

36株青少年幽门螺杆菌耐药分析

黄烈平, 庄满利, 顾承萍

(舟山市妇幼保健院儿科, 浙江 舟山 316000)

[摘要] 目的 了解该地区青少年幽门螺杆菌(HP)常用抗菌药物的耐药性。方法 对108例青少年患者进行胃镜检查,并取胃黏膜标本1块进行HP培养分离,采用Kirby-Baner药敏纸片对培养分离到的菌株进行抗菌药物的敏感性试验。结果 108例中成功分离出HP菌株36例,对克拉霉素耐药率8.3%(3/36)、阿莫西林耐药率33.3%(12/36)、甲硝唑耐药率94.4%(34/36)、呋喃唑酮耐药率16.7%(6/36),而庆大霉素和左氧氟沙星均未检出耐药菌株。结论 该地区青少年HP对甲硝唑和阿莫西林耐药率较高,对克拉霉素和呋喃唑酮耐药率较低,而对庆大霉素和左氧氟沙星无耐药菌株。
[中国当代儿科杂志,2009,11(3):210-212]

[关键词] 幽门螺杆菌;药敏试验;耐药性;青少年

[中图分类号] R725.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2009)03-0210-03

Antimicrobial resistance of 36 strains of *Helicobacter pylori* in adolescents

HUANG Lie-Ping, ZHUANG Man-Li, GU Cheng-Ping. Department of Pediatrics, Maternal and Child Health Care Hospital of Zhoushan, Zhoushan, Zhejiang 316000, China (Email: huanglp816@126.com)

Abstract: Objective To investigate the resistance of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) to antimicrobial agents in adolescents. **Methods** One hundred and eight adolescents (6-18 years old) underwent a gastroscopy examination. *H. pylori* strains were isolated from gastric mucosa. Antimicrobial susceptibility testing was performed by means of Kirby-Baner. **Results** Thirty-six *H. pylori* strains were identified. The resistant rate of *H. pylori* strains to clarithromycin, frunanzolidone and amoxicillin was 8.3%, 16.7% and 33.3%, respectively. *H. pylori* strains showed a high resistance to metronidazole (94.4%), while no strain was resistant to gentamicin and levofloxacin. **Conclusions** The *H. pylori* strains from the adolescents in Zhejiang showed a high resistance to metronidazole and amoxicillin but a low resistance to clarithromycin and frunanzolidone. All of *H. pylori* strains were susceptible to gentamicin and levofloxacin.

[Chin J Contemp Pediatr, 2009, 11(3):210-212]

Key words: *Helicobacter pylori*; Susceptibility test; Resistance; Adolescent

众多研究表明,幽门螺杆菌(HP)感染与小兒慢性胃炎和消化性溃疡密切相关^[1-3]。来自成人流行病学资料显示50%以上成人HP相关疾病患者是在儿童期感染了HP,然后成为HP携带者。绝大多数儿童均有短暂或持续存在的HP感染,一旦感染很难清除。而抗菌药物耐药菌株的出现是HP根治失败的主要原因。目前成人的耐药率在不同国家和地区不尽相同,儿童和青少年感染HP后对抗菌药物的耐药性问题已开始得到关注。我们自2006年5月至2007年12月对108例做胃镜检查的住院和门诊青少年患儿进行胃黏膜HP培养并进行药敏试验,结果报告如下。

1 对象和方法

1.1 研究对象

我院2006年5月至2007年12月进行电子胃镜检查青少年患儿108例,其中男66例,女42例,年龄6~18岁,平均13.5±3.1岁,其中6岁~42例,11岁~12例,15~18岁54例。

1.2 标本采集

通过胃镜的活检钳取出近幽门4~6cm处胃黏膜1块立即放至HP运送培养基中送检,48h内转种。

1.3 分离培养

1.3.1 培养基 HP选择性培养基采用Columbia

[收稿日期]2008-05-26;[修回日期]2008-06-27

[作者简介]黄烈平,男,硕士,副主任医师。主攻方向:儿童消化系统疾病。

琼脂加入7%脱纤维羊血及两性霉素(10 mg/L)、多粘菌素(2 500 U/L)、三甲氧苄氨嘧啶(5 mg/L)和万古霉素(10 mg/L)配制而成。

1.3.2 培养方法 将所取胃黏膜组织研磨匀浆,接种于HP选择性培养基中,置厌氧箱中微需氧条件下(37℃)培养3~5 d,根据菌落外形(针尖大小圆形半透明的,表面光滑湿润),染色后镜下形态(阴性弧状或海鸥状等)及生化反应(尿素酶、过氧化氢酶和触酶)阳性者,可鉴定为HP菌株。混悬于30%甘油布氏肉汤中-70℃保存备用。

1.4 药敏试验

抗生素药敏纸片由杭州致远医学检验所制作,采用Kirby-Baner药敏纸片法对培养出的HP行敏感性试验。抗生素敏感性参照中国药品生物制品鉴定所制定的抗菌药药敏试验判定标准及文献中的判定标准进行判定^[4]。

1.5 统计学处理

采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 认为差异有显著性意义。

2 结果

2.1 胃镜检查结果

108例青少年患者胃镜检查发现:球部溃疡30例,浅表性胃炎40例,十二指肠球炎20例,浅表性胃炎伴糜烂12例,窦部溃疡6例。

2.2 HP培养及药敏试验

108例中成功分离培养HP菌株36例,阳性率33.3%,其中6岁~6例,11岁~4例,15~18岁26例,结果见表1。药敏试验见表2。

表1 各年龄组HP阳性率 例(%)

年龄(岁)	例数	HP阴性数	HP阳性数	HP阳性率
6~	42	35	6	(14.3)
11~	12	8	4	(33.3)
15~18	54	8	26	(48.1)

注:组间比较 $\chi^2 = 12.31, P < 0.05$

表2 36株HP抗菌药物的药敏结果

抗菌药物	敏感株	耐药株	耐药率(%)
克拉霉素	33	3	8.3
阿莫西林	24	12	33.3
庆大霉素	36	0	0.0
呋喃唑酮	30	6	16.7
甲硝唑	2	34	94.4
左氧氟沙星	36	0	0.0

3 讨论

本研究通过对108例青少年患者的胃黏膜进行HP培养,成功分离HP菌株36株,阳性率33.3%。药敏试验发现36株HP菌株中,甲硝唑耐药率高达94.4%,阿莫西林耐药率33.3%,呋喃唑酮为16.7%,克拉霉素为8.3%,其中庆大霉素和左氧氟沙星耐药率均为0。另外二重耐药1例,三重耐药1例。

HP是胃肠疾病的重要病原体,根除HP对上消化道疾病的防治具有重要意义,但HP的耐药性成为根除治疗的一大难题。胃黏膜培养法培养出HP是诊断HP感染的金标准,通过细菌培养及药物敏感试验有助于提高HP根除率。抑酸药(或铋剂)加抗生素联合应用是治疗HP感染较为有效的治疗方案^[5,6],在儿童常用的抗菌药物是克拉霉素、甲硝唑和阿莫西林。近年来HP根治率有所下降,抗菌药物耐药是HP根治失败的主要原因,青少年及儿童HP耐药性应引起临床医生足够重视。

克拉霉素是新一代大环内酯类药物,在胃内低pH值环境下仍有较好的稳定性和杀菌作用,其抑菌机制主要是可逆地与核糖体50S单位结合,抑制肽酰转移酶,影响核糖体的移位过程,阻止肽链延长,从而抑制细菌的蛋白质合成。研究显示,克拉霉素因HP耐药菌株的产生而使根除率降低,Peitz等^[7]报道,由于出现HP耐药菌株而使含克拉霉素的治疗方案根除率下降至17%。早期资料普遍显示HP对克拉霉素原发性耐药率较低,通常不超过10%,但近年来随着克拉霉素广泛应用,其耐药率亦呈逐年上升趋势,儿童中高耐药率已有报道,波兰儿童1993~1996年HP分离株中有17%对克拉霉素耐药,1998~2000年为23.3%^[8]。显示了上升趋势,这可能与儿童中呼吸道感染广泛应用大环内酯类药物和其他新的大环内酯类药物有关。本研究结果显示,HP对克拉霉素耐药率为8.3%,略高于国内报道成人HP对克拉霉素耐药率5.6%^[4]。Boyanova等^[9]研究结果显示克拉霉素耐药增加以及多耐药的存在令人担忧。

HP对硝基咪唑类的耐药率,西方报道成人中为10%~50%,发展中国家可达77%~95%^[10],可能与其广泛应用于抗厌氧菌的感染,尤其是与在妇科和口腔科疾病的治疗应用有关。本研究中甲硝唑耐药率为94.4%,与以上报道相仿。

阿莫西林是临床常用药,且HP对其不易产生

耐药,一直以来都作为抗 HP 的首选药物之一,大多数研究显示 HP 对阿莫西林均敏感,可能与其耐药性并非由内酰胺酶基因介导有关。本研究显示青少年中对阿莫西林耐药率达 33.3%,高于国内陈洁等^[11]报道 9.1%,但低于国内施杰民等^[12]报道的 61.1%。

另外本研究中庆大霉素和左氧氟沙星耐药率均为 0,可能与本地区青少年 HP 感染时这两种药物几乎未使用有关。有研究显示左氧氟沙星用于抗 HP 效果明显^[13],但用于儿童并不合适。另外本研究中发现了二重和三重耐药的菌株,需引起临床医师高度重视。

关于 HP 耐药机制,目前认为克拉霉素耐药机制系编码 23S rRNA 的 V 区点突变,使核糖体结合部位构象发生改变,从而与药物的亲和力明显下降^[12]。甲硝唑的耐药机制则比较复杂,尚未定论,目前普遍接受的是编码氧不敏感的 NADPH 硝基还原酶的 *rdxA* 基因突变失活为甲硝唑最重要的耐药机制,而阿莫西林产生耐药性的理论研究尚少,有研究认为,由于青霉素结合蛋白的改变,引起阿莫西林与靶点结合力下降^[14],尚待进一步证实。

HP 耐药率在不同国家和地区不尽相同,耐药程度与过去使用该药的程度呈正比,使用此类药物治疗其他疾病较多的地区,耐药菌株出现率高。因此,地区性 HP 耐药率监测和按地区耐药性选择治疗方案已受到普遍重视^[15,16]。在给药前做药敏试验和筛选敏感药物治疗,对提高 HP 根除率、减少药物不良反应、防止人群中耐药菌株增加有较大意义。

[参 考 文 献]

[1] 彭新平,张金定,王跃平. 幽门螺杆菌感染与儿童慢性胃炎及消化性溃疡的关系(附 56 例分析)[J]. 中国当代儿科杂志, 2002, 4(3):227-228.
[2] 蒲秀红,郭晓清,石玉玲,安涛,邱萌,袁晓霞,等. 粪便幽门螺杆菌抗原检测对儿童复发性腹痛病因诊断的价值[J]. 中国当代儿科杂志, 2005, 7(5):426-428.
[3] 卢燕鸣. 小儿幽门螺杆菌相关性疾病[J]. 中国当代儿科杂志,

2002, 4(6):567-568.
[4] 姜葵,张建中,潘国宗. 幽门螺杆菌耐药性检测[J]. 中国人兽共患病杂志, 2000, 16(6):76-78.
[5] Bazzoli F, Pozzato P. Therapy of *H. pylori* infection[J]. *J Physiol Pharmacol*, 1997, 48 (4 Suppl):39-46.
[6] Graham DY, Lew GM, Malaty HM, Evans DG, Evans DJ Jr, Klein PD, et al. Factors influencing the eradication of *Helicobacter pylori* with triple therapy[J]. *Gastroenterology*, 1992, 102(2):493-496.
[7] Peitz U, Sulliga M, Wolle K, Leodolter A, Von Arnim U, Kahl S, et al. High rate of post-therapeutic resistance after failure of macrolide-nitromidazole triple therapy to cure *Helicobacter pylori* infection; impact of two second-line therapies in a randomized study [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2002, 16(2):315-324.
[8] Dzierzanowska-Fangrat K, Rozynek E, Józwiak P, Celińska-Cedro D, Madalinski K, Dzierzano-wska D. Primary resistance to Clarithromycin in clinical strains of *Helicobacter pylori* isolated from children in Poland[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2001, 18(4):387-390.
[9] Boyanova L, Gergova G, Nikolov R, Davidkov L, Kamburov V, Jelev C, et al. Prevalence and evolution of *Helicobacter pylori* resistance to 6 antibacterial agents over 12 years and correlation between susceptibility testing methods [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2008, 60(4):409-415.
[10] Boyanova L, Stancheva I, Spassova Z, Katzarov N, Mitov I, Koumanova R. Primary and combined resistance to four antimicrobial agents in *Helicobacter pylori* in Sofia, Bulgaria [J]. *J Med Microbiol*, 2000, 49(5):415-418.
[11] 陈洁,陈飞波,余金丹,陈学军,李中跃,章许平. 幽门螺杆菌对克拉霉素、阿莫西林、甲硝唑体外耐药性和敏感性的初步分析[J]. 中华儿科杂志, 2004, 42(10):769-771.
[12] 施杰民,李伟平. 幽门螺杆菌耐药性分析[J]. 医学研究杂志, 2007, 36(7):98-100.
[13] DiCaro S, Zocco MA, Cremonini F, Candelli M, Nista EC, Bartolozzi F, et al. Levofloxacin based regimens for the eradication of *Helicobacter pylori* [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2002, 14(12):1309-1312.
[14] Versalovic J, Shortridge D, Kibler K, Griffy MV, Beyer J, Flamm RK, et al. Mutations in 23S rRNA are associated with clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori* [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1996, 40(2):477-480.
[15] 李和勤,李琴,刘郁明. 宝鸡市儿童 Hp 感染的流行病学调查[J]. 中国当代儿科杂志, 2004, 6(5):403-404.
[16] 项立,文飞球,卓卫华,唐沂. 不同疗程三联药物治疗儿童幽门螺杆菌感染的疗效观察[J]. 中国当代儿科杂志, 2007, 9(3):205-206.

(本文编辑:吉耕中)