

本文引文格式:吴童,管爱星,苏朱娜,等.幽门螺杆菌耐药流行病学研究现状[J].
右江民族医学院学报,2023,45(5):816-821.

【医学综述】

幽门螺杆菌耐药流行病学研究现状

吴童¹,管爱星²,苏朱娜³,黄衍强⁴

1. 右江民族医学院研究生学院,广西 百色 533000;
2. 右江民族医学院附属医院消化内科,广西 百色 533000;
3. 海南医学院公共卫生与全健康国际学院,海南 海口 571199;
4. 右江民族医学院基础医学院,广西 百色 533000)

摘要: 幽门螺杆菌(*helicobacter pylori*, Hp)已经感染全球半数以上人群,至今为止抗生素仍是根除 Hp 治疗的主流抗菌药物,目前 Hp 对常用抗生素的耐药率迅速上升,耐药形势愈发严峻。在 Hp 总体耐药率增高的背景下, Hp 耐药模式存在地域及人群差异,结合当地基准 Hp 耐药流行情况,选用恰当合适的抗生素治疗是 Hp 根除治疗成功的关键。因此必须要尽快掌握地区 Hp 对常用抗生素的基本耐药流行情况,这对本地区制订 Hp 根除治疗方案,指导医师临床合理用药,规避 Hp 耐药风险有重要意义。

关键词: 幽门螺杆菌; 抗生素; 耐药; 流行病学

中图分类号: R377 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-5817(2023)05-0816-06

doi: 10.3969/j.issn.1001-5817.2023.05.023

幽门螺杆菌(*helicobacter pylori*, Hp)是消化性溃疡、慢性胃炎、胃黏膜相关组织淋巴瘤和胃癌等多类消化道疾病的主要的致病因素之一,根除 Hp 感染对于防治这些胃肠道疾病的发展有着重要作用。目前临床根除 Hp 感染的主要治疗方法为标准三联疗法和铋剂四联疗法(铋剂+PPI+2种抗生素)等,这些治疗方案都需依赖抗生素参与 Hp 根除,由于抗生素长期应用,近年来全球 Hp 对抗生素的耐药率逐年增高,临床上甚至出现了多重耐药 Hp 菌株, Hp 根除治疗正面临严峻挑战。为了尽可能增加 Hp 根除率,临床上会针对单个患者进行 Hp 培养及药敏试验,以获得患者个体的 Hp 菌株耐药情况,但其缺点也显而易见,实验培养成本高,菌株生长速度慢,培养时间长且只能获取个体的耐药情况,因此临床实际迫切需求掌握地域性 Hp 耐药流行状况,才能优化 Hp 治疗方案,减少 Hp 根除治疗的风险成本。现就临床治疗 Hp 常用抗生素的耐药流行病学现状展开综述。

1 Hp 单一抗生素耐药流行现状

1.1 克拉霉素 克拉霉素属于大环内酯类抗生素,可以通过抑制肽酰基转移酶来干扰 Hp 蛋白质合成达到抑菌效果。克拉霉素具备良好的生物利用度和耐酸特

性,在克拉霉素低耐药率地区是根除 Hp 治疗的首选抗生素之一。世界范围内克拉霉素的地区耐药率有较大差异,详见表 1^[1-28]及注释^[29-32]。克拉霉素耐药率较高的国家有美国(31.50%)、韩国(45.90%)及摩洛哥(29.00%),耐药率相对较低地区则有多米尼加(3.10%)、俄罗斯欧洲地区(11.10%)及新加坡(17.10%)。我国 2016~2020 年克拉霉素总体耐药率为 34%,比 2005 年之前翻了一倍有余,耐药率逐年上升,北方地区和西部地区耐药率高于东部地区和南方地区^[33]。姜宗丹等^[34]在南京地区的研究显示 2014~2015 年克拉霉素的耐药率为 29.5%,而到 2017~2019 年克拉霉素的耐药率上升为 42.53%。保加利亚的一项研究显示 Hp 对大环内酯类药物耐药性与其抗生素消费量直接相关,提示 Hp 对大环内酯类抗生素具有交叉耐药性和继发耐药性^[35]。梅浩等^[36]研究也证明既往有克拉霉素使用史因素对 Hp 克拉霉素耐药相关。我国 Hp 对克拉霉素耐药率逐年攀升,可能与我国长期应用大环内酯类抗生素于治疗呼吸道感染有关^[37]。如今我国多数地区克拉霉素耐药率已经 $\geq 15\%$,以含克拉霉素的三联治疗方案不应作为 Hp 的经验性根除方案^[38]。对于 Hp 高耐药患者,则建议进

基金项目: 国家自然科学基金项目(32060018);中央引导地方科技发展专项(桂科 ZY20198004)

第一作者简介: 吴童(1995-),男,在读硕士研究生,研究方向:民族地区疾病控制与健康促进, E-mail: 296098912@qq.com

通讯作者简介: 黄衍强(1977-),男,博士,教授,博士/硕士研究生导师,研究方向:耐药微生物防治研究, E-mail: hyq77615@

行个体化药敏试验后根据耐药性检测结果指导选择合适的 Hp 根除方案。

1.2 甲硝唑 甲硝唑属硝基咪唑类药物,是根除 Hp 的常用抗生素。甲硝唑进入机体后,会阻止细菌 DNA 合成而达到抑菌作用。甲硝唑具有耐酸性,在胃内能较长时间保持较高作用浓度,在低耐药情况下对 Hp 有较好根除效果。世界各地甲硝唑耐药率都已高于 15%,欧洲及美洲的整体耐药率分别为 38%和 27%,东南亚地区、西太平洋地区和东地中海地区均高于 55%,而非洲甚至高达 91%^[7]。我国 2005~2020 年间 Hp 对甲硝唑耐药率已从 55%稳步上升至 78%,我国所有地区甲硝唑耐药率都已高于 15%,西部地区耐药率高于其他地区^[33]。GOŚCINIAK G 等^[39]研究中发现儿童对甲硝唑的耐药率明显低于成人,耐药率呈现出随年龄增长趋势。Hp 对甲硝唑耐药率存在性别差异,女性明显高于男性^[40]。然而另一些研究则论证性别与抗生素耐药之间并无关联($P > 0.05$),因此关于性别因素与抗生素耐药之间相关性需要更多的研究证明和发现^[14-15]。我国甲硝唑的耐药率总体偏高,部分地区既往无甲硝唑用药史的 Hp 感染患者在首次进行根除 Hp 治疗前即出现甲硝唑耐药,这可能与我国对硝基咪唑类抗菌药物长期应用于牙周炎等牙科疾病和普外科疾病的抗感染治疗有关,因此临床初次 Hp 根除治疗应准确了解患者的既往用药史,对于选用甲硝唑首次 Hp 根除失败病例,补救治疗不宜重复应用。

1.3 阿莫西林 阿莫西林属于 β -内酰胺内类抗菌药物,通过阻止细菌细胞壁合成促使细菌因水分过多膨胀而死亡,对革兰阴性细菌有很强的杀菌作用。世界大部分区域阿莫西林总体耐药率仍处于较低水平,美洲、欧洲和西太平洋地区 2006~2016 年间阿莫西林总体耐药率均低于 10%,地中海地区为 14%,东南亚地区为 12%^[7]。而非洲地区则高达 72.6%^[11],这与当地抗生素滥用和不规范治疗有关。我国临床 Hp 根除治疗应用阿莫西林多年,阿莫西林的总体耐药率仅为 3.23%,表明 Hp 对阿莫西林耐药率不随时间而增加,西北地区 Hp 对阿莫西林耐药率为 12.42%,显著高于中国其他地区^[41]。国内一项研究^[22]显示深圳市 2017~2018 年阿莫西林耐药率为 1.3%;苏成霞等^[42]调查了武汉市省级三甲医院 2018~2019 年的 Hp 感染患者,结果显示阿莫西林的耐药率为 5.81%。阿莫西林作为一种广谱抗生素,抗 Hp 感染作用强,治疗过程中不易产生耐药,是根除 Hp 治疗的优选抗生素之一。

1.4 左氧氟沙星 左氧氟沙星是根除 Hp 的常用抗菌药物之一,它主要靶向作用在 Hp 的 DNA 螺旋酶,抑制菌体 DNA 复制和转录从而产生抑菌作用。一项 Meta 分析显示左氧氟沙星总体耐药率美洲为 19%,欧

洲为 12%,东地中海地区为 24%,东南亚地区与西太平洋地区分别为 29%和 31%^[7]。在时间趋势上,欧洲地区 2013~2020 年左氧氟沙星耐药率由 14%降至 7%^[1],东亚地区则逐年上升,韩国研究显示 2006~2008 年左氧氟沙星的耐药率为 21.7%,2017~2018 年则飙升至 62.2%^[15]。我国温州地区 2013~2020 年 Hp 对左氧氟沙星耐药率从 $>15%$ 升高至 $>35%$ ^[43]。分析其差异的原因可能是地域性的医疗系统治疗规范和抗菌药物利用习惯不同,东亚地区经常利用氟喹诺酮类药物治疗呼吸道或泌尿系统感染,会增加 Hp 对左氧氟沙星耐药性。中国 Hp 对左氧氟沙星耐药率已达 35%,北部地区为 38%,东部 32%,南部 21%和西部 16%,区域无明显差异($P = 0.087$)^[33]。我国各地区 Hp 对左氧氟沙星耐药均已超过 15%,有共识指出左氧氟沙星耐药率超过 15%的地区,不推荐作为一线方案的优先使用药物^[38]。除了地区因素,年龄和性别因素也与左氧氟沙星耐药相关。我国 2014 年多中心研究报告东南沿海地区儿童 Hp 左氧氟沙星耐药率为 6.7%,相比于成人的 20.6%,耐药率随年龄增长明显增高^[44]。女性患者中左氧氟沙星耐药率显著高于男性(22.7% vs 16.8%, $P < 0.05$)^[45]。总而言之,左氧氟沙星在全球大部分地区已达较高耐药水平,使用经验性的三联疗法的 Hp 根除率不足 90%,所以做好地区性 Hp 左氧氟沙星耐药基线研究尤为重要。在首次根除 Hp 治疗时,应详细了解患者的既往用药史,依据药敏结果调整抗生素选择。同时,左氧氟沙星的继发耐药性会增加治疗失败风险,初次 Hp 治疗失败后补救治疗选择不宜重复使用左氧氟沙星。

1.5 四环素 四环素是一类半合成的广谱抗菌药物,其主要作用于细菌的核蛋白体,抑制细菌的核蛋白体合成达到杀菌目的。除非洲地区外,大部分地区四环素耐药率处于较低水平^[11]。欧洲、美洲、东南亚地区和西太平洋地区总体耐药率均低于 10%,东地中海地区 10%,而蒙古则高达 25%^[1,7,8]。我国 Hp 对四环素的耐药率处于 0~5%的范围^[28]。Hp 对四环素耐药率在时间方面保持平稳趋势,全国 13 个省市 2010~2016 年间 Hp 对四环素总体耐药率为 1.9%^[45],南北方并无明显差异。我国四环素耐药率普遍较低,目前临床应用四环素根除 Hp 尚不需要考虑其耐药性,并且 Hp 对四环素耐药率不随时间增加,其药性相对稳定,不易产生耐药,临床首次根除 Hp 失败后仍可将四环素应用于补救治疗方案。

1.6 呋喃唑酮 呋喃唑酮是硝基呋喃类抗生素之一,其进入细胞后都是通过氧化还原产生细胞毒性因子从而对 Hp 产生抑菌效果。呋喃唑酮在胃肠道可以保持较高浓度,对 Hp 感染造成的消化性溃疡有良好的疗

效。呋喃唑酮在欧洲并没有得到广泛使用,亚洲和南美洲呋喃唑酮的整体耐药率大多低于5%^[47]。我国呋喃唑酮耐药率为2.05%,西北地区(20.50%)整体上高于其他地区^[41]。呋喃唑酮无继发耐药性^[48]。钱君等^[49]研究表明无锡地区2016~2021年间呋喃唑酮耐药率为0%,表明其耐药率不随时间增长。目前国内关于呋喃唑酮耐药的研究报道并不多,特别在我国,需要更多的流行病学调查对呋喃唑酮耐药提供数据参考。呋喃唑酮总体耐药率很低且抗Hp治疗预后良

好,在我国抗Hp一线治疗方案中都可以作为治疗抗生素用于首次或补救治疗。但其应用不良反应也应受到重视,严重时可能会出现急性溶血性贫血或双硫仑样反应,因此对于Hp初次治疗应结合当地Hp的耐药流行情况选用一线抗生素。针对根除Hp失败后的补救治疗或是Hp多重耐药病例的根除治疗,建议结合患者的药敏检测结果和身体状况谨慎选择呋喃唑酮。

表1 不同地区Hp耐药情况

地域	年份	人群	例数	CLA/%	MTZ/%	LEV/%	AMO/%	TET/%	FUR/%
亚太地区 ^[25]	2000~2015	成人	—	17.00	44.00	18.00	3.00	4.00	—
中国南京 ^[12]	2018~2021	成人	2109	35.99	67.19	24.23	0.76	0.09	0.28
中国上海 ^[20]	2019~2020	成人	1116	27.80	79.90	31.10	0.10	0.10	0.50
中国台湾 ^[21]	2013~2019	成人	1749	20.40	42.30	38.80	0	0	—
中国深圳 ^[22]	2017~2018	成人	688	34.00	90.40	40.50	1.30	0	—
中国西南地区 ^[31]	2019~2020	儿童	157	55.20	71.30	18.40	0	0	0
中国西北地区 ^[29]	2018~2020	成人	320	55.05	85.86	46.46	16.16	7.58	—
蒙古 ^[8]	2011~2014	成人	320	35.50	68.40	—	23.00	25.00	—
韩国 ^[15]	2003~2018	成人	740	45.90	43.20	62.20	8.10	16.20	—
日本 ^[13]	2011~2016	成人	208	48.00	49.00	—	13.00	—	—
新加坡 ^[27]	2012~2014	成人	170	17.10	48.20	14.70	4.10	7.60	—
柬埔寨 ^[5]	2015	成人	55	25.50	96.40	67.30	9.10	0	—
越南 ^[26]	2001~2016	全人群	2318	34.10	69.40	27.90	15.00	17.90	—
沙特阿拉伯塔伊夫 ^[6]	2017~2019	成人	143	39.90	71.30	9.10	—	7.00	—
澳大利亚墨尔本 ^[10]	2015~2020	成人	386	89.90	66.10	—	23.50	4.40	—
以色列 ^[24]	2007~2014	成人	1042	57.20	64.40	5.10	—	—	—
欧洲地区 ^[1]	2013~2020	全人群	2852	25.00	30.00	20.00	0.40	0.20	—
西班牙 ^[23]	2014~2016	成人	77	22.00	27.00	38.70	0	0	—
德国 ^[4]	2015~2019	儿童	58	45.00	59.00	—	20.00	12.00	—
俄罗斯欧洲地区 ^[2]	2015~2018	成人	27	11.10	59.30	3.70	0	0	—
保加利亚 ^[36]	2010~2015	全人群	299	28.10	33.80	19.40	4.00	3.70	—
法国 ^[9]	2014~2018	成人	244	20.90	58.60	17.60	0	0	—
奥地利 ^[18]	2014~2015	成人	178	17.20	10.20	9.40	0	0	—
波兰 ^[3]	2016~2018	成人	49	30.60	46.90	18.40	0	4.10	—
		儿童	22	54.40	31.80	9.10	0	4.50	—
土耳其 ^[28]	2005~2020	全人群	1556	26.70	28.40	19.60	1.30	0.70	—
非洲地区 ^[11]	1986~2017	全人群	7467	29.20	75.80	17.40	72.60	48.70	—
摩洛哥 ^[32]	2014	成人	177	29.00	40.00	11.00	0	11.00	—
美洲地区 ^[7]	2006~2016	全人群	34770	14.00	27.00	14.00	8.00	4.00	—
拉丁美洲地区 ^[19]	2000~2011	全人群	—	12.00	53.00	15.00	4.00	6.00	3.00
美国 ^[30]	2011~2021	全人群	2660	31.50	42.10	37.60	2.60	0.87	—
多米尼加 ^[17]	2017	成人	158	3.10	82.80	35.90	1.60	0	—
洪都拉斯 ^[14]	2013	成人	116	11.20	66.90	20.90	10.60	—	—
美国阿拉斯加 ^[16]	2000~2016	成人	800	29.80	42.80	14.10	2.00	0	—

注:“—”表示无调查数据;CLA:克拉霉素;MTZ:甲硝唑;LEV:左氧氟沙星;AMO:阿莫西林;TET:四环素;FUR:呋喃唑酮。

2 Hp多重耐药流行现状

2.1 双重耐药 Hp双重耐药和多重耐药是近年来

Hp耐药研究的关注热点,国内外报道常见于甲硝唑与克拉霉素、甲硝唑与左氧氟沙星、克拉霉素和左氧氟沙

星三类双重耐药类型^[50-51]。我国徐州地区 2019~2021 年 Hp 的克拉霉素与甲硝唑双重耐药率为 16.93%，甲硝唑与左氧氟沙星耐药率为 9.58%^[51]。江苏省无锡地区 2018~2021 年检测当地儿童的 Hp 菌株对克拉霉素与甲硝唑耐药为 17.3%，克拉霉素与左氧氟沙星耐药率为 4.2%，甲硝唑与左氧氟沙星双重耐药为 7.7%^[52]。德国 2015~2019 年研究发现儿童 Hp 对克拉霉素和甲硝唑二重耐药率为 22%^[4]。柬埔寨 2015 年甲硝唑与左氧氟沙星、克拉霉素与甲硝唑双重耐药率分别为 40%和 7.3%^[5]。

2.2 多重耐药 蒙古地区 2017 年研究发现当地 Hp 的三重耐药率已达 14.4%^[8]。西班牙的回顾性研究显示当地 Hp 菌株对克拉霉素、左氧氟沙星及四环素的三重耐药率有 5.7%，克拉霉素、左氧氟沙星、四环素和利福平的四重耐药率也有 1.4%^[23]。中国 2018~2020 年间 Hp 耐药调查报道了我国的克拉霉素、左氧氟沙星及甲硝唑三重耐药率已有 26.5%^[41]。由此可见全球各地区均有不同程度的 Hp 双重和多重耐药，Hp 多重耐药是抗生素长期滥用和不规范治疗的必然结果，多重耐药菌株的出现不仅会对临床治疗和用药造成限制，也会影响 Hp 多次根除失败的患者的依从性。随着 Hp 耐药率不断攀升和抗生素广泛使用，接下来 Hp 多重耐药形势只会越来越严峻，这也要求临床了解本地 Hp 对抗生素耐药情况刻不容缓。

3 小结与展望

Hp 已在全球范围广泛流行，随着抗生素持续利用和不规范治疗，Hp 耐药问题愈发严峻。总体耐药形势有如下特点：①Hp 对克拉霉素、甲硝唑和左氧氟沙星 3 种抗生素耐药率总体较高，随着抗生素应用年限越长 Hp 耐药性逐年上升，且 3 种抗生素都具有交叉耐药性和继发耐药性，因此 Hp 补救治疗中不宜重复使用以上 3 种抗生素。②Hp 对阿莫西林、四环素及呋喃唑酮耐药率整体较低，Hp 对 3 种抗生素的耐药性基本不随使用年限而增长，提示药物无继发耐药性，是 Hp 根除治疗的良好抗生素选择，但呋喃唑酮仍有不良反应问题，应结合患者的既往用药史及病史谨慎选用。③Hp 对抗生素的多重耐药日趋严重，极大地影响了 Hp 治疗根除率，因此临床治疗中要严格掌握抗生素的适应证和患者的既往用药史，合理规范使用抗菌药物，经验性 Hp 治疗方案需结合地域 Hp 对抗生素的耐药流行情况适当优化调整，尽可能提高 Hp 治疗根除率。对于多次治疗失败产生多重耐药的病例，利用药敏试验所得耐药检测结果调整 Hp 治疗方法目前仍是提高 Hp 根除率的方案。

抗生素耐药是 Hp 根除治疗的严重障碍，为了保证 Hp 治疗根除效果，新型抗菌药物研发利用成为现

今抗 Hp 耐药的研究热点。目前已经开发上市的伏诺拉生等各类新药，都在临床中取得较好的预期效果。近年来我国结合自身传统医学医药特点，研究开发了多种中药类先导药物^[53-54]，相对于传统抗生素固有的单靶点耐药缺陷，部分中药衍生物具有抑菌快，多靶点及安全性高的新优势，是未来替代抗生素治疗 Hp 感染的新选择，目前中药类抗 Hp 药物的研发大多还处在实验培养和临床试验阶段，其作用和毒理机制仍在探索研究，期待未来有新研发成果出现。

参考文献：

- [1] BUJANDA L, NYSSSEN O P, VAIRA D, et al. Antibiotic resistance prevalence and trends in patients infected with *Helicobacter pylori* in the period 2013-2020: results of the european registry on *H. pylori* management (Hp-EuReg) [J]. *Antibiotics (Basel)*, 2021, 10(9): 1058.
- [2] MAEV I V, ANDREEV D N, GOVORUN V M, et al. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* in the European part of the Russian Federation: first results [J]. *Ter Arkh*, 2020, 92(8): 24-28.
- [3] KRZYŻEK P, PAWEŁKA D, IWAŃCZAK B, et al. High primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains isolated from pediatric and adult patients in Poland during 2016-2018 [J]. *Antibiotics (Basel)*, 2020, 9(5): 228.
- [4] HELMBOLD L, GHEBREMEDHIN B, BELLM A, et al. Increased antibiotic resistance in children with *Helicobacter pylori* infection: a retrospective study [J]. *Pathogens*, 2022, 11(2): 178.
- [5] TUAN V P, NARITH D, TSHIBANGU-KABAMBA E, et al. A next-generation sequencing-based approach to identify genetic determinants of antibiotic resistance in cambodian *Helicobacter pylori* clinical isolates [J]. *J Clin Med*, 2019, 8(6): 858.
- [6] EED E M, HAWASH Y A, KHALIFA A S, et al. Molecular diagnosis of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance in the Taif region, Saudi Arabia [J]. *Microbiol Immunol*, 2019, 63(6): 199-205.
- [7] SAVOLDI A, CARRARA E, GRAHAM D Y, et al. Prevalence of antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*: a systematic review and meta-analysis in World Health Organization regions [J]. *Gastroenterology*, 2018, 155(5): 1372-1382. e17.
- [8] BOLOR-ERDENE M, NAMDAG B, YAMAOKA Y, et al. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* in Mongolia [J]. *J Infect Dev Ctries*, 2017, 11(11): 887-894.
- [9] MÉGRAUD F, ALIX C, CHARRON P, et al. Survey of the antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in France in 2018 and evolution during the previous 5 years

- [J]. *Helicobacter*, 2021, 26(1): e12767.
- [10] KHAN S F, TENG J C, HOLMES J A, et al. *Helicobacter pylori* antimicrobial resistance in Melbourne, Australia. Time to review therapeutic guidelines? [J]. *Intern Med J*, 2021, 51(11): 1919-1926.
- [11] JAKA H, RHEE J A, ÖSTLUNDH L, et al. The magnitude of antibiotic resistance to *Helicobacter pylori* in Africa and identified mutations which confer resistance to antibiotics: systematic review and meta-analysis [J]. *BMC Infect Dis*, 2018, 18(1): 193.
- [12] JIANG Z D, QIAN X T, WANG Z, et al. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* isolated from patients in Nanjing, China: a cross-section study from 2018 to 2021 [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 970630.
- [13] KAGEYAMA C, SATO M, SAKAE H, et al. Increase in antibiotic resistant *Helicobacter pylori* in a university hospital in Japan [J]. *Infect Drug Resist*, 2019, 12: 597-602.
- [14] ORTIZ V, ESTEVEZ-ORDONEZ D, MONTALVAN-SANCHEZ E, et al. *Helicobacter pylori* antimicrobial resistance and antibiotic consumption in the low-resource Central America setting [J]. *Helicobacter*, 2019, 24(4): e12595.
- [15] LEE J Y, KIM N, NAM R H, et al. Primary and secondary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* in Korea from 2003 to 2018 [J]. *Helicobacter*, 2019, 24(6): e12660.
- [16] MOSITES E, BRUDEN D, MORRIS J, et al. Antimicrobial resistance among *Helicobacter pylori* isolates in Alaska, 2000 ~ 2016. [J]. *J Glob Antimicrob Resist*, 2018, 15: 148-153.
- [17] MIFTAHUSSURUR M, CRUZ M, SUBSOMWONG P, et al. Clarithromycin-based triple therapy is still useful as an initial treatment for *Helicobacter pylori* infection in the Dominican Republic [J]. *Am J Trop Med Hyg*, 2017, 96(5): 1050-1059.
- [18] ZOLLNER-SCHWETZ I, LEITNER E, PLIESCHNEGER W, et al. Primary resistance of *Helicobacter pylori* is still low in Southern Austria [J]. *Int J Med Microbiol*, 2016, 306(4): 206-211.
- [19] CAMARGO M C, GARCÍA A, RIQUELME A, et al. The problem of *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics: a systematic review in Latin America [J]. *Am J Gastroenterol*, 2014, 109(4): 485-495.
- [20] WANG J, XIE X L, ZHONG Z S, et al. Prevalence of antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* isolates in Shanghai, China [J]. *Am J Transl Res*, 2022, 14(11): 7831-7841.
- [21] LIANG C M, TAI W C, HSU P I, et al. Trend of changes in antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* from 2013 to 2019: a multicentre report from Taiwan [J]. *Therap Adv Gastroenterol*, 2020, 13: 1756284820976990.
- [22] 吕涛, 倪丽, 司徒伟基, 等. 深圳市幽门螺杆菌耐药特点多中心研究 [J]. *临床荟萃*, 2020, 35(8): 714-718.
- [23] FERNANDO M-G, JOSÉL-T, MARIO D-L, et al. High primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains isolated from dyspeptic patients: a prevalence cross-sectional study in Spain [J]. *Helicobacter*, 2017, 22(6): doi:10.1111/hel.12440.
- [24] BOLTIN D, BEN-ZVI H, PERETS T T, et al. Trends in secondary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* from 2007 to 2014: has the tide turned? [J]. *J Clin Microbiol*, 2015, 53(2): 522-527.
- [25] KUO Y T, LIOU J M, EL-OMAR E M, et al. Primary antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* in the Asia-Pacific region: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2017, 2(10): 707-715.
- [26] KHIEN V V, THANG D M, HAI T M, et al. Management of antibiotic-resistant *Helicobacter pylori* infection: perspectives from Vietnam [J]. *Gut Liver*, 2019, 13(5): 483-497.
- [27] ANG T L, FOCK K M, ANG D, et al. The changing profile of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance in Singapore: a 15-year study [J]. *Helicobacter*, 2016, 21(4): 261-265.
- [28] AYAŞ M, GÜROL Y. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* in Turkey: a systematic review and meta-analysis [J]. *Microb Drug Resist*, 2023, 29(3): 96-103.
- [29] XU H M, YUN J W, LI R Y, et al. Antibiotics resistance prevalence of *Helicobacter pylori* strains in northwest China [J]. *Infect Drug Resist*, 2022, 15: 5519-5528.
- [30] HO J J C, NAVARRO M, SAWYER K, et al. *Helicobacter pylori* antibiotic resistance in the United States between 2011 and 2021: a systematic review and meta-analysis [J]. *Am J Gastroenterol*, 2022, 117(8): 1221-1230.
- [31] LI J, DENG J, WANG Z, et al. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains isolated from pediatric patients in southwest China [J]. *Front Microbiol*, 2020, 11: 621791.
- [32] BOUIHAT N, BURUCOA C, BENKIRANE A, et al. *Helicobacter pylori* primary antibiotic resistance in 2015 in Morocco: a phenotypic and genotypic prospective and multicenter study [J]. *Microb Drug Resist*, 2017, 23(6): 727-732.
- [33] CHEN J N, LI P H, HUANG Y, et al. primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* in different regions of china: a systematic review and meta-analysis [J]. *Pathogens*, 2022, 11(7): 786.
- [34] 姜宗丹, 张振玉, 王志, 等. 南京地区幽门螺杆菌耐药现状及近 5 年变化趋势 [J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2020, 29(2): 168-171.

- [35] BOYANOVA L, GERGOVA G, EVSTATIEV I, et al. *Helicobacter pylori* resistance to six antibiotics by two breakpoint systems and resistance evolution in Bulgaria [J]. Infect Dis (Lond), 2016, 48(1): 56-62.
- [36] 梅浩, 赵喆, 赵靖涛, 等. 幽门螺杆菌感染患者耐药的危险因素分析[J]. 胃肠病学, 2022, 27(2): 87-91.
- [37] 孙淑娟. 大环内酯类抗生素的临床应用进展[J]. 中国执业药师, 2011, 8(6): 19-21, 38.
- [38] 刘文忠, 谢勇, 陆红, 等. 第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告[J]. 胃肠病学, 2017, 22(6): 346-360.
- [39] GOŚCINIAK G, BIERNAT M, GRABIŃSKA J, et al. The antimicrobial susceptibility of *Helicobacter pylori* strains isolated from children and adults with primary infection in the Lower Silesia Region, Poland [J]. Pol J Microbiol, 2014, 63(1): 57-61.
- [40] O'CONNOR A, TANEIKE I, NAMI A, et al. *Helicobacter pylori* resistance to metronidazole and clarithromycin in Ireland [J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2010, 22(9): 1123-1127.
- [41] ZHONG Z S, ZHANG Z Y, WANG J, et al. A retrospective study of the antibiotic-resistant phenotypes and genotypes of *Helicobacter pylori* strains in China [J]. Am J Cancer Res, 2021, 11(10): 5027-5037.
- [42] 苏成霞, 章茜, 聂璐, 等. 武汉地区 2018—2019 年幽门螺杆菌菌株耐药性分析[J]. 中国现代医生, 2021, 59(16): 23-26, 31.
- [43] 杜君彦, 潘杰, 周晴接, 等. 2013—2020 年浙江温州地区幽门螺杆菌耐药情况分析[J]. 中国全科医学, 2023, 26(7): 825-829.
- [44] LI L, KE Y N, YU C H, et al. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* in Chinese children: a multicenter retrospective study over 7 years [J]. Helicobacter, 2017, 22(3): doi:10.1111/hel.12373.
- [45] LIU D S, WANG Y H, ZENG Z R, et al. Primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* in Chinese patients: a multiregion prospective 7-year study [J]. Clin Microbiol Infect, 2018, 24(7): 780. e5-780. e8.
- [46] 国家消化系疾病临床医学研究中心 上海, 国家消化道早癌防治中心联盟(GECA), 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组, 等. 中国幽门螺杆菌根除与胃癌防控的专家共识意见(2019 年, 上海) [J]. 中华消化杂志, 2019, 39(5): 310-316.
- [47] ZAMANI M, RAHBAR A, SHOKRI-SHIRVANI J. Resistance of *Helicobacter pylori* to furazolidone and levofloxacin: a viewpoint [J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(37): 6920-6922.
- [48] 李超, 徐晓军, 孔超美, 等. 幽门螺杆菌根除前及根除失败后耐药情况分析[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2022, 31(4): 383-385, 396.
- [49] 钱君, 张碧文, 李佳, 等. 无锡某院幽门螺杆菌筛查人群感染流行病学及耐药性[J]. 中华医院感染学杂志, 2022, 32(18): 2794-2798.
- [50] SHAO Y F, LIN Y F, WANG B J, et al. Antibiotic resistance status of *Helicobacter pylori* strains isolated from initial eradication patients in Ningbo, China, from 2017 to 2021 [J]. Helicobacter, 2022, 27(5): e12920.
- [51] 周广青, 张海涵, 刘世育, 等. 徐州及其周边地区幽门螺杆菌耐药分析及抗生素使用史的影响研究[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2023, 32(4): 416-420.
- [52] 周丹丽, 王燕, 凌菁菁, 等. 无锡地区儿童幽门螺杆菌耐药性及治疗分析[J]. 临床儿科杂志, 2022, 40(12): 925-929.
- [53] 徐佳音, 黄已桃, 黄干荣, 等. 鸭跖草水提物对 *H. pylori* 的抑制作用及其机制研究[J]. 右江民族医学院学报, 2023, 45(2): 177-181, 189.
- [54] 覃春, 徐佳音, 王雪, 等. 乌药成分异乌药内酯抗 *H. pylori* 及其抗菌谱的筛选[J]. 右江民族医学院学报, 2022, 44(2): 155-157, 179.

收稿日期: 2023-05-30; 修回日期: 2023-06-20

(上接第 807 页)

- [10] 李骋, 陈稳, 王如意, 等. 成都市老年人活动义齿使用情况和口腔保健意识的调查[J]. 国际口腔医学杂志, 2016, 43(3): 288-291.
- [11] 宋瑜, 刘晶宜, 周婷婷, 等. 浅谈老年人的口腔预防保健[J]. 全科口腔医学电子杂志, 2019, 6(35): 15, 21.
- [12] 雷月娟, 黄华, 韦惠平, 等. 广西 65~74 岁人群口腔健康行为抽样调查[J]. 中华老年口腔医学杂志, 2009, 7(3): 150-153.
- [13] 李安迪, 刘秋林, 吴敏琼, 等. 广西中老年人口腔健康相关生活质量调查及影响因素分析[J]. 广西医科大学学报, 2020, 37(2): 292-297.
- [14] 夏黎. 口腔门诊开展健康宣传教育的体会[J]. 中国医药指南, 2018, 16(21): 294.
- [15] 张晓青, 孔海燕, 曹颖, 等. 中老年牙列缺损患者的口腔健康素养水平及其影响因素[J]. 广西医学, 2023, 45(2): 182-186, 191.

收稿日期: 2023-07-14; 修回日期: 2023-08-09