

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.17.010

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20220412.1724.005.html\(2022-04-13\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20220412.1724.005.html(2022-04-13))

454 例幽门螺杆菌耐药性及药敏试验个性化诊疗效果分析*

张志镒¹, 吴正奇¹, 郜恒骏², 卢林芝¹, 秦天燕¹, 赵光源¹, 李世华¹, 谢春芳¹, 王星华¹

(1. 甘肃省武威肿瘤医院消化科, 甘肃武威 733000; 2. 同济大学医学院消化疾病研究所/中国幽门螺杆菌分子医学中心, 上海 201321)

[摘要] **目的** 分析武威市幽门螺杆菌(HP)耐药及个性化诊疗根除 HP 情况, 为临床诊疗提供参考依据。**方法** 选取 2019 年 1 月至 2020 年 6 月甘肃省武威肿瘤医院就诊检查¹⁴C 呼气试验阳性的 454 例患者为研究对象, 胃镜获取胃黏膜组织进行分离培养、药敏试验及耐药基因突变检测, 按照药敏试验结果给予个性化诊疗方案进行 HP 根除治疗, 对检测结果及根除情况进行分析。**结果** HP 对阿莫西林的耐药率最低(15.61%), 甲硝唑的耐药率最高(98.31%); 多重耐药中双重耐药比例最高(35.44%); 6 种抗生素基因突变检测中, 甲硝唑耐药基因突变率达 100.00%, 其次是克拉霉素(68.81%), 基因突变率最低的是阿莫西林(25.06%); HP 对左氧氟沙星、克拉霉素、阿莫西林的基因突变率女性高于男性($P < 0.05$), 而不同年龄段 HP 对 6 种抗生素的基因突变率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。采用个性化诊疗方案, HP 的根除率达 72.69%, 其中首次进行根除者根除率高于复治患者, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 武威市 HP 耐药性偏高, 个性化诊疗可提高 HP 根除率。

[关键词] 幽门螺杆菌; 耐药; 基因突变; 根除率; 胃癌

[中图分类号] R459.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2022)17-2922-04

Effect of personalized diagnosis and treatment by drug resistance and drug susceptibility testing in 454 cases of *Helicobacter pylori**

ZHANG Zhiyi¹, WU Zhengqi¹, GAO Hengjun², LU Linzhi¹, QIN Tianyan¹, ZHAO Guangyuan¹, LI Shihua¹, XIE Chunfang¹, WANG Xinghua¹

(1. Department of Gastroenterology, Wuwei Cancer Hospital, Wuwei, Gansu 733000, China; 2. Institute of Digestive Diseases, Tongji University School of Medicine/Chinese *Helicobacter pylori* Molecular Medicine Center, Shanghai 201321, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the drug resistance of *Helicobacter pylori* (HP) and the eradication of HP by personalized diagnosis and treatment in Wuwei City, so as to provide a reference for clinical diagnosis and treatment. **Methods** A total of 454 patients who had a positive ¹⁴C breath test in Gansu Wuwei Tumour hospital from January 2019 to June 2020 were collected. The gastric mucosal tissues obtained by gastroscopy were separated and cultured, drug sensitivity test and drug resistance gene mutation detection. According to the results of drug sensitivity test, the personalized diagnosis and treatment plan was given for HP eradication treatment, and the test results and eradication situation were analyzed. **Results** HP had the lowest resistance rate to amoxicillin (15.61%) and metronidazole has the highest resistance rate (98.31%). Among the multi-drug resistance, the double resistance rate was the highest, accounting for 35.44%. Among the six types of antibiotic gene mutation detection, the mutation rate of metronidazole resistance gene reached 100.00%, followed by the clarithromycin resistance gene mutation rate of 68.81%, and the lowest gene mutation rate was amoxicillin (25.06%). The genetic mutation rate of HP against levofloxacin, clarithromycin, and amoxicillin in female was higher than that in male ($P < 0.05$), and there was no statistically significant difference in the genetic mutation rates of HP to six antibiotics between different age groups ($P > 0.05$). With a personalized diagnosis and treatment plan, the eradication rate of HP reached 72.69%. Among them, the eradication rate of

* 基金项目: 国家重点研发计划项目(2017YFC0908302)。 作者简介: 张志镒(1963—), 主任医师, 学士, 主要从事消化系统疾病内镜诊疗研究。

the first eradication patients was higher than that of the retreatment patients, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** HP resistance is high in Wuwei city, personalized diagnosis and treatment can increase the eradication rate of HP.

[Key words] Helicobacter pylori; drug resistance; gene mutation; eradication rate; gastric cancer

幽门螺杆菌(Helicobacter pylori, HP)是一种螺旋状、带鞭毛、微需氧的革兰阴性杆菌,该菌被认为是导致胃癌的Ⅰ类致癌因子^[1-2]。我国胃癌的发病率居恶性肿瘤第2位,而甘肃省武威市是全国胃癌高发区之一,胃癌发病率是全国平均水平的3~5倍,幽门螺杆菌的感染率达58%左右。国内外共识都强调根除HP,可明显降低胃癌发病风险,但近年来HP出现高感染率、高致病力、高耐药率和低根除率的现象^[3-5],不恰当的根除治疗导致HP耐药率逐渐增加,而提高HP根除率比较有效的方法是治疗前明确抗生素耐药情况,根据药物耐药结果进行个体化用药,可减少耐药率的发生。因此,本研究通过分析胃癌高发区武威市HP的耐药情况,为武威市临床根除HP制订个体化治疗方案提供参考依据,以减少本市HP耐药率的发生,提高HP根除率,降低胃癌发病风险,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2019年1月至2020年6月在甘肃省武威肿瘤医院检查¹⁴C呼气试验阳性的454例患者作为研究对象。纳入标准:(1)年龄18岁以上;(2)近1个月内未服用根除HP相关的抗菌药物;(3)同意胃镜检查并取胃黏膜组织标本活检进行HP培养及药敏试验与耐药基因突变检测;(4)相关临床资料及随访资料收集完整者。排除标准:(1)不能耐受内镜检查者;(2)患者自身不愿意做药敏试验与耐药基因突变检测者。454例患者中男247例(54.41%),女207例(45.09%),年龄24~79岁,平均(52.10±9.66)岁。

1.2 方法

胃镜下取胃体、胃窦部位黏膜组织共3块,进行HP分离培养、药敏试验及耐药基因突变检测结果,其检测均由中国幽门螺杆菌分子医学中心/上海芯超医学检验所完成。同时,根据药敏试验结果给予患者个性化诊疗方案进行HP根除。

1.3 统计学处理

采用SPSS22.0软件进行数据分析,计量资料以频数或百分率表示,比较采用 χ^2 检验或非参数检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HP的耐药率

本研究HP分离培养共获得237株,培养检出率为52.20%。药敏试验结果中,阿莫西林耐药率最低,其次为四环素、呋喃唑酮,耐药率最高的是甲硝唑。在6种抗生素中,双重耐药比例最高,其次为三重耐药和单耐药,见图1、2。

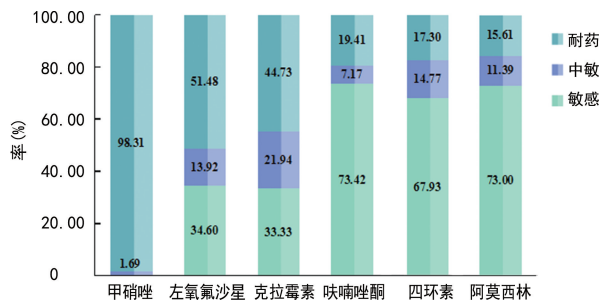


图1 幽门螺杆菌药敏试验检测结果

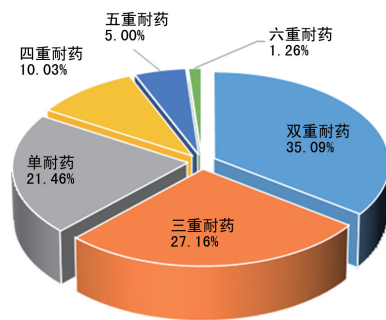


图2 6种抗生素单耐药/多重耐药情况

2.2 不同人口学特征HP耐药率比较

不同性别、不同年龄段之间HP对6种抗生素的耐药率比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

表1 研究对象HP耐药率比较[n/n(%)]

项目	甲硝唑	左氧氟沙星	克拉霉素	呋喃唑酮	四环素	阿莫西林
性别						
男	123/125(98.40)	58/125(46.40)	53/125(42.40)	23/125(18.40)	21/125(16.80)	21/125(16.80)
女	110/112(98.21)	64/112(57.14)	53/112(47.32)	23/112(20.54)	20/112(17.86)	16/112(14.29)
χ^2	0.012	2.729	0.579	0.172	0.046	0.283
P	0.912	0.099	0.447	0.678	0.830	0.594

续表 1 研究对象 HP 耐药率比较[n/n(%)]

项目	甲硝唑	左氧氟沙星	克拉霉素	呋喃唑酮	四环素	阿莫西林
年龄						
<40 岁	22/22(100.00)	10/22(45.45)	8/22(36.36)	4/22(18.18)	2/22(9.09)	4/22(18.18)
40~<50 岁	65/66(98.48)	39/66(59.09)	29/66(43.94)	14/66(21.21)	17/66(25.76)	9/66(13.64)
50~<60 岁	111/113(98.23)	57/113(50.44)	54/113(47.79)	21/113(18.58)	19/113(16.81)	21/113(18.58)
60~<70 岁	27/28(96.43)	12/28(42.86)	12/28(42.86)	6/28(21.43)	3/28(10.71)	2/28(7.14)
≥70 岁	8/8(100.00)	4/8(50.00)	3/8(37.50)	1/8(12.50)	0/8(0)	1/8(12.50)
χ^2	1.130	2.740	1.276	0.525	6.877	2.647
P	0.889	0.602	0.865	0.971	0.143	0.619

2.3 HP 对不同抗生素的基因突变率

HP 对 6 种抗生素产生不同程度的基因突变,差异有统计学意义($\chi^2=513.736, P<0.001$),见表 2。

表 2 HP 对不同抗生素耐药基因突变检测结果[n/n(%)]

项目	突变	未突变
甲硝唑	383/383(100.00)	0/383(0)
左氧氟沙星	213/383(55.61)	170/383(44.39)
克拉霉素	267/388(68.81)	121/388(31.19)
呋喃唑酮	162/389(41.65)	227/389(58.25)
四环素	231/386(59.84)	155/386(40.16)
阿莫西林	97/387(25.06)	290/387(74.94)

2.4 不同人口学特征 HP 耐药基因突变率比较

HP 对左氧氟沙星、克拉霉素和阿莫西林的基因突变率在不同性别之间比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。不同年龄段 HP 对 6 种抗生素的基因突变率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

2.5 研究对象 HP 根除情况

在接受个性化诊疗的 454 例患者中,最终回访的病例数(有用药记录)为 227 例,回访率为 50.00%。其中首次进行根除者根除率高于复治患者,差异有统计学意义($\chi^2=6.444, P=0.040$),见表 4。

表 3 不同人口学特征 HP 耐药基因突变率比较[n/n(%)]

项目	甲硝唑	左氧氟沙星	克拉霉素	呋喃唑酮	四环素	阿莫西林
性别						
男	211/211(100.00)	100/211(47.39)	127/213(59.62)	91/214(42.52)	126/212(59.43)	42/213(19.72)
女	172/172(100.00)	113/172(65.70)	140/175(80.00)	71/175(40.57)	105/174(60.34)	55/174(31.61)
χ^2	—	12.861	18.585	0.151	0.033	7.209
P	—	<0.001	<0.001	0.698	0.856	0.007
年龄						
<40 岁	34/34(100.00)	15/34(44.12)	27/34(79.41)	12/34(35.29)	18/34(52.94)	5/34(14.71)
40~<50 岁	100/100(100.00)	56/100(56.00)	63/102(61.76)	34/102(33.33)	56/101(55.45)	29/101(28.71)
50~<60 岁	179/179(100.00)	107/179(59.78)	132/181(72.93)	87/181(48.07)	110/180(61.11)	46/180(25.56)
60~<70 岁	55/55(100.00)	27/55(49.09)	36/56(64.29)	21/56(37.50)	41/56(73.21)	13/56(23.21)
≥70 岁	15/15(100.00)	8/15(53.33)	9/15(60.00)	8/16(50.00)	6/15(40.00)	4/16(25.00)
χ^2	—	4.063	6.647	7.390	8.231	2.783
P	—	0.398	0.156	0.117	0.083	0.595

—:无数据。

表 4 研究对象 HP 根除情况[n/n(%)]

治疗次数	根除	未根除
0 次	64/79(81.01)	15/79(18.99)
1~2 次	74/103(71.84)	29/103(28.16)
≥3 次	27/45(60.00)	18/45(40.00)
合计	165/227(72.69)	62/227(27.31)

3 讨论

HP 是定植于人体胃黏膜表层和黏液层的一种与消化系统相关疾病发生、发展有密切关系的感染性致病菌^[6]。HP 的高感染率现象已经成为影响人类健康的公共卫生问题,近年来,由于抗生素的广泛使用,使 HP 产生了较高的耐药率,导致 HP 的根除率不断降低^[7]。因此,根据 HP 药敏试验和耐药基因检测结果实施个体化 HP 根除治疗方案具有重要的临床价值。

本研究结果显示,HP 培养检出率为 52.20%,高于国内相关文献报道的 20%~40%^[8-9],造成的这种差异可能与区域差异、标本取材部位、培养方法及胃黏膜组织 HP 含菌量有一定关系^[8],也提示 HP 对体外培养的环境条件要求较高,其培养检出率有待提高。

本研究结果显示,武威市 HP 对不同抗生素的耐药率中,甲硝唑耐药率最高(98.31%),耐药率最低的是阿莫西林(15.61%),与全国平均水平及不同地区相比^[10-13],本市的 HP 对 6 种抗生素的耐药率都偏高,反映出不同地区 HP 耐药率存在差异,造成这种差异的原因可能与经济发展水平、居民对抗生素用药习惯、抗生素滥用程度及长期的经验性用药有关^[9]。武威市属于经济欠发达地区,居民收入偏低,对于价格便宜的非处方药甲硝唑,患者很容易获取,其他抗生素类药物属于处方药,在本地临售药店可自行购买服用,可能存在滥用情况,致使耐药率很高^[4]。还可能因为本市居民不良饮食习惯(饮烈酒、喜辛辣食物),导致消化系统疾病患者较多,加上居民对抗生素正确使用的相关知识欠缺,导致长期滥用抗生素类药物。此外,本地乡村医生治疗水平偏低,不合理使用抗生素药物的现象比较普遍,使得居民对抗生素的耐药率较高,如阿莫西林远高于全国平均水平(15.61% vs. 0~2.7%)^[10]。提示应重视本市抗生素高耐药率现象,积极开展对居民抗生素药物知识的宣传教育,加强对乡村医生合理使用抗生素等临床诊疗技能的培训,卫生主管部门需加强对临售药店处方药的管理,避免抗生素的不合理使用。相关医疗部门应积极开展 HP 流行病学、药敏试验及分子流行病学等临床研究,采取个性化药物治疗方案,以减少耐药率的发生^[3]。

本研究基因耐药检测结果发现,6 种抗生素基因突变率也远高于国内相关研究报道的结果^[14-16],进一步反映出本市居民 HP 对抗生素药物耐药性比较严重。不同性别、年龄段之间 HP 对 6 种抗生素的耐药率无差异($P>0.05$),该结果与胡玢婕等^[8]研究结果基本相似,但左氧氟沙星、克拉霉素、阿莫西林耐药基因突变率女性高于男性($P<0.05$),这可能与本市女性喜食辛辣食物等生活习惯方式致使身体不适又不愿就诊,而经常自行购买服用抗生素类药物有一定关系。

通过药敏试验结果,给予个性化诊疗方案,最终本市 HP 根除率达 72.69%,高于目前国内根据经验性诊疗 60%左右的根除率^[4],但低于部分地区个性化诊疗 80%以上的根除率,造成本市根除率相对偏低的原因可能与本市人群抗生素耐药率偏高、居民对 HP 认知度低、对治疗 HP 重视不足及患者对遵医嘱治疗的依从性偏低有很大关系,但总体上,个性化诊疗方

案提高了 HP 的根除率。而首次根除采用个性化诊疗根除率要高于复治时采用个性化诊疗的根除率,提示应重视 HP 首诊成功根除的重要意义,建议个性化诊疗在临床推广使用,将首诊成功根除的个性化诊疗医师和策略贯穿到 HP 治疗的整个环节中^[17]。

综上所述,武威市 HP 耐药率普遍较高,可通过 HP 药敏试验和耐药基因检测制订本市根除 HP 个性化治疗方案,以期达到最佳治疗效果,避免抗生素的不合理使用及滥用现象,提高 HP 根除治疗效果,降低其耐药率。同时,对于要进行药敏试验及耐药基因检测的患者,选择耐药率相对较低的几种抗生素进行检测,可为患者减轻治疗费用。而对于居民群众,应加大普及合理使用相关抗生素的知识、根除治疗 HP、药敏试验或基因检测对根除 HP 重要性的宣传力度,提高居民合理治疗的依从性。

参考文献

- [1] 吴芳草,王琼,朱键,等. 贵阳地区 351 株幽门螺杆菌药物敏感性及其 *pbp1* 多样性分析[J]. 中国人兽共患病学报,2019,35(7):587-593.
- [2] 谢勇,吕农华. 幽门螺杆菌感染与胃肠道微生态研究进展[J]. 中华消化杂志,2018,38(4):219-221.
- [3] 吴正奇,张志镒,刘金殿,等. 2010—2017 年武威市凉州区早期胃癌筛查结果分析[J]. 中华肿瘤防治杂志,2019,26(24):1861-1865.
- [4] 詹冰洁,沈维祥,郜恒骏. 重视首诊成功根除幽门螺杆菌的重要性[J]. 中华消化杂志,2019,39(9):638-640.
- [5] DOORAKKERS E, LAGERGREN J, ENGSTRAND L, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* and gastric cancer: a systematic review and meta-analysis of cohort studies[J]. J Natl Cancer Inst, 2016, 108(9):djw132.
- [6] 文学琴,吴芳草,刘芳,等. 幽门螺杆菌四环素耐药与 16SrDNA 突变的关系[J]. 中国病原生物学杂志,2019,14(4):433-438.
- [7] 周雄杰,吕志刚,柳家红,等. 幽门螺杆菌感染患者影响因素及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志,2018,28(16):2490-2493.
- [8] 胡玢婕,赵付菊,柴子岚,等. 上海地区幽门螺杆菌的检出率及耐药性分析[J]. 中国感染与化疗杂志,2016,16(3):346-352.
- [9] 项利娟,朱新建,黄德富,等. 幽门螺杆菌感染调查与耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志,2015,25(8):1710-1712. (下转第 2931 页)

- sis versus noncirrhotic portal hypertension[J]. J Clin Med, 2018, 7(8): 196.
- [11] POTTS J R, FARAH N, HEARD S, et al. Circulating granulocyte lifespan in compensated alcohol-related cirrhosis: a pilot study [J]. Physiol Rep, 2016, 4(17): e12836.
- [12] AGRAZ-CIBRIAN J M, SEGURA-ORTEGA J E, DELGADO-RIZO V, et al. Alterations in neutrophil extracellular traps is associated with the degree of decompensation of liver cirrhosis [J]. J Infect Dev Ctries, 2016, 10(5): 512-517.
- [13] 蔡均均, 韩涛. 2013 年欧洲肝病学会肝硬化细菌感染立场声明的概述[J]. 临床肝胆病杂志, 2014, 30(7): 588-591.
- [14] AUGUSTIN S, PONS M, MAURICE J B, et al. Expanding the Baveno VI criteria for the screening of varices in patients with compensated advanced chronic liver disease[J]. Hepatology, 2017, 66(6): 1980-1988.
- [15] CASTERA L, PINZANI M, BOSCH J. Non invasive evaluation of portal hypertension using transient elastography[J]. J Hepatol, 2012, 56(3): 696-703.
- [16] PETRISOR A, STANESCU A, PAPACOCEA I R, et al. Non-invasive laboratory, imaging and elastography markers in predicting varices with high risk of bleeding in cirrhotic patients[J]. Rom J Intern Med, 2021, 59(2): 194-200.
- [17] HU X, HUANG X, HOU J, et al. Correction to: Diagnostic accuracy of spleen stiffness to evaluate portal hypertension and esophageal varices in chronic liver disease: a systematic review and meta-analysis[J]. Eur Radiol, 2021, 31(6): 4396-4399.
- [18] XU X, JIN Y, LIN Y, et al. Multimodal ultrasound model based on the left gastric vein in b-viral cirrhosis: noninvasive prediction of esophageal varices [J]. Clin Transl Gastroenterol, 2020, 11(11): e00262.
- [19] TANI T, SATO K, SAKAMOTO K, et al. Importance of extracellular volume fraction of the spleen as a predictive biomarker for high-risk esophago-gastric varices in patients with chronic liver diseases: a preliminary report[J]. Eur J Radiol, 2021, 143: 109924.
- (收稿日期: 2021-12-08 修回日期: 2022-03-12)
-
- (上接第 2925 页)
- [10] 崔岩, 段金雨, 苏健坤, 等. 上消化道症状患者幽门螺杆菌感染检测及药敏试验指导个体化治疗[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(22): 5649-5650.
- [11] 韩一凡, 于新娟, 王莉莉, 等. 中国幽门螺杆菌耐药情况研究[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2017, 26(6): 664-669.
- [12] 王松, 肖丹, 张小红, 等. 600 例消化性溃疡患者幽门螺杆菌感染状况、耐药性及感染危险因素分析[J]. 中国病原微生物学杂志, 2019, 14(7): 837-839.
- [13] 杜军, 汤海涛, 刘晓燕, 等. 109 例幽门螺杆菌培养阳性患者耐药情况及临床治疗分析[J]. 安徽医药, 2014, 18(8): 1453-1458.
- [14] 季雪良, 叶丽萍, 孟飞, 等. 幽门螺杆菌临床抗生素耐药表型与基因突变检测的比较研究[J]. 中华消化内镜杂志, 2018, 35(5): 363-366.
- [15] 张艳梅, 胡玢婕, 赵付菊, 等. 幽门螺杆菌的耐药性及其相关耐药基因分析[J]. 检验医学, 2016, 31(5): 412-418.
- [16] 宋函憶, 姚鑫洁, 郑宇芪, 等. 幽门螺杆菌药敏检测方法比较及个体化治疗 200 例临床分析[J]. 中国实用内科杂志, 2019, 39(9): 813-816.
- [17] 詹冰洁, 沈维祥, 郗恒骏. 重视首诊成功根除幽门螺杆菌的重要性[J]. 中华消化杂志, 2019, 28(9): 638-640.
- (收稿日期: 2021-11-10 修回日期: 2022-03-29)