

# 2022 中国幽门螺杆菌感染治疗指南

中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组

通信作者: 周丽雅, 北京大学第三医院消化内科, 北京 100191, Email: zhomed@126.com, 电话: 010-82266699

【引用本文】 中文: 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组. 2022 中国幽门螺杆菌感染治疗指南[J]. 中华消化杂志, 2022, 42(11): 745-756. DOI: 10.3760/cma.j.cn311367-20220929-00479. 英文: *Helicobacter pylori* Study Group, Chinese Society of Gastroenterology, Chinese Medical Association. 2022 Chinese national clinical practice guideline on *Helicobacter pylori* eradication treatment[J]. Chin J Dig, 2022, 42(11): 745-756. DOI: 10.3760/cma.j.cn311367-20220929-00479.

【摘要】 幽门螺杆菌感染是一种感染性疾病, 全球感染率高达 50%, 其与消化不良、胃炎、消化性溃疡和胃癌的发生密切相关。根除幽门螺杆菌可有效控制相关疾病进展, 降低相关疾病发生风险。然而, 全球抗生素耐药率的升高使幽门螺杆菌感染根除效果面临巨大挑战。虽然幽门螺杆菌感染率在发达国家逐渐下降, 但在发展中国家仍居高不下, 造成了沉重的公共卫生负担。本指南的制定旨在为幽门螺杆菌感染的根除治疗提供指导。本临床实践指南按照世界卫生组织推荐的制定流程, 采用国际公认的推荐等级的评估、制定与评价 (GRADE) 系统评估证据质量, 并利用证据到决策框架制定临床推荐意见, 既减小偏倚, 又提高临床实践指南制定过程的透明性。使用国际实践指南报告规范 (RIGHT) 声明和临床指南研究与评价系统 II (AGREE II) 作为报告和行为指南, 以确保其完整性和透明度。本临床实践指南包含 12 项关于幽门螺杆菌感染根除治疗的建议; 值得强调的是, 铋剂安全、有效、价格低廉, 本临床实践指南推荐铋剂四联方案成为幽门螺杆菌感染根除治疗的首选。在幽门螺杆菌感染初次经验性根除治疗中, 高剂量双联方案与铋剂四联方案疗效相当。本临床实践指南中的 12 项建议是在考虑患者的价值偏好、资源的可及性、根除方案可行性和可接受性的基础上形成, 这些建议也适用于与中国具有相似抗生素耐药模式的地区, 以及具有类似社会经济水平的国家。

【关键词】 幽门螺杆菌; 根除治疗; 抗生素; 指南

DOI: 10.3760/cma.j.cn311367-20220929-00479

## 2022 Chinese national clinical practice guideline on *Helicobacter pylori* eradication treatment

*Helicobacter pylori* Study Group, Chinese Society of Gastroenterology, Chinese Medical Association

Corresponding author: Zhou Liya, Department of Gastroenterology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China, Email: zhomed@126.com, Tel: 0086-10-82266699

【Abstract】 *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection is an infectious disease with a prevalence rate of up to 50% worldwide. It can cause dyspepsia, gastritis, peptic ulcer disease and gastric cancer. *H. pylori* eradication treatment can effectively control disease progression and reduce risk of the conditions. However, the escalating trend of antibiotic resistance presents a global challenge for *H. pylori* eradication. Though decreasing in developed countries, the prevalence of *H. pylori* infection remains high in developing countries, causing a major public health burden. This clinical practice guideline (CPG) is made to provide guidance on the pharmacological treatment of *H. pylori* infection. This CPG is developed following the World Health Organization's recommended process, adopting grading of recommendations assessment, development, and evaluation (GRADE) in assessing evidence quality and utilizing evidence to decision framework to formulate clinical recommendations, minimising bias and increasing transparency of the CPG development process. The Reporting Items for Practice Guidelines in Healthcare (RIGHT) statement and Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II (AGREE II) are used as reporting and conduct guide to ensure its completeness and transparency. This CPG contains 12 recommendations concerning pharmacological treatment for *H. pylori* eradication. Among them, it is worth highlighting that bismuth preparations are safe, effective and inexpensive, consequently making bismuth quadruple therapy a preferred choice for initial and rescue treatments. In empirical treatment, high dose dual therapy is equally effective as bismuth quadruple therapy. The 12 recommendations in

this CPG are formed with consideration to stakeholders' values and preferences, resource use, feasibility and acceptability. These recommendations are generalisable to resource limited settings with similar antibiotic resistance pattern as China, and status with comparable sociological and technical challenges.

**【Key words】** *Helicobacter pylori*; Eradication treatment; Antibiotic; Guideline

DOI:10.3760/cma.j.cn311367-20220929-00479

幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, *H. pylori*) 感染是一种感染性疾病, 全球 *H. pylori* 感染率高达 50%<sup>[1-3]</sup>。*H. pylori* 感染与消化不良、胃炎、消化性溃疡和胃癌的发生密切相关<sup>[4]</sup>。胃癌是全球癌症相关死亡的常见病因<sup>[5]</sup>。根除 *H. pylori* 感染可减轻胃黏膜炎症, 促进溃疡愈合, 降低胃癌发生风险。一项随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT) 结果显示, 在 *H. pylori* 感染根除治疗后 15 年的随访中, *H. pylori* 感染根除治疗可使胃癌发生风险降低 40%<sup>[6]</sup>。由于抗生素耐药率的逐渐升高, *H. pylori* 感染根除成功率不断降低<sup>[7]</sup>。我国克拉霉素和左氧氟沙星耐药率为 20% ~ 40%, 甲硝唑耐药率为 60% ~ 90%<sup>[8-11]</sup>。虽然国际指南给出了推荐意见, 但由于地区间的疾病模式、抗生素耐药率和治疗药物可及性等差异, 很难获得一致、满意的根除效果。

近几十年来, 国内相关研究和临床诊治经验共同形成了中国 *H. pylori* 感染的治疗模式, 并取得令人满意的效果。为进一步优化 *H. pylori* 感染的治疗策略, 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组发起了本部临床实践指南 (clinical practice guideline, CPG) 的撰写工作。该 CPG 的推荐范围为 *H. pylori* 感染的根除治疗, 旨在为中国临床医师提供治疗决策, 最终改善患者健康结局、生活质量和节约成本。该 CPG 是对 2018 年发布的 *H. pylori* 感染处理专家共识意见的更新<sup>[12]</sup>, 并计划在 2025 年进一步审查和更新。本共识与指南相关的

临床术语和定义见表 1。

### 一、指南的制定过程

1. 指南制定组 (Guideline Development Group, GDG) 专家成员构成和利益冲突管理: GDG 专家成员通过指南制定主席推荐, 由全国各地相关领域专家组成。考虑到指南应用对象以中国医师和政策制定者为主, 故未邀请国外相关专家。来自中国不同地区的 20 名专家组成多学科专家组, 其中包括消化病学、检验医学、药剂学和流行病学领域专家。GDG 专家成员的利益冲突管理依据世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 和国际指南协作网 (Guideline International Network, GIN; <https://guidelines.ebmportal.com/node/69996>) 对利益冲突管理的指导原则执行。GDG 向中华医学会消化病学分会报告个人潜在利益冲突。GDG 专家成员均无实质性利益冲突, 被批准全程参与指南制定。中国临床实践指南联盟 (China Clinical Practice Guideline Alliance, GUIDANCE) 为本指南提供指南方法学和系统评价支持。该 CPG 已在 GIN 注册。

2. 指南制定方法: 该 CPG 的制定参考美国国立卫生研究院提出的循证医学指南原则, 并严格按照 WHO 推荐的指南制定流程<sup>[13]</sup>。采用推荐等级的评估、制定与评价 (grading of recommendations assessment, development, and evaluation; GRADE) 系统评估证据质量, 并利用其证据到决策框架 (evidence

表 1 临床专业术语和定义

临床专业术语	定义
<b>根除方案</b>	
高剂量双联方案	阿莫西林 ( $\geq 3.0$ g/d, 如 1.0 g/次, 3 次/d 或 0.75 g/次, 4 次/d) 联合质子泵抑制剂, 如艾司奥美拉唑或雷贝拉唑 (双倍标准剂量, 2 次/d 或标准剂量, 4 次/d)
三联方案	质子泵抑制剂联合 2 种抗生素
铋剂四联方案	质子泵抑制剂、铋剂联合 2 种抗生素
非铋剂四联方案	质子泵抑制剂联合 3 种抗生素 (阿莫西林、克拉霉素和甲硝唑)
伴同方案	质子泵抑制剂联合阿莫西林、克拉霉素和甲硝唑治疗 10 ~ 14 d
序贯方案	第一阶段: 质子泵抑制剂联合阿莫西林治疗 5 ~ 7 d; 第二阶段: 质子泵抑制剂联合克拉霉素和甲硝唑再治疗 5 ~ 7 d
杂合方案	序贯方案和伴同方案的混合应用。第一阶段: 质子泵抑制剂联合阿莫西林治疗 5 ~ 7 d; 第二阶段: 质子泵抑制剂联合阿莫西林、克拉霉素和甲硝唑再治疗 5 ~ 7 d
<b>人群</b>	
初次根除	第 1 次接受 <i>H. pylori</i> 感染根除治疗
再次根除	初次 <i>H. pylori</i> 感染根除治疗失败后的第 2 次治疗
补救治疗	<i>H. pylori</i> 感染根除治疗失败后继续治疗
难治性感染	连续 2 次及以上规范的 <i>H. pylori</i> 感染根除治疗后, 依然未能根除成功

注: *H. pylori* 为幽门螺杆菌

to decision framework, EtD) 形成推荐意见, 从而最大限度减小偏倚, 提高指南制定流程的透明度。应用证据总结表呈现研究结果及其确定性。通过 GRADE 系统评估证据主体的偏倚风险、不一致性、间接性、不精确性和发表偏倚, 将证据质量分为高质量、中等质量、低质量和极低质量。本 CPG 的推荐强度分为强、弱和有条件推荐。区别推荐强度的因素包括证据体质量、用户价值观和偏好的趋同性、成本效益, 以及临床获益和受损间的差异程度<sup>[14]</sup>。

GDG 成员通过讨论确定了 12 个重要的临床问题, 随后使用研究对象、干预措施、对照、结局 (participant, intervention, comparison and outcome; PICO) 格式转换为研究问题。对于每个临床问题, GDG 成员通过讨论最多选择 7 个临床结局作为决策依据, 并通过盲选将这些结果分为关键、重要和不重要 3 个等级。

GDG 将完整的 CPG 报告分别发送给内外部指南方法学家和临床专家进行同行评议, 收集反馈意见并酌情纳入, 进一步提升各项推荐意见的可行性。参考临床指南研究与评价系统 II (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II, AGREE II) 各项标准以确保指南质量, 遵循国际实践指南报告规范 (Reporting Items for Practice Guidelines in Healthcare, RIGHT) 声明进行报告<sup>[15-16]</sup>。

3. 证据整合: 系统评价工作组检索了 PubMed、EmBase、Web of Science、Cochrane 图书馆、中国知网、维普网、中国生物医学文献数据库和万方数据知识服务平台。检索未设日期或语言限制, 并且手动检索了所有纳入文献研究的参考文献。双人独立筛

选检索到的文献; 采用统一的提取表格, 双人独立完成文献的数据提取, 并通过讨论或咨询第 3 位研究人员的方式解决分歧。

4. 推荐意见的形成: 由 20 位 GDG 专家审阅和讨论证据概况和 EtD 表格。方法学家和系统评价团队与临床专家共同对下列因素的相关证据进行系统回顾和详细讨论: ① 干预措施和对照措施的利弊平衡; ② 证据的质量和可信度; ③ 患者的价值观和偏好; ④ 治疗费用、成本效益分析结果; ⑤ 干预措施对社会医疗资源平等性和公平性的影响; ⑥ 干预措施的可接受度和可行性。最终使用 GRADE 系统进行临床推荐意见强度评级。参会的 GDG 专家成员以讨论 (主要) 和投票 (辅助) 相结合的方式, 就推荐意见的方向和强度, 以及相关注意事项达成共识。80% 通过票数为每条推荐意见通过的阈值。持异议的专家及其异议的理由也被记录在 EtD 表格中。专家组对临床获益的决策阈值如下: 两组间根除率差异 > 10% 为大获益; 5% ~ 10% 为中度获益; 2% ~ < 5% 为小获益; < 2% 为微小获益。每个临床问题的投票情况见表 2。

## 二、推荐意见和证据总结

1. 是否应将铋剂四联方案作为 *H. pylori* 感染初次和再次根除治疗方案?

**推荐意见: 建议在 *H. pylori* 感染初次和再次根除治疗中使用铋剂四联方案, 疗程为 14 d (强推荐, 中等质量)。除了质子泵抑制剂 (proton pump inhibitor, PPI) 和铋剂, 推荐的抗生素组合见表 3 (强推荐, 中等质量)。**

表 2 临床问题投票情况

临床问题	推荐方向	推荐强度	投票详情				
			同意人数	不同意人数	弃权人数	总人数	推荐通过票数比例 (%)
1	推荐	强推荐	17	3	0	20	85.0
2	推荐	弱推荐	18	2	0	20	90.0
3	不推荐	弱推荐	19	1	0	20	95.0
4	推荐	弱推荐	20	0	0	20	100.0
5	推荐	强推荐	20	0	0	20	100.0
6	不推荐	弱推荐	19	1	0	20	95.0
7	推荐	有条件推荐	17	0	3	20	85.0
8	推荐	有条件推荐	18	0	2	20	90.0
9	无推荐	无推荐	19	1	0	20	95.0
10	不推荐	弱推荐或专家共识	20	0	0	20	100.0
11	推荐	弱推荐或专家共识	19	1	0	20	95.0
12	推荐	弱推荐或专家共识	18	1	1	20	90.0

**表 3** 铋剂四联方案<sup>a</sup>中推荐的抗生素组合

抗生素组合	抗生素 1	抗生素 2
组合 1	阿莫西林 1.0 g、2 次/d	克拉霉素 500 mg、2 次/d
组合 2	阿莫西林 1.0 g、2 次/d	左氧氟沙星 500 mg、1 次/d 或 200 mg、2 次/d
组合 3	四环素 500 mg、3~4 次/d	甲硝唑 400 mg、3~4 次/d
组合 4	阿莫西林 1.0 g、2 次/d	甲硝唑 400 mg、3~4 次/d
组合 5	阿莫西林 1.0 g、2 次/d	四环素 500 mg、3~4 次/d

注：<sup>a</sup> 铋剂四联方案中标准剂量质子泵抑制剂包括奥美拉唑 20 mg、艾司奥美拉唑 20 mg、雷贝拉唑 10 mg、兰索拉唑 30 mg、泮托拉唑 40 mg、艾普拉唑 5 mg，餐前 0.5 h 口服。铋剂：不同药物的用法略有区别，如枸橼酸铋钾 220 mg、2 次/d，餐前 0.5 h 口服。推荐疗程为 14 d

**实施建议：**①含四环素和甲硝唑的铋剂四联方案在某些患者中会引起明显不良反应，建议使用前与患者充分沟通。②在克拉霉素、左氧氟沙星和甲硝唑多耐药地区，或对大环内酯类、喹诺酮类和硝基咪唑类抗生素均有既往用药史的患者，推测可能存在难以根除的情况时，可酌情使用含呋喃唑酮的铋剂四联方案，推荐的抗生素组合包括阿莫西林 1.0 g、2 次/d 联合呋喃唑酮 100 mg、2 次/d；四环素 500 mg、3~4 次/d 联合呋喃唑酮 100 mg、2 次/d。

**证据总结和推荐理由：**纳入 24 项比较三联方案和铋剂四联方案的 RCT<sup>[17-40]</sup>，包括中国<sup>[21, 26-29, 32, 35, 37-40]</sup>、伊朗<sup>[19, 33, 36]</sup>、韩国<sup>[24]</sup>、马来西亚<sup>[25]</sup>、伊拉克<sup>[17]</sup>、土耳其<sup>[20, 22-23, 31, 34]</sup>和科威特<sup>[18]</sup>的研究，以及一项涉及法国、德国、爱尔兰、意大利、波兰、西班牙和英国的多中心临床试验<sup>[30]</sup>。相对于三联方案，铋剂四联方案可提高 *H. pylori* 感染根除率 [24 项 RCT,  $n = 7\ 220$ ,  $RR = 1.12$ , 95% 置信区间 (95% confidence interval, 95% CI) 1.09 ~ 1.15, 中等质量]。这种优势在不同抗生素组合的亚组分析中是一致的，如阿莫西林联合克拉霉素亚组 (6 项 RCT,  $n = 1\ 373$ ,  $RR = 1.13$ , 95% CI 1.06 ~ 1.21)、阿莫西林联合左氧氟沙星亚组 (4 项 RCT,  $n = 702$ ,  $RR = 1.09$ , 95% CI 1.02 ~ 1.17)，以及甲硝唑联合四环素亚组 (12 项 RCT,  $n = 4\ 316$ ,  $RR = 1.19$ , 95% CI 1.16 ~ 1.23)。铋剂四联方案还可降低主要不良反应发生率，包括味觉障碍 (9 项 RCT,  $n = 3\ 131$ ,  $RR = 0.48$ , 95% CI 0.39 ~ 0.60, 低质量) 和腹泻 (15 项 RCT,  $n = 4\ 743$ ,  $RR = 0.79$ , 95% CI 0.66 ~ 0.95, 中等质量)。铋剂四联方案可能会额外产生以下不良反应 (低质量)，如头晕 (8 项 RCT,  $n = 2\ 921$ ,  $RR = 2.35$ , 95% CI 1.08 ~ 3.08)、头痛 (8 项 RCT,  $n = 3\ 134$ ,  $RR = 2.08$ , 95% CI 1.48 ~ 2.92)、因相关不良反应而停药 (9 项 RCT,  $n = 2\ 910$ ,  $RR = 1.70$ , 95% CI 1.21 ~ 2.41)，以及恶心或呕吐 (12 项 RCT,  $n = 4\ 015$ ,  $RR = 3.05$ , 95% CI 2.15 ~ 4.31)。

铋剂四联方案平均 *H. pylori* 感染根除率为 81.3%，三联方案平均根除率为 71.3% (24 项 RCT,  $n = 7\ 220$ )。在每 1 000 例接受 *H. pylori* 感染根除治疗的患者中，铋剂四联方案根除成功的例数较三联方案增加 86 例 (24 项 RCT,  $n = 7\ 220$ ,  $RR = 1.12$ , 95% CI 1.09 ~ 1.15, 中等质量)。虽然铋剂四联方案会增加某些不良反应，但均非严重的不良反应。因此，铋剂四联方案的获益大于风险。

2. *H. pylori* 感染初次和再次根除治疗应推荐高剂量双联方案还是铋剂四联方案？

**推荐意见：**铋剂四联方案和高剂量双联方案均可用于 *H. pylori* 感染初次和再次根除治疗 (弱推荐, 低质量)。

**证据总结和推荐理由：**土耳其<sup>[41]</sup>和中国<sup>[42-44]</sup>的 4 项 RCT 直接比较了铋剂四联方案与高剂量双联方案的根除效果。我国 3 项 RCT 均使用含阿莫西林和克拉霉素的铋剂四联方案，另一项 RCT 使用含甲硝唑和四环素的铋剂四联方案，疗程均为 14 d。与铋剂四联方案相比，高剂量双联方案在 *H. pylori* 根除率方面无明显额外获益，二者疗效相当 (4 项 RCT,  $n = 1\ 451$ ,  $RR = 1.02$ , 95% CI 0.98 ~ 1.07, 中等质量)，可能降低头痛不良反应发生率 (2 项 RCT,  $n = 947$ ,  $RR = 0.26$ , 95% CI 0.10 ~ 0.70, 低质量)，而味觉障碍 ( $RR = 0.05$ , 95% CI 0.01 ~ 0.27) 和心律失常 ( $RR = 2.57$ , 95% CI 0.12 ~ 52.99) 发生率比较，差异均无统计学意义 (均  $P > 0.05$ )。总体而言，铋剂四联方案与高剂量双联方案 *H. pylori* 根除率和不良反应发生率比较，差异均无统计学意义 (均  $P > 0.05$ )。大多数结果的证据质量为低或极低，这表明铋剂四联方案与高剂量双联方案任何差异性优势的确定性较低。因此，这 2 种方案都是 *H. pylori* 感染初次和再次根除治疗的合理选择。

3. 在铋剂四联方案中，是否推荐双倍剂量 PPI 根除治疗 *H. pylori* 感染？

**推荐意见：**在铋剂四联方案中，不推荐常规使用双倍剂量 PPI 根除治疗 *H. pylori* 感染 (弱推荐, 中等质量)。

**实施建议：**细胞色素 P450 (cytochrome P450, CYP) 2C19 基因检测证实为 PPI 快代谢型时，在铋剂四联方案中可考虑使用双倍剂量 PPI。约 40% 的中国人属于 PPI 快代谢型<sup>[8]</sup>，理论上这些患者可从强化的胃酸抑制治疗中受益。

**证据总结和推荐理由：**纳入我国 4 项 RCT<sup>[45-48]</sup>。这 4 项研究均选择阿莫西林和克拉霉素的组合，疗程为 10 ~ 14 d。与标准剂量 PPI 相比，铋剂四联方案中使用双倍剂量 PPI 在 *H. pylori* 感染根

除率方面并无明显额外获益(4 项 RCT,  $n = 904$ ,  $RR = 1.03$ ,  $95\%CI 0.98 \sim 1.08$ , 中等质量), 而且可能增加一些非特异不良反应(3 项 RCT,  $n = 804$ ,  $RR = 1.65$ ,  $95\%CI 1.13 \sim 2.40$ , 低质量)。双倍剂量 PPI 和标准剂量 PPI 的铋剂四联方案 *H. pylori* 感染根除率分别为 88.7% 和 86.1%。考虑到双倍剂量与标准剂量 PPI 的根除率差异微小, 认为双倍剂量 PPI 的潜在获益和风险与标准剂量 PPI 相似。

4. 相对于含 PPI 的铋剂四联方案, 是否推荐含钾离子竞争性酸阻滞剂 (potassium-competitive acid blocker, P-CAB) 的铋剂四联方案?

**推荐意见:** 对于含 PPI 的铋剂四联方案和含 P-CAB 的铋剂四联方案, 均被推荐作为 *H. pylori* 感染初次和再次根除治疗方案 (弱推荐, 低质量)。

**实施建议:** 使用铋剂四联方案根除治疗 *H. pylori* 感染时, PPI 的用法见表 3“注”中的说明; P-CAB 的用法为伏诺拉生 20 mg, 2 次/d。

**证据总结和推荐理由:** 纳入 3 项来自我国<sup>[49-50]</sup> 和韩国<sup>[51]</sup> 的 RCT, 比较了 14 d 含标准剂量 PPI 和含 P-CAB 的铋剂四联方案, 其中 2 项研究报道了 *H. pylori* 感染根除率, 但由于信息不全无法确定其同质性, 故未能进行 meta 分析。然而, 独立的试验数据提示含 PPI 的铋剂四联方案与含 P-CAB 的铋剂四联方案的根除率 ( $RR = 1.05$ ,  $95\%CI 0.98 \sim 1.12$ ;  $RR = 1.05$ ,  $95\%CI 0.99 \sim 1.13$ )、治疗相关性不良反应 (1 项 RCT,  $n = 30$ ,  $RR = 0.80$ ,  $95\%CI 0.44 \sim 1.45$ ) 和治疗无关性不良反应 (1 项 RCT,  $n = 30$ ,  $RR = 3.00$ ,  $95\%CI 0.13 \sim 68.26$ ) 比较, 差异均无统计学意义 (均  $P > 0.05$ )。

5. *H. pylori* 感染经验性治疗时, 是否推荐根据抗生素用药史调整根除治疗方案?

**推荐意见:** 在经验性治疗 *H. pylori* 感染时, 推荐根据抗生素用药史调整 *H. pylori* 感染初次和再次根除治疗方案 (强推荐, 中等质量)。

**实施建议:** 通过患者回忆获取的抗生素用药史信息可能不可靠, 应尽量获取患者的书面或电子病历记录。

目前已知大环内酯类 (如克拉霉素)、喹诺酮类 (如左氧氟沙星) 和硝基咪唑类 (如甲硝唑) 抗生素均具有继发耐药和交叉耐药特点, 因此, 既往有上述药物服用史者可能会诱导 *H. pylori* 菌株对该药或该类药物产生耐药, 继而降低根除成功率。相比之下, 阿莫西林和四环素不易产生继发耐药, 可考虑多次使用。

**证据总结和推荐理由:** 抗生素耐药率的持续升高导致常用根除治疗方案的成功率降低。开具处方

前仔细询问患者抗生素用药史, 并查阅其病历记录予以确认, 是一种快速、简便、可行的初步评估细菌耐药状况的方法。我国一项单中心 RCT (在抗生素高耐药地区, 根据克拉霉素和左氧氟沙星既往用药史, 调整初次铋剂四联方案的药物选择) 结果显示, 相对于经验性根除治疗方案, 根据抗生素用药史调整的根除治疗方案可获得更高的根除率 ( $n = 800$ ,  $RR = 1.10$ ,  $95\%CI 1.04 \sim 1.17$ , 低质量)。各根除方案间的不良反应发生率比较, 差异均无统计学意义 (均  $P > 0.05$ ), 如头痛 (1 项 RCT,  $n = 800$ ,  $RR = 0.69$ ,  $95\%CI 0.20 \sim 2.40$ )、皮疹 (1 项 RCT,  $n = 800$ ,  $RR = 0.67$ ,  $95\%CI 0.15 \sim 3.06$ )、其他不良反应 (1 项 RCT,  $n = 800$ ,  $RR = 0.75$ ,  $95\%CI 0.21 \sim 2.63$ )。经验性治疗方案与根据抗生素用药史调整治疗方案的平均根除率分别为 81.0% 和 89.5%, 提示根据抗生素用药史调整的根除方案可得到中等程度的获益。

6. 在 *H. pylori* 感染者中, 相对于经验性根除治疗, 是否推荐抗生素药敏试验 (antibiotic susceptibility test, AST) 检测指导下的个体化根除治疗方案?

**推荐意见:** 不建议在初次根除治疗中常规进行 AST (弱推荐, 中等质量), 但鼓励在补救治疗中实施 AST。

**证据总结和推荐理由:** 纳入 5 项我国的 RCT<sup>[8,32,52-54]</sup>, 其中 3 项研究比较了 *H. pylori* 培养加标准 AST 指导下的四联方案 (以下简称 AST 四联方案) 与经验性治疗方案的根除疗效<sup>[32,52-53]</sup>, 另 2 项研究比较了 *H. pylori* 培养加标准 AST 指导下的三联方案 (以下简称 AST 三联方案) 与经验性治疗方案的根除疗效<sup>[8,54]</sup>。相对于经验性治疗方案, AST 四联方案的 *H. pylori* 根除率更高, 平均每 1 000 例患者中根除成功例数可增加 126 例 (3 项 RCT,  $n = 824$ ,  $RR = 1.18$ ,  $95\%CI 1.09 \sim 1.27$ , 中等质量)。因其中一项 RCT 存在异质性<sup>[32]</sup>, 将其剔除后 AST 四联方案的获益程度有所降低, 平均每 1 000 例患者中根除成功例数由 126 例减至 56 例 ( $RR = 1.08$ ,  $95\%CI 0.99 \sim 1.19$ )。AST 四联方案与 AST 三联方案的不良反应发生率比较, 差异均无统计学意义 (均  $P > 0.05$ ), 如腹泻 ( $RR = 0.80$ ,  $95\%CI 0.39 \sim 1.61$ )、乏力 ( $RR = 1.18$ ,  $95\%CI 1.09 \sim 1.27$ )、头晕 ( $RR = 0.51$ ,  $95\%CI 0.16 \sim 1.63$ )、皮疹 ( $RR = 0.86$ ,  $95\%CI 0.36 \sim 2.08$ )、恶心或呕吐 ( $RR = 0.43$ ,  $95\%CI 0.17 \sim 1.04$ ), 以及其他不良反应 ( $RR = 0.47$ ,  $95\%CI 0.09 \sim 2.38$ ), 大部分为极低质量证据。

AST 三联方案在 *H. pylori* 感染根除率和不良反应

发生率方面的获益与 AST 三联方案相似。AST 三联方案可使每 1 000 例患者中根除成功例数增加 83 例 (3 项 RCT,  $n=1\ 360$ ,  $RR=1.11$ ,  $95\% CI\ 1.05 \sim 1.17$ , 中等质量), 出现恶心或呕吐的例数减少 50 例 (1 项 RCT,  $n=310$ ,  $RR=0.44$ ,  $95\% CI\ 0.17 \sim 1.17$ , 中等质量); 其他药物不良反应发生率比较, 差异均无统计学意义 (均  $P > 0.05$ ), 如腹泻 ( $RR=0.87$ ,  $95\% CI\ 0.63 \sim 1.32$ )、头晕 ( $RR=0.52$ ,  $95\% CI\ 0.15 \sim 1.84$ )、乏力 ( $RR=0.60$ ,  $95\% CI\ 0.25 \sim 1.46$ )、味觉障碍 ( $RR=0.88$ ,  $95\% CI\ 0.63 \sim 1.23$ ), 均为极低质量证据。

总之, 与经验性根除方案相比, AST 三联方案和 AST 四联方案均获得中等以上程度的临床获益, 平均每 1 000 例患者根除成功例数增加 56 ~ 126 例 (中等质量)。然而, 我国 AST 的可行性和临床可获取性仍较低, 并非所有医疗机构都有条件提供该类检测。GDG 认为 AST 指导的根除方案获益高于其潜在风险。

7. 在初次和再次根除治疗 *H. pylori* 感染的铋剂四联方案中, 是否推荐联合中药治疗?

**推荐意见:** 建议以下情况考虑铋剂四联方案联合某些中药治疗 (有条件推荐, 低质量): ①在铋剂四联方案低根除率地区实施经验性治疗; ②患者存在难治性 *H. pylori* 感染。此外, 在铋剂过敏或无法获取、存在明显不良反应时, 可考虑用某些中药替代铋剂四联方案中的铋剂。

**实施建议:** 铋剂四联方案加用以下中药可能提高根除率, 治疗后序贯应用荆花胃康胶丸 (160 mg、3 次/d 或 240 mg、2 次/d, 疗程为 3 ~ 4 周) 或半夏泻心汤, 或以大黄、黄连、黄芩为主要成分的中药方剂。应用上述方剂替代铋剂可达到与铋剂四联方案相近的根除率。

**证据总结和推荐理由:** 纳入我国 22 项 RCT<sup>[55-76]</sup>, 总样本量为 3 602 例, 疗程为 14 d, 其中 12 项 RCT 为铋剂四联方案联合中药汤剂<sup>[57-59, 61, 66-68, 72-76]</sup>, 其余 10 项为中成药处方<sup>[55-56, 60, 62-65, 69-71]</sup>。加用中药制剂可能有利于提高 *H. pylori* 感染根除率, 每 1 000 例患者中根除成功例数可增加 112 例 (22 项 RCT,  $n=3\ 602$ ,  $RR=1.15$ ,  $95\% CI\ 1.11 \sim 1.18$ , 中等质量)。铋剂四联方案与铋剂四联方案联合中药制剂的不良反应发生率比较, 差异均无统计学意义 (均  $P > 0.05$ ), 如腹泻 ( $RR=0.98$ ,  $95\% CI\ 0.49 \sim 1.81$ )、恶心 ( $RR=0.62$ ,  $95\% CI\ 0.26 \sim 1.48$ )、头晕 ( $RR=0.90$ ,  $95\% CI\ 0.36 \sim 2.25$ )、头痛 ( $RR=0.80$ ,  $95\% CI\ 0.22 \sim 2.91$ )、发热

( $RR=0.33$ ,  $95\% CI\ 0.01 \sim 8.03$ )、皮疹 ( $RR=1.37$ ,  $95\% CI\ 0.46 \sim 4.06$ ), 均为极低质量证据。

8. 在初次和再次根除治疗 *H. pylori* 感染的铋剂四联方案中, 是否推荐联合益生菌治疗?

**推荐意见:** 在肠道微生态不稳定的患者中, 建议在 *H. pylori* 感染初次和再次根除治疗中使用铋剂四联方案联合益生菌治疗 (有条件推荐, 中等质量)。

**实施建议:** 在不考虑费用和方案复杂性的前提下, 益生菌可用于肠道微生态不稳定的患者, 如功能性腹泻、腹泻型肠易激综合征和长期使用抗生素的患者。GDG 建议在根除治疗之前和期间服用含有乳杆菌的混合菌株至少 2 周。

**证据总结和推荐理由:** 纳入 10 项 RCT<sup>[77-86]</sup>, 其中 5 项来自中国<sup>[77-78, 82-83, 85]</sup>, 其他来自伊朗<sup>[81, 86]</sup>、西班牙<sup>[79]</sup>、泰国<sup>[80]</sup> 和意大利<sup>[84]</sup>。有 5 项 RCT 的试验组是铋剂四联方案联合复合益生菌<sup>[78, 81-83, 86]</sup>, 3 项 RCT 是铋剂四联方案联合乳杆菌<sup>[79-80, 84]</sup>, 一项 RCT 是铋剂四联方案联合双歧杆菌<sup>[77]</sup>, 一项 RCT 是铋剂四联方案联合丁酸梭菌<sup>[85]</sup>, 疗程为 7 ~ 30 d。

研究数据显示, 相对于单独应用铋剂四联方案, 联合益生菌治疗可能在根除率方面带来的获益较小, 每 1 000 例患者中根除成功例数可增加 40 例 (10 项 RCT,  $n=1\ 614$ ,  $RR=1.05$ ,  $95\% CI\ 1.00 \sim 1.10$ , 中等质量); 可能减少腹泻的发生 (3 项 RCT,  $n=472$ ,  $RR=0.14$ ,  $95\% CI\ 0.05 \sim 0.38$ , 低质量), 但以下不良事件的发生率比较, 差异均无统计学意义 (均  $P > 0.05$ ), 包括腹痛 ( $RR=2.11$ ,  $95\% CI\ 0.70 \sim 6.36$ ) 和呕吐 ( $RR=3.00$ ,  $95\% CI\ 0.62 \sim 14.47$ ), 均为极低质量证据。

益生菌辅助铋剂四联方案在 *H. pylori* 感染根除率方面有较小获益, 可能降低腹泻的发生率。在大多数临床实践中, 添加益生菌的可接受性和可行性通常良好。虽然目前还缺乏证明不同种类益生菌相对疗效的证据, 但总体而言, GDG 达成的共识是添加益生菌的获益可能超过任何潜在风险。

9. 在 *H. pylori* 感染者中, 相对于铋剂四联方案, 是否推荐三联方案联合益生菌治疗?

**推荐意见:** 在 *H. pylori* 感染初次和再次根除治疗中, 现有研究证据虽不支持但也不反对三联方案联合益生菌治疗 (无推荐, 极低质量)。

**证据总结:** 仅纳入 2 项 RCT, 分别来自中国<sup>[87]</sup> 和意大利<sup>[88]</sup>。一项 RCT 将铋剂四联方案与三联方案联合乳杆菌进行比较 (疗程为 10 d)<sup>[88]</sup>, 另一项 RCT 将铋剂四联方案与三联方案联合双歧杆菌进行比较 (疗程为 14 d)<sup>[87]</sup>。三联方案联合益生菌的 *H. pylori* 感染

根除率和不良事件发生率与铋剂四联方案相当 ( $RR = 1.02, 95\%CI 0.92 \sim 1.13$ )。目前尚缺乏证据来支持或反对三联方案联合益生菌用于 *H. pylori* 感染的根除治疗。

10. 相对于铋剂四联方案,是否推荐三联方案联合胃黏膜保护剂用于 *H. pylori* 感染初次和再次根除治疗?

**推荐意见:**在 *H. pylori* 感染初次和再次根除治疗中,不建议使用三联方案联合胃黏膜保护剂治疗(弱推荐,专家共识)。

**证据总结和推荐理由:**目前尚无直接比较铋剂四联方案与三联方案联合胃黏膜保护剂的规范 RCT 研究,缺乏三联方案联合胃黏膜保护剂额外临床获益的证据。结合我国国情,三联方案根除疗效不佳,铋剂四联方案在根除率、可接受性和可行性等方面更具有优势。

11. 在难治性 *H. pylori* 感染的根除治疗中,推荐使用什么治疗方案?

**推荐意见:**对于难治性 *H. pylori* 感染,建议①使用铋剂四联方案进行经验性根除治疗,除了 PPI 和铋剂,推荐使用表 4 中的抗生素组合;②有条件的情况下进行细菌培养和 AST 指导下的个体化治疗(弱推荐,专家共识)。

**实施建议:**①除克拉霉素和左氧氟沙星外,其他抗生素的表型耐药和基因耐药缺乏较好的一致性;我国大多数难治性 *H. pylori* 感染已对克拉霉素和左氧氟沙星耐药,因此,在难治性 *H. pylori* 感染者中进行耐药基因检测的价值有限。②考虑到当地的临床特征(如耐药情况、临床药物可及性等),在经验性应用铋剂四联方案时,GDG 建议采用表 4 中的抗生素组合和剂量,并尽量避免重复使用以前用过的抗生素。③对于 PPI 快代谢型者,可考虑增加 PPI 剂量或用 P-CAB 替代 PPI。④不建议使用含利福布汀的根除治疗方案,因为有可能进一步加剧结核病的耐药形势,而且目前尚缺乏我国的研究证据。⑤在难治性 *H. pylori* 感染者中,半合成四环素(如米诺环素)的应用经验有限<sup>[89-91]</sup>。

**证据总结和推荐理由:**难治性 *H. pylori* 感染指至少连续 2 次规范的根除治疗依然未获得成功根除的情况。据 GDG 估计,我国人群中至少有 5%~10% 的 *H. pylori* 感染属于难治性,这给 *H. pylori* 感染诊治带来重大挑战。表 4 中的治疗方案根据我国难治性 *H. pylori* 感染相关的临床研究证据制定<sup>[92-93]</sup>。

12. 在青霉素过敏的 *H. pylori* 感染者中,推荐使用什么根除治疗方案?

**推荐意见:**对于青霉素过敏的 *H. pylori* 感染者,建议使用含四环素和甲硝唑的铋剂四联方案,或头胞呋辛代替阿莫西林的铋剂四联方案(表 5)。建议使用克拉霉素、左氧氟沙星和甲硝唑两两组合的铋剂四联方案时,使用全剂量(1 600 mg/d)甲硝唑(弱推荐,专家共识)。

**实施建议:**建议在有条件的情况下,考虑将基于耐药基因突变检测或细菌培养联合 AST 的个体化诊治用于青霉素过敏 *H. pylori* 感染者的根除治疗。

**证据总结和推荐理由:**5%~10% 的 *H. pylori* 感染者存在青霉素过敏,这部分患者 *H. pylori* 感染的根除治疗面临困难<sup>[94]</sup>。临床上因为各种原因无法使用阿莫西林的患者比例远高于真正过敏患者,其原因包括既往青霉素过敏史、青霉素皮试阳性、不具备皮试条件、其他不良反应等,但其中只有很少一部分患者是免疫介导的过敏反应。临床医师应仔细询问相关病史,排除混杂因素,在符合临床规范要求的前提下,根除方案中尽可能保留阿莫西林<sup>[95]</sup>。我国克拉霉素、左氧氟沙星和甲硝唑的耐药率均已明显升高,含有这些药物的方案,尤其是上述药物常规剂量两两组合的方案,用于青霉素过敏患者的 *H. pylori* 感染根除治疗的疗效通常不佳。

表 4 难治性幽门螺杆菌感染的铋剂四联方案中推荐的抗生素组合

抗生素组合	抗生素 1	抗生素 2
组合 1	四环素 500 mg, 3~4 次/d	甲硝唑 400 mg, 4 次/d
组合 2	阿莫西林 1.0 g, 2~3 次/d	呋喃唑酮 100 mg, 2 次/d
组合 3	四环素 500 mg, 3~4 次/d	呋喃唑酮 100 mg, 2 次/d
组合 4	阿莫西林 1.0 g, 2~3 次/d	四环素 500 mg, 3~4 次/d
组合 5	阿莫西林 1.0 g, 2~3 次/d	甲硝唑 400 mg, 4 次/d

表 5 青霉素过敏幽门螺杆菌感染的铋剂四联方案中推荐的抗生素组合

抗生素组合	抗生素 1	抗生素 2
组合 1	四环素 500 mg, 3~4 次/d	甲硝唑 400 mg, 3~4 次/d
组合 2	头孢呋辛 500 mg, 2 次/d	左氧氟沙星 500 mg, 1 次/d
组合 3	克拉霉素 500 mg, 2 次/d	甲硝唑 400 mg, 4 次/d

一项大样本、多中心队列研究显示,含四环素和甲硝唑的铋剂四联方案取得较好的根除效果,但由于我国四环素临床上不易获得,该方案的应用受到限制<sup>[96]</sup>。其他各种备选方案包括使用头孢呋辛替代阿莫西林<sup>[97-98]</sup>,增加甲硝唑的剂量和频次<sup>[99]</sup>,使用半合成四环素(如米诺环素)<sup>[90]</sup>,使用 P-CAB 加强胃酸抑制等<sup>[100]</sup>。

### 三、推荐意见的适用性

抗生素耐药模式和宿主基因型是影响 *H. pylori* 感染根除治疗有效性的 2 个主要因素,许多低和中

等收入国家都与中国具有相似的抗生素耐药模式,如克拉霉素、左氧氟沙星和甲硝唑的高耐药率。这些国家的卫生系统通常缺乏资源,并且面临相似的社会因素(如认识水平低下)和技术(如感染的诊断性或实验室检测)挑战,加剧了抗生素的不合理使用。因此,本 CPG 中的推荐也适用于资源有限且具有相似抗生素耐药模式的国家。

#### 四、结束语

虽然发达国家的 *H. pylori* 感染率逐步降低,但发展中国家的感染率仍然很高,导致沉重的公共卫生负担。面临的更严峻挑战是低和中等收入国家明显升高的抗生素耐药率。国际临床应用指南无法充分满足低和中等收入国家临床医师的实际需求。

在全球范围内,三联方案是较早期的主要根除

治疗方案,而经典铋剂四联方案(PPI、铋剂、甲硝唑和四环素)近年来开始逐渐流行。相比之下,铋剂四联疗法(国际上又称为三联方案加铋剂)在近 10 年已成为中国的主要根除治疗方案。铋剂的作用机制尚未完全明确,但其针对 *H. pylori* 的直接抗菌活性已被证实。中国、韩国和欧洲的研究报告显示,尽管抗生素耐药率很高,但联合铋剂(即疗程为 14 d 的三联方案加铋剂)可提高根除率。铋剂治疗的主要获益是能够将抗生素耐药 *H. pylori* 感染的根除治疗成功率提高 30%~40%。铋剂安全、有效、价格低廉,使得铋剂四联方案成为根除治疗的首选。

本共识与指南提供了 12 项主要推荐意见的概要,以及支持每项推荐意见的临床研究数据摘要(表 6)。

表 6 12 项推荐意见和证据强度总结

序号	推荐意见和证据强度	序号	推荐意见和证据强度
1	建议在 <i>H. pylori</i> 感染初次和再次根除治疗中使用铋剂四联方案,疗程为 14 d(强推荐,中等质量)。除了 PPI 和铋剂,推荐的抗生素组合见表 3(强推荐,中等质量)	8	在肠道微生态不稳定的患者中,建议在 <i>H. pylori</i> 感染初次和再次根除治疗中使用铋剂四联方案联合益生菌治疗(有条件推荐,中等质量)
2	铋剂四联方案和高剂量双联方案均可用于 <i>H. pylori</i> 感染初次和再次根除治疗(弱推荐,低质量)	9	在 <i>H. pylori</i> 感染初次和再次根除治疗中,现有研究证据虽不支持但也不反对三联方案联合益生菌治疗(无推荐,极低质量)
3	在铋剂四联方案中,不推荐常规使用双倍剂量 PPI 根除治疗 <i>H. pylori</i> 感染(弱推荐,中等质量)	10	在 <i>H. pylori</i> 感染初次和再次根除治疗中,不建议使用三联方案联合胃黏膜保护剂治疗(弱推荐,专家共识)
4	对于含 PPI 的铋剂四联方案和含钾离子竞争性酸阻滞剂的铋剂四联方案,均被推荐作为 <i>H. pylori</i> 感染初次和再次根除治疗方案(弱推荐,低质量)	11	对于难治性 <i>H. pylori</i> 感染,建议①使用铋剂四联方案进行经验性根除治疗,除了 PPI 和铋剂,推荐使用表 4 中的抗生素组合;②有条件的情况下进行细菌培养和抗生素药敏试验指导下的个体化治疗(弱推荐,专家共识)
5	在经验性治疗 <i>H. pylori</i> 感染时,推荐根据抗生素用药史调整 <i>H. pylori</i> 感染初次和再次根除治疗方案(强推荐,中等质量)	12	对于青霉素过敏的 <i>H. pylori</i> 感染者,建议使用含四环素和甲硝唑的铋剂四联方案,或头孢呋辛代替阿莫西林的铋剂四联方案(表 5)。建议使用克拉霉素、左氧氟沙星和甲硝唑两两组合的铋剂四联方案时,使用全剂量(1 600 mg/d)甲硝唑(弱推荐,专家共识)
6	不建议在初次根除治疗中常规进行抗生素药敏试验(弱推荐,中等质量),但鼓励在补救治疗中实施抗生素药敏试验		
7	建议以下情况考虑铋剂四联方案联合某些中药治疗(有条件推荐,低质量):①在铋剂四联方案低根除率地区实施经验性治疗;②患者存在难治性 <i>H. pylori</i> 感染。此外,在铋剂过敏、存在明显不良反应或无法获取时,可考虑用某些中药替代铋剂四联方案中的铋剂		

注:*H. pylori* 为幽门螺杆菌;PPI 为质子泵抑制剂

**利益冲突** 所有成员均声明不存在利益冲突

**起草小组成员:**周丽雅(北京大学第三医院消化内科)、陆红(上海交通大学医学院附属仁济医院消化科)、宋志强(北京大学第三医院消化内科)、吕宾(浙江中医药大学附属第一医院消化内科)、陈焯(南方医科大学深圳医院消化内科)、王吉耀(复旦大学附属中山医院消化内科)、夏君(宁波诺丁汉大学 GRADE 中心,英国诺丁汉大学医学院)

**专家组成员:**周丽雅(北京大学第三医院消化内科)、陆红(上海交通大学医学院附属仁济医院消化科)、宋志强(北京大学第三医院消化内科)、吕宾(浙江中医药大学附属第一医院消化内科)、陈焯(南方医科大学深圳医院消化内科)、王吉耀(复旦大学附属中山医院消化内科)、夏君(宁波诺丁汉大学 GRADE 中心,英国诺丁汉大学医学院)、王蔚虹(北京大学第一医院消化内科)、曾志荣(中山大学附属第一医院消化内科)、左秀丽(山东大学齐鲁医院消化内科)、王江滨(吉林大学中日联谊医院消化内科)、祝荫(南昌大学第一附属医院消化内科)、蔺蓉(华中科技大学同济医学院附属协和医院消化内科)、郜恒骏(中国幽门螺杆菌分子医学中心)、李鹏(北京友谊医院

消化内科)、杜奕奇(海军军医大学第一附属医院消化内科)、兰春慧[陆军特色医学中心(重庆大坪医院)消化内科]、缪应雷(昆明医科大学第一附属医院消化内科)、郑鹏远(郑州大学第五附属医院消化内科)、王学红(青海大学附属医院消化内科)、林厚文(上海交通大学医学院附属仁济医院药剂科)

#### 参考文献

- [1] World Gastroenterology Organisation. World Gastroenterology Organisation global guideline: *Helicobacter pylori* in developing countries[J]. J Clin Gastroenterol, 2011, 45(5):383-388. DOI: 10.1097/MCG.0b013e31820fb8f6.
- [2] Burucoa C, Axon A. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection [J/OL]. Helicobacter, 2017, 22 Suppl 1: e12403 (2017-09-10) [2022-09-28]. <https://doi.org/10.1111/hel.12403>.
- [3] Hunt RH, Xiao SD, Megraud F, et al. *Helicobacter pylori* in developing countries. World Gastroenterology Organisation global

- guideline[J]. *J Gastrointest Liver Dis*, 2011, 20(3):299-304.
- [4] Polk DB, Peek RM Jr. *Helicobacter pylori*: gastric cancer and beyond[J]. *Nat Rev Cancer*, 2010, 10(6):403-414. DOI:10.1038/nrc2857.
- [5] Rawla P, Barsouk A. Epidemiology of gastric cancer: global trends, risk factors and prevention[J]. *Prz Gastroenterol*, 2019, 14(1):26-38. DOI: 10.5114/pg.2018.80001.
- [6] Ma JL, Zhang L, Brown LM, et al. Fifteen-year effects of *Helicobacter pylori*, garlic, and vitamin treatments on gastric cancer incidence and mortality[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2012, 104(6):488-492. DOI:10.1093/jnci/djs003.
- [7] Thung I, Aramin H, Vavinskaya V, et al. Review article: the global emergence of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2016, 43(4):514-533. DOI:10.1111/apt.13497.
- [8] Zhou L, Zhang J, Song Z, et al. Tailored versus triple plus bismuth or concomitant therapy as initial *Helicobacter pylori* treatment: a randomized trial[J]. *Helicobacter*, 2016, 21(2):91-99. DOI:10.1111/hel.12242.
- [9] Song Z, Zhang J, He L, et al. Prospective multi-region study on primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains isolated from Chinese patients[J]. *Dig Liver Dis*, 2014, 46(12):1077-1081. DOI:10.1016/j.dld.2014.08.038.
- [10] Su P, Li Y, Li H, 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.
- [11] 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, 刘文忠, 谢勇, 等. 第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告[J]. *中华消化杂志*, 2012, 32(10):655-661. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2012.10.002.
- [12] Liu WZ, Xie Y, Lu H, et al. Fifth Chinese national consensus report on the management of *Helicobacter pylori* infection[J/OL]. *Helicobacter*, 2018, 23(2):e12475(2018-03-07)[2022-09-28]. <https://doi.org/10.1111/hel.12475>.
- [13] World Health Organization. WHO handbook for guideline development[M]. 2nd ed. Geneva: World Health Organization, 2014.
- [14] Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, et al. GRADE evidence to decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: clinical practice guidelines[J/OL]. *BMJ*, 2016, 353:i2089(2016-06-30)[2022-09-28]. <https://doi.org/10.1136/bmj.i2089>.
- [15] Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care[J]. *CMAJ*, 2010, 182(18):E839-E842. DOI:10.1503/cmaj.090449.
- [16] Chen Y, Yang K, Marušić A, et al. A reporting tool for practice guidelines in health care: the RIGHT statement[J]. *Ann Intern Med*, 2017, 166(2):128-132. DOI:10.7326/M16-1565.
- [17] Abdulridha MK, Kutaif RH, Kamal YM, et al. Clinical evaluation of triple and quadruple *Helicobacter pylori* eradication therapy in peptic ulcer patients with different ABO blood group phenotypes[J]. *Asian J Pharm and Clinic Res*, 2018, 11(7):460-466. DOI:10.22159/ajpcr.2018.v11i7.24692.
- [18] Alborae M, Saad M, Al-Ali J, et al. Quadruple therapy versus standard triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* in Kuwait[J]. *Arab J Gastroenterol*, 2015, 16(3/4):131-135. DOI:10.1016/j.ajg.2015.09.007.
- [19] Aminian K, Farsad F, Ghanbari A, et al. A randomized trial comparing four *Helicobacter pylori* eradication regimens: standard triple therapy, ciprofloxacin based triple therapy, quadruple and sequential therapy[J]. *Trop Gastroenterol*, 2010, 31(4):303-307.
- [20] Demir M, Göktürk S, Öztürk NA, et al. Bismuth-based first-line therapy for *Helicobacter pylori* eradication in type 2 diabetes mellitus patients[J]. *Digestion*, 2010, 82(1):47-53. DOI:10.1159/000236024.
- [21] Gao XZ, Qiao XL, Song WC, et al. Standard triple, bismuth pectin quadruple and sequential therapies for *Helicobacter pylori* eradication[J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(34):4357-4362. DOI:10.3748/wjg.v16.i34.4357.
- [22] Gungor G, Bağlıcakoglu M, Kayacetin E, et al. Current status of five different regimens for empiric first-line *Helicobacter pylori* eradication in Turkey[J]. *Digestion*, 2015, 92(2):55-59. DOI:10.1159/000434627.
- [23] Kahramanoğlu Aksoy E, Pirinçi Sapmaz F, Göktaş Z, et al. Comparison of *Helicobacter pylori* eradication rates of 2-week levofloxacin-containing triple therapy, levofloxacin-containing bismuth quadruple therapy, and standard bismuth quadruple therapy as a first-line regimen[J]. *Med Princ Pract*, 2017, 26(6):523-529. DOI:10.1159/000484930.
- [24] Kim YI, Lee JY, Kim CG, et al. Ten-day bismuth-containing quadruple therapy versus 7-day proton pump inhibitor-clarithromycin containing triple therapy as first-line empirical therapy for the *Helicobacter pylori* infection in Korea: a randomized open-label trial[J/OL]. *BMC Gastroenterol*, 2021, 21(1):95(2021-03-02)[2022-09-28]. <https://doi.org/10.1186/s12876-021-01680-1>.
- [25] Leow AH, Azmi AN, Loke MF, et al. Optimizing first line 7-day standard triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: prolonging treatment or adding bismuth: which is better? [J]. *J Dig Dis*, 2018, 19(11):674-677. DOI:10.1111/1751-2980.12679.
- [26] Liao J, Zheng Q, Liang X, et al. Effect of fluoroquinolone resistance on 14-day levofloxacin triple and triple plus bismuth quadruple therapy[J]. *Helicobacter*, 2013, 18(5):373-377. DOI:10.1111/hel.12052.
- [27] Liou JM, Chen CC, Chang CM, et al. Long-term changes of gut microbiota, antibiotic resistance, and metabolic parameters after *Helicobacter pylori* eradication: a multicentre, open-label, randomised trial[J]. *Lancet Infect Dis*, 2019, 19(10):1109-1120. DOI: 10.1016/S1473-3099(19)30272-5.
- [28] Liou JM, Fang YJ, Chen CC, et al. Concomitant, bismuth quadruple, and 14-day triple therapy in the first-line treatment of *Helicobacter pylori*: a multicentre, open-label, randomised trial[J]. *Lancet*, 2016, 388(10058):2355-2365. DOI:10.1016/S0140-6736(16)31409-X.
- [29] Luo L, Ji Y, Yu L, et al. 14-day high-dose amoxicillin- and

- metronidazole-containing triple therapy with or without bismuth as first-line *Helicobacter pylori* treatment [J]. Dig Dis Sci, 2020, 65(12):3639-3646. DOI:10.1007/s10620-020-06115-7.
- [30] Malfertheiner P, Bazzoli F, Delchier JC, et al. *Helicobacter pylori* eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple therapy: a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial [J]. Lancet, 2011, 377(9769):905-913. DOI:10.1016/S0140-6736(11)60020-2.
- [31] Ozturk O, Doganay L, Colak Y, et al. Therapeutic success with bismuth-containing sequential and quadruple regimens in *Helicobacter pylori* eradication [J]. Arab J Gastroenterol, 2017, 18(2):62-67. DOI:10.1016/j.ajg.2017.05.002.
- [32] Pan J, Shi Z, Lin D, et al. Is tailored therapy based on antibiotic susceptibility effective? A multicenter, open-label, randomized trial [J]. Front Med, 2020, 14(1):43-50. DOI:10.1007/s11684-019-0706-8.
- [33] Seyedmajidi S, Mirsattari D, Zojaji H, et al. Penbactam for *Helicobacter pylori* eradication: a randomised comparison of quadruple and triple treatment schedules in an Iranian population [J]. Arab J Gastroenterol, 2013, 14(1):1-5. DOI:10.1016/j.ajg.2012.12.004.
- [34] Songür Y, Senol A, Balkarli A, et al. Triple or quadruple tetracycline-based therapies versus standard triple treatment for *Helicobacter pylori* treatment [J]. Am J Med Sci, 2009, 338(1):50-53. DOI:10.1097/MAJ.0b013e31819e7320.
- [35] Su J, Zhou X, Chen H, et al. Efficacy of 1st-line bismuth-containing quadruple therapies with levofloxacin or clarithromycin for the eradication of *Helicobacter pylori* infection: a 1-week, open-label, randomized trial [J/OL]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(7):e5859 (2017-02-17) [2022-09-28]. <http://doi.org/10.1097/MD.0000000000005859>.
- [36] Vafaeimanesh J, Rajabzadeh R, Ahmadi A, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on glycaemia control in patients with type 2 diabetes mellitus and comparison of two therapeutic regimens [J]. Arab J Gastroenterol, 2013, 14(2):55-58. DOI:10.1016/j.ajg.2013.03.002.
- [37] Wang L, Lin Z, Chen S, et al. Ten-day bismuth-containing quadruple therapy is effective as first-line therapy for *Helicobacter pylori*-related chronic gastritis: a prospective randomized study in China [J]. Clin Microbiol Infect, 2017, 23(6):391-395. DOI:10.1016/j.cmi.2016.12.032.
- [38] Wu MC, Wang YK, Liu CJ, et al. Adding bismuth to rabeprazole-based first-line triple therapy does not improve the eradication of *Helicobacter pylori* [J/OL]. Gastroenterol Res Pract, 2017, 2017:5320180 (2017-07-16) [2022-09-28]. <https://doi.org/10.1155/2017/5320180>.
- [39] Yao X, Li Y. Effect of modified Sanhuang Xiexin Tang plus additional herbs combined with "standard triple therapy" on *Helicobacter pylori* eradication [J]. J Tradit Chin Med, 2018, 38(1):101-106. DOI:10.1016/j.jtem.2018.02.008.
- [40] Zheng Q, Chen WJ, Lu H, et al. Comparison of the efficacy of triple versus quadruple therapy on the eradication of *Helicobacter pylori* and antibiotic resistance [J]. J Dig Dis, 2010, 11(5):313-318. DOI:10.1111/j.1751-2980.2010.00457.x.
- [41] Sapmaz F, Kalkan IH, Atasoy P, et al. A non-inferiority study: modified dual therapy consisting higher doses of rabeprazole is as successful as standard quadruple therapy in eradication of *Helicobacter pylori* [J]. Am J Ther, 2017, 24(4):e393-e398. DOI:10.1097/MJT.0000000000000316.
- [42] Hu JL, Yang J, Zhou YB, et al. Optimized high-dose amoxicillin-proton-pump inhibitor dual therapies fail to achieve high cure rates in China [J]. Saudi J Gastroenterol, 2017, 23(5):275-280. DOI:10.4103/sjg.SJG\_91\_17.
- [43] Yang J, Zhang Y, Fan L, et al. Eradication efficacy of modified dual therapy compared with bismuth-containing quadruple therapy as a first-line treatment of *Helicobacter pylori* [J]. Am J Gastroenterol, 2019, 114(3):437-445. DOI:10.14309/ajg.0000000000000132.
- [44] Song Z, Zhou L, Xue Y, et al. A comparative study of 14-day dual therapy (esomeprazole and amoxicillin four times daily) and triple plus bismuth therapy for first-line *Helicobacter pylori* infection eradication: a randomized trial [J/OL]. Helicobacter, 2020, 25(6):e12762 (2020-10-11) [2022-09-28]. <https://doi.org/10.1111/hel.12762>.
- [45] Ke H, Li J, Lu B, et al. The appropriate cutoff gastric pH value for *Helicobacter pylori* eradication with bismuth-based quadruple therapy [J/OL]. Helicobacter, 2021, 26(1):e12768 (2020-10-21) [2022-09-28]. <https://doi.org/10.1111/hel.12768>.
- [46] 阮巍山, 夏冰清, 叶建明, 等. 大剂量雷贝拉唑钠肠溶胶囊联合含铋剂四联疗法根除幽门螺杆菌的临床效果观察 [J]. 中国处方药, 2017, 15(11):11-13. DOI:10.3969/j.issn.1671-945X.2017.11.007.
- [47] Xie Y, Zhu Z, Wang J, et al. Ten-day quadruple therapy comprising low-dose rabeprazole, bismuth, amoxicillin, and tetracycline is an effective and safe first-line treatment for *Helicobacter pylori* infection in a population with high antibiotic resistance: a prospective, multicenter, randomized, parallel-controlled clinical trial in China [J/OL]. Antimicrob Agents Chemother, 2018, 62(9):e00432-18 (2018-08-27) [2022-09-28]. <https://doi.org/10.1128/AAC.00432-18>.
- [48] Yu W, Ai N, Xue LT, et al. *Helicobacter pylori* eradication in people with gastritis and indigestion in Xinjiang Province [J]. Chin J Med Frontier (electronic version), 2017, 9:106-111.
- [49] Wang J, Hou X, Meng F, et al. Eradication rate of *Helicobacter pylori* infection in Chinese duodenal ulcer patients treated with vonoprazan 20 mg versus lansoprazole 30 mg with bismuth containing quadruple therapy [J/OL]. Helicobacter, 2020, 25(s1):e12745 (2020-09-12) [2022-09-28]. <https://doi.org/10.1111/hel.12745>.
- [50] Hou XH, Meng FD, Wang JB, et al. Phase 3 study evaluating the efficacy and safety of vonoprazan 20 mg versus lansoprazole 30 mg in the treatment of endoscopically confirmed duodenal ulcers in Asian subjects with or without *Helicobacter pylori* infection [J]. Gastroenterology, 2020, 158:197-198.
- [51] Chung H, Okamoto H, Bhatia S, et al. A phase 1, randomized, double-blind study to evaluate the pharmacokinetics, safety and tolerability of twice daily quadruple therapy containing vonoprazan

- or lansoprazole in healthy Korean subjects with *Helicobacter pylori* infection[J]. *Gastroenterology*, 2019,156;S531. DOI:10.1016/s0016-5085(19)38212-5.
- [52] Ji CR, Liu J, Li YY, et al. Susceptibility-guided quadruple therapy is not superior to medication history-guided therapy for the rescue treatment of *Helicobacter pylori* infection; a randomized controlled trial[J]. *J Dig Dis*, 2020,21(10):549-557. DOI: 10.1111/1751-2980.12934.
- [53] Dong F, Ji D, Huang R, et al. Multiple genetic analysis system-based antibiotic susceptibility testing in *Helicobacter pylori* and high eradication rate with phenotypic resistance-guided quadruple therapy[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015,94(47):e2056. DOI: 10.1097/MD.0000000000002056.
- [54] Chen Q, Long X, Ji Y, et al. Randomised controlled trial: susceptibility-guided therapy versus empiric bismuth quadruple therapy for first-line *Helicobacter pylori* treatment [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2019,49(11):1385-1394. DOI:10.1111/apt.15273.
- [55] 陈云喜, 陈秀珍. 香砂养胃片结合四联疗法治疗 Hp 感染消化性溃疡肝气犯胃证临床研究[J]. *新中医*, 2019,51(10): 122-124. DOI:10.13457/j.cnki.jncm.2019.10.034.
- [56] 成虹, 胡伏莲, 盛剑秋, 等. 荆花胃康胶丸联合含呋喃唑酮三联或四联疗法补救治疗幽门螺杆菌感染的多中心随机对照研究[J]. *中华医学杂志*, 2016,96(40): 3206-3212. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.40.002.
- [57] 郝撑, 王捷虹, 赵唯含. 半夏泻心汤联合标准四联疗法治疗根除幽门螺杆菌失败的慢性胃炎寒热错杂型疗效观察[J]. *河北中医*, 2019,41(12): 1859-1861, 1872. DOI: 10.3969/j.issn.1002-2619.2019.12.022.
- [58] 华晖辉, 王益. 连朴饮联合四联疗法治疗幽门螺杆菌感染相关性胃炎(脾胃湿热证)疗效观察[J]. *新中医*, 2016,48(6): 56-57. DOI:10.13457/j.cnki.jncm.2016.06.024.
- [59] 黄聪丽, 王治新. 丹半汤治疗幽门螺杆菌相关性慢性非萎缩性胃炎临床研究[J]. *陕西中医*, 2019,40(12): 1709-1712. DOI:10.3969/j.issn.1000-7369.2019.12.014.
- [60] 黄静娟, 李树斌. 中西药联合治疗幽门螺杆菌感染慢性胃炎的临床观察[J]. *陕西中医*, 2016,37(9): 1130-1131. DOI: 10.3969/j.issn.1000-7369.016.09.011.
- [61] 李昆仑, 朱永钦. 中西医结合治疗幽门螺杆菌阳性消化性溃疡疗效观察[J]. *山西中医*, 2018,34(12): 24-25. DOI:10.3969/j.issn.1000-7156.018.12.011.
- [62] 林冠凯, 李保良, 张琪. 和胃愈疡颗粒结合四联疗法治疗寒热错杂型幽门螺杆菌相关性消化性溃疡的临床研究[J]. *中药材*, 2017,40(6): 1465-1467. DOI:10.13863/j.issn1001-4454.2017.06.050.
- [63] 罗登攀, 曾洁, 何雪云, 等. 不同时间应用荆花胃康胶丸治疗幽门螺杆菌感染慢性胃炎的临床研究[J]. *中国全科医学*, 2018,21(31): 3874-3877. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2018.31.020.
- [64] 马盼盼, 孟立娜, 王曼彤, 等. 铋剂四联序贯荆花胃康胶丸治疗伴有消化不良症状的幽门螺杆菌感染初治患者的多中心随机对照研究[J]. *中华医学杂志*, 2021,101(26): 2060-2065. DOI:10.3760/cma.j.cn112137-20210305-00563.
- [65] 梅海信. 心理辅导联合胃可安胶囊在伴心理因素 Hp 阳性慢性消化溃疡患者治疗中的作用[J]. *中国健康心理学杂志*, 2018,26(10): 1501-1504. DOI:10.13342/j.cnki.cjhp.2018.10.016.
- [66] 汪楠, 王垂杰, 李玉锋. 抗幽合剂联合四联疗法治疗慢性胃炎合并幽门螺杆菌阳性患者 25 例临床观察[J]. *中医杂志*, 2016,57(2): 136-139. DOI:10.13288/j.11-2166/r.2016.02.012.
- [67] 王萍, 王玉芳, 苏东平. 三仁汤加减联合四联疗法治疗脾胃湿热型 HP 阳性功能性消化不良临床研究[J]. *陕西中医*, 2018,39(3): 328-330. DOI:10.3969/j.issn.1000-7369.2018.03.018.
- [68] 王仲征, 周雄杰. 半夏泻心汤加味治疗 HP 阳性型消化道溃疡的临床疗效及对炎性因子、胃泌素的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2017,35(6): 1613-1616. DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2017.06.072.
- [69] 谢伟昌, 李京伟, 刘磊, 等. 健脾和胃方合"标准四联"治疗幽门螺杆菌阳性慢性非萎缩性胃炎患者的疗效评价[J]. *中医药信息*, 2020,37(4): 122-125. DOI:10.19656/j.cnki.1002-2406.200116.
- [70] 杨琼, 尚琪, 魏国强, 等. 含铋剂四联方案联合荆花胃康胶丸治疗幽门螺杆菌感染的前瞻性多中心随机对照研究[J]. *中华医学杂志*, 2019,99(4): 295-300. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.04.012.
- [71] 叶春仙. 龙七胃康片联合消化性溃疡四联疗法治疗十二指肠溃疡临床观察[J]. *新中医*, 2015,47(10): 55-56. DOI:10.13457/j.cnki.jncm.2015.10.025.
- [72] 叶悟, 胡晔, 沈莹, 等. 自拟疏肝泄热和胃汤联合四联疗法治疗 Hp 阳性慢性胃炎的疗效及对 Hp 根除率的影响[J]. *四川中医*, 2020,38(10): 106-109.
- [73] 张毅之, 朱少棣, 植冠光, 等. 中西医结合治疗幽门螺杆菌相关性消化性溃疡疗效观察[J]. *广西中医药*, 2016,39(2): 50-52.
- [74] 张振山, 姚天宇, 许迪. 自拟清胃汤联合四联疗法治疗 Hp 感染(脾胃湿热证)疗效观察[J]. *四川中医*, 2020,38(3): 119-122.
- [75] 赵一娜, 陈广文, 刘礼剑, 等. 调中化湿汤联合四联用药治疗 Hp 阳性慢性胃炎脾胃虚弱证临床观察[J]. *广西中医药*, 2019,42(3): 6-9. DOI:10.3969/j.issn.1003-0719.2019.03.002.
- [76] 钟琴娟, 沈煜颖, 徐毅. 四联疗法联合益胃汤合芍药甘草汤加减治疗胃阴不足证 Hp 感染消化性溃疡临床研究[J]. *新中医*, 2019,51(5): 164-166. DOI:10.13457/j.cnki.jncm.2019.05.049.
- [77] Jiang L, Zhu W. Probiotics improved the effectiveness and safety of the quadruple *Helicobacter pylori* eradication therapy [J]. *Biomed Res*, 2018,29(10): 2053-2056. DOI: 10.4066/biomedicalresearch.29-18-527.
- [78] Liu X, Ma Y, Yang J, et al. Efficacy of probiotics combined with bismuth quadruple therapy on *Helicobacter pylori* treatment; a randomized controlled study[J]. *Gastroenterology*, 2020,158(6): S572. DOI:10.1016/s0016-5085(20)32137-5.
- [79] Moreno Márquez C, Fernández Álvarez P, Valdés Delgado T, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial on the usefulness of probiotic *Lactobacillus reuteri* in bismuth-containing quadruple eradication therapy for infection with

- Helicobacter pylori* [J]. Rev Esp Enferm Dig, 2022,114(2):89-95. DOI: 10.17235/reed.2021.7931/2021.
- [80] Poonyam P, Chotivitayatarakorn P, Vilaichone RK. High effective of 14-day high-dose PPI- bismuth-containing quadruple therapy with probiotics supplement for *Helicobacter pylori* eradication; a double blinded-randomized placebo-controlled study [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2019,20(9):2859-2864. DOI:10.31557/APJCP.2019.20.9.2859.
- [81] Shafaghi A, Pourkazemi A, Khosravani M, et al. The effect of probiotic plus prebiotic supplementation on the tolerance and efficacy of *Helicobacter pylori* eradication quadruple therapy: a randomized prospective double blind controlled trial [J]. Middle East J Dig Dis, 2016, 8(3):179-188. DOI: 10.15171/mejdd.2016.30.
- [82] Sheu BS, Cheng HC, Kao AW, et al. Pretreatment with *Lactobacillus*- and *Bifidobacterium*-containing yogurt can improve the efficacy of quadruple therapy in eradicating residual *Helicobacter pylori* infection after failed triple therapy [J]. Am J Clin Nutr, 2006,83(4):864-869. DOI:10.1093/ajcn/83.4.864.
- [83] Tang B, Tang L, Huang C, et al. The effect of probiotics supplementation on gut microbiota after *Helicobacter pylori* eradication; a multicenter randomized controlled trial [J]. Infect Dis Ther, 2021,10(1):317-333. DOI: 10.1007/s40121-020-00372-9.
- [84] Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM, et al. Effect of *Lactobacillus casei* supplementation on the effectiveness and tolerability of a new second-line 10-day quadruple therapy after failure of a first attempt to cure *Helicobacter pylori* infection [J]. Med Sci Monit, 2004, 10(12):CR662-CR666.
- [85] Chen L, Xu W, Lee A, et al. The impact of *Helicobacter pylori* infection, eradication therapy and probiotic supplementation on gut microenvironment homeostasis: an open-label, randomized clinical trial [J]. EBioMedicine, 2018, 35: 87-96. DOI:10.1016/j.ebiom.2018.08.028.
- [86] Shavakhi A, Tabesh E, Yaghoutkar A, et al. The effects of multistrain probiotic compound on bismuth-containing quadruple therapy for *Helicobacter pylori* infection; a randomized placebo-controlled triple-blind study [J]. Helicobacter, 2013,18(4):280-284. DOI:10.1111/hel.12047.
- [87] Liu W, Zhu J, Liu Y, et al. Effects of addition of probiotic and/or bismuth to triple therapy of *H. pylori* and analysis of genetic variation of 23S rRNA gene between patients with clarithromycin sensitivity and resistance [J]. Pak J Pharm Sci, 2019, 32(3 Special):1321-1326.
- [88] Dore MP, Bibbò S, Loria M, et al. Twice-a-day PPI, tetracycline, metronidazole quadruple therapy with Pylera® or *Lactobacillus reuteri* for treatment naïve or for retreatment of *Helicobacter pylori*. Two randomized pilot studies [J/OL]. Helicobacter, 2019, 24(6): e12659 (2019-09-09) [2022-09-28]. https://doi.org/10.1111/hel.12659.
- [89] Song Z, Suo B, Zhang L, et al. Rabeprazole, minocycline, amoxicillin, and bismuth as first-line and second-line regimens for *Helicobacter pylori* eradication [J]. Helicobacter, 2016, 21(6): 462-470. DOI:10.1111/hel.12313.
- [90] Song ZQ, Zhou LY. Esomeprazole, minocycline, metronidazole and bismuth as first-line and second-line regimens for *Helicobacter pylori* eradication [J]. J Dig Dis, 2016,17(4):260-267. DOI: 10.1111/1751-2980.12334.
- [91] 张灵云, 周丽雅, 宋志强, 等. 含米诺环素四联方案及个体化方案在幽门螺杆菌感染复治中的应用 [J]. 中华内科杂志, 2015,54(12):1013-1017. DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2015.12.005.
- [92] Liang X, Xu X, Zheng Q, et al. Efficacy of bismuth-containing quadruple therapies for clarithromycin-, metronidazole-, and fluoroquinolone-resistant *Helicobacter pylori* infections in a prospective study [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2013,11(7):802-807. e1. DOI:10.1016/j.cgh.2013.01.008.
- [93] Chen Q, Zhang W, Fu Q, et al. Rescue therapy for *Helicobacter pylori* eradication; a randomized non-inferiority trial of amoxicillin or tetracycline in bismuth quadruple therapy [J]. Am J Gastroenterol, 2016,111(12):1736-1742. DOI:10.1038/ajg.2016.443.
- [94] Castells M, Khan DA, Phillips EJ. Penicillin allergy [J]. N Engl J Med, 2019, 381(24):2338-2351. DOI: 10.1056/NEJMr1807761.
- [95] Macy E. Penicillin and beta-lactam allergy: epidemiology and diagnosis [J]. Curr Allergy Asthma Rep, 2014,14(11):476. DOI:10.1007/s11882-014-0476-y.
- [96] Nyssen OP, Pérez-Aisa Á, Tepes B, et al. *Helicobacter pylori* first-line and rescue treatments in patients allergic to penicillin: experience from the European Registry on *H. pylori* Management (*Hp-EuReg*) [J/OL]. Helicobacter, 2020,25(3):e12686 (2020-03-16) [2022-09-28]. https://doi.org/10.1111/hel.12686.
- [97] Song Z, Fu W, Zhou L. Cefuroxime, levofloxacin, esomeprazole, and bismuth as first-line therapy for eradicating *Helicobacter pylori* in patients allergic to penicillin [J/OL]. BMC Gastroenterol, 2019,19(1):132 (2019-07-25) [2022-09-28]. https://doi.org/10.1186/s12876-019-1056-3.
- [98] Fu W, Song Z, Zhou L, et al. Randomized clinical trial: esomeprazole, bismuth, levofloxacin, and amoxicillin or cefuroxime as first-line eradication regimens for *Helicobacter pylori* infection [J]. Dig Dis Sci, 2017,62(6):1580-1589. DOI:10.1007/s10620-017-4564-4.
- [99] Long X, Chen Q, Yu L, et al. Bismuth improves efficacy of proton-pump inhibitor clarithromycin, metronidazole triple *Helicobacter pylori* therapy despite a high prevalence of antimicrobial resistance [J/OL]. Helicobacter, 2018, 23(3): e12485 (2018-04-25) [2022-09-28]. https://doi.org/10.1111/hel.12485.
- [100] Ono S, Kato M, Nakagawa S, et al. Vonoprazan improves the efficacy of *Helicobacter pylori* eradication therapy with a regimen consisting of clarithromycin and metronidazole in patients allergic to penicillin [J/OL]. Helicobacter, 2017, 22(3): e12374 (2017-01-18) [2022-09-28]. https://doi.org/10.1111/hel.12374.

(收稿日期:2022-09-29)

(本文编辑:张晶)