

· 实验研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.16.003

渝西地区幽门螺杆菌流行病学调查及耐药状况临床研究

周 钢

(重庆市江津区中心医院消化内科,重庆 402260)

摘要:目的 调查渝西地区自然人群幽门螺杆菌(HP)感染率及其对克拉霉素、甲硝唑、阿莫西林、左氧氟沙星、呋喃唑酮等抗生素的耐药状况。方法 根据2012年1月至2016年8月1000例门诊患者的¹⁴C-尿素呼气试验结果,调查渝西地区自然人群HP感染率,分析性别、年龄和疾病种类差异。取150例门诊胃镜检查活检标本,进行HP培养、鉴定,研究其对克拉霉素、甲硝唑、阿莫西林、左氧氟沙星、呋喃唑酮的耐药情况,并调查不同药物联合治疗HP的临床根除率。结果 渝西地区自然人群HP总感染率为54.59%,男性占59.38%,女性占44.78%,性别差异显著($P < 0.05$);40~59岁感染率与其他年龄组比较差异显著($P < 0.05$);各组间HP感染率比较均有显著差异($P < 0.05$);甲硝唑耐药率最高(54.00%);雷贝拉唑+阿莫西林+克拉霉素与雷贝拉唑+克拉霉素+甲硝唑对HP首次治疗根除率分别为78.00%与52.00%,低于80.00%,而雷贝拉唑+阿莫西林+左氧氟沙星与雷贝拉唑+阿莫西林+呋喃唑酮对HP首次治疗根除率分别为92.00%与95.00%;对于克拉霉素与甲硝唑治疗失败者,使用上述2种方案治疗HP根除率分别为85.00%与90.00%。结论 渝西地区为HP感染高发与高耐药地区,标准的三联疗法已不适合作为首次根除HP的治疗方案,阿莫西林、左氧氟沙星、呋喃唑酮可作为根除HP的优选用药。

关键词:幽门螺杆菌;感染率;耐药;渝西地区

中图分类号:R378

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)16-0008-03

Epidemiological Investigation and Drug Resistance of *Helicobacter Pylori* in Western Chongqing Region

Zhou Gang

(Department of Gastroenterology, Jiangjin Center Hospital in Chongqing, Chongqing, China 402260)

Abstract: Objective To investigate the prevalence of *Helicobacter pylori*(HP) infection in a natural population of western Chongqing region and the HP resistance to antibiotics such as clarithromycin, metronidazole, amoxicillin, levofloxacin and furazolidone. **Methods** According to the results of the ¹⁴C-urea breath test(¹⁴C-UBT) of 1 000 outpatients from January 2012 to August 2016, the HP infection rate of natural population in western Chongqing region was investigated, and the differences of gender, age and disease types were analyzed. Totally 150 cases of biopsy specimens of gastroscopy in the outpatient were taken for HP culture and identification. The HP resistance to clarithromycin, metronidazole, amoxicillin, levofloxacin, and furazolidone was studied, and the clinical eradication rate of HP treated with different combination drugs was investigated. **Results** The total HP infection rate in the natural population of western Chongqing region was 54.59%, 59.38% for males and 44.78% for females, and the difference in gender was significant($P < 0.05$). The infection rate of patients with 40-59 years old was significantly different from that of other ages($P < 0.05$), and the HP infection rates were significant differences in each group($P < 0.05$). The metronidazole resistance rate was the highest(54.00%). The HP eradication rates of rabeprazole + amoxicillin + clarithromycin, rabeprazole + clarithromycin + metronidazole were 78.00% and 52.00%, respectively, which were lower than 80.00%, while the HP eradication rates of rabeprazole + amoxicillin + levofloxacin, rabeprazole + amoxicillin + furazolidone were 92.00% and 95.00%, respectively. Even for patients with failure of clarithromycin or metronidazole, the HP eradication rates of last two regimens were still 85.00% and 90.00%, respectively. **Conclusion** Western Chongqing region is the area of high incidence of HP infection and high drug resistance. The traditional triple therapy is not suitable for eradicating Hp in the initial treatment. Amoxicillin, levofloxacin and furazolidone can be used as the preferred drug for the eradication of HP.

Key words: *Helicobacter pylori*; infection rate; drug resistance; western Chongqing region

幽门螺杆菌(HP)被认为是慢性活动性胃炎、消化性溃疡和胃黏膜相关淋巴瘤的主要病因,并被世界卫生组织(WHO)正式列为胃癌的第一类致癌因子。传统治疗HP的经典方法为以质子泵抑制剂(PPI)或铋剂为基础联合2种抗生素的三联7d疗法,曾因其HP根除率高、不良反应少、依从性好等特点而被全球引为首选方案,常用抗生素包括克拉霉素、阿莫西林和甲硝唑。但因

抗生素滥用情况严重,HP耐药情况日趋严重,传统三联疗法的有效率已降至80.00%以下^[1-2]。研究发现,根除HP的首次治疗成功率非常关键,因为随着治疗次数的增加,HP的根除率会逐步下降^[3]。HP耐药率存在地区差异,主要与不规范使用抗生素有关,因此,明确当地的HP感染率及对抗生素的耐药状况,对于指导正确使用抗生素抗HP与防止HP耐药具有重要意义。

第一作者:周钢,男,硕士研究生,副主任医师,主要从事消化内科疾病临床诊疗工作,(电子信箱)11808385@qq.com。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:4周内未使用质子泵抑制剂、 H_2 -受体拮抗剂、铋剂及抗生素;首次接受根除HP治疗。

排除标准:相关药物过敏史;消化道大出血和幽门梗阻、穿孔等并发症;消化道手术史;严重心、肺、肝、肾功能不全;哺乳期及妊娠期;胃黏膜重度异型增生或病理疑有恶变。

病例选择与分组:回顾性分析重庆市江津区、永川区、合川区、铜梁区、璧山县(现璧山区)、潼南区(现潼南区)等渝西地区2012年至2016年共1000例门诊患者的 ^{14}C -尿素呼气试验结果。其中男546例,女454例;患者平均年龄38.7岁,15~39岁378例,40~59岁453例,60岁以上179例;经内镜诊断慢性非萎缩性胃炎221例,慢性胃炎伴糜烂145例,胃溃疡126例,十二指肠球部溃疡160例;150例HP菌株均为我院门诊患者胃镜活检标本培养所得。选取其中400例患者,随机分为4组,每组100例,分别口服标准剂量雷贝拉唑+阿莫西林+克拉霉素、雷贝拉唑+克拉霉素+甲硝唑、雷贝拉唑+阿莫西林+左氧氟沙星、雷贝拉唑+阿莫西林+呋喃唑酮,每日2次,疗程10d。

1.2 方法

^{14}C -尿素呼气试验:应用HUBT-01型幽门螺杆菌测试仪进行 ^{14}C -尿素呼气试验。患者检查前禁食或进食2h后,吞服 ^{14}C -尿素胶囊,静坐25min,开启CO₂集气剂1瓶,插入气体导管吹气直至颜色变为无色,在吸收剂瓶中加入4.5mL稀释闪烁液,将待测样品瓶放入测量室,按测量键开始测量。判定值(UBT)>100dpm/mmol为阳性。

HP培养和检测:胃镜下夹取患者两块胃窦部黏膜,一起做快速尿素酶试验,如为强阳性,则将另一块置于HP转送液中。将标本涂于加有抗生素添加剂的布氏肉汤血平板上,在5% O₂, 5% H₂, 10% CO₂, 80% N₂的混合气体中,37℃培养3d。若培养基上长出无色透明、针尖大小、似露滴的菌落,则行革兰染色镜检和快速尿素酶试验,全部符合标准者,确定为HP。置脱纤维灭菌羊血中,-80℃保存。

药敏试验:生理盐水制备菌悬液,麦氏比浊为5个浊度(相当于 1.5×10^9 cfu/mL),吸取90μL菌悬液涂布于90mm哥伦比亚琼脂培养基,将甲硝唑(5μg)、克拉霉素(15μg)、阿莫西林(5μg)、呋喃唑酮(15μg)及左氧氟沙星(5μg)标准药敏纸片(美国Oxid公司)贴在培养基表面,微需氧环境(5% O₂及10% CO₂)37℃恒温培养72h后测量抑菌圈大小。耐药判断标准见表1。

疗效判定标准:患者停药4周后复查 ^{14}C -尿素呼

表1 幽门螺杆菌耐药判断标准

抗菌药物	纸片含药量 (μg)	抑菌圈直径(mm)		
		R	I	S
甲硝唑	5	≤14	15~16	≥17
克拉霉素	15	≤22	23~25	≥26
阿莫西林	25	≤25	26~29	≥30
左氧氟沙星	5	≤17	18~19	≥20
呋喃唑酮	15	≤22	23~25	≥26

气试验,阴性方为根除治疗成功。对于前2种方案治疗失败者,随机应用后2种方案予以补救治疗。

1.3 统计学处理

采用SPSS 13.0统计学软件分析,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2。耐药率克拉霉素为21.33%(32/150),甲硝唑为54.00%(81/150),阿莫西林为2.00%(3/150),左氧氟沙星为4.00%(6/150),呋喃唑酮为0(0/52)。雷贝拉唑+阿莫西林+克拉霉素与雷贝拉唑+克拉霉素+甲硝唑对HP首次治疗根除率分别为78.00%与52.00%,低于80.00%。雷贝拉唑+阿莫西林+左氧氟沙星与雷贝拉唑+阿莫西林+呋喃唑酮对HP首次治疗根除率分别为92.00%与95.00%。对于克拉霉素与甲硝唑治疗失败的患者,使用上述2种方案HP根除率分别为85.00%与90.00%。

表2 HP感染基本情况

项目	总例数(例)	阳性(例)	阳性率(%)
性别(男/女)	546/454	324/203	59.38/44.78
年龄			
15~39岁	378	191	50.41
40~59岁	453	274	60.44
≥60岁	179	80	44.44
疾病类型			
慢性非萎缩性胃炎	221	123	55.81
慢性胃炎伴糜烂	145	97	66.67
胃溃疡	126	107	85.12
十二指肠球部溃疡	160	155	96.97

3 讨论

全球约50%的人群已感染HP,中国作为感染率较高的国家,各地人口感染率差异较大^[4]。渝西地区地形以丘陵为主,自然资源较丰富,但人均占有量相对较少,经济发展基础条件较好,人口约1000万,占重庆市的1/3。本研究显示,该地区自然人群HP总感染率为54.60%,为HP感染高发区,男性感染率明显高于女性,考虑可能与男性吸烟、在外用餐机会多、卫生习惯差有关。

研究显示,该地区各年龄段HP感染率均较高,说明HP对于各年龄段人群均普遍易感,且一旦感染,难以自然清除。40~59岁年龄段为HP感染的高峰段,因

此应加强对该类人群的 HP 筛查与防治。60 岁起 HP 感染率有所回落,可能与该类人群健康意识增强、饮食习惯改善、药物应用增多等因素有关。

目前,消化性溃疡、慢性胃炎伴胃黏膜糜烂已被列为需要根除 HP 的适应证。本研究结果显示,慢性胃炎患者与普通人群 HP 感染率相似,而慢性胃炎伴糜烂、胃溃疡、十二指肠球部溃疡患者 HP 感染率呈明显递增趋势,说明该三类疾病的发生与 HP 感染相关,但程度不同。HP 感染应是十二指肠球部溃疡发生的主要病因,而胃溃疡、慢性胃炎伴糜烂的发生更具多因性。

HP 耐药已成为全球性问题,随着耐药菌的产生,标准三联疗法(PPI + 克拉霉素 + 阿莫西林或 PPI + 克拉霉素 + 甲硝唑)根除率已低于 80%^[5-7],其主要原因考虑为抗生素耐药。甲硝唑与克拉霉素是三联疗法中的一线用药,但近年来出现了严重的耐药情况。HP 对甲硝唑的耐药是全球性的,并呈迅速上升趋势,成人为 10% ~ 50%,发展中国家为 77% ~ 95%,我国甲硝唑的耐药率为 60% ~ 70%^[8-9]。克拉霉素是新一代大环内酯类药物,早期资料显示其耐药率低(不超过 10%),但随着该药的广泛使用,其耐药率也逐年上升,对克拉霉素的耐药率欧洲国家为 0 ~ 28.3%^[10],亚洲国家从 1987 年的 0 上升到 2001 年的 22.1%^[11-12]。我国的情况与世界其他国家类似,耐药率也呈逐年升高趋势,其中对克拉霉素的耐药率由 1995 年的 0 上升到 20% ~ 38%^[8-9,13]。

有研究发现,HP 的根除应尽量在第 1 次治疗时取得成功,复治者的根除率会随着治疗次数的增加而逐渐下降^[3]。因此,首次治疗方案应选用耐药率低且治疗失败后不易产生耐药的抗生素。

本研究结果显示,渝西地区克拉霉素耐药率为 21.15% (11/52, > 20%),甲硝唑耐药率为 53.85% (> 40%),属于高耐药地区,已超过指南推荐使用的标准^[14]。而本地区 HP 对阿莫西林、左氧氟沙星、呋喃唑酮的耐药率极低,尤其是呋喃唑酮尚未发现有 HP 菌株对其耐药。从治疗效果看,PPI + 阿莫西林 + 克拉霉素与 PPI + 克拉霉素 + 甲硝唑对 HP 首次治疗根除率分别为 78.00% 与 52.00%,均低于 80.00%。说明在该地区选用甲硝唑与克拉霉素,作为首次治疗方案抗生素用药治疗失败率高,且易产生耐药菌。因此,在首次治疗 HP 时应尽量避免使用甲硝唑与克拉霉素,原则上不应重复应用。PPI + 阿莫西林 + 左氧氟沙星与 PPI + 阿莫西林 + 呋喃唑酮对 HP 首次治疗根除率分别为 92.00% 与 95.00%,达到了理想的效果。对于克拉霉素与甲硝唑治疗失败的患者,使用上述 2 种方案也显现出了良好的疗效,根除率分别为 85.00% 与 90.00%。

综上所述,渝西地区为 HP 感染高发地区,以中年患者为高峰人群,应加强对该人群的宣传教育和防治,

且该地区对甲硝唑、克拉霉素耐药率极高,属于高耐药地区,标准的三联疗法已不适宜作为该地区首次根除 HP 的治疗方案。阿莫西林、左氧氟沙星、呋喃唑酮可作为根除 HP 的优选用药。

参考文献:

- [1] Ford A, Moayyedi P. How can the current strategies for *Helicobacter pylori* eradication therapy be improved[J]. Can J Gastroenterol, 2003, 17(Suppl B):36B - 40B.
- [2] Vilaichone RK, Mahachai V, Graham DY. *Helicobacter pylori* diagnosis and management[J]. Gastroenterol Clin North Am, 2006, 35(2):229 - 247.
- [3] 田雨,王蔚虹,胡伏莲. 中国幽门螺杆菌感染治疗共识意见[J]. 中华医学杂志, 2007, 9(2):104.
- [4] 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性病调查[J]. 现代消化及介入诊疗, 2010, 15(5):265 - 270.
- [5] Yan X, Zhou L, Song Z, et al. Sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication in adults compared with triple therapy in China: a multicenter, prospective, randomized, controlled trial[J]. Helicobacter, 2011, 16(Suppl 1):87.
- [6] Zheng Q, Chen WJ, Lu H, et al. Comparison of the efficacy of triple versus quadruple therapy on the eradication of *Helicobacter pylori* and antibiotic resistance[J]. J Dig Dis, 2010, 11(5):313 - 318.
- [7] Malfertheiner P, Bazzoli F, Delchier JC, et al. *Helicobacter pylori* eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple therapy: a randomized, open-label, non-inferiority, phase 3 trial[J]. Lancet, 2011, 377(9769):905 - 913.
- [8] 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(12):525 - 530.
- [9] Song Z, Zhou L, Wang Y, et al. A study to explore Hp antibiotic resistance and efficacy of eradication therapy in China (multicenter, nation-wide, randomized, control study)[J]. Helicobacter, 2011, 16(Suppl 1):117.
- [10] Fallahi GH, Maleknejad S. *Helicobacter pylori* culture and antimicrobial resistance in Iran[J]. Indian J Pediatr, 2007, 74(2):127.
- [11] Rimbara E, Noguchi N, Tanabe M, et al. Susceptibilities to clarithromycin, amoxicillin and metronidazole of *Helicobacter pylori* isolates from the antrum and corpus in Tokyo, Japan, 1995 - 2001[J]. Clin Microbiol Infect, 2005, 11(4):307.
- [12] 杨行堂,张俊杰,张婧晴,等. 幽门螺杆菌临床分离株耐药特点分析[J]. 世界华人消化杂志, 2007, 15(9):1012.
- [13] Sun QJ, Liang X, Zheng Q, et al. Resistance of *Helicobacter pylori* to antibiotics from 2000 - 2009 in Shanghai[J]. World J Gastroenterol, 2010, 16(40):5118 - 5121.
- [14] Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maas-tricht III Consensus Report[J]. Gut, 2007, 56(6):772 - 781.

(收稿日期:2017-12-28)