

撤稿：云南宁蒗地区摩梭人及普米族人幽门螺杆菌感染状况 及抗菌药物耐药性研究

本刊于 2020 年第 49 卷第 11 期 1778-1781 页发表的《云南宁蒗地区摩梭人及普米族人幽门螺杆菌感染状况及抗菌药物耐药性研究》一文，作者为顾云帆、杨骥、王春蓉、王婧，存在不当署名问题，故郑重声明撤销此稿件，并请广大读者注意。

《重庆医学》编辑部

2020 年 10 月 10 日

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.11.014
网络首发 http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200422.0948.008.html(2020-04-22)

云南宁蒗地区摩梭人及普米族人幽门螺杆菌感染 状况及抗菌药物耐药性研究^{*}

顾云帆,杨 骥,王春蓉,王 婧[△]
(云南省第二人民医院体检中心,昆明 650021)

[摘要] **目的** 了解云南宁蒗地区摩梭人及普米族人幽门螺杆菌(HP)感染状况,并分离培养进行抗菌药物耐药性分析,为临床用药提供参考依据。**方法** 选取云南省丽江市宁蒗县永宁乡摩梭人和普米族人为研究对象,对其进行¹⁴C-尿素呼气试验(¹⁴C-UBT),对¹⁴C-UBT 阳性者行胃镜检查,对其胃窦及胃黏膜样本采集后进行 HP 培养与鉴定,并采用 E-test 试验对分离培养 HP 菌株的耐药性进行分析。**结果** 共纳入研究对象 878 例,HP 感染 355 例,总体感染率 40.43%。共分离 355 株 HP 菌株,对莫西沙星、甲硝唑耐药率较高,对阿莫西林、庆大霉素耐药率较低,单药耐药率为 9.58%,对多种抗菌药物耐药的菌株占 79.90%。**结论** 该地区摩梭人及普米族人 HP 对于常用抗菌药物存在高耐药率,多重耐药的形势严峻。

[关键词] 幽门螺杆菌;抗菌药物;耐药性
[中图法分类号] R183.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2020)11-1778-04

Helicobacter pylori infection status and antimicrobial resistance of Mosuo people and Pumi people in Yunnan Ninglang^{*}

GU Yunfan, YANG Ji, WANG Chunrong, WANG Qiang[△]
(Physical Examination Center, the Second People's Hospital of Yunnan Province, Kunming, Yunnan 650021, China)

[Abstract] **Objective** To understand the infection status of helicobacter pylori (HP) among Mosuo people and Pumi people in Ninglang, Yunnan, and to isolate and culture for antimicrobial resistance analysis, so as to provide a reference for clinical use. **Methods** Mosuo and Pumi people from Yongning township, Ninglang county, Lijiang city, Yunnan province were selected as the research objects and received ¹⁴C-urea breath test(¹⁴C-UBT). Gastroscopy was performed on the patients with positive ¹⁴C-UBT, and HP culture and identification were performed after the antrum and gastric mucosa samples were collected. The drug resistance of HP strains isolated and cultured were analyzed by E-test test. **Results** A total of 878 patients were included, 355 of whom were infected with HP, and the overall infection rate was 40.43%. A total of 355 HP strains were isolated. The resistance rate of HP to Moxifloxacin and Metronidazole was higher, and the resistance rate to Amoxicillin and Gentamicin was lower. The single drug resistance rate was 9.58%, and 79.90% of the strains were resistant to multiple antimicrobial agents. **Conclusion** There is a high drug resistance rate of HP for commonly used antibacterial drugs in this area, and the situation of multiple drug resistance is severe.

[Key words] helicobacter pylori; antibiotics; drug resistance

幽门螺杆菌(HP)是一种微需氧的革兰阴性、单极多鞭毛的细菌,在人群中感染率高。1994 年 WHO 将 HP 定义为 I 类致癌原^[1]。欧洲 Maastricht V/ Florence 共识、我国第五次幽门螺杆菌感染处理共识(杭州),以及国内外几个较大型的临床观察研究均提出了在胃黏膜萎缩和肠化发生之前,根除 HP 可降低胃癌风险、减少胃癌发生的观点^[2-3]。随着精准医学及整合医学等概念的提出和发展,以及国内外针对

^{*} 基金项目:传染病预防控制国家重点实验室自主研究开放课题项目(2019SKLID308)。 作者简介:顾云帆(1973—),副主任医师,本科,主要从事健康管理研究。 [△] 通信作者, E-mail: tjzxwangqiang@163.com。

HP 感染的几部专家共识和指南的发布^[4-6],国内对 HP 感染相关疾病的认识和诊治已经进入了新阶段。为了解摩梭人、普米族人 HP 感染的相关情况,本课题组在 2016 年 10 月对云南宁蒗地区摩梭人及普米族人聚居性最高的泸沽湖流域进行了相关调查,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

以永宁乡(永宁村、温泉村、泥鳅沟村、拖支村、落水村、木底箐村)大于或等于 15 岁的本户籍常住摩梭人和普米族人为调查对象,且均为三代纯系民族。纳入标准:(1)近 1 个月未服用抗菌药物、铋剂及质子泵抑制剂进行抗 HP 治疗;(2)无严重心、肺、肝、肾等重要器官疾病;(3)无长期服用非甾体类抗炎药物;(4)未曾行胃、十二指肠手术。排除标准:(1)入组前 1 个月内服用过非甾体类消炎药物、H2 受体阻滞剂、抗菌药物、免疫抑制剂及质子泵抑制剂;(2)近 1 周内上消化道急性出血;(3)既往有部分胃切除病史。受访者或监护人均签署知情同意书,本研究经云南省第二人民医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 研究方法

调查时间为 2016 年 10 月,采用统一调查问卷,内容包括基本情况、社会经济状况、个人及家庭健康状况(包括是否有消化疾病或症状)、有无吸烟史和饮酒史等,由经过系统培训的调查员现场面对面调查填写。同时采用¹⁴C-尿素呼气试验(¹⁴C-UBT)检测 HP 感染状况。受试者均于空腹 2 h 后受检。¹⁴C-UBT 采用深圳中核海得威生物科技有限公司生产的 HUBT-20 PHP 测试仪和¹⁴C-UBT 药盒。试验严格按照测试仪及药盒相关说明和要求进行,>50 为阳性,≤50 为阴性,阳性判断为 HP 感染,阴性判断无 HP 感染。

1.2.2 检测方法

阳性患者进行胃显微镜检查,期间夹取距幽门 3~5 cm 内 3 块胃黏膜组织,分别用于快速尿酶试验、HP 的分离培养和病理组织检查。对感染患者进行 HP 分离培养,采用 E-test 试验对 HP 的耐药性进行

研究。

1.2.3 药敏试验

HP 分离菌株均采用 E-test 法行 9 种抗菌药物[阿莫西林(AMX)、阿奇霉素(AZM)、左氧氟沙星(LEV)、克拉霉素(CLA)、甲硝唑(MTZ)、四环素(TET)、利福平(RIF)、庆大霉素(GEN)、莫西沙星(MFX)]的药敏试验,9 种抗菌药物耐药判定采用欧洲抗菌药物敏感性测定委员会(EUCAST)标准,最低抑菌浓度(MIC)≥0.12 μg/mL 为 AMX 耐药,≥8 μg/mL 为 MTZ 耐药,≥0.5 μg/mL 为 CLA 耐药,≥1 μg/mL 为 LEV 耐药,≥1 μg/mL 为 TET 耐药,≥1 μg/mL 为 MFX 耐药,≥1 μg/mL 为 RIF 耐药,≥16 μg/mL 为 GEN 耐药,≥1 μg/mL 为 AZM 耐药。

1.3 统计学处理

采用 SPSS19.0 统计软件进行分析。计数资料以率表示,采用 χ^2 检验;多因素分析进行非条件多变量 Logistic 回归分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 基本情况

本研究共调查了 878 例,平均年龄(46.93±12.24)岁;HP 感染 355 例,总体感染率 40.43%。其中,摩梭人 568 例,HP 感染 241 例(42.43%);普米族人 310 例,HP 感染 114 例(36.77%)。355 株临床分离株对 MFX 的耐药性最强(84.23%),对 AMX 有较低的耐药性(1.69%),对 GEN 无耐药,见表 1。

表 1 HP 感染患者不同抗菌药物药敏试验分析

抗菌药物	总株数(n)	耐药株数(n)	耐药率(%)
AMX	355	6	1.69
AZM	355	77	21.69
LEV	355	277	78.03
CLA	355	113	31.83
MTZ	355	284	80.00
TET	355	149	41.97
RIF	355	203	57.18
GEN	355	0	0
MFX	355	299	84.23

表 2 摩梭人和普米族人抗菌药物耐药性比较[n(%)]

项目	n	AMX	AZM	LEV	CLA	MTZ	TET	RIF	GEN	MFX
摩梭人	241	6(2.49)	49(20.33)	177(73.44)	73(30.29)	187(77.59)	92(38.17)	136(56.43)	0	196(81.33)
普米族人	114	0	28(24.56)	100(87.72)	40(35.09)	97(85.09)	57(50.00)	67(58.77)	0	103(90.00)
χ^2		2.887	0.815	9.199	0.821	2.717	4.444	0.173	—	4.742
P		0.089	0.367	0.002	0.365	0.099	0.035	0.677	—	0.029

—:无数据。

2.2 多重耐药情况

培养阳性的 355 株菌株中,对 9 种抗菌药物均敏感仅占总菌株的 0.85%(3/355),单药耐药率为 9.58%(34/355),双重耐药率为 9.58%(34/355),三重耐药率为 20.00%(71/355),四重耐药率为 20.56%(73/355),五重耐药率为 20.00%(71/355),六重耐药率为 12.39%(44/355),七重耐药率为 6.76%(24/355)。

2.3 摩梭人和普米族人抗菌药物耐药性比较

摩梭人和普米族人对 LEV、TET、MFX 的耐药性比较,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

3 讨论

上消化道疾病是消化内科的常见病、多发病,其发病与 HP 感染密切相关。HP 感染率在不同人群、不同人种、不同国家及地区之间不尽相同^[7-8]。云南宁蒗县永宁乡的摩梭人和普米族人就医方式不同,在患小病时,选择自采草药/找草医或中医治疗的普米族人多于摩梭人(分别为 47.3%和 46.9%),到乡镇卫生院治疗的摩梭人多于普米族人(分别为 27.0%和 24.3%)^[9]。本研究显示,摩梭人 HP 感染率明显高于普米族人,总感染率略低于全国平均水平,高于云南高原地区体检人群成人 HP 感染率^[10]。本研究显示,摩梭人与普米族人对 LEV、MFX 及 TET 的耐药性比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。

本研究分离的 HP 菌株对 LEV、MFX、MTZ 耐药率较高,对多种抗菌药物耐药的菌株占 79.9%,明显高于全国水平^[11-12]。不同种类的喹诺酮类药物分子间可能存在交叉耐药现象,造成三代喹诺酮类药物 MFX 耐药程度亦处于较高水平^[13]。另外,HP 菌株对 MTZ 耐药情况较严重,女性高于男性,且随年龄增长而逐渐升高。可能与硝基咪唑类(MTZ、替硝唑等的交叉耐药性)长期、广泛应用于牙科疾病(牙周炎等)、普外科疾病(胆管感染、急性阑尾炎、肠梗阻等)和妇科疾病(阴道炎等)的抗感染治疗,导致其伴随感染的 HP 产生耐药有关,也与不规范根除 HP 有关。故长期应用喹诺酮类药物、MTZ 的患者及根除失败的患者应详细了解其用药史。

本研究中 HP 菌株对 RIF 的耐药率较高(57.18%),可能与 RIF 被频繁地应用于结核病的治疗有关。目前临床根除 HP 不采用 RIF 作为一线用药,以免诱导出现更高水平的耐药性,使今后抗结核治疗更加困难。

本研究发现,HP 菌株对 TET 的耐药率高达 41.97%。近年 HP 经典三联方案的根治率下降,四联方案作为二线补救方案使用增多,导致 TET 用于 HP 根治增多,耐药性也凸显出来。因此,临床医师应

该严格把握根治指针,选用敏感的抗菌药物作为根治方案及根治失败补救方案。

CLA、AZM 属新一代大环内酯类抗菌药物,广泛地用于各类感染性疾病,其存在交叉耐药性、原发耐药性和继发耐药性。Maastricht V/Florence 共识建议:当某地区 HP 对克拉霉素的耐药率大于或等于 15%时,以 PPI 为基础的含克拉霉素的三联疗法不应作为 HP 的经验性根除方案,推荐行克拉霉素耐药试验^[1]。本研究中对 CLA 的耐药率为 31.83%,AZM 的耐药率为 21.69%。故本地区的 HP 治疗方案可选择个性化方案,以达到根除效果。

虽然我国将 AMX 用于抗 HP 感染治疗已有 20 多年,但其耐药率未见明显增长,我国东南沿海地区 AMX 的耐药率为 0.41%^[14],北京地区的耐药率为 2.0%^[15]。HP 对 AMX 无继发耐药性。本研究 AMX 耐药率仅为 1.69%,建议在根除 HP 感染的治疗中选用 AMX。另外,本研究对象对 GEN 的敏感率达 100%,故 GEN 临床应用值得进一步探讨。

本研究显示,摩梭人、普米族人 HP 菌株对 MTZ、CLA、MFX、LEV 及 TET 耐药情况较为严重,且存在双重及多重耐药问题,主要表现为 MTA+MFX、MTZ+LEV、CLA+LEV,以及 MTZ+CLA+LEV 同时耐药。因此,根除治疗时应当尽量避免这几类高耐药的抗菌药物同时使用,对抗菌药物选择应更加慎重;可以考虑联合使用铋剂及其他药物以提高根除治疗效果。HP 根除治疗时应当在充分考虑当地抗菌药物敏感情况,参考现行方案的根除效果的基础上,选择最适合当地的治疗方案。

综上所述,目前 HP 对不同抗菌药物敏感情况存在明显地区差异。为避免 HP 耐药菌株的产生,应严格掌握 HP 根除的适应证,采取规范化治疗,避免滥用抗菌药物。

参考文献

- [1] MALFERTHEINER P,MEGRAUD F,O'MO-RAIN C A,et al. Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report[J]. Gut,2017,66(1):6-30.
- [2] PAN K F,ZHANG L,GERHARD M,et al. A large randomized controlled intervention trial to prevent gastric cancer by eradication of Helicobacter pylori in Linq County, China: baseline results and factors affecting the eradication[J]. Gut,2016,65(1):9-18.
- [3] LEE Y C,CHIANG T H,CHOU C K,et al.

- Association between *Helicobacter pylori* eradication and gastric cancer incidence: a systematic review and meta-analysis[J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(5): 1113-1124.
- [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] MAHACHAI V, VILAICHONE R K, PITTAYANON R, et al. *Helicobacter pylori* management in ASEAN: The Bangkok consensus report[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2018, 33(1): 37-56.
- [6] FALLONE C A, CHIBA N, VAN ZANTEN S V, et al. The Toronto Consensus for the Treatment of *Helicobacter pylori* Infection in Adults[J]. *Castroentemlogy*, 2016, 151(1): 51-69.
- [7] 牛海静, 苏秉忠. 内蒙古地区幽门螺杆菌感染的流行病学研究现状[J]. *现代消化及介入诊疗*, 2019, 24(2): 216-218.
- [8] ANG T L, FOCK K M, SONG M J, et al. Ten-day triple therapy versus sequential therapy versus concomitant therapy as first-line treatment for *Helicobacter pylori* infection[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2015, 30(7): 1134-1139.
- [9] 张海音, 仲华, 林媛媛, 等. 云南宁蒗地区摩梭人和普米族人就医方式调查[J]. *中国医学科学院学报*, 2019, 41(3): 331-337.
- [10] 贾德梅, 王婧, 褚南疆, 等. 云南高原地区成人健康体检人群中幽门螺杆菌感染流行病学调查及相关因素分析[J]. *重庆医学*, 2018, 47(7): 950-956.
- [11] ZHOU L, ZHANG J, SONG Z, et al. Tailored versus triple plus bismuth or concomitant therapy as initial *Helicobacter pylori* treatment: a randomized trial[J]. *Helicobacter*, 2016, 21(2): 91-99.
- [12] SONG Z, ZHANG J, HE L, et al. Prospective multi-region study on primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains isolated from Chinese patients[J]. *Dig Liver Dis*, 2014, 46(12): 1077-1081.
- [13] LIU J M, WU J Y, CHANG C Y, et al. Su1929 the primary resistance of *helicobacter pylori* in Taiwan after the national policy to restrict antibiotic consumption and its relation to virulence factors: a nationwide study[J]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e124199.
- [14] 邬丽娜, 张谢, 张学松, 等. 宁波地区不同年龄人群幽门螺杆菌耐药性分析[J]. *浙江医学*, 2019, 41(8): 789-791.
- [15] SONG Z, ZHOU L, ZHANG J, et al. Hybrid Therapy as First-Line Regimen for *Helicobacter pylori* Eradication in Populations with High Antibiotic Resistance Rares[J]. *Helicobacter*, 2016, 21(5): 382-388.

(收稿日期: 2019-09-28 修回日期: 2020-03-09)

(上接第 1777 页)

- ventilation and pressure-controlled ventilation volume guaranteed during laparoscopic surgery in trendelenburg position[J]. *J Clin Anesth*, 2016, 34: 55-61.
- [10] LICKER M, FAUCONNET P, VILLIGER Y, et al. Acute lung injury and outcomes after thoracic surgery[J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2009, 22(1): 61-67.
- [11] TAN J, SONG Z, BIAN Q, et al. Effects of volume-controlled ventilation *vs.* pressure-controlled ventilation on respiratory function and inflammatory factors in patients undergoing video-assisted thoracoscopic radical resection of pulmonary carcinoma[J]. *J Thorac Dis*, 2018, 10(3): 1483-1489.
- [12] DREYFUSS D, RIEARD J D, SAUMON G. On the physiologic and clinical relevance of lung-borne cytokines during ventilator-induced lung injury[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003, 167(11): 1467-1471.
- [13] MIYAO Y, YASUE H, OGAWA H, et al. Elevated plasma interleukin-6 levels in patients with acute myocardial infarction[J]. *Am Heart J*, 2007, 126(6): 1299-1304.

(收稿日期: 2019-12-25 修回日期: 2020-02-26)