

## · 临床论著 ·

# 基于胃镜的个体化诊断在幽门螺杆菌根除中应用研究<sup>\*</sup>

张灵云<sup>①</sup> 宋志强<sup>\*\*\*</sup> 周丽雅<sup>\*\*</sup> 张建中<sup>②</sup> 丁 钰

(北京大学第三医院消化科, 北京 100191)

**【摘要】 目的** 探讨基于胃镜的个体化根除治疗在幽门螺杆菌感染初治和复治患者中的疗效、安全性和依从性。**方法** 2013年3月~2014年6月于我院行胃镜检查并明确幽门螺杆菌感染的患者,胃镜下取胃黏膜标本进行幽门螺杆菌菌株培养、药物敏感性试验和细胞色素 P450 同工酶 2C19 基因型检测。根据克拉霉素是否敏感选用克拉霉素或替硝唑,基因型为快、慢及中间代谢型分别选用雷贝拉唑或埃索美拉唑,联合阿莫西林组成三联方案,疗程 10 天,治疗结束后 4~12 周复查尿素呼气试验,确定幽门螺杆菌感染是否被成功根除。**结果** 共 318 例初治和 62 例复治患者幽门螺杆菌培养成功,接受个体化治疗,培养成功率分别为 90.9% (318/350) 和 91.2% (62/68),纳入意向性分析;最终 298 例初治和 59 例复治患者完成治疗和随访,纳入遵循方案分析。幽门螺杆菌感染初治及复治患者的根除率,意向性分析分别为 88.7% (95% 可信区间为 85.2%~92.1%) 和 75.8% (65.1%~86.5%),遵循方案分析分别为 93.3% (89.9%~96.0%) 和 79.7% (69.7%~89.7%)。2 组不良反应发生率分别为 22.0% (70/318) 和 33.9% (21/62),依从性分别为 94.3% (300/318) 和 95.2% (59/62)。**结论** 基于胃镜的个体化治疗在幽门螺杆菌感染初治患者中根除率较为理想,而在复治患者中疗效欠佳。

**【关键词】** 幽门螺杆菌; 根除率; 个体化方案; 抗生素耐药; 胃镜

中图分类号:R573

文献标识:A

文章编号:1009-6604(2015)06-0497-05

doi:10.3969/j.issn.1009-6604.2015.06.005

**Application of Endoscopy-based Tailored Therapy in the Eradication of *Helicobacter pylori*** Zhang Lingyun, Song Zhiqiang\*, Zhou Liya\*, et al. \* Department of Gastroenterology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China

Corresponding author: Zhou Liya, E-mail: zhouliya123456@163.com

**【Abstract】 Objective** To determine the eradication efficacy, safety, and compliance of endoscopy-based tailored therapy in the initial and retreated patients with *Helicobacter pylori* infection. **Methods** Between May 2013 and June 2014, patients with dyspepsia (18-70 years old) diagnosed as having infection of *Helicobacter pylori* under gastroscopy in our hospital were recruited into the study. Gastric mucosa specimens taken with the gastroscopy were cultured for *Helicobacter pylori* and then antibiotics sensitivity and cytochrome P450 isoenzyme 2C19 genotype were detected. Medications for tailored therapy included amoxicillin and were adjusted based on clarithromycin sensitivity (clarithromycin or tinidazole) and cytochrome P450 isoenzyme 2C19 genotype (rabeprazole or esomeprazole). Eradication status was assessed 4-12 weeks after treatment with urea breath test. **Results** A total of 318 initially-treated and 62 retreated cases of infection of *Helicobacter pylori* had successful culture of *Helicobacter pylori* and the culture success rates were 90.9% (318/350) and 91.2% (62/68), respectively. These cases were included in the intention-to-treat analyses. Finally 298 initially-treated and 59 retreated cases completed the treatment and follow-up and were included in the per-protocol analyses. The eradication rates of endoscopy-based tailored therapy in the initially-treated and the retreated cases were 88.7% (95% confidence interval, 85.2% - 92.1%) and 75.8% (95% confidence interval, 65.1% - 86.5%) in intention-to-treat analyses, and 93.3% (95% confidence interval, 89.9% - 96.0%) and 79.7% (95% confidence interval, 69.7% - 89.7%) in per-protocol analyses. The rates of adverse effects were 22.0% (70/318) and 33.9% (21/62) in the two groups. The compliance of the two groups was 94.3% (300/318) and 95.2% (59/62), respectively. **Conclusion** Endoscopy-based tailored therapy has a satisfactory eradication efficacy in initially-treated patients with *Helicobacter pylori* infection, but a poor eradication efficacy in retreated patients.

**【Key Words】** *Helicobacter pylori*; Eradication; Tailored therapy; Antibiotic resistance; Gastroscopy

\* 基金项目:“十二五”国家支撑计划课题(2012BAI06B02);首都卫生发展科研专项(2011-4032-02)

\*\* 通讯作者, E-mail: zhouliya123456@163.com

\*\*\* 共同第一作者

① (北京大学第四临床医学院, 北京 100096)

② (中国疾病预防控制中心传染病预防控制所, 北京 102206)

尽管幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, Hp) 的研究已经开展 30 余年,但由于相关抗生素的耐药率迅速明显升高<sup>[1]</sup>,Hp 感染的临床根除越来越困难,疗效越来越差<sup>[2]</sup>。为了应对这一严峻形势,国内外纷纷更新了 Hp 诊治指南。欧洲幽门螺杆菌学组的 Maastricht IV 共识意见<sup>[3]</sup>推荐在克拉霉素高耐药地区使用经典铋剂四联方案、序贯方案和伴同方案;而我国第四次幽门螺杆菌诊治共识意见<sup>[4]</sup>推荐使用质子泵抑制剂 (proton pumper inhibitor, PPI)、铋剂、两种抗生素的四联方案。然而近年来的临床研究结果显示,目前没有一种方案能够符合疗效满意 (遵循方案分析根除率 90% 以上)、安全性好、临床能够广泛应用的标准。而在复治患者中, Hp 感染根除治疗更加困难。

Hp 感染最佳的治疗方案应根据其菌株抗生素耐药情况和影响 PPI 代谢的细胞色素 P450 同工酶 2C19 (CYP2C19) 相关基因多态性来选择药物,进行有针对性的个体化治疗,才能取得更好且持久的根除效果。我国胃镜检查普及率很高,为胃镜下取材从而进行个体化 Hp 感染根除提供了便利条件。目前这方面的研究还较少。在现今耐药形势异常严峻、经验性治疗策略难以取得良好持久疗效的背景下,个体化治疗具有很重要的临床价值和意义。

因此,本研究的主要目的是探讨以胃镜为指导的个体化 Hp 感染根除治疗在初治和复治患者中的疗效,次要目的是观察其安全性和依从性。

1 材料与方法

1.1 研究对象

2013 年 3 月 ~ 2014 年 6 月因消化不良症状于北京大学第三医院内镜中心行胃镜检查的患者,年龄 18 ~ 70 岁,男女不限,存在 Hp 现症感染,被征集入组。排除标准:①入组前 4 周曾服用可能影响研究结果的药物,如 PPI、H<sub>2</sub> 受体阻滞剂、铋剂或抗生

素等;②消化道恶性肿瘤;③上消化道手术;④严重的心、肺、肾、血液、肝脏、神经、精神或内分泌系统疾病;⑤对本研究中所用药物过敏;⑥孕妇或哺乳妇女;⑦合并其他可能增加治疗副反应的医学状况。

1.2 研究设计

本研究通过北京大学第三医院伦理委员会审批 [(2013) 医伦审第 (132 - 2) 号], 遵循赫尔辛基宣言,严格按照临床研究相关方案开展。所有受试者均签署知情同意书。

经过充分知情同意后,由医务人员询问患者一般人口学数据及医学病史,胃镜下取胃黏膜标本进行 Hp 菌株培养和 CYP2C19 基因型检测。Hp 菌株培养成功后,行药物敏感性检测。所获信息将指导个体化药物选择进行 Hp 根除治疗。

1.3 研究方案

1.3.1 Hp 检测、培养和药敏检测 所有符合条件的患者入组后均行胃镜检查,取胃窦小弯侧黏膜行快速尿素酶试验 (HPUT-H102, 福建三强, 中国)。若快速尿素酶试验阳性,考虑患者为 Hp 现症感染。从胃窦及胃体各取一块胃黏膜标本放入同一培养瓶中行 Hp 菌株培养。Hp 菌株培养成功后,在体外采用 E 试验方法检测抗生素敏感性<sup>[5]</sup>。抗生素耐药界值:阿莫西林和克拉霉素均 ≥ 1.0 μg/ml, 甲硝唑 ≥ 8.0 μg/ml。

1.3.2 CYP2C19 基因多态性检测<sup>[6]</sup> 采用实时 PCR 分析 CYP2C19 的突变基因 (Qiagen, Düsseldorf, Nordrhein-Westfalen, 德国)。检测野生型基因 (CYP2C19\*1) 和 2 个突变的等位基因 (CYP2C19\*2 和 CYP2C19\*3): 没有突变基因 (\*1/\*1) 为快代谢型; 只有一个突变基因 (\*1/\*2 或 \*1/\*3) 为杂合子中间代谢型; 有 2 个突变基因 (\*2/\*2, \*3/\*3 或 \*2/\*3) 为慢代谢型。

1.3.3 治疗方案 个体化治疗方案依据克拉霉素的敏感性及 CYP2C19 基因类型选药 (具体用药见表 1)。初治组和复治组均采用同样的用药原则、方法。

表 1 个体化治疗方案  
Table 1 Regimens of tailored therapy

方案 Regimens	适应证 Indication		剂量 (疗程 10 天) Dose (10-day course)				
	克拉霉素 Clarithromycin	CYP2C19 基因型 CYP2C19 genotype	克拉霉素 Clarithromycin	替硝唑 Tinidazole	雷贝拉唑 Rabeprazole	埃索美拉唑 Esomeprazole	阿莫西林 Amoxycillin
A	敏感 Susceptibility	快代谢型 Hom EM	0.5 g, bid		10 mg, bid		1.0 g, bid
B	敏感 Susceptibility	慢代谢或中间代谢型 Het EM or PM	0.5 g, bid			20 mg, bid	1.0 g, bid
C	耐药 Resistance	快代谢型 Hom EM		0.5 g, tid	10 mg, bid		1.0 g, tid
D	耐药 Resistance	慢代谢或中间代谢型 Het EM or PM		0.5 g, tid		20 mg, bid	1.0 g, tid

hom EM, 快代谢, homozygous extensive metabolizer; het EM, 中间代谢, heterozygous extensive metabolizer; PM, 慢代谢, poor metabolizer; bid, 每日 2 次; tid, 每日 3 次

治疗结束后 1~3 天电话随访,评价不良反应及依从性。治疗结束 4~12 周后复查<sup>13</sup>C 呼气试验(UCBT Kit,原子高科,北京,中国),若呼气试验阴性,考虑 Hp 感染根除成功<sup>[7]</sup>。

1.3.4 安全性和依从性评价 副反应评估采用开放性问题,由患者以自我汇报的方式采集数据。依从性通过患者遵医嘱服用的药片数量计算<sup>[8]</sup>,依从性(%)=(实服药片数/应服药片数)×100%。依从性≥80%被认为依从性好;依从性不足 80%则被认为依从性差,不计入遵循方案分析。

1.4 统计学分析

采用 SPSS18.0 分析统计软件进行数据分析。主要结果变量是个体化根除方案的意向性分析和遵

循方案分析的根除率,次要结果变量是依从性和安全性。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 或中位数(最小值~最大值),计数资料采用频数、百分数描述。

2 结果

共 350 例初治和 68 例复治患者同意参加本研究并进行 Hp 菌株培养,最终 318 例初治和 62 例复治患者 Hp 菌株培养成功,接受个体化治疗。初治和复治患者培养成功率分别为 90.9%(318/350)和 91.2%(62/68)。药敏结果显示复治患者克拉霉素及甲硝唑的耐药率高,初治组和复治组患者的基线资料见表 2。复治组既往根除次数 1~5 次,中位数 1 次,根除方案为三联 6 例,四联 17 例,其他 39 例。

表 2 基线资料  
Table 2 Baseline characteristics

组别 Group	年龄(岁) Age(years old)	性别 Gender		吸烟[n(%)] Cigarette smoking	内镜下表现 Endoscopic findings	
		男 M	女 F		PUD	NUD
初治组(n=318) Initially-treated	43.1±12.8	156	162	38(11.9)	80	238
复治组(n=62) Retreated	43.8±12.2	29	33	5(8.1)	9	53

组别 Group	阿莫西林耐药[n(%)] Amoxycillin resistance	克拉霉素耐药[n(%)] Clarithromycin resistance	甲硝唑耐药[n(%)] Metronidazole resistance	CYP2C19 基因型 CYP2C19 polymorphism		
				hom EM	het EM	PM
初治组(n=318) Initially-treated	4(1.3)	147(46.2)	208(65.4)	133	145	40
复治组(n=62) Retreated	1(1.6)	53(85.5)	50(80.6)	26	32	4

PUD, 消化性溃疡, peptic ulcer disease; NUD, 非溃疡性消化不良, non-ulcer dyspepsia; hom EM, 快代谢, homozygous extensive metabolizer; het EM, 中间代谢, heterozygous extensive metabolizer; PM, 慢代谢, poor metabolizer

在 318 例初治患者中,298 例遵循研究方案完成治疗和随访,6 例失访、4 例无法耐受药物不良反应、3 例违反试验方案和 7 例依从性差而未纳入遵循方案分析。在 62 例复治患者中,59 例遵循研究方案完成治疗和随访,1 例失访、1 例违反试验方案和 1 例依从性差而未纳入遵循方案分析。

在初治患者中,个体化治疗意向性分析和遵循方

案分析的根除率分别为 88.7% 和 93.3%;但在复治患者中,个体化治疗的根除率较低,意向性分析和遵循方案分析的根除率分别仅为 75.8% 和 79.7%(表 3)。

在不良反应和依从性方面,初治组和复治组患者的不良反应总发生率为 22.0%(70/318)和 33.9%(21/62),依从性分别为 94.3%(300/318)和 95.2%(59/62)(表 4)。

表 3 根除率  
Table 3 Eradication efficacy

组别 Group	意向性分析(% ,95% CI) Intention-to-treat analysis	遵循方案分析(% ,95% CI) Per-protocol analysis
初治组 Initially-treated	88.7(282/318),85.2~92.1	93.3(278/298),89.9~96.0
复治组 Retreated	75.8(47/62),65.1~86.5	79.7(47/59),69.7~89.7

95% CI:95% 可信区间,95% confidence interval

3 讨论

在我国,由于 Hp 菌株抗生素耐药现象严重、缺

乏有效的经验性治疗方案,个体化治疗可能是未来最有效而持久的治疗方法。胃镜检查在中国十分普及,这为基于胃镜的个体化方案的诊治提供了有利

表 4 不良反应 [*n*(%)]  
Table 4 Adverse events

组别 Group	味觉异常 Taste distortion	腹泻 Diarrhea	腹部不适 Abdominal discomfort	食欲减退 Anorexia	恶心 Nausea	头晕 Dizziness	皮疹 Skin rash
初治组 ( <i>n</i> = 318) Initially-treated	45 (14.2)	25 (7.9)	25 (7.9)	15 (4.7)	13 (4.1)	8 (2.5)	4 (1.3)
复治组 ( <i>n</i> = 62) Retreated	4 (6.5)	3 (4.8)	8 (12.9)	4 (6.5)	3 (4.8)	4 (6.5)	2 (3.2)

的条件。而鉴于 Hp 菌株培养及 CYP2C19 代谢基因型检测条件的限制,目前关于个体化方案的研究较少。

影响 Hp 根除效果的因素很多,其中最重要的是抗生素耐药(特别是克拉霉素)和 CYP2C19 代谢基因型的不同<sup>[9]</sup>,本研究的个体化方案就是着眼于这两个方面。我们之前的研究结果<sup>[10]</sup>显示,如果 Hp 菌株对克拉霉素敏感,标准三联方案的根除率依然能够达到 90%,因此本研究中对克拉霉素敏感患者仍然选择标准三联方案。但若是克拉霉素耐药,根除率就会明显减低<sup>[11,12]</sup>。因此,在克拉霉素耐药患者中,我们选择替硝唑代替克拉霉素。尽管硝基咪唑类抗生素的耐药率较高,但有研究显示增加其应用频率和剂量,在一定程度上可以克服耐药<sup>[3]</sup>。本研究中,我们将替硝唑的用药频率增加为每日 3 次。

仅仅调整替硝唑的作用可能还不够有效,我们同时调整了阿莫西林。阿莫西林是时间依赖性抗生素,若是每日增加口服频次为 3 次或 4 次,有利于其血浆浓度持续高于 Hp 的最低有效抑菌浓度,因此其根除效果也会优于每日 2 次的用药方式<sup>[13]</sup>;但鉴于每日 4 次的用药方式会影响患者的用药依从性<sup>[14]</sup>,本研究采用阿莫西林用药频率为每日 3 次。

为了使 PPI 能有较好的抑制胃酸的效果,对于 CYP2C19 快代谢型患者,多建议将 PPI 剂量加倍或是选用非酶代谢途径的雷贝拉唑来提高其抑酸效果。但对于 CYP2C19 中间代谢及慢代谢型患者,CYP2C19 基因类型对 PPI 的抑酸效果影响较小<sup>[15]</sup>。但在中国目前的社会保险政策下,PPI 只能以标准剂量每日 2 次应用。因此,本研究对于 CYP2C19 中间代谢型及慢代谢型患者,选用目前在中国应用最广的埃索美拉唑每次 20 mg,每日 2 次;而对于 CYP2C19 快代谢型患者,则选用非酶代谢途径的雷贝拉唑每次 10 mg,每日 2 次。

本研究结果显示,在初治患者中,基于胃镜的 Hp 感染个体化治疗取得了较好的疗效,意向性分析和遵循方案分析的根除率分别为 88.7% 和 93.3%,说明这种个体化治疗方案对一线治疗的患者是有效的。但在复治患者中,个体化治疗的根除率较低,意向性分析和遵循方案分析的根除率均不足 80%,难以令人满意。这可能主要是由于复治人群对克拉霉

素及甲硝唑的广泛高耐药率所致。在本研究中,复治患者只有 15% 对克拉霉素敏感,其余均对克拉霉素耐药,很明显对于这样小比例的对克拉霉素敏感的人群,检测克拉霉素的耐药性必要性不大,经济学上也不划算,因此在 Hp 复治患者中,可默认为克拉霉素耐药,而避免应用克拉霉素。而对于克拉霉素耐药的复治患者,尽管我们将阿莫西林及替硝唑的剂量均增加至每日 3 次,根除率依然不足 80%。因此,该个体化方案的复治根除率总体不理想。对于复治患者,Maastricht IV 的推荐方案为含铋剂的标准四联及含左氧氟沙星的三联方案<sup>[3]</sup>,但在中国,由于四环素在临床很难获得、喹诺酮类药物的明显高耐药率<sup>[1,4]</sup>,这些方案均不适合;在目前个体化方案效果也不佳的情况下,迫切需要进一步的临床研究探索新的根除 Hp 的药物及方案。

因为中国的社会保险政策限制,对于 CYP2C19 快代谢型的患者,我们应用雷贝拉唑(非酶代谢途径)来代替埃索美拉唑。但是,近期的研究显示雷贝拉唑的代谢也会在一定程度上受到 CYP2C19 基因类型的影响,其抑酸效果并不一定比埃索美拉唑更好<sup>[16,17]</sup>。因此,对于快代谢型的患者,选择增加 PPI 的剂量或频率可能更为合适。本研究中,我们选择经典的方法(Hp 培养和 E 试验)来检测克拉霉素的耐药性,这种方法相对耗时,而且对检测设备条件要求高、培养假阴性率高,很难在临床中推广。近年来,随着分子学的快速发展,基因学检测克拉霉素的耐药类型已经显出准确、快速和敏感的优势<sup>[18,19]</sup>。一些研究已经证实了基因方法的检测结果和经典的检测方法一致性好<sup>[20,21]</sup>。我们计划在以后临床研究中应用更为简单可行的基因检测方法来明确克拉霉素的耐药性,在临床中指导个体化方案的诊断及治疗。

总之,本研究中对基于胃镜的个体化根除方案重新进行了评估,结果显示其对于初治患者显示了较好的疗效,但在复治患者中疗效欠佳。本研究所入选的患者都有抗生素药敏及 CYP2C19 基因多态性的信息,使我们的结果更为可靠,有利于指导临床治疗方案的选择,也非常有利于我们对根除失败原因的分析。

参考文献

1 Song Z, Zhang J, He L, et al. Prospective multi-region study on

- primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains isolated from Chinese patients. *Dig Liver Dis*, 2014, 46(12):1077-1081.
- 2 Graham DY, Fischbach L. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance. *Gut*, 2010, 59(8):1143-1153.
- 3 Malfertheiner P, Megraud F, O' Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection - the Maastricht IV/Florence Consensus Report. *Gut*, 2012, 61(5):646-664.
- 4 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. *中华内科杂志*, 2012, 51(10):832-837.
- 5 Liu G, Xu X, He L, et al. Primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* isolated from Beijing children. *Helicobacter*, 2011, 16(5):356-362.
- 6 Yamada S, Onda M, Kato S, et al. Genetic differences in CYP2C19 single nucleotide polymorphisms among four Asian populations. *J Gastroenterol*, 2001, 36(10):669-672.
- 7 Treiber G, Wittig J, Ammon S, et al. Clinical outcome and influencing factors of a new short-term quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a randomized controlled trial (MACLOR study). *Arch Intern Med*, 2002, 162(2):153-160.
- 8 Lesaffre E, de Klerk E. Estimating the power of compliance-improving methods. *Control Clin Trials*, 2000, 21(6):540-551.
- 9 Rimbara E, Fischbach LA, Graham DY. Optimal therapy for *Helicobacter pylori* infections. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2011, 8(2):79-88.
- 10 Zhou L, Zhang J, Chen M, et al. A comparative study of sequential therapy and standard triple therapy for *Helicobacter pylori* infection: a randomized multicenter trial. *Am J Gastroenterol*, 2014, 109(4):535-541.
- 11 Megraud F. The challenge of *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics: the comeback of bismuth-based quadruple therapy. *Therap Adv Gastroenterol*, 2012, 5(2):103-109.
- 12 Fischbach L, Evans EL. Meta-analysis: the effect of antibiotic resistance status on the efficacy of triple and quadruple first-line therapies for *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther*, 2007, 26(3):343-357.
- 13 Furuta T, Sugimoto M, Yamada M, et al. Effect of dosing schemes of amoxicillin on eradication rates of *Helicobacter pylori* with amoxicillin-based triple therapy. *J Clin Pharmacol*, 2014, 54(3):258-266.
- 14 O' Connor JP, Taneike I, O' Morain C. Improving compliance with *Helicobacter pylori* eradication therapy: when and how? *Therap Adv Gastroenterol*, 2009, 2(5):273-279.
- 15 Furuta T, Graham DY. Pharmacologic aspects of eradication therapy for *Helicobacter pylori* Infection. *Gastroenterol Clin North Am*, 2010, 39(3):465-480.
- 16 Hunfeld NG, Touw DJ, Mathot RA, et al. A comparison of the acid-inhibitory effects of esomeprazole and rabeprazole in relation to pharmacokinetics and CYP2C19 polymorphism. *Aliment Pharmacol Ther*, 2012, 35(7):810-818.
- 17 Sugimoto M, Shirai N, Nishino M, et al. Rabeprazole 10 mg q. d. s. decreases 24-h intragastric acidity significantly more than rabeprazole 20 mg b. d. or 40 mg o. m., overcoming CYP2C19 genotype. *Aliment Pharmacol Ther*, 2012, 36(7):627-634.
- 18 Furuta T, Shirai N, Kodaira M, et al. Pharmacogenomics-based tailored versus standard therapeutic regimen for eradication of *H. pylori*. *Clin Pharmacol Ther*, 2007, 81(4):521-528.
- 19 Sugimoto M, Furuta T. Efficacy of tailored *Helicobacter pylori* eradication therapy based on antibiotic susceptibility and CYP2C19 genotype. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(21):6400-6411.
- 20 De Francesco V, Margiotta M, Zullo A, et al. Clarithromycin-resistant genotypes and eradication of *Helicobacter pylori*. *Ann Intern Med*, 2006, 144(2):94-100.
- 21 Liou JM, Chen CC, Chang CY, et al. Efficacy of genotypic resistance-guided sequential therapy in the third-line treatment of refractory *Helicobacter pylori* infection: a multicentre clinical trial. *J Antimicrob Chemother*, 2013, 68(2):450-456.

(收稿日期:2015-02-22)

(修回日期:2015-03-18)

(责任编辑:王惠群)

## • 消息 •

## 《中国微创外科杂志》已开通微信公众号

本刊 2015 年 1 月开通微信公众号:wcwkzazhi\_010, 将及时上传当期杂志目录、文章摘要, 以及各科名家精彩手术视频, 欢迎关注, 欢迎提供视频, 欢迎投稿。



《中国微创外科杂志》编辑部