

儿童幽门螺杆菌药敏实验结果及耐药影响因素分析

李炜,陶建华,郭佳妮,张解宁,金佩丽

嘉兴市妇幼保健院 儿科,浙江 嘉兴 314051

【摘要】目的 探讨儿童幽门螺杆菌(HP)药敏实验结果及耐药影响因素。**方法** 回顾性分析嘉兴市妇幼保健院2015年1月至2020年1月收治的¹³C呼气实验阳性HP感染儿童例临床资料,记录HP耐药情况,同时采用单因素和多因素评价HP耐药独立危险因素。**结果** 492例患儿中培养出HP菌株共348株,药敏实验结果显示,对克拉霉素、甲硝唑、四环素和阿莫西林均敏感者有2株(占0.57%),单一抗菌药物耐药、双重耐药、三重耐药及四重耐药者分别有150株(占43.10%)、188株(占54.02%)、4株(占1.15%)和4株(1.15%)。Logistic回归模型分析结果显示,既往接受过规范HP根除治疗失败是HP感染患儿克拉霉素耐药发生独立危险因素($OR=0.10, 95\%CI:0.03\sim0.29$)。**结论** HP感染患儿出现克拉霉素、甲硝唑及双重耐药风险较高;既往接受过规范HP根除治疗失败与克拉霉素耐药发生独立相关。

【关键词】 幽门螺杆菌;药敏实验;耐药;影响因素

【中图分类号】 R978.1;R729

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2022)04-0060-04

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2022.04.012

Study on the results of drug sensitivity test and risk factors of drug resistance in children with HP infection

LI Wei, TAO Jian-hua, GUO Jia-ni, ZHANG Jie-ning, JIN Pei-li

Department of Pediatrics, Jiaxing Maternal and Child Health Care Hospital, Zhejiang Jiaxing 314051, China

【Abstract】 Objective To investigate the drug sensitivity test results and drug resistance risk factors in children with HP infection. **Methods** The clinical data of 492 HP infected children with positive ¹³C breath test from January 2015 to January 2020 in Jiaxing Maternal and Child Health Hospital were retrospectively analyzed. The drug resistance was recorded, and the independent risk factors of HP resistance were evaluated by univariate and multivariate analysis. **Results** A total of 348 HP strains were isolated from 492 children. The drug sensitivity test showed that the sensitivity count of all antibiotics (included Clarithromycin, Metronidazole, Tetracycline and Amoxycilin) was 2 (0.57%) the count of single antibiotic resistance, double resistance, triple resistance and quadruple resistance were 150 (43.10%), 188 (54.02%), 4 (1.15%) and 4 (1.15%), The result of binary logistic regression model analysis showed that failure of previous HP eradication treatment was an independent risk factor for c larithromycin resistance in children with HP infection ($OR=0.10, 95\%CI:0.03\sim0.29$). **Conclusion** Children with HP infection have a higher risk of clarithromycin, metronidazole and double drug resistance. The failure of previous HP eradication therapy was independently related to clarithromycin resistance.

【Key words】 helicobacter pylori; infection; drug sensitivity test; drug resistance; risk factors

幽门螺杆菌(helicobacter pylori, HP)感染目前已成为全球公共卫生难题,与各个年龄段胃肠疾病发生密切相关^[1];因年龄、地域及社会经济条件差异导致各个研究间HP感染率不同,其中发展中国家感染

率在60%~80%,发达国家感染率则在40%以内^[2]。HP感染多在儿童时期发生,早期无明显症状,超过10%患儿可进展出现胃十二指肠疾病或肠外相关疾病,严重影响生长发育及身心健康^[3]。已有研究显示

儿童HP感染与成人在症状体征、流行病学、疾病进展、耐药性及治疗方案方面存在明显差异^[4]。早期含质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPIs)和抗菌药物标准三联疗法治疗儿童HP感染整体根除率超过90%,但近年来因耐药菌株大量出现,HP根除率显著降低,欧美国家报道儿童消化性溃疡HP根除率仅为64%~79%^[5]。近年来欧美儿童HP感染管理指南均强调该类人群与成人在临床表现特征和治疗适应证方面差异,认为应将病因学探索作为后续临床研究主要目的^[6]。考虑到世界范围内HP菌株抗菌药物耐药比例持续升高,相关指南建议患儿在治疗前需接受HP药敏实验,以期制定更为有效根除治疗方案^[7]。故对患儿HP耐药性进行准确检测以明确HP耐药状况对于指导临床用药及改善整体疗效具有重要价值。本研究回顾性分析嘉兴市妇幼保健院(以下简称为该院)2015年1月至2020年1月收治¹³C呼气实验阳性HP感染患儿临床资料,记录HP耐药情况,探讨HP感染患儿胃黏膜活检药敏实验结果及耐药危险因素,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料

纳入该院2015年1月至2020年1月收治HP感染患儿。纳入标准:①¹³C呼气实验阳性;②因明显消化道症状就诊;③消化内镜提示胃炎伴或不伴消化道;④胃黏膜活检完成HP培养和药敏实验;⑤临床资料完整。排除标准:①近4周内接受PPIs、H₂受体拮抗剂、铋剂或抗菌药物治疗;②消化内镜检查禁忌证;③既往消化道手术史;④消化道溃疡穿孔、出血或幽门梗阻。研究设计经伦理委员会批准[审批号:嘉兴市妇幼保健院2015伦(10)],且患儿及家属知情同意。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 查阅病例收集患儿年龄、性别、就诊症状、消化内镜检查及病理组织学检查资料;其中HP菌株培养、鉴定及药敏实验检测均由该院检验科完成。

1.2.2 判定标准 HP菌株培养鉴定方法:胃黏膜活检组织研磨成浆后接种于HP选择性培养基中,37℃、90%适度厌氧培养箱内中微需氧条件下培养,48~

72 h后观察有无菌落形成;HP鉴定方法^[8]:培养菌落接受尿素酶/过氧化氢酶/触酶检测均为阳性,革兰染色证实为革兰阴性杆菌,呈弧状或海鸥状,菌株-80℃条件下保存。药敏实验检测采用E-test法:制备混悬菌液均匀涂布平板干燥,E-test药敏试纸条贴于平板并保证平板紧密接触,最低抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC)刻度面朝上,最大浓度处与平板边缘接近。平板在微需氧环境下培养48 h后记录椭圆形抑菌圈与药敏条交界点值,根据这一值评估克拉霉素、甲硝唑、四环素及阿莫西林耐药情况^[9]。

1.3 统计分析

选择SPSS 22.0软件处理数据;单因素分析采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法;多因素分析采用二元Logistic回归模型。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患儿幽门螺杆菌感染的总体耐药及多重耐药情况

共收集492例患儿的胃窦黏膜组织标本,培养出HP菌株共348株。使用克拉霉素、甲硝唑、四环素和阿莫西林进行药敏实验。药敏实验结果表明,全部抗菌药物均敏感者有2株(占0.57%);对于单一抗菌药物耐药、双重耐药、三重耐药及四重耐药率分别为43.10%、54.02%、1.15%、1.15%,详见表1。

2.2 幽门螺杆菌耐药危险因素单因素分析

单因素分析显示,既往接受过规范HP根除治疗

表1 患儿感染幽门螺杆菌种类多重耐药情况分析

耐药方案	耐药菌株(菌株)	耐药率(%)
单一药物耐药	150/348	43.10
克拉霉素	140/150	93.33
甲硝唑	10/150	6.67
四环素	0/0	0.00
阿莫西林	0/0	0.00
双重耐药	188/348	54.02
克拉霉素+甲硝唑	182/188	96.81
克拉霉素+四环素	6/188	3.19
三重耐药	4/348	1.15
克拉霉素+甲硝唑+四环素	4/348	1.15
全部耐药	4/348	1.15

效果与HP感染患儿克拉霉素耐药发生有关($P<0.05$),见表2。

2.3 幽门螺杆菌耐药危险因素多因素分析

以是否发生幽门螺杆菌耐药作为因变量,以单因素分析有统计学意义指标作为自变量,进行 Logistic 回归分析,结果显示,既往接受过规范 HP 根除治疗无效是 HP 感染患儿克拉霉素耐药发生的独立危险因素($OR=0.10, 95\%CI:0.03\sim0.29, P=0.02$)。

3 讨论

3.1 幽门螺杆菌感染患儿耐药情况分析

有学者报道提示^[10],儿童感染 HP 菌株对于甲硝唑耐药率最高,其后依次为利福平、氨苄西林及阿莫西林;而本次研究结果中,492 例患儿中培养出 HP 菌株共 348 株,药敏实验结果证实克拉霉素耐药率最高。目前认为 HP 耐药性差异主要与该地区其他感染抗菌药物类型使用频率有关^[11]。本次研究首次治疗或根治失败患儿克拉霉素耐药比例均较国外报道更高^[12];造成这一现象可能原因为国内儿童呼吸道感染

发生率较高,大环内酯类抗菌药物使用相对普遍。故对于采用克拉霉素根除治疗失败 HP 感染患儿应避免重复使用。

3.2 幽门螺杆菌感染患儿治疗方案选择

欧洲《马斯特里赫特共识第4版》认为在本地区 HP 感染患儿克拉霉素耐药率 $>15\%$ 后如未接受药敏实验则应避免选择含克拉霉素三联疗法^[13-14]。本次研究结果证实本地区 HP 感染患儿中克拉霉素+甲硝唑双重耐药比例较高,其中克拉霉素耐药菌株中超过 50% 合并甲硝唑耐药。HP 感染患儿用药和挽救治疗方案较为局限,特别是 10 岁以内,有报道显示增加硝基咪唑类抗菌药物使用频率和剂量能够在一定程度上改善耐药情况;对于更大龄儿童可考虑四环素、呋喃唑酮^[15]。

3.3 幽门螺杆菌耐药危险因素分析

本次研究单因素分析显示,既往接受过规范 HP 根除治疗效果与 HP 感染患儿克拉霉素耐药发生有关($P<0.05$),即克拉霉素在既往接受过 HP 根除治疗失败患儿耐药比例更高,根除治疗可能增加克拉霉素耐药性发生风险,这与既往报道结果相符^[16]。HP 感染

表2 不同特征患儿幽门螺杆菌对克拉霉素、甲硝唑耐药情况

影响因素	菌株数	克拉霉素耐药($n=336$)			甲硝唑耐药($n=200$)		
		菌株数(%)	χ^2 值	P值	菌株数(%)	χ^2 值	P值
性别(例)			0.60	0.44		0.97	0.32
男	194	186(95.9)			116(59.8)		
女	154	150(97.4)			84(54.5)		
年龄(岁)			1.90	0.34		1.55	0.46
0~2	0	0(0.0)			0(0.0)		
3~7	72	68(94.4)			38(52.8)		
8~11	166	160(96.4)			94(56.6)		
12~18	110	108(98.2)			68(61.8)		
内镜诊断结果(例)			2.19	0.30		1.98	0.37
十二指肠炎	62	60(96.8)			32(51.6)		
胃/十二指肠溃疡	18	16(88.9)			8(44.4)		
胃炎	268	256(95.5)			156(58.2)		
胃炎炎症分度(例)			1.01	0.69		1.59	0.45
轻度	34	34(100.0)			16(47.1)		
中度	96	92(95.8)			54(56.3)		
重度	184	176(95.7)			108(58.7)		
接受规范 HP 根治治疗(例)			29.22	<0.01		0.27	0.26
有效	48	40(83.3)			24(50.0)		
无效	300	296(98.7)			176(58.7)		

患儿再次使用抗菌药物可导致相关耐药菌株数量增加,其中标准三联疗法根除失败后甲硝唑和克拉霉素耐药比例可达60%以上^[17]。以上证据提示HP感染患儿根除治疗最佳效果一般在首次治疗后达到,故首次治疗方案选择对于提高HP感染患儿根除率具有重要意义。另有研究证实HP感染儿童随年龄增长甲硝唑耐药比例呈逐渐增加趋势,而克拉霉素则呈逐年下降趋势^[18]。但本次研究并未证实HP对于甲硝唑和克拉霉素耐药率与患儿年龄间关系,故这一观点仍有待后续研究进一步确证;因HP耐药情况在不同地区、不同医疗机构存在差异,本次研究结果仅对本院患儿具有用药指导意义。

综上所述,HP感染患儿出现克拉霉素、甲硝唑及双重耐药风险较高;既往接受过规范HP根除治疗失败与克拉霉素耐药发生独立相关。

【参考文献】

- [1] Zhang Y, Bi B, Guo X, et al. Analysis of Eradication, Recurrence and Levels of 25-hydroxyvitamin D(3) and Interleukin-1 β in paediatric patients with Helicobacter Pylori Infection-related Gastritis [J]. Pak J Med Sci, 2020, 36(6): 1377-1381.
- [2] Zhou Y, Ye Z, Huang J, et al. High prevalence and low spontaneous eradication rate of Helicobacter pylori infection among schoolchildren aged 7-12 years [J]. Acta Paediatr, 2018, 3(8): 1126-1132.
- [3] Güven B, Gülerman F, Kaçmaz B. Helicobacter pylori resistance to clarithromycin and fluoroquinolones in a pediatric population in Turkey: a cross-sectional study [J]. Helicobacter, 2019, 24(3): e12581.
- [4] Thieu HV, Bach Dat B, Nam NH, et al. Antibiotic resistance of Helicobacter pylori infection in a children's hospital in Vietnam: prevalence and associated factors [J]. Minerva Med, 2020, 13(5): 213-219.
- [5] Melby KK, Carlsen KL, Håland G, alet, Helicobacter pylori in early childhood and asthma in adolescence [J]. BMC Res Notes, 2020, 13(1): 79-84.
- [6] Al Kirdy F, Rajab M, El-Rifai N. Helicobacter pylori Infection: Clinical, Endoscopic, and Histological Findings in Lebanese Pediatric Patients [J]. Int J Pediatr, 2020, 11(5): 4648167.
- [7] Kori M, Le Thi TG, Werkstetter K, et al. Helicobacter pylori Infection in Pediatric Patients Living in Europe: Results of the EuroPedHP Registry 2013 to 2016 [J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2020, 71(4): 476-483.
- [8] Spotts H, Walelign S, Tesfaye M, et al. Concurrent infection of intestinal parasites and Helicobacter pylori among school-age children in Central Ethiopia [J]. Parasite Epidemiol Control, 2020, 11(8): e00177.
- [9] Park JS, Jun JS, Seo JH, et al. Changing prevalence of Helicobacter pylori infection in children and adolescents [J]. Clin Exp Pediatr, 2020, 15(7): 2130-2137.
- [10] Cisaró F, Pizzol A, Calvo PL. Helicobacter pylori and antibiotic resistance in the pediatric population: an update from Vietnam [J]. Minerva Med, 2020, 22(7): 332-338.
- [11] Zhang Y, Dong Q, Tian L, et al. Risk factors for recurrence of Helicobacter pylori infection after successful eradication in Chinese children: A prospective, nested case-control study [J]. Helicobacter, 2020, 25(5): e12749.
- [12] Aguilera Matos I, Diaz Oliva SE, Escobedo AA, et al. Helicobacter pylori infection in children [J]. BMJ Paediatr Open, 2020, 4(1): e000679.
- [13] Malfeftheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht IV/Florance Consensus Report [J]. Gut, 2012, 61(5): 646-664.
- [14] Kalach N, Josette R. Helicobacter pylori infection in children [J]. Rev Prat, 2020, 70(3): 301-304.
- [15] Zabala Torres B, Lucero Y, Lagomarcino AJ, et al. Review: Prevalence and dynamics of Helicobacter pylori infection during childhood [J]. Helicobacter, 2017, 22(5): 1332-1337.
- [16] Seo JH, Bortolin K, Jones NL. Review: Helicobacter pylori infection in children [J]. Helicobacter, 2020, 25(Suppl): e12742.
- [17] Scherübl H, Fischbach W, Glocker E, et al. What is new in treating Helicobacter pylori infection? [J]. Dtsch Med Wochenschr, 2015, 140(4): 277-280.
- [18] Li L, Ke Y, Yu C, et al. Antibiotic resistance of Helicobacter pylori in Chinese children: a multicenter retrospective study over 7 years [J]. Helicobacter, 2017, 22(3): 810-817.

收稿日期:2021-07-09

本文编辑:郭美晨