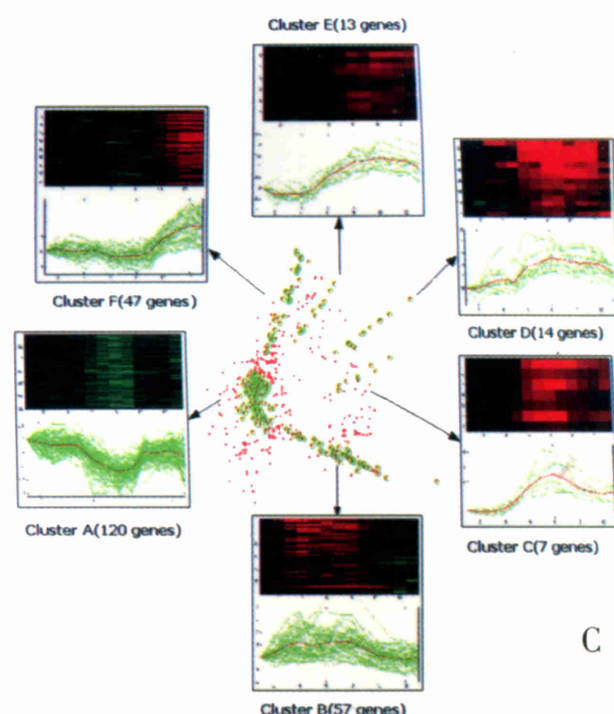
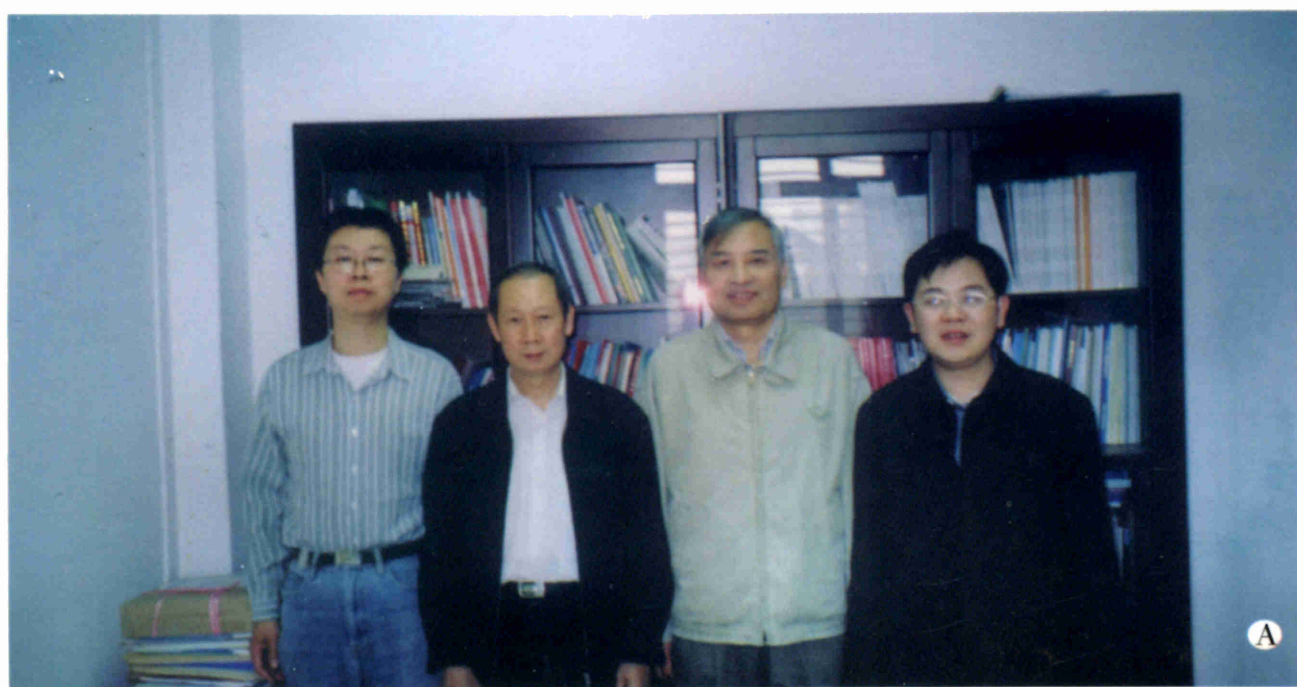


世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2003 年 10 月 15 日 第 11 卷 第 10 期 (Volume 11 Number 10)



10/2003

ISSN 1009-3079



名誉总编辑
潘伯荣
总编辑
马连生

World Journal of Gastroenterology® 被 SCI®-E, Research Alert®, Current Contents®/Clinical Medicine, Journal Citation Reports® Index Medicus, MEDLINE, Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica 收录. 2002 年 JCR® 报告 WJG 影响因子 2.532. 世界华人消化杂志® 被 Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica 收录. 2001 年中国科技期刊引证报告: 世界华人消化杂志® 影响因子 3.733, WJG 影响因子 2.920.

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

● 目 次 ●		2003 年 10 月 15 日	第 11 卷	第 10 期 (总第 114 期)
述 评	1465	复杂性疾病生物信息学研究的策略与方法	李梢, 张学工, 季梁, 李衍达	
幽门螺杆菌	1470	幽门螺杆菌黏附素基因 babA ₂ 的克隆、序列测定及其生物信息学分析	白杨, 黄文, 王继德, 张兆山, 周殿元, 张亚历	
	1475	幽门螺杆菌 HspA 与大肠杆菌 LTB 基因融合及表达	郭红, 邹全明, 赵晓晏, 吴超	
	1480	人幽门螺杆菌热休克蛋白 A 编码基因的克隆、表达及抗原性研究	姜政, 蒲丹, 黄爱龙, 陶小红, 王丕龙	
	1485	幽门螺杆菌对克拉霉素耐药的分子基础	郝庆, 李岩, 高红, 张显忠	
基础研究	1488	氧化苦参碱对四氯化碳诱导的大鼠肝纤维化 I, III, IV 型胶原表达的影响	陆伦根, 曾民德, 茅益民, 李继强, 邱德凯, 杨文卓, 贾一韬, 曹爱平	
	1492	粉防己碱、大黄与潘生丁抗肝纤维化作用比较	王如涛, 陈颖伟, 卫新革, 徐芹芳, 李定国	
	1497	珍珠梅水提物对大鼠肝损伤的保护作用	张学武, 朴龙, 刘超, 孙权, 金海玲, 尹宗柱	
	1500	乙型肝炎病毒 S 基因系列单突变克隆人工构建	余祖江, 杨东亮, 张俊, 郝友华, 王宝菊, 郝连杰	
	1505	急性胰腺炎大鼠肝脏 NF- κ B 对 ICAM-1 表达的调控及其意义	石力, 田伏洲, 黄大熔, 李旭, 赵碧, 顾大勇, 唐旭东, 王雨	
	1508	丁酸钠对结肠癌细胞株 HT-29 组织蛋白酶 D 表达水平的影响	李曦, 罗和生, 李凡	
	1511	国人青年结直肠癌解剖部位分布及临床病理特点	谢正勇, 卿三华	
	1515	慢性乙型肝炎病毒清除自杀基因平衡制约载体系统的构建	阚全程, 余祖江, 雷延昌, 杨东亮, 郝连杰	
	1520	人工构建含丙型肝炎病毒核糖体插入位点的双顺反子表达载体	阚全程, 余祖江, 雷延昌, 杨东亮, 郝连杰	
	1524	溃疡性结肠炎患者肠黏膜 Th1/Th2 类细胞因子 m-RNA 的表达	崔海宏, 陈村龙, 杨玉捷, 张祚建, 张耀东, 崔耀升	
临床研究	1528	自膨胀金属支架治疗晚期食管癌吞咽困难 26 例	张朋彬, 赵晓晏, 李宜辉, 达四平	
	1531	胃癌组织 CD ₄₄ v9 和 MMP-2 基因的表达	张翠萍, 田宇彬, 赵清喜, 武军, 梁永信	
	1535	奥沙利铂综合治疗胃癌的疗效及机制	林万隆, 李定国, 陈强, 陆汉民, 马小明, 孙培龙	
	1540	聚合酶链反应检测 SEN 病毒 D 型和 H 型方法的建立及初步应用	唐蔚, 彭晓谋, 张瑛, 王辉, 蒋晓玲, 周伯平	
	1544	肝病患者血清 IGF-I 和 IGF-II 的变化	邵静鸣, 俞丽芬, 张曙, 吴云林	
	1547	ERCP 对儿童胰腺炎的诊断与治疗价值	李兆申, 许国铭, 施新岗, 邹晓平, 金震东, 孙振兴	
	1550	急性胆源性胰腺炎内镜诊治疗效及安全性	王东, 李兆申, 张文俊, 潘雪, 孙振兴, 邹晓平	
	1554	胰腺癌组织 ChAT, GAD65 和 PKC 酶活性的表达	杨竹林, 王群伟, 邓星辉, 李代强, 吕芳, 李永国	
	1558	国人胆囊结石的形态结构特征	吴杰, 杨海珉, 李静仪, 宋一德, 刘刚	
	1563	结核性腹膜炎与恶性腹水端粒酶活性	赵金满, 李福才, 于继红, 崔巍, 傅宝玉, 沙文阁	
科研方法	1566	山莨菪碱联用地塞米松治疗腹部外科疾病并发 MODS 临床研究的操作方案	岳茂兴	
文献综述	1569	门脉高压性肠病	尹朝晖, 刘浔阳	
	1572	肝纤维化治疗研究进展	叶方鹏, 肖冰, 张万岱	
	1576	现代肝脏局部解剖在活体部分肝移植应用的研究进展	方驰华, 朱新勇	
	1581	生长抑素类似物治疗肝细胞肝癌的抗肿瘤作用及其机制	冒海蕾, 黄介飞	
	1588	胰头部解剖在扩大胰十二指肠切除术中的应用	方驰华, 马俊勋, 钟世镇	
	1593	p53 基因在肿瘤基因治疗中的研究进展	张艳, 何凤田	
	1597	血管抑素的研究进展	陈建发, 黄宗海	
	1601	TGF β -Smad 信号转导通路与肝纤维化	吴晓玲, 曾维政, 王丕龙	
	1606	消化管发育中上皮细胞凋亡研究进展	李均, 汪维伟	
	1609	生物芯片技术及其在消化系统疾病研究中的应用	蒋业贵, 李兆申	

文献综述	1614 Wilson病的诊断和治疗 林连捷, 郑长青 1618 E- 钙粘蛋白与食管癌侵袭转移的关系 吴静, 薛群基, 刘维民, 王爱勤, 寇伟 1621 胰腺癌的光动力学治疗 丁新民, 顾瑛, 刘凡光 1624 Ets 转录因子家族在发育和肿瘤发生中作用的研究进展 张健, 高福禄, 刘芝华 1628 核因子-κB 与细胞凋亡关系的研究进展 於亮亮, 于皆平, 罗和生, 于红刚
研究快报	1632 paxillin 在胃腺癌中的表达及临床意义 田素芳, 熊永炎, 余少平, 汪必成 1634 丹参对 TGF-β1 刺激的 NIH/3T3 细胞 <i>c-fos</i> mRNA 表达和 AP1 蛋白结合活性的影响 胡旭东, 王晓玲, 童普德, 吴小江, 刘平 1636 左旋精氨酸对大鼠肝脏缺血再灌注损伤的保护作用 郝悦, 周新民 1638 端粒酶在大肠癌细胞中的活性表达及临床意义 鲁明良, 林富林, 郑国宝, 姜朝晖 1640 多种因子在门脉高压大鼠结肠黏膜中的表达 尹朝晖, 刘浚阳, 黄飞舟, 黄穰浪, 任树平 1642 黄连素对 HT-29 人结肠癌细胞系 Ca ²⁺ 的抑制作用 台卫平, 罗和生 1645 DPC4 蛋白在不同病理分期的结肠肿瘤中的表达 唐朝晖, 邹声泉, 杨想平, 陈启奇 1646 Genistein 和 PD98059 对 aFGF 及 bFGF 诱导的 CCL229 细胞增生的抑制作用 尚海, 张颐, 单吉贤 1649 CO ₂ 气腹对肠道菌群生物学特性影响的实验研究 周丁华, 卫冰, 李宁, 黎介寿 1652 CO ₂ 气腹对大鼠胃肠肌电作用的实验研究 周丁华, 卫冰, 李宁, 黎介寿 1654 CO ₂ 气腹对胃黏膜血管活性肠肽及 P 物质含量的影响 周丁华, 卫冰, 李宁, 黎介寿
临床经验	1656 腹腔严重感染致多器官功能障碍的临床救治新对策 岳茂兴 1657 解毒固本冲剂治疗腹腔感染合并全身炎性反应综合征的临床研究 姜玉峰, 岳茂兴 1659 TIPSS 和 EVS 治疗食管静脉曲张破裂出血的临床分析 诸葛宇征, 王英德, 刘丽娜, 宫爱霞, 赵钢
消 息	1504 中国科技期刊走向世界的步伐正在加快 1568 欢迎订阅 2004 年度世界华人消化杂志 1571 欢迎订阅 2004 年度 World Journal of Gastroenterology® 1580 世界华人消化杂志获得 2001 年度百种中国杰出学术期刊 1613 WJG 搭建我国消化学基础和临床研究惟一国际交流的平台 1655 世界胃肠病学杂志英文版获得 2003-2004 年国家自然科学基金重点学术期刊专项基金资助
封面故事	1553 清华大学生物信息学研究所、生物信息学教育部重点实验室

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
(月刊)

创刊 1993-01-15
改刊 1998-01-25
出版 2003-10-15
原刊名 新消化病学杂志

总顾问 陈可冀
黄象谦
黄志强
黎介寿
刘耕陶
裘法祖
汤钊猷
王宝恩
危北海
吴孟超
吴咸中

社长总编辑 马连生
中文编辑 潘伯荣
王瑾晖
英文编辑 朱丽虹
排版 李少华
校对 李天华

张金哲
张学庸
赵东海
周殿元

编辑 世界华人消化杂志编辑委员会
030001, 山西省太原市双塔西街 77 号
E-mail: wcjd@wjgnet.com

出版 世界胃肠病学杂志社
100023, 北京市 2345 信箱
E-mail: wcjd @ wjgnet.com
http://www.wjgnet.com
电话: 010-85381892
传真: 010-85381893

印刷 北京科信印刷厂

发行 国内: 北京报刊发行局
国外: 中国国际图书贸易总公司
(100044, 北京 399 信箱)

订购 全国各地邮电局

邮购 世界胃肠病学杂志社发行部
(100023, 北京市 2345 信箱)
电话: 010-85381892
传真: 010-85381893
2003 年版权归世界胃肠病学杂志社所有

本刊已被国内外检索系统收录

美国《化学文摘(CA)》
荷兰《医学文摘库/医学文摘(EM)》
俄罗斯《文摘杂志(PЖ)》
中国科技论文统计与分析
中国学术期刊文摘
中国中医药信息服务网
中国生物医学文献光盘数据库
《中文科技资料目录(医药卫生)》
中国生物医学期刊目次数据库
中国医学文摘外科学分册(英文版)
中国医学文摘内科学分册(英文版)

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表世界胃肠病学杂志社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.

ISSN 1009-3079	邮发代号	国外代号	国内定价	广告经营许可证
CN 14-1260/R	82-262	M 4481	每期 24.00 元 全年 288.00 元	1401004000050

www.wjgnet.com

幽门螺杆菌对克拉霉素耐药的分子基础

郝庆, 李岩, 高红, 张显忠

郝庆, 李岩, 中国医科大学附属二院消化科 辽宁省沈阳市 110004
高红, 中国医科大学附属二院卫生部先天畸形重点实验室
辽宁省沈阳市 110004
张显忠, 沈阳市红十字会医院消化科 辽宁省沈阳市 110013
郝庆, 女, 1969-11-20 生, 辽宁省沈阳市人, 汉族. 1993 年中国医科大学本科毕业, 1998 年中国医科大学硕士毕业, 2002 年博士毕业, 讲师, 主要从事中药与胃肠动力及幽门螺杆菌耐药机制方面的研究.
项目负责人: 郝庆, 110004, 辽宁省沈阳市和平区三好街 36 号, 中国医科大学附属二院消化科. haoqing007@sohu.com
电话: 024-83956416
收稿日期: 2002-11-06 接受日期: 2002-11-18

Molecular mechanism of the resistance of *Helicobacter pylori* to clarithromycin

Qing Hao, Yan Li, Hong Gao, Xian-Zhong Zhang

Qing Hao, Yan Li, Department of Gastroenterology of the 2nd Affiliated Hospital, China Medical University, Shenyang 110004, Liaoning Province, China
Hong Gao, Key Laboratory for Congenital Malformation of the Ministry of Health, China Medical University, Shenyang 110004, Liaoning Province, China
Xian-Zhong Zhang, Department of Gastroenterology, the Red Cross Hospital of Shenyang, Shenyang 110013, Liaoning Province, China
Correspondence to: Dr. Qing Hao, Gastroenterology Department of the 2nd Affiliated Hospital of China Medical University, 36 Sanhao Jie, Heping District, Shenyang 110004, Liaoning Province, China. haoqing007@sohu.com
Received: 2002-11-06 Accepted: 2002-11-18

Abstract

AIM: To investigate the resistance mechanism of *Hp* to clarithromycin.

METHODS: With E-test method, we examined the minimal inhibitory concentration (MIC) to clarithromycin of 35 *Hp* clinical isolates. Resistance strains were defined when MIC \geq 8 mg/L. Extract the DNA from the bacteria with the phenol-chloroform extraction method. Then amplify the fragments from 2 047 to 2 347 of 23 S rRNA gene. Gene sequence of the PCR products was analyzed to observe the mutation in the resistant *Hp* strains.

RESULTS: Compared with susceptible strains, No13 strain contained one point mutation (T2289C), No17 had two point mutations (G2224A, T2289C) and No22 strain had 3 point mutations (G2224A, C2245T, T2289C). The MICs of the 3 resistant *Hp* isolates were as follows: No13 of 8.0 mg/L, No17 of 64 mg/L, No22 of >256 mg/L. With increase of the resistance of *Hp* strains, the number of point mutations increased.

CONCLUSION: The point-mutations at 23 S rRNA gene responsible for *Hp* resistance to clarithromycin have not been reported in literature either at home or abroad, demonstrating that different mechanism of *Hp* resistance to

clarithromycin exists in different regions.

Hao Q, Li Y, Gao H, Zhang XZ. Molecular mechanism of the resistance of *Helicobacter pylori* to clarithromycin. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2003;11(10):1485-1487

摘要

目的: 探讨幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)对克拉霉素耐药的分子基础.

方法: 采用 E-test 方法对 35 例 Hp 的临床分离株进行克拉霉素的 MIC (minimal inhibitory concentration) 检测, 大于或等于 8 mg/L 为耐药株. 按酚-氯仿方法提取 Hp 的 DNA, PCR 方法扩增 23S rRNA 基因中 2 047-2 347 之间的片段, 对 PCR 产物进行序列分析, 观察耐药株的基因突变情况.

结果: 与敏感菌(No33)序列比较, No13 存在 1 个突变位点, 即 2 289 位点 T 变成了 C (T2289C), No17 存在 2 个突变位点, 即 G2224A、T2289C, No22 存在 3 个突变位点, 即 G2224A、C2245T 及 T2289C. 三株耐药 Hp 菌株的 MIC 值分别是: No13 为 8.0 mg/L, No17 为 64 mg/L, No22 为大于 256 mg/L. 随着耐药性的提高(表现在 MIC 值的升高), 高耐药性菌株的突变位点多于低耐药性菌株的突变位点.

结论: 与耐药有关的 3 个突变位点, G2224A、C2245T 及 T2289C, 国内外未见报道, 反映了 Hp 耐药的地区差异.

郝庆, 李岩, 高红, 张显忠. 幽门螺杆菌对克拉霉素耐药的分子基础. 世界华人消化杂志 2003;11(10):1485-1487

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/1485.asp>

0 引言

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)是许多消化系统疾病包括胃癌的主要致病因子^[1-10], 抗 Hp 的治疗也成为消化性溃疡治疗学方面的一个重要突破. 由于 Hp 主要定植在胃黏膜层下胃小凹表面, 根除治疗相对困难, 克拉霉素被认为是杀 Hp 效果最好的抗生素^[11]. Hp 耐药是治疗失败的主要原因^[12-14], 国外报道克拉霉素耐药是由于 Hp 的 23S rRNA 基因中 2 143, 2 144 位点上 A 到 G 的突变引起^[15-18], 而国内关于该方面的报道极少^[19, 20]. 我们在前述实验基础上^[21], 利用 E-test 方法筛选出克拉霉素耐药 Hp 菌株, 探讨了其耐药的分子基础如下:

1 材料和方法

1.1 材料 Hp 菌株来源: 利用 E-test 方法对 35 例 Hp 的

临床分离株进行克拉霉素的 MIC (minimal inhibitory concentration) 值测定, 大于或等于 8 mg/L 为耐药株, 共 3 株, No13 (MIC 为 8 mg/L)、No17 (MIC 为 64 mg/L) 及 No22 (MIC 为大于或等于 256 mg/L), 1 例敏感株, No33 (MIC 为 0.125 mg/L); 引物(23S rRNA 基因 2 047-2 347 之间, 由上海生工生物工程技术服务有限公司); dNTP, 100 bp DNA Ladder Marker (宝生物工程大连有限公司); PCR 扩增仪(biometra, germany); 测序仪器为 ABI PRISM 377-96; 测序试剂为 BigDye terminator v2.0

1.2 方法 按酚-氯仿方法提取 Hp DNA. PCR 扩增上游引物: 5' -CTGCATGAATGGCGTAACGAG-3' (2 047-2 067); 下游引物: 5' -GAGCGACCGCCCCAGTCAAAC-3' (2 347-2 327); PCR 循环体系共 20 μ L, 其中包括: dd H₂O 13.3 μ L; 10xPCR buffer 2.5 μ L; dNTPs (2.5 mmol/L) 2.0 μ L; Taq 酶 (5 KU/L) 0.2 μ L; 引物(1 : 5x) 1.5 μ L; DNA sample 0.5 μ L; 循环条件: 94.0 $^{\circ}$ C 4 min, 94.0 $^{\circ}$ C 40 s, 61.5 $^{\circ}$ C 1 min, 72.0 $^{\circ}$ C 1 mins, 72.0 $^{\circ}$ C 7 min, 共 32 个循环; 聚丙烯酰胺凝胶电泳, 观察 PCR 产物纯度; 观察扩增产物电泳图, 确定反应体系中 PCR 产物单一而含量高时, 按上述条件扩增 50 μ L PCR 产物, 由上海生工生物技术有限公司服务, 进行 PCR 产物序列测定。

2 结果

PCR 产物为 301 bp 的 DNA 片段, 反应体系中只含有单一的目的片段, 无污染, 无杂带(图1). No33 为克拉霉素敏感 Hp 菌株, No.13, 17, 22 均为克拉霉素耐药 Hp 菌株. 从测序图谱中可以发现: 与敏感菌(No.33)序列比较, No.13 共测出 279 个碱基, 其中存在 1 个突变位点, 即 2 289 位点 T 变成了 C(T2289C), No.17 共测出 278 个碱基, 其中存在 2 个突变位点, 即 G2224A, T2289C, No.22 共测出 278 个碱基, 其中存在 3 个突变位点, 即 G2224A, C2245T 及 T2289C. 三株耐药 Hp 菌株的 MIC 值分别是: No.13 为 8.0 mg/L, No.17 为 64 mg/L, No.22 为大于 256 mg/L. 随着耐药性的提高(表现在 MIC 值的升高), 我们发现高耐药性菌株的突变位点多于低耐药性菌株的突变位点(图 2).

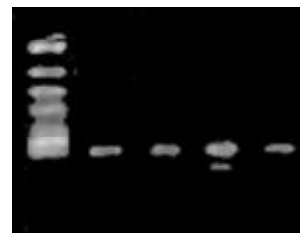


图1 301 bp PCR 产物的电泳。

3 讨论

Hp 对克拉霉素耐药的现象不断出现, 从而导致了三联根治方案的失败. 根据大肠杆菌对克拉霉素的耐药机制, Stone et al^[15]首先发现并报告了 Hp 对克拉霉素耐药的分子基础是 23S rRNA 基因中 2 143, 2 144 位点上 A 到 G 的突变, 在随后的研究^[22-25]中也发现了其他位点上的一些突变导致耐药, 比如: A2142C, A2143C, A2143T, A2115G, G2141A. Hp 的遗传学特征存在明显的地域差别^[26, 27], Hp 耐药株的遗传学特征也存在着明显的地域差别^[28]. 关于中国人感染的克拉霉素耐药 Hp 菌株的分子基础, 研究报道的极少, 史彤 et al^[19]曾利用 PCR-RFLP 方法分析了上海地区克拉霉素耐药 Hp 菌株的遗传特征, 该研究只是根据 23S rRNA 基因中 2 143, 2 144 位点上 A 到 G 突变后, 可以产生新的酶切位点, 而推断耐药株可能存在该位点的突变, 而未进行直接的目的基因的序列分析, 故也不能发现除上述 2 个位点之外的突变, 因而该研究具有一定的局限性. 我们通过 E-test 方法筛选出 3 株不同程度的 Hp 耐药株, 其 MIC 值分别为: No.13 8 mg/L, No.17 64 mg/L, No.22 >256 mg/L, 和 1 例敏感株, No.33, 其 MIC 值为 0.125 mg/L. 我们发现, 与敏感株相比, 3 株耐药株均存在点突变, 且不同耐药程度的 Hp 菌株, 突变位点的数目也不相同, 低度耐药的 13 号 Hp 菌株只存在 T2289C 的突变, 中度耐药的 17 号 Hp 菌株存在 2 处突变, 即 G2224A 和 T2289C, 而高度耐药的 22 号 Hp 菌株发生了 3 处突变: 即 G2224A, C2245T 和 T2289C, 随耐药性的增加, 突变的位点数目也增加. 由上述结果还可以看出, 耐药突变局限于 2 219-2 289 之间, 共 70 个碱基对之中, 其中 T2289C 的突

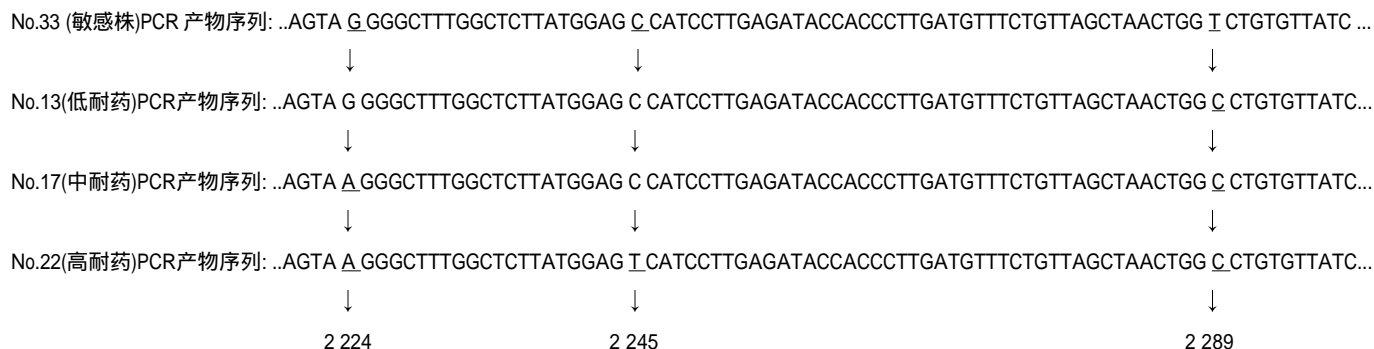


图2 克拉霉素耐药 Hp 菌株 23S rRNA 基因突变情况。

变存在于3例Hp耐药株中,而C2245T只存在于高耐药的No.22号Hp菌株中,G2224A存在于中、高度耐药株中.这个现象在国内外的研究中均未见报道,而国外常报道的A2143G和A2144G的突变也未能在本研究中出现,这一点也证实了Hp耐药机制的地域差异.国内关于这方面的研究还需进一步深入进行,以期建立中国人感染的克拉霉素耐药Hp菌株的遗传学资料.

克拉霉素杀菌机制^[29]在于,它可以与23S rRNA肽链转移酶结合,从而抑制菌体蛋白质的合成,起到杀菌作用,当该基因发生突变时,其编码的氨基酸发生改变,肽链转移酶环状结构的局部发生破坏,克拉霉素与核糖体的结合即减弱,失去了作用位点,不能发挥抗菌作用,临床上即出现了克拉霉素耐药现象.自然界中,生物的遗传物质存在着自然突变率,但是非常低,大约在 10^{-6} - 10^{-8} ,Hp耐药突变的产生目前倾向于认为是抗生素选择性压力的结果^[30],即由于克拉霉素的大量广泛应用,杀死了敏感菌,而留下了自然突变产生的耐药株进一步繁殖,形成主要致病菌,但大环内酯类药物能否诱发这种耐药突变,目前还未见有关报道.

4 参考文献

- Vandenplas Y. *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol* 2000;6:20-31
- Xia HX, Fan XG, Talley NJ. Clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori* and its clinical relevance. *World J Gastroenterol* 1999;5:263-266
- Peng ZS, Liang ZC, Liu MC, Ou-Yang NT. Studies on gastric epithelial cell proliferation and apoptosis in Hp associated gastric ulcer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 1999;7:218-219
- Xiao SD, Liu WZ. Current status in treatment of Hp infection. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 1999;7:3-4
- Meyer JM, Silliman NP, Dixon CA, Siepmann M, Sugg JE, Hopkins RJ. *Helicobacter pylori* and early duodenal ulcer status post-treatment: a review. *Helicobacter* 2001;6:84-92
- Casella G, Buda CA, Maisano R, Schiavo M, Perego D, Baldini V. Complete regression of primary gastric MALT-lymphoma after double eradication *Helicobacter pylori* therapy: role and importance of endoscopic ultrasonography. *Anticancer Res* 2001;21:1499-1502
- Suganuma M, Kurusu M, Okabe S, Sueoka N, Yoshida M, Wakatsuki Y, Fujiki H. *Helicobacter pylori* membrane protein 1: a new carcinogenic factor of *Helicobacter pylori*. *Cancer Res* 2001;61:6356-6359
- Sheng T, Zhang JZ. Current status in study of Hp ureB. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 1999;7:881-884
- Zhang ZW, Farthing MJ. Molecular mechanisms of *H pylori* associated gastric carcinogenesis. *World J Gastroenterol* 1999;5:369-374
- Zhuang XQ, Lin SR. Progress in research on the relationship between Hp and stomach cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2000;8:206-207
- Matsuoka M, Yoshida Y, Hayakawa K, Fukuchi S, Sugano K. Simultaneous colonisation of *Helicobacter pylori* with and without mutations in the 23S rRNA gene in patients with no history of clarithromycin exposure. *Gut* 1999;45:503-507
- Realdi G, Dore MP, Piana A, Atzei A, Carta M, Cugia L, Manca A, Are BM, Massarelli G, Mura I, Maida A, Graham DY. Pretreatment antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* infection: results of three randomized controlled studies. *Helicobacter* 1999;4:106-112
- Pilotto A, Leandro G, Franceschi M, Rassi M, Bozzole L, Furlan F, Di Mario F, Valerio G. The effect of antibiotic resistance on the outcome of three 1-week triple therapies against *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:667-673
- Megraud F. Antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* infection. *Br Med Bull* 1998;54:207-216
- Stone GG, Shortridge D, Flamm RK, Versalovic J, Beyer J, Idler K, Zulawinski L, Tanaka SK. Identification of a 23s rRNA gene mutation in clarithromycin-resistance *Helicobacter pylori*. *Helicobacter pylori* 1996;1:227-228
- 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
- Stone GG, Shortridge D, Versalovic J, Beyer J, Flamm RK, Graham DY, Ghoneim AT, Tanaka SK. A PCR-oligonucleotide ligation assay to determine the prevalence of 23s rRNA gene mutations in clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori*. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:712-714
- Szcebara F, Dhaenens L, Vincent P, Husson MO. Evaluation of rapid molecular methods for detection of clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997;16:162-164
- 史彤, 刘文忠, 萧树东, 徐蔚文. 幽门螺杆菌对克拉霉素耐药的分子机制. *中华消化杂志* 2001;21:25-27
- Zheng X, Hu F, Wang W. The prevalence and mechanism of *Helicobacter pylori* resistance to clarithromycin in Beijing. *Zhonghua Yixue Zazhi* 2001;81:1413-1415
- 郝庆, 李岩, 张智杰, 刘勇, 王晓. 沈阳地区幽门螺杆菌耐药情况的研究. *世界华人消化杂志* 2002;10:480-481
- 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
- Alarcon T, Domingo D, Prieto N, Lopez-Brea M. PCR using 3-mismatched primers to detect A2142C mutation in 23s rRNA conferring resistance to clarithromycin in *Helicobacter pylori* clinical isolates. *J Clin Microbiol* 2000;38:923-925
- Taylor DE. Pathophysiology of antibiotic resistance: clarithromycin. *Can J Gastroenterol* 2000;14:891-894
- Fontana C, Favaro M, Minelli S, Criscuolo AA, Pietroiusti A, Galante A, Fat C. New site of modification of 23S rRNA associated with clarithromycin resistance of *Helicobacter pylori* clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:3765-3769
- Mukhopadhyay AK, Kersulyte D, Jeony JY, Datta S, Ito Y, Chowdhury A, Chowdhury S, Santra A, Bhattacharyya SK, Azuma T, Nair GB, Berg DE. Distinctiveness of genotypes of *Helicobacter pylori* in Calcutta, India. *J Bacteriol* 2000;82:3219-3227
- Yu FJ, Wu DC, Kuo CH, Lu CY, Su YC, Lin SR, Liu CS, Jan CM, Wang WM. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection by stool antigen test in southern Taiwan. *Kaohsiung J Med Sci* 2001;17:344-350
- 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 Hp antimicrobial resistance partnership (SHARP) study, 1993-1999. *Ann Intern Med* 2002;136:13-24
- Occhialini A, Urdaci M, Doucet-Populaire F, Bebear CM, Lamouliatte H, Megraud F. Macrolide resistance in *Helicobacter pylori*: rapid detection of point mutations and assays of macrolide binding to ribosomes. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:2724-2728
- Maeda S, Yoshida H. Mechanism of drug resistance in *Helicobacter pylori*. *Nippon Rinsho* 2001;59:367-373



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

