

## · 综述 ·

## 肝移植受者幽门螺杆菌感染诊治的研究进展

饶伟<sup>1</sup> 张鹏<sup>2</sup> 邱克谦<sup>1</sup> 解曼<sup>2</sup><sup>1</sup>青岛大学附属医院器官移植中心肝脏病中心 266003; <sup>2</sup>青岛大学附属医院消化内科 266003

通信作者:解曼, Email:xieman1123@126.com

**【摘要】** 本文就肝移植受者幽门螺杆菌(Hp)感染诊治的研究进展做一综述,为提高肝移植的整体诊疗水平,防治术后并发症并改善肝移植受者总体预后提供依据。

**【关键词】** 肝移植; 幽门螺杆菌; 并发症

**基金项目:** 青岛大学附属医院青年科研基金(3453)

DOI: 10. 3760/cma. j. cn421203-20200331-00101

近年来,我国肝移植受者存活率及存活质量较前已有明显提升,据《2018 中国肝脏移植医疗质量报告》统计,2018 年中国共进行 6 276 例肝移植,术后 1 周内死亡率已降至 2. 25%。中国成人肝移植术后 1 年、2 年、3 年存活率已分别达到 82. 85%、77. 18%、72. 99%,儿童肝移植术后 1 年、2 年、3 年存活率可分别达到 91. 57%、90. 17%、90. 17%,而且,目前临床上术后长期存活的肝移植受者数量也呈逐渐增多趋势。但是,由于肝移植受者术后需长期服用免疫抑制剂以预防排斥反应,这也增加了其术后消化道并发症甚至新发恶性肿瘤的风险,Herrero 等<sup>[1]</sup>研究发现,肝移植受者胃肠道并发症的患病率为 49. 6%,而德国一项研究表明,肝移植受者胃癌发生率为 0. 33%,平均诊断时间为移植后 6. 8 年<sup>[2]</sup>。笔者曾对我国 95 例次肝移植术后新发恶性肿瘤的文献报道数据进行分析发现,术后新发消化道肿瘤最常见,其中胃癌 11 例次,占有新发肿瘤的第三位,表明胃癌也是中国肝移植受者术后较为常见的新发肿瘤<sup>[3]</sup>。而幽门螺杆菌(Hp)是世界范围内普遍流行的一种病原微生物,累及全球约 50% 人群,目前认为普通人群中 78% 的胃癌与 Hp 感染相关<sup>[4]</sup>,考虑到幽门螺杆菌的高发病率和可致癌性,以及肝移植术后受者免疫力低下、易感性增强及基因多态性对免疫抑制剂代谢的影响等特殊情况,本文将就肝移植受者 Hp 感染诊治的研究进展做一综述。

### 一、幽门螺杆菌感染诊治概述

Hp 是一种微需氧、对生长条件要求十分苛刻的革兰阴性杆菌,已在 1994 年被世界卫生组织国际癌症研究机构列入一类致癌因子。尽管 Hp 感染者中仅约 15%~20% 发生消化性溃疡,5%~10% 发生 Hp 相关消化不良,约 1% 发生胃恶性肿瘤,且多数感染者并无症状和并发症,但所有 Hp 感染者几乎都存在慢性活动性胃炎,而且, Hp 感染可在人与人之间传播,因此, Hp 胃炎不管有无症状和/或并发症,均是一种感染性疾病,尤其是在肝移植受者这一免疫力普遍偏低的人群中更应予以重视,这就意味着根除 Hp 应该是防治肝移植术后 Hp 相关并发症的关键措施。

中国幽门螺杆菌科研协作组从 2002 年 1 月~2004 年 6 月对全国 19 个省、市、自治区一般人群 26 341 人 Hp 感染进行的流行病学调查结果显示,国人的 Hp 总感染率为 56. 22%<sup>[5]</sup>,但是,目前尚未检索到我国肝移植受者 Hp 感染率的流行病学报道,而国际上有关肝移植受者 Hp 感染诊治的研究也不多,且多为个案报道<sup>[6]</sup>,因此,对我国肝移植术后受者 Hp 感染的流行病学、诊断及防治方面进行更进一步的研究,具有十分重要的临床意义和社会价值。

### 二、幽门螺杆菌感染与致病性

Hp 主要依靠“人-人”和“粪-口”途径传播,较少情况下也可通过胃镜等器械进行医源性传播,是极少数能够在胃内酸性环境下生存的细菌。既往研究显示,由 Hp 引起的炎症可导致萎缩性胃炎,肠上皮化生,不典型增生,最终演变为胃癌<sup>[7]</sup>,而胃癌是人类发生的最常见的恶性肿瘤之一,其致死率位居恶性肿瘤第二<sup>[8]</sup>,我国、日本、韩国和哥伦比亚等均是胃癌的高发国家<sup>[9-10]</sup>。

近期在韩国一项纳入 2 968 例成人肝移植受者的临床研究中,共诊断出 19 例新发胃癌(发生率为 0. 64%)<sup>[11]</sup>,而国内尚无大规模的肝移植术后新发胃癌的研究报道,不过,据笔者前期的一项回顾性研究统计<sup>[3]</sup>,在我国 95 例次肝移植术后新发肿瘤中,共有新发胃癌 11 例,比例高达 11. 58%,这意味着肝移植术后新发胃癌的诊断与治疗,有可能是今后我国肝移植领域工作人员所要面临的重大问题和挑战之一。

Hp 感染的发病机制和疾病转归是一个复杂的过程,主要是通过细菌毒力因子、宿主和环境因素之间复杂的相互作用来调节,并共同创建一个持续的慢性炎症环境,从而产生一系列损伤性变化,导致氧化应激产物(活性氧簇)的产生、上调 DNA 突变酶附属亚基相互作用决定因子(AID)的转录、诱导 DNA 甲基转移酶(DNMTs)错误定位等,使得肿瘤相关基因突变、染色体错配、异常 DNA 甲基化,从而诱发癌基因激活、抑癌基因失活、DNA 修复失调及染色体不稳定等,最终导致胃癌的产生和发展<sup>[12]</sup>。既往认为,与胃癌进程密切相关的毒力因子有细胞毒素相关蛋白 A(CagA)、空泡

毒素 A(VacA)、尿素酶和十二指肠溃疡启动蛋白 A(DupA)等,而近年来新的研究和观点认为,除上述毒力因子外,鞭毛、黏附素相关蛋白及溶血素等在致病过程中也扮演着重要角色<sup>[13-14]</sup>。

### 三、幽门螺杆菌慢性感染与免疫抑制剂的影响

有关 Hp 感染慢性化的作用机制,始终是吸引科学家研究的重点和热点问题<sup>[15-17]</sup>:

在 Gebert 等<sup>[15]</sup>的研究中,他们发现 VacA 可以通过诱导 G1/S 细胞周期阻滞而有效地抑制 T 淋巴细胞增殖,并在  $\text{Ca}^{2+}$  依赖性磷酸酶钙调素水平上干扰 T 淋巴细胞受体/白细胞介素-2(IL-2)信号通路,因此认为 VacA 可能通过诱导局部的免疫抑制而部分模拟了免疫抑制药物他克莫司的活性,从而解释了 Hp 慢性感染的异常原因。

Mark 等<sup>[16]</sup>研究了 VacA 对人原代  $\text{CD4}^+$  T 淋巴细胞的影响。VacA 可以抑制 T 淋巴细胞受体(TCR)和 CD28 激活的原代人 T 淋巴细胞的增殖过程。与未处理的细胞相比,经 VacA 处理的 Jurkat T 淋巴细胞分泌的 IL-2 水平显著降低,而经 VacA 处理的原代人 T 淋巴细胞则可以继续分泌高水平的 IL-2。进一步的实验表明,VacA 对人原代 T 淋巴细胞增殖的抑制作用与 VacA 对活化 T 淋巴细胞的核因子(NFAT)活化或 IL-2 分泌的作用无关,因此,该团队 VacA 可能抑制已经被 Hp 抗原激活的 T 淋巴细胞的克隆扩增,从而使 Hp 逃避了适应性免疫反应,最终形成 Hp 的慢性感染。

Boncrisiano 等<sup>[17]</sup>通过研究发现,VacA 可以通过两种不同的机制干扰 T 淋巴细胞活化:首先,VacA 形成的阴离子特异性通道可以阻止  $\text{Ca}^{2+}$  从细胞外流入细胞内,因此,NFAT 不能转位到细胞核并激活关键的细胞因子;其次,与通道无关的机制包括通过丝裂原激活蛋白激酶 MKK3/6 和 p38 以及 Rac 特异性核苷酸交换因子 Vav 激活细胞内信号。由于 Rac 活化异常,导致无序的肌动蛋白聚合受刺激,由此所导致的 T 淋巴细胞活化缺陷,可能有助于幽门螺旋杆菌逃避了有效的免疫反应,最终导致 Hp 在胃壁龛内的长期定植。

而作为目前实体器官移植领域最为常用的免疫抑制剂,他克莫司是从链霉菌属中分离出的发酵产物<sup>[18]</sup>,其作用机制是通过与细胞中他克莫司结合蛋白-12 特异性结合,特异性抑制钙调磷酸酶活性,从而抑制 T 淋巴细胞的活化以及辅助性 T 淋巴细胞依赖型 B 淋巴细胞的增生,从而抑制 IL-2 等细胞因子转录和分泌,达到全面抑制 T 淋巴细胞的作用。

以上研究可以发现,Hp 的 VacA 可能通过不同的作用机制,使体内 T 淋巴细胞活化和增殖受到抑制,最终使得 Hp 感染慢性化,同时,他克莫司也可抑制 T 淋巴细胞活化,从而实现免疫抑制的功能,因此,在肝移植受者中,他克莫司的抑制作用有可能成为 VacA 的“有力助手”,使 Hp 感染慢性化加剧,最终使肝移植术后新发胃癌的发生率较普通人群明显升高<sup>[19]</sup>,但具体影响及作用机制还需进一步研究证实。

目前,作为胃癌防治的关键环节,与胃癌发生密切相关

的 Hp 感染相关性胃炎<sup>[20]</sup>,不论有无症状和/或并发症,都被认为是一种感染性疾病,其根除治疗对象可扩展至无症状者,因此,作为免疫抑制的特殊人群,肝移植受者也应被纳入 Hp 感染根除治疗的对象。

### 四、幽门螺杆菌感染的诊断

《第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告》<sup>[20]</sup>(下称《共识》)中提到,Hp 的“检测和治疗”是一种用非侵入性方法(尿素呼气试验或粪便抗原试验)检测 Hp,阳性者即给予根除治疗的策略。这一策略的优点是不需要胃镜检查、检测准确性相对较高、操作方便和不受 Hp 在胃内灶性分布影响等,但缺点是有漏检上消化道肿瘤风险,在胃镜检查费用高和上消化道肿瘤发病率低的地区实施,有较高成本-效益比。而我国胃镜检查费用较低,胃癌发病率存在显著的地区差异,这一策略并不适用于胃癌高发区消化不良者。国内肝移植受者接受胃镜检查的依从性普遍欠佳,因此,可推荐肝移植受者应用的非侵入性 Hp 检测试验中,尿素呼气试验是性价比更高的选择,包括<sup>13</sup>C 尿素呼气试验和<sup>14</sup>C 尿素呼气试验,而单克隆粪便抗原试验可作为备选,血清学试验检测 Hp 抗体或分子生物学方法检测 Hp 基因,则限于诸如消化性溃疡出血、胃黏膜相关淋巴组织和严重胃黏膜萎缩等特定情况<sup>[20]</sup>。

此外,由于抗菌药物、铋剂和某些具有抗菌作用的中药,可以抑制 Hp 生长,降低其活性,质子泵抑制剂(PPI)抑制胃酸分泌,显著提高胃内 pH 水平,从而抑制 Hp 尿素酶活性,因此,在 Hp 检测前服用这些药物可影响基于尿素酶活性试验(快速尿素酶试验或尿素呼气试验)的 Hp 检出,出现假阴性,而血清学试验检测 Hp 抗体或分子生物学方法检测 Hp 基因,则不受应用这些药物的影响,因此,除血清学和分子生物学检测外,Hp 检测前必须停用 PPI 至少 2 周,停用抗菌药物、铋剂和某些具有抗菌作用的中药至少 4 周。

### 五、肝移植受者幽门螺杆菌治疗方案的选择

目前普遍认为 Hp 胃炎是一种感染性疾病,根除 Hp 可作为胃癌一级预防措施<sup>[20]</sup>。而根除 Hp 获益在不同个体之间存在差异。作为长期服用免疫抑制剂(以他克莫司和环孢素 A 为代表)的肝移植受者,其免疫力普遍低于一般人群,因此,早期筛查及治疗 Hp 感染对肝移植受者降低其消化不良、胃炎、胃溃疡及胃癌等消化系统并发症、提高术后生存质量及延长生存期都具有极其重要的临床意义和社会意义。

《共识》<sup>[20]</sup>推荐的幽门螺杆菌根除治疗四联方案中,包括两种抗菌药物、PPI 和铋剂,其中,两种抗菌药物组合共有 7 种,分别是阿莫西林+克拉霉素、阿莫西林+左氧氟沙星、阿莫西林+呋喃唑酮、四环素+甲硝唑、四环素+呋喃唑酮、阿莫西林+甲硝唑以及阿莫西林+四环素。但是,肝移植受者的抗 Hp 治疗方案的选择需要考虑其特殊性:一方面,由于左氧氟沙星属氟喹诺酮类药物,与其他喹诺酮类药物有交叉耐药,目前我国 Hp 的左氧氟沙星耐药率已达 20%~50%<sup>[21-22]</sup>,为了尽可能提高初次治疗根除率,借鉴国际共识,初次治疗不推荐含左氧氟沙星的抗 Hp 方案<sup>[23-24]</sup>;另一方



面,呋喃唑酮、甲硝唑(2B 类致癌物)及四环素等三种抗生素恶心、呕吐、腹泻及肝损害等副作用发生率较高;因此,肝移植受者的抗 Hp 治疗方案首选“阿莫西林+克拉霉素+PPI+铋剂”的四联方案。

#### 六、肝移植受者幽门螺杆菌治疗与基因多态性

肝移植受者 Hp 治疗所涉及的药物较多,且与基因多态性相关,尤其是克拉霉素、PPI 和免疫抑制剂等, Hp 的临床治疗过程中,应予以格外注意和监测。

既往研究发现,服用克拉霉素可以抑制 CYP3A 酶的活性,其抑制程度可达 26%<sup>[25]</sup>,尤其是 CYP3A4(CYP3A4 大约占肝 CYP450 总含量的 30%,占肠道 CYP450 总含量的 70%),甚至可以升高环孢素 A 血药浓度至服药前的 2~4 倍<sup>[26]</sup>。近期发表的研究报道 1 例因原发性胆汁性胆管炎接受活体肝移植的 54 岁女性受者,术后长期服用环孢素 A 预防排斥反应及原发病复发<sup>[6]</sup>。在术后消化道内镜检查时发现存在慢性萎缩性胃炎及增生性息肉,同时,尿素酶快速检测试验提示 Hp(+),抗 Hp-IgG 滴度为 51 U/ml。研究者采用“阿莫西林、克拉霉素和兰索拉唑”三联方案对其进行 Hp 根治性治疗,治疗期间每日复查环孢素 A 的血药浓度,结果发现,尽管治疗第 2 天环孢素 A 浓度达峰值,但并未出现肾功能损害或其他不良反应。治疗 5 周之后,再次复查尿素酶呼气试验证实 Hp 已被根治。因此,如果肝移植受者同时服用环孢素 A 和克拉霉素的话,理应将环孢素 A 服用剂量减低,然而,在此报道中,研究者并未提供相应检测结果,不过,该研究团队最终认为服用以上两种药物的同时,需要密切监测环孢素 A 浓度变化。

此外,PPI 代谢也易受到基因多态性的影响<sup>[27]</sup>,与其相关的 P450 同工酶主要为肝脏微粒体中的 CYP2C19 和 CYP3A4,CYP 2C19 野生型纯合子的代谢作用最强,药物在体内被快速代谢,影响药物疗效,属于快代谢型;而突变等位基因纯合子的代谢作用最弱,药物在体内代谢慢,易引起药物蓄积,导致不良反应,属于慢代谢型;但不同 PPI 与同工酶的亲和力各异,从而影响疗效,其中,受影响较大的 PPI 有奥美拉唑、泮托拉唑和兰索拉唑,而影响较小的 PPI 有雷贝拉唑和埃索美拉唑,因此,在《共识》<sup>[20]</sup>建议选择作用稳定、疗效高、受 CYP2C19 基因多态性影响较小的 PPI,以提高根除率。

肝移植受者受基因多态性影响最大的免疫抑制剂主要有他克莫司和环孢素 A<sup>[28-29]</sup>。他克莫司和环孢素 A 血药浓度个体差异较大,主要与肝酶 CYP 超家族中 CYP3A 代谢酶和 ABCB<sub>1</sub> 基因/多药耐药基因(MDR1)所编码的药物转运体 P 糖蛋白有关;肝、小肠、结肠和胰腺的 CYP3A4 与小肠和胃的 CYP3A5 均参与他克莫司和环孢素 A 的代谢,P 糖蛋白主要参与生物跨膜转运。其中,携带一个 \*1 等位基因的个体,即可表达 CYP3A5 蛋白,即快代谢型,占 70%~90%;与 CYP3A5 类似,在 CYP3A4 基因表达中,CYP3A4(\*1 突变为 \*18B)的变异型,即可提高 CYP3A4 酶的活性,使其代谢底物清除率升高,血药浓度降低,即快代谢型,占

30%。此外,在 MDR1 基因中,C1236T 和 G2677T 的变异型可通过降低 mRNA 的稳定性,从而使 P 糖蛋白的表达活性减低,导致药物从细胞内排出减少,而增加他克莫司和环孢素 A 的血药浓度(50%~60%)。

由此可知,在肝移植术后受者 Hp 根除治疗的过程中,临床师需要综合考虑基因多态性对他克莫司/环孢素 A、PPI 和抗生素的影响,尤其是 CYP3A4、CYP3A5、MDR1 和 CYP2C19 等基因位点的突变性,建议在对肝移植受者抗 Hp 治疗时密切监测他克莫司和环孢素 A 的血药浓度变化,同时需警惕非克拉霉素类抗生素的肝、肾毒性。

鉴于目前 Hp 根除率呈下降趋势以及未根除者仍存在发生严重疾病的风险,因此,推荐所有 Hp 感染者在根除治疗后行 Hp 复查<sup>[30]</sup>,评估根除治疗效果的最佳方法是尿素呼气试验<sup>[31-32]</sup>,并不需要复查胃镜,而粪便抗原试验可作为备选,此外,评估应在根除治疗结束后 4~8 周进行,此期间服用抗菌药物、铋剂和某些具有抗菌作用中药或 PPI 均会影响检测结果。

综上所述,随着我国肝移植长期存活肝移植受者数量的不断增多,肝移植术后消化系统疾病的发生率也将有所上升,尤其是 Hp 感染、胃溃疡、胃癌、结(直)肠息肉及结(直)肠癌等,临床医师应提高防治意识,采取科学合理的 Hp 根除方案予以治疗,以做到早预防、早发现、早治疗,提高肝移植的整体诊疗水平,并改善肝移植受者总体预后。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参 考 文 献

- [1] Herrero JI, Benlloch S, Bernardos A, et al. Gastrointestinal complications in liver transplant recipients: MITOS study[J]. Transplant Proc, 2007, 39(7): 2311-2313. DOI: 10. 1016/j. transproceed. 2007. 06. 012.
- [2] Schrem H, Kurok M, Kaltenborn A, et al. Incidence and long-term risk of de novo malignancies after liver transplantation with implications for prevention and detection [J]. Liver Transpl, 2013, 19(11): 1252-1261. DOI: 10. 1002/lt. 23722.
- [3] 饶伟,解曼,刘东岳,等. 中国肝移植术后新发恶性肿瘤文献分析报告[J]. 中华移植杂志(电子版), 2018, 12(11): 165-169. DOI: 10. 3877/cma. j. issn. 1674-3903. 2018. 04. 005.
- [4] Cover TL, Blaser MJ. Helicobacter pylori in health and disease [J]. Gastroenterology, 2009, 136(6): 1863-1873. DOI: 10. 1053/j. gastro. 2009. 01. 073.
- [5] 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. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-2159. 2010. 05. 001.
- [6] Hamura R, Furukawa K, Sakamoto T, et al. Eradication of Helicobacter pylori in a living donor liver transplant recipient with immunosuppressive therapy of cyclosporine A: a case report[J]. Transplant Proc, 2019, 51(3): 1006-1007. DOI: 10. 1016/j. transproceed. 2019. 01. 028.
- [7] Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process-first American cancer society award lecture on cancer epidemiology and prevention[J]. Cancer Res, 1992, 52(24): 6735-6740.
- [8] Peek RM, Blaser MJ. Helicobacter pylori and gastrointestinal

- tract adenocarcinomas[J]. Nat Rev Cancer, 2002, 2(1): 28-37. DOI: 10. 1038/nrc703.
- [9] Parkin DM. International variation [J]. Oncogene, 2004, 23 (38): 6329-6340. DOI: 10. 1038/sj. onc. 1207726.
- [10] Ferlay J, Autier P, Boniol M, et al. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006 [J]. Ann Oncol, 2007, 18(3): 581-592. DOI: 10. 1093/annonc/mdl498.
- [11] Gong CS, Yoo MW, Kim BS, et al. De novo gastric cancer after liver transplantation [J]. Ann Transplant, 2016, 21: 386-391. DOI: 10. 12659/aot. 897595.
- [12] 周丽雅, 宋志强. 幽门螺杆菌感染与胃癌 [J]. 中华内科杂志, 2014, 53(5): 349-351. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0578-1426. 2014. 05. 003.
- [13] Gu HY. Role of flagella in the pathogenesis of *Helicobacter pylori* [J]. Curr Microbiol, 2017, 74 (7): 863-869. DOI: 10. 1007/s00284-017-1256-4.
- [14] Kao CY, Sheu BS, Wu JJ. *Helicobacter pylori* infection: an overview of bacterial virulence factors and pathogenesis [J]. Biomed J, 2016, 39 (1): 14-23. DOI: 10. 1016/j. bj. 2015. 06. 002.
- [15] Gebert B. *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin inhibits T lymphocyte activation [J]. Science, 2003, 301 (5636): 1099-1102. DOI: 10. 1126/science. 1086871.
- [16] Mark SS, Victor JT, Derya Unutmaz, et al. Inhibition of primary human T cell proliferation by *Helicobacter pylori* vacuolating toxin (VacA) is independent of VacA effects on IL-2 secretion [J]. PNAS, 2004, 101 (20): 7727-7732. DOI: 10. 1073/pnas. 0401528101.
- [17] Boncristiano M, Paccani SR, Barone S, et al. The *Helicobacter pylori* vacuolating toxin inhibits T cell activation by two independent mechanisms [J]. J Exp Med, 2003, 198 (12): 1887-1897. DOI: 10. 1084/jem. 20030621.
- [18] 丁春雷, 刘丽宏, 马萍, 等. 他克莫司治疗药物监测研究进展 [J]. 中国药房, 2008, 19(20): 1580-1583.
- [19] Gong CS, Yoo MW, Kim BS, et al. De novo gastric cancer after liver transplantation [J]. Ann Transplant, 2016, 21: 386-391. DOI: 10. 12659/aot. 897595.
- [20] 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌和消化性溃疡学组, 全国幽门螺杆菌研究协作组. 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, 6(37): 364-379. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0254-1432. 2017. 06. 002.
- [21] Zhang YX, Zhou LY, Song ZQ, et al. Primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains isolated from patients with dyspeptic symptoms in Beijing: a prospective serial study [J]. World J Gastroenterol, 2015, 21 (9): 2786-2792. DOI: 10. 3748/wjg. v21. i9. 2786.
- [22] Su P, Li YM, Li HZ, et al. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* isolated in the southeast coastal region of China [J]. Helicobacter, 2013, 18(4): 274-279. DOI: 10. 1111/hel. 12046.
- [23] Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV, et al. The Toronto consensus for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults [J]. Gastroenterology, 2016, 151 (1): 51-69, e14. DOI: 10. 1053/j. gastro. 2016. 04. 006.
- [24] Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the maastricht V/Florence consensus report [J]. Gut, 2017, 66 (1): 6-30. DOI: 10. 1136/gutjnl-2016-312288.
- [25] Spicer ST, Liddle C, Chapman JR, et al. The mechanism of cyclosporine toxicity induced by clarithromycin [J]. Br J Clin Pharmacol, 1997, 43 (2): 194-196. DOI: 10. 1046/j. 1365-2125. 1997. 54310. x.
- [26] Sádaba B, López de Ocariz A, Azanza JR, et al. Concurrent clarithromycin and cyclosporin A treatment [J]. J Antimicrob Chemother, 1998, 42 (3): 393-395. DOI: 10. 1093/jac/42. 3. 393.
- [27] 陈东燕, 孙燕荪, 乔珊, 等. CYP2C19 基因多态性对幽门螺杆菌感染酸相关性疾病治愈率的影响 [J]. 实用医学杂志, 2006, 22 (19): 2324-2326. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-5725. 2006. 19. 053.
- [28] 舒向荣, 谢栋. CYP3A5 基因多态性指导肝移植术后他克莫司个体化治疗的研究进展 [J]. 天津药学, 2018, 30 (5): 66-69. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-5687. 2018. 05. 023.
- [29] 李敏, 李峰, 高鑫. 基因多态性对他克莫司血药浓度影响的研究进展 [J]. 实用医药杂志, 2017, 34 (2): 162-164. DOI: 10. 14172/j. issn1671-4008. 2017. 02. 025.
- [30] Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis [J]. Gut, 2015, 64 (9): 1353-1367. DOI: 10. 1136/gutjnl-2015-309252.
- [31] 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. DOI: 10. 3748/wjg. v21. i40. 11221.
- [32] Atkinson NS, Braden B. *Helicobacter pylori* infection: diagnostic strategies in primary diagnosis and after therapy [J]. Dig Dis Sci, 2016, 61 (1): 19-24. DOI: 10. 1007/s10620-015-3877-4.

(收稿日期: 2020-03-31)