# 黔南州280例胃镜检查患者幽门螺杆菌感染及抗生素耐药情况*

潘 科[1]，张人弘[1]，郑 娟[1]，张丹丹[1]，陈峥宏[2]，王 菲[2]，魏 刚[2]，綦廷娜[2]**
（1. 黔南州人民医院 消化内科，贵州 都匀 558000；2. 贵州医科大学 微生物学教研室，贵州 贵阳 550025）

［摘 要］**目的：**了解黔南州280例胃镜检查患者幽门螺杆菌（*H. pylori*）感染状况及其对抗生素耐药情况。**方法：**采集黔南州280例行胃镜检查的上消化道疾病患者胃黏膜组织，采用快速尿素酶法（RUT）诊断*H. pylori*感染，比较不同民族、性别、疾病类型患者的*H. pylori*感染率，对RUT试验阳性的胃黏膜组织进行*H. pylori*微需氧分离培养，以改良琼脂稀释法（界值法）检测各*H. pylori*临床菌株对阿莫西林、左氧氟沙星、甲硝唑、克拉霉素的敏感性，比较不同民族来源的临床分离株对抗菌药物的耐药率。**结果：**280例上消化道疾病患者*H. pylori*感染率为86.1%（241/281），不同民族和不同性别上消化道疾病患者*H. Pylori*感染率差异无统计学意义（$P>0.05$）；消化性溃疡患者*H. Pylori*感染率（95.4%）＞慢性胃炎患者*H. Pylori*感染率（84.1%）＞胃癌患者*H. Pylori*感染率（76.9%），$P<0.05$；经分离培养获得74株*H. pylori*，对阿莫西林、左氧氟沙星、甲硝唑、克拉霉素的耐药率分别为5.4%（4/74）、20.3%（15/74）、86.5%（64/74）、29.7%（22/74）；分离自汉族和少数民族患者的*H. Pylori*对4种抗菌药物的耐药率差异无统计学意义（$P>0.05$）。**结论：**上消化道疾病患者*H. pylori*感染率较高，*H. Pylori*对甲硝唑和克拉霉素耐药率较高，对阿莫西林和左氧氟沙星耐药率较低。

［关键词］螺杆菌，幽门；感染；抗生素类；耐药性
［中图分类号］R378；R573 ［文献标识码］A ［文章编号］1000-2707（2015）09-0930-05

# Prevalence and Antibiotic Resistance of *Helicobacter pylori* Isolated from 280 Patients Accepting Gastroscopy in Qiannan Autonomous Prefecture

PAN Ke[1], ZHANG Renhong[1], ZHENG Juan[1], ZHANG Dandan[1], CHEN Zhenghong[2], WANG Fei[2], WEI Gang[2], QI Tingna[2]
（*1. Department of Gastrointestinal Medicine, People's Hospital of Qiannan Autonomous Prefecture, Duyun 558000, Guizhou, China; 2. Department of Microbiology, Guizhou Medical University, Guiyang 550025, Guizhou, China*）

［**Abstract**］**Objective:** To investigate infection situation and antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* isolated from 280 patients undergoing gastroscopy in Qiannan autonomous prefecture. **Methods:** A total of 280 patients undergoing gastroscopy in Qiannan autonomous prefecture were enrolled in this study. Gastric mucosal specimens were collected and rapid urease testing (RUT) was used to diagnose *H. pylori* infection. *H. pylori* infection rates of different nationality, different sex and different disease type were compared. The positive gastric mucosa tissue in RUT test underwent microaerophilic isolation and culture. Modified agar dilution method was adopted to detect antibiotic susceptibility of clinlical *H. pylori* strains to amoxicillin, levofloxacin, metronidazole and clarithromycin, and antibiotic resistance rates of clinlical *H. pylori* strains of different nationality were compared. **Results:** Among 280 patients with disease of upper digestive tract, *H. pylori* infection rate was 86.1% (241/280). There were no statistically significant differences of *H. pylori* infection rate in different nationality and gender

*［基金项目］国家自然科学基金（81460314）；贵州省科技厅－贵阳医学院联合基金［黔科合LG字（2012）010］
**通信作者 E-mail：qitingna77@163.com
网络出版时间：2015－08－07 网络出版地址：http://www.cnki.net/kcms/detail/52.5012.R.20150807.2252.026.html

$P>0.05$). *H. Pylori* infection rate of patients with peptic ulcer was highest (95.4%), followed by chronic gastritis (84.1%) and gastric cancer (76.9%), $P<0.05$. 74 *H. pylori* isolates were obtained by microaerophilic culture. The resistance rate of 74 *H. pylori* isolates to amoxicillin, levofloxacin, metronidazole and clarithromycin was 5.4% (4/74), 20.3% (15/74), 86.5% (64/74), 29.7% (22/74), respectively and there were no statistically significant differences between Han and minority patients ($P>0.05$). **Conclusion**: *H. pylori* was the major factor that contributes to upper gastrointestinal diseases occuring in the people's hospital of Qiannan autonomous prefecture. The resistance rates of *H. pylori* to metronidazole and clarithromycin were higher compared with amoxicillin and levofloxacin .

[**Key words**] *Helicobacter pylori*; infection; antibiotics; drug resistance

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染与慢性胃炎、消化性溃疡、胃癌以及胃黏膜相关恶性淋巴瘤的发生密切相关。*H. pylori* 流行情况呈全球分布状态,感染人数超全球人口总数的 1/2[1]。不同国家和地区报道的 *H. pylori* 感染率不尽相同,常常随该地区经济发展状况、居住条件、生活饮食习惯、人口密度等社会环境和经济因素而变化[2]。*H. pylori* 根除治疗可以促进溃疡的愈合、降低胃癌的发病率,目前 *H. pylori* 根除方案中抗菌药物组成方案有 4 种:(**1**)阿莫西林及克拉霉素,(**2**)阿莫西林及左氧氟沙星,(**3**)阿莫西林及呋喃唑酮,(**4**)四环素及甲硝唑或呋喃唑酮[3]。随着这些药物在各种感染性疾病治疗中的广泛应用,*H. pylori*耐药菌株不断增加,已成为影响 *H. Pylori* 根除率的严重问题。了解地区性 *H. pylori* 感染及耐药情况,有利于掌握当地的 *H. pylori* 流行情况并指导临床选择合适的治疗方案以提高根除率。本研究采用快速尿素酶法(rapid urease testing, RUT)检测了黔南州 280 例少数民族和汉族上消化道疾病患者胃黏膜组织 *H. pylori* 感染情况,并进行了 *H. pylori* 临床菌株的微需氧分离培养及药物敏感性试验,报告如下。

## 1　材料和方法

### 1.1　材料

**1.1.1**　质控菌株　*H. pylori* 菌株 NCTC 11637,获赠于中国疾病预防控制中心传染病预防控制所,贵州医科大学微生物学教研室保存。

**1.1.2**　试剂　快速尿素酶试纸(珠海市克迪科技开发有限责任公司),哥伦比亚培养基(青岛高科园海博生物技术有限公司),MH 培养基(杭州天和微生物试剂有限公司),脱纤维绵羊血(采自贵州医科大学实验动物中心),幽门螺杆菌添加剂(英国,OXOID),微需氧产气袋(日本,三菱化学株式会社),厌氧罐(日本,三菱化学株式会社),*H. pylori* 转送液(100 g/L 蔗糖 + 50% 小牛血清),左氧氟沙星(中国食品药品检定研究院,批号 130455 - 201106),克拉霉素(中国食品药品检定研究所 130558 - 200902),阿莫西林(中国食品药品检定研究院,批号 130409 - 201011),甲硝唑(中国食品药品检定研究院,批号 100191 - 200606)。

**1.1.3**　*H. pylori* 16SrDNA 特异性引物　采用文献[4]引物,由生工生物工程(上海)股份有限公司合成,上游引物 5′-CTTGCTA GAGT GCTGAT TA-3′,下游引物 5′-TCCCACACTCTA GAATA GT-3′,扩增目的片段长度为 550 bp。

### 1.2　方法

**1.2.1**　*H. pylori* 感染的诊断　2013 年 8 月 ~ 2014 年 8 月,于胃镜下采集黔南州人民医院消化科胃镜室行胃镜检查的 280 名上消化道疾病患者的胃窦和胃体处胃黏膜组织各一块,采用 RUT 法检测 *H. pylori*,取少量胃黏膜组织块置于快速尿素酶试纸内,1 ~ 3 min 内观察试纸呈樱红色,判断为试验阳性。

**1.2.2**　*H. pylori* 的分离培养和鉴定　取 RUT 试验阳性的胃黏膜组织浸渍于 *H. pylori* 转送液,置厌氧罐中微需氧条件下迅速运送至实验室剪碎后接种于含有 *H. pylori* 选择性添加剂的哥伦比亚血琼脂培养基中,37 ℃微需氧条件下培养 4 ~ 5 d。将疑似菌株经革兰染色初步鉴定后划线分离培养,挑取单菌落传代培养并经革兰染色、快速尿素酶试验和 *H. pylori* 16S rDNA 特异性 PCR 扩增进行鉴定。将阳性菌株保存于脱纤维绵羊血中, - 80 ℃

保存备用。

**1.2.3** 药物敏感性试验 参照文献[5]中的美国临床实验标准化委员会推荐的改良琼脂稀释法检测 *H. pylori* 对阿莫西林、左氧氟沙星、甲硝唑、克拉霉素的敏感性。取 2 μL 待检 *H. pylori* 菌液分别点种在各含药 MH 血琼脂平板中(克拉霉素、阿莫西林、左氧氟沙星终浓度为 1 mg/L,甲硝唑终浓度为 8 mg/L)微需氧培养 4 d 后观察,若接种点有细菌生长判为耐药。实验均重复两次,以 NCTC 11637 作为质控菌株。

**1.3** 观察指标

观察 280 例上消化道疾病患者 *H. pylori* 感染率,比较不同民族、性别、疾病类型患者的 *H. pylori* 感染率,观察各 *H. pylori* 临床菌株对阿莫西林、左氧氟沙星、甲硝唑、克拉霉素的敏感性,比较不同民族来源的临床分离株对抗菌药物的耐药率。

**1.4** 统计学方法

采用 SPSS 18.0 软件进行统计分析,对不同民族、性别和疾病类型患者的 *H. pylori* 感染率以及不同民族来源临床分离菌株的耐药率比较用 $\chi^2$ 检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1** *H. pylori* 感染率

280 例上消化道疾病患者 *H. Pylori* 感染率为 86.1%(241/280),不同民族和不同性别患者 *H. Pylori* 感染率差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1 和表 2。不同疾病类型患者 *H. Pylori* 感染率比较,消化性溃疡患者 *H. Pylori* 感染率(95.4%)>慢性胃炎患者 *H. Pylori* 感染率(84.1%)>胃癌患者 *H. Pylori* 感染率(76.9%),组间比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

**2.2** *H. pylori* 分离培养和鉴定

280 例临床标本经分离培养,共得到微需氧生长、革兰染色阴性螺杆菌、快速尿素酶试验阳性及 16S rDNA 鉴定阳性的 *H. pylori* 共 74 株。

**2.3** 药物敏感性试验

74 株临床分离 *H. Pylori* 对阿莫西林、左氧氟沙星、甲硝唑、克拉霉素的耐药率分别为 5.4%(4/74)、20.3%(15/74)、86.5%(64/74)、29.7%(22/74),分离自少数民族与汉族患者的 *H. Pylori* 对 4 种抗生素耐药率差异无统计学意义($P>0.05$),见表 4。

表 1 不同民族上消化道疾病患者胃黏膜 *H. Pylori* 感染率

Tab. 1 Gastric mucosa *H. Pylori* infection rates of different ethnic patients

| 民族类别 | *n* | *H. Pylori* 感染率(*n*, %) |
|---|---|---|
| 汉族 | 156 | 137(87.8) |
| 布依族 | 36 | 31(86.1) |
| 苗族 | 24 | 21(87.5) |
| 水族 | 26 | 23(88.5) |
| 土家族 | 16 | 14(87.5) |
| 彝族 | 15 | 12(80.0) |
| 壮族 | 13 | 11(84.6) |
| 合计 | 280 | 241(86.1) |

表 2 不同性别上消化道疾病患者胃黏膜 *H. Pylori* 感染率

Tab. 2 Gastric mucosa *H. Pylori* infection rates of different sexual patients

| 性别 | *n* | *H. Pylori* 感染率(*n*, %) |
|---|---|---|
| 男性 | 158 | 139(88) |
| 女性 | 122 | 102(83.6) |
| $\chi^2$ | | 1.096 |
| *P* | | 0.295 |

表 3 不同类型上消化道疾病患者胃黏膜 *H. Pylori* 感染率

Tab. 3 *H. Pylori* infection rates of gastric mucosal specimens derived from patients with different diseases

| 疾病类型 | *n* | *H. Pylori* 感染率(*n*, %) |
|---|---|---|
| 慢性胃炎 | 189 | 159(84.1) |
| 消化性溃疡 | 65 | 62(95.4) |
| 胃癌 | 26 | 20(76.9) |
| $\chi^2$ | | 7.114 |
| *P* | | 0.029 |

表 4 不同民族患者 *H. Pylori* 菌株药物敏感性试验结果

Tab. 4 Antimicrobial susceptibility test results of *H. Pylori* isolated from different ethnic patients

| 抗生素 | 少数民族(34) | | 汉族(40) | | $\chi^2$ | *P* |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 耐药菌株数 | 耐药率(%) | 耐药菌株数 | 耐药率(%) | | |
| 阿莫西林 | 2 | 5.9 | 2 | 5.0 | 0.028 | 0.867 |
| 左氧氟沙星 | 6 | 17.6 | 9 | 22.5 | 0.268 | 0.605 |
| 甲硝唑 | 30 | 88.2 | 34 | 85.0 | 0.165 | 0.685 |
| 克拉霉素 | 9 | 26.5 | 13 | 32.5 | 0.320 | 0.572 |

## 3　讨论

我国 *H. pylori* 感染率较欧美等发达国家偏高，成人感染率达到 42.0% ~84.6%，各地区报道数据不尽相同[6]。本研究结果显示黔南州医院上消化道疾病患者 *H. pylori* 感染率为 86.1%，与董秋萍等[7]报道的 83.23% 基本相符，处于国内较高水平。黄频等[8]报道男性上消化道疾病患者 *H. pylori* 感染率高于女性患者，而本研究中上消化道患者的 *H. pylori* 感染率却无性别差异。本研究中也未显示出 *H. pylori* 感染率的民族差异，可能与两类人群混杂聚居、生活饮食习惯逐渐同化等因素有关。*H. pylori* 感染后可通过诱发机体产生局部炎症反应，诱导黏膜上皮组织增生与异常凋亡，调节癌基因与抑癌基因，并产生尿素酶、空泡毒素等致病因子引发慢性胃炎、消化性溃疡、胃癌及胃黏膜相关恶性淋巴瘤等疾病[9]，本研究显示 280 例上消化道疾病患者中消化性溃疡患者的 *H. pylori* 感染率最高（95.4%），而胃癌患者感染率最低（76.9%）。这与李雪梅等[10]报道的胃癌组患者 *H. pylori* 感染率高于其他上消化道疾病组不一致，可能与近年来社会环境或饮食习惯等非幽门螺杆菌感染因素（如吸烟、饮酒）导致胃癌所占比重升高有关[11]。本研究资料显示 3 种疾病类型的患者 *H. pylori* 感染率均高于 75%，提示 *H. pylori* 感染是导致本地区上消化道疾病尤其是消化性溃疡的重要因素，有必要对这些患者实施有效的 *H. pylori* 根除治疗以促进溃疡的愈合、降低胃癌的发病率。

然而，随着临床上抗生素的广泛使用，使得 *H. pylori* 对抗生素的耐药问题日益突出。*H. pylori* 耐药率在不同国家和地区不尽相同。了解地区性 *H. Pylori* 菌株耐药率变化趋势有助于该地区选择合适的抗生素进行根除治疗及采取有效的应对措施以提高 *H. Pylori* 根除率。

甲硝唑属硝基咪唑类药物，其在胃内的作用不受胃酸的影响，具有高稳定性和高活性，且价格便宜，往往被作为治疗 *H. Pylori* 感染的首选药物之一。但由于甲硝唑的广泛使用，尤其在口腔疾病和妇科疾病中的广泛使用，导致国内外普遍报道 *H. Pylori* 耐药菌株正日益增多。Francis Mégraud 等[5]报道，*H. pylori* 对甲硝唑的耐药率为 20% ~80%（平均 30% ~40%），杨天敢等[12]报道浙江省台州地区甲硝唑耐药率高于 93%。本研究分离的 74 株 Hp 对甲硝唑的耐药率高达 86.5%，高于刘苓等[13]报道的临近地区贵阳 *H. pylori* 甲硝唑耐药率 63.33%，提示本地区 *H. pylori* 对甲硝唑的耐药率已达到较高水平，应引起临床的注意。克拉霉素属大环内酯类抗生素，具有耐酸、能溶解于低 pH 胃液中的特性，口服后生物利用度好，不良反应少，被认为是 *H. pylori* 根除治疗方案中最有效的抗生素。因其价格偏高，十年前在中国并不常将其用于 *H. pylori* 的根除治疗。随着人民生活水平和经济状况的改善，克拉霉素在临床上的应用也越来越广泛，导致了 *H. pylori* 对克拉霉素的耐药率呈现出增高趋势。其耐药机制与 *H. Pylori* 23SrRNA V 区基因突变使克拉霉素与细菌核糖体 50S 亚基结合能力降低有关[14]。本文结果显示黔南州医院分离到的 *H. pylori* 菌株对克拉霉素的耐药率达到了 29.7%，与贵阳地区 33.33% 的耐药率接近，明显高于原素梅等[15]报道的 7.4% 及杜军等[16]报道的 9.17% 耐药率。根据第四次全国处理共识报告意见，当克拉霉素耐药率高于 15% ~20% 时，则不宜再选用含有甲硝唑或克拉霉素的标准三联疗法作为根除 *H. pylori* 的一线方案，而推荐铋剂四联疗法作为一线治疗方案。阿莫西林、左氧氟沙星因其耐药率低可作为根除 *H. pylori* 的主要抗生素[3,17]。本研究中 *H. Pylori* 对左氧氟沙星的耐药率为 20.3%，低于对甲硝唑和克拉霉素的耐药率。综合上述耐药资料，在本地区行 *H. Pylori* 根除治疗时可优先选用阿莫西林，遇到克拉霉素和甲硝唑耐药菌株时可选用左氧氟沙星，如能根据药敏试验结果选用 2 种敏感抗生素配合质子泵抑制剂及铋剂进行治疗更利于根除 *H. Pylori*。

## 4　参考文献


[1] Edith L, Camilla V, Maria GS, et al. Helicobacter pylori infection and drugs malabsorption[J]. World J Gastroenterol, 2014 (30): 10331 - 10337.

[2] Hagymási K, Tulassay Z. Helicobacter pylori infection: new pathogenetic and clinical aspects[J]. World J Gastroenterol, 2014(21): 6386 - 6399.

[3] 刘文忠，谢勇. 第四次全国处理共识报告[J]. 中华内科杂志, 2012(10):832 - 837.

[4] 吴晓娟，陈峥宏，王菲. PCR 扩增 16SrDNA 在幽门螺杆菌感染诊断中的运用[J]. 现代检验医学杂志, 2010(5):76 - 78.

[5] Francis M, Philippe L. Helicobacter pylori Detection and

Antimicrobial Susceptibility Testing[J]. Clin Microbiol Rev, 2007(2):280 - 322.
[6] 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(5):265 - 270.
[7] 董秋萍,罗兵,郭爱军,等. 3 种上消化道疾病中幽门螺杆菌感染率的检测及分析[J]. 安徽医科大学学报, 2012(2):208 - 210.
[8] 黄频,楼望林,杨更发,等. 2 357 例幽门螺杆菌感染及抗菌素耐药分析[J]. 中国新药杂志, 2007(13):1057 - 1059,1064.
[9] 吴盛海,王贤军. 幽门螺杆菌致病机制的研究进展[J]. 国际流行病学传染病学杂志, 2011(2):134 - 137.
[10] 李雪梅,肖天琼. 少数民族地区幽门螺旋杆菌感染率及其相关性[J]. 遵义医学院学报, 2006(3):285 - 286.
[11] 贺圣文,赵仁宏,王春平,等. 胃癌危险因素的 Meta 分析[J]. 中国卫生统计, 2010(2):146 - 148.
[12] 杨天敢,黎宏章,陈娇娥,等. 浙江省台州地区 2010 - 2013 年幽门螺杆菌常用抗生素耐药监测[J]. 中华流行病学杂志, 2014(6):704 - 707.
[13] 刘苓,胡林,刘娅林,等. 贵州省幽门螺杆菌临床菌株的抗生素耐药现状[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2012(8):702 - 705.
[14] 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组/全国幽门螺杆菌研究协作组,成虹,胡伏莲,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(9):525 - 530.
[15] 原素梅,李芳,安彦军,等. 山西省 243 株幽门螺杆菌药物敏感性及克拉霉素耐药基因突变特征分析[J]. 中国人兽共患病学报, 2014(5):541 - 554.
[16] 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(8):1453 - 1456.
[17] 张晓岚,吕晓敏. 第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告解读[J]. 临床荟萃, 2012(23): 2025 - 2027.

(2015-05-20 收稿,2015-06-30 修回)
中文编辑: 周 凌; 英文编辑: 刘 华

(上接第 925 页)

[9] Hallows WC, Yu W, Denu JM. Regulation of glycolytic enzyme phosphoglycerate mutase-1 by Sirt1 protein-mediated deacetylation[J]. J Biol Chem, 2012(6):3850 - 3858.
[10] Ren F, Wu H, Lei Y, et al. Quantitative proteomics identification of phosphoglycerate mutase 1 as a novel therapeutic target in hepatocellular carcinoma[J]. Mol Cancer, 2010 (81):1 - 17.
[11] 高红军,岳志冈,郑敏,等. 一种肿瘤相关抗原在食管鳞状细胞癌中的鉴定与表达[J]. 中国医学科学院学报, 2012(3):244 - 248.
[12] Buffa FM, Harris AL, West CM, et al. Large meta-analysis of multiple cancers reveals a common, compact and highly prognostic hypoxia metagene[J]. Br J Cancer, 2010(2):428 - 435.

(2015-06-09 收稿,2015-07-21 修回)
中文编辑: 周 凌; 英文编辑: 赵 毅

(上接第 929 页)

[9] Jin YS, Hye RL, Duk CL. Increased arterial stiffness in healthy subjects with high-normal glucose levels and in subjects with prediabetes[J]. Cardiovascular Diabetology, 2011(10):30 - 38.
[10] Kannel W, McGee D. Diabetes and cardiovascular risk factors: the framingham study[J]. Circulation, 2009(4):8 - 13.
[11] Ceriello A, Davidson J, Hanefeld M, et al. Postprandial hyperglycaemia and cardiovascular complications of diabetes: an update[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2006(16):453 - 456.
[12] David SHB. Hypertension, diabetes, insulin resistance, and postprandial hyperglycemia[J]. Drug Development Research, 2006(67):595 - 596.
[13] 陈静,董文丽,孙继超,等. 餐后 2 小时血糖与肱踝脉搏波传导速度的相关性研究[J]. 内科理论与实践, 2014(5):328 - 333.
[14] 王先作,路雅宁,郭东方. 餐后高血糖与血管性疾病的关系[J]. 中国实用医药, 2011(29):259 - 260.
[15] Feener EPand King GL. Vascular dysfunction in diabetes mellitus[J]. Lancet, 1997(Suppl 1):S19 - 23.

(2015-05-12 收稿,2015-07-01 修回)
中文编辑: 周 凌; 英文编辑: 刘 华