

· 论著 ·

深圳地区幽门螺旋杆菌感染及抗生素耐药情况分析

关幸求^{1,*} 沙菲菲¹ 舒 晴²

1. 北京大学深圳医院消化内科 (广东 深圳 518036)

2. 深圳大学第一附属医院消化内科 (广东 深圳 518035)

【摘要】目的 研究和分析深圳地区幽门螺旋杆菌(Hp)感染现状、抗生素耐药情况及影响因素。**方法** 选取2019年6月至2020年3月于北京大学深圳医院及深圳市第二人民医院行胃镜检查的患者,取胃粘膜组织行幽门螺旋杆菌培养、测定及药敏检测。**结果** 221名患者中Hp感染率为37.6%,不同性别及年龄段间差异均无统计学意义;不同性别、年龄段间Hp单药耐药率及总体耐药情况差异无统计学意义;Hp对抗生素耐药率不同,甲硝唑耐药率最高为92.8%,其次耐药率较高的有克拉霉素53.0%、左氧氟沙星33.7%;Hp抗生素单一耐药率为36.1%,双重耐药率为26.5%,多重耐药率为31.3%。**结论** 深圳地区Hp感染率较既往有降低,但对甲硝唑、克拉霉素、左氧氟沙星的抗生素耐药率呈现上升趋势。

【关键词】 深圳地区; 幽门螺旋杆菌; 耐药**【中图分类号】** R573.9**【文献标识码】** A**DOI:**10.3969/j.issn.1009-3257.2022.08.041

Helicobacter Pylori Infection and Antibiotic Resistance in Shenzhen

GUAN Xing-qiu¹, SHA Fei-fei¹, SHU Qing².

1. Department of Digestive, Peking University Shenzhen Hospital, Shenzhen 518036, Guangdong Province, China

2. Department of Digestive, the First Affiliated Hospital of Shenzhen University, Shenzhen 518035, Guangdong Province, China

Abstract: Objective To determine the infection situation, antibiotic resistance patterns and influence factors of Helicobacter pylori in Shenzhen. **Methods** Gastric mucosa tissues were collected from patients with endoscopy in Peking University Shenzhen Hospital and Shenzhen Second People's Hospital during 2019-06 to 2020-03. Hp was isolated from tissues and, if positive, detected the antibiotic resistance. **Results** The Hp infection rate was 37.6% in 221 patients, but with no difference between male and female or various ages. The antibiotic resistance rates of Hp were different: the highest rate was 92.8% in metronidazole, followed by 53.0% in clarithromycin, and 33.7% in levofloxacin. The rates of single antibiotics resistance, double resistance and multiple resistance of Hp were 36.1%, 26.5% and 31.3%. The resistance rates in single antibiotics or resistance patterns of Hp had no difference between male and female or various ages. **Conclusion** The Hp infection rate in Shenzhen is lower than before, however, the resistance rates of metronidazole, clarithromycin and levofloxacin are higher.

Keywords: Shenzhen; Helicobacter Pylori; Antibiotic Resistance

现在已经明确,幽门螺旋杆菌与胃癌发病密切相关,根除此细菌对降低胃癌发生率有重要意义。但随着根除治疗的推广,抗生素耐药的问题也日益严重。深圳地区属于幽门螺旋杆菌感染的高发地区,但具体的感染率等数据距离上次文献的记录已经5年之久,而且缺乏本地地区的幽门螺旋杆菌抗生素耐药的数据,全国性的数据与地区之间存在一定差异,给根除治疗带来很大的困扰。为提供深圳地区幽门螺旋杆菌感染的最新数据,并明确多种抗生素的耐药情况,特设计本研究。根据研究结果,临床医生可以更加有把握地制定根除幽门螺旋杆菌的方案,提高根除率,从而降低深圳地区胃癌的发病。

幽门螺旋杆菌(helicobacter pylori, Hp)是为数不多的可以定植在胃粘膜表面的病原体之一,研究已经证实, Hp与慢性活动性胃炎、消化性溃疡、MALT淋巴瘤、胃癌等消化道疾病息息相关^[1]。在所有可归因于感染因素的胃肠道肿瘤中,幽门螺旋杆菌是最重要的致病因素之一,而中国亦是Hp感染所致胃癌的高发国家^[2]。尽管近年来我国Hp感染总体呈下降趋势,但有资料提示感染率仍为约55%^[3]。根除Hp有益于消

化性溃疡、MALT淋巴瘤等相关疾病的临床转归及胃癌高风险人群的疾病预防^[4],随着数目庞大的根除Hp人群的产生, Hp的抗生素耐药率明显升高已经成为世界性问题,严重影响Hp根除治疗的效果^[5]。而且由于各种因素,各地区的耐药情况差别也较大。因此,监测地区性Hp的抗生素耐药情况,因地制宜地制定Hp根除治疗方案、提高治疗效率,具有重要的临床意义。本研究通过检测和分析深圳地区幽门螺旋杆菌感染现状、抗生素耐药情况及影响因素,为本地区Hp根治的用药方案制定提供了临床依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

1.1.1 一般资料 2019年6月至2020年3月于北京大学深圳医院及深圳市第二人民医院行胃镜检查的患者共221人,年龄17~65岁,平均年龄44.2±11.8岁。男性131人,女性90人。

纳入标准:年龄为15~65岁,性别不限;基于临床检查资料需要进行胃镜检查,且内镜检查发现有糜烂并取胃粘膜组织进行活检的患者;受试者本人愿意签署知情同意书;无胃

【第一作者】关幸求,男,副主任医师,主要研究方向:神经内分泌肿瘤。E-mail: guanxingqiu@163.com

沙菲菲,女,住院医师,主要研究方向:消化系统疾病。E-mail: shafeifei68@163.com

【通讯作者】关幸求

镜检查禁忌症。排除标准：胃镜检查取胃黏膜组织前1个月内服用口服抗生素、铋剂或质子泵抑制剂者；心肺功能不全或心脑血管疾病患者；严重高血压，或血压偏高患者；消化道穿孔或出血患者；腐蚀性食管损伤急性期患者；消化道巨大憩室患者；服用阿司匹林等抗凝药物停药5天内；有凝血功能异常病史及临床表现者；具有其他不适合胃镜检查的临床情况。

1.2 方法

1.2.1 取材 完成正常胃镜诊疗后，在患者胃部病变部位(糜烂处)钳取胃黏膜样本1块，用无菌棉签蘸取胃黏膜样本按压涂抹接种于平板培养基上并送至中心实验室进一步培养、检测，全程无菌操作。

1.2.2 培养及检测方法 采用幽门螺旋杆菌培养、测定、药敏检测试剂盒(微生物检验法)(注册证编号：粤械注准20142400025)对样本进行幽门螺旋杆菌培养、测定及药敏检测。

接种：操作者用无菌棉签将取出的活检组织在培养基上均匀涂抹接种后将培养基转运至中心实验室。

培养：幽门螺旋杆菌分离和鉴别培养基倒置放入中心实验室厌氧培养罐中，密封好，然后充入含O₂5%、CO₂10%、N₂85%的混合气体，37℃培养5天。

观察：取出培养基，观察到肉眼可见菌落后，取细菌进行常规涂片，革兰氏染色，显微镜镜检。

判读：1.典型半透明微小菌落；2.革兰氏染色阴性细菌；3.显微镜下“C”形或“S”形短杆菌；4.尿素酶检测试剂颜色变红色。需同时满足上述四项可确认是幽门螺旋杆菌培养阳性，否则为阴性。

1.3 统计学方法 应用SPSS 26.0软件进行数据处理，本研究为计数资料，组间比较采用卡方检验或Fisher's确切概率法分析，以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Hp感染率 221例患者样本中检出Hp感染阳性83例，感染率为37.6%。其中检出男性Hp阳性43例，女性Hp阳性40例，男女性患者Hp感染率分别为32.8%、44.4%，差异无统计学意义($\chi^2=3.072$, $P>0.05$)。不同年龄段患者Hp感染率分别为：≤20岁：33.3%(1/3)、21~40岁：44.4%(40/90)、41~60岁：34.2%(38/111)、≥61岁：23.5%(4/17)，差异无统计学意义($\chi^2=3.792$, $P>0.05$)。

2.2 Hp的抗生素耐药率 对83例Hp阳性患者样本进行药敏分析，结果显示Hp对8种抗生素的单药耐药率差异有统计学意义($\chi^2=350.21$, $P<0.05$)，见表1。其中，甲硝唑耐药率最高为92.8%，其次耐药率较高的有克拉霉素53.0%、左氧氟沙星33.7%。

2.3 Hp的总体耐药情况 Hp对8种抗生素的总体耐药情况见表2：单一耐药率为36.1%，双重耐药率为26.5%，多重耐药(对3类或以上抗生素同时耐药)率为31.3%。其中，耐药谱含“甲硝唑-克拉霉素”的共43例，占比51.8%；含“甲硝唑-左氧氟沙星”的共28例，占比33.7%；含“甲硝唑-克拉霉素-左氧氟沙星”的共23例，占比27.7%。

表1 Hp的抗生素耐药率

抗生素	耐药数(n=83)	耐药率(%)
甲硝唑	77	92.8
克拉霉素	44	53.0
左氧氟沙星	28	33.7
利福平	6	7.2
呋喃唑酮	3	3.6
庆大霉素	3	3.6
阿莫西林	1	1.2
四环素	1	1.2

表2 Hp的总体耐药情况

抗生素耐药情况		例数(%) (n=83)	
均敏感			5(6.0)
单一	甲硝唑	29(34.9)	30(36.1)
	克拉霉素	1(1.2)	
双重	甲硝唑-克拉霉素	18(21.7)	22(26.5)
	甲硝唑-左氧氟沙星	4(4.8)	
多重	甲硝唑-克拉霉素-左氧氟沙星	20(24.1)	26(31.3)
	甲硝唑-克拉霉素-利福平	1(1.2)	
	甲硝唑-左氧氟沙星-利福平	1(1.2)	
	甲硝唑-克拉霉素-左氧氟沙星-利福平	1(1.2)	
	甲硝唑-克拉霉素-四环素-庆大霉素	1(1.2)	
	-利福平-呋喃唑酮		
	甲硝唑-克拉霉素-左氧氟沙星-利福平	1(1.2)	
	-庆大霉素-呋喃唑酮		
	甲硝唑-克拉霉素-左氧氟沙星-利福平	1(1.2)	
	-庆大霉素-呋喃唑酮-阿莫西林		

2.4 性别对Hp耐药的影响 男女Hp阳性患者对8种抗生素的单药耐药率见表3，不同性别之间的抗生素单药耐药率差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。男女性患者的Hp总体耐药情况见表4，不同性别之间的耐药情况差异无统计学意义($\chi^2=2.346$, $P>0.05$)。

2.5 年龄对Hp耐药的影响 不同年龄段Hp阳性患者对8种抗生素的单药耐药率见表5，不同年龄段之间的抗生素单药耐药率差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。不同年龄段患者的Hp总体耐药情况见表6，不同年龄段之间的耐药情况差异无统计学意义($\chi^2=7.905$, $P>0.05$)。

3 讨论

全球估计约近半数人口感染Hp，不同国家地区之间Hp感染存在明显差异，尼日利亚、葡萄牙等国家Hp感染率可达80%以上^[6]。感染率高低与社会经济水平、居住条件、饮食的方式和习惯、受教育水平等因素相关，我国Hp总体感染率约为55%，其中广东省Hp感染率最低，约42%^[3,6-7]。5到10年前有不同研究报道，深圳市体检人群Hp感染率约45%~50%^[8-10]，这也是目前深圳地区医学工作者较为公认的数据。而我们的研究中检出Hp感染率低于前述研究。本研究中，研究对象均为

表3 不同性别患者Hp的抗生素耐药率

抗生素	耐药数(%)	
	男(n=43)	女(n=40)
阿莫西林	0(0)	1(2.5)
呋喃唑酮	2(4.7)	1(2.5)
利福平	5(11.6)	1(2.5)
庆大霉素	2(4.7)	1(2.5)
左氧氟沙星	11(25.6)	17(42.5)
克拉霉素	22(51.2)	22(55.0)
四环素	1(2.3)	0(0)
甲硝唑	40(93.0)	37(92.5)

表4 不同性别患者Hp的总体耐药情况

耐药情况	例数 (%)	
	男(n=43)	女(n=40)
均敏感	3(7.0)	2(5.0)
单一	15(34.9)	15(37.5)
双重	14(32.6)	8(20.0)
多重	11(25.6)	15(37.5)

表5 不同年龄段患者Hp的抗生素耐药率

抗生素	耐药数(%)			
	≤20岁(n=1)	21~40岁(n=40)	41~60岁(n=38)	≥61岁(n=4)
阿莫西林	0(0)	1(2.5)	0(0)	0(0)
呋喃唑酮	0(0)	1(2.5)	2(5.3)	0(0)
利福平	0(0)	1(2.5)	5(13.2)	0(0)
庆大霉素	0(0)	1(2.5)	2(5.3)	0(0)
左氧氟沙星	0(0)	11(27.5)	17(44.7)	0(0)
克拉霉素	0(0)	20(50.0)	22(57.9)	2(50.0)
四环素	0(0)	0(0)	1(2.6)	0(0)
甲硝唑	1(100.0)	36(90.0)	36(94.7)	4(100.0)

表6 不同年龄段患者Hp的总体耐药情况

耐药情况	例数 (%)			
	≤20岁(n=1)	21~40岁(n=40)	41~60岁(n=38)	≥61岁(n=4)
均敏感	0(0)	3(7.5)	2(5.3)	0(0)
单一	1(100.0)	17(42.5)	10(26.3)	2(50.0)
双重	0(0)	10(25.0)	10(26.3)	2(50.0)
多重	0(0)	10(25.0)	16(42.1)	0(0)

各种原因需行胃镜的患者，多数为出现腹痛等上消化道症状并且胃镜伴有糜烂的患者，而非社会人群，估计社会人群的感染率要低于本研究中的社会人群。因此，可以推断，深圳地区人群Hp实际感染率可能明显低于37.5%，较前几年的数据已经有所降低。其中原因可能为：(1)体检Hp检测大面积铺开，加上科普的推广，相当部分Hp感染者被发现，即使无症状也会要求根除，从而降低了总体感染者数量，也降低了互相传染的风险。(2)各种新媒体的推动下，公筷分餐等概念逐渐深入人心，也明显降低了Hp的传播机率。(3)深圳整体经济水平较高并发展迅速，社会卫生、饮食等水平不断提高，降低了Hp传

染机会。而性别对Hp感染率的影响较前大致相同^[7-10]，男女感染率并无差异，提示性别并非易感因素。同时相较于体检人群，本研究中患者多数为中青年，相对教育程度较高，容易获得医学知识也有较高的健康意识，不能排除此对人群感染率估计的影响，同时也反映了人口结构及受教育程度对Hp感染率有一定的影响^[11]。

第五次全国幽门螺旋杆菌感染处理共识报告中提出对获益人群进行Hp的检测和治疗能带来获益，然而随着根除人群的增加，Hp耐药已经日趋严重。全球范围内，Hp治疗中的抗生素耐药问题也已经非常突出^[5,12-13]。对单药而言，甲硝唑是目前全世界最普遍的Hp耐药药物，其次为克拉霉素及左氧氟沙星耐药，且三者的耐药性在过去随着时间的推进逐步升高，预计将来会进一步增加^[5,12-15]。根据研究，当抗生素耐药率高于15%时，尤其是另一种抗生素耐药率也高于15%时，根除的效能会明显降低，也为后续的治疗带来困难，故而应当调整抗Hp治疗方案^[5]。我们的研究结果与以往结果吻合：甲硝唑、克拉霉素、左氧氟沙星的耐药率均高于30%，与深圳地区既往研究相比，三者耐药率均有不同程度的升高^[16-17]，其中甲硝唑耐药率已高达92.8%。在我们的研究中发现，“甲硝唑-克拉霉素”、“甲硝唑-左氧氟沙星”双重耐药模式占比均大于30%，鉴于甲硝唑的超高耐药率，因此不仅这两种药物组合，所有包含甲硝唑的抗生素组合均不推荐应用于深圳地区的Hp根除方案中。另外，多重耐药中甚至还可以观察到五重、六重、七重耐药的菌株，提示多种药物其实已经不适合作为根除Hp的一线方案。利福平、呋喃唑酮、庆大霉素、阿莫西林、四环素的耐药率目前仍低于10%，可作为一线或补救治疗方案。因此，目前常用的Hp经验治疗中含克拉霉素和甲硝唑的非铋剂四联疗法^[15]、含甲硝唑/克拉霉素/左氧氟沙星的三联疗法已不适用于深圳地区，而阿莫西林、四环素、呋喃唑酮等低耐药抗生素仍可选用。由于四环素、呋喃唑酮、四环素多家医疗机构由于各种原因均无药可用，需药店外购，增加了用药的风险已经病人的时间成本，所以在临床推广时有一定的难度。在根除Hp治疗过程中，临床医生多数时候会根据个人经验、医院药物种类等因素选药，相对而言，局部地区的药物敏感性较少获得应有的重视。因此，局部地区的药物敏感性，有条件时完善Hp药敏试验，有的放矢，提供根除成功率，减少耐药的发生。

我国人群Hp感染率较高，且Hp的抗生素耐药问题日益突出，影响治疗成功率。但对患者行Hp培养及药敏试验普筛成本效益比高，因此，监测地区性Hp耐药情况，明确区域性Hp耐药特点，对指导当地抗Hp治疗合理用药方案的制定有重大意义。如果能有成本相对低廉的药敏试剂及检测方法，每个病人都能按照药敏试验选用药物，则能带来更高的根除率。

参考文献

- [1] Wang F, Meng W, Wang B, et al. Helicobacter pylori-induced gastric inflammation and gastric cancer[J]. Cancer Lett, 2014, 345 (2): 196-202.

(下转第 112 页)

综上所述,初产妇围生期健康素养水平较低;居住地为城镇、家庭人均月收入较高、接受过产前教育培训和妊娠在计划内的初产妇围生期健康素养具备概率较高;初产妇围生期健康素养水平与分娩恐惧呈负相关关系;临床医护人员可通过个性化产前教育方式帮助初产妇提高健康素养水平,进而缓解分娩恐惧。

- [1] Nawabi F, Alayli A, Krebs F, et al. Health literacy among pregnant women in a lifestyle intervention trial: protocol for an explorative study on the role of health literacy in the perinatal health service setting[J]. *BMJ Open*. 2021, 11(7): e047377.
- [2] Garad R, McPhee C, Chai TL, et al. The role of health literacy in postpartum weight, diet, and physical activity[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(8): 2463.

- (收稿日期: 2021-09-10)

- [2] De Martel C, Georges D, Bray F, et al. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis[J]. Lancet Glob Health, 2020, 8(2): e180-e190.
- [3] Nagy P, Johansson S, Molloy-Bland M. Systematic review of time trends in the prevalence of *Helicobacter pylori* infection in China and the USA[J]. Gut Pathog, 2016, 8: 8.
- [4] 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌和消化性溃疡学组, 全国幽门螺杆菌研究协作组, 刘文忠, 等. 第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告[J]. 中华消化杂志, 2017, 37(6): 364-378.
- [5] Savoldi A, Carrara E, Graham DY, et al. Prevalence of Antibiotic Resistance in *Helicobacter pylori*: A Systematic Review and Meta-analysis in World Health Organization Regions[J]. Gastroenterology, 2018, 155(5): 1372-1382. e17.
- [6] Hooi JKY, Lai W Y, Ng W K, et al. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis[J]. Gastroenterology, 2017, 153(2): 420-429.
- [7] 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.
- [8] 方玲, 吴远, 林燕生, 等. 深圳市体检人群幽门螺杆菌感染相关因素分析[J]. 罕少疾病杂志, 2010, 17(6): 22-24.
- [9] 孙仕强, 黄海蓉, 温生福, 等. 深圳地区某体检中心幽门螺旋杆菌感染状况分析[J]. 中华健康管理学杂志, 2016(1): 61-62.

- (收稿日期：2021-07-10)