

ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2023 年 7 月 28 日 第 31 卷 第 14 期 (Volume 31 Number 14)



14/2023

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议、开放获取和在线出版的学术刊物。本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录。



文献综述

- 571 幽门螺杆菌抗生素耐药检测方法的研究进展
于宏璐, 苏东帅, 马韶泽, 祁兴顺

临床研究

- 577 基于SEER数据库转移性胰腺腺癌患者早期死亡预测列线图模型构建和验证
钟佳俊, 叶艳清
- 589 直肠癌中青年患者术后异时性肝转移的Nomogram模型构建和预测能力验证
董伍真, 倪浩亮, 蔡成
- 598 血清学血小板/白蛋白、C反应蛋白/白蛋白评估克罗恩病黏膜愈合及疾病复发的价值
石干, 李丽平, 赵琪, 雷蓓, 王冠怡, 刘芳, 卢广荣, 石文瑶, 李小林

系统综述

- 605 结肠镜检查肠道准备研究热点的可视化分析
邵艳茹, 郑桃花, 单信芝, 李姗姗, 康梅

消 息

- 588 《世界华人消化杂志》栏目设置
597 《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》书讯
604 《世界华人消化杂志》参考文献要求
614 《世界华人消化杂志》正文要求

封面故事

张明鑫, 主任医师, 副教授, 博士, 研究生导师. 陕西省五一劳动奖章获得者, 陕西青年五四奖章获得者, 陕西省高校青年杰出人才, 中国临床肿瘤学会最具潜力青年肿瘤医生. 现任西安医学院第一附属医院消化内科主任. 获陕西省政府科学技术二等奖2项、中国康复协会科学技术二等奖1项、陕西高等学校科学技术奖一等奖及二等奖各1项. 主持国家自然科学基金等10余项基金, 获国际会议奖学金5次, 发表论文200余篇, 其中SCI文章60余篇.

本期责任人

编务 张砚梁; 送审编辑 张砚梁; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇;
形式规范审核编辑部主任 郭旭; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2023-07-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

共同主编

党双锁, 博士, 教授, 研究员, 主任医师, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

郭晓钟, 博士, 教授, 110840, 辽宁省沈阳市, 北部战区总医院消化内科

霍丽娟, 博士, 主任医师, 030001, 山西省太原市, 山西医科大学第一医院消化内科

江学良, 博士, 教授, 250001, 山东省济南市, 山东中医药大学第二附属医院消化中心

田艳涛, 博士, 教授, 主任医师, 100021, 北京市, 国

家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胰胃外科

王小众, 博士, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 博士, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 博士, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

[https://www.wjgnet.com/1009-3079/
editorialboard.htm](https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm)

编辑部

王金磊, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wcjd@wjgnet.com<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com<https://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路
62号, 远洋国际中心D座903室
电话: +86-10-85381901

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2023 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.



REVIEW

- 571 Approaches for detection of antibiotic resistance of *Helicobacter pylori*: Recent research advances
Yu HL, Su DS, Ma SZ, Qi XS

CLINICAL RESEARCH

- 577 Construction and validation of a nomogram model for predicting early death in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma based on SEER database
Zhong JJ, Ye YQ
- 589 Establishment of a nomogram model for prediction of postoperative heterochronous liver metastasis in young and middle-aged patients with rectal cancer
Dong WZ, Ni HL, Cai C
- 598 Value of serum platelet/albumin and C-reactive protein/albumin ratios in evaluating mucosal healing and disease recurrence in patients with Crohn's disease
Shi G, Li LP, Zhao Q, Lei B, Wang GY, Liu F, Lu GR, Shi WY, Li XL

SYSTEMATIC REVIEWS

- 605 Visualization analysis of research on pre-colonoscopy bowel preparation
Shao YR, Zheng TH, Shan XZ, Li SS, Kang M

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 31 Number 14 July 28, 2023

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Ming-Xin Zhang, Chief Physician, Associate Professor, Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, No. 48 Fenghao West Road, Lianhu District, Xi'an 710077, Shaanxi Province, China. zmx3115@163.com

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, CSTJ and Superstar Journals Database.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Yan-Liang Zhang* Review Editor: *Yan-Liang Zhang*
Production Editor: *Yan-Liang Zhang* English Language Editor: *Tian-Qi Wang*
Proof Editor: *Xu Guo* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date July 28, 2023

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

CO-EDITORS-IN-CHIEF

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, The Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xiao-Zhong Guo, Professor, Department of Gastroenterology, North Theater General Hospital, Shenyang 110840, Liaoning Province, China

Li-Juan Huo, Chief Physician, Department of Gastroenterology, The First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Digestive Center of The Second Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250001, Shandong Province, China

Yan-Tao Tian, Professor, Chief Physician, National Cancer Center/Department of Pancreatic and Gastric Surgery, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing

100021, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

EDITORIAL OFFICE

Jin-Lei Wang, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381901

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2023 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

幽门螺杆菌抗生素耐药检测方法的研究进展

于宏璐, 苏东帅, 马韶泽, 祁兴顺

于宏璐, 苏东帅, 马韶泽, 祁兴顺, 北部战区总医院消化内科 辽宁省沈阳市 110840

于宏璐, 大连医科大学研究生院 辽宁省大连市 116044

苏东帅, 中国人民解放军联勤保障部队第九六三医院 黑龙江省佳木斯市 154000

于宏璐, 硕士, 主要从事消化系统疾病方面的研究.

作者贡献分布: 本文由于宏璐查阅文献及撰写; 苏东帅、马韶泽校正文章书写及格式; 祁兴顺审核.

通讯作者: 祁兴顺, 医学博士, 主任, 副主任医师, 110840, 中国辽宁省沈阳市文化路83号, 北部战区总医院消化内科. xingshunqi@126.com

收稿日期: 2023-07-03

修回日期: 2023-07-18

接受日期: 2023-07-20

在线出版日期: 2023-07-28

Approaches for detection of antibiotic resistance of *Helicobacter pylori*: Recent research advances

Hong-Lu Yu, Dong-Shuai Su, Shao-Ze Ma, Xing-Shun Qi

Hong-Lu Yu, Dong-Shuai Su, Shao-Ze Ma, Xing-Shun Qi, Department of Gastroenterology, General Hospital of Northern Theater Command, Shenyang 110840, Liaoning Province, China

Hong-Lu Yu, Graduate School of Dalian Medical University, Dalian 116044, Liaoning Province, China

Dong-Shuai Su, The 963rd Hospital of the Joint Logistics Support Force of the Chinese People's Liberation Army, Jiamusi 154000, Heilongjiang Province, China

Corresponding author: Xing-Shun Qi, M.D., Director, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, General Hospital of Northern Theater Command, No. 83 Wenhua Road, Shenyang 110840, Liaoning Province, China. xingshunqi@126.com

Received: 2023-07-03

Revised: 2023-07-18

Accepted: 2023-07-20

Published online: 2023-07-28

Abstract

Helicobacter pylori (*H. pylori*) infection, a contagious disease, has affected approximately half of the global population. It is associated with the occurrence and development of many diseases, which seriously endangers human public health. Antibiotics play an important role in *H. pylori* eradication therapy, and the common regimens for *H. pylori* eradication contain one to three antibiotics. Antibiotic resistance is one of the main reasons for the failure of *H. pylori* eradication. Detection of antibiotic resistance can be helpful for individualized management, reduction of drug resistance, and improvement of *H. pylori* eradication. Methods to detect antibiotic resistance of *H. pylori* primarily consist of traditional drug sensitivity tests and molecular biology methods, such as polymerase chain reaction and its related techniques, DNA sequencing, fluorescence *in situ* hybridization, and gene chip. This paper reviews the recent advances in approaches for detection of antibiotic resistance of *H. pylori*.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: *Helicobacter pylori*; Antibiotics; Resistance; Microbial sensitivity test; Genetic testing

Citation: Yu HL, Su DS, Ma SZ, Qi XS. Approaches for detection of antibiotic resistance of *Helicobacter pylori*: Recent research advances. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(14): 571-576

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i14/571.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i14.571>

摘要

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染是一种传染性疾病, 影响大约全球一半人口, 与多种疾病发生发展相关, 严重危害人类公共卫生健康. 抗生素在 *H. pylori* 根除治疗中占据重要地位, 目前常用方案包含了1-3种抗生素. 抗生素耐药是 *H. pylori* 根除失败的主要原因之一, 通过检测 *H. pylori* 耐药情况可实现个

体化治疗、降低抗生素耐药率及提高*H. pylori*根除率。*H. pylori*抗生素耐药检测方法主要包括传统的药敏试验和分子生物学方法, 如聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)及其相关技术、DNA测序、荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)、基因芯片等。本文就目前*H. pylori*抗生素耐药检测方法的进展做一综述, 以指导医生在临床实践中选择合适的耐药检测方法。

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 幽门螺杆菌; 抗生素; 耐药; 药敏试验; 分子检测

核心提要: 抗生素耐药是幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)根除失败的主要原因之一。检测*H. pylori*抗生素耐药对根除治疗具有重要意义。本文将从传统检测方法和分子生物学方法两方面阐述*H. pylori*抗生素耐药的检测方法, 以指导临床检测方法选用。

文献来源: 于宏璐, 苏东帅, 马韶泽, 祁兴顺. 幽门螺杆菌抗生素耐药检测方法的研究进展. 世界华人消化杂志. 2023; 31(14): 571-576

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i14/571.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i14.571>

0 引言

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是一种革兰氏阴性杆菌, 可经口-口、粪-口等途径在人与人之间传播, 其在全球感染率约为50%, 在我国可达44.2%^[1,2]。*H. pylori*感染与胃炎、消化性溃疡、胃癌、胃粘膜相关淋巴组织淋巴瘤等疾病密切相关, 因此, 根除*H. pylori*对上述疾病防治具有重要意义^[3]。目前我国指南对于*H. pylori*的治疗推荐铋剂四联疗法, 即1种质子泵抑制剂+2种抗生素+1种铋剂^[4]。然而, 随着抗生素的大量使用, 克拉霉素(*Clarithromycin*, CLA)、甲硝唑(*Metronidazole*, MTZ)和左氧氟沙星(*Levofloxacin*, LVX)耐药率均超过30%, MTZ甚至高达78%, 使得经验性含铋剂四联方案的根除成功率很难达到90%^[5,6]。抗生素耐药是导致*H. pylori*根除失败的主要原因, 常表现为三种模式, 包括单药耐药、多重耐药和异质性耐药^[7]。单药耐药指*H. pylori*仅对一种抗生素耐药; 多重耐药指*H. pylori*同时对两种或两种以上抗生素耐药; 异质性耐药指同一亚群内或不同亚群*H. pylori*对抗生素的敏感性不同。了解*H. pylori*对抗生素耐药情况可帮助医生合理化应用抗生素, 进而提高*H. pylori*根除率。传统检测是*H. pylori*抗生素耐药的常用检测方法, 即先细菌培养再行药敏试验。随着分子生物学技术发展, 各种新兴技术不断应用于*H. pylori*的耐药检测, 方法选择逐渐多样化, 包括聚合酶链式反

应(polymerase chain reaction, PCR)及其相关技术、DNA测序、荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)、基因芯片等。本文旨在通过回顾相关文献, 介绍上述检测方法优缺点及应用现状, 为医生在临床实践中选择*H. pylori*抗生素耐药检测方法提供参考。

1 基于细菌培养的传统检测方法

*H. pylori*耐药的检测方法是基于细菌培养进行的。药敏试验包括琼脂稀释法、浓度梯度(E-test)法、纸片扩散法和微量肉汤稀释法。一项随机对照研究将90例胃活检*H. pylori*培养阳性的患者分为试验组和对照组, 试验组根据E-test结果接受四联治疗, 对照组采取经验四联治疗, 发现试验组根除率显著高于对照组(意向性分析: 91% vs 73%, $P = 0.027$; 符合方案分析: 95% vs 79%, $P = 0.021$)^[8]。一项前瞻性研究共纳入200例单次或多次*H. pylori*根除失败的患者, 根据药敏结果给予三联或铋剂四联治疗, 研究发现*H. pylori*总体根除率可达94.5%[95%置信区间(confidence interval, CI): 90.4%-97.5%]^[9]。由此可见, 药敏试验指导的个体化治疗可提高*H. pylori*根除率。目前, 基于细菌培养的药敏试验是检测*H. pylori*对所有常用抗生素耐药性的唯一方法, 对诊断*H. pylori*耐药具有重要作用, 但仍存在以下缺点: (1)*H. pylori*细菌培养需基于内窥镜检查并取材, 为侵入性检查方法, 且培养所需时间长, 可达1 wk-2 wk; (2)细菌培养的阳性率易受保存、运输方式及菌株接种浓度等因素影响^[10]; (3)药敏试验尚无标准的最低抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC)值, 结果可因不同标准的MIC值产生差异; (4)琼脂稀释法耗材、耗时, E-test法耗材昂贵, 纸片扩散法尚缺乏统一判断标准, 微量肉汤稀释法技术难度大^[11]。综上, 传统的基于细菌培养的耐药检测方法虽可指导个体化治疗, 但其不足之处限制了其在临床的应用。

2 分子生物学检测方法

2.1 PCR及其相关技术

2.1.1 PCR-限制性片段长度多态性(restriction fragment length polymorphism, RFLP): PCR-RFLP是最早应用的一种常规PCR技术, 原理为先利用特定引物扩增*H. pylori*可能的基因突变片段, 再使用限制性内切酶对产物进行酶切, 最后对酶切产物行电泳分析其长度, 进而判断有无突变。PCR-RFLP通过基于胃活检的细菌培养及直接取材获取*H. pylori*基因片段。Khashei等^[12]在100株*H. pylori*临床分离株中, 共发现20株*H. pylori*发生23S rRNA突变, 其中18(90%)株A2142G位点突变和2(10%)株A2143G位点突变, 与E-test所得CLA耐药结果一致; Hussein等^[13]在38株耐CLA的*H. pylori*中

检测23S rRNA基因突变, 发现10(26.3%)株A2143G位点突变、14(36.8%)株A2144G位点突变、9(23.7%)株A2143G和A2144G双位点突变, 其余5(13.2%)株无位点突变; Pourakbari等^[14]在福尔马林固定石蜡包埋胃活检标本中分析*H. pylori*的23S rRNA基因突变情况, 发现耐CLA菌株中A2143G位点突变率最高(50%), 其次为A2142G位点突变(29%)和A2142C位点突变(21%)。与传统检测方法相比, 该技术可直接检测耐药基因突变位点, 具有操作方便、灵敏度高及耗时短的优势。但该法结果依赖于已知的耐药机制, 若*H. pylori*发生耐药进化, 则无法检测; 该方法的准确性易受操作人员技术水平、取材方式、酶切产物等因素干扰。

2.1.2 双启动寡聚核苷酸(dual priming oligonucleotide, DPO)-PCR: DPO-PCR属于多重PCR, 无需限制性核酸内切酶, 可同时检测*H. pylori*感染及其抗生素耐药性。目前, 商业化试剂盒Seeplex[®] ClaR-*H. pylori* ACE已成功用于评估*H. pylori*对CLA耐药性。该试剂共包含3对特异性引物, 分别用于扩增23S rRNA、检测A2142G和A2143G位点突变。Ong等^[15]同时应用琼脂稀释法和DPO-PCR检测胃活检标本*H. pylori*的CLA耐药性, 发现以药敏结果为对照时, 该技术的灵敏度是76.4%、特异性是90.1%; Kwon等^[16]也使用琼脂稀释法和DPO-PCR共同检测胃活检标本中*H. pylori*的CLA耐药性, 发现该技术的灵敏度和特异性分别是77.8%和95.5%。此外, Choi等^[17]应用该技术在101例*H. pylori*感染患者中检测CLA耐药性, 发现29例患者耐药, 其中25例A2143G位点突变、4例A2142G位点突变。总之, 与常规PCR相比, 该技术省去酶切步骤而更加简便; 与传统检测方法相比, 该技术特异性强, 无需细菌培养而更加快速。

2.1.3 实时荧光定量PCR(quantitative real-time PCR, qPCR): qPCR已实现了定性到定量的飞跃, 主要是在PCR体系中加入荧光标记物, 利用随PCR产物增加而荧光信号强度等比例增加的现象, 进而实时检测荧光信号强度并在指数期依据标准曲线进行分析, 从而实现起始模板的定量^[18]。目前, 多种试剂盒已成功用于23S rRNA耐药基因的检测, 适用于胃黏膜、胃液、粪便等多种标本, 其灵敏度高、特异性强。van den Poel等^[19]以琼脂稀释法为金标准, 发现RIDA[®] GENE HP assay试剂盒检测胃活检标本中*H. pylori*对CLA耐药的灵敏度为92%、特异性为97%。Pichon等^[20]以E-test法为金标准, 发现Amplidiag *H. pylori* ClariR试剂盒检测粪便标本中*H. pylori*对CLA耐药性的灵敏度和特异性分别为100%(95%CI: 88%-100%)和98.4%(95%CI: 94%-99%)。Redondo等^[21]使用LightMix[®] RT - PCR试

剂盒在粪便和胃活检标本上检测*H. pylori*的CLA耐药性, 发现该法结果与E-test法的符合率可达95%。因此, 在粪便标本中应用qPCR可避免侵入性取材, 且成本低, 但需注意因粪便标本中血红蛋白、多糖复合物及重金属等物质抑制PCR造成的假阴性结果^[22]。Binmaeil等^[23]开发了一种多重qPCR技术, 包含扩增ureA、23S rRNA、GyrA基因的特异性引物和探针, 可同时检测*H. pylori*感染及CLA、LVX耐药性; 在571例胃活检标本中, 该技术检测*H. pylori*感染的灵敏度为96.4%、特异性为88.5%, 检测CLA耐药的灵敏度为100%、特异性为98.7%, 检测LVX耐药的灵敏度为100%、特异性为99.8%; 因此, 多重qPCR技术尤其适用于低载量和多重耐药情况下*H. pylori*的检测。综上, 与传统检测方法相比, qPCR技术是一种简便、快速、灵敏度高、特异性强、适用于多种标本的检测方法; 多重qPCR技术适用范围更广泛。

2.1.4 扩增阻滞突变系统(amplification refractory mutation system, ARMS)-实时荧光PCR: ARMS-实时荧光PCR通过设计ARMS引物的3'末端碱基落在突变基因位置, 在扩增时, 链延伸只在特定等位基因模板链上进行, 从而实现突变基因的特异性检测^[24]。Zhang等^[25]纳入了150例*H. pylori*根除失败的患者, 分别用DNA测序、ARMS-实时荧光PCR和E-test法检测胃粘膜标本中*H. pylori*的CLA耐药性, 发现DNA测序结果与该技术的符合率为98.7%; E-test结果与该技术的符合率为97.1%。此后, 开发了多重ARMS-实时荧光PCR方法, 其灵敏度和特异性高、价格成本低、从样本接受到分析完成仅需2 h。Li等^[26]应用多重ARMS-实时荧光PCR在192例*H. pylori*感染患者胃活检标本中检测*H. pylori*的CLA、LVX耐药性, 共发现耐药患者74例, 其中23例(31.1%)耐CLA、21例(28.4%)耐LVX、30例双重耐药(40.5%); 以Sanger测序为金标准时, 该技术诊断CLA耐药的灵敏度、特异性均为100%; 诊断LVX耐药的灵敏度、特异性分别为98.04%和95.04%; 诊断多重耐药的灵敏度和特异性分别为100%和96.91%。Zhang等^[27]也评估了该技术检测*H. pylori*耐CLA、LVX的准确性; 以Sanger测序为金标准时, 该技术诊断CLA耐药、LVX耐药和多重耐药的灵敏度分别为96%、95%和95%, 特异性分别为93%、92%和95%。综上, 与传统药敏检测相比, ARMS-实时荧光PCR技术大大缩短了检测时间; 与Sanger测序相比, 其成本更低; 但ARMS引物设计依赖于明确的耐药机制。

2.1.5 数字PCR(digital PCR, dPCR): dPCR是一种绝对核酸定量分析法, 通过在扩增过程终点观测荧光信号并利用泊松分布计算基因扩增阳性分区的比例, 从而

实现对目标核酸的定量^[28]。与qPCR相比, dPCR无需使用标准曲线进行分析, 进而节省时间^[18]。微滴式数字PCR(droplet digital PCR, ddPCR)目前已用于检测*H. pylori*的23S rRNA基因。Talarico等^[29]应用ddPCR技术检测了102例患者福尔马林固定石蜡包埋胃活检组织标本中的23S rRNA基因, 45例(44%)有CLA耐药基因, 其中12例有耐药等位基因、33例同时存在野生和耐药等位基因。Sun等^[30]比较了在胃活检标本中应用E-test法、ddPCR技术与在粪便标本中应用ddPCR技术检测*H. pylori*感染者CLA耐药性的结果, 发现三种检测方法高度一致; 并在49例*H. pylori*感染者中比较了在胃活检与粪便标本中分别应用ddPCR技术检测CLA耐药的结果, 发现35例(71%)患者CLA耐药基因型一致, 两种方法检测结果不一致的原因可能是粪便标本中*H. pylori*载量低或假性混合基因型比例高。由此可见, ddPCR无需进行细菌培养, 可直接在胃活检或粪便标本中检测*H. pylori*的耐药基因型, 且检测异质性耐药情况尤为方便, 但在粪便中应用该技术应警惕假阴性结果。与传统方法相比, ddPCR结果准确且更加迅速、简便; 与qPCR相比, 其耗时短且结果准确, 但仍需进一步研究证实其实用性。

2.2 DNA测序 DNA测序是检测*H. pylori*耐药基因的金标准, 通过对*H. pylori*进行全基因组分析, 可以检测已知和未知耐药基因突变, 也可验证其他分子检测方法的性能。Sanger测序为一代测序技术。Tian等^[31]应用Sanger测序和琼脂稀释法检测了160例*H. pylori*感染者胃活检标本中的抗生素耐药性, 发现Sanger测序与琼脂稀释法检测CLA、LVX与阿莫西林(amoxicillin, AMX)耐药的一致性分别为84.8%、70.5%和72.7%。此后, 开发了焦磷酸测序也已用于检测*H. pylori*的23S rRNA基因突变。初等^[32]建立了一种检测CLA耐药的焦磷酸测序方法, 与Sanger测序相比, 焦磷酸测序无需电泳、荧光标记, 是一种快速、灵敏度高的检测方法。近年来, 新一代测序(next-generation sequencing, NGS)技术是继Sanger测序后的一次革命性技术进展, 已成为DNA测序的主要方法。与Sanger测序相比, NGS是一种强大的高通量方法, 时间-成本效益比和测序产量极大增加; 与传统*H. pylori*耐药性检测方法相比, NGS结果更可靠^[33,34]。Subsomwong等^[35]应用NGS技术发现*H. pylori*抗生素耐药基因发生了新突变, 如23S rRNA的T248C位点突变和GyrA的D210N、K230Q等位点突变; Azzaya等^[36]发现了23S rRNA的新突变位点A1410G、C1707T、A2167G、C2248T、C2922T。总之, DNA测序检测*H. pylori*耐药基因快速、准确, 但其制备过程严苛、检测周期长及测序仪器昂贵, 限制了临床应用, 故尚未在临床上推广。

2.3 FISH FISH的原理是先用半抗原或荧光素分子修饰的核苷酸分子标记DNA(或RNA)探针, 再将探针与目标序列杂交, 通过含荧光素分子的抗体与探针特异性结合, 最后利用荧光显微镜直接观察目标序列在细胞核、染色体或切片组织中的分布情况^[37]。Demiray-Gürbüz等^[38]分别应用E-test法和FISH法在114例*H. pylori*培养阳性者中检测CLA耐药情况, 研究发现, E-test法检测出耐药患者23例(20.2%), FISH法检测出耐药患者32例(28.0%), 两种检测方法一致性为89.5%。Vazirzadeh等^[39]应用E-test法和FISH法检测了83例*H. pylori*培养阳性患者的CLA耐药性, 研究发现, 两种方法检测结果一致性为95%。此外, FISH技术在检测*H. pylori*异质性耐药时更加便捷, 单个活检标本上即可同时显示敏感与耐药菌群, 直接获得结果^[40]。由此可见, 与传统耐药性检测方法相比, FISH技术更加便捷、可靠及适用范围更广。此外, 与PCR技术相比, FISH无需DNA制备, 3 h即可获得结果, 可在荧光显微镜下直观显示CLA耐药菌株, 不易受DNA污染影响。总之, FISH检测技术是一种快速、方便、准确的耐药性检测方法, 但其所需仪器价格高、获取标本方式单一、无法检测除CLA外的抗生素耐药性, 故尚未广泛用于临床检测。

2.4 基因芯片 基因芯片的原理是将含有大量不同DNA或寡核苷酸片段的探针按规律排列在载体上, 同时用荧光素标记待测样本核酸, 然后将样本与芯片探针杂交, 通过计算机扫描分析芯片荧光信号强度, 进而获取样本核酸基因序列和表达水平信息。Yin等^[41]在267例儿童患者的胃活检标本中应用了基因芯片技术, 发现与药敏试验相比, 该技术诊断*H. pylori*的灵敏度、特异性和准确性分别是96.1%、85.0%和93.6%; 检测*H. pylori*耐药性的结果表明, 耐CLA的主要位点是2143A/G、耐LVX的主要位点是GyrA 91和GyrA 87; 并对药敏试验和基因芯片结果不一致的25个样本行DNA测序, 发现该技术检测CLA、LVX耐药性与DNA测序一致率均高达95%。Song等^[42]建立了一种可同时检测CLA、LVX耐药性和CYP2C19多态性的可视化基因芯片, 以DNA测序为金标准时, 发现该技术检测CLA耐药性的灵敏度、特异性及与DNA测序一致性分别为92.13%、93.75%和95.94%; 当该技术检测LVX耐药性时, GyrA 87位点灵敏度、特异性及与DNA测序一致性分别为91.11%、98.20%和96.82%, GyrA 91位点灵敏度、特异性及与DNA测序一致性分别为91.23%、98.90%和98.26%。总之, 基因芯片是一种灵敏度高、特异性强、准确、快速的检测方法, 单张芯片即可一次性同时分析*H. pylori*对多种抗生素的多个耐药基因突变位点, 但其价格昂贵、无法检测到数目小于100拷贝的待测基因; 因此, 目前并不适用于临床检测。

可视化基因芯片为芯片技术的未来发展提供了新思路, 准确性与DNA测序相当, 成本大幅下降, 这为临床推广奠定了基础。

3 结论

*H. pylori*对抗生素的耐药形势严峻, 通过耐药性检测实施个体化治疗的重要性日益突显。随着分子生物学技术发展, 检测方法选择众多。传统检测方法费时费力, 未在临床常规开展。分子生物学方法快速、准确, 在临床研究中备受关注, 但也并非完美。PCR的酶切、电泳步骤较繁琐; 测序技术的仪器造价昂贵; FISH只可检测CLA耐药性; 基因芯片技术的基因模板数目需达最低要求。因此, 临床医生在选择检测抗生素耐药性方法时, 应结合不同检测方法的优缺点、患者经济状况和临床实际等因素综合考量, 选择适宜耐药性检测方法, 以期减少*H. pylori*耐药性并提高根除率。目前仍需开发快速、简便、准确、价廉的*H. pylori*抗生素耐药性检测方法。

4 参考文献

- Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, Malfertheiner P, Graham DY, Wong VWS, Wu JCY, Chan FKL, Sung JY, Kaplan GG, Ng SC. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology* 2017; 153: 420-429 [PMID: 28456631 DOI: 10.1053/j.gastro.2017.04.022]
- Ren S, Cai P, Liu Y, Wang T, Zhang Y, Li Q, Gu Y, Wei L, Yan C, Jin G. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in China: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2022; 37: 464-470 [PMID: 34862656 DOI: 10.1111/jgh.15751]
- Crowe SE. *Helicobacter pylori* Infection. *N Engl J Med* 2019; 380: 1158-1165 [PMID: 30893536 DOI: 10.1056/NEJMcpi1710945]
- 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌和消化性溃疡学组, 全国幽门螺杆菌研究协作组, 刘文忠, 谢勇, 陆红, 成虹, 曾志荣, 周丽雅, 陈烨, 王江滨, 杜奕奇, 吕兴华. 第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告. *中华消化杂志* 2017; 37: 364-378 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2017.06.002]
- Chen J, Li P, Huang Y, Guo Y, Ding Z, Lu H. Primary Antibiotic Resistance of *Helicobacter pylori* in Different Regions of China: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pathogens* 2022; 11 [PMID: 35890031 DOI: 10.3390/pathogens11070786]
- Yan TL, Gao JG, Wang JH, Chen D, Lu C, Xu CF. Current status of *Helicobacter pylori* eradication and risk factors for eradication failure. *World J Gastroenterol* 2020; 26: 4846-4856 [PMID: 32921961 DOI: 10.3748/wjg.v26.i32.4846]
- Tshibangu-Kabamba E, Yamaoka Y. *Helicobacter pylori* infection and antibiotic resistance - from biology to clinical implications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2021; 18: 613-629 [PMID: 34002081 DOI: 10.1038/s41575-021-00449-x]
- Dong F, Ji D, Huang R, Zhang F, Huang Y, Xiang P, Kong M, Nan L, Zeng X, Wu Y, Bao Z. Multiple Genetic Analysis System-Based Antibiotic Susceptibility Testing in *Helicobacter pylori* and High Eradication Rate With Phenotypic Resistance-Guided Quadruple Therapy. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e2056 [PMID: 26632710 DOI: 10.1097/md.0000000000002056]
- Yu L, Luo L, Long X, Liang X, Ji Y, Chen Q, Song Y, Li X, Graham DY, Lu H. Susceptibility-guided therapy for *Helicobacter pylori* infection treatment failures. *Therap Adv Gastroenterol* 2019; 12: 1756284819874922 [PMID: 31523279 DOI: 10.1177/1756284819874922]
- 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组. 第六次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告(非根除治疗部分). *中华消化杂志* 2022; 42: 289-303 [DOI: 10.3760/cma.j.cn311367-202206-00057]
- Li H, Shen Y, Song X, Tang X, Hu R, Marshall BJ, Tang H, Benghezal M. Need for standardization and harmonization of *Helicobacter pylori* antimicrobial susceptibility testing. *Helicobacter* 2022; 27: e12873 [PMID: 35151236 DOI: 10.1111/hel.12873]
- Khashei R, Dara M, Bazargani A, Bagheri Lankarani K, Taghavi A, Moeini M, Dehghani B, Sohrabi M. High rate of A2142G point mutation associated with clarithromycin resistance among Iranian *Helicobacter pylori* clinical isolates. *APMIS* 2016; 124: 787-793 [PMID: 27357065 DOI: 10.1111/apm.12567]
- Hussein RA, Al-Ouqaili MTS, Majeed YH. Detection of clarithromycin resistance and 23S rRNA point mutations in clinical isolates of *Helicobacter pylori* isolates: Phenotypic and molecular methods. *Saudi J Biol Sci* 2022; 29: 513-520 [PMID: 35002447 DOI: 10.1016/j.sjbs.2021.09.024]
- Pourakbari B, Mahmoudi S, Parhiz J, Sadeghi RH, Monajemzadeh M, Mamishi S. High frequency of metronidazole and clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* in formalin-fixed, paraffin-embedded gastric biopsies. *Br J Biomed Sci* 2018; 75: 61-65 [PMID: 29452048 DOI: 10.1080/09674845.2017.1391466]
- Ong S, Kim SE, Kim JH, Yi NH, Kim TY, Jung K, Park MI, Jung HY. *Helicobacter pylori* eradication rates with concomitant and tailored therapy based on 23S rRNA point mutation: A multicenter randomized controlled trial. *Helicobacter* 2019; 24: e12654 [PMID: 31411793 DOI: 10.1111/hel.12654]
- Kwon YH, Jeon SW, Nam SY, Lee HS, Park JH. Efficacy of tailored therapy for *Helicobacter pylori* eradication based on clarithromycin resistance and survey of previous antibiotic exposure: A single-center prospective pilot study. *Helicobacter* 2019; 24: e12585 [PMID: 30969459 DOI: 10.1111/hel.12585]
- Choi YI, Chung JW, Kim KO, Kwon KA, Kim YJ, Kim JH, Seo JY, Park DK. Tailored eradication strategy vs concomitant therapy for *Helicobacter pylori* eradication treatment in Korean patients. *World J Gastroenterol* 2021; 27: 5247-5258 [PMID: 34497448 DOI: 10.3748/wjg.v27.i31.5247]
- Zhu H, Zhang H, Xu Y, Lašáková S, Korabečná M, Neužil P. PCR past, present and future. *Biotechniques* 2020; 69: 317-325 [PMID: 32815744 DOI: 10.2144/btn-2020-0057]
- Van den Poel B, Gils S, Micalessi I, Carton S, Christiaens P, Cuyle PJ, Moons V, Van Olmen G, Smismans A, Bourgain C, Bossuyt P, Frans J. Molecular detection of *Helicobacter pylori* and clarithromycin resistance in gastric biopsies: a prospective evaluation of RIDA@GENE *Helicobacter pylori* assay. *Acta Clin Belg* 2021; 76: 177-183 [PMID: 31662122 DOI: 10.1080/17843286.2019.1685741]
- Pichon M, Pichard B, Barrioz T, Plouzeau C, Croquet V, Fotsing G, Chéron A, Vuillemin É, Wangermez M, Haineaux PA, Vasseur P, Thiebault Q, Lefèvre C, de Singly A, Cremlinger J, Broutin L, Michaud A, Silvain C, Burucoa C. Diagnostic Accuracy of a Noninvasive Test for Detection of *Helicobacter pylori* and Resistance to Clarithromycin in Stool by the AmpliDiag H. pylori+ClariR Real-Time PCR Assay. *J Clin Microbiol* 2020; 58 [PMID: 31996442 DOI: 10.1128/JCM.01787-19]
- Redondo JJ, Keller PM, Zbinden R, Wagner K. A novel RT-PCR for the detection of *Helicobacter pylori* and identification of clarithromycin resistance mediated by mutations in the 23S rRNA gene. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2018; 90: 1-6 [PMID: 29111147 DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2017.09.014]
- Qiu E, Li Z, Han S. Methods for detection of *Helicobacter pylori* from stool sample: current options and developments. *Braz J Microbiol* 2021; 52: 2057-2062 [PMID: 34392499 DOI: 10.1007/s42770-021-00589-x]
- Binmaeil H, Hanafiah A, Mohamed Rose I, Raja Ali RA. Development and Validation of Multiplex Quantitative PCR Assay for Detection of *Helicobacter pylori* and Mutations

- Conferring Resistance to Clarithromycin and Levofloxacin in Gastric Biopsy. *Infect Drug Resist* 2021; 14: 4129-4145 [PMID: 34675558 DOI: 10.2147/IDR.S325056]
- 24 沈维祥, 陈春峰, 张小燕, 邵恒骏. 基于突变阻滞扩增系统的实时荧光PCR技术检测幽门螺杆菌23S rRNA基因突变及其评价. *中国医药生物技术* 2017; 12: 123-128
- 25 Zhang XY, Shen WX, Chen CF, Sheng HH, Cheng H, Li J, Hu F, Lu DR, Gao HJ. Detection of the clarithromycin resistance of *Helicobacter pylori* in gastric mucosa by the amplification refractory mutation system combined with quantitative real-time PCR. *Cancer Med* 2019; 8: 1633-1640 [PMID: 30864275 DOI: 10.1002/cam4.1986]
- 26 Li Y, Lv T, He C, Wang H, Cram DS, Zhou L, Zhang J, Jiang W. Evaluation of multiplex ARMS-PCR for detection of *Helicobacter pylori* mutations conferring resistance to clarithromycin and levofloxacin. *Gut Pathog* 2020; 12: 35 [PMID: 32670416 DOI: 10.1186/s13099-020-00373-6]
- 27 Zhang C, Cao M, Lv T, Wang H, Liu X, Xie Y, Lv N, Chen H, Cram DS, Zhong J, Zhou L. Molecular testing for *H. pylori* clarithromycin and quinolone resistance: a prospective Chinese study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2021; 40: 1599-1608 [PMID: 33646449 DOI: 10.1007/s10096-021-04188-4]
- 28 Quan PL, Sauzade M, Brouzes E. dPCR: A Technology Review. *Sensors (Basel)* 2018; 18 [PMID: 29677144 DOI: 10.3390/s18041271]
- 29 Talarico S, Korson AS, Leverich CK, Park S, Jalikis FG, Upton MP, Broussard E, Salama NR. High prevalence of *Helicobacter pylori* clarithromycin resistance mutations among Seattle patients measured by droplet digital PCR. *Helicobacter* 2018; 23: e12472 [PMID: 29480566 DOI: 10.1111/hel.12472]
- 30 Sun L, Talarico S, Yao L, He L, Self S, You Y, Zhang H, Zhang Y, Guo Y, Liu G, Salama NR, Zhang J. Droplet Digital PCR-Based Detection of Clarithromycin Resistance in *Helicobacter pylori* Isolates Reveals Frequent Heteroresistance. *J Clin Microbiol* 2018; 56 [PMID: 29925646 DOI: 10.1128/JCM.00019-18]
- 31 Tian L, Yao Y, Yin L, Wang L, An Z, Kang L, Ru C, Li J. Direct Detection of Antibiotic Resistance in Chinese *Helicobacter pylori* Clinical Isolates by Sequencing-Based Approach. *J Health Eng* 2022; 2022: 6436256 [PMID: 35463681 DOI: 10.1155/2022/6436256]
- 32 初亚男, 张婕妤, 陆瑶, 张晏洁, 封利颖. 焦磷酸测序法在幽门螺杆菌克拉霉素耐药基因检测及药物疗效评价中的应用. *国际检验医学杂志* 2020; 41: 262-264+269
- 33 van Dijk EL, Jaszczyszyn Y, Naquin D, Thermes C. The Third Revolution in Sequencing Technology. *Trends Genet* 2018; 34: 666-681 [PMID: 29941292 DOI: 10.1016/j.tig.2018.05.008]
- 34 Hultén KG, Genta RM, Kalfus IN, Zhou Y, Zhang H, Graham DY. Comparison of Culture With Antibigram to Next-Generation Sequencing Using Bacterial Isolates and Formalin-Fixed, Paraffin-Embedded Gastric Biopsies. *Gastroenterology* 2021; 161: 1433-1442.e2 [PMID: 34293298 DOI: 10.1053/j.gastro.2021.07.012]
- 35 Subsomwong P, Doohan D, Fauzia KA, Akada J, Matsumoto T, Yee TT, Htet K, Waskito LA, Tuan VP, Uchida T, Matsuhisa T, Yamaoka Y. Next-Generation Sequencing-Based Study of *Helicobacter pylori* Isolates from Myanmar and Their Susceptibility to Antibiotics. *Microorganisms* 2022; 10 [PMID: 35056645 DOI: 10.3390/microorganisms10010196]
- 36 Azzaya D, Gantuya B, Oyuntsetseg K, Davaadorj D, Matsumoto T, Akada J, Yamaoka Y. High Antibiotic Resistance of *Helicobacter pylori* and Its Associated Novel Gene Mutations among the Mongolian Population. *Microorganisms* 2020; 8 [PMID: 32708761 DOI: 10.3390/microorganisms8071062]
- 37 Speicher MR, Carter NP. The new cytogenetics: blurring the boundaries with molecular biology. *Nat Rev Genet* 2005; 6: 782-792 [PMID: 16145555 DOI: 10.1038/nrg1692]
- 38 Demiray-Gürbüz E, Yılmaz Ö, Olivares AZ, Gönen C, Sarıoğlu S, Soytürk M, Tümer S, Altungöz O, Şimşek İ, Perez Perez GL. Rapid identification of *Helicobacter pylori* and assessment of clarithromycin susceptibility from clinical specimens using FISH. *J Pathol Clin Res* 2017; 3: 29-37 [PMID: 28138399 DOI: 10.1002/cjp2.57]
- 39 Vazirzadeh J, Falahi J, Moghim S, Narimani T, Rafiei R, Karbasizadeh V. Molecular Assessment of Resistance to Clarithromycin in *Helicobacter pylori* Strains Isolated from Patients with Dyspepsia by Fluorescent In Situ Hybridization in the Center of Iran. *Biomed Res Int* 2020; 2020: 2304173 [PMID: 32309428 DOI: 10.1155/2020/2304173]
- 40 Kocsmár É, Kocsmár I, Buzás GM, Szirtes I, Wacha J, Takáts A, Hritz I, Schaff Z, Rugge M, Fassan M, Kiss A, Lotz G. *Helicobacter pylori* heteroresistance to clarithromycin in adults- New data by in situ detection and improved concept. *Helicobacter* 2020; 25: e12670 [PMID: 31701608 DOI: 10.1111/hel.12670]
- 41 Yin G, Bie S, Gu H, Shu X, Zheng W, Peng K, Zhao H, Li F, Chen B, Botchway BOA, Fang M, Jiang M. Application of gene chip technology in the diagnostic and drug resistance detection of *Helicobacter pylori* in children. *J Gastroenterol Hepatol* 2020; 35: 1331-1339 [PMID: 31930581 DOI: 10.1111/jgh.14980]
- 42 Song Y, Dou F, Zhou Z, Yang N, Zhong J, Pan J, Liu Q, Zhang J, Wang S. Microarray-Based Detection and Clinical Evaluation for *Helicobacter pylori* Resistance to Clarithromycin or Levofloxacin and the Genotype of CYP2C19 in 1083 Patients. *Biomed Res Int* 2018; 2018: 2684836 [PMID: 30276203 DOI: 10.1155/2018/2684836]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,
CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com



ISSN 1009-3079

