

幽门螺旋杆菌的检测方法研究现状

曾妙,杨三三,李雪诺,陈安海

遵义医科大学附属医院消化内科,贵州 遵义 563003

【摘要】 幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)自 1983 年被发现后,被证实与慢性胃炎、消化性溃疡、MALT、胃癌等多种消化道疾病有密切关系。要根除 Hp,首先要做到准确的检测 Hp。我国人口基数巨大,准确、快捷的检测 Hp 对大众健康有重要价值。Hp 检测方法根据是否需要内镜分为侵入性及非侵入性检查。侵入性检查包括内镜检查、快速尿素酶试验、组织病理检查、聚合酶链式反应、细菌培养。非侵入性检查包括尿素呼气试验、¹⁵N 尿氮排出试验、粪便抗原检测、血清学检查。尽管有多种检测方法,但在流行病学研究中,尚不清楚选择哪一种方法作为诊断 Hp 感染的金标准。本文综述了检测 Hp 感染的主要诊断方法,分析了各自的优缺点及相关影响因素,为临床实践及科研工作选取合适的 Hp 检测方法提供研究依据。

【关键词】 幽门螺旋杆菌;感染;诊断;检测;影响因素

【中图分类号】 R378.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2020)06-0784-05

Advances in research of *Helicobacter pylori* detection methods. ZENG Miao, YANG San-san, LI Xue-nuo, CHEN An-hai. Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563003, Guizhou, CHINA

【Abstract】 Since *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) was discovered in 1983, it has been confirmed to be closely related to various gastrointestinal diseases such as chronic gastritis, peptic ulcer, mucosa-associated lymphoid tissue (MALT), and gastric cancer. In order to eradicate *H. pylori* infection, it is necessary to firstly detect *H. pylori* infection accurately. China's population is huge, so accurate and rapid detection of *H. pylori* infection is of great value to public health. *H. pylori* infection detection methods are divided into invasive and non-invasive tests based on whether endoscopic examination is required. Invasive tests include endoscopy, rapid urease test, histopathological examination, polymerase chain reaction, and bacteriological culture. Non-invasive tests include a urea breath test (UBT), ¹⁵N urinary ammonia excretion test, stool antigen test, and serological test. Although there are multiple diagnostic methods, it is unclear which method to choose as the gold standard for detecting *H. pylori* infection in epidemiological studies. In this work, we review the advantages, disadvantages and their related influencing factors of principal diagnostic methods used to detect *H. pylori* infection, in order to provide research basis for selecting suitable *H. pylori* detection methods in clinical and scientific research.

【Key words】 *Helicobacter pylori* (*H. pylori*); Infection; Diagnosis; Detection; Influencing factors

幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)约于 58 000 年前由东非传播开来,随后发展成不同的致病菌株,相关研究表明 80% 的胃溃疡与 90% 的十二指肠溃疡与 Hp 感染有关^[1]。Hp 在全世界各个年龄段的人群中均有发现,其患病率为 20%~80%^[2]。一般来说, Hp 感染的流行程度因年龄、地区、种族和社会经济地位的不同而不同。在发展中国家该细菌的感染率为 50.8%,发达国家为 34.7%^[3]。研究表明^[4],近年来我国 Hp 感染率有显著的下降趋势。即便如此,姚敏等^[5]仍提出我国自然人群 Hp 平均感染率高达 54.76%。我国人口基数巨大且 Hp 感染人数众多,故准确、快速、便捷地检出 Hp 感染对社会大众的健康具有重要意义。Hp 有一套完整多样的检测方式,对检测方案的选择将取决于临床症状、临床医生的经验、检测目的、成本、敏感性和特异性。本文针对 Hp 感染检测方法进展做一综述。

1 非侵入性检测方法

1.1 尿素呼气试验 UBT UBT 利用 Hp 的尿素酶活性,将尿素分解为氨及二氧化碳。受试者服用

经标记的 ¹³C 或 ¹⁴C 的尿素胶囊,通过高灵敏度特定仪器测定呼出的 ¹³CO₂ 或 ¹⁴CO₂ 来判断有无 Hp 感染。因 ¹³C-UBT 测试不具有放射性,更适合用于儿童和孕妇^[6],但实际上 ¹⁴CUBT 放射剂量很小。在绝大多数的研究中,¹⁴C-UBT 的敏感性和特异性均超过 90%。UBT 操作简便,对检测人员技术要求较低,且受检人员依从性较好,故在临床工作中受到推广使用。UBT 已经使用了大约 30 年,仍然是诊断幽门螺杆菌感染的最流行、准确和通用的非侵入性测试^[7]。

在 UBT 的影响因素中,药物因素占有重要地位。质子泵抑制剂(PPIs)和 H₂受体阻滞剂(H2RA)均可通过抑制胃酸分泌改变胃内酸性环境,间接减少 Hp 定植,从而影响尿素酶活性。此外 PPIs 还可以直接抑制 Hp 生长,使细菌定值数低于 UBT 检测的临界值导致假阴性结果出现。但抑酸过度会增加其他产尿素酶细菌,导致出现假阳性结果^[8]。在 THONG-NGAM 等^[9]的研究中,口服不同的 PPIs 14 d 后行 UBT 检测,均出现不同程度的假阴性。停药 2 周后再次检测,结果均

通讯作者:陈安海,教授,硕士生导师, E-mail:490027214@qq.com

恢复阳性。其中奥美拉唑出现较高的假阴性率(30%),而泮托拉唑相对较低(10.7%)。铋剂可进入Hp体内,使其快速球形变,导致细菌活力明显降低从而影响UBT结果。有研究报道口服常规剂量铋剂7 d后行UBT检测,其假阴性率为45%,与未用铋剂患者的检测结果相比差异有统计学意义^[10]。多种抗生素可抑制Hp菌株的生长繁殖,同时导致Hp球形变。该研究中,检查前同种抗生素的不同用药时长对UBT有明确影响^[10]。因此,对于检查前服用上述药物的患者,建议停用药物1个月后复查UBT,避免出现假阴性结果。此外,胃肠道动力或结构的异常可通过改变胃内pH值影响UBT结果。例如胆汁反流破坏胃黏膜屏障等而减低UBT的阳性率;胃部分切除的患者因尿素胶囊在胃内停留时间短,尿素酶未完全分解而造成假阴性结果;相反,幽门梗阻患者则可能出现假阳性结果。对此GRAHAM等^[11]提出检测前进行胃内酸化可使尿素酶活性提高,使假阴性率会下降。KOPACOVA等^[12]也提出,柠檬酸溶液饮料作为尿素载体行UBT所得结果优于橙汁和水。

UBT的值与胃炎炎症程度及Hp密度呈正相关,在一定程度上反映了感染程度,但在不同消化道疾病中差异不显著^[13-15]。目前UBT的检测技术包括液闪式、卡式及固闪式。卡式检测法方便、快速、安全,克服了液闪式闪烁液误吸后易导致的化学损伤的缺点,但检测效能不如液体闪烁法。但肖翼春等^[16]的研究认为卡式¹⁴C呼气试验检测仪与液闪式相比检出率无明显差异。新型的固闪烁新型¹⁴C-UBT固体闪烁检测Hp感染的方法,结合上述两种探测方式的优点,利用光子湮灭探测,本底计数仅为个位数,提高了检测效能。时晨^[17]认为液闪式与固闪式检测方法检测Hp感染阳性的符合率为100%,值得临床推广。

1.2 ¹⁵N-尿氨排出试验 与UBT原理相同,受试者口服¹⁵N标记的尿素后,经尿素酶分解后,产生被标记的¹⁵NH₃经小肠吸收后随尿液排出。收集服药后2 h尿液,用质谱法检测尿中¹⁵N-氨的排出率,以判断胃内Hp的感染程度。此方法同样具有方便、无创及受试者痛苦小的优点,且相对¹⁴C-UBT,¹⁵N排泄试验无放射性。但标本采集、保存及运输是影响其准确性的重要原因。另外,因¹⁵N-氨需在肝脏代谢、肾脏排出,故对于肝肾功能不全患者存在一定禁忌并容易出现假阴性结果^[18]。有研究认为益生菌有一定的降氨作用,故可能出现假阴性结果^[19]。朱亚一等^[20]研究表示,¹⁵N排泄试验的特异性为81%,灵敏度为89%,因其准确度较UBT差,故临床上较少应用。

1.3 粪便抗原检测 HpSAT Hp定植于胃窦黏膜上皮表面,随着胃黏膜上皮每3 d更新一次,Hp的代谢产物、死亡菌体等作为特异性抗原随粪便排出。粪便抗原检测主要使用酶免疫分析法(EIA)及免疫色谱法(ICA)检测相关抗原。GISBERT等^[21]的一项回顾性研

究中报道了SAT的特异度(93%)、灵敏度(91%)、阳性预测值(92%)和阴性预测值(93%),且认为HpSAT与血清学检查或UBT符合率超过90%。有学者认为基于酶免疫分析法的HpSAT比基于免疫色谱法的测试结果更可靠、准确^[21-22]。相对于其他Hp检测方法,SAT无需受试者口服任何试剂及长时间配合采集检测标本,操作简单,适用于任何年龄。对于依从性较差或无法配合检测的受试者来说,SAT是最为有益的检测方法。LEAL等^[23]的Meta分析证实,单克隆抗体粪便酶联免疫吸附试验是一种有效的诊断儿童幽门螺杆菌感染的无创检测方法。与UBT相似,当细菌负荷较低或使用抗生素、铋和PPIs时,均会出现假阴性结果^[24]。SABBAGH等^[25]认为SAT的缺点是粪便样本的储存、转运及处理也会影响化验结果。基于单克隆抗体的粪便抗原试验检测Hp准确性与UBT相似,我国第五次全国Hp感染处理共识报告^[26]推荐对UBT配合欠佳人员,SAT可作为备选检查及根除治疗后的疗效观察。

1.4 血清学检查 有研究^[22]对Hp的IgA、IgG和IgM抗体进行了检测,但只有IgG抗体检测是可靠的。朱娟等^[27]的研究指出,利用快速胶体金法检测Hp中提到其敏感性、特异性和准确率分别为94.1%、88.9%和93.3%,与¹³C呼气试验相比差异无统计学意义。不同的血清学检验方法的应用也存在一定的差异。焦炳欣等^[28]认为快速胶体金检测法相对于免疫印迹法来说,与Hp现症感染有更高的相关性,适用于Hp感染的初筛;而免疫印迹法可以进行毒力分型,更适用于临床药物治疗的选择。研究表明,人体感染Hp后数周血中才会出现特异抗体,根除Hp后血清中抗体能够维持6个月以上^[25]。故血清学抗体阳性不能作为现症感染的依据,阴性也不能作为除外感染。因为可能处于感染,早期抗体未达到检测阈值出现的假阴性结果。所以选择血清学抗体检查作为临床诊断结果时,建议联合UBT做出诊断。也因如此,AMRIT等^[29]提出SAT是唯一的检查不受PPIs、铋剂、抗生素及胃出血影响的Hp检测方法。若无法停止上述药物治疗,SAT被认为是有益的检测方法之一。

2 侵入性检测方法

2.1 内镜检查 近年来,内镜技术已逐渐成熟和不断完善,利用内镜诊断Hp感染成为可能。有学者认为,胃黏膜肿胀、点状红斑、花斑样改变、皱襞肿大、黏液浑浊等内镜下表现可帮助诊断Hp感染。在第五次全国Hp感染处理共识报告^[26]中提出结节状胃炎高度提示Hp感染。近年来,通过窄带成像、共聚焦激光显微内镜和联动成像技术对异常胃黏膜进行观察,为诊断Hp提供依据。日本内镜专家^[30]提出Hp感染后,在放大胃镜下可观察到胃体集合静脉血管密度减少,纹理变得模糊、紊乱、甚至消失。相关研究表示,观察胃体集合静脉较观察胃窦集合静脉有更好的特异性^[31]。窄带成像技术(NBI)诊断Hp感染主要观察胃小凹,表现

为胃小凹迂曲、粗大、延长,分支弯曲明显增多,并相互连接呈树枝状。共聚焦激光显微技术(CLE)在胃内检查中提供胃黏膜下分析和组织学检查^[31]。CLE以白亮圆斑、中性粒细胞浸润、隐窝脓肿作为Hp感染的诊断标准,准确性及特异性均达90%以上。研究表明化生上皮内无Hp定植,CLE可通过识别杯状细胞和小肠绒毛细胞,以此判定是否局部是否存在化生,避免在化生部位取材活检,影响Hp检出率。日本富士公司发售了一款联动成像内镜(LCI),对色彩进行再度配置,使颜色梯度变化及对比更加明显,提高病变的辨识度。DOHI等^[32]提出,LCI下Hp感染表现为胃底黏膜的弥漫性红色,诊断准确性为85.5%。但内镜作为Hp感染的检测方法,受内镜医生经验及能力的影响,其准确性和特异性存在较大差异,不推荐作为单独使用的诊断依据,但可为初步诊断Hp提供一定依据^[26]。

2.2 快速尿素酶试验 RUT 第五次全国Hp感染处理共识报告^[26]中提出,胃镜检查如需活检,推荐RUT作为Hp检测方法。RUT可在液体或固体介质中进行,两者特异性差异无统计学意义^[33]。RUT具有快速、简便和准确性相对较高的优点。但RUT敏感性受活组织检查中细菌密度和细菌形态的影响。MÉGRAUD等^[34]认为每个活检标本至少需要104个微生物才能达到RUT的检测阈值,但有相当比例的患者菌体密度可能低于此界限而出现假阴性。此外,用PPIs、抗生素和铋剂进行治疗可能导致假阴性结果。当患者唾液过度分泌或胆汁反流到胃,可能污染胃活检标本造成RUT的假阳性结果^[25]。胃内存在其他产脲酶细菌,如头孢葡萄球菌也可能导致假阳性结果。NISHIKAWA等^[35]对两种RUT商业试剂盒的对比研究表示其敏感性和特异性均在90%以上,但治疗后Hp密度下降时,检测灵敏度降至60%。因此,在RUT结果为阴性的情况下,需要通过使用适当的替代测试进行确认^[32]。

2.3 聚合酶链式反应(PCR) PCR不仅用于细菌检测,还可以用于广谱感染检测、新发感染评估、细菌基因型鉴定、抗生素耐药性和流行病学研究。PCR检测幽门螺杆菌具有简单、准确、快速、自动化、高效的优点。准确的引物设计和正确的基因选择是PCR反应成功的关键^[36]。Hp检测常用的引物包括16srRNA、23srRNA、CagA、VacA、ureA、ureB、ureC及Hsp60基因等^[37]。对于Hp的检测样本包括新鲜胃黏膜组织、已行RUT的组织标本、蜡块包埋后组织标本、胃液、唾液、粪便及环境样本等。CHUANFU等^[38]用新鲜胃黏膜组织行PCR,特异性及敏感性均为100%,但粪便标本的特异性仅为25%。余琦等^[39]利用蜡块包埋后的组织行PCR与苯胺蓝染色法进行对比,在组织蜡块中Hp阳性率为64.2%,高于苯胺蓝染色法。因在组织包埋过程中需要使用固定剂,可能导致RNA断裂,不适合RNA分离,故存在部分假阴性结果。吕礁等^[40]利用PCR对确诊Hp感染患者唾液进行检测,特异性为97.5%。刘勇等^[41]通过对208例患者的胃黏膜、胃液、

漱口液进行PCR检测,检出率分别为98.87%、47.11%、31.25%。另一项应用Taqman探针PCR对粪便中Hp的研究中报告其敏感性为93.8%。江毅等^[42]选取慢性胃炎或消化性溃疡患者的牙菌斑行PCR,Hp的阳性率为64%。故新鲜组织标本被认为是最佳的组织样本。PCR还可用于流行病学调查,鉴定环境样本中Hp。有学者利用PCR证实了在该地区饮用水中有相对较高的Hp检出率^[25]。PCR检测方法不依赖于形态识别,所以不会因使用了PPIs、铋剂等药物导致菌体变形而不易观察,不存在个体偏倚。对于假阳性的结果,PATEL等^[33]认为是源于检测到非幽门螺杆菌与Hp存在基因共享。对于假阴性则认为是源于低细菌计数和存在PCR抑制剂。针对PCR抑制剂,最简单的方法是研磨组织释放细菌后在100℃的裂解液中煮沸或使用专用提取试剂盒进行剔除PCR抑制剂,后者效果优于简单煮沸^[32]。

PCR不仅用于细菌的检测,而且还用于鉴定致病基因和与抗菌素耐药性相关的特定突变。例如,通过PCR发现Hp对克拉霉素的耐药性可归因于23SrRNA基因中的三个单点突变(A2146C、A2146G和A2147G),并通过这些单点突变从基因上区分克拉霉素耐药的高低^[43-44]。随着Hp的全基因组测序工作的完成,PCR技术广泛应用于Hp感染的确诊、基因分型、流行病学调查及预后的判断等方面,具有很高的临床应用价值。

2.4 组织切片染色镜检 组织学检查被认为是直接诊断胃黏膜Hp的金标准。TIAN等^[46]认为组织学诊断幽门螺杆菌的敏感性和特异性高于UBT和RUT。这种检测方法除可直接观察到棒状、球形的菌体外,还可以提供了关于不同类型胃炎、萎缩、异型增生、化生和恶性肿瘤等基本数据。黄勇等^[47]提出Hp感染率与病理检查中炎症程度呈正相关。目前检测Hp较常用的方法包括:Giemsa染色,H&E染色,W-S染色和免疫组化染色。H&E染色除可直接观察菌体外,还有助于评估炎症的严重程度。但在H&E染色中菌体和背景均呈蓝紫色,肉眼难以区分,可能因观察者经验不足造成假阴性结果。W-S染色通过银染颗粒附着在菌体上呈棕黑色,背景呈棕褐色,较易区分,敏感度也较高。但常因银染颗粒太多,与菌体混在一起,造成假阳性结果。免疫组化染色菌体呈棕褐色,背景呈蓝色,对比鲜明容易观察。但缺点是试剂昂贵、染色时间长^[48]。刘洪波等^[49]对Hp阳性和阴性病例各100例进行组织学检测,结果显示3种方法的灵敏度及特异度分别为H&E(94%、97%),W-S染色(97%、98%)、免疫组化(100%、100%)。免疫组化染色敏感度、特异度及准确度最高,对医师阅片水平要求低,值得在基层医院中推广。

组织学检查的局限性在于对取材者及观察者的依赖性,对染色技术及辨别病原体存在一定的经验及能力要求^[50]。另外,组织学的敏感性常常受到活检组织的部位、数量和大小影响。各种因素导致的Hp球形变使常规染色方法辨识度降低而造成假阴性结

果。不完整的定植有时会导致误诊。有研究表明,即使是胃小弯处进行一次活检,幽门螺杆菌检出率>90%。但为进一步提高准确性,减少假阴性,MEGRAUD 等^[51]建议至少从胃窦取 2 例活检标本,胃体、胃底各取 1 例活检标本进行组织学检查。虽通过多点活检可提高组织学检查的准确性,但 Hp 的灶性分布造成的假阴性结果是一个不可回避的因素。多项研究提出与单一检测方式相比,组织培养联合¹⁴C-UBT 检测 Hp 具有更高的敏感性和特异性。

2.5 细菌培养 从胃活检标本中成功的分离提取和培养 Hp 是一项具有挑战性的任务。Hp 培养虽有极高的特异性,但因受严格的培养条件的限制,敏感性较低,且培养时间较长。Hp 培养受到许多因素的影响,比如临床标本的质量、采样与培养之间的时间间隔及不适宜的运输条件(温度、空气中的暴露时间等)。MADINIER 等^[53]表示胃活检标本培养 Hp 在最佳条件下敏感性在 90% 以上,特异性 100%。但 GROVE 等^[54]则认为即使是经验丰富的实验人员也只能从 50%~70% 的感染组织中培养出该菌体。对于分离培养条件大都相似,但培养基成分则有所不同。MEGRAUD^[51]推荐使用含血或血清的选择性培养基和非选择性培养基。陈彬等^[52]提出全血或血清对培养结果无明显差异,但加入全血会使培养基随培养时间越来越深,影响观察菌株生长情况。培养基中加入抗生素即可使得 Hp 较好的生长,又可以抑制其他杂菌生长。但培养超过 7 d 后杂菌生长增加,会影响检测结果^[55]。从胃活检标本分离培养 Hp,最大限度地提高了培养的敏感性。THOMUS 等^[56]报道了从发展中国家营养不良儿童粪便样本中首次培养出 Hp,为排除粪便中与 Hp 表型相似的其他细菌存并利用分子学方法对所得菌体进行确认。但大量研究表明^[56-58]从粪便、唾液和呕吐物中培养出 Hp 非常困难的,因为存在妨碍 Hp 生长的其他微生物组成的共生菌。因此不推荐临床诊断中使用这些方法。此外,同大多数 Hp 检测方法相似,菌体密度降过低、饮酒、出血、使用抗生素、H2RA、PPIs 等均能影响培养结果。

随着全球 Hp 抗生素耐药性的出现以及一线 Hp 根除方案失败率越来越高,细菌培养和药敏试验对抗生素耐药性监测和根除 Hp 失败管理有重要价值^[58]。此外,细菌培养能够更好地了解病原体和宿主的相互作用以及疫苗的研制。详细的表型和基因型特征也有助于更进一步了解 Hp。所以培养胃活组织标本检测幽门螺杆菌可用于科学研究,但并不适合作为临床中检测幽门螺杆菌的常规方法。

3 小结

1996 年,WHO 将 Hp 列入人类五大生物致癌因素之一。不仅与多种消化道疾病密切相关,而且还与不明原因的缺铁性贫血、ITP、维生素 B₁₂ 缺乏症等胃肠道外疾病有关。在第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识

报告^[26]中已将这些疾病作为推荐根除 Hp 的指征。Hp 感染后不予干预,感染将会持续存在。在张万岱等^[59]的一项流行病学调查中,我国 Hp 现症感染率广东省最低(42%),西藏自治区最高(64%),平均感染率为 55%。准确、敏感、快速、便捷地检测 Hp 是对胃内外疾病的早期预防、综合治疗和防止复发具有重要意义。到目前为止,还没有一种诊断方法能够单独满足检测中可接受的敏感性和特异性的标准。基于不同的检测目的,联合不同原理的检测方法,结合受试者一般情况,将两种或两种以上的诊断方法结合使用,协同工作,提高诊断的敏感性和特异性。对于 Hp 相关疾病尽早发现,及时治疗,按时复查,减少由 Hp 感染所致疾病进一步进展、恶化。

参考文献

- [1] LINZ B, BALLOUX F, MOODLEY Y, et al. An African origin for the intimate association between humans and *Helicobacter pylori* [J]. Nature, 2007, 445(7130): 915-918.
- [2] TAYLOR DN, BLASER MJ. The epidemiology of *Helicobacter pylori* infection [J]. Epidemiologic Reviews, 1991, 13(1): 42.
- [3] ZAMANI M, EBRAHIMTABAR F, ZAMANI V, et al. Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of *Helicobacter pylori* infection [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2018, 47(7): 868-876.
- [4] YU XJ, YANG X, YANG TT, et al. Decreasing prevalence of *Helicobacter pylori* according to birth cohorts in urban China [J]. Turk J Gastroenterol, 2017, 28: 94-97.
- [5] 姚敏,李艳梅.人群中幽门螺杆菌感染现状及危险因素分析[J].世界最新医学信息文摘,2018,18(55):85-86.
- [6] WANG YK, KUO FC, LIU CJ, et al. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: Current options and developments [J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(40): 11221-11235.
- [7] ZHOU Q, LI L, AI Y, et al. Diagnostic accuracy of the ¹⁴C-urea breath test in *Helicobacter pylori* infections: a meta-analysis [J]. Wien Klin Wochenschr, 2016, 129(1-2): 38-45.
- [8] Graham DY, Opekun AR, Hammoud F, et al. Studies regarding the mechanism of false negative urea breath tests with proton pump inhibitors [J]. Am J Gastroenterol, 2003, 98(5): 1005-1009.
- [9] Thong-Ngam D. Effect of omeprazole, rabeprazole, and rebampide on the accuracy of urea breath test in patients with *Helicobacter pylori* infection [J]. Asian Biomedicine, 2015, 4(2): 337-342.
- [10] MO J, WANG C. Effects of several oral medications on the results of the ¹⁴C-urea breath test [J]. Journal of Digestive Diseases, 2010, 2(3): 142-145.
- [11] GRAHAM DY, OPEKUN AR, JOGI M, et al. False negative urea breath tests with H₂-receptor antagonists: interactions between *Helicobacter pylori* density and pH [J]. Helicobacter, 2004, 9(1): 17-27.
- [12] KOPACOVA M, BURES J, VORÍSEK V, et al. Comparison of different protocols for C-urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in healthy volunteers [J]. Scand J Clin Lab Invest, 2005, 65(6): 491-498.
- [13] ZAGARI RM, POZZATO P, MARTUZZI C, et al. ¹³C-urea breath test to assess *Helicobacter pylori* bacterial load [J]. Helicobacter, 2005, 10: 615-619.
- [14] 阿依努尔·阿合曼,谢会忠.幽门螺杆菌感染密度与¹⁴C尿素呼气试验检测值的关系[J].中国全科医学,2008,11(12):1082-1083.
- [15] TSENG CA, WU JY, PAN YS, et al. Comparison of ¹³C-urea breath test values in gastric cancer, peptic ulcer and gastritis [J]. Hepato-gastroenterology, 2005, 52(65): 1636-1640.

- [16] 肖翼春. 两种¹⁴C-尿素呼气试验检测幽门螺杆菌的比较[J]. 内蒙古中医药, 2014, 33(23): 139-140.
- [17] 时晨, 洪汝涛, 章礼久, 等. ¹⁴C 尿素呼气试验固体闪烁法检测幽门螺杆菌感染的安全性及有效性[J]. 安徽医学, 2018, 39(11): 1370-1372.
- [18] 张莹. 胃幽门螺旋杆菌的同位素示踪检测及其影响因素[J]. 现代仪器与医疗, 2008, 14(4): 6-8.
- [19] 李新贵. 益生菌类生态制剂的临床应用[J]. 安徽医药, 2018, 22(7): 1395-1397.
- [20] 朱亚一, 吴继琮, 张振华. ¹⁵N-尿素发射光谱分析法检测幽门螺杆菌感染[J]. 中华核医学杂志, 2002, 22(5): 306-307.
- [21] GISBERT JP, PAJARES JM. Stool antigen test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: a systematic review [J]. *Helicobacter*, 2004, 9: 347-368.
- [22] THAKER Y, MOON A, AFZALI A, et al. *Helicobacter pylori*: a review of epidemiology, treatment, and management [J]. *Clinical Gastroenterol Treat*, 2016, 2(19): 1-5.
- [23] LEAL YA, RIVERA RC, SIMON JA, et al. Utility of stool sample-based test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2011, 52(6): 718-728.
- [24] MANES G, BALZANO A, IAQUINTO G, et al. Accuracy of the stool antigen test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection before treatment and in patients on omeprazole therapy [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2001, 15(1): 73-79.
- [25] SABBAGH P, MOHAMMADNIA-AFROUZI M, JAVANIAN M, et al. Diagnostic methods for *Helicobacter pylori* infection: ideals, options, and limitations [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2019, 38(1): 55-66.
- [26] 刘文忠, 谢勇, 吕华农, 等. 第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告[J]. 中华消化杂志, 2017, 22(6): 346-360.
- [27] 朱娟, 姜红峰. 安速幽门螺杆菌快速检测法与¹³C呼吸测试法诊断疑似消化性溃疡的性能比较[J]. 检验医学, 2018, 33(1): 101-102.
- [28] 焦炳欣, 郭杰, 徐新民, 等. 三种幽门螺杆菌检测方法对临床消化道相关疾病的诊断价值评估[J]. 中国医学导报, 2018, 15(22): 152-155.
- [29] AMRIT K, KAMBOJ AK, COTTER TG, et al. *Helicobacter pylori*: the past, present, and future in management [J]. *Mayo Clin Proc*, 2017, 92(4): 599-604.
- [30] GONEN C, SIMSEK I, SARIOGLU S, et al. Comparison of high resolution magnifying endoscopy and standard videoendoscopy for the diagnosis of *Helicobacter pylori* gastritis in routine clinical practice: a prospective study [J]. *Helicobacter*, 2009, 14(1): 12-21.
- [31] 龚玉婷, 陈志芬. 不同内镜检查对幽门螺杆菌感染的诊断价值[J]. 医学新知, 2018, 28(4): 419-419.
- [32] DOHI O, YAGI N, ONOZAWA Y, et al. Linked color imaging improves endoscopic diagnosis of active *Helicobacter pylori* infection [J]. *Endosc Int Open*, 2016, 4(7): E800-E805.
- [33] PATEL SK, CHANDRA BP, JAIN AK, et al. Diagnosis of *Helicobacter pylori*: what should be the gold standard? [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(36): 12847-12859.
- [34] MÉGRAUD F. Advantages and disadvantages of current diagnostic tests for the detection of *Helicobacter pylori* [J]. *Scand J Gastroenterol Suppl*, 1996, 215: 57-62.
- [35] NISHIKAWA K, SUGIYAMA T, ISHIZUKA J, et al. A prospective evaluation of new rapid urease tests before and after eradication treatment of *Helicobacter pylori*, in comparison with histology, culture and ¹³C-urea breath test [J]. *Gastrointest Endosc*, 2000, 51(2): 164-168.
- [36] KALALI B, FORMICHELLA L, GERHARD M. Diagnosis of *Helicobacter pylori*: changes towards the future [J]. *Diseases*, 2015, 3(3): 122-135.
- [37] 施青青, 顾健. PCR 技术在幽门螺杆菌检测中的应用[J]. 现代医药卫生, 2017, 33(14): 2140-2143.
- [38] LI C, FERGUSON DA, CHI DS, et al. A newly developed PCR assay of *H. pylori* in gastric biopsy, saliva, and feces [J]. *Dig Dis Sci*, 1996, 41(11): 2142-2149.
- [39] 余琦, 李宁, 李彩云, 等. 应用荧光定量 PCR 法检测病理组织中幽门螺旋杆菌感染[J]. 局解手术学杂志, 2012, 21(5): 499-500.
- [40] 吕礁, 肖正达, 孙树汉, 等. 唾液中检测幽门螺杆菌的方法研究[J]. 现代消化病及内镜杂志, 1998, 3(4): 48-51.
- [41] 刘勇, 孙继梅, 张英, 等. PCR 法检测胃幽门螺旋杆菌三种标本检出率比较[J]. 中国医科大学学报, 1998, 27(1): 109.
- [42] 江毅, 陈天云, 危由春. 3 种方法检测口腔中幽门螺杆菌的效果[J]. 南昌大学学报, 2011, 51(2): 60-62.
- [43] AMIRHOOSHANG A, RAMIN A, EHSAN A, et al. High frequency of *Helicobacter pylori* DNA in drinking water in Kermanshah, Iran, during June-November 2012 [J]. *Water Health*, 2014, 12(3): 504-512.
- [44] OEWN RJ. Molecular testing for antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* [J]. *Gut*, 2002, 50(3): 285-289.
- [45] REDONDO JJ, KELLER PM, ZBINDEN R, et al. A novel RT-PCR for the detection of *Helicobacter pylori* and identification of clarithromycin resistance mediated by mutations in the 23S rRNA gene [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2018, 90(1): 1-6.
- [46] TIAN XY, ZHU H, ZHAO J, et al. Diagnostic performance of urea breath test, rapid urea test, and histology for *Helicobacter pylori* infection in patients with partial gastrectomy: a meta-analysis [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2012, 46(4): 285-292.
- [47] 黄勇, 张晓青, 金忠芹, 等. 慢性胃炎组织病理特征和幽门螺杆菌感染与炎症程度的关系研究[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(14): 2707-2710.
- [48] 俞训彬, 唐秀如, 陈小岩. 胃幽门螺杆菌感染检测的 4 种特殊染色方法比较[J]. 福建医药杂志, 2011, 33(4): 97-98.
- [49] 刘洪波, 祁晓莉, 张勇, 等. 免疫组化染色在幽门螺杆菌病理检测中的优势与意义[J]. 临床与实验病理学杂志, 2018, 34(3): 341-342.
- [50] HIRSCHL AM, MAKKRISTATHIS A. Methods to detect *Helicobacter pylori*: from culture to molecular biology [J]. *Helicobacter*, 2007, 12(Suppl 2): 6-11.
- [51] MEGRAUD F, LEHOURS P. *Helicobacter pylori* detection and antimicrobial susceptibility testing [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2007, 20(2): 280-322.
- [52] 陈彬, 詹学. 幽门螺杆菌体外培养技术的研究进展[J]. 中国医药科学, 2018, 8(8): 21-23.
- [53] MADINIER IM, FOSSE TM, MONTEIL RA. Oral carriage of *Helicobacter pylori*: a review [J]. *Periodontol*, 1997, 68: 2-6.
- [54] GROVE DI, KOUTSOURIDIS G, CUMMINS AG. Comparison of culture, histopathology and urease testing for the diagnosis of *Helicobacter pylori* gastritis and susceptibility to amoxicillin, clarithromycin, metronidazole and tetracycline [J]. *Pathology*, 1998, 30(2): 183-187.
- [55] 陆华, 白妮. 幽门螺杆菌的分离培养[J]. 实用医技杂志, 2009, 14(22): 3016-3017.
- [56] THOMAS JE, GIBSON GR, DARBOE MK, et al. Isolation of *Helicobacter pylori* from human faeces [J]. *Lancet*, 1992, 340(8829): 1194-1195.
- [57] FERGUSON DAJ, LI C, PATEL NR, et al. Isolation of *Helicobacter pylori* from saliva [J]. *J Clin Microbiol*, 1993, 31(10): 2802-2804.
- [58] POHL D, KELLER PM, BORDIER V, et al. Review of current diagnostic methods and advances in *Helicobacter pylori* diagnostics in the era of next generation sequencing [J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(32): 4629-4660.
- [59] 张万岱, 胡伏莲, 萧树东, 等. 中国自然人群幽门螺杆菌感染的流行病学调查[J]. 现代消化及介入诊疗, 2010, 15(5): 265-270.

(收稿日期: 2019-11-25)