

幽门螺杆菌对甲硝唑耐药机制的研究进展

马春婷, 高峰

马春婷, 高峰, 新疆维吾尔自治区人民医院消化内科 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830000

马春婷, 主要从事幽门螺杆菌与消化系统疾病相关性的研究。

作者贡献分布: 马春婷完成本文综述; 高峰审校。

通讯作者: 高峰, 主任医师, 830000, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市天池路91号, 新疆维吾尔自治区人民医院消化内科。

xjgf@sina.com

收稿日期: 2014-02-18 修回日期: 2014-04-03

接受日期: 2014-04-09 在线出版日期: 2014-06-08

Mechanisms underlying resistance of *Helicobacter pylori* to metronidazole

Chun-Ting Ma, Feng Gao

Chun-Ting Ma, Feng Gao, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi 830000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Correspondence to: Feng Gao, Chief Physician, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, 91 Tianchi Road, Urumqi 830000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. xjgf@sina.com

Received: 2014-02-18 Revised: 2014-04-03

Accepted: 2014-04-09 Published online: 2014-06-08

Abstract

Many diseases of the digestive system are related to *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), which is an microaerophilic bacterium and has the highest infection rate in humans around the world. Metronidazole is an effective drug to kill *H. pylori*. The resistance to metronidazole in *H. pylori* has increased in recent years. The precise mechanism underlying the resistance of *H. pylori* to metronidazole is still unknown. This article reviews the latest progress in understanding the resistance to metronidazole in *H. pylori*.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: *Helicobacter pylori*; Metronidazole; Drug resistance; Gene mutations

Ma CT, Gao F. Mechanisms underlying resistance of *Helicobacter pylori* to metronidazole. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(16): 2271-2276 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2271.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i16.2271>

[wjgnet.com/1009-3079/22/2271.asp](http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2271.asp) DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i16.2271>

摘要

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是一种微需氧菌, 与多种消化系统疾病相关, 是目前世界上感染率最高的细菌之一。甲硝唑具有较强的抗*H. pylori*的活性, 但近年*H. pylori*对甲硝唑耐药率逐年上升, 而*H. pylori*的耐药机制尚不明确, 现就*H. pylori*甲硝唑耐药机制的相关性研究予以综述。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 幽门螺杆菌; 甲硝唑; 耐药机制; 基因突变

核心提示: 此文章从甲硝唑抗幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)机制、*H. pylori*耐药机制及目前发现的多种基因突变、失活等发面, 对*H. pylori*甲硝唑耐药机制进行了多角度的综述, 使读者能对耐药机制有更全面的了解。

马春婷, 高峰. 幽门螺杆菌对甲硝唑耐药机制的研究进展. 世界华人消化杂志 2014; 22(16): 2271-2276 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2271.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i16.2271>

0 引言

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是目前世界上感染率最高的细菌之一^[1], 其在全球自然人群中的感染率超过50%^[2], 发展中国家高于发达国家^[3,4]。国内张吉等^[5]于2011年在上海瑞金医院进行的研究中发现, 该院消化科健康体检人群中, *H. pylori*感染率达48.31%。*H. pylori*感染被证实与某些胃肠道疾病及胃肠道外疾病的发生发展具有密切关系, 因此根除*H. pylori*对于这些疾病的防治具有重要意义。2006年世界*H. pylori*研究小组召开了Maastricht第三次会议^[6]提出了最新的*H. pylori*治疗指南, 其中推荐的一线抗*H. pylori*治疗所使用的抗生素为: 甲硝唑、克拉霉素和阿莫西林。2007年, 我国召开的庐山会议中

■背景资料

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)对甲硝唑耐药率逐年升高, 其耐药机制受诸多因素影响, 是综合作用的结果, 目前研究认为硝基还原酶基因的突变失活是*H. pylori*对甲硝唑耐药的主要机制, 随着研究的逐步深入, 各种检测方式的开展应用, 关于*H. pylori*耐药的机制将不断完善。

■同行评议者

汤静, 主管药师, 上海交通大学附属第一人民医院药学部

■ 研发前沿

*H. pylori*耐药机制目前研究的热点为基因突变失活对于耐药发生的作用方式。研究的重点是临床上对于*H. pylori*耐药所采取的根除率高的治疗方案。目前对于有效的降低*H. pylori*耐药的发生率是迫切需要解决的问题。

提到:在选择根除*H. pylori*治疗方法时,应考虑到以质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPI)为主的三联疗法中所应用抗生素耐药率的上升^[7,8]。有学者^[9]进行的多中心性研究显示,我国*H. pylori*对甲硝唑、克拉霉素和阿莫西林的耐药率分别为75.6%、27.6%和2.7%。

抗*H. pylori*治疗所使用的抗生素中,因甲硝唑能够在胃内高酸环境中仍保持较高的药物浓度,具有较强的抗*H. pylori*活性,而且稳定性好,价格低廉,因此常被用于抗*H. pylori*的一线治疗。但随着甲硝唑的大量应用,短时间内出现大量的甲硝唑耐药*H. pylori*菌株,使根除*H. pylori*治疗的难度加大^[10],*H. pylori*对甲硝唑的耐药机制尚未明了,成为了国内外众多学者的研究热点^[11]。下面结合文献,对其耐药机制综述如下。

1 甲硝唑抗*H. pylori*的作用机制

根除*H. pylori*的药物中,甲硝唑最常用,他属于硝基咪唑类衍生物,本身不具有杀菌作用,在抗*H. pylori*治疗中,其有效成分硝基咪唑进入胃内,穿过胃黏膜后在高酸环境中形成硝基团,经过*H. pylori*细胞壁的被动扩散进入胞浆,胞浆中的硝基团在对氧不敏感的硝基还原酶催化作用下,被还原为亚硝基衍生物、羟胺衍生物等,这些还原产物具有细胞毒性,作用于DNA链,使其断裂、损伤,从而干扰*H. pylori*增殖,达到抗*H. pylori*的目的。

2 *H. pylori*对抗生素的耐药机制

*H. pylori*对抗生素的耐药机制与其他细菌相同,主要包括以下3种类型:(1)固有性耐药,是指细菌对某种抗生素的耐药性是其先天所特有的能力,多见于阻碍化合物渗透的屏障效应导致耐药的发生;(2)获得性耐药,是指正常情况下对抗生素敏感的细菌群体,由于基因突变、质粒介导转变或者蛋白质的改变使其成为对抗生素耐药的菌株;(3)其他类型的耐药性,菌株在体外对抗生素敏感,却在体内耐药,耐药性出现的最主要原因,是抗菌药物虽然达到有效浓度,却无法到达感染位点,不能发挥抗菌作用^[12]。同一种细菌群体对不同抗生素的耐药情况及机制不相同。

*H. pylori*对抗生素耐药机制较为复杂,目前大部分学者的观点认为,耐药的发生主要与抗生素作用靶点相关的基因突变有关,也有人提出外排泵、孔道蛋白及热休克蛋白等物质的改变亦会影响抗生素的敏感性。

3 *H. pylori*对甲硝唑的耐药机制

*H. pylori*对甲硝唑耐药的机制尚不明确,目前研究发现可能有以下几种。

3.1 *rdxA*、*frxA*、*fdxB*基因突变,导致硝基还原酶活性的降低 许多研究^[13]推测*rdxA*、*frxA*、*fdxB*基因突变与甲硝唑耐药相关,其中大部分研究显示*rdxA*基因的突变是引发耐药的主要原因,而*frxA*、*fdxB*基因单独突变并不能导致*H. pylori*的耐药,但能增强*rdxA*的耐药作用^[14]。

3.1.1 *rdxA*基因突变: *rdxA*基因编码氧不敏感的NADPH硝基还原酶,目前认为^[15-17]*rdxA*基因的突变可使硝基还原酶失活,引起酶活性的丧失,使甲硝唑产生的亚硝基不能被还原,进而导致*H. pylori*对甲硝唑耐药^[18]。

在*H. pylori*对甲硝唑耐药研究的大多数临床分离株中,*rdxA*基因突变率为56.7%,而且发现耐药菌株中*rdxA*基因突变位点不固定,不能确定某一位点突变与耐药性相关,突变大多为随机性,缺乏规律^[19],因此也给临床上使用分子生物学方法检测*H. pylori*对甲硝唑的耐药性带来困难。甲硝唑还原产物羟胺的量在没有达到杀菌浓度时,即可诱导细菌DNA发生变异,这可能是*rdxA*基因多发、无规律变异的原因。

Goodwin等^[20]将*rdxA*基因导入对甲硝唑耐药的*H. pylori*菌株,发现其转变为甲硝唑敏感菌株,而在反向实验中,将*rdxA*的等位基因导入对甲硝唑敏感的*H. pylori*菌株中,*H. pylori*菌株出现了耐药表现。因此推测,*H. pylori*对甲硝唑的耐药机制,与编码对氧不敏感的NADPH硝基还原酶的*rdxA*基因密切相关,*rdxA*基因的突变失活将会导致耐药的发生。

同时近年有研究发现,*H. pylori*对甲硝唑的耐药机制与*cagA*基因有关,实验发现,15株*cagA*表达阳性且高耐药的菌株,全部发生*rdxA*基因突变,由此推测带有*cagA*基因的菌株可能同时存在着*rdxA*基因突变,可能更易引起*H. pylori*对甲硝唑产生高水平耐药^[21,22]。但研究中发现,6株*cagA*表达阴性的高耐药菌株的*rdxA*基因未发现突变,说明完整的*rdxA*基因也可产生高水平的耐药性^[23,24]。

但也有研究提出^[25,26],*rdxA*基因的突变失活仅引起*H. pylori*对甲硝唑中度耐药,而临床分离所得的甲硝唑耐药菌株多为重度耐药,二者最低抑菌浓度(minimal inhibitory concentration, MIC)值之间具有明显差异,同时也发现,一些耐药的*H. pylori*菌株与对药物敏感的亲代菌株之

间, *rdxA* 基因表达并无差别, 因此仅用 *rdxA* 基因的突变失活难以解释耐药的发生。

3.1.2 *fdxB* 及 *frxA* 基因突变: 研究发现, *H. pylori* 的 *frxA* 基因和 *fdxB* 基因分别编码 NADPH 黄素氧化还原酶及铁氧化还原蛋白相似性蛋白, 他们的变异在 *H. pylori* 对甲硝唑高度耐药中发挥相当重要的作用, 但均以 *rdxA* 基因的变异作为发生耐药的基础。研究发现, 单一 *fdxB* 基因突变只导致 *H. pylori* 对甲硝唑的低水平耐药, 甚至不耐药, 而 *rdxA* 或 *frxA* 基因突变会导致 *H. pylori* 对甲硝唑产生中等程度的耐药; 当 *rdxA* 与 *fdxB* 或 *frxA* 基因联合突变, 则会导致 *H. pylori* 对甲硝唑产生高水平耐药^[27,28]。因此有人推测, *rdxA* 基因的变异是诱导 *H. pylori* 对甲硝唑发生耐药的基础, *frxA* 和 *fdxB* 基因突变, 在 *rdxA* 基因突变所诱导的甲硝唑耐药中则起协同作用^[29]。

Kwon 等^[28]发现 *frxA* 和 *fdxB* 基因的突变均能使甲硝唑敏感 *H. pylori* 菌株和耐药 *H. pylori* 菌株的 MIC 值增高, 将失活的 *frxA* 基因转入甲硝唑敏感 *H. pylori* 菌株中, 该菌株转变为耐药菌株; 反之, 通过将对甲硝唑敏感大肠杆菌菌株成功转化为耐药菌株的实验, 也更加证实了这一观点。

也有学者认为^[30], 单一的 *frxA* 基因突变失活, 而 *rdxA* 基因正常, 也可引起 *H. pylori* 对甲硝唑耐药; 单一的 *fdxB* 基因突变不足以导致 *H. pylori* 对甲硝唑耐药, 但当其与 *rdxA* 基因同时发生突变时可成倍提高 MIC 值。故推测, *rdxA* 基因可能在菌株生长中起基本的营养支持作用, 单一的 *frxA* 基因突变失活仅能够加强 *rdxA* 失活引起的耐药^[31]。对 *fdxB* 基因的功能研究认为, *fdxB* 基因的突变失活不足以引起 *H. pylori* 对甲硝唑耐药^[32], 但在其他耐药基因突变失活的前提下, *H. pylori* 基因的突变失活可成倍增加 *H. pylori* 对甲硝唑的耐药性^[28]。

在对于 *H. pylori* 耐药菌株的基因分析中, 有 *rdxA* 和 *frxA* 基因均未发生突变的耐药菌株出现, 提示耐药性与基因突变并非完全一致, 应该有其他耐药机制存在, 基因表达的调控机制改变也可能成为耐药性产生的原因之一。

3.2 编码 DNA 修复酶的 *RecA* 基因突变, 使细菌 DNA 的修复能力增加 *RecA* 基因是原核生物重要的 DNA 重组修复基因。有实验将 *RecA* 基因转化到 *H. pylori* 甲硝唑敏感菌株中, 产生了耐药菌株, 并且在敏感和耐药菌株的比较中发现位于 *RecA* 基因上两个位点的突变, 从而推断该基因的突变可能与 *H. pylori* 对甲硝唑的耐药相关^[33]。

然而, Marais 等^[27]在研究中却发现耐药菌株的 *RecA* 基因以及 *rdxA*、*frxA*、*fdxB* 基因均没有任何突变。

3.3 细菌外排泵及渗透能力的改变, 导致药物摄入减少或外排增加 戴宁等^[34]和 Lathan 等^[35]发现, 维拉帕米能通过抑制药物外排而降低 *H. pylori* 耐甲硝唑菌株的 MIC 值, 推测可能是由于其抑制了 *H. pylori* 膜上的药物泵所致。在 ABC 转运蛋白家族的外排泵实验及多重耐药研究^[36]中发现, 5 个家族的外排泵中有 2 个家族的外排泵在 *H. pylori* 多重耐药中起作用, 但是不能完全解释多重耐药的发生机制, 外排泵在 *H. pylori* 耐药中的作用机制还需要进一步的研究^[37]。

关于药物摄入和外排方面, Moore 等^[38]认为在 *H. pylori* 中存在具活性的甲硝唑转运体, 但由于其活性在敏感菌和耐药菌中没有发现区别, 因而不认为甲硝唑耐药是由于药物摄入减少所致。胡伟玲等^[39]报道甲硝唑与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。

3.4 过氧化氢酶和超氧化物歧化酶活性下降, 导致氧清除能力下降 有学者推测^[40,41], 超氧化物歧化酶和过氧化氢酶的活性增加可能参与 *H. pylori* 菌株对甲硝唑耐药, Jorgensen 等^[42]研究发现 *H. pylori* 甲硝唑耐药菌株中以上两个酶的活性并不受甲硝唑的诱导而增加, 而且耐药菌株与其并无相关性。直至目前, 许多研究也发现, 编码耐药菌与敏感菌过氧化氢酶和超氧化物歧化酶的活性没有明显的差别, 此结论进一步被证实。

3.5 热休克蛋白的保护机制与 *H. pylori* 耐药 *groEL* 和 *dnaK* 属于热休克蛋白家族, 广泛存在于原核与真核生物中, 是细胞最保守的保护机制之一^[43]。研究发现, 热休克蛋白的保护机制与 *H. pylori* 耐药菌株在抗生素环境下的存活密切相关, 实验也发现在 *H. pylori* 耐药菌株中热休克蛋白 *groEL* 和 *dnaK* 表达量增加^[44,45]。

H. pylori 对甲硝唑的耐药机制很复杂, 可能多种机制共同发挥作用, 目前发现的机制尚不能完全解释 *H. pylori* 对甲硝唑的耐药现象, 因此是否存在其他耐药相关基因及耐药机制有待进一步研究。

4 结论

H. pylori 与功能性消化不良、胃溃疡、十二指肠溃疡及胃癌等疾病密切相关, 而 *H. pylori* 耐药

■应用要点

此文章旨在综述 *H. pylori* 甲硝唑耐药机制, 对临床上日益升高的 *H. pylori* 甲硝唑耐药率有所帮助, 对于临床上选择合适的抗 *H. pylori* 治疗方案提供一定的指导, 同时对今后的耐药机制相关研究提供帮助。

■同行评价

本文对*H. pylori*对甲硝唑耐药机制的研究进展进行综述,内容较全面。

性是其根除治疗失败的主要原因。解决*H. pylori*耐药相关问题是刻不容缓的,*H. pylori*对甲硝唑具体耐药机制尚不明了,所以目前克服*H. pylori*耐药^[46,47]是首要问题。

研究^[48,49]显示甲硝唑方案的疗效减少到何种程度,取决于方案中其他药物成份和治疗时间。与标准三联疗法相比,耐药对四联疗法的影响较小^[50];治疗时间越长,甲硝唑耐药对疗效影响越小^[51],临床抗*H. pylori*治疗需规范化,根据临床上发生耐药的具体情况,酌情调整联合治疗药物、剂量及治疗时间,必要时治疗前应进行抗生素敏感试验,避免使用*H. pylori*耐药的抗生素。

5 参考文献

- 中华医学会消化病学分会, 幽门螺杆菌学组/幽门螺杆菌科研协作组. 第三次全国幽门螺杆菌感染若干问题共识报告. 中华胃肠病学 2008; 13: 42-46
- Dunn BE, Cohen H, Blaser MJ. *Helicobacter pylori*. *Clin Microbiol Rev* 1997; 10: 720-741 [PMID: 9336670]
- Jenks PJ, Edwards DI. Metronidazole resistance in *Helicobacter pylori*. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 19: 1-7 [PMID: 11814762 DOI: 10.1016/S0924-8579(01)00468-X]
- Miendje Deyi VY, Bontems P, Vanderpas J, De Koster E, Ntounda R, Van den Borre C, Cadranet S, Burette A. Multicenter survey of routine determinations of resistance of *Helicobacter pylori* to antimicrobials over the last 20 years (1990 to 2009) in Belgium. *J Clin Microbiol* 2011; 49: 2200-2209 [PMID: 21450969 DOI: 10.1128/JCM.02642-10]
- 张吉, 陈明, 钟捷, 李文艳, 江石湖, 张晨莉. 健康体检人群中Hp感染与糖代谢异常及胰岛素抵抗的相关性分析. 国际消化病杂志 2013; 33: 57-60
- 刘文忠, 译. 幽门螺杆菌感染处理的当代概念Maas-tricht III 共识报告. 中华消化杂志 2007; 27: 257-261
- Raymond J, Kalach N, Bergeret M, Benhamou PH, Barbet JP, Gendrel D, Dupont C. Effect of metronidazole resistance on bacterial eradication of *Helicobacter pylori* in infected children. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 1334-1335 [PMID: 9624470]
- Khademi F, Faghri J, Poursina F, Esfahani BN, Moghim S, Fazeli H, Adibi P, Mirzaei N, Akbari M, Safaei HG. Resistance pattern of *Helicobacter pylori* strains to clarithromycin, metronidazole, and amoxicillin in Isfahan, Iran. *J Res Med Sci* 2013; 18: 1056-1060 [PMID: 24523796]
- 中华医学会消化病学分会, 幽门螺杆菌学组/幽门螺杆菌科研协作组. 中国幽门螺杆菌耐药状况以及耐药对治疗的影响-全国多中心临床研究. 胃肠病学 2007; 12: 525-530
- Graham DY, Fischbach L. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance. *Gut* 2010; 59: 1143-1153 [PMID: 20525969 DOI: 10.1136/gut.2009.192757]
- Ierardi E, Giorgio F, Losurdo G, Di Leo A, Principi M. How antibiotic resistances could change *Helicobacter pylori* treatment: A matter of geography? *World J Gastroenterol* 2013; 19: 8168-8180 [PMID: 24363506 DOI: 10.3748/wjg.v19.i45.8168]
- Pajares García JM, Pajares-Villarroya R, Gisbert JP. [*Helicobacter pylori* infection: antibiotic resistance]. *Rev Esp Enferm Dig* 2007; 99: 63-70 [PMID: 17417916 DOI: 10.4321/S1130-01082007000200001]
- 邵恒骏, 盛海辉. 耐药基因检测与幽门螺杆菌根除治疗(幽门螺杆菌感染治疗的新路径, 专题论坛). 中华医学杂志 2012; 92: 657-659
- 李耿, 田拥军, 叶嗣颖, 张正茂, 崔斌, 宋启发, 熊萍. 幽门螺杆菌对甲硝唑耐药性及多重相关基因DNA和氨基酸序列分析. 华中科技大学学报(医学版) 2005; 34: 138-140
- Hughes NJ, Clayton CL, Chalk PA, Kelly DJ. *Helicobacter pylori* porCDAB and oorDABC genes encode distinct pyruvate: flavodoxin and 2-oxoglutarate: acceptor oxidoreductases which mediate electron transport to NADP. *J Bacteriol* 1998; 180: 1119-1128 [PMID: 9495749]
- Buruco C, Lhomme V, Fauchere JL. Performance criteria of DNA fingerprinting methods for typing of *Helicobacter pylori* isolates: experimental results and meta-analysis. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 4071-4080 [PMID: 10565934]
- Kaihovaara P, Höök-Nikanne J, Uusi-Oukari M, Kosunen TU, Salaspuro M. Flavodoxin-dependent pyruvate oxidation, acetate production and metronidazole reduction by *Helicobacter pylori*. *J Antimicrob Chemother* 1998; 41: 171-177 [PMID: 9533458 DOI: 10.1093/jac/41.2.171]
- Jeong JY, Mukhopadhyay AK, Akada JK, Dailidene D, Hoffman PS, Berg DE. Roles of FrxA and RdxA nitroreductases of *Helicobacter pylori* in susceptibility and resistance to metronidazole. *J Bacteriol* 2001; 183: 5155-5162 [PMID: 11489869 DOI: 10.1128/JB.183.17.5155-5162.2001]
- 谢国艳. 上海崇明地区幽门螺杆菌的耐药性及cagA基因、rdxA基因在幽门螺杆菌耐甲硝唑中的作用. 江苏: 中国科学技术信息研究所, 2011: 28-29
- 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 [PMID: 9622362 DOI: 10.1046/j.1365-2958.1998.00806.x]
- Scholte GH, van Doorn LJ, Cats A, Bloemena E, Lindeman J, Quint WG, Meuwissen SG, Kuipers EJ. Genotyping of *Helicobacter pylori* in paraffin-embedded gastric biopsy specimens: relation to histological parameters and effects on therapy. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1687-1695 [PMID: 12135019 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2002.05775.x]
- Latham SR, Labigne A, Jenks PJ. Production of the RdxA protein in metronidazole-susceptible and -resistant isolates of *Helicobacter pylori* cultured from treated mice. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49: 675-678 [PMID: 11909843 DOI: 10.1093/jac/49.4.675]
- Kim SY, Joo YM, Lee HS, Chung IS, Yoo YJ, Merrell DS, Cha JH. Genetic analysis of *Helicobacter pylori* clinical isolates suggests resistance to metronidazole can occur without the loss of functional rdxA. *J Antibiot (Tokyo)* 2009; 62: 43-50 [PMID: 19132060 DOI: 10.1038/ja.2008.6]
- Chisholm SA, Owen RJ. Mutations in *Helicobacter pylori* rdxA gene sequences may not contribute to metronidazole resistance. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51: 995-999 [PMID: 12654749 DOI: 10.1093/

- jac/dkg192]
- 25 Jenks PJ, Ferrero RL, Labigne A. The role of the *rdxA* gene in the evolution of metronidazole resistance in *Helicobacter pylori*. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43: 753-758 [PMID: 10404313 DOI: 10.1093/jac/43.6.753]
- 26 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 [PMID: 10681326 DOI: 10.1128/AAC.44.3.608-613.2000]
- 27 Marais A, Bilardi C, Cantet F, Mendz GL, Mégraud F. Characterization of the genes *rdxA* and *frxA* involved in metronidazole resistance in *Helicobacter pylori*. *Res Microbiol* 2003; 154: 137-144 [PMID: 12648728 DOI: 10.1016/S0923-2508(03)00030-5]
- 28 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 [PMID: 10898687 DOI: 10.1128/AAC.44.8.2133-2142.2000]
- 29 张妹, 莫非, 孙朝琴, 张然, 玉莹, 李寅, 罗昭逊, 夏曙华. 幽门螺杆菌对甲硝唑的耐药性分析. 中国人兽共患病学报 2011; 27: 1115-1117
- 30 Aldana LP, Kato M, Kondo T, Nakagawa S, Zheng R, Sugiyama T, Asaka M, Kwon DH. In vitro induction of resistance to metronidazole, and analysis of mutations in *rdxA* and *frxA* genes from *Helicobacter pylori* isolates. *J Infect Chemother* 2005; 11: 59-63 [PMID: 15856372]
- 31 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 [PMID: 15496391 DOI: 10.1099/jmm.0.45701-0]
- 32 Masaoka T, Suzuki H, Kurabayashi K, et al. Could frameshift mutations in the *frxA* and *rdxA* genes of *Helicobacter pylori* be a marker for metronidazole resistance? *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 81-87 [DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.00029.x]
- 33 Chang KC, Ho SW, Yang JC, Wang JT. Isolation of a genetic locus associated with metronidazole resistance in *Helicobacter pylori*. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 236: 785-788 [PMID: 9245734 DOI: 10.1006/bbrc.1997.7050]
- 34 戴宁, 朱永良, 钱克达, 唐训球. 维拉帕米对幽门螺杆菌甲硝唑耐药性的作用. 中华消化杂志 1998; 18: 352-354
- 35 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 [PMID: 11526127 DOI: 10.1128/JCM.39.9.3052-3055.2001]
- 36 Thanassi DG, Cheng LW, Nikaido H. Active efflux of bile salts by *Escherichia coli*. *J Bacteriol* 1997; 179: 2512-2518 [PMID: 9098046]
- 37 van Amsterdam K, Bart A, van der Ende A. A *Helicobacter pylori* TolC efflux pump confers resistance to metronidazole. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 1477-1482 [PMID: 15793129 DOI: 10.1128/AAC.49.4.1477-1482.2005]
- 38 Moore RA, Beckthold B, Bryan LE. Metronidazole uptake in *Helicobacter pylori*. *Can J Microbiol* 1995; 41: 746-749 [PMID: 7553456 DOI: 10.1139/m95-102]
- 39 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: 1054-1056
- 40 Olekhovich IN, Vitko S, Valliere M, Hoffman PS. Response to metronidazole and oxidative stress is mediated through homeostatic regulator HsrA (HP1043) in *Helicobacter pylori*. *J Bacteriol* 2014; 196: 729-739 [PMID: 24296668 DOI: 10.1128/JB.01047-13]
- 41 Wassmann C, Hellberg A, Tannich E, Bruchhaus I. Metronidazole resistance in the protozoan parasite *Entamoeba histolytica* is associated with increased expression of iron-containing superoxide dismutase and peroxiredoxin and decreased expression of ferredoxin 1 and flavin reductase. *J Biol Chem* 1999; 274: 26051-26056 [PMID: 10473552 DOI: 10.1074/jbc.274.37.26051]
- 42 Jorgensen MA, Manos J, Mendz GL, Hazell SL. The mode of action of metronidazole in *Helicobacter pylori*: futile cycling or reduction? *J Antimicrob Chemother* 1998; 41: 67-75 [PMID: 9511039 DOI: 10.1093/jac/41.1.67]
- 43 Hartl FU, Martin J. Molecular chaperones in cellular protein folding. *Curr Opin Struct Biol* 1995; 5: 92-102 [PMID: 7773752 DOI: 10.1016/0959-440X(95)80014-R]
- 44 于晗. 幽门螺杆菌甲硝唑耐药的比较蛋白质组学初步研究. 山东: 山东大学, 2008: 31-32
- 45 Huesca M, Goodwin A, Bhagwansingh A, Hoffman P, Lingwood CA. Characterization of an acidic-pH-inducible stress protein (*hsp70*), a putative sulfatide binding adhesin, from *Helicobacter pylori*. *Infect Immun* 1998; 66: 4061-4067 [PMID: 9712748]
- 46 Kawakubo M, Ito Y, Okimura Y, Kobayashi M, Sakura K, Kasama S, Fukuda MN, Fukuda M, Katsuyama T, Nakayama J. Natural antibiotic function of a human gastric mucin against *Helicobacter pylori* infection. *Science* 2004; 305: 1003-1006 [PMID: 15310903 DOI: 10.1126/science.1099250]
- 47 Rossi G, Ruggiero P, Peppoloni S, Pancotto L, Fortuna D, Lauretti L, Volpini G, Mancianti S, Corazza M, Taccini E, Di Pisa F, Rappuoli R, Del Giudice G. Therapeutic vaccination against *Helicobacter pylori* in the beagle dog experimental model: safety, immunogenicity, and efficacy. *Infect Immun* 2004; 72: 3252-3259 [PMID: 15155627 DOI: 10.1128/IAI.72.6.3252-3259.2004]
- 48 van der Wouden EJ, Thijs JC, Kusters JG, van Zwet AA, Kleibeuker JH. Mechanism and clinical significance of metronidazole resistance in *Helicobacter pylori*. *Scand J Gastroenterol Suppl* 2001; (234): 10-14 [PMID: 11768554 DOI: 10.1080/003655201753265055]
- 49 Mégraud F. Resistance of *Helicobacter pylori* to antibiotics and its impact on treatment options. *Drug Resist Updat* 2001; 4: 178-186 [PMID: 11768331 DOI: 10.1054/drup.2001.0203]
- 50 Camargo MC, García A, Riquelme A, Otero W, Camargo CA, Hernandez-García T, Candia R, Bruce MG, Rabkin CS. The Problem of *Helicobacter pylori* Resistance to Antibiotics: A Systematic Review in Latin America. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 485-495 [PMID: 24589670 DOI: 10.1038/ajg.2014.24]
- 51 Chan KL, Zhou H, Ng DK, Tam PK. A prospec-

tive study of a one-week nonbismuth quadruple
therapy for childhood *Helicobacter pylori* infection.

J Pediatr Surg 2001; 36: 1008-1011 [PMID: 11431766
DOI: 10.1053/jpsu.2001.24726]

编辑 田滢 电编 鲁亚静



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》被评为中国精品科技期刊

本刊讯 2011-12-02, 中国科学技术信息研究所在北京发布2010年中国科技论文统计结果, 经过中国精品科技期刊遴选指标体系综合评价, 《世界华人消化杂志》被评为2011年度中国精品科技期刊. 中国精品科技期刊以其整体的高质量示范作用, 带动我国科技期刊学术水平的提高. 精品科技期刊的遴选周期为三年. (《世界华人消化杂志》编辑部)