

幽门螺杆菌抗生素耐药与精准根除治疗：流行趋势、分子机制及临床决策

曹希凡, 田芳, 马亚楠, 黄晓曦*

海南大学第一附属医院, 海口市人民医院消化内科, 海南省海口市 570208

摘要: 幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, *H. pylori*) 感染是胃癌防控和消化性疾病管理的重要靶点。随着克拉霉素、甲硝唑和左氧氟沙星耐药率升高, 传统经验性三联疗法疗效下降, 根除治疗正由经验用药转向耐药谱、既往抗生素暴露和分子检测共同指导的精准治疗。本文结合近年指南、共识和系统综述, 概述其耐药流行趋势、分子机制、检测技术及治疗策略, 重点讨论铋剂四联疗法、钾离子竞争性酸阻滞剂 (potassium-competitive acid blocker, P-CAB) 相关方案、药敏或基因型指导治疗和区域耐药监测的临床价值, 以期为提高根除率和降低相关疾病负担提供参考。

关键词: 幽门螺杆菌, 抗生素耐药, 分子检测, 药敏试验, 铋剂四联疗法, 精准治疗

Antibiotic resistance and precision eradication therapy for *Helicobacter pylori*: epidemiological trends, molecular mechanisms and clinical decision-making

Xifan Cao, Fang Tian, Ya-nan Ma, Xiaoxi Huang*

Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Hainan University, Haikou People's Hospital, Haikou 570208, China

Abstract: *Helicobacter pylori* infection is an important target for gastric cancer prevention and the management of upper gastrointestinal diseases. Increasing resistance to clarithromycin, metronidazole and levofloxacin has reduced the effectiveness of empirical triple therapy and is shifting eradication treatment toward precision strategies based on local resistance patterns, previous antibiotic exposure and molecular testing. This review summarizes recent guidelines, consensus statements and systematic reviews on the epidemiology, molecular mechanisms, diagnostic approaches and treatment strategies of *H. pylori* antibiotic resistance. Particular attention is given to bismuth quadruple therapy, potassium-competitive acid blocker-based regimens, susceptibility- or genotype-guided therapy and regional resistance surveillance. This review aims to provide practical evidence for improving eradication success and reducing the burden of *H. pylori*-associated diseases.

Keywords: *Helicobacter pylori*, antibiotic resistance, molecular testing, antimicrobial susceptibility testing, bismuth quadruple therapy, precision therapy

1. 引言

幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, *H. pylori*) 于1984年由Marshall和Warren从慢性胃炎患者胃黏膜中分离培养成功, 该发现改变了慢性胃炎和消化性溃疡的病因学

认识, 也奠定了根除治疗在消化系统疾病防治中的核心地位⁽¹⁾。幽门螺杆菌感染已被国际癌症研究机构列为人类明确致癌因素⁽²⁾, 与非贲门胃癌、部分贲门胃癌和胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤密切相关。全球系统综述和Meta分析显示, *H. pylori*感染率虽较20世纪80-90年代下降, 但2011-2022年全球估计感染率仍达43.1% (95%CI: 40.3%~45.9%)⁽³⁾。我国仍属于*H. pylori*感染负担较重的国家, 2014-2023年大陆地区合并感染率为42.8% (95%CI: 40.7%~44.9%)⁽⁴⁾。在胃癌防控层面, 中国人群前瞻性队列巢式病例-队列研究显示, 78.5%的非贲门胃癌和62.1%的贲门胃癌可归因于*H. pylori*感染⁽⁵⁾; 基于全球出生队列的模型研究亦提示, 未来可预期胃癌病例中约76%与*H. pylori*感染有关, 提示筛查和根除治疗具有重要公共卫生意义⁽⁶⁾。

收稿日期: 2026-3-27; 修回日期: 2026-5-12

基金项目: 海南省卫生健康委员会卫生行业科研项目 (20A200456, 22A200319); 海南省自然科学基金项目 (823RC603); 海南省社会发展科技专项项目 (ZDYF2017108)

*通讯作者/Corresponding author: 黄晓曦/Xiaoxi Huang, E-mail: grrx7480@163.com

表1. 近年H. pylori感染及抗生素耐药相关客观数据

地区	研究类型或来源	主要数据	临床启示
全球感染率	1980-2022年系统综述与Meta分析 ⁽³⁾	2011-2022年全球估计感染率43.1% (95%CI: 40.3%~45.9%)	H. pylori仍是全球常见慢性感染, 根除治疗具有公共卫生价值
中国感染率	2014-2023年中国大陆系统综述与Meta分析 ⁽⁴⁾	合并感染率42.8% (95%CI: 40.7%~44.9%)	中国仍属于感染负担较重地区, 需结合胃癌防控开展管理
亚太地区原发耐药	1990-2022年系统综述与Meta分析 ⁽¹¹⁾	克拉霉素22%、甲硝唑52%、左氧氟沙星26%; 最新时期分别升至30%、61%、35%	克拉霉素或左氧氟沙星经验用药失败风险增加
中国大陆原发耐药	大陆地区系统综述与Meta分析 ⁽¹³⁾	甲硝唑70.14%、克拉霉素30.72%、左氧氟沙星32.98%; 阿莫西林2.41%、四环素2.53%、呋喃唑酮1.54%	铋剂四联及低耐药药物组合更适合经验治疗基础方案
中国胃癌归因风险	中国Kadoorie Biobank病例-队列研究 ⁽⁵⁾	78.5%的非贲门胃癌和62.1%的贲门胃癌可归因于H. pylori感染	根除治疗不仅是症状治疗, 更是胃癌一级预防策略

然而, H. pylori根除治疗的难点正在从“是否需要根除”转向“如何在高耐药背景下实现高质量根除”。既往以质子泵抑制剂 (proton pump inhibitor, PPI) 联合克拉霉素、阿莫西林或甲硝唑为核心的经验性三联疗法曾广泛应用, 但克拉霉素、甲硝唑和左氧氟沙星耐药率升高显著削弱了其疗效。Maastricht VI/Florence共识强调, 当克拉霉素耐药率较高或未知时, 不应常规使用克拉霉素三联方案, 而应优先选择铋剂四联方案或其他经验有效的方案⁽⁷⁾。2024年美国胃肠病学院 (American College of Gastroenterology, ACG) 指南也进一步明确, 在药敏未知的治疗初治者中, 14天优化铋剂四联疗法是优选方案, PPI-克拉霉素三联疗法仅在证实克拉霉素敏感时使用⁽⁸⁾。我国2022年临床实践指南亦推荐铋剂四联疗法优于三联疗法, 可用于初次和再次根除治疗⁽⁹⁾。

因此, 耐药时代的H. pylori管理已不仅是选择某一抗生素组合的问题, 而是涉及区域耐药监测、既往抗生素暴露评估、药敏或分子检测、抑酸强度优化、依从性管理和复治策略设计的综合临床决策问题。

2. H. pylori耐药流行病学: 从全球趋势到中国问题

2.1. 全球及亚太地区耐药趋势

抗生素耐药已成为H. pylori根除失败最重要的可解释因素之一。早期全球Meta分析即显示, 2010年以后多数WHO区域克拉霉素、甲硝唑和左氧氟沙星耐药率均明显升高, 而阿莫西林和四环素耐药率相对较低⁽¹⁰⁾。近年亚太地区更新的系统综述进一步揭示了耐药上升的严峻性: 1990-2022年亚太地区H. pylori原发耐药率分别为克拉霉素22% (95%CI: 20%~23%)、甲硝唑52% (95%CI: 49%~55%)、左氧氟沙星26% (95%CI: 24%~29%)、四环素4% (95%CI: 3%~5%) 和阿莫西林4% (95%CI: 3%~5%); 在最新研究时期, 克拉霉素、甲硝唑和左氧氟沙星原发耐药率进一步升至30%、61%和35%, 而四环素和阿莫西林仍维持在低水平⁽¹¹⁾。近10年全球Meta分析也显示, H. pylori对克拉霉素和左氧氟沙星的耐药呈持续升高趋势, 且成人群体耐药率普遍高于儿童群体⁽¹²⁾。

克拉霉素和左氧氟沙星耐药多与高水平治疗失败相关, 甲硝唑耐药虽可通过延长疗程、增加剂量及联合铋

剂部分克服, 但在多重耐药背景下仍会显著增加根除不确定性。与此相反, 阿莫西林和四环素由于耐药率相对较低, 仍是多数指南推荐方案中的重要组成药物。由此可见, 耐药谱已成为决定根除方案能否达到可接受疗效阈值的核心变量。

2.2. 中国H. pylori耐药特征

我国H. pylori耐药呈现总体耐药率高、区域差异明显、低耐药药物相对稳定的特点。大陆地区系统综述和Meta分析显示, H. pylori对甲硝唑、克拉霉素和左氧氟沙星的原发耐药率分别达到70.14%、30.72%和32.98%, 而对阿莫西林、四环素和呋喃唑酮的耐药率分别为2.41%、2.53%和1.54%⁽¹³⁾。另一项中国不同地区Meta分析显示, 克拉霉素耐药存在明显地域差异, 北方和西部地区估计耐药率分别为37%和35%, 高于南方和东部地区的24%; 甲硝唑耐药率则从2005年前的55%升至近年的78%⁽¹⁴⁾。广东省城市地区多中心横断面监测也提示, H. pylori感染和耐药具有明显地区、人群和既往用药相关差异⁽¹⁵⁾。上述全球及中国感染率、主要抗生素耐药率和胃癌归因风险等关键数据汇总见表1。

中国耐药格局与抗生素使用史、人口流动、基层检测能力和根除治疗规范化程度密切相关。克拉霉素和喹诺酮类抗生素在呼吸道、泌尿系和消化道感染中的广泛使用, 是H. pylori继发耐药的重要驱动因素; 甲硝唑由于长期用于厌氧菌、妇科和口腔感染治疗, 耐药率长期处于高位。另一方面, 阿莫西林、四环素和呋喃唑酮耐药较低, 为我国制定铋剂四联方案和个体化补救治疗提供了现实基础。但需注意, 阿莫西林耐药虽整体较低, 局部地区和多次治疗失败人群中仍可能升高, 因此不能简单假设所有患者均对阿莫西林敏感。

2.3. 特殊人群与多重耐药问题

H. pylori耐药风险并非均质分布。既往接受过根除治疗、反复使用大环内酯类或喹诺酮类抗生素、来自高耐药地区、存在家庭内聚集感染以及依从性较差者, 更容易发生治疗失败和继发耐药。儿童及青少年人群总体抗生素暴露时间较短, 但全球儿童H. pylori耐药Meta分析显示,

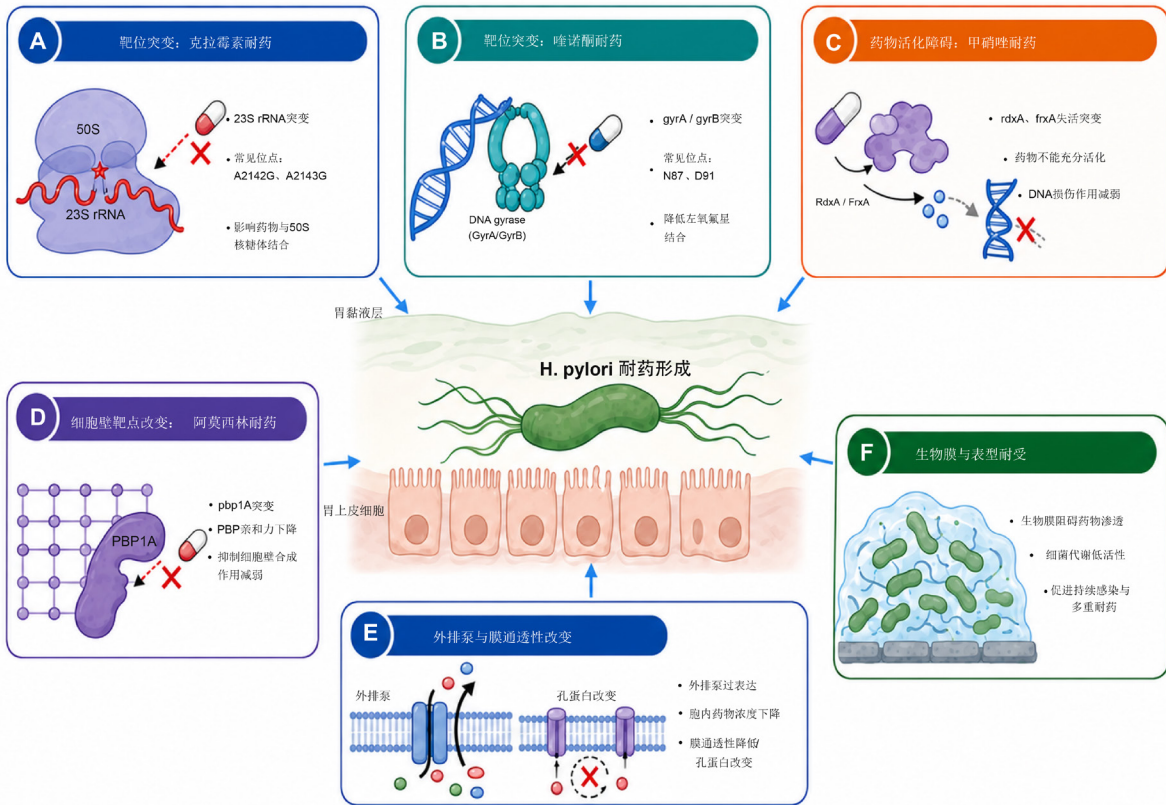


图1. *H. pylori*耐药机制示意图。

表2. *H. pylori*常用抗生素作用靶点、耐药机制及检测价值

抗生素类别	代表药物	主要作用靶点	主要耐药机制/基因	临床意义
大环内酯类	克拉霉素	23S rRNA/50S核糖体亚基	23S rRNA A2142G、A2143G、A2142C等突变	耐药与治疗失败高度相关；不宜在高耐药地区经验使用
硝基咪唑类	甲硝唑	DNA损伤相关活性代谢物	rdxA、frxA失活性突变及氧化还原通路改变	耐药率高；可被铋剂、剂量和疗程部分克服
喹诺酮类	左氧氟沙星、莫西沙星	DNA旋转酶	gyrA N87、D91位点突变，少数gyrB突变	补救治疗常用，但耐药升高限制经验使用
β -内酰胺类	阿莫西林	青霉素结合蛋白PBP1A	pbp1A突变、膜通透性及外排泵改变	总体耐药率低，是多数方案基础药物
四环素类	四环素	30S核糖体亚基	16S rRNA相关突变	耐药率低，在铋剂四联及青霉素过敏方案中具有价值
硝基呋喃类	呋喃唑酮	DNA和蛋白损伤相关通路	还原酶相关突变及多因素机制	我国部分地区可用，但需关注安全性与禁忌

不同WHO区域儿童耐药率差异显著，部分地区克拉霉素和甲硝唑耐药已处于较高水平⁽¹⁶⁾。老年患者常合并多病共存、多药治疗、肾功能下降和抗生素不良反应风险增加，根除方案选择需在疗效、耐受性和药物相互作用之间平衡。

多重耐药是未来*H. pylori*治疗最具挑战的问题。多重耐药可由既往多轮根除失败、抗生素交叉暴露和细菌耐药机制叠加共同导致。临床上若仍采用失败后盲目换药的经验

路径，可能进一步消耗可用抗生素。对于两次及以上根除失败、既往使用过克拉霉素或喹诺酮类、或拟使用高耐药风险药物者，应优先考虑培养药敏或分子耐药检测，以减少重复使用无效抗生素。

3. *H. pylori*主要抗生素耐药机制及其临床意义

*H. pylori*耐药机制以靶位基因突变为核心，同时受到

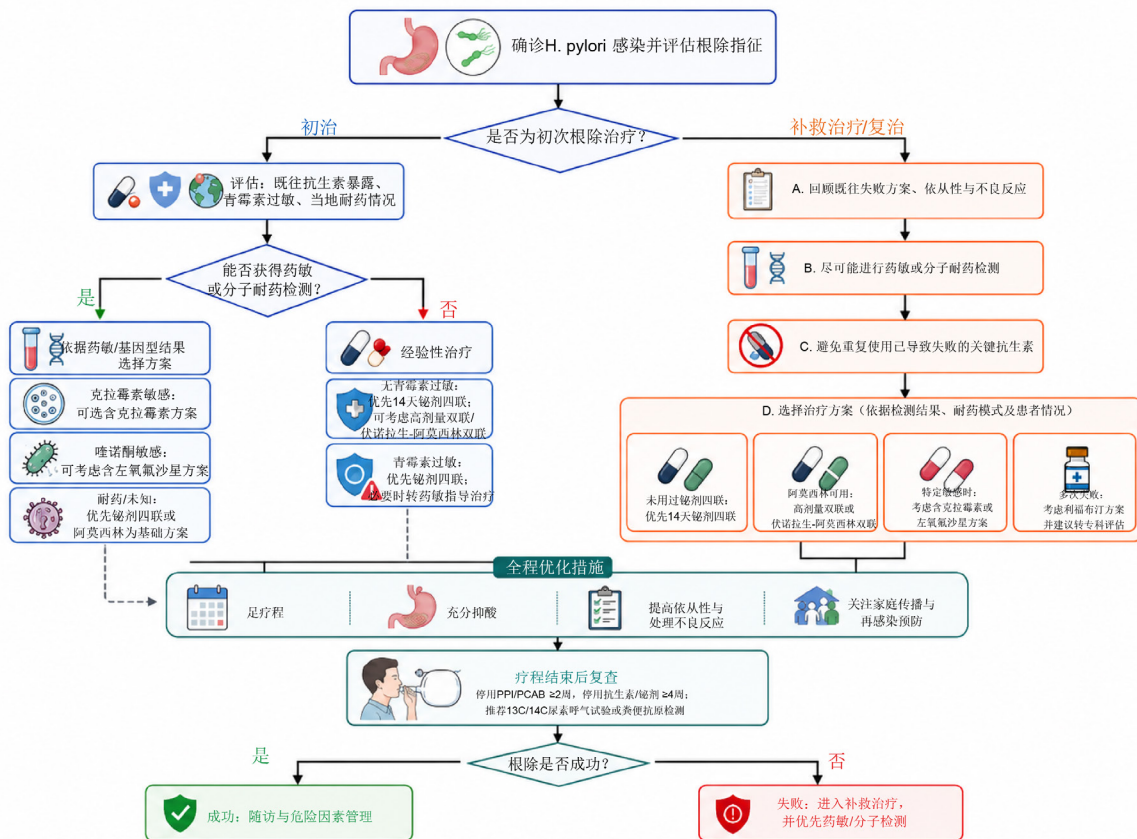


图2. H. pylori耐药背景下的个体化根除治疗决策流程图。

细胞膜通透性改变、外排泵表达、生物膜形成和细菌休眠状态等因素影响。不同抗生素的作用靶点和耐药机制不同，因此分子检测靶点也存在差异。理解这些机制有助于解释为何某些耐药可通过剂量、疗程或联合铋剂部分克服，而某些耐药一旦发生则往往导致方案疗效显著下降。常用抗生素的作用靶点、主要耐药机制及检测价值见表2，主要耐药机制及其协同关系见图1。

3.1. 克拉霉素耐药

克拉霉素通过结合细菌核糖体50S亚基23S rRNA区域抑制蛋白质合成。其耐药主要由23S rRNA基因点突变介导，最常见突变包括A2142G、A2143G和A2142C，部分地区也报道T2182C、C2195T等相关突变⁽¹⁷⁻¹⁹⁾。这些突变改变药物结合位点，导致克拉霉素与核糖体亲和力下降。克拉霉素耐药具有较强临床预测价值，一旦菌株耐药，含克拉霉素三联方案根除率可显著下降。因此，在克拉霉素耐药率超过15%或当地耐药率未知的地区，不宜经验性使用PPI-克拉霉素三联疗法^(7,8)。

3.2. 甲硝唑耐药

甲硝唑需在细菌体内经硝基还原酶还原后形成活性代谢物，进而破坏DNA结构。rdxA和frxA基因突变是甲硝唑耐药的主要分子基础，其中rdxA失活性突变更为关键，frxA突变常起协同作用⁽²⁰⁾。与克拉霉素耐药相比，甲

硝唑耐药的表型与基因型关系更复杂，且在铋剂四联方案中可通过延长疗程、提高剂量和改善抑酸环境部分克服。因此，甲硝唑耐药并不等同于所有含甲硝唑方案必然失败，但在多重耐药或依从性不足时仍是根除失败的重要风险因素。

3.3. 喹诺酮类耐药

左氧氟沙星、莫西沙星和西他沙星等喹诺酮类抗生素主要作用于DNA旋转酶，耐药多由gyrA基因喹诺酮耐药决定区突变导致，常见位点包括N87K、D91G、D91N和D91Y等，gyrB突变相对少见^(21,22)。由于喹诺酮类在呼吸道和泌尿系统感染中应用广泛，我国左氧氟沙星耐药率已达到较高水平⁽¹³⁾。因此，左氧氟沙星相关方案更适合在证实敏感或既往未暴露且区域耐药率较低时使用，不宜作为高耐药地区的盲目补救方案。

3.4. 阿莫西林、四环素和呋喃唑酮：低耐药药物的基础价值

阿莫西林通过结合青霉素结合蛋白抑制细胞壁合成，H. pylori对阿莫西林耐药总体较低，但pbp1A基因突变、外排泵改变和细胞壁通透性改变均可能参与耐药形成^(23,24)。四环素主要作用于30S核糖体亚基，耐药与16S rRNA相关突变有关，但全球和我国耐药率均较低^(11,13)。呋喃唑酮在我国部分方案中仍具有较高实用价值，耐药

表3. H. pylori耐药检测方法比较

方法	样本类型	主要优势	主要局限	适用场景
培养+药敏	胃黏膜活检	可获得活菌和表型MIC; 检测药物范围较宽	周期长, 对实验室条件要求高, 培养阳性率受多因素影响	复治失败、疑难病例、区域监测、科研
E-test/梯度扩散	培养菌株	操作较琼脂稀释简便, 可测MIC	仍依赖培养, 部分药物结果受方法影响	临床药敏和监测
qPCR/多重PCR	胃黏膜、胃液、粪便等	快速、灵敏、可检测常见突变	靶点有限, 不能全面反映未知耐药机制	初治精准用药、复治前筛查
Sanger测序	活检或培养菌株DNA	位点判读明确, 适合验证	通量低, 对低丰度混合突变不敏感	单基因突变确认
NGS	活检、培养菌株、FFPE等	可同时分析耐药组、毒力组和新突变	成本高, 数据解释复杂, 临床普及不足	复杂病例、耐药机制研究
LAMP/CRISPR/芯片	活检、胃液、粪便等	快速、便携或高通量, 具备基层应用潜力	标准化和临床验证仍需加强	基层快速检测和现场筛查探索

率较低, 但其不良反应、用药禁忌和地区可及性需在临床中评估。上述低耐药药物构成了我国经验性铋剂四联治疗和复治策略的重要基础。

3.5. 协同耐药机制

除靶位突变外, 膜蛋白改变、外排泵上调和生物膜形成可增强H. pylori对多种药物的耐受性。HopE、HopD等外膜孔蛋白可影响药物进入细菌细胞⁽²⁵⁾; Hp1181、Hp1184等外排泵相关基因表达与多重耐药表型有关⁽²⁶⁾。生物膜可限制抗生素穿透, 使膜内细菌处于低代谢或休眠状态, 并促进应激耐受和潜在遗传交换^(27,28)。这些机制提示, 未来治疗不应仅关注单一抗生素最低抑菌浓度 (minimum inhibitory concentration, MIC), 还需关注胃黏膜微环境、生物膜清除和联合治疗策略。

4. H. pylori耐药检测技术: 从表型药敏到分子诊断

4.1. 培养药敏

细菌培养联合药敏试验仍是H. pylori耐药检测的传统参照方法, 可获得活菌株并进行MIC测定。常用方法包括琼脂稀释法、E-test或梯度扩散法等^(29,30)。其优势在于可同时评估多种抗生素表型敏感性, 为多次根除失败患者制定补救方案提供依据; 同时, 培养菌株还可用于全基因组测序、耐药机制研究和区域菌株库建设。

但培养药敏在临床普及中存在明显限制。H. pylori为微需氧菌, 对取材部位、运输时间、培养基、温度、湿度和实验室经验要求较高; 患者近期使用PPI、铋剂或抗生素均可能降低培养阳性率。基层医疗机构常缺乏稳定培养条件, 导致培养药敏难以作为所有初治患者的常规检测。因此, 培养药敏更适用于复治、疑难失败、区域耐药监测和科研队列, 而不是所有基层门诊患者。

4.2. 分子检测

实时荧光PCR、多重PCR、ARMS-PCR、Sanger测序

和下一代测序 (next-generation sequencing, NGS) 是目前H. pylori分子耐药检测的主要技术方向。实时PCR可在数小时内检测H. pylori及克拉霉素耐药相关23S rRNA突变, 部分平台可同时检测gyrA突变以预测喹诺酮耐药。韩国研究显示, 实时PCR在H. pylori检测和克拉霉素耐药判定方面较快速尿素酶试验更具效率⁽³¹⁾; 中国研究也提示, 胃液线试验联合qPCR可用于同时检测H. pylori感染和抗生素耐药, 具有向非侵入或低侵入采样发展的潜力⁽³²⁾。

分子检测的优势在于快速、对活菌依赖低、可直接应用于胃黏膜活检、胃液、粪便或石蜡组织等样本。中国前瞻性研究表明, ARMS-PCR可用于检测克拉霉素和喹诺酮耐药相关突变⁽³³⁾。多重PCR-质谱微测序技术可同时检测多种抗生素耐药相关位点⁽³⁴⁾; 靶向富集NGS可同时评估H. pylori诊断、耐药组和毒力组, 为复杂病例和科研提供更全面信息⁽³⁵⁾。近年来, LAMP-CRISPR/Cas、基因芯片和RAA-CRISPR/Cas13a等技术也被用于H. pylori或耐药突变检测, 显示出快速、灵敏和基层化应用潜力⁽³⁶⁻³⁸⁾。

分子检测的局限也应被充分认识。第一, 基因型耐药与表型耐药并非完全等同, 尤其是甲硝唑耐药相关基因复杂, 单一rdxA或frxA突变难以完全解释表型。第二, 检测靶点通常覆盖已知突变, 对新型突变、低丰度混合感染和异质性耐药的识别仍有限。第三, 不同平台靶点、阈值和报告格式尚需标准化。因而, 临床应将分子检测结果与既往用药史、地区耐药谱和治疗失败史综合判断, 而非机械替代全部临床决策。常用耐药检测方法的样本类型、优势、局限及适用场景见表3。

5. 耐药背景下H. pylori根除治疗策略

5.1. 从经验治疗到精准治疗的决策原则

耐药时代H. pylori根除治疗的基本原则应包括: 避免重复使用既往失败方案中的关键抗生素; 避免在高耐药或耐药未知地区经验性使用克拉霉素三联疗法; 优先选择疗程足够、抑酸充分、抗生素组合合理且患者可耐受的方案; 对于复治失败或高风险患者尽量进行药敏或分子耐药检测⁽⁷⁻⁹⁾。经验治疗并非完全被淘汰, 而是需要以

区域耐药数据和既往抗生素暴露为前提。

药敏指导治疗与经验治疗的比较结果显示,个体化策略在某些人群中可提高根除率并减少无效抗生素使用,但其优势受检测可及性、检测靶点、成本、治疗阶段和地区耐药谱影响⁽³⁹⁾。在我国当前临床条件下,更现实的路径是“分层精准”:初治患者可依据地区耐药谱和既往抗生素暴露选择铋剂四联或钾离子竞争性酸阻滞剂(potassium-competitive acid blocker, P-CAB)相关方案;复治失败、青霉素过敏、多重耐药风险或拟使用克拉霉素/喹诺酮者,则优先接受培养药敏或基因型耐药检测。基于区域耐药谱、既往用药史和药敏/基因型结果的个体化根除治疗流程见图2。

5.2. 铋剂四联疗法

铋剂四联疗法通常由PPI或P-CAB、铋剂和两种抗生素组成,疗程多推荐14天。ACG 2024指南将14天优化铋剂四联疗法作为药敏未知的初治患者优选方案,并用于既往PPI-克拉霉素三联疗法失败后的治疗选择⁽⁸⁾。我国2022年指南也推荐铋剂四联疗法优于三联疗法,并可用于初次和再次根除治疗⁽⁹⁾。系统综述和Meta分析显示,经指南推荐的改良铋剂四联方案总体具有较好的根除率和安全性,但不同地区、不同抗生素组合和患者依从性仍会影响疗效⁽⁴¹⁾。

在中国语境下,铋剂四联疗法的优势在于可利用阿莫西林、四环素和呋喃唑酮等低耐药药物,同时铋剂可增加对甲硝唑耐药的克服能力。但其局限也很突出,包括服药片数多、胃肠道不良反应、金属味、黑便、依从性下降以及老年患者多药治疗背景下的相互作用。因此,提高铋剂四联疗法效果不仅依赖选药,也依赖清晰的用药告知、依从性管理和根除后规范复查。

5.3. 强抑酸治疗与P-CAB相关方案

*H. pylori*对抗生素的敏感性与胃内pH密切相关,充分抑酸可促进细菌从静止期进入复制状态,提高阿莫西林等时间依赖性抗生素疗效。P-CAB类药物如伏诺拉生具有起效快、抑酸强且受CYP2C19基因多态性影响较小等特点,为提高根除率提供了新的药理学基础。我国指南认为,标准剂量PPI铋剂四联疗法和P-CAB铋剂四联疗法均可作为初次及再次根除治疗选择⁽⁹⁾。

强抑酸方案尤其适用于阿莫西林敏感、克拉霉素和左氧氟沙星耐药风险较高的患者。近年来,伏诺拉生联合阿莫西林双联、伏诺拉生联合四环素双联以及P-CAB联合其他低耐药药物的研究不断增加。例如,青霉素过敏人群中伏诺拉生-四环素双联方案显示出较好的疗效和较低不良反应发生率⁽⁴¹⁾。不过,P-CAB相关方案的长期安全性、不同地区疗效一致性、成本效益和在老年患者中的适用性仍需要更多真实世界研究验证。

5.4. 补救治疗:避免盲目换药

补救治疗的核心原则是避免重复使用失败方案中可能导致耐药的抗生素,尤其是克拉霉素和左氧氟沙星。若患者初治失败前使用过克拉霉素,则复治不应再经验性使

用含克拉霉素方案;若既往使用过喹诺酮类或地区左氧氟沙星耐药率较高,则喹诺酮方案应谨慎使用。对于两次及以上失败者,培养药敏或基因型耐药检测的价值显著增加^(39,42)。

复治方案可根据既往用药、过敏史和检测结果选择铋剂四联、P-CAB相关方案、利福布汀相关方案或西他沙星相关方案等。西他沙星联合伏诺拉生和阿莫西林已在第三线治疗中显示一定应用价值,但其疗效仍受*gyrA*突变影响⁽⁴³⁾。利福布汀耐药率较低,但需关注骨髓抑制、费用和可及性。益生菌作为辅助治疗可在一定程度上改善不良反应或提高依从性,但其对根除率的增益受菌株、剂量和方案影响,证据质量不一,不能替代有效抗生素方案⁽⁴⁴⁾。

6. 防控策略:从个体根除到区域耐药治理

*H. pylori*耐药防控应从个体治疗延伸到公共卫生管理。

首先,应规范根除指征和抗生素使用,避免未确诊感染即经验用药,避免因症状短期缓解而自行停药,避免在失败后重复使用同类关键抗生素。

其次,应建立区域耐药监测网络,定期发布本地区*H. pylori*对克拉霉素、甲硝唑、左氧氟沙星、阿莫西林、四环素和呋喃唑酮的耐药数据,为经验治疗提供现实依据。日本全国监测显示,持续的耐药 surveillance 可为治疗策略调整提供重要参考⁽⁴⁵⁾。我国地域差异显著,更需要省域或城市层面的动态监测,而不能长期依赖全国平均数据。

第三,应重视家庭内传播和人群层面干预。*H. pylori*常呈家庭聚集性,家庭成员之间可能存在交叉感染和再感染风险。我国共识和相关研究逐渐强调家庭为单位的筛查、治疗和健康教育价值。公众教育应包括分餐、公筷、口腔卫生、规范复查以及避免自行购买抗生素。中国公众对*H. pylori*筛查、传播途径和健康行为的认知仍存在不足,提示健康宣教仍是降低感染和再感染风险的重要环节⁽⁴⁶⁾。

第四,应将*H. pylori*根除纳入胃癌风险分层管理。对于胃癌高发地区、胃癌家族史、萎缩性胃炎、肠化生、早期胃癌内镜治疗后及长期需服用非甾体抗炎药或抗血小板药物的人群,*H. pylori*检测和根除具有更明确的临床价值。社区根除*H. pylori*可降低胃癌发生风险,近期社区干预研究进一步支持在高风险地区开展筛查和根除策略的潜在价值^(47,48)。

7. 未来研究展望

第一,建立区域化、标准化、连续性的*H. pylori*耐药数据库。未来研究不应仅报告单中心某一时间点耐药率,而应结合年龄、性别、既往根除史、既往抗生素暴露、疾病类型、采样部位和检测方法,形成可用于临床决策的动态耐药地图。对于海南、华南及热带海岛地区,现有*H. pylori*耐药数据仍相对不足,开展多中心、真实世界耐药监测具有明显区域价值。

第二,推动基因型耐药检测的标准化和临床转化。应明确不同检测平台对23S rRNA、*gyrA*、*rdxA*/*frxA*、

pbp1A等突变的覆盖范围、灵敏度、特异度和报告阈值，并通过前瞻性研究验证“基因型指导用药”是否优于经验方案。尤其需要关注混合感染、低丰度突变和表型-基因型不一致问题。

第三，加强多重耐药和生物膜相关机制研究。现有临床检测多聚焦单个靶点突变，但多重耐药往往涉及膜通透性、外排泵、生物膜和宿主微环境等多层因素。未来可结合全基因组测序、转录组、蛋白组和胃黏膜微生态分析，识别新的耐药标志物和治疗靶点。

第四，发展更简化、更安全、更依从的治疗方案。传统铋剂四联疗法疗效较好但服药复杂，简化方案和强抑酸方案有望改善依从性。未来应在不同年龄、不同疾病背景、青霉素过敏、慢病共存和多药治疗人群中开展高质量随机对照研究及真实世界研究，比较根除率、不良反应、成本效益和耐药生态影响。

第五，探索人工智能和临床决策支持工具。随着区域耐药数据库、电子病历和药敏检测数据积累，未来可构建基于患者既往用药史、地区耐药谱、过敏史、合并症和检测结果的辅助决策模型。但此类模型必须经过多中心外部验证，并服务于临床医生决策，而非替代指南和专业判断。

8. 总结

H. pylori耐药已成为根除治疗失败和胃癌防控策略落实中的关键障碍。全球及中国数据均显示，克拉霉素、甲硝唑和左氧氟沙星耐药率处于较高水平，而阿莫西林、四环素和呋喃唑酮仍保持相对低耐药特征。靶位基因突变是H. pylori耐药的核心机制，但膜通透性、外排泵和生物膜等协同机制同样影响治疗结局。培养药敏仍具金标准价值，qPCR、测序、CRISPR等分子检测技术正在推动根除治疗从经验化走向精准化。当前临床实践应以铋剂四联疗法为基础，结合P-CAB相关方案、既往抗生素暴露、药敏或基因型结果以及患者依从性开展分层治疗。未来，应加强区域耐药监测和标准化快速检测平台建设，特别是在华南及海南等数据相对不足地区开展真实世界研究，从而提高H. pylori根除率，并服务于胃癌等相关疾病的长期防控。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突。

致谢：无。

作者贡献声明：无。

参考文献

1. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet*. 1984;1:1311-1315.
2. International Agency for Research on Cancer. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*. 1994;61:1-241.
3. Li Y, Choi H, Leung K, *et al*. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection between 1980 and 2022: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8:553-

- 564.
4. Xie L, Liu GW, Liu YN, *et al*. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in China from 2014-2023: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2024;30:4636-4656.
5. Yang L, Kartsonaki C, Yao P, *et al*. The relative and attributable risks of cardia and non-cardia gastric cancer associated with *Helicobacter pylori* infection in China: A case-cohort study. *Lancet Public Health*. 2021;6:e888-e896.
6. Park JY, de Martel C, Lavarsanne M, *et al*. Global lifetime estimates of expected and preventable gastric cancers across 185 countries. *Nat Med*. 2025;31:2521-2530.
7. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, *et al*. Management of *Helicobacter pylori* infection: The Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. 2022;71:1724-1762.
8. Chey WD, Howden CW, Moss SF, *et al*. ACG clinical guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol*. 2024;119:1730-1753.
9. Zhou L, Lu H, Song Z, *et al*. 2022 Chinese national clinical practice guideline on *Helicobacter pylori* eradication treatment. *Chin Med J (Engl)*. 2022;135:2899-2910.
10. Savoldi A, Carrara E, Graham DY, *et al*. Prevalence of antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*: A systematic review and meta-analysis in World Health Organization regions. *Gastroenterology*. 2018;155:1372-1382.e17.
11. Hong TC, El-Omar EM, Kuo YT, *et al*. Primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* in the Asia-Pacific region between 1990 and 2022: An updated systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2024;9:56-67.
12. Yu Y, Xue J, Lin F, *et al*. Global primary antibiotic resistance rate of *Helicobacter pylori* in recent 10 years: A systematic review and meta-analysis. *Helicobacter*. 2024;29:e13103.
13. Zeng S, Kong Q, Wu X, *et al*. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* in Mainland China: A focus on geographic differences through systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2024;64:107325.
14. Chen J, Li P, Huang Y, *et al*. Primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* in different regions of China: A systematic review and meta-analysis. *Pathogens*. 2022;11:786.
15. Xian L, Si Y, Luan L, *et al*. Epidemiological characteristics of *Helicobacter pylori* infection and antibiotic resistance in urban areas of Guangdong Province, China: A multi-center, cross-sectional surveillance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2025;44:1305-1312.
16. Salahi-Niri A, Nabavi-Rad A, Monaghan TM, *et al*. Global prevalence of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance among children in the World Health Organization regions between 2000 and 2023: A systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2024;22:598.
17. Albasha AM, Elnosh MM, Osman EH, *et al*. *Helicobacter pylori* 23S rRNA gene A2142G, A2143G, T2182C, and C2195T mutations associated with clarithromycin resistance detected in Sudanese patients. *BMC Microbiol*. 2021;21:38.
18. Datta S, Khyriem AB, Lynrah KG, *et al*. Antimicrobial resistance pattern of *Helicobacter pylori* in patients evaluated for dyspeptic symptoms in North-Eastern India with focus on detection of clarithromycin resistance conferring point mutations A2143G and A2142G within bacterial 23S rRNA gene. *Indian J Med Microbiol*. 2024;50:100652.
19. Cho SH, Park MS, Park SY, *et al*. Effectiveness of 7-day triple therapy with half-dose clarithromycin for the eradication of *Helicobacter pylori* without the A2143G and A2142G point mutations of the 23S rRNA gene in a high clarithromycin resistance area. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1150396.
20. Marques B, Donato MM, Cardoso O, *et al*. Study of rdxA and frxA genes mutations in metronidazole-resistant and -susceptible

- Helicobacter pylori clinical isolates from the central region of Portugal. *J Glob Antimicrob Resist.* 2019;17:300-304.
21. Liou JM, Jiang XT, Chen CC, *et al.* Second-line levofloxacin-based quadruple therapy versus bismuth-based quadruple therapy for Helicobacter pylori eradication and long-term changes to the gut microbiota and antibiotic resistome: A multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2023;8:228-241.
 22. Salehi N, Attaran B, Eskini N, *et al.* New insights into resistance of Helicobacter pylori against third- and fourth-generation fluoroquinolones: A molecular docking study of prevalent GyrA mutations. *Helicobacter.* 2019;24:e12628.
 23. Tran TT, Nguyen AT, Quach DT, *et al.* Emergence of amoxicillin resistance and identification of novel mutations of the pbp1A gene in Helicobacter pylori in Vietnam. *BMC Microbiol.* 2022;22:41.
 24. Tang X, Ying J, Shen Y, *et al.* Prevalence and molecular mechanisms of amoxicillin resistance among clinical Helicobacter pylori isolates in Southwest China. *J Infect Dis.* 2025;232:S425-S436.
 25. Liu Y, Yang F, Wang S, *et al.* HopE and HopD porin-mediated drug influx contributes to intrinsic antimicrobial susceptibility and inhibits streptomycin resistance acquisition by natural transformation in Helicobacter pylori. *Microbiol Spectr.* 2022;10:e0198721.
 26. Falsafi T, Ehsani A, Attaran B, *et al.* Association of Hp1181 and Hp1184 genes with the active efflux phenotype in multidrug-resistant isolates of Helicobacter pylori. *Jundishapur J Microbiol.* 2016;9:e30726.
 27. Moghadam MT, Chegini Z, Khoshbayan A, *et al.* Helicobacter pylori biofilm and new strategies to combat it. *Curr Mol Med.* 2021;21:549-561.
 28. Elshenawi Y, Hu S, Hathroubi S. Biofilm of Helicobacter pylori: Life cycle, features, and treatment options. *Antibiotics (Basel).* 2023;12:936.
 29. Shakir SM, Otiso J, Keller G, *et al.* Multicenter evaluation of a gradient diffusion method for antimicrobial susceptibility testing of Helicobacter pylori. *Microbiol Spectr.* 2022;10:e0211121.
 30. Chen J, Huang Y, Ding Z, *et al.* E-test or agar dilution for metronidazole susceptibility testing of Helicobacter pylori: Importance of the prevalence of metronidazole resistance. *Front Microbiol.* 2022;13:801537.
 31. Noh JH, Ahn JY, Choi J, *et al.* Real-time polymerase chain reaction for the detection of Helicobacter pylori and clarithromycin resistance. *Gut Liver.* 2023;17:375-381.
 32. Si YT, Xiong XS, Zhang SK, *et al.* Detection of Helicobacter pylori infection and antibiotic resistance via string test coupled with qPCR method: A comparative methodological study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2025;40:1763-1771.
 33. Zhang C, Cao M, Lv T, *et al.* Molecular testing for H. pylori clarithromycin and quinolone resistance: A prospective Chinese study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2021;40:1599-1608.
 34. Zhao F, Zhao X, Zhang H, *et al.* Multiplex PCR-mass spectrometry mini-sequencing technology detected antibiotic resistance of Helicobacter pylori to six antibiotics. *Int J Mol Sci.* 2025;26:1632.
 35. Gillet L, Benejat L, Jehanne Q, *et al.* Resistome and virulome determination in Helicobacter pylori using next-generation sequencing with target-enrichment technology. *Microbiol Spectr.* 2025;13:e0329824.
 36. Zhang Y, Liu T, Zhang P, *et al.* A rapid and accurate method for Helicobacter pylori detection via integrating LAMP assay with CRISPR/Cas12b detection by one-step in one-pot. *Front Cell Infect Microbiol.* 2025;15:1611134.
 37. Guo H, Jin X, Zhang H, *et al.* Research on key technologies of microarray chips for detecting drug-resistant genes in Helicobacter pylori. *Micromachines (Basel).* 2024;15:299.
 38. Yan K, Wang X, Han Y, *et al.* Simultaneous detection of Helicobacter pylori and clarithromycin resistance mutations using RAA-CRISPR/Cas13a assay. *Infect Drug Resist.* 2024;17:3001-3010.
 39. Nyssen OP, Espada M, Gisbert JP. Empirical vs. susceptibility-guided treatment of Helicobacter pylori infection: A systematic review and meta-analysis. *Front Microbiol.* 2022;13:913436.
 40. Cho JH, Jin SY. Efficacy and safety of modified bismuth quadruple therapy for first-line Helicobacter pylori eradication: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Microorganisms.* 2025;13:603.
 41. Gao W, Liu J, Wang X, *et al.* Simplified Helicobacter pylori therapy for patients with penicillin allergy: A randomised controlled trial of vonoprazan-tetracycline dual therapy. *Gut.* 2024;73:1414-1422.
 42. Xu Y, Hao JW, Min CC, *et al.* Precision therapy guided by genotypic antibiotic resistance for Helicobacter pylori eradication: A prospective, randomized controlled trial. *World J Gastroenterol.* 2025;31:110717.
 43. Wasaki S, Mori H, Matsuzaki J, *et al.* Efficacy of vonoprazan-based triple therapy with sitafloxacin and amoxicillin for third-line Helicobacter pylori eradication: A multicenter prospective analysis on drug resistance and gyrA mutations. *Dig Dis.* 2025;43:498-505.
 44. Liu YH, Zhang J, Li DH, *et al.* The impact of probiotics on Helicobacter pylori eradication with bismuth quadruple therapy: A systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents.* 2025;66:107600.
 45. Okimoto T, Ando T, Sasaki M, *et al.* Antimicrobial-resistant Helicobacter pylori in Japan: Report of nationwide surveillance for 2018-2020. *Helicobacter.* 2024;29:e13028.
 46. Wang YX, Zou JY, Hu LF, *et al.* What is the general Chinese public's awareness of and attitudes towards Helicobacter pylori screening and associated health behaviours? A cross-sectional study. *BMJ Open.* 2022;12:e057929.
 47. Pan KF, Zhang L, Gerhard M, *et al.* Gastric cancer prevention by community eradication of Helicobacter pylori: A cluster-randomized controlled trial. *Nat Med.* 2024;30:3250-3260.
 48. Ford AC, Yuan Y, Moayyedi P. Helicobacter pylori eradication therapy to prevent gastric cancer: Systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2020;69:2113-2121.
-
- 引用本文 / Article Citation:
- 曹希凡, 田芳, 马亚楠, 黄晓曦. 幽门螺杆菌抗生素耐药与精准根除治疗: 流行趋势、分子机制及临床决策. *医学新视角.* 2026;3(1):5-12. doi:10.15262/npjm.2026.01103
- Xifan Cao, Fang Tian, Ya-nan Ma, Xiaoxi Huang. Antibiotic resistance and precision eradication therapy for Helicobacter pylori: epidemiological trends, molecular mechanisms and clinical decision-making. *The New Perspectives Journal of Medicine.* 2026;3(1):5-12. doi:10.15262/npjm.2026.01103