

质子泵抑制剂与抗生素对幽门螺杆菌的联合抗菌作用

毕红燕, 陈峥宏, 蔡廷娜, 王菲, 毕雅坤, 王琼

毕红燕, 陈峥宏, 蔡廷娜, 王菲, 毕雅坤, 王琼, 贵阳医学院微生物学教研室 贵州省贵阳市 550004

毕红燕, 在读硕士, 主要从事幽门螺杆菌的研究.

贵州省科技厅-贵阳医学院联合基金资助项目, No. 黔科合LG字[2012]010号

作者贡献分布: 此课题由陈峥宏设计; 临床菌株由蔡廷娜与王菲提供; 研究过程由毕红燕与毕雅坤操作完成; 菌株鉴定由王琼完成; 本论文写作由陈峥宏指导; 毕红燕完成.

通讯作者: 陈峥宏, 教授, 研究生导师, 550004, 贵州省贵阳市北京路9号, 贵阳医学院微生物学教研室, joeanchenhan@hotmail.com

收稿日期: 2014-05-20 修回日期: 2014-06-11

接受日期: 2014-06-19 在线出版日期: 2014-08-18

Antibacterial effect of antibiotics combined with proton pump inhibitors against *Helicobacter pylori*

Hong-Yan Bi, Zheng-Hong Chen, Ting-Na Qi, Fei Wang, Ya-Kun Bi, Qiong Wang

Hong-Yan Bi, Zheng-Hong Chen, Ting-Na Qi, Fei Wang, Ya-Kun Bi, Qiong Wang, Department of Microbiology, Guiyang Medical College, Guiyang 550004, Guizhou Province, China

Supported by: the United Foundation of Guiyang Medical University-Science and Technology Department of Guizhou Province, No. [2012]010

Correspondence to: Zheng-Hong Chen, Professor, Department of Microbiology, Guiyang Medical College, 9 Beijing Road, Guiyang 550004, Guizhou Province, China. joeanchenhan@hotmail.com

Received: 2014-05-20 Revised: 2014-06-11

Accepted: 2014-06-19 Published online: 2014-08-18

Abstract

AIM: To observe the antibacterial effect of antibiotics combined with proton pump inhibitors (PPIs) against *Helicobacter pylori* (*H. pylori*).

METHODS: The sensitivity of *H. pylori* clinical isolates to clarithromycin, amoxicillin and levofloxacin was detected. The sensitive ($n = 5$) and resistant strains to clarithromycin ($n = 5$ for each), amoxicillin ($n = 5$ for each), or levofloxacin ($n = 5$ for each) were selected, and the minimum inhibitory concentrations (MICs) of these three antibiotics and the two PPIs omeprazole and rabeprazole were measured. Fractional inhibitory concentration index

(FICI) was calculated and compared between groups.

RESULTS: The FICIs of all combined antibacterial tests were less than 0.75 both in sensitive strains and resistant strains. The FICI of antibacterial test of rabeprazole combined with levofloxacin against sensitive strains was smaller than that of levofloxacin combined with omeprazole. For resistant strains, the FICI of amoxicillin combined with rabeprazole was smaller than that of amoxicillin combined with omeprazole.

CONCLUSION: Omeprazole or rabeprazole combined with clarithromycin, levofloxacin and amoxicillin can have a synergistic antibacterial effect. The antibacterial effect of rabeprazole and levofloxacin against sensitive strains was higher than that of levofloxacin combined with omeprazole. For resistant strains, the antibacterial effect of rabeprazole combined with amoxicillin was higher than that of amoxicillin combined with omeprazole.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: *Helicobacter pylori*; Omeprazole; Rabeprazole; Antibiotics

Bi HY, Chen ZH, Qi TN, Wang F, Bi YK, Wang Q. Antibacterial effect of antibiotics combined with proton pump inhibitors against *Helicobacter pylori*. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(23): 3547-3551 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3547.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i23.3547>

摘要

目的: 了解抗生素和质子泵抑制剂联合应用对幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)的联合抗菌效应.

方法: 采用界值法检测 *H. pylori* 临床菌株对克拉霉素、左氧氟沙星和阿莫西林的敏感性, 选取 *H. pylori* 克拉霉素敏感菌株($n = 5$)和耐药菌株($n = 5$)、左氧氟沙星敏感菌株($n =$

背景资料

临床常用质子泵抑制剂联合抗生素治疗幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染, 但奥美拉唑和雷贝拉唑分别与抗生素配伍的联合抗菌效果, 特别是对耐药菌的联合抗菌作用尚缺少实验依据, 因此本文选取敏感菌株和分别对3种抗生素耐药的菌株, 通过棋盘格法检测质子泵抑制剂与抗生素的联合抗菌效应, 为临床用药提供参考.

同行评议者
李瑜元, 教授, 广州市第一人民医院内科

研发前沿

*H. pylori*耐药性及耐药菌的治疗策略是目前该领域的研究热点,如何有效清除细菌,特别是清除耐药菌是亟待解决的问题。质子泵抑制剂与抗生素配伍是否对耐药菌具有联合抗菌作用,甚至改变细菌的药物敏感性值得探讨。

5)和耐药菌株($n = 5$)或阿莫西林敏感菌株($n = 5$)和耐药菌株($n = 5$),采用棋盘格法检测3种抗生素分别与两种质子泵抑制剂(奥美拉唑、雷贝拉唑)联合应用对*H. pylori*的最低抑菌浓度(minimal inhibitory concentration, MIC)的影响,通过公式计算FIC指数(fractional inhibitory concentration index, FICI),判断药物联合抗菌效应;比较奥美拉唑和雷贝拉唑分别与3种抗生素联合应用时的FICI,采用两小样本 t 检验的方法进行统计学处理。

结果:克拉霉素、左氧氟沙星、阿莫西林分别与奥美拉唑、雷贝拉唑配伍对敏感菌株和耐药菌株的联合抗菌作用FICI均 <0.75 ;雷贝拉唑和左氧氟沙星对敏感菌株的联合抗菌作用FICI比奥美拉唑和左氧氟沙星的联合抗菌试验的FICI小;雷贝拉唑和阿莫西林对耐药菌株的联合抗菌试验FICI比奥美拉唑和阿莫西林的联合抗菌试验的FICI小。

结论:(1)奥美拉唑或雷贝拉唑分别与克拉霉素、左氧氟沙星、阿莫西林联合应用均有协同抗菌作用;(2)雷贝拉唑和左氧氟沙星对敏感菌株的联合抗菌作用比奥美拉唑和左氧氟沙星的联合抗菌作用强;(3)雷贝拉唑和阿莫西林对耐药菌株的联合抗菌作用比奥美拉唑和阿莫西林的联合抗菌作用强。

© 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;奥美拉唑;雷贝拉唑;抗生素

核心提示:本文结果提示奥美拉唑或雷贝拉唑分别与克拉霉素、左氧氟沙星、阿莫西林联合应用均有协同抗菌作用,使用阿莫西林或左氧氟沙星与雷贝拉唑配伍进行根除治疗的效果优于与奥美拉唑配伍的效果。

毕红燕,陈峥宏,蔡廷娜,王菲,毕雅坤,王琼. 质子泵抑制剂与抗生素对幽门螺杆菌的联合抗菌作用. 世界华人消化杂志 2014; 22(23): 3547-3551 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3547.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i23.3547>

0 引言

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染是慢性活动性胃炎、消化性溃疡、胃黏膜相关组织淋巴瘤的主要病因,与胃癌的发生亦有密切联系,为I类致癌因子^[1,2]。近年来有研究证实*H. pylori*感染也是糖尿病、心血管疾病发展的危险因素之一^[3,4],与特发性血小板减少性紫癜的发

生也有关系^[5]。国内外公认的根除*H. pylori*治疗方案中常用抗生素有硝基咪唑类(甲硝唑)、大环内酯类(克拉霉素)、 β -内酰胺类(阿莫西林)和四环素类等^[6]。随着抗生素的广泛应用,*H. pylori*对常用抗生素的耐药性日趋严重,导致*H. pylori*的根除率降低。

现在临床上常用根除*H. pylori*的方法是三联疗法或四联疗法即:质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)和两种抗生素联合或PPI、铋剂和两种抗生素联合(阿莫西林加克拉霉素、甲硝唑加阿莫西林、甲硝唑加克拉霉素等)。应用PPI后体内*H. pylori*的代谢活跃程度及对药物的敏感程度均有很大变化^[7]。本实验采用棋盘格法检测克拉霉素、阿莫西林和左氧氟沙星分别与两种PPI类药物(奥美拉唑、雷贝拉唑)联合应用前后最低抑菌浓度(minimal inhibitory concentration, MIC)值的变化;通过计算FIC指数(fractional inhibitory concentration Index, FICI),判断两药联合的抗菌效应,探讨PPI对抗生素抗*H. pylori*作用的影响。

1 材料和方法

1.1 材料 质控菌株*H. pylori*菌株NCTC11637和SS1,获赠于中国疾病预防控制中心传染病预防控制所。*H. pylori*临床菌株来源:临床标本来自贵阳市第一人民医院、贵阳医学院附属白云医院和贵阳市儿童医院消化科内镜室胃镜检查患者(慢性胃炎、胃溃疡、十二指肠球部溃疡)。哥伦比亚琼脂培养基(上海博微生物科技有限公司);MH琼脂培养基(杭州天和微生物试剂有限公司),新鲜脱纤维羊血(贵阳医学院实验动物中心),左氧氟沙星(中国食品药品检定研究院130455-201005),阿莫西林(中国食品药品检定研究院130450-200705),克拉霉素(中国食品药品检定研究所130558-200902),奥美拉唑[生工生物(上海)有限公司73590-58-6],雷贝拉唑(国家标准物质网100658-201203),微需氧产气袋(日本三菱化学株式会社),*H. pylori*添加剂(英国OXOID公司SRE0147)。

1.2 方法

1.2.1 *H. pylori*分离培养和鉴定:无菌操作,将活检组织剪碎迅速接种于哥伦比亚血琼脂培养基(10%新鲜脱纤维羊血),微需氧培养72-96 h,将疑似菌落进行革兰染色、尿素酶试验和*H. pylori* 16S rDNA特异性PCR扩增(参考文献[8]由生工生物(上海)有限公司合成*H. pylori*特异性16S rDNA基因的PCR引物)进行鉴定。将阳性菌株进

表 1 抗生素与奥美拉唑联合前后的最低抑菌浓度 ($n = 5$, mean \pm SD, $\mu\text{g/mL}$)

配伍药物	克拉霉素 + 奥美拉唑		左氧氟沙星 + 奥美拉唑		阿莫西林 + 奥美拉唑	
	敏感株	耐药株	敏感株	耐药株	敏感株	耐药株
联合前	0.500 \pm 0.000	8.800 \pm 2.880	0.450 \pm 0.080	4.800 \pm 4.480	0.250 \pm 0.100	3.000 \pm 0.100
联合后	0.175 \pm 0.060	1.300 \pm 1.080	0.175 \pm 0.060	1.100 \pm 1.160	0.056 \pm 0.030	0.900 \pm 0.480
联合前后差值	0.325 \pm 0.162	7.500 \pm 3.750	0.275 \pm 0.137	3.700 \pm 1.850	0.194 \pm 0.096	2.100 \pm 1.050

行传代培养, 于绵羊血中-80 $^{\circ}\text{C}$ 保存。

1.2.2 *H. pylori* 抗生素敏感性检测: 参照美国临床实验标准化委员会制定的琼脂稀释法检测克拉霉素、阿莫西林、左氧氟沙星敏感性, 克拉霉素 $\geq 1.0 \mu\text{g/mL}$ 判为耐药, 阿莫西林 $1.0 \mu\text{g/mL}$ 判为耐药, 左氧氟沙星 $\geq 1.0 \mu\text{g/mL}$ 判为耐药。

1.2.3 棋盘格法测定联合用药时的MIC值: 挑取克拉霉素耐药菌株和敏感菌株各5株、阿莫西林耐药菌株和敏感菌株各5株、左氧氟沙星耐药菌株和敏感菌株各5株, 通过棋盘格法测定联合用药时的MIC值。(1) 抗生素和PPI药物单独应用对敏感菌株和耐药菌株MIC的测定: 挑取*H. pylori* 菌落, 以生理盐水配制成相当于2.0麦氏标准浓度(6×10^8 CFU/mL), 各取5 μL 菌液点种于含不同浓度(0.125、0.25、0.5、1.0、2.0、4.0、8.0和16.0 $\mu\text{g/mL}$) 克拉霉素、左氧氟沙星和阿莫西林及含不同浓度(5.0、10.0、20.0、40.0和80.0 $\mu\text{g/mL}$) 奥美拉唑、雷贝拉唑的药物平板上和不含药物的MH血琼脂(10%新鲜脱纤维羊血) 平板上, 37 $^{\circ}\text{C}$ 微需氧培养96 h, 观察细菌的生长情况, 以无细菌生长的最低药物浓度为MIC值;(2) 联合用药时MIC值的测定-药物配伍(克拉霉素+奥美拉唑; 克拉霉素+雷贝拉唑; 阿莫西林+奥美拉唑; 阿莫西林+雷贝拉唑; 左氧氟沙星+奥美拉唑; 左氧氟沙星+雷贝拉唑), 药物浓度稀释为其单独应用时MIC值的0.125、0.25、0.5、1、2、4、8倍克拉霉素、左氧氟沙星或阿莫西林及奥美拉唑和雷贝拉唑及上述各个药物浓度的克拉霉素、左氧氟沙星或阿莫西林配伍上述各个浓度的奥美拉唑或雷贝拉唑。挑取*H. pylori* 菌落, 以生理盐水配制成相当于2.0麦氏标准浓度(6×10^8 CFU/mL) 的菌液, 取5 μL 菌液点种于含不同配伍药物的平板上及不含药物的MH血琼脂(10%新鲜脱纤维羊血) 平板上, 37 $^{\circ}\text{C}$ 微需氧培养96 h, 观察细菌的生长情况, 以无细菌生长的最低药物浓度为联合用药时的MIC值;(3) FIC指数的计算和数据分析: 棋盘格法结果用部分抑菌浓度(FIC)及FIC指数来评价, FIC指数即联

合抑菌分数, 为药物在联合前后所测得的MIC比值。FIC(A) = 联合试验时抗生素的MIC/抗生素单独试验时MIC; FIC(B) = 联合试验时PPI的MIC/质子泵抑制剂单独试验时的MIC; FIC指数 = FIC(A)+FIC(B); FIC指数 <0.75 , 表明两药有协同作用, FIC指数越小, 联合抗菌作用越强; FIC指数 = 0.75, 表明两药联合时抗菌作用表现为累加作用; FIC指数 = 1-2, 表明两药联合抗菌作用为无关; FIC指数 >2 , 表明两药联合抗菌作用表现为拮抗。

统计学处理 数据采用SPSS18.0统计软件包进行统计分析。奥美拉唑和雷贝拉唑分别与各抗生素联合抗菌试验FICI之间的差异采用两小样本 t 检验进行比较, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 药物敏感性检测结果 201株临床标本中分离的69株*H. pylori* 培养物经药物敏感性检测: 克拉霉素耐药率为31.8%, 左氧氟沙星耐药率为30.4%, 阿莫西林耐药率为11.5%。

2.2 抗生素与质子泵抑制剂单独应用时的MIC值 3种抗生素与奥美拉唑或雷贝拉唑联合前后MIC值(表1, 2): 克拉霉素、左氧氟沙星和阿莫西林分别与奥美拉唑或雷贝拉唑联合后的MIC值均比联合前降低; 根据与奥美拉唑或雷贝拉唑联合后抗生素的MIC值判定药物的敏感性, 其中5株阿莫西林耐药株在联合后表现为敏感; 和奥美拉唑或雷贝拉唑联合后, 3株左氧氟沙星耐药株对该药表现为敏感, 2株克拉霉素耐药株对该药表现为敏感。

2.3 FICI 阿莫西林、克拉霉素、左氧氟沙星分别与奥美拉唑或雷贝拉唑联合抗菌试验的FICI(表3, 4), FICI均 <0.75 , 为协同抗菌作用; 雷贝拉唑和左氧氟沙星对敏感菌株的联合抗菌试验的FICI比奥美拉唑和左氧氟沙星的联合抗菌试验的FICI小($P = 0.035 < 0.05$, 两小样本 t 检验), 奥美拉唑和雷贝拉唑分别与克拉霉素或阿莫西

创新盘点
H. pylori 根除方案中应用质子泵抑制剂的主要目的是抑制胃酸分泌。本文通过对临床菌株的联合抗菌试验, 发现质子泵抑制剂还可以改变耐药菌的药物敏感性, 且阿莫西林或左氧氟沙星与雷贝拉唑配伍的抗菌效果优于与奥美拉唑配伍的效果。

应用要点

本文结果为质子泵抑制剂的选择提供了参考。并且为不同质子泵抑制剂联合抗菌作用及其机制的深入研究奠定了基础。

表 2 抗生素与雷贝拉唑联合前后的最低抑菌浓度 ($n = 5$, mean \pm SD, $\mu\text{g/mL}$)

配伍药物	克拉霉素 + 雷贝拉唑		左氧氟沙星 + 雷贝拉唑		阿莫西林 + 雷贝拉唑	
	敏感株	耐药株	敏感株	耐药株	敏感株	耐药株
联合前	0.450 \pm 0.080	8.800 \pm 2.880	0.450 \pm 0.080	4.800 \pm 4.480	0.306 \pm 0.155	3.000 \pm 1.200
联合后	0.137 \pm 0.045	1.200 \pm 0.320	0.100 \pm 0.030	0.950 \pm 0.840	0.022 \pm 0.011	0.450 \pm 0.080
联合前后差值	0.313 \pm 0.156	7.600 \pm 3.800	0.350 \pm 0.175	3.850 \pm 1.925	0.248 \pm 0.142	2.550 \pm 1.275

表 3 3种抗生素与奥美拉唑联合抗菌作用的FICI ($n = 5$, mean \pm SD)

配伍药物	克拉霉素 + 奥美拉唑		左氧氟沙星 + 奥美拉唑		阿莫西林 + 奥美拉唑	
	敏感株	耐药株	敏感株	耐药株	敏感株	耐药株
FICI	0.587 \pm 0.130	0.437 \pm 0.200	0.575 \pm 0.090	0.363 \pm 0.070	0.575 \pm 0.140	0.575 \pm 0.110

FICI: FIC指数.

表 4 3种抗生素与雷贝拉唑联合抗菌作用的FICI值 ($n = 5$, mean \pm SD)

配伍药物	克拉霉素 + 雷贝拉唑		左氧氟沙星 + 雷贝拉唑		阿莫西林 + 雷贝拉唑	
	敏感株	耐药株	敏感株	耐药株	敏感株	耐药株
FICI	0.650 \pm 0.100	0.612 \pm 0.065	0.593 \pm 0.150	0.562 \pm 0.175	0.462 \pm 0.070	0.475 \pm 0.120

FICI: FIC指数.

林联合抗菌试验的FICI没有显著的差异; 雷贝拉唑和阿莫西林对耐药菌株的联合抗菌作用FICI比奥美拉唑和阿莫西林的联合抗菌试验小($P = 0.012 < 0.05$, 两小样本 t 检验), 雷贝拉唑和奥美拉唑分别与左氧氟沙星或克拉霉素联合抗菌的试验FICI没有显著差异.

3 讨论

随着抗生素的使用, *H. pylori*对抗菌药物的耐药性日益严重, 不同地区耐药情况不尽相同, 甲硝唑的耐药率较高, 最高达99.6%, 阿莫西林最高达到32.4%^[9], 克拉霉素耐药率达到41.9%^[10], 左氧氟沙星为33.1%^[11]. 在本次实验中有31.8%克拉霉素耐药, 30.4%左氧氟沙星耐药, 11.5%阿莫西林耐药, 耐药菌的出现给临床治疗带来了困难.

目前临床上常用PPI药物加两种抗生素治疗*H. pylori*感染, PPI药物主要包括奥美拉唑、雷贝拉唑、泮托拉唑、兰索拉唑和埃索美拉唑. PPI药物可以抑制质子泵($\text{H}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶)的活性, 从而抑制胃酸的分泌, 减少胃酸对病变黏膜刺激, 使症状缓解. PPI和抗生素联用提高抗菌治疗效果的原因可能为: (1)临床上常用的抗生素在酸

性环境中多不稳定, 易被分解, 无法达到治疗的有效浓度, PPI药物可以通过抑酸作用而利于这些抗生素发挥抗菌作用^[12], PPI药物能使24 h胃酸抑制达到90%, 并能保持 $\text{pH} > 5.5$ 长达14 h, 使不耐酸抗生素能发挥最大的杀菌效力; (2)PPI可以减少胃液分泌量, 间接增加抗生素浓度, 提高抗菌效果; (3)体外研究证明, PPI具有直接杀菌作用, 可以抑制*H. pylori*的生长, 并且可以抑制*H. pylori*尿素酶的活性, 应用PPI以后胃黏膜活检的快速尿素酶试验阳性率较用药前明显下降; (4)PPI对抗菌药物的MIC值有一定的影响, 在抗*H. pylori*感染中, 能通过抑制外排泵的外排作用, 提高抗生素的杀菌作用. 临床应用表明^[13,14], 雷贝拉唑三联疗法使消化性溃疡症状明显缓解, 并且有较高的愈合率及*H. pylori*清除率. 也有学者认为5种PPI药物对*H. pylori*的清除率没有明显的影响^[14,15].

*H. pylori*具有较丰富的生物多样性, 其生物学性状和基因特征在不同地区存在一定的差异性, 例如, 本课题组发现, 贵阳地区克拉霉素耐药菌株的突变位点与其他地区的突变位点存在碱基差异^[16]. 本文选取的是贵阳地区*H. pylori*临床分离株, 采用棋格盘法检测了奥美拉唑或雷

贝拉唑分别与阿莫西林、克拉霉素或左氧氟沙星的联合抗菌效应, 结果表明, 奥美拉唑和雷贝拉唑分别与克拉霉素、左氧氟沙星、阿莫西林联合后无论对敏感株还是耐药株的FIC指数均 <0.75 , 表现为协同抗菌作用; 雷贝拉唑和左氧氟沙星对敏感株的联合抗菌作用比奥美拉唑和左氧氟沙星的联合抗菌作用强, 雷贝拉唑和阿莫西林对耐药株的联合抗菌作用比奥美拉唑和阿莫西林的联合抗菌作用强。提示使用阿莫西林或左氧氟沙星与雷贝拉唑配伍进行根除治疗的效果优于与奥美拉唑配伍的效果, 为临床用药提供了理论基础。

根据3种抗生素分别和奥美拉唑或雷贝拉唑联合后的MIC判定抗生素的敏感性, 则在联合抗菌试验中, 部分耐药株分别表现为对阿莫西林、左氧氟沙星和克拉霉素敏感, 提示与PPI类药物配伍时, 细菌对抗生素的药物敏感性可发生改变, 该机制有待进一步研究。

4 参考文献

- 1 Axon AT. Relationship between *Helicobacter pylori* gastritis, gastric cancer and gastric acid secretion. *Adv Med Sci* 2007; 52: 55-60 [PMID: 18217390]
- 2 Makola D, Peura DA, Crowe SE. *Helicobacter pylori* infection and related gastrointestinal diseases. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41: 548-558 [PMID: 17577110 DOI: 10.1097/MCG.0b013e318030e3c3]
- 3 Drlica K. The mutant selection window and antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52: 11-17 [PMID: 12805267]
- 4 Zhao X, Drlica K. Restricting the selection of antibiotic-resistant mutant bacteria: measurement and potential use of the mutant selection window. *J Infect Dis* 2002; 185: 561-565 [PMID: 11865411 DOI: 10.1086/338571]
- 5 Hansen GT, Zhao X, Drlica K, Blondeau JM. Mutant prevention concentration for ciprofloxacin and levofloxacin with *Pseudomonas aeruginosa*. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 27: 120-124 [PMID: 16426820 DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2005.10.005]
- 6 中华医学会消化病分会. 对幽门螺杆菌若干问题的共识意见(2003•中国). *中华医学杂志* 2004; 84: 522-523
- 7 Wang CD, Zhuang ZH, Lu D, Li WQ, Wu T, Chen YL. [Efficacy of moxifloxacin-based triple therapy to eradicate *Helicobacter pylori* infection]. *Zhonghua Yixue Zazhi* 2010; 90: 87-91 [PMID: 20356488]
- 8 吴晓娟, 陈峥宏, 王菲. PCR扩增16S rDNA在幽门螺杆菌感染诊断中的运用. *现代检验医学杂志* 2010; 25: 76-78
- 9 曹春宇, 金海, 汤武亨, 单友娟, 李松财. 舟山地区幽门螺杆菌多重耐药情况的临床分析. *浙江临床医学* 2008; 10: 109
- 10 成虹, 胡伏莲. 北京地区幽门螺杆菌耐药情况及其变化趋势. *中华医学杂志* 2005; 85: 2754-2757
- 11 成虹, 胡伏莲. 第三次全国幽门螺杆菌共识会在江西庐山召开. *中国医药导刊* 2007; 9: 440-441
- 12 韩礼纲, 纪强, 高千惠, 王勇, 宋小飞. 雷贝拉唑三联疗法治疗幽门螺杆菌相关性消化性溃疡的疗效观察. *山西医药杂志* 2013; 42: 556-557
- 13 Wong BC, Wong WM, Yee YK, Hung WK, Yip AW, Szeto ML, Li KF, Lau P, Fung FM, Tong TS, Lai KC, Hu WH, Yuen MF, Hui CK, Lam SK. Rabeprazole-based 3-day and 7-day triple therapy vs. omeprazole-based 7-day triple therapy for the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1959-1965 [PMID: 11736727]
- 14 Hong EJ, Park DI, Oh SJ, Song MJ, Choi WH, Hong CH, Park JH, Kim HJ, Cho YK, Shon CI, Jeon WK, Kim BL. [Comparison of *Helicobacter pylori* eradication rate in patients with non-ulcer dyspepsia and peptic ulcer diseases according to proton pump inhibitors]. *Korean J Gastroenterol* 2008; 52: 80-85 [PMID: 19077498]
- 15 Uygun A, Kadayifci A, Yeşilova Z, Savaş MC, Ateş Y, Karslıoğlu Y, Çiğirim M, Bağcı S, Dağalp K. Recent success of pantoprazole -or lansoprazole-based clarithromycin plus amoxicillin treatment in the eradication of *Helicobacter pylori*. *Turk J Gastroenterol* 2004; 15: 219-224 [PMID: 16249974]
- 16 司书梅, 张涛, 陈峥宏, 王菲, 吴晓娟, 蔡廷娜, 杨廷秀. 幽门螺杆菌临床菌株克拉霉素耐药性及耐药基因突变位点分析. *中国人兽共患病学报* 2012; 28: 1117-1119

同行评价
本文具有一定指导意义。

编辑 田滢 电编 都珍珍

