

儿童原发性十二指肠胃反流与幽门螺杆菌感染对胃炎和抗生素耐药性的影响

王旭阳¹ 林琼²

(1. 南京医科大学附属无锡人民医院儿童消化内科, 江苏无锡 214000;

2. 无锡市儿童医院消化科, 江苏无锡 214000)

[摘要] **目的** 探讨儿童原发性十二指肠胃反流 (duodenogastric reflux, DGR) 伴幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, HP) 感染发生的危险因素及对胃炎和抗生素耐药性的影响。**方法** 回顾性分析2019年1月—2022年2月在无锡市儿童医院接受上消化道内镜检查的患儿的临床资料, 308例经内镜诊断为原发性DGR, 根据是否伴HP感染, 分为原发性DGR伴HP感染组 (53例) 和不伴HP感染组 (255例), 分析影响原发性DGR伴HP感染发生的危险因素及其对胃炎发病率和严重程度的影响。331例HP感染患儿根据是否伴原发性DGR, 分为HP感染伴原发性DGR组 (29例) 和不伴原发性DGR组 (302例), 分析原发性DGR伴HP感染对抗生素耐药性的影响。**结果** 原发性DGR伴HP感染组患儿年龄高于不伴HP感染组 ($P<0.05$), 且两组患儿年龄分布差异有统计学意义 ($P<0.05$); 两组患儿胃炎比例及胃炎严重程度比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。多因素logistic回归分析显示, 年龄大是原发性DGR伴HP感染发生的危险因素 ($P<0.05$)。药敏试验显示HP感染伴原发性DGR组和不伴原发性DGR组甲硝唑、克拉霉素和左氧氟沙星的单一及联合耐药率比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。**结论** 年龄大与原发性DGR伴HP感染密切相关。原发性DGR伴HP感染对儿童胃炎和抗生素耐药性无显著影响。

[中国当代儿科杂志, 2024, 26 (5): 493-498]

[关键词] 原发性十二指肠胃反流; 胃炎; 幽门螺杆菌; 耐药性; 儿童

Impact of primary duodenogastric reflux and *Helicobacter pylori* infection on gastritis and antibiotic resistance in children

WANG Xu-Yang, LIN Qiong. Department of Gastroenterology, Wuxi Children's Hospital, Wuxi, Jiangsu 214000, China (Lin Q, Email: linqiong76@163.com)

Abstract: Objective To investigate the risk factors for *Helicobacter pylori* (HP) infection in children with primary duodenogastric reflux (DGR) and its impact on gastritis and antibiotic resistance. **Methods** A retrospective analysis was performed on the clinical data of 2 190 children who underwent upper gastrointestinal endoscopy in Wuxi Children's Hospital from January 2019 to February 2022, among whom 308 children were diagnosed with primary DGR. According to the presence or absence of HP infection, the children were classified to HP infection group (53 children) and non-HP infection group (255 children). The risk factors for HP infection and its impact on the incidence rate and severity of gastritis were analyzed. According to the presence or absence of primary DGR, 331 children with HP infection were classified to primary DGR group (29 children) and non-primary DGR group (302 children), and then the impact of primary DGR with HP infection on antibiotic resistance was analyzed. **Results** The HP infection group had a significantly higher age than the non-HP infection group ($P<0.05$), and there was a significant difference in the age distribution between the two groups ($P<0.05$), while there were no significant differences in the incidence rate and severity of gastritis between the two groups ($P>0.05$). The multivariate logistic regression analysis showed that older age was a risk factor for HP infection in children with DGR ($P<0.05$). Drug sensitivity test showed that there were no

[收稿日期] 2023-11-17; [接受日期] 2024-04-01

[基金项目] 无锡市卫生健康委妇幼健康科研项目 (FYKY202108)。

[作者简介] 王旭阳, 男, 硕士研究生。

[通信作者] 林琼, 女, 主任医师。Email: linqiong76@163.com。

significant differences in the single and combined resistance rates of metronidazole, clarithromycin, and levofloxacin between the primary DGR group and the non-primary DGR group ($P>0.05$). **Conclusions** Older age is closely associated with HP infection in children with DGR. Primary DGR with HP infection has no significant impact on gastritis and antibiotic resistance in children. [Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2024, 26(5): 493-498]

Key words: Primary duodenogastric reflux; Gastritis; *Helicobacter pylori*; Drug resistance; Child

十二指肠胃反流 (duodenogastric reflux, DGR) 是指由各种原因引起的十二指肠内容物 (主要是胆汁) 进入胃的逆行运动。轻度 DGR 被认为是正常的餐后生理现象, 健康人群也可出现^[1]。然而, 过度的 DGR 可导致胃黏膜损害, 诱发慢性炎症、糜烂、溃疡、胃食管反流, 甚至胃癌等疾病^[2]。DGR 在胆囊切除术、幽门成形术和胃部分切除术后较常见^[3], 然而, 研究证实 DGR 也发生在未接受过胃肠手术的人群中^[4], 这种情况被称为原发性 DGR。DGR 的复杂病因和发病机制尚不清楚, 可能与胃肠道蠕动障碍和神经内分泌紊乱有关^[5]。通常根据胃镜检查显示胃中有大量胆汁、黏膜脆弱、红斑/糜烂/溃疡, 伴有上腹痛、恶心、呕吐等表现, 则可诊断 DGR^[6-7]。原发性 DGR 和幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, HP) 感染常共存, 两者都参与胃炎的发生, 但二者之间的关系尚未明确。儿童原发性 DGR 伴 HP 感染发生相关的危险因素研究较少。既往有研究发现年龄是原发性 DGR 伴 HP 感染发生的危险因素^[6], 但未提及对患儿胃炎及抗生素耐药性的影响。因此, 本研究旨在探讨原发性 DGR 患儿中, HP 感染发生的高危因素及对胃炎和抗生素耐药性的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象与分组

回顾性分析 2019 年 1 月—2022 年 2 月因腹痛、恶心、呕吐、消化道出血、消化不良等上消化道症状就诊于无锡市儿童医院消化内科门诊的 2 190 例患儿的临床资料。纳入标准: (1) 年龄 2~18 岁; (2) 行电子胃镜检查; (3) 患儿行胃镜检查前, 监护人签订知情同意书。排除标准: (1) 接受电子胃镜检查前 4 周内 HP 根除治疗史; (2) 近半年内有上消化道手术、胃造瘘术、肠系膜上动脉综合征、胆道位置异常及其他影响胆汁流动的胃肠道手术史; (3) 正在参加其他临床试验; (4) 合并严重心、肝、肾功能不全等全身性慢性疾病的患儿。

308 例患儿胃镜下显示胃内有胆汁酸池和固体

胆汁排泄物, 诊断为原发性 DGR, 根据是否伴有 HP 感染分为原发性 DGR 伴 HP 感染组 (53 例) 和不伴 HP 感染组 (255 例)。331 例患儿 HP 分离培养阳性, 诊断为 HP 感染, 根据是否伴有原发性 DGR 分为 HP 感染伴原发性 DGR 组 (29 例) 和不伴原发性 DGR 组 (302 例)。本研究获得无锡市儿童医院伦理委员会审批 (WXCH2023-07-047-02), 并获得受试者监护人的知情同意。

1.2 组织病理学评估

2 190 例患儿均行电子胃镜检查, 内镜下观察并记录食管、胃、十二指肠黏膜的状态及表现, 并在距离幽门 3~5 cm 处的胃窦小弯侧及胃体大弯侧各采集 1 小块胃黏膜组织做病理组织学检查, 镜下观察并记录切片的病理情况。根据改进的悉尼分类法评估组织标本中胃炎严重程度^[8]。此外, 根据休斯顿和更新的悉尼系统对病例进行分级, 其中分级符合固有层内单核炎症细胞浸润的强度: 无炎症 (0 级), 轻度炎症 (1 级), 中度炎症 (2 级) 和严重炎症 (3 级)。胃炎的严重程度分为轻度、中度和重度^[9]。

1.3 HP 分离培养及药敏试验

在胃窦小弯侧距幽门 5 cm 内取胃黏膜标本, 将采集的组织标本研磨成匀浆后接种于含 5% 脱纤维绵羊血的平板上, 置于 37℃ 的高湿度微需氧条件下的三气培养箱中 (5% O₂、10% CO₂、85% N₂) 培养, 96~120 h 后观察菌落的生长情况。可疑菌落涂片染色镜检, 镜下为革兰氏阴性杆菌, 形态为弧状或海鸥状的菌株判定为 HP 阳性; 未发现可疑菌落, 培养时间最长可延长至 7 d, 若出现菌株再镜检判定是否为 HP 阳性^[10]。

琼脂稀释法检测 HP 阳性菌株的抗生素耐药性^[11]。所选抗生素的耐药性临界点判定标准为: 克拉霉素 1 μg/mL, 阿莫西林 2 μg/mL, 呋喃唑酮 2 μg/mL, 甲硝唑 8 μg/mL, 左氧氟沙星 2 μg/mL, 四环素 2 μg/mL。吸取 2 μL 菌悬液接种于含 5% 脱纤维绵羊血的抗生素平皿上, 干燥后置于 37℃ 的高湿度三气培养箱中, 微需氧环境下培养 3 d 后观察结果, 根据接种点菌落生长状况判读药敏试验结果。药敏试验中, 选取 ATCC 43504 (NCTC11637)

标准菌株作为对照，每次试验均平行重复 2 次。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件对数据进行统计学分析。非正态分布的计量资料以中位数（四分位数间距） $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示，组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料以例数和百分率（%）表示，组间比较采用卡方检验或 Fisher 确切概率法。采用 logistic 回归分析影响原发性 DGR 伴 HP 感染发生的危险因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

共诊断原发性 DGR 患儿 308 例，占我院同期行胃镜检查的 14.06%（308/2 190）。308 例患儿中，中位年龄 13（11，15）岁；男性 121 例（39.3%），女性 187 例（60.7%）；胃炎 232 例（75.3%）；原发性 DGR 伴 HP 感染 53 例（17.2%），原发性 DGR 不

伴 HP 感染 255 例（82.8%）。

原发性 DGR 伴 HP 感染组患儿中位年龄 14（12，17）岁，高于原发性 DGR 不伴 HP 感染组中位年龄 13（11，15）岁（ $Z = 3.668$ ， $P < 0.001$ ）。两组患儿年龄分布比较差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ），两组患儿在性别、以腹痛为首发症状、胃炎及其严重程度方面比较差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。见表 1。

2.2 原发性 DGR 伴 HP 感染发生的多因素 logistic 回归分析

以是否发生原发性 DGR 伴 HP 感染为因变量（未发生=0，发生=1），结合文献报道^[12]及临床经验，纳入与因变量关系密切的自变量（性别）及表 1 分析显示有统计学意义的自变量（年龄），进行多因素 logistic 回归分析。结果显示，年龄大是原发性 DGR 伴 HP 感染发生的危险因素（ $P < 0.05$ ）。见表 2。

表 1 原发性 DGR 伴 HP 感染组与不伴 HP 感染组患儿一般资料比较 [例（%）]

项目	原发性 DGR 不伴 HP 感染组 (n=255)	原发性 DGR 伴 HP 感染组 (n=53)	χ^2 值	P 值
年龄分布				
<9 岁	31(12.2)	3(5.7)		
9~13 岁	128(50.2)	15(28.3)	14.524	0.001
14~17 岁	96(37.6)	35(66.0)		
男性	96(37.6)	25(47.2)	1.668	0.196
以腹痛为首发症状	142(55.7)	31(58.5)	0.140	0.708
胃炎	191(74.9)	41(77.4)	0.142	0.706
轻度	129(67.5)	25(61.0)		
中度	25(13.1)	5(12.2)	1.147	0.563
重度	37(19.4)	11(26.8)		

注：[DGR] 十二指肠胃反流；[HP] 幽门螺杆菌。

表 2 影响原发性 DGR 伴 HP 感染发生的多因素 logistic 回归分析

变量	B	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
女性	0.408	0.312	1.706	0.192	1.504	0.815 ~ 2.773
年龄分布						
14~17 岁					参照	
9~13 岁	-1.131	0.338	11.206	0.001	0.323	0.167 ~ 0.626
<9 岁	-1.364	0.638	4.569	0.033	0.256	0.073 ~ 0.893
常量	-1.180	0.242	23.873	0.001	0.307	

2.3 HP 感染伴或不伴原发性 DGR 对抗生素耐药性的影响

331 例 HP 感染患儿进行菌株体外药敏试验，

对甲硝唑、克拉霉素、左氧氟沙星耐药菌株分别为 252 例（76.1%）、146 例（44.1%）和 76 例（23.0%），未发现对阿莫西林、呋喃唑酮及盐酸四

环素耐药菌株；对甲硝唑+克拉霉素、甲硝唑+左氧氟沙星、克拉霉素+左氧氟沙星联合耐药菌株分别为 99 例（29.9%）、42 例（12.7%）、54 例（16.3%）；对甲硝唑+左氧氟沙星+克拉霉素三重耐

药菌株为 28 例（8.5%）。HP 感染伴原发性 DGR 组和不伴原发性 DGR 组甲硝唑、克拉霉素和左氧氟沙星三种抗生素的单一及联合耐药率比较差异无统计学意义（ $P>0.05$ ），见表 3。

表 3 HP 感染伴原发性 DGR 组与不伴原发性 DGR 组患儿抗生素耐药情况比较 [例（%）]

抗生素种类	HP 感染不伴原发性 DGR 组 ($n=302$)	HP 感染伴原发性 DGR 组 ($n=29$)	χ^2 值	P 值
甲硝唑	229(75.8)	23(79.3)	0.178	0.674
克拉霉素	137(45.4)	9(31.0)	2.204	0.138
左氧氟沙星	73(24.2)	3(10.3)	2.132	0.144
甲硝唑+克拉霉素	95(31.5)	4(13.8)	3.141	0.076
甲硝唑+左氧氟沙星	39(12.9)	3(10.3)	0.011	0.916
克拉霉素+左氧氟沙星	51(16.9)	3(10.3)	0.420	0.517
甲硝唑+左氧氟沙星+克拉霉素	25(8.3)	3(10.3)	0.001	0.974

注：[HP] 幽门螺杆菌；[DGR] 十二指肠胃反流。

3 讨论

原发性 DGR 伴 HP 感染临床上常被忽视，因其临床表现无特异性，且儿童时期接受内镜检查依从性较低^[13]。而反流的胆汁酸和 HP 感染均可造成胃黏膜慢性损伤，导致胃溃疡，甚至癌变^[3]。因此，分析原发性 DGR 伴 HP 感染发生的危险因素尤为重要。本研究发现，原发性 DGR 伴 HP 感染组年龄高于不伴 HP 感染组，且 logistic 回归分析显示年龄大是原发性 DGR 伴 HP 感染发生的危险因素。这与 Agin 等^[6]的研究结果一致。而在成人中，Barakat 等^[14]的研究显示原发性 DGR 伴 HP 感染的发病年龄呈双峰特点，这可能与功能性胃肠病（包括 DGR）在年轻年龄组中占主导地位，并且通常较为严重。关于性别是否影响原发性 DGR 伴 HP 感染的发生研究结果并不一致。何梦龙等^[12]的研究发现，在 DGR 患儿中女性更易伴发 HP 感染。而本研究发现，在原发性 DGR 患儿中性别与 HP 感染无显著相关性。Sz6ke 等^[15]纳入 560 例参与者的研究结果支持这一观点。可能由于 DGR 男性或女性患儿感染 HP 的概率无明显差异。

本研究结果显示原发性 DGR 伴或不伴 HP 感染对胃炎发生率及其严重程度没有显著影响，这与 Matsuhisa 等^[16]的研究结果一致。虽然原发性 DGR 和 HP 感染都会对胃黏膜造成损害，但二者的关系一直存有争议。一些研究表明，DGR 与 HP 感染常共存，在诱导慢性胃炎方面有着协同效应^[17-18]。

其可能机制为 DGR 促进 HP 在胃体区域的定植^[19]，且 HP 的存在有利于胃泌素在胃窦中释放，通过影响十二指肠运动^[20]或造成幽门括约肌功能不全^[21]而增加 DGR 的发生，进而促进胃炎的发生。与之相反，大多数关于成人的研究^[22-23]和少数关于儿童的研究^[24]表明，DGR 的存在降低了 HP 的感染率，进而防止胃炎的发生。其可能机制为反流的胆汁酸升高了胃 pH 值，破坏胃黏膜屏障进而损害 HP 生存所需的微环境，从而减少 HP 定植，降低 HP 感染率^[25]。后续仍需进行多中心大样本研究进一步探讨原发性 DGR 与 HP 感染在促进胃炎发生方面的关系及具体机制。

HP 感染是全世界关注的问题，为胃炎、消化性溃疡病、胃黏膜相关淋巴瘤和胃癌的主要原因^[26]。虽然大多 HP 感染患儿无明显症状，但 2015 年发布的京都全球共识^[27]和 2020 年发布的台北全球共识^[28]均建议对所有 HP 阳性病例进行根除治疗。在 HP 根除治疗方案中，仅少数抗生素如克拉霉素、阿莫西林、甲硝唑、左氧氟沙星、四环素和呋喃唑酮对根除 HP 有效^[29]。但由于有限抗生素的广泛和不当使用导致抗生素耐药性迅速增加^[30]。本研究总结了无锡地区 HP 对几种常用抗生素的耐药性，甲硝唑、克拉霉素、左氧氟沙星、阿莫西林、呋喃唑酮及盐酸四环素的耐药率分别为 76.1%、44.1%、23.0%、0、0 和 0。Savoldi 等^[31]分析全球 HP 耐药性发现，HP 对甲硝唑、克拉霉素及左氧氟沙星具有较高耐药率，而对阿莫西林、

四环素和呋喃唑酮的耐药率仍较低,本研究结果与之一致。鉴于抗生素耐药性的日益增加(特别是对克拉霉素、甲硝唑和左氧氟沙星的耐药性),成功根除HP已成为一个挑战^[32]。共识^[29]指出,HP对克拉霉素的耐药率高于20%及对甲硝唑耐药率高于40%的地区,不推荐经验性使用这两种抗菌药物用于HP根治,建议先行药敏试验。鉴于本地区HP对甲硝唑和克拉霉素的耐药率分别为76.1%和44.1%,因此在行HP根除治疗时,建议避免使用甲硝唑和克拉霉素。强烈建议根据当地药敏试验进行个体化治疗,选择最佳方案^[33]。

综上所述,本研究显示,年龄大与原发性DGR伴HP感染密切相关。原发性DGR伴HP感染对儿童胃炎和抗生素耐药性无显著影响。本研究还存在以下不足,一是单中心回顾性研究;二是缺乏DGR反流量的测量和胃液pH的监测;三是DGR与儿童胃炎和HP耐药性的具体机制还不明确,后续需联合多中心进一步研究。

作者贡献声明:王旭阳负责研究设计、采集数据、统计分析数据、撰写文章;林琮负责研究设计、修改和审阅文章内容、指导文章写作。

利益冲突声明:所有作者声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] McCabe ME 4th, Dilly CK. New causes for the old problem of bile reflux gastritis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2018, 16(9): 1389-1392. PMID: 29505908. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.02.034.
- [2] Maguilnik I, Neumann WL, Sonnenberg A, et al. Reactive gastropathy is associated with inflammatory conditions throughout the gastrointestinal tract[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2012, 36(8): 736-743. PMID: 22928604. DOI: 10.1111/apt.12031.
- [3] Arslan M, Balamtekin N. The relationship between primary duodenogastric reflux and *Helicobacter pylori* gastritis in children[J]. Dig Dis, 2022, 40(3): 276-281. PMID: 34010846. DOI: 10.1159/000517263.
- [4] Chen L, Zhu G, She L, et al. Analysis of risk factors and establishment of a prediction model for endoscopic primary bile reflux: a single-center retrospective study[J]. Front Med (Lausanne), 2021, 8: 758771. PMID: 34859013. PMCID: PMC8631358. DOI: 10.3389/fmed.2021.758771.
- [5] Huang G, Wang S, Wang J, et al. Bile reflux alters the profile of the gastric mucosa microbiota[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2022, 12: 940687. PMID: 36159635. PMCID: PMC9500345. DOI: 10.3389/fcimb.2022.940687.
- [6] Agin M, Kayar Y. The effect of primary duodenogastric bile reflux on the presence and density of *Helicobacter pylori* and on gastritis in childhood[J]. Medicina (Kaunas), 2019, 55(12): 775. PMID: 31817518. PMCID: PMC6956137. DOI: 10.3390/medicina55120775.
- [7] Wang S, Kuang J, Zhang H, et al. Bile acid-microbiome interaction promotes gastric carcinogenesis[J]. Adv Sci (Weinh), 2022, 9(16): e2200263. PMID: 35285172. PMCID: PMC9165488. DOI: 10.1002/adv.202200263.
- [8] Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, et al. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994[J]. Am J Surg Pathol, 1996, 20(10): 1161-1181. PMID: 8827022. DOI: 10.1097/00000478-199610000-00001.
- [9] Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, et al. Histological classification of gastritis and *Helicobacter pylori* infection: an agreement at last? The International Workshop on the Histopathology of Gastritis[J]. Helicobacter, 1997, 2 Suppl 1: S17-S24. PMID: 9432349. DOI: 10.1111/j.1523-5378.1997.06b09.x.
- [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. PMID: 23418857. DOI: 10.1111/hel.12046.
- [11] Shakir SM, Otiso J, Keller G, et al. Multicenter evaluation of a gradient diffusion method for antimicrobial susceptibility testing of *Helicobacter pylori*[J]. Microbiol Spectr, 2022, 10(2): e0211121. PMID: 35254119. PMCID: PMC9045198. DOI: 10.1128/spectrum.02111-21.
- [12] 何梦龙, 霍金苑. 原发性胆汁反流性胃炎合并幽门螺杆菌阳性与无幽门螺杆菌感染的临床特征比较[J]. 临床合理用药, 2023, 16(5): 52-55. DOI: 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2023.05.016.
- [13] Hermans D, Sokal EM, Collard JM, et al. Primary duodenogastric reflux in children and adolescents[J]. Eur J Pediatr, 2003, 162(9): 598-602. PMID: 12836018. DOI: 10.1007/s00431-003-1259-y.
- [14] Barakat EAME, Abbas NF, El-Kholi NY. Primary bile reflux gastritis versus *Helicobacter pylori* gastritis: a comparative study [J]. Egypt J Intern Med, 2018, 30(1): 23-27. DOI: 10.4103/ejim.ejim_42_17.
- [15] Szöke A, Mocan S, Negovan A. *Helicobacter pylori* infection over bile reflux: no influence on the severity of endoscopic or premalignant gastric lesion development[J]. Exp Ther Med, 2021, 22(1): 766. PMID: 34055065. PMCID: PMC8145345. DOI: 10.3892/etm.2021.10198.
- [16] Matsuhisa T, Arakawa T, Watanabe T, et al. Relation between bile acid reflux into the stomach and the risk of atrophic gastritis and intestinal metaplasia: a multicenter study of 2283 cases[J]. Dig Endosc, 2013, 25(5): 519-525. PMID: 23363381. DOI: 10.1111/den.12030.
- [17] Szarszewski A, Korzon M, Kamińska B, et al. Duodenogastric reflux: clinical and therapeutic aspects[J]. Arch Dis Child, 1999,

- 81(1): 16-20. PMID: 10373126. PMCID: PMC1717988.
DOI: 10.1136/adc.81.1.16.
- [18] Li D, Zhang J, Yao WZ, et al. The relationship between gastric cancer, its precancerous lesions and bile reflux: a retrospective study[J]. J Dig Dis, 2020, 21(4): 222-229. PMID: 32187838. PMCID: PMC7317534. DOI: 10.1111/1751-2980.12858.
- [19] Chen SL, Mo JZ, Cao ZJ, et al. Effects of bile reflux on gastric mucosal lesions in patients with dyspepsia or chronic gastritis[J]. World J Gastroenterol, 2005, 11(18): 2834-2837. PMID: 15884134. PMCID: PMC4305928. DOI: 10.3748/wjg.v11.i18.2834.
- [20] Huang H, Tian J, Xu X, et al. A study on the roles of *Helicobacter pylori* in bile reflux gastritis and gastric cancer[J]. J BUON, 2018, 23(3): 659-664. PMID: 30003734.
- [21] Sakaguchi T, Sugihara T, Ohnita K, et al. Pyloric incompetence associated with helicobacter pylori infection and correlated to the severity of atrophic gastritis[J]. Diagnostics (Basel), 2022, 12(3): 572. PMID: 35328125. PMCID: PMC8947545. DOI: 10.3390/diagnostics12030572.
- [22] Zhuo XH, Sun JC, Zhong WJ, et al. Negative correlations between bile reflux gastritis and *Helicobacter pylori* infection[J]. Scand J Gastroenterol, 2022, 57(12): 1430-1434. PMID: 35840539. DOI: 10.1080/00365521.2022.2094721.
- [23] Asfeldt AM, Steigen SE, Løchen ML, et al. The natural course of *Helicobacter pylori* infection on endoscopic findings in a population during 17 years of follow-up: the Sørreisa gastrointestinal disorder study[J]. Eur J Epidemiol, 2009, 24(10): 649-658. PMID: 19629722. DOI: 10.1007/s10654-009-9371-6.
- [24] Taşcı EK, Karakoyun M, Sezak M, et al. Does bile reflux reduce *Helicobacter pylori* gastritis? [J]. Turk J Pediatr, 2022, 64(1): 122-126. PMID: 35286038. DOI: 10.24953/turkjp.2020.2839.
- [25] Niemelä S, Karttunen T, Heikkilä J, et al. Relationship of *Campylobacter pylori* and duodenogastric reflux[J]. Dig Dis Sci, 1989, 34(7): 1021-1024. PMID: 2743841. DOI: 10.1007/BF01536367.
- [26] Rokkas T, Gisbert JP, Malfertheiner P, et al. Comparative effectiveness of multiple different first-line treatment regimens for *Helicobacter pylori* infection: a network meta-analysis[J]. Gastroenterology, 2021, 161(2): 495-507. e4. PMID: 33839101. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.04.012.
- [27] Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis[J]. Gut, 2015, 64(9): 1353-1367. PMID: 26187502. PMCID: PMC4552923. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309252.
- [28] Liou JM, Malfertheiner P, Lee YC, et al. Screening and eradication of *Helicobacter pylori* for gastric cancer prevention: the Taipei global consensus[J]. Gut, 2020, 69(12): 2093-2112. PMID: 33004546. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322368.
- [29] 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. PMID: 27707777. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312288.
- [30] Tshibangu-Kabamba E, Yamaoka Y. *Helicobacter pylori* infection and antibiotic resistance: from biology to clinical implications[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2021, 18(9): 613-629. PMID: 34002081. DOI: 10.1038/s41575-021-00449-x.
- [31] Savoldi A, Carrara E, Graham DY, et al. Prevalence of antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*: a systematic review and meta-analysis in World Health Organization regions[J]. Gastroenterology, 2018, 155(5): 1372-1382. e17. PMID: 29990487. PMCID: PMC6905086. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.07.007.
- [32] Dascălu RI, Bolocan A, Păduaru DN, et al. Multidrug resistance in *Helicobacter pylori* infection[J]. Front Microbiol, 2023, 14: 1128497. PMID: 36922977. PMCID: PMC10009102. DOI: 10.3389/fmicb.2023.1128497.
- [33] Mladenova I. Epidemiology of *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics (a narrative review)[J]. Antibiotics (Basel), 2023, 12(7): 1184. PMID: 37508280. PMCID: PMC10376713. DOI: 10.3390/antibiotics12071184.

(本文编辑: 王颖)

(版权所有©2024中国当代儿科杂志)