

基于 PubMed 数据库的幽门螺杆菌耐药状况的文献计量学分析

潘信义, 韦碧柳

(广西柳州市人民医院, 广西 柳州 545006)

摘要:目的 分析 PubMed 数据库里国际上研究幽门螺杆菌耐药文献的分布特点和研究现状,为耐药幽门螺杆菌防治提供参考信息。方法 检索 PubMed 数据库中收录的国际上有关幽门螺杆菌耐药情况的文献,运用书目共现分析系统(BICOMB 2.0)、CytoScape3.6.1及SPSS 22软件对高频主题词进行共现分析及聚类分析。结果 共检索出幽门螺杆菌耐药情况的相关文献154篇,年发文量首先呈波动性上升趋势,随后有所放缓,语种以英文为主。发文量以亚洲国家和地区为主。该领域涉及最多的主题词和副主题词前5名为 Helicobacter pylori/drug effects, Helicobacter Infections/drug therapy, Anti-Bacterial Agents/pharmacology, Bacterial Drug Resistance 和 Helicobacter pylori/genetics,说明这几个方面是目前研究者关注的热点及共同点。结论 幽门螺杆菌根除方案取决于患者的地理位置和既往治疗史,通过对其耐药情况进行文献计量学分析,可了解不同地区不断更新的幽门螺杆菌流行病学及耐药数据,亦可以知晓该领域的主要研究方向及其发展现状,最终为幽门螺杆菌耐药防治提供参考。

关键词: PubMed; 幽门螺杆菌; 耐药; 文献计量学; 聚类分析

中图分类号: R377 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-5817(2020)02-0228-05

doi: 10.3969/j.issn.1001-5817.2020.02.021

Bibliometric analysis of drug resistance state in Helicobacter pylori based on PubMed

Pan Xinyi, Wei Biliu

(Liuzhou People's Hospital, Liuzhou 545006, Guangxi, China)

Abstract: **Objective** In order to provide references for prevention and treatment of drug-resistant Helicobacter pylori, the distribution features and research status of international literatures related to drug resistance in Helicobacter pylori were analyzed based on PubMed. **Methods** The international literatures related to drug resistance in Helicobacter pylori were retrieved from the PubMed database. Co-occurrence analysis and cluster analysis of the high-frequency subject headings were conducted by using bibliographic item co-occurrence matrix builder 2.0 (BICOMB 2.0) software, CytoScape3.6.1 drawing software and SPSS 22 statistical analysis software. **Results** A total of 154 literatures related to drug resistance in Helicobacter pylori were collected. The amount of annual published articles firstly showed wavy increase trend, then slightly slowed down. The major language of literatures was English. The most papers were from Asian countries and regions. The top 5 of the high-frequency subject headings and the subheadings involved in this study were Helicobacter pylori/drug effects, Helicobacter Infections/drug therapy, Anti-Bacterial Agents/ pharmacology, Bacterial Drug Resistance and Helicobacter pylori/genetics. The results showed that those aspects were the hotspots and common points of current researchers. **Conclusion** The Helicobacter pylori eradication program depends on the patient's geographic location and previous treatment history. By conducting a bibliometric analysis of the drug resistance, you can understand the epidemiological and drug resistance data of Helicobacter pylori that is constantly updated in different regions, and also understand the main research directions and development status in this field, which will eventually provide a reference for the prevention and treatment of drug resistance in Helicobacter pylori.

Key words: PubMed; Helicobacter pylori; drug resistance; bibliometrics; cluster analysis

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是一种革兰氏阴性微需氧螺旋杆状细菌,与人类的胃肠道疾病相关。*H. pylori*在受感染的个体中引起慢性胃炎,并最终可导致几种并发症,例如消化不良、消化性溃疡和胃癌等。*H. pylori*感染是胃癌的危险因素,虽然发展为恶性肿瘤的感染个体的患病率很低^[1],但作为全球癌症相关死亡的第三大原因,胃癌每年导致近750,000例死亡。全世界超过6%的癌症和约90%的非贲门胃癌病例归因于*H. pylori*^[2-3]。而世界上半以上的人口感染了*H. pylori*,发展中国家的患病率较高^[4]。*H. pylori*根除治疗可以减少细菌的传播,预防胃癌的发展,降低其他相关疾病的风险和负担^[5]。目前,*H. pylori*根除方案主要是包含质子泵抑制剂(PPI)与一种或两种抗生素及胃黏膜保护剂的三联或四联疗法。但也许*H. pylori*本身基因突变及用药不规范等因素,不同国家和地区分离出的*H. pylori*菌株对咪唑类、大环内酯类、 β -内酰胺类均已具有一定的耐药性,由此导致*H. pylori*根除率下降^[6-8]。抗生素耐药性已成为*H. pylori*成功根除的关键。为预防和治疗耐药*H. pylori*,本文通过文献计量学方法,从PubMed数据库收集已发表的相关文献进行分析,检索时间范围为PubMed建库开始并截至2019年3月31日。

1 资料与方法

数据来源于PubMed数据库,以“*Helicobacter pylori*”为主题词,以“drug resistance”为关键词,主题词和关键词检索途径相结合,限定检索时间为数据库建库以来至2019年3月31日,检索日期为2019年4月8日。对已收入PubMed数据库的与*H. pylori*耐药性相关的文章,通过书目共现分析系统(BICOMB 2.0)、CytoScape 3.6.1、SPSS 22相关软件,根据文章年度发表量、作者所在国家、文章语言种类、发表的期刊、主题词和子主题词进行统计分析并提取高频主题词和子主题词,随后绘制共现关系图,最终进行聚类并生成共现聚类分析谱系图。

2 结果

2.1 PubMed数据库检索结果 根据不同策略检索,检索到不同文献量,见表1。

表1 PubMed数据库检索结果

Search	Query	Items found
#8	("Helicobacter pylori"[Mesh]) AND drug resistance[Title/Abstract]	154
#9	drug resistance[Title/Abstract]	55783
#3	"Helicobacter pylori"[Mesh]	33269

2.2 文献的年代、发表期刊的国家、语种分布 所有检索出的文献发表时间均是从1992年至2019年3月31日,1996—2016年文献总量呈波动性上升趋势,

2016年达到发文高峰,2017及2018年有所放缓,见表2。已有28个国家和地区进行了耐药性*H. pylori*的研究。亚洲、欧洲、美洲、大洋洲和南美发文量排名前列。其中,大多数研究者出自日本、中国和美国,在全部国家和地区中排名第一、第二和第三,见表3。纳入研究的154篇文献以7种语言出版,其中大部分为英文,共135篇,占总数的87.66%,见表4。检索出的文献分别在97种期刊上发表,发表文献量排名前9位的期刊占有45篇,占总数的29.22%,见表5。

表2 *H. pylori*耐药研究文献年代分布

发表年代	发文量/篇	占比(%)	发表年代	发文量/篇	占比(%)
2019	1	0.65	2005	7	4.55
2018	7	4.55	2004	9	5.84
2017	8	5.19	2003	6	3.90
2016	17	11.04	2002	8	5.19
2015	7	4.55	2001	6	3.90
2014	15	9.74	2000	4	2.60
2013	7	4.55	1999	2	1.30
2012	6	3.90	1998	4	2.60
2011	3	1.95	1997	0	0.00
2010	6	3.90	1996	2	1.30
2009	9	5.84	1995	2	1.30
2008	3	1.95	1994	1	0.65
2007	6	3.90	1993	2	1.30
2006	4	2.60	1992	2	1.30

表3 文献作者发文量国家排名

序号	作者国家	计数	占比(%)	序号	作者国家	计数	占比(%)
1	日本	22	14.29	15	智利	3	1.95
2	中国	21	13.64	16	加拿大	3	1.95
3	美国	21	13.64	17	南非	3	1.95
4	韩国	13	8.44	18	保加利亚	3	1.95
5	印度	11	7.14	19	瑞士	3	1.95
6	意大利	7	4.55	20	德国	3	1.95
7	伊朗	6	3.89	21	丹麦	2	1.30
8	澳大利亚	4	2.60	22	西班牙	2	1.30
9	巴西	4	2.60	23	法国	2	1.30
10	比利时	3	1.95	24	乌干达	2	1.30
11	波兰	3	1.95	25	墨西哥	1	0.65
12	泰国	3	1.95	26	马来西亚	1	0.65
13	土耳其	3	1.95	27	荷兰	1	0.65
14	英国	3	1.95	28	坦桑尼亚	1	0.65

表4 *H. pylori*耐药研究文献语种分布

序号	语言	出现频次	占比(%)
1	英语	135	87.66
2	日语	5	3.25
3	波兰语	4	2.60
4	中文	4	2.60
5	朝鲜语	3	1.95
6	西班牙语	2	1.30
7	俄语	1	0.65

表 5 发文量前 9 的期刊

期刊名称	出版国家	发文量/篇	占比(%)
World J. Gastroenter	美国	8	5.19
Antimicrob. Agents C	美国	7	4.55
Aliment. Pharmacol	英国	7	4.55
J. Gastroenterol. He	澳大利亚	6	3.90
Helicobacter	美国	5	3.25
BMC Microbiol	英国	3	1.95
Korean J Gastroenter	韩国	3	1.95
Nippon Rinsho	日本	3	1.95
Proc. Natl. Acad. Sc	美国	3	1.95

2.3 高频词的统计及共现 表 6 展示的累计频次在

表 6 高频主题词及副主题词

序号	关键字段	出现频次	百分比(%)	累计百分比(%)
1	Helicobacter pylori/drug effects	93	13.54	13.54
2	Helicobacter Infections/drug therapy	66	9.61	23.14
3	Anti-Bacterial Agents/pharmacology	35	5.09	28.24
4	Drug Resistance, Bacterial	24	3.49	31.73
5	Helicobacter pylori/genetics	23	3.35	35.08
6	Anti-Bacterial Agents/therapeutic use	20	2.91	37.99
7	Helicobacter Infections/microbiology	16	2.33	40.32
8	Helicobacter pylori	16	2.33	42.65
9	Helicobacter pylori/isolation & purification	14	2.04	44.69
10	Helicobacter Infections/epidemiology	11	1.60	46.29
11	Drug Resistance, Bacterial/genetics	11	1.60	47.89
12	Metronidazole/pharmacology	10	1.46	49.35
13	Anti-Bacterial Agents/administration & dosage	9	1.31	50.66
14	Drug Resistance, Multiple, Bacterial	7	1.02	51.67
15	Helicobacter Infections/diagnosis	7	1.02	52.69
16	Clarithromycin/pharmacology	7	1.02	53.71
17	Helicobacter pylori/pathogenicity	6	0.87	54.59
18	Anti-Infective Agents/pharmacology	5	0.73	55.31
19	Helicobacter Infections/complications	5	0.73	56.04
20	Drug Resistance, Microbial	5	0.73	56.77

注:表内计数数据用频数(n)和百分比(%)表示

2.4 聚类分析 从谱系图(见图 2)显示。1992—2019 年耐药 H. pylori 的研究热点主要集中在以下 5 个方面:耐药 H. pylori 诊断、流行病学变化、耐药机制研究、抗生素药理和抗生素疗效。而 H. pylori 耐药机制及抗生素疗效一直是研究的重要主题。

3 讨论

对 PubMed 数据库建库以来至 2019 年 3 月 31 日收录的关于国际上 H. pylori 耐药情况的相关文献进行文献计量学分析,可以解读该领域的研究状况和发展趋势。

5 以上的前 20 个主题词及次主题词为高频主题词,提示了关于耐药 H. pylori 主要研究方向和热点。图 1 是主题词和子主题词绘制的共现关系图,关于 H. pylori 耐药性内容涉及最多的主题词和子主题词为 Helicobacter pylori/drug effects(H. pylori/药物作用)、Helicobacter Infections/drug therapy(H. pylori 感染/药物治疗)、Anti-Bacterial Agents/pharmacology(抗生素/药理学)、Drug Resistance, Bacterial(耐药性,细菌)和 Helicobacter pylori/genetics(H. pylori/遗传学),说明这几个方面是目前研究者关注的热点及共同点。

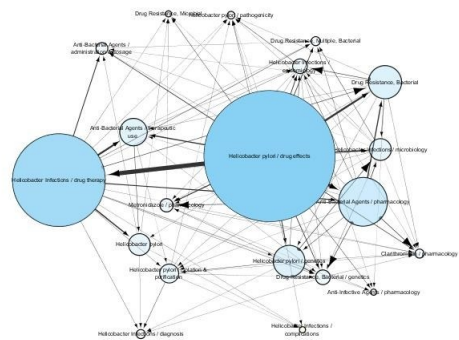


图 1 高频主题词及副主题词共现分析图

注:圆圈表示高频主题词和子主题词,线条表示高频主题词和子主题词之间的共现关系,线的粗细表示共现关系强度。不同的圆圈大小及颜色深浅代表高频主题词和子主题词的不同频次差别

使用平均联接(组内)的谱系图

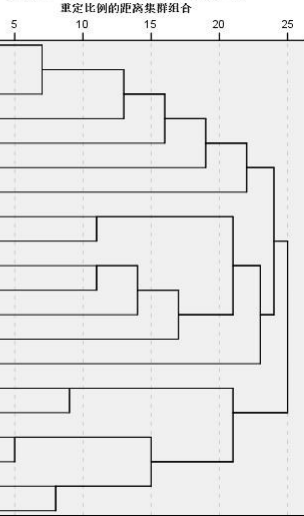


图 2 高频主题词及副主题词聚类分析谱系图

本组结果显示,在 1996 年以前,文献发表量非常少,该时期是研究耐药 *H. pylori* 类型、耐药情况的地域差异、是否与基因相关及怎样可以阻止未来的抵抗发展的起步阶段。1996 年以后,文献发表量波动性上升,提示 *H. pylori* 感染相关疾病发病率居高不下,其耐药率上升,根除难度增加及根除率下降,因此学术界研究 *H. pylori* 耐药的学者及发文量增多。

亚洲地区文献发文量最多,而 87.66% 以上用英文发表,由此可知研究该领域通用语言为英文,关注度以亚洲地区为主。根据既往的一项荟萃分析,*H. pylori* 感染的全球流行程度在不同地区之间差异很大^[9-10]。全世界约有 44 亿人感染 *H. pylori*,使他们面临消化性溃疡病和胃癌的风险^[9,11]。根除 *H. pylori* 的抗生素包括克拉霉素、甲硝唑、左氧氟沙星、阿莫西林等。由于根除方案的使用不规范,世界各地 *H. pylori* 的耐药性逐年增加^[6-8,12]。抗生素耐药性已成为成功根除 *H. pylori* 的关键,而预防和治疗 *H. pylori* 的耐药性已引起世界专家们越来越多的关注。

本次检索出的 154 篇文章分别刊载在 97 种期刊中。总体来看,美国的 4 份期刊在该研究领域占据了主要的地位。涉及耐药 *H. pylori* 研究的主题词及副主题词提示, *Helicobacter pylori*/drug effects (*H. pylori*/药物作用)、*Helicobacter Infections*/drug therapy (*H. pylori*/药物治疗)、*Anti-Bacterial Agents*/pharmacology (抗生素/药理学)、*Drug Resistance, Bacterial* (耐药性,细菌)和 *Helicobacter pylori*/genetics (*H. pylori*/遗传学)这几个方面是目前研究者关注的热点及共同点。基于人群的筛查和适当的治疗对于降低 *H. pylori* 感染的流行率,从而降低其相关的发病率和死亡率至关重要。但由于抗生素耐药性的增加和流

行病学的变化,*H. pylori* 经验性根除方案的疗效一直在下降,事实上,抗生素耐药性是治疗失败的最常见原因之一。如果可能,*H. pylori* 治疗应基于地域和个体抗生素耐药模式。此外,需要通过药敏试验(通过细菌培养或分子方法)监测抗生素耐药性,以选择治疗 *H. pylori* 感染的最佳治疗方法^[13]。而实际据抗生素耐药性信息的治疗比经验性治疗更有效^[14]。然而,从胃活检样本中分离 *H. pylori* 很困难而且并不总是成功,往往需要多种方法联合进行抗生素耐药性的检测。因此尽管我们对 *H. pylori* 耐药性的理解取得了重要进展,但仍有许多挑战需要解决。

关于耐药 *H. pylori* 研究,可分为实验和临床 2 大类。基础实验研究主要关注 2 个方面:①耐药机制研究:从两个角度看,*H. pylori* 耐药的分子机制涉及病原体 and 宿主。相关研究提示几种机制与 *H. pylori* 抗生素耐药性的发展有关,但 *H. pylori* 基因突变起主要作用^[15]。了解 *H. pylori* 耐药的分子机制,通过鉴定高危个体然后分析细菌和宿主,预计其根除率,采取针对耐药性的精确治疗,可以显著降低 *H. pylori* 感染率^[16]。②抗生素药理学,不同的抑菌或杀菌抗生素通过不同的 *H. pylori* 根除机制起作用。一些阻断细菌核酸合成,如喹诺酮(左氧氟沙星);一些阻断细菌核糖体合成,如大环内酯(克拉霉素);和一些影响细菌细胞壁合成,如 β -内酰胺(阿莫西林)。如果关键的抗微生物靶基因突变,*H. pylori* 可能能够逃避抗生素活性^[16]。临床研究主要关注 4 个方面:①侵入性和非侵入性为 *H. pylori* 感染诊断的两种方法。胃镜活检为侵入性,而非侵入性检测方法不依赖内镜检查。临床常用的 *H. pylori* 诊断技术的敏感性和特异性有差异,基于胃活检样本中分离 *H. pylori* 检测方法的敏感性及其特异性更高,然而,此类方法很困难而且并不总是成功,因此需要多种途径检测抗生素耐药性。②流行病学变化及耐药情况,*H. pylori* 感染的全球流行程度在不同地区之间差异很大^[9]。由于根除方案的不规范,*H. pylori* 耐药性增加^[6]。*H. pylori* 根除方案具体取决于患者的地理位置和既往治疗史,各个不同地区不断更新的 *H. pylori* 流行病学及耐药数据可以帮助医生决定哪种治疗策略最适合每位患者。尽管如此,这也意味着在不久的将来,针对 *H. pylori* 感染的可用治疗方案的下降低会增加特定的抗生素耐药性。实际情况可能需要彻底改变治疗方案并通过发现有效新药物来扩大目前的治疗选择。③药物疗效,我国共发表 3 次关于 *H. pylori* 感染若干问题共识。但近年来,由于抗生素耐药性的增加和流行病学的变化 *H. pylori* 感染的治疗亦发生了巨大变化,过去的指导原则已不适用。而 *H. pylori* 的患病率在全球范围内变化如此广泛,因此

难以建立满足所有人群需求的单一治疗指南。最近,相关 *H. pylori* 治疗的新指南已经出版^[17-19]。

总而言之,为预防和治疗耐药幽门螺杆菌提供参考,本文采用文献计量学方法对 1980 年—2019 年 PubMed 数据库中收集的相关文章进行统计分析,分析的内容包括年代、国家、语言及期刊分布和研究热点。然而,由于本研究主题较大,高频主题词比较宽泛,最新的研究热点不足,未来需要进一步阐述和深入研究。

参考文献:

- [1] Peek RM Jr, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* and gastrointestinal tract adenocarcinomas[J]. *Nature Reviews. Cancer*, 2002, 2(1): 28-37.
- [2] Plummer M, Franceschi S, Vignat J, et al. Global burden of gastric cancer attributable to *Helicobacter pylori*[J]. *International Journal of Cancer*, 2015, 136(2): 487-490.
- [3] O'Connor A, O'Morain CA, Ford AC. Population screening and treatment of *Helicobacter pylori* infection[J]. *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*, 2017, 14(4): 230-240.
- [4] Mentis A, Lehours P, Mégraud F. Epidemiology and Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection[J]. *Helicobacter*, 2015, 20 (Suppl 1): 1-7.
- [5] Doorakkers E, Lagergren J, Engstrand L, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* and Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Cohort Studies[J]. *Journal of the National Cancer Institute*, 2016, 108(9). doi:10.1093/jnci/djw132.
- [6] Thung I, Aramin H, Vavinskaya V, et al. Review article: the global emergence of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance[J]. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2016, 43(4): 514-533.
- [7] 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.
- [8] Cai J, Huang H, Song W, et al. Preparation and evaluation of lipid polymer nanoparticles for eradicating *H. pylori* biofilm and impairing antibacterial resistance in vitro[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2015, 495(2): 728-737.

- [9] Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, et al. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Gastroenterology*, 2017, 153(2): 420-429.
- [10] Flores-Treviño S, Mendoza-Olazarán S, Bocanegra-Ibarias P, et al. *Helicobacter pylori* drug resistance: therapy changes and challenges[J]. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, 2018, 12(8): 819-827.
- [11] 唐艳波, 韦照勇, 覃启鲜, 等. 幽门螺杆菌毒力与胃十二指肠疾病相关性分析[J]. *右江民族医学院学报*, 2016, 38(6): 583-585, 594.
- [12] Trespalacios-Rangel AA, Otero W, Arevalo-Galvis A, et al. Surveillance of Levofloxacin Resistance in *Helicobacter pylori* Isolates in Bogotá-Colombia (2009-2014) [J]. *PloS One*, 2016, 11(7): e0160007.
- [13] Smith SM, O'Morain C, McNamara D. Antimicrobial susceptibility testing for *Helicobacter pylori* in times of increasing antibiotic resistance [J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2014, 20(29): 9912-9921.
- [14] Arslan N, Yilmaz Ö, Demiray-Gürbüz E. Importance of antimicrobial susceptibility testing for the management of eradication in *Helicobacter pylori* infection[J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2017, 23(16): 2854-2869.
- [15] Hu Y, Zhang M, Lu B, et al. *Helicobacter pylori* and Antibiotic Resistance, A Continuing and Intractable Problem [J]. *Helicobacter*, 2016, 21(5): 349-363.
- [16] Gong Y, Yuan Y. Resistance mechanisms of *Helicobacter pylori* and its dual target precise therapy[J]. *Critical Reviews in Microbiology*, 2018, 44(3): 371-392.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, et al. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection [J]. *The American Journal of Gastroenterology*, 2017, 112(2): 212-239.

收稿日期: 2019-12-03; 修回日期: 2020-03-28

(上接第 223 页)

- [18] Kenji Maruyama, Tsuyoshi Shiga, Mutsumi Iijima, et al. Brain Natriuretic Peptide in Acute Ischemic Stroke[J]. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases: the official journal of National Stroke Association*, 2014, 23(5): 967-972.
- [19] 谢峰, 田艳娟. 小儿危重病例评分法在儿童重症监护病房中的应用[J]. *宁夏医科大学学报*, 2013, 35(5): 583-584.

- [20] 陆文峰, 王丽杰, 刘春峰, 等. 几种重症评分在儿科的临床应用[J]. *中国小儿急救医学*, 2015, 22(10): 714-717.
- [21] 陈杰, 余真君. 重症评分在手足口病中的应用[J]. *中国乡村医药*, 2018, 25(7): 71-72.
- [22] 周永海, 陈伊莉, 夏芳琴, 等. 2 种危重症评分在手足口病并脑炎病情评估中的应用研究[J]. *中华全科医学*, 2016, 14(3): 428-430.

收稿日期: 2019-12-03; 修回日期: 2019-12-30