

·评价与分析·

中国成人幽门螺杆菌分离株对抗菌药物耐药性的 Meta 分析

周燕¹ 郝倩² 白飞虎³

¹宁夏医科大学总医院感染性疾病科,宁夏传染病研究中心,银川 750000;²宁夏回族自治区人民医院消化内科,银川 750000;³海南医学院第二附属医院消化内科海南省消化疾病临床研究中心,海口 570216

通信作者:白飞虎,Email: 3284973521@qq.com

【摘要】 目的 了解中国成人幽门螺杆菌对常用抗菌药物的耐药性及其趋势和地区差异。方法 检索 PubMed、Embase、知网、万方和维普 2000 年 1 月至 2021 年 12 月发表的有关中国人群中幽门螺杆菌对抗菌药物耐药的文献,采用随机效应模型分析中国成人幽门螺杆菌对常用抗菌药物的合并耐药率。按地区和样本采集时间进行亚组分析,对可能影响耐药性的因素包括年龄、性别、内镜表现进行亚组分析汇总。结果 最终纳入 157 项研究,包括来自中国 7 个地区 29 个省份的 197 087 株幽门螺杆菌。中国成人幽门螺杆菌对甲硝唑的耐药率最高(80.5%),对庆大霉素耐药率最低(0.9%)。东北[16.7%(95%CI:5.0%~33.3%)]地区的克拉霉素总合并耐药率 \leq 20%,华南[11.5%(95%CI:4.3%~20.2%)]和华中[15.1%(95%CI:1.9%~37.1%)]地区的患者对左氧氟沙星合并耐药率 $<$ 20%。男性幽门螺杆菌感染者对左氧氟沙星和甲硝唑的耐药率分别为 25.1%和 79.6%,均低于女性($\chi^2=15.82$ 和 $156.88, P<0.001$)。 \geq 50 岁感染者对克拉霉素、左氧氟沙星和甲硝唑的耐药率分别为 30.1%、28.1%和 90.2%,均高于 $<$ 50 岁的感染者($\chi^2=12.81, 40.78$ 和 $52.65, P<0.001$)。溃疡性疾病患者对甲硝唑和阿莫西林耐药率分别为 73.8%和 8.8%,高于非溃疡性疾病患者($\chi^2=8.34$ 和 $21.44, P<0.001$)。结论 中国成人幽门螺杆菌对常用抗菌药物的耐药性不断上升,各地区耐药率有很大差异,持续耐药监测必不可少。经验根除治疗抗菌药物的选择应参考地方监测的耐药数据,同时应关注女性和 \geq 50 岁患者,并应确认患者是否患有溃疡性疾病。

【关键词】 幽门螺杆菌;中国;成人;耐药性

基金项目:海南省临床医学中心建设项目(2021818);海南省院士创新平台科研项目(00817378);海南省卫生健康行业科研项目(22A200078)

DOI: 10.3760/cma.j.cn331340-20231119-00096

Prevalence of antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* in Chinese adults: A meta-analysis

Zhou Yan¹, Hao Qian², Bai Feihu³

¹Department of Infectious Diseases, General Hospital of Ningxia Medical University, Infectious Disease Clinical Research Center of Ningxia, Yinchuan 750000, China; ²Department of Gastroenterology, People's Hospital of Ningxia Hui Autonomous Region, Yinchuan 750000, China; ³Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Clinical Research Center of Gastroenterological Diseases of Hainan Province, Haikou 570216, China

Corresponding author: Bai Feihu, Email: 3284973521@qq.com

【Abstract】 **Objective** To assess the antibiotics resistance of *Helicobacter pylori* in Chinese adults and the trends and geographical differences. **Methods** The literatures on antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* in Chinese adults published from January 2000 to December 2021 were retrieved in PubMed, Embase, CNKI, Wanfang and VIP databases. The combined resistance rates of *Helicobacter pylori* to commonly used antibiotics in Chinese adults were analyzed using a random-effect model. Subgroup analyses were conducted based on region and sample collection time, and factors potentially influencing resistance, including age, gender, and endoscopic findings were pooled in subgroup analyses. **Results** A total of 157 studies were included, covering 197 087 *Helicobacter pylori*

strains from 29 provinces in 7 regions of China. The resistance rate of *Helicobacter pylori* to metronidazole in Chinese adults was the highest (80.5%), while the resistance rate to gentamicin was the lowest (0.9%). The overall combined resistance rate of clarithromycin in Northeast China [16.7% (95% CI: 5.0%-33.3%)] was lower than or equal to 20%. The overall combined resistance rates of levofloxacin in South China [11.5% (95% CI: 4.3%-20.2%)] and Central China [15.1% (95% CI: 1.9%-37.1%)] were lower than 20%. The resistance rates to levofloxacin and metronidazole were significantly lower in male *Helicobacter pylori* infected individuals (25.1% and 79.6%) than in females ($\chi^2=15.82$ and 156.88, $P<0.001$). Resistance rates of clarithromycin, levofloxacin and metronidazole were significantly higher in individuals aged ≥ 50 years (30.1%, 28.1% and 90.2%) than those in aged < 50 years ($\chi^2=12.81$, 40.78 and 52.65, $P<0.001$). The resistance rates in *Helicobacter pylori* from ulcerative disease patients to metronidazole and amoxicillin were 73.8% and 8.8%, which were higher than those in non-ulcerative disease patients ($\chi^2=8.34$ and 21.44, $P<0.001$).

Conclusions The antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* in Chinese adults is increasing with significant regional variations in resistance rates. Continuous resistance monitoring is essential. The choice of antibiotics for empirical eradication therapy should consider local drug resistance data, as well as females, patients above 50 years, and the presence of ulcerative disease.

[Key words] *Helicobacter pylori*; China; Adults; Antibiotics resistance

Fund program: Hainan Province Clinical Medical Center (2021818); Specific Research Fund of the Innovation Platform for Academicians of Hainan Province (000817378); Hainan Provincial Health Industry Research Project (22A200078)

DOI: 10.3760/cma.j.cn331340-20231119-00096

幽门螺杆菌感染是人类最常见的慢性细菌感染之一^[1-2],会导致消化性溃疡和胃癌等疾病的发生^[3-4]。在缺乏有效疫苗的情况下,目前主要的治疗策略是幽门螺杆菌根除治疗^[3]。然而,由于克拉霉素耐药率不断上升,以克拉霉素为基础的标准三联疗法在根除感染方面的疗效已从近 90%降至 70%左右^[5-6],更值得警惕的是,使用的可替代方案的根除效率差异也很大^[7]。多项国际共识报告均强烈建议根据局部耐药模式选择合适的抗菌药物^[8-10]。2017年和 2020 年中国地区先后进行了 2 次大规模的多中心耐药性研究^[11-12]。本研究概述了 2000—2021 年中国成人幽门螺杆菌对抗菌药物的耐药性、耐药趋势及不同地理区域之间的差异,旨在为幽门螺杆菌根除治疗抗菌药物的选择提供一定参考。

资料与方法

一、资料来源

通过检索 PubMed、Embase、万方医学、维普、中国知网等数据库,纳入 2000 年 1 月 1 日至 2021 年 12 月 31 日发表的中国成人幽门螺杆菌对抗菌药物耐药性的相关文献。英文检索策略:“*Helicobacter pylori*”[MeSH Terms] OR (“*helicobacter*”[All Fields]

AND “*pylori*”[All Fields]) OR “*helicobacter pylori*”[All Fields]) AND (“drug resistance, microbial”[MeSH Terms] OR (“drug”[All Fields] AND “resistance”[All Fields] AND “microbial”[All Fields]) OR “microbial drug resistance”[All Fields] OR (“antibiotic”[All Fields] AND “resistance”[All Fields]) OR “antibiotic resistance”[All Fields]) AND (“China”[MeSH Terms] OR “China”[All Fields];中文检索策略:[(主题=幽门螺杆菌) AND 主题=耐药性) OR 主题=耐药率]。

二、文献纳入及排除标准

1. 纳入标准

①研究人群为中国成年人;②报道了关于幽门螺杆菌对克拉霉素、左氧氟沙星、甲硝唑、阿莫西林、四环素、呋喃唑酮、利福平和庆大霉素原发或继发性耐药的流行率;③描述了幽门螺杆菌感染的检测方法和药物敏感性实验方法;④患者在入组前 4 周内无幽门螺杆菌根除治疗史且未因其他原因使用任何抗菌药物;⑤重复文献或报告了同一队列数据的研究只使用最新一次的数据。

2. 排除标准

①研究人群为儿童;②报告少于 50 株菌株的研究;③耐药率的研究仅以百分比表示而未提及总

菌株数;④没有明确时间框架或超过 3 年的聚类数据的研究;⑤会议、指南以及没有正式出版的研究。

三、文献数据提取与质量评价

1. 文献筛选及相关定义

由两位研究者独立评估文章是否纳入,存在分歧的文献最终通过两位研究者讨论决定。筛选文献中幽门螺杆菌感染被定义为患者在以下任何一项检测中呈阳性:组织学、培养、血清学、粪便抗原、尿素呼气试验或快速脲酶试验。表型(E-test 法、琼脂稀释法和纸片扩散法)试验的结果定义是否耐药。原发性耐药定义为首次根除治疗开始前对抗菌药物的耐药;继发性耐药定义为患者经历了至少 1 次根除治疗失败史。

2. 数据提取

两位研究者使用标准化的数据提取表格独立提取原始文献数据,包括作者、发表年份、研究地区、参与者特征(性别、年龄、诊断、既往是否根除幽门螺杆菌治疗等)、感染诊断实验方法、药物敏感性试验诊断方法、纳入的患者数量、对不同抗菌药物耐药的的患者数量、不同耐药模式的占比。除了提取原始数据外,部分研究结果只提供了耐药率,未提供相关抗菌药物的耐药株数目,由两位研究者分别计算,统一结果。其中地区划分依据 2022 版中华人民共和国行政区划统计表。

3. 质量评价

本研究根据既往学者的研究并结合了纽卡斯尔-渥太华质量评估量表综合以下 5 个项目来评估:选择人群是否有代表性;参与者特征是否完整;随访是否清楚;感染诊断方法是否清楚;耐药检测方法是否详细。对于每个项目,如果偏倚风险低,则记录为“+”,如果偏倚风险高,则记录为“-”,若偏移风险不清楚,则记录为“?”,最后以百分数统计偏倚风险占比(0~100)。所有纳入的研究均由两研究者独立评估,出现分歧通过讨论解决。

三、统计学分析

采用 Stata 17.0 软件对中国地区成人幽门螺杆菌对抗菌药物耐药率进行荟萃分析。鉴于南北地区抗菌药物耐药性的差异,采用随机效应模型对异质

性进行调整。采用 Cochran's Q 检验和 I^2 统计量($P < 25%$ 、 $25% \sim 75%$ 和 $> 75%$ 分别代表低、中、高程度的研究间异质性)评估纳入研究之间的异质性。由于一些研究中幽门螺杆菌耐药率接近 0 或 100%,使用 Meta 分析中 metaprop 模块计算汇总耐药合并率和 95%CI,以避免排除耐药率为 0 的研究。同时进行不同亚组(研究区域、样本采集时间、年龄、性别、内镜下表现、耐药类型)合并耐药率和 95%CI 的分析。

结 果

一、文献筛选结果

通过数据库检索共获得 1 174 篇文献,应用纳入和排除标准后筛选出 157 篇文献共计 191 432 株幽门螺杆菌菌株进行中国地区成人幽门螺杆菌抗菌药物合并耐药率的分析。中文文献 123 篇,英文文献 34 篇,发表时间为 2003—2021 年,患者年龄(43.7 ± 11.2)岁。42 篇文献报道了原发耐药率,3 篇文献报道了继发耐药率,7 篇文献同时报道了 2 种耐药类型,剩余的 105 篇文献未清楚阐述耐药类型。以上研究来自 29 个省,其中 51.0%(80/157)的研究来自华东地区,另有 3 篇为多中心研究。纳入研究的地理分布见表 1。

二、研究质量评价结果

所有文献的耐药检测方法均为低风险;感染诊断方法中低风险占比 93.0%(146/157),另有 7.0%(11/157)不清楚,无高风险。在随访方面,低风险占 82.2%(129/157),高风险占 10.2%(16/157);在纳入文献参与者特征描述完整性方面,高风险偏倚占比达 26.8%(42/157);在参与者代表性方面,91.7%(144/157)的文献中均具有较高的代表性,但仍有 3.2%(5/157)的文献代表性属于高风险。

三、耐药情况

1. 总体耐药率及其变化趋势

对纳入 157 篇文献中幽门螺杆菌耐药率进行了合并统计,结果如表 2 所示,甲硝唑的耐药率最高(80.5%),庆大霉素耐药率最低(0.9%),阿莫西林、四环素和呋喃唑酮的总体耐药率 $< 5%$ 。

2000—2021 年这 8 种抗生素的变化趋势如图

表 1 纳入本文研究文献报道的地理分布(n=157)

地区 (文献数量)	提供数据的省市及地区 (文献数量)	分离株数
华北(18)	北京(8),河北(5),内蒙古(2),山西(3)	5 648
东北(4)	吉林(1),辽宁(1),黑龙江(2)	381
华东(80)	安徽(3),福建(2),江苏(12),江西(2), 山东(3),上海(8),台湾(15),浙江(35)	165 859
华中(8)	河南(1),湖南(3),湖北(4)	3 695
华南(20)	广东(12),广西(5),海南(1),香港(2)	7 403
西南(18)	贵州(5),四川(1),西藏(2),云南(4), 重庆(6)	7 595
西北(6)	陕西(2),甘肃(4)	867

注:另有 3 篇文献为多中心研究

1 所示,甲硝唑的耐药率在 2000—2010 年期间由 68.7%快速上升到 81.3%,此后维持在这个水平基本不变;克拉霉素的耐药率从 2000—2005 年的 13.7%增加到 2016—2021 年的 31.0%;左氧氟沙星的耐药率也呈逐年上升趋势,从 2000—2005 年的 8.0%增加到 2016—2021 年的 33.1%;四环素的耐药率自 2000—2005 年的 0.8%上升到 2011—2015 年的 4.7%,2016—2021 年耐药率无上升趋势;呋喃唑酮的耐药率自 2000—2005 年的 7.7%下降到 2011—2015 年的 1.4%,2016—2021 年又呈缓慢上升趋势,截止 2021 年上升至 2.3%;2000—2005 年利福平的耐药数据缺如,2006—2021 年耐药率从 7.4%上急速升到 24.9%。庆大霉素由 2000—2005 年的 21.7%直线下降到 2006—2010 年的 2.1%,此后耐药率<1%。

2.不同亚组耐药率分析

提取患者性别、年龄、内镜下表现及耐药类型对克拉霉素、左氧氟沙星、甲硝唑、阿莫西林、四环素和呋喃唑酮 6 种药物进行亚组比较。性别亚组分析显示,男性幽门螺杆菌感染者对左氧氟沙星和甲硝唑的耐药率分别为 25.1%和 79.6%,均低于女性的 27.3%和 85.6% ($\chi^2=15.82$ 和 156.88 , 均 $P<0.001$)。年龄亚组分析显示,年龄 ≥ 50 岁的感染者对克拉霉素、左氧氟沙星和甲硝唑的耐药率分别为 30.1%、28.1%和 90.2%,均高于<50 岁的感染者 (27.8%、24.1%和 86.7%),差异有统计学意义 ($\chi^2=12.81$ 、40.78 和 52.66,均 $P<0.001$)。内镜表现亚组分析显示,与非溃疡性疾病患者相比,溃疡性疾病患

表 2 中国成人幽门螺杆菌总体合并耐药率

抗生素	总体耐药率%(95%CI)	Q 检验 P 值	F 值(%)
克拉霉素	21.7(20.3~23.1)	<0.001	98.118
左氧氟沙星	20.7(18.8~22.8)	<0.001	99.104
甲硝唑	80.5(77.9~82.9)	<0.001	99.467
阿莫西林	3.2(2.5~4.3)	<0.001	98.707
四环素	3.7(2.4~5.3)	<0.001	97.193
呋喃唑酮	2.3(1.5~3.3)	<0.001	98.892
利福平	14.8(6.4~25.7)	<0.001	98.659
庆大霉素	0.9(0.5~1.4)	<0.001	96.826

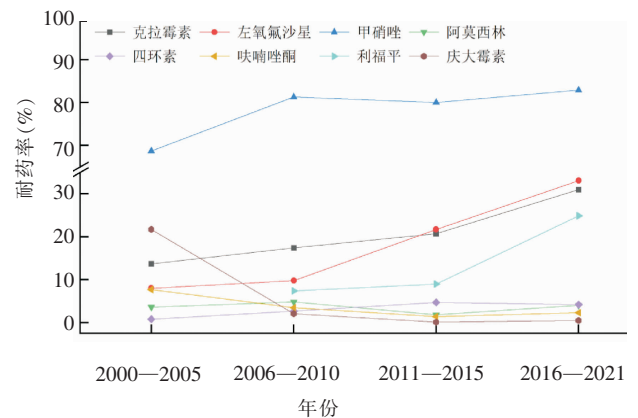


图 1 中国地区不同时段幽门螺杆菌对抗生素的耐药率折线图

者对克拉霉素和左氧氟沙星的耐药率较低 (28.2%和 29.5%);对甲硝唑和阿莫西林耐药率较高 (73.8%和 8.8%),差异均有统计学意义 ($\chi^2=555.71$ 、45.73、8.34 和 21.44, P 均<0.001)。耐药类型亚组分析显示,克拉霉素、左氧氟沙星、甲硝唑、阿莫西林、四环素和呋喃唑酮的继发耐药性分别为 51.0%、39.2%、91.5%、13.7%、2.3%和 12.9%,均大于原发耐药性 (22.9%、26.0%、56.5%、2.2%、1.1%和 2.7%),差异均有统计学意义 ($\chi^2=1 120.55$ 、2 220.19、774.56、1 082.25、17.29 和 1 069.84, P 均<0.001)。

3.不同地区抗菌药物的耐药率

对纳入的文献进行地区划分后,结果如表 3 所示,东北地区克拉霉素的耐药率最低(16.7%),华中(15.1%)和 华南(11.5%)地区左氧氟沙星耐药率较低,其余地区克拉霉素和左氧氟沙星的耐药率均大于 20%。甲硝唑的耐药率较高,其中,西北地区的合并耐药率最低(65.2%),西南地区的合并耐药率最高(86.1%)。对于四环素和呋喃唑酮,东北地区则表现

为相对较高的耐药率,分别为 21.2%和 22.8%,其他地区这两种抗菌药物的耐药率则较低,其中华南地区四环素的耐药率仅为 0.4%。阿莫西林的整体耐药率也相对较低,其中,华东地区的合并耐药率最低(1.5%),华南地区的合并耐药率最高(9.5%)。

讨 论

在过去的 20 年中,幽门螺杆菌的根除率持续下降,耐药性的增加是幽门螺杆菌感染根除率持续下降的主要原因^[7]。Meta 分析结果发现,随着时间的推移,克拉霉素、左氧氟沙星、利福平和甲硝唑的耐药性快速增加,呋喃唑酮、阿莫西林和四环素的耐药性基本保持稳定,庆大霉素的耐药率呈下降趋势并在 2016—2021 年趋于稳定。

一、幽门螺杆菌对克拉霉素、甲硝唑和左氧氟沙星的原发和继发耐药率均高于 15%

本研究显示,中国成人幽门螺杆菌对克拉霉素、甲硝唑和左氧氟沙星的原发和继发耐药率均高于 15%,这是选择替代经验方案的常见阈值^[8,13]。早前 Savoldi 等^[14]在 2018 年进行的一项基于 WHO 地区的荟萃分析显示,克拉霉素、甲硝唑和左氧氟沙星的耐药率随着时间的推移均增加,特别是东南亚地区和西太平洋地区,它们对左氧氟沙星的耐药率分别从 2006—2008 年的 13%和 12%上升至 2012—2016 年的 21%和 31%;中国地区克拉霉素的耐药性更是从 2000—2005 年的 13.7%大幅度上升至 2016—2021 年的 31.0%,这与之前推行的含有克拉霉素的经验疗法广泛应用密不可分。左氧氟沙星的耐药性也显著上升,从 2000—2005 年的 8.0%迅速

增加到 2016—2021 年的 33.1%。有研究显示克拉霉素和左氧氟沙星耐药性的增加与大环内酯类和氟喹诺酮类药物的消费增加密切相关^[15-16],2004 年指南建议使用氟喹诺酮类单一疗法作为社区获得性肺炎的替代一线疗法^[17]。华南地区左氧氟沙星的耐药率低于 15%,尚未达到阈值,华南地区在不进行药敏实验的前提下,或可使用左氧氟沙星进行根除幽门螺杆菌治疗,但也不能排除这一结果可能是选择偏倚造成的。甲硝唑的耐药性在世界范围内都非常高,而本研究甲硝唑的总体合并耐药率达 80.5%,其中原发耐药率为 56.5%,继发合并耐药率高达 91.5%,均已远远超过阈值,这可能与使用价格相对低廉的抗生素治疗寄生虫感染、盆腔炎或牙齿发炎有关。

二、不同地区阿莫西林、呋喃唑酮和四环素的耐药率有较大差异

阿莫西林、呋喃唑酮和四环素的耐药率在 2000—2021 年无明显增长趋势。不同地区的耐药性仍表现出较大的差异,东北地区四环素和呋喃唑酮的耐药率均大于 20%,已经远远高于中国的平均水平,可能与该地区抗菌药物管理使用不合理有关。然而,针对东北地区的合并数据,参考价值需要进一步考量,因为该地区的研究数量和样本量很少,存在一定偏倚。此外,有一些研究显示尽管使用以上 3 种抗菌药物根除治疗失败,但仍不会对阿莫西林和四环素产生耐药性^[18-19]。因此在克拉霉素、甲硝唑和左氧氟沙星高耐药率的现状下,阿莫西林、四环素和呋喃唑酮是根除幽门螺杆菌更好的选择。根据耐药类型看,3 种抗菌药物的继发耐药率均显著

表 3 中国不同地区对 6 种抗生素的耐药率

地区	耐药率(% ,95%CI)					
	克拉霉素	左氧氟沙星	甲硝唑	阿莫西林	四环素	呋喃唑酮
华北	24.7(17.3~32.9)	20.5(12.1~30.3)	72.1(64.8~78.9)	3.9(2.6~5.3)	4.9(3.5~6.4)	1.8(0~6.4)
东北	16.7(5.0~33.3)	25.2(7.8~48.1)	67.3(40.4~89.2)	4.5(1.5~8.6)	21.2(9.7~35.6)	22.8(11.4~36.8)
华东	20.2(18.4~21.5)	20.6(18.6~22.8)	83.7(81.1~86.3)	1.5(1.0~2.2)	1.9(0.6~3.8)	1.6(0.7~2.7)
华中	23.6(18.9~28.6)	15.1(1.9~37.1)	66.2(28.8~94.6)	7.4(3.4~12.7)	3.1(0~10.8)	2.9(0.7~6.4)
华南	22.4(17.7~27.4)	11.5(4.3~20.2)	79.9(68.5~89.2)	9.5(4.3~16.4)	0.4(0~1.7)	5.1(0.7~13.2)
西南	28.1(24.2~32.4)	30.1(24.4~36.1)	86.1(80.7~90.8)	6.6(2.4~12.5)	8.7(1.1~21.8)	2.5(0.2~6.9)
西北	20.2(12.4~49.7)	27.1(9.0~50.2)	65.2(31.8~91.7)	5.2(1.3~11.3)	12.2(1.4~30.4)	1.2(0~3.7)

高于原发耐药率。因此为了减缓这 3 种抗菌药物耐药率的急速上升,在有条件的地方可先进行克拉霉素和左氧氟沙星耐药性的检测,优先考虑使用以克拉霉素或左氧氟沙星为基础的根除方案。但在使用这 3 种抗菌药物的过程中,不能忽视青霉素制剂过敏问题以及四环素和呋喃唑酮可能诱发的不良反应。

对利福平和庆大霉素耐药性研究的 Meta 分析显示,中国成年人群幽门螺杆菌对利福平的耐药率为 14.8%,2006—2021 年来其耐药率从 7.4%急速升到 24.9%。然而,利福平的耐药检测临界点一直存在争议^[20-22],因此对于其耐药性的真实性有待评估。此外,利福平治疗过程中应充分考虑到该药的骨髓毒性和肝脏毒性^[23],再加上利福平常常作为结核分枝杆菌的一线治疗药物,在中国使用频率较高,有学者认为利福平已不适合作为根除幽门螺杆菌的可选药物^[24]。本文显示庆大霉素的合并耐药率为 0.9%,其作为幽门螺杆菌根除治疗的二线药物,在实际临床工作中应用较少,这可能是其耐药率下降的原因,推测庆大霉素将来可作为根除幽门螺杆菌反复失败患者的可选药物。

三、性别、年龄以及是否溃疡性疾病会影响抗菌药物的耐药性

抗菌药物的耐药性除了与使用频率密切相关外,性别、年龄等因素也可能会影响临床耐药性^[25-26]。本研究显示,女性对左氧氟沙星和克拉霉素的耐药率均高于男性,这一现象可能与激素、遗传差异和抗菌药物的使用频率有关^[27]。与男性相比,女性组因患盆腔炎、尿路感染等疾病的抗菌药物使用频率较高,易产生耐药性。此外, ≥ 50 岁感染者对克拉霉素、甲硝唑和左氧氟沙星的耐药率高于 < 50 岁的感染者,这可能与随着年龄的增长,患者有更多的机会暴露于抗菌药物中有关。关于内镜下表现,本研究显示溃疡性疾病患者对克拉霉素和左氧氟沙星耐药性较低,对甲硝唑和阿莫西林则在患者中耐药性较高。研究结果可能与研究选择偏倚及样本量有关。

本项基于中国成年人群的荟萃分析显示,2000—2021 年,中国地区成年人幽门螺杆菌对克拉

霉素、左氧氟沙星、甲硝唑和利福平耐药性上升,应制定有效的方案来控制抗菌药物的耐药性,并重视地区耐药率的差异调整治疗方案。有必要建立地方和国家层面的耐药检测系统,持续动态检测中国地区幽门螺杆菌耐药性的流行情况,早日实现基于药物敏感性的个体化治疗策略,从根本上减少抗菌药物的滥用,提高根除治疗效率。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 周燕:研究设计、数据采集整理、分析数据、撰写论文;郝倩:数据采集整理、分析数据;白飞虎:批判性审阅和经费支持

参 考 文 献

- [1] Hooi J, Lai WY, Ng WK, et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: Systematic review and meta-analysis [J]. *Gastroenterology*, 2017, 153(2): 420-429. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.04.022.
- [2] Zhou Y, Deng Y, You Y, et al. Prevalence and risk factors of *Helicobacter pylori* infection in Ningxia, China: Comparison of two cross-sectional studies from 2017 and 2022[J]. *Am J Transl Res*, 2022, 14(9): 6647-6658.
- [3] Yamaoka Y. How to eliminate gastric cancer-related death worldwide?[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(7): 407-408. DOI: 10.1038/s41571-018-0029-8.
- [4] Lee YC, Chiang TH, Chou CK, et al. Association between *Helicobacter pylori* eradication and gastric cancer incidence: A systematic review and meta-analysis[J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(5): 1113-1124.e5. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.01.028.
- [5] Wang B, Lv ZF, Wang YH, et al. Standard triple therapy for *Helicobacter pylori* infection in China: A meta-analysis[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(40): 14973-14985. DOI: 10.3748/wjg.v20.i40.14973.
- [6] Hong J, Shu X, Liu D, et al. Antibiotic resistance and CYP2C19 polymorphisms affect the efficacy of concomitant therapies for *Helicobacter pylori* infection: An open-label, randomized, single-centre clinical trial[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2016, 71(8): 2280-2285. DOI: 10.1093/jac/dkw118.
- [7] Thung I, Aramin H, Vavinskaya V, et al. Review article: The global emergence of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2016, 43(4): 514-533. DOI: 10.1111/apt.13497.
- [8] Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report[J]. *Gut*, 2017, 66(1): 6-30. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312288.
- [9] Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV, et al. The Toronto Consensus for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults[J]. *Gastroenterology*, 2016, 151(1): 51-69.e14. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.04.006.

- [10] Liou JM, Malfertheiner P, Lee YC, et al. Screening and eradication of *Helicobacter pylori* for gastric cancer prevention: The Taipei (China) global consensus[J]. Gut, 2020, 69(12): 2093-2112. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322368.
- [11] Liu DS, Wang YH, Zeng ZR, et al. Primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* in Chinese patients: A multiregion prospective 7-year study[J]. Clin Microbiol Infect, 2018, 24(7): 780.e5-780.e8. DOI: 10.1016/j.cmi.2017.11.010.
- [12] Zhong Z, Zhang Z, Wang J, et al. A retrospective study of the antibiotic-resistant phenotypes and genotypes of *Helicobacter pylori* strains in China[J]. Am J Cancer Res, 2021, 11(10): 5027-5037.
- [13] Arslan N, Yilmaz Ö, Demiray-Gürbüz E. Importance of antimicrobial susceptibility testing for the management of eradication in *Helicobacter pylori* infection[J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(16): 2854-2869. DOI: 10.3748/wjg.v23.i16.2854.
- [14] Savoldi A, Carrara E, Graham DY, et al. Prevalence of antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*: A systematic review and meta-analysis in World Health Organization regions[J]. Gastroenterology, 2018, 155(5): 1372-1382.e17. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.07.007.
- [15] Nishizawa T, Maekawa T, Watanabe N, et al. Clarithromycin versus metronidazole as first-line *Helicobacter pylori* eradication: A multicenter, prospective, randomized controlled study in Japan[J]. J Clin Gastroenterol, 2015, 49(6): 468-471. DOI: 10.1097/MCG.000000000000165.
- [16] Megraud F, Bruyndonckx R, Coenen S, et al. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe in 2018 and its relationship to antibiotic consumption in the community[J]. Gut, 2021, 70(10): 1815-1822. DOI: 10.1136/gutjnl-2021-324032.
- [17] Niederman MS. Review of treatment guidelines for community-acquired pneumonia[J]. Am J Med, 2004, 117 Suppl 3A: 51S-57S. DOI: 10.1016/j.amjmed.2004.07.008.
- [18] Tang X, Chen X, Shen Y, et al. Primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* among a Chinese Tibetan population[J]. Future Microbiol, 2020, 15: 1353-1361. DOI: 10.2217/fmb-2020-0206.
- [19] Ducournau A, Bénéjat L, Sifré E, et al. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in 2014 in France detected by phenotypic and genotypic methods[J]. Clin Microbiol Infect, 2016, 22(8): 715-718. DOI: 10.1016/j.cmi.2016.06.003.
- [20] Hays C, Burucoa C, Lehours P, et al. Molecular characterization of *Helicobacter pylori* resistance to rifamycins[J]. Helicobacter, 2018, 23(1).DOI: 10.1111/hel.12451.
- [21] Lauener FN, Imkamp F, Lehours P, et al. Genetic determinants and prediction of antibiotic resistance phenotypes in *Helicobacter pylori*[J]. J Clin Med, 2019, 8(1): 53. DOI: 10.3390/jcm8010053.
- [22] Giske CG, Turnidge J, Cantón R, et al. Update from the European committee on antimicrobial susceptibility testing (EUCAST)[J]. J Clin Microbiol, 2022, 60(3):e0027621. DOI: 10.1128/JCM.00276-21.
- [23] Mori H, Suzuki H, Matsuzaki J, et al. Rifabutin-based 10-day and 14-day triple therapy as a third-line and fourth-line regimen for *Helicobacter pylori* eradication: A pilot study[J]. United European Gastroenterol J, 2016, 4(3): 380-387. DOI: 10.1177/2050640615618043.
- [24] Boyanova L, Markovska R, Hadzhiyski P, et al. Rifamycin use for treatment of *Helicobacter pylori* infection: A review of recent data[J]. Future Microbiol, 2020, 15: 1185-1196. DOI: 10.2217/fmb-2020-0084.
- [25] Megraud F, Coenen S, Versporten A, et al. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption[J]. Gut, 2013, 62(1): 34-42. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302254.
- [26] Boltin D, Ben-Zvi H, Perets TT, et al. Trends in secondary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* from 2007 to 2014: Has the tide turned?[J]. J Clin Microbiol, 2015, 53(2): 522-527. DOI: 10.1128/JCM.03001-14.
- [27] Shao Y, Lu R, Yang Y, et al. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* to 16 antibiotics in clinical patients[J]. J Clin Lab Anal, 2018, 32(4): e22339. DOI: 10.1002/jcla.22339.

(收稿日期:2023-11-19)