

· 合理用药 ·

## 解读美国胃肠病学会幽门螺旋杆菌感染治疗最新指南

姚瑜 编译

(中国医药集团四川抗菌素工业研究所, 成都 610051)

**摘要:** 幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*)感染依然是一种在全世界流行的慢性感染。虽然其流行率在这个世界上很多地区呈现下降趋势, 但仍是与消化性溃疡病、胃癌和消化不良症状有关的重要因素。是否应该对那些患有功能性消化不良和食管返流疾病的患者、正在接受非甾体抗炎药物(NSAIDs)治疗的患者、缺铁性贫血患者以及患胃癌风险较高的人群进行*H. pylori*检测目前仍存在争议。应该对于那些接受幽门螺旋杆菌感染治疗的消化性溃疡病患者、发生持续性消化不良的个体、幽门螺旋杆菌相关性MALT淋巴瘤患者以及已经接受早期胃癌切除手术的患者进行*H. pylori*根除检测。最近的研究结果显示, 采用质子泵抑制剂(PPI)、甲氧红霉素和阿莫西林联用的一线治疗方案所能达到的*H. pylori*根除率已经跌至70%~85%, 部分原因是由于该病原菌对甲氧红霉素的抗性增强。7 d治疗方案的*H. pylori*根除率可能比14 d治疗方案更低。7~14 d含铋四联疗法是另一种一线治疗选择, 也是对持续感染*H. pylori*的患者最常采取的补救治疗方案。10 d序贯疗法在欧洲已显效, 但在北美仍需进一步验证。最近有数据显示, PPI、左氧氟沙星和阿莫西林联用10 d治疗方案在治疗*H. pylori*持续性感染时比含铋四联疗法的疗效和耐受性更好, 尽管该方案仍需在美国验证。

**关键词:** *Helicobacter pylori*; 消化性溃疡; 诊断试验; 内视镜检查; 治疗指南

**中图分类号:** R978.1      **文献标识码:** A      **文章编号:** 1001-8751(2007)06-0277-08

幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*)感染一直以来都是世界范围内最流行的人类感染性疾病, 并且与许多常见上消化道(GI)疾病, 如慢性胃炎、消化性溃疡病(PUD)及胃癌有关。其发病率与社会经济状况关系密切, 故在发展中国家更为流行<sup>[1]</sup>。在美国估计有30%~40%的人口感染该病原菌, 其中大部分人是在其儿时就被感染<sup>[2]</sup>。美国胃肠病学会(American College of Gastroenterology)上一次发布的*H. pylori*感染控制指南距今已近10年<sup>[3]</sup>。这期间, 又产生了许多新的相关资料, 故本文作者、临床参数委员会和美国胃肠病学会管理委员会起草了控制*H. pylori*感染的最新指南。该指南旨在为医师们提供首选的但并非唯一的诊断和治疗*H. pylori*感染的方法。

### 1 诊断和治疗*H. pylori*感染的指征

**建议:** (1)对于那些活动性消化性溃疡病患者、有消化性溃疡病史者或粘膜相关淋巴组织(MALT)淋巴瘤患者应进行*H. pylori*感染检测; (2)对于那些具有未经调查的消化不良症状, 但无出血、贫血、早饱、原因不明的体重减轻、进行性吞咽困难、吞咽痛、反复呕吐、GI癌症家族史及从未患食管和胃的恶性肿瘤的55岁以下患者, 应采取针对*H. pylori*感染的“检测和治理”策略。

尽管绝大多数*H. pylori*感染者并没有临床表现, 但仍有很多确定的临床症状与该

感染有关。关于*H. pylori*感染的诊断和治疗指征见表1。

#### 1.1 十二指肠和胃溃疡

大量事实证明, *H. pylori*感染与PUD的发病机制之间存在显著相关性<sup>[4]</sup>。几乎无人质疑对PUD患者进行*H. pylori*根除的临床及经济意义。一项涵盖了24项随机对照临床试验(包括2 102位PUD患者)的Meta分析结果表明, 成功根除了*H. pylori*的胃溃疡和十二指肠溃疡患者的溃疡缓解率明显高于持续感染*H. pylori*患者的溃疡缓解率, 即前者的12月缓解率分别为97%(95% CI 95%~99%)和98%(95% CI 97%~99%), 而后者分别为61%(95% CI 52%~70%)和65%(95% CI 50%~65%)<sup>[5]</sup>。最近, Ford等<sup>[6]</sup>对52项临床试验进行Meta分析后发现, 与短期溃疡药物治疗[如H<sub>2</sub>受体阻滞药(H<sub>2</sub>RAs)或质子泵抑制剂(PPIs)]相比, *H. pylori*根除治疗获得的十二指肠溃疡治愈率更高, 但对胃溃疡却并非如此。该项研究还发现, *H. pylori*根除治疗在预防十二指肠溃疡和胃溃疡复发方面优于不采取任何治疗, 而且在防止胃溃疡(并非十二指肠溃疡)复发方面比维持治疗中使用的酸抑制剂药物更好。用Markov

表1 诊断和治疗*H. pylori*感染的指征

已经确认的指征	存在争议的指征
活动性消化性溃疡(胃或十二指肠溃疡)	无溃疡性消化不良
得到确认的消化性溃疡病史(先前未做 <i>H. pylori</i> 感染治疗)	食管返流疾病
胃MALT淋巴瘤(低度恶性)	正在接受非甾体抗炎药物治疗的患者
早期胃癌内镜切除术后	原因不明的缺铁性贫血
未经调查的消化不良症状(取决于 <i>H. pylori</i> 的患病率)	易患胃癌的高危人群

模型分析显示, *H. pylori*根除治疗在持续1年以上的十二指肠溃疡治疗和2年以上的胃溃疡治疗中花费低廉。故作者断定, *H. pylori*根除治疗可降低PUD的复发率, 并且医疗费用较低。

## 1.2 胃十二指肠出血

Sharma等<sup>[7]</sup>进行了一项Meta分析, 比较了用其他疗法根除*H. pylori*感染以防止复发性溃疡出血, 并为制定最低治疗费用策略进行了分析研究。研究发现, 针对*H. pylori*的治疗比只针对溃疡的治疗[铋120 mg, qid, 直至溃疡治愈; 雷尼替丁(ranitidine)300 mg, 睡前服用, 共16周; 或者奥美拉唑(omeprazole)20 mg/d, 共2周]降低复发性出血17%, 比在对溃疡进行治疗后接着给予维持性治疗(雷尼替丁150~300 mg, 睡前服用, 或奥美拉唑20 mg/d, 共12~24个月)降低复发性出血4%。Liu等<sup>[8]</sup>对82位有溃疡出血史的台湾患者进行的一项前瞻性随机对照研究显示, 在成功根除*H. pylori*和溃疡痊愈后, 没有必要常规使用维持性酸抑制剂来预防溃疡复发。最近进行的一项Cochrane系统评价对这些研究结果给予了证实<sup>[9]</sup>。

**1.2.1 胃MALT淋巴瘤** 越来越多的非随机性观察研究证实, *H. pylori*感染在MALT淋巴瘤的发病机制和发病史中起重要作用<sup>[10-11]</sup>。60%~90%的胃MALT淋巴瘤患者在接受针对*H. pylori*的治疗后其肿瘤出现消退<sup>[11]</sup>。最近几项前瞻性研究对胃MALT淋巴瘤患者在进行*H. pylori*感染根除治疗后的长期效果给予了关注, 经过5年多的随访发现, 根除*H. pylori*后可使低度恶性MALT淋巴瘤患者的复发率(3%~13%)获得持久性缓解<sup>[12-14]</sup>。Chen等对有24位弥漫性大B细胞淋巴瘤[DLBCL(MALT)淋巴瘤]患者参与的一项临床试验进行了评估, 其结果显示, 根除*H. pylori*后, 有64%(95% CI42%~86%)的患者获得完全缓解, 并且经5年多的随访后, 其高度恶性MALT淋巴瘤的复发率为0%。该研究结果提示, *H. pylori*根除治疗可能不仅为低度恶性MALT淋巴瘤的治疗提供了一个选择方案, 而且也为早期*H. pylori*阳性胃DLBCL(MALT)提供了一个治疗选择方案。

**1.2.2 未经调查的消化不良** “检测和治疗”策略为那些55岁以下、无警报症状且未经调查的消化不良患者提供了一个基于症状的治疗方案。关于*H. pylori*根除治疗在解决未经调查的消化不良问题中所起作用的详细讨论可参见美国胃肠病学会最近发表的临床治疗指南<sup>[15]</sup>。

## 2 对*H. pylori*根除疗法的益处有争议的领域

(1)有证据显示, 只有少数但明显患有功能性消化不良的患者亚群可以从*H. pylori*根除治疗获益; (2)还没有明显的证据证明, 根除*H. pylori*能持久性地使胃食管逆流病(GERD)患者的症状加剧或改善, 针对*H. pylori*的治

疗不应考虑到产生或加剧GERD而被阻止; (3) *H. pylori*和非甾体抗炎药物(NSAIDs)是导致PUD产生的2个独立的风险因素。因此, 对所有消化性溃疡患者, 无论其是否在接受NSAID治疗, 均应进行*H. pylori*检测, 如检测结果为阳性, 还应给予治疗; (4)现有资料显示, *H. pylori*感染与铁缺乏症之间有关联, 但未证明其中的原因和长远影响; (5)尽管有一些证据表明, 治愈*H. pylori*感染可能阻止肠化生进展为胃癌, 但缺乏能够证明其可减少胃癌发病率的确切统计数据。在对处于胃癌高风险的患者采取*H. pylori*根除治疗时应该因人而异, 应充分考虑其可能的其他病征。

## 3 *H. pylori*感染的诊断

(1) *H. pylori*检测只有在医师准备对其阳性结果采取治疗时才需进行; (2)需根据患者是否需要进行上消化道内镜检查, 是否了解其优缺点以及各项检测的费用等具体情况选择检测方法。

*H. pylori*检测方法可被分为内镜检测和非内镜检测2类(表2), 还没有哪种单一的检测方法可被作为*H. pylori*检测的“金标准”。大多数针对任意特定情形的适当检测方法都将会受到临床情况(预检测的可能性及各诊断试验的实用性和费用)的影响。

### 3.1 内镜检查诊断试验

(1)对1~2周内未使用PPI, 或者在4周的内镜检查期间未使用过抗生素或铋的患者而言, RUT是一种既精确又廉价的*H. pylori*鉴定方法; (2)对已经接受PPI、抗生素或铋治疗的患者而言, 无论是否进行了快速尿素酶试验, 在采用内镜检查试验检测*H. pylori*时应包括胃体和胃窦活组织检查; (3)尽管细胞培养和PCR为主要的检测方法(因该法可以确定抗生素的敏感性), 但二者的使用在美国临床并不普及, 故不建议其作为常规检测方法。

目前采用的以活组织检查为基础的*H. pylori*感染诊断方法有4种, 即RUT、组织学检测、细胞培养和PCR。

**3.1.1 快速尿素酶试验** 快速尿素酶试验(RUT)是通过生物体的尿素酶活性来鉴定活动性*H. pylori*感染, 即将获取的胃活组织置入含有尿素、缓冲液和一种对酸碱度敏感的指示剂的琼脂凝胶中或检测条上, 如果有*H. pylori*存在, 其产生的尿素酶便会将尿素代谢为氨和一种碳酸氢盐, 致使生物体微环境的pH升高, 随之pH敏感性指示剂改变颜色, 这预示有活动性*H. pylori*感染存在。目前市场上所售的检测试剂盒可在1~24h获得检测结果。

美国市场上有许多RUT试剂盒出售, 包括CLOtest, HpFast, HUT-test, Pronto Dry和Pyloritek, 其总体预处理灵敏度>90%, 特异性>95%<sup>[16-17]</sup>。尽管这些检测试剂的总体效果不差上下, 但其个体间仍存在一些差异<sup>[18]</sup>。

可减低*H. pylori*的密度和(或)尿素酶活性的药物,如含铋化合物、抗生素或PPIs,能使RUT的灵敏度降低25%以上<sup>[16]</sup>。在检测时发生急性溃疡性出血可能会降低RUT的灵敏度和NPV(存在争议)<sup>[19-23]</sup>。在采用抗生素或PPIs治疗后,*H. pylori*感染呈补丁似分布,故建议从2个部位(胃角和胃窦大弯)获取活组织进行RUT检测<sup>[24]</sup>。由于RUT方法简便、成本低,而且检测速度相对较快,使之成为一种针对未接受抗生素、铋或PPIs治疗并需要内镜检查的患者的一种既实用又廉价的*H. pylori*检测方法。不幸的是,随着PPIs作为上消化道症状经验治疗药物的广泛使用,使得RUT在常规临床实践中的有效性大打折扣,因此几乎不可能独自用作*H. pylori*感染的检测。通常将RUT和内镜检查或非内镜检查形式相结合来检测发生*H. pylori*感染与否。还没有相关研究可确定PPIs对RUT灵敏度产生负面影响的持续时间。尿素呼吸试验(UBT)资料表明,PPI治疗在1~2周内可能会产生假阴性试验结果<sup>[25-26]</sup>。因为UBT和RUT均根据*H. pylori*的尿素酶活性鉴别其存在与否,故建议在RUT前1~2周内停止使用PPIs。如若患者在RUT前1~2周内未服用PPI,则RUT的检测灵敏度很可能足以使其作为单独*H. pylori*检测法在临床使用。

**3.1.2 组织学检查** 某些人认为组织学可以作为*H. pylori*检测的“金标准”<sup>[27]</sup>,然而其表现并不完美,因为胃活组织的获取位点、数量以及大小,采用的染色法和病理学家的业务水平均会对检测结果产生影响<sup>[27]</sup>。与其他诊断法相比,组织学检查的显著优点是其能够对与*H. pylori*感染相关的病理学改变进行评估,如炎症、萎缩、

肠化生及恶性肿瘤<sup>[28]</sup>。事实上某些人认为,当未鉴别出所感染的病原菌时,可将B型慢性胃炎(非萎缩性弥漫性胃炎或萎缩性全胃炎)作为感染的替代标记<sup>[29]</sup>,也就是,如未检测出慢性胃炎,则可确定为无*H. pylori*感染。

由于*H. pylori*在胃中各处的传播和密度不同,特别是处于药物作用层面的*H. pylori*的密度可能有所降低,因此需要进行多重活组织检查,以最大限度地获取精确的诊断结果。因此建议至少从3个部位获取活组织,即胃角、胃体大弯和胃窦大弯<sup>[27]</sup>。最近的一项研究结果显示,与单独采用胃窦活组织检查相比,增加胃体活组织检查可使*H. pylori*感染的检测率增加约10%<sup>[30]</sup>。与RUT相似,组织学检查的灵敏度受患者所用药物,如铋、抗生素及PPIs的显著影响<sup>[24]</sup>。尽管组织学检查应用广泛,而且其灵敏度和特异性均>95%,但因其具有成本高并需要受过训练的专门人才进行操作等缺陷,使其临床应用受到一定限制。

**3.1.3 细胞培养** 概念上讲,细胞培养是一种很好的检测方法,因为其不仅是一种可鉴别感染的方法,而且还可检测出抗生素的敏感性<sup>[31]</sup>。不幸的是,该方法的灵敏度不如RUT或组织学检查法<sup>[32-33]</sup>,此外,培养*H. pylori*的技术较难且昂贵,故只有有限的临床实验室具备条件。用于确定抗生素耐受性的非细胞培养法已研究出来,但还未充分地标准化,故还不普及。

**3.1.4 多聚酶链式反应** 多聚酶链式反应(PCR)是利用可快速产生多拷贝目标DNA序列的DNA扩增技术来鉴别*H. pylori*的一种检测方法,该法的特异性高,而且可能较其他基于活组织检查的诊断技术更加灵敏。最近的一

表2 *H. pylori*的诊断试验

检测方法	优点	缺点
内镜检测:		
*组织学	灵敏度和特异性极佳	昂贵,需要基础设施和受过训练的工作人员
*快速尿素酶试验(RUT)	快速,对恰当选择患者的特异性好,且灵敏度高。	昂贵,对治疗后情况的灵敏度显著降低。
*细胞培养	特异性好,便于抗生素灵敏度检测。	昂贵、难操作、未普及。
*多聚酶链式反应(PCR)	灵敏度高,特异性好,便于抗生素灵敏度检测。	各实验室之间没有统一的标准,不普及。
非内镜检测:		
抗体试验(定量和定性)	便宜,普及,NPV很好。	PPV取决于 <i>H. pylori</i> 的流行率,在进行了 <i>H. pylori</i> 治疗后不推荐使用。
*尿素呼吸试验( <sup>13</sup> C和 <sup>14</sup> C)	鉴别活动性 <i>H. pylori</i> 感染;PPV和NPV极佳(无论 <i>H. pylori</i> 流行率怎样);在 <i>H. pylori</i> 治疗前后均可使用。	有些诊所无条件进行该试验。
*粪便抗原检测	鉴别活动性 <i>H. pylori</i> 感染;无论流行率如何,其阳性和阴性预测值均好; <i>H. pylori</i> 治疗前后皆可使用。	在用于治疗后患者时,对多克隆试验的确认不如UBT;在使用抗生素治疗前后的单克隆试验是可信的;样本收集可给操作者带来不快的感觉。

\* 由于近期PPIs、铋或抗生素的使用,用于鉴定活动性*H. pylori*感染的所有内镜和非内镜检查试验的灵敏度均有所降低。

PPI: 质子泵抑制剂; PPV: 阳性预测值; NPV: 阴性预测值; UBT: 尿素呼吸试验。

项研究表明, 此外, PCR能够在20%有慢性胃炎的胃活组织中检测出*H. pylori*, 而采用组织学检查法却未检出病原菌<sup>[34]</sup>。此外, PCR技术还可用于抗生素耐药突变菌株的鉴定<sup>[35-37]</sup>。尽管该方法现在仅限于研究领域, 但是有朝一日, 可能成为抗生素敏感性检测、生物体类别鉴定、有机体毒力检测的一个实用且具有重现性的检测方法<sup>[38]</sup>。

### 3.2 非内镜检查诊断试验

(1)抗体检测试验花费低, 且易得。但是当*H. pylori*感染的患病率低时, 筛查目标人群的PPV则偏低, 这限制了其在临床实践中的应用; (2)UBTs和粪便抗原试验是使用抗生素前较为可靠的活动性*H. pylori*感染的检测方法; (3)UBT是证明*H. pylori*感染根除与否的最可信的非内镜检查试验方法; (4)单克隆粪便抗原试验为鉴定抗生素治疗后*H. pylori*感染是否治愈提供了另一个非内镜检查试验; (5)结束抗生素治疗至少4周后再进行*H. pylori*根除检测所获得的结果最为精确。

目前有3个针对*H. pylori*感染的非内镜检查诊断试验方法, 其中抗体试验用于鉴别针对*H. pylori*感染的免疫反应, 而尿素酶试验和粪便抗原试验则用于鉴别活动性*H. pylori*感染。

**3.2.1 抗体试验** 抗体试验主要是对血清、全血或尿液中存在的*H. pylori*特异性IgG抗体进行检测。典型情况下, 患者在感染*H. pylori*后的第21天左右产生IgG抗体, 而且该抗体在*H. pylori*被根除后的很长一段时期仍可维持<sup>[39]</sup>。采用酶联免疫吸附测定法(ELISA)、乳胶凝集反应法可对*H. pylori*抗体进行定量分析; 也可用检测试剂盒对其进行定性分析。抗体试验的优点就在于其费用低廉, 易获得, 并且检测速度快, 但仍有几个因素限制其在临床实践中的应用。一项Meta分析评价了几个市售定量血清学分析试剂的性能特征, 发现其总体检测灵敏度和特异性分别为85%和79%, 而且各试剂之间无差异<sup>[40]</sup>。另一项研究直接对3种定性全血抗体试剂盒进行了比较, 其检测灵敏度和特异性分别为76%~84%和79%~90%<sup>[41]</sup>。一般而言, 定性检测试剂的性能特征比定量检测试剂的波动要大。有必要特别提醒的是, *H. pylori*感染的流行率对抗体试验的PPV有很大影响(图1)<sup>[42]</sup>。该问题将在有关“诊断试验在临床实践中的应用”章节进一步讨论。此外, 采用世界上某个区域的抗原开发的抗体检测试剂被用于其他地区的患者时可能效果不佳, 故可能有必要在使用地进行相关的验证工作<sup>[32, 43]</sup>。抗体试验几乎不适用于证明根除*H. pylori*与否, 因在*H. pylori*被成功根除之后, 其抗体仍可保持数年之久<sup>[39]</sup>。

**3.2.2 尿素呼吸试验** 像RUT一样, UBT根据生物体的

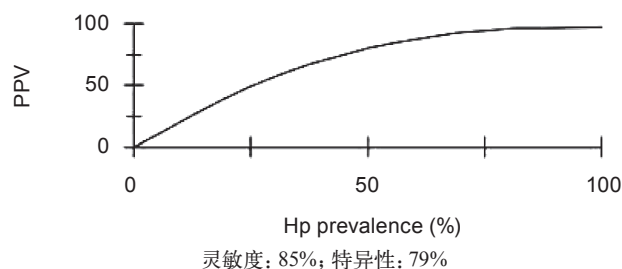


图1 *H. pylori*的流行率对抗体试验PPV的影响

尿素酶活性来鉴别活动性*H. pylori*感染。当样本中存在*H. pylori*时, 会吸入用非放射性同位素<sup>13</sup>C或放射性同位素<sup>14</sup>C标记的尿素, 随之产生同位素标记的CO<sub>2</sub>, 之后对呼出的CO<sub>2</sub>进行定量检测<sup>[44-47]</sup>。虽然<sup>14</sup>C UBT的辐射量小于日底本辐射<sup>[45]</sup>, 但儿童以及孕妇还是采用<sup>13</sup>C UBT为好<sup>[44]</sup>。总之, 二者的性能特征相似, 大多数研究均显示, 其灵敏度和特异性皆>95%<sup>[44-45]</sup>, 而且还发现试验的重现性极佳<sup>[46]</sup>。UBT在治疗后使用也很精确<sup>[47-50]</sup>。大部分试验均在给予标记的尿素之前提供一种枸橼酸盐试验餐(50~75 mg)<sup>[44]</sup>。以血样中标记的碳酸氢盐为检测目标的尿素酶血试验也是一种可用于治疗前后活动性*H. pylori*感染鉴别的可信的检测方法<sup>[51-52]</sup>。由于非内镜检查尿素酶试验依赖于对*H. pylori*产生的强尿素酶活性的检测, 故可降低细菌密度或尿素酶活性的药物(包括含铋化合物、抗生素和PPIs)的使用会导致该试验的灵敏度减低。最近推荐, 在实施UBT前, 要停止服用铋和抗生素至少28 d, 停用PPI 7~14 d<sup>[25-26, 53]</sup>。对于H<sub>2</sub>RA是否影响UBT灵敏度的问题仍存在争议<sup>[54-56]</sup>, 尽管很多实验室建议在UBT之前24~48 h停止使用该类药物。抗酸药物对UBT的精确度没有影响<sup>[57]</sup>。除此之外, 影响UBT临床实践接受程度的其他因素还包括: 进行该项试验需要一定的硬件设施, 要求患者接受该试验所需的额外门诊随访, 以及费用问题。最近发现, 采用低剂量<sup>13</sup>C标记进行UBT时, 可获得极佳的性能特征<sup>[58]</sup>。

**3.2.3 粪便抗原试验** 粪便抗原试验(FAT)是通过利用多克隆抗*H. pylori*抗体的酶免疫分析法来鉴别粪便中是否存在*H. pylori*抗原的。最近对一项利用单克隆抗*H. pylori*抗体的粪便检测进行了评估<sup>[59-60]</sup>。因上述二者的检测目标皆为患者所感染的细菌抗原, 故可被用于对感染病菌的检测, 并作为监测治疗效果的一种手段。最近进行的一项研究对FAT在*H. pylori*感染根除治疗前后的性能特征进行了系统评价(表3)<sup>[59]</sup>。评估结果表明, 在治疗前进行的多克隆试验表现出极佳的灵敏度、特异性、PPV和NPV, 但在治疗后其灵敏度和PPV不如治疗前; 而单克隆试验在治疗前后所显示出的灵敏度、特异性、PPV和NPV均>90%。该评估报告没有对多克隆和单克

表3 粪便抗原试验的工作特点

	试验数/患者数	灵敏度	特异性	PPV	NPV
治疗前:					
多克隆试验	89/10 858	91	93	92	87
单克隆试验	8/1 399	96	97	96	97
治疗后:					
多克隆试验	39/3 147	86	92	76	93
单克隆试验	6/418	95	97	91	98

PPV: 阳性预测值; NPV: 阴性预测值。

隆试验精确度之间存在的差异给予明确的解释, 可能是因为制备多克隆分析所需的抗体时, 需要给兔子腹腔内注射*H. pylori*抗原之故<sup>[59]</sup>。美国FDA已批准使用FAT, 欧洲在Maastricht 2-2000 Consensus Report中将FAT列为检测*H. pylori*治愈情况的尿素呼吸试验之外的另一个可选择方法<sup>[61]</sup>。最近有研究表明, FAT可能在治疗后14 d证实*H. pylori*的根除效果时有用<sup>[62-63]</sup>。然而, 有证据表明, 应该在*H. pylori*感染治疗后4周、或许8~12周时再进行FAT<sup>[59]</sup>。对于那些接受*H. pylori*感染预备调查的可能性较低的人群而言, FAT的精确度较血清学试验更好, 而且费用只是略有增加<sup>[64]</sup>。与UBT相似, 近期使用含铋化合物、抗生素和PPIs会对FAT的灵敏度产生影响<sup>[65-66]</sup>。最近的研究结果还显示, 在患有出血性PUD的情形下, FAT的特异性会降低, 故此时不应将其独自作为诊断试验<sup>[67-70]</sup>。虽然FAT易于执行和操作, 但仍有一些因素妨碍其广泛应用, 包括粪便处理和储存过程带来的不快和有限的可用性。可在诊所内进行的粪便试验正在研发之中, 只是还没有经过临床试验验证, 其有可能改善现行粪便试验所具有的临床局限性<sup>[59]</sup>。根据现有资料推断, FAT可在抗生素治疗前与UBT互换用于*H. pylori*的鉴别。多克隆FAT用于治疗后的*H. pylori*检测还没有获得比UBT更充分的证实。与多克隆FAT相比, 单克隆FAT在验证*H. pylori*根除与否时表现得更加可靠。

### 参 考 文 献

[1] Everhart J E. Recent developments in the epidemiology of *Helicobacter pylori* [J]. *Gastroenterol Clin N Am*, 2000, 29:559

[2] Peterson W L, Fendrick A M, Cave D R, et al. *Helicobacter pylori*-related disease: guidelines for testing and treatment [J]. *Arch Intern Med*, 2000, 160:1285

[3] Howden C W, Hunt R H. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection [J]. *Am J Gastroenterol*, 1998, 93:2330

[4] Papatheodoridis G V, Sougioultzis S, Archimandritis A

J. Effects of *Helicobacter pylori* and nonsteroidal anti-inflammatory drugs on peptic ulcer disease: a systematic review [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2006, 4:130

[5] Leodolter A, Kulig M, Brasch H, et al. A meta-analysis comparing eradication, healing and relapse rates in patients with *Helicobacter pylori*-associated gastric or duodenal ulcer [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2001, 15:1949

[6] Ford A C, Delaney B C, Forman D, et al. Eradication therapy in *Helicobacter pylori* positive peptic ulcer disease: systematic review and economic analysis [J]. *Am J Gastroenterol*, 2004, 99:1833

[7] Sharma V K, Sahai A V, Corder F A, et al. *Helicobacter pylori* eradication is superior to ulcer healing with or without maintenance therapy to prevent further ulcer haemorrhage [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2001, 15:1939

[8] Liu C C, Lee C L, Chan C C, et al. Maintenance treatment is not necessary after *Helicobacter pylori* eradication and healing of bleeding peptic ulcer [J]. *Arch Intern Med*, 2003, 163:2020

[9] Gisbert J P, Khorrami S, Carballo F, et al. *H. pylori* eradication therapy vs. antisecretory non-eradication therapy (with or without long-term maintenance antisecretory therapy) for the prevention of recurrent bleeding from peptic ulcer [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004, (2):CD004062

[10] Farinha P, Gascoyne R D. *Helicobacter pylori* and MALT lymphoma [J]. *Gastroenterology*, 2005, 128:1579

[11] Montalban C, Norman F. Treatment of gastric mucosa associated lymphoid tissue lymphoma: *Helicobacter pylori* eradication and beyond [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2006, 6:361

[12] Wundisch T, Thiede C, Morgner A, et al. Long-term follow-up gastric MALT lymphoma after *Helicobacter pylori* eradication [J]. *J Clin Oncol*, 2001, 23:8018

- [13] Nakamura S, Matsumoto T, Suekane H, et al. Long-term clinical outcome of *Helicobacter pylori* eradication for gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma with a reference to second-line treatment [J]. *Cancer*, 2005, 104:532
- [14] Chen L T, Lin J T, Tai J J, et al. Long-term results of anti-*Helicobacter pylori* therapy in early-stage gastric high grade transformed MALT lymphoma [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2005, 97:1345
- [15] Talley N J, Vakil N. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for the management of dyspepsia [J]. *Am J Gastroenterol*, 2005, 100:2324
- [16] Midolo P, Marshall B J. Accurate diagnosis of *Helicobacter pylori*. Urease tests [J]. *Gastroenterol Clin N Am*, 2000, 29:871
- [17] Perna F, Ricci C, Gatta L, et al. Diagnostic accuracy of a new rapid urease test (Pronto Dry), before and after treatment of *Helicobacter pylori* infection [J]. *Minerva Gastroenterol Dietol*, 2005, 51:247
- [18] Laine L, Lewin D, Naritoku W, et al. Prospective comparison of commercially available rapid urease tests for the diagnosis of *Helicobacter pylori* [J]. *Gastrointest Endosc*, 1996, 44:523
- [19] Lee J M, Breslin N P, Fallon C, et al. Rapid urease tests lack sensitivity in *Helicobacter pylori* diagnosis when peptic ulcer disease presents with bleeding [J]. *Am J Gastroenterol*, 2000, 95:1166
- [20] Tu T C, Lee C L, Wu C H, et al. Comparison of invasive and noninvasive tests for detecting *Helicobacter pylori* infection in bleeding peptic ulcers [J]. *Gastrointest Endosc*, 1999, 49:302
- [21] Grino P, Pascual S, Such J, et al. Comparison of stool immunoassay with standard methods for detection of *Helicobacter pylori* infection in patients with upper gastrointestinal bleeding of peptic origin [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2003, 15:525
- [22] Laine L A, Nathwani R A, Naritoku W. The effect of GI bleeding on *Helicobacter pylori* diagnostic testing: a prospective study at the time of bleeding and 1 month later [J]. *Gastrointest Endosc*, 2005, 62:853
- [23] Gisbert J P, Abaira V. Accuracy of *Helicobacter pylori* diagnostic tests in patients with bleeding peptic ulcer: a systematic review and meta-analysis [J]. *Am J Gastroenterol*, 2006, 101:848
- [24] Woo J S, el-Zimaity H M, Genta R M, et al. The best gastric site for obtaining a positive rapid urease test [J]. *Helicobacter*, 1996, 1:256
- [25] Chey W D, Woods M, Scheiman J M, et al. Lansoprazole and ranitidine affect the accuracy of the C-urea breath test by a pH-dependent mechanism [J]. *Am J Gastroenterol*, 1997, 92:446
- [26] Laine L, Estrada R, Trujillo M, et al. Effect of proton-pump inhibitor therapy on diagnostic testing for *Helicobacter pylori* [J]. *Ann Intern Med*, 1998, 129:547
- [27] el-Zimaity H M. Accurate diagnosis of *Helicobacter pylori* with biopsy [J]. *Gastroenterol Clin N Am*, 2000, 29:863
- [28] Dixon M F, Genta R M, Yardley J H, et al. Classification and grading of gastritis. the updated Sydney system. International workshop on the histopathology of gastritis, Houston 1994[J]. *Am J Surg Pathol*, 1996, 20:1161
- [29] Cutler A F, Havstad S, Chen K M, et al. Accuracy of invasive and non-invasive tests to diagnose *Helicobacter pylori* infection [J]. *Gastroenterology*, 1995, 109:136
- [30] van IJzendoorn M C, Laheij R J, de Boer W A, et al. The importance of corpus biopsies in the determination of *Helicobacter pylori* infection [J]. *Neth J Med*, 2005, 63:141
- [31] Perez-Perez G I. Accurate diagnosis of *Helicobacter pylori*. Culture, including transport [J]. *Gastroenterol Clin N Am*, 2000, 29:879
- [32] Makristathis A, Hirschl A M, Lehourst P, et al. Diagnosis of *Helicobacter pylori* Infection [J]. *Helicobacter*, 2004, 9:7
- [33] Lehours P, Ruskone-Fourmestreaux A, Lavergne A, et al. Which test to use to detect *Helicobacter pylori* infection in patients with low-grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma? [J]. *Am J Gastroenterol*, 2003, 98:291
- [34] Zsikla V, Hailemariam S, Baumann M, et al. Increased rate of *Helicobacter pylori* infection detected by PCR in biopsies with chronic gastritis [J]. *Am J Surg Pathol*, 2006, 30:242
- [35] Lawson A J, Elviss N C, Owen R J. Real-time PCR detection and frequency of 16 S rDNA mutations associated with resistance and reduced susceptibility to tetracycline in *Helicobacter pylori* from England and Wales [J]. *Antimicrob Chemother*, 2005, 56:282

- [36] Rimbara E, Noguchi N, Yamaguchi T, et al. Development of a highly sensitive method for detection of clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* from human feces [J]. *Current Microbiol*, 2005, 51:1
- [37] De Francesco V, Margiotta M, Zullo M, et al. Primary clarithromycin resistance in Italy assessed on *Helicobacter pylori* DNA sequences by TaqMan real-time polymerase chain reaction [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2006, 23:429
- [38] Ho G Y, Windsor H M. Accurate diagnosis of *Helicobacter pylori*. Polymerase chain reaction tests [J]. *Gastroenterol Clin N Am*, 2000, 29:903
- [39] Ho B, Marshall B J. Accurate diagnosis of *Helicobacter pylori*. Serologic testing [J]. *Gastroenterol Clin N Am*, 2000, 29:853
- [40] Loy C T, Irwig L M, Katelaris P H, et al. Do commercial serological kits for *Helicobacter pylori* infection differ in accuracy? A meta-analysis [J]. *Am J Gastroenterol*, 1996, 91:1138
- [41] Chey W D, Murthy U, Shaw S, et al. A comparison of three finger stick, whole blood antibody tests for *Helicobacter pylori* infection: An United States, multicenter trial [J]. *Am J Gastroenterol*, 1999, 94:1512
- [42] Nurgalieva Z Z, Graham D Y. Pearls and pitfalls of assessing *Helicobacter pylori* status [J]. *Dig Liver Dis*, 2003, 35:375
- [43] Hoang T T, Wheeldon T U, Bengtsson C, et al. Enzyme linked immunosorbent assay for *Helicobacter pylori* needs adjustment for the population investigated [J]. *J Clin Microbiol*, 2004, 42:627
- [44] Gisbert J P, Pajares J M. Review article: <sup>13</sup>C-urea breath test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection—a critical review [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2004, 20:1001
- [45] Chey W D. Accurate diagnosis of *Helicobacter pylori*. <sup>14</sup>C urea breath test [J]. *Gastroenterol Clin N Am*, 2000, 29:895
- [46] Steen T, Berstad K, Meling T, et al. Reproducibility of the <sup>14</sup>C-urea breath test repeated after 1 week [J]. *Am J Gastroenterol*, 1995, 90:2103
- [47] Leodolter A, Dom'ingues-Muñoz J E, von Arnim U, et al. Validity of a modified <sup>13</sup>C-urea breath test for pre- and post-treatment diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in the routine clinical setting [J]. *Am J Gastroenterol*, 1999, 94:2100
- [48] Chey W D, Metz D C, Shaw S, et al. Appropriate timing of the C-urea breath test to establish eradication of *Helicobacter pylori* infection [J]. *Am J Gastroenterol*, 2000, 95:1171
- [49] Perri F, Giampiero M, Neri M, et al. *Helicobacter pylori* antigen stool test and <sup>13</sup>C-urea breath test in patients after eradication treatments [J]. *Am J Gastroenterol*, 2002, 97:2756
- [50] Gatta L, Ricci C, Tampieri A, et al. Accuracy of breath tests using low doses of <sup>13</sup>C-urea to diagnose *Helicobacter pylori* infection: a randomised controlled trial [J]. *Gut*, 2006, 55:457
- [51] Chey W D, Murthy U, Toskes P, et al. The <sup>13</sup>C-urea blood test accurately detects active *Helicobacter pylori* infection: An United States, multicenter trial [J]. *Am J Gastroenterol*, 1999, 94:1522
- [52] Ahmed F, Chey W D, Murthy U. Evaluation of the Ez-HBT *Helicobacter* blood test to establish *Helicobacter pylori* eradication [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2005, 22:875
- [53] Graham D Y, Opekun A R, Hammoud F, et al. Studies regarding the mechanism of false negative urea breath tests with proton pump inhibitors [J]. *Am J Gastroenterol*, 2003, 98:1005
- [54] Cutler A F, Elnaggar M, Brooks E, et al. Effect of standard and high dose ranitidine on C-urea breath test results [J]. *Am J Gastroenterol*, 1998, 93:1297
- [55] Savarino V, Tracci D, Dulbecco P, et al. Negative effect of ranitidine on the results of urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* [J]. *Am J Gastroenterol*, 2001, 96:348
- [56] Graham D Y, Opekun A R, Jogi M, et al. False negative urea breath tests with H<sub>2</sub>-receptor antagonists: Interactions between *Helicobacter pylori* density and pH [J]. *Helicobacter*, 2004, 9:17
- [57] Gatta L, Vakil N, Ricci C, et al. Effect of proton pump inhibitors and antacid therapy on C urea breath tests and stool test for *Helicobacter pylori* infection [J]. *Am J Gastroenterol*, 2004, 99:823
- [58] Gatta L, Ricci C, Tampieri A, et al. Accuracy of breath tests using low doses of C-urea to diagnose *Helicobacter pylori* infection: A randomised controlled trial [J]. *Gut*, 2006, 55:457
- [59] Gisbert J P, Pajares J M. Stool antigen test for the

- diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: A systematic review [J]. *Helicobacter*, 2004, 9:347
- [60] Gisbert J P, 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, 101:1921
- [61] Malfertheiner P, Megraud F, O' Morain C, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht 2-2000 Consensus Report [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2002, 16:167
- [62] Viara D, Vakil N, Menegatti M, et al. The stool antigen test for detection of *Helicobacter pylori* after eradication therapy [J]. *Ann Intern Med*, 2002, 136:280
- [63] Odaka T, Yamaguchi T, Koyama H, et al. Evaluation of the *Helicobacter pylori* stool antigen test for monitoring eradication therapy [J]. *Am J Gastroenterol*, 2002, 97:594
- [64] Vakil N, Rhew D, Soll A, et al. The cost-effectiveness of diagnostic testing strategies for *Helicobacter pylori* [J]. *Am J Gastroenterol*, 2000, 95:1691
- [65] Bravo L E, Realpe J L, Campo C, et al. Effects of acid suppression and bismuth medications on the performance of diagnostic tests for *Helicobacter pylori* infection [J]. *Am J Gastroenterol*, 1999, 94:2380
- [66] Manes G, Balzano A, Iaquinto G, et al. Accuracy of the stool antigen test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection before treatment and in patients on omeprazole therapy [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2001, 15:73
- [67] Grino P, Pascual S, Such J, et al. Comparison of stool immunoassay with standard methods for detection of *Helicobacter pylori* infection in patients with upper gastrointestinal bleeding of peptic origin [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2003, 15:525
- [68] Peitz U, Leodolter A, Kahl S, et al. Antigen stool test for assessment of *Helicobacter pylori* infection in patients with upper gastrointestinal bleeding [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003, 17:1075
- [69] van Leerdam M E, Van Der Ende A, ten Kate F J W, et al. Lack of accuracy of the noninvasive *Helicobacter pylori* stool antigen test in patients with gastroduodenal ulcer bleeding [J]. *Am J Gastroenterol*, 2003, 98:798
- [70] Lin H J, Lo W C, Perng C L, et al. *Helicobacter pylori* stool antigen test in patients with bleeding peptic ulcers [J]. *Helicobacter*, 2004, 9:663

(待续)

## · 药监信息 ·

### FDA和欧洲药品管理局授予TB治疗药物SQ109“罕用药物”身份

Medical News Today于2007-10-27报道, 由过敏和传染病国家研究所(NIAID)和Sequella, Inc.联合研发的TB治疗新药SQ109获得了FDA和欧洲药品管理局(European Medicines Agency)授予的“罕用药物”身份(“orphan drug” status), 用于药物敏感和耐受性TB的治疗。该项批复将有助于加速SQ109与其他TB药物联用的临床试验进程, 并可能有助于建立更加简捷和有效的TB治疗方案。

全世界大约有1/3人口感染了可引起TB的结核分枝杆菌, 估计2005年死于TB的人数达1600万。TB患者必须依附于长达6~9个月的复杂治疗, 而该项要求苛刻的治疗计划常常导致患者的治疗依从性差, 从而使得耐药菌株的发生率增加, 甚至出现多重耐药(MDR)和广泛耐药(XDR)突变株。

1999年NIAID的科学家们发现了SQ109, 并在NIAID和美国国立癌症研究所的共同资助下将其作为AIDS治疗药物进行开发。NIAID于2006-03在一项合作研究与开发协议下将SQ109技术授权予Sequella。

### FDA将多发性骨髓瘤列为VELCADE®的适应症

Millennium Pharmaceuticals, Inc于2007-10-16对外公布, FDA已批准VELCADE®在不调整剂量的情况下用于肾功能损伤患者, 其中包括那些需要接受透析的患者。肾功能损伤是与多发性骨髓瘤(MM)有关的常见并发症, 有大约30%患者在诊断时期就出现肾功能损伤, 而在整个MM病程中, 肾功能损伤者的比率会更大。

FDA此次扩展VELCADE®使用者范围的决定是基于一项前瞻性I期临床试验数据作出的, 该临床试验对VELCADE®用于不同程度肾损伤患者时的药理学参数进行了研究, 并达到了Millennium在2003年VELCADE®获批时向FDA所承诺的要求。

VELCADE®是由Millennium和Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C.(JJPRD)共同开发的, Millennium负责该品在美国的销售, Janssen-Cilag负责其在欧洲和世界其他地区的销售, Janssen Pharmaceutical K.K.负责其日本市场。全世界已有80多个国家批准临床使用VELCADE®。

在美国, VELCADE®适用于那些已经接受过至少一种治疗方案的多发性骨髓瘤患者和外套细胞淋巴瘤患者。对bortezomib、硼或甘露醇过敏的患者应禁忌