

基于抗生素耐药基因检测的精准治疗在根除幽门螺杆菌中的临床效果评价

郝静雯¹, 徐 颜², 田字彬², 毛 涛², 田安宁³, 高 丽², 于亚男^{2*}

¹青岛大学青岛医学院, 山东 青岛

²青岛大学附属医院消化内科, 山东 青岛

³青岛科技大学生物工程学院, 山东 青岛

收稿日期: 2024年11月25日; 录用日期: 2024年12月18日; 发布日期: 2024年12月26日

摘 要

目的: 探讨基于抗生素耐药基因检测的精准治疗方案在初次根除幽门螺杆菌(Hp)中的疗效及安全性。方法: 选择2022年10月至2023年8月在我院确诊Hp感染的患者共90名, 随机分配至经验性铋剂四联组(对照组)和药敏指导的精准治疗组(试验组)。对照组给予标准铋剂四联方案(艾司奥美拉唑20 mg + 枸橼酸铋钾220 mg + 阿莫西林1000 mg + 克拉霉素500 mg, 2次/天); 试验组的患者行克拉霉素和左氧氟沙星耐药基因突变位点检测, 给予精准治疗[艾司奥美拉唑20 mg + 枸橼酸铋钾220 mg + 阿莫西林1000 mg (2次/天), 第四种药物依据药敏结果选择克拉霉素(500 mg, 2次/天)或左氧氟沙星(500 mg, 1次/天)或四环素(500 mg, 3次/天)], 两组疗程均为14天。结果: 试验组的根除率为93.3%, 对照组根除率为75.6%, $P = 0.02$, $\chi^2 = 5.414$, 差异有统计学意义, 两组间不良事件发生率无显著差异($P = 0.561$)。结论: 在一线根除Hp中, 基于克拉霉素及左氧氟沙星耐药突变位点检测的精准治疗可显著提高根除率。

关键词

幽门螺杆菌, 疗效, 精准治疗, 药敏试验, 基因检测

Evaluation of the Clinical Efficacy of Precision Therapy Based on Antibiotic Resistance Gene Testing in the Eradication of *Helicobacter pylori*

Jingwen Hao¹, Yan Xu², Zibin Tian², Tao Mao², Anning Tian³, Li Gao², Yanan Yu^{2*}

¹Qingdao Medical College of Qingdao University, Qingdao Shandong

²Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

³College of Biological Engineering, Qingdao University of Science and Technology, Qingdao Shandong

*通讯作者。

文章引用: 郝静雯, 徐颜, 田字彬, 毛涛, 田安宁, 高丽, 于亚男. 基于抗生素耐药基因检测的精准治疗在根除幽门螺杆菌中的临床效果评价[J]. 临床医学进展, 2024, 14(12): 1164-1170. DOI: 10.12677/acm.2024.14123200

Abstract

Objective: To investigate the efficiency and safety of a precision treatment regimen based on anti-biotic resistance gene testing in the initial eradication of *Helicobacter pylori* (Hp). **Methods:** A total of 90 patients diagnosed as Hp-positive from October 2022 to August 2023 were randomly assigned to the empirical bismuth quadruple combination group (control group) and precision treatment group (experimental group). The control group was given the standard bismuth quadruple regimen (esomeprazole 20 mg + bismuth potassium citrate 220 mg + amoxicillin 1000 mg + clarithromycin 500 mg twice/day); patients in the experimental group underwent clarithromycin and levofloxacin resistance gene mutation site detection and were given precision therapy [esomeprazole 20 mg + bismuth potassium citrate 220 mg + amoxicillin 1000 mg (2 times/day), and the fourth drug was selected as clarithromycin (500 mg, 2 times/day) or levofloxacin (500 mg, 1 time/day) or tetracycline (500 mg, 3 times/day) based on the drug sensitivity results]. The course of treatment was 14 days in both groups. **Results:** The eradication rate was 93.3% in the experimental group and 75.6% in the control group, $P = 0.02$, $\chi^2 = 5.414$, and the difference was statistically significant, with no significant difference in the incidence of adverse events between the two groups ($P = 0.561$). **Conclusion:** In first-line eradication of Hp, precision therapy based on clarithromycin and levofloxacin resistance mutation sites can improve eradication rates significantly.

Keywords

Helicobacter pylori, Efficacy, Precision Therapy, Drug Sensitivity Testing, Genetic Testing

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

根除幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)可显著改善胃内环境,降低胃癌、消化性溃疡、胃黏膜相关组织淋巴瘤等多种消化道疾病的发生风险。目前,在世界卫生组织(WHO)大部分区域, Hp 对克拉霉素、左氧氟沙星的原发和继发性耐药率均超过 15%,其根除率呈下降趋势[1]。《Maastricht VI/Florence 共识报告》[2]中强调了抗生素管理问题是根除 Hp 治疗中一个新的重点。然而,基于 Hp 培养的表型耐药检测操作繁琐、费用昂贵,难以在临床进行大规模应用。近年来,耐药基因型检测在个体化治疗中受到越来越多的重视,具有简便、快捷、精准的优点[3]。目前,14 天铋剂四联方案仍为我国根除 Hp 治疗中的一线治疗方案[4],比较耐药基因型检测指导的个体化治疗与标准铋剂四联方案的研究仍较少,本研究旨在探讨基于克拉霉素、左氧氟沙星基因突变位点的药敏指导治疗的疗效及安全性,为临床根除 Hp 提供参考。

2. 资料与方法

2.1. 研究对象

选取 2022 年 10 月至 2023 年 8 月在青岛大学附属医院诊断为 Hp 阳性的患者共 90 例。纳入标准:

(1) 年龄 18~65 岁,男女不限;(2) 于我院行胃镜检查且病理组织学证明存在 Hp 感染;(3) 对研究方案

中的药物无过敏史；(4) 未接受过 Hp 根除治疗。主要的排除标准：(1) 存在活动性消化道出血者；(2) 既往有上消化道外科手术史；(3) 妊娠、哺乳期女性及试验期间不愿意采取避孕措施者；(4) 病人同时存在其他影响本研究评价的严重疾病，如严重的肝病、肺疾病、心脏病、肾脏病、恶性肿瘤及酒精中毒患者。

2.2. 治疗方法

符合入组条件的患者随机分配至经验性治疗组(对照组)和药敏指导精准治疗组(试验组)。对照组给予标准铋剂四联方案：艾司奥美拉唑 20 mg + 枸橼酸铋钾 220 mg + 阿莫西林 1000 mg + 克拉霉素 500 mg，2 次/天，疗程 14 天。试验组依据抗生素耐药基因检测结果给予相应治疗方案。由于含左氧氟沙星的四联方案已较少用于 Hp 感染的一线根除治疗[5]，分配治疗方案如下：① 如克拉霉素敏感，无论左氧氟沙星敏感性如何，均首选含克拉霉素的铋剂方案。② 如克拉霉素耐药、左氧氟沙星敏感，选用含左氧氟沙星的铋剂四联方案；③ 如克拉霉素、左氧氟沙星均耐药，选用含四环素的铋剂四联方案。试验组抗生素用药方案见表 1。

使用药物的具体信息如下：艾司奥美拉唑(20mg/粒，江西山香药业有限公司)；枸橼酸铋钾胶囊(300 g/粒，含铋 110 mg/粒，丽珠医药)；阿莫西林(250 mg，山东鲁抗医药股份有限公司)；左氧氟沙星(500 mg/粒，浙江普洛康裕制药有限公司)；克拉霉素(250 mg，江西汇仁药业股份有限公司)；四环素(250 mg/片，广东华南制药)。

Table 1. Experimental group treatment protocol
表 1. 试验组治疗方案

克拉霉素	左氧氟沙星	药物			
		阿莫西林	克拉霉素	左氧氟沙星	四环素
敏感	-	1000 mg，2 次/天	500 mg，2 次/天	-	-
耐药	敏感	1000 mg，2 次/天	-	500 mg，1 次/天	-
耐药	耐药	1000 mg，2 次/天	-	-	500 mg，3 次/天

2.3. Hp 耐药性的诊断

所有患者均于我院行胃镜检查，在胃窦部距幽门 1~2 cm 左右处用活检钳取两块胃粘膜组织，直径约 0.2 cm，制备石蜡切片(厚度 4 μm)。对分配至试验组的患者，采用 Hp 耐药基因核酸检测试剂盒(青岛简码基因检测公司)对石蜡标本提取的 23SrRNA 基因和 gyrA 基因进行 PCR 检测和扩增，检测 gyrA 基因中的 C261A/G 和 23SrDNA 中 A2142G/C 突变以鉴定克拉霉素及左氧氟沙星耐药相关突变。

2.4. Hp 根除的判定

根除治疗结束后，受试者停药后 5 周 ± 1 周(即 4~6 周)复查 ¹³C 尿素呼气试验(呼气试验前 2 周内不能应用 PPI、H₂ 受体拮抗剂、4 周内不能应用抗生素、益生菌)。¹³C 尿素呼气试验 DOB 值 < 4‰为阴性，表明根除治疗成功。

2.5. 不良事件发生率

用药结束后对患者进行电话随访，记录患者服药过程中出现的不良反应。

2.6. 统计学方法

记录患者的所有人口学数据、不良事件发生率。连续变量以均数 ± 标准差表示，采用 *t* 检验进行分析，计数资料以例(率)表示，组间比较采用卡方检验或 Fisher 精确检验进行比较。采用 SPSS 26.0 软件进行统计学分析，*P* 值 < 0.05 判定有统计学差异。

3. 结果

3.1. 一般资料比较

两组患者基本资料差异无统计学意义，见表 2。

Table 2. General information comparison
表 2. 一般资料比较

	对照组(n = 45)	试验组(n = 45)	<i>P</i>
年龄(岁)	53.36 ± 10.46	51.13 ± 9.68	0.298
性别			0.832
男	25 (55.6%)	24 (53.3%)	
女	20 (44.4%)	21 (46.7%)	
身高(m)	1.66 ± 0.08	1.68 ± 0.09	0.235
体重(kg)	66.5 ± 11.69	68.12 ± 10.87	0.499
BMI (kg/m ²)	24.04 ± 3.35	24.00 ± 2.84	0.957
吸烟史			0.561
有	8 (17.8%)	6 (13.3%)	
无	37 (82.2%)	39 (86.7%)	
饮酒史			0.814
有	13 (28.9%)	12 (26.7%)	
无	32 (71.1%)	33 (73.3%)	
高血压史			0.227
有	14 (31.1%)	9 (20.0%)	
无	31 (68.9%)	36 (80.0%)	
糖尿病史			0.157
有	10 (22.2%)	5 (11.1%)	
无	35 (77.8%)	40 (88.9%)	
胃癌家族史			0.764
有	6 (13.3%)	7 (15.6%)	
无	39 (86.7%)	38 (84.4%)	

续表

胆汁反流		0.561
有	6 (13.3%)	8 (17.8%)
无	39 (86.7%)	37 (82.2%)
萎缩性胃炎		0.280
有	15 (33.3%)	20 (44.4%)
无	30 (66.7%)	25 (55.6%)

3.2. 两组患者 Hp 根除率的比较

试验组共 42 例成功根除 Hp，根除率为 93.3%，对照组共 34 例根除 Hp，根除率为 75.6%，两组差异具有统计学意义($\chi^2 = 5.414$, $P = 0.02$)。

3.3. 抗生素耐药情况

抗生素耐药检测结果见表 3。

Table 3. Antibiotic resistance detection

表 3. 抗生素耐药性检测

药物	耐药	敏感
克拉霉素	13 (28.9%)	32 (71.1%)
左氧氟沙星	16 (35.6%)	29 (64.4%)
克拉霉素 + 左氧氟沙星	6 (13.3%)	39 (86.7%)

3.4. 不良事件发生率

常见的不良反应包括腹胀、口苦、便秘、恶心、消化不良、头晕，均在停药后自行好转，无严重不良事件报告，两组间不良事件发生率无显著差异，见表 4。

Table 4. Incidence of adverse events

表 4. 不良事件发生率

组别	n	腹胀	口苦	头晕	消化不良	恶心、呕吐	便秘	合计
对照组	45	4 (8.9%)	3 (6.7%)	1 (2.2%)	1 (2.2%)	2 (4.4%)	2 (4.4%)	13 (28.9%)
试验组	45	2 (4.4%)	1 (2.2%)	4 (8.9%)	3 (6.7%)	1 (2.2%)	1 (2.2%)	12 (26.7%)
χ^2 *		0.714*	1.047*	1.906*	1.047*	0.345*	0.345*	0.055
P		0.677	0.616	0.361	0.616	>0.99	>0.99	0.814

*: 校正 χ^2 检验。

4. 讨论

抗生素是 Hp 根除治疗中非常重要的一环。能否成功 Hp 根除取决于多种因素，例如，抗菌药物的剂

量、治疗的持续时间、患者用药依从性及 Hp 菌株中存在的耐药性水平等。一项最近的研究对 1990 年至 2023 年间亚太地区的抗生素耐药性进行了系统回顾,克拉霉素及左氧氟沙星的原发耐药率分别为 30%、35%,且随着时间推移呈上升趋势[6]。值得注意的是,有研究指出,克拉霉素耐药菌株根除失败的风险为敏感菌株的 7 倍(OR: 6.97; 95% CI: 5.23~9.28; $P < 0.001$),如果存在耐药菌株,含克拉霉素方案的根除率低于 40% [1] [7]。目前,23srRNA 中 A2142G 和 A2143G 两个突变被认为是克拉霉素耐药产生的主要原因[8]。左氧氟沙星耐药性的产生主要与密码子 N87 处的 DNA 旋转酶(gyrA)的 C261A/G 以及密码子 D91 处的 G271A/T 和 A272G 突变有关[9]。一项北京地区的研究表明,左氧氟沙星的原发耐药率已从 2006~2007 年的 25%上升到 2009 年的 41.7% [10]。为了更好地优化 Hp 感染的管理,治疗应基于局部和个体抗微生物药物耐药性的模式调整[11]。《MaastrichtVI/Florence 共识报告》[2]指出,推荐在应用含克拉霉素的治疗方案之前进行克拉霉素敏感性试验。多项研究指出基于胃粘膜标本的基因型耐药检测是目前 Hp 精准化根除治疗的最佳选择,支持在临床实践中使用分子检测指导的精准化疗法[3] [5] [12]。

目前,大多数研究均证明了基于基因突变位点引导的个体化治疗的有效性[13] [14],由于铋剂在日本、法国等多个国家的不可获得性,比较一线铋剂四联方案与基因突变位点引导的个体化治疗方案的研究仍相对较少。在另一项中国的研究中,对于克拉霉素行敏感性检测指导的治疗组中 Hp 根除率可达 90%,明显高于经验性治疗组[15]。

在本研究中,我们采用了多重实时 PCR 检测,与 Hp 表型耐药检测相比,具有简便、快速、准确的优点。目前,大多数研究仅限于克拉霉素相关突变的研究,我们同时检测了克拉霉素及左氧氟沙星的耐药情况,使用 14 天标准铋剂四联方案进行对照。我们的研究显示,在一线根除 Hp 治疗中,基于克拉霉素、左氧氟沙星耐药突变基因检测的精准化疗法的根除率可达 93.3%,显著高于经验性治疗组,两组患者不良事件发生率无显著差异。

总体而言,我们的研究证实,在一线根除 Hp 中进行基于基因突变指导的精准化治疗方案在提高治疗效果方面具有显著优势,这种精准医疗策略的推广,对于优化临床实践、降低医疗资源浪费、减少耐药性产生方面表现出明显优势。本项研究还有以下局限性:首先,本研究样本量相对较小,未能检测甲硝唑、阿莫西林的抗生素耐药性,未来需要更多涉及不同地区和人群的大样本、多中心研究来证实基于多种抗生素耐药基因检测的精准方案的疗效及安全性;其次,本研究未对耐药基因检测的个体化根除方案与经验性铋剂四联方案进行成本效益分析,还需进一步大规模临床研究来证明这一方案在中国人群中的可行性及成本效益。

致 谢

感谢参与本研究所有人员的辛勤付出。

参考文献

- [1] Savoldi, A., Carrara, E., Graham, D.Y., Conti, M. and Tacconelli, E. (2018) Prevalence of Antibiotic Resistance in *Helicobacter pylori*: A Systematic Review and Meta-Analysis in World Health Organization Regions. *Gastroenterology*, **155**, 1372-1382.e17. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.07.007>
- [2] Malfertheiner, P., Megraud, F., Rokkas, T., Gisbert, J.P., Liou, J., Schulz, C., et al. (2022) Management of *Helicobacter pylori* Infection: The Maastricht VI/Florence Consensus Report. *Gut*, **71**, 1724-1762. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-327745>
- [3] Chen, M., Chen, P., Fang, Y., Bair, M., Chen, C., Chen, C., et al. (2023) Molecular Testing-Guided Therapy versus Susceptibility Testing-Guided Therapy in First-Line and Third-Line *Helicobacter pylori* Eradication: Two Multicentre, Open-Label, Randomised Controlled, Non-Inferiority Trials. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, **8**, 623-634. [https://doi.org/10.1016/s2468-1253\(23\)00097-3](https://doi.org/10.1016/s2468-1253(23)00097-3)
- [4] 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组. 2022 中国幽门螺杆菌感染治疗指南[J]. 胃肠病学, 2022, 27(3): 150-

- 162.
- [5] Li, C.L., Zhou, K., Zhang, Y.X., Suo, B.J., Tian, X.L., Zhang, Y.X., *et al.* (2024) Tailored Therapy Guided by Genotypic Resistance of Clarithromycin and Levofloxacin Detected by Polymerase Chain Reaction in the First-Line Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *Journal of Digestive Diseases*, **25**, 36-43. <https://doi.org/10.1111/1751-2980.13250>
 - [6] Hong, T., El-Omar, E.M., Kuo, Y., Wu, J., Chen, M., Chen, C., *et al.* (2024) Primary Antibiotic Resistance of *Helicobacter pylori* in the Asia-Pacific Region between 1990 and 2022: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, **9**, 56-67. [https://doi.org/10.1016/s2468-1253\(23\)00281-9](https://doi.org/10.1016/s2468-1253(23)00281-9)
 - [7] Abadi, A.T.B. (2017) Resistance to Clarithromycin and Gastroenterologist's Persistence Roles in Nomination for *Helicobacter pylori* as High Priority Pathogen by World Health Organization. *World Journal of Gastroenterology*, **23**, 6379-6384. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i35.6379>
 - [8] Gerrits, M.M., van Vliet, A.H., Kuipers, E.J. and Kusters, J.G. (2006) *Helicobacter pylori* and Antimicrobial Resistance: Molecular Mechanisms and Clinical Implications. *The Lancet Infectious Diseases*, **6**, 699-709. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(06\)70627-2](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(06)70627-2)
 - [9] Wang, L. (2010) Distribution of *gyrA* mutations in Fluoroquinolone-Resistant *Helicobacter pylori* Strains. *World Journal of Gastroenterology*, **16**, 2272-2277. <https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i18.2272>
 - [10] Gao, W., Cheng, H., Hu, F., Li, J., Wang, L., Yang, G., *et al.* (2010) The Evolution of *Helicobacter pylori* Antibiotics Resistance over 10 Years in Beijing, China. *Helicobacter*, **15**, 460-466. <https://doi.org/10.1111/j.1523-5378.2010.00788.x>
 - [11] Flores-Treviño, S., Mendoza-Olazarán, S., Bocanegra-Ibarras, P., Maldonado-Garza, H.J. and Garza-González, E. (2018) *Helicobacter pylori* Drug Resistance: Therapy Changes and Challenges. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, **12**, 819-827. <https://doi.org/10.1080/17474124.2018.1496017>
 - [12] Liou, J., Chang, C., Sheng, W., Wang, Y., Chen, M., Lee, Y., *et al.* (2011) Genotypic Resistance in *Helicobacter pylori* Strains Correlates with Susceptibility Test and Treatment Outcomes after Levofloxacin- and Clarithromycin-Based Therapies. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **55**, 1123-1129. <https://doi.org/10.1128/aac.01131-10>
 - [13] Amiot, A., Hacoön, J., Heluwaert, F., Mion, F., Lamarque, D., Moussata, D., *et al.* (2024) 14-Day Tailored PCR-Guided Triple Therapy versus 14-Day Non-Bismuth Concomitant Quadruple Therapy for *Helicobacter pylori* Eradication: A Multicenter, Open-Label Randomized Noninferiority Controlled Trial. *Helicobacter*, **29**, e13076. <https://doi.org/10.1111/hel.13076>
 - [14] Delchier, J.-., Bastuji-Garin, S., Raymond, J., Megraud, F., Amiot, A., Cambau, E., *et al.* (2020) Efficacy of a Tailored PCR-Guided Triple Therapy in the Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *Médecine et Maladies Infectieuses*, **50**, 492-499. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2019.06.001>
 - [15] 冯诚诚, 马林科, 刘君, 等. 宁夏地区克拉霉素敏感性检测指导下精准与经验性含铋剂四联疗法在首次幽门螺杆菌根除治疗中的疗效分析[J]. 中华消化杂志, 2024(5): 302-307.