

儿童幽门螺杆菌感染常见检测方法的比较

黄洁, 黄瑛

复旦大学附属儿科医院, 上海 201102

摘要: 幽门螺杆菌是具有高感染率的慢性感染性致病菌, 与儿童慢性胃炎、消化不良、不明原因缺铁性贫血及儿童生长发育迟缓等疾病相关, 给患儿的健康带来极大危害, 且大部分成人幽门螺杆菌感染也是在儿童期获得。因此, 寻求一种适合儿童的、便捷的幽门螺杆菌检测方法十分必要。目前常用的检测方法包括快速尿素酶试验、组织切片染色、胃黏膜细菌培养、尿素呼气试验、血清抗幽门螺杆菌抗体检测、幽门螺杆菌粪便抗原检测等。临床上应根据不同的检测目的, 选择不同的检测方法。本文就目前儿童幽门螺杆菌检测方法作一综述, 比较分析多种检测方法的效果。

关键词: 幽门螺杆菌; 诊断; 儿童

Comparison of commonly used detection methods for *Helicobacter pylori* infection in children

HUANG Jie, HUANG Ying

Children's Hospital of Fudan University, Shanghai 200032, China

Abstract: *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) is a chronic infectious pathogen with high prevalence. *H. pylori* infection is closely related to chronic gastritis, dyspepsia, iron deficiency, anemia and growth retardation in children. It is a lifetime health issue for children. Therefore, finding a safe, efficient and convenient detection method suitable for children is very important. Currently, the commonly used detection methods in children include rapid urease test (RUT), histological examination, bacterial culture, urea breath test (UBT), serum *H. pylori*-IgG antibodies, *H. pylori* stool antigen, etc. In general, a non-invasive, efficient, operation friendly and economic *H. pylori* detection method is needed. Therefore suitable method should be chosen according to the diagnosis purpose. This review summarizes various detection methods and their clinical value for *H. pylori* infection in children.

Key words: *Helicobacter pylori*; Diagnosis; Child

幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, *H. pylori*) 是全球最常见的病原体之一, 感染率 > 50%。它是定植于人类胃黏膜上的一种生长缓慢的革兰阴性微需氧菌, 是引起胃炎、胃溃疡及胃黏膜相关淋巴瘤和胃癌的主要致病因素。2007年“世界胃肠病学组织 (World Gastroenterology Organization, WGO) 临床指南——发展中国家幽门螺杆菌感染”指出^[1], 不

同人群中儿童幽门螺杆菌感染率为 10%~80%, 10岁前超过 50% 的儿童被感染。成年人的幽门螺杆菌感染往往始于儿童期, 且呈持续感染。有数据显示, 在中国, 20岁时幽门螺杆菌感染率已达 50% 以上^[2]。

幽门螺杆菌感染是一个公共健康问题^[3], 主要通过粪-口、口-口途径传播, 与社会经济差、饮用水

通信作者: 黄瑛

Corresponding author. HUANG Ying, E-mail: Yhuang815@163.com

不安全、基本卫生差、不良饮食习惯和过度拥挤有关。特别是在儿童时期,幽门螺杆菌感染主要来自年长的家庭成员,且存在家庭聚集性。幽门螺杆菌感染后如不治疗可终生携带病菌,导致成年后出现慢性胃炎、消化道溃疡及胃癌等疾病的概率升高。近年来,越来越多的研究表明,幽门螺杆菌的危害不仅局限于胃内,已超越了消化系统,如儿童生长发育迟缓、营养性缺铁性贫血等,以及成年后的神经系统疾病如老年痴呆、帕金森综合征、偏头痛等^[4]。因此,人们迫切需要有计划地开展儿童幽门螺杆菌感染的筛查工作,从儿童抓起,早发现,早干预。

儿童感染幽门螺杆菌后,发生消化性溃疡的可能性并不大,但部分患儿会出现消化不良、慢性腹泻、反复腹痛^[5],不易被医务人员及家长重视,从而错过诊断和治疗的最佳时机。因此,寻求一种适合儿童的便捷检测方法十分必要。本文对目前儿童幽门螺杆菌感染常用检测方法的利弊作一综述。

检测幽门螺杆菌感染的方法一般分为侵入性和非侵入性两类。侵入性检测方法是通过对胃镜检查,取胃黏膜进行快速尿素酶试验(rapid urease test, RUT)、组织切片染色、聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)及胃黏膜细菌培养等;非侵入性检测方法包括尿素呼气试验(urea breath test, UBT)、血清抗幽门螺杆菌抗体检测、唾液幽门螺杆菌抗原检测和粪便幽门螺杆菌抗原检测等。每项检查均有其优点和局限性。

1 侵入性检查

1.1 RUT

RUT为成人及儿童幽门螺杆菌侵入性检测方法的首选。产生大量尿素酶是幽门螺杆菌的一个重要特征,且其产生的尿素酶有很高的活性,能水解尿素,生成氨和二氧化碳,形成“氨云”,对幽门螺杆菌自身起保护作用。依据这一原理设计了RUT,试剂包括尿素、幽门螺杆菌指示剂、缓释剂,可制成纸片、试剂和琼脂等。活检取样一般在胃窦,取下标本放入试剂中,观察至少30 min,若试剂颜色变为红色或绛紫色,则为阳性。该方法检测快速、方便、准确率高,其灵敏度达75%~98%,特异度达70%~98%^[6]。董玲等对幽门螺杆菌的不同检测方法进行评价,得到RUT的灵敏度为74.07%,特异度为73.91%,低于¹³C呼气试验及W-S银染色^[7]。RUT检测结果受人为因素影响,存在假阴性,如取材部位、组织大小、所取标本中菌群数量、环境温度、

观察时间等均会使结果出现误差。值得注意的是,标本中的菌量 $>10^4$ 时,RUT才能显示阳性。其次,幽门螺杆菌在胃内的分布并不均匀,呈局灶性分布。一般未经药物治疗的患者,幽门螺杆菌多分布在距幽门2~5 cm处的胃窦部;使用过抗幽门螺杆菌药物的患者,幽门螺杆菌会转移至胃体、胃底部。建议同时取2份标本(胃窦和胃体)进行检测,可提高检测的灵敏度^[8]。对每份标本的观察时间最好能达到1 h,这样可明显减少假阴性的发生率。对于儿童,RUT的灵敏度和特异度也较高,是临床最常用的侵入性检查方法;不足之处是患儿需镇静或麻醉后行胃镜检查。儿童镜下取胃黏膜操作比成人更易发生出血、穿孔、窒息等风险,因此不能被所有人接受,不适用于幽门螺杆菌感染的筛查及根治后的随访。

1.2 胃黏膜组织切片染色

胃黏膜组织切片染色包括苏木精-伊红(hematoxylin-eosin, HE)染色、亚甲蓝特殊染色、W-S银染色、抗幽门螺杆菌抗体的免疫组化染色等。采用不同方法获得的幽门螺杆菌感染率差异很大,阳性检出率为45%~85%。亚甲蓝染色后,幽门螺杆菌被染成紫蓝色,细菌形态结构清晰,但其他革兰阴性细菌亦可着色,因此特异性较差,假阳性率为34.7%。用抗幽门螺杆菌特异抗体行免疫组化检测时,幽门螺杆菌呈黄褐色而周围胃黏膜组织细胞核呈蓝色,对比清晰,易于判读,阳性率为54.2%^[9]。该方法优点是切片可长期保存,有利于进行回顾性研究;但费用较高,且整个操作过程受操作者的技术经验影响,各实验室所获结果显示灵敏度差别较大。当幽门螺杆菌感染数量较多时易确诊;幽门螺杆菌数量少时,诊断较为费时、费力,且常判为阴性。

1.3 胃黏膜细菌培养

胃黏膜细菌培养是诊断幽门螺杆菌现症感染的“金标准”。2003年Russmann等研究表明,该方法是唯一特异度为100%的方法^[10]。刘平等^[11]对我国儿童幽门螺杆菌感染检测方法进行比较,发现胃黏膜细菌培养的灵敏度为96.7%,特异度为100%。该方法不仅可判断病变严重程度,还可发现症状原因,行药敏试验后指导临床用药。同时,它也是进行后续研究的先决条件,可进一步研究致病性、药敏、毒力等级、分型等。幽门螺杆菌是一种挑剔的微需氧菌,需营养丰富的培养基和特殊的CO₂气体环境,对黏膜标本的要求也很高,最好同时采集胃底、胃体的黏膜标本。因此,普通实验室从胃活检组织

中分离出幽门螺杆菌较困难,且费用较高,耗时较长(3~6 d),故往往用于科研。

1.4 PCR及荧光原位杂交

PCR是检测幽门螺杆菌感染的又一方法,其特点是能快速诊断出新鲜胃黏膜标本中的幽门螺杆菌,灵敏度和特异度均较高。另一优点是可从石蜡包埋的组织标本中扩增幽门螺杆菌,检测因菌量少而无法检测的标本。PCR不受临床用药的干扰,如抗生素、质子泵抑制剂等,常有研究者用其检测幽门螺杆菌的耐药性^[12,13]。故目前该技术主要用于幽门螺杆菌感染的临床诊断以及分子生物学和流行病学研究。荧光原位杂交(*fluorescence in situ hybridization, FISH*)目前常用于检测幽门螺杆菌耐药基因,如对克拉霉素耐药性的检测灵敏度较高,且具有高效、快速的特点^[14]。

在幽门螺杆菌感染检测中,侵入性方法众多,但无论哪种方法,均需镇静或麻醉后行胃镜检查,镜下取胃黏膜标本。2010年有研究报道,RUT检测儿童幽门螺杆菌感染的灵敏度低于成人,这可能与儿童胃黏膜标本中所含幽门螺杆菌量少有关,建议儿童胃黏膜标本的取材需与成人一样完整。因此,临床上确定一个儿童是否需接受侵入性检测要慎重,且要有强有力的依据。对象一般是在有明显消化道症状(反复腹痛、恶心、呕吐、反酸等症状)、家庭成员中有幽门螺杆菌感染者,或非侵入性检测阳性要进一步明确诊断而需治疗的儿童。侵入性检测不适用于幽门螺杆菌感染的筛查及根治后随访。目前RUT仍是首选,胃黏膜细菌培养是“金标准”,其他方法可依据科研需求及医院设备选择。

2 非侵入性检查

2.1 UBT

¹³C-和¹⁴C-UBT是诊断幽门螺杆菌感染的无创性检测方法。患者口服¹³C或¹⁴C标记的尿素,如果胃中存在幽门螺杆菌,被标记的尿素将被幽门螺杆菌产生的尿素酶分解,产生¹³CO₂或¹⁴CO₂,并经血液循环到达肺部后呼出体外。只需检测患者呼出的CO₂中¹³CO₂或¹⁴CO₂的比值,就可确定是否有幽门螺杆菌感染。其采用气袋收集呼气样本,简便、快速、安全性高,易被家长和患儿接受,有利于扩大检测区域,是儿童非侵入性检测的首选方法。在侵入性检测中,胃镜下取胃黏膜组织,会因菌群在胃中分布不均匀及操作者因素出现假阳性。而呼气试验则可反映全胃的状态,避免了这一缺憾。同时,有研究

者在210例儿童中进行幽门螺杆菌感染诊断方法评价,结果显示UBT的灵敏度、特异度、阴性预测值和阳性预测值分别为93.8%、99.1%、97.8%和98.0%^[15],均不低于侵入性检测。我国学者黄敬等^[16]对142例有消化道症状需行胃镜检查的儿童同时行¹³C呼气试验,其灵敏度为94.7%,特异度为98.5%,符合率为96.5%。呼气试验的缺点是,年龄较小的儿童(6岁以下)由于吹气不配合,收集到的呼气标本不合格,导致阳性率偏低。其次是费用高,仪器昂贵,测定较为复杂,限制了其在基层医院的应用。另外,¹⁴C-UBT由于¹⁴C有微量放射性,故儿童不宜使用;而¹³C为稳定性同位素,无放射性,故¹³C-UBT适合所有人群。抗生素、制酸剂等药物可能影响呼气试验结果,需停用一段时间后再检查。

2.2 血清抗幽门螺杆菌抗体检测

目前常用方法是用酶联免疫吸附试验(*enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA*)定性检测血清中抗幽门螺杆菌抗体,其操作简便,速度快,费用低,且具有高灵敏度及特异度,国外报道分别为80.0%和85.2%^[17]。但与同地区成人比较,对大多数儿童的检测灵敏度大大降低^[18]。目前还有幽门螺杆菌IgG检测试剂盒,利用胶体金法快速检测抗幽门螺杆菌IgG抗体,其灵敏度和特异度均较高,且具有耗时少(15 min)、标本易采集等优点,尤其适用于儿童,可用于筛查、大规模流行病学调查和根除后的定期随访。其不足是人体在感染幽门螺杆菌数月后才会产生抗体,因此部分患儿虽然检测结果为阴性,但不能排除体内抗体还未产生而导致假阴性的情况。在行根除治疗后,血清抗幽门螺杆菌抗体持续存在,故半年乃至1年后随访仍显示阳性结果,使假阳性率升高。因此,该方法是非现症感染检测方法,可反映一段时间内幽门螺杆菌的感染情况,不能完全反映现症感染情况,也不适用于根除治疗后的疗效判定。

2.3 蛋白免疫印迹和蛋白芯片技术

幽门螺杆菌的全基因序列已测出。尿素酶基因有4个开放读码框架,分别是*CagA*、*VacA*、*UreA*、*UreB*。*UreA*与*UreB*编码的多肽与尿素酶结构的2个亚单位结构相当,致病性弱。*CagA*与*VacA*基因分别编码空泡毒素和细胞毒素相关蛋白,致病能力强。幽门螺杆菌是一个复合抗原,致病因子分为I型和II型。I型为高毒力型,含*CagA*和*VacA*基因;II型不含细胞毒素相关基因,毒性小。抗幽门螺杆菌抗体的成分决定其致病特点,且与其耐药性

及预后密切相关^[19]。蛋白免疫印迹技术利用抗原与抗体特异性结合的性质,进行血清学抗幽门螺杆菌抗体谱检查,测出 CagA、VacA、UreA、UreB 4 种抗体,确定幽门螺杆菌的分型,从而判断是否为高毒株感染,是否需进行根除治疗。蛋白芯片技术也可快速、准确地检测出血清中的多种抗幽门螺杆菌抗体,还可检测菌株毒力、耐药性,为临床诊断、治疗及预后评估提供帮助。其缺点是除菌治疗后阳性结果会持续一段时间,复查时需结合其他手段。利用蛋白免疫印迹技术检测幽门螺杆菌已有相应的试剂盒,操作简便、快速,适合儿童,但目前还没有大范围推广。孙艳艳等^[20]研究蛋白芯片技术在检测幽门螺杆菌感染中的临床意义,发现其诊断幽门螺杆菌感染的灵敏度为92.5%,特异度为41.3%,总符合率为73.5%。蛋白芯片技术具有较高的灵敏度,但要求较高,不易普及,多用于科研。

2.4 唾液幽门螺杆菌抗原检测

目前唾液幽门螺杆菌抗原检测方法有 PCR、套式 PCR、ELISA 和幽门螺杆菌唾液测试板 (*H. pylori* saliva test cassette, HPS)。自从胃炎患者牙菌斑中分离培养出幽门螺杆菌后,国际医学界的主流观点是胃幽门螺杆菌感染的源头在口腔,幽门螺杆菌随唾液吞咽至胃内,在胃内定植后引起胃幽门螺杆菌感染^[21],故唾液幽门螺杆菌抗原检测受到关注。2009 年叶国钦等^[22]用¹³C-UBT、HPS 与 PCR 同步检测口腔幽门螺杆菌感染 69 例,结果显示 HPS 与 PCR 具有很高的符合率,且具有高灵敏度和特异度。丁智慧等^[23]在 240 例上消化道疾病患者中,用 ELISA 检测唾液中幽门螺杆菌抗原,灵敏度为89.74%,与血清标本检测差异无统计学意义。唾液幽门螺杆菌尿素酶抗原检测技术,是采用胶体金层析式双抗体免疫夹心法定性检测口腔中幽门螺杆菌产生的尿素酶来诊断幽门螺杆菌感染的方法。幽门螺杆菌唾液胶体金法具有很高的灵敏度(10 ng/ml),且操作简便,标本易采集,取被检者唾液 15 min 即可出结果^[24]。唾液幽门螺杆菌抗原检测方法虽然便捷,但有争议的是仅凭口腔幽门螺杆菌感染检测阳性结果是否需进行根除治疗? 口腔幽门螺杆菌感染能否等同于胃幽门螺杆菌感染? 目前仍没有定论。因此,唾液幽门螺杆菌抗原检测结果阳性未能纳入幽门螺杆菌感染的诊断标准。在儿童中,年龄越小,其特异度和灵敏度越低。国外文献报道,由于小年龄儿童检查欠配合,以及留取的有效标本量不足而使口腔中未检测出幽门螺杆菌抗原等因

素,其灵敏度在 5 岁以下儿童中仅为 33%,在学龄期儿童中可上升至 81%^[25]。该方法不能单独用于儿童幽门螺杆菌感染的诊断,但其安全、便捷,可尝试用于胃幽门螺杆菌感染的筛查和流行病学调查^[26]。

2.5 尿液抗幽门螺杆菌抗体检测

Kato 等发现,幽门螺杆菌感染者尿液中也存在特异性抗幽门螺杆菌抗体^[27]。检测方法有 ELISA、乳胶凝聚试验、蛋白免疫印迹法等。2001 年, Kato 等应用 ELISA 检测尿液抗幽门螺杆菌抗体,以血清抗幽门螺杆菌抗体阳性为诊断标准,评价尿液抗幽门螺杆菌抗体检测的灵敏度、特异度和准确率,分别为85.4%、95.5%和94.9%^[28]。该研究显示,尿液抗幽门螺杆菌抗体检测与血清抗幽门螺杆菌抗体检测具有同样意义。尿液抗幽门螺杆菌抗体检测最大的优势是取样方便,尤其是儿童更容易接受,可用于诊断及治疗后评估、随访,同时可用于大规模流行病学调查。但目前在儿童中应用的经验尚不多。

2.6 幽门螺杆菌粪便抗原检测

幽门螺杆菌粪便抗原 (*H. pylori* stool antigen, HpSA)检测是一种方便、快捷的非侵入性检测幽门螺杆菌感染的方法。其原理是用 ELISA 检测 HpSA。它能在人体感染幽门螺杆菌后 1~3 d 内检测到,可用于诊断幽门螺杆菌现症感染。我国闫伟等于 2010 年对 353 例有消化道症状的患者行 HpSA 检查,灵敏度、特异度分别为 92.66%、97.20%,与“金标准”比较无统计学差异^[29]。该方法的优点是无创,标本极易获得,婴幼儿、精神病患者、卧床不起者、拒不检查者均适用,不受年龄、性别和疾病的影响,且操作方便、简单,无需设备支持,适合大规模人群筛查。其缺点一是需取新鲜粪便检测,冷冻的大便必须在解冻后 1 d 内检测,否则灵敏度大大降低;二是粪便中杂菌较多,幽门螺杆菌含量低,给检测带来一定的难度。目前,经临床验证, HpSA 检测的准确率与呼气试验相当^[30]。

3 各种检测方法在儿童中的应用

儿童是一个特殊群体,需在众多检测方法中选出一种适合方法。有研究表明^[31],组织学病理检查有较高的灵敏度,且儿童优于成人;血清学抗体检测在儿童中的灵敏度低于成人;粪便抗原检测在成人中的灵敏度和特异度均高,但在儿童中较低。2012 年有一项前瞻性队列研究^[32],对 50 例有消化道症状的 2~18 岁儿童采用侵入性 (RUT、组织病理学

检查、细菌培养)及非侵入性方法(血清抗幽门螺杆菌 IgG 抗体检测)进行幽门螺杆菌感染检测。结果显示,RUT 与血清抗幽门螺杆菌 IgG 抗体检查结果的符合率为 88%。因此,建议对有消化道症状的儿童同时进行 RUT 和血清抗幽门螺杆菌 IgG 抗体检测;血清抗幽门螺杆菌 IgG 抗体检查不单独用于儿童;细菌培养因灵敏度低,不单独用于儿童幽门螺杆菌感染的诊断。国内也有学者对儿童幽门螺杆菌检测方法进行评价,金宗平等^[33]对 937 例患儿行¹³C-UBT,其中 96 例行胃黏膜活检标本检测,557 例行 HpSA 检测,阳性检出率三者无统计学差异。

在临床工作中,需结合实际情况,选择合适的方法。一般家长不能直接接受侵入性检测,对因有消化道症状前来就诊的儿童,可先选用非侵入性检测。>3 岁、配合吹气的儿童,首选呼气试验,其灵敏度和特异度均较高。年龄较小的儿童,可选择血清抗幽门螺杆菌抗体检测及 HpSA 检测。对于非侵入检测结果阳性的儿童,需进一步行侵入性检测,因为腹痛、恶心等消化道症状均是非特异性的,可能由其他胃肠疾病或胃肠外器质性疾病引起,如果非侵入性检测幽门螺杆菌结果阳性就进行治疗,可能会延误其他器质性疾病的诊断和治疗。RUT 是侵入性检测的首选方法,简单、费用低,还可行病理组织学检查,2 项检测结果(病理检查 + RUT)一致则诊断为幽门螺杆菌感染。另外,胃黏膜细菌培养阳性足以诊断幽门螺杆菌感染;在消化道溃疡出血情况下,病理组织学检查或 RUT 只要 1 个阳性就可诊断为幽门螺杆菌感染。当幽门螺杆菌感染诊断明确,可行药敏试验指导临床用药。正规抗幽门螺杆菌治疗后,在评估疗效及随访方面,可选择非侵入性检测方法,应在根除治疗结束至少 4 周后进行,首选呼气试验,其次是 HpSA 检测,两者均较易被患者接受。另外,选择侵入性检测,需胃窦、胃体 2 个部位标本 RUT 均阴性方可判定幽门螺杆菌根除治疗有效。

4 结语

儿童幽门螺杆菌感染须引起医务人员及家长的重视,其防治工作非常艰巨。在临床工作中,要根据儿童的实际情况,选择合适的方法进行检测。随着医学的进步和科技水平的提高,将来会有更多具有更高诊断价值的检测方法可供选择,从而对儿童幽门螺杆菌感染做到早发现、早干预,逐步减少其对儿童的危害。

参考文献

- [1] Hunt RH, Xiao SD, Megraud F, Leon-Barua R, Bazzoli F, Van der Merwe S, Vaz Coelho LG, Fock KM, Fedail S, Cohen H, Malfertheiner P, Vakil N, Hamid S, Goh KL, Wong BC, Krabshuis JH, (杜颖, 丛衍群, 戴宁[译]). 世界胃肠病学组织(WGO-OMGE)临床指南——发展中国家幽门螺杆菌感染[J]. 胃肠病学, 2007, 12(1): 40-52.
- [2] 王凯娟, 王润田. 中国幽门螺杆菌感染流行病学 Meta 分析[J]. 中华流行病学杂志, 2003, 24(6): 443-446.
- [3] Hunt RH, Xiao SD, Megraud F, Leon-Barua R, Bazzoli F, van der Merwe S, Vaz Coelho LG, Fock M, Fedail S, Cohen H, Malfertheiner P, Vakil N, Hamid S, Goh KL, Wong BC, Krabshuis J, Le Mair A; World Gastroenterology Organization. Helicobacter pylori in developing countries. World Gastroenterology Organisation Global Guideline [J]. J Gastrointest Liver Dis, 2011, 20(3): 299-304.
- [4] 叶国钦. 幽门螺杆菌感染与神经系统疾病研究进展[J]. 中华医学杂志, 2013, 93(38): 3082-3085.
- [5] 查健忠, 戴星, 李冰冰. 儿童幽门螺杆菌感染与胃黏膜病理变化的关系[J]. 临床儿科杂志, 2010, 28(1): 54-57.
- [6] 黄瑛. 儿童幽门螺杆菌的诊断与治疗[C]. 第十届全国儿童消化系统疾病学术会议论文汇编. 泉州: 中华医学会儿科学分会消化学组、《中华儿科杂志》编辑委员会, 2014: 40-43.
- [7] 董玲, 孙剑勇, 王吉耀. 幽门螺杆菌感染不同检测方法的评价[J]. 中华消化杂志, 2004, 24(4): 235-236.
- [8] Hsu WH, Wang SS, Kuo CH, Chen CY, Chang CW, Hu HM, Wang JY, Yang YC, Lin YC, Wang WM, Wu DC, Wu MT, Kuo FC. Dual specimens increase the diagnostic accuracy and reduce the reaction duration of rapid urease test [J]. World J Gastroenterol, 2010, 16(23): 2926-2930.
- [9] 徐东娟, 李国富, 张红梅, 吕怀盛, 张宁妹, 马莉琼, 江海峰, 张建中. 不同方法检测胃黏膜活检标本中幽门螺杆菌感染状况的价值[J]. 临床与实验病理学杂志, 2014, 30(6): 622-624, 628.
- [10] Russmann H, Feydt-Schmidt A, Adler K, Aust D, Fischer A, Koletzko S. 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.
- [11] 刘平, 余秀颜, 陈望, 刘和录, 於艳霞, 梁巧玲, 黄江浩. 儿童幽门螺杆菌感染多种检测方法比较[J]. 中外医疗, 2012, 31(3): 12-13.
- [12] Agudo S, Alarcón T, Urruzuno P, Martínez MJ, López-Brea M. Detection of Helicobacter pylori and clarithromycin resistance in gastric biopsies of pediatric patients by using a commercially available real-time polymerase chain reaction after NucliSens semiautomated DNA extraction [J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2010, 67(3): 213-219.
- [13] Datta S, Chattopadhyay S, Chowdhury A, Santra A, Saha DR, Ramamurthy T, Bhattacharya SK, Berg DE, Nair

- GB, Mukhopadhyay AK. Diagnosis and genotyping of *Helicobacter pylori* by polymerase chain reaction of bacterial DNA from gastric juice [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2005, 20(8): 1253-1259.
- [14] Caristo E, Parola A, Rapa A, Vivenza D, Raselli B, Dondi E, Boldorini R, Oderda G. Clarithromycin resistance of *Helicobacter pylori* strains isolated from children' gastric antrum and fundus as assessed by fluorescent in-situ hybridization and culture on four-sector agar plates [J]. *Helicobacter*, 2008, 13(6): 557-563.
- [15] de Carvalho Costa Cardinali L, Rocha GA, Rocha AM, de Moura SB, de Figueiredo Soares T, Esteves AM, Nogueira AM, Cabral MM, de Carvalho AS, Bitencourt P, Ferreira A, Queiroz DM. 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.
- [16] 黄敬, 邓秋莲, 周珍文, 王凤华, 谢永强, 黄勇, 耿岚岚, 龚四堂. 儿童幽门螺杆菌感染 4 种诊断方法的对比[J]. *广东医学*, 2010, 31(16): 2087-2089.
- [17] Mendoza-Ibarra SI, Perez-Perez GI, Bosques-Padilla FJ, Urquidi-Rivera M, Rodríguez-Esquivel Z, Garza-González E. Utility of diagnostic tests for detection of *Helicobacter pylori* in children in northeastern Mexico [J]. *Pediatr Int*, 2007, 49(6): 869-874.
- [18] Koletzko S. Noninvasive diagnostic tests for *Helicobacter pylori* infection in children [J]. *Can J Gastroenterol*, 2005, 19(7): 433-439.
- [19] Go MF, Graham DY. How does *Helicobacter pylori* cause duodenal ulcer disease: the bug, the host, or both [J]? *J Gastroenterol Hepatol*, 1994, 9 (Suppl 1): S8-S10.
- [20] 孙艳艳, 王雅杰, 康熙雄. 蛋白芯片技术检测幽门螺杆菌感染的临床价值 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2006, 16 (12): 1347-1349.
- [21] 陈骏, 何祥一, 吴凌莉, 车团结. 幽门螺杆菌口腔定植和胃肠疾病的关联性研究 [J]. *华西口腔医学杂志*, 2011, 29 (4): 351-354.
- [22] 叶国钦, 叶小钦, 叶小培. 唾液幽门螺杆菌抗原检测法 (HPS) 的临床应用评价 [J]. *中国医疗前沿*, 2009, 4(20): 18-19.
- [23] 丁智慧, 陈萍. 唾液抗幽门螺杆菌抗体检测的价值 [J]. *数理医学杂志*, 2010, 23(3): 307-309.
- [24] Yee KC, Wei MH, Yee HC, Everett KD, Yee HP, Hazeki-Talor N. A screening trial of *Helicobacter pylori*-specific antigen tests in saliva to identify an oral infection [J]. *Digestion*, 2013, 87(3): 163-169.
- [25] Gilger MA, Tolia V, Johnson A, Rabinowitz S, Jibaly R, Elitsur Y, Chong S, Rosenberg A, Gold B, Rosenthal P, Elkayam O, Marchildon P, Peacock J. The use of an oral fluid immunoglobulin G ELISA for the detection of *Helicobacter pylori* infection in children [J]. *Helicobacter*, 2002, 7(2): 105-110.
- [26] 叶国钦. 口腔幽门螺杆菌感染临床检测: 当前诊断领域的热点 [J]. *中华医学杂志*, 2012, 92(16): 1084-1086.
- [27] Kato M, Asaka M, Saito M, Sekine H, Ohara S, Toyota T, Akamatsu T, Kaneko T, Kiyosawa K, Nishizawa OA, Katsuyama T, Abe M, Kosaka M, Hariya SA, Sanai Y, Sawamura M, Tachikawa T. Clinical usefulness of urine-based enzyme-linked immunosorbent assay for detection of antibody to *Helicobacter pylori*: A collaborative study in nine medical institutions in Japan [J]. *Helicobacter*, 2000, 5(2): 109-119.
- [28] Kato S, Tachikawa T, Ozawa K, Konno M, Okuda M, Fujisawa T, Nakazato Y, Tajiri H, Iinuma K. Urine-based enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of *Helicobacter pylori* infection in children [J]. *Pediatrics*, 2001, 107(6): E87.
- [29] 闫伟, 曹建彪, 王继恒, 王志红, 韩英. 受试者工作特征曲线法分析粪便幽门螺杆菌特异性抗原试验的诊断效率 [J]. *中华消化杂志*, 2010, 30(3): 154-157.
- [30] Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, Gensini GF, Gisbert JP, Graham DY, Rokkas T, El-Omar EM, Kuipers EJ; European *Helicobacter* Study Group. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht IV/Florence Consensus Report [J]. *Gut*, 2012, 61(5): 646-664.
- [31] Pourakbari B, Ghazi M, Mahmoudi S, Mamishi S, Azhdarkosh H, Najafi M, Kazemi B, Salavati A, Mirsalehian A. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection by invasive and noninvasive tests [J]. *Braz J Microbiol*, 2013, 44(3): 795-798.
- [32] Abdulqawi K, El-Mahalaway AM, Abdelhameed AA. Correlation of serum antibody titres with invasive methods for rapid detection of *Helicobacter pylori* infections in symptomatic children [J]. *Int J Exp Pathol*, 2012, 93(4): 295-304.
- [33] 金宗平, 刘玉华, 李黎, 杨爱君. 儿童幽门螺杆菌感染临床检测方法评价 [J]. *实用儿科临床杂志*, 2007, 22 (19): 1449-1450.

(收稿日期: 2014-12-01)