

## 浙江地区幽门螺杆菌临床分离株的耐药性

周晴接, 潘杰

**背景资料**  
幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是一种革兰阴性、微需氧螺杆菌, 在全球人口中感染率超过50%, 是消化性溃疡、慢性胃炎、胃癌及胃黏膜相关淋巴组织样淋巴瘤的主要致病因子, 根除*H. pylori*对治疗和预防上述疾病具有重要意义。

周晴接, 潘杰, 温州市中心医院消化内科 浙江省温州市 325000  
周晴接, 主要从事消化系统疾病的研究。  
作者贡献分布: 周晴接与潘杰对此文所作贡献均等; 论文由周晴接完成; 潘杰提供临床研究资料与方法。  
通讯作者: 周晴接, 325000, 浙江省温州市鹿城区大简巷32号, 温州市中心医院消化内科. zhouqingjie333@sina.com  
电话: 0577-88053181  
收稿日期: 2014-04-09 修回日期: 2014-06-22  
接受日期: 2014-07-01 在线出版日期: 2014-08-18

### Antibiotic resistance of clinical isolates of *Helicobacter pylori* in Zhejiang Province

Qing-Jie Zhou, Jie Pan

Qing-Jie Zhou, Jie Pan, Department of Gastroenterology, Wenzhou Central Hospital, Wenzhou 325000, Zhejiang Province, China  
Correspondence to: Qing-Jie Zhou, Department of Gastroenterology, Wenzhou Central Hospital, 32 Dajianxiang, Lucheng District, Wenzhou 325000, Zhejiang Province, China. zhouqingjie333@sina.com  
Received: 2014-04-09 Revised: 2014-06-22  
Accepted: 2014-07-01 Published online: 2014-08-18

### Abstract

**AIM:** To analyze the antibiotic resistance of clinical isolates of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) to guide clinical anti-infection therapy.

**METHODS:** A total of 713 strains of *H. pylori* isolated from gastroscopic specimens were collected from April to June 2013, and the resistance of these strains to metronidazole, clarithromycin, amoxicillin, gentamicin, furazolidone, levofloxacin and moxifloxacin were analyzed.

**RESULTS:** Of the 713 strains of *H. pylori*, the rate of resistance to metronidazole (94.7%) was the highest among the seven antibiotics tested, followed by those to clarithromycin (16.1%), levofloxacin (19.5%) and moxifloxacin (19.5%). The rates of resistance to amoxicillin, gentamicin and furazolidone were all 0.0%.

**CONCLUSION:** Amoxicillin, gentamicin and furazolidone should be applied as the preferred

antibiotics for the treatment of *H. pylori* in this area due to the very low rates of drug resistance. Metronidazole should not be applied as the first-line antibiotic due to the higher resistance rate. Clarithromycin, levofloxacin and moxifloxacin should be selected in bismuth quadruple therapy or guided by susceptibility testing due to their higher resistance rates. The patterns of resistance to levofloxacin and moxifloxacin were entirely consistent, suggesting the same resistance mechanisms; therefore, only one of them should be selected.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** *Helicobacter pylori*; Antimicrobial susceptibility testing; Antibiotics resistance

Zhou QJ, Pan J. Antibiotic resistance of clinical isolates of *Helicobacter pylori* in Zhejiang Province. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(23): 3552-3556 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3552.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i23.3552>

### 摘要

**目的:** 分析浙江地区幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)临床分离株对常用抗生素的体外耐药情况, 为临床*H. pylori*根除治疗提供依据。

**方法:** 选择2013-04/2013-06由浙江省不同地区多家医院胃镜标本中分离到的713株*H. pylori*菌株进行体外药物敏感试验, 分析其对甲硝唑、克拉霉素、阿莫西林、庆大霉素、呋喃唑酮、左氧氟沙星、莫西沙星等7种抗生素的耐药性。

**结果:** 所检713株*H. pylori*菌株对阿莫西林、庆大霉素与呋喃唑酮均敏感, 即耐药率均为0.0%, 对甲硝唑的耐药率为94.7%, 对克拉霉素的耐药率为16.1%, 所有菌株对左氧氟沙星与莫西沙星的耐药情况完全一致, 均为19.5%。*H. pylori*菌株对所有抗生素均敏感的仅有2.6%, 单药耐药率73.8%, 多重耐药率23.6%。

**结论:** 浙江地区*H. pylori*菌株对阿莫西林、庆

**同行评议者**  
陈卫昌, 教授, 苏州大学附属第一医院消化内科

大霉素与呋喃唑酮等抗生素耐药性低, 可在治疗中首选; 对甲硝唑的耐药率极高, 甲硝唑不应作为根除*H. pylori*治疗的一线药物; 对克拉霉素、左氧氟沙星与莫西沙星的耐药率均较高, 建议在含铋剂四联方案或药敏试验指导下选用; 两种常用喹诺酮类药物左氧氟沙星与莫西沙星的耐药情况完全一致, 原因可能与其耐药机制相同有关, 临床应用时可任选一种使用。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 幽门螺杆菌; 细菌药物敏感试验; 耐药性

**核心提示:** 在进行幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)根除治疗的过程中, 导致菌株耐药的重要原因是滥用或不合理应用抗生素。不同地区根除*H. pylori*应根据患者的适应证和当地的耐药性监测结果选择抗生素, 严格遵循治疗方案, 规范、合理的使用抗生素, 必要时应按照药敏结果进行个体化治疗, 以提高患者*H. pylori*的根除率。

周晴接, 潘杰. 浙江地区幽门螺杆菌临床分离株的耐药性. 世界华人消化杂志 2014; 22(23): 3552-3556 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3552.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i23.3552>

## 0 引言

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是一种革兰阴性、微需氧螺杆菌, 在全球人口中感染率超过50%<sup>[1]</sup>, 是消化性溃疡、慢性胃炎、胃癌及胃黏膜相关淋巴组织样淋巴瘤的主要致病因子, 根除*H. pylori*对治疗和预防上述疾病具有重要意义<sup>[2]</sup>。然而, 随着抗生素的广泛使用, 越来越多的*H. pylori*对抗生素产生耐药, 人群感染耐药性*H. pylori*的比例越来越高, 传统*H. pylori*根除治疗方案的根除率越来越低<sup>[3-6]</sup>。因此, 正确选择抗生素并制定有效的根除治疗方案是根治*H. pylori*成功的关键。为了解浙江地区*H. pylori*的耐药情况, 以更好地指导临床治疗, 本研究对2013-04/2013-06由浙江省不同地区多家医院胃镜标本中分离到的713株*H. pylori*菌株进行体外药物敏感试验, 分析其对甲硝唑、克拉霉素、阿莫西林、庆大霉素、呋喃唑酮、左氧氟沙星、莫西沙星等7种抗生素的耐药性。现报道如下。

## 1 材料和方法

1.1 材料 所有713株*H. pylori*菌株均由2013-04/

表 1 713株幽门螺杆菌菌株对7种抗生素的耐药率

抗生素	耐药株数(n)	耐药率(%)
甲硝唑	675	94.7
克拉霉素	115	16.1
阿莫西林	0	0.0
庆大霉素	0	0.0
呋喃唑酮	0	0.0
左氧氟沙星	139	19.5
莫西沙星	139	19.5

2013-06在浙江省8个地区29家医院行胃镜检查患者的胃黏膜标本(采集部位均在胃窦小弯侧距幽门5 cm内, 黏膜深部组织)中分离得到, 其中男性363例, 女性350例; 年龄16-86岁, 平均50.91岁±13.34岁。

### 1.2 方法

1.2.1 *H. pylori*分离与培养: 胃黏膜组织经充分研磨后, 接种于哥伦比亚血琼脂平板(5%脱纤维绵羊血), 37℃三气培养箱中(5%O<sub>2</sub>、10%CO<sub>2</sub>、85%N<sub>2</sub>)微需氧环境下培养96 h。

1.2.2 *H. pylori*鉴定: 可疑菌落经肉眼观察、革兰染色镜检、尿素酶试验、过氧化氢酶和过氧化物酶试验阳性者, 为*H. pylori*菌株, 用于药敏试验。必要时采用荧光PCR方法检测*H. pylori*特异性尿素酶基因。

1.2.3 *H. pylori*药物敏感试验: 根据美国实验室标准化协会(Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI)推荐方法, 采用耐药临界点药物琼脂稀释法进行药敏试验, 将抗生素溶液加入琼脂中稀释成相应的临界点浓度, 倾注平板, 接种菌悬液, 若接种点有菌生长则该菌株判读为耐药。

1.2.4 临界点值: 甲硝唑8 μg/mL、克拉霉素1 μg/mL、阿莫西林2 μg/mL、庆大霉素16 μg/mL、呋喃唑酮2 μg/mL、左氧氟沙星2 μg/mL、莫西沙星2 μg/mL。

## 2 结果

2.1 *H. pylori*对7种抗生素的耐药情况 所检713株*H. pylori*菌株对甲硝唑的耐药率最高, 达94.7%, 对阿莫西林、庆大霉素与呋喃唑酮均敏感, 即耐药率均为0.0%, 对克拉霉素的耐药率为16.1%, 所有菌株对左氧氟沙星与莫西沙星的耐药情况完全一致, 均为19.5%(表1)。

2.2 *H. pylori*的多重耐药情况 所检713株*H. py-*

**研发前沿**  
随着抗生素的广泛使用, 越来越多的*H. pylori*对抗生素产生耐药, 人群感染耐药性*H. pylori*的比例越来越高, 传统*H. pylori*根除治疗方案的根除率越来越低。因此, 正确选择抗生素并制定有效的根除治疗方案是根治*H. pylori*成功的关键。

**相关报道**  
目前*H. pylori*根除治疗失败的原因主要是由于*H. pylori*对常用的抗生素耐药; 这种情况下, 就需要了解*H. pylori*的耐药谱及耐药率等流行病学整体情况, 从而指导临床治疗。细菌药物敏感性试验是判断细菌是否耐药的“金标准”, 能为临床医生在*H. pylori*的根除治疗过程中合理选用抗生素提供依据。

## 创新盘点

分析*H. pylori*其对甲硝唑、克拉霉素、阿莫西林、庆大霉素、呋喃唑酮、左氧氟沙星、莫西沙星等7种常用抗生素的耐药性,同时分析两种喹诺酮类药物的耐药情况。

表 2 幽门螺杆菌的多重耐药情况 *n*(%)

	全敏感	单药耐药			双重耐药			三重耐药
		MTZ	CLR	LVX(MXX)	MTZ+CLR	MTZ+LVX(MXX)	CLR+LVX(MXX)	MTZ+CLR+LVX(MXX)
耐药菌数	19(2.6)	516(72.4)	5(0.7)	5(0.7)	34(4.8)	58(8.1)	9(1.3)	67(9.4)
合计	19(2.6)	526(73.8)			101(14.2)			67(9.4)

MTZ: 甲硝唑; CLR: 克拉霉素; LVX: 左氧氟沙星; MXX: 莫西沙星。

表 3 不同地区*H. pylori*菌株的耐药情况 *n*(%)

地区	<i>H. pylori</i> 菌株数( <i>n</i> )	耐药菌株数			
		MTZ	CLR	LVX(MXX)	多重耐药
杭州	117	112(95.7)	20(17.1)	20(17.1)	25(21.4)
温州	197	189(95.9)	39(19.8)	52(26.4)	62(31.5)
绍兴	51	49(96.1)	9(17.7)	11(21.6)	16(31.4)
嘉兴	49	45(91.8)	9(18.4)	10(20.4)	10(20.4)
金华	63	59(93.7)	6(9.5)	6(9.5)	7(11.1)
台州	102	97(95.1)	13(12.8)	17(16.7)	21(20.6)
丽水	118	111(94.1)	15(12.7)	19(16.1)	21(17.8)
舟山	16	13(81.3)	4(25.0)	4(25.0)	6(37.5)
总计	713	675(94.7)	115(16.1)	139(19.5)	168(23.6)

*H. pylori*: 幽门螺杆菌; MTZ: 甲硝唑; CLR: 克拉霉素; LVX: 左氧氟沙星; MXX: 莫西沙星; 因左氧氟沙星与莫西沙星耐药情况完全一致, 且同属喹诺酮类药物, 故按同一类药物统计。

*lori*菌株对所有抗生素均敏感的仅有19株(占2.6%), 单药耐药526株(占73.8%), 多重耐药168株(占23.6%), 其中, 双重耐药101株(占14.2%), 三重耐药67株(占9.4%)。单药耐药最多的是甲硝唑, 共516株(占72.4%); 双重耐药中最多的是甲硝唑+左氧氟沙星(莫西沙星), 共58株(占8.1%); (表2)。

**2.3 不同地区*H. pylori*耐药情况** 研究中所有8个地区*H. pylori*菌株对甲硝唑、克拉霉素的耐药率差异无统计学意义(均 $P < 0.05$ ), 温州地区*H. pylori*对左氧氟沙星(莫西沙星)耐药率与多重耐药率均最高, 均明显高于金华地区(均 $P < 0.05$ ), 与其他地区均差异无统计学意义(均 $P > 0.05$ )(表3)。

### 3 讨论

流行病学调查表明, 我国*H. pylori*感染率总体上仍然很高, 成人中感染率达到40%-60%; 推荐用于根除治疗的6种抗生素中, 甲硝唑耐药率达到60%-70%, 克拉霉素达到20%-38%, 左氧氟沙星达到30%-38%, 阿莫西林、呋喃唑酮和四环素的耐药率仍很低(1%-5%)<sup>[7]</sup>。目前*H. pylori*

根除治疗失败的原因主要是由于*H. pylori*对常用的抗生素耐药<sup>[8]</sup>; 这种情况下, 就需要了解*H. pylori*的耐药谱及耐药率等流行病学整体情况, 从而指导临床治疗。细菌药物敏感性试验是判断细菌是否耐药的金标准, 能为临床医生在*H. pylori*的根除治疗过程中合理选用抗生素提供依据。

本研究通过对浙江省不同地区多家医院胃镜标本中分离到的713株*H. pylori*菌株进行体外药物敏感试验, 分析其对常用抗生素的耐药性; 结果显示, 所检713株*H. pylori*菌株对7种抗生素甲硝唑、克拉霉素、阿莫西林、庆大霉素、呋喃唑酮、左氧氟沙星、莫西沙星的耐药率分别为94.7%、16.1%、0.0%、0.0%、0.0%、19.5%、19.5%; 其中, *H. pylori*对阿莫西林、庆大霉素、呋喃唑酮等3种抗生素均敏感, 可在治疗中首选。

一项连续10年对常用抗生素的耐药研究显示: 甲硝唑和克拉霉素耐药都呈逐渐上升的趋势<sup>[9]</sup>, 导致传统三联疗法失败, 使得*H. pylori*的根除率下降了近20%<sup>[5]</sup>。2012年的欧洲Maastricht



IV 共识特别指出, 对于克拉霉素高耐药地区 (>15%-20%), 不预先进行药敏试验就应该放弃含PPI-克拉霉素三联疗法<sup>[10]</sup>; 我国第四次幽门螺杆菌感染处理共识直接放弃了传统三联疗法, 将含铋剂四联疗法作为一线方案<sup>[11]</sup>。本研究显示, 甲硝唑的耐药率高达94.7%, 几乎全部耐药, 不应作为根除*H. pylori*治疗的一线药物; 浙江地区克拉霉素耐药率为16.1%, 属于克拉霉素高耐药地区, 故建议在含铋剂四联方案或药敏试验指导下选用克拉霉素。

喹诺酮类抗生素属于广谱杀菌药, 新一代喹诺酮类药物左氧氟沙星和莫西沙星不仅对呼吸道和泌尿道系统的革兰阴性和革兰阳性菌均具有很强的抗菌活性, 对*H. pylori*也具有很强的抗菌活性<sup>[12]</sup>。其抗菌机制主要是作用于细菌DNA旋转酶和/或拓扑异构酶IV, 引起细胞DNA复合物的断裂。目前*H. pylori*对喹诺酮类的耐药机制认为主要是为gyrA突变引起<sup>[13]</sup>。目前有关左氧氟沙星对*H. pylori*体外耐药情况的报道较多, 鲜有关莫西沙星体外耐药的研究报道; 本研究中显示浙江地区*H. pylori*菌株对左氧氟沙星与莫西沙星的耐药率均为19.5%, 提示耐药率较高, 建议在含铋剂四联方案或药敏试验指导下选择应用; 此外, 我们发现所有*H. pylori*菌株对左氧氟沙星与莫西沙星的耐药情况完全一致, 考虑原因可能与其耐药机制相同有关, 临床应用时可任选一种使用, 但两者抗*H. pylori*作用是否完全一致, 仍有待进一步研究证实。

此外, 本研究发现, 所检713株*H. pylori*菌株对所有抗生素均敏感的仅有19株(占2.6%), 单药耐药526株(占73.8%), 多重耐药168株(占23.6%), 其中, 双重耐药101株(占14.2%), 三重耐药67株(占9.4%)。单药耐药最多的是甲硝唑, 共516株(占72.4%); 双重耐药中最多的是甲硝唑+左氧氟沙星(莫西沙星), 共58株(占8.1%)。研究提示浙江地区*H. pylori*多重耐药率高, 选择联合用药时需慎重考虑, 尽量选择联合耐药率低的药物组合, 最好能在药敏试验指导下使用。

*H. pylori*耐药性存在明显的地区差异, 浙江地区人群所感染的*H. pylori*具有本人群的耐药特征, 并具有与浙江地区人群耐药背景相关联的*H. pylori*耐药变化规律<sup>[14,15]</sup>。本研究显示, 温州地区*H. pylori*对左氧氟沙星(莫西沙星)耐药率与多重耐药率均最高, 均明显高于金华地区(均 $P<0.05$ ), 与其他地区均无显著性差异(均 $P>0.05$ ), 可能与不同地区人群生活习惯、菌株

类型及抗生素使用情况等相关。

在进行*H. pylori*根除治疗的过程中, 导致菌株耐药的重要原因是滥用或不合理应用抗生素<sup>[16]</sup>。不同地区根除*H. pylori*应根据患者的适应证和当地的耐药性监测结果选择抗生素, 严格遵循治疗方案, 规范、合理的使用抗生素, 必要时应按照药敏结果进行个体化治疗, 以提高患者*H. pylori*的根除率。

## 4 参考文献

- 1 Suerbaum S, Michetti P. Helicobacter pylori infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 1175-1186 [PMID: 12374879]
- 2 王蔚虹. 幽门螺杆菌的耐药性及根除治疗对策. *中国实用内科杂志* 2010; 30: 864-865
- 3 Cosme A, Montes M, Martos M, Gil I, Mendarte U, Salicio Y, Piñeiro L, Recasens MT, Ibarra B, Sarasqueta C, Bujanda L. Usefulness of antimicrobial susceptibility in the eradication of Helicobacter pylori. *Clin Microbiol Infect* 2013; 19: 379-383 [PMID: 22512623 DOI: 10.1111/j.1469-0691.2012.03844.x]
- 4 Gopal R, Elamurugan TP, Kate V, Jagdish S, Basu D. Standard triple versus levofloxacin based regimen for eradication of Helicobacter pylori. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2013; 4: 23-27 [PMID: 23667770 DOI: 10.4292/wjgpt.v4.i2.2]
- 5 Malfertheiner P, Bazzoli F, Delchier JC, Celiński K, Giguère M, Rivière M, Mégraud F. Helicobacter pylori eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple therapy: a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet* 2011; 377: 905-913 [PMID: 21345487 DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60020-2]
- 6 Venerito M, Krieger T, Ecker T, Leandro G, Malfertheiner P. Meta-analysis of bismuth quadruple therapy versus clarithromycin triple therapy for empiric primary treatment of Helicobacter pylori infection. *Digestion* 2013; 88: 33-45 [PMID: 23880479 DOI: 10.1159/000350719]
- 7 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组. 第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告. *中华内科杂志* 2012; 51: 832-837
- 8 胡伏莲. 幽门螺杆菌感染治疗现状与展望. *胃肠病学和肝病杂志* 2012; 21: 687-690
- 9 Gao W, Cheng H, Hu F, Li J, Wang L, Yang G, Xu L, Zheng X. The evolution of Helicobacter pylori antibiotics resistance over 10 years in Beijing, China. *Helicobacter* 2010; 15: 460-466 [PMID: 21083752 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2010.00788.x]
- 10 Ueki N, Miyake K, Kusunoki M, Shindo T, Kawagoe T, Futagami S, Tsukui T, Inagaki H, Sakamoto C. Impact of quadruple regimen of clarithromycin added to metronidazole-containing triple therapy against Helicobacter pylori infection following clarithromycin-containing triple-therapy failure. *Helicobacter* 2009; 14: 91-99 [PMID: 19298336 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2009.00664.x]
- 11 Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, Gensini GF, Gisbert JP, Graham DY, Rokkas T, El-Omar EM, Kuipers EJ. Management of Helicobacter pylori infection--the

**应用要点**  
通过分析浙江地区*H. pylori*临床分离株对常用抗生素的体外耐药情况, 为临床*H. pylori*根除治疗提供依据。

同行评价  
本文具有一定指  
导意义.

- Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* 2012; 61: 646-664 [PMID: 22491499 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302084]
- 12 Glocker E, Stueger HP, Kist M. Quinolone resistance in *Helicobacter pylori* isolates in Germany. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 346-349 [PMID: 17043117]
- 13 王敏, 李健, 肖华鑫, 田川. 喹诺酮类抗生素一线根除幽门螺杆菌研究现状. *中国病原生物学杂志* 2012; 7: 75-77
- 14 Su P, Li Y, Li H, Zhang J, Lin L, Wang Q, Guo F, Ji Z, Mao J, Tang W, Shi Z, Shao W, Mao J, Zhu X, Zhang X, Tong Y, Tu H, Jiang M, Wang Z, Jin F, Yang N, Zhang J. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* isolated in the Southeast Coastal Region of China. *Helicobacter* 2013; 18: 274-279 [PMID: 23418857 DOI: 10.1111/hel.12046]
- 15 Binh TT, Shiota S, Nguyen LT, Ho DD, Hoang HH, Ta L, Trinh DT, Fujioka T, Yamaoka Y. The incidence of primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* in Vietnam. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47: 233-238 [PMID: 23090037 DOI: 10.1097/MCG.0b013e3182676e2b]
- 16 杨行堂, 张俊杰, 张旖晴, 余远怀, 陈锡美, 王志荣. 幽门螺杆菌临床分离株耐药特点分析. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 1012-1015

编辑 田滢 电编 都珍珍

