

# 幽门螺杆菌耐药分子机制研究进展

林国友

**背景资料**  
幽门螺杆菌是寄居于胃黏膜的人类最常见的病原菌之一, 危害很大。幽门螺杆菌感染与慢性胃炎、消化性溃疡乃至胃癌、胃黏膜相关淋巴样组织(MALT)淋巴瘤等多种消化系统疾病具有密切的关系, 但他的治疗仍是一大难题, 其中最突出的困难是治疗药物的耐受性问题。

林国友, 温岭市第四人民医院消化内科 浙江省温岭市 317511

通讯作者: 林国友, 317511, 浙江省温岭市, 温岭市第四人民医院. wllinguoyou@163.com

电话: 0576-86609279

收稿日期: 2007-05-19 修回日期: 2007-08-25

## Progress in research into the molecular mechanism of drug resistance of *Helicobacter pylori*

Guo-You Lin

Guo-You Lin, the Fourth People's Hospital of Wenling City, Wenling 317511, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Guo-You Lin, Department of Gastroenterology, the Fourth People's Hospital of Wenling City, Wenling 317511, Zhejiang Province, China. wllinguoyou@163.com

Received: 2007-05-19 Revised: 2007-08-25

### Abstract

*Helicobacter pylori* is a pathogen of chronic and active gastritis. It is the main cause of chronic gastritis and peptic ulcer disease, and is directly related to diseases of the stomach and duodenum. This pathogen can also induce gastric carcinoma. With the extensive use of antibiotics, the number of drug resistant strains of *H pylori* has rapidly increased. As a result, there are some difficulties in applying clinical therapy for diseases related to *H pylori*. This paper aimed to first analyze the status and prevalence of antibiotic resistance, and then to review various drugs such as macrolides, imidazoles, tetracyclines,  $\beta$ -lactams and quinolones for systematically treating *H pylori* infection. The mechanisms of various drug resistances, as well as detection and identification assays for typing drug resistance, are discussed. This paper presents accumulated clinical data and evidence for the clinical diagnosis and treatment of diseases related to *H pylori*.

**Key Words:** *Helicobacter pylori*; Drug resistance; Molecular mechanisms

Lin GY. Progress in research into the molecule mechanism

of drug resistance of *Helicobacter pylori*. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2007; 15(25): 2698-2703

### 摘要

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H pylori*)是慢性活动性胃炎的病原菌, 是慢性胃炎和消化性溃疡的主要病因, 与人体胃、十二指肠的疾病密切相关, 并诱发胃癌的发生。随着抗生素药物的广泛使用, *H pylori*耐药株也日异增多, 给临床*H pylori*的治疗带来巨大的困难。本文对*H pylori*的耐药现状与趋势进行分析, 系统地综述了大环内酯类药物、硝基咪唑类药物、四环素类、 $\beta$ -内酰胺类药物、喹诺酮类药物对*H pylori*的耐药情况。探讨对于每种药物的耐药机制及耐药类型检测的不同手段, 为与*H pylori*导致的相关疾病的临床诊断、治疗提供可靠的依据, 积累临床资料。

**关键词:** 幽门螺杆菌; 耐药性; 分子机制

林国友. 幽门螺杆菌耐药分子机制研究进展. 世界华人消化杂志 2007;15(25):2698-2703

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/2698.asp>

### 0 引言

*H pylori*是一种微需氧的革兰氏阴性螺旋杆菌, 他是由Marshall和Warren从患有慢性胃炎的患者胃部分离得到的<sup>[1]</sup>。*H pylori*感染是临床最常见的慢性细菌感染。据新近流行病学调查显示<sup>[2]</sup>, *H pylori*的人群感染率为50%-90%。目前认为所有的十二指肠溃疡、大多数慢性胃炎、胃溃疡与非溃疡性消化不良、胃癌、胃淋巴瘤等都与*H pylori*感染相关。现在对其根除治疗一般推荐使用联合用药, 即质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)或铋剂, 联合应用1-3种抗生素, 如大环内酯类、硝基咪唑类或四环素类等<sup>[3]</sup>。随着抗菌药的大量使用, *H pylori*的耐药率日渐增高。因此, 分析*H pylori*的耐药现状与趋势, 探索*H pylori*的耐药机制、建立*H pylori*的耐药检测手段, 对指导临床用药, 有效控制*H pylori*相关疾病的传播有着十分重要的意义。本文对国内外

的有关*H pylori*的耐药研究近况作一简要综述。

## 1 对大环内酯类药物的耐药性

大环内酯类药物,其中以克拉霉素最具代表性,其对酸稳定,能溶解于低pH的胃液,口服后生物利用度好,不良反应小,单一用药的*H pylori*根除率为42%-54%,是目前已知抗生素中对*H pylori*作用最强的药物之一。但目前*H pylori*对克拉霉素的耐药率已达到10%-15%<sup>[4]</sup>。1项临床研究显示<sup>[5]</sup>,既往有大环内酯类药物应用史的*H pylori*感染者,其克拉霉素耐药率可达到30%(37/125,  $P<0.001$ )。*H pylori*对大环内酯类药物的耐药性根据不同国家和地区情况不一致,国外相对高一些。Masuda *et al*<sup>[6]</sup>研究发现日本从1989-2000 *H pylori*对克拉霉素耐药率由0%增长到20.4%,尤其是1995年后4 a时间由10%迅速增长到20%; Meyer *et al*<sup>[7]</sup>对1993-1999的研究做了1项Meta分析,发现美国*H pylori*对克拉霉素的总体耐药率是10.1%,有明显的地区差异。我国近年来才开始使用克拉霉素,耐药率相对低一些,但呈迅速上升趋势。上海地区的耐药率已由1995年的0%上升到2000-2001的14.93%,且克拉霉素耐药菌株的根除率明显低于克拉霉素敏感菌株<sup>[8]</sup>。

*H pylori*对大环内酯类药耐药的机制主要为:大环内酯类抗生素能结合在野生型*H pylori*的50S大亚基的23S亚单位上,抑制肽酰基转移酶,影响核蛋白位移,抑制细菌蛋白合成和肽链延伸。而有耐药性的*H pylori*的23S rRNA的V区上发生了点突变,导致核糖体的构象改变,使大环内酯类抗生素结合位点也随之发生改变,进而使*H pylori*与大环内酯类药亲和能力减弱,药物也就不能阻止细菌的蛋白合成,最终产生耐药性。因此,23S rRNA的突变导致肽酰基转移酶环改变,减少与药物结合是*H pylori*耐药的主要机制<sup>[9]</sup>。目前在有关*H pylori*耐药性的研究中,23S rRNA发生基因突变,致使其与大环内酯类药的亲和力减弱,是*H pylori*发生大环内酯类耐药的主要原因,而争论主要集中在23S rRNA突变的位置和形式,对突变形式与耐药水平之间关系的研究也较多。突变形式以A2142G和A2143G最为常见,占突变的45.2%-82.1%,其他的突变形式有A2142C、G2115A、G2141A、A2142T、A2143C,甚至发生在染色体的其他区段<sup>[10]</sup>。突变的形式与耐药程度密切相关,研究表明<sup>[11]</sup>,A2143G突变的*H pylori*菌株MIC值通常大于64 ng/L,而A2144G突变的菌株其MIC常小于此值。

Fontana *et al*<sup>[12]</sup>研究发现T2717C的突变与克拉霉素耐药低水平耐药性有关,该突变存在于*H pylori* 23S rRNA的高度保守区VI区,严重影响了其23S rRNA的二级结构。

传统的*H pylori*耐药检测方法为通过胃镜下取材,细菌培养,E-test或琼脂稀释法做药敏试验。目前*H pylori*对克拉霉素耐药的分子生物学检测方法主要立足于检测其23S rRNA基因的点突变。测序是最准确的方法,另外还有Real-time PCR、PCR/DNA酶免疫测定<sup>[13]</sup>和PCR-反向杂交(LiPA)<sup>[14]</sup>。目前应用最多的是聚合酶链式反应-限制性片段长度多态性图谱分析(PCR-RFLP)法,此法检测点突变较为敏感,且简便易行。Versalovic *et al*<sup>[15]</sup>最早于1996年用PCR-RFLP的方法检测到A2142G、A2143G的突变。Alarcon *et al*<sup>[16]</sup>利用PCR-RFLP检测96例4-18岁儿童感染的*H pylori*对克拉霉素耐药性,耐药率为29.1%,而且A2143G的突变率到达82.1%,是所用点突变中最高的。随着基因检测技术的不断发展进步,Real-time PCR目前已经成为检测*H pylori*耐药性的主要工具。Oleastro *et al*<sup>[17]</sup>利用Real-time PCR快速准确地检测出*H pylori* 23S rRNA上最常见的3种点突变:A2142C、A2142G和A2143G。他们检测了200例患者的组织样品,其中157例出现单一点突变;41例出现2种突变;而1例同时出现3种点突变。他们还同时进行PCR-RFLP对比,结果基本相同。Lascols *et al*<sup>[18]</sup>分别利用组织培养技术、组织显微解剖技术和Real-time PCR技术对196例(66例患病)胃部组织样品进行检测,他们的准确率分别为90.9%、87.9%和97.0%。PCR的灵敏度可达到 $12\times 10^6$ 个细菌/L反应体系。

## 2 对硝基咪唑类药物的耐药性

硝基咪唑类药物如甲硝唑和苯并咪唑,其杀菌活性不受胃内酸性pH的影响,且在胃内浓集,具有较强的抗*H pylori*活性,因而成为抗*H pylori*感染的主要药物之一。近年随着甲硝唑的广泛应用,*H pylori*对其耐药呈上升趋势,各地报道的甲硝唑耐药率有很大差异,西欧和美国的耐药率为20%-45%,而在发展中国家的甲硝唑耐药率更高,达到50%左右<sup>[19]</sup>。甲硝唑耐药的发生严重影响了*H pylori*的根除。其耐药率高的原因主要有:甲硝唑在其他感染中的广泛应用;使用低于治疗剂量的甲硝唑进行抗*H pylori*治疗;甲硝唑药理作用中的诱变特性;曾经用药对*H pylori*的选择压力<sup>[9]</sup>。

**研发前沿**  
目前用于根除幽门螺杆菌的药物主要有喹诺酮类、硝基咪唑类、大环内酯类、 $\beta$ -内酰胺类等。近年来随着广泛使用抗生素治疗幽门螺杆菌,其耐药率亦呈逐渐上升趋势。高耐药率给患者造成了巨大的经济负担,研究幽门螺旋杆菌基因多态性与药物耐受性的关系,开发快速有效的幽门螺杆菌耐药基因多态性检测技术,建立个体化给药治疗方法具有重要意义。

### 创新盘点

本文根据国内外最新资料,列出了幽门螺杆菌对其耐药的5类抗生素,分别在分子水平上综述了相应耐药机制的产生和部分耐药株的检测方法。

甲硝唑的有效成分硝基咪唑是药物前提,须经*H pylori*的氧不敏感的NADPH硝基还原酶还原成亚硝基衍生物后方可发挥杀菌作用。此亚硝基衍生物可引起菌体的DNA损伤,最终导致细菌死亡。*H pylori*对硝基咪唑耐药性的产生,主要就是由于细菌还原硝基的能力下降,无法使硝基咪唑还原成足够的具有杀菌活性的亚硝基衍生物:编码氧不敏感的NADPH硝基还原酶的*rdxA*基因突变失活是*H pylori*发生甲硝唑耐药的根本原因之一<sup>[4]</sup>。1998年,Goodwin *et al*<sup>[20]</sup>首次阐明*H pylori*对甲硝唑耐药是由于*rdxA*基因的突变失活。他分别观察了取自加拿大、立陶宛及秘鲁的*H pylori*耐药菌株,发现*rdxA*基因上的移码突变和错义突变导致了终止密码子出现,从而产生截短蛋白。Tankovic *et al*<sup>[21]</sup>研究了法国与北非*H pylori*菌株中*rdxA*基因突变与甲硝唑耐药的相关性,发现同一患者感染的耐药株与敏感株,其遗传学特征非常相似,而不同患者间耐药株与敏感株的基因型都很不同,这就表明*H pylori*对甲硝唑的耐药是由于基因的突变引起,而不是其他菌株的混合感染。Kwon *et al*<sup>[22]</sup>研究表明*H pylori*的甲硝唑耐药性还与*fixA*基因有关。他认为*rdxA*突变失活可导致细菌产生耐药,但*fixA*突变不能单独引起耐药,只能增强*H pylori*对甲硝唑的耐药性,提高其最低抑菌浓度(MIC)。Marais *et al*<sup>[23]</sup>认为*H pylori*对甲硝唑耐药可能还存在其他机制,如:*rdxA*和*fixA*基因表达调控、膜转运及DNA修复在某种程度上也可能导致耐药。胡伟玲 *et al*<sup>[24]</sup>发现甲硝唑和外膜的结合作用下降,可能会影响外膜对甲硝唑的渗透性,导致胞质中的甲硝唑浓度下降,从而出现耐药。

虽然对硝基咪唑类耐药的*H pylori*在世界各地的发生率都较高,但由于其耐药的分子机制可能存在很多原因,尚无法最终确定,因此还没有具体分子生物学方法直接检测对其耐药的*H pylori*。同时,又因为在甲硝唑敏感菌株中都有RdxA蛋白的表达,而在耐药株中却没有带蛋白的表达,所以,目前有人采用免疫印迹法检测该蛋白来间接确定*H pylori*是否对甲硝唑敏感。Latham *et al*<sup>[25]</sup>将*rdxA*基因克隆到载体质粒Pmal-c2上后诱导表达,用亲和层析法得到净化的融合蛋白,并用他免疫兔子得到抗RdxA抗体,用免疫印迹法检测17株甲硝唑敏感菌株,均可得到一个相应RdxA蛋白的免疫复合物,而在27株耐药菌中有25株该免疫复合物缺失。

### 3 对β-内酰胺类物的耐药性

β-内酰胺类药物中常用于抗*H pylori*的是阿莫西林,在体内其抗菌活性不易受胃酸影响,可口服。尽管过去20多年中阿莫西林广泛应用于抗菌治疗,但*H pylori*对阿莫西林耐药是最近才发现的,世界各地报道的耐药率都较低,故阿莫西林仍然是抗*H pylori*的强效药物。Murakami *et al*<sup>[26]</sup>研究表明,*H pylori*对阿莫西林继发性耐药的发生率低,初次治疗失败后仍然敏感,并且在联合治疗时能降低克拉霉素继发性耐药的发生率。

*H pylori*对阿莫西林耐药状况主要有以下几个特点:(1)不同国家地区报道的耐药率不同,虽然方法和判断标准不一致,但仍显示了发达国家比发展中国家明显的趋势;(2)在不同性别、种族、年龄、疾病严重程度之间耐药率无明显差别;(3)用药时无明显的相关性,提示*H pylori*对阿莫西林继发性耐药的发生率低。

β-内酰胺类抗生素可专一性地与细菌内膜上的靶位点结合,抑制肽聚糖代谢的终末阶段,干扰细胞壁合成而导致细菌死亡。由于这些位点能与青霉素G共价结合,故称之为青霉素结合蛋白(PBPs)。Okamoto *et al*<sup>[27]</sup>研究发现阿莫西林耐药菌株*H pylori* A116和*H pylori* O1的PBPs基因发生了多个位点突变,而敏感菌株则未发生,这说明PBP基因青霉素结合位点区的突变是引起阿莫西林耐药的原因。目前,在*H pylori*中已发现3种高分子量PBPs(PBP1、PBP2、PBP3)和6种中低分子量PBPs。Paul *et al*<sup>[28]</sup>发现将PBP1突变基因转移到敏感株可引起中度耐药,而将PBP2突变基因转移到敏感株中却不会引起耐药,因此认为PBP1突变与阿莫西林耐药机制有关,但单独PBP1突变不足以引起高水平耐药,可能还有其他基因突变参与。不过,Kwon *et al*<sup>[29]</sup>却发现PBP1A羧基端的10个氨基酸突变以及细胞通透性改变可能是*H pylori*对阿莫西林中、高度耐药(MIC≥8 mg/L)的原因。之所以会产生这2种不同的观点是由于*H pylori*的阿莫西林耐药可能还与β-内酰胺酶的合成、细胞膜对药物通透性的改变以及PBPs的结构或数量异常等原因有关。总之,目前关于*H pylori*对阿莫西林耐药机制的研究结果中,较为肯定的是PBP1基因突变使PBP1蛋白对阿莫西林的亲和力下降,但是具体的突变位点以及是否存在其他机制尚待于进一步研究。

### 4 对四环素类药物的耐药性

四环素是一类治疗*H pylori*感染的比较价廉有

效的药物,在欧美,四环素类药物一般广泛应用于“三联疗法”(阿莫西林或甲硝唑+克拉霉素+质子泵抑制剂)失败后的2次补救治疗(四环素+甲硝唑+柠檬酸铋+质子泵抑制剂)中,效果比较显著。但近10年*H pylori*对四环素的耐药率也逐渐上升(但大多在5%左右)。1996年,澳大利亚的Midolo和同事首次发现了*H pylori*四环素耐药菌株<sup>[30]</sup>,而1997年意大利*H pylori*的四环素耐药率已达到6%<sup>[31]</sup>。2000年巴西的耐药率为7%<sup>[32]</sup>。由于我国使用四环素类药物进行抗菌治疗的时间较长,所以*H pylori*的耐药率明显高于其他国家,已达到58.8%,MIC值小于16 mg/L<sup>[33]</sup>。

一般认为*H pylori*对四环素产生耐药主要是由于编码16S rRNA基因上的四环素结合位点发生突变造成的。16S rRNA是30S核糖体亚单位的1个组成元件,四环素与其结合就会干扰氨酰tRNA进入核糖体的A位点,进而抑制蛋白的合成,起到杀菌作用。一旦16S rRNA发生突变,就会使四环素的杀菌作用降低甚至丧失<sup>[34]</sup>。近来研究人员利用X射线衍射技术分析了四环素结合的30S核糖体亚基,显示存在1个主要结合位点和至少5个次要结合位点<sup>[35]</sup>。另外,*H pylori*对四环素耐药率的高低与16S rRNA的碱基突变数量有关。Gerrits *et al*<sup>[36]</sup>报道*H pylori* 16S rDNA上的三碱基突变AGA-TTC(926-928)会引起高水平的四环素耐药性,而单个或两个碱基的突变则只会引起中低水平的耐药性。Lawson *et al*<sup>[37]</sup>利用Real-time PCR检测英格兰和威尔士的四环素耐药菌株也发现相同的结果。不过,从世界范围看,*H pylori*对四环素的耐药率很低,现在对其耐药机制的研究相对较少,很难形成具体方法对其耐药性做出明确的判断。

## 5 对喹诺酮类药物的耐药性

随着临床抗菌药应用种类的日益广泛,*H pylori*耐药谱亦在不断改变,如喹诺酮类药物的耐药。喹诺酮类药物中的代表是环丙沙星,其耐药率约为10%。原发性喹诺酮类药物耐药很少见,低于1.0%,然而获得性耐药多见,有70%-100%的菌株迅速产生耐药性,该类药物存在交叉耐药性<sup>[38]</sup>。Boyanova *et al*<sup>[39]</sup>曾报道保加利亚的索非亚地区*H pylori*的环丙沙星耐药率为3.9%,甲硝唑与环丙沙星的交叉耐药率为2.3%。Fujimura *et al*<sup>[40]</sup>从55名感染*H pylori*的日本儿童胃部分离得到耐药菌株并对其进行研究,发现其中3株(5.5%)对环丙沙星耐药,且其中1株同时对克拉

霉素耐药。

喹诺酮类主要抑制DNA旋转酶和拓扑异构酶Ⅳ而产生抗菌活性。DNA旋转酶使超螺旋的DNA松弛,并将负超螺旋引入DNA,使细菌的染色体保持在负超螺旋状态。此外,该酶参与了DNA复制、重组和转录过程<sup>[41]</sup>。DNA旋转酶由*gyrA*基因编码的2个A亚单位和*gyrB*编码的2个B亚单位组成。作为细胞复制所必需的酶,DNA旋转酶很明显是抗生素的靶酶。*H pylori*对喹诺酮类的耐药主要与其靶酶DNA旋转酶的改变有关<sup>[29,42]</sup>。Moore *et al*<sup>[43]</sup>和Nishizawa *et al*<sup>[44]</sup>对*gyrA*基因进行克隆和测序发现,在11个环丙沙星耐药的突变株中,有10个分别存在以下4种类型的突变:Asn87-Lys;Ala88-Val;Asp91-Gly/Asn/Tyr和第91和97位的双重取代:Ala-Val。最常见的是第91位的改变<sup>[45]</sup>。使用耐药菌株的*gyrA*基因的扩增片断作为供体DNA,可使敏感菌株产生对环丙沙星的耐药性。总之,*H pylori*对喹诺酮的耐药主要是由于*gyrA*基因的改变<sup>[46-48]</sup>。

总之,现有的国内外研究表明,虽然目前对*H pylori*耐药性的研究取得了一定进展,但仍存在许多问题,如对耐药机制的观点不一致等。因此今后的研究方向,将是扩大临床菌株研究的数量,以证实现有研究中关于分子基础与耐药性之间的联系。同时,建立快速、准确、特异的分子检测方法和研制新的对*H pylori*有效的抗菌药,为临床与*H pylori*相关性疾病的诊断、治疗提供依据和积累资料。

## 6 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 An international association between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. The EUROGAST Study Group. *Lancet* 1993; 341: 1359-1362
- 3 Qian J, Chen P, Wu L. Evaluation of the effect of the three antimicrobial therapies on eradication of *Helicobacter pylori*. *World J Gastroenterol* 1998; 4 (Suppl 2): tk70
- 4 张燕捷, 吴叔明. 幽门螺杆菌耐药性的研究现状. 上海第二医科大学学报 2005; 25: 93-96
- 5 McMahon BJ, Hennessy TW, Bensler JM, Bruden DL, Parkinson AJ, Morris JM, Reasonover AL, Hurlburt DA, Bruce MG, Sacco F, Butler JC. The relationship among previous antimicrobial use, antimicrobial resistance, and treatment outcomes for *Helicobacter pylori* infections. *Ann Intern Med* 2003; 139: 463-469
- 6 Masuda H, Hiyama T, Yoshihara M, Tanaka S, Haruma K, Chayama K. Characteristics and trends of clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* isolates in Japan over a decade. *Pathobiology* 2004;

## 应用要点

本文对幽门螺杆菌的耐药现状与趋势进行分析,系统地综述了大环内酯类药物、硝基咪唑类药物、四环素类、β-内酰胺类药物、喹诺酮类药物对幽门螺杆菌的耐药情况,探讨对于每种药物的耐药机制及耐药类型检测的不同手段,为与幽门螺杆菌导致的相关疾病的临床诊断、治疗提供可靠的依据,积累临床资料。

## 名词解释

聚合酶链式反应-限制性片段长度多态性图谱分析(PCR-RFLP)法:采用聚合酶链式反应(PCR)扩增目的DNA片段,然后将待检测的DNA片段用限制性内切酶酶切,限制性内切酶识别并切割特异的序列,然后将酶切后的产物进行电泳,再由限制酶图谱(restriction map)分析此段序列的特异切位点,即由片段的多样性 $\alpha$ 比对不同来源基因序列的差异性。

- 71: 159-163
- 7 Meyer JM, Silliman NP, Wang W, Siepmann NY, Sugg JE, Morris D, Zhang J, Bhattacharyya H, King EC, Hopkins RJ. Risk factors for *Helicobacter pylori* resistance in the United States: the surveillance of *H. pylori* antimicrobial resistance partnership (SHARP) study, 1993-1999. *Ann Intern Med* 2002; 136: 13-24
- 8 吴叔明, 张燕捷. 功能性消化不良和十二指肠溃疡患者的幽门螺杆菌根除治疗及耐药性研究. *中华医学杂志* 2002; 82: 51-52
- 9 黄德强, 吕农华. 幽门螺杆菌耐药机制的研究进展. *中国实用内科学杂志* 2004; 24: 54-55
- 10 van Doorn LJ, Glupczynski Y, Kusters JG, Megraud F, Midolo P, Maggi-Solca N, Queiroz DM, Nouhan N, Stet E, Quint WG. Accurate prediction of macrolide resistance in *Helicobacter pylori* by a PCR line probe assay for detection of mutations in the 23S rRNA gene: multicenter validation study. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 1500-1504
- 11 Piana A, Are BM, Maida I, Dore MP, Sotgiu G, Realdi G, Mura I. Genotypic characterization of clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* strains. *New Microbiol* 2002; 25: 123-130
- 12 Fontana C, Favaro M, Minelli S, Criscuolo AA, Pietroiusti A, Galante A, Favalli C. New site of modification of 23S rRNA associated with clarithromycin resistance of *Helicobacter pylori* clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 3765-3769
- 13 Marais A, Monteiro L, Occhialini A, Pina M, Lamouliatte H, Megraud F. Direct detection of *Helicobacter pylori* resistance to macrolides by a polymerase chain reaction/DNA enzyme immunoassay in gastric biopsy specimens. *Gut* 1999; 44: 463-467
- 14 van Doorn LJ, Debets-Ossenkopp YJ, Marais A, Sanna R, Megraud F, Kusters JG, Quint WG. Rapid detection, by PCR and reverse hybridization, of mutations in the *Helicobacter pylori* 23S rRNA gene, associated with macrolide resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 1779-1782
- 15 Versalovic J, Shortridge D, Kibler K, Griffy MV, Beyer J, Flamm RK, Tanaka SK, Graham DY, Go MF. Mutations in 23S rRNA are associated with clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori*. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 477-480
- 16 Alarcon T, Vega AE, Domingo D, Martinez MJ, Lopez-Brea M. Clarithromycin resistance among *Helicobacter pylori* strains isolated from children: prevalence and study of mechanism of resistance by PCR-restriction fragment length polymorphism analysis. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 486-499
- 17 Oleastro M, Menard A, Santos A, Lamouliatte H, Monteiro L, Barthelemy P, Megraud F. Real-time PCR assay for rapid and accurate detection of point mutations conferring resistance to clarithromycin in *Helicobacter pylori*. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 397-402
- 18 Lascols C, Lamarque D, Costa JM, Copie-Bergman C, Le Glaunec JM, Deforges L, Soussy CJ, Petit JC, Delchier JC, Tankovic J. Fast and accurate quantitative detection of *Helicobacter pylori* and identification of clarithromycin resistance mutations in *H. pylori* isolates from gastric biopsy specimens by real-time PCR. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 4573-4577
- 19 Gerrits MM, van der Wouden EJ, Bax DA, van Zwet AA, van Vliet AH, de Jong A, Kusters JG, Thijs JC, Kuipers EJ. Role of the *rdxA* and *frxA* genes in oxygen-dependent metronidazole resistance of *Helicobacter pylori*. *J Med Microbiol* 2004; 53: 1123-1128
- 20 Goodwin A, Kersulyte D, Sisson G, Veldhuyzen van Zanten SJ, Berg DE, Hoffman PS. Metronidazole resistance in *Helicobacter pylori* is due to null mutations in a gene (*rdxA*) that encodes an oxygen-insensitive NADPH nitroreductase. *Mol Microbiol* 1998; 28: 383-393
- 21 Tankovic J, Lamarque D, Delchier JC, Soussy CJ, Labigne A, Jenks PJ. Frequent association between alteration of the *rdxA* gene and metronidazole resistance in French and North African isolates of *Helicobacter pylori*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 608-613
- 22 Kwon DH, El-Zaatari FA, Kato M, Osato MS, Reddy R, Yamaoka Y, Graham DY. Analysis of *rdxA* and involvement of additional genes encoding NAD(P)H flavin oxidoreductase (*FrxA*) and ferredoxin-like protein (*FdxB*) in metronidazole resistance of *Helicobacter pylori*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 2133-2142
- 23 Marais A, Bilardi C, Cantet F, Mendz GL, Megraud F. Characterization of the genes *rdxA* and *frxA* involved in metronidazole resistance in *Helicobacter pylori*. *Res Microbiol* 2003; 154: 137-144
- 24 胡伟玲, 戴宁, 朱永良. 幽门螺杆菌外膜和甲硝唑的结合与耐药性的关系. *世界华人消化杂志* 2002; 10: 1054-1055
- 25 Latham SR, Owen RJ, Elviss NC, Labigne A, Jenks PJ. Differentiation of metronidazole-sensitive and -resistant clinical isolates of *Helicobacter pylori* by immunoblotting with antisera to the *RdxA* protein. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 3052-3055
- 26 Murakami K, Fujioka T, Okimoto T, Sato R, Kodama M, Nasu M. Drug combinations with amoxicillin reduce selection of clarithromycin resistance during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 19: 67-70
- 27 Okamoto T, Yoshiyama H, Nakazawa T, Park ID, Chang MW, Yanai H, Okita K, Shirai M. A change in PBP1 is involved in amoxicillin resistance of clinical isolates of *Helicobacter pylori*. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50: 849-856
- 28 Paul R, Postius S, Melchers K, Schafer KP. Mutations of the *Helicobacter pylori* genes *rdxA* and *pbp1* cause resistance against metronidazole and amoxicillin. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 962-965
- 29 Kwon DH, Dore MP, Kim JJ, Kato M, Lee M, Wu JY, Graham DY. High-level beta-lactam resistance associated with acquired multidrug resistance in *Helicobacter pylori*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 2169-2178
- 30 Midolo PD, Korman MG, Turnidge JD, Lambert JR. *Helicobacter pylori* resistance to tetracycline. *Lancet* 1996; 347: 1194-1195
- 31 Piccolomini R, Di Bonaventura G, Catamo G, Carbone F, Neri M. Comparative evaluation of the E test, agar dilution, and broth microdilution for testing susceptibilities of *Helicobacter pylori* strains to 20 antimicrobial agents. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 1842-1846
- 32 Mendonca S, Ecclissato C, Sartori MS, Godoy AP, Guersoni RA, Degger M, Pedrazzoli J Jr. Prevalence of *Helicobacter pylori* resistance to metronidazole, clarithromycin, amoxicillin, tetracycline, and

- furazolidone in Brazil. *Helicobacter* 2000; 5: 79-83
- 33 Wu H, Shi XD, Wang HT, Liu JX. Resistance of helicobacter pylori to metronidazole, tetracycline and amoxicillin. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46: 121-123
- 34 Nonaka L, Connell SR, Taylor DE. 16S rRNA mutations that confer tetracycline resistance in *Helicobacter pylori* decrease drug binding in *Escherichia coli* ribosomes. *J Bacteriol* 2005; 187: 3708-3712
- 35 Brodersen DE, Clemons WM Jr, Carter AP, Morgan-Warren RJ, Wimberly BT, Ramakrishnan V. The structural basis for the action of the antibiotics tetracycline, pactamycin, and hygromycin B on the 30S ribosomal subunit. *Cell* 2000; 103: 1143-1154
- 36 Gerrits MM, Berning M, Van Vliet AH, Kuipers EJ, Kusters JG. Effects of 16S rRNA gene mutations on tetracycline resistance in *Helicobacter pylori*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 2984-2986
- 37 Lawson AJ, Elviss NC, Owen RJ. Real-time PCR detection and frequency of 16S rDNA mutations associated with resistance and reduced susceptibility to tetracycline in *Helicobacter pylori* from England and Wales. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56: 282-286
- 38 郭佳鹤, 王丽珠. 幽门螺杆菌耐药性研究进展. *中国综合临床* 2002; 18: 780-781
- 39 Boyanova L, Stancheva I, Spassova Z, Katzarov N, Mitov I, Koumanova R. Primary and combined resistance to four antimicrobial agents in *Helicobacter pylori* in Sofia, Bulgaria. *J Med Microbiol* 2000; 49: 415-418
- 40 Fujimura S, Kato S, Iinuma K, Watanabe A. In vitro activity of fluoroquinolone and the gyrA gene mutation in *Helicobacter pylori* strains isolated from children. *J Med Microbiol* 2004; 53: 1019-1022
- 41 Glocker E, Kist M. Rapid detection of point mutations in the gyrA gene of *Helicobacter pylori* conferring resistance to ciprofloxacin by a fluorescence resonance energy transfer-based real-time PCR approach. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 2241-2246
- 42 Wang G, Wilson TJ, Jiang Q, Taylor DE. Spontaneous mutations that confer antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 727-733
- 43 Moore RA, Beckthold B, Wong S, Kureishi A, Bryan LE. Nucleotide sequence of the gyrA gene and characterization of ciprofloxacin-resistant mutants of *Helicobacter pylori*. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 107-111
- 44 Nishizawa T, Suzuki H, Umezawa A, Muraoka H, Iwasaki E, Masaoka T, Kobayashi I, Hibi T. Rapid detection of point mutations conferring resistance to fluoroquinolone in gyrA of *Helicobacter pylori* by allele-specific PCR. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 303-305
- 45 Pasquali F, Rossi M, Manfreda G, Zanoni R. Complete nucleotide sequence of the gyrA gene of *Helicobacter pullorum* and identification of a point mutation leading to ciprofloxacin resistance in poultry isolates. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 30: 222-228
- 46 Miyachi H, Miki I, Aoyama N, Shirasaka D, Matsumoto Y, Toyoda M, Mitani T, Morita Y, Tamura T, Kinoshita S, Okano Y, Kumagai S, Kasuga M. Primary levofloxacin resistance and gyrA/B mutations among *Helicobacter pylori* in Japan. *Helicobacter* 2006; 11: 243-249
- 47 Cattoir V, Nectoux J, Lascos C, Deforges L, Delchier JC, Megraud F, Soussy CJ, Cambau E. Update on fluoroquinolone resistance in *Helicobacter pylori*: new mutations leading to resistance and first description of a gyrA polymorphism associated with hypersusceptibility. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 29: 389-396
- 48 Bogaerts P, Berhin C, Nizet H, Glupczynski Y. Prevalence and mechanisms of resistance to fluoroquinolones in *Helicobacter pylori* strains from patients living in Belgium. *Helicobacter* 2006; 11: 441-445

同行评价  
本文列出了幽门螺杆菌对其耐药的5类抗生素, 分别在分子水平上综述了相应耐药机制的产生和部分耐药株的检测, 科学性较强, 有一定的临床参考价值 and 学术价值, 是一篇较好的文章。

编辑 何燕 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2007年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

## 中国学术期刊综合引证报告(2006)

本刊讯 根据《中国学术期刊综合评价数据库(CAJCED)》2005年6182种统计刊源析出的214万条中国期刊引文数据库及CNKI“中国期刊网”中心网站2005-01/12全文下载记录(1.5亿篇次)的大样本数据统计分析得到: 世界华人消化杂志[标准刊号: ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R; 类目名称: 医药科学\临床医学\呼吸及消化系统疾病(YK5.2.3)]总被引频次为2471, 影响因子为0.661, 5年影响因子为0.644, 即年指标为0.079, 他引总引比为0.73, 被引期刊数为491, 被引半衰期为4.6, 2005载文量为768, 基金论文比为0.44, Web即年下载率为0.6. [中国学术期刊(光盘版)电子杂志社; 中国科学文献计量评价研究中心].