

## 慢性阻塞性肺疾病患者幽门螺杆菌耐药状况研究\*

周 钢, 胡 毅, 赵正中

(重庆市江津区中心医院消化内科 402260)

**[摘要]** **目的** 研究慢性阻塞性肺疾病(COPD)感染幽门螺杆菌(Hp)患者对常用抗菌药物的耐药状况及四联抗 Hp 疗法的临床疗效。**方法** 收集 2012 年 8 月至 2014 年 12 月该院住院及门诊确诊的 Hp 感染患者 180 例,其中 COPD 患者(COPD 组)与非 COPD 患者(对照组)各 90 例。所有患者胃镜下取胃窦部黏膜组织进行 Hp 培养、鉴定,观察各组对克拉霉素、甲硝唑、阿莫西林、左氧氟沙星、呋喃唑酮的耐药情况;此外,根据不同的给药方案将两组均分为 A、B、C 3 个亚组,分别给予包含阿莫西林+克拉霉素(A 组)、阿莫西林+左氧氟沙星(B 组)、阿莫西林+呋喃唑酮(C 组)的 3 种四联方案,比较临床疗效。**结果** 对照组患者感染 Hp 菌株对克拉霉素的、甲硝唑、阿莫西林、左氧氟沙星的耐药率分别为 21.11%、55.56%、3.33%、5.56%,而 COPD 组患者感染 Hp 菌株对上述抗菌药物的耐药率依次为 26.67%、57.78%、7.78%、16.67%,两组均未发现对呋喃唑酮耐药的 Hp 菌株;两组左氧氟沙星及总双重耐药率比较,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。对照组 3 个亚组应用 3 种四联方案的根除率分别为 A 组 90.0%、B 组 96.7%、C 组 100.0%,而 COPD 组分别为 86.7%、80.0%、96.7%;两组采用 B 组方案的患者 Hp 根除率比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** COPD 患者感染 Hp 对左氧氟沙星耐药率有增高趋势,应谨慎使用,包含阿莫西林+呋喃唑酮的四联方案可作为 COPD 患者初次 Hp 根除治疗的优选方案。

**[关键词]** 螺杆菌,幽门;肺疾病,慢性阻塞性;耐药;四联疗法

**[中图分类号]** R563.9

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2017)21-2914-03

Study on drug resistance status of *Helicobacter pylori* in patients with chronic obstructive pulmonary disease\*

Zhou Gang, Hu Yi, Zhao Zhengzhong

(Department of Gastroenterology, Jiangjin District Central Hospital, Chongqing 402260, China)

**[Abstract]** **Objective** To study the resistance status of *Helicobacter pylori* (HP) to commonly used antibacterial drugs as well as clinical effects of quadruple therapy in the patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) infected by Hp. **Methods** A total of 180 cases of patients with Hp infection in the inpatient department and outpatient department of our hospital from August 2012 to December 2014 were collected, including 90 cases of COPD (COPD group) and 90 cases of non-COPD (control group). The gastric antrum mucosal tissues in all cases were taken for conducting Hp culture and identification. The resistance situation to clarithromycin, metronidazole, amoxicillin, levofloxacin and furazolidone in each group was observed. In addition, the two groups were equally divided into subgroup A, B and C according to different medication schemes; which were given 3 kinds of quadruple medication scheme containing amoxicillin and clarithromycin (group A), amoxicillin and levofloxacin (group B) and amoxicillin and furazolidone (group C). Then the clinical effects were compared. **Results** The resistance rate of infected Hp strains to clarithromycin in the control group was 21.11%; which to metronidazole was 55.56%; which to amoxicillin was 3.33%; which to levofloxacin was 5.56%, while which in the COPD group were in turn 26.67%, 57.78%, 7.78% and 16.67% respectively. No strain was found to be resistant to furazolidone in the two groups. There was statistically significant difference in the resistance to levofloxacin and double antibiotic resistance between the two groups ( $P < 0.05$ ). The eradication rates for using 3 kinds of quadruple therapy in 3 subgroups of control group were 90.0% in the group A, 96.7% in the group B and 100.0% in the group C, while which in the COPD group were 86.7%, 80.0% and 96.7% respectively; the Hp eradication rate for adopting the group B scheme had statistical difference between the two groups ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The resistance rate of COPD patient affected by Hp to levofloxacin has an increasing trend, so its use should be cautious. The quadruple scheme containing amoxicillin + furazolidone can serve as the preferred scheme for the initial Hp eradication therapy in COPD patients affected by Hp.

**[Key words]** *Helicobacter pylori*; pulmonary disease, chronic obstructive; drug resistance; quadruple therapy

目前,幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)耐药已成为不可忽视的问题。研究发现 Hp 的根除应尽量在第 1 次治疗时取得成功,复治者的根除率会随着治疗次数的增加而逐步下降<sup>[1]</sup>。许多地区经典三联 7 d 疗法有效率明显降低。现全球共识已推荐使用以质子泵抑制剂联合铋剂为基础结合两种抗

菌药物的四联 14 d 疗法作为根除 Hp 的方案,并取得良好疗效<sup>[2]</sup>。慢性阻塞性肺疾病(COPD)是中老年人群的常见病与多发病,我国年龄大于 40 岁人群 COPD 患病率为 8.2%。与治疗 Hp 一样,治疗 COPD 存在滥用抗菌药物的情况,细菌耐药性日趋严重,给 COPD 治疗带来很大的困难<sup>[3]</sup>。而治疗

COPD 与 HP 的常用抗菌药物相互重叠,因此明确 COPD 合并 Hp 感染患者的耐药状况,对于指导正确用药、提高首次治疗成功率具有重要的意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2012 年 8 月至 2014 年 12 月本院住院及门诊患者,通过胃镜活检+快速尿素酶试验(RUT)证实有 Hp 感染<sup>[4]</sup>,且细菌培养为阳性者 180 例纳入本研究。所有患者具有抗 Hp 治疗指征<sup>[4]</sup>,并符合以下条件:(1)4 周内未使用质子泵抑制剂、H2-受体拮抗剂、铋剂及抗菌药物;(2)无相关药物过敏史;(3)无消化道大出血和幽门梗阻、穿孔等并发症;(4)无消化道手术史;(5)无严重心、肺、肝、肾功能不全;(6)非哺乳期妇女及孕妇;(7)排除合并胃黏膜重度异型增生或病理诊断疑有恶变者。所有患者中男 122 例,女 58 例;年龄 50~78 岁,平均(64.5±7.6)岁;其中 COPD 患者 90 例均符合中华医学呼吸分会制订的全国 COPD 诊断标准<sup>[5]</sup>纳入 COPD 组,其余 90 例非 COPD 患者纳入对照组。COPD 组男 57 例,女 33 例;其中胃镜诊断慢性胃炎伴消化不良 15 例(16.67%),慢性胃炎伴糜烂 30 例(33.33%),十二指肠溃疡或胃溃疡 24 例(26.67%),胃溃疡 21 例(23.33%)。对照组男 65 例,女 25 例;胃镜诊断慢性胃炎伴消化不良 12 例(13.33%),慢性胃炎伴糜烂 35 例(38.89%),十二指肠溃疡 19 例(21.11%),胃溃疡 24 例(26.67%)。本研究通过本院伦理委员会审批,入组患者均填写知情同意书。两组在年龄、性别、疾病种类方面比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 胃镜下取患者胃窦部黏膜组织,1 份用于快速尿素酶试验(试剂购自上海凯创生物技术有限公司),如为强阳性,确定为 Hp 感染<sup>[4]</sup>;另 1 份置于 Hp 转送液中,标本于 6 h 内送至重庆圣莱宝医学检验中心。

1.2.2 细菌培养与鉴定 将标本涂于加有抗菌药物添加剂的布氏肉汤血平板上,在 5% O<sub>2</sub>、5% H<sub>2</sub>、10% CO<sub>2</sub>、80% N<sub>2</sub> 混合气体中,37℃ 培养 3 d。若培养基上长出无色透明、针尖大小、似露滴的菌落,可将其进行革兰染色镜检、快速尿素酶试验、氧化酶试验、过氧化氢酶试验,全部符合标准者,确定为 Hp。置于脱纤维灭菌羊血中,-80℃ 保存。

1.2.3 药敏试验 用生理盐水制备菌悬液,麦氏比浊为 5 个浊度(1.5×10<sup>9</sup> CFU/mL),吸取 90 μL 菌悬液涂布于 90 mm 哥伦比亚琼脂培养基中,将甲硝唑(5 μg)、克拉霉素(15 μg)、阿莫西林(5 μg)、呋喃唑酮(15 μg)及左氧氟沙星(5 μg)的标准药敏纸片(美国 Oxid 公司)贴在培养基表面,微需氧环境(5% O<sub>2</sub>、10% CO<sub>2</sub>)中 37℃ 恒温培养 72 h 后测量抑菌圈大小。耐药判断标准见表 1。

1.2.4 临床疗效与安全性评判

1.2.4.1 Hp 根治及疗效判断 所有患者均为第 1 次 Hp 根治治疗。两组根据抗菌药物的不同均进一步分为 A、B、C 3 个亚组,各 30 例。A 组予以枸橼酸铋钾+雷贝拉唑+阿莫西林+克拉霉素;B 组予以枸橼酸铋钾+雷贝拉唑+阿莫西林+左氧氟沙星;C 组予以枸橼酸铋钾+雷贝拉唑+阿莫西林+呋喃唑酮。各组均以标准剂量口服,每天 2 次,疗程 14 d。所有患者停药 4 周后复查<sup>14</sup>C 呼气试验,阴性判为根治治疗成功,阳性判为根治治疗失败。治疗无效者更换抗菌药物予以补救治疗。

1.2.4.2 不良反应 治疗过程中及治疗结束后观察并记录患者的不良反应及肝功能、血分析情况。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行统计分析,计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

表 1 Hp 耐药判断标准

抗菌药物	纸片含有的药量 (μg)	抑菌圈直径(mm)		
		耐药	中介	敏感
甲硝唑	5	≤14	15~16	≥17
克拉霉素	15	≤22	23~25	≥26
阿莫西林	25	≤25	26~29	≥30
左氧氟沙星	5	≤17	18~19	≥20
呋喃唑酮	15	≤22	23~25	≥26

2 结果

2.1 Hp 耐药情况 两组患者对左氧氟沙星的耐药率比较,差异有统计学意义( $\chi^2=5.625, P=0.018$ ),对克拉霉素、甲硝唑、阿莫西林的耐药率比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),两组均未发现对呋喃唑酮耐药的菌株,见表 2。两组均存在双重耐药,以克拉霉素与甲硝唑双重耐药为主,对照组与 COPD 组耐药率分别为 6.67% 与 12.22%;此外 COPD 组患者还对左氧氟沙星与阿莫西林、克拉霉素与阿莫西林、甲硝唑与左氧氟沙星双重耐药;两组总双重耐药率比较,差异有统计学意义( $\chi^2=5.272, P=0.022$ ),见表 3。

表 2 两组患者对各抗菌药物的耐药率比较[n=90, n(%)]

组别	克拉霉素	甲硝唑	阿莫西林	左氧氟沙星
对照组	19(21.11)	50(55.56)	3(3.33)	5(5.56)
COPD 组	24(26.67)	52(57.78)	7(7.78)	15(16.67)
$\chi^2$	0.764	0.090	1.694	5.625
P	0.382	0.764	0.193	0.018

表 3 两组的双重耐药率比较[n=90, n(%)]

组别	克拉霉素与 甲硝唑	左氧氟沙星与 阿莫西林	甲硝唑与 阿莫西林	克拉霉素与 阿莫西林	甲硝唑与 左氧氟沙星	总双重耐药率
对照组	6(6.67)	0	2(2.22)	0	0	8(8.89)
COPD 组	11(12.22)	3(2.22)	0	2(3.33)	3(3.33)	19(21.11)
$\chi^2$	1.624	3.051	2.022	2.022	3.051	5.272
P	0.203	0.081	0.155	0.155	0.081	0.022

**2.2 Hp 根除率** 对照组患者应用四联方案效果理想, A、B、C 3 个亚组患者 Hp 根除率分别为 90.0%、96.7%、100.0%; 而 COPD 组患者 A、B、C 3 个亚组的 Hp 根除率分别为 86.7%、80.0%、96.7%; 两组中 A、C 亚组的 Hp 根除率比较, 差异均无统计学意义 ( $\chi^2=0.162, 1.017, P=0.688, 0.313$ ); 两组中 B 亚组的 Hp 根除率比较, 差异有统计学意义 ( $\chi^2=4.043, P=0.044$ )。

**2.3 不良反应** 两组不良反应类似, 包括: 胃肠反应、头昏、皮疹、血小板 (PLT) 减少、一过性丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 升高, 均无严重的不良反应发生。COPD 组不良发生率为 16.67%, 略高于对照组的 13.33%, 差异无统计学意义 ( $\chi^2=0.261, P=0.609$ ), 见表 4。

表 4 两组治疗期间不良反应情况 ( $n=90$ )

组别	胃肠反应 (n)	头昏 (n)	皮疹 (n)	PLT 减少 (n)	ALT 升高 (n)	总发生率 [n(%)]
对照组	4	2	1	3	2	12(13.33)
COPD 组	7	3	0	2	3	15(16.67)

### 3 讨论

目前 Hp 耐药情况非常严重, 标准三联疗法根除率已低于 80%<sup>[6-8]</sup>。常用抗菌药物中甲硝唑、克拉霉素的耐药率分别为 50%~95%<sup>[9]</sup>、0~38%<sup>[10]</sup>, 而呋喃唑酮、喹诺酮类 (如左氧氟沙星) 因耐药率低、疗效相对较高, 正逐步成为初次治疗方案的选择<sup>[11-12]</sup>。

本研究显示, COPD 组与对照组患者均对克拉霉素、甲硝唑产生了高耐药情况, 而对呋喃唑酮敏感性高, 未发现耐药情况, 考虑与临床上较少应用呋喃唑酮有关。2007 年全国多中心调查显示 Hp 对阿莫西林的耐药率仅为 2.7%<sup>[13]</sup>, 但目前多个地区报道该药耐药率已超过 20%<sup>[14-15]</sup>。笔者也发现 COPD 患者对阿莫西林的耐药率较对照组更高, 因此需提高警惕。其耐药机制可能与 PBPI 蛋白的氨基酸置换有关<sup>[16]</sup>。

本研究还显示, 对照组患者感染的 Hp 菌株对左氧氟沙星的耐药率明显低于 COPD 组患者。左氧氟沙星对于轻、中、重度 COPD 急性加重期均有良好疗效<sup>[17]</sup>, 并且被推荐为中度 COPD 急性加重期用药<sup>[18]</sup>, 因此在临床上被广泛应用。但是在我国, Hp 对左氧氟沙星的耐药情况也日趋严重<sup>[19-20]</sup>。长期滥用该药会导致 *gyrA*、*gyrB* 等基因突变, 可能在左氧氟沙星耐药中有重要的意义<sup>[21-22]</sup>。

本研究证实, 对照组与 COPD 组患者均存在双重耐药的情况, 但后者更为严重。两组均以克拉霉素与甲硝唑双重耐药为主。但更为严重的是, 目前指南推荐一线抗 Hp 治疗抗菌药物组合阿莫西林+克拉霉素、阿莫西林+左氧氟沙星<sup>[5]</sup>, 均在 COPD 组发生了双重耐药情况, 这无疑增加了该类患者治疗 Hp 时选择抗菌药物的难度。

从临床治疗效果上看, 目前指南推荐的 3 种四联方案对未合并 COPD 的患者有很好的疗效, 但对于 COPD 患者阿莫西林+克拉霉素或阿莫西林+左氧氟沙星的根治率仅为 86.7% 与 80.0%, 均低于 90%, 已不能达到满意效果。而阿莫西林+呋喃唑酮方案对 COPD 患者的疗效与对照组类似。因此, 前两种抗菌药物组合已不是治疗 COPD 合并 Hp 感染患者的最佳初治方案, 最好选择阿莫西林+呋喃唑酮。

综上所述, 我国 COPD 患者感染 Hp 菌株对甲硝唑、克拉霉素耐药率高, 而对左氧氟沙星的耐药率有增高趋势, 应谨慎使用, 以防止 Hp 耐药的进一步加重。包含阿莫西林+呋喃唑酮的四联方案, 在治疗感染 Hp 的 COPD 患者时具有首次根治率高的特点, 可作为初次治疗的优选方案。

### 参考文献

- 田雨, 王蔚虹, 胡伏莲. 中国幽门螺杆菌感染治疗共识意见[J]. 中华医学杂志, 2007, 9(2): 104-105.
- Malferttheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht IV/Florence Consensus Report[J]. Gut, 2012, 61(5): 646-664.
- 陈固萍, 胡又专. 慢性阻塞性肺疾病急性发作期患者病原菌分布与耐药分析[J]. 中国感染控制杂志, 2007, 6(5): 338-341.
- 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[J]. 中华内科杂志, 2012, 51(10): 832-837.
- 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013 年修订版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(4): 255-263.
- Yan X, Zhou L, Song Z, et al. Sequential therapy for Helicobacter pylori eradication in adults compared with triple therapy in China: a multicenter, prospective, randomized, controlled trial[J]. Helicobacter, 2011, 16(Suppl 1): S87.
- Zheng Q, Chen WJ, Lu H, et al. Comparison of the efficacy of triple versus quadruple therapy on the eradication of Helicobacter pylori and antibiotic resistance[J]. J Dig Dis, 2010, 11: 313-318.
- Malferttheiner P, Bazzoli F, Delchier JC, et al. Helicobacter pylori eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple therapy: a randomized, open-label, non-inferiority, phase 3 trial[J]. Lancet, 2011, 377(9769): 905-913.
- Song Z, Zhou L, Wang Y, et al. A study to explore Hp antibiotic resistance and efficacy of eradication therapy in China[J]. Helicobacter, 2011, 16(Suppl 1): S117-118.
- Sun QJ, Liang X, Zheng Q, et al. Resistance of Helicobacter pylori to antibiotics from 2000-2009 in Shanghai[J]. World J Gastroenterol, 2010, 16: 5118-5121.
- Gisbert JP, Morena F. Systematic review and meta-analysis: levofloxacin-based rescue regimens after Helicobacter pylori treatment failure[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2006, 23(1): 35-44.
- Sad RJ, Schoenfeld P, Kim HM, et al. Levonoxacin-based triple therapy versus bismuth-based quadruple therapy for persistent Helicobacter pylori infection: a meta-analysis[J]. Am J Gastroenterol, 2006, 101(3): 488-496.
- 成虹, 胡伏莲, 谢勇, 等. 中国幽门螺杆菌耐药状况以及耐药药对治疗的影——全国多中心临床研究(下转第 2920 页)

- electrocautery in performing modified radical mastectomy and axillary lymph node dissection for breast cancer: a prospective randomized control trial[J]. *Med J Malaysia*, 2013, 68(3):204-207.
- [6] Vardar Yagli N, Sener G, Arikan H, et al. Do yoga and aerobic exercise training have impact on functional capacity, fatigue, peripheral muscle strength, and quality of life in breast cancer survivors? [J]. *Integr Cancer Ther*, 2015, 14(2):125-132.
- [7] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2013 版)[J]. *中国癌症杂志*, 2013, 23(08):637-693.
- [8] Gardikiotis I, Manole A, Azoicai D. Quality of life with mastectomy for breast cancer, in terms of patients' responses of Sf-36 questionnaire[J]. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*, 2015, 119(2):529-535.
- [9] Shinkov AD, Borisova AM, Kovacheva RD, et al. Influence of serum levels of thyroid-stimulating hormone and anti-thyroid peroxidase antibodies, age and gender on depression as measured by the Zung Self-Rating Depression Scale[J]. *Folia Med (Plovdiv)*, 2014, 56(1):24-31.
- [10] Li H, Jin D, Qiao F, et al. Relationship between the Self-Rating Anxiety Scale score and the success rate of 64-slice computed tomography coronary angiography[J]. *Int J Psychiatry Med*, 2016, 51(1):47-55.
- [11] He W, Sofie Lindstrom L, Hall P, et al. Cause-specific mortality in women with breast cancer in situ[J]. *Int J Cancer*, 2016, 32(4):853-859.
- [12] Ventura-Alfaro CE, Torres-Mejia G, Avila-Burgos Ldel S. Hospitalization and mortality in Mexico due to breast cancer since its inclusion in the catastrophic expenditures scheme[J]. *Salud Publica Mex*, 2016, 58(2):187-196.
- [13] Yan X, Han R, Zhou J, et al. Incidence, mortality and survival of female breast cancer during 2003-2011 in Jiangsu province, China[J]. *Chin J Cancer Res*, 2016, 28(3):321-329.
- [14] 叶锦荷. 乳腺癌改良根治术后早期阶段性功能锻炼对患者康复效果的影响[J]. *中国医药导报*, 2015, 12(2):61-64.
- [15] Casla S, Hojman P, Marquez-Rodas I, et al. Running away from side effects: physical exercise as a complementary intervention for breast cancer patients[J]. *Clin Transl Oncol*, 2015, 17(3):180-196.
- [16] Zielinski J, Jaworski R, Irga N, et al. Analysis of selected factors influencing seroma formation in breast cancer patients undergoing mastectomy[J]. *Arch Med Sci*, 2013, 9(1):86-92.
- [17] Balakrishnan VS. Physical exercise might affect breast cancer outcomes[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(9):380-389.
- [18] Giganti MG, Tresoldi I, Sorge R, et al. Physical exercise modulates the level of serum MMP-2 and MMP-9 in patients with breast cancer[J]. *Oncol Lett*, 2016, 12(3):2119-2126.
- [19] Kirkham AA, Bland KA, Sayyari S, et al. Clinically relevant physical benefits of exercise interventions in breast cancer survivors[J]. *Curr Oncol Rep*, 2016, 18(2):12-19.
- [20] Sheen-Chen SM, Huang CY, Chan YC, et al. An evaluation of focal adhesion kinase in breast cancer by tissue microarrays[J]. *Anticancer Res*, 2013, 33(3):1169-1173.
- (收稿日期:2017-02-05 修回日期:2017-04-10)
- 
- (上接第 2916 页)
- [J]. *胃肠病学*, 2007, 12(9):525-530.
- [14] 李晓华, 黄赞松, 黄衍强, 等. 桂西地区幽门螺杆菌多重耐药现状和治疗方案分析[J]. *重庆医学*, 2013, 42(14):1578-1582.
- [15] 刘苓, 胡林, 刘娅琳, 等. 贵州省幽门螺杆菌临床菌株的抗生素耐药现状[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2012, 21(8):702-705.
- [16] 朱振华, 吕农华, 黄德强, 等. 幽门螺杆菌根除失败后阿莫西林耐药基因分析[J]. *山东医药*, 2012, 52(44):27-28.
- [17] Canut A, Martín-Herrero JE, Labora A, et al. What are the most appropriate antibiotics for the treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease? A therapeutic outcomes model[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2007, 60(3):605-612.
- [18] Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 176(6):532-555.
- [19] 张玲霞, 宋瑛. 西安地区就医人群幽门螺杆菌耐药状况及变化趋势[J]. *现代消化及介入诊疗*, 2013, 18(4):252-254.
- [20] 王松松, 宋艳华, 战淑慧, 等. 青岛地区幽门螺杆菌对左氧氟沙星耐药性及 gyrA 基因突变分析[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2013, 22(5):428.
- [21] Garcia M, Raymond J, Garnier M, et al. Distribution of spontaneous gyrA mutations in 97 fluoroquinolone-resistant *Helicobacter pylori* isolates collected in France [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012, 56(1):550-551.
- [22] Rimbara E, Noguchi N, Kawai T, et al. Fluoroquinolone resistance in *Helicobacter pylori*; role of mutations at position 87 and 91 of GyrA on the level of resistance and identification of a resistance conferring mutation in GyrB [J]. *Helicobacter*, 2012, 17(1):36-42.
- (收稿日期:2017-02-19 修回日期:2017-04-24)