

- 2017,56(7):1144-1153.
- [14] KAMEL B, GRAHAM G G, WILLIAMS K M, et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of febuxostat [J]. Clin Pharmacokinet, 2017, 56(5):459-475.
- [15] STAMP L K, CHAPMAN P T, PALMER S C, et al. Allopurinol and kidney function: An update [J]. Joint Bone Spine, 2016, 83(1):19-24.
- [16] LIU C T, CHEN C Y, HSU C Y, et al. Risk of febuxostat-associated myopathy in patients with CKD [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2017, 12(5):744-750.
- [17] BAEK C H, KIM H, YANG W S, et al. Efficacy and safety of febuxostat in kidney transplant patients [J]. Exp Clin Transplant, 2018, 16(4):401-406.
- [18] KUWABARA M. Letter by Kuwabara Regarding Article, "Assessment of Cardiovascular Risk in Older Patients With Gout Initiating Febuxostat Versus Allopurinol: Population-Based Cohort Study" [J]. Circulation, 2019, 139(10):1348-1349.

(收稿日期:2019-12-27)

· 论著 ·

临床药师参与幽门螺杆菌门诊治疗的药学实践

孙雪林¹, 康薇², 金鹏飞¹, 刘德军²

(1. 北京医院药学部 国家老年医学中心 中国医学科学院老年医学研究院 药物临床风险与个体化应用评价北京市重点实验室, 北京 100730; 2. 中央军委联合参谋部警卫局卫生保健处)

[摘要] **目的** 探讨临床药师参与幽门螺杆菌 (*H. pylori*) 阳性患者根除治疗的药学实践效果。**方法** 选取 2019 年 8 月至 12 月在北京医院门诊就诊进行首次 *H. Pylori* 阳性进行根除治疗患者, 根据患者就诊时间分为对照组和观察组。共纳入 160 例患者, 治疗方案均为 14 d 四联疗法, 其中对照组 80 例在药物应用过程中未进行任何药师干预或咨询, 仅医师门诊交代患者; 观察组 80 例患者, 药师对患者根除治疗方案进行一对一的用药教育, 交代正确的服药方法, 指导患者改善生活方式, 为患者制定服药记录。两组患者分别于服药结束至少 4 周以后复查¹⁴C 尿素呼气试验, 检测 *H. Pylori* 的根除率, 并且接受药师随访, 统计患者的依从性, 药品不良反应发生率, 以及患者对本次就诊治疗的满意程度。**结果** *H. Pylori* 根除率: 观察组 92.50% 与对照组 73.75% 比较, $P < 0.05$ 。经过临床药师的专业指导, 与对照组相比, 观察组患者正确服药比例 (观察组 95.00% 较对照组 77.50%) 大幅提高, 漏服和中途停药数量减少 ($P < 0.01$), 两组不良反应的发生率差异无统计学意义。观察组对治疗的满意度 (98.75%) 高于对照组 (78.75%), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 临床药师参与 *H. Pylori* 门诊治疗的药学实践, 可以明显提高患者的服药依从性, 有利于提高 *H. Pylori* 根除治疗的治愈率。

[关键词] 幽门螺杆菌; 药剂师; 药学服务; 治疗结果

DOI: 10.3969/J.issn.1672-6790.2020.05.009

Pharmaceutical practice of clinical pharmacists participating in outpatient treatment of helicobacter pylori

Sun Xuelin*, Kang Wei, Jin Pengfei, Liu Dejun (* Department of Pharmacy, Beijing Hospital; National Center of Gerontology; Institute of Geriatric Medicine; Chinese Academy of Medical Sciences; Assessment of Clinical Drugs Risk and Individual Application Key Laboratory, Beijing 100730, China)

Corresponding author: Liu Dejun, Email: liudejun6721@126.com

[Abstract] **Objective** To investigate the pharmaceutical practice effect of clinical pharmacists participating in the eradication treatment of *Helicobacter pylori* (*H. Pylori*) positive patients. **Methods** From August 2019 to December 2019, patients with *H. Pylori* positive for the first time for eradication treatment in our outpatient department were randomly divided into the control group and the experimental group. A total of 160 patients were included, all of whom were treated with 14-day quadrupled therapy. Among them, 80 patients in the control group did not receive any pharmacist in-

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81600190); 军队保健专项课题 (20BJZ47)

作者简介: 孙雪林, 主管药师, Email: sx1220@163.com

通信作者: 刘德军, 主任医师, Email: liudejun6721@126.com

intervention or consultation in the course of drug application. In the experimental group of 80 patients, the pharmacist conducted one-to-one medication education on the eradication treatment plan, explained the correct medication method, guided the patients to improve their lifestyle, and made medication records for the patients. Patients in the two groups should reviewed the ^{14}C urea breath test at least 4 weeks after the end of the medication to detect the eradication rate of *H. Pylori*, and to receive follow-up visits from pharmacists to calculate the patients' compliance, the incidence of adverse drug reactions and the degree of satisfaction of patients with this treatment. **Results** *H. Pylori* eradication rate (92.50% in the experimental group vs 73.75% in the control group, $P < 0.05$). After the professional guidance of clinical pharmacists, compared with the control group, the proportion of patients in the experimental group who took the medication correctly (77.50% in the control group vs 95.00% in the experimental group) was greatly increased, and the number of missed doses and drug withdrawals was reduced ($P < 0.01$). There was no statistical difference in the incidence of drug adverse reactions. The treatment satisfaction of the experimental group was higher than that of the control group (experimental group 98.75% vs control group 78.75%), and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** The participation of clinical pharmacists in the pharmaceutical practice of *H. Pylori* outpatient treatment can significantly improve the medication compliance and treatment outcome.

[**Keywords**] *Helicobacter pylori*; Pharmacists; Pharmaceutical services; Treatment outcome

幽门螺杆菌(*H. Pylori*)感染是消化系统最常见的慢性细菌感染。全世界范围内和各年龄人群中都有 *H. Pylori* 感染的报道^[1-3],保守估计全世界有超过 50% 的人口存在 *H. pylori* 感染。与发达国家相比,发展中国家的感染率更高,感染年龄更小^[4]。目前我国 *H. pylori* 感染率为 50% 左右^[5]。*H. pylori* 感染不仅引起消化系统疾病,还可引起呼吸、循环、血液等系统疾病,根除 *H. pylori* 治疗对于许多疾病明显获益。临床药师参与疾病的药物治疗,通过药学服务可提高患者用药的安全性、合理性和依从性,而且具备一定的经济性^[6]。本文以临床药师参与 *H. pylori* 阳性患者门诊治疗为例,探讨临床药师参与药物治疗的临床实践效果。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2019 年 8 月至 2019 年 12 月在北京医院门诊就诊的 160 例患者,*H. pylori* 阳性且既往未接受过根除治疗,首次要求根除治疗的患者为研究对象;其中男性 78 例,女性 82 例。选择每周固定 1 天的 *H. pylori* 专科门诊患者,根据就诊顺序,奇数就诊患者为对照组,年龄(47.1 ± 3.7)岁;偶数就诊患者为观察组,年龄(48.0 ± 4.5)岁。*H. pylori* 阳性确诊的标准包括胃镜检查时快速尿素酶试验、病理学组织切片检查、 ^{13}C 和 ^{14}C 尿素呼气试验其中一项阳性。将治疗前 2 周服用过抗菌药物、铋制剂、 H_2 受体阻断剂和质子泵抑制剂(PPI)的患者排除。*H. pylori* 阳性患者合并的主要疾病为胃炎、消化性溃疡、胃食管反流、消化道出血史和功能性消化不良,还有相当一部分的无症状感染者。两

组患者的年龄、性别、合并主要疾病比较均差异无统计学意义($P < 0.05$)。

1.2 研究方法 两组治疗方案均为 14 天 *H. pylori* 根除四联疗法,其中对照组 80 例在药物应用过程中不进行任何药师干预或咨询,仅医师门诊交代患者;观察组 80 例患者,药师对患者根除治疗方案进行一对一的用药教育,交代正确的服药方法,指导患者改善生活方式,为患者制定服药记录。两组患者分别于服药结束至少 4 周后复查 ^{14}C 尿素呼气试验,检测 *H. pylori* 的根除率,并接受药师随访,统计患者的依从性、药品不良反应发生率和用药差错等。患者对就诊的满意度调查采用自制的调查表,分为非常满意,比较满意和不满意。满意度 = (非常满意 + 较满意) / 总例数 $\times 100\%$ 。

1.3 统计学处理 使用 SPSS 23.0 进行研究资料分析。观测资料中的计量数据,均通过正态性检验,以 $\bar{x} \pm s$ 描述。两组间的比较为成组 t 检验或校正 t 检验。计数资料以例数及率描述。非等级资料两组间比较为 χ^2 检验或校正 χ^2 检验。等级资料为秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 *H. pylori* 根除治疗记录 根据《第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告》,目前推荐铋剂四联(PPI + 铋剂 + 2 种抗生素)作为主要的经验性根除 *H. pylori* 治疗方案,疗程为 14 d。治疗结束后,观察组的根除比例明显高于对照组,服药过程经过临床药师的参与后患者正确服药的比例大幅提升,漏服和中途停药现象显著减少($P < 0.05$),两组不良反

表 1 临床药学服务干预对照组和观察组患者的情况

组别	例数	根除 [例(%)]	服药依从性[例(%)]		中途停药 [例(%)]	药品不良反应						
			正确服药	漏服药品		总数 [例(%)]	胃肠不适 (例)	味觉异常 (例)	腹泻 (例)	过敏性皮疹 (例)	发热 (例)	转氨酶异常 (例)
对照组	80	59(73.75)	62(77.50)	11(13.75)	7(8.75)	54(67.50)	26	13	9	1	3	2
观察组	80	74(92.50)	76(95.00)	3(3.75)	1(1.25)	58(72.50)	28	16	10	0	2	2
χ^2 值		10.025	10.329	96.341	3.289				0.476			
P 值		0.002	0.001	<0.001	0.070				0.490			

应的发生率差异无统计学意义。见表 1。

2.2 患者治疗满意度调查 H. pylori 患者结束治疗至少 4 周后复查,接受药师随访,调查两组患者对本次治疗的满意程度,观察组的满意度(98.75%)明显高于对照组(78.75%),差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者满意度情况调查

组别	例数	非常满意 (例)	比较满意 (例)	不满意 (例)
对照组	80	51	12	17
观察组	80	76	3	1

注:两组满意程度比较, $U_c=24.322,P<0.001$

3 讨论

本研究对临床药师服务门诊患者根除 H. pylori 治疗的药学实践分析。结果表明,与单纯医生对患者的用药交代相比,临床药师提供药学服务后,H. pylori 根除治疗的比例增加,患者正确服药的比例增加,漏服和中途停药的患者数量减少,有效提高了患者的依从性。临床药师参与 H. pylori 的门诊治疗有助于提高治疗效果,进而提高患者就诊的满意度。

3.1 H. pylori 治疗现状 H. pylori 是临床常见的感染性致病菌,感染可以在人和人之间传播,患病率随着年龄的增加而增多^[7-8]。H. pylori 感染可导致胃部多种疾病的发生,包括消化性溃疡,慢性活动性胃炎,胃黏膜相关组织淋巴瘤(MALT)。H. pylori 被国际癌症研究机构列为 I 类致癌因子,H. pylori 感染和胃癌的发生密切相关,根除 H. pylori 是预防胃癌的有效措施^[9]。H. pylori 感染的特征为高感染、高致病力、高耐药率和低根除率^[10],因此首次就诊是否可以根除 H. pylori 对于患者来说至关重要。H. pylori 的根除方案取决于人群中的耐药模式和人群中宿主药物代谢酶的基因型^[11]。H. pylori 目

前推荐铋剂四联(PPI+铋剂+2种抗生素)作为主要的经验性初次根除 H. pylori 治疗方案,疗程为 14 d。许多医疗机构对 H. pylori 的根除治疗不恰当,导致 H. pylori 的耐药率严重增加,尤其是抗菌药物的不合理使用,导致首次根除失败,双重耐药和多重耐药率在不断增加,给 H. pylori 的根除治疗有效率带来严重影响^[12-13]。除了 H. pylori 治疗耐药的问题,四联疗法的药物不良反应,包括胃肠道反应、肝损伤、皮疹、发热、菌群失调等也不容忽视^[14]。因此对抗菌药物的使用进行规范化管理,并做好患者用药教育,防止药物的不规范使用对根除 H. pylori 至关重要。

3.2 临床药师关于 H. pylori 治疗抗生素选择的建议 临床药师在药学服务中发挥重要作用,通过协同医师用药,指导和教育患者,能够有效减少临床不合理用药情况的发生^[15-16]。H. pylori 根除治疗使用铋剂四联疗法平均根除率高于 90%^[17]。抗 H. pylori 的四联疗法有三个关键点需要药学监护,抗菌药物的种类选择、PPI 的正确使用及患者服药的依从性。用于根除 H. pylori 常用抗菌药物有 6 种,阿莫西林、呋喃唑酮和四环素的耐药性较低,而克拉霉素、甲硝唑和氟喹诺酮类的耐药率较高。在抗生素品种选择上,临床药师应首先根据否存在大环内酯类抗生素耐药的危险因素以及是否对青霉素过敏,来指导选择用于治疗 H. pylori 感染的初始抗菌药物方案^[18]。对大环内酯类抗生素耐药的危险因素包括:既往因任何原因使用过大环内酯类抗生素治疗,当地克拉霉素耐药率较高($\geq 15\%$),或者应用克拉霉素三联疗法时根除率 $\leq 85\%$ 。当耐药率 $\geq 15\%$ 时,通常应选择针对 H. pylori 的其他经验性抗生素治疗方案^[19-20]。导致 H. pylori 对克拉霉素耐药的特定突变似乎会引起根除可能性降低^[21]。既往应用大环内酯类抗生素、甲硝唑和左氧氟沙星,会增加

H. pylori 对这些抗生素耐药的风险^[22]。因此,临床药师在抗菌药物品种的选择上应结合患者的既往用药情况,基于医疗机构或者当地的抗菌药物的耐药率,选择耐药率低、抗菌活性强及具有协同作用的品种。

3.3 临床药师对 *H. pylori* 治疗 PPI 使用的药学监护 PPI 是 *H. pylori* 感染的几种一线治疗和挽救治疗方案的重要组成,门诊治疗 *H. pylori* 均选择口服给药。PPI 对餐后食物刺激引起的壁细胞泌酸最有效,长时间禁食后壁细胞中的 H-K-ATP 酶最多,因此应在一天的第 1 餐前给予 PPI。对于大多数疾病,PPI 一日给药 1 次就足以获得所期望的酸抑制水平,*H. pylori* 根除需要每天给药 2 次,建议在早晚餐前 30 ~ 60 min 口服 PPI,以最大程度地抑制质子泵活性^[23]。在应用 PPI 治疗期间不应与抑酸剂同时使用。PPI 经肝脏细胞色素 P450 酶代谢,其中 CYP2C19 起主导作用。然而,对于不同 PPI, CYP2C19 相对于其他途径的主导性存在较大差异。PPI 的血浆水平与其代谢相关,其差异可能造成了各种 PPI 所需剂量和临床疗效的不同^[24]。

PPI 经肝细胞色素 P450 酶代谢可能导致某些个体出现特异性药物相互作用^[25]。比如与奥美拉唑联用时氯吡格雷的活性降低,因为其经相同的肝细胞色素 P450 酶介导的途径代谢;PPI 可能会减少某些 HIV 蛋白酶抑制剂的吸收。接受利匹韦林治疗患者禁用 PPI。对于所需 PPI 剂量相当于 20 mg/d 以上奥美拉唑的患者,不应使用阿扎那韦。PPI 与大剂量甲氨蝶呤同时使用会引起甲氨蝶呤消除延迟,如果未进行恰当监测,可能导致甲氨蝶呤中毒。因此在 *H. pylori* 根除治疗时,临床药师可将上述信息提供给医生和患者,帮助选择 PPI 种类。另一个需要特别关注的是 PPI 增加艰难梭菌 (*C. difficile*) 感染风险^[26-27],治疗方案中与两种抗菌药物的联用更加重了感染风险,发生抗生素相关性结肠炎者主要表现为腹痛、腹泻、发热等^[28]。如果患者不能耐受治疗方案导致的不良反应,建议立即停药对症治疗,以免带来新的肠道不适。

H. pylori 治疗失败的相关因素包括:患者依从性差以及患者的 *H. pylori* 菌株对开具的抗菌药物耐药。三联疗法的患者中不良反应发生率可高达 50%,不到 10% 的患者会因不良反应而停止治疗^[29]。四联疗法的有些不良反应是可以耐受,属于正常的药物反应,临床药师指导患者正确服药,理性

对待药物的某些不良反应,包括味觉异常,胃肠不适,大便颜色变黑等,正确认识这些现象增加患者按时服药的依从性,有助于提高根除率。正确、合理剂量、合适频次地使用抗菌药物和 PPI 对治疗至关重要。

在本次研究过程中,观察组患者采取药学服务的干预实施,对照组则按只有医生交代服药注意事项,研究结果表明,临床药师参与 *H. pylori* 门诊治疗,促进患者正确服药的比例大幅提升(77.50% 较 95.00%),漏服和中途停药数量减少,观察组的根除率明显高于对照组(92.50% 较 73.75%)。临床药师参与医师 *H. pylori* 门诊,和患者详细的用药交代,可有效服务于患者,临床药师提供及时、全面和细致的药学服务,起到提高临床治疗效果的作用。

4 小结

本研究显示了临床药师参与 *H. pylori* 患者治疗的效果,提供药学服务实践的效果显著,可大幅提高根除率,明显提高治疗依从性,提高患者就诊满意度,对防止 *H. pylori* 复发、促进药物的合理使用有积极作用,证明了临床药师工作的意义和价值。建议可将临床药师纳入 *H. pylori* 门诊治疗的多学科协作诊治团队。

参考文献

- [1] BAI D, WANG A M, LIU K, et al. Prevalence difference of *Helicobacter pylori* infection between Tibetan and Han ethnics: The protocol of a meta-analysis on epidemiologic studies [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98 (52): e18566. DOI: 10.1097/MD.00000000000018566.
- [2] CARDENAS V M, BOLLER F, ROMAN G C. *Helicobacter pylori*, vascular risk factors and cognition in U. S. older adults [J]. *Brain Sci*, 2019, 9 (12): e370. DOI: 10.3390/brainsci9120370.
- [3] DEF S, LAM S, CROCETTI E, et al. Estimates of the incidence of infection-related cancers in Italy and Italian regions in 2018 [J]. *J Prev Med Hyg*, 2019, 60 (4): e311-e326. DOI: 10.15167/2421-4248/jpmh2019.60.4.1434.
- [4] JAFRI W, YAKOUB J, ABID S, et al. *Helicobacter pylori* infection in children: population-based age-specific prevalence and risk factors in a developing country [J]. *Acta Paediatr*, 2010, 99 (2): 279-282.
- [5] 刘文忠, 谢勇, 陆红, 等. 第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告 [J]. *中华消化杂志*, 2017, 37 (6): 364-378.
- [6] 李静静, 虞燕霞, 唐莲, 等. 临床药学服务对门诊消化性溃疡患者根除幽门螺杆菌治疗影响的成本-效果分

- 析[J]. 中国药学杂志, 2017, 52(23): 2126-2131.
- [7] MISAK Z, HOJSAK I, HOMAN M. Review: *Helicobacter pylori* in pediatrics [J]. *Helicobacter*, 2019, 24 (Suppl 1): e12639. DOI: 10. 1111/hel. 12639.
- [8] 刘元东, 杨梦, 方莉. 幽门螺杆菌感染的临床特点分析 [J]. 临床合理用药杂志, 2019, 12(27): 94-95.
- [9] 国家消化系统疾病临床医学研究中心. 中国幽门螺杆菌根除与胃癌防控的专家共识意见(2019 年, 上海) [J]. 中华消化杂志, 2019, 39(5): 310-316.
- [10] 谢川, 吕农华. 中国幽门螺杆菌感染的现状 [J]. 疾病监测, 2018, 33(4): 272-275.
- [11] SUZUKI S, ESAKI M, KUSANO C, et al. Development of *Helicobacter pylori* treatment: How do we manage antimicrobial resistance? [J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25 (16): 1907-1912.
- [12] LEE J W, KIM N, KIM J M, et al. Prevalence of primary and secondary antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in Korea from 2003 through 2012 [J]. *Helicobacter*, 2013, 18(3): 206-214.
- [13] SHI J, JIANG Y, ZHAO Y. Promising in vitro and in vivo inhibition of multidrug-resistant *Helicobacter pylori* by linezolid and novel oxazolidinone analogues [J]. *J Glob Antimicrob Resist*, 2016, 7: 106-109.
- [14] YAP T W, GAN H M, LEE Y P, et al. *Helicobacter pylori* eradication causes perturbation of the human gut microbiome in young adults [J]. *PLoS One*, 2016, 11 (3): e0151893. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0151893.
- [15] 潘忙忙, 刘晓琰, 顾智淳. 临床药师基于药物相互作用软件筛选心脏病加护病房药物相互作用的药学服务研究 [J]. 中南药学, 2019, 17(4): 599-602.
- [16] 杨杰. 临床药师对急性心肌梗死治疗的药学实践效果观察 [J/CD]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2019, 7 (1): 69. DOI: 10. 3969/j. issn. 2095-6681. 2019. 01. 049.
- [17] MALFERTHEINER P, BAZZOLI F, DELCHIER J C, 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.
- [18] CHEY W D, LEONTIADIS G I, HOWDEN C W, et al. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection [J]. *Am J Gastroenterol*, 2017, 112 (2): 212-239.
- [19] FALLONE C A, CHIBA N, VAN ZANTEN S V, et al. The toronto consensus for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults [J]. *Gastroenterology*, 2016, 151 (1): 51-69.
- [20] MALFERTHEINER P, MEGRAUD F, OMORAIN C A, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht IV/ Florence Consensus Report [J]. *Gut*, 2012, 61(5): 646-664.
- [21] FRANCAVILLA R, LIONETTI E, CASTELLANETA S, et al. Clarithromycin-resistant genotypes and eradication of *Helicobacter pylori* [J]. *J Pediatr*, 2010, 157 (2): 228-232.
- [22] SELGRAD M, MEISSE J, BORNSCHEIN J, et al. Antibiotic susceptibility of *Helicobacter pylori* in central Germany and its relationship with the number of eradication therapies [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2013, 25 (11): 1257-1260.
- [23] WOLFE M M, SACHS G. Acid suppression: optimizing therapy for gastroduodenal ulcer healing, gastroesophageal reflux disease, and stress-related erosive syndrome [J]. *Gastroenterology*, 2000, 118(2 Suppl 1): S9-S31.
- [24] FURUTA T, OHASHI K, KAMATA T, et al. Effect of genetic differences in omeprazole metabolism on cure rates for *Helicobacter pylori* infection and peptic ulcer [J]. *Ann Intern Med*, 1998, 129(12): 1027-1030.
- [25] 马金霞. 质子泵抑制剂与老年共病常见用药的代谢性相互作用的研究进展 [J]. 中华医学杂志, 2018, 34 (98): 2770-2772.
- [26] HOWELL M D, NOVACK V, GRGURICH P, et al. Iatrogenic gastric acid suppression and the risk of nosocomial *Clostridium difficile* infection [J]. *Arch Intern Med*, 2010, 170(9): 784-790.
- [27] NAGGIE S, MILLER B A, ZUZAK K B, et al. A case-control study of community-associated *Clostridium difficile* infection: no role for proton pump inhibitors [J]. *Am J Med*, 2011, 124(3): 276.
- [28] BAGDASARIAN N, RAO K, MALANI P N. Diagnosis and treatment of *clostridium difficile* in adults: a systematic review [J]. *JAMA*, 2015, 313(4): 398-408.
- [29] FISCHBACH L A, VAN ZANTEN S, DICKASON J. Meta-analysis: the efficacy, adverse events, and adherence related to first-line anti-*Helicobacter pylori* quadruple therapies [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2004, 20(10): 1071-1082.