

# 左氧氟沙星抗幽门螺杆菌感染的耐药性与安全性

黄桂柳, 黄赞松

黄桂柳, 右江民族医学院研究生学院 广西壮族自治区百色市 533000

黄赞松, 右江民族医学院消化疾病研究所附属医院消化内科 广西壮族自治区百色市 533000

黄桂柳, 在读硕士, 主要从事消化系疾病的基础与临床研究。

广西教育厅重点课题基金资助项目, No. 桂教科研重 201202ZD078

广西卫生厅基金资助项目, No. 桂卫科教Z2010082

作者贡献分布: 本文综述由黄桂柳完成; 黄赞松负责选题、论文修改及审核。

通讯作者: 黄赞松, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 533000, 广西壮族自治区百色市城东路98号, 右江民族医学院消化疾病研究所附属医院消化内科。huangzansong@hotmail.com  
电话: 0776-2846532

收稿日期: 2014-07-20 修回日期: 2014-08-06

接受日期: 2014-08-17 在线出版日期: 2014-10-08

## Levofloxacin for *Helicobacter pylori* infection: Drug resistance and safety

Gui-Liu Huang, Zan-Song Huang

Gui-Liu Huang, Graduate College of Youjiang Medical College for Nationalities, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Zan-Song Huang, Department of Gastroenterology, Institute of Digestive Disease, the Affiliated Hospital of Youjiang Medical College for Nationalities, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: the Key Project of Education Department of Guangxi, No. 201202ZD078; the Foundation of Health Department of Guangxi, No. Z2010082

Correspondence to: Zan-Song Huang, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Institute of Digestive Disease, the Affiliated Hospital of Youjiang Medical College for Nationalities, 98 Chengxiang Road, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. huangzansong@hotmail.com

Received: 2014-07-20 Revised: 2014-08-06

Accepted: 2014-08-17 Published online: 2014-10-08

## Abstract

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) is an important cause of chronic gastritis and peptic ulcer, closely correlates with mucosa-associated lymphoid tissue (MALT), and is a risk factor for gastric cancer. The constantly increasing rate of resistance of *H. pylori* to antibiotics is the main reason for failure of *H. pylori* eradication therapy. How to increase the *H. pylori* eradication rate has become the focus of current research. Current concepts in treatment of *H. pylori* infection,

including the Maastricht III consensus report and Chinese consensus report in recent years, have recommended levofloxacin as a first-line or remedial therapy, and good therapeutic effects have been achieved; however, the wide use of levofloxacin has led to an increase in drug resistant strains of *H. pylori*. Investigation of the mechanism behind levofloxacin resistance and the security of levofloxacin has important significance to guide the clinical medication. This paper reviews the role and mechanisms of levofloxacin in *H. pylori* eradication, levofloxacin resistance and related molecular mechanisms, and safety of levofloxacin in the management of *H. pylori* infection.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: *Helicobacter pylori*; Levofloxacin; Drug resistance; Safety

Huang GL, Huang ZS. Levofloxacin for *Helicobacter pylori* infection: Drug resistance and safety. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(28): 4301-4305 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4301.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i28.4301>

## 摘要

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是慢性胃炎和大部分消化性溃疡的重要病因,与胃黏膜相关性淋巴样组织(mucosa-associated lymphoid tissue, MALT)恶性淋巴瘤密切相关,是胃癌的危险因素,其对抗生素的耐药率不断增高是导致根治失败的主要原因,如何提高*H. pylori*的根除率成为目前研究的重点,近年来国际和国内治疗共识均推荐左氧氟沙星作为根除*H. pylori*的一线或补救治疗药物,并取得较好的效果,然而随着左氧氟沙星的广泛使用,*H. pylori*的耐药菌株也日益增加,研究*H. pylori*对左氧氟沙星耐药情况、耐药机制和安全性对指导临床用药具有重要临床意义。本文主要就左氧氟沙星抗*H. pylori*感染的根除现状、作用机制、耐药状况、耐药机制与安全性进行综述。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

## ■背景资料

左氧氟沙星为新型的氟喹诺酮类药物,近年来国内外均推荐其作为抗幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染的药物,但由于其在临床中用于根除*H. pylori*的时间较短,其耐药性与安全性的系统研究和相关报道较少。

## ■同行评议者

陈卫昌, 教授, 苏州大学附属第一医院消化内科

## ■ 研发前沿

中国是一个 *H. pylori* 感染率较高的国家, *H. pylori* 的感染率42%-90%, *H. pylori* 感染的治疗失败的主要原因是 *H. pylori* 对抗生素的耐药性, 所以 *H. pylori* 感染治疗中核心问题是 *H. pylori* 对抗生素的耐药性。但目前左氧氟沙星耐药的机制尚未明确, 耐药情况以及安全性缺乏全国多中心研究, 解决这些问题对指导临床用药有重要意义。

关键词: 幽门螺杆菌; 左氧氟沙星; 耐药性; 安全性

**核心提示:** 目前左氧氟沙星已较多应用于幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)的根治, 许多研究显示其有较高的根治率, 特别是在甲硝唑和克拉霉素耐药率高的地区, 且不良反应少。左氧氟沙星对 *H. pylori* 的耐药情况国内外报道不一, 临床医生应根据当地的具体耐药情况合理用药。

黄桂柳, 黄赞松. 左氧氟沙星抗幽门螺杆菌感染的耐药性与安全性. 世界华人消化杂志 2014; 22(28): 4301-4305 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4301.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i28.4301>

## 0 引言

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染与慢性胃炎、消化性溃疡、胃癌和胃黏膜相关淋巴组织(mucosa-associated lymphoid tissue, MALT)淋巴瘤等慢性胃肠疾病密切相关, 根除 *H. pylori* 对治愈消化性溃疡、预防溃疡复发、缓解胃炎症状、预防癌变等均有重要意义<sup>[1]</sup>。目前, 国内外研究表明, 质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)联合两种抗生素是根除 *H. pylori* 的临床首选的高效和经济的方法。常用的两种抗生素有阿莫西林、克拉霉素、甲硝唑等。近年来, 由于抗生素的大量使用以及不科学使用, *H. pylori* 对克拉霉素、甲硝唑的耐药率逐渐升高, 其根除率较前明显降低, 已下降到80%以下<sup>[2]</sup>。左氧氟沙星是一种新型的氟喹诺酮类药物, 有研究发现其对 *H. pylori* 有很强的抗菌活性<sup>[3]</sup>, 在临床应用中备受关注。近年来国内外学者推荐左氧氟沙星作为根除 *H. pylori* 的一线或补救治疗药物<sup>[4-6]</sup>, 然而随着左氧氟沙星的广泛使用, *H. pylori* 的耐药菌株也日益增加<sup>[7]</sup>, 因此, 研究 *H. pylori* 对左氧氟沙星耐药情况、耐药机制和安全性对指导床用药具有重要临床意义<sup>[8]</sup>。本文主要就左氧氟沙星抗 *H. pylori* 感染的耐药性与安全性作一综述。

## 1 *H. pylori* 根除的现状

传统的 *H. pylori* 根除一线方案由质子泵抑制剂加克拉霉素、阿莫西林或甲硝唑组成的三联疗法, 随着抗生素药物的广泛使用, 其根除失败率已高达30%<sup>[9]</sup>。2006年, 中华医学会消化病学分会 *H. pylori* 学组和 *H. pylori* 科研协作组完成的一项全国性的 *H. pylori* 耐药流行病学调查和耐药原因分析显示<sup>[10]</sup>: 我国 *H. pylori* 对抗生素的耐药

率为: 甲硝唑50%-100%(平均73.3%), 克拉霉素0%-40%(平均23.9%), 阿莫西林0.0%-2.7%。现有资料表明发达地区的耐药率比落后地区的耐药率低<sup>[11]</sup>。史彤等<sup>[12]</sup>报道, 上海地区对甲硝唑的耐药率已由1995年的42%上升至1999年的70%, 对克拉霉素的耐药从0%升至10%。*H. pylori* 对甲硝唑和克拉霉素的双重耐药率为7.2%<sup>[13]</sup>。广西桂西地区患者分离 *H. pylori* 对克拉霉素耐药率为22.2%<sup>[14]</sup>, *H. pylori* 对克拉霉素、阿莫西林和甲硝唑的单药耐药率和多重耐药率呈上升趋势<sup>[15]</sup>。一线根治方案的抗生素耐药形势日益严峻, 虽然近年的含铋剂四联疗法、序贯疗法、伴同疗法等能提高疗效<sup>[16,17]</sup>, 为了提高 *H. pylori* 的根除率, 积极寻找新的、高效的、不耐药或耐药率低的、不良反应少的抗 *H. pylori* 药物, 仍是当前消化临床上迫切需要解决的问题。左氧氟沙星是第三代氟喹诺酮类药物, 因其抗菌谱广, 不良反应相对较小, 对 *H. pylori* 敏感等优势, 近年来国内外<sup>[18]</sup>对 *H. pylori* 共识意见新推荐其作为 *H. pylori* 的根除药物, 用于临床二线及补救根除治疗方案, 在部分地区甚至被用于一线根治方案, 且根除治疗效果良好。我国第四次 *H. pylori* 共识<sup>[19]</sup>中提出了阿莫西林+左氧氟沙星、阿莫西林+克拉霉素、阿莫西林+呋喃唑酮、四环素+甲硝唑或呋喃唑酮的方案。将3种易产生耐药的抗生素分在不同的方案中, 在一次根除失败后, 无需行药敏试验也可选择其他一种方案治疗。

## 2 左氧氟沙星的作用机制

氟喹诺酮类药物属于广谱抗菌药, 新一代的氟喹诺酮类药物如左氧氟沙星不仅对呼吸道和泌尿道系统的革兰阴性和革兰阳性菌具有很强的抗菌活性, 左氧氟沙星为氧氟沙星的左旋体, 实验发现其体外抗菌活性为后者的2倍<sup>[20]</sup>, 对 *H. pylori* 也具有很强的抗菌活性<sup>[3]</sup>。左氧氟沙星作用机制主要是抑制细菌DNA合成, 起快速杀菌作用, 他作用于细菌DNA旋转酶和/或拓扑异构酶IV, 造成酶-DNA复合物的断裂。DNA旋转酶由gyrA和gyrB亚基组成, DNA旋转酶和拓扑异构酶I共同调控DNA的复制过程。该类药物对革兰阴性菌的主要作用位点是DNA旋转酶, 对革兰阳性菌的主要作用位点以拓扑异构酶IV为主。*H. pylori* 不含拓扑异构酶IV, 故左氧氟沙星对 *H. pylori* 的作用主要是抑制DNA旋转酶而抑制细菌的合成。在化学结构上, 左氧氟沙星环上加入了噁嗪环, 其水溶性比其他第三代喹诺酮类药

物如依诺沙星、氟哌酸等高出10倍以上, 从而使其抗菌作用更强, 并且耐药率低, 药物半衰期长, 每日2次给药即达到有效治疗, 胃内稳定性高, 胃肠道不良反应少。

### 3 左氧氟沙星在抗*H. pylori*感染中的耐药情况

Maastricht III及我国2007年于庐山召开的第三次全国*H. pylori*感染的若干问题共识报告中均推荐氟喹诺酮类药物用于*H. pylori*的根治<sup>[21,22]</sup>。国内报道, 包括左氧氟沙星在内的三联疗法根除*H. pylori*的根除率可达80%-90%<sup>[23]</sup>, 10天序贯疗法作为首次治疗, 国内外均有研究显示其较传统的三联疗法有更高的根治率<sup>[24,25]</sup>。在欧洲的意大利和西班牙, 将左氧氟沙星在内的三联疗法作为一线根除治疗方案使用, 疗效好, 其联合治疗根除率可以达到85%-90%<sup>[26,27]</sup>。在补救治疗中, 邹日坤等报道左氧氟沙星联合埃索美拉唑与阿莫西林根除率为85.7%<sup>[28]</sup>。然而随着氟喹诺酮类药物在临床中的广泛应用, 耐药率也呈上升趋势, 目前不同国家和地区*H. pylori*对氟喹诺酮类抗生素耐药率为2.99%-63.5%<sup>[29,30]</sup>。左氧氟沙星在临床中用于根除*H. pylori*的时间较短, 其耐药机制尚未完全清楚, 国内外关于其耐药性的报道不一<sup>[31,32]</sup>。在我国, 不同地区对关于左氧氟沙星耐药报道有较大差异, 缺乏全国多中心的研究, 总耐药率不明。国内学者<sup>[33]</sup>对我国东部沿海两省八个地区的7731例*H. pylori*分离株进行抗生素敏感性试验, 结果表明左氧氟沙星的耐药率为20.6%。施莉等<sup>[34]</sup>报道我国浙江金华市*H. pylori*对左氧氟沙星的耐药率已高达31.58%。Gao等<sup>[35]</sup>研究了2000-2009年北京市374株*H. pylori*菌株对左氧氟沙星的耐药情况, 发现*H. pylori*分离株平均耐药率上升至50.3%, 并且其耐药呈逐年上升趋势(27.1%-63.5%)。2007-10上海交大附属仁济医院梁晓等<sup>[36]</sup>曾对26例临床分离*H. pylori*菌株进行左氧氟沙星耐药率检测, 耐药率为3.8%。骆英等<sup>[37]</sup>关于*H. pylori*对左氧氟沙星的耐药性的分析中, 对235例标本进行药敏试验, 测得左氧氟沙星耐药率为17.11%。国外对左氧氟沙星的耐药情况报道也不一致, 2006年日本学者Miyachi报道日本地区左氧氟沙星的原发耐药是常见的, 其耐药率为15%<sup>[38]</sup>, 韩国Lee等<sup>[39]</sup>对2003-2012年*H. pylori*原发耐药和继发耐药的变化进行研究, 发现左氧氟沙星的原发耐药从2003-2005年的4.7%升至2006-2008年的27.2%, 2009-2012年达到28.1%; 继发耐药从2003-2005

年的16.7%升至2006-2008年的28.1%, 2009-2012年达到50%。继发耐药明显高于原发性耐药, 并且做了相关危险因素分析, 结果显示既往使用该抗生素治疗是一个独立的危险因素。结合美国学者Carothers等<sup>[40]</sup>做的一项分析显示*H. pylori*对左氧氟沙星耐药和既往10年中任何一阶段使用喹诺酮类药物有关, 考虑*H. pylori*对左氧氟沙星耐药率的不同主要与不同国家和地区对喹诺酮类药物的使用不同有关。

### 4 左氧氟沙星的耐药机制

左氧氟沙星等喹诺酮类药物的作用机制主要是通过抑制细菌的DNA旋转酶和拓扑异构酶IV, 阻碍细菌复制而起抗菌作用。就普通细菌而言, 氟喹诺酮类药物的耐药主要由于其DNA旋转酶上的*gyrA*基因或拓扑异构酶IV上的*parC*基因的喹诺酮类药物耐药决定区(quinolone resistance determining regions, QRDR)发生突变所致, 然而, *H. pylori*缺乏拓扑异构酶IV, 所以*H. pylori*对左氧氟沙星的耐药主要是由DNA旋转酶上的*gyrA*基因的QRDR发生突变引起<sup>[41-43]</sup>。该旋转酶是维持DNA螺旋结构的必需酶, 由*gyrA*基因编码的2个A亚单位和由*gyrB*编码的2个B亚单位组成四聚体结构。*gyrA*喹诺酮类药物QRDR上的点突变可阻止抗生素与旋转酶的结合, 引起抗生素耐药<sup>[31]</sup>。Moore等<sup>[44]</sup>对*gyrA*基因进行测序发现*H. pylori*对喹诺酮类药物的耐药和*gyrA*基因点突变有关, 且*gyrA*基因在A272G和G271A, G271T发生点突变(第91氨基酸被取代)是主因。朱日进等<sup>[30]</sup>研究也发现*H. pylori*对氟喹诺酮类药物的耐药和*gyrA*基因点突变有关, 且发现耐药菌株的第87位氨基酸的天冬酰胺被替换成无意义或终止密码子及第88氨基酸的丙氨酸被替换成组氨酸, 其所发现的突变位点与Moore等<sup>[44]</sup>实验结果不同, 提示存在新的突变位点, 同时也说明氟喹诺酮类药物的耐药决定区的点突变, 在不同地区可能不同, 其具体机制值得基础与临床进一步深入研究。

### 5 左氧氟沙星的不良反应

左氧氟沙星是氟喹诺酮类药物, 迄今发现其不良反应轻微、发生率低, 被认为是一类比较安全的药物<sup>[45]</sup>, 其主要不良反应有消化系统反应、中枢神经系统反应和过敏反应。消化系统反应表现为恶心、呕吐、腹部疼痛、腹泻、腹胀等。神经系统反应主要表现为失眠、烦躁、癫痫、

### ■相关报道

全国*H. pylori*感染若干问题共识报告推荐左氧氟沙星为*H. pylori*根除药物, 研究发现不同地区*H. pylori*对左氧氟沙星耐药率不一样。吴李培等在《*H. pylori*对左氧氟沙星耐药的研究进展中》提到*H. pylori*对左氧氟沙星的耐药与年龄、性别的有关, 继发耐药多于原发耐药, *gyrB*氨基酸361位置突变可视为氟喹诺酮类药物耐药相关的新位点。

### ■创新盘点

本文通过总结分析国内外新近的文献, 主要分析阐述了左氧氟沙星抗*H. pylori*感染的耐药情况、耐药的分子机制与用药安全性, 内容全面。



## ■应用要点

通过分析综述现有的研究资料,认为左氧氟沙星可有效用于*H. pylori*的根治,且不良反应较少,对指导临床医生用药有较大参考价值,特别是在甲硝唑或克拉霉素耐药率较高的地区,有较好的应用前景。

椎体外系反应、精神障碍等。过敏反应表现为皮肤过敏、过敏性休克、过敏性哮喘等<sup>[46]</sup>。引起临床不良反应与用药途径有关,主要是经静脉用药为主,吴海雯报道255例左氧氟沙星不良反应报告分析中静脉用药占95.69%<sup>[47]</sup>。王志宏等<sup>[48]</sup>在296例左氧氟沙星不良反应报告中有1例单次口服左氧氟沙星0.2 g, 10 min后即发生过敏性休克,经抢救后好转。左氧氟沙星在治疗*H. pylori*感染中,其不良反应较轻微。王东升等<sup>[49]</sup>在含左氧氟沙星的三联疗法治疗48例患者中,有1例发生轻度腹泻,1例便秘,其不良反应发生率为4.17%。张立群等<sup>[50]</sup>在含左氧氟沙星的三联疗法治疗66例*H. pylori*感染患者中,观察发现有2例发生不良反应,服药初期诉口腔异味、纳差,但在第二次调查时症状消失。由此可见,左氧氟沙星治疗*H. pylori*感染的不良反应发生率较低,安全性好。但左氧氟沙星具有软骨毒性,应当被禁用于孕妇、哺乳期妇女及18岁以下未成年人<sup>[51]</sup>。

## 6 结论

左氧氟沙星作为一种新型的抗菌药,其抗菌谱广,不良反应轻微,在目前抗生素耐药形势严峻,*H. pylori*感染根除疗效明显下降的形势下,已较多应用于*H. pylori*根除的一线及补救治疗,取得较高的根除率,特别是在甲硝唑和克拉霉素耐药较高的地区。关于左氧氟沙星的耐药情况各国报道不一,国内各个地区报道也不一致,考虑可能与种族、性别及既往使用过该类药物有关,需进一步研究。在临床应用中,临床医生应根据当地的耐药情况及个体情况合理选择,有条件者可做药敏试验,以提高*H. pylori*根除率。

## 7 参考文献

- 1 黄衍强, 黄宏思, 黄赞松, 秦静英, 黄小凤, 周喜汉, 岑朝. 桂西地区克拉霉素耐药HP的基因分型研究. 中华检验医学杂志 2010; 33: 37-41
- 2 Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, Gensini GF, Gisbert JP, Graham DY, Rokkas T, El-Omar EM, Kuipers EJ. Management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* 2012; 61: 646-664 [PMID: 22491499]
- 3 邹军, 杨昭徐, 覃卓明. 左旋氧氟沙星抗幽门螺杆菌的实验室评价和临床研究. 中华医学杂志 2003; 83: 1778-1781
- 4 Molina-Infante J, Gisbert JP. Levofloxacin in first-line eradication regimens for *Helicobacter pylori*: better test antibiotic susceptibility before treating. *Gut* 2011; 60: 1605; author reply 1605-1606 [PMID: 21193443 DOI: 10.1136/gut.2010.233015]
- 5 王平. 含左氧氟沙星三联方案补救初次根除幽门螺杆菌失败者效果观察. 临床和实验医学杂志 2013; 18:

1492-1493

- 6 Shah A, Javid G, Zargar SA, Teli F, Khan BA, Yattoo GN, Gulzar GM, Sodhi JS, Khan MA, Shoukat A, Saif R. Safety and efficacy of 1-week levofloxacin-based triple therapy in first-line treatment for *Helicobacter pylori*-related peptic ulcer disease in Kashmir, India. *Indian J Gastroenterol* 2013; 32: 32-36 [PMID: 23224792 DOI: 10.1007/s12664-012-0285-y]
- 7 成虹, 胡伏莲, 张国新, 施瑞华, 杜奕奇, 李兆申, 韩伟, 李延青, 吴勤勤, 钱可大. 含左氧氟沙星三联疗法一线治疗幽门螺杆菌感染: 多中心随机对照临床研究. 中华医学杂志 2010; 90: 79-82
- 8 吴李培, 宣世海. 幽门螺杆菌对左氧氟沙星耐药的研究进展. 世界华人消化杂志 2014; 22: 197-202
- 9 Della Monica P, Lavagna A, Masoero G, Lombardo L, Crocellà L, Pera A. Effectiveness of *Helicobacter pylori* eradication treatments in a primary care setting in Italy. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1269-1275 [PMID: 12144576 DOI: 10.1046/j.1365-2036.2002.01244.x]
- 10 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组, 全国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
- 11 黄衍强, 欧平, 黄赞松, 周喜汉, 岑朝, 喻文强. 桂西地区幽门螺杆菌耐药性影响因素的分析. 重庆医学 2010; 39: 52-54
- 12 史彤, 刘文忠, 萧树东, 徐蔚文. 上海地区HP对抗生素耐药率的变迁. 中华内科杂志 2000; 39: 576
- 13 Wang WH, Wong BC, Mukhopadhyay AK, Berg DE, Cho CH, Lai KC, Hu WH, Fung FM, Hui WM, Lam SK. High prevalence of *Helicobacter pylori* infection with dual resistance to metronidazole and clarithromycin in Hong Kong. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 901-910 [PMID: 10886046 DOI: 10.1046/j.1365-2036.2000.00795.x]
- 14 黄衍强, 黄赞松, 何勇强, 赵丽娟, 周喜汉. 桂西地区幽门螺杆菌对克拉霉素耐药的调查. 现代医药卫生 2008; 24: 3029-3030
- 15 黄宏思, 黄衍强, 黄赞松, 周喜汉, 岑朝, 喻文强. 胃溃疡及胃炎患者幽门螺杆菌耐药性分析. 中国公共卫生 2010; 26: 59-60
- 16 丁媛媛, 刘改芳. 幽门螺杆菌治疗研究现状. 胃肠病学和肝病学杂志 2014; 23: 474-477
- 17 梁辰飞, 宋志强, 周丽雅. 伴同疗法根除幽门螺杆菌感染的相关研究现状. 临床消化病杂志 2014; 26: 119-122
- 18 刘文忠, 萧树东. 幽门螺杆菌新国际共识解读. 胃肠病学 2012; 17: 1-4
- 19 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组, 全国幽门螺杆菌研究协作组. 第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告. 胃肠病学 2012; 17: 618-625
- 20 傅鹭华. 幽门螺杆菌对左氧氟沙星、莫西沙星的原发及继发耐药研究. 福州: 福建医科大学, 2013
- 21 Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, Hunt R, Rokkas T, Vakil N, Kuipers EJ. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007; 56: 772-781 [PMID: 17170018 DOI: 10.1136/gut.2006.101634]
- 22 胡伏莲, 胡品津, 刘文忠, 王继德, 吕农华, 萧树东, 张万岱, 成虹, 谢勇. 第三次全国幽门螺杆菌感染若干问题共识报告. 胃肠病学 2008; 13: 42-46
- 23 王震华, 熊光苏, 吴叔明. 含左氧氟沙星的三联方案补救根除幽门螺杆菌: 荟萃分析. 中华消化杂志 2007; 27: 534-537
- 24 Park HG, Jung MK, Jung JT, Kwon JG, Kim EY,

## ■名词解释

拓扑异构酶: DNA拓扑异构酶是存在于细胞核内的一类酶, 他们能够催化DNA链的断裂和结合, 从而控制DNA的拓扑状态。拓扑异构酶可以分为两类, 一类是拓扑异构酶I, 一类是拓扑异构酶II, 后者包括DNA旋转酶和拓扑异构酶IV; gyrA和gyrB亚基: 分别是DNA旋转酶A亚单位和B亚单位编码基因, A亚单位具有促进DNA链的切断、再结合和超螺旋化活性, B亚单位具有腺苷三磷酸酶活性。

- Seo HE, Lee JH, Yang CH, Kim ES, Cho KB, Park KS, Lee SH, Kim KO, Jeon SW. Randomised clinical trial: a comparative study of 10-day sequential therapy with 7-day standard triple therapy for *Helicobacter pylori* infection in naïve patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 56-65 [PMID: 22066530 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04902.x]
- 25 吴改玲, 蓝宇, 张小晋. 序贯疗法和标准三联疗法根除幽门螺杆菌的疗效比较. *世界华人消化杂志* 2011; 19: 3100-3103
- 26 Gisbert JP, Fernández-Bermejo M, Molina-Infante J, Pérez-Gallardo B, Prieto-Bermejo AB, Mateos-Rodríguez JM, Robledo-Andrés P, González-García G. First-line triple therapy with levofloxacin for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 495-500 [PMID: 17635384 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03384.x]
- 27 Nista EC, Candelli M, Zocco MA, Cremonini F, Ojetti V, Finizio R, Spada C, Cammarota G, Gasbarrini A. Levofloxacin-based triple therapy in first-line treatment for *Helicobacter pylori* eradication. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1985-1990 [PMID: 16968503 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00716.x]
- 28 邹日坤, 陶颖, 蒋冬瑞, 郑培浩, 张宝和. 不同剂量左氧氟沙星的三联方案补救治疗幽门螺杆菌的疗效观察. *临床军医杂志* 2013; 41: 269-270
- 29 胡伏莲. 中国幽门螺杆菌耐药研究现状. *胃肠病学和肝病杂志* 2008; 17: 517-518
- 30 朱日进, 彭孝纬. 幽门螺杆菌对喹诺酮类药物体外耐药情况研究. *胃肠病学和肝病杂志* 2009; 18: 419-422
- 31 李云振, 胡伟鹏, 高宏志, 王明席. 幽门螺杆菌抗生素耐药机制研究进展. *微生物学通报* 2014; 41: 983-989
- 32 薛艳, 冯璜, 周丽雅, 杨雪玲, 林三仁, 王迎春. 根除幽门螺杆菌不同疗程及方案效果分析. *中国实用内科杂志* 2012; 32: 693-695
- 33 Su P, Li Y, Li H, Zhang J, Lin L, Wang Q, Guo F, Ji Z, Mao J, Tang W, Shi Z, Shao W, Mao J, Zhu X, Zhang X, Tong Y, Tu H, Jiang M, Wang Z, Jin F, Yang N, Zhang J. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* isolated in the Southeast Coastal Region of China. *Helicobacter* 2013; 18: 274-279 [PMID: 23418857 DOI: 10.1111/hel.12046]
- 34 施莉, 陈燕萍, 黄伟. 浙江地区幽门螺杆菌左氧氟沙星耐药与gyrA基因突变研究. *中华消化杂志* 2010; 11: 832-835
- 35 Gao W, Cheng H, Hu F, Li J, Wang L, Yang G, Xu L, Zheng X. The evolution of *Helicobacter pylori* antibiotics resistance over 10 years in Beijing, China. *Helicobacter* 2010; 15: 460-466 [PMID: 21083752 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2010.00788.x]
- 36 梁晓, 刘文忠, 徐蔚文, 萧肃东. 幽门螺杆菌对左氧氟沙星耐药的研究. *胃肠病学* 2007; 12: 589-592
- 37 骆英. 幽门螺杆菌对左氧氟沙星耐药性分析. *医药导报* 2012; 31: 1217-1218
- 38 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 [PMID: 16882327 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2006.00415.x]
- 39 Lee JW, Kim N, Kim JM, Nam RH, Chang H, Kim JY, Shin CM, Park YS, Lee DH, Jung HC. Prevalence of primary and secondary antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in Korea from 2003 through 2012. *Helicobacter* 2013; 18: 206-214 [PMID: 23241101 DOI: 10.1111/hel.12031]
- 40 Carothers JJ, Bruce MG, Hennessy TW, Bensler M, Morris JM, Reasonover AL, Hurlburt DA, Parkinson AJ, Coleman JM, McMahon BJ. The relationship between previous fluoroquinolone use and levofloxacin resistance in *Helicobacter pylori* infection. *Clin Infect Dis* 2007; 44: e5-e8 [PMID: 17173210 DOI: 10.1086/510074]
- 41 施莉, 陈燕萍, 黄伟. 芯片检测幽门螺杆菌左氧氟沙星耐药gyrA基因突变的应用. *中华医学检验杂志* 2011; 34: 1100-1102
- 42 Von Groll A, Martin A, Jureen P, Hoffner S, Vandamme P, Portaels F, Palomino JC, da Silva PA. Fluoroquinolone resistance in *Mycobacterium tuberculosis* and mutations in gyrA and gyrB. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 4498-4500 [PMID: 19687244 DOI: 10.1128/AAC.00287-09]
- 43 Shah SQ, Nilsen H, Bottolfsen K, Colquhoun DJ, Sørum H. DNA gyrase and topoisomerase IV mutations in quinolone-resistant *Flavobacterium psychrophilum* isolated from diseased salmonids in Norway. *Microb Drug Resist* 2012; 18: 207-214 [PMID: 22283604 DOI: 10.1089/mdr.2011.0142]
- 44 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 [PMID: 7695290]
- 45 单爱莲, 赵桂元, 钱思源. 左氧氟沙星不良反应的国内外文献个案调查. *中国临床药理学杂志* 2012; 28: 212-217
- 46 田强, 权菊香, 赵桂元. 氧氟沙星与左氧氟沙星不良反应个案调查与分析. *中国临床药理学杂志* 2012; 28: 614-617
- 47 吴海雯. 255例左氧氟沙星不良反应报告分析. *药物流行病学杂志* 2009; 18: 26-27
- 48 王志宏, 张伟伟, 封宇飞. 左氧氟沙星296例不良反应文献分析. *药物流行病学杂志* 2011; 20: 430-433
- 49 王东升, 吴丽波, 胡中桥. 幽门螺杆菌消化性溃疡治疗的疗效分析. *中华医院感染杂志* 2014; 24: 921-923
- 50 张立群, 修霞, 徐波, 李治敏. 左氧氟沙星三联疗法根治幽门螺杆菌感染66例疗效观察. *中国热带医学* 2008; 8: 231-232
- 51 中华人民共和国卫生部. 抗菌药物临床应用指导原则. *中华医学杂志* 2004; 84: 1857-1862

#### 同行评价

本文选题较新, 具有科学性, 内容全面, 为 *H. pylori* 根除方案的选择提供了有意义的参考。

编辑 郭鹏 电编 闫晋利

