

## 幽门螺杆菌对抗生素耐药研究进展

潘秀珍, 彭孝纬, 彭如洁

### ■背景资料

幽门螺杆菌与慢性胃炎、消化性溃疡和胃癌的关系引起了全世界医学界人们的广泛研究和证实, 目前根除 *H pylori* 的治疗在临床上应用已经十分普遍。但是根除率却不尽如人意, 导致 *H pylori* 根除治疗失败的原因是多方面的, 但 *H pylori* 对抗生素产生耐药是导致根除失败的最主要原因。

潘秀珍, 彭孝纬, 彭如洁, 福建省立医院消化内科 福建省福州市 350001

潘秀珍, 主任医师, 教授, 主要从事消化内科、消化病的临床研究。

作者贡献分布: 本论文写作由彭孝纬教授主要完成; 彭如洁研究生协助; 潘秀珍教授立题和审核。

通讯作者: 潘秀珍, 350001, 福建省福州市东街134号, 福建省立医院消化病研究所, panxiuz@yahoo.com

电话: 0591-87557768-9088

收稿日期: 2007-07-17 修回日期: 2008-02-19

### Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori*

Xiu-Zhen Pan, Xiao-Wei Peng, Ru-Jie Peng

Xiu-Zhen Pan, Xiao-Wei Peng, Ru-Jie Peng, Department of Gastroenterology, Fujian Provincial Hospital, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Correspondence to: Xiu-Zhen Pan, Institute of Digestive Diseases, 134 Eastern Street, Fuzhou 350001, Fujian Province, China. panxiuz@yahoo.com

Received: 2007-07-17 Revised: 2008-02-19

### Abstract

*Helicobacter pylori* are spiral-shaped, Gram-negative bacteria that colonize the stomachs of more than half the world's population. *H pylori* colonization is the most common cause of chronic active gastritis and peptic ulcer disease, which directly related to gastric carcinoma and mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma. However, the efficacies of eradication therapies are not satisfying mainly because of bacterial resistance to antibiotics. This article makes a brief summary on the recent research related to the antibiotic resistance of *H pylori*.

Key Words: *Helicobacter pylori*; Antibiotics; Bacterial resistance

Pan XZ, Peng XW, Peng RJ. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori*. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(8): 806-813

### 摘要

幽门螺杆菌(*H pylori*)是一种存在于人类胃黏膜的G<sup>+</sup>的螺旋形细菌, 是胃十二指肠溃疡、慢性活动性胃炎的主要病因, 并与黏膜相关性淋巴组织(MALT)淋巴瘤及胃癌的关系密切。因

此, *H pylori* 的根治成为大家关注的问题。但是临床上 *H pylori* 根除率却不高, 其原因主要是日益突出的抗生素耐药问题。本文就有关 *H pylori* 对抗生素耐药性的研究近况作一阐述。

关键词: 幽门螺杆菌; 抗生素; 耐药

潘秀珍, 彭孝纬, 彭如洁. 幽门螺杆菌对抗生素耐药研究进展. 世界华人消化杂志 2008; 16(8): 806-813

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/806.asp>

### 0 引言

幽门螺杆菌(*H pylori*)感染与慢性胃炎、消化性溃疡和胃癌的发生都有密切关系, 与消化系统以外疾病的关系也不断被发现。毫无疑问, *H pylori* 是影响人类健康的致病菌<sup>[1]</sup>。对 *H pylori* 感染进行根除治疗的适应证在增加, 但治疗失败的病例也在增加。导致 *H pylori* 根除治疗失败的原因是多方面的, 但 *H pylori* 对抗生素产生耐药是导致根除失败的最主要原因<sup>[2-4]</sup>。因此, 关于 *H pylori* 对抗生素耐药方面的研究也越来越受到普遍关注, 本文就 *H pylori* 耐药菌株的流行病学、耐药机制、耐药产生的原因及其对策等方面的研究进展进行简要的评述。目前临床上用于治疗 *H pylori* 的抗生素主要有硝基咪唑类(甲硝唑、替硝唑)、大环内酯类(克拉霉素、阿奇霉素)、β-内酰胺类(阿莫西林)、四环素、呋喃唑酮和喹诺酮类(环丙沙星、左氧氟沙星、莫西沙星)等。

### 1 *H pylori* 耐药菌株流行病学

1.1 耐药的地区差异 不同国家或同一国家不同地方 *H pylori* 对主要抗生素的耐药状况有明显的差异, 一般来说, 在发展中国家 *H pylori* 对甲硝唑的耐药率远高于发达国家, 但 *H pylori* 对克拉霉素的耐药率并不高于发达国家, 甚至更高。对阿莫西林、四环素、呋喃唑酮耐药率各地报道的都很低, 一般 <5%。耐药的地区差异主要与不同地区以往抗生素的使用状况有关。

1.1.1 硝基咪唑类: 用于根除 *H pylori* 的硝基咪唑

### ■同行评议者

关玉盘, 教授, 首都医科大学附属北京朝阳医院消化科

类抗生素主要有甲硝唑和替硝唑。甲硝唑具有高效的杀菌作用, 其作用不受胃酸影响, 价格低廉, 因此成为治疗 *H pylori* 感染的首选药物。但甲硝唑的耐药非常普遍, 根据1995-1998年的全球统计数据, *H pylori* 对甲硝唑的耐药率从11%到95%不等, 发达国家、欧美国家的耐药率比发展中国家、亚洲国家低, Magraud *et al*<sup>[45]</sup> 的研究报道: *H pylori* 对甲硝唑的耐药率在发展中国家(50%-80%)明显高于发达国家(9%-12%)。根据最新的调查结果, 科威特<sup>[6]</sup>和伊朗<sup>[7]</sup> *H pylori* 对甲硝唑的耐药率分别为70%和63%, 其中高度耐药的菌株(MIC>256 mg/L)分别占到65%和72%。而荷兰1997-2002年1125例 *H pylori* 培养阳性病例中仅有14.4%对甲硝唑原发耐药, 瑞典333例 *H pylori* 菌株中也仅有16.2%对甲硝唑原发耐药<sup>[8-9]</sup>。我国于2005年对十九个省市 *H pylori* 耐药流行病学调查<sup>[10]</sup>表明我国 *H pylori* 对甲硝唑的耐药率在不同地区存在很大差异, 其耐药率为50%-100%不等。由于甲硝唑在发展中国家广泛使用, 特别用于妇科和口腔科疾病, 导致其耐药菌株日益增多。发达国家对甲硝唑使用较少, 因此耐药率较低。德国1995-2003年全国调查甲硝唑耐药率为26.1%<sup>[11]</sup>, 而2006年再次调查则为27.5%<sup>[12]</sup>, 其耐药率未见明显升高; 但日本 *H pylori* 对甲硝唑的原发耐药率已由1997-1998年的6.6%增加到1999-2000年的12%<sup>[13]</sup>; 印度对甲硝唑的原发耐药率至2005年已升到85%<sup>[14]</sup>; 北京地区 *H pylori* 对甲硝唑的耐药情况从1999年的36.3%上升到2005年的79.2%<sup>[15]</sup>; 上海地区 *H pylori* 的耐药率在1995-1999年间, 从42%上升到70%<sup>[16]</sup>; 福建地区的研究显示 *H pylori* 甲硝唑耐药率从2003年的34%上升至2006年的55.88%<sup>[17]</sup>。

1.1.2 大环内酯类: 根除 *H pylori* 的大环内酯类抗生素主要有克拉霉素和阿齐霉素。克拉霉素被认为是根除 *H pylori* 最有效的抗生素, 各国报道的原发耐药率范围从1%到41.9%不等。土耳其87例功能性消化不良和十二指肠溃疡的 *H pylori* 菌株中对克拉霉素原发耐药为27.6%<sup>[18]</sup>, 意大利40例 *H pylori* 菌株中对克拉霉素原发耐药为21.9%<sup>[19]</sup>。相反, 荷兰和瑞典对克拉霉素原发耐药仅为1.0%(11/1123)和1.5%<sup>[8-9]</sup>。 *H pylori* 对克拉霉素耐药有逐年升高的趋势。日本东京地区 *H pylori* 对克拉霉素的耐药率从1995年的6.2%上升至2000-2001年的22.1%<sup>[20]</sup>, 而且其MIC<sub>90</sub>值也从1995-1998年的<1 mg/L上升到1999年的8 mg/L。北京地区 *H pylori* 对克拉霉素的耐药从

1999年的10%上升到2005年的41.9%<sup>[15]</sup>。上海地区 *H pylori* 对克拉霉素的耐药率在1995-1999年间, 也从0%上升到10%<sup>[16]</sup>。许多研究发现在儿童和青少年中克拉霉素的耐药率高于成人, 欧洲一项2002-2006年对1233例儿童的研究显示克拉霉素耐药率达24%<sup>[21]</sup>。另外, 大环内酯类药物的获得性耐药率很高, 克罗埃西亚北部的一项研究<sup>[22]</sup>显示阿齐霉素的原发和继发耐药率分别为49.2%和56.6%; 韩国的一项研究<sup>[23]</sup>显示, 首次根除 *H pylori* 治疗失败的患者耐药率高于原发耐药率, 其中克拉霉素和阿奇霉素升高的最多(13.8%→85.1%, 32.3%→89.6%); McMahon *et al*<sup>[24]</sup>的研究也显示, 既往有大环内酯类药物应用史的 *H pylori* 感染者, 其克拉霉素耐药率可达到30%(37/125,  $P<0.001$ )。

1.1.3  $\beta$ -内酰胺类: 阿莫西林是一种 $\beta$ -内酰胺类药物, 杀菌能力强, 价格较便宜, 而且发现阿莫西林与克拉霉素的联合应用可以降低克拉霉素的耐药性, 因此阿莫西林成为根除 *H pylori* 治疗的良好药物之一。 *H pylori* 对他的耐药很少见, 各地的耐药率介于0%-5%之间, 但Watanabe *et al*<sup>[25]</sup>的研究显示MIC值介于0.04-1 mg/L的 *H pylori* 菌株逐年增多, 同时对阿莫西林耐药菌株的根除率只有25%, 提示未来对阿莫西林耐药的 *H pylori* 会越来越多, 而且可能会成为导致治疗失败的一个重要因素。

1.1.4 喹诺酮类: 由于甲硝唑和克拉霉素的耐药问题日益严重, 应用喹诺酮类药物进行根除 *H pylori* 的治疗也越来越多, 特别在西方国家。英国的研究<sup>[26]</sup>显示 *H pylori* 对环丙沙星的耐药率为7.5%, 意大利为9.7%<sup>[19]</sup>, 比利时16.8%(82/488), 日本15.0%(76/507)<sup>[27-28]</sup>。 *H pylori* 对喹诺酮类的耐药率也在增加, 法国2001-2005年的调查<sup>[29]</sup>显示环丙沙星的耐药率为12.4%, 且耐药率逐年升高, 德国931株 *H pylori* 对环丙沙星耐药情况的调查<sup>[30]</sup>显示, 其耐药率从2001年的9.7%上升到2005年的22.1%。

1.2 *H pylori* 耐药相关因素分析 与 *H pylori* 耐药相关的因素主要有性别、年龄、所患疾病、地区及种族等。美国一项3624例患者的荟萃研究<sup>[31]</sup>发现女性患者对甲硝唑及克拉霉素的耐药率明显高于男性; 老年患者、患有非活动性溃疡患者对克拉霉素的耐药率较高; 年轻患者对甲硝唑的耐药率较高。欧洲的许多研究<sup>[32-34]</sup>也都发现女性患者耐药率高于男性, 而 *H pylori* 对抗生素的耐药率随着年龄的增加而减少<sup>[35]</sup>, 这与上述美国的研

#### ■ 相关报道

Magraud *et al* 的研究报道: *H pylori* 对甲硝唑的耐药率在发展中国家(50%-80%)明显高于发达国家(9%-12%)。根据最新的调查结果, 科威特和伊朗 *H pylori* 对甲硝唑的耐药率分别为70%和63%, 英国的研究显示 *H pylori* 对环丙沙星的耐药率为7.5%, 意大利为9.7%, 比利时16.8%(82/488), 日本15.0%(76/507)。法国2001-2005年的调查显示环丙沙星的耐药率为12.4%, 且耐药率逐年升高, 德国931株 *H pylori* 对环丙沙星耐药情况的调查显示, 其耐药率从2001年的9.7%上升到2005年的22.1%。

## ■应用要点

本文就*H pylori*耐药菌株的流行病学、耐药机制、耐药产生的原因及其对策等方面的研究进展进行简要的评述,希望大家对日益严重的抗生素耐药问题能够有足够的认识。

究结果不尽一致。但是,也有研究<sup>[15,36-37]</sup>显示对抗生素的耐药与性别、年龄无关。法国一项2751例患者的荟萃研究<sup>[2]</sup>发现非溃疡性消化不良患者对克拉霉素的耐药率高于十二指肠溃疡患者。总之,关于抗生素耐药与性别、年龄和所患疾病关系的分析,各地的研究报道不尽相同,可能与选取人群的地区以及样本的大小有关。甲硝唑耐药与性别有关,考虑是女性患者使用甲硝唑治疗生殖道感染的机会大于男性患者。抗生素耐药与年龄有关,即年轻的患者甲硝唑耐药率较高而年老的患者克拉霉素耐药率较高,这可能与不同疾病使用不同抗生素有关,即妇科疾病较多见于年轻患者,常用甲硝唑来治疗;呼吸道疾病多见于老年患者,常用克拉霉素来治疗。*H pylori*的耐药最主要还是与抗生素的广泛使用有关,在抗生素严格管理的地区如瑞典,*H pylori*的耐药就很低,较少使用抗生素的农村地区*H pylori*的耐药也远低于城市,使用抗生素治疗失败后*H pylori*的继发性耐药一般都在50%以上,甚至对多种抗生素耐药。

## 2 产生耐药的机制和原因

**2.1 硝基咪唑类** 甲硝唑的抗菌机制,其有效成分硝基咪唑被细菌的硝基还原酶还原成一种亚硝基衍生物,后者能引起DNA的损伤,最终导致细菌死亡。*H pylori*对甲硝唑的耐药机制比较复杂,目前还不是非常清楚,但多数研究认为主要是由于*H pylori*的基因突变使细菌还原硝基的能力下降,无法使甲硝唑还原生成足够的具有杀菌作用的亚硝基衍生物,从而导致*H pylori*对甲硝唑耐药性的产生,包括*rdxA*基因(编码的氧不敏感的NADPH硝基还原酶)、*FrxA*基因(编码NADPH黄素氧化还原酶)和*FdxB*基因(编码铁氧化还原蛋白类似物)的突变,基因突变是导致*H pylori*对甲硝唑耐药的主要原因。Matteo *et al*<sup>[38]</sup>的研究发现基因突变的不同类型与耐药程度有关:*rdxA*基因和*FrxA*基因突变引起*rdxA*和*FrxA*过早断裂的耐药菌株,往往表现高度耐药(MICs>128 mg/L);单独的*rdxA*基因突变引起蛋白过早断裂与中等水平耐药(MICs, 64-128 mg/L)有关;单独的*FrxA*基因错义突变只在低度耐药(MICs, 8-64 mg/L)的菌株中起作用。但是,同时也有研究<sup>[39]</sup>显示*rdxA*基因突变是甲硝唑耐药的充分和必要条件,而*FrxA*基因突变与甲硝唑耐药无明显相关。

除了上述遗传学方面的原因,*H pylori*对甲

硝唑耐药的产生可能还有其他一些原因,如:*RecA*的过度表达导致DNA修复增强,不同菌株其代谢状态及酶系统变化的差异,甲硝唑排出机制增强等。另外,对甲硝唑耐药的产生通常与以往对该药的使用有关,NADPH硝基还原酶使甲硝唑活化为羟胺等有诱变作用的中间物,可随机在基因组中引入转换碱基突变。McMahon的研究<sup>[48]</sup>显示对甲硝唑耐药的患者有60%之前使用过该药,显著高于对甲硝唑敏感的患者(10%)( $P<0.001$ )。

**2.2 大环内酯类** 克拉霉素的抗菌机制是药物进入细胞内,与核糖体紧密结合,作用于23S rRNA上的多肽转移环,抑制多肽转移酶,阻止肽链延长,从而抑制蛋白质的合成。关于*H pylori*对克拉霉素的耐药机制,比较一致的观点是23S rRNA V区点突变引起克拉霉素与核糖体结合力下降。目前发现的23S rRNA基因突变类型主要有A2143G、A2142G、A2142C等。其中A2143G较常见,还存在A2143G+A2142G、A2143G+A2142C的双重突变<sup>[40]</sup>。研究<sup>[37-38]</sup>发现的突变位点T2182C,常与A2143G突变同时存在,但T2182C突变是否参与耐药仍存在争议<sup>[43]</sup>,分析可能是地域差异及实验方法的不同引起的。在中国东北的一项研究还发现了与耐药有关的新的突变位点:G2224A、C2245T和T2289C。关于基因突变类型与耐药程度的关系,目前还了解甚少。发生2143位突变的菌株,其MIC值范围很广(从≤0.016 mg/L到≥256 mg/L都有可能);而发生2142位突变的菌株,其MIC值大多≥64 mg/L。

关于克拉霉素诱导耐药的研究,Kobayashi *et al*<sup>[44]</sup>将根除治疗失败患者的敏感菌株暴露在克拉霉素的作用下比根除成功患者的敏感菌株更容易变成克拉霉素耐药菌株,分析其基因突变,发现23S rRNA基因突变在诱导前就已经存在。提示克拉霉素可能是作为一个诱导因素,使突变的基因表达而产生耐药。

有许多方法可对*H pylori* 23S rRNA的突变进行检测,一类是以PCR为基础的检测,包括限制性内切酶片段长度多态性的PCR产物分析(PCR-RFLP)、PCR-DNA酶联免疫分析、PCR-寡核苷酸连接分析法(PCR-OLA)、PCR-反向杂交探针分析及最近使用的TaqMan real-time PCR、PCR-变性的高效液相色谱法(PCR-DHPLC)、测定反应产物微小序列的MALDI-



TOF质谱测定法等<sup>[40,42,45]</sup>. 还有直接在石蜡包埋组织切片上进行检测的荧光原位杂交(FISH)技术<sup>[46]</sup>. 使用以上方法不仅能快速有效地检测出对克拉霉素的敏感性, 从而选择根除*H pylori*的合理治疗方案, 而且也能为耐药机制的进一步研究提供依据.

**2.3  $\beta$ -内酰胺类** 阿莫西林可专一性地与细菌内膜上的靶蛋白PBPs(青霉素结合蛋白)结合, 抑制肽聚糖的合成, 从而发挥杀菌作用. 细菌对 $\beta$ -内酰胺类药物产生耐药主要与 $\beta$ -内酰胺酶的合成、PBPs的变异、细胞膜的通透性降低等有关. 而在对阿莫西林耐药的*H pylori*菌株中尚未发现 $\beta$ -内酰胺酶, 提示*H pylori*对阿莫西林的耐药与 $\beta$ -内酰胺酶无关. 有研究将阿莫西林高度耐药(MIC = 64 mg/L)的*H pylori*的DNA转化到敏感菌株内, 使敏感菌株也产生同样的高度耐药性, 分析耐药*H pylori*的PBPs基因序列, 发现他们的pbp1A都存在36个核苷酸的突变, 导致PBP1A的C-末端蛋白(青霉素结合区域)的10个氨基酸改变, 但是获得耐药的菌株的MIC值在8-64 mg/L之间不等, 提示可能还有其他因素参与阿莫西林高度耐药性的产生. Gerrits *et al*<sup>[47]</sup>的研究也证实了是由于PBP1A保守序列及邻近序列的多重突变使*H pylori*对阿莫西林产生了耐药性.

**2.4 四环素** 四环素的抗菌机制是通过结合核糖体亚单位, 抑制蛋白质的合成, 从而发挥抗菌作用. 细菌对四环素产生耐药的机制包括: (1)膜外排基因过度表达, 使细胞内的药物浓度降低, 从而减少四环素与核糖体的结合; (2)通过细胞质中核糖体保护蛋白(TetM、TetO和TetS)的作用, 降低核糖体对四环素的亲和力或促进四环素从核糖体上释放出来; (3)在氧和NADPH的作用下, TetX的产物使四环素的酶失活; (4)16S rRNA基因突变引起四环素结合位点的改变. 核糖体保护蛋白TetO的具体作用是通过结合到核糖体上引起大范围的基因重排, 导致70S rRNA译码中心C1214及A1408位点的改变, 从而抑制四环素的作用并促进结合四环素的释放. 对于16S rRNA基因突变的研究, 发现其核苷酸711-1071片段中连续三个碱基对的置换(AGA<sub>926-928</sub> → TTC)与MICs  $\geq 4$  mg/L的耐药有关, 而单个或两个碱基对的置换引起MICs在1-4 mg/L的耐药. 因此, 与克拉霉素一样, 也可以用real time PCR的方法检测16S rRNA的基因突变, 从而推断对四环素的耐药性<sup>[48]</sup>. 最近的研究<sup>[49]</sup>发现, 具有

*H pylori* 1165基因的菌株可诱导成中度耐药菌株(MICs, 4-6 mg/L), *H pylori* 1165基因的突变可导致菌株对四环素的敏感性增加而且丧失了可诱导耐药的特性, 同时用RT-PCR的方法在野生和诱导菌株中都检测出*H pylori* 1165基因的转录产物, 提示是在翻译或翻译后水平调控基因的功能.

**2.5 其他** 喹诺酮类药物耐药的机制可能与gyrA基因突变导致DNA旋转酶(喹诺酮的靶酶)的改变有关. 日本的一项*H pylori*对左氧氟沙星耐药的研究<sup>[28]</sup>显示, 左氧氟沙星的耐药率为15.0%, 耐药菌株中有83.3%存在gyrA突变(Asn-87; Asp-91), 显著高于敏感菌株的突变率(14.0%), Asn-87突变较多见而且与耐药水平无关, Asp-91突变与低度耐药相关, 同时还发现4.4%耐药菌株中存在gyrB基因突变, 而在敏感菌株中未发现gyrA基因的突变. 利福霉素类抗生素常用于治疗结核病, 较少用于*H pylori*的治疗, 其耐药的产生是由rpoB基因突变介导的<sup>[50]</sup>. *H pylori*对呋喃唑酮的耐药可能与*H pylori* porD和oorD基因的突变有关.

### 3 减少*H pylori*耐药发生的对策

*H pylori*耐药菌株的产生明显降低了根除治疗的疗效<sup>[2,4,24]</sup>, 给临床治疗带来了困难. 因此, 避免耐药菌株的产生、逆转抗生素的耐药或提高含有抗生素的根除*H pylori*疗法的疗效等是今后*H pylori*治疗研究的重点. 目前, 可以考虑采取以下措施:

**3.1 严格掌握*H pylori*根除适应证**, 选用正规、有效的治疗方案 *H pylori*根除治疗不规范或者没有严格按照*H pylori*根除适应证进行治疗是*H pylori*产生耐药性的重要原因. 全球感染*H pylori*的人数超过50%, 我国也属于高感染国家(平均感染率59%), 但是并非所有感染*H pylori*的人都需要做*H pylori*根除治疗, 应根据2003年全国*H pylori*学组安徽桐城共识意见的建议来掌握*H pylori*根除适应证及推荐的治疗方案进行规范的治疗, 同时也要加强基层医生对*H pylori*治疗知识的普及与更新, 从而让所有患者都能得到规范化的治疗.

**3.2 联合用药**, 避免使用单一抗生素根除*H pylori* 任何一种抗生素的单独使用都很难达到根除*H pylori*的效果, 而且容易使*H pylori*产生继发性耐药. 铋剂或PPI与抗生素的联合应用不仅能减少*H pylori*耐药菌株的产生, 而且还能增加抗生

■同行评价  
本文内容丰富, 具有临床实用价值.

素的活性以及抗生素在胃内的药物浓度。克拉霉素和阿莫西林由于在胃内受胃酸影响较大,在选用时应尽量与PPI合用。另外,有研究<sup>[51]</sup>显示根除*H pylori*治疗的三联方案中当含有克拉霉素和甲硝唑时,选择雷尼替丁枸橼酸铋(RBC)比选择PPI能获得更高的*H pylori*根除率。另有研究表明RBC可以增强克拉霉素对*H pylori*耐药菌株的抗菌活性,体外试验显示RBC加克拉霉素1 d后,其对耐药菌株的抗菌活性为原来的100倍以上。临床试验报道使用RBC加克拉霉素和甲硝唑三联疗法在克拉霉素或者甲硝唑耐药的情况下,根除率仍可达到94%。有资料显示对采用标准的PPI三联(包括奥美拉唑、兰索拉唑、潘托拉唑)根除失败的患者,继续采用RBC加四环素和替硝唑三联疗法治疗1 wk,根除率仍可达到86%。

**3.3 避免使用对*H pylori*耐药的抗生素** 当*H pylori*对某种抗生素产生耐药时,在再次治疗中应避免使用这类抗生素,否则将严重影响*H pylori*的根除治疗效果。如果患者既往治疗中曾经用过甲硝唑或者克拉霉素,由于这两种抗生素容易产生继发性耐药和交叉耐药,在治疗时应注意选择,尽量避免使用。呋喃唑酮和呋喃硫唑酮等硝基呋喃类抗生素耐药率低,而且价格便宜,与PPI和(或)铋剂及其他抗生素联合应用均取得很好的疗效,甚至对标准一线疗法、二线疗法及利福平为基础的疗法失败的患者,仍有很高的根除率<sup>[52]</sup>。有研究<sup>[53]</sup>显示对标准三联治疗失败患者,左氧氟沙星加阿莫西林和奥美拉唑三联与铋剂加四环素和甲硝唑的三联疗法的根除*H pylori*的疗效相当,提示可选用喹诺酮类药物作为补救四联疗法的药物之一。因此,在甲硝唑耐药率较高的地区,可以用呋喃唑酮代替甲硝唑进行治疗。阿莫西林的耐药菌株较少见,但临床上使用阿莫西林前需进行青霉素的过敏试验,日本的一项临床研究<sup>[54]</sup>显示,用四环素代替阿莫西林的*H pylori*根除疗法同样安全有效,因此可用于对青霉素敏感的患者。由于甲硝唑和克拉霉素耐药菌株的增多,利福霉素类药物也较多地应用于临床的研究和治疗,可显著提高对甲硝唑和克拉霉素多重耐药菌株的根除率<sup>[55]</sup>。当然,如果有条件能够以药物敏感试验的结果来选择抗生素则将会得到更好的疗效,或者以当地*H pylori*对抗生素耐药的情况作为选择抗生素的参考。

**3.4 不断开发治疗*H pylori*的新药**,包括中西医的治疗 氨基乙酸是一种简单的氨基酸,他是一些

细菌的代谢产物,过量的氨基乙酸可以抑制细菌的生长。体外研究表明,氨基乙酸对*H pylori*有明显的抑菌作用,而且其对耐克拉霉素*H pylori*同样具有明显的抑制作用,因此本品有可能成为一种新的抗*H pylori*药物<sup>[56]</sup>。另外一种新的广谱抗生素Rifaximin,体外实验表明具有很高的抗*H pylori*活性,口服后在胃肠道内有很高浓度,也有望成为新的抗*H pylori*药物<sup>[57]</sup>。另外,非抗生素药物,例如植物的提取物、益生菌和抗氧化剂等,许多都具有潜在的抗菌作用,而且还具有天然、经济、安全等特点,因此,就这些非抗生素药物对*H pylori*的抗菌作用研究,国内外有众多报道。最近,我国的一项多中心分析<sup>[58]</sup>显示在根除*H pylori*标准三联疗法中加入乳酸杆菌,不仅能提高*H pylori*根除率(83.6% vs 74.8%),而且能减少药物的副作用(24.7% vs 38.5%)。

**3.5 对一线治疗失败者,改用补救疗法或替代方案** 补救疗法应尽量避免使用咪唑类药物,可改用新的药物,如呋喃唑酮、左氧氟沙星等;对于连续治疗失败者,建议间隔3-6 mo之后再行*H pylori*根除治疗,因反复治疗后会使*H pylori*球形变而对抗生素越来越不敏感。

**3.6 努力研究和开发*H pylori*疫苗,让*H pylori*感染的免疫防治变成现实** 免疫接种是在大规模人群中预防和控制感染性疾病的经典和有效方法,目前已经有很多学者致力于*H pylori*疫苗的研究<sup>[59]</sup>,有些研究已进入临床试验阶段,如将来能够研制出可用于人类的高效无毒的*H pylori*疫苗,不仅可以减少患者的经济负担,而且可以避免耐药菌株的产生,并能够对已产生抗生素耐药的菌株有效。

#### 4 参考文献

- 1 Fox JG, Wang TC. Helicobacter pylori--not a good bug after all! *N Engl J Med* 2001; 345: 829-832
- 2 Broutet N, Tchamgoue S, Pereira E, Lamouliatte H, Salamon R, Megraud F. Risk factors for failure of Helicobacter pylori therapy--results of an individual data analysis of 2751 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 99-109
- 3 Kim JM, Kim JS, Jung HC, Kim N, Kim YJ, Song IS. Distribution of antibiotic MICs for Helicobacter pylori strains over a 16-year period in patients from Seoul, South Korea. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 4843-4847
- 4 Koivisto TT, Rautelin HI, Voutilainen ME, Heikkinen MT, Koskenpato JP, Farkkila MA. First-line eradication therapy for Helicobacter pylori in primary health care based on antibiotic resistance: results of three eradication regimens. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 773-782
- 5 Magraud F. H pylori antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing.

- Gut* 2004; 53: 1374-1384
- 6 John Albert M, Al-Mekhaizeem K, Neil L, Dhar R, Dhar PM, Al-Ali M, Al-Abkal HM, Haridas S. High prevalence and level of resistance to metronidazole, but lack of resistance to other antimicrobials in *Helicobacter pylori*, isolated from a multiracial population in Kuwait. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 1359-1366
  - 7 Mobares AM, Tomatari FH, Amini M, Doust, RH. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains isolated from gastric biopsy specimens in Iran. *Clin Microbiol Infect* 2007; 13 (Suppl 1): S619
  - 8 Janssen MJ, Hendrikse L, de Boer SY, Bosboom R, de Boer WA, Laheij RJ, Jansen JB. *Helicobacter pylori* antibiotic resistance in a Dutch region: trends over time. *Neth J Med* 2006; 64: 191-195
  - 9 Storskrubb T, Aro P, Ronkainen J, Wreiber K, Nyhlin H, Bolling-Sternevald E, Talley NJ, Engstrand L, Agreus L. Antimicrobial susceptibility of *Helicobacter pylori* strains in a random adult Swedish population. *Helicobacter* 2006; 11: 224-230
  - 10 胡品津, 胡伏莲. 中华医学会第四次全国幽门螺杆菌学术会议纪要. *中华消化杂志* 2005; 25: 698-699
  - 11 Wolle K, Leodolter A, Peitz U, Malfertheiner P. A 9-year survey of primary antibiotic resistance in clinical isolates of *Helicobacter pylori* in Germany. *Helicobacter* 2004; 9: 584
  - 12 Wolle K, Peitz U, Malfertheiner P. Antibiotic Resistance in Clinical Isolates of *Helicobacter pylori* in Germany. *Helicobacter* 2006; 11: 402
  - 13 Perez Aldana L, Kato M, Nakagawa S, Kawarasaki M, Nagasako T, Mizushima T, Oda H, Kodaira J, Shimizu Y, Komatsu Y, Zheng R, Takeda H, Sugiyama T, Asaka M. The relationship between consumption of antimicrobial agents and the prevalence of primary *Helicobacter pylori* resistance. *Helicobacter* 2002; 7: 306-309
  - 14 Datta S, Chattopadhyay S, Patra R, De R, Ramamurthy T, Hembram J, Chowdhury A, Bhattacharya SK, Berg DE, Nair GB, Mukhopadhyay AK. Most *Helicobacter pylori* strains of Kolkata in India are resistant to metronidazole but susceptible to other drugs commonly used for eradication and ulcer therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 51-57
  - 15 Cheng H, Hu FL. The epidemiology of *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Beijing. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2005; 85: 2754-2757
  - 16 史彤, 刘文忠, 萧树东, 徐蔚文. 上海地区幽门螺杆菌对抗生素耐药率的变迁. *中华消化杂志* 2000; 39: 576
  - 17 林辉, 彭孝伟, 何利平, 潘秀珍. 对甲硝唑耐药幽门螺杆菌中rdxA基因的表达. *中华消化内镜杂志* 2004; 21: 28-31
  - 18 Baglan PH, Bozdayi G, Ozkan M, Ahmed K, Bozdayi AM, Ozden A. Clarithromycin resistance prevalence and Ica gene status in *Helicobacter Pylori* clinical isolates in Turkish patients with duodenal ulcer and functional dyspepsia. *J Microbiol* 2006; 44: 409-416
  - 19 Marzio L, Coraggio D, Capodicasa S, Grossi L, Cappello G. Role of the preliminary susceptibility testing for initial and after failed therapy of *Helicobacter pylori* infection with levofloxacin, amoxicillin, and esomeprazole. *Helicobacter* 2006; 11: 237-242
  - 20 Rimbara E, Noguchi N, Tanabe M, Kawai T, Matsumoto Y, Sasatsu M. Susceptibilities to clarithromycin, amoxycillin and metronidazole of *Helicobacter pylori* isolates from the antrum and corpus in Tokyo, Japan, 1995-2001. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11: 307-311
  - 21 Koletzko S, Richy F, Bontems P, Crone J, Kalach N, Monteiro ML, Gottrand F, Celinska-Cedro D, Roma-Giannikou E, Orderda G, Kolacek S, Urruzuno P, Martinez-Gomez MJ, Casswall T, Ashorn M, Bodanszky H, Megraud F. Prospective multicentre study on antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains obtained from children living in Europe. *Gut* 2006; 55: 1711-1716
  - 22 Marusic Z, Plecko V, Katicic M, Zele-Starcevic L, Budimir A, Bedenic B, Stanko A, Presecki, Bosnjak Z, Kalenic S. Primary and secondary resistance of *Helicobacter pylori* to metronidazole and azithromycin in the northern part of Croatia. *Clin Microbiol Infect* 2007; 13 (Suppl 1): S242-S243
  - 23 Kim JM, Kim JS, Kim N, Kim SG, Jung HC, Song IS. Comparison of primary and secondary antimicrobial minimum inhibitory concentrations for *Helicobacter pylori* isolated from Korean patients. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 28: 6-13
  - 24 McMahon BJ, Hennessy TW, Bensler JM, Bruden DL, Parkinson AJ, Morris JM, Reasonover AL, Hurlburt DA, Bruce MG, Sacco F, Butler JC. The relationship among previous antimicrobial use, antimicrobial resistance, and treatment outcomes for *Helicobacter pylori* infections. *Ann Intern Med* 2003; 139: 463-469
  - 25 Watanabe K, Tanaka A, Imase K, Tokunaga K, Sugano H, Kai A, Ishida H, Itoh T, Takahashi S. Amoxicillin resistance in *Helicobacter pylori*: studies from Tokyo, Japan from 1985 to 2003. *Helicobacter* 2005; 10: 4-11
  - 26 Chisholm SA, Owen RJ. Rates of Ciprofloxacin and Rifampicin Resistance are Low in Persistent *Helicobacter pylori* Infections in the UK. *Helicobacter* 2006; 11: 397
  - 27 Bogaerts P, Berhin C, Nizet H, Glupczynski Y. Prevalence and mechanisms of resistance to fluoroquinolones in *Helicobacter pylori* strains from patients living in Belgium. *Helicobacter* 2006; 11: 441-445
  - 28 Miyachi H, Miki I, Aoyama N, Shirasaka D, Matsumoto Y, Toyoda M, Mitani T, Morita Y, Tamura T, Kinoshita S, Okano Y, Kumagai S, Kasuga M. Primary levofloxacin resistance and gyrA/B mutations among *Helicobacter pylori* in Japan. *Helicobacter* 2006; 11: 243-249
  - 29 Rouault E, Buissonniere A, Labadi L, Blumrich A, Lamouliatte H, Megraud F. A Five Year Follow-up of *Helicobacter pylori* Resistance to Fluoroquinolones in Bordeaux, France. *Helicobacter* 2006; 11: 399
  - 30 Glocker E, Stueger H, Kist M. Increasing Quinolone Resistance in *Helicobacter pylori* in Germany. *Helicobacter* 2006; 11: 398
  - 31 Meyer JM, Silliman NP, Wang W, Siepmann NY, Sugg JE, Morris D, Zhang J, Bhattacharyya H, King EC, Hopkins RJ. Risk factors for *Helicobacter pylori* resistance in the United States: the surveillance of H. pylori antimicrobial resistance partnership (SHARP) study, 1993-1999. *Ann Intern Med* 2002;



- 136: 13-24
- 32 Glupczynski Y, Megraud F, Lopez-Brea M, Andersen LP. European multicentre survey of in vitro antimicrobial resistance in *Helicobacter pylori*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20: 820-823
  - 33 Pilotto A, Rasso M, Leandro G, Franceschi M, Di Mario F. Prevalence of *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Northeast Italy: a multicentre study. GISU. Interdisciplinary Group for the Study of Ulcer. *Dig Liver Dis* 2000; 32: 763-768
  - 34 Parsons HK, Carter MJ, Sanders DS, Winstanley T, Lobo AJ. *Helicobacter pylori* antimicrobial resistance in the United Kingdom: the effect of age, sex and socio-economic status. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1473-1478
  - 35 Cameron EA, Powell KU, Baldwin L, Jones P, Bell GD, Williams SG. *Helicobacter pylori*: antibiotic resistance and eradication rates in Suffolk, UK, 1991-2001. *J Med Microbiol* 2004; 53: 535-538
  - 36 Elviss NC, Owen RJ, Xerry J, Walker AM, Davies K. *Helicobacter pylori* antibiotic resistance patterns and genotypes in adult dyspeptic patients from a regional population in North Wales. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54: 435-440
  - 37 Elviss NC, Owen RJ, Breathnach A, Palmer C, Shetty N. *Helicobacter pylori* antibiotic-resistance patterns and risk factors in adult dyspeptic patients from ethnically diverse populations in central and south London during 2000. *J Med Microbiol* 2005; 54: 567-574
  - 38 Matteo MJ, Perez CV, Domingo MR, Olmos M, Sanchez C, Catalano M. DNA sequence analysis of *rdxA* and *frxA* from paired metronidazole-sensitive and -resistant *Helicobacter pylori* isolates obtained from patients with heteroresistance. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 27: 152-158
  - 39 Masaoka T, Suzuki H, Kurabayashi K, Nomoto Y, Nishizawa T, Mori M, Hibi T. Could frameshift mutations in the *frxA* and *rdxA* genes of *Helicobacter pylori* be a marker for metronidazole resistance? *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24 (Suppl 4): 81-87
  - 40 de Francesco V, Margiotta M, Zullo A, Hassan C, Valle ND, Burattini O, Cea U, Stoppino G, Amoroso A, Stella F, Morini S, Panella C, Ierardi E. Primary clarithromycin resistance in Italy assessed on *Helicobacter pylori* DNA sequences by TaqMan real-time polymerase chain reaction. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 429-435
  - 41 Khan R, Nahar S, Sultana J, Ahmad MM, Rahman M. T2182C mutation in 23S rRNA is associated with clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori* isolates obtained in Bangladesh. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 3567-3569
  - 42 Posteraro P, Branca G, Sanguinetti M, Ranno S, Cammarota G, Rahimi S, De Carlo M, Posteraro B, Fadda G. Rapid detection of clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori* using a PCR-based denaturing HPLC assay. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57: 71-78
  - 43 Christophe B. T2182C Mutation Is Not Associated with Clarithromycin Resistance in *Helicobacter pylori* [Letter]. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 868-870
  - 44 Kobayashi I, Saika T, Muraoka H, Murakami K, Fujioka T. *Helicobacter pylori* isolated from patients who later failed H. pylori eradication triple therapy readily develop resistance to clarithromycin. *J Med Microbiol* 2006; 55: 737-740
  - 45 Momynaliev KT, Selezneva OV, Kozlova AA, Vereshchagin VA, Il'ina EN, Govorun VM. A2144G is the main mutation in the 23S rRNA gene of *Helicobacter pylori* associated with clarithromycin resistance. *Genetika* 2005; 41: 1338-1344
  - 46 Morris JM, Reasonover AL, Bruce MG, Bruden DL, McMahon BJ, Sacco FD, Berg DE, Parkinson AJ. Evaluation of seaFAST, a rapid fluorescent in situ hybridization test, for detection of *Helicobacter pylori* and resistance to clarithromycin in paraffin-embedded biopsy sections. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 3494-3496
  - 47 Gerrits MM, Godoy AP, Kuipers EJ, Ribeiro ML, Stoof J, Mendonca S, van Vliet AH, Pedrazzoli J Jr, Kusters JG. Multiple mutations in or adjacent to the conserved penicillin-binding protein motifs of the penicillin-binding protein 1A confer amoxicillin resistance to *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 2006; 11: 181-187
  - 48 Glocker E, Berning M, Gerrits MM, Kusters JG, Kist M. Real-time PCR screening for 16S rRNA mutations associated with resistance to tetracycline in *Helicobacter pylori*. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 3166-3170
  - 49 Li Y, Dannelly HK. Inactivation of the putative tetracycline resistance gene HP1165 in *Helicobacter pylori* led to loss of inducible tetracycline resistance. *Arch Microbiol* 2006; 185: 255-262
  - 50 Coulon C, Lascols C, Cattoir V, Cambau E. *Helicobacter pylori* Resistance to Rifamycin is Connected to *rpoB* Mutations. *Helicobacter* 2006; 11: 399
  - 51 Gisbert JP, Gonzalez L, Calvet X. Systematic review and meta-analysis: proton pump inhibitor vs. ranitidine bismuth citrate plus two antibiotics in *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter* 2005; 10: 157-171
  - 52 Qasim A, Sebastian S, Thornton O, Dobson M, McLoughlin R, Buckley M, O'Connor H, O'Morain C. Rifabutin- and furazolidone-based *Helicobacter pylori* eradication therapies after failure of standard first- and second-line eradication attempts in dyspepsia patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 91-96
  - 53 Gisbert JP, Fuentes J, Carpio D, Tito L, Guardiola J, Tomas A, Olivares D, Calvet X. 7-day rescue therapy with ranitidine bismuth citrate after *Helicobacter pylori* treatment failure. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 1249-1253
  - 54 Matsushima M, Suzuki T, Kurumada T, Watanabe S, Watanabe K, Kobayashi K, Deguchi R, Masui A, Takagi A, Shirai T, Muraoka H, Kobayashi I, Mine T. Tetracycline, metronidazole and amoxicillin-metronidazole combinations in proton pump inhibitor-based triple therapies are equally effective as alternative therapies against *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 232-236
  - 55 Miehke S, Hansky K, Schneider-Brachert W, Kirsch C, Morgner A, Madisch A, Kuhlisch E, Bastlein E, Jacobs E, Bayerdorffer E, Lehn N, Stolte M. Randomized trial of rifabutin-based triple therapy and high-dose dual therapy for rescue treatment of *Helicobacter pylori* resistant to both metronidazole and clarithromycin. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24:

- 395-403
- 56 Minami M, Ando T, Hashikawa SN, Torii K, Hasegawa T, Israel DA, Ina K, Kusugami K, Goto H, Ohta M. Effect of glycine on *Helicobacter pylori* in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 3782-3788
- 57 Quesada M, Sanfeliu I, Junquera F, Segura F, Calvet X. Evaluation of *Helicobacter pylori* susceptibility to rifaximin. *Gastroenterol Hepatol* 2004; 27: 393-396
- 58 Tong JL, Ran ZH, Shen J, Zhang CX, Xiao SD. Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 155-168
- 59 Kabir S. The current status of *Helicobacter pylori* vaccines: a review. *Helicobacter* 2007; 12: 89-102

编辑 程剑侠 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2008年版权归世界华人消化杂志

## • 消息 •

### 世界华人消化杂志性质、刊登内容及目标

**本刊讯** 《世界华人消化杂志(国际标准刊号ISSN 1009-3079, 国内统一刊号CN 14-1260/R, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi/World Chinese Journal of Digestology*)》, 是一本由来自国内23个省、市、自治区、特别行政区的496位胃肠病学和肝病学专家支持的开放存取的同行评议性的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病学领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助。

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点、名词解释、同行评价。

《世界华人消化杂志》报道的内容包括食管、胃、肠、肝、胰肿瘤, 食管疾病、胃肠及十二指肠疾病、肝胆疾病、肝脏疾病、胰腺疾病、感染、内镜检查法、流行病学、遗传学、免疫学、微生物学, 以及胃肠道运动对神经的影响、传送、生长因素和受体、营养肥胖、成像及高科技技术。

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病学领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医药学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务。(常务副总编辑: 张海宁 2008-03-18)