

含呋喃唑酮方案治疗幽门螺杆菌感染的研究进展

邓鑫¹, 张学智^{1,2}, 成虹³, 王灼慧¹, 杨闪闪¹, 叶晖^{1,2*}

1. 北京大学第一医院 中西医结合科, 北京 100034

2. 北京大学 中西医结合研究所, 北京 100034

3. 北京大学第一医院 消化内科, 北京 100034

摘要: 近年来国内外幽门螺旋杆菌的感染率逐渐上升, 各种因素下中国成为幽门螺杆菌感染的大国, 同时抗生素的广泛使用使得幽门螺杆菌耐药形式也非常严峻, 因而耐药率始终在低位的呋喃唑酮在根除治疗中逐渐显现出重要的意义。尽管该药近期因不良反应风险被限制应用于幽门螺杆菌之外的其他感染, 但临床研究发现含有该药的三联疗法和四联疗法在幽门螺杆菌初次治疗和补救治疗中不仅能够获得更高的根除率, 而且具有良好的安全性。因此, 合理使用呋喃唑酮方案, 对于幽门螺杆菌感染, 尤其是高耐药背景下的幽门螺杆菌根除仍然具有临床价值。

关键词: 幽门螺杆菌; 呋喃唑酮; 不良反应; 安全性

中图分类号: R975 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2019)09-2876-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.09.065

Research progress on the furazolidone regimen in treatment of *Helicobacter pylori* infection

DENG Xin¹, ZHANG Xue-zhi^{1,2}, CHENG Hong³, WANG Zhuo-hui¹, YANG Shan-shan¹, YE Hui^{1,2}

1. Integrated Traditional and Western Medicine, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China

2. Institute of Integrated Chinese and Western Medicine, Peking University, Beijing 100034, China

3. Department of Gastroenterology, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China

Abstract: In recent years, the infection rate of *Helicobacter pylori* (HP) has gradually increased, and China has become a major country of HP infection under various factors. At the same time, the widespread use of antibiotics makes HP's resistance form very severe. Therefore, the resistance rate of furazolidone, which is always at a low level, gradually shows an important significance in eradication therapy. Although the drug has recently been restricted to other infections than HP due to the risk of adverse reactions. Clinical studies have found that triple therapy and quadruple therapy with furazolidone not only achieve higher eradication rates in HP initial treatment and remedial treatment, also it has good security. Therefore, the rational use of furazolidone regimen has clinical value for HP infection, especially HP eradication in the context of high drug resistance.

Key words: *Helicobacter pylori*; furazolidone; adverse reactions; safety

幽门螺杆菌感染是胃癌的持续危险因素之一^[1]。2015年幽门螺杆菌胃炎京都全球共识、2016年Maastricht V共识以及新近发布的第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告均将幽门螺杆菌相关胃炎定义为感染性疾病^[2-4]。幽门螺杆菌感染是预防胃癌最重要的、可控的危险因素, 根除幽门螺杆菌在胃癌高发区人群中具有成本-效益比优势。然而随着幽

门螺杆菌对抗生素耐药性的不断增加, 耐药率低的抗生素选择十分有限, 成功根除正面临严峻挑战。呋喃唑酮由于其较低的耐药率, 被我国指南推荐应用于初次和补救治疗^[4]。但与此同时, 其不良反应也受到关注。2018年7月国家药品监督管理局发布公告, 要求呋喃唑酮生产企业修订药品说明书, 将其适应症修改为“仅用于难以根除的幽门螺杆菌感

收稿日期: 2019-05-14

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81803910); 首都卫生发展科研专项项目(首发2018-1-4072)

作者简介: 邓鑫, 硕士, 研究方向为中西医结合诊治消化系统疾病。

*通信作者 叶晖 E-mail: yehui@pkufh.com

染”^[5]；2019年2月，国家药品监督管理局再次发文，要求停止含呋喃唑酮复方制剂在我国的生产、销售和使用^[6]。尽管呋喃唑酮单药制剂尚未停用且允许应用于幽门螺杆菌感染的治疗，但临床应用不得不采取更为谨慎的态度。

虽然近年来不断加强对幽门螺杆菌感染的重视和根除方法的改进，但是南欧、中欧和南美国家的感染率仍在半数以上；北美以及北欧等国家的成人幽门螺杆菌感染率达到了30%以上；亚洲的幽门螺杆菌感染率为54%~76%^[7]。我国的幽门螺杆菌感染总体感染率达56.22%^[8]，并且呈现较明显的地区和人群的差异，华西地区>华东地区>华南地区>华北地区，广东省幽门螺杆菌感染率最低，约为42%，西藏地区幽门螺杆菌感染率最高达84%^[9]。这主要同当地经济水平、家庭的居住环境^[10]、较高的摄盐量^[11]、口腔的清洁度^[12]等因素相关。由于在短时间内分餐制度的推行、家庭居住环境改善都存在着实施的难度，因此从源头控制幽门螺杆菌感染、减少幽门螺杆菌的传播至关重要。对于我国不同地区及人群的差异在制定根除方案的时候也当遵循个体化的方案^[13]。

现阶段，根除幽门螺杆菌的抗生素主要是阿莫西林、克拉霉素、左氧氟沙星、甲硝唑、四环素和呋喃唑酮^[14]。但随着抗生素的广泛使用，其耐药率在不断升高。甲硝唑为60%~70%、克拉霉素达到20%~38%、左氧氟沙星达30%~38%^[15-16]；此外，我国未经根除治疗的幽门螺杆菌临床分离株49.5%为双重及多重耐药，仅有16.5%对于所有测定抗生素均敏感^[17]，部分地区幽门螺杆菌对克拉霉素的耐药菌株及混合耐药菌株也较为常见。双重及多药耐药株的出现，使得本已有限的抗生素选择更为捉襟见肘。值得庆幸的是，阿莫西林、呋喃唑酮及四环素耐药率相对较低，为0~5%，其中呋喃唑酮的耐药率仅有0~1%^[16]。因此，我国指南所推荐的7种根除四联方案中，抗生素组合均含有上述3种中的至少一种。而阿莫西林+呋喃唑酮、四环素+甲硝唑或呋喃唑酮的组合更多的用于根除1次失败后的补救治疗方案。根据一项有关含呋喃唑酮的四联补救疗法 Meta 分析显示^[18]：与常规四联疗法相比，含呋喃唑酮的四联疗法补救根除幽门螺杆菌的疗效更好，且不良反应发生率无差异。本文梳理近年国内含呋喃唑酮方案根除幽门螺杆菌的临床疗效及安全性评价，以期能够为呋喃唑酮的合理应用提供借

鉴和参考。

1 含呋喃唑酮的三联疗法

随着传统的阿莫西林+克拉霉素治疗初次感染失败率的不断增加，含呋喃唑酮的三联疗法取得了一定的临床疗效。田月等^[19]研究显示阿莫西林+呋喃唑酮的组合较阿莫西林+甲硝唑的三联疗法根除率高24.39%，并可明显降低患者的不良反应发生率；汪博^[20]对400例幽门螺杆菌感染的消化性溃疡患者进行治疗，结果显示阿莫西林+呋喃唑酮的根除率高于阿莫西林+甲硝唑组5.5%，且不良反应发生率低于其16%，效果明显；吴育美等^[21]的研究显示呋喃唑酮+奥美拉唑+左氧氟沙星的三联方案可使老年幽门螺杆菌感染的慢性萎缩性胃炎的患者明显改善免疫功能从而提高对幽门螺杆菌的根除治疗；卢敬芝^[22]研究发现对于幽门螺杆菌感染的重度胃炎和胃溃疡，奥美拉唑、呋喃唑酮联合阿莫西林治疗不仅可以提高幽门螺杆菌的根除率而且还可改善临床治疗效果。由此可见，无论是对于单纯的幽门螺杆菌感染的患者还是合并慢性胃炎、消化性溃疡的患者，含呋喃唑酮的抗生素组合都可提高其幽门螺杆菌的根除率，并且不良反应的发生率也大大降低。幽门螺杆菌根除失败率的升高使得含有克拉霉素、甲硝唑、左氧氟沙星的三联疗法被摒弃，早年用于补救治疗的四联疗法成为一线治疗^[23]。呋喃唑酮三联疗法的意义在于对那些克拉霉素和甲硝唑耐药率高且无法获得铋剂的地区，在不增加药物种类的情况下，提供了一种可靠的替代方案。

2 含呋喃唑酮的四联疗法

2.1 初次治疗

在三联疗法根除率逐渐降低的情况下，2012年第四次全国幽门螺旋杆菌感染处理报告共识^[24]提出：将含铋剂四联疗法作为抗幽门螺旋杆菌感染的首选一线方案。研究显示含铋剂四联疗法（一种质子泵抑制剂+铋剂+两种抗生素）根除幽门螺旋杆菌可以获得满意的效果，并且取得较好的根除率。但铋剂四联疗法依然受到高耐药率背景的影响^[25]。探索耐药率较低的呋喃唑酮的四联疗法的治疗取得了一些新的进展。周忠兴等^[26]研究显示对于幽门螺旋杆菌阳性的消化性溃疡的患者呋喃唑酮+阿莫西林的四联疗法的根除率达到95%，而对照甲硝唑组仅为70%，并且安全性良好，不良反应无差异。吴瑞玲等^[27]将呋喃唑酮的三联疗法与四联疗法进行比较发现四联疗法的根除率比三联疗法高18%，且

不良反应未见增加；河南地区的一项研究显示与克拉霉素+阿莫西林的疗法比较，对于人口基数大、经济较落后的河南地区来说，呋喃唑酮+阿莫西林的疗法更易被患者接受^[28]；李生等^[29]研究显示含多西环素和呋喃唑酮的四联疗法根除幽门螺杆菌疗效肯定，不良反应小，且降低了四联方案的成本。无论是从单纯的幽门螺杆菌感染的患者还是合并消化性溃疡的患者，含呋喃唑酮的四联治疗方案均取得了优于其他抗生素组合的疗效。而且就成本角度考虑，含呋喃唑酮的方案成本较低更易被接受。

2.2 补救治疗

幽门螺杆菌感染一次根除失败的主要原因是幽门螺杆菌耐药菌株的产生^[30]，在补救治疗方案中选择耐药率低的抗生素会大大提高幽门螺杆菌根除的成功率。幽门螺杆菌对呋喃唑酮的耐药率较低，体内外研究已证实呋喃唑酮对幽门螺杆菌有显著的抑制作用^[25]。含有呋喃唑酮的不同抗生素组合方案，均在补救治疗中取得了较满意的疗效。Liang 等^[31]研究中阿莫西林、呋喃唑酮四联方案治疗幽门螺杆菌，幽门螺杆菌分析根除率达到 95.2%；章金艳等^[32]研究通过 PP 分析左氧氟沙星组和呋喃唑酮组对幽门螺杆菌根除失败患者幽门螺杆菌的根除率分别为 79.7%、93.3%，且不良反应无统计学差异；洪丽莉等^[33]研究发现多西环素+呋喃唑酮较阿莫西林+左氧氟沙星组根除率明显升高，且无明显不良反应；王俊先^[34]研究显示四环素+呋喃唑酮的作为初次根除失败的补救治疗，根除率可达 93.4%；夏平凤^[35]研究发现含呋喃唑酮（100 mg，1 次/d）+阿莫西林的四联疗法对于老年人幽门螺杆菌的根除率达到了 93%以上，且不良反应也在接受的范围内。

由此可见，含呋喃唑酮的补救疗法获得较高的根除率。对于老年患者这类抗生素耐药率较高的群体来说，呋喃唑酮也取得较好的疗效，而且其复发率及不良反应的发生率均低于对照组，但需要注意的是其用量为 100 mg，1 次/d，是指南推荐剂量的一半，特殊人群需要充分考虑剂量安全性。

3 呋喃唑酮相关的不良反应

早在 20 世纪 70 年代，我国基层医生便将呋喃唑酮运用于消化性溃疡的治疗，并发表了大量的观察性研究及病例报道，其总体耐受性良好。呋喃唑酮常见的不良反应为恶心、呕吐、腹泻等消化道不适，头痛、头晕、直立性低血压、肛门瘙痒、尿色橘红等^[36]，严重者可引起黄疸及多发性神经炎。其

不良反应总体同药物剂量呈现相关性，当一日剂量超过 0.4 g 或总量超过 3 g 时，精神障碍及多发性神经炎的发生风险增高。

目前呋喃唑酮应用于幽门螺杆菌感染中的剂量为 0.2 g/d，14 d 最长疗程服药总量为 2.8 g，均低于其不良反应警示剂量，安全性在临床中是可以接受的。近期一项纳入了 18 个 RCT 研究的 Meta 分析结果表明，与不含呋喃唑酮的方案相比，总体不良反应发生率相当，其中发热、乏力、厌食发生率则较对照组升高；不同剂量的呋喃唑酮间比较，更高剂量及更频繁给药频次则会引起更多的恶心、呕吐、眩晕、发热不良反应，但均发生于采用 0.2 g，2 次/d 或 0.4 g，3 次/d 的国外研究^[37]。我国基本采用 0.1 g，2 次/d 方案，个别用量增加至 0.1 g，3 次/d。

此外，国内也有报道显示呋喃唑酮方案的不良反应发生率低于含有硝基咪唑类药物的其他方案。汪博等^[20]研究中呋喃唑组（0.2 g/d）的不良反应发生率比含有替硝唑、左氧氟沙星的对照组低 16%；田月^[19]的研究中发现呋喃唑酮（0.2 g/d）的不良反应发生率为 7%，而对照甲硝唑组的不良反应发生率则为 29%，其结果具有明显的统计学意义，呋喃唑酮组的不良反应仅为头晕、恶心、纳差，未出现重大的不良事件。对于药物耐受性相对较差的老年患者，含呋喃唑酮（0.2 g/d）组的不良反应也在可接受的范围内^[35]。

因此，在幽门螺杆菌感染的治疗中，将呋喃唑酮的用量控制在合理的范围（0.2 g/d）内，其不良反应的发生率在临床中是可接受的。尤其对于反复根除治疗失败的患者，选择耐药性较低的呋喃唑酮获益是能够大于不良反应风险的。由于呋喃唑酮不良反应主要与剂量相关，因而临床中应注意患者的体质量或体质量指数，低体质量患者用药剂量应有所调整或不予选用；同时，可在治疗过程中适当的服用维生素 B1、B6，减少多发性神经炎发生风险。

4 结语

呋喃唑酮属于呋喃类的抗菌药物，我国医师在 20 世纪 70 年代开始将其用于消化性溃疡的治疗中，其抗菌机制主要是干扰细菌内氧化还原酶体系、移植乙酰辅酶 A 等多种酶，从而使细菌代谢发生紊乱^[38]。幽门螺杆菌对呋喃唑酮的耐药率均低于其他抗生素，无论是在初次治疗还是补救治疗的研究中均发现含呋喃唑酮的方案其根除率和临床缓解的效果均优于对照组。尽管近年来呋喃唑酮的不良反

限制了其在其他感染性疾病中的运用,但由于目前极低的耐药率,使其在幽门螺杆菌感染尤其是难治性幽门螺杆菌感染的治疗中仍具有重要的意义,国家药品监督管理局依然批准呋喃唑酮单药制剂在幽门螺杆菌感染中的使用。关于各种含有呋喃唑酮的三联、四联的临床研究结果表明,其不良反应发生率相较于传统抗生素组合如阿莫西林+克拉霉素并未显著增加,而较某些含有硝基咪唑类药物的方案其消化道不适表现更少。因此,含呋喃唑酮的治疗方案可以作为一项安全有效的治疗方案。但需要注意的是,在服用呋喃唑酮之前,应仔细了解患者先前是否出现过菌痢、肠炎等肠道细菌的感染,同时明确其药物过敏史^[39],并将呋喃唑酮的用药剂量控制在0.2 g范围内,进一步减少其不良反应发生风险。

参考文献

- [1] de Martel C, Ferlay J, Franceschi S, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis [J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(6): 607-615.
- [2] Sugano K, Tack J, Kuipers E J, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis kentaro [J]. *Gut*, 2015, 64(9): 1353-1367.
- [3] Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C A, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report [J]. *Gut*, 2016, 66(1): 6-30.
- [4] 刘文忠, 谢 勇, 陆 红, 等. 第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告 [J]. *胃肠病学*, 2017, 22(6): 346-360.
- [5] 国家药品监督管理局. 关于修订呋喃唑酮片说明书的公告(2018年第43号) [OL]. http://www.cdr-adr.org.cn/yxaqjs/gn/201807/t20180723_20236.html.
- [6] 国家药品监督管理局. 关于停止生产销售使用含呋喃唑酮复方制剂的公告(2019年第9号) [OL]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/335063.html>.
- [7] Sugano K, Tack J, Kuipers E J, et al. Kyoto global consensus report on helicobacter pylori gastritis kentaro [J]. *Gut*, 2015, 64(9): 1353-1367.
- [8] Eusebi L H, Zagari R M, Bazzoli F. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection [J]. *Helicobacter*, 2014, 19(Suppl): 1-5.
- [9] 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组/全国幽门螺杆菌科研协作组. 中国幽门螺杆菌耐药状况以及耐药对治疗的影响——全国多中心临床研究 [J]. *胃肠病学*, 2007, 12(9): 525-530.
- [10] 黄梅淑, 李俊柳, 吴 亚. 家庭传播对幽门螺杆菌根除效果的影响 [J]. *河北医药*, 2012, 34(5): 738.
- [11] 华 晶, 戴国兴, 吴 萍. 高摄盐量与幽门螺旋杆菌感染率的相关性研究 [J]. *同济大学学报: 医学版*, 2013, 34(3): 70-72.
- [12] 杨锴毓, 李雨庆, 周学东, 等. 口腔幽门螺杆菌与胃幽门螺杆菌感染关系的研究进展 [J]. *华西口腔医学杂志*, 2014, 32(3): 314-318.
- [13] 全国中西医整合幽门螺杆菌处理共识专家组. 全国中西医结合治疗幽门螺杆菌相关“病-证”共识 [J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(26): 2066-2072.
- [14] 刘雪芳, 马岚青. 幽门螺旋杆菌对克拉霉素、甲硝唑、左氧氟沙星耐药的研究进展 [J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2016, 25(1): 101-104.
- [15] Song Z, Zhou L, Wang Y, et al. A study to explore Hp antibiotic resistance and efficacy of eradication therapy in China [J]. *Helicobacter*, 2011, 16 (Suppl 1): 117-118.
- [16] Sun Q J, 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.
- [17] Song Z, Zhang J, He L, et al. Prospective multi-region study on primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains isolated from Chinese patients [J]. *Dig Liver Dis*, 2014, 46(12): 1077-1081.
- [18] 谢连海, 廖 静, 陈 兰, 等. 含呋喃唑酮的四联疗法补救根除幽门螺杆菌疗效的 Meta 分析 [J]. *广西医学*, 2015, 37(5): 606-610.
- [19] 田 月, 殷鸿凤. 奥美拉唑呋喃唑酮联合阿莫西林对幽门螺旋杆菌的根除效果分析 [J]. *数理医药学杂志*, 2016, 29(3): 401-402.
- [20] 汪 博. 奥美拉唑、呋喃唑酮与阿莫西林联合根除幽门螺旋杆菌的临床效果 [J]. *临床医学研究与实践*, 2017, 2(25): 29-30.
- [21] 吴育美, 李继昌, 刘海霞. 呋喃唑酮与替硝唑分别联合奥美拉唑、左氧氟沙星三联对老年 Hp 阳性慢性萎缩性胃炎幽门螺旋杆菌根除率的比较研究 [J]. *实用临床医药杂志*, 2017, 21(13): 32-44.
- [22] 卢敬芝. 奥美拉唑呋喃唑酮联合阿莫西林根除幽门螺旋杆菌临床效果分析 [J]. *继续医学教育*, 2015, 29(7): 112-113.
- [23] 张春红, 魏金文, 程兆明, 等. 序贯疗法和四联疗法对幽门螺杆菌初治失败患者的疗效评价 [J]. *世界华人消化杂志*, 2011, 19(22): 2395-2398.
- [24] 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]. *胃肠病学*, 2012, 17(10): 618-625.
- [25] Xie C, Lu N H. Review: clinical management of *Helicobacter pylori* infection in China [J]. *Helicobacter*, 2015, 20(1): 1-10.
- [26] 周忠兴, 王秀梅. 阿莫西林联合呋喃唑酮根除幽门螺

- 杆菌 80 例的临床分析 [J]. 中国实用医药, 2019, 14(7): 70-71.
- [27] 吴瑞玲. 含呋喃唑酮四联方案治疗幽门螺杆菌疗效与耐药观察 [J]. 中国现代医药杂志, 2018, 20(4): 82-84.
- [28] 戈东敏, 周炳喜, 丁松泽, 等. 含呋喃唑酮四联方案初次根除幽门螺杆菌的疗效及效价比评估 [J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2017, 26(6): 673-677.
- [29] 李 生, 鲁小平, 丁百静, 等. 含多西环素和呋喃唑酮的四联疗法对幽门螺杆菌感染初治的临床疗效 [J]. 世界华人消化杂志, 2015, 23(26): 4279-4283.
- [30] 陈 浩. 含呋喃唑酮四联疗法对根治失败的幽门螺杆菌感染的临床研究 [J]. 北方药学, 2017, 14(12): 132-133.
- [31] 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.
- [32] 章金艳, 刘 明, 栗 华, 等. 两种含铋剂四联方案补救治疗幽门螺杆菌感染的临床研究 [J]. 中国现代医药杂志, 2016, 18(11): 38-42.
- [33] 洪丽莉, 杨红旗, 彭 辉. 含多西环素、呋喃唑酮四联疗法治疗 Hp 感染初治失败的效果 [J]. 实用临床医学, 2017, 18(1): 5-7.
- [34] 王俊先. 幽门螺杆菌首次根除失败后两种补救方案的疗效观察 [J]. 安徽医药, 2016, 20(9): 1744-1747.
- [35] 夏平凤. 含阿莫西林、呋喃唑酮四联疗法补救治疗老年幽门螺旋杆菌感染的效果 [J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(2): 424-425.
- [36] 杨宝峰. 药理学 [M]. 第 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 403.
- [37] Zhuge L, Wang Y, Wu S, *et al.* Furazolidone treatment for *Helicobacter Pylori* infection: a systematic review and meta-analysis [J]. *Helicobacter*, 2018, 23(2): e12468.
- [38] 吕农华, 祝 茵. 含呋喃唑酮的治疗方案在幽门螺旋杆菌根除治疗中的应用 [J]. 中华医学杂志, 2012, 92(10): 662-663.
- [39] 张丽丽, 施丽捷. 呋喃唑酮根除幽门螺旋杆菌出现不良反应 2 例 [J]. 临床合理用药杂志, 2018, 11(13): 118.