

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.10.025

网络首发 [https://www.cnki.net/KCMS/detail/50.1097.R.20200318.1306.010.html\(2020-03-19\)](https://www.cnki.net/KCMS/detail/50.1097.R.20200318.1306.010.html(2020-03-19))

重庆梁平地区幽门螺杆菌耐药情况研究*

周海川,卢红梅,徐 畅[△]

(重庆市梁平区人民医院消化内科 405200)

[摘要] **目的** 了解在重庆梁平地区¹³C呼气试验阳性的患者中分离的幽门螺杆菌对6种抗生素(克拉霉素、阿莫西林、左氧氟沙星、四环素、甲硝唑、呋喃唑酮)的耐药情况,掌握本地区幽门螺杆菌对常用抗生素的药敏谱。**方法** 选择2018年11月到2019年3月在该院行¹³C-尿素酶呼气试验检查(¹³C-UBT)且结果为Hp阳性的就诊者为研究对象。在胃镜下分别取胃窦、胃体黏膜组织各1块送杭州致远医学检验所经培养鉴定后获得菌株,并对6种常用抗生素(克拉霉素、阿莫西林、左氧氟沙星、四环素、甲硝唑、呋喃唑酮)进行药敏试验。**结果** 在150例胃黏膜组织标本中共分离出94例Hp菌株,对克拉霉素耐药率26.60%,甲硝唑耐药率96.81%,左氧氟沙星耐药率39.36%,未发现对阿莫西林、呋喃唑酮、四环素耐药。对1种抗生素耐药的共有39例,占总菌株的41.49%;对2种抗生素耐药的共有45例,占总菌株的47.87%;对3种抗生素耐药的共有7例,占总菌株的7.45%。其中对克拉霉素和甲硝唑双重耐药共25例,占26.60%,大于15.00%。**结论** 重庆梁平地区对甲硝唑高度耐药,对克拉霉素、左氧氟沙星耐药率也较高,且存在双重、多重耐药情况,但尚未发现对呋喃唑酮、阿莫西林、四环素耐药。

[关键词] 幽门螺杆菌;梁平地区;抗生素耐药**[中图分类号]** R453.2**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2020)10-1657-03Study on drug resistance of *Helicobacter pylori* in Liangping area*ZHOU Haichuan, LU Hongmei, XU Chang[△]

(Department of Gastroenterology, Liangping People's Hospital, Chongqing 405200, China)

[Abstract] **Objective** To know about the resistance of *Helicobacter pylori* to 6 antibiotics (clarithromycin, amoxicillin, levofloxacin, tetracycline, metronidazole, furazolidone) and master the susceptibility spectrum of *Helicobacter pylori* to common antibiotics in Liangping area. **Methods** Patients who were Hp-positive detected by the ¹³C-urea breath test from November 2018 to March 2019 in Liangping People's Hospital were selected as research objects. Their gastric antrum and gastric mucosal specimens were taken separately under the gastroscope and sent to Hangzhou Zhiyuan Medical Laboratory for cultivation. Through identification, bacterial strains were obtained, and drug susceptibility tests were conducted on 6 common antibiotics (clarithromycin, amoxicillin, levofloxacin, tetracycline, metronidazole, furazolidone). **Results** In 150 gastric mucosal tissue specimens, 94 cases of Hp were detected and the resistance rate to clarithromycin, metronidazole and levofloxacin were 26.60%, 96.81% and 39.36%, respectively. In addition, the resistance to amoxicillin, furazolidone or tetracycline was not found. A total of 39 cases were resistant to one antibiotic, accounting for 41.49% of the total strains; a total of 45 cases (47.87%) were resistant to 2 antibiotics and 7 cases (7.45%) were resistant to 3 antibiotics. Besides, 25 cases were resistant to clarithromycin and metronidazole in the same time, accounting for 26.60%, which is more than 15.00%. **Conclusion** The resistance to metronidazole, clarithromycin and levofloxacin were high in Liangping area, and there were dual and multiple drug resistance, but no resistance to furazolidone, amoxicillin and tetracycline were found.

[Key words] *Helicobacter pylori*; Liangping area; antibiotic resistance

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)是一种微需氧的革兰阴性杆菌,在胃内及十二指肠等区域生长,在全世界范围内,大约有50%的人群感染Hp。

Hp感染后可引起很多上消化道症状和疾病,如慢性胃炎、消化性溃疡、胃癌和MALT淋巴瘤等^[1-2]。在2014年的京都Hp胃炎共识中提出:把Hp感染认

定一种感染性疾病,对于有 Hp 感染且有进行根除指征的患者需要进行 Hp 根除治疗^[3]。但由于 Hp 的特性,单用抗生素基本无法根除,目前推荐使用两联有效抗生素进行根除^[3-4]。随着抗生素滥用等情况的出现,选择敏感抗生素,才能提高 Hp 的根除率。本研究通过在胃黏膜组织中分离培养 Hp,并对常用抗生素进行体外敏感性和耐药性分析,了解本地区 Hp 对常用抗生素的敏感和耐药情况,从而指导临床医生在根除 Hp 时选择敏感抗生素,提高 Hp 根除率,避免因抗生素耐药而产生的 Hp 根除失败。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2018 年 11 月到 2019 年 3 月在本院行¹³C-尿素酶呼气试验检查(¹³C-UBT)且结果为 Hp 阳性的就诊者为研究对象。经患者知情同意并签署知情同意后,在胃镜下分别取胃窦、胃体黏膜组织各 1 份送杭州致远医学检验所经培养鉴定后获得菌株并用于药敏试验。纳入标准:年龄 18~80 岁,男女不限,可配合完成本项研究调查。排除标准:(1)有严重心、肝、肺肾疾病史及有胃部手术史者,精神疾病患者,无法配合完成胃镜检查者。(2)近 1 个月内行 Hp 感染根除治疗,近期服用过抗生素、铋剂、抑酸剂、激素、非甾体消炎药的患者。

1.2 方法

采用¹³C-UBT 试剂盒(深圳中核海得威控股有限公司)和 Hp 测试仪器(深圳中核海得威控股有限公司)检测所有被调查者的 Hp 感染情况,测试结果大于 4.0 判断为 Hp 感染阳性。由杭州致远医学检验进行 Hp 培养鉴定及药敏试验。以甲硝唑 MIC \geq 8 μ g/mL、四环素 MIC \geq 2 μ g/mL、克拉霉素 MIC \geq 1 μ g/mL、阿莫西林 MIC \geq 2 μ g/mL、呋喃唑酮 MIC \geq 2 μ g/mL、左氧氟沙星 MIC \geq 2 μ g/mL 为耐药标准。

1.3 统计学处理

结果采用 SPSS19.0 软件进行统计学分析。计数资料以例数和百分数表示,各种抗生素的耐药差异采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 重庆梁平地区 Hp 耐药情况

本研究共在内镜下共获取 150 例胃黏膜组织标本,在 150 例胃黏膜组织标本中有 94 例分离出 Hp,其中男 57 例,女 37 例,年龄 22~80 岁,中位年龄为 49.46 岁, Hp 培养阳性率为 62.67%。94 例 Hp 体外分离株对各种抗生素的耐药情况如下:克拉霉素耐药率 26.60%;甲硝唑耐药率 96.81%;左氧氟沙星耐药率 39.36%;未发现对阿莫西林、呋喃唑酮、四环素耐药。各组间比较, $\chi^2 = 105.22$,自由度 2,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 重庆梁平地区 Hp 对抗生素交叉耐药情况

在 94 例 Hp 菌株中,对 6 种抗生素均敏感的共有 3 例,占总菌株的 3.19%;对 1 种抗生素耐药的共有 39 例,占总菌株的 41.49%;对 2 种抗生素耐药的共

有 45 例,占总菌株的 47.87%;对 3 种抗生素耐药的共有 7 例,占总菌株的 7.45%。用 χ^2 检验对数据进行统计学分析, $\chi^2 = 79.10$,自由度 3,差异有统计学意义($P < 0.05$)。梁平地区 Hp 菌株对抗生素耐药主要是单一和双重耐药,共占有耐药的 89.36%。其中对克拉霉素和甲硝唑双重耐药共 25 例,占 26.60%,见表 1。

表 1 Hp 对抗生素均敏感、单药、双药和多重耐药

抗生素耐药情况	例数	耐药率(%)
均敏感	6	3.19
单一	39	41.49
双重	45	47.87
克拉霉素+甲硝唑	25	26.60
多重	7	7.45

2.3 不同性别患者 Hp 菌株对 6 种抗生素耐药情况

在 94 例 Hp 菌株中,男 57 例,女 37 例,通过数据分析得出,不同性别患者 Hp 菌株对 6 种抗生素耐药差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

表 2 不同性别患者 Hp 对 6 种抗生素耐药情况

抗生素	耐药菌株数		χ^2	P
	男(n=57)	女(n=37)		
甲硝唑	55	36	0.05	>0.05
克拉霉素	15	10	0.01	>0.05
左氧氟沙星	24	10	2.39	>0.05
阿莫西林	0	0	—	—
呋喃唑酮	0	0	—	—
四环素	0	0	—	—

—:无统计学处理。

3 讨论

在我国一项大范围的 Hp 耐药率调查研究中发现,在常用的 6 种抗生素中,对甲硝唑耐药率最高,可达到 60%~70%,左氧氟沙星耐药率为 30%~40%,克拉霉素耐药率为 20%~30%^[5-6]。左氧氟沙星、阿莫西林、四环素耐药率较低,仅为 1%~5%。通过本试验发现,重庆梁平地区 Hp 对甲硝唑、左氧氟沙星、克拉霉素耐药率分别为 96.81%、39.36% 和 26.60%,耐药抗生素种类与文献^[1,7-8]Hp 耐药情况相近,但梁平地区对甲硝唑的耐药率明显高于其他地区平均水平。

有研究表明,甲硝唑耐药的机制可能是同时编码 Hp 硝基还原酶基因突变或基因表达调控,使得参与 Hp 对甲硝唑耐药的酶蛋白含量减少,从而阻止或抑制甲硝唑转化为有毒性作用的还原产物,从而产生耐药^[9-11]。近年来,甲硝唑因其易获得性、价格低廉、不良反应较小,被广泛使用于抗厌氧菌感染局部或全身感染,如腹腔、女性生殖系、下呼吸道、皮肤及软组织、骨和关节、口腔等部位的厌氧菌感染。在梁平地区 Hp 对甲硝唑耐药率高的原因可能与其广泛使用有关。

由于左氧氟沙星的广泛使用,其耐药率也呈现逐年上升趋势^[12]。有研究表明,北京地区对左氧氟沙星耐药率由 2006 年的 27.10% 上升到 2009 年的 63.5%^[13]。梁平地区对左氧氟沙星的耐药率也达 39.36%,可能由于其胃肠道利用度高、抗菌谱广,近年来被广泛使用于感染性疾病的治疗,从而导致耐药率上升。

有共识指出,当克拉霉素耐药率大于 15%~20% 时,经验性治疗时不宜再用^[3]。本研究中重庆梁平地区对克拉霉素耐药率为 26.60%,则不宜优先选择使用克拉霉素。在 94 例 Hp 菌株中,对克拉霉素和甲硝唑双重耐药共 25 例,占 26.60%。在第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识中指出:对克拉霉素和甲硝唑双重耐药率大于 15.00% 的区域,经验治疗根除 Hp 不推荐使用含克拉霉素和甲硝唑的非铋剂四联方案^[3]。因为重庆梁平地区对克拉霉素和甲硝唑双重耐药率已达到 26.60%,远远高于 15.00%,出现多重耐药概率大。有报道表明,14 d 根除 Hp 方案疗效较 10 d 疗效方案好^[14-17]。

综上所述,根据对重庆梁平地区 Hp 耐药率分析,甲硝唑、左氧氟沙星、克拉霉素耐药率较高,阿莫西林、呋喃唑酮、四环素耐药率低。所以梁平地区根除 Hp 推荐使用质子泵抑制剂(PPI)+铋剂+阿莫西林+呋喃唑酮或 PPI+铋剂+阿莫西林+四环素四联方案,采用 14 d 根除 Hp 治疗方案。

参考文献

- [1] 张万岱,胡伏莲,萧树东,等.中国自然人群幽门螺杆菌感染的流行病学调查[J].现代消化及介入诊疗,2010,15(5):265-270.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] LIM S G, PARK R W, SHIN S J, et al. The relationship between the failure to eradicate *Helicobacter pylori* and previous antibiotics use[J]. *Dig Liver Dis*, 2016, 48(4):385-390.
- [5] WANG B, LV Z F, WANG Y H, et al. Standard triple therapy for *Helicobacter pylori* infection in China: a meta-analysis[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(40):14973-14985.
- [6] GRAHAM D Y, LAINE L. The Toronto *Helicobacter pylori* consensus in context[J]. *Gastroenterology*, 2016, 151(1):9-12.
- [7] 成虹,胡伏莲,谢勇,等.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.
- [8] COSINE 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.
- [9] 罗红春,吕琳,杨致邦,等.重庆地区幽门螺杆菌对甲硝唑的耐药性和耐药机制的研究[J].中国抗生素杂志,2008,33(8):499-502.
- [10] 李爱芳,王尧杰,杜季梅.幽门螺杆菌对甲硝唑的耐药机制及研究进展[J].检验医学教育,2006,13(4):37-39.
- [11] ZHANG Y X, ZHOU L Y, SONG Z Q, 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.
- [12] 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.
- [13] CHEN P Y, WU M S, CHEN C Y, 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.
- [14] 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.
- [15] GRAHAM D Y, FISCHBACH L. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance [J]. *Gut*, 2010, 59(8):1143-1153.
- [16] LU H, ZHANG W, GRAHAM D Y. Bismuth-containing quadruple therapy for *Helicobacter pylori*: lessons from China[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2013, 25(10):1134-1140.
- [17] 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.