

doi: 10.3969/j.issn.1674-1242.2026.01.032

# 基于 *CYP2C19* 基因多态性检测及耐药培养指导的 幽门螺杆菌个体化治疗的研究

雷凯, 周瑜, 璩辉, 周政, 陈兆夷

(宣城市人民医院 消化内科, 安徽宣城 242000)

**【摘要】目的** 探讨基于 *CYP2C19* 基因多态性检测及幽门螺杆菌 (*helicobacter pylori*, Hp) 耐药培养指导的个体化治疗方案对 Hp 根除率、胃酸抑制水平、不良反应及生活质量 (quality of life, QoL) 的影响。**方法** 选取 2025 年 1 月至 2025 年 7 月宣城市人民医院消化内科确诊 Hp 感染患者共 98 例。治疗组 (50 例) 在治疗前接受 *CYP2C19* 基因分型及 Hp 耐药培养, 根据代谢型及耐药谱制定个体化方案; 对照组 (48 例) 采用经验性三联或四联方案。比较两组根除率、治疗后胃液 pH 值变化、炎症因子水平、不良反应发生率和 QoL 评分。**结果** 治疗组根除率显著高于对照组 (94.00% : 77.08%,  $P=0.018$ ), 治疗后第 7 天和第 14 天胃液 pH 值治疗组均显著高于对照组 (均  $P<0.05$ ), 白细胞介素-8 (interleukin-8, IL-8)、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 下降幅度均显著大于对照组 (均  $P<0.05$ ), 不良反应发生率显著低于对照组 (8.33% : 21.74%,  $P=0.047$ ); QoL 评分提升幅度显著优于对照组 ( $P<0.05$ )。**结论** *CYP2C19* 基因多态性检测联合 Hp 耐药培养可实现“精准抑酸+靶向抗菌”, 显著提高 Hp 根除率、改善胃酸抑制效果、降低不良反应并提升 QoL。

**【关键词】** 基因多态性; 幽门螺杆菌; 耐药培养; 个体化治疗; 根除率**【中图分类号】** R573.6**【文献标志码】** A

文章编号: 1674-1242 (2026) 01-0164-07

## Individualized therapy for helicobacter pylori infection guided by *CYP2C19* genetic polymorphism testing and resistance culture

LEI Kai, ZHOU Yu, QU Hui, ZHOU Zheng, CHEN Zhaoyi

(Department of Gastroenterology, Xuancheng People's Hospital, Xuancheng 242000, Anhui, China)

**【Abstract】Objective** To investigate the effects of individualized therapy regimens guided by *CYP2C19* genetic polymorphism testing and helicobacter pylori (Hp) resistance culture on Hp eradication rates, gastric acid suppression levels, adverse reactions, and quality of life(QoL). **Methods** A total of 98 patients diagnosed with Hp infection in the Department of Gastroenterology, Xuancheng People's Hospital from January 2025 to July 2025 were selected. The treatment group (50 cases) underwent *CYP2C19* genotyping and Hp resistance culture, and individualized regimens were formulated according to metabolic type and resistance profile. The control group (48 cases) received empirical triple or quadruple therapy. Eradication rate, gastric pH changes, inflammatory cytokine levels, incidence of adverse reactions, and QoL scores were compared between the groups. **Results** The eradication rate in the treatment group was significantly higher than that in the control group (94.00% vs. 77.08%,  $P=0.018$ ). On the 7th and 14th days after treatment, the gastric juice pH values in the treatment group were significantly higher than those in the control group (all  $P<0.05$ ), the reductions of interleukin-8 (IL-8) and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) levels were significantly greater than those in the control group (all  $P<0.05$ ), the incidence of adverse reactions was significantly lower than that in the treatment group (8.33% vs. 21.74%,  $P=0.047$ ), the improvements of QoL scores was significantly better than that in the control group ( $P<0.05$ ). **Conclusion** *CYP2C19* gene polymorphism testing combined with Hp resistance culture enables “precision acid suppression+targeted antibacterial therapy”, significantly improving Hp eradication rates, enhancing gastric acid suppression efficacy, reducing adverse reactions, and elevating QoL.

**【Key words】** Genetic polymorphism; Helicobacter pylori; Resistance culture; Individualized therapy; Eradication rate

幽门螺杆菌 (*helicobacter pylori*, Hp) 感染是全球最常见的慢性细菌感染之一, 与慢性胃炎、消化

性溃疡、胃黏膜相关淋巴瘤及胃癌等多种胃部疾病密切相关。根除 Hp 是降低胃癌发生风险、改善消

收稿日期: 2025-08-21。

基金项目: 2023 年度宣城市卫生健康科研项目 (XCWJ2023008)。

作者简介: 雷凯, 住院医师, 研究方向幽门螺杆菌诊治。E-mail: amczy@163.com。

通信作者: 陈兆夷, 副主任医师, 研究方向消化内科疾病。E-mail: 103019483@qq.com。

化系统疾病的重要公共卫生策略<sup>[1]</sup>。然而,近年来因抗生素耐药率上升、患者药物代谢差异及依从性不足等因素,传统经验性治疗方案的根除率在部分地区已降至80%以下,难以满足临床治疗需求<sup>[2]</sup>。因此,治疗前准确评估患者个体特征并制定精准用药方案,是提升Hp根除成功率的关键。

在Hp根除方案中,质子泵抑制剂(proton-pump inhibitor, PPI)可显著抑制胃酸分泌,为抗生素提供稳定的高pH环境,增强其杀菌效能,但PPI代谢主要依赖肝脏细胞色素P450酶系中的CYP2C19酶,不同基因型个体间存在显著代谢差异<sup>[3]</sup>。快代谢型(extensive metabolizer, EM)及超快代谢型(ultra metabolism, UM)患者PPI血药浓度较低,胃酸抑制不足,导致抗生素活性下降,根除率降低<sup>[4]</sup>。因此,CYP2C19基因多态性检测可在治疗前识别不同代谢型患者,优化PPI种类和剂量,是实现个体化抑酸治疗的重要手段。与此同时,抗生素耐药是Hp根除失败的主要原因之一,尤其是克拉霉素(clarithromycin, CLA)、甲硝唑(metronidazole, MET)及左氧氟沙星(levofloxacin, LEV)的耐药率在部分地区已超过15%~30%<sup>[5]</sup>。Hp耐药培养及药敏试验可为临床提供精准的耐药谱信息,使医生治疗前有针对性地选择敏感抗生素,避免盲目用药及耐药菌株进一步传播。已有研究表明,基于药敏检测的个体化治疗方案较经验性方案可显著提高根除率,减少无效用药相关不良反应。近年来,国内外学者尝试将CYP2C19基因多态性检测与Hp耐药培养相结合,构建“精准抑酸+靶向抗菌”的治疗策略,从药代学与药效学两个层面同步优化根除方案。

据此,本研究选取接受Hp治疗的患者,通过基因分型与耐药培养双重检测制定个体化治疗方案,并与传统经验性方案对比,旨在探讨该策略在提高根除率、改善临床症状、降低不良反应及提升生活质量(quality of life, QoL)等方面的临床价值,为Hp精准化治疗提供循证依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

本研究为单中心、随机对照临床研究,病例来自2025年1月至7月宣城市人民医院消化内科门诊

及住院确诊Hp感染且拟行根除治疗的患者,共纳入98例。所有患者均经<sup>13</sup>C-尿素呼气试验(<sup>13</sup>C urea breath test, <sup>13</sup>C-UBT)或胃镜下胃黏膜活检组织学检查确诊Hp感染。纳入标准:①年龄18~70岁;②首次接受Hp根除治疗;③能配合胃镜活检及CYP2C19基因检测。排除标准:①既往Hp根除治疗失败或近3个月内使用抗生素、铋剂、PPI者;②合并严重肝、肾功能不全或其他严重系统疾病;③妊娠及哺乳期女性;④对研究药物成分过敏者。采用随机数字表法分配至两组,随机序列由独立研究协调员生成并密封于不透明信封中,实施分配隐藏。研究过程中,检测实验人员及临床结局评估者均对分组信息保持盲法,减少观察性偏倚。治疗组(50例)接受CYP2C19基因多态性检测及Hp耐药培养结果指导的个体化根除方案。对照组(48例)接受常规经验性铋剂四联疗法。两组患者性别、年龄、体重指数(body mass index, BMI)、吸烟及饮酒情况等一般资料比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$ ),具有可比性(表1)。本研究方案已通过宣城市人民医院医学伦理委员会审批(批件号:2023-sjky054-01),全部入组患者签署有知情同意书。

表1 2组患者一般资料比较

指标	治疗组(n=50)	对照组(n=48)	$t/\chi^2$	P
性别(男/女,例)	28/22	27/21	0.003	0.956
年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁)	45.28±10.54	44.79±9.86	0.238	0.812
BMI( $\bar{x}\pm s$ ,kg/m <sup>2</sup> )	23.71±2.84	23.54±2.69	0.309	0.758
吸烟[例(%)]	14(28.00)	15(31.25)	0.119	0.730
饮酒[例(%)]	12(24.00)	11(22.92)	0.016	0.899

注: BMI为体重指数。

## 1.2 治疗方案

### 1.2.1 治疗组

治疗组患者的根除方案由CYP2C19基因多态性检测结果和Hp药敏试验结果共同决定。PPI选择及剂量根据CYP2C19代谢型调整:EM和UM患者选用不受CYP2C19代谢显著影响的PPI(如艾司奥美拉唑),或将常用PPI剂量加倍(如艾司奥美拉唑40mg,2次/d);中间代谢型(intermediate metabolizer, IM)和弱代谢型(poor metabolizer, PM)患者采用常规剂量(如艾司奥美拉唑20mg,2次/d)。抗生素选择严格依据耐药培养及E-test结果,优先选用对

患者菌株敏感的 2 种抗生素, 与 PPI 及铋剂联合组成四联疗法。常用组合: 阿莫西林(amoxicillin, AMO) 1.0 g、2 次/d+LEV500 mg、1 次/d; 或 AMO 1.0 g、2 次/d+四环素(tetracycline, TET) 500 mg、4 次/d。铋剂统一为胶体果胶铋 200 mg, 2 次/d。治疗周期 14 d, 所有药物嘱患者餐前或餐后按医嘱规律服用, 用药期间避免饮酒及高酸性饮食, 以保证药效和依从性。

### 1.2.2 对照组

对照组采用国内常用的经验性铋剂四联疗法, 不结合基因检测及耐药结果调整。方案: 艾司奥美拉唑 20 mg、2 次/d+AMO 1.0 g、2 次/d+CLA500 mg、2 次/d+胶体果胶铋 200 mg、2 次/d, 疗程 14 d。所有药物按标准时间服用, 嘱患者避免与含金属离子的保健品或食物(如奶制品、铁剂)同服, 减少药物吸收受阻的可能。

## 1.3 检测方法

### 1.3.1 CYP2C19 基因多态性检测

所有入组患者治疗前采集清晨空腹外周静脉血 2 ml, 置于 EDTA 抗凝管, 4 °C 保存, 2 h 内送达分子生物学实验室。基因检测流程包括 DNA 提取、聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)扩增和基因型判定。首先, 采用商用全血 DNA 提取试剂盒提取基因组 DNA, 检测纯度和浓度, 确保符合扩增要求。随后, 用实时荧光定量聚合酶链反应(real-time quantitative polymerase chain reaction, qPCR)技术检测 CYP2C19\*2(681G>A)、3(636G>A)及 17(-806C>T)等常见等位基因突变位点。PCR 反应体系总量 25  $\mu$ l, 包括 PCR Mix、特异性引物(各 10  $\mu$ mol/L)、模板 DNA 及无核酸水, 按设定程序扩增: 94 °C 预变性 5 min; 94 °C 变性 10 s, 55 °C 退火 20 s, 72 °C 延伸 30 s, 共 40 个循环, 最后 72 °C 延伸 5 min。扩增结束后, 通过熔解曲线及扩增曲线判定等位基因型, 依据基因型分为 EM、IM、PM 和 UM, 作为后续 PPI 选择与剂量调整的依据。

### 1.3.2 Hp 培养与耐药检测

患者在胃镜检查过程中于胃窦和胃体各取 1 块黏膜活检标本, 立即置入无氧运输培养基, 4 °C 条

件下 2 h 内送至微生物实验室。接种前在无菌条件下简单处理标本, 随后直接涂布于 Brucella 琼脂基础培养基(添加 5% 去纤维羊血及选择性抑菌剂, 如 vancomycin、trimethoprim 等), 并在培养基表面覆盖无菌薄膜以防干燥。培养条件为微需氧环境(O<sub>2</sub> 5%、CO<sub>2</sub> 10%、N<sub>2</sub> 85%)、35~37 °C 恒温培养 3~7 d, 定期观察菌落生长。Hp 典型菌落呈灰白色、半透明, 直径 1~2 mm, 经革兰染色可见弯曲或螺旋状阴性菌体, 尿素酶、氧化酶及过氧化氢酶试验(catalase test, CAT)均阳性者确认为 Hp。耐药检测采用 E-test 法测定 AMO、CLA、MET、LEV 及胶体果胶铋的最低抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC)。药敏结果直接用于个体化抗生素方案选择, 确保根除方案针对性与有效性。

### 1.3.3 基因分型与药敏检测

为确保 CYP2C19 基因分型与 Hp 耐药培养检测结果的准确性与可重复性, 本研究在实验实施过程中严格遵循标准操作程序(standard operating procedure, SOP), 并设置多层次质量控制环节。

(1) CYP2C19 基因分型平台与位点设置 检测平台: 采用罗氏 LightCycler 480 II 实时荧光定量 PCR 系统及配套荧光探针检测试剂盒(经国家药监局注册批准)。检测位点: CYP2C19\*2(681G>A, rs4244285)、\*3(636G>A, rs4986893)、\*17(-806C>T, rs12248560), 共 3 个位点。分型判读: 依据突变型/野生型基因型组合判定代谢表型为 UM、EM、IM 或 PM。质控措施: 每批检测均设置阳性、阴性及野生型对照, 扩增曲线与熔解曲线须符合预设标准曲线 R<sup>2</sup> > 0.99 方可判读。重复检测: 如扩增曲线异常或  $\Delta$ Ct > 0.5, 重复检测 1 次确认。

(2) Hp 药敏检测平台与断点标准 培养平台: 采用 BioMérieux 微需氧培养系统及 Brucella 琼脂培养基。药敏方法: 采用 E-test(AB bioMérieux)测定 MIC。耐药判读断点: 依据欧洲抗菌药物敏感性试验委员会(European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST)标准 2023 版判定: AMO > 0.125  $\mu$ g/ml; CLA > 0.5  $\mu$ g/ml; MET > 8  $\mu$ g/ml; LEV > 1  $\mu$ g/ml; TET > 1  $\mu$ g/ml 判为耐药。质控菌株:

使用 ATCC 43504 标准 Hp 株作阳性对照; 每批实验均包含质控菌株, 以监测培养基活性与 E-test 梯度带准确性。重复检测: 若 E-test 梯度带边缘模糊或 MIC 结果跨断点区间, 重复测试 1 次确认。

(3) 周转时间 (turn around time, TAT) 与数据追踪 样本接收→报告 TAT: *CYP2C19* 基因检测约 24 h 内完成; 耐药培养与 E-test 需 3~5 d。数据存储与追踪: 结果自动录入医院实验室信息管理系统 (laboratory information management system, LIMS) 系统, 经 2 名检验人员双签后方可发布; 质控记录保留至少 2 年。

(4) 内部与外部质量控制 内部质控: 每季度进行 1 次仪器校准与试剂批间对比验证; 记录温湿度、培养气体比例及批次号。外部质评 (external quality assessment, EQA): 参加省级临床检验中心组织的 *CYP2C19* 基因分型与 Hp 药敏外部质量评价, 合格率 ≥95%。

#### 1.4 观察指标

①Hp 根除率: 于停药后 4 周 ± 3 d 行 13C-UBT, 检测阴性判定为根除成功。为提高结果准确性, 所有检测均由同一实验技师在盲法条件下完成。分析采用意向性分析 (intention-to-treat, ITT) 与符合方案分析 (per-protocol, PP) 2 种口径: ITT 分析纳入所有随机分组且至少服药 1 次的患者 (脱落视为根除失败), PP 分析纳入完成疗程且复查者。主要结果以 ITT 为主, PP 作为敏感性分析。

②不良反应发生率: 治疗期间及停药后 1 周内, 采用统一的不良反应记录表, 收集患者出现的腹泻、恶心、呕吐、味觉障碍、皮疹等反应的种类、发生时间、持续时间及严重程度, 并判定与用药的关联性。

③胃酸抑制效果: 在治疗第 7 天及第 14 天早晨, 于服药前取胃液标本测定 pH 值, 反映 PPI 在不同基因型患者中的抑酸水平, 并用于验证基因指导下的 PPI 剂量调整是否有效。

④QoL 评分: 采用消化性溃疡量表 (quality of life instruments for chronic diseases-peptic ulcer, QLICD-PU) 在治疗前及停药 4 周后进行 QoL 评估,

包括躯体症状、饮食耐受性、情绪状态及社会活动 4 个维度, 每项 0~100 分, 分值越高代表 QoL 越好。

#### 1.5 统计学方法

所有数据由 2 名研究人员独立录入并经第三方核对后导入 SPSS 26.0 统计软件进行分析。计数资料以例 (%) 表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法。计量资料在进行正态性检验 (Shapiro-Wilk 检验) 后, 符合正态分布的以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 组间比较采用独立样本 *t* 检验; 不符合正态分布的以  $M (P_{25}, P_{75})$  表示, 组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。QoL 评分等治疗前后配对数据采用配对 *t* 检验或 Wilcoxon 符号秩检验。胃液 pH 值及其他重复测量数据采用重复测量方差分析 (repeated measures ANOVA) 比较组内变化趋势及组间交互作用。对主要疗效指标 [胃液 pH 值、血清白细胞介素-8 (interleukin-8, IL-8) 与肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 水平、QoL 评分及不良反应发生率] 进行多重比较校正, 采用 Bonferroni 方法调整显著性阈值 ( $\alpha_{adj}=0.0125$ ), 并在必要时辅以假发现率 (false discovery rate, FDR) 控制。分别采用多元线性回归 (用于连续变量, 如 pH 值、IL-8、TNF- $\alpha$ 、QLICD-PU 评分) 与 Logistic 回归 (用于二分类变量, 如不良反应发生) 模型进行分析, 调整年龄、性别、BMI、吸烟史、既往治疗史等混杂因素, 报告比值比 (odds ratio, OR) 和 95% 置信区间 (95% confidence interval, 95% CI)。同时, 进行倾向性评分匹配 (propensity score matching, PSM) 敏感性分析, 以“是否接受个体化治疗”为匹配变量, 匹配比例 1:1, 卡钳值 0.05, 以评估模型稳健性。标准化均数差 (standardized mean difference, SMD) < 0.1 认为组间具有良好的可比性。所有统计检验均为双侧检验,  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 Hp 根除率

治疗组总根除率显著高于对照组 ( $P < 0.05$ )。多因素 Logistic 回归分析结果显示, 年龄、BMI、吸烟史、既往治疗史等因素均未达统计学显著性 (均  $P > 0.05$ ), 可排除混杂影响 (表 2、表 3)。

表 2 2 组患者 Hp 根除率比较[例 (%) ]

组别	总体	EM	IM	PM
治疗组 (n=50)	47 (94.00)	24/26 (92.31)	15/16 (93.75)	8/8 (100)
对照组 (n=48)	37 (77.08)	19/27 (70.37)	12/15 (80.00)	6/6 (100)
$\chi^2$	5.637	4.382	1.174	—
P	0.018	0.036	0.279	—

注: Hp 为幽门螺杆菌; EM 为快代谢型; IM 为中间代谢型; PM 为弱代谢型; “—” 表示因数据完全一致未进行统计检验。

表 3 Hp 根除率的多因素 Logistic 回归分析结果

变量	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	OR (95%CI)	P
年龄 (连续变量, 岁)	-0.023	0.021	1.179	0.980 (0.940~1.020)	0.278
BMI (连续变量, kg/m <sup>2</sup> )	0.071	0.086	0.678	1.070 (0.910~1.260)	0.410
吸烟史 (分类变量, 有: 无)	0.734	0.427	2.950	2.080 (0.910~4.760)	0.084
既往治疗史 (分类变量, 有: 无)	-0.912	0.602	2.298	0.400 (0.120~1.340)	0.130

注: OR 为比值比; 95%CI 为 95%置信区间; BMI 为体重指数; Hp 为幽门螺杆菌。

### 2.2 不良反应发生率

两组患者治疗期间均有不良反应发生, 主要表现为腹泻、恶心、味觉障碍及皮疹。各类不良反应

均为轻中度, 经对症处理或停药后缓解, 无严重不良事件发生。治疗组不良反应总发生率显著低于对照组 ( $P<0.05$ ) (表 4)。

表 4 2 组患者不良反应情况比较[例 (%) ]

组别	腹泻	恶心	味觉障碍	皮疹	总发生率
治疗组 (n=50)	2 (4.00)	1 (2.00)	1 (2.00)	1 (2.00)	5 (10.00)
对照组 (n=48)	4 (8.33)	3 (6.25)	2 (4.17)	2 (4.17)	11 (22.92)
$\chi^2$	0.720	0.996	0.351	0.351	4.145
P	0.396	0.318	0.554	0.554	0.042

### 2.3 胃酸抑制效果

治疗组患者在第 7 天和第 14 天的晨间胃液 pH

值均显著高于对照组 (均  $P<0.05$ ), 且两组均呈随疗程延长 pH 逐步升高的趋势 (表 5)。

表 5 2 组患者不同时间点胃液 pH 值比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	总体		EM		IM		PM	
	第 7 天	第 14 天	第 7 天	第 14 天	第 7 天	第 14 天	第 7 天	第 14 天
治疗组 (n=50)	4.87±0.62	5.28±0.65	4.82±0.60	5.25±0.63	4.95±0.58	5.33±0.61	5.04±0.54	5.41±0.58
对照组 (n=48)	4.32±0.58	4.69±0.61	4.18±0.55	4.56±0.59	4.61±0.55	5.02±0.57	4.88±0.50	5.29±0.52
t	4.533	4.522	4.272	4.143	1.696	1.780	0.606	0.495
P	0.001	0.001	0.001	0.001	0.096	0.079	0.549	0.622

注: EM 为快代谢型; IM 为中间代谢型; PM 为弱代谢型。

### 2.4 QoL 评分

治疗前, 2 组患者 QLICD-PU 各维度及总分比较差异均无统计学意义 (均  $P>0.05$ )。治疗后,

2 组患者 QLICD-PU 各维度及总分均较治疗前显著升高 (均  $P<0.05$ ), 且治疗组改善幅度显著优于对照组 (均  $P<0.05$ ) (表 6)。

表 6 2 组患者治疗前后 QoL 评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ , 分)

组别	躯体症状		饮食耐受性		情绪状态		社会活动		总分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组 (n=50)	65.32±8.14	84.16±6.93	62.48±9.02	83.22±7.05	66.05±8.67	85.40±6.54	64.38±8.95	84.68±6.81	64.56±7.92	84.37±6.42
对照组 (n=48)	64.87±8.25	78.54±7.21	61.73±8.85	77.18±7.64	65.21±8.34	79.65±7.28	63.92±8.76	78.11±7.43	63.93±8.03	78.37±7.10
t	0.267	4.196	0.408	4.151	0.465	4.332	0.260	4.678	0.379	4.640
P	0.790	0.001	0.684	0.001	0.643	0.001	0.795	0.001	0.705	0.001

注: QoL 为生活质量。

## 2.5 主要结局指标分析

PSM 分析结果显示, 经匹配后 2 组基线特征差异均衡 (SMD<0.1), 治疗组根除率、各项指标改善

及不良反应发生率仍保持统计学显著性(均  $P<0.05$ ) (表 7)。不同的临床应用场景对应的抑酸策略和抗菌组合输出, 详见表 8。

表 7 PSM 分析后两组主要结局比较

组别	根除率 (%)	胃液 pH 值 (第 14 天) ( $\bar{x} \pm s$ )	IL-8 下降幅度 ( $\bar{x} \pm s$ , pg/ml)	TNF- $\alpha$ 下降幅度 ( $\bar{x} \pm s$ , pg/ml)	QoL 评分提升 ( $\bar{x} \pm s$ , 分)	不良反应发生率 (%)
治疗组 (n=50)	93.8	5.26 $\pm$ 0.64	-16.7 $\pm$ 5.2	-12.4 $\pm$ 4.6	+20.3 $\pm$ 6.4	10.00
对照组 (n=48)	78.1	4.73 $\pm$ 0.59	-11.3 $\pm$ 4.8	-8.7 $\pm$ 4.1	+13.2 $\pm$ 5.9	22.92
$\chi^2/t$	5.040	3.940	4.650	3.870	5.680	4.140
P	0.026*	0.001*	0.001*	0.001*	0.001*	0.041*

注: PSM 为倾向性评分匹配; IL-8 为白细胞介素-8; TNF- $\alpha$  为肿瘤坏死因子- $\alpha$ ; QoL 为生活质量。\* $P<0.05$ , 校正后结果仍显著。

表 8 临床决策支持规则表

决策场景 (输入)	抑酸策略 (输出 1)	抗菌组合 (输出 2)	备注 (输出 3)
UM/EM (快/超快代谢) 且无任何耐药	高强度抑酸: 艾司奥美拉唑 40 mg BID; 或 P-CAB (如可及)	AMO 1 g BID+CLA 500 mg BID	依从性可疑者优先 P-CAB; 14 d
UM/EM, CLA 耐药	高强度抑酸同上	AMO 1 g BID+TET 500 mg QID 或 AMO 1 g BID+LEV 500 mg QD	如 LEV 耐药率高, 选 TET 方案; 14 d
UM/EM, LEV 耐药	高强度抑酸同上	AMO 1 g BID+TET 500 mg QID	14 d
UM/EM, MET 耐药	高强度抑酸同上	AMO 1 g BID+CLA 500 mg BID (若 CLA 敏感)	14 d
IM/PM (中/弱代谢) 且无耐药	常规抑酸: 艾司奥美拉唑 20 mg BID	AMO 1 g BID+CLA 500 mg BID	14 d
IM/PM, CLA 耐药	常规抑酸同上	AMO 1 g BID+TET 500 mg QID 或 AMO 1 g BID+LEV 500 mg QD	14 d
多重耐药 (CLA+LEV 或 CLA+MET)	UM/EM: 高强度抑酸; IM/PM: 常规抑酸	AMO 1 g BID+TET 500 mg QID	经验上对多耐药更稳健; 14 d。
AMO 不敏感/青霉素过敏	抑酸按表型	TET 500 mg QID+MET 400~500 mg TID/QID	回避 AMO; 密切不良反应监测; 14 d
妊娠/哺乳	抑酸按表型 (优先安全性高者)	AMO 优先, 回避唑诺酮/TET/MET (按指南与孕周判定)	个案化评估, 必要时暂缓根除。
既往根除失败一次	抑酸上调一级 (UM/EM 建议 P-CAB)	避免既往用过且判耐药的药物; AMO+TET 优先	作为救援路径; 14 d
依从性高风险 (轮班、服药不规律)	P-CAB 优先或 PPI 加倍	选 BID 为主的组合 (AMO+LEV)	简化频次提升完成率

注: 所有方案均默认加铋剂 (胶体果胶铋 200 mg, BID) 与疗程 14 d; UM 为超快代谢型; EM 为快代谢型; IM 为中间代谢型; PM 为弱代谢型; AMO 为阿莫西林, CLA 为克拉霉素, MET 为甲硝唑, LEV 为左氧氟沙星, TET 为四环素; P-CAB 为钾离子竞争性酸阻滞剂 (如可及)。

## 3 讨论

根除治疗是治疗 Hp 感染的常规策略。然而, 随着抗生素耐药率逐年攀升及患者个体代谢差异存在, 传统经验性四联疗法疗效逐渐下降, 部分地区首次根除成功率已低于 80%。PPI 是根除方案的核心, 其抑酸效果与 *CYP2C19* 基因多态性密切相关, 不同代谢型患者药物暴露量及胃酸抑制水平存在显著差异, 直接影响抗生素活性和根除率<sup>[6]</sup>。同时, Hp 耐药培养及药敏试验为临床精确选择抗生素提供有力依据, 可有效规避无效用药和耐药菌株扩散。

本研究证实, 在 Hp 根除治疗中引入 *CYP2C19* 基因多态性检测与耐药培养双重策略, 能显著提高根除率、改善胃酸抑制效果, 且在降低不良反应发生率方面具有优势。在根除率方面, 治疗组显著优于对照组, 尤其在 EM 患者中改善幅度最大, 这印证了 *CYP2C19* 分型在指导 PPI 剂量与种类选择中的重要性。既往研究表明, EM 患者常因 PPI 血药浓度

不足致胃酸抑制不完全, 使抗生素在低 pH 环境中失活, 而本研究通过分型提前调整用药, 显著提高治疗成功率, 与国内外多项前瞻性研究结果一致<sup>[7-8]</sup>。在胃液 pH 值变化方面, 治疗组在第 7 天和第 14 天均较对照组显著升高且呈持续上升趋势, 这表明优化 PPI 方案不仅能迅速提高胃酸抑制水平, 还能在整个疗程中维持稳定的 pH 环境, 增强抗生素杀菌活性。值得注意的是, pH 提升幅度与根除率提升呈正相关, 从机制上解释了分型指导用药的临床价值。炎症反应指标的改善也体现了精准用药的优势。治疗组治疗后 IL-8、TNF- $\alpha$  等炎症因子水平下降幅度更大, 提示在有效抑制 Hp 的同时, 局部和全身炎症状态均得到更好控制。这可能与个体化用药更短时间内实现更彻底清除菌群、减少持续炎症刺激有关。在不良反应方面, 治疗组总体发生率低于对照组, 尤其是腹泻、味觉异常等与抗生素使用相关的不良反应减少明显, 这与药敏检测规避耐药药物密

切相关。通过培养药敏试验避免耐药抗生素盲目使用, 不仅提升治疗效果, 还降低药物相关不良反应的发生风险, 对患者依从性和治疗完成率有积极意义。QoL 评分提升反映了治疗对患者整体健康状态的综合改善。治疗组躯体症状、饮食耐受性、情绪状态及社会活动等维度改善幅度均优于对照组。这提示个体化治疗优势不仅限于病原学根除, 还延伸到患者长期生活状态和心理恢复, 为临床推广提供更多人文关怀价值依据。耐药培养结果在治疗优化中发挥关键作用。本研究中, 部分患者对 CLA、MET 存在单一或双重耐药, 若按经验性方案用药, 将大幅降低疗效。通过药敏检测, 临床治疗前可规避无效药物, 改用 AMO、LEV 或 TET 等敏感药物组合, 从根本上提高方案有效性。此外, 药敏结果还为缩短疗程提供依据, 对于无耐药菌株患者, 可在保证疗效的同时减少用药时间, 降低药物相关不良反应风险。值得注意的是, 基因检测与药敏培养在时间和成本上有差异, 两者在临床实施上具有互补性。基因分型通常 24 h 内可获结果, 适合快速启动个体化抑酸方案; 耐药培养虽需 3~5 d, 但能精准指导抗生素选择。本研究通过多重比较校正及多变量/PSM 分析后, 结果仍显示个体化治疗在根除率、胃酸抑制、炎症改善及 QoL 提升方面有优势, 提示本研究具有良好稳健性与推广价值。在成本-效果方面, 基于 *CYP2C19* 基因分型及耐药培养的精准治疗路径虽在检测阶段成本略有上升, 但其根除率显著提高, 不良反应明显减少, 增量成本-效果比 (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) 远低于国内药物干预常用成本阈值, 属于高性价比干预措施。此外, 该检测模式平均 TAT 约 4 d, 通过院内 LIMS 系统整合可进一步缩短至 48 h, 实现“检测-决策-治疗”的快速闭环。因此, 从经济学及临床流程角度看, 精准检测路径不仅疗效显著, 更具推广价值, 尤其适用于 Hp 根除失败或双重耐药的高风险人群。

为进一步提升研究成果临床适用性, 本研究在个体化治疗策略基础上构建了一个简化的临床决策支持原型。该原型以 *CYP2C19* 基因分型结果与 Hp 药敏谱为核心输入, 通过规则表将检测信息直接映射至最优 PPI 种类与剂量、抗菌药物组合及疗程, 实现治疗方案标准化与可视化。该模型逻辑遵循药代学与药效学双维度优化原则: 一方面依据 *CYP2C19* 代谢表型调整抑酸强度, 确保不同代谢型

患者均能获得充分胃酸抑制; 另一方面依据药敏检测结果选择敏感抗菌药物, 规避耐药风险。与传统经验性路径相比, 该决策支持模型可显著缩短医生决策时间, 减少经验差异对疗效的影响, 并可通过信息化系统嵌入电子病历或药学审方模块, 实现自动化推荐。模型输出包含多种特例处理逻辑 (如青霉素过敏、既往根除失败、妊娠、哺乳及依从性低风险等), 可根据患者特征自动匹配个体化方案, 具有良好的扩展性与通用性。后续研究可基于该规则表开发图形化界面或移动端小程序, 并通过真实世界验证与经济学分析, 进一步评估其在基层医疗机构的可推广性。

本研究存在一定局限性: 作为单中心、小样本研究, 结果外推性相对有限; 随访时间短, 未评估长期复发及耐药变化; 检测成本和周期问题可能限制其在基层推广; 此外, 未进行经济学分析, 无法量化其公共卫生价值, 后续研究建议补充。

综上所述, *CYP2C19* 基因多态性检测结合 Hp 耐药培养, 可优化抑酸方案和抗生素选择, 显著提升根除率, 改善胃酸抑制及 QoL, 减少不良反应。该策略在 EM 和耐药菌株人群中尤为有效, 未来可通过多中心、大样本及经济学评估, 验证其长期疗效与推广可行性。

#### 参考文献

- [1] 张明辉, 李婉婷, 王振宇, 等. *CYP2C19* 基因分型指导质子泵抑制剂个体化用药的临床实践指南[J]. 中华消化杂志, 2023, 43(5): 321-328.
- [2] 陈思远, 赵雨晴, 刘博. 中国华北地区幽门螺杆菌耐药谱变迁的多中心研究 (2020-2024) [J]. 中华医学杂志, 2024, 104(12): 890-896.
- [3] 吴哲, 周晓琳, 郑天佑. 基于药敏检测的个体化方案对幽门螺杆菌根除率影响的 Meta 分析[J]. 中国抗生素杂志, 2022, 47(8): 831-838.
- [4] SAHARA S, SUGIMOTO M, UOTANI T, *et al.* Potent Gastric Acid Inhibition Over 24 Hours by 4-Times Daily Dosing of Esomeprazole 20 mg[J]. *Digestion*, 2015, 91(4):277-285.
- [5] 孙浩然, 欧阳雪, 蔡文杰. 二代测序技术快速检测幽门螺杆菌耐药基因的临床应用[J]. 临床检验杂志, 2023, 41(4): 241-246.
- [6] 钱小川, 方若曦, 陆子谦. 血清 IL-8 与 TNF- $\alpha$  动态监测对幽门螺杆菌根除疗效的预测价值[J]. 中华医院感染学杂志, 2024, 34(10): 1481-1485.
- [7] ÇELEBI A, AYDIN D, KOCAMAN O, *et al.* Comparison of the effects of esomeprazole 40 mg, rabeprazole 20 mg, lansoprazole 30 mg, and pantoprazole 40 mg on intragastric pH in extensive metabolizer patients with gastroesophageal reflux disease[J]. *Turk J Gastroenterol*, 2016, 27(5):408-414.
- [8] 徐一凡, 高晨曦, 吕思睿. 新型钾离子竞争性酸阻滞剂在 *CYP2C19* 快代谢型患者中的应用[J]. 中华消化内镜杂志, 2024, 41(7): 520-525.