

· 综述 ·

幽门螺杆菌临床治疗中抗菌药物耐药现状 及其耐药机制

侯中英 崔小强 姜曼 姜大磊 董全江 战淑慧

细菌对抗菌药物耐药是21世纪全球公共健康面临的重要挑战,耐药细菌的出现令临床根除治疗十分棘手。幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)感染世界上超过一半以上的人口,我国的感染率约为40%~90%^[1],是引起慢性胃炎、消化性溃疡的主要致病因子,如不进行根除治疗感染将持续存在^[2],然而不断上升的抗菌药物耐药率降低标准三联方案的疗效,在大多数国家根除率<70%^[3],低于Maastricht III共识意见提出根除率应至少>80%的目标^[4]。

一、Hp治疗中常规抗菌药物临床受限的现状

目前, Hp耐药现状不容乐观,使得抗菌药物的使用受到很大限制。抗菌药物耐药是Hp根除方案疗效不满意的主要原因^[5]。不同国家Hp耐药率不同,甚至同一国家不同地区Hp耐药率也存在差异^[6],在发展中国家中年成人的感染率在80%以上^[7],与发达国家相比发展中国家的根除感染压力更大而根除方案疗效不如发达国家,且发展中国家的复发率更高^[8],导致发展中国家的耐药情况更普遍^[9]。这种分布差异可能与卫生,经济收入和社会地位等相关。

抗菌药物过量使用导致Hp耐药率不断攀升,并引起继发根除失败^[10]。抗菌药物耐药不仅降低Hp治疗方案疗效,还缩短部分药物在治疗Hp感染中的临床使用寿命,如Maastricht III共识建议在克拉霉素耐药率>20%的地区放弃使用克拉霉素^[4];目前治疗方案以常规抗菌药物为主,治疗Hp感染的抗菌药物种类有限,主要有克拉霉素、甲硝唑和左氧氟沙星等,不幸的是,并没有新的抗菌药物家族弥补细菌耐药引起的空白。

1. 克拉霉素:属大环内酯类抗菌药物,不可逆结合于细菌核糖体50S亚基的靶位上阻碍细菌蛋白质合成而发挥作用。克拉霉素耐药是Hp根除失败的重要原因^[10]。对克拉霉素耐药使含克拉霉素的方案疗效降低35%~66%,将标准方案的疗效减少70%^[11-12]。Maastricht III共识意见在克拉霉素耐药率高于15%~20%的地区放弃使用该抗菌药物,而我国属于该类地

区;多个国家较高的克拉霉素耐药率使其不适合用于经验性Hp治疗方案^[13],使克拉霉素的临床应用受到很大限制。

2. 左氧氟沙星:属氟喹诺酮类药物,革兰阴性菌的DNA回旋酶是其主要靶点,阻碍细菌DNA复制而达到杀菌作用。含左氧氟沙星的治疗方案出现相对较晚,但安全、有效,实验室条件下具有显著的抗Hp活性因而在数年中为治疗Hp带来希望^[14],然而对左氧氟沙星耐药产生速度较快^[13, 15-17],并很快可以达到克拉霉素耐药水平^[18-19]。推荐经验性使用左氧氟沙星替代克拉霉素,然而治疗方案的疗效高度依赖于Hp对左氧氟沙星的耐药情况^[20]。可以认为曾服用过该药的患者已经获得耐药性而不适合再用此药^[17],临床应用前景受限于耐药。

3. 甲硝唑:属于硝基咪唑类抗菌药物,抑制病原体DNA合成而发挥抗菌作用。一项荟萃分析表明,甲硝唑耐药使三联方案的疗效降低18%~38%^[11]。甲硝唑报道的耐药率为25%~66%^[21],10年来甲硝唑的耐药率仍维持在相同的高水平(34.9%),并无明显的地域性差异,甲硝唑对Hp根除率的影响有限,在多数情况下可以通过延长治疗时间或含铋剂的甲硝唑四联疗法消除其耐药影响^[13]。

4. 阿莫西林和四环素:对阿莫西林和四环素耐药情况较少见且基本稳定,可理解为基本不耐药^[22-25]。泌剂不出现耐药,因此,这3种药物可在任意情况下使用^[17]。

二、耐药机制

抗菌药物耐药是导致Hp根除率下降的主要因素, Hp治疗失败是诱导Hp耐药最基本的危险因素^[26]。抗菌药物暴露之下多数细菌的氨基酸、蛋白质以及核酸的合成代谢受到影响^[27]。参与抗菌药物耐药的机制复杂,主要有基因突变,外排系统、细胞膜通透性以及氧化还原电位等^[25]。为了有效根除耐药菌株,了解抗菌药物耐药机制必不可少。

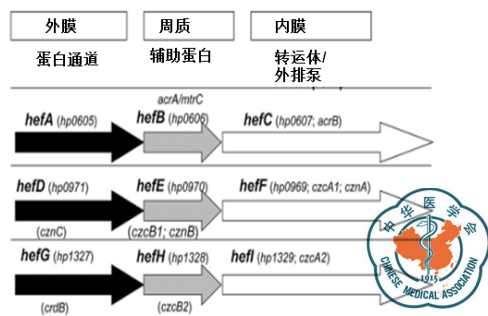
(一) 影响Hp耐药因素

1. 基因变异: Hp基因位点突变导致Hp对常规抗菌药物耐药的重要机制^[25]。克拉霉素耐药是导致根除Hp失败的重要因素, Hp 23S rRNA基因V区点突变与Hp耐药关系已得到认可,最频繁的位点突变发生在Hp 23S rRNA基因A2142G和A2143G转换及A2142C置

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2014.04.032

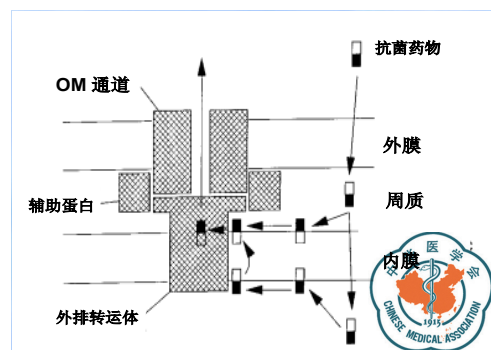
作者单位: 266071 青岛市, 青岛大学医学院(侯中英、崔小强); 青岛大学附属青岛市立医院消化内科(侯中英、崔小强、姜大磊、董全江、战淑慧), 中心实验室(姜曼、董全江)

通讯作者: 战淑慧, Email: Zhandoctor@126.com



注：3个外排系统即膜通道蛋白、内膜转运泵及周质连接蛋白^[32]

图1 Hp RND 超家族3个外排系统



注：Hp 外排泵系统即 *hefABC*、*hefDEF*、*hefGHI*^[35]

图2 Hp 外排泵系统

换^[10]；DNA回旋酶是喹诺酮类药物的重要靶点，Hp对喹诺酮类耐药机制为 *gyrA* 基因变异导致 GyrA 喹诺酮耐药决定区氨基酸替换，如 Asp-91、Asn-87 介导喹诺酮耐药；而阿莫西林耐药与 *pbp* 基因变异有关^[25]。

2. 外排机制：Hp 具有药物外排机制，与介导耐药相关^[29-30]。细菌中有5个活性外排转运体被分为超家族，大多数革兰阴性细菌编码RND超家族外排系统，将抗菌药物以及抗菌肽等底物排出^[28]。Hp 拥有4个RND外排基因簇^[25]，Hp RND超家族具有3个外排泵系统：*HefABC*、*HefCEF* 和 *HefGHI*（图1），由膜外孔蛋白（OMP），膜内蛋白以及连接二者的周质蛋白组成的三联复合转运体，形成将底物排出的通道^[31]，外排泵活化将底物和抗菌药物等排出菌体，降低菌体内的药物浓度，介导革兰阴性细菌的耐药具有重要作用^[32]（图2）。Van Amsterdam 等^[33]研究表明敲除 HP0605 的变异菌株对新生霉素更敏感，而 HP0605 和 HP0971 基因敲除的变异菌株对甲硝唑更敏感。外排泵抑制剂降低克拉霉素最低抑菌浓度（MIC），因此，外排系统可作为 Hp 耐药的靶点。

3. 其他耐药机制：胃内 Hp 数量巨大形成接种物效应，部分细菌粘附于胃黏膜细胞表面使其形成生物膜，最终部分细菌存在于细胞内不直接接触抗菌药物，这三个主要的方面导致抗菌药物相对耐药^[17, 34]，最终部分 Hp 存在于细胞内而可以逃避多种抗菌药物，增加耐药几率和后续治疗难度；Hp 可以侵犯胃上皮细胞并在其中复制繁殖，因此可以被认为是细胞内细菌，影响生物生命周期和耐药性^[7]；细胞膜介导耐药，如胆固醇结合于细胞膜抗衡胆盐，改变细胞膜通透性，使减少药物进入菌体内的总量^[35]。

（二）影响 Hp 耐药的宿主因素

影响 Hp 耐药的宿主因素主要有：①患者耐受性与依从性，患者耐受性与依从性是影响根除疗效的重要因素^[21]，不同患者对治疗方案的耐受性不同，药物副作用如口苦、恶心、腹泻等，迫使患者终止治疗，无疑增加 Hp 耐药的危险性及后续治疗难度，根除治疗失败是诱导出现 HP 耐药菌株的基本危险因素^[11]；②服用抗菌药物史，如过去曾服用过左氧氟沙星的患

者不适合用此药因为可以认为 Hp 本质上已获得耐药性^[17]，因此在开具甲硝唑、克拉霉素、左氧氟沙星等抗菌药物处方前需考虑药物服用史^[36]；宿主细胞型差异在治疗成功与否中扮演重要角色^[17]。

随着 Hp 对抗菌药物耐药率的不断增加，目前使用的治疗方案达不到满意的疗效，成功根除 Hp 成为临床医生面临的巨大挑战，而根除失败不但诱导耐药菌株流行，增加患者经济负担，同时会加重后续治疗难度。近些年，标准三联疗法的根除率达不到令人满意的疗效，使其传统优势地位受到撼动，在克拉霉素耐药率为 20% ~ 30% 的国家，标准三联疗法的根除率最高能达到 60% ~ 70%^[37]，而不再满足于 Hp 的根除治疗^[11]。

寻找替代治疗方法和途径，主要集中于开发替代方案^[38]，而积极开发新的药物和生物制剂，寻找新的药物代替抗菌药物或减少抗菌药物的剂量，改善耐药现状，提高 Hp 根除率，是目前治疗 Hp 的研究热点：①预防性使用疫苗是未来发展趋势，但近年使用上疫苗的可能性并不大^[6]。②部分益生菌可用于辅助治疗 Hp 感染引起广泛关注，如乳酸杆菌、双歧杆菌^[39]等，Deguchi 等^[40]对 229 例患者进行研究，乳酸杆菌（*L. gasseri*）提高 Hp 治疗方案的根除率并改善抗菌药物抵抗，因此，可以寻找合适的益生菌用以改善 HP 相关胃炎，提高 Hp 治疗方案的根除率、改善抗菌药物不良反应和耐药现状。③开发新型药物或制剂辅助治疗 Hp 感染，如外排泵抑制剂^[25]、生物膜降解剂^[36]和细菌肽^[42]等，作为根除 Hp 的新靶点^[41]，抑制 Hp 增殖，改善抗菌药物耐药，而不影响到胃内菌群^[43]。④结合本地区的耐药情况，依据药敏实验选择合适的抗菌药物，制定个体化的治疗方案。⑤为了限制细菌耐药性增加，重视抗菌药物的衍生物及改变药物浓度的策略，使药物代谢动力学相互重叠而抑制耐药的发展趋势。

参考文献

- 1 张万岱, 胡伏莲, 萧树东, 等. 中国自然人群幽门螺杆菌感染的流行病学调查[J]. 现代消化及介入诊疗, 2010, 15(5): 265-270.

- 2 Marshall BJ, Windsor HM. The relation of *Helicobacter pylori* gastric adeno-carcinoma and lymphoma: pathophysiology, epidemiology, screening, clinical presentation, treatment, and prevention[J]. Med Clin North Am, 2005, 89(2): 3130-3144.
- 3 Georgopoulos SD, Papastergiou V, Karatapanis S. Current options for the treatment of *Helicobacter pylori*[J]. Expert Opin Pharmacother, 2013, 14(2): 211-223.
- 4 Malfetheriner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III consensus report[J]. Gut, 2007, 56(6): 772-781.
- 5 Cuadrado-Lavín A, Salcines-Caviedes JR, Carrascosa MF, et al. Levofloxacin versus clarithromycin in a 10 day triple therapy regimen for first-line *Helicobacter pylori* eradication: a single-blind randomized clinical trial[J]. J Antimicrob Chemother, 2012, 67(9): 2254-2259.
- 6 Tepes B, O'Connor A, Gisbert JP, et al. Treatment of *Helicobacter pylori* infection 2012[J]. Helicobacter, 2012, 17(1): 36-42.
- 7 Chu YT, Wang YH, Wu JJ, et al. Invasion and multiplication of *Helicobacter pylori* in gastric epithelial cells and implications for antibiotic resistance[J]. Infect Immun, 2010, 78(10): 4157-4165.
- 8 Niv Y, Hazazi R. *Helicobacter pylori* recurrence in developed and developing countries: meta-analysis of 13C-urea breath test follow-up after eradication[J]. Helicobacter, 2008, 13(1): 56-61.
- 9 Fischbach LA, Goodman KJ, Feldman M, et al. Sources of variation of *Helicobacter pylori* treatment success in adults worldwide: a meta-analysis[J]. Int J Epidemiol, 2002, 31(1): 128-139.
- 10 Cerqueira L, Fernandes RM, Ferreira RM, et al. PNA-FISH as a new diagnostic method for the determination of clarithromycin resistance of *Helicobacter pylori*[J]. BMC Microbiology, 2011, 11: 101.
- 11 Fischbach L, Evans EL. Meta-analysis: the effect of antibiotic resistance status on the efficacy of triple and quadruple first-line therapies for *Helicobacter pylori*[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2007, 26(3): 343-357.
- 12 Mégraud F. *H. pylori* antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing[J]. Gut, 2004, 53(9): 1374-1384.
- 13 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.
- 14 Cuadrado-Lavín A, Salcines-Caviedes JR, Carrascosa MF, et al. Levofloxacin versus clarithromycin in a 10 day triple therapy regimen for first-line *Helicobacter pylori* eradication: a single-blind randomized clinical trial[J]. J Antimicrob Chemother, 2012, 67(9): 2254-2259.
- 15 Glocker E, Stueger HP, Kist M. Quinolone resistance in *Helicobacter pylori* isolates in Germany[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2007, 51(1): 346-349.
- 16 Gisbert JP, Pérez-Aisa A, Bermejo F, et al. Second-line therapy with levofloxacin after failure of treatment to eradicate *Helicobacter pylori* infection: time trends in a Spanish Multicenter study of 1000 patients[J]. J Clin Gastroenterol, 2013, 47(2): 130-135.
- 17 Graham DY, Shiotani A. Newer concepts regarding resistance in the treatment *Helicobacter pylori* infections[J]. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol, 2008, 5(6): 321-331.
- 18 Glocker E, Stueger HP, Kist M. Quinolone resistance in *Helicobacter pylori* isolates in Germany[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2007, 51(1): 346-349.
- 19 Oleastro M, Cabral J, Ramalho PM, et al. Primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains isolated from Portuguese children: a prospective multicentre study over a 10 year period[J]. J Antimicrob Chemother, 2011, 66(10): 2308-2311.
- 20 Perna F, Zullo A, Ricci C, et al. Levofloxacin-based triple therapy for *Helicobacter pylori* retreatment: role of bacterial resistance[J]. Dig Liver Dis, 2007, 39(11): 1001-1005.
- 21 Basu PP, Rayapudi K, Pacana T, et al. A randomized study comparing levofloxacin, omeprazole, nitazoxanide, and doxycycline versus triple therapy for the eradication of *Helicobacter pylori*[J]. Am J Gastroenterol, 2011, 106(11): 1970-1975.
- 22 Federico A, Nardone G, Gravina AG, et al. Efficacy of 5-day levofloxacin-containing concomitant therapy in eradication of *Helicobacter pylori* infection[J]. Gastroenterology, 2012, 143(1): 55-61.
- 23 Raymond J, Lamarque D, Kalach N, et al. High level of antimicrobial resistance in French *Helicobacter pylori* isolates[J]. Helicobacter, 2010, 15(1): 21-27.
- 24 Gao W, Cheng H, Hu F, et al. The evolution of *Helicobacter pylori* antibiotics resistance over 10 years in Beijing, China[J]. Helicobacter, 2010, 15(5): 460-466.
- 25 Francesco VD, Zullo A, Hassan C, et al. Mechanisms of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance: an updated appraisal[J]. World J Gastrointest Pathophysiol, 2011, 2(3): 35-41.
- 26 Masaoka T, Suzuki Kurabayashi HK, Kamiya AG, et al. Second-line treatment of *Helicobacter pylori* infection after dilution agar methods and PCR-RFLP analysis[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2004, 20(1): 68-73.
- 27 Lima TB, Pinto MF, Ribeiro SM, et al. Bacterial resistance mechanism: what proteomics can elucidate[J]. FASEB J, 2013, 27(4): 1291-1303.
- 28 Taylor DL, Bina XR, Bina JE. *Vibrio cholerae* VexH encodes a multiple drug efflux pump that contributes to the production of cholera toxin and the toxin co-regulated pilus. PLoS One, 7(5): e38208.
- 29 Kutschke A, Jonge BL. Compound efflux in *Helicobacter pylori*[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2005, 49(7): 3009-3010.
- 30 Liu ZQ, Zheng PY, Yang PC. Efflux pump gene hefA of *Helicobacter pylori* plays an important role in multidrug resistance[J]. World J Gastroenterol, 2008, 14(33): 5217-5222.
- 31 Bina JE, Alm RA, Uria-Nickelsen M, et al. *Helicobacter pylori* uptake and efflux: basis for intrinsic susceptibility to antibiotics in vitro[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2000, 44(2): 248-254.
- 32 Nikaido H. Antibiotic resistance caused by Gram-negative multidrug efflux pumps[J]. Clinical Infectious Diseases, 1998, 27(1): S32-S41.
- 33 Van Amsterdam K, Bart A, vander Ende A. A *Helicobacter pylori* TolC efflux pump confers resistance to metronidazole[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2005, 49(4): 1477-1482.
- 34 Cammarota G, Sanguinetti M, Gallo A, et al. Review article: biofilm formation by *Helicobacter pylori* as a target for eradication of resistant infection[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2012, 36(3): 222-230.
- 35 Trainor EA, Horton KE, Savage PB, et al. Role of the HefC efflux pump in *Helicobacter pylori* cholesterol-dependent resistance to ceragenins and bile salts[J]. Infect Immun, 2011, 79(1): 88-97.
- 36 McNulty CA, Lasseter G, Shaw I, et al. Is *Helicobacter pylori* antibiotic resistance surveillance needed and how can it be delivered?[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2012, 35(10): 1221-1230.
- 37 Fischbach L, Evans EL. Meta-analysis: the effect of antibiotic resistance status on the efficacy of triple and quadruple first-line therapies for *Helicobacter pylori*[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2007, 26(3): 343-357.
- 38 O'Connor A, Gisbert JP, McNamara D, et al. Treatment of *Helicobacter pylori* infection 2011[J]. Helicobacter, 2011, 16(1): 53-58.
- 39 Matsushima M, Takagi A. "Is it effective?" to "How to use

- it?": the era has changed in probiotics and functional food products against *Helicobacter pylori* infection[J]. J Gastroenterol Hepatol,2012,27(5):847-856.
- 40 Deguchi R, Nakaminami H, Rimbara E, et al. Effect of pretreatment with *Lactobacillus gasseri* OLL2716 on first-line *Helicobacter pylori* eradication therapy[J]. J Gastroenterol Hepatol,2012,27(5):888-892.
- 41 Cremades N, Velázquez-Campoy A, Martínez-Júlvez M, et al. Discovery of specific flavodoxin inhibitors as potential therapeutic agents against *Helicobacter pylori* infection. ACS Chem Biol,2009,4(11):928-938.
- 42 Cotter PD, Ross RP, Hill C. Bacteriocins-a viable alternative to antibiotics?[J]. Nat Rev Microbiol,2013,11(2):95-105.
- 43 Galano JJ, Alías M, Pérez R, et al. Improved flavodoxin inhibitors with potential therapeutic effects against *Helicobacter pylori* infection[J]. J Med Chem,2013,56(15):6248-6258.
- (收稿日期: 2013-11-20)
(本文编辑: 孙荣华)

侯中英, 崔小强, 姜曼, 等. 在幽门螺杆菌临床治疗中抗菌药物耐药现状及其耐药机制[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2014, 8(4): 573-576.

