

• 幽门螺杆菌感染专栏 •

幽门螺杆菌感染耐药的中西医治疗对策*

贾晓芬¹ 叶晖¹ 张学智^{1Δ}

[摘要] 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, HP)感染是胃癌发生的主要危险因素,根除 HP 可以有效降低胃癌的发生率和病死率。然而,大规模的 HP 根除治疗和抗生素的不规范使用导致 HP 对多种抗生素的耐药率逐渐升高,成为导致 HP 根除失败的主要原因。中西医在对耐药 HP 的治疗中各有优势,二者相结合构成的病证结合个体化诊疗方案有望为耐药 HP 的治疗提供更为全面、有效的解决方案,为临床治疗提供更多的选择。

[关键词] 幽门螺杆菌;抗生素耐药;难治性幽门螺杆菌感染;中医药;中西医协作

DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2024.04.04

[中图分类号] R256.3 [文献标志码] A

Countermeasures of Integrated Traditional Chinese and Western
Medicine for drug-resistant *Helicobacter pylori*

JIA Xiaofen YE Hui ZHANG Xuezhi

(Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Peking University First Hospital, Institute of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Peking University, Beijing, 100034, China)

Corresponding author: ZHANG Xuezhi, E-mail: zhang.xuezhi@263.net

Abstract *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection is a major risk factor for gastric cancer and eradication of *H. pylori* can effectively reduce the incidence and mortality of gastric cancer. However, large-scale eradication treatments and irregular use of antibiotics have led to a gradual increase in the antibiotic resistance rate of *H. pylori*, which is the main reason for the failure of *H. pylori* eradication. Traditional Chinese Medicine and Western Medicine each have their own advantages in the treatment of drug-resistant *H. pylori*. The individualized diagnosis and treatment therapy composed of the combination of the two is expected to provide a more comprehensive and effective solution for the treatment of drug-resistant *H. pylori*, and provide more choices for clinical treatment.

Key words *Helicobacter pylori*; antibiotic resistance; refractory *Helicobacter pylori* infection; Traditional Chinese Medicine; cooperation of Traditional Chinese and Western Medicine

我国幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, HP)感染整体呈现高感染率、高耐药率和低根除率的特点。根除 HP 可以有效降低胃癌的发生率和病死率^[1],其对胃癌和癌前病变预防的有效性已在不同人群中得到证实^[2-3]。以抗生素为核心的根除治疗是主流疗法,主要包括以 1~2 种抗生素、抑制胃酸

分泌药物、保护胃黏膜药物为基础的三联疗法、四联疗法、序贯治疗和高剂量二联疗法。然而,大规模的根除治疗和抗生素的不规范使用导致 HP 对多种抗生素的耐药率逐渐升高,这是导致 HP 根除失败的主要因素^[4]。由于 HP 对抗生素的耐药性,HP 被世界卫生组织列为对人类健康最具有威胁的 20 种病原体之一^[5]。为有效控制人类和动物源主要病原微生物耐药形势,国家卫生健康委等 13 部门联合制定了《遏制微生物耐药国家行动计划(2022—2025 年)》,以期制订耐药防控策略与研究开发新药物新技术提供科学数据。耐药菌在增加医疗资源消耗和增加经济负担的同时,面临着新型抗生素研发难度大、周期长的严峻问题。在“后抗生素”时代,中药来源广泛,具有提高 HP 根除率、不易产生耐药、可减少药物不良反应的优势,成

*基金项目:国家中医药管理局中医传承与创新“百千万”人才工程(岐黄工程)——国家中医药领军人才支撑计划项目-张学智[No:国中医人教函(2022)6号];中央高水平医院临床科研业务费资助(北京大学第一医院科研种子基金项目)(No:2024SF87);中央高水平医院临床科研业务项目(北京大学第一医院国内多中心临床研究专项)(No:2022CR64);首都卫生发展科研专项自主创新项目(No:首发 2022-2-4077)

¹北京大学第一医院中医、中西医结合科 北京大学中西医结合研究所(北京,100034)

^Δ审校者

通信作者:张学智, E-mail: zhang.xuezhi@263.net

引用本文:贾晓芬,叶晖,张学智.幽门螺杆菌感染耐药的中西医治疗对策[J].中国中西医结合消化杂志,2024,32(4):288-291,298. DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2024.04.04.

为治疗 HP 感染的新方法、新路径。

中医古籍中没有关于 HP 及耐药菌的记载,耐药 HP 感染在中医里属于“胃痛”、“吐酸”、“胃痞”范畴。HP 致病符合湿热外邪侵袭和致病的特点,临床研究显示耐药 HP 感染者中医证型分布多属于脾胃湿热证,因此中医医家大多认为 HP 属于“湿热邪气”^[6-7]。耐药 HP 感染常起病隐匿、病情缠绵,且长期湿热邪气蕴结,耗伤正气,正虚邪伏,使得感染难以彻底根治,容易留而不去、伺机而发。

1 HP 耐药现状

1990—2022 年间,亚太地区 HP 对克拉霉素、甲硝唑、左氧氟沙星、四环素和阿莫西林等抗生素的原发性耐药率分别为 22%、52%、26%、4% 和 4%。不同国家和不同研究时期的耐药率差异很大,从 1990—2022 年,克拉霉素、甲硝唑和左氧氟沙星的耐药率不断增加,阿莫西林和四环素的耐药率则保持稳定。最新的 HP 对克拉霉素、甲硝唑、左氧氟沙星、四环素和阿莫西林等抗生素的原发性耐药率分别为 30%、61%、35%、4% 和 6%^[8]。我国一项多中心大样本耐药表型研究发现,HP 对克拉霉素、甲硝唑、左氧氟沙星、四环素、阿莫西林和呋喃唑酮等抗生素的原发性耐药率分别为 37.00%、87.87%、34.21%、1.18%、2.20% 和 3.11%,继发性耐药率分别为 76.93%、93.48%、61.58%、3.31%、6.12% 和 3.47%,甲硝唑+克拉霉素、甲硝唑+左氧氟沙星和克拉霉素+左氧氟沙星的双重耐药率分别为 43.6%、38.4% 和 26.1%,克拉霉素+左氧氟沙星+甲硝唑三重耐药率高达 26.5%^[9]。在难治性 HP 感染(refractory *Helicobacter pylori* infection, RHPI)患者中,克拉霉素、左氧氟沙星耐药率高达 92.7% 和 85.4%,双重耐药率达到 73.2%^[10]。

2 HP 耐药机制

HP 耐药主要包含 3 种模式:单一耐药性、多药耐药性和异质性耐药^[11]。HP 对抗生素的耐药机制非常复杂,包括耐药相关基因突变这一特异性耐药机制和药物摄取/外排机制受损、生物膜形成、球形变和 HP 内化等多种非特异性耐药机制^[11-12]。除此之外,HP 耐药也受到群体感应和双组分系统等信号传导机制的调控。

3 HP 耐药的中西医治疗对策

3.1 HP 耐药的西医对策

(1)药敏试验。世界胃肠病学组织^[13]及《第六次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告(非根除治疗部分)》^[14]均指出,HP 根除成功的主要决定因素是在治疗前了解 HP 对抗生素的耐药性,有助于提高根除率。HP 对抗生素耐药的检测方法主要包括:①HP 培养法是检测耐药性的金标准,但培养耗时长,且为有创检查,培养完成后可采用琼脂稀释法、

E-test 法、纸片扩散法和微量肉汤稀释法检测 HP 对不同抗生素的耐药性;②分子生物学方法,主要包括 PCR、新一代测序(next generation sequencing, NGS)、原位探针杂交技术(fluorescence in situ hybridization, FISH)、基因芯片等方法,具有检测快速、价格适宜、结果可靠、样本来源广的优点,适合向不具备培养设施的医院推广,现已有试剂盒可通过 PCR 法检测胃黏膜样本克拉霉素及左氧氟沙星耐药基因。在非侵入方法中,可利用 PCR、NGS 法检测粪便、唾液标本获取耐药数据,具有无创、方便的优势及巨大的应用前景^[15]。

对于无法进行耐药检测的地区,应根据该地区抗生素耐药流行病学数据制定根除方案,如在甲硝唑高耐药地区,伴随疗法优于序贯治疗方案^[16]。

(2)抗生素选择。首次根除时,应仔细了解患者既往用药史,做到首治即战捷,减少继发性耐药的风险。我国甲硝唑、左氧氟沙星和克拉霉素耐药率均较高,且存在交叉耐药和继发耐药的风险,再次根除治疗时应避免选择使用,可选用阿莫西林、四环素、呋喃唑酮等低耐药率和不易产生继发耐药的抗生素,由于四环素、呋喃唑酮不良反应明显,临床中应根据患者情况谨慎使用。《2022 中国幽门螺杆菌感染治疗指南》^[17]推荐铋剂四联和高剂量二联方案均可作为初次和补救治疗方案。对于补救和根除难度更大的 RHPI,指南只推荐了阿莫西林、四环素、甲硝唑和呋喃唑酮 4 种抗生素,其中甲硝唑由每日最大剂量 1 200 mg 增加至 1 600 mg,以克服其耐药性。

(3)增强抑酸作用。近年来,阿莫西林高剂量二联方案被国内外指南推荐用于 HP 补救根除治疗^[17-18],质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)因受 CYP2C19 代谢基因型影响,抑酸效果因人而异,阿莫西林受胃内 pH 值影响,无法发挥稳定的抗菌效果^[19]。伏诺拉生(vonoprazan, VPZ)是一种新型钾离子竞争性酸抑制剂(potassium-competitive acid blockers, P-CAB),通过抑制 H^+-K^+ ATP 酶活性,可长时间抑制胃酸形成,24 h 内提高胃内 pH 值,抑酸效果优于 PPI^[20]。2022 年,北京大学第一医院消化科的一项回顾性研究提示,在 HP 补救治疗中,无论患者既往经受过几次 HP 根除治疗,VPZ 联合阿莫西林二联疗法均安全有效,HP 根除率可达 90% 以上,提示 VPZ 二联疗法可作为一种简化的补救治疗方案^[21],然而,该方案作为补救治疗方案,仍需要设计良好的前瞻性随机对照临床试验进行验证。

3.2 HP 耐药的中医对策

中医在强调整体观念的同时,注重根据患者自身情况辨证施治,这与西医药敏试验指导下的个体化治疗理念不谋而合。与抗生素直接靶向细菌相

比,中药具有多途径、多靶点等作用特点,可以通过抑杀耐药 HP、抑制生物膜形成、抑制黏附过程、调节细菌外排作用、减少 HP 球形变和调节肠道菌群等环节发挥作用,具有提高根除率、减少不良反应、降低抗生素耐药性和不易产生耐药的优势,被认为是 HP 治疗的新路径之一^[6]。

(1)直接抑杀耐药菌。大黄素、黄连素、苦参碱、黄芩苷、连翘素、小檗碱、土荆芥和荆花胃康胶丸等中药对耐药 HP 具有明显抑杀作用^[22-25],且与抗生素联用具有协同抗菌作用。

(2)逆转细菌耐药性,不易产生继发性耐药。体外实验提示荆花胃康胶丸可以降低部分耐药 HP 的甲硝唑最低抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC),逆转其耐药性,提示荆花胃康胶丸可能从提高 HP 对抗生素的敏感性的角度增强杀菌效应^[24]。此外,采用不同药物连续干预 HP 数周后,广藿香醇^[26]、双氢丹参酮^[27]、连翘素^[25]、丁香提取物^[28]和荆花胃康胶丸^[29]对 HP 的 MIC 值均未发生明显变化,而甲硝唑和克拉霉素的 MIC 值则明显上升^[26],说明与抗生素相比,中药具有不易发生继发性耐药的优势。

(3)干预耐药环节。生物膜形成、外排泵的药物排出作用及 HP 球形变是 HP 形成多药耐药的主要非特异性机制。亚抑制浓度的大黄素、黄连素、苦参碱、黄芩苷、扶桑花、小檗碱衍生物-鼠李糖脂纳米药物、土荆芥和荆花胃康胶丸即能明显抑制耐药 HP 生物膜的形成^[22,30],其抗生物膜活性可能是通过破坏 EPS、抑制黏附过程、抑制细菌运动和调节细菌间的通讯活性实现的^[23-24,30-32]。1/2 MIC 浓度的大黄素、黄芩苷、五味子素和小檗碱可以降低 MDR-HP 菌株的阿莫西林 MIC 值,其作用机制与降低外排泵相关基因 *hefA* 表达量相关^[33]。广藿香醇与克拉霉素联用可以增强对 HP 的杀菌效果,广藿香醇呈剂量依赖性下调了克拉霉素耐药 HP 外排泵基因 HP0605、HP1327 和 HP1489 的表达^[34]。亚抑制浓度的杨梅素能够减缓 HP 菌株 J99 和 Tx30a 向球形态的转变进程并降低球形菌的比例^[35]。参与 HP 形态转变依赖于肽聚糖的重排,参与肽聚糖重排基因主要有两组,即切割鼠肽二聚体(*csd1*、*csd2* 和 *csd3*)的交联桥和缩短鼠肽单体(*csd3*、*csd6*、*csd4* 和 *amiA*)^[36]。杨梅素抑制 HP 由螺旋态向球形态转变的能力主要与下调 *csd3*、*csd6*、*csd4* 和 *amiA* 相关^[35]。

(4)减少不良反应,提升患者依从性。患者依从性差是根除失败的独立危险因素^[37]。研究发现,联合中药可以减少抗生素相关不良反应,从而提高患者依从性,提升根除治疗的成功率,减少继发耐药的发生率^[38]。

3.3 HP 耐药的中西医对策

中西医在对耐药 HP 的治疗中各有优势,中药可以增强 HP 对抗生素的敏感性(增效)、不易产生继发性耐药和降低抗生素相关不良反应(减毒),这将是中医药与现代医学的重要结合点和互补点。中医以整体观念为基石,创新性地与西医的辨病诊治与自身的辨证施治相结合,开创了中西医病证结合治疗耐药 HP 的理念,主张重视治疗前的病情评估,根据症状、体征、既往抗生素应用史等因素,对患者进行个体化管理,在根除治疗前、后或同时加载中药,形成“先中后西”、“先西后中”、“中西并用”等治疗方案,以提高抗生素对耐药 HP 的敏感性,同时降低抗生素相关不良反应,以提高根除率,减少继发性耐药的发生率。

4 RHPI

《2022 中国幽门螺杆菌感染治疗指南》^[17]将 RHPI 明确定义为“连续两次及以上规范 HP 根除治疗后,仍未根除成功者”,RHPI 患者在我国占 5%~10%,对于补救治疗乃至 RHPI 患者,指南明确推荐可采用铋剂四联联合中药方案进行根除,如荆花胃康胶丸或半夏泻心汤等中药,可提高耐药 HP 的根除率。《全国中西医整合治疗幽门螺杆菌相关“病-证”共识》^[39]指出,对于 RHPI 患者,首先应进行个体化整体评估,实施个体化治疗,可采用“标本兼治的分阶段综合疗法”,具体分为以下 3 个阶段:(1)治疗前准备:主要为对症治疗,采用中药辨证施治调整菌群、缓解消化道症状、降低 DOB 值等,从而提高患者后续根除治疗的依从性;(2)根除疗法:包括铋剂四联、高剂量二联疗法等方案;(3)巩固治疗:对有明显症状者进行中药辨证施治对症治疗。

5 展望

相较于单一的中医和西医疗法,基于病证结合的中西医结合个体化治疗方案在治疗耐药 HP 中展现出了独特的“减毒增效”优势,中西医结合疗法可以干预耐药环节,增强细菌对抗生素的敏感性,同时有效降低抗生素相关不良反应。然而,中医药干预耐药的机制仍需突破,基于西医辨病、中医辨证的基本理念,通过明确病证结合切入要点,利用现代医学技术,探索中医药在杀菌抑菌、逆转耐药及增敏方面的机制及靶点,将为临床干预提供依据及有效策略,推动中医药在现代医学领域的广泛应用和发展。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Chiang TH, Chang WJ, Chen SL, et al. Mass eradication of *Helicobacter pylori* to reduce gastric cancer incidence and mortality: a long-term cohort study on Matsu Islands[J]. *Gut*, 2021, 70(2): 243-250.

- [2] Yan L, Chen Y, Chen F, et al. Effect of Helicobacter pylori Eradication on Gastric Cancer Prevention: Updated Report From a Randomized Controlled Trial With 26.5 Years of Follow-up[J]. *Gastroenterology*, 2022, 163(1):154-162. e3.
- [3] Mera RM, Bravo LE, Camargo MC, et al. Dynamics of Helicobacter pylori infection as a determinant of progression of gastric precancerous lesions; 16-year follow-up of an eradication trial[J]. *Gut*, 2018, 67(7):1239-1246.
- [4] Zhong Z, Zhan B, Xu B, et al. Emphasizing the importance of successful eradication of Helicobacter pylori on initial treatment[J]. *Am J Cancer Res*, 2022, 12(3):1215-1221.
- [5] Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis[J]. *Lancet Infect Dis*, 2018, 18(3):318-327.
- [6] 张学智,魏玮,蓝宇.成人幽门螺杆菌引起的胃炎中西医协作诊疗专家共识(2020,北京)[J].*中医杂志*, 2020, 61(22):2016-2024.
- [7] 康影,刘昊,董笑一,等.茵连和胃颗粒联合四联疗法治疗Hp相关性胃炎的疗效分析[J].*中国中西医结合消化杂志*, 2022, 30(11):765-768.
- [8] Hong TC, El-Omar EM, Kuo YT, et al. Primary antibiotic resistance of Helicobacter pylori in the Asia-Pacific region between 1990 and 2022: an updated systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2024, 9(1):56-67.
- [9] Zhong Z, Zhang Z, Wang J, et al. A retrospective study of the antibiotic-resistant phenotypes and genotypes of Helicobacter pylori strains in China[J]. *Am J Cancer Res*, 2021, 11(10):5027-5037.
- [10] Kuo CJ, Lee CH, Chang ML, et al. Multidrug resistance: The clinical dilemma of refractory Helicobacter pylori infection[J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2021, 54(6):1184-1187.
- [11] 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.
- [12] Zanotti G, Cendron L. Structural Aspects of Helicobacter pylori Antibiotic Resistance[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1149:227-241.
- [13] Shah SC, Iyer PG, Moss SF. AGA Clinical Practice Update on the Management of Refractory Helicobacter pylori Infection: Expert Review[J]. *Gastroenterology*, 2021, 160(5):1831-1841.
- [14] 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组.第六次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告(非根除治疗部分)[J].*中华消化杂志*, 2022, 42(5):289-303.
- [15] Brennan D, O'Morain C, McNamara D, et al. Molecular Detection of Antibiotic-Resistant Helicobacter pylori [J]. *Methods Mol Biol*, 2021, 2283:29-36.
- [16] Fauzia KA, Tuan VP. Rising resistance: antibiotic choices for Helicobacter pylori infection[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2024, 9(1):7-8.
- [17] 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.
- [18] Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, et al. Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht VI/Florence consensus report[J]. *Gut*, 2022: gutjnl-2022-327745.
- [19] Gao CP, Zhou Z, Wang JZ, et al. Efficacy and safety of high-dose dual therapy for Helicobacter pylori rescue therapy: A systematic review and meta-analysis[J]. *J Dig Dis*, 2016, 17(12):811-819.
- [20] Laine L, DeVault K, Katz P, et al. Vonoprazan Versus Lansoprazole for Healing and Maintenance of Healing of Erosive Esophagitis: A Randomized Trial[J]. *Gastroenterology*, 2023, 164(1):61-71.
- [21] Gao W, Teng G, Wang C, et al. Eradication rate and safety of a "simplified rescue therapy": 14-day vonoprazan and amoxicillin dual regimen as rescue therapy on treatment of Helicobacter pylori infection previously failed in eradication: A real-world, retrospective clinical study in China[J]. *Helicobacter*, 2022, 27(5): e12918.
- [22] 孟旨毅,孟宪梅,张静洁. Hp根除治疗方案研究进展[J].*中国中西医结合消化杂志*, 2022, 30(11):809-812.
- [23] 张恩恩,叶晖,贾晓芬,等.土荆芥提取物在体外对幽门螺杆菌生物膜的作用[J].*中国中西医结合杂志*, 2020, 40(10):1241-1245.
- [24] Jia X, Huang Q, Lin M, et al. Revealing the novel effect of Jinghua Weikang capsule against the antibiotic resistance of Helicobacter pylori[J]. *Front Microbiol*, 2022, 13:962354.
- [25] Li RJ, Qin C, Huang GR, et al. Phillygenin Inhibits Helicobacter pylori by Preventing Biofilm Formation and Inducing ATP Leakage [J]. *Front Microbiol*, 2022, 13:863624.
- [26] Xu YF, Lian DW, Chen YQ, et al. In Vitro and In Vivo Antibacterial Activities of Patchouli Alcohol, a Naturally Occurring Tricyclic Sesquiterpene, against Helicobacter pylori Infection[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 61(6):e00122-17.
- [27] Luo P, Huang Y, Hang X, et al. Dihydrotanshinone I Is Effective against Drug-Resistant Helicobacter pylori In Vitro and In Vivo[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2021, 65(3):e01921-20.
- [28] Peng C, Sang S, Shen X, et al. In vitro anti-Helicobacter pylori activity of Syzygium aromaticum and the preliminary mechanism of action[J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 288:114995.

- of *Canarium album* Raeusch, fruit extracts[J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 283: 114578.
- [54] Munita JM, Arias CA. Mechanisms of Antibiotic Resistance[J]. *Microbiol Spectr*, 2016, 4(2): 10.
- [55] Stewart PS, Costerton JW. Antibiotic resistance of bacteria in biofilms[J]. *Lancet*, 2001, 358(9276): 135-138.
- [56] Yonezawa H, Osaki T, Kamiya S. Biofilm Formation by *Helicobacter pylori* and Its Involvement for Antibiotic Resistance [J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 914791.
- [57] 张恩恩, 叶晖, 贾晓芬, 等. 土荆芥提取物在体外对幽门螺杆菌生物膜的作用[J]. *中国中西医结合杂志*, 2020, 40(10): 1241-1245.
- [58] Shen Y, Zou Y, Chen X, et al. Antibacterial self-assembled nanodrugs composed of berberine derivatives and rhamnolipids against *Helicobacter pylori* [J]. *J Control Release*, 2020, 328: 575-586.
- [59] Luo P, Huang Y, Hang X, et al. Dihydropyranone I Is Effective against Drug-Resistant *Helicobacter pylori* In Vitro and In Vivo[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2021, 65(3): e01921-20.
- [60] Yen CH, Chiu HF, Huang SY, et al. Beneficial effect of Burdock complex on asymptomatic *Helicobacter pylori*-infected subjects: A randomized, double-blind placebo-controlled clinical trial [J]. *Helicobacter*, 2018, 23(3): e12469.
- [61] 王平, 赵澄, 吴涛, 等. 黄芪甲苷对幽门螺杆菌定植相关因子的影响[J]. *中医学报*, 2021, 36(7): 1480-1485.
- [62] Yoshiyama H, Nakamura H, Okamoto T, et al. A novel in vitro effect of the mucosal protective agent sofalcone-inhibition of chemotactic motility in *Helicobacter pylori* [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2000, 14 Suppl 1: 230-236.
- [63] 张姝, 罗昭逊, 莫非, 等. 头花蓼对幽门螺杆菌粘附定植的影响[J]. *中国人兽共患病学报*, 2016, 32(8): 734-740.
- [64] 王丽丽, 刘洋, 宰坤, 吴茱萸生物碱联合奥美拉唑治疗幽门螺旋杆菌感染的研究[J]. *中西医结合心血管病电子杂志*, 2020, 8(14): 90-91.
- [65] 张迪, 柯丽, 聂爱英, 等. 黄连素四联方案补救治疗幽门螺杆菌感染的有效性和安全性[J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17(3): 464-469.
- [66] 柳冬兵, 刘加新, 徐甦, 等. 健脾愈萎汤联合铋剂四联疗法对慢性萎缩性胃炎患者 Hp 根除及血清胃蛋白酶原和临床症状的影响[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2022, 30(10): 729-733.
- [67] 郑惠之, 赵荣, 杨梅, 等. 龙胆泻肝汤联合三联疗法对 Hp 感染慢性胃炎患者血清 PG 及 IL-8 表达的影响[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2022, 30(2): 81-84, 89.

(收稿日期: 2024-01-15)

(上接第 291 页)

- [29] 贾晓芬. 荆花胃康胶丸抗幽门螺杆菌耐药的效应机制研究及对肠道菌群的影响[D]. 北京: 北京大学, 2023.
- [30] Tran Trung H, Truong Thi Huynh H, Nguyen Thi Thuy L, et al. Growth-Inhibiting, Bactericidal, Antibiofilm, and Urease Inhibitory Activities of *Hibiscus rosa sinensis* L. Flower Constituents toward Antibiotic Sensitive-and Resistant-Strains of *Helicobacter pylori* [J]. *ACS Omega*, 2020, 5(32): 20080-20089.
- [31] Vikram A, Jayaprakasha GK, Jesudhasan PR, et al. Suppression of bacterial cell-cell signalling, biofilm formation and type III secretion system by citrus flavonoids[J]. *J Appl Microbiol*, 2010, 109(2): 515-527.
- [32] Shen Y, Zou Y, Chen X, et al. Antibacterial self-assembled nanodrugs composed of berberine derivatives and rhamnolipids against *Helicobacter pylori* [J]. *J Control Release*, 2020, 328: 575-586.
- [33] Huang YQ, Huang GR, Wu MH, et al. Inhibitory effects of emodin, baicalin, schizandrin and berberine on hefA gene: treatment of *Helicobacter pylori*-induced multidrug resistance [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(14): 4225-4231.
- [34] Zhong Y, Tang L, Deng Q, et al. Unraveling the Novel Effect of Patchouli Alcohol Against the Antibiotic Resistance of *Helicobacter pylori* [J]. *Front Microbiol*, 2021, 12: 674560.
- [35] Krzyzek P, Migdal P, Paluch E, et al. Myricetin as an Antivirulence Compound Interfering with a Morphological Transformation into Coccoid Forms and Potentiating Activity of Antibiotics against *Helicobacter pylori* [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(5): 2695.
- [36] Krzyzek P, Gosciniak G. Morphology of *Helicobacter pylori* as a result of peptidoglycan and cytoskeleton rearrangements[J]. *Prz Gastroenterol*, 2018, 13(3): 182-195.
- [37] Yang Z, Xiong W, Yang R, et al. A day-to-day management model improves patient compliance to treatment for *Helicobacter pylori* infection: a prospective, randomized controlled study[J]. *Gut Pathog*, 2023, 15(1): 38.
- [38] 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.
- [39] 胡伏莲, 张声生. 全国中西医整合治疗幽门螺杆菌相关“病-证”共识[J]. *胃肠病学和肝病杂志*, 2018, 27(9): 1008-1016.

(收稿日期: 2024-01-20)