

DOI: 10.3969/j.issn.1003-515X.2012.19.030

儿童幽门螺杆菌感染的诊断与治疗

张运玲, 朱朝敏

(重庆医科大学附属儿童医院 感染消化科, 重庆 400014)

Diagnosis and Treatment of Helicobacter Pylori Infection in Children

ZHANG Yun-ling, ZHU Chao-min

(Department of Infection and Digestion, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China)

摘要: 幽门螺杆菌(Hp)是全球最常见的感染源之一,我国5岁以下儿童感染率达50%以上,每年以3%~10%的速度递增,与胃炎和消化性溃疡的发生密切相关,已被世界卫生组织归为A类致癌物质。Hp感染的诊断分为侵入性和非侵入性2大类技术,根除Hp的黄金标准是三联疗法(质子泵抑制剂+两种抗生素),益生菌的使用可减少此疗法的不良反应,提高其耐受性和依从性。

实用儿科临床杂志, 2012, 27(19): 1541-1544

关键词: 幽门螺杆菌; 诊断; 治疗; 儿童**中图分类号:** R725.7**文献标识码:** A**文章编号:** 1003-515X(2012)19-1541-04

幽门螺杆菌(Hp)是全球最常见的感染源之一,其感染了超过50%的世界人口,发展中国家感染率明显高于发达国家。Hp主要通过粪-口途径传播,其感染主要在儿童期获得,我国5岁以下儿童感染率达50%以上,并以每年3%~10%的速度递增,胃癌高发区4~12岁儿童感染率达70%以上,已被WHO归为A类致癌物质。Hp感染与社会经济地位、种族、营养状况、居住条件、饮用水源及家族史等密切相关,其具体发病机制目前尚不清楚。儿童感染Hp后往往缺乏典型的临床表现,多数无症状,主要表现为上消化道症状,如恶心、呕吐、返酸和反复腹痛等,也有生长障碍、贫血、偏头痛等肠外表现。Hp感染后如不治疗,可终身携带,其与消化系统疾病如慢性胃炎、胃溃疡、胃黏膜相关淋巴瘤及胃癌等密切相关。

1 Hp感染的诊断

儿童Hp的诊断可分为侵入性和非侵入性2类技术:侵入性技术主要是内镜下组织学检查、细菌培养、快速尿素酶测试分子生物学技术PCR、荧光原位杂交(FISH)等;非侵入性技术包括血清学Hp抗体检测、Hp粪便(Hp-SA)抗原(SAT)检测、¹³C/¹⁴C-尿素呼气测试(UBT)、尿液及唾液抗体检测等。儿童Hp感染诊断指南(Maastricht III Consensus Report)见图1。

1.1 侵入性检测

1.1.1 内镜组织检查 内镜组织检查是可以检测Hp及其他导致患者症状感染相关病理改变的唯一方法。但其检出率易受细菌数量、取材部位及大小等因素的影响,近10a儿童研究显示其敏感性和特异性分别为66%~100%和94%~100%^[1]。内镜下可直接观察胃黏膜,定位出血点,进行胃黏膜活检、Hp培养、细胞学分析和Hp DNA PCR等,通常表现为正常胃黏膜或红斑、糜烂、溃

疡、胃窦部结节等,一般炎症在胃窦和贲门最重,胃体部最轻,约50%的患儿内镜缺乏异常表现^[2]。因胃内Hp分布不均,组织切片需在贲门、胃体和胃窦等部位取多个样本进行检测,其中胃窦部Hp检出率最高。主要染色方法为苏木精、改良Giemsa染色、Warthin-Starry银染色,其中Warthin-Starry银染色阳性率最高,可检出极少量的Hp。但内镜检查费用昂贵,给患儿造成痛苦较大,且有导致穿孔、窒息等危险。

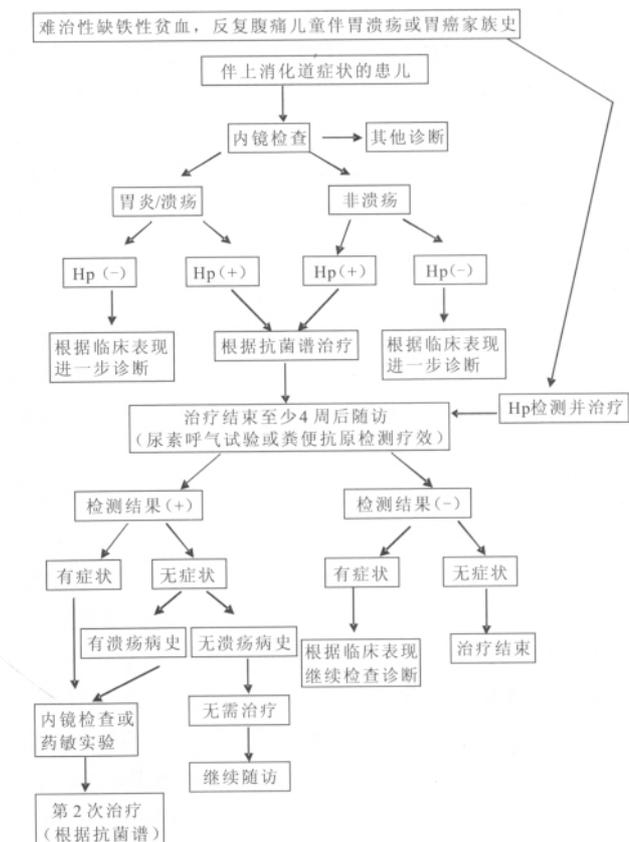


图1 儿童Hp感染诊断指南

1.1.2 细菌培养 细菌培养是诊断Hp感染的金标准,特异性为100%,不同经验的实验研究灵敏度差异较大(55%~96%)^[1]。该方法可对Hp菌株进行分型、检测

作者简介: 张运玲,女,住院医师,硕士生,研究方向为感染性疾病,电子信箱 zyling01@163.com。

通讯作者: 朱朝敏,女,主任医师,教授,硕士生导师,研究方向为肝病及感染性疾病,电子信箱 zhuchaomin@yahoo.com.cn。

抗生素的敏感性,有助于治疗方案的选择及治疗失败者的管理。但其阳性率低、周期长、费用高,且培养程序尚未标准化易受多种因素影响,常规开展该检查的临床实验室相对较少,所以目前该方法多用于科研、抗生素耐药检测及 Hp 分型等。Falsafi 等^[3]报道从人的粪便中也可培养出 Hp,特异性为 100%,但敏感性仅为 21%,培养要求较高,临床价值尚需进一步研究。

1.1.3 快速尿素酶实验(rapid urease test, RUT) RUT 为临床上侵入性检测的首选方法,其敏感性和特异性较高、费用低且简便快速,易在各级医院开展,但结果易受多种因素影响。Roma - Giannikou 等^[4]研究证实其检出阳性率与细菌密度、活动性、患者年龄、胃炎严重程度及胃窦结节等因素相关,灵敏度和特异性较组织学检测低(83.4%、99.0% vs 93.5%、100.0%)。Lee 等^[5]研究显示在出血性消化性溃疡的 Hp 感染者,RUT 敏感性降低(72.7%)。此外,该方法还受检测试剂 pH 值、反应时间及环境温度等多因素影响,不同试剂的敏感性、特异性也有差异,近期使用抗 Hp 药物等也可导致假阴性结果,推荐与组织学检测同时进行,以提高 Hp 的检出率。Guarner 等^[1]回顾近 10 a 儿童 Hp 感染的诊断研究发现 RUT 敏感性、特异性范围分别为 75% ~ 100% 和 84% ~ 100%。Hsu 等^[6]研究发现在胃窦、胃体采双份标本,减少反应时间至 30 min 内可极大提高 RUT 检出敏感性,而 Goel 等^[7]则认为 RUT 最佳反应时间为 4 h。

1.1.4 分子生物学检测 Hp DNA PCR 可快速检测新鲜胃黏液标本及石蜡包埋的活检样本,具有高度敏感性和特异性,可同时进行抗生素耐药性检测,对标本要求低。Rüssmann 等^[8]应用 FISH 检测甲醛浸泡的石蜡固定 4 a 和新鲜冷冻胃活检标本,结果显示 Hp 检出率敏感性分别为 93.1% 和 94.7%,特异性为 100%,克拉霉素耐药性检出率为 100%,认为 FISH 是一个极好的快速检测 Hp 和克拉霉素耐药性的方法,常规耐药测试培养不能开展时,由于 Hp 耐药与敏感株在胃内分布不均匀,可采用在胃部取多点活检以提高检出率。Vinette 等^[9]证实针对尿素酶基因设计巢式引物对活检组织进行 DNA PCR 检测的一致性较 RUT 及组织学检测高。Oksanen 等^[10]对儿童研究发现反转录(RT)-PCR Hp 检测敏感性和特异性也高达 96% 和 100%。目前分子生物学检测常用于回顾性研究、Hp 分子流行病学研究、治疗后复发和再感染的鉴别。

1.2 非侵入性检测

1.2.1 ¹³C-UBT Elitsur 等^[11]在美国进行的一项多中心、前瞻性研究证实 UBT-DOB(临界值 ≥ 2.4 ‰)的敏感性和特异性分别为 97.9% 和 96.1%; UBT-UHR(≥ 10.0 microg · min⁻¹, 基于 UHR)敏感性和特异性分别为 95.8% 和 99.2%。在 2 ~ 5 岁组的儿童中 UHR 灵敏度及特异性较 DOB 更高(100%、100% vs 100%、82.4%),认为¹³C-UBT 在儿童 Hp 诊断中简单准确,尤其 UHR 适合各个年龄段儿童的检测。有学者对 210 例儿童进行(>

4‰, 30 min, DOB) Hp 感染诊断方法进行评价,结果显示 UBT 敏感性和特异性阴性预测值、阳性预测值分别为 93.8%、99.1%、97.8%、98.0%,也认为 UBT 适于儿童 Hp 感染的诊断^[12]。Yang 等^[13]研究证实 ≤ 6 岁以下儿童进行检测时,¹³C-UBT-DOB 阳性判定的最佳临界值为 4‰, >6 岁以下儿童为 7‰。使用时需根据儿童的年龄调整临界值以减少假阳性率。Canete 等^[14]研究儿童 UBT 最佳剂量发现,50 mg 剂量可精确诊断儿童 Hp 感染,其敏感性和特异性阳性阴性预测值分别为 91%、97%、98% 及 90%。¹³C-UBT 对儿童 Hp 感染诊断及根除疗效监测均具有高度敏感性和特异性,但该方法在 6 岁及 6 岁以上的患儿中敏感性和特异性很高,在 6 岁以下儿童,尤其是婴儿,应用价值相对有限,需进一步验证^[1]。

1.2.2 血清抗体检测 血清学抗体检测在成人 Hp 诊断中具有高度的敏感性和特异性,但在儿童中仍存在争议,通常治疗结束 6 ~ 12 个月 Hp 抗体水平持续增高,其灵敏性和特异性具有明显的年龄依赖性,幼儿平均抗体水平明显低于大龄儿童和成人,不同种族地区人群结果也会有差异,故欧洲和北美儿童胃肠病学、肝脏病学和营养学组织不建议在临床检测中单独使用。de Oliyeira 等^[15]研究发现 ELISA-IgG 抗体检测在不同儿童年龄组中敏感性有显著差异,2 ~ 6 岁组、7 ~ 11 岁组、12 ~ 16 岁组分别为 44.4%、76.7% 和 93.1%,伴十二指肠球部溃疡的患儿 IgG 水平明显升高,年龄较大儿童的较年龄较小儿童高。Serrano 等^[16]对不同年龄儿童组 IgG、IgA、IgM 的准确性进行研究发现,12 岁以下儿童的 IgG、IgA 的灵敏度和特异性较高,IgM 诊断价值较低,认为根据当地状况和儿童年龄合理调整临界值,IgG 和 IgA 抗体检测可作为儿童 Hp 感染的筛选方法,IgM 无诊断意义。目前成人分界点较儿童高,儿童年龄相关标准值尚未建立,不推荐在儿童中使用,根据当地人群状况合理调整临界值,IgG 抗体检测可用于儿童 Hp 感染的筛选。

1.2.3 SAT SAT 简单易行,精确度高,无年龄依赖性,保存运输方便,是诊断 Hp 感染和验证 Hp 根除疗效的可靠检测,特别适用于小儿、孕妇等的检测,推荐用于儿童 Hp 感染筛选和随访监测 Hp 根除疗效。通常使用单克隆抗体检测,其敏感性较多克隆抗体高。如检测前服用抗 Hp 药物,则易出现假阴性结果。Gisbert 等^[17]通过 21 个研究包括 2 499 例患者进行的 Meta 分析对单克隆抗体准确性进行评价,结果显示 Hp 诊断及根除监测敏感性、特异性分别为 95%、97% 和 93%、96%,且证实单克隆抗体较多克隆抗体有更高的灵敏度(93% vs 74%),尤其是在根除监测中。Nares - Cisneros 等^[18]进行单克隆抗体免疫层析法研究发现其敏感性、特异性分别为 96.3%、95.1%,准确性为 96%,随年龄增长其准确性不断增高,可用于儿童 Hp 诊断及疗效检测的备选方法。最近,Gisbert 等^[17]研究证实单克隆抗体对上消化道出血患者高度敏感,但仍需更多的研究以评估其特异性。

1.2.4 其他 Kato等^[19]研究结果显示尿抗体检测敏感性、特异性和准确性分别为85.4%、95.5%和94.9%，在各个年龄组其检出率与血清抗体检测一致，但对有蛋白尿的患儿易出现假阳性，与Okuda等^[20]的研究一致，认为该方法快速、可靠、易执行，可代替血清抗体检测用于儿童Hp诊断及大规模筛选。Rothenbacher等^[21]研究证实唾液抗体(ELISA-IgG)检测敏感性特异性分别为80.9%和95.3%，但Gilger等^[11]证实该方法在5岁以下儿童诊断价值不大。此外Scaletsky等^[22]采用RT-PCR对儿童粪便Hp克拉霉素耐药性检测，显示其敏感性、特异性、准确性分别为83.3%、100%、95.6%，推荐该方法用于克拉霉素耐药检测特别是高度怀疑克拉霉素耐药的人群中。Sabbi等^[23]对细胞毒素相关蛋白A抗体检测水平研究显示其敏感性、特异性、阳性预测值及阴性预测值分别为83%、80%、71%和89%。此外，还有免疫化学和免疫荧光方法，但需使用免疫荧光镜和免疫抗体，且其价格昂贵，不能提供常规组织学发现以外的信息，不能常规使用，多用于实验室研究。

1.3 Hp检测的指征 应在合理的临床诊断后进行Hp感染检测，且所选检测方法应可确定是否有活动性感染。目前儿童主要有以下几种检测指征：内镜证实胃或十二指肠溃疡；放射学定义的十二指肠球部溃疡；胃黏膜相关淋巴组织组织学证据；胃上皮化生或萎缩性胃炎；胃癌阳性家族史；不明原因的难治性缺铁性贫血；伴复杂性溃疡或淋巴瘤已证实根除感染后仍有症状。复发性腹痛与Hp感染的相关性一直存在争议，目前尚无足够的证据表明复发性腹痛是由Hp感染引起的，不建议对这些患儿进行Hp感染检测。对有危险因素伴生长发育障碍的无症状患儿也不推荐进行Hp测试^[24]。

2 治疗

2.1 治疗指征 在我国，儿童患者根除Hp的主要目的是治愈消化性溃疡，缓解症状。无症状或仅有非特异性轻微症状的儿童，不主张为预防远期并发症进行治疗。目前儿童Hp感染治疗主要有以下指征^[25]：证实有胃或十二指肠溃疡；证实有胃上皮化生及萎缩性胃炎；胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤；有胃或十二指肠溃疡病史，现有活动性感染；难治性缺铁性贫血；难治性特发性血小板减少性紫癜；消化不良症状严重且反复发生Hp感染。其中，消化性溃疡、胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤为必须根除指征，此外若个人要求治疗，可作为支持治疗的指征。儿童反复性腹痛和非溃疡性消化不良不推荐行Hp治疗，不明原因的身材矮小、有感染风险或有胃癌或溃疡家族史的无症状儿童也不推荐进行根除治疗。

2.2 治疗方案 由于儿童临床治疗数据缺乏，目前儿童的治疗策略主要是建立在成人治疗数据的基础上。欧洲儿科胃肠病学、肝脏病学和营养学组织推荐以质子泵抑制剂(PPI)为基础的三联疗法(PPI+2种抗生素)为根除

儿童Hp感染的标准方法，疗程10~14d。其根除率在90%以上，推荐使用奥美拉唑联合阿莫西林、克拉霉素。近年由于Hp耐药性增加，其清除率有所下降，但在克拉霉素耐药率<20%，甲硝唑耐药率<40%的地区仍为一线治疗^[26]。Francavilla等^[27]采用10d序贯疗法(先用奥美拉唑+阿莫西林5d，再换用奥美拉唑+克拉霉素+替硝唑5d)，研究表明根除率达97.3%，且不良反应较传统三联疗法无显著差异，被欧洲和北美儿科胃肠病、肝病及营养协会推荐用于一线治疗。

以铋剂为基础的四联疗法在成人是首选的二线治疗方案，Bahremnd等^[28]发现铋剂+PPI+甲硝唑+阿莫西林四联疗法在儿童中根除率达84%，被推荐作为二线治疗方案。Chan等^[29]在儿童中进行的以奥美拉唑+甲硝唑+克拉霉素+阿莫西林为基础的四联疗法根除率高达94%，也被推荐用于二线治疗方案。Sykora等^[30]证实以PPI联合益生菌(阿莫西林+奥美拉唑+克拉霉素+乳酸杆菌)为基础的四联疗法儿童中根除率超过90%。可见四联疗法是儿童Hp感染中有较高的根除率，可作为有效的二线治疗方案，但目前临床实验数据仍较为缺乏，需在儿科领域进一步深入研究。

Bahremnd等^[28]采用10d三联疗法(PPI+阿莫西林+克拉霉素)，研究表明根除率高达92%。然而，关于10d疗法的数据仍然不足，最近的一项Meta分析不推荐在儿童中使用。此外，以PPI或铋剂为基础10d疗法的疗效在儿童中未进行广泛研究，暂不推荐在儿童中使用^[31]。

对青霉素过敏的Hp感染者，一般建议首选一线治疗方案，但其疗效较低，Gisbert等^[32]推荐左氧氟沙星联合奥美拉唑、克拉霉素作为二线替代治疗。利福喷汀、利福霉素或左氧氟沙星等药物尚未在儿童中进行测试，建议根据药敏试验进行选择。单一药物治疗根除率极低，不推荐用于治疗，最近一项Meta分析显示阿莫西林联合PPI根除疗效非常低，在西班牙仅为21%，日本最高，为70%，但阿莫西林联合硝基咪唑类药物显示出良好的疗效，2~6周的清除率为84%^[23]。

近年来，益生菌在治疗Hp感染中的作用有较多研究，最近有数据表明，Hp感染与乳酸杆菌数量密切相关，一些益生菌及其代谢产物还可发挥抑菌或杀菌作用，并调节机体免疫系统，减轻炎症反应。Lionetti等^[33]在体内外研究证实益生菌可显著抑制Hp生长，儿童相关数据表明，益生菌可有效预防抗生素不良反应、Hp再感染及并发症，减少Hp胃内定植密集度。目前尚无明确的证据表明益生菌可能会提高Hp的根除率。Kim等^[34]在一项成人研究中发现三联疗法联合益生菌能显著提高清除率，但相关数据缺乏，需进一步临床研究。

2.3 Hp感染根除标准 治疗结束至少4周后进行检查，符合其中之一可认为Hp已根除：¹³C-UBT阴性；单克隆SAT阴性；基于胃窦和胃体部取材的RUT阴性。应首选非侵入性检测。

随着抗生素的广泛应用和 Hp 根除治疗的普遍开展, Hp 耐药率逐年上升, Hp 的耐药性是 Hp 治疗失败主要原因之一。我国近年多中心大规模流行病学调查表明, Hp 对甲硝唑平均耐药率为 73.7% (50.0% ~ 100%), 克拉霉素平均耐药率为 23.9% (0 ~ 40%), 阿莫西林耐药率仅为 0 ~ 2.70%, 尽管阿莫西林也在临床广泛使用, 但世界各地 Hp 对阿莫西林耐药率均较低 (0 ~ 5%)。此外, 左氧氟沙星、四环素、呋喃唑酮等抗生素同样也存在 Hp 耐药问题。

由此可见, Hp 对抗生素的耐药已成为普遍现象, 目前不主张常规开展抗生素药敏试验, 但应建立地区性耐药率监测, 及时了解耐药率变迁、指导抗生素选择。如何避免和克服 Hp 耐药是今后 Hp 研究的重点之一。应努力从以下几个方面着手: (1) 严格掌握 Hp 根除适应证, 选用正规、有效的治疗方案; (2) 施行区域化、个体化治疗; (3) 对连续治疗失败者, 建议间隔 3 ~ 6 个月再行 Hp 根除治疗; (4) 探索 Hp 治疗新方案, 开发抗 Hp 新药, 包括中药; (5) 努力研制 Hp 疫苗。

参考文献:

- [1] Guarner J, Kalach N, Elitsur Y, et al. Helicobacter pylori diagnostic tests in children: Review of the literature from 1999 to 2009 [J]. *Eur J Pediatr*, 2010, 169(1): 15 - 25.
- [2] Hassal E. Unique features of Helicobacter pylori disease in children [J]. *Digest Dis Sci*, 1991, 36: 417 - 423.
- [3] Falsafi T, Favaedi R, Mahjoub F, et al. Application of stool - PCR test for diagnosis of Helicobacter pylori infection in children [J]. *World J Gastroenterol*, 2009, 15(4): 484 - 488.
- [4] Roma - Giannikou E, Roubani A, Sgouras DN, et al. Endoscopic tests for the diagnosis of Helicobacter pylori infection in children: Validation of rapid urease test [J]. *Helicobacter*, 2010, 15(3): 227 - 232.
- [5] Lee JM, Breslin NP, Fallon C, et al. Rapid urease tests lack sensitivity in Helicobacter pylori diagnosis when peptic ulcer disease presents with bleeding [J]. *Am J Gastroenterol*, 2000, 95(5): 1166 - 1170.
- [6] Hsu WH, Wang SS, Kuo CH, et al. Dual specimens increase the diagnostic accuracy and reduce the reaction duration of rapid urease test [J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(23): 2926 - 2930.
- [7] Goel N, Sherwal BL, Patwari AK, et al. Evaluation of invasive and non - invasive diagnostic modalities for Helicobacter pylori infection in children [J]. *Indian Pediatr*, 2003, 40(2): 141 - 146.
- [8] Rüssmann H, Feydt - Schmidt A, Adler K, et al. Detection of Helicobacter pylori in paraffin - embedded and in shock - frozen gastric biopsy samples by fluorescent in situ hybridization [J]. *J Clin Microbiol*, 2003, 41(2): 813 - 815.
- [9] Vinette KM, Gibney KM, Proujansky R, et al. Comparison of PCR and clinical laboratory tests for diagnosing H. pylori infection in pediatric patients [J]. *BMC Microbiol*, 2004, 27(4): 5.
- [10] Oksanen K, Kainulainen H, Ruuska T, et al. Reverse transcription - polymerase chain reaction in the diagnosis of Helicobacter pylori infection in Finnish children [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1999, 28(3): 252 - 256.
- [11] Elitsur Y, Tolia V, Gilger MA, et al. Urea breath test in children: The United States prospective, multicenter study [J]. *Helicobacter*, 2009, 14(2): 134 - 140.
- [12] de Carvalho Costa Cardinali L, Rocha GA, Rocha AM, et al. Evaluation of [¹³C] urea breath test and Helicobacter pylori stool antigen test for diagnosis of H. pylori infection in children from a developing country [J]. *J Clin Microbiol*, 2003, 41(7): 3334 - 3335.
- [13] Yang HR, Seo JK. Diagnostic accuracy of the C - urea breath test in children: Adjustment of the cut - off value according to age [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2005, 20(2): 264 - 269.
- [14] Canete A, Abunajá Y, Alvarez - Calatayud G, et al. Breath test using a single 50 - mg dose of ¹³C - urea to detect Helicobacter pylori infection in children [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2003, 36(1): 105 - 111.
- [15] de Oliveira AM, Rocha GA, Queiroz DM, et al. Evaluation of enzyme - linked immunosorbent assay for the diagnosis of Helicobacter pylori infection in children from different age groups with and without duodenal ulcer [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1999, 28(2): 157 - 161.
- [16] Serrano CA, González CG, Rollan AR, et al. Lack of diagnostic utility of specific immunoglobulin M in Helicobacter pylori infection in children [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2008, 47(5): 612 - 617.
- [17] Gisbert JP, de la Morena F, Abaira V. Accuracy of monoclonal stool antigen test for the diagnosis of H. pylori infection: A systematic review and meta - analysis [J]. *Am J Gastroenterol*, 2006, 101(8): 1921 - 1930.
- [18] Nares - Cisneros J, Jaramillo - Rodríguez Y, Martínez - Ordaz VA, et al. Immunochromatographic monoclonal test for detection of Helicobacter pylori antigen in stool is useful in children from high - prevalence developing country [J]. *Helicobacter*, 2007, 12(4): 354 - 358.
- [19] Kato S, Nakayama K, Minoura T, et al. Comparison between the ¹³C - urea breath test and stool antigen test for the diagnosis of childhood Helicobacter pylori infection [J]. *J Gastroenterol*, 2004, 39(11): 1045 - 1050.
- [20] Okuda M, Nakazawa T, Booka M, et al. Evaluation of a urine antibody test for Helicobacter pylori in Japanese children [J]. *J Pediatr*, 2004, 144(2): 196 - 199.
- [21] Rothenbacher D, Bode G, Brenner H. Diagnosis of Helicobacter pylori infection with a novel stool antigen - based assay in children [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2000, 19(4): 364 - 366.
- [22] Scaletsky IC, Aranda KR, Garcia GT, et al. Application of real - time PCR stool assay for Helicobacter pylori detection and clarithromycin susceptibility testing in Brazilian children [J]. *Helicobacter*, 2011, 16(4): 311 - 315.
- [23] Sabbi T, de Angelis P, Colistro F, et al. Efficacy of noninvasive tests in the diagnosis of Helicobacter pylori infection in pediatric patients [J]. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2005, 159(3): 238 - 241.
- [24] Shaman R, Niranga MD, Hithanadura J, et al. Helicobacter pylori infection in children [J]. *Gastroenterology*, 2009, 15(2): 86 - 94.
- [25] Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: The Maastricht III Consensus Report [J]. *Gut*, 2007, 56(6): 772 - 781.
- [26] Sabbi T, De Angelis P, Dall'Oglio L. Helicobacter pylori infection in children: Management and pharmacotherapy [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2008, 9(4): 577 - 585.
- [27] Francavilla R, Lionetti E, Castellaneta SP, et al. Improved efficacy of 10 - day sequential treatment for Helicobacter pylori in children: A randomized trial [J]. *Gastroenterology*, 2005, 129(5): 1414 - 1419.
- [28] Bahremand S, Nematollahi LR, Fouratan H, et al. Evaluation of triple and quadruple Helicobacter pylori eradication therapies in Iranian children: A randomized clinical trial [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2006, 18(5): 511 - 514.
- [29] Chan KL, Zhou H, Ng DK, et al. A prospective study of a one - week nonbismuth quadruple therapy for childhood Helicobacter pylori infection [J]. *J Pediatr Surg*, 2001, 36(7): 1008 - 1011.
- [30] Sykora J, Valeckova K, Amlerova J, et al. Effects of specially designed fermented milk product containing probiotic Lactobacillus casei DN - 114 001 and the eradication of H. pylori in children: A prospective randomized double - blind study [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2005, 39(8): 692 - 698.
- [31] Khurana R, Fischbach L, Chiba N, et al. Meta - analysis: Helicobacter pylori eradication treatment efficacy in children [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2007, 25(5): 523 - 536.
- [32] Gisbert JP, Pérez - Aisa A, Bermejo F, et al. Second - line therapy with levofloxacin after failure of treatment to eradicate Helicobacter pylori infection: Time trends in a Spanish multicenter study of 1000 patients [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2012, 28 [Epub ahead of print].
- [33] Lionetti E, Indrio F, Pavone L, et al. Role of probiotics in pediatric patients with Helicobacter pylori infection: A comprehensive review of the literature [J]. *Helicobacter*, 2010, 15(2): 79 - 87.
- [34] Kim MM, Kim N, Lee SH, et al. The effects of probiotics on PPI triple therapy for Helicobacter pylori eradication [J]. *Helicobacter*, 2008, 13(4): 261 - 268.

(收稿日期: 2012 - 09 - 05)

(本文编辑: 李建华)