

第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告

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 成虹 曾志荣 周丽雅 陈烨 王江滨 杜奕奇 吕农华

由中华医学会消化病学分会 *H. pylori* 和消化性溃疡学组主办的“*H. pylori* 感染处理 Maastricht-5 共识研讨会暨第 5 次全国 *H. pylori* 感染处理共识会”于 2016 年 12 月 15 日至 16 日在浙江杭州召开。我国消化病学和 *H. pylori* 研究领域的专家和学组成员共 80 余人出席了会议。

自 2012 年第 4 次全国 *H. pylori* 感染处理共识会议^[1]以来,国际上先后发表了 3 个重要的相关共识,分别是《*H. pylori* 胃炎京都全球共识》^[2](以下简称京都共识)、《多伦多成人 *H. pylori* 感染治疗共识》^[3](以下简称多伦多共识)和《*H. pylori* 感染处理的 Maastricht-5 共识》^[4](以下简称 Maastricht-5 共识)。京都共识强调了 *H. pylori* 胃炎是一种感染性疾病,*H. pylori* 相关消化不良是一种器质性疾病,根除 *H. pylori* 可作为胃癌一级预防措施。多伦多共识是成人根除 *H. pylori* 治疗的专题共识。Maastricht-5 共识是最具影响的国际共识,内容涉及 *H. pylori* 感染处理各个方面。国内举行了相应研讨会^[5]借鉴学习这些国际共识,在借鉴这些共识基础上,结合我国国情,制订了我国第 5 次 *H. pylori* 感染处理共识。制订本共识的方法如下:

1. 成立共识筹备小组:按照学会相关要求^[6],成立第 5 次全国 *H. pylori* 感染处理共识会议工作小组,设立首席专家、组长、副组长和组员,分工负责共识会议筹备工作。

2. 共识相关“陈述(statements)”的构建:通过系统的文献检索,结合 *H. pylori* 感染处理中的关键或热点问题,构建了相关“陈述”。“陈述”起草过程中参考了 PICO(population, intervention, comparator, outcome)原则^[6],并借鉴了国际相关共识^[2-4]。

3. 证据质量(quality of evidence)和推荐强度(strength of recommendation)的评估:采用 GRADE(grading of recommendations assessment, development,

and evaluation)系统评估证据质量和推荐强度^[7]。证据质量分为高质量、中等质量、低质量和很低质量 4 级,推荐强度分为强推荐(获益显著大于风险,或反之)和条件推荐(获益大于风险,或反之)2 级。证据质量仅是决定推荐强度的因素之一,低质量证据亦有可能获得强推荐^[3]。

4. 共识达成过程:采用 Delphi 方法达成相关“陈述”的共识。构建的“陈述”先通过电子邮件方式征询相关专家意见,通过 2 轮征询后,初步达成共识的“陈述”在 2016 年 12 月 16 日会议上逐条讨论,并进行了必要的修改。参会人员中 21 位核心成员参加了“陈述”条款的最终表决。应用电子系统以无记名投票方式表决,表决意见分成 6 级:①完全同意;②同意,有小保留意见;③同意,有大保留意见;④反对,有大保留意见;⑤反对,有小保留意见;⑥完全反对。表决意见①+②>80%属于达成共识。

本共识内容分为 *H. pylori* 根除指征、诊断、根除治疗、*H. pylori* 感染与胃癌、特殊人群 *H. pylori* 感染、*H. pylori* 感染与胃肠道微生态 6 部分,共 48 条“陈述”。

一、*H. pylori* 根除指征

【陈述 1】不管有无症状和并发症,*H. pylori* 胃炎是一种感染性疾病。

证据质量:高。推荐强度:强。共识水平:100%。

尽管 *H. pylori* 感染者中仅 15%~20% 发生消化性溃疡^[8],5%~10% 发生 *H. pylori* 相关消化不良^[9],约 1% 发生胃恶性肿瘤(胃癌、MALT 淋巴瘤)^[10],多数感染者并无症状和并发症,但所有 *H. pylori* 感染者几乎都存在慢性活动性胃炎(chronic active gastritis),亦即 *H. pylori* 胃炎^[11-12]。*H. pylori* 感染与慢性活动性胃炎之间的因果关系符合 Koch 原则^[13-14]。*H. pylori* 感染可以在人→人之间传播^[15]。因此 *H. pylori* 胃炎不管有无症状和(或)并发症,都是一种感染性疾病,根除治疗对象可扩展至无症状者^[2,4]。

【陈述 2】根除 *H. pylori* 的获益在不同个体之间存在差异。

证据质量:中。推荐强度:强。共识水平:100%。

根除 *H. pylori* 能促进消化性溃疡愈合和降低溃疡并发症发生率^[16],还可使约 80% 的早期胃 MALT 淋巴瘤获得缓解^[17]。与无症状和并发症的 *H. pylori* 感染者相比,早期胃 MALT 淋巴瘤患者根除 *H. pylori* 的获益显然更大。胃癌高风险个体[有胃癌家族史、早期胃癌内镜下切除术后、胃黏膜萎缩和(或)肠化生等]根除 *H. pylori* 预防胃癌的获益高于低风险个体。多次根除治疗失败后治疗难度增加,应再次评估治疗的获益-风险比,进行个体化处理^[1]。

H. pylori 胃炎作为一种感染性疾病,似乎所有 *H. pylori* 阳性者均有必要治疗。但应该看到,目前我国 *H. pylori* 感染率仍约 50%^[18],主动筛查所有 *H. pylori* 阳性者并进行治疗并不现实。现阶段仍然需要 *H. pylori* 根除指征(表 1),以便主动对获益较大的个体进行 *H. pylori* 检测和治疗。

表 1 幽门螺杆菌根除指征		
幽门螺杆菌阳性	强烈推荐	推荐
消化性溃疡(不论是否活动和有无并发症史)	✓	
胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤	✓	
慢性胃炎伴消化不良症状		✓
慢性胃炎伴胃黏膜萎缩、糜烂		✓
早期胃肿瘤已行内镜下切除或胃次全手术切除		✓
长期服用质子泵抑制剂		✓
胃癌家族史		✓
计划长期服用非甾体抗炎药(包括低剂量阿司匹林)		✓
不明原因的缺铁性贫血		✓
特发性血小板减少性紫癜		✓
其他幽门螺杆菌相关性疾病(如淋巴细胞性胃炎、增生性胃息肉、Ménétrier 病)		✓
证实有幽门螺杆菌感染		✓

【陈述 3】*H. pylori* “检测和治疗(test and treat)”策略对未经调查消化不良(uninvestigated dyspepsia)处理是适当的。这一策略的实施应取决于当地上消化道肿瘤发病率、成本-效益比和患者意愿等因素。该策略不适用于年龄>35 岁、有报警症状、有胃癌家族史或胃癌高发区患者。

证据质量:中。推荐强度:条件。共识水平:100%。

H. pylori “检测和治疗”是一种用非侵入性方法(尿素呼气试验或粪便抗原试验)检测 *H. pylori*,阳性者即给予根除治疗的策略,国际上广泛用于未经调查消化不良的处理^[19]。这一策略的优点是不需要胃镜检查,缺点是有漏检上消化道肿瘤的风险。在胃镜检查费用高和上消化道肿瘤发病率低的地区实施有较高的成本-效益比优势^[20]。这一策略也是根除 *H. pylori* 作为消化不良处理一线治疗的措施之一^[2, 21]。我国胃镜检查费用较低,胃癌发病率存在显著的地区差异。这一策略不适用于胃癌高发区

的消化不良患者。在胃癌低发区实施这一策略,排除有报警症状和胃癌家族史者,并将年龄阈值降至<35 岁可显著降低漏检上消化道肿瘤的风险^[22]。我国胃镜检查普及度广,胃镜检查作为备选或首选,可取决于患者意愿。

【陈述 4】*H. pylori* 胃炎可在部分患者中引起消化不良症状。

证据质量:高。推荐强度:强。共识水平:100%。

【陈述 5】在做出可靠的功能性消化不良诊断前,必须排除 *H. pylori* 相关消化不良。

证据质量:高。推荐强度:强。共识水平:100%。

【陈述 6】*H. pylori* 胃炎伴消化不良症状的患者,根除 *H. pylori* 后可使部分患者的症状获得长期缓解,是优选选择。

证据质量:中。推荐强度:强。共识水平:100%。

H. pylori 胃炎可在部分患者中产生消化不良症状,主要证据包括:① *H. pylori* 感染者消化不良发生率高于无感染者^[9];② 志愿者吞服 *H. pylori* 后诱发胃炎和消化不良症状^[13-14];③ 根除 *H. pylori* 可使部分患者的消化不良症状缓解,疗效高于安慰剂^[23];④ *H. pylori* 胃炎存在胃黏膜炎性反应、胃肠激素和胃酸分泌水平改变,影响胃十二指肠敏感性和运动^[24],与消化不良症状产生相关。

H. pylori 胃炎伴消化不良症状患者根除 *H. pylori* 后消化不良变化可分成 3 类:① 症状得到长期(>6 个月)缓解;② 症状无改善;③ 症状短时间改善后又复发。目前认为第 1 类患者应属于 *H. pylori* 相关消化不良(*H. pylori*-associated dyspepsia),这部分患者的 *H. pylori* 胃炎可以解释其消化不良症状,应属于器质性消化不良^[2, 25-26]。后 2 类患者虽然有 *H. pylori* 感染,但根除 *H. pylori* 后症状无改善或仅有短时间改善(后者不排除根除方案中 PPI 的作用),因此仍可作为功能性消化不良。

2005 年美国胃肠病学会消化不良处理评估报告指出:总体而言,在功能性消化不良治疗中已确立疗效(与安慰剂治疗相比)的方案是根除 *H. pylori* 和 PPI 治疗;对于 *H. pylori* 阳性患者根除治疗是最经济有效的方法,因为 1 次治疗可获得长期效果^[23]。功能性胃肠病罗马 IV 标准也接受上述观点^[26]。京都共识推荐根除 *H. pylori* 作为消化不良处理的一线治疗^[2],因为这一策略不仅疗效相对较高,而且可以预防消化性溃疡和胃癌,减少传染源。

【陈述 7】*H. pylori* 感染是消化性溃疡主要病因,不管溃疡是否活动和是否有并发症史,均应该检测和根除 *H. pylori*。

证据质量:高。推荐强度:强。共识水平:100%。

消化性溃疡包括十二指肠溃疡(duodenal ulcer,DU)和胃溃疡(gastric ulcer),是1994年全球首次 *H. pylori* 感染处理共识推荐的根除指征^[27]。*H. pylori* 感染是约90%以上DU和70%~80%胃溃疡的病因,根除 *H. pylori* 可促进溃疡愈合,显著降低溃疡复发率和并发症发生率^[16, 28]。根除 *H. pylori* 使 *H. pylori* 阳性消化性溃疡不再是一种慢性、复发性疾病,而是可以完全治愈^[29]。

【陈述 8】根除 *H. pylori* 是局部阶段胃 MALT 淋巴瘤的一线治疗。

证据质量:中。推荐强度:强。共识水平:100%。

H. pylori 阳性的局部阶段(Lugano I/II期)胃 MALT 淋巴瘤根除 *H. pylori* 后,60%~80%的患者可获得缓解^[18],因此根除 *H. pylori* 是局部阶段胃 MALT 淋巴瘤的一线治疗。有 t(11,18) 易位的胃 MALT 淋巴瘤根除 *H. pylori* 后多数无效,这些患者需要辅助化学治疗和(或)放射治疗^[30-31]。所有患者根除 *H. pylori* 后均需要密切随访。如果根除 *H. pylori* 治疗后胃 MALT 淋巴瘤无应答或进展,则需要化学治疗和(或)放射治疗。

【陈述 9】服用阿司匹林或 NSAID 会增加 *H. pylori* 感染患者发生消化性溃疡风险。

证据质量:高。推荐强度:强。共识水平:100%。

阿司匹林、NSAID 和 *H. pylori* 感染是消化性溃疡和溃疡并发症发生的独立危险因素^[32]。Meta 分析结果显示,服用 NSAID 可增加 *H. pylori* 感染者发生消化性溃疡风险;服用 NSAID 前根除 *H. pylori* 可降低溃疡发生风险^[33-35]。服用低剂量阿司匹林是否增加 *H. pylori* 感染者溃疡发生风险结论不一^[34],多数研究结果提示可增加溃疡发生风险,长期服用前根除 *H. pylori* 可降低溃疡发生风险^[36-37]。

【陈述 10】长期服用 PPI 会使 *H. pylori* 胃炎分布发生改变,增加胃体胃炎发生风险,根除 *H. pylori* 可降低这种风险。

证据质量:中。推荐强度:强。共识水平:100%。

H. pylori 胃炎一般表现为以胃窦为主的胃炎。长期服用 PPI 者胃酸分泌减少,*H. pylori* 定植从胃窦向胃体移位,发生胃体胃炎^[38],增加胃体黏膜发生萎缩风险^[39]。胃体黏膜萎缩可显著增加胃癌发生风险^[2]。根除 *H. pylori* 可降低或消除长期服用 PPI 者胃体胃炎发生风险^[40]。

【陈述 11】有证据显示,*H. pylori* 感染与不明原因的缺铁性贫血、特发性血小板减少性紫癜、维生素 B₁₂ 缺乏症等疾病相关。在这些疾病中,应检测

和根除 *H. pylori*。

证据质量:低。推荐强度:条件。共识水平:100%。

H. pylori 感染与成人和儿童的不明原因缺铁性贫血密切相关,根除 *H. pylori* 可提高血红蛋白水平,在中-重度贫血患者中更显著,与铁剂联合应用可提高疗效^[41-43]。

H. pylori 阳性特发性血小板减少性紫癜患者根除 *H. pylori* 后,约50%的成人患者和约39%的儿童患者血小板水平可得到提高^[44-45],检测和根除 *H. pylori* 已被国际相关共识推荐^[46],但美国血液病学会相关指南并不推荐儿童患者常规检测和根除 *H. pylori*^[47]。

有研究显示,*H. pylori* 感染可能与维生素 B₁₂ 吸收不良相关,但维生素 B₁₂ 缺乏者多与自身免疫相关,根除 *H. pylori* 仅起辅助作用^[48]。

【陈述 12】*H. pylori* 胃炎可增加或减少胃酸分泌,根除治疗可逆转或部分逆转这些影响。

证据质量:高。推荐强度:强。共识水平:100%。

H. pylori 胃炎中,以胃窦为主的非萎缩性胃炎胃酸分泌常增加,这些患者发生 DU 的风险增加;而累及胃体的胃炎尤其是伴有胃黏膜萎缩者其胃酸分泌减少,这些患者发生胃癌风险增加^[49]。根除 *H. pylori* 消除了胃炎,可逆转或部分逆转上述胃酸分泌改变^[50-51]。伴有下食管括约肌功能不全的胃体胃炎患者根除 *H. pylori* 后胃酸恢复性增加,可增加 GERD 发生风险^[52]。但这些患者如不根除 *H. pylori* 则发生胃癌的风险增加。“两害相权取其轻”,故应该根除 *H. pylori*^[1]。

【陈述 13】*H. pylori* 感染与若干胃十二指肠外疾病呈正相关或负相关,但这些相关的因果关系尚未证实。

证据质量:中。推荐强度:条件。共识水平:90.4%。

除上述胃肠外疾病外,*H. pylori* 感染还被报道可能与其他若干疾病呈正相关或负相关。呈正相关的疾病包括冠状动脉粥样硬化性心脏病、脑卒中、老年痴呆症、帕金森病、肥胖、结肠肿瘤和慢性荨麻疹等^[53-58],呈负相关的疾病包括哮喘、食管腺癌和肥胖等^[59-61]。但这些报道的相关性并不完全一致,其因果关系尚不明确。

【陈述 14】根除 *H. pylori* 可显著改善胃黏膜炎性反应,阻止或延缓胃黏膜萎缩、肠化生发生和发展,部分逆转萎缩,但难以逆转肠化生。

证据质量:中;推荐强度:强;共识水平:100%。

H. pylori 感染可诱发慢性活动性胃炎,根除 *H. pylori* 使胃黏膜活动性炎性反应得到消退,慢性炎性反应也可不同程度消退^[62]。*H. pylori* 感染诱发的炎性反应与胃黏膜萎缩和(或)肠化生发生、发

展密切相关^[63],因此根除 *H. pylori* 可延缓或阻止胃黏膜萎缩和(或)肠化生发生和发展^[64-65]。根除 *H. pylori*可使部分患者的胃黏膜萎缩得到逆转,但肠化生似乎难以逆转^[66-67]。

二、诊断

【陈述 1】临床应用的非侵入性 *H. pylori* 检测试验中,尿素呼气试验是最受推荐的方法,单克隆粪便抗原试验可作为备选,血清学试验限于一些特定情况(消化性溃疡出血、胃 MALT 淋巴瘤和严重胃黏膜萎缩)。

证据质量:中。推荐强度:条件。共识水平:100%。

非侵入性 *H. pylori* 检测试验包括尿素呼气试验、粪便抗原试验和血清学试验。尿素呼气试验包括¹³C 尿素呼气试验和¹⁴C 尿素呼气试验,是临床最常应用的非侵入性试验,具有 *H. pylori* 检测准确性相对较高、操作方便和不受 *H. pylori* 在胃内灶性分布影响等优点^[68-69]。但当检测值接近临界值(cut-off value)时,结果不可靠^[70],可间隔一段时间后再次检测或用其他方法检测。胃部分切除术患者用该方法检测 *H. pylori* 的准确性显著下降^[71],可采用快速尿素酶试验和(或)组织学方法检测。

基于单克隆抗体的粪便抗原试验检测 *H. pylori* 准确性与尿素呼气试验相似^[72-73],在尿素呼气试验配合欠佳人员(儿童等)检测中具有优势。

常规的血清学试验检测 *H. pylori* 抗体 IgG,其阳性不一定是现症感染,不能用于根除治疗后复查^[69,73],因此其临床应用受限。消化性溃疡出血、胃 MALT 淋巴瘤和胃黏膜严重萎缩等疾病患者存在 *H. pylori* 检测干扰因素或胃黏膜 *H. pylori* 菌量少,此时用其他方法检测可能会导致假阴性^[4],而血清学试验则不受这些因素影响^[69,73],阳性可视为现症感染。

【陈述 2】若患者无活组织检查(以下简称活检)禁忌,胃镜检查如需活检,推荐快速尿素酶试验作为 *H. pylori* 检测方法。最好从胃窦和胃体各取 1 块组织进行活检。不推荐快速尿素酶试验作为根除治疗后的评估试验。

证据质量:中。推荐强度:条件。共识水平:100%。

H. pylori 快速尿素酶试验具有快速、简便和准确性相对较高的优点^[74],完成胃镜检查后不久就能获得 *H. pylori* 检测结果,阳性者即可行根除治疗。*H. pylori* 在胃内呈灶性分布,多点活检可提高检测准确性^[69,73]。根除治疗后 *H. pylori* 密度降低,在胃内分布发生改变,易造成检测结果假阴性,因此不推荐用于根除治疗后 *H. pylori* 状态的评估^[4]。

【陈述 3】因消化不良症状行胃镜检查无明显胃黏膜病变者也应该行 *H. pylori* 检测,因为这些患者也可能有 *H. pylori* 感染。

证据质量:中。推荐强度:强。共识水平:100%。

京都共识推荐,根除 *H. pylori* 是 *H. pylori* 阳性消化不良患者的一线治疗^[2]。这一推荐的主要依据是部分有消化不良症状的 *H. pylori* 胃炎患者根除 *H. pylori* 后症状可获得长期缓解。慢性胃炎常规内镜诊断与组织学诊断符合率不高,诊断主要依据组织学检查^[75]。内镜检查未发现胃黏膜可见病变(visible lesions)者不排除存在 *H. pylori* 胃炎^[76]。美国胃肠病学会提出,这一情况下如果 *H. pylori* 状态未知,推荐常规活检行 *H. pylori* 检测^[77]。

【陈述 4】多数情况下,有经验的病理医师采用胃黏膜常规染色(H-E 染色)即可做出 *H. pylori* 感染诊断。存在慢性活动性胃炎而组织学检查未发现 *H. pylori* 时,可行特殊染色检查。

证据质量:中。推荐强度:条件。共识水平:100%。

慢性胃炎组织学诊断和分类的“悉尼系统(Sydney system)”包含了 *H. pylori* 这项观察指标,这一系统要求取 5 块(胃窦 2 块、胃角 1 块和胃体 2 块)胃黏膜活检^[75,78-79]。基于这一标准,有经验的病理医师行胃黏膜常规染色(H-E 染色)就可做出有无 *H. pylori* 感染的诊断^[80]。活动性炎性反应的存在高度提示 *H. pylori* 感染,如常规组织学染色未发现 *H. pylori*,可行特殊染色检查^[80],包括吉姆萨染色、Warthin-Starry 银染色或免疫组织化学染色等^[80-81],也可酌情行尿素呼气试验。

【陈述 5】如准备行 *H. pylori* 药物敏感试验,可采用培养或分子生物学方法检测。

证据质量:中。推荐强度:强。共识水平:95.2%。

培养诊断 *H. pylori* 感染特异性高,培养出的 *H. pylori* 菌株可用于药物敏感试验和细菌学研究。但培养有一定技术要求,敏感性偏低,因此不推荐单纯用于 *H. pylori* 感染的常规诊断^[69,73]。随着分子生物学技术的发展,用该技术检测 *H. pylori* 耐药基因突变预测耐药的方法已具有临床实用价值^[82]。

【陈述 6】随着内镜新技术的发展,内镜下观察 *H. pylori* 感染征象已成为可能。但这些方法需要相应设备,检查医师需经过相关培训,其准确度和特异性也存在较大差异,因此目前不推荐常规应用。

证据质量:低。推荐强度:强。共识水平:100%。

常规内镜观察到的结节状胃炎(nodular gastritis)被认为高度提示 *H. pylori* 感染;放大内镜和窄带成像可观察到一些 *H. pylori* 感染的特殊征像,包

括胃小凹和(或)汇集小静脉、上皮下毛细血管网等改变^[83-84]。但这些方法的应用需要相应设备,判断需要经验,报道的敏感度和特异度也有较大差异,因此目前不推荐常规应用^[69]。

【陈述 7】除血清学和分子生物学检测外,*H. pylori*检测前必须停用 PPI 至少 2 周,停用抗菌药物、铋剂和某些具有抗菌作用的中药至少 4 周。

证据质量:低。推荐强度:条件。共识水平:100%。

抗菌药物、铋剂和某些具有抗菌作用的中药可以抑制 *H. pylori* 生长,降低其活性。PPI 抑制胃酸分泌,显著提高胃内 pH 水平,从而抑制 *H. pylori* 尿素酶活性。*H. pylori* 检测前服用这些药物可显著影响基于尿素酶活性试验(快速尿素酶试验、尿素呼气试验)的 *H. pylori* 检出,造成假阴性^[4, 69]。 H_2 受体拮抗剂对检测结果有轻微影响,胃酸剂则无影响^[4]。采用血清学试验检测 *H. pylori* 抗体,分子生物学方法检测 *H. pylori* 基因,则不受应用这些药物的影响。

【陈述 8】*H. pylori* 根除治疗后,应常规评估其是否根除。

证据质量:中。推荐强度:强。共识水平:100%。

鉴于目前 *H. pylori* 根除率正处下降趋势,以及未根除者仍存在发生严重疾病的风险,因此推荐所有患者均应在根除治疗后行 *H. pylori* 复查^[2]。

【陈述 9】评估根除治疗后结果的最佳方法是尿素呼气试验,粪便抗原试验可作为备选。评估应在治疗完成后不少于 4 周进行。

证据质量:高。推荐强度:强。共识水平:100%。

多数患者根除治疗后不需要复查胃镜,可采用非侵入性方法检测 *H. pylori*,尿素呼气试验是其中的最佳选择^[69, 73]。评估应在根除治疗结束后 4~8 周进行,此期间服用抗菌药物、铋剂和某些具有抗菌作用的中药或 PPI 均会影响检测结果。

三、根除治疗

【陈述 1】*H. pylori* 对克拉霉素、甲硝唑和左氧氟沙星的耐药率(包括多重耐药率)呈上升趋势,耐药率有一定的地区差异。

证据质量:中。推荐强度:强。共识水平:100%。

我国 *H. pylori* 抗生素耐药率未纳入相关权威机构的系统监测,因此其耐药率的资料主要来自各项研究报道。*H. pylori* 耐药可分原发耐药(primary resistance)和继发耐药(secondary resistance),后者指治疗失败后耐药。我国 *H. pylori* 对克拉霉素、甲硝唑和左氧氟沙星(氟喹诺酮类)的耐药率呈上升趋势^[85]。近些年报道的 *H. pylori* 原发耐药率克拉

霉素为 20%~50%,甲硝唑为 40%~70%,左氧氟沙星为 20%~50%^[85-92]。*H. pylori* 可对这些抗生素发生二重、三重或更多重耐药^[85-87],报道的克拉霉素和甲硝唑双重耐药率>25%^[88-90]。总体上,这些抗生素的耐药率已很高,但存在一定的地区差异^[92-93]。

【陈述 2】目前 *H. pylori* 对阿莫西林、四环素和呋喃唑酮的耐药率仍很低。

证据质量:中。推荐强度:强。共识水平:100%。

与上述 3 种抗生素高耐药率相反,目前我国 *H. pylori* 对阿莫西林(0~5%)、四环素(0~5%)和呋喃唑酮(0~1%)的耐药率仍很低^[85-86, 94-95]。目前应用这些抗生素根除 *H. pylori* 尚不需要顾虑是否耐药。这些抗生素应用后不容易产生耐药,因此治疗失败后仍可应用。

【陈述 3】*H. pylori* 对克拉霉素和甲硝唑双重耐药率>15%的地区,经验治疗不推荐含克拉霉素和甲硝唑的非铋剂四联疗法。

证据质量:高。推荐强度:强。共识水平:100%。

随着克拉霉素三联疗法根除率下降,*H. pylori* Maastricht-4 共识已推荐用非铋剂四联方案(PPI+阿莫西林+克拉霉素+甲硝唑)替代前者^[96]。非铋剂四联方案根据其给药方法不同分为序贯疗法(前 5 或 7 d 口服 PPI+阿莫西林,后 5 或 7 d 口服 PPI+克拉霉素+甲硝唑)、伴同疗法(10 或 14 d 同时服用 4 种药物)和混合疗法(前 5 或 7 d 与序贯疗法相同,后 5 或 7 d 与伴同疗法相同)。这 3 种疗法中,伴同疗法服用药物数量最多,相对疗效最高^[97]。克拉霉素或甲硝唑单一耐药即可降低序贯疗法疗效^[88],该方案在成人中的应用已被摒弃^[3-4]。当克拉霉素和甲硝唑双重耐药时,该四联疗法事实上是 PPI+阿莫西林两联疗法,降低伴同疗法根除率^[89, 97]。当克拉霉素和甲硝唑双重耐药率>15%时,伴同疗法也难以获得高根除率,故 Maastricht-5 共识不予推荐^[4]。我国报道的克拉霉素和甲硝唑双重耐药率已超过这一阈值^[88-90]。

【陈述 4】目前推荐铋剂四联(PPI+铋剂+2 种抗生素)作为主要的经验性根除 *H. pylori* 治疗方案(推荐 7 种方案)。

证据质量:低。推荐强度:强。共识水平:100%。

经典铋剂四联方案由 PPI+铋剂+四环素+甲硝唑组成,这一方案确立于 1995 年^[98],先于 1996 年确立的标准克拉霉素三联方案^[99]。由于后者疗效高、服用药物少和不良反应率低,因此很快就替代前者作为一线方案^[100]。随着克拉霉素耐药率上升,后者疗效不断下降^[101-102],前者重新受到重视^[96]。

目前已有将铋剂、四环素和甲硝唑置于同一胶囊中的新型制剂(Pylera),在全球推广应用^[97]。

我国的相关研究拓展了铋剂四联方案^[94,103-106],在第 4 次全国 *H. pylori* 感染处理共识报告中已推荐了包括经典铋剂四联方案在内的 5 种方案^[107]。此后,我国的研究又拓展了 2 种铋剂四联方案(PPI+铋剂+阿莫西林+甲硝唑,PPI+铋剂+阿莫西林+四环素)^[91,94,108]。这些方案的组成、药物剂量和用法见表 2。这些方案的根除率均可达到 85%~94%,极大多数研究采用了 14 d 疗程,含甲硝唑方案中的甲硝唑剂量为 1 600 mg/d^[91,94-95,103-106]。我国拓展的部分铋剂四联方案疗效已被国外研究验证^[109-111],被 Maastricht-5 共识和多伦多共识推荐^[3-4],统称为含铋剂的其他抗生素组合。

表 2 推荐的幽门螺杆菌根除四联方案中抗生素组合、剂量和用法

方案	抗生素 1	抗生素 2
1	阿莫西林 1 000 mg, 2 次/d	克拉霉素 500 mg, 2 次/d
2	阿莫西林 1 000 mg, 2 次/d	左氧氟沙星 500 mg,1 次/d 或 200 mg,2 次/d
3	阿莫西林 1 000 mg, 2 次/d	呋喃唑酮 100 mg, 2 次/d
4	四环素 500 mg, 3 次/d 或 4 次/d	甲硝唑 400 mg, 3 次/d 或 4 次/d
5	四环素 500 mg, 3 次/d 或 4 次/d	呋喃唑酮 100 mg, 2 次/d
6	阿莫西林 1 000 mg, 2 次/d	甲硝唑 400 mg, 3 次/d 或 4 次/d
7	阿莫西林 1 000 mg, 2 次/d	四环素 500 mg, 3 次/d 或 4 次/d

注:标准剂量(质子泵抑制剂+铋剂;2 次/d,餐前 0.5 h 口服)+2 种抗生素(餐后口服)。标准剂量质子泵抑制剂为艾司奥美拉唑 20 mg、雷贝拉唑 10 mg(或 20 mg)、奥美拉唑 20 mg、兰索拉唑 30 mg、潘托拉唑 40 mg、艾普拉唑 5 mg,以上选一;标准剂量铋剂为枸橼酸铋钾 220 mg(果胶铋标准剂量待确定)

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,PPI+阿莫西林+左氧氟沙星,PPI+阿莫西林+甲硝唑)加入铋剂仍能提高 *H. pylori* 根除率^[91,103-104]。铋剂的主要作用是对 *H. pylori* 耐药菌株额外增加 30%~40% 的根除率^[112]。

尽管非铋剂四联方案的伴同疗法仍有可能获得与铋剂四联方案接近或相似的根除率,但与前者相比,选择后者有下列优势:铋剂不耐药^[112],铋剂短期应用安全性高^[113],治疗失败后抗生素选择余地大。因此,除非有铋剂禁忌或已知属于低耐药率地区,经验治疗根除 *H. pylori* 应尽可能应用铋剂四联方案。

某些中药或中成药可能有抗 *H. pylori* 的作用,但确切疗效和如何组合根除方案,尚待更多研究验证。

【陈述 5】除含左氧氟沙星的方案不作为初次治疗方案外,根除方案不分一线、二线,应尽可能将疗效高的方案用于初次治疗。初次治疗失败后,可在其余方案中选择一种方案进行补救治疗。方案的选择需根据当地的 *H. pylori* 抗生素耐药率和个人药物使用史,权衡疗效、药物费用、不良反应和其可获得性。

证据质量:中。推荐强度:强。共识水平:100%。

经验治疗推荐了 7 种铋剂四联方案,除含左氧氟沙星的方案(作为补救治疗备选)外,方案不分一线和二线。所有方案中均含有 PPI 和铋剂,因此选择方案就是选择抗生素组合。

根除方案中抗生素组合的选择应参考当地人群中监测的 *H. pylori* 耐药率和个人抗生素使用史^[4,114]。不论用于其他疾病或根除 *H. pylori* 治疗,曾经应用过克拉霉素、喹诺酮类药物和甲硝唑者,其感染的 *H. pylori* 有潜在耐药可能。此外,方案的选择应该权衡疗效、费用、潜在不良反应和药物可获得性,做出个体化抉择。

【陈述 6】含左氧氟沙星的方案不推荐用于初次治疗,可作为补救治疗的备选方案。

证据质量:很低。推荐强度:强。共识水平:95.2%。

左氧氟沙星属氟喹诺酮类药物,与其他喹诺酮类药物有交叉耐药。喹诺酮类药物在临床应用甚广,不少患者在根除 *H. pylori* 前就很可能已用过这类药物。目前我国 *H. pylori* 左氧氟沙星耐药率已达 20%~50%^[85-86]。尽管左氧氟沙星三联方案联合铋剂可在一定程度上克服其耐药^[104],但高耐药率势必降低其根除率。为了尽可能提高初次治疗根除率,借鉴国际共识不推荐含左氧氟沙星方案用于初次治疗^[3-4]。

【陈述 7】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。如方案中已应用克拉霉素或左氧氟沙星,则应避免再次使用。

证据质量:低。推荐强度:强。共识水平:100%。

经验治疗推荐 7 种铋剂四联方案,初次治疗可选择 6 种方案(不选含左氧氟沙星方案);初次治疗失败后,补救治疗避免选择已用过的方案,可选含左氧氟沙星方案,因此仍有 6 种方案可供选择。克拉霉素和左氧氟沙星应避免重复使用^[4,97]。本共识推荐的含克拉霉素或左氧氟沙星方案无重复;但含甲硝唑的方案有 2 种,会有重复应用可能。重复应用甲硝唑需优化剂量^[3](甲硝唑增加至 1 600 mg/d),如初次治疗已用了优化剂量,则不应再次使用。上述方案选择原则也适用于第 2 次补救治疗。

【陈述 8】推荐经验性铋剂四联治疗方案疗程为 10 或 14 d。

证据质量:低。推荐强度:强。共识水平:100%。

本共识推荐的 7 种经验治疗方案的临床试验均采用了 14 d 疗程,根除率 $>90\%$ ^[91,94-95,103-104],因此尽可能将疗程延长至 14 d 应该是合适的选择。但鉴于我国 *H. pylori* 耐药率有可能存在显著的地区差异,如果能够证实当地某些方案 10 d 疗程的根除率接近或达到 90%,则仍可选择 10 d 疗程。

【陈述 9】不论初次治疗或补救治疗,如需选择含克拉霉素、甲硝唑或左氧氟沙星的三联方案,应进行药物敏感试验。

证据质量:低。推荐强度:强。共识水平:95.2%。

H. pylori 对抗菌素耐药率上升是其根除率下降的主要原因。耐药对根除率影响较大的是 3 种三联疗法(PPI+阿莫西林+克拉霉素,PPI+阿莫西林+左氧氟沙星,PPI+阿莫西林+甲硝唑)。目前我国 *H. pylori* 对阿莫西林耐药率很低,可基本忽略,但对克拉霉素、左氧氟沙星和甲硝唑的耐药率已很高。用上述 3 种方案,敏感菌株感染者 14 d 疗程的根除率 $>95\%$,而耐药菌株感染者的根除率仅为 20%~40%^[97]。因此在高耐药率地区(如克拉霉素耐药率 $>15\%$ ^[4],左氧氟沙星耐药率 $>10\%$ ^[115])应用上述方案前同时行克拉霉素、左氧氟沙星和甲硝唑 3 种药物的药物敏感试验具有相对优势^[116-117]。

然而,目前采用以下策略的经验治疗也能获得高根除率:①选择低耐药率抗生素(阿莫西林、四环素和呋喃唑酮)组成的方案;②上述 3 种三联方案中加上铋剂,可额外提高耐药菌株根除率 30%~40%^[112];③优化甲硝唑剂量^[3]。

与经验治疗四联方案相比,基于药物敏感试验的三联方案应用药物数量少,不良反应可能会降低。但药物敏感试验增加了费用,其准确性和可获得性也是影响其推广的因素。因此药物敏感试验在根除 *H. pylori* 治疗中的成本-效益比尚需进一步评估,其适用于一线、二线还是三线治疗仍有争议^[4,117-120]。

【陈述 10】抑酸剂在根除方案中起重要作用,选择作用稳定、疗效高、受 CYP2C19 基因多态性影响较小的 PPI,可提高根除率。

证据质量:低。推荐强度:条件。共识水平:100%。

目前推荐的根除 *H. pylori* 方案均含有 PPI^[3-4]。PPI 在根除 *H. pylori* 治疗中的主要作用是抑制胃酸分泌,提高胃内 pH,从而增强抗生素的作用,包括降低最小抑菌浓度,增加抗生素化学稳定性和提高胃液内抗生素浓度^[121-122]。PPI 的抑酸作用受药

物作用强度、宿主参与 PPI 代谢的 CYP2C19 基因多态性等因素影响^[123-125]。选择作用稳定、疗效高、受 CYP2C19 基因多态性影响较小的 PPI,可提高根除率^[93,126-127]。新的钾竞争酸阻断剂(potassium-competitive acid blocker) Vonoprazan 抑酸分泌作用更强,其应用有望进一步提高 *H. pylori* 根除率^[128]。

【陈述 11】青霉素过敏者推荐的铋剂四联方案抗生素组合为:①四环素+甲硝唑;②四环素+呋喃唑酮;③四环素+左氧氟沙星;④克拉霉素+呋喃唑酮;⑤克拉霉素+甲硝唑;⑥克拉霉素+左氧氟沙星。

证据质量:低。推荐强度:条件。共识水平:100%。

在推荐的 7 种铋剂四联方案中,5 种方案抗生素组合中含有阿莫西林。阿莫西林抗 *H. pylori* 作用强,不易产生耐药,不过敏者不良反应发生率低,是根除 *H. pylori* 治疗的首选抗生素。青霉素过敏者可用耐药率低的四环素替代阿莫西林。四环素与甲硝唑或呋喃唑酮的组合方案已得到推荐^[1],与左氧氟沙星的组合也被证实有效^[129]。难以获得四环素或四环素有禁忌时,可选择其他抗生素组合方案,包括克拉霉素+呋喃唑酮、克拉霉素+甲硝唑和克拉霉素+左氧氟沙星^[130-132]。注意方案⑤和⑥组合中的 2 种抗生素 *H. pylori* 耐药率已很高,如果选用,应尽可能将疗程延长至 14 d。

四、*H. pylori* 感染与胃癌

【陈述 1】目前认为 *H. pylori* 感染是预防胃癌最重要可控的危险因素。

证据质量:高。推荐强度:强。共识水平:95.2%。

早在 1994 年 WHO 属下的国际癌症研究机构(International Agency for Research on Cancer, IARC)就将 *H. pylori* 定为胃癌的 I 类致癌原。大量研究证据显示,肠型胃癌(占胃癌大多数)的发生是 *H. pylori* 感染、环境因素和遗传因素共同作用的结果^[133-135]。据估计,约 90% 非贲门部胃癌发生与 *H. pylori* 感染相关^[135-136];环境因素在胃癌发生中的总体作用次于 *H. pylori* 感染;遗传因素在约 1%~3% 的遗传性弥漫性胃癌发生中起决定作用^[137]。*H. pylori* 感染是目前预防胃癌最重要的可控的危险因素,根除 *H. pylori* 应成为胃癌的一级预防措施^[2,4,134]。

【陈述 2】胃黏膜萎缩和(或)肠化生发生前实施 *H. pylori* 根除治疗可更有效地降低胃癌发生风险。

证据质量:中。推荐强度:强。共识水平:100%。

根除 *H. pylori* 可改善胃黏膜炎性反应,阻止或延缓胃黏膜萎缩、肠化生发生和发展,部分逆转萎缩,但难以逆转肠化生^[62-67]。在胃黏膜萎缩和(或)

肠化生发生前根除 *H. pylori* 消除了炎性反应,胃黏膜不再发生萎缩和(或)肠化生,阻断了 Correa 模式“肠型胃癌演变”进程,几乎可完全消除肠型胃癌发生风险^[138-139]。已发生胃黏膜萎缩和(或)肠化生者根除 *H. pylori* 可延缓胃黏膜萎缩、肠化生发展,也可不同程度地降低胃癌发生风险^[140-141]。

【陈述 3】血清胃蛋白酶原和 *H. pylori* 抗体联合检测可用于筛查有胃黏膜萎缩的胃癌高风险人群。

证据质量:低。推荐强度:强。共识水平:95.2%。

包括胃蛋白酶原(I和II)、*H. pylori* 抗体和胃泌素 17 在内的一组血清学试验已被证实可筛查胃黏膜萎缩,包括胃窦或胃体黏膜萎缩^[142-143],被称为“血清学活检”(serological biopsy)^[4,143]。胃黏膜萎缩特别是胃体黏膜萎缩者是胃癌发生高危人群,非侵入性血清学筛查与内镜检查结合,有助于提高胃癌预防水平^[144]。

【陈述 4】根除 *H. pylori* 预防胃癌在胃癌高发区人群中具有成本-效益比优势。

证据质量:中。推荐强度:强。共识水平:100%。

【陈述 5】在胃癌高发区人群中,推荐 *H. pylori* “筛查和治疗”策略。

证据质量:中。推荐强度:强。共识水平:95.2%。

【陈述 6】推荐胃癌高风险个体筛查和根除 *H. pylori*。

证据质量:中。推荐强度:强。共识水平:100%。

【陈述 7】根除 *H. pylori* 后有胃黏膜萎缩和(或)肠化生者需要随访。

证据质量:低。推荐强度:强。共识水平:100%。

根除 *H. pylori* 不仅可降低胃癌发生风险,也可有效预防消化性溃疡和 *H. pylori* 相关消化不良^[145]。相关资料分析显示,在亚洲胃癌高发国家,实施根除 *H. pylori* 预防胃癌策略具有成本-效益比优势^[135,146]。我国内镜检查和 *H. pylori* 检测费用均较低;多数根除 *H. pylori* 的药品价格低廉;早期胃癌检出率低^[147],晚期胃癌预后差;根除 *H. pylori* 是短期治疗,但预防 *H. pylori* 相关疾病可获得长期效果。因此,在我国胃癌高发区实施根除 *H. pylori* 预防胃癌策略具有成本-效益比优势。

鉴于根除 *H. pylori* 预防胃癌在胃癌高发区人群中具有成本-效益比优势,因此推荐在胃癌高发区实施 *H. pylori* “筛查和治疗”策略。这一策略应该与内镜筛查策略相结合,以便提高早期胃癌检出率,发现需要随访的胃癌高风险个体^[144,146]。

除了在胃癌高发区实施根除 *H. pylori* “筛查和治疗”策略外,也有必要在胃癌高风险个体中实施这

一策略。早期胃癌内镜下切除术后、有胃癌家族史、已证实有胃黏膜萎缩和(或)肠化生或来自胃癌高发区等均属于胃癌高风险个体。

在胃黏膜发生萎缩和(或)肠化生前根除 *H. pylori* 几乎可完全预防肠型胃癌发生,但已发生胃黏膜萎缩和(或)肠化生时根除 *H. pylori* 就不足以完全消除这一风险^[148-149],因此需要对这些个体进行随访。慢性胃炎 OLGA (operative link for gastritis assessment) 或 OLGIM (operative link for gastric intestinal metaplasia assessment) 分期系统有助于预测胃癌发生风险^[2,150-151],Ⅲ期和Ⅳ期的高风险个体需要定期内镜随访^[152-153]。

【陈述 8】应该提高公众预防胃癌的知晓度。

证据质量:低。推荐强度:强。共识水平:100%。

让公众知晓胃癌危害和预防胃癌的相关知识,有助于推动胃癌预防。公众需要知晓的是:我国是胃癌高发国家^[154];我国发现的胃癌多数是晚期,预后差,早期发现、及时治疗预后好^[147];早期胃癌无症状或症状缺乏特异性,内镜检查是早期发现胃癌的主要方法;根除 *H. pylori* 可降低胃癌发生率,尤其是早期根除;有胃癌家族史者是胃癌发生高风险个体;纠正不良因素(高盐、吸烟等)和增加新鲜蔬菜、水果摄入也很重要^[155-156]。

【陈述 9】有效的 *H. pylori* 疫苗将是预防感染的最佳措施。

证据质量:低。推荐强度:强。共识水平:100%。

H. pylori 胃炎作为一种感染性疾病,用有效疫苗预防感染无疑是最佳选择^[3,152]。但有效的 *H. pylori* 疫苗研制并不容易,直至最近才初见曙光^[157]。

五、特殊人群 *H. pylori* 感染

【陈述 1】不推荐对 14 岁以下儿童行常规 *H. pylori* 检测。推荐对消化性溃疡儿童行 *H. pylori* 检测和治疗,因消化不良行内镜检查的儿童建议行 *H. pylori* 检测与治疗。

证据质量:低。推荐强度:强。共识水平:100%。

与成人相比,儿童 *H. pylori* 感染者发生严重疾病包括消化性溃疡、萎缩性胃炎和胃癌等疾病的风险低^[158];但根除治疗不利因素较多,包括抗菌素选择余地小(仅推荐阿莫西林、克拉霉素和甲硝唑)和对药物不良反应耐受性低^[159]。此外,儿童 *H. pylori* 感染有一定的自发清除率^[160],根除后再感染率也可能高于成人^[161-162]。因此不推荐对 14 岁以下儿童常规检测 *H. pylori*。

消化性溃疡根除 *H. pylori* 获益大,有消化性溃疡的儿童推荐行 *H. pylori* 检测和治疗;根除

*H. pylori*可能对部分消化不良儿童的症状有效,已接受内镜检查的儿童建议行 *H. pylori* 检测与治疗^[163]。

【陈述 2】老年人(年龄>70 岁)根除 *H. pylori* 治疗药物不良反应风险增加,因此对老年人根除 *H. pylori* 治疗应该进行获益-风险综合评估,个体化处理。

证据质量:低。推荐强度:强。共识水平:100%。

目前国际上缺乏老年人 *H. pylori* 感染处理共识。问卷调查显示,多数临床医师对老年人根除 *H. pylori* 治疗的态度趋向保守^[164]。一般而言,老年人对根除 *H. pylori* 治疗药物的耐受性和依从性降低^[165],发生抗生素不良反应的风险增加^[166];另一方面,非萎缩性胃炎或轻度萎缩性胃炎患者根除 *H. pylori* 预防胃癌的潜在获益下降。老年人中相对突出的服用阿司匹林或 NSAID 和维生素 B₁₂ 吸收不良等已列入成人 *H. pylori* 根除指征^[4]。老年人身体状况不一,根除 *H. pylori* 获益各异,因此对老年人 *H. pylori* 感染应进行获益-风险综合评估和个体化处理。

六、*H. pylori* 感染与胃肠道微生态

【陈述 1】*H. pylori* 根除治疗可短期影响肠道菌群,其远期影响尚不明确。

证据质量:低。推荐强度:条件。共识水平:95.2%。

目前推荐的根除 *H. pylori* 治疗方案中至少包含 2 种抗菌素,抗菌素的应用会使肠道菌群发生短期改变^[167-168],但其长期影响尚不清楚。对一些胃肠道微生物群不成熟(幼童)或不稳定者(老年人、免疫缺陷者等)根除 *H. pylori* 抗生素应用需谨慎^[167,169]。必要时可在根除 *H. pylori* 治疗同时或根除治疗后补充微生态制剂,以降低抗生素对肠道微生态的不良影响^[170-171]。

【陈述 2】某些益生菌可在一定程度上降低 *H. pylori* 根除治疗引起的胃肠道不良反应。

证据质量:中等。推荐强度:强。共识水平:95.2%。

【陈述 3】益生菌是否可提高 *H. pylori* 根除率尚有待更多研究证实。

证据质量:低。推荐强度:条件。共识水平:100%。

益生菌种类多,应用剂量不一,与根除 *H. pylori* 治疗联合用药方法也未统一(根除治疗前、后或同时服用)。目前益生菌在根除 *H. pylori* 治疗中的辅助作用尚有争议,相关 Meta 分析得出不同结论^[172-173],共识报告也有不同观点^[3-4]。某些益生菌可减轻根除 *H. pylori* 治疗的胃肠道不良反应少有争议,但是否可提高 *H. pylori* 根除率则尚需更多设计良好的研究证实^[174-175]。

参与表决的专家(按姓氏汉语拼音排序):陈旻湖,陈烨,成虹,杜勤,杜奕奇,房静远,兰春慧,李岩,刘文忠,陆红,吕农华,王江滨,王学红,谢勇,徐三平,许建明,杨云生,曾志荣,张建中,郑鹏远,周丽雅

参考文献

- [1] 刘文忠,谢勇,成虹,等. 第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告[J]. 中华消化杂志, 2012, 32(10): 655-661. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0254-1432. 2012. 10. 002.
- [2] 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.
- [3] 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. DOI: 10. 1053/j. gastro. 2016. 04. 006.
- [4] 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.
- [5] 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组. 幽门螺杆菌胃炎京都全球共识研讨会纪要[J]. 中华消化杂志, 2016, 36(1): 53-57. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0254-1432. 2016. 01. 018.
- [6] 蒋朱明,詹思延,贾晓巍,等. 制订/修订《临床诊疗指南》的基本方法及程序[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(4): 250-253. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0376-2491. 2016. 04. 004.
- [7] Qaseem A, Snow V, Owens DK, et al. The development of clinical practice guidelines and guidance statements of the American College of Physicians: summary of methods[J]. Ann Intern Med, 2010, 153(3): 194-199. DOI: 10. 7326/0003-4819-153-3-201008030-00010.
- [8] Sipponen P. Natural history of gastritis and its relationship to peptic ulcer disease[J]. Digestion, 1992, 51 Suppl 1: S70-75.
- [9] Moayyedi P, Forman D, Braunholtz D, et al. The proportion of upper gastrointestinal symptoms in the community associated with *Helicobacter pylori*, lifestyle factors, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Leeds HELP Study Group[J]. Am J Gastroenterol, 2000, 95(6): 1448-1455. DOI: 10. 1111/j. 1572-0241. 2000. 2126_1. x.
- [10] Sugano K. Screening of gastric cancer in Asia[J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2015, 29(6): 895-905. DOI: 10. 1016/j. bpg. 2015. 09. 013.
- [11] Sonnenberg A, Lash RH, Genta RM. A national study of *Helicobacter pylori* infection in gastric biopsy specimens[J]. Gastroenterology, 2010, 139(6): 1894-1901. DOI: 10. 1053/j. gastro. 2010. 08. 018.
- [12] Warren JR. Gastric pathology associated with *Helicobacter pylori*[J]. Gastroenterol Clin North Am, 2000, 29(3): 705-751.
- [13] Marshall BJ, Armstrong JA, McGeachie DB, et al. Attempt to fulfil Koch's postulates for pyloric *Campylobacter*[J]. Med J Aust, 1985, 142(8): 436-439.
- [14] Morris A, Nicholson G. Ingestion of *Campylobacter pyloridis* causes gastritis and raised fasting gastric pH[J]. Am J Gastroenterol, 1987, 82(3): 192-199.
- [15] Leja M, Axon A, Brenner H. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection[J]. Helicobacter, 2016, 21 Suppl 1: S3-7.

- DOI:10.1111/hel.12332.
- [16] Van der Hulst RW, Tytgat GN. *Helicobacter pylori* and peptic ulcer disease [J]. Scand J Gastroenterol Suppl, 1996, 220:10-18.
- [17] Nakamura S, Sugiyama T, Matsumoto T, et al. Long-term clinical outcome of gastric MALT lymphoma after eradication of *Helicobacter pylori*: a multicentre cohort follow-up study of 420 patients in Japan [J]. Gut, 2012, 61(4): 507-513. DOI:10.1136/gutjnl-2011-300495.
- [18] 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/OL]. Gut Pathog, 2016, 8:8[2016-03-15]. <https://gutpathogens.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13099-016-0091-7>. DOI:10.1186/s13099-016-0091-7.
- [19] Gisbert JP, Calvet X. *Helicobacter pylori* “test-and-treat” strategy for management of dyspepsia: a comprehensive review [J/OL]. Clin Transl Gastroenterol, 2013, 4:e32(2013-03-28) [2017-04-02]. <https://www.nature.com/ctg/journal/v4/n3/full/ctg20133a.html>. DOI:10.1038/ctg.2013.3.
- [20] Ford AC, Qume M, Moayyedi P, et al. *Helicobacter pylori* “test and treat” or endoscopy for managing dyspepsia: an individual patient data meta-analysis [J]. Gastroenterology, 2005, 128(7):1838-1844.
- [21] 刘文忠. 重视根除幽门螺杆菌在消化不良处理中的应用 [J]. 中华消化杂志, 2016, 36(1): 2-5. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2016.01.002.
- [22] Chen SL, Gwee KA, Lee JS, et al. Systematic review with meta-analysis: prompt endoscopy as the initial management strategy for uninvestigated dyspepsia in Asia [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2015, 41(3): 239-252. DOI:10.1111/apt.13028.
- [23] Talley NJ, Vakil NB, Moayyedi P. American gastroenterological association technical review on the evaluation of dyspepsia [J]. Gastroenterology, 2005, 129(5): 1756-1780.
- [24] Suzuki H, Moayyedi P. *Helicobacter pylori* infection in functional dyspepsia [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2013, 10(3): 168-174. DOI:10.1038/nrgastro.2013.9.
- [25] Sugano K. Should we still subcategorize *Helicobacter pylori*-associated dyspepsia as functional disease? [J]. J Neurogastroenterol Motil, 2011, 17(4): 366-371. DOI:10.5056/jnm.2011.17.4.366.
- [26] Stanghellini V, Chan FK, Hasler WL, et al. Gastrointestinal disorders [J]. Gastroenterology, 2016, 150(6): 1380-1392. DOI:10.1053/j.gastro.2016.02.011.
- [27] NIH Consensus Conference. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. NIH Consensus Development Panel on *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease [J]. JAMA, 1994, 272(1): 65-69.
- [28] Gisbert JP, Calvet X, Cosme A, et al. Long-term follow-up of 1,000 patients cured of *Helicobacter pylori* infection following an episode of peptic ulcer bleeding [J]. Am J Gastroenterol, 2012, 107(8): 1197-1204. DOI:10.1038/ajg.2012.132.
- [29] Enserink M. Physiology or medicine. Triumph of the ulcer-bug theory [J]. Science, 2005, 310(5745): 34-35. DOI:10.1126/science.310.5745.34a.
- [30] Nakamura S, Matsumoto T. Treatment strategy for gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma [J]. Gastroenterol Clin North Am, 2015, 44(3): 649-660. DOI: 10.1016/j.gtc.2015.05.012.
- [31] Fischbach W. Gastric MALT lymphoma—update on diagnosis and treatment [J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2014, 28(6): 1069-1077. DOI:10.1016/j.bpg.2014.09.006.
- [32] Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH. Role of *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic ulcer disease: a meta-analysis [J]. Lancet, 2002, 359(9300): 14-22. DOI:10.1016/S0140-6736(02)07273-2.
- [33] Vergara M, Catalán M, Gisbert JP, et al. Meta-analysis: role of *Helicobacter pylori* eradication in the prevention of peptic ulcer in NSAID users [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2005, 21(12): 1411-1418. DOI:10.1111/j.1365-2036.2005.02444.x.
- [34] Melcarne L, Garcia-Iglesias P, Calvet X. Management of NSAID-associated peptic ulcer disease [J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2016, 10(6): 723-733. DOI:10.1586/17474124.2016.1142872.
- [35] Sostres C, Carrera-Lasfuentes P, Benito R, et al. Peptic ulcer bleeding risk. The role of *Helicobacter pylori* infection in NSAID/low-dose aspirin users [J]. Am J Gastroenterol, 2015, 110(5): 684-689. DOI:10.1038/ajg.2015.98.
- [36] Hunt RH, Bazzoli F. Review article: should NSAID/low-dose aspirin takers be tested routinely for *H. pylori* infection and treated if positive? Implications for primary risk of ulcer and ulcer relapse after initial healing [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2004, 19 Suppl 1: S9-16.
- [37] Chan FK, Ching JY, Suen BY, et al. Effects of *Helicobacter pylori* infection on long-term risk of peptic ulcer bleeding in low-dose aspirin users [J]. Gastroenterology, 2013, 144(3): 528-535. DOI:10.1053/j.gastro.2012.12.038.
- [38] Kuipers EJ, Uytendin AM, Peña AS, et al. Increase of *Helicobacter pylori*-associated corpus gastritis during acid suppressive therapy: implications for long-term safety [J]. Am J Gastroenterol, 1995, 90(9): 1401-1406.
- [39] Lundell L, Havu N, Miettinen P, et al. Changes of gastric mucosal architecture during long-term omeprazole therapy: results of a randomized clinical trial [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2006, 23(5): 639-647. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.02792.x.
- [40] Schenk BE, Kuipers EJ, Nelis GF, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on chronic gastritis during omeprazole therapy [J]. Gut, 2000, 46(5): 615-621. DOI:10.1136/gut.46.5.615.
- [41] Yuan W, Li Y, Yang K, et al. Iron deficiency anemia in *Helicobacter pylori* infection: meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Scand J Gastroenterol, 2010, 45(6): 665-676. DOI:10.3109/00365521003663670.
- [42] Queiroz DM, Harris PR, Sanderson IR, et al. Iron status and *Helicobacter pylori* infection in symptomatic children: an international multi-centered study[J/OL]. PLoS One, 2013, 8(7): e68833(2013-07-04)[2017-04-02]. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0068833>. DOI:10.1371/journal.pone.0068833.
- [43] Goddard AF, James MW, McIntyre AS, et al. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia [J]. Gut, 2011, 60(10): 1309-1316. DOI: 10.1136/gut.2010.228874.
- [44] Stasi R, Sarpatwari A, Segal JB, et al. Effects of eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with immune

- thrombocytopenic purpura: a systematic review [J]. Blood, 2009, 113 (6): 1231-1240. DOI: 10. 1182/blood-2008-07-167155.
- [45] Russo G, Miraglia V, Branciforte F, et al. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* in children with chronic immune thrombocytopenia: a prospective, controlled, multicenter study [J]. Pediatr Blood Cancer, 2011, 56(2): 273-278. DOI: 10. 1002/pbc. 22770.
- [46] Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia [J]. Blood, 2010, 115(2): 168-186. DOI: 10. 1182/blood-2009-06-225565.
- [47] Neunert C, Lim W, Crowther M, et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia [J]. Blood, 2011, 117 (16): 4190-4207. DOI: 10. 1182/blood-2010-08-302984.
- [48] Stabler SP. Clinical practice. Vitamin B12 deficiency [J]. N Engl J Med, 2013, 368 (2): 149-160. DOI: 10. 1056/NEJMcpl113996.
- [49] 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. DOI: 10. 1159/000332213.
- [50] Haruma K, Mihara M, Okamoto E, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* increases gastric acidity in patients with atrophic gastritis of the corpus-evaluation of 24-h pH monitoring [J]. Aliment Pharmacol Ther, 1999, 13 (2): 155-162. DOI: 10. 1046/j. 1365-2036. 1999. 00459. x.
- [51] Iijima K, Ohara S, Sekine H, et al. Changes in gastric acid secretion assayed by endoscopic gastrin test before and after *Helicobacter pylori* eradication [J]. Gut, 2000, 46(1): 20-26. DOI: 10. 1136/gut. 46. 1. 20.
- [52] Kandulski A, Malfertheiner P. *Helicobacter pylori* and gastroesophageal reflux disease [J]. Curr Opin Gastroenterol, 2014, 30(4): 402-407. DOI: 10. 1097/MOG. 0000000000000085.
- [53] Franceschi F, Tortora A, Gasbarrini G, et al. *Helicobacter pylori* and extragastric diseases [J]. Helicobacter, 2014, 19 Suppl 1: S52-58. DOI: 10. 1111/hel. 12159.
- [54] Hughes WS. An hypothesis: the dramatic decline in heart attacks in the United States is temporally related to the decline in duodenal ulcer disease and *Helicobacter pylori* infection [J]. Helicobacter, 2014, 19(3): 239-241. DOI: 10. 1111/hel. 12123.
- [55] Bu XL, Yao XQ, Jiao SS, et al. A study on the association between infectious burden and Alzheimer's disease [J]. Eur J Neurol, 2015, 22(12): 1519-1525. DOI: 10. 1111/ene. 12477.
- [56] Bu XL, Wang X, Xiang Y, et al. The association between infectious burden and Parkinson's disease: a case-control study [J]. Parkinsonism Relat Disord, 2015, 21(8): 877-881. DOI: 10. 1016/j. parkreldis. 2015. 05. 015.
- [57] Papastergiou V, Karatapanis S, Georgopoulos SD. *Helicobacter pylori* and colorectal neoplasia: is there a causal link? [J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(2): 649-658. DOI: 10. 3748/wjg. v22. i2. 649.
- [58] Zhang Y, Du T, Chen X, et al. Association between *Helicobacter pylori* infection and overweight or obesity in a Chinese population [J]. J Infect Dev Ctries, 2015, 9 (9): 945-953. DOI: 10. 3855/jidc. 6035.
- [59] Daugule I, Zavoronkova J, Santare D. *Helicobacter pylori* and allergy: update of research [J]. World J Methodol, 2015, 5(4): 203-211. DOI: 10. 5662/wjm. v5. i4. 203.
- [60] Rokkas T, Pistiolas D, Sechopoulos P, et al. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and esophageal neoplasia: a meta-analysis [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2007, 5(12): 1413-1417. DOI: 10. 1016/j. cgh. 2007. 08. 010.
- [61] Lender N, Talley NJ, Enck P, et al. Review article: associations between *Helicobacter pylori* and obesity—an ecological study [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2014, 40(1): 24-31. DOI: 10. 1111/apt. 12790.
- [62] Hojo M, Miwa H, Ohkusa T, et al. Alteration of histological gastritis after cure of *Helicobacter pylori* infection [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2002, 16(11): 1923-1932. DOI: 10. 1046/j. 1365-2036. 2002. 01346. x.
- [63] 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. DOI: 10. 1046/j. 1523-5378. 2001. 00042. x.
- [64] Venerito M, Malfertheiner P. Preneoplastic conditions in the stomach: always a point of no return? [J]. Dig Dis, 2015, 33(1): 5-10. DOI: 10. 1159/000369185.
- [65] Zhou L, Lin S, Ding S, et al. Relationship of *Helicobacter pylori* eradication with gastric cancer and gastric mucosal histological changes: a 10-year follow-up study [J]. Chin Med J (Engl), 2014, 127 (8): 1454-1458. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0366-6999. 20132494.
- [66] Wang J, Xu L, Shi R, et al. Gastric atrophy and intestinal metaplasia before and after *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis [J]. Digestion, 2011, 83(4): 253-260. DOI: 10. 1159/000280318.
- [67] Liu KS, Wong IO, Leung WK. *Helicobacter pylori* associated gastric intestinal metaplasia: treatment and surveillance [J]. World J Gastroenterol, 2016, 22 (3): 1311-1320. DOI: 10. 3748/wjg. v22. i3. 1311.
- [68] Ferwana M, Abdulmajeed I, Alhajahmed A, et al. Accuracy of urea breath test in *Helicobacter pylori* infection: meta-analysis [J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(4): 1305-1314. DOI: 10. 3748/wjg. v21. i4. 1305.
- [69] Wang YK, Kuo FC, Liu CJ, et al. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: current options and developments [J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(40): 11221-11235. DOI: 10. 3748/wjg. v21. i40. 11221.
- [70] Gisbert JP, Pajares JM. Review article: ¹³C-urea breath test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection—a critical review [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2004, 20 (10): 1001-1017. DOI: 10. 1111/j. 1365-2036. 2004. 02203. x.
- [71] Tian XY, Zhu H, Zhao J, et al. Diagnostic performance of urea breath test, rapid urea test, and histology for *Helicobacter pylori* infection in patients with partial gastrectomy: a meta-analysis [J]. J Clin Gastroenterol, 2012, 46 (4): 285-292. DOI: 10. 1097/MCG. 0b013e318249c4cd.
- [72] Gisbert JP, de la Morena F, Abaira V. Accuracy of monoclonal stool antigen test for the diagnosis of *H. pylori* infection: a systematic review and meta-analysis [J]. Am J Gastroenterol,

- 2006, 101 (8): 1921-1930. DOI: 10. 1111/j. 1572-0241. 2006. 00668. x.
- [73] Atkinson NS, Braden B. *Helicobacter pylori* infection: diagnostic strategies in primary diagnosis and after therapy [J]. Dig Dis Sci, 2016, 61(1): 19-24. DOI: 10. 1007/s10620-015-3877-4.
- [74] Uotani T, Graham DY. Diagnosis of *Helicobacter pylori* using the rapid urease test [J/OL]. Ann Transl Med, 2015, 3(1): 9(2014-10-14) [2017-04-02]. <http://atm.amegroups.com/article/view/5299/6268>. DOI: 10. 3978/j. issn. 2305-5839. 2014. 12. 04.
- [75] 中华医学会消化病学分会, 房静远, 刘文忠, 等. 中国慢性胃炎共识意见(2012 年, 上海) [J]. 中华消化杂志, 2013, 33(1): 5-16. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0254-1432. 2013. 01. 003.
- [76] Lahner E, Esposito G, Zullo A, et al. Gastric precancerous conditions and *Helicobacter pylori* infection in dyspeptic patients with or without endoscopic lesions [J]. Scand J Gastroenterol, 2016, 51(11): 1294-1298. DOI: 10. 1080/00365521. 2016. 1205129.
- [77] Yang YX, Brill J, Krishnan P, et al. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the role of upper gastrointestinal biopsy to evaluate dyspepsia in the adult patient in the absence of visible mucosal lesions [J]. Gastroenterology, 2015, 149(4): 1082-1087. DOI: 10. 1053/j. gastro. 2015. 07. 039.
- [78] Sipponen P, Price AB. The Sydney system for classification of gastritis 20 years ago [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2011, 26 Suppl 1: S31-34. DOI: 10. 1111/j. 1440-1746. 2010. 06536. x.
- [79] Lash JG, Genta RM. Adherence to the Sydney system guidelines increases the detection of *Helicobacter* gastritis and intestinal metaplasia in 400 738 sets of gastric biopsies [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2013, 38(4): 424-431. DOI: 10. 1111/apt. 12383.
- [80] Panarelli NC, Ross DS, Bernheim OE, et al. Utility of ancillary stains for *Helicobacter pylori* in near-normal gastric biopsies [J]. Hum Pathol, 2015, 46(3): 397-403. DOI: 10. 1016/j. humpath. 2014. 11. 014.
- [81] Batts KP, Ketover S, Kakar S, et al. Appropriate use of special stains for identifying *Helicobacter pylori*: recommendations from the Rodger C. Haggitt Gastrointestinal Pathology Society [J]. Am J Surg Pathol, 2013, 37(11): e12-e22. DOI: 10. 1097/PAS. 0000000000000097.
- [82] Smith SM, O' Morain C, McNamara D. Antimicrobial susceptibility testing for *Helicobacter pylori* in times of increasing antibiotic resistance [J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(29): 9912-9921. DOI: 10. 3748/wjg. v20. i29. 9912.
- [83] Ji R, Li YQ. Diagnosing *Helicobacter pylori* infection *in vivo* by novel endoscopic techniques [J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(28): 9314-9320. DOI: 10. 3748/wjg. v20. i28. 9314.
- [84] Qi Q, Guo C, Ji R, et al. Diagnostic performance of magnifying endoscopy for *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis [J/OL]. PLoS One, 2016, 11(12): e0168201 [2016-12-19]. <http://journals.plos.org/plosone/article? id = 10. 1371/journal.pone. 0168201>. DOI: 10. 1371/journal.pone. 0168201.
- [85] Zhang YX, Zhou LY, Song ZQ, et al. Primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains isolated from patients with dyspeptic symptoms in Beijing: a prospective serial study [J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(9): 2786-2792. DOI: 10. 3748/wjg. v21. i9. 2786.
- [86] Su P, Li Y, Li H, et al. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* isolated in the southeast coastal region of China [J]. Helicobacter, 2013, 18(4): 274-279. DOI: 10. 1111/hel. 12046.
- [87] Bai P, Zhou LY, Xiao XM, et al. Susceptibility of *Helicobacter pylori* to antibiotics in Chinese patients [J]. J Dig Dis, 2015, 16(8): 464-470. DOI: 10. 1111/1751-2980. 12271.
- [88] Zhou L, Zhang J, Chen M, et al. A comparative study of sequential therapy and standard triple therapy for *Helicobacter pylori* infection: a randomized multicenter trial [J]. Am J Gastroenterol, 2014, 109(4): 535-541. DOI: 10. 1038/ajg. 2014. 26.
- [89] Zhou L, Zhang J, Song Z, et al. Tailored versus triple plus bismuth or concomitant therapy as initial *Helicobacter pylori* treatment: a randomized trial [J]. Helicobacter, 2016, 21(2): 91-99. DOI: 10. 1111/hel. 12242.
- [90] Song Z, Zhou L, Zhang J, et al. Hybrid therapy as first-line regimen for *Helicobacter pylori* eradication in populations with high antibiotic resistance rates [J]. Helicobacter, 2016, 21(5): 382-388. DOI: 10. 1111/hel. 12294.
- [91] Zhang W, Chen Q, Liang X, et al. Bismuth, lansoprazole, amoxicillin and metronidazole or clarithromycin as first-line *Helicobacter pylori* therapy [J]. Gut, 2015, 64(11): 1715-1720. DOI: 10. 1136/gutjnl-2015-309900.
- [92] Xie C, Lu NH. Review: clinical management of *Helicobacter pylori* infection in China [J]. Helicobacter, 2015, 20(1): 1-10. DOI: 10. 1111/hel. 12178.
- [93] Hong J, Shu X, Liu D, et al. Antibiotic resistance and CYP2C19 polymorphisms affect the efficacy of concomitant therapies for *Helicobacter pylori* infection: an open-label, randomized, single-centre clinical trial [J]. J Antimicrob Chemother, 2016, 71(8): 2280-2285. DOI: 10. 1093/jac/dkw118.
- [94] Liang X, Xu X, Zheng Q, et al. Efficacy of bismuth-containing quadruple therapies for clarithromycin-, metronidazole-, and fluoroquinolone-resistant *Helicobacter pylori* infections in a prospective study [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2013, 11(7): 802-807. DOI: 10. 1016/j. cgh. 2013. 01. 008.
- [95] Chen Q, Zhang W, Fu Q, et al. Rescue therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a randomized non-inferiority trial of amoxicillin or tetracycline in bismuth quadruple therapy [J]. Am J Gastroenterol, 2016, 111(12): 1736-1742. DOI: 10. 1038/ajg. 2016. 443.
- [96] Malfertheiner P, Megraud F, O' Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht IV/Florence consensus Report [J]. Gut, 2012, 61(5): 646-664. DOI: 10. 1136/gutjnl-2012-302084.
- [97] Graham DY, Dore MP. *Helicobacter pylori* therapy: a paradigm shift [J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2016, 14(6): 577-585. DOI: 10. 1080/14787210. 2016. 1178065.
- [98] Graham DY, Lee SY. How to effectively use Bismuth quadruple therapy: the good, the bad, and the ugly [J]. Gastroenterol Clin North Am, 2015, 44(3): 537-663. DOI: 10. 1016/j. gtc. 2015. 05. 003.
- [99] Lind T, Veldhuyzen van Zanten S, Unge P, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* using one-week triple therapies combining omeprazole with two antimicrobials: the MACH I Study [J]. Helicobacter, 1996, 1(3): 138-144. DOI: 10. 1111/j. 1523-5378. 1996. tb00027. x.

- [100] Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht Consensus Report. European *Helicobacter pylori* Study Group [J]. Gut, 1997, 41 (1): 8-13. DOI:10.1136/gut.41.1.8.
- [101] Graham DY, Fischbach L. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance [J]. Gut, 2010, 59(8):1143-1153. DOI:10.1136/gut.2009.192757.
- [102] Wang B, Lv ZF, Wang YH, et al. Standard triple therapy for *Helicobacter pylori* infection in China: a meta-analysis [J]. World J Gastroenterol, 2014, 20 (40): 14973-14985. DOI:10.3748/wjg.v20.i40.14973.
- [103] Sun Q, Liang X, Zheng Q, et al. High efficacy of 14-day triple therapy-based, bismuth-containing quadruple therapy for initial *Helicobacter pylori* eradication [J]. Helicobacter, 2010, 15 (3): 233-238. DOI: 10.1111/j.1523-5378.2010.00758.x.
- [104] Liao J, Zheng Q, Liang X, et al. Effect of fluoroquinolone resistance on 14-day levofloxacin triple and triple plus bismuth quadruple therapy [J]. Helicobacter, 2013, 18(5): 373-377. DOI:10.1111/hel.12052.
- [105] Lu H, Zhang W, Graham DY. Bismuth-containing quadruple therapy for *Helicobacter pylori*: lessons from China [J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2013, 25(10):1134-1140. DOI: 10.1097/MEG.0b013e3283633b57.
- [106] Xie Y, Zhu Y, Zhou H, et al. Furazolidone-based triple and quadruple eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection [J]. World J Gastroenterol, 2014, 20 (32): 11415-11421. DOI:10.3748/wjg.v20.i32.11415.
- [107] Liu WZ, Xie Y, Cheng H, et al. Fourth Chinese National Consensus Report on the management of *Helicobacter pylori* infection [J]. J Dig Dis, 2013, 14 (5): 211-221. DOI: 10.1111/1751-2980.12034.
- [108] Lv ZF, Wang FC, Zheng HL, et al. Meta-analysis: is combination of tetracycline and amoxicillin suitable for *Helicobacter pylori* infection? [J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(8): 2522-2533. DOI:10.3748/wjg.v21.i8.2522.
- [109] Gisbert JP, Romano M, Gravina AG, et al. *Helicobacter pylori* second-line rescue therapy with levofloxacin- and bismuth-containing quadruple therapy, after failure of standard triple or non-bismuth quadruple treatments [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2015, 41(8):768-775. DOI: 10.1111/apt.13128.
- [110] Ergül B, Doğan Z, Sarıkaya M, et al. The efficacy of two-week quadruple first-line therapy with bismuth, lansoprazole, amoxicillin, clarithromycin on *Helicobacter pylori* eradication: a prospective study [J]. Helicobacter, 2013, 18(6):454-458. DOI: 10.1111/hel.12086.
- [111] Srinarong C, Siramolpiwat S, Wongcha-um A, et al. Improved eradication rate of standard triple therapy by adding bismuth and probiotic supplement for *Helicobacter pylori* treatment in Thailand [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15 (22): 9909-9913.
- [112] Dore MP, Lu H, Graham DY. Role of bismuth in improving *Helicobacter pylori* eradication with triple therapy [J]. Gut, 2016, 65(5):870-878. DOI:10.1136/gutjnl-2015-311019.
- [113] Ford AC, Malfertheiner P, Giguere M, et al. Adverse events with bismuth salts for *Helicobacter pylori* eradication: systematic review and meta-analysis [J]. World J Gastroenterol, 2008, 14(48):7361-7370. DOI:10.3748/wjg.14.7361.
- [114] Lim SG, Park RW, Shin SJ, et al. The relationship between the failure to eradicate *Helicobacter pylori* and previous antibiotics use [J]. Dig Liver Dis, 2016, 48 (4): 385-390. DOI:10.1016/j.dld.2015.12.001.
- [115] Chen PY, Wu MS, Chen CY, et al. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of levofloxacin triple therapy as the first- or second-line treatments of *Helicobacter pylori* infection [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2016, 44 (5): 427-437. DOI:10.1111/apt.13712.
- [116] Cosme A, Lizasoan J, Montes M, et al. Antimicrobial susceptibility-guided therapy versus empirical concomitant therapy for eradication of *Helicobacter pylori* in a region with high rate of clarithromycin resistance [J]. Helicobacter, 2016, 21(1):29-34. DOI:10.1111/hel.12231.
- [117] Graham DY, Laine L. The Toronto *Helicobacter pylori* consensus in context [J]. Gastroenterology, 2016, 151(1): 9-12. DOI:10.1053/j.gastro.2016.05.009.
- [118] López-Góngora S, Puig I, Calvet X, et al. Systematic review and meta-analysis: susceptibility-guided versus empirical antibiotic treatment for *Helicobacter pylori* infection [J]. J Antimicrob Chemother, 2015, 70(9):2447-2455. DOI: 10.1093/jac/dkv155.
- [119] Puig I, López-Góngora S, Calvet X, et al. Systematic review: third-line susceptibility-guided treatment for *Helicobacter pylori* infection [J]. Therap Adv Gastroenterol, 2016, 9 (4): 437-448. DOI:10.1177/1756283X15621229.
- [120] Chen H, Dang Y, Zhou X, et al. Tailored therapy versus empiric chosen treatment for *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis [J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95 (7): e2750. DOI:10.1097/MD.0000000000002750.
- [121] Labenz J. Current role of acid suppressants in *Helicobacter pylori* eradication therapy [J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2001, 15(3):413-431. DOI:10.1053/bega.2001.0188.
- [122] Gisbert JP. Potent gastric acid inhibition in *Helicobacter pylori* eradication [J]. Drugs, 2005, 65 Suppl 1:S83-96.
- [123] Kuo CH, Lu CY, Shih HY, et al. CYP2C19 polymorphism influences *Helicobacter pylori* eradication [J]. World J Gastroenterol, 2014, 20 (43): 16029-16036. DOI: 10.3748/wjg.v20.i43.16029.
- [124] Uotani T, Miftahussurur M, Yamaoka Y. Effect of bacterial and host factors on *Helicobacter pylori* eradication therapy [J]. Expert Opin Ther Targets, 2015, 19(12):1637-1650. DOI:10.1517/14728222.2015.1073261.
- [125] Sahara S, Sugimoto M, Uotani T, et al. Twice-daily dosing of esomeprazole effectively inhibits acid secretion in CYP2C19 rapid metabolisers compared with twice-daily omeprazole, rabeprazole or lansoprazole [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2013, 38(9):1129-1137. DOI:10.1111/apt.12492.
- [126] Anagnostopoulos GK, Tsiakos S, Margantinis G, et al. Esomeprazole versus omeprazole for the eradication of *Helicobacter pylori* infection: results of a randomized controlled study [J]. J Clin Gastroenterol, 2004, 38(6):503-506.
- [127] McNicholl AG, Linares PM, Nyssen OP, et al. Meta-analysis:

- esomeprazole or rabeprazole vs. first-generation pump inhibitors in the treatment of *Helicobacter pylori* infection [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2012, 36 (5): 414-425. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2012.05211.x.
- [128] Akazawa Y, Fukuda D, Fukuda Y. Vonoprazan-based therapy for *Helicobacter pylori* eradication: experience and clinical evidence [J]. Therap Adv Gastroenterol, 2016, 9 (6): 845-852. DOI:10.1177/1756283X16668093.
- [129] Hsu PI, Chen WC, Tsay FW, et al. Ten-day quadruple therapy comprising proton-pump inhibitor, bismuth, tetracycline, and levofloxacin achieves a high eradication rate for *Helicobacter pylori* infection after failure of sequential therapy [J]. Helicobacter, 2014, 19(1):74-79. DOI: 10.1111/hel.12085.
- [130] 刘文忠, 吕宝妹, 萧树东, 等. 含克拉霉素的短程三联疗法根除幽门螺杆菌 [J]. 中华内科杂志, 1996, 35(12):803-806.
- [131] Malfertheiner P, Megraud F, O' Morain C, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III consensus report [J]. Gut, 2007, 56(6): 772-781. DOI:10.1136/gut.2006.101634.
- [132] Assem M, El Azab G, Rasheed MA, et al. Efficacy and safety of levofloxacin, clarithromycin and esomeprazole as first line triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication in middle east. Prospective, randomized, blind, comparative, multicenter study [J]. Eur J Intern Med, 2010, 21(4): 310-314. DOI: 10.1016/j.ejim.2010.05.011.
- [133] Fock KM, Talley N, Moayyedi P, et al. Asia-Pacific consensus guidelines on gastric cancer prevention [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2008, 23(3):351-365. DOI:10.1111/j.1440-1746.2008.05314.x.
- [134] Shiotani A, Cen P, Graham DY. Eradication of gastric cancer is now both possible and practical [J]. Semin Cancer Biol, 2013, 23 (6 Pt B): 492-501. DOI: 10.1016/j.semcancer.2013.07.004.
- [135] Herrero R, Park JY, Forman D. The fight against gastric cancer—the IARC Working Group report [J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2014, 28(6):1107-1114. DOI: 10.1016/j.bpg.2014.10.003.
- [136] Plummer M, de Martel C, Vignat J, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis [J]. Lancet Glob Health, 2016, 4(9): e609-e616. DOI: 10.1016/S2214-109X(16)30143-7.
- [137] Tan RY, Ngeow J. Hereditary diffuse gastric cancer: what the clinician should know [J]. World J Gastrointest Oncol, 2015, 7(9):153-160. DOI:10.4251/wjgo.v7.i9.153.
- [138] Wong BC, Lam SK, Wong WM, et al. *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. DOI:10.1001/jama.291.2.187.
- [139] Ford AC, Forman D, Hunt RH, 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/OL]. BMJ, 2014, 348: g3174 (2014-05-20) [2017-04-02]. <http://www.bmj.com/content/348/bmj.g3174.long>. DOI:10.1136/bmj.g3174.
- [140] Ma JL, Zhang L, Brown LM, et al. Fifteen-year effects of *Helicobacter pylori*, garlic, and vitamin treatments on gastric cancer incidence and mortality [J]. J Natl Cancer Inst, 2012, 104(6):488-492. DOI:10.1093/jnci/djs003.
- [141] Li WQ, Ma JL, Zhang L, et al. Effects of *Helicobacter pylori* treatment on gastric cancer incidence and mortality in subgroups [J/OL]. J Natl Cancer Inst, 2014, 106(7): dju116 (2014-01-12) [2017-04-02]. <https://academic.oup.com/jnci/article-lookup/doi/10.1093/jnci/dju116>. DOI: 10.1093/jnci/dju116.
- [142] 曹勤, 冉志华, 萧树东. 血清胃蛋白酶原、胃泌素-17 和幽门螺杆菌 IgG 抗体筛查萎缩性胃炎和胃癌 [J]. 胃肠病学, 2006, 11(7):388-394. DOI:10.3969/j.issn.1008-7125.2006.07.002.
- [143] Agréus L, Kuipers EJ, Kupcinskas L, et al. Rationale in diagnosis and screening of atrophic gastritis with stomach-specific plasma biomarkers [J]. Scand J Gastroenterol, 2012, 47(2):136-147. DOI:10.3109/00365521.2011.645501.
- [144] Yamaguchi Y, Nagata Y, Hiratsuka R, et al. Gastric cancer screening by combined assay for serum anti-*Helicobacter pylori* IgG antibody and serum pepsinogen levels—the ABC method [J]. Digestion, 2016, 93(1):13-18. DOI: 10.1159/000441742.
- [145] Lee YC, Chen TH, Chiu HM, 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. DOI:10.1136/gutjnl-2012-302240.
- [146] Ford AC, Forman D, Hunt R, et al. *Helicobacter pylori* eradication for the prevention of gastric neoplasia [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2015, 22(7):CD005583. DOI: 10.1002/14651858.CD005583.pub2.
- [147] 中华医学会消化内镜学分会, 中国抗癌协会肿瘤内镜专业委员会. 中国早期胃癌筛查及内镜诊治共识意见 (2014 年, 长沙) [J]. 中华消化杂志, 2014, 34(7): 433-448. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2014.07.001.
- [148] Shichijo S, Hirata Y, Niikura R, et al. Histologic intestinal metaplasia and endoscopic atrophy are predictors of gastric cancer development after *Helicobacter pylori* eradication [J]. Gastrointest Endosc, 2016, 84(4):618-624. DOI:10.1016/j.gie.2016.03.791.
- [149] Rugge M. Gastric cancer risk in patients with *Helicobacter pylori* infection and following its eradication [J]. Gastroenterol Clin North Am, 2015, 44(3):609-624. DOI: 10.1016/j.gtc.2015.05.009.
- [150] Zhou Y, Li HY, Zhang JJ, et al. Operative link on gastritis assessment stage is an appropriate predictor of early gastric cancer [J]. World J Gastroenterol, 2016, 22 (13): 3670-3678. DOI:10.3748/wjg.v22.i13.3670.
- [151] Rugge M, de Boni M, Pennelli G, et al. Gastritis OLGA-staging and gastric cancer risk: a twelve-year clinico-pathological follow-up study [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2010, 31(10): 1104-1111. DOI:10.1111/j.1365-2036.2010.04277.x.
- [152] Graham DY. *Helicobacter pylori* update: gastric cancer, reliable therapy, and possible benefits [J]. Gastroenterology, 2015, 148(4): 719-731. DOI:10.1053/j.gastro.2015.01.040.
- [153] Lage J, Uedo N, Dinis-Ribeiro M, et al. Surveillance of patients with gastric precancerous conditions [J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2016, 30 (6): 913-922. DOI: 10.

- 1016/j. bpg. 2016. 09. 004.
- [154] Forman D, Sierra MS. The current and projected global burden of gastric cancer (IARC Working Group Reports, No. 8) [A] // IARC *Helicobacter pylori* Working Group. *Helicobacter pylori* eradication as a strategy for preventing gastric cancer [R]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2014;5-15.
- [155] Kamada T, Haruma K, Ito M, et al. Time trends in *Helicobacter pylori* infection and atrophic gastritis over 40 years in Japan [J]. *Helicobacter*, 2015, 20 (3): 192-198. DOI: 10. 1111/hel. 12193.
- [156] Wang T, Cai H, Sasazuki S, et al. Fruit and vegetable consumption, *Helicobacter pylori* antibodies, and gastric cancer risk: a pooled analysis of prospective studies in China, Japan, and Korea [J]. *Int J Cancer*, 2017, 140 (3): 591-599. DOI: 10. 1002/ijc. 30477.
- [157] Zeng M, Mao XH, Li JX, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of an oral recombinant *Helicobacter pylori* vaccine in children in China: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2015, 386 (10002): 1457-1464. DOI: 10. 1016/S0140-6736 (15) 60310-5.
- [158] Razavi A, Bagheri N, Azadegan-Dehkordi F, et al. Comparative immune response in children and adults with *H. pylori* infection [J]. *J Immunol Res*, 2015, 2015: 315957 (2015-04-15) [2017-04-02]. <https://www.hindawi.com/journals/jir/2015/315957/>. DOI: 10. 1155/2015/315957.
- [159] 中华医学会儿科学分会消化学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童幽门螺杆菌感染诊治专家共识 [J]. *中华儿科杂志*, 2015, 53 (7): 496-498. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0578-1310. 2015. 07. 006.
- [160] Malaty HM, Graham DY, Wattigney WA, et al. Natural history of *Helicobacter pylori* infection in childhood: 12-year follow-up cohort study in a biracial community [J]. *Clin Infect Dis*, 1999, 28 (2): 279-282. DOI: 10. 1086/515105.
- [161] Sivapalasingam S, Rajasingham A, Macy JT, et al. Recurrence of *Helicobacter pylori* infection in Bolivian children and adults after a population-based “screen and treat” strategy [J]. *Helicobacter*, 2014, 19 (5): 343-348. DOI: 10. 1111/hel. 12137.
- [162] Vanderpas J, Bontems P, Miendje Deyi VY, et al. Follow-up of *Helicobacter pylori* infection in children over two decades (1988—2007): persistence, relapse and acquisition rates [J]. *Epidemiol Infect*, 2014, 142 (4): 767-775. DOI: 10. 1017/S0950268813001428.
- [163] Koletzko S, Jones NL, Goodman KJ, et al. Evidence-based guidelines from ESPGHAN and NASPGHAN for *Helicobacter pylori* infection in children [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2011, 53 (2): 230-243. DOI: 10. 1097/MPG. 0b013e3182227e90.
- [164] Matsuzaki J, Hayashi R, Arakawa T, et al. Questionnaire-based survey on diagnostic and therapeutic endoscopies and *H. pylori* eradication for elderly patients in east Asian countries [J]. *Digestion*, 2016, 93 (1): 93-102. DOI: 10. 1159/000440741.
- [165] Salles N, Mégraud F. Current management of *Helicobacter pylori* infections in the elderly [J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2007, 5 (5): 845-856. DOI: 10. 1586/14787210. 5. 5. 845.
- [166] Pea F. Antimicrobial treatment of bacterial infections in frail elderly patients: the difficult balance between efficacy, safety and tolerability [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2015, 24: 18-22. DOI: 10. 1016/j. coph. 2015. 06. 006.
- [167] Yap TW, Gan HM, Lee YP, et al. *Helicobacter pylori* eradication causes perturbation of the human gut microbiome in young adults [J/OL]. *PLoS One*, 2016, 11 (3): e0151893 [2016-03-18]. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0151893>. DOI: 10. 1371/journal.pone. 0151893.
- [168] 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.
- [169] Blaser MJ. Antibiotic use and its consequences for the normal microbiome [J]. *Science*, 2016, 352 (6285): 544-545. DOI: 10. 1126/science. aad9358.
- [170] Imase K, Takahashi M, Tanaka A, et al. Efficacy of *Diostridium butyricum* preparation concomitantly with *Helicobacter pylori* eradication therapy in relation to changes in the intestinal microbiota [J]. *Microbiol Immunol*, 2008, 52 (3): 156-161. DOI: 10. 1111/j. 1348-0421. 2008. 00026. x.
- [171] Oh B, Kim JW, Kim BS. Changes in the functional potential of the gut microbiome following probiotic supplementation during *Helicobacter pylori* treatment [J]. *Helicobacter*, 2016, 21 (6): 493-503. DOI: 10. 1111/hel. 12306.
- [172] 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.
- [173] Lu C, Sang J, He H, et al. Probiotic supplementation does not improve eradication rate of *Helicobacter pylori* infection compared to placebo based on standard therapy: a meta-analysis [J/OL]. *Sci Rep*, 2016, 6: 23522 [2016-03-21]. <https://www.nature.com/articles/srep23522>. DOI: 10. 1038/srep23522.
- [174] Goli YD, Moniri R. Efficacy of probiotics as an adjuvant agent in eradication of *Helicobacter pylori* infection and associated side effects [J]. *Benef Microbes*, 2016, 7 (4): 519-527. DOI: 10. 3920/BM2015. 0130.
- [175] McFarland LV, Huang Y, Wang L, et al. Systematic review and meta-analysis: multi-strain probiotics as adjunct therapy for *Helicobacter pylori* eradication and prevention of adverse events [J]. *United European Gastroenterol J*, 2016, 4 (4): 546-561. DOI: 10. 1177/2050640615617358.

(收稿日期: 2017-04-02)

(本文编辑: 冯纓)