

大剂量二联方案在根除幽门螺杆菌中的应用进展

萨础拉¹, 安桂凤^{2*}

¹内蒙古民族大学临床医学院, 内蒙古 通辽

²内蒙古民族大学附属医院消化内科, 内蒙古 通辽

收稿日期: 2024年11月3日; 录用日期: 2024年11月28日; 发布日期: 2024年12月5日

摘要

幽门螺杆菌是寄生于胃和十二指肠的一种细菌。长期HP感染导致慢性萎缩性胃炎、消化性溃疡、胃黏膜相关组织淋巴瘤、胃癌等消化系统疾病, 还与胃肠以外特发性血小板性紫癜、不明原因缺铁性贫血、维生素B12吸收不良、阿尔茨海默病、神经退行性疾病等疾病相关。在抗生素耐药率日益增高的情况下, 三联疗法或四联疗法根除率逐渐下降, 随之继发耐药率升高。近些年研究表明大剂量二联疗法在HP根除率中与铋剂四联疗法相当, 本文就对大剂量二联疗法做一探讨。

关键词

幽门螺杆菌, 二联疗法, 伏诺拉生

Application Progress of High-Dose Dual Therapy in the Eradication of Helicobacter Pylor

Sachula¹, Guifeng An^{2*}

¹Clinical Medicine College of Inner Mongolia Minzu University, Tongliao Inner Mongolia

²Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Minzu University, Tongliao Inner Mongolia

Received: Nov. 3rd, 2024; accepted: Nov. 28th, 2024; published: Dec. 5th, 2024

Abstract

Helicobacter pylori is a bacterium inhabiting the stomach and duodenum. Long-term HP infection

*通讯作者。

leads to chronic atrophic gastritis, peptic ulcer, gastric mucosa associated tissue lymphoma, gastric cancer and other digestive system diseases, and is also associated with extra-gastrointestinal idiopathic thrombocytopenic purpura, unexplained iron deficiency anemia, vitamin B12 malabsorption, Alzheimer's disease, neurodegenerative diseases and other diseases. In the case of increasing antibiotic resistance rate, the eradication rate of triple therapy or quadruple therapy gradually decreased, and the secondary resistance rate increased. Recent studies have shown that high-dose dual therapy is comparable to bismuth quadruple therapy in HP eradication rate. This article will discuss the high-dose dual therapy.

Keywords

Helicobacter Pylori, Dual Therapy, Vonoprazan

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

幽门螺杆菌感染(*Helicobacter pylori*, 简称 Hp)是一种常见的细菌感染, 其对全球公共卫生构成了严重威胁。根据世界卫生组织(WHO)的报告, 全球约有 50%的人口感染了幽门螺杆菌, 其中以发展中国家最为常见且大部分感染者并未意识到自身感染[1]。机体感染 HP 后很难自然清除, 长期感染后使正常胃黏膜发生慢性浅表性胃炎、慢性萎缩性胃炎、肠上皮化生, 最终导致胃癌[2]。因此, 1994 年, 世界卫生组织(WHO)将 HP 列为第一类生物致癌因子[3]。近年来, 抗生素在幽门螺杆菌感染治疗中的广泛应用, 使得幽门螺杆菌的耐药性逐年上升, 传统的四联方案(质子泵抑制剂、铋剂、两种抗生素)治疗幽门螺杆菌感染的疗效逐渐降低。为了解决这一问题, 研究人员开始探索新的治疗方案。由阿莫西林和质子泵抑制剂组成的二联方案在根除 HP 治疗中备受关注。本文对大剂量二联方案研究进展做一探讨。

2. 大剂量二联疗法作用机制

阿莫西林属于 β -内酰胺类抗生素, 对许多革兰阳性菌和革兰阴性菌都具有较好的抗菌作用。它主要通过阻断细菌细胞壁的合成来起到杀菌作用, 使细胞失去渗透屏障, 导致细胞内水分不断渗透而胀裂死亡[4]。同时阿莫西林也具有 PH 依赖性, 当 $PH > 6$ 时能保持稳定且最小抑菌浓度降低, 且 HP 在 $PH 6 \sim 7$ 时正处于复制状态, 对抗生素极为敏感, 对此阿莫西林能更有效发挥其抗菌优势[5][6]。阿莫西林在人体内的半衰期是 1~1.3 小时, 6~8 小时后被排除体外。因此, 近些年来学者们提出二联疗法中增加阿莫西林药物的剂量或增加给药频率来提高根除幽门螺杆菌的疗效。

质子泵抑制剂通过结合 $H^+ - K^+ - ATP$ 酶形成共价键, 使酶失去活性而抑制胃酸分泌, 使胃内 PH 值大于 6 的环境。同时促进抗生素从血浆运输到胃内, 增加胃内抗生素浓度。此外, 质子泵抑制剂还可以与 HP 表层的尿素酶结合, 抑制尿素酶活性, 从而达到抑制和根除 HP 的作用[7]。PPI 主要通过肝脏中 CYP2C19 酶来代谢, CYP2C19 表型分为快代谢性、中间代谢性、慢代谢型。其代谢速度越慢, 达到血药浓度的时间越短、药物起效作用越快[8]。其中二代 PPI 雷贝拉唑、艾司奥美拉唑等对 CYP2C19 的依赖性少, 具有较好的抑酸效果。

3. 大剂量二联疗法根除率

大剂量二联疗法是在 20 世纪 80 年代末由 Unge [9]等首次提出, 采用奥美拉唑(40 mg/次, qd)联合阿

莫西林(750 mg/次, bid), 其根除率只有 62.5%, 其原因可能是 PPI 的剂量过少, 不能充分抑制胃酸, 阿莫西林达不到杀菌作用所导致, 因此, 很快被三联疗法所取代, 随着抗生素的耐药性增加、患者依从性差、药物的不良反应增多等多种因素的影响, 三联疗法对 HP 根除率也逐渐下降。在美国, 以 PPI 为基础的三联疗法的根除率已降至 80% 以下[10], 因此需要寻找更有效的治疗方案。国内外研究人员试图增加药物的剂量和给药频率来提高 HP 根除率后二联方案得到进一步优化, 重新回到大家视野中。2022 年, 朱健伟[11]等研究表明疗程为 14 天的雷贝拉唑(20 mg/次, bid)和阿莫西林(1000 mg/次, tid)二联方案的 HP 根除率 PP 和 ITT 分别为 96.1%和 94.2%, 而一线方案雷贝拉唑(10 mg/次, bid) + 阿莫西林(1000 mg/次, bid)+克拉霉素(500 mg/次, bid)+枸橼酸铋钾(220 mg/次, bid)的根除率 PP 和 ITT 分别为 91.5%和 87.8%, 两组患者不良反应发生率分别为 5%和 8.8%。在四川[12]地区一项前瞻性多中心随机对照的临床研究中, 埃索美拉唑(20 mg/次, qid) + 阿莫西林(750 mg/次, qid)方案, 在 496 例初治人群中取得了 88.31% (ITT) 和 91.63% (PP)的根除率, 采用枸橼酸铋钾(220 mg/次, bid) + 埃索美拉唑(20 mg/次, bid) + 阿莫西林(1000 mg/次, bid) + 克拉霉素(250 mg/次, bid)四联组方案, 在 475 例初治人群中取得 85.26% (ITT)和 90.60% (PP)根除率, 大剂量二联方案疗效优于含铋剂四联治疗方案, 且不良反应显著低于四联方案(13.3% VS 28.2%)。在我国, 一项 Meta 分析[13]中共包含了 11 项随机对照试验, 共包含 4015 例患者, 根据 ITT 分析, 其大剂量二联组和四联疗法组总根除率分别为 87.88%和 84.81%。兰春慧和周丽雅教授及团队 14 天为疗程的艾司奥美拉唑(20 mg/次, qid)和阿莫西林(750 mg/次, qid)的高剂量双联方案取得理想的根除率, 其 ITT: 87.9%和 87.1%, PP: 91.1%和 92.4% [14] [15], 进一步验证大剂量二联方案的有效性及其安全性。2022 年 5 月, 我国《第六次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告(非根除治疗部分)》首次提出大剂量二联方案作为初次和再次治疗方案。

在国外多项研究也表明二联疗法具有较高的根除率。2015 年, 意大利学者 Zullo [16], 采用 14 天的艾司奥美拉唑(40 mg/次, tid)联合阿莫西林(1000 mg/次, tid)大剂量二联方案, 其根除率 87.5%。2017 年, 一项土耳其[17]学者研究表明, 使用雷贝拉唑(20 mg/次, tid)、阿莫西林(750 mg/次, tid)在 100 例患者中取得 ITT 84.7 和 PP 84.9 根除率。由此看出阿莫西林剂量不同, 其根除率也有所差异。2020 年, 一项马来西亚[18]研究表明, 疗程为 14 天的雷贝拉唑(20 mg/次, qid)、阿莫西林(1000 mg/次, qid)二联疗法对比雷贝拉唑(20 mg/次, qid)、阿莫西林(1000 mg/次, bid)、克拉霉素(500 mg/次, bid)三联疗法, 结果显示在 ITT 分析分别为 92.8%和 86.2%, PP 分析为 93.8%和 91%。无论是在国内国外, 以上大剂量二联疗法研究均取得了较好的根除率, 但哪种剂量、频率最为适合还需做进一步研究来证实。

4. 含伏诺拉生的新型二联疗法

2015 年, 日本学家研发的一种新型钾离子竞争性酸阻滞剂-伏诺拉生为根除幽门螺杆菌治疗提供新的选择。伏诺拉生是一类亲脂性的弱酸性化合物, 是一种可逆的竞争性钾离子抑制剂, 与 H⁺ -K⁺ -ATP 酶的半胱氨酸分子形成二硫键, 从而起到抑制胃酸的作用, 其抑酸效果比 PPI 兰索拉唑的 350 倍[19], 有研究显示, 伏诺拉生较传统 PPI 相比具有更强的抑酸效果, 不依赖时间、不受餐食影响, 与 CYP2C19 基因无明显相关性并且起效更快, 在酸性环境中更加稳定等效果[20] [21]。有研究显示在 7 天的治疗过程中伏诺拉生 20 mg, 每日 2 次达到的 PH ≥ 4 和 ≥ 5 的保持时间为 100%和 99%。目前日本指南中推荐含伏诺拉生的三联疗法为根除 HP 的一线治疗方案[22]-[24]。2024 年, 由刘国华[25]等人研究表明, 治疗时间为 14 天的伏诺拉生(20 mg/次, bid)联合阿莫西林(1 g/次, tid)的观察组对比含铋剂对照组(艾司奥美拉唑 20 mg/次, bid + 枸橼酸铋钾 220 mg/次, bid + 阿莫西林 1 g/次, bid + 克拉霉素 0.5 g/次, bid), 结果观察组的根除率高于对照组(ITT 为 91%和 79%, PP 为 91%和 84.9%), 且不良反应发生率较低(4%和 5%)。FURUTA [26]等对比伏诺拉生(20 mg/次, bid)联合阿莫西林(500 mg/次, tid)的二联疗法及伏诺拉生(20 mg/

次, bid) + 阿莫西林(750 mg/次, bid) + 克拉霉素(200 mg/次, bid)的三联疗法对 HP 根除率, 结果表明三联疗法的根除率为 92.9%, 三联疗法为 91.9%。相关研究表明[27], 在连续两次根除 HP 失败的患者, 服用伏诺拉生联合阿莫西林、西他沙星进行补救治疗后, HP 根除率高达 97.2%。因此伏诺拉生在根除 HP 治疗中起到关键的作用。2019 年, 伏诺拉生在我国上市并获批用于反流性食管炎[28], 但在根除 HP 治疗方面也进一步被发掘。综上所述, 伏诺拉生是非常有前景的抑酸药物, 它为根除 HP 治疗提供新的思路和方向, 但目前在我国的研究较少, 仍需大量的样本量来对其疗效、安全性、使用方案验证。

5. 大剂量二联方案的优势和劣势

2022 年中国幽门螺杆菌感染治疗指南中明确指出大剂量二联方案是指: 阿莫西林(0.75 g/次, qid 或 1 g/次, tid)联合质子泵抑制剂(PPI)的方案。HP 对青霉素结合蛋白相关基因多个位点同时发生突变时才导致阿莫西林耐药, 因此 HP 对阿莫西林的耐药率非常低, 且原发和继发耐药也少见, 这是大剂量二联方案选择阿莫西林的一个要点。除此之外, 四环素和呋喃唑酮虽然耐药率低, 但在发展中国家临床可及性较差, 且不良反应风险也较大, 阿莫西林临床上容易获得, 利于推广使用。二联方案中抗生素只有一种, 发生不良反应的几率较四联方案少, 且阿莫西林通过肾脏排泄, 对胃肠道菌群的影响较少。14 天疗程中药物种类少这对提高患者依从性有很大帮助。

二联方案中 4 次/日服药频率较多, 这对有些患者依从性具有一定影响。阿莫西林属于青霉素类抗生素, 故青霉素过敏患者不宜使用。

6. 总结与展望

本文对最新国内外大剂量二联疗法进行归纳总结, 发现大剂量二联疗法 HP 根除率与含铋剂四联疗法根除率相当且不良反应发生率低。目前第六次全国幽门螺杆菌感染处理共识已推荐大剂量二联方案作为一线治疗方案。但国内外研究人群、地区不同, 且对药物的频率及剂量不同, HP 根除率尚有差异性, 因其扩大样本量, 多地区进行研究。伏诺拉生是一种新型抑酸剂, 为临床 HP 根除提供新的方向与选择, 阿莫西林联合伏诺拉生二联方案中只需低剂量就有较好的根除率, 未来有望成为根除 HP 的一线治疗方案。

参考文献

- [1] Sugano, K., Tack, J., Kuipers, E.J., Graham, D.Y., El-Omar, E.M., Miura, S., *et al.* (2015) Kyoto Global Consensus Report On helicobacter Pyloritis. *Gut*, **64**, 1353-1367. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309252>
- [2] Tshibangu-Kabamba, E. and Yamaoka, Y. (2021) Helicobacter Pylori Infection and Antibiotic Resistance—From Biology to Clinical Implications. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **18**, 613-629. <https://doi.org/10.1038/s41575-021-00449-x>
- [3] Sato, C., Hirasawa, K., Tateishi, Y., Ozeki, Y., Sawada, A., Ikeda, R., *et al.* (2020) Clinicopathological Features of Early Gastric Cancers Arising in helicobacter Pylori Uninfected Patients. *World Journal of Gastroenterology*, **26**, 2618-2631. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i20.2618>
- [4] 韩莹莹, 方丹, 官佳轮, 王慕茹, 田德安, 黎培员. 阿莫西林和质子泵抑制剂二联治疗幽门螺杆菌感染的研究进展[J]. 中华消化杂志, 2022, 42(2): 137-140.
- [5] Villegas, I., Rosillo, M.Á., Alarcón-de-la-Lastra, C., Vázquez-Román, V., Llorente, M., Sánchez, S., *et al.* (2021) Amoxicillin and Clarithromycin Mucoadhesive Delivery System for Helicobacter Pylori Infection in a Mouse Model: Characterization, Pharmacokinetics, and Efficacy. *Pharmaceutics*, **13**, 153. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13020153>
- [6] Marcus, E.A., Inatomi, N., Nagami, G.T., Sachs, G. and Scott, D.R. (2012) The Effects of Varying Acidity on Helicobacter Pylori Growth and the Bactericidal Efficacy of Ampicillin. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **36**, 972-979. <https://doi.org/10.1111/apt.12059>
- [7] 许慧梅, 马雪妮, 程龙, 等. 二联方案在幽门螺杆菌根除治疗中的应用进展[J]. 中国微生态学杂志, 2020(2): 228-232.

- [8] Deshpande, N., Sharanya, V., *et al.* (2016) Rapid and Ultra-Rapid Metabolizers with CYP2C19*17 Polymorphism Do Not Respond to Standard Therapy with Proton Pump Inhibitors. *Meta Gene*, **9**, 159-164. <https://doi.org/10.1016/j.mgene.2016.06.004>
- [9] Unge, P., Gad, A., Gnarpe, H. and Olsson, J. (1989) Does Omeprazole Improve Antimicrobial Therapy Directed towards Gastric Campylobacter Pylori in Patients with Antral Gastritis? A Pilot Study. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, **24**, 49-54. <https://doi.org/10.3109/00365528909091311>
- [10] Argueta, E.A., Alsamman, M.A., Moss, S.F. and D'Agata, E.M.C. (2021) Impact of Antimicrobial Resistance Rates on Eradication of Helicobacter Pylori in a US Population. *Gastroenterology*, **160**, 2181-2183.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.02.014>
- [11] 朱健伟, 徐鹏, 王佳艳, 等. 雷贝拉唑联合阿莫西林高剂量二联疗法与铋剂四联疗法根除幽门螺杆菌感染有效性和安全性的比较研究[J]. 胃肠病学, 2022, 27(1): 17-20.
- [12] Shen, C., Li, C., Lv, M., Dai, X., Gao, C., Li, L., *et al.* (2022) The Prospective Multiple-Centre Randomized Controlled Clinical Study of High-Dose Amoxicillin-Proton Pump Inhibitor Dual Therapy for h. Pylori Infection in Sichuan Areas. *Annals of Medicine*, **54**, 426-435. <https://doi.org/10.1080/07853890.2022.2031269>
- [13] 霍鲁月, 吴胜男, 庄帅帅, 等. 高剂量二联疗法首次根除幽门螺杆菌疗效和安全性 Meta 分析[J]. 医学研究杂志, 2024, 53(2): 74-80.
- [14] Song, Z., Zhou, L., Xue, Y., Suo, B., Tian, X. and Niu, Z. (2020) A Comparative Study of 14-Day Dual Therapy (Esomeprazole and Amoxicillin Four Times Daily) and Triple Plus Bismuth Therapy for First-Line helicobacter Pylori Infection Eradication: A Randomized Trial. *Helicobacter*, **25**, e12762. <https://doi.org/10.1111/hel.12762>
- [15] Yang, J., Zhang, Y., Fan, L., Zhu, Y., Wang, T., Wang, X., *et al.* (2019) Eradication Efficacy of Modified Dual Therapy Compared with Bismuth-Containing Quadruple Therapy as a First-Line Treatment of Helicobacter Pylori. *American Journal of Gastroenterology*, **114**, 437-445. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000132>
- [16] Angelo, Z., Lorenzo, R., *et al.* (2015) High-Dose Esomeprazole and Amoxicillin Dual Therapy for First-Line Helicobacter Pylori Eradication: A Proof of Concept Study. *Annals of Gastroenterology*, **28**, 448-451.
- [17] Sapmaz, F., Kalkan, I.H., Atasoy, P., Basyigit, S. and Guliter, S. (2017) A Non-Inferiority Study: Modified Dual Therapy Consisting Higher Doses of Rabeprazole Is as Successful as Standard Quadruple Therapy in Eradication of Helicobacter Pylori. *American Journal of Therapeutics*, **24**, e393-e398. <https://doi.org/10.1097/mjt.0000000000000316>
- [18] Hwong-Ruey Leow, A., Chang, J. and Goh, K. (2020) Searching for an Optimal Therapy for h Pylori Eradication: High-Dose Proton-Pump Inhibitor Dual Therapy with Amoxicillin vs. Standard Triple Therapy for 14 Days. *Helicobacter*, **25**, e12723. <https://doi.org/10.1111/hel.12723>
- [19] Miftahussurur, M., Pratama Putra, B. and Yamaoka, Y. (2020) The Potential Benefits of Vonoprazan as Helicobacter Pylori Infection Therapy. *Pharmaceuticals*, **13**, Article 276. <https://doi.org/10.3390/ph13100276>
- [20] Inatomi, N., Matsukawa, J., Sakurai, Y. and Otake, K. (2016) Potassium-Competitive Acid Blockers: Advanced Therapeutic Option for Acid-Related Diseases. *Pharmacology & Therapeutics*, **168**, 12-22. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2016.08.001>
- [21] Echizen, H. (2015) The First-In-Class Potassium-Competitive Acid Blocker, Vonoprazan Fumarate: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Considerations. *Clinical Pharmacokinetics*, **55**, 409-418. <https://doi.org/10.1007/s40262-015-0326-7>
- [22] Graham, D.Y. (2017) Illusions Regarding Helicobacter Pyloriclinical Trials and Treatment Guidelines. *Gut*, **66**, 2043-2046. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314744>
- [23] Liu, C., Wang, Y., Shi, J., Zhang, C., Nie, J., Li, S., *et al.* (2021) The Status and Progress of First-Line Treatment against helicobacter Pylori Infection: A Review. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, **14**, Article 1756284821989177. <https://doi.org/10.1177/1756284821989177>
- [24] Bunchorntavakul, C. and Buranathawornsom, A. (2021) Randomized Clinical Trial: 7-Day Vonoprazan-Based versus 14-Day Omeprazole-Based Triple Therapy for helicobacter Pylori. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **36**, 3308-3313. <https://doi.org/10.1111/jgh.15700>
- [25] 刘国华, 周娴, 叶彬明, 等. 伏诺拉生联合高剂量阿莫西林二联方案根除幽门螺杆菌的疗效[J]. 新医学, 2024, 55(3): 204-207.
- [26] Takahisa, F., Mihoko, Y., Takuma, K., *et al.* (2019) Dual Therapy with Vonoprazan and Amoxicillin Is as Effective as Triple Therapy with Vonoprazan, Amoxicillin and Clarithromycin for Eradication of Helicobacter Pylori. *Digestion*, **2019**, 1-9.
- [27] Tokunaga, K., Tanaka, A., Saito, D., Miura, M., Hayashida, M., Takahashi, S., *et al.* (2016) Eradication Rate of New Potassium-Competitive Acid Blocker Based Regimen Compared with Rabeprazole-Based Regimen in Helicobacter

Pylori Third-Line Rescue Therapy. *American Journal of Gastroenterology*, **111**, S488.
<https://doi.org/10.14309/00000434-201610001-01116>

- [28] Abdel-Aziz, Y., Metz, D.C. and Howden, C.W. (2021) Review Article: Potassium-Competitive Acid Blockers for the Treatment of Acid-Related Disorders. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **53**, 794-809.
<https://doi.org/10.1111/apt.16295>