

· 标准与规范 ·

全国中西医整合治疗幽门螺杆菌 相关“病-证”共识

全国中西医整合幽门螺杆菌处理共识专家组

幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, *H. pylori*) 与慢性胃炎、消化性溃疡、胃癌及胃黏膜相关淋巴组织 (MALT) 淋巴瘤的发生发展密切相关。1994 年幽门螺杆菌被世界卫生组织列为胃癌发生的 I 类致癌因子, 胃癌发生与幽门螺杆菌感染密切相关, 根除幽门螺杆菌可降低胃癌的发生率。中国是幽门螺杆菌高感染率国家, 同时也是胃癌高发国家。幽门螺杆菌感染不仅是一个临床问题, 更是一个公共卫生层面的健康管理大问题, 其共识的制定对我国幽门螺杆菌相关疾病防治具有重大现实意义。

随着幽门螺杆菌治疗的广泛开展, 其耐药性增加, 根除率逐渐降低, 有效治疗幽门螺杆菌感染面临着挑战。近 20 年来, 幽门螺杆菌治疗方案从三联变为四联, 疗程不断延长, 某些抗生素的剂量不断增加, 但疗效提高有限, 且副作用随之增加, 不少患者治疗反复失败。当前幽门螺杆菌治疗已经进入瓶颈时期, 寻求符合中国特色的幽门螺杆菌治疗方案, 开创幽门螺杆菌治疗新路径是幽门螺杆菌治疗必由之路。近 10 多年来, 国内已有一系列中西医整合治疗幽门螺杆菌的多中心临床研究, 取得了很好疗效, 得到了广泛交流和应用, 这些研究为制定《全国中西医整合治疗幽门螺杆菌相关“病-证”共识》(下称“共识”) 奠定了基础, 提供了理论依据。

本共识已酝酿和讨论两年之久。两年来, 共识草案经过十余次讨论, 广泛征求意见, 反复修订, 并两次召集中西医专家征集书面意见, 最终于 2018 年 4 月 1 日由共识专家组表决通过。本共识具有四个特点: 符合整合医学理念; 具有循证医学证据; 强调个体化治疗; 体现中国特色。本共识共包含 18 个临床问题, 每个临床问题下面有一条相应陈述。每条陈述有三个选项(完全同意、基本同意及反对)供专

家组选择, 每条陈述完全同意 + 基本同意超过 80% 为达成共识。

本共识结合了现代西医的治疗手段和传统中医的辨证施治理念, 将西医的“病”和中医的“证”整合处理, 提出了“难治性幽门螺杆菌感染”处理的基本原则和策略及“幽门螺杆菌治疗新路径”, 其治疗策略体现了中国特色, 并强调了个体化治疗。鉴于本共识是第一个整合医学共识, 不可能做到尽善尽美, 需要不断更新、完善, 我们期待全国中西医专家做更多的基础研究和多中心临床研究, 为共识提供更多更好的证据。

第一部分 中国幽门螺杆菌治疗现状与挑战

【临床问题 1】 疗程为 14 d 的铋剂四联疗法是目前国内外推荐的主要幽门螺杆菌根除方案, 临床实践中如何理解和合理应用这一方案?

疗程为 14 d 的铋剂四联疗法是当前首选推荐方案^[1-2], 但抗生素的选择和疗程必须根据当地幽门螺杆菌耐药情况, 因人而异^[3-5]。若联合中药治疗, 不仅能提高幽门螺杆菌根除率, 而且有利于缓解症状, 减少治疗中的不良反应, 还有可能缩短抗生素疗程周期^[6-7] (临床问题 10~14)。

【临床问题 2】 幽门螺杆菌根除率逐渐下降的原因是什么?

幽门螺杆菌根除失败的原因是多方面的, 包括治疗不规范、治疗方案不适合该患者、患者依从性以及幽门螺杆菌耐药性等^[8-12]。其中幽门螺杆菌耐药性是导致幽门螺杆菌根除率越来越低的主要原因^[13-14]。所以, 如何避免幽门螺杆菌耐药性是提高幽门螺杆菌根除率的关键^[15]。从群体角度, 规范抗生素应用, 是减少抗生素耐药的关键; 从个体角度, 选择敏感抗生素, 进行“个体化整体治疗”是提高根除率的关键。

【临床问题 3】 通过延长疗程和增加药物剂量可以提高幽门螺杆菌根除率吗?

为了提高幽门螺杆菌根除率, 幽门螺杆菌治疗

DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0376-2491. 2018. 26. 002

通信作者: 胡伏莲, 100034, 北京大学第一医院消化科, Email: djyhu@163.com; 张声生, 100010, 首都医科大学附属北京中医医院消化中心, Email: zhss2000@163.com

方案的疗程已经从 7 d 逐渐延至 10 d、14 d, 是否还能继续延长? 目前无论国内外幽门螺杆菌治疗共识, 其疗程都 ≤ 14 d, 但在补救治疗中, 对甲硝唑可以优化剂量(增至 1.6 g/d)以克服其耐药性^[16-18]。但无论延长疗程或增加药物剂量, 不良反应都会随之增加^[19-20]。

【临床问题 4】幽门螺杆菌反复治疗是否对肠道菌群产生影响?

在反复治疗的患者中, 有些患者由于抗生素的反复应用, 有可能导致敏感细菌逐渐减少, 耐药菌逐渐增加, 肠道各类细菌数量比例发生变化而导致肠道菌群失调^[21-24], 其中有些患者的消化道症状可能与肠道菌群失调有关。

第二部分“难治性幽门螺杆菌感染”问题

【临床问题 5】如何正确理解和运用幽门螺杆菌相关共识?

共识对临床医生具有重要指导作用, 但具体应用时必须因人而异, 强调个体化治疗^[15, 25], 对反复治疗失败者应根据当地幽门螺杆菌耐药监测及患者具体的情况来选择相应的治疗方案^[26]。如何正确理解和运用幽门螺杆菌相关共识, 请参考图 1。

【临床问题 6】如何理解“难治性幽门螺杆菌感染”?

共识的基本原则是符合大多数患者, 但并不涵

盖所有患者, 有可能少部分患者虽然按照共识治疗, 但还是反复失败, 这些按共识处理反复失败者可归属为“难治性幽门螺杆菌感染”^[27]。

【临床问题 7】如何界定“难治性幽门螺杆菌感染”?

鉴于地区和个体差异, 难治程度有所不同, 所以“难治性幽门螺杆菌感染”很难下一个确切定义, 但整体而言必须遵循以下原则^[27]: (1) 在 3 年内连续按“共识”中的“铋剂四联疗法”治疗失败 ≥ 3 次; (2) 每次疗程 10~14 d (其中 14 d 疗程 ≥ 1 次); (3) 每次治疗都按共识要求完成全疗程; (4) 符合治疗适应证。

根据幽门螺杆菌共识, 初次治疗一般选用根除率高、安全性好、符合多数人的方案; 第 2 次治疗为补救治疗, 更换抗生素, 疗程增至 14 d; 第 3 次治疗推荐个体化处理, 根据药敏选择敏感抗生素。3 次治疗失败之后, 抗生素调整空间有限, 疗程已经延长到极限, 治疗非常困难。因此, 我们将“难治性幽门螺杆菌感染”界定为治疗失败 ≥ 3 次。

【临床问题 8】“难治性幽门螺杆菌感染”处理基本原则是什么?

实施个体化治疗, 遵照以下基本原则^[13, 27]: (1) 首先选择不易产生耐药性或耐药率低的敏感抗生素, 如阿莫西林、呋喃唑酮、四环素, 敏感抗生素的选择因人而异; (2) 但对曾经同时使用上述 3 种抗生素, 或其中任 2 种仍然失败者, 建议于治疗之前做药敏试验来选择敏感抗生素; (3) 反复失败的患者, 需要继续治疗时, 必须首先对该患者进行“个体化整体评估”。

【临床问题 9】对多次幽门螺杆菌治疗失败的患者如何进行“个体化整体评估”?

对多次幽门螺杆菌治疗失败患者的“个体化整体评估”, 是经验治疗的前提, 也是再次治疗策略的选择依据。评估内容包括: (1) 是否存在慢性萎缩性胃炎、肠化、不典型增生, 等明显的胃黏膜病变; (2) 根除幽门螺杆菌治疗失败原因, 如耐药、患者依从性、对常用抗生素过敏、不良生活习惯等; (3) 是否存在抗衡因素, 如高龄、有严重躯体疾病等; (4) 是否存在由于反复治疗而导致的胃肠菌群失衡; (5) 是否存在青霉素过敏; (6) 是否存在明显消化道症状而影响依从性等; (7) 既往治疗方案、治疗时机是否恰当; (8) 是否存在幽

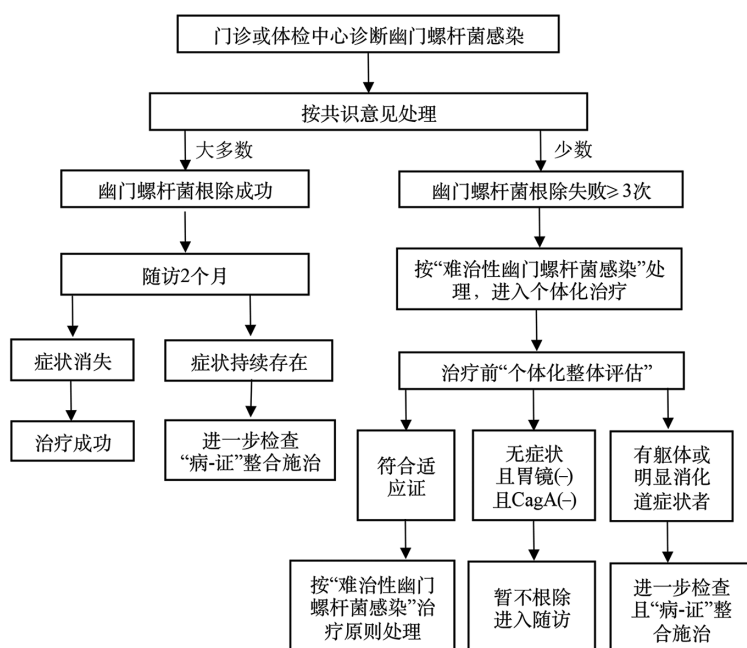


图 1 幽门螺杆菌相关疾病处理策略流程图

幽门螺杆菌生物学行为的改变(幽门螺杆菌定植在胃体时引起胃体黏膜萎缩,酸分泌减少,细菌球形变,因而其生物学行为发生改变而不容易被根除^[28-29]);(9)其他因素,如宿主 CYP2C19 基因多态性对质子泵抑制剂(PPI)代谢的影响、幽门螺杆菌菌株类型及毒力的影响、药物相互作用、不良生活习惯等。

第三部分 中西医整合治疗幽门螺杆菌感染的优势

【临床问题 10】是否有基础研究证实中医药对幽门螺杆菌的抑菌或杀菌作用?其可能作用机制是什么?

已有基础研究证实某些中药、单体^[30]以及含中药的黏膜保护剂^[31]在体外或动物在体实验有确切的抑菌或杀菌作用,而且对耐药菌株也有杀灭作用。研究其机制可能是抑制幽门螺杆菌功能蛋白合成^[32]、破坏细胞结构^[33]、抑制生物膜合成^[34-35]、抑制毒力因子释放^[32]、降低黏附力^[36]、调节免疫反应^[37-38]、抑制炎症因子释放^[39-41]、调节胃内微生态^[42]、增强抗生素抗菌活性^[43]等途径。

【临床问题 11】是否有临床研究证实中医药对幽门螺杆菌的根除作用及临床症状的缓解效果?

已有全国多中心随机平行对照的临床研究显示三联或四联疗法联合中药可以明显提高幽门螺杆菌根除率,而且能减少三联或四联疗法的药物不良反应^[44-48],对幽门螺杆菌治疗失败的患者也能取得较好的疗效,包括根除率、症状等^[49-51]。在当前幽门螺杆菌耐药情况下,联合中医药治疗是当前治疗幽门螺杆菌感染相关疾病的新手段。

【临床问题 12】中药四联疗法(中药+PPI三联)是否与铋剂四联疗法一样有效?

已有随机平行对照的全国多中心临床研究表明,在慢性胃炎患者首次和补救治疗中,某些中药四联疗法与铋剂四联疗法的幽门螺杆菌根除率相当,但中药四联疗法在改善消化不良症状方面具有优势,同时联合中药治疗组不良反应明显减少^[52-55]。

【临床问题 13】中西医整合治疗幽门螺杆菌相关疾病可以缩短抗生素治疗的疗程吗?

中西医整合治疗幽门螺杆菌相关疾病可缩短抗生素的疗程,减少治疗中不良反应。已有全国多中心临床研究^[56]显示铋剂四联 10 d 疗法联合中药在幽门螺杆菌相关疾病的补救治疗中获得很好的疗

效,不仅减少了抗生素用量,而且获得了非常理想的幽门螺杆菌根除率。

【临床问题 14】疗程 14 d 的铋剂四联疗法在联合中药治疗幽门螺杆菌相关疾病时,其根除率是否优于单用疗程 14 d 的铋剂四联疗法?

目前已有临床研究证实疗程 14 d 的铋剂四联疗法联合中药治疗,不仅幽门螺杆菌根除率可以优于铋剂四联疗法,而且不良反应明显减少^[57-61],这对幽门螺杆菌治疗反复失败的患者是较好的选择。

第四部分 反复治疗失败患者的“个体化整体评估”

【临床问题 15】对反复治疗失败的患者,应暂停抗幽门螺杆菌治疗(即“踩刹车”),如何理解和处理?

由于幽门螺杆菌在抗生素作用下自我保护而球形变,导致根除失败,为了使其恢复活性,通常停抗幽门螺杆菌治疗 3~6 个月,即所谓的踩刹车。但除了暂时停止抗幽门螺杆菌治疗之外,对这些反复治疗失败的患者同时还应该进行“个体化整体评估”(临床问题 4,9)和整体治疗(临床问题 8),首先应该做好下一次根除幽门螺杆菌的治疗前准备^[25,27,92](临床问题 16),然后进行标准的抗幽门螺杆菌治疗。

【临床问题 16】如何实现“难治性幽门螺杆菌感染”相关疾病的“个体化的整体治疗”?

对“难治性幽门螺杆菌感染”的经验治疗是“标本兼治的分阶段综合疗法”^[61],具体分为以下 3 个阶段:(1)治疗前准备的个体化治疗,此阶段治疗目的是梳理患者不利于接受标准治疗的状况,如患者有肠道菌群失调应调整菌群,有明显消化道症状者,应缓解症状,以便增加患者接受标准治疗时的依从性。也可服用中药辨证论治。在准备阶段虽然用药时间和药物因人而异,但一律不可使用抗生素及任何对幽门螺杆菌有抑制作用的药物。患者症状缓解后停药至少 2 周,于治疗前必须重复¹³C-UBT 检测,确定为阳性者才能进入第 2 阶段的根除幽门螺杆菌治疗。(2)含抗生素的个体化杀菌治疗。(3)巩固疗效的个体化治疗,对有明显症状者对症治疗,对治疗中发生过肠道菌群失调者可服用益生菌 2 周。

【临床问题 17】如何理解和运用“幽门螺杆菌治疗新路径”——幽门螺杆菌感染的非抗生素疗法?

治疗幽门螺杆菌感染有两个途径^[6]:(1) 抗生素直接杀灭作用;(2) 非抗生素药物的作用:通过影响炎症因子、增强黏膜屏障、改变胃内微环境以及影响幽门螺杆菌在胃内黏附与定植,从而抑制或根除幽门螺杆菌。“幽门螺杆菌治疗新路径”是指中药、益生菌、黏膜保护剂等非抗生素类药物在幽门螺杆菌感染相关疾病治疗中的合理应用^[6]。有研究显示(临床问题 12~14),中药在治疗幽门螺杆菌及其相关疾病方面具有较好疗效,具有一定的临床应用前景^[63-66]。已有临床研究证实,对幽门螺杆菌相关“病-证”具有治疗作用的药物有荆花胃康、温胃舒、养胃舒、胃复春、摩罗丹等^[55, 67-68]。目前临床研究表明不仅中药(临床问题 10~14),而且还包括某些益生菌(如乳酸杆菌、布拉氏酵母菌等)^[69-71]和黏膜保护剂^[40, 72-75]联合含抗生素的标准三联或四联疗法能提高幽门螺杆菌根除率,减少治疗中不良反应。其有效性和作用机制需要将来更多、更深入、更细致的基础和临床研究来证实。

第五部分 幽门螺杆菌相关疾病治疗的

中西医整合、“病-证”整合、标本兼治?

【临床问题 18】如何进行“病-证”整合,标本兼治?

“证”是中医基础与临床的连接,也是中医治疗的关键环节。“病-证”结合、辨证论治是当今中医药治疗幽门螺杆菌相关疾病的基本原则。辨证论治是一种个体化治疗,就是根据每个患者症状、体征、舌脉特点,四诊合参,确定中医的证型,然后根据不同的证型给予不同的方药(包括中成药)治疗。中医药治疗主要是通过整体调节^[47],同时也有一定的直接抑杀幽门螺杆菌的作用^[30]。中医药治疗能够改善幽门螺杆菌患者的临床症状、提高生活质量。中医药辨证论治方案、“难治性幽门螺杆菌感染”中西医结合治疗和评价推荐方案详见附录。

附录 1 中医药辨证论治方案^[76]

一、治疗原则

幽门螺杆菌属中医“邪气”范畴,“邪之所凑,其气必虚”,“正气存内,邪不可干”,扶正祛邪是幽门螺杆菌相关病证的基本治则。根据其虚、实分治,实则泻之,虚者补之,虚实夹杂者补泻并用。实者以湿热为主,祛邪重在清热祛湿。虚者以脾虚为主,扶正重在健脾和胃,补中益气。

二、证治分类(主证必备,次证≥2 项,参考

舌象)

(一)脾胃湿热证

主症:①上腹痞满或疼痛;②口干或口苦。

次症:①口干不欲饮水;②食欲减退;③恶心或呕吐;

④小便黄。

舌象:舌红,苔黄厚腻(图 2A)。

治法:清热化湿,理气和中。

主方:连朴饮^[77-78](《霍乱论》)。

药物:厚朴 10 g、黄连 5 g、石菖蒲 10 g、法半夏 9 g、淡豆豉 10 g、栀子 10 g、芦根 15 g。

(二)脾胃虚弱(寒)证

主症:①上腹隐痛或痞满;②喜温喜按。

次症:①口吐清水;②食欲减退;③疲乏;④手足不温;

⑤大便溏泻。

舌象:舌淡边有齿痕,苔白(图 2B)。

治法:健脾益气,和胃安中。

主方:香砂六君子汤^[79](《古今名医方论》)。

药物:木香 6 g、砂仁 3 g(后下)、陈皮 10 g、法半夏 9 g、党参 15 g、白术 10 g、茯苓 10 g、炙甘草 6 g。

(三)寒热错杂证

主症:①上腹痞满或疼痛,遇冷加重;②口干或口苦。

次症:①食欲减退;②恶心或呕吐;③肠鸣;④大便溏泻。

舌象:舌淡,苔黄(图 2C)。

治法:辛开苦降,和胃消痞。

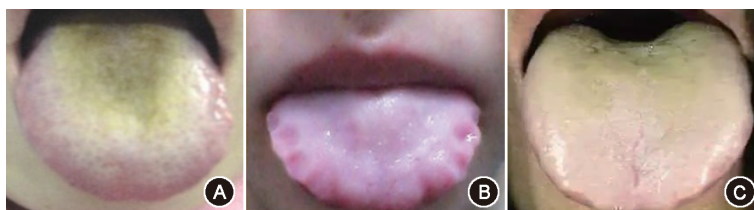
主方:半夏泻心汤^[80](《伤寒论》)。

药物:法半夏 9 g、黄芩 10 g、黄连 5 g、干姜 10 g、炙甘草 6 g、党参 15 g、大枣 6 g。

附录 2 “难治性幽门螺杆菌感染”中西医结合治疗和评价推荐方案

治疗方案:①辨证口服中药治疗 14 d,之后标准四联西药根除幽门螺杆菌治疗 14 d;②辨证口服中药治疗 14 d,之后标准四联西药根除幽门螺杆菌和辨证口服中药同时治疗 14 d;③辨证口服中药治疗 14 d,之后标准四联西药根除幽门螺杆菌治疗 14 d,之后辨证口服中药治疗 14 d(行标准四联西药根除幽门螺杆菌治疗前后,辨证口服中药的疗程推荐为 14 d,但临床应根据患者具体情况酌情确定)。

评价指标:①检测幽门螺杆菌是否根除;②消化道症状改善情况;③全身症状改善情况。



注:A:舌红,苔黄厚腻;B:舌淡边有齿痕,苔白;C:舌淡,苔黄

图 2 舌象参考图

组织单位:北京医学会;中华医学杂志;中华中医药学会脾胃病分会;世界中医药学会联合会消化专业委员会;中国中西医结合学会消化病专业委员会;中国中西医结合消化杂志;北京医学杂志;胃肠病学和肝病学杂志;中华健康管理学杂志;中国微生态学杂志;中国幽门螺杆菌信息中心

参与本共识表决的专家(按姓氏拼音排序):陈詒(首都医科大学附属北京中医医院消化中心);陈苏宁(中国医科大学附属盛京医院中西医结合科);成虹(北京大学第一医院消化科);迟莉丽(山东中医药大学附属医院脾胃病科);杜奕奇(第二军医大学长海医院消化科);樊代明(第四军医大学西京医院消化科);郇恒骏(同济大学附属同济医院消化疾病研究所);高文(北京大学第一医院消化科);韩英(北京陆军总医院消化科);胡伏莲(北京大学第一医院消化科);黄恒青(福建省第二人民医院脾胃病科);黄穗平(广东省中医院脾胃病科);李慧臻(天津中医药大学第二附属医院消化科);李建生(郑州大学第一附属医院消化科);李军祥(北京中医药大学东方医院消化科);李延萍(重庆市中医院脾胃病科);李岩(中国医科大学附属盛京医院消化科);刘凤斌(广东中医药大学第一附属医院脾胃病科);刘华一(天津市中医药研究院附属医院脾胃病科);刘力(陕西中医药大学);刘绍能(中国中医科学院广安门医院脾胃病科);吕有勇(北京大学肿瘤医院肿瘤分子生物学实验室);任顺平(山西中医药大学附属医院脾胃病科);沈洪(江苏省中医院消化科);盛剑秋(北京陆军总医院消化科);时昭红(武汉市中西医结合医院消化科);唐旭东(中国中医科学院西苑医院脾胃病科);唐志鹏(上海中医药大学脾胃病研究所);陶琳(首都医科大学附属北京中医医院消化中心);王垂杰(辽宁省中医院脾胃病科);王化虹(北京大学第一医院消化科);王江滨(吉林大学中日联谊医院消化科);魏玮(中国中医科学院望京医院脾胃病科);谢胜(广西中医药大学第一附属医院脾胃病科);徐灿霞(中南大学湘雅三医院消化科);杨桂彬(航天中心医院消化科);杨胜兰(华中科技大学同济医学院附属协和医院中西医结合科);袁杰力(大连医科大学微生态教研室);张桂英(中南大学湘雅医院消化科);张建中(中国疾控中心传染病预防控制所);张声生(首都医科大学附属北京中医医院消化中心);张学智(北京大学第一医院中医科);张振玉(南京市第一医院消化科);赵鲁卿(首都医科大学附属北京中医医院消化中心);赵文霞(河南中医药大学第一附属医院脾胃病肝胆病科);郑鹏远(郑州大学第五附属医院消化科);周正华(天津中医药大学第一附属医院脾胃科)

参与本共识意见征求的专家(按姓氏拼音排序):陈刚(中国健康促进基金会健康管理研究所);陈烨(南方医科大学南方医院消化科);崔梅花(航天中心医院消化科);丁松泽(河南省人民医院消化科);董欣红(北京大学第一医院消化科);段丽萍(北京大学第三医院消化科);范竹萍(上海仁济医院消化科);房殿春(陆军军医大学西南医院消化科);冯桂建(北京大学人民医院消化科);洪海鸣(安徽省立

医院健康管理中心);贾燕(解放军陆军总医院消化科);纪开宇(济爱医疗消化科);李红(解放军总医院消化科);李乾构(首都医科大学附属北京中医医院消化中心);李延青(山东医科大学齐鲁医院消化科);廖专(上海长海医院消化科);刘玉萍(四川省人民医院健康管理中心);陆红(上海仁济医院消化科);吕宾(浙江省中医院消化科);牟方宏(航天中心医院消化科);宋震亚(浙江大学医学院附属第二医院消化科);唐世琪(湖北省人民医院老年病科);王崇文(南昌大学第一附属医院消化科);汪春莲(中南大学湘雅第二医院);王芬(中南大学湘雅三医院消化科);王蔚虹(北京大学第一医院消化科);王学红(青海大学附属医院消化科);谢勇(南昌大学第一附属医院消化科);许建明(安徽医科大学第一附属医院消化科);杨晋翔(北京中医药大学第三附属医院脾胃病科);姚树坤(中日友好医院消化科);姚希贤(河北医科大学第二医院消化科);曾强(解放军总医院健康研究院);张国新(江苏省人民医院消化科);张群(江苏省人民医院健康管理中心);张万岱(南方医科大学南方医院消化科);赵志刚(北京天坛医院药学部);郑小丽(卫生部北京医院消化科)

共识意见整理秘书组:杨桂彬(航天中心医院消化科);冯硕(首都医科大学附属北京中医医院,北京市中医研究所);赵鲁卿(首都医科大学附属北京中医医院消化中心);高文(北京大学第一医院消化科);滕贵根(北京大学第一医院消化科)

参 考 文 献

- [1] 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]. 中国实用内科杂志, 2017, 37(6): 509-524.
- [2] Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report[J]. Gut, 2017, 66(1): 6-30. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312288.
- [3] Papastergiou V, Georgopoulos SD, Karatapanis S. Treatment of Helicobacter pylori infection: meeting the challenge of antimicrobial resistance[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(29): 9898-9911. DOI: 10.3748/wjg.v20.i29.9898.
- [4] Hu Y, Zhu Y, Lu NH. Novel and Effective Therapeutic Regimens for Helicobacter pylori in an Era of Increasing Antibiotic Resistance[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2017, 7: 168. DOI: 10.3389/fcimb.2017.00168.
- [5] Ierardi E, Giorgio F, Losurdo G, et al. How antibiotic resistances could change Helicobacter pylori treatment: A matter of geography? [J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(45): 8168-8180. DOI: 10.3748/wjg.v19.i45.8168.
- [6] 胡伏莲. 幽门螺杆菌感染治疗的新路径[J]. 中华医学杂志, 2012, 92(10): 649-651. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2012.10.001.
- [7] 胡伏莲. 幽门螺杆菌感染治疗现状与展望[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2012, 21(8): 687-690. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2012.08.001.
- [8] Kotilea K, Mekhael J, Salame A, et al. Eradication rate of Helicobacter Pylori infection is directly influenced by adherence to therapy in children[J]. Helicobacter, 2017, 22(4). DOI: 10.1111/hel.12383.
- [9] Gao W, Cheng H, Hu F, et al. The evolution of Helicobacter pylori antibiotics resistance over 10 years in Beijing, China[J].

- Helicobacter, 2010, 15 (5): 460-466. DOI: 10.1111/j.1523-5378.2010.00788.x.
- [10] Sun QJ, Liang X, Zheng Q, et al. Resistance of Helicobacter pylori to antibiotics from 2000 to 2009 in Shanghai [J]. World J Gastroenterol, 2010, 16 (40): 5118-5121.
- [11] Hu Y, Zhu Y, Lu NH. Primary Antibiotic Resistance of Helicobacter pylori in China [J]. Dig Dis Sci, 2017, 62 (5): 1146-1154. DOI: 10.1007/s10620-017-4536-8.
- [12] De Francesco V, Giorgio F, Hassan C, et al. Worldwide H. pylori antibiotic resistance: a systematic review [J]. J Gastrointest Liver Dis, 2010, 19 (4): 409-414.
- [13] 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. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2010.02.013.
- [14] 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. DOI: 10.1111/hel.12299.
- [15] 胡伏莲. 重视幽门螺杆菌感染根除治疗中的几个问题 [J]. 中华医学杂志, 2013, 93 (44): 3489-3490. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2013.44.001.
- [16] Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis [J]. Gut, 2015, 64 (9): 1353-1367. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309252.
- [17] Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV, et al. The Toronto Consensus for the Treatment of Helicobacter pylori Infection in Adults [J]. Gastroenterology, 2016, 151 (1): 51-69. e14. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.04.006.
- [18] Jones NL, Koletzko S, Goodman K, et al. Joint ESPGHAN/NASPGHAN Guidelines for the Management of Helicobacter pylori in Children and Adolescents (Update 2016) [J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2017, 64 (6): 991-1003. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001594.
- [19] Li BZ, Threapleton DE, Wang JY, et al. Comparative effectiveness and tolerance of treatments for Helicobacter pylori: systematic review and network meta-analysis [J]. BMJ, 2015, 351: h4052.
- [20] Tong YF, Lv J, Ying LY, et al. Seven-day triple therapy is a better choice for Helicobacter pylori eradication in regions with low antibiotic resistance [J]. World J Gastroenterol, 2015, 21 (46): 13073-13079. DOI: 10.3748/wjg.v21.i46.13073.
- [21] Yap TW, Gan HM, Lee YP, et al. Helicobacter pylori Eradication Causes Perturbation of the Human Gut Microbiome in Young Adults [J]. PLoS One, 2016, 11 (3): e0151893. DOI: 10.1371/journal.pone.0151893.
- [22] Ladirat SE, Schols HA, Nauta A, et al. High-throughput analysis of the impact of antibiotics on the human intestinal microbiota composition [J]. J Microbiol Methods, 2013, 92 (3): 387-397. DOI: 10.1016/j.mimet.2012.12.011.
- [23] Bartlett JG. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea [J]. N Engl J Med, 2002, 346 (5): 334-339. DOI: 10.1056/NEJMc011603.
- [24] Bühlung A, Radun D, Müller WA, et al. Influence of anti-Helicobacter triple-therapy with metronidazole, omeprazole and clarithromycin on intestinal microflora [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2001, 15 (9): 1445-1452.
- [25] 胡伏莲. 论幽门螺杆菌感染的“共识”意见与“个性化治疗” [J]. 中华医学杂志, 2016, 96 (4): 241-243. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.04.001.
- [26] 刘文忠. 《幽门螺杆菌感染的处理: Maastricht V/Florence 共识报告》解读 [J]. 胃肠病学, 2016, 21 (10): 577-584. DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2016.10.001.
- [27] 胡伏莲. 难治性幽门螺杆菌感染处理原则和策略 [J]. 中华医学杂志, 2017, 97 (10): 721-723. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2017.10.001.
- [28] El-Omar EM, Oien K, El-Nujumi A, et al. Helicobacter pylori infection and chronic gastric acid hyposecretion [J]. Gastroenterology, 1997, 113 (1): 15-24.
- [29] Citterio B, Casaroli A, Pierfelici L, et al. Morphological changes and outer membrane protein patterns in Helicobacter pylori during conversion from bacillary to coccoid form [J]. New Microbiol, 2004, 27 (4): 353-360.
- [30] 李江, 成虹, 高文, 等. 不同中药提取物对幽门螺杆菌耐药菌株体外抗菌活性研究 [J]. 现代中医临床, 2015, (2): 21-23, 28. DOI: 10.3969/j.issn.2095-6606.2015.02.006.
- [31] Li L, Meng F, Zhu S, et al. Efficacy and Safety of Wei Bi Mei, a Chinese Herb Compound, as an Alternative to Bismuth for Eradication of Helicobacter pylori [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2018, 2018: 4320219. DOI: 10.1155/2018/4320219.
- [32] Liu S, Sun Y, Li W, et al. The antibacterial mode of action of allitridi for its potential use as a therapeutic agent against Helicobacter pylori infection [J]. FEMS Microbiol Lett, 2010, 303 (2): 183-189. DOI: 10.1111/j.1574-6968.2009.01877.x.
- [33] 李玉红. 乳香胶抗幽门螺杆菌成份活性评价与作用机理研究 [D]. 重庆: 第三军医大学, 2007.
- [34] 黄衍强, 黄干荣, 李晓华, 等. 中药提取物对耐药幽门螺杆菌生物膜形成的影响 [J]. 医药导报, 2013, 32 (11): 1407-1409. DOI: 10.3870/ydyb.2013.11.004.
- [35] 胡玢婕, 赵付菊, 赵虎. 幽门螺杆菌生物膜形成与其耐药机制的相关性 [J]. 检验医学, 2014, (8): 865-870. DOI: 10.3969/j.issn.1673-8640.2014.25.
- [36] O'Mahony R, Al-Khtheeri H, Weerasekera D, et al. Bactericidal and anti-adhesive properties of culinary and medicinal plants against Helicobacter pylori [J]. World J Gastroenterol, 2005, 11 (47): 7499-7507.
- [37] 莫莉, 皮明钧, 伍参荣, 等. 半夏泻心汤及其拆方对幽门螺杆菌感染小鼠胃黏膜 CD4、CD8 表达的影响 [J]. 湖南中医学院学报, 2006, 26 (1): 8-10, 15. DOI: 10.3969/j.issn.1674-070X.2006.01.004.
- [38] Yan X, Kita M, Minami M, et al. Antibacterial effect of Kampo herbal formulation Hochu-ekki-to (Bu-Zhong-Yi-Qi-Tang) on Helicobacter pylori infection in mice [J]. Microbiol Immunol, 2002, 46 (7): 475-482.
- [39] Shih YT, Wu DC, Liu CM, et al. San-Huang-Xie-Xin-Tang inhibits Helicobacter pylori-induced inflammation in human gastric epithelial AGS cells [J]. J Ethnopharmacol, 2007, 112 (3): 537-544. DOI: 10.1016/j.jep.2007.04.015.
- [40] Li Q, Wang N, Hu F, et al. Study of compound bismuth and magnesium granules on clearance of helicobacter pylori infection in KM mice [J]. Int J Clin Exp Med, 2016, 9 (7): 12888-12895.
- [41] 牟方宏, 胡伏莲, 杨桂彬. 温胃舒、养胃舒预防幽门螺杆菌培养上清液所致小鼠胃黏膜损伤 [J]. 世界华人消化杂志, 2007, 15 (13): 1505-1509. DOI: 10.3969/j.issn.1009-3079.2007.13.009.
- [42] 蔡锐, 肖新云, 尹抗抗, 等. 戊己丸对幽门螺杆菌感染胃炎小鼠胃内微生物及酶的影响 [J]. 中国微生态学杂志, 2015, 27 (3): 249-252. DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201503001.
- [43] Liu W, Liu Y, Zhang XZ, et al. In vitro bactericidal activity of Jinghua Weikang Capsule and its individual herb Chenopodium ambrosioides L. against antibiotic-resistant Helicobacter pylori [J]. Chin J Integr Med, 2013, 19 (1): 54-57. DOI: 10.1007/s11655-012-1248-y.
- [44] 陈世耀, 高虹, 李锋, 等. 三联方案联合温胃舒或养胃舒根除幽门螺杆菌治疗胃溃疡疗效评价 [J]. 中华消化杂志, 2011, 31 (2): 126-129. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2011.02.016.
- [45] Lin J, Huang WW. A systematic review of treating Helicobacter pylori infection with Traditional Chinese Medicine [J]. World J Gastroenterol, 2009, 15 (37): 4715-4719.

- [46] 李玉峰, 姜巍, 王垂杰, 等. 中药与三联疗法对照治疗幽门螺杆菌相关性胃部疾病随机对照试验 Meta 分析[J]. 辽宁中医药大学学报, 2014, 16(2): 77-79.
- [47] 李玉峰, 张晓军, 姜巍, 等. 中药联合三联疗法与三联疗法对照治疗幽门螺杆菌相关性胃部疾病随机对照试验的 Meta 分析[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2014, 22(2): 86-89. DOI: 10.3969/j.issn.1671-038X.2014.02.09.
- [48] 邓天好, 谭达全, 龙承星, 等. 半夏泻心汤治疗幽门螺杆菌相关性胃炎与消化性溃疡的 Meta 分析[J]. 湖南中医杂志, 2015, 31(10): 134-136, 139.
- [49] 洪海洲, 刘天易. 加味三仁汤对慢性胃炎首次根除幽门螺杆菌失败后的治疗[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(23): 164-167.
- [50] 潘涛, 顾兴平, 刘美成, 等. 加味左金丸在幽门螺杆菌根除失败后补救治疗中的疗效评价[J]. 时珍国医国药, 2014, 25(7): 1681-1683.
- [51] 查安生, 石美雅, 章小平, 等. 健胃冲剂联合西药对幽门螺杆菌初次根除失败后的疗效影响[J]. 南京中医药大学学报, 2006, (5): 328-329.
- [52] 张月苗, 王婷婷, 叶晖, 等. 荆花胃康胶丸联合三联疗法治疗幽门螺杆菌感染慢性胃炎疗效观察[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2013, 21(11): 587-590. DOI: 10.3969/j.issn.1671-038X.2013.11.008.
- [53] 韩玉山, 杨强, 王东旭, 等. 荆花胃康三联疗法治疗幽门螺杆菌阳性慢性胃炎临床疗效的多中心随机双盲临床研究[J]. 中国全科医学, 2011, 14(31): 3639-3642. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2011.31.032.
- [54] 胡伏莲, 成虹, 张学智, 等. 多中心临床观察荆花胃康联合三联疗法治疗幽门螺杆菌相关性十二指肠溃疡和胃炎疗效及耐药分析[J]. 中华医学杂志, 2012, 92(10): 679-684. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2012.10.012.
- [55] 刘绍能, 刘正新, 孟森, 等. 摩罗丹配合雷贝拉唑三联疗法治疗幽门螺杆菌相关慢性胃炎疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(7): 749-751. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2017.07.023.
- [56] 成虹, 胡伏莲, 盛剑秋, 等. 荆花胃康胶丸联合含呋喃唑酮三联或四联疗法补救治疗幽门螺杆菌感染的多中心随机对照研究[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(40): 3206-3212. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.40.002.
- [57] 汪楠, 王垂杰, 李玉峰. 中药联合“四联疗法”治疗 Hp 阳性慢性胃炎疗效观察[J]. 中国中西医结合杂志, 2017, 37(4): 406-409.
- [58] 刘志为. 四联疗法联合中医药对幽门螺杆菌的补救治疗[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2012, 21(8): 715-718. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2012.08.009.
- [59] 王冬. 中药三仁汤联合“四联疗法”治疗幽门螺杆菌感染的疗效分析[J]. 中国处方药, 2015, 13(8): 83-84.
- [60] 王同单. 加味泻心颗粒治疗脾胃湿热型幽门螺杆菌相关性非萎缩性胃炎的临床研究[D]. 郑州: 河南中医药大学, 2015.
- [61] 关春峰, 袁志荣. 中药合四联疗法治疗幽门螺旋杆菌相关性胃溃疡观察[J]. 陕西中医学院学报, 2008, 31(2): 14-15.
- [62] 马继征, 冯硕, 胡伏莲. 分阶段综合治疗难治性幽门螺杆菌感染 63 例临床观察[J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(1): 20-24.
- [63] 澹台新兴, 杨龙宝, 卜翔, 等. 荆花胃康联合 PPI 三联疗法治疗幽门螺杆菌相关慢性胃炎或消化性溃疡有效性和安全性的 Meta 分析[J]. 中国循证医学杂志, 2017, 17(2): 172-179.
- [64] “温胃舒或养胃舒治疗幽门螺杆菌相关性慢性胃炎和消化性溃疡”全国多中心临床研究科研协作组. 温胃舒或养胃舒治疗幽门螺杆菌相关性慢性胃炎和消化性溃疡的全国多中心临床研究[J]. 中华医学杂志, 2010, 90(2): 75-78. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2010.02.002.
- [65] 董欣红, 胡伏莲, 李世荣, 等. 三九胃泰四联疗法治疗消化性溃疡及根除幽门螺杆菌的多中心临床研究[J]. 中国新药杂志, 2002, 11(6): 476-479. DOI: 10.3321/j.issn:1003-3734.2002.06.020.
- [66] 李淑红, 刘华一, 唐艳萍. 香砂六君子汤联合四联疗法治疗幽门螺杆菌感染致脾胃虚弱型消化性溃疡 48 例临床观察[J]. 中医杂志, 2016, 57(21): 1854-1857, 1863. DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2016.21.014.
- [67] 唐燕锋, 邵君, 俞庆宪. 胃复春胶囊联合四联疗法治疗幽门螺杆菌感染慢性胃炎 70 例[J]. 河南中医, 2017, 37(10): 1811-1813. DOI: 10.16367/j.issn.1003-5028.2017.10.0627.
- [68] Tang XD, Zhou LY, Zhang ST, et al. Randomized double-blind clinical trial of Muluodan for the treatment of chronic atrophic gastritis with dysplasia[J]. Chin J Integr Med, 2016, 22(1): 9-18. DOI: 10.1007/s11655-015-2114-5.
- [69] Zou J, Dong J, Yu X. Meta-analysis: Lactobacillus containing quadruple therapy versus standard triple first-line therapy for Helicobacter pylori eradication[J]. Helicobacter, 2009, 14(5): 97-107. DOI: 10.1111/j.1523-5378.2009.00716.x.
- [70] Feng JR, Wang F, Qiu X, et al. Efficacy and safety of probiotic-supplemented triple therapy for eradication of Helicobacter pylori in children: a systematic review and network meta-analysis[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2017, 73(10): 1199-1208. DOI: 10.1007/s00228-017-2291-6.
- [71] Zhang MM, Qian W, Qin YY, et al. Probiotics in Helicobacter pylori eradication therapy: a systematic review and meta-analysis[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(14): 4345-4357. DOI: 10.3748/wjg.v21.i14.4345.
- [72] 崔梅花, 魏红, 雷晓燕, 等. 含复方尿囊素四联疗法治疗幽门螺杆菌感染慢性胃炎的疗效[J]. 中华消化杂志, 2014, 34(5): 297-301. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2014.05.003.
- [73] Tan B, Luo HQ, Xu H, et al. Polaprezinc combined with clarithromycin-based triple therapy for Helicobacter pylori-associated gastritis: A prospective, multicenter, randomized clinical trial[J]. PLoS One, 2017, 12(4): e0175625. DOI: 10.1371/journal.pone.0175625.
- [74] Liang J, Li J, Han Y, et al. Helicobacter pylori eradication with ecabiet sodium, omeprazole, amoxicillin, and clarithromycin versus bismuth, omeprazole, amoxicillin, and clarithromycin quadruple therapy: a randomized, open-label, phase IV trial[J]. Helicobacter, 2012, 17(6): 458-465. DOI: 10.1111/j.1523-5378.2012.00971.x.
- [75] 方洒, 盛剑秋, 金鹏, 等. 标准三联及经典四联方案联合铝碳酸镁对部队官兵根除幽门螺杆菌的疗效研究[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2017, 26(6): 678-681. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2017.06.014.
- [76] 陈润花, 刘敏, 陈亮, 等. 幽门螺杆菌相关性慢性胃炎中医证候分布特点文献研究[J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(6): 1878-1881.
- [77] 谭亚云. 连朴饮加减治疗幽门螺杆菌阳性慢性胃炎疗效观察[J]. 四川中医, 2016, 34(5): 142-144.
- [78] 王捷虹, 刘力, 汶明琦, 等. 连朴饮加味治疗幽门螺杆菌相关性胃炎[J]. 实用中医内科杂志, 2013, 27(6): 114-115.
- [79] 金永星. 香砂六君子汤加味联合一线三联疗法治疗幽门螺杆菌慢性胃炎(脾胃气虚证)的疗效观察[J]. 黑龙江医药, 2017, 30(1): 132-133. DOI: 10.14035/j.cnki.hljyy.2017.01.064.
- [80] 刘余, 龚后武, 谭达全. 半夏泻心汤治疗 Hp 相关胃炎疗效和安全性的系统评价[J]. 新中医, 2014, 46(10): 207-210.

(收稿日期: 2018-05-24)

(本文编辑: 周阳)