素类药物,存在过敏风险。美国抗菌药物应用管理原则中专门强调了应用青霉素和青霉素过敏问题<sup>[35-36]</sup>: ①适合应用者尽可能应用青霉素; ②无青霉素过敏史者口服青霉素前不要求皮试; ③声称“青霉素过敏”者经审慎评估,绝大多数仍能安全应用青霉素。我国口服青霉素类药物前均需皮试<sup>[37]</sup>,在很大程度上限制了该类药物的应用。呋喃唑酮和四环素用于根除 Hp 具有与阿莫西林相似的优点,但目前同样存在应用困境。

**【陈述 16】**推荐对当地 Hp 抗菌药物耐药性进行监测,以确定人群大规模根除 Hp 的最佳经验治疗方案。

同意率:96%;证据等级:中;强推荐 84%,弱推荐 16%,弱反对 0%,强反对 0%

根除 Hp 可分为经验治疗和基于药敏结果的治疗,目前仍以前者为主。经验治疗的前提是了解当地的 Hp 耐药性

和有克服耐药性的策略。

我国缺乏全面、系统的 Hp 耐药率监测资料。汇集相关文献报道,总体上 Hp 对克拉霉素、左氧氟沙星和甲硝唑的耐药率已很高,对阿莫西林、四环素和呋喃唑酮的耐药率仍很低,监测重点是前 3 种药物。

随着全球范围内 Hp 对克拉霉素、左氧氟沙星和甲硝唑耐药率的上升,经典三联方案已被淘汰,非铋剂四联方案已过时,铋剂四联已成为最主要的根除方案。我国研究显示,铋剂可在较大程度上克服 Hp 对克拉霉素、左氧氟沙星和甲硝唑的耐药性<sup>[38]</sup>。我国第四次(2012年)和第五次(2017年)Hp感染处理共识只推荐了铋剂四联方案(共7个)<sup>[28]</sup>,这些方案拓展了经典铋剂四联方案,多数方案的高疗效已被国外同行验证,并获得相关国际共识推荐<sup>[18,39]</sup>。

目前我国推荐的7种铋剂四联方案疗程2周的Hp根除率仍接近90%,可作为大规模干预的经验治疗方案。

**【陈述 17】大规模根除 Hp 后的再感染率很低。**

同意率:96%;证据等级:中;强推荐72%,弱推荐28%,弱反对0%,强反对0%

Hp“根除”后,间隔一段时间采用反映现症感染的方法检测Hp,如再次出现阳性,称为复发(recurrence),此种复发可能是再感染(reinfection),也可能是复燃(recrudescence)。再感染是真正的根除后重新感染Hp,复燃则是Hp并未真正根除,而是初次复查时由于某些原因造成假阴性结果。

再感染率对Hp感染及其相关疾病的防控有重要参考价值,高再感染率被视为实施大规模筛查和根除Hp策略的抗衡因素<sup>[17]</sup>,因为其可显著降低Hp相关疾病的防控效果。

我国山东临朐(早年再感染率>5%/年)根除Hp治疗后随访15年胃癌发生风险下降39%,随访22年胃癌发生风险下降52%<sup>[4]</sup>,而台湾马祖岛(再感染率<1%/年)随访12年胃癌发生风险下降53%<sup>[5]</sup>。对比国内这2项研究结果,可以清楚地看到再感染率对根除Hp预防胃癌效果的影响。

与Hp感染率一样,再感染率高低与卫生经济状况密切相关。目前我国的Hp再感染率已从早年的(4%~5%)/年降至(1%~1.75%)/年<sup>[40-41]</sup>,有利于筛查和根除Hp预防胃癌行动的开展。此外,大规模实施筛查和根除Hp策略如根除率高、快速减少传染源,还可能进一步降低再感染率。

**【陈述 18】在大规模筛查中,证实 Hp 是否根除并非必须,但应在部分人员进行,以评估治疗效果。**

同意率:96%;证据等级:低;强推荐67%,弱推荐33%,弱反对0%,强反对0%

Hp感染处理相关共识/指南均强调,根除治疗后应复查确认Hp是否根除<sup>[17-18,28]</sup>,因为Hp根除率呈下降趋势,根除失败者仍存在Hp相关疾病风险。大规模无症状人群筛查和根除不强调必须复查是出于大范围复查增加成本的考虑。推荐根除治疗后对部分人群进行复查,据此估计大规模干预

人群的根除率。事实上,应对准备用于大规模人群根除治疗的方案预先进行评估,满足要求的根除率方能用于人群,而不应先实施再抽样评估。

#### 四、Hp 根除的潜在不良后果

**【陈述 19】与所有抗菌药物治疗一样,根除 Hp 可能会增加抗菌药物的耐药性,但不应排除其在胃癌预防中的应用。**

同意率:92%;证据等级:很低;强推荐58%,弱推荐38%,弱反对4%,强反对0%

与治疗其他疾病应用抗菌药物一样,根除Hp时抗菌药物的应用可能增加其他细菌的耐药性。现有相关研究<sup>[42]</sup>结果提示,根除Hp短期内会稍增加其他细菌的耐药性,但也有不增加甚至降低其他细菌耐药性的报道<sup>[43]</sup>。

**【陈述 20】根除 Hp 后粪便微生态多样性会出现短期紊乱,随后大部分会恢复至基线水平。**

同意率:88%;证据等级:低;强推荐48%,弱推荐48%,弱反对4%,强反对0%

与治疗其他疾病应用抗菌药物一样,根除Hp时抗菌药物的应用可造成肠道菌群紊乱,但此种紊乱是可逆的,一般于3~12个月后基本恢复<sup>[42,44]</sup>。

Hp感染可直接或间接(胃酸分泌减少)影响胃内菌群,造成菌群紊乱。胃酸有杀灭细菌的作用,Hp感染可使部分患者胃酸分泌减少,使消化道失去这一屏障,引起肠道菌群紊乱,其机制类似于长期服用PPI导致肠道菌群紊乱。根除Hp可使Hp感染导致的胃内菌群紊乱和肠道菌群紊乱恢复<sup>[45]</sup>。因此总体而言,根除Hp对胃肠道菌群的影响利大于弊。

**【陈述 21-1】根除 Hp 不会增加新发胃食管反流病 (GERD) 风险。**

同意率:92%;证据等级:高;强推荐84%,弱推荐16%,弱反对0%,强反对0%

**【陈述 21-2】根除 Hp 不会增加 GERD 复发风险。**

同意率:96%;证据等级:中;强推荐72%,弱推荐24%,弱反对4%,强反对0%

关于Hp感染和根除与GERD关系的报道在东西方国家之间存在差异。西方国家研究显示两者无明显相关性,而东方国家(日本、韩国、中国)的研究则发现根除Hp可增加GERD发生风险。我国台湾马祖岛大规模根除Hp预防胃癌的研究<sup>[46]</sup>中,随访5年时胃癌发病率下降25%,但食管炎发病率上升6%。

Hp感染或根除并不改变抗反流机制,但可改变胃酸分泌状态。有证据显示,Hp胃炎以胃体为主者胃酸分泌减少,根除Hp后胃酸分泌可恢复或部分恢复(胃酸增加)<sup>[47]</sup>,从而增加GERD发生风险。但胃体胃炎胃酸减少者如不根除Hp,则胃癌发生风险显著增加。“两害相权取其轻”,这些患

者根除 Hp 应该是利大于弊<sup>[48]</sup>。

**【陈述 22】**根除 Hp 可能与体质量少量增加相关,但不会增加代谢综合征风险。

同意率: 80%; 证据等级: 低; 强推荐 48%, 弱推荐 44%, 弱反对 8%, 强反对 0%

Hp 感染和根除对体质量的影响相关研究结果不一。发达国家调查显示, Hp 感染与超重/肥胖呈负相关( Hp 感染降低超重/肥胖风险); 而我国调查显示 Hp 感染与超重/肥胖呈正相关( Hp 感染增加超重/肥胖风险)。一项安慰剂对照研究<sup>[49]</sup>表明, 干预后 6 个月, 根除治疗组平均体质量增加 0.7 kg, 安慰剂组增加 0.5 kg, 根除治疗组消化不良症状改善率高于安慰剂组, 提示 Hp 根除者体质量增加主要与消化不良症状改善有关。根除 Hp 改善消化不良症状、增进食欲、增加体质量, 对多数人而言为“利”而非“弊”<sup>[48]</sup>。

**【陈述 23】**根除 Hp 不会增加成人患哮喘、炎症性肠病以及其他免疫相关性疾病的风险。

同意率: 80%; 证据等级: 很低; 强推荐 52%, 弱推荐 44%, 弱反对 4%, 强反对 0%

Hp 感染可诱导免疫反应, 此种免疫反应是否会影响自身免疫或免疫相关性疾病的发生尚有争议。免疫相关性疾病的发病有一“卫生假说”( hygiene hypothesis), 即“幼年时暴露于各种生物( 包括微生物和寄生虫) 可降低之后生命中发生免疫性疾病的风险”。这一假说已被普遍接受, Hp 也被疑为可降低免疫性疾病发生风险的微生物之一。然而, 要确定 Hp 感染对这些疾病的发生确实起有保护作用, 需有三方面的证据: ①Hp 感染与这些疾病的发病率呈负相关; ②根除 Hp 后这些疾病的发病率增加; ③在①和②的基础上, 有相关机制可以解释。综合目前研究报道, 证据①和证据②并不一致<sup>[48]</sup>, 而且目前趋向否定的报道增加<sup>[6]</sup>。

#### 五、Hp 根除后胃癌的内镜监测

**【陈述 24】**Hp 根除后, 存在晚期胃黏膜萎缩或肠化生者应接受内镜监测。

同意率: 92%; 证据等级: 低; 强推荐 68%, 弱推荐 32%, 弱反对 0%, 强反对 0%

**【陈述 25】**存在晚期胃黏膜萎缩或肠化生者, 每 2~3 年进行一次内镜检查; 胃新生物切除后每 12 个月进行一次内镜检查。

同意率: 92%; 证据等级: 低; 强推荐 52%, 弱推荐 44%, 弱反对 4%, 强反对 0%

**【陈述 26】**遗传和表观遗传学标志物在 Hp 根除后的胃癌风险分层方面显示出应用前景, 但需在前瞻性研究中进一步验证。

同意率: 92%; 证据等级: 低; 强推荐 52%, 弱推荐 48%, 弱反对 0%, 强反对 0%

大量研究显示, 已存在胃癌前变化( 萎缩、肠化生和异

型增生) 者根除 Hp 后仍存在胃癌发生风险<sup>[17-18]</sup>, 这些患者需要定期接受内镜随访, 随访时间间隔应根据上述变化的严重程度决定。内镜下萎缩/肠化生及其严重程度的判断可使用京都内镜胃炎分类系统<sup>[50]</sup>, 组织学分层采用 OLGA 或 OLGIM 评分<sup>[17-18]</sup>。根除 Hp 前的血清胃蛋白酶原( PG) I 水平或 PG I / II 比值也可作为风险分层指标<sup>[17-18]</sup>。

进展期萎缩和肠化生的定义分别为 OLGA III/IV 期和 OLGIM III/IV 期。此外, Kimura-Takemoto 分类 O2-O3 或 PG I / II ≤ 3 也可视为进展期萎缩<sup>[6]</sup>。相关研究显示, 肠化生黏膜中的一些基因或表观遗传学改变( DNA 甲基化) 有助于预测癌变风险, 但结果有待更多研究证实。

#### 参考文献

- [1] FORD A C, FORMAN D, HUNT R H, et al. *Helicobacter pylori* eradication therapy to prevent gastric cancer in healthy asymptomatic infected individuals: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials [J]. *BMJ*, 2014, 348: g3174.
- [2] 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.
- [3] FORD A C, YUAN Y, MOAYYEDI P. *Helicobacter pylori* eradication therapy to prevent gastric cancer: systematic review and meta-analysis [J]. *Gut*, 2020, 69 ( 12 ): 2113-2121.
- [4] LI W Q, ZHANG J Y, MA J L, et al. Effects of *Helicobacter pylori* treatment and vitamin and garlic supplementation on gastric cancer incidence and mortality: follow-up of a randomized intervention trial [J]. *BMJ*, 2019, 366: 15016.
- [5] CHIANG T H, CHANG W J, CHEN S L, et al. Mass eradication of *Helicobacter pylori* to reduce gastric cancer incidence and mortality: a long-term cohort study on Matsu Islands [J]. *Gut*, 2021, 70 ( 2 ): 243-250.
- [6] LIOU J M, MALFERTHEINER P, LEE Y C, et al; Asian Pacific Alliance on Helicobacter and Microbiota ( APAHAM). Screening and eradication of *Helicobacter pylori* for gastric cancer prevention: the Taipei global consensus [J]. *Gut*, 2020, 69 ( 12 ): 2093-2112.
- [7] SHIOTANI A, CEN P, GRAHAM D Y. Eradication of gastric cancer is now both possible and practical [J]. *Semin Cancer Biol*, 2013, 23 ( 6 Pt B ): 492-501.
- [8] KATO M, OTA H, OKUDA M, et al. Guidelines for

- the management of *Helicobacter pylori* infection in Japan: 2016 revised edition [J]. *Helicobacter*, 2019, 24 (4): e12597.
- [9] HOOI J K Y, LAI W Y, NG W K, et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis [J]. *Gastroenterology*, 2017, 153 (2): 420-429.
- [10] ZAMANI M, EBRAHIMTABAR 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.
- [11] NAGY P, JOHANSSON S, MOLLOY-BLAND M. Systematic review of time trends in the prevalence of *Helicobacter pylori* infection in China and the USA [J]. *Gut Pathog*, 2016, 8: 8.
- [12] DING Z, ZHAO S, GONG S, et al. Prevalence and risk factors of *Helicobacter pylori* infection in asymptomatic Chinese children: a prospective, cross-sectional, population-based study [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2015, 42 (8): 1019-1026.
- [13] DE MARTEL C, GEORGES D, BRAY F, et al. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis [J]. *Lancet Glob Health*, 2020, 8 (2): e180-e190.
- [14] UEMURA N, OKAMOTO S, YAMAMOTO S, et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer [J]. *N Engl J Med*, 2001, 345 (11): 784-789.
- [15] 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.
- [16] WU J Y, LEE Y C, GRAHAM D Y. The eradication of *Helicobacter pylori* to prevent gastric cancer: a critical appraisal [J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 13 (1): 17-24.
- [17] SUGANO K, TACK J, KUIPERS E J, et al; faculty members of Kyoto Global Consensus Conference. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis [J]. *Gut*, 2015, 64 (9): 1353-1367.
- [18] MALFERTHEINER P, MEGRAUD F, O' MORAIN CA, et al; European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht V/Florence Consensus Report [J]. *Gut*, 2017, 66 (1): 6-30.
- [19] WONG B C, LAM S K, WONG W M, et al; China Gastric Cancer Study Group. *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2004, 291 (2): 187-194.
- [20] CHOI I J, KIM C G, LEE J Y, et al. Family history of gastric cancer and *Helicobacter pylori* treatment [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382 (5): 427-436.
- [21] RUGGE M, GENTA R M, DI MARIO F, et al. Gastric cancer as preventable disease [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2017, 15 (12): 1833-1843.
- [22] CHOI I J, KOOK M C, KIM Y I, et al. *Helicobacter pylori* therapy for the prevention of metachronous gastric cancer [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378 (12): 1085-1095.
- [23] BERTRAM M Y, LAUER J A, DE JONCHEERE K, et al. Cost-effectiveness thresholds: pros and cons [J]. *Bull World Health Organ*, 2016, 94 (12): 925-930.
- [24] 刘文忠. 重视根除幽门螺杆菌预防胃癌 [J]. *胃肠病学*, 2017, 22 (12): 705-710.
- [25] CHEN Q, LIANG X, LONG X, et al. Cost-effectiveness analysis of screen-and-treat strategy in asymptomatic Chinese for preventing *Helicobacter pylori*-associated diseases [J]. *Helicobacter*, 2019, 24 (2): e12563.
- [26] CORREA P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process: First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention [J]. *Cancer Res*, 1992, 52 (24): 6735-6740.
- [27] ASAKA M, SUGIYAMA T, NOBUTA A, et al. Atrophic gastritis and intestinal metaplasia in Japan: results of a large multicenter study [J]. *Helicobacter*, 2001, 6 (4): 294-299.
- [28] 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, 谢勇, 陆红, 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.
- [29] ATKINSON N S, BRADEN B. *Helicobacter pylori* infection: diagnostic strategies in primary diagnosis and after therapy [J]. *Dig Dis Sci*, 2016, 61 (1): 19-24.
- [30] KAJI E, YODEN A, OTANI M, et al. *Helicobacter pylori* test-and-treat strategy for second-year junior high school students aimed at the prevention of gastric cancer in Takatsuki City [J]. *Helicobacter*, 2020, 25

- (4): e12696.
- [31] MIKI K. Gastric cancer screening by combined assay for serum anti-*Helicobacter pylori* IgG antibody and serum pepsinogen levels “ABC method” [J]. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci, 2011, 87 (7): 405-414.
- [32] SUGANO K. Screening of gastric cancer in Asia [J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2015, 29 (6): 895-905.
- [33] 国家消化系统疾病临床医学研究中心(上海), 国家消化道早癌防治中心联盟, 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组, 等. 中国幽门螺杆菌根除与胃癌防控的专家共识意见(2019年, 上海) [J]. 中华消化杂志, 2019, 39 (5): 310-316.
- [34] CHEN Q, LONG X, JI Y, et al. Randomised controlled trial: susceptibility-guided therapy versus empiric bismuth quadruple therapy for first-line *Helicobacter pylori* treatment [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2019, 49 (11): 1385-1394.
- [35] SHENOY E S, MACY E, ROWE T, et al. Evaluation and management of penicillin allergy: a review [J]. JAMA, 2019, 321 (2): 188-199.
- [36] CHEY W D, LEONTIADIS G I, HOWDEN C W, et al. ACG clinical guideline: treatment of *Helicobacter pylori* infection [J]. Am J Gastroenterol, 2017, 112 (2): 212-239.
- [37] 国家卫生计生委抗菌药物临床应用与细菌耐药评价专家委员会. 青霉素皮肤试验专家共识 [J]. 中华医学杂志, 2017, 97 (40): 3143-3146.
- [38] DORE M P, LU H, GRAHAM D Y. Role of bismuth in improving *Helicobacter pylori* eradication with triple therapy [J]. Gut, 2016, 65 (5): 870-878.
- [39] FALLONE C A, CHIBA N, VAN ZANTEN S V, et al. The Toronto Consensus for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults [J]. Gastroenterology, 2016, 151 (1): 51-69. e14.
- [40] HU Y, WAN J H, LI X Y, et al. Systematic review with meta-analysis: the global recurrence rate of *Helicobacter pylori* [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2017, 46 (9): 773-779.
- [41] XUE Y, ZHOU L Y, LU H P, et al. Recurrence of *Helicobacter pylori* infection: incidence and influential factors [J]. Chin Med J (Engl), 2019, 132 (7): 765-771.
- [42] LIOU J M, CHEN C C, CHANG C M, et al; Taiwan Gastrointestinal Disease and Helicobacter Consortium. Long-term changes of gut microbiota, antibiotic resistance, and metabolic parameters after *Helicobacter pylori* eradication: a multicentre, open-label, randomised trial [J]. Lancet Infect Dis, 2019, 19 (10): 1109-1120.
- [43] GUO Y, ZHANG Y, GERHARD M, et al. Effect of *Helicobacter pylori* on gastrointestinal microbiota: a population-based study in Linqiu, a high-risk area of gastric cancer [J]. Gut, 2020, 69 (9): 1598-1607.
- [44] GOTODA T, TAKANO C, KUSANO C, et al. Gut microbiome can be restored without adverse events after *Helicobacter pylori* eradication therapy in teenagers [J]. Helicobacter, 2018, 23 (6): e12541.
- [45] HE C, PENG C, WANG H, et al. The eradication of *Helicobacter pylori* restores rather than disturbs the gastrointestinal microbiota in asymptomatic young adults [J]. Helicobacter, 2019, 24 (4): e12590.
- [46] 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.
- [47] MALFERTHEINER P. The intriguing relationship of *Helicobacter pylori* infection and acid secretion in peptic ulcer disease and gastric cancer [J]. Dig Dis, 2011, 29 (5): 459-464.
- [48] 刘文忠. 如何看待根除幽门螺杆菌的负面影响 [J]. 中华消化杂志, 2017, 37 (3): 164-166.
- [49] LANE J A, MURRAY L J, HARVEY I M, et al. Randomised clinical trial: *Helicobacter pylori* eradication is associated with a significantly increased body mass index in a placebo-controlled study [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2011, 33 (8): 922-929.
- [50] TOYOSHIMA O, NISHIZAWA T, KOIKE K. Endoscopic Kyoto classification of *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer risk diagnosis [J]. World J Gastroenterol, 2020, 26 (5): 466-477.

(2020-09-22 收稿)



扫描右侧二维码, 可以阅读本文  
相关主题PPT