

高海拔地区幽门螺杆菌感染研究现状

辛明远

青海大学临床医学院, 青海 西宁

收稿日期: 2022年4月25日; 录用日期: 2022年5月19日; 发布日期: 2022年5月27日

摘要

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)是一种革兰阴氏菌, 感染世界近半人数, 约85%左右的感染者并无特殊临床表现, 但可导致胃炎、消化性或十二指肠溃疡、胃腺癌和黏膜相关组织淋巴瘤等严重不良远期预后, 高海拔地区具有低氧、寒冷的环境特征, 且医疗、卫生等条件差, 较低海拔地区幽门螺杆菌感染率更高, 故对于幽门螺杆菌的精准检测对于治疗防治意义深远。目前Hp提供了多种常规检测方法, 包括粪便抗原检测、快速尿素酶试验等, 及近年来国内外研究的热点聚合酶链式反应(PCR)检测方法。本文通过对高海拔地区幽门螺杆菌感染研究现状加以综述, 探讨一检测效能更高的方法, 以期精准的检测高海拔地区居民Hp感染者并能达到高清除率来提高高海拔地区人民生活质量。

关键词

幽门螺杆菌, 高海拔地区, 检测, PCR, 研究现状

Research Status of *Helicobacter pylori* Infection in High Altitude Areas

Mingyuan Xin

School of Clinical Medicine, Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Apr. 25th, 2022; accepted: May 19th, 2022; published: May 27th, 2022

Abstract

Helicobacter pylori is a gram-negative bacterium, which infects nearly half of the world. About 85% of the infected people have no special clinical manifestations, but it can lead to serious adverse long-term prognosis such as gastritis, peptic or duodenal ulcer, gastric adenocarcinoma and mucosa associated tissue lymphoma. High altitude areas have the characteristics of hypoxia and cold environment, and the medical and health conditions are poor. The infection rate of *Helicobacter pylori* is higher in lower altitude areas. Therefore, the accurate detection of *Helicobacter*

pylori is of far-reaching significance for treatment and prevention. At present, HP provides a variety of conventional detection methods, including fecal antigen detection, rapid urease test, and polymerase chain reaction (PCR) detection method, which is a research hotspot at home and abroad in recent years. This paper summarizes the research status of *Helicobacter pylori* infection in high-altitude areas, and discusses a method with higher detection efficiency, in order to accurately detect HP infected residents in high-altitude areas and achieve high-definition elimination rate to improve the quality of life of people in high-altitude areas.

Keywords

Helicobacter pylori, High Altitude Areas, Testing, PCR, Research Status

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)是一种革兰阴性球菌, 主要定植于胃上皮, 与慢性活动性胃炎、消化性或十二指肠溃疡、胃腺癌和黏膜相关组织淋巴瘤关系密切[1]。幽门螺旋杆菌感染世界近 44 亿人口, 但此患病人群中约 85% 并无任何症状及相关并发症[2], 其感染途径主要包括口口传播及粪口传播。此患病人群可因年龄差异、地域差异、生活条件及社会经济因素条件而呈现不同发病率[3], 相关研究表明, 我国此病感染率高达 50% 左右[4], 但在海拔高海拔地区, HP 阳性率高达 68.67% [5], 另有相关研究指出海拔在 2200~5000 m 的长居人口, Hp 感染率达 70.95% [6]。而对于 Hp 感染的检测方法居多, 如: 组织病理学检测方法、快速尿激酶实验、分离培养鉴定法、¹³C 或 ¹⁴C 尿素呼气试验等, 但这些方法对于 Hp 的毒力及耐药性检测具有局限性。近年来, 聚合酶链式反应(PCR)检测 Hp 的成为国内研究的热点, 此方法对于 HP 鉴定基因、耐药基因、毒力基因均可进行检测, 为 HP 快速、精确的诊疗及治疗评估提供更可靠的实验室依据。

2. 幽门螺杆菌发病机制

Hp 通过鞭毛运动及对不同分子的趋化作用定植在胃上皮细胞, 与胃上皮细胞表面的特异性受体结合, 促使促炎细胞因子释放, 如白介素、肿瘤坏死因子等, 进而中性粒细胞及单核细胞浸润诱发炎症[7]。炎性作用下, 胃粘液 - 碳酸盐屏障受损, 胃酸及胃蛋白酶消化自身胃组织, 从而导致溃疡的发生[8]。HP 可以通过多种方式损害胃上皮细胞 DNA 或使得基因突变, 从而大量增值, 且 hp 感染后的胃上皮细胞对于致癌物质的易感性增加, 癌症的发生机率显著增加[9]。

有些 HP 具有细胞毒素相关抗原 A (CagA)可诱导上皮细胞形态发生特异性改变, 同时改变细胞极性, 从而形成“蜂鸟”表型, 与胃腺癌发展相关的细胞骨架变化也可以由这种毒力因子触发[10]。Hp 非 CagA 毒力因子如空泡细胞毒素(VacA)、十二指肠溃疡促进基因 A 蛋白(DupA)、外层炎症蛋白(OipA)等损害损害胃内稳态, 与胃炎、溃疡及癌症的发展密切相关[11] [12] [13]。此外, 宿主免疫系统在感染过程中起着至关重要的作用, 可能是通过针对病原体的 TH1 极化反应[14]。

3. 高海拔与幽门螺杆菌

白骥、项荣等[5]研究者表明世居在高海拔地区的居民的 Hp 感染率高达 68.67%, 显著高于低海拔居

民的 57.33%。高海拔地区具有低氧的环境特征,致使胃黏膜长期处于低氧状态下,容易使得胃黏膜的损伤,由于低氧且受多种炎性因子的侵袭,胃黏膜修复能力变弱,从而增加了 HP 的易感性[5]。另有相关研究,经济、卫生、生活方式、饮食习惯等条件差对于 HP 的感染影响较大,高海拔地区气温较低,此处居民为御寒则会选择牛羊肉、甜茶等高热量、高脂肪类为食物,水果、蔬菜则食用较少;此外,高海拔地区主要以畜牧业为主,牲畜及从事农业的人的粪便可能对于当地溪流造成污染,增加 HP 的粪口传播的感染概率,高原一项研究通过 PCR 检测溪流、饮用水和灌溉水中的 HP 的 DNA,并通过 HP 富集培养基从饮用水中的一种培养物中检测 HP,基于 16S rRNA 基因测序,该菌与该病原体具有 98.98%的同源性,为高原地区地区 HP 主要通过饮用水传播提供了更多理论依据[2];另外,高海拔地区医疗卫生条件差,当地人的卫生、健康意识较为薄弱,故当地居民个人饮食、卫生习惯等与 HP 感染率增加关系密切。

4. 幽门螺杆菌检测方法

HP 提供了多种检测方法,包括 ^{13}C 或 ^{14}C 尿素呼吸试验、粪便抗原检测、快速尿素酶试验等及近年来国内外研究的热点聚合酶链式反应(PCR)检测方法。

4.1. 组织病理学检测方法

组织病理学检测方法,需要使用胃镜采取胃黏膜组织,是诊断 HP 感染的前体方法,此方法需使用多种染色剂,如吉姆萨染色法和免疫染色法,既可以镜下直观观察胃黏膜病变,又能对 HP 进行鉴定。周莹乔等[15]研究者通过研究 335 例患者胃部病变组进行组织病理学染色(H-E 染色),得出 83.6%阳性结果;陈静[16]通过对 100 例感染者于胃镜下进行胃部黏膜取样并进行组织病理学检查,得出组织病理学检查的阳性率、敏感性、特异性分别为 80.0%、95.0%、90.0%的结论,两项研究均表明组织病理学对于 HP 的感染具有较高的诊断价值。但此方法耗费时间长、操作复杂、实验条件苛刻且实验实施者的技术水平及经验均可影响实验结果[17]。

4.2. 分离培养鉴定法

分离培养鉴定法,将组织匀浆置于高营养培养基在微需氧环境下进行培养,具有特异度可达到 100%,故被视为检测的金标准,但其敏感度却只有 85%~95% [18]。细菌培养时间一般 3~5 天时间,耗时长,Gong 等[19]研究者通过研究 66,452 例患者病变部位活检组织,得出样本运输时间为 24 h 培养阳性率 32.84%,而达 48 h 阳性率仅为 26.25%的结论,由此可见搁置时间越长阳性率越低。此方法虽为 HP 检测的金标准,但培养条件苛刻,却阳性培养率低,费时,易受服药治疗史影响,缺乏快速诊断价值。

4.3. 快速尿激酶实验

快速尿激酶实验是将活检标本添加到尿素测试试剂中,试剂转化为氨使得 PH 值增加,是种相对便宜、快速、简单、特定且广泛可用的测试,相关研究证实此方法用于幽门螺杆菌的诊断阳性率可达 81.2% [15]。但仅对于活动性幽门螺旋杆菌、菌体数量较多有意义,患者服药治疗史、试剂盒质量不稳定等因素均可对实验造成营养,使得假阴性率结果增加[20]。

4.4. 血清抗体法

血清抗体法检测开发了 HP 感染血清学诊断的新策略,主要对人体血清中 HP IgG 及 IgM 抗体进行检测,但存在窗口期,对于感染现状的诊断具有局限性,但其具有可分型,检测速度快等优点[21] [22];涉及以 ELISA 为主的多种检测方法,虽受抗原基因型地域差异的影响,但仍具有较高的准确性、特异度及灵敏度。崔俊华等[23]研究者通过研究 ^{13}C 或 ^{14}C 尿素呼气试验阳性的 80 例患者血清样本,得出以 ELISA 检测方法

的准确度、特异度、敏感度为 88.75%、75.00%、92.50%，具有极高的诊断价值。但 HP 的不同表型及基因型、试验方法不同等因素均可对检测结果造成影响，朱明飞，赵丽娟等[24]研究者将有上消化道不适的 306 例患者纳入组，使用蛋白芯片技术进行 HP 血清学分型并分组，I 型组：CagA (+)、VacA (+)、尿素酶相关蛋白(urease, Ure) (+)；II 型组：CagA (-)、VacA (-)、Ure (+)；中间型组：CagA (+)、VacA (-)、Ure (+)或 CagA (-)、VacA (+)、Ure (+)；运用四联疗法进行治疗并随访，I 型组根除率为 95.0%，II 型组根除率为 81.9%，中间型组根除率为 83.9%，表明血清学分型与 HP 的根除率具有相关性；崔俊华、周佳焯等[23]人分别使用胶体金法幽门螺杆菌尿素酶抗体检测试剂盒、胶乳增强免疫比浊法幽门螺杆菌检测试剂盒、抗幽门螺杆菌 IgG ELISA 试剂盒检测 80 例 HP 感染患者血清 Hp 抗体，得出准确度分别为 70.00%、76.25%、88.75%，表明不同试剂对于血清 HP 抗体检测具有不同的检测效能，且 ELISA 检测方法价值较其他试剂检测高。

4.5. 尿液抗体检测法

尿液抗体检测法是一种完全无创的 Hp 现症感染的方法，主要用于检测尿液中 Hp-IgG，Leodolter 等[25]研究者通过收集 449 例具有上消化道症状患者的尿液标本，进行抗体 IgG 酶联免疫吸附法及和 Rapirun 试剂盒测试，得出 ELISA 检测的敏感度及特异度分别为 90%、68%，Rapirun 试剂盒测试敏感度及特异度分别为 82%、83%；Alemohammad 等[26]收集 309 例尿液标本，应用 IgG 酶联免疫吸附试验检测，得出敏感度为 95.5%、特异度为 90%，由此表明测方法对于 Hp 的检测具有良好的效能；2017 年的一项荟萃分析包括 23 项研究，表明检测尿液样本中的抗体虽可能是一个很好的诊断选择，然而，但还需要进一步的研究来证实这种方法的准确性[27]。

4.6. 粪便抗原检测法

粪便抗原检测为 Hp 的非侵入性检测方法，常用方法包括酶免疫分析法、免疫色谱法等，由于胃黏膜 3 天进行一次换新，并通过粪便排除体外，故可进行此法检测。陈辉华等[28]研究者通过研究 208 例上消化道不适的患者，得出此方法阳性预测值为 95.16%，阴性预测值为 88.10%，灵敏度为 92.19%，特异度为 92.50%，准确度为 92.31%，诊断效能较高。但可因粪便过稀而出现假阴性的结果，或受其他细菌的干扰等影响[29]。

4.7. ^{13}C 或 ^{14}C 尿素呼气试验

^{13}C 或 ^{14}C 尿素呼气试验为无创检测法，该测试基于细菌将 ^{13}C 或 ^{14}C 标记的尿素降解为氨、 CO_2 的机制，可以使用质谱或红外光谱仪在呼出的空气中进行测量，现主要用于体检及门诊，操作简单且敏感性高，为大多学者视为“金标准”[30]，周芳菲[31]通过研究 102 例疑似 Hp 感染者，得出的 ^{14}C 敏感度、特异度、准确度分别为 90.12%、85.71%、89.22%的结果，具有较高的诊断价值；李莉[32]通过对 112 例需胃镜检查的患者进行 ^{13}C 或 ^{14}C 尿素呼气试验检测 Hp，得出 ^{13}C 尿素呼气试验的准确率、敏感度、特异度分别为 95.54%、95.00%、96.15%， ^{14}C 尿素呼气试验的准确率、敏感度、特异度分别为 95.54%、96.67%、94.23%，差异无统计学意义，证实 ^{13}C 及 ^{14}C 尿素呼气试验均具有极高的诊断价值，但均容易受抑菌药物和抑酸药物的干扰，出现假阳性的结果， ^{14}C 辐射较 ^{13}C 强，使得孕妇、儿童检测受限，且 ^{13}C 价格又相对昂贵，但对于未接受过胃切除术且最近未使用抗生素或蛋白泵抑制剂的人，呼气测试实际上比血清学或粪便抗原检测在诊断上更准确。

4.8. 聚合酶链式反应(PCR)

聚合酶链式反应(PCR)主要包括逆转录 PCR、实时荧光定量 PCR、巢式 PCR、多重 PCR 及数字 PCR 等，此方法具有良好的灵敏度及特异度，且可检测通过检测细菌 HP-DNA 的基因靶点(鉴定基因、耐药性

基因及毒性基因的检测)检测,如:16S rRNA、23S rRNA、cagA 等多种基因,16S rRNA 和 23S rRNA 两种基因可以用于检测 Hp 的感染和耐药性,作为被广泛研究的毒力基因 cagA,是 HP 致病的主要因子,在致感染和胃癌等过程中作用重大,且有研究表明,CagA 是人类胃癌相关细菌肿瘤蛋白的观念被广泛认可[33]。Hoshina 等[34]研究者通过聚合酶链式反应(PCR)扩增 Hp 核糖体 16S DNA 片段,认为 PCR 技术对于 Hp 的检测效能较高。Miguel Gallardo Padilla 等[35]研究者通过研究 192 例,采用培养和 PCR、仅有培养、仅有 PCR 方法,得出单独行 PCR 技术效益更高,且具有更高的 Hp 检出率及对于耐药性检测效益更高。Wongphutorn 等[36]通过 PCR 技术对比 110 例无症状感染者粪便及唾液中的 16S rRNA 基因和 vacA 基因,得出群体感染率为 64%,证实此方法具备较高的诊断价值。

应用 PCR 技术可以检测牙菌斑、唾液、胃液、活检组织、粪便等多种标本中的 Hp,但得出的检测阳性结果具有差异[22]。李东丹、彭贤慧等[37]研究者通过研究 123 名 ^{13}C 呼气试验阳性患者胃液标本,行实时 PCR 检测得出敏感度及准确度分别为 100%、76.4%,检测克拉霉素耐药敏感度、特异度、阳性符合率、阴性符合率、准确度分别为 98.9%、66.7%、98.9%、66.7%、97.9%,由此可见 PCR 技术对于胃液 HP 感染及耐药性的诊断价值颇高;鉴于粪便中其他细菌的干扰,Talarico 等[38]研究者应用微滴数字 PCR 检测了 79 名感染者粪便标本,检测 16SrRNA 敏感性 100%,毒力基因 CagA 阳性率为 88%。吴盛海等[39]研究者使用荧光 PCR 技术对 50 名消化内科住院患者的粪便样本进行检测,得出 HP 感染的敏感性为 100%、特异性为 96%、阳性预测值为 96 和阴性预测值为 100%的结果。近年来,基于聚合酶链反应技术检测口腔内 Hp 的方法得到了广泛的研究,多数学者认为胃黏膜中的 Hp 与口腔中的具有同源性,且关联密切,在牙菌斑及唾液中的 Hp 同 Hp 反复感染有关[40]。1989 年, Kraijden 等[41]首次报道了口腔中 Hp 的存在,并从 Hp 相关胃疾病患者的牙菌斑标本中成功分离培养出 Hp。Cai 等[42]学者通过研究 235 例受试者口腔及胃黏膜得样本使用 PCR 技术检测 16S rDNA 及 cagA 的基因,得出 74.0%~92.1%为两样本序列比对的同源性范围,表明口腔与胃定植的 Hp 具有很高的同源性。王鑫莹等[43]学者通过研究 156 名具有消化道疾病患者唾液使用 PCR 技术处检测 HP16SrRNA、cagA 基因,得出口腔携带 Hp 16S rRNA 基因、cagA 基因的阳性率分别为为 87.2%、23.1%,103 copies· μL^{-1} 是最低检测线的结论。Ismail 等[44]学者采用 PCR 技术检测 49 例 Hp 感染者的牙菌斑样本,发现 PCR 技术与病理诊断的敏感度分别为 40.8%、36.7%,说明 PCR 技术用于诊断 Hp 具备良好的效能。PCR 技术经济、具有快速诊断价值、且不受抗菌药物的影响,且能检测耐药基因的特定位置点,在 Hp 感染高发的当今社会,检测效能较其他检测方法更高。

5. 总结

Hp 现被世界卫生组织认定 I 类致癌因子[45],Hp 感染患者虽 85% 无特殊临床表现,但可致远期不良预后,现阶段常规的 HP 检测方法,已不能满足现阶段的诊疗要求,而聚合酶链式反应(PCR)可对鉴定、毒力及耐药基因进行检测,且快速、精确、经济、效能客观,对于诊疗意义较其他检测方式大。目前现阶段治疗此疾病主要是克服其耐药性,三联、四联疗法作为主要的治疗方法,经治疗后患者自觉明显好转,但并非完全将 Hp 杀灭,Saurabh 等[46]研究者的一项研究,对于已进行治疗 4 周后患者进行 PCR 检测,结果仍为 92%;宋利华等[47]研究者通过研究 36 例复治患者耐药性情况进行研究,克拉霉素及喹诺酮的耐药率分别为 92.30%、69.23%,两项研究共同证实经治疗并不能达到很高的清除率,而 PCR 检测技术对于 Hp 的检测率较高,对于 Hp 的治疗及防治复发意义深远。高海拔地区 Hp 感染较高,且医疗条件差,精准的检测并提高 Hp 清除率对于高海拔地区人民生活质量的提高意义重大。

参考文献

- [1] Dooley, C.P., et al. (1989) Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection and Histologic Gastritis in Asymptomatic Persons. *The New England Journal of Medicine*, 321, 1562-1566. <https://doi.org/10.1056/NEJM198912073212302>

- [2] Duarte, N., et al. (2021) Occurrence of *Helicobacter* spp. and Fecal Bacterial Contamination in High-Altitude Aquatic Environments from the Andes. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, **107**, 433-440. <https://doi.org/10.1007/s00128-021-03347-9>
- [3] Peleteiro, B., et al. (2014) Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection Worldwide: A Systematic Review of Studies with National Coverage. *Digestive Diseases and Sciences*, **59**, 1698-1709. <https://doi.org/10.1007/s10620-014-3063-0>
- [4] 常欣, 杜奕奇, 李兆申. 幽门螺杆菌根除的卫生经济学考量[J]. 中国实用内科杂志, 2019, 39(6): 524-528.
- [5] 白骥, 等. 不同海拔藏族居民碳 14 呼气试验检测幽门螺杆菌结果分析[J]. 中国实用医药, 2020, 15(32): 160-162.
- [6] Yan, T.L., et al. (2020) Current Status of *Helicobacter pylori* Eradication and Risk Factors for Eradication Failure. *World Journal of Gastroenterology*, **26**, 4846-4856. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i32.4846>
- [7] Eaton, K.A., Morgan, D.R. and Krakowka, S. (1992) Motility as a Factor in the Colonisation of Gnotobiotic Piglets by *Helicobacter pylori*. *Journal of Medical Microbiology*, **37**, 123-127. <https://doi.org/10.1099/00222615-37-2-123>
- [8] 喻昌利, 等. 四联疗法治疗幽门螺杆菌阳性慢性胃炎疗效观察[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2006, 9(3): 210-211.
- [9] 刘恋, 杨清. 幽门螺杆菌感染与治疗的研究进展[J]. 山东化工, 2019, 48(4): 55+58.
- [10] Gu, H. (2017) Role of Flagella in the Pathogenesis of *Helicobacter pylori*. *Current Microbiology*, **74**, 863-869. <https://doi.org/10.1007/s00284-017-1256-4>
- [11] Boquet, P. and Ricci, V. (2012) Intoxication Strategy of *Helicobacter pylori* VacA Toxin. *Trends in Microbiology*, **20**, 165-174. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2012.01.008>
- [12] Lu, H., et al. (2005) Duodenal Ulcer Promoting Gene of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology*, **128**, 833-848. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.01.009>
- [13] Yamaoka, Y., Kwon, D.H. and Graham, D.Y. (2000) A M(r) 34,000 Proinflammatory Outer Membrane Protein (oipA) of *Helicobacter pylori*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **97**, 7533-7538. <https://doi.org/10.1073/pnas.130079797>
- [14] Bamford, K.B., et al. (1998) Lymphocytes in the Human Gastric Mucosa during *Helicobacter pylori* Have a T Helper Cell 1 Phenotype. *Gastroenterology*, **114**, 482-492. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(98\)70531-1](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(98)70531-1)
- [15] 周莹乔, 路又可, 戴础. 组织病理学与快速尿素酶实验检测幽门螺杆菌感染的结果分析[J]. 医学理论与实践, 2019, 32(8): 1230-1231.
- [16] 陈静. 尿素~(14)C 呼气试验与血清抗体和组织病理学在检测幽门螺杆菌感染中的比较[J]. 中国社区医师, 2019, 35(7): 123+126.
- [17] 李雅倩, 等. 幽门螺杆菌检测技术研究进展及展望[J]. 微生物学报, 2022, 62(5): 1-14.
- [18] 郗颖. 幽门螺杆菌检测采用细菌培养与尿素酶试验的临床分析[J]. 临床医学研究与实践, 2016, 1(15): 53.
- [19] Gong, Y.N., et al. (2015) Centralized Isolation of *Helicobacter pylori* from Multiple Centers and Transport Condition Influences. *World Journal of Gastroenterology*, **21**, 944-952. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i3.944>
- [20] 乔瑞, 冯义朝. 幽门螺杆菌感染检测方法研究进展[J]. 临床合理用药杂志, 2014, 7(2): 176-177.
- [21] Nurgalieva, Z.Z., et al. (2005) B-Cell and T-Cell Immune Responses to Experimental *Helicobacter pylori* Infection in Humans. *Infection and Immunity*, **73**, 2999-3006. <https://doi.org/10.1128/IAI.73.5.2999-3006.2005>
- [22] 曾妙, 等. 幽门螺旋杆菌的检测方法研究现状[J]. 海南医学, 2020, 31(6): 784-788.
- [23] 崔俊华, 等. 三种试剂检测血清幽门螺杆菌抗体的比较研究[J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(1): 105-107+127.
- [24] 朱明飞, 赵丽娟, 王立军. 幽门螺杆菌分型检测及其与幽门螺杆菌根除率的关系研究[J]. 西北国防医学杂志, 2018, 39(9): 606-610.
- [25] Leodolter, A., et al. (2003) European Multicentre Validation trial of Two New Non-Invasive Tests for the Detection of *Helicobacter pylori* Antibodies: Urine-Based ELISA and Rapid Urine Test. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **18**, 927-931. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2003.01761.x>
- [26] Alemohammad, M.M., Foley, T.J. and Cohen, H. (1993) Detection of Immunoglobulin G Antibodies to *Helicobacter pylori* in Urine by an Enzyme Immunoassay Method. *Journal of Clinical Microbiology*, **31**, 2174-2177. <https://doi.org/10.1128/jcm.31.8.2174-2177.1993>
- [27] Gong, Y., Li, Q. and Yuan, Y. (2017) Accuracy of Testing for Anti-*Helicobacter pylori* IgG in Urine for *H. pylori* Infection Diagnosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BMJ Open*, **7**, e013248. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-013248>
- [28] 陈辉华, 等. 粪便幽门螺杆菌抗原检测试验实用性及临床价值分析[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(23): 3374-3376.

- [29] 林美梅. 幽门螺旋杆菌的抗原检测与血清抗体检测的对比研究[J]. 中国卫生标准管理, 2019, 10(24): 103-106.
- [30] Kouitcheu, M.L., *et al.* (2021) Stool Antigen Testing, a Reliable Noninvasive Method of Assessment of *Helicobacter pylori* Infection among Patients with Gastro-Duodenal Disorders in Cameroon. *Digestive Diseases and Sciences*, **66**, 511-520. <https://doi.org/10.1007/s10620-020-06219-0>
- [31] 周芳菲. 幽门螺杆菌测试仪碳 14 尿素呼气试验在幽门螺杆菌感染检测中的应用价值[J]. 中国实用医药, 2021, 16(23): 53-55.
- [32] 李莉. 幽门螺杆菌应用¹³C 尿素呼气试验与¹⁴C 尿素呼气试验检测的比较分析[J]. 中外医学研究, 2017, 15(36): 92-94.
- [33] Kauser, F., *et al.* (2005) Comparing Genomes of *Helicobacter pylori* Strains from the High-Altitude Desert of Ladakh, India. *Journal of Clinical Microbiology*, **43**, 1538-1545. <https://doi.org/10.1128/JCM.43.4.1538-1545.2005>
- [34] Hoshina, S., *et al.* (1990) Direct Detection and Amplification of *Helicobacter pylori* Ribosomal 16S Gene Segments from Gastric Endoscopic Biopsies. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, **13**, 473-479. [https://doi.org/10.1016/0732-8893\(90\)90079-B](https://doi.org/10.1016/0732-8893(90)90079-B)
- [35] Gallardo, P.M., *et al.* (2022) Impact of the Use of Molecular Techniques (PCR) on Detection and Eradication Success against *Helicobacter pylori*. *Anales de Pediatría (English Edition)*, **96**, 190-195.
- [36] Wongphutorn, P., *et al.* (2018) Detection and Genotyping of *Helicobacter pylori* in Saliva versus Stool Samples from Asymptomatic Individuals in Northeastern Thailand Reveals Intra-Host Tissue-Specific *H. pylori* Subtypes. *BMC Microbiology*, **18**, Article No. 10. <https://doi.org/10.1186/s12866-018-1150-7>
- [37] 李东丹, 等. 胃液实时聚合酶链反应检测儿童幽门螺杆菌及宿主基因型的临床研究[J]. 中国实用儿科杂志, 2022, 37(1): 45-50.
- [38] Talarico, S., *et al.* (2016) Quantitative Detection and Genotyping of *Helicobacter pylori* from Stool Using Droplet Digital PCR Reveals Variation in Bacterial Loads that Correlates with *cagA* Virulence Gene Carriage. *Helicobacter*, **21**, 325-333. <https://doi.org/10.1111/hel.12289>
- [39] 吴盛海, 等. 荧光 PCR 技术在粪便幽门螺杆菌 *ureA* 基因检测中的应用[J]. 中华临床感染病杂志, 2010(3): 162-165.
- [40] Pajic, M.I., *et al.* (2018) Presence of *Helicobacter pylori* in the Stomach and Laryngeal Mucosal Linings in Patients with Laryngeal Cancer. *Acta Clinica Croatica*, **57**, 91-95. <https://doi.org/10.20471/acc.2018.57.01.10>
- [41] Krajden, S., *et al.* (1989) Examination of Human Stomach Biopsies, Saliva, and Dental Plaque for *Campylobacter pylori*. *Journal of Clinical Microbiology*, **27**, 1397-1398. <https://doi.org/10.1128/jcm.27.6.1397-1398.1989>
- [42] Cai, H., *et al.* (2014) Genetic Variation of *Helicobacter pylori* in the Oral Cavity and Stomach Detected Using Thymine Adenine Cloning in Children with Chronic Gastritis. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, **33**, e1-e6. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000000017>
- [43] 王鑫莹, 等. 多重 PCR 检测唾液标本中的幽门螺杆菌 16S rRNA 及 *cagA* 基因[J]. 南方医科大学学报, 2021, 41(12): 1816-1821.
- [44] Ismail, H., *et al.* (2016) A Newly Developed Nested PCR Assay for the Detection of *Helicobacter pylori* in the Oral Cavity. *Journal of Clinical Gastroenterology*, **50**, 17-22. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000310>
- [45] Fischbach, W. and Malfertheiner, P. (2018) *Helicobacter pylori* Infection. *Deutsches Ärzteblatt International*, **115**, 429-436. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.0429>
- [46] Patel, S.K., *et al.* (2014) *Helicobacter pylori* Is Not Eradicated after Triple Therapy: A Nested PCR Based Study. *Bio-Med Research International*, **2014**, Article ID: 483136. <https://doi.org/10.1155/2014/483136>
- [47] 宋利华, 等. 实时荧光定量 PCR 法分析复治患者幽门螺杆菌感染及其耐药情况[J]. 医学食疗与健康, 2020, 18(24): 71-72.