

幽门螺杆菌根除失败的原因及补救治疗研究进展

夏 抽¹, 杨传鹏², 夏应蝶³, 杨荣升⁴, 查明辛¹, 孙志宏¹, 杨 露¹, 万 佳¹, 杨 健¹,
董明志¹, 张俊丽¹, 张园园¹

¹云南省保山市第二人民医院消化内科, 云南 保山

²云南省保山市第二人民医院骨科, 云南 保山

³云南省保山市第二人民医院肾内科, 云南 保山

⁴云南省保山市第二人民医院耳鼻咽喉头颈外科, 云南 保山

收稿日期: 2026年7月4日; 录用日期: 2026年7月28日; 发布日期: 2026年8月5日

摘 要

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)是慢性胃炎、消化性溃疡、胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤及胃癌的重要致病因子, 有效根除Hp可显著改善患者临床症状、抑制胃黏膜病变进展并降低胃癌发生风险。然而在临床工作中, Hp根除失败率仍较高。本文主要通过查阅近年来发表的文献分析Hp根除失败的主要原因及补救治疗策略的研究进展, 旨在为临床制定更加规范、高效的Hp补救治疗策略提供参考依据。

关键词

幽门螺杆菌, 根除失败, 抗生素耐药, 补救治疗, 铋剂四联

Causes of *Helicobacter pylori* Eradication Failure and Research Progress on Salvage Treatment

Chou Xia¹, Chuanpeng Yang², Yingdie Xia³, Rongsheng Yang⁴, Mingxin Zha¹, Zhihong Sun¹,
Lu Yang¹, Jia Wan¹, Jian Yang¹, Mingzhi Dong¹, Junli Zhang¹, Yuanyuan Zhang¹

¹Department of Gastroenterology, Second People's Hospital of Baoshan City, Yunnan Province, Baoshan Yunnan

²Department of Orthopedics, Second People's Hospital of Baoshan City, Yunnan Province, Baoshan Yunnan

³Department of Nephrology, Second People's Hospital of Baoshan City, Yunnan Province, Baoshan Yunnan

⁴Department of Otolaryngology and Head and Neck Surgery, Second People's Hospital of Baoshan City, Yunnan Province, Baoshan Yunnan

文章引用: 夏抽, 杨传鹏, 夏应蝶, 杨荣升, 查明辛, 孙志宏, 杨露, 万佳, 杨健, 董明志, 张俊丽, 张园园. 幽门螺杆菌根除失败的原因及补救治疗研究进展[J]. 医学诊断, 2026, 16(4): 359-364. DOI: 10.12677/md.2026.164047

Abstract

Helicobacter pylori (Hp) is an important causative factor for chronic gastritis, peptic ulcer, gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma, and gastric cancer. Effective eradication of Hp can significantly improve patients' clinical symptoms, inhibit the progression of gastric mucosal lesions, and reduce the risk of gastric cancer. However, in clinical work, the failure rate of Hp eradication is still high. This article mainly analyzes the main causes of Hp eradication failure and the research progress of salvage treatment strategies by reviewing the literature published in recent years, aiming to provide a reference for clinical development of more standardized and efficient Hp salvage treatment strategies.

Keywords

Helicobacter pylori, Eradication Failure, Antibiotic Resistance, Salvage Treatment, Bismuth Quadruple Therapy

Copyright © 2026 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. 前言

Hp 是一种革兰氏阴性微氧菌，呈螺旋状，带鞭毛[1]，全球人群感染率约 50% [2]，在我国部分地区仍维持较高水平。Hp 感染与慢性活动性胃炎、消化性溃疡、胃癌以及胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤密切相关[3]，已被世界卫生组织列为 I 类致癌因子。根除 Hp 不仅能够促进溃疡愈合、降低复发率，还可延缓或阻止胃黏膜萎缩和(或)肠化生发生发展，甚至部分逆转胃黏膜萎缩，对降低胃癌发生风险具有重要意义[4]。

近年来，国内外指南普遍推荐铋剂四联疗法(PPI + 铋剂 + 2 种抗生素)作为一线根除方案，Hp 根除率较既往三联方案显著提升。但在临床应用中，受地区耐药差异、方案选择不当、宿主代谢特点及依从性不佳等影响，初次治疗仍有超过 20% 的患者失败[5]。反复根除失败不仅导致患者症状迁延不愈，还会进一步诱导多重耐药菌株产生，增加肠道菌群紊乱及药物不良反应风险，同时加重患者及社会医疗负担。因此，系统分析 Hp 根除失败的关键原因，并建立规范化、个体化的补救治疗方案，具有重要的临床价值。本文将结合近年所发表的文献，对 Hp 根除失败的危险因素及补救治疗进展进行综述。

2. 幽门螺杆菌根除失败的原因

2.1. 细菌相关因素

2.1.1. 抗生素耐药性

抗生素耐药是导致 Hp 根除失败最核心、最主要的因素。我国 Hp 对克拉霉素、甲硝唑、左氧氟沙星等常用抗生素的整体耐药率处于较高水平，但存在一定的地区差异[4] [6]。Hp 可通过抗生素作用靶点的改变、药物外排泵系统的上调、生物膜的形成等多种机制降低对抗生素的敏感性[6]，使常规剂量难以实现有效杀菌。同时，多重耐药菌株的出现与传播，进一步降低了传统经验性治疗的成功率。

2.1.2. 菌株毒力及生物学表型

Hp 菌株毒力存在明显异质性, 主要毒力因子包括空泡细胞毒素(VacA)和细胞毒素相关蛋白(CagA), 这两种毒素在 Hp 致病中起重要作用, 这些毒力因子会加重胃粘膜炎症, 并与消化性溃疡和胃癌的发生有关。研究报道显示 CagA-/VacA S2 菌株的根除率显著低于 CagA+/VacA S1 菌株, 产毒素的 S1/M1 和 S1/M2 型菌株(多数为 CagA 阳性)对抗生素的敏感性更好, 可能是 CagA+/S1 菌株比 CagA-/S2 繁殖快, 通过影响分化细胞的代谢使得其对抗生素更敏感[5] [7]。

在不利环境条件下(如氧气及营养匮乏、pH 变化、暴露于抗菌药物等), 部分 Hp 可发生球形变, 以球形菌形式潜伏在机体中, 这种形态的 Hp 对抗生素的敏感性明显下降[5] [8] [9], 其对抗生素具有耐药性, 能够在含有甲硝唑、四环素、克拉霉素、阿莫西林、呋喃唑酮、环丙沙星和利福平等抗生素的培养基上生长 7 天[10] [11], 导致根除治疗失败或复发。

2.1.3. 定植密度与定植部位

当胃内 Hp 定植密度过高时, 常规疗程难以实现完全清除。一项动物研究显示, 位于胃窦体交界区的 Hp 可能会逃脱抗菌药物的作用, 可能是由于窦体交界区组织结构不同于胃窦或胃体, 使定植于该部位的 Hp 生物学行为不同, 从而使其对抗菌药物不敏感导致治疗失败[12] [13]。

2.2. 宿主相关因素

2.2.1. 患者服药依从性不佳

患者服药依从性是决定根除成败的主要原因之一。部分患者因治疗疗程较长、不良反应明显、用药频次复杂等, 出现自行减量或停药等情况, 导致根除失败, 同时, 还极易诱导耐药菌株产生。

2.2.2. 胃内 pH 控制不足

多数抗生素在中性环境下抗菌活性更强, 而 PPI 的应用可使胃平均 pH 升高约 2.0 个 pH 单位, 从而在尿素存在的情况下最大程度地提高 Hp 复制的潜力, 使得抗菌药物(尤其是阿莫西林)能在细菌复制过程中发挥杀菌作用, 因此, 在根除 Hp 的治疗中, 抗菌药物需要协同 PPI 才能发挥有效作用[14]。宿主 CYP2C19 基因快代谢型可导致 PPI 快速代谢失活, 药物浓度下降快, 抑酸强度不足, 胃内 pH 无法稳定维持在适宜水平, 显著削弱抗生素疗效, 影响根除成功率[9] [15] [16]。

2.2.3. 生活方式与基础疾病

有研究显示[17], 年龄 < 50 岁、BMI > 25 kg/m²、有吸烟史、有饮酒史、居住地为农村是 Hp 感染根除治疗失败的危险因素。吸烟、饮酒可降低胃黏膜血流量、刺激胃酸分泌并直接影响抗生素疗效。此外, 有研究认为[18], Hp 根除率低与超重或者肥胖患者胃排空速度慢有关, 超重或者肥胖患者往往并发糖尿病, 糖尿病患者 Hp 根除率显著低于非糖尿病患者, 一项纳入 40 名糖尿病患者和 40 名非糖尿病患者的研究显示, 糖尿病组根除率为 50%, 非糖尿病对照组根除率为 85% (P < 0.001) [19]。

2.2.4. 宿主免疫状态

宿主免疫状态对 Hp 根除治疗也有一定的影响。研究表明[20], Hp 根除失败的患者血清白细胞介素(IL)-4 水平与成功根除 Hp 或未治疗的 Hp 感染者相比明显降低。因此, 如检测发现患者血清 IL-4 水平降低, 有可能预示患者 Hp 根除治疗更易失败[12]。

2.3. 治疗方案相关因素

未结合地区耐药流行特点及个人抗菌药物使用史选择抗生素组合, 初次治疗或复治时选择对 Hp 已产生耐药的抗菌药物是导致根除失败的重要原因之一[12]。同时, 抑酸强度不够、药物剂量不足、治疗疗

程不足等均可直接导致根除失败。

2.4. 其他影响因素

一般建议在 Hp 根除治疗结束至少 4 周后再复查评估 Hp 是否被根除,但在等待复查期间就有再次感染可能,易被误判为治疗失败[12]。另外,检测时机过早、检测前再次服用抑酸药、铋剂或抗生素等均可能造成假阴性,影响临床判断。

3. 幽门螺杆菌根除失败后的补救治疗策略

3.1. 补救治疗基本原则

Hp 补救治疗时应遵循以下原则:补救方案的选择应参考以前用过的方案,原则上不重复原方案,尽可能避免可能存在耐药的抗生素;优先选择本地耐药率低、耐药屏障较高的抗生素组合;强化抑酸强度,选择作用稳定、疗效高、受 CYP2C19 基因多态性影响较小的 PPI 以增强抗菌效果[21];采用足量、足疗程方案,并加强宣教以提高依从性;对多次失败患者,推荐基于药敏结果实施个体化治疗。

3.2. 铋剂四联经验性补救方案

铋剂四联疗法仍是目前推荐的首选经验性补救方案,与标准三联疗法相比,四联疗法在提高根除率方面具有显著优势。铋剂作用机制包括直接抑制 Hp、破坏细菌细胞壁、阻止细菌黏附于胃黏膜以及调节宿主免疫反应等[6] [22],研究表明,短期应用铋剂并不会增加患者服药不良反应的发生率,此外,铋剂还有不耐药、根除失败后抗生素选择余地大的优点[23],因此,铋剂在补救治疗中具有不可替代的作用。建议尽可能将疗程延长至 14 d 以提高根除率[22]。在克拉霉素、左氧氟沙星和甲硝唑高耐药率情况下,14 d 三联疗法(PPI + 阿莫西林 + 克拉霉素或 + 左氧氟沙星或 + 甲硝唑)加入铋剂仍能提高根除率[4],铋剂可对 Hp 耐药菌株额外增加 30%~40%的根除率[4] [24]。

3.3. 基于药敏试验指导的个体化治疗

抗生素敏感性试验是指导 Hp 治疗的关键依据。对于两次正规方案治疗失败者,需重新进行评估,对需要接受治疗的患者,建议进行药敏试验,根据药敏结果选择敏感抗生素,避免盲目用药导致广泛耐药;若能在患者初次治疗前即进行药敏试验选择敏感抗生素药物,不但能提高首次治疗的疗效,还可减少抗菌药物的滥用和耐药菌株的蔓延[12] [23]。

3.4. 加强抑酸

3.4.1. 高剂量 PPI

高剂量 PPI 充分控制胃 pH 值对于快速代谢者的根除至关重要[25]。有研究提示,双倍剂量的 PPI 可以显著增加三联疗法的根除率,而在铋剂四联方案中使用双倍剂量的 PPI 较低剂量和标准剂量 PPI 无差异[26]。而马斯特里赫特 VI/佛罗伦萨共识报告[25]中亦指出:每天两次使用高剂量 PPI 可提高三联疗法的疗效,但目前尚不清楚每天两次高剂量 PPI 是否可以提高四联疗法的疗效。

3.4.2. 新型抑酸药物的应用

钾离子竞争性酸阻滞剂(P-CAB)具有抑酸起效快、作用强度高、持续时间长且不受 CYP2C19 代谢基因型影响等优势,可更稳定地提升胃内 pH,是补救治疗较好的选择[4] [27] [28]。一项 Meta 分析提示,与基于 PPI 的三联疗法相比,基于 P-CAB 的三联疗法在根除 Hp 中显示出更优的疗效,而安全性相似[26] [29]。

3.5. 益生菌辅助治疗

在根除 Hp 的治疗方案中由于抗生素的大剂量联合使用,易导致胃肠道菌群失调,进而引发抗生素相关性腹泻,在四联方案基础上联用益生菌,可通过调节肠道菌群、减轻抗生素相关胃肠道不良反应、提高患者服药依从性[30],此外,益生菌可通过促进黏蛋白分泌基因表达,增强黏膜屏障及抵御 Hp 等致病菌的黏附作用,调节宿主生物的免疫应答以及抗炎细胞因子的分泌等机制协同提高根除率[31]。常用的益生菌有乳酸杆菌、双歧杆菌、布拉氏酵母菌、益生菌复方制剂等。

3.6. 中医药及生活方式干预

中医药在 Hp 感染治疗中具有一定的辅助价值,一些中药成分具有抗菌、抗炎、调节免疫和增强胃黏膜屏障功能等作用,与西药联用可产生协同效应提高补救治疗效果[6]。同时,戒烟限酒、实行分餐制、建议家庭成员同步筛查治疗等对提高根除成功率及预防再感染具有重要意义。

4. 现存问题与展望

当前我国 Hp 耐药形势依然严峻,区域性耐药监测网络尚不完善,药敏检测在基层医疗机构普及度有限,多数患者仍依赖经验性治疗。同时,最佳补救方案的选择、益生菌应用时机与疗程、不同人群个体化策略等问题仍需更多大样本、多中心、高质量临床研究进一步证实。

随着医学的不断发展,耐药基因型、宿主基因分型及肠道菌群特征的个体化治疗可能将成为主流方向。新型抗生素(如利福布汀等)、Hp 疫苗、噬菌体疗法[6]等方法也在持续探索中,有望为难治性 Hp 感染提供新的治疗手段,进一步提升临床根除效果。

5. 结论

Hp 根除失败是细菌耐药、宿主免疫状态、治疗方案合理性、服药依从性、生活方式等多因素共同作用的结果。临床医师在开展补救治疗时,应综合评估地区耐药特点、患者既往用药史及宿主个体差异,优先选用铋剂四联方案,合理更换抗生素,强化抑酸治疗,联合益生菌等辅助治疗,同时加强健康宣教以提高患者依从性。对于难治性 Hp 感染患者,应积极推行药敏指导下的个体化治疗,最大限度提高根除成功率,减少耐药菌株传播,改善患者远期预后。

参考文献

- [1] O'Connor, A., O'Morain, C.A. and Ford, A.C. (2017) Population Screening and Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **14**, 230-240. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.195>
- [2] FitzGerald, R. and Smith, S.M. (2021) An Overview of *Helicobacter pylori* Infection. In: Smith, S.M., Ed., *Methods in Molecular Biology*, Springer, 1-14. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-1302-3_1
- [3] 张元林. 益生菌作为辅助疗法根除幽门螺杆菌的 Meta 分析[D]: [硕士学位论文]. 太原: 山西医科大学, 2021.
- [4] 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]. 中华内科杂志, 2017, 37(6): 509-524.
- [5] 武冰洁, 李晓丽. 幽门螺杆菌初次治疗失败原因分析[J]. 中国当代医药, 2018, 25(18): 34-37.
- [6] 樊冰, 聂勇波, 裴晓改, 等. 幽门螺杆菌耐药性的现状、机制及应对策略[J]. 新发传染病电子杂志, 2025, 10(3): 72-77.
- [7] Sugimoto, M. and Yamaoka, Y. (2009) Virulence Factor Genotypes of *Helicobacter pylori* Affect Cure Rates of Eradication Therapy. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*, **57**, 45-56. <https://doi.org/10.1007/s00005-009-0007-z>
- [8] 余菲菲, 苏东辉, 陈月秀, 等. 球形幽门螺杆菌分子生物学研究[J]. 中国微生态学杂志, 1999, 11(1): 3-6.
- [9] 杨婷婷, 李雪, 刘君, 等. 幽门螺杆菌耐药机制的研究进展[J]. 山东医药, 2025, 65(12): 153-158.
- [10] 张毓芹, 黄秋月, 贾晓芬, 等. 幽门螺杆菌非特异性耐药与中药抗耐药机制的研究进展[J]. 中华中医药学刊,

- 2025, 43(11): 131-135, 294.
- [11] Kadkhodaei, S., Siavoshi, F. and Akbari Noghabi, K. (2020) Mucoid and Coccoid *Helicobacter pylori* with Fast Growth and Antibiotic Resistance. *Helicobacter*, **25**, e12678. <https://doi.org/10.1111/hel.12678>
- [12] 成虹. 幽门螺杆菌根除治疗失败的原因[J]. 胃肠病学, 2015, (7): 385-388.
- [13] van Zanten, S.J.O.V., Kolesnikow, T., Leung, V., O'Rourke, J.L. and Lee, A. (2003) Gastric Transitional Zones, Areas Where *Helicobacter* Treatment Fails: Results of a Treatment Trial Using the Sydney Strain Mouse Model. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **47**, 2249-2255. <https://doi.org/10.1128/aac.47.7.2249-2255.2003>
- [14] 于泉, 蔡照华, 刘洁. 质子泵抑制剂在幽门螺杆菌感染根除疗法中的作用研究[J]. 实用药物与临床, 2020, 23(11): 981-984.
- [15] 王娟. 不同抑酸剂四联方案及改良伴同方案根除幽门螺杆菌效果研究[D]: [硕士学位论文]. 济南: 山东大学, 2022.
- [16] Kwon, Y., Kim, S., Lee, J.G. and Lee, S.P. (2023) Effects of Prior Antibiotic Use on Clarithromycin Resistance in *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*, **28**, e12974. <https://doi.org/10.1111/hel.12974>
- [17] 唐志锋, 高国明, 李硕权, 等. 成人幽门螺杆菌感染根除治疗失败危险因素的 Meta 分析[J]. 中国药房, 2025, 36(12): 1525-1529.
- [18] 苏卫仙, 代金玉, 史增辉. 幽门螺杆菌根除率非药物影响因素 Logistic 回归分析及对策[J]. 河北医科大学学报, 2019, 40(7): 777-780.
- [19] Sargýn, M. (2003) Type 2 Diabetes Mellitus Affects Eradication Rate of *Helicobacter pylori*. *World Journal of Gastroenterology*, **9**, Article 1126. <https://doi.org/10.3748/wjg.v9.i5.1126>
- [20] Borody, T., Ren, Z., Pang, G. and Clancy, R. (2002) Impaired Host Immunity Contributes to *Helicobacter pylori* Eradication Failure. *American Journal of Gastroenterology*, **97**, 3032-3037. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2002.07121.x>
- [21] 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌和消化性溃疡学组, 刘文忠, 谢勇, 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.
- [22] Malfertheiner, P., Megraud, F., O'Morain, C.A., Gisbert, J.P., Kuipers, E.J., Axon, A.T., *et al.* (2017) Management of *Helicobacter pylori* Infection—The Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*, **66**, 6-30. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312288>
- [23] 胡伏莲. 幽门螺杆菌根除失败的原因分析和处理策略[J]. 现代消化及介入诊疗, 2010, 15(2): 108-112.
- [24] Dore, M.P., Lu, H. and Graham, D.Y. (2016) Role of Bismuth in Improving *Helicobacter pylori* Eradication with Triple Therapy. *Gut*, **65**, 870-878. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-311019>
- [25] Malfertheiner, P., Megraud, F., Rokkas, T., Gisbert, J.P., Liou, J., Schulz, C., *et al.* (2022) Management of *Helicobacter pylori* Infection: The Maastricht VI/Florence Consensus Report. *Gut*, **71**, 1724-1762. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-327745>
- [26] 彭若琳, 张振玉. 近期中外幽门螺杆菌根除治疗处理共识报告对比解读[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2024, 33(5): 490-4.
- [27] 徐一帆, 栾富娟, 陈彦君, 等. 含钾离子竞争性酸阻滞剂的幽门螺杆菌感染再次根除治疗的效果分析: 一项真实世界研究[J]. 中华消化杂志, 2025, 45(4): 229-234.
- [28] 张鑫. 钾离子竞争性酸阻滞剂与质子泵抑制剂在根除幽门螺杆菌方面的临床疗效对比分析[D]: [硕士学位论文]. 大连: 大连医科大学, 2023.
- [29] Jung, Y.S., Kim, E.H. and Park, C.H. (2017) Systematic Review with Meta-Analysis: The Efficacy of Vonoprazan-Based Triple Therapy on *Helicobacter pylori* Eradication. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **46**, 106-114. <https://doi.org/10.1111/apt.14130>
- [30] 何晨熙, 刘改芳. 益生菌在根除幽门螺杆菌治疗中的作用[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2014, 23(7): 839-842.
- [31] 蒋明远, 黄华, 路明亮, 等. 益生菌在根除幽门螺杆菌治疗中的应用及研究进展[J]. 国际消化病杂志, 2019, 39(2): 124-127.