

云南省三个民族人群幽门螺杆菌 甲硝唑耐药调查

虎月燕 周曾芬 南琼 蒋海燕 张磊 李晓燕 段丽萍 陈娅蓉

【摘要】 目的 调查和分析云南省不同民族幽门螺杆菌(*H. pylori*)菌株对甲硝唑耐药的流行情况。方法 用 E-test 方法检测 109 株 *H. pylori* 菌株(汉族人群分离 33 株、白族 31 株、纳西族 45 株)对甲硝唑的敏感性。结果 云南地区甲硝唑耐药率为 67.89%。汉族、白族、纳西族 *H. pylori* 对甲硝唑耐药率在统计学上差异无显著性。云南地区和三个民族 *H. pylori* 菌株的甲硝唑耐药率在年龄、上消化道疾病的分布上差异无显著性;但在性别方面,汉族男性组甲硝唑耐药率为 50.00%,低于女性组的 90.91% ($\chi^2 = 5.304, P = 0.027$);而白族和纳西族中性别在 *H. pylori* 对甲硝唑耐药率上差异无显著性。结论 云南地区 *H. pylori* 对甲硝唑耐药率高,汉族、白族、纳西族在选择治疗 *H. pylori* 感染的抗生素时,可以忽略民族间的差异。

【关键词】 幽门螺杆菌;甲硝唑;耐药性

Study on metronidazole resistance to *Helicobacter pylori* from three populations with different ethnics in Yunnan HU Yue-yan, ZHOU Zeng-fen, NAN Qiong, JIANG Hai-yan, ZHANG Lei, LI Xiao-yan, DUAN Li-ping, CHEN Ya-rong. Digestive Department, the First Affiliated Hospital, Kunming Medical College, Kunming 650032, China

【Abstract】 Objective To evaluate the prevalence of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) resistance to metronidazole among three populations in Yunnan. Methods Susceptibilities to metronidazole among 109 *H. pylori* strains (33 *H. pylori* strains from Han, 31 *H. pylori* strains from Bai and 45 *H. pylori* strains from Naxi ethnic populations) were tested by Epsilon test (E-test). Results In 109 *H. pylori* strains, the overall metronidazole resistance rate was 67.89%. There were no significant difference in the metronidazole resistance rates of *H. pylori* among Han, Bai, Naxi populations Yunnan in terms of the distribution on age and upper gastroduodenal diseases. In the facet of gender, metronidazole resistance rate of *H. pylori* was significantly lower in Han males than in females ($\chi^2 = 5.304, P = 0.027$), but not seen in the Bai or Naxi peoples. Conclusion Metronidazole resistance rate of *H. pylori* in Yunnan was high, but no significant difference was found among Han, Bai, Naxi peoples in the province.

【Key words】 *Helicobacter pylori*; Metronidazole; Resistance

随着抗生素在幽门螺杆菌(*H. pylori*)根除治疗中的广泛应用,耐药已成为世界性问题,特别是对甲硝唑耐药尤为突出。最近的调查显示,对甲硝唑耐药的 *H. pylori* 菌株在全球范围内大量出现,并呈逐年上升趋势^[1-3]。*H. pylori* 耐药株的不断增多,致使当前 *H. pylori* 根除难度愈来愈大^[4]。因此,定期监测当地 *H. pylori* 对抗生素的敏感性,了解当地 *H. pylori* 的耐药状况,已受到各国相当普遍的重视。Ludmila 等强调,经常在世界级、国家级、地区级水平监测 *H. pylori* 的耐药状况,对于延缓 *H. pylori* 耐药趋势的发展是必需的^[5]。我国云南省是 26 个少数民族的聚居地,其中白族、纳西族

是云南省所特有的,他们与汉族的民风民俗、生活习惯存在较大差异。本研究调查汉族、白族、纳西族三个民族人群中 *H. pylori* 菌株对甲硝唑耐药的流行情况,为临床选择根除 *H. pylori* 的治疗方案提供依据。

对象与方法

1. 研究对象:选取自 2000 年 8 月至 2001 年 8 月因上消化道症状在云南地区就诊,接受胃镜检查、*H. pylori* 培养阳性的 109 例患者,其中汉族 33 例、白族 31 例、纳西族 45 例。所有患者均经内镜和病理检查确诊为慢性胃炎和消化性溃疡;排除有严重心、肝、肺、肾疾病史及胃手术史者,4 周内服用过抗

生素、质子泵抑制剂、激素及非甾体类抗炎药者及进行过根除 *H. pylori* 治疗者。汉族、白族、纳西族患者均为三代纯系民族,均居住在城镇。33 例汉族患者中,男性 22 例,女性 11 例;平均年龄(43.91 ± 13.49)岁;慢性胃炎 18 例,消化性溃疡 15 例。31 例白族患者中,男性 18 例,女性 13 例;平均年龄(40.58 ± 15.33)岁;慢性胃炎 17 例,消化性溃疡 14 例。45 例纳西族患者中,男性 26 例,女性 19 例;平均年龄(43.58 ± 13.20)岁;慢性胃炎 28 例,消化性溃疡 17 例。

2. 主要材料:快速尿素酶试纸为珠海珠信公司产品,哥伦比亚琼脂培养基、选择性抗生素添加剂、脑心浸液为英国 Oxiod 公司产品,标准菌株 NCTC11637 和 NCTC11639 由原中国预防医学科学院流行病学微生物学研究所(现中国疾病预防控制中心传染病预防控制所)腹泻病室张建中教授馈赠,E-test 药敏试纸(瑞典 AB Biodisk 公司)购于广州倍肯公司。

3. 研究方法:

(1) *H. pylori* 培养及保存:用无菌活菌钳在每例患者的胃窦部距幽门 2~3 cm 的大弯侧取胃黏膜组织 1 块,将其研碎后直接种于含选择性抗生素添加剂和 5%~10% 绵羊血的哥伦比亚琼脂培养基,在 5% O₂、10% CO₂、80% N₂、5% H₂ 的混合气体中,相对湿度 >98%,37℃ 下培养 3~7 天。经形态学及生化试验如尿素酶、氧化酶、过氧化氢酶等鉴定后,保存于含脑心浸液和甘油的冻存液中,置 -80℃ 冰箱备用。

(2) E-test 药敏实验:将接种 2~3 天的 *H. pylori* 培养物用无菌生理盐水洗下,根据紫外分光光度仪的 A₆₂₅ 值,稀释成 10⁹ CFU/ml,用加样枪取 100 μl 菌液接种于血琼脂平板(直径 90 mm)表面,待平板表面干燥后,将含甲硝唑的 E-test 试纸(浓度范围: <0.016~256 μg/ml)置于平板正中,37℃ 微需氧培养 3 天,读取最低抑菌浓度(MIC)值。每次试验用标准菌株 NCTC11637(MIC 值 >256 μg/ml,质控范围 64~256 μg/ml)和 NCTC11639(MIC 值 = 2 μg/ml)作质量对照。以 MIC 值 ≥ 8 μg/ml 判定为甲硝唑耐药。

(3) 统计学方法:实验数据采用 SPSS 10.0 统计软件进行 χ^2 检验或 Fisher's 精确检验,以 $P = 0.05$ 为检验水准。

结 果

1. *H. pylori* 菌株甲硝唑 MIC 值分布:在 109 株 *H. pylori* 菌株的 MIC 值中, P₂₅ 为 3 μg/ml, P₅₀ 为 32 μg/ml, P₇₅ 为 256 μg/ml。在 33 株汉族菌株的 MIC 值中, P₂₅ 为 2 μg/ml, P₅₀ 为 16 μg/ml, P₇₅ 为 128 μg/ml;在 31 株白族菌株中, P₂₅ 为 6 μg/ml, P₅₀ 为 48 μg/ml, P₇₅ 为 256 μg/ml;在 45 株纳西族菌株中, P₂₅ 为 2 μg/ml, P₅₀ 为 64 μg/ml, P₇₅ 为 256 μg/ml。

2. *H. pylori* 菌株对甲硝唑的耐药情况及各民族分布:在 109 株 *H. pylori* 菌株中,敏感株 35 株,耐药株 74 株,总耐药率为 67.89%。在 33 株汉族 *H. pylori* 菌株中,敏感株 12 株,耐药株 21 株,耐药率为 63.64%,占总耐药率的 28.38%;在 31 株白族 *H. pylori* 菌株中,敏感株 8 株,耐药株 23 株,耐药率为 74.19%,占总耐药率的 31.08%;在 45 株纳西族 *H. pylori* 菌株中,敏感株 15 株,耐药株 30 株,耐药率为 66.67%,占总耐药率的 40.54%。

3. 三个民族 *H. pylori* 菌株甲硝唑耐药率比较:汉族组 *H. pylori* 甲硝唑耐药率为 63.64% (21/33),白族组为 74.19% (23/31),纳西族组为 66.67% (30/45),三组在统计学上差异无显著性 ($\chi^2 = 0.870, P = 0.647$)。

4. 三个民族 *H. pylori* 菌株甲硝唑耐药率与不同性别、年龄、上消化道疾病的比较:汉族男性组 *H. pylori* 菌株甲硝唑耐药率为 50.00% (11/22),女性组为 90.91% (10/11),女性高于男性,差异在统计学上有显著性 ($\chi^2 = 5.304, P = 0.027$)。汉族 *H. pylori* 菌株甲硝唑耐药率与不同年龄、上消化道疾病的比较差异在统计学上无显著性。白族、纳西族和云南地区 *H. pylori* 菌株甲硝唑耐药率与不同性别、年龄、上消化道疾病的比较,差异在统计学上无显著性。

讨 论

H. pylori 的甲硝唑耐药率各地区、各国家报道不同,这归因于地域和人群的差异。这种差异在发展中国家和发达国家更为悬殊。欧洲一项多国家、多中心研究显示,*H. pylori* 对甲硝唑的原发耐药率为 33.1%^[5];美国为 39%^[6];日本为 12.4%^[7];而非洲则高达 70%~90%;沙特为 80%^[8]。中国上海的报道是 55.3%^[9],沈阳是 40%^[10],北京是 37%^[11],

西安是 58%^[12], 广东是 51.8%^[13]。本研究结果显示, 云南地区 *H. pylori* 对甲硝唑的耐药率为 67.89%, 高于国内其他地区, 低于非洲和中东地区, 高于发达国家。云南省经济文化水平落后于国内其他城市和地区, 更落后于发达国家, 医疗卫生条件较差, 厌氧菌、寄生虫等所致口腔、肠道、生殖道感染的发病率高, 对甲硝唑的使用剂量大, 使用频率高; 此外, 甲硝唑价格低廉, 对甲硝唑滥用都可能与云南省高 *H. pylori* 耐药率有关。鉴于云南地区 *H. pylori* 菌株高的甲硝唑耐药率, 应避免使用甲硝唑根除 *H. pylori*; 最好联用抑酸剂、铋剂、阿莫西林或呋喃唑酮组成四联方案或使用雷尼替丁胶体次枸橼酸铋, 作为 *H. pylori* 根除失败后的补救方案^[14]。

我们的研究结果显示汉族、白族、纳西族的 *H. pylori* 甲硝唑耐药率差异无统计学意义。这提示云南地区汉族、白族、纳西族三个民族在选择治疗 *H. pylori* 感染的抗生素时, 可以忽略民族间的差异。除民族外, 年龄、上消化道疾病在本研究中与 *H. pylori* 对甲硝唑耐药无关; 在性别方面, 仅有汉族显示出女性高于男性的这种差异有统计学意义。事实上, 性别被暗示是 *H. pylori* 对甲硝唑耐药的一个危险因素, 因为女性经常使用甲硝唑治疗生殖道感染。但白族和纳西族并没有这种差异。这可能与白族和纳西族经济文化落后于汉族, 女性自我卫生保健意识薄弱; 白族和纳西族女性较汉族缺乏独立的经济地位, 就医机会少, 限制了甲硝唑在白族和纳西族女性中的使用有关。

参 考 文 献

- 1 Glupczynski Y. Antimicrobial resistance in *Helicobacter pylori*: a global overview. Acta Gastroenterol Belg, 1998, 61: 357-366.
- 2 Miyaji H, Azuma T, Ito S, et al. Susceptibility of *Helicobacter pylori* isolates to metronidazole, clarithromycin and amoxicillin in vitro and in clinical treatment in Japan. Aliment Pharmacol Ther, 1997, 11: 1131-1136.
- 3 Mukhopadhyay AK, Kersulyte D, Jeong JY, et al. Distinctiveness of genotypes of *Helicobacter pylori* in Calcutta, India. J Bacteriol, 2000, 182: 3219-3227.
- 4 Raymond J, Kalach N, Bergeret M, et al. Effect of metronidazole resistance on bacterial eradication of *Helicobacter pylori* in infected children. Antimicrobial Agents Chemotherapy, 1998, 42: 1334-1335.
- 5 Glupczynski Y, Megraud F, Lopez-Brea M, et al. European multicentre survey of in vitro antimicrobial resistance in *Helicobacter pylori*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2001, 20: 820-823.
- 6 Michael SO, Rita R, Siddharta GR, et al. Pattern of primary resistance of *Helicobacter pylori* to metronidazole or clarithromycin in the United States. Arch Intern Med, 2001, 161: 1217-1220.
- 7 Mototsugu K, Yoshio Y, Jae JK, et al. Regional differences in metronidazole resistance and increasing clarithromycin resistance among *Helicobacter pylori* isolates from Japan. Antimicrob Agents Chemother, 2000, 44: 2214-2216.
- 8 Eltahawy AT. Prevalence of primary *Helicobacter pylori* resistance to several antimicrobials in a Saudi Teaching Hospital. Med Princ Pract, 2002, 11: 65-68.
- 9 史彤, 刘文忠, 萧树东, 等. 上海地区幽门螺杆菌对抗生素耐药率的变迁. 中华内科杂志, 2000, 39: 576.
- 10 郝庆, 李岩, 张智杰, 等. 沈阳地区幽门螺杆菌耐药情况的研究. 世界华人消化杂志, 2002, 10: 480-481.
- 11 成虹, 胡伏莲, 王蔚虹. 108 株幽门螺杆菌 (Hp) 菌株的耐药分析及其对 Hp 根除的影响. 中国临床药理学杂志, 2001, 17: 415-418.
- 12 彭道荣, 孙怡群, 胡家露, 等. 上消化道疾病患者幽门螺杆菌的感染率及耐药性. 第四军医大学学报, 2000, 21: 1250-1253.
- 13 张晓光, 胡品津, 李瑜元, 等. 广东城乡病人中分离的幽门螺杆菌对常用 3 种抗菌药物耐药的调查. 新医学, 2002, 33: 275-277.
- 14 Lam SK, Talley NJ. Report of the 1997 Asia Pacific consensus conference on the management of *Helicobacter pylori* infection. J Gastroenterol Hepatol, 1998, 13: 1-12.

(收稿日期: 2004-01-30)

(本文编辑: 张林东)