

幽门螺杆菌感染的非抗生素替代治疗

成虹¹

[摘要] 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, HP)感染在全球的流行率仍然很高,HP感染与多种疾病密切相关。抗生素治疗是HP感染的主要治疗方法,抗生素可能会导致细菌耐药、宿主胃肠道微生物群失衡等,临床上经常会有患者因各种原因而不宜接受抗生素治疗。因感染的HP对多种抗生素耐药,使得临床难以通过抗生素进行根除治疗,已成为抗生素耐药时代困扰患者和临床医生的难题。通过非抗生素替代疗法改善患者症状或者辅助抗生素治疗,是近年来备受关注的热点。本文针对免疫、益生菌、天然源性产品、中医药及其提取物、噬菌体、光疗等替代疗法在HP治疗中的应用及其可能机制进行综述。

[关键词] 幽门螺杆菌;抗生素耐药;替代治疗;免疫;益生菌;植物疗法;噬菌体;光疗

DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2024.04.06

[中图分类号] R256.3 **[文献标志码]** A

Non antibiotic alternative treatments for *Helicobacter pylori* infection

CHENG Hong

(Department of Gastroenterology, Peking University First Hospital, Beijing, 100034, China)

Corresponding author: CHENG Hong, E-mail: chenghong1969@163.com

Abstract The global prevalence of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection remains high. *H. pylori* infection is associated with many kinds of diseases. Antibiotic treatment is the main treatment therapy for *H. pylori* infection. Antibiotics may lead to bacterial resistance, imbalance of the host's gastrointestinal microbiota, etc. Some patients may not suitable for antibiotic treatment due to various reasons. It is difficult to successful eradicate through antibiotics for patients with multiple antibiotics resistant *H. pylori* infection, and this has become a challenge in the era of antibiotic resistance. Improving patient symptoms or adjuvant antibiotic therapy through non antibiotic alternative therapy has been a hot topic in recent years. This review will focus on alternative therapies such as immunity, probiotics, natural products, Chinese herbal medicine, bacteriophages, and phototherapy in the applications and possible mechanisms in the treatment of *H. pylori* infection.

Key words *Helicobacter pylori*; antibiotic resistance; alternative therapy; immunity; probiotics; plant therapy; bacteriophages; phototherapy

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, HP)感染在全球的流行率仍然很高, Ren 等^[1]对 1990—2019 年的 HP 感染率进行系统分析,显示中国 HP 的患病率接近 45%,估计有近 6 亿中国人感染 HP。

HP 感染可引起多种胃肠道疾病,这可能与其独特的感染和定植机制有关。HP 侵入胃内后,首先释放尿素酶分解尿素产生氨提高胃内 pH 值,为其生长提供适宜环境;然后 HP 通过鞭毛旋转移动到人胃上皮细胞上,再通过释放细菌黏附素与胃上皮细胞中的特定受体结合并定植宿主;最后,HP 释放毒素,如 CagA 和 VacA,导致胃黏膜炎症、疾病发生^[2]。HP 通过阻止强烈的免疫激活来逃避先天免疫反应、破坏和(或)调节适应性免疫,使得它可以长期感染定植于宿主胃黏膜,导致胃黏膜持续性慢性炎症^[3]。在少数感染者中,这种慢性炎症

会导致胃癌的发生、发展。

根除 HP 治疗可以愈合消化性溃疡、降低胃癌发生风险、治愈或缓解多种相关疾病^[4]。国内、国际指南均建议抗生素联合疗法治疗 HP 感染^[4],抗生素治疗可能会导致细菌耐药性、肠道微生物群失衡以及肝脏和肾脏损伤等。HP 对抗生素耐药及患者依从性是导致根除治疗失败的主要原因。临床上经常会有患者因各种原因不能或者不宜接受抗生素治疗,如不能耐受药物尤其抗生素的不良反应、对药物过敏、因基础疾病而不宜接受抗生素治疗、特殊人群(如老年人、儿童、孕产妇)等,在某些时期或者状态下不宜应用抗生素治疗。因感染的 HP 对多种抗生素严重耐药,临床难以通过抗生素药物进行根除治疗,已成为抗生素耐药时代困扰患者和临床医生的难题。如何通过非抗生素替代疗法改善患者症状或者辅助抗生素治疗,是近年来备受关注的问题。与抗生素治疗相比,非抗生素替代

¹ 北京大学第一医院消化内科(北京,100034)
通信作者:成虹, E-mail: chenghong1969@163.com

疗法产生的耐药菌株较少,可以减少抗生素的不良反应。本文针对免疫、益生菌、天然源性产品、中医药及其提取物、噬菌体、光疗等替代疗法及其治疗 HP 感染的可能机制进行综述。

1 免疫

1.1 疫苗

HP 在人-人之间传播,HP 感染者和被污染的水源是最主要的传染源,疫苗接种是预防传染病最有效的策略,既可以从源头控制其传播和感染,还可以大幅减少防治费用,学者们现已普遍认为 HP 疫苗是控制 HP 感染最有效的方法。

HP 疫苗研究已经历了 30 多年历程,疫苗的研发一直集中在寻找最佳传递途径以及有利于诱导保护性免疫的佐剂和抗原,HP 属于细胞外黏膜病原体,大多数疫苗的研发都是基于黏膜免疫,尽管已经进行了大量研究,但由于抗原类型、佐剂和不适当的宿主免疫反应等原因,目前国际上还没有针对 HP 的预防或治疗性商业疫苗应用于临床。国内研发的口服重组 HP 疫苗Ⅲ期临床研究显示,针对 6~15 岁儿童,免疫后 1 年内口服疫苗能够提供很好的保护,其总体保护效力维持时间可达 3 年^[5]。有研究显示,基于保护性抗原表位的合成脂肽疫苗有望成为预防 HP 感染的候选疫苗^[6]。未来,HP 疫苗将成为防治 HP 感染的首选高效治疗手段。

1.2 卵黄抗体

卵黄抗体的成分为免疫球蛋白 IgY,是通过免疫注射产蛋鸡后,由其生产的蛋黄中提取相应的抗体,卵黄抗体被认为是抗生素药物的最佳替代品。由于主动免疫治疗的疫苗研究遇到研发瓶颈、日益严重的 HP 对抗生素耐药问题导致抗生素治疗疗效的普遍降低,口服预先形成的特异性抗体被认为是一种在抗生素耐药性增加的情况下,对抗人类消化系统感染的非常具有吸引力的方法^[7]。早年已有研究显示,从蛋黄中分离出的卵黄抗体 IgY 可以被治疗或预防消化系统疾病。如在食品中添加抗人轮状病毒 IgY(HRV-IgY)或者其他高效抗病毒 IgY,可以对人体起到被动免疫保护作用,尤其对于不能进行母乳喂养的婴幼儿及先天免疫缺陷患儿的疾病防治具有重要意义^[8]。

近年来,国内外学者开始探索卵黄抗体 IgY 对 HP 感染的治疗作用。研究显示,应用卵黄抗体治疗 HP 感染小鼠后,病理检查显示胃组织炎症明显减轻,胃黏膜层细菌定植数量亦明显减少^[9]。Suzuki 等^[10]纳入了 17 例无症状 HP 感染志愿者的研究显示,食用含抗 HP IgY 膳食 4 周后,感染者的尿素呼气检测值均显著降低、胃黏膜炎症减轻。Horie 等^[11]的研究显示,饮用同时含有卵黄抗体 IgY、双歧杆菌和嗜酸乳杆菌的功能性酸奶,可以有

效抑制人体的 HP 感染。近期一项临床试验评估了应用 3 种重组 HP 抗原尿素酶 B、鞭毛蛋白 a 和抗原结合黏附 A2 免疫鸡产生的多价 IgY 抗体治疗 HP 感染,研究纳入了 94 例 HP 阳性志愿者,志愿者在每餐前 1 h 服用含有 8.9 g 脱脂乳和 0.1 g 多价抗 HP IgY,持续 2 周,在治疗结束 6 周后随访,感染者尿素呼气试验检测值降低了 56.0%,志愿者总体临床症状改善率为 87.3%,HP 根除率为 30.6%,在这项研究中使用脱脂奶可以有效减轻胃蛋白酶对 IgY 的降解^[12]。

卵黄抗体可能通过以下机制清除或抑制 HP:直接黏附于细菌的细胞壁上,改变细菌细胞的完整性,抑制细菌生长;黏附于细菌的菌毛上,使之不能黏附于胃肠道黏膜上皮细胞;部分卵黄抗体在胃肠道消化酶作用下降解为可结合片段,这些片段中含有抗体的可变小肽部分被肠道吸收进入血液后,可与病原菌的黏附因子结合,从而使病原菌不能黏附于胃上皮细胞上而失去致病性^[8]。进一步深入研究显示,卵黄抗体 IgY 可能在人类 HP 感染的抑制和预防中发挥双重作用。

2 益生菌

益生菌在胃肠道感染治疗中的作用已越来越多地被证明,其可以作为抗生素的替代品或补充物,益生菌的应用可以减少抗生素的使用或减少其不良反应。国内、国际指南均已推荐可以将益生菌用于 HP 根除的辅助治疗。

益生菌单一疗法通常不能获得理想的根除疗效,但由于益生菌给药不会带来抗生素耐药性及抗生素相关不良反应的风险,因此在某些情况下,它可能是一种最佳策略。Losurdo 等^[13]荟萃分析研究发现,应用益生菌单一疗法可以在 14% 的病例中成功根除 HP,乳酸杆菌、布拉酵母菌和多菌株组合对 HP 的根除率分别为 16%、12% 和 14%,益生菌的疗效明显高于安慰剂($OR = 7.91$)。此外,益生菌能够降低尿素呼气试验的检测值。Miki 等^[14]的随机双盲安慰剂对照研究显示,摄入含双歧杆菌的发酵乳可以降低 HP 阳性受试者的尿素呼气试验检测值,改善血清胃蛋白酶原 I 和 II 水平,改善 HP 相关上消化道症状,提示含有益生菌的发酵乳有助于维持胃健康。益生菌可通过免疫或非免疫机制抑制 HP,而不同的益生菌菌株可能产生不同的免疫反应,这取决于宿主的免疫状态^[15]。益生菌对人体的主要益处有:预防 HP 感染、减少细菌定植、减轻 HP 相关胃炎、减少与抗生素相关的不良反应。长期摄入含有益生菌菌株的功能性产品(如发酵乳制品、含有益生菌的功能性食品)可能有利于降低 HP 相关并发症的风险,治疗及预防 HP 感染。

3 天然源性产品

天然源性产品,尤其植物源性产品,是发现和开发新的有效抗感染物的潜在来源,已有许多天然来源产品在体外被证明具有显著抗 HP 作用,然而,研究显示这些被鉴定出来的化合物很少能够在体内保持活性。

3.1 大蒜及大蒜素

有研究发现大蒜消费量与胃癌发病率具有负相关性,这引起了人们对大蒜的研究兴趣。虽然已有多项研究提示大蒜提取物在体外具有抗 HP 活性,然而,在少数已进行的体内研究中发现大蒜提取物对 HP 的增殖没有作用,但动物研究显示大蒜可以减轻胃黏膜的炎症反应^[16]。在中国胃癌高发区山东临朐进行的一项干预研究发现,长期补充大蒜和维生素并没有降低胃癌的发病率和病死率^[17];在另一项评估土耳其胃癌患者饮食和生活方式习惯影响的病例对照研究中,也未发现经常食用大蒜可以降低胃癌发生风险^[18]。

3.2 花椰菜

花椰菜具有抗癌、抗病毒、抗菌等传统药用价值。异硫氰酸酯磺基硫烷是花椰菜芽中一种丰富的化合物,体外研究显示其对 HP 具有抗菌作用^[19]。一项来自小鼠和人类临床的研究显示,花椰菜芽可以减少 HP 的定植,但并不能根除 HP,该研究纳入了 48 例 HP 感染患者,患者被随机分配为食用西兰花芽或苜蓿芽(安慰剂),食用 8 周后复查,食用西兰花芽的患者尿素呼气试验、HP 粪便抗原的检测值均显著降低,但在停止治疗 2 个月后数值恢复到原始水平;花椰菜芽可能的作用机制为:直接作用,通过抑制 HP 而减轻胃黏膜的炎症反应;间接作用,诱导宿主细胞产生保护反应^[20]。

3.3 绿茶及其提取物

绿茶是世界上消费最广泛的饮品之一,体外研究显示绿茶可以抑制 HP 的增殖^[21]。绿茶提取物中的儿茶素对 HP 尿素酶具有很强的抑制作用,而绿茶中的多酚可以抑制 HP 产生的空泡毒素 Vac A 致人体细胞的空泡变性作用^[21]。动物研究显示,长期摄入绿茶提取物可以降低 HP 感染小鼠的细菌定植数量和胃黏膜炎症水平,有利于抑制肿瘤的发生^[22]。

3.4 蜂蜜和蜂胶

蜂蜜因其抗菌性能而广为人知,抗菌机制与其含糖量、过氧化氢含量(由蜜蜂添加的葡萄糖氧化酶产生)、酸度和其他从花中提取的物质而产生的渗透效应有关。体外研究显示蜂蜜具有抑制 HP 活性的作用^[23],但其在体内是否具抗菌活性,还须通过动物模型和临床试验进行更多的研究,以评估其作为替代或补充治疗 HP 的疗效。一项招募了 12 例非糖尿病 HP 感染患者的临床研究显示,其

中 6 例患者每次食用一大汤匙麦卢卡蜂蜜治疗,4 次/d,连续 2 周;另外 6 例同时用蜂蜜和奥美拉唑治疗,在完成治疗 4 周后复查呼气试验,12 例患者的 HP 检测均仍然呈阳性^[24]。

蜂胶是蜜蜂从各种植物源中收集的一种树脂混合物,用于增强蜂巢的结构稳定性,被认为是一种天然抗生素,蜂胶的确切成分取决于它的植物来源,蜂胶含有大量酚类化合物。体外研究显示,蜂胶的酚类化合物可抑制 HP 存活所必需的 HP 肽变形酶^[25],对 HP 临床分离菌株的生长具有明显抑制作用;但一项纳入了 18 例患者的研究显示,蜂胶制剂并不能成功抑制或根除患者的 HP^[26]。

3.5 乳铁蛋白

乳铁蛋白是动物乳汁中的天然多功能蛋白质,是一种重要的非血红素铁结合糖性蛋白。乳铁蛋白参与铁的转运,具有广谱抗菌、抗病毒、抗真菌、抗氧化、抗癌、调节免疫系统、促进肠道益生菌生长等强大的生物功能,可与多种抗生素及抗真菌制剂协同作用,有效治疗疾病,乳铁蛋白被认为是一种新型抗菌、抗癌药物和极具开发潜力的食品。一项临床研究显示,在抗生素治疗方案中添加牛乳铁蛋白,可以提高含阿莫西林、左氧氟沙星三联疗法的 HP 根除率^[27];动物实验研究显示,重组人乳铁蛋白可以提高三联疗法根除 HP 的疗效^[28]。牛乳铁蛋白对 HP 具有一定的抗菌作用,其可能机制为:(1)与 HP 黏附分子结合,阻碍细菌与胃黏膜上皮细胞黏附;(2)与细菌竞争机体内环境中的铁离子,使细菌因不能获得充分的铁离子而无法生长繁殖;(3)使细菌表面结构(如脂多糖、孔蛋白)发生有害性改变;(4)抑制胃酸分泌及修复受损的胃黏膜;(5)调节机体多种免疫功能,如增强自然杀伤细胞的数量和功能等^[29]。

4 中医药及其提取物

中医药是我国传统医学的重要组成部分,用于防治消化系统疾病已有上千年历史^[30]。体外及体内研究发现,一些中草药及其提取物对 HP 具有明显的抑制作用,当其与抗生素联合应用时还具有协同抗菌作用,如黄连、大黄、黄芩、土荆芥、穿心莲、吴茱萸、板蓝根、乌梅、甘草等。

中草药对 HP 的抗菌作用可能通过多种途径:直接抑制或杀灭 HP、抑制 HP 对胃黏膜上皮细胞的黏附能力、抑制细菌的毒力因子、降低细菌对抗生素的耐药性、抑制细菌生物膜的形成、促进胃黏膜损伤的修复、调节胃肠道微生态环境等。基础及临床研究显示,中药与抗生素联合应用,可以提高细菌对抗生素的敏感性、改善临床根除疗效,近年已有多项临床研究显示,在治疗方案中加入中药,可以提高 HP 的根除率及患者的症状改善率,同时降低抗生素等药物的不良反应发生率。一项多中

心临床随机对照研究显示,在治疗方案中添加荆花胃康胶丸,可以进一步提高含阿莫西林、呋喃唑酮四联方案补救治疗的根除率,同时添加中药的患者临床症状的缓解率也高于未添加中药的患者^[31]。中医药疗法已成为 HP 感染治疗的新路径之一。

5 噬菌体

噬菌体可以侵入细菌,利用细菌细胞的核酸复制并产生裂解细菌细胞的新的噬菌体,从而起到抗菌剂的作用,许多噬菌体以细菌为靶点,特异性地破坏菌株,而噬菌体不会侵入人体细胞,使用噬菌体治疗相关疾病被认为比常规抗生素治疗更安全、更可靠^[32]。Cuomo 等^[33] 研究显示,HP 噬菌体抑制 HP 菌株生长,研究者还使用抗菌乳铁蛋白设计了一种基于 HP 噬菌体-乳铁蛋白羟基磷灰石的纳米系统,研究发现该系统的抑菌效果优于单独的噬菌体治疗。目前,关于噬菌体疗法的研究还很少,有待于进一步的研究和探索。

6 光疗

光疗是利用激光照射光敏感物体后刺激分泌杀菌剂 ROS 治疗细菌感染,ROS 会破坏细菌的细胞壁,导致致病菌破裂死亡^[34]。HP 会积累光活性卟啉,使菌体容易被光灭活。有研究设计了一种抗体纳米探针治疗 HP 感染,该探针杀死了用近红外光处理的小鼠胃内的所有 HP,所有探针在进入小鼠体内后 7 d 完全排泄,小鼠的胃黏膜炎症在治疗后 1 个月内逐渐消退^[35]。

HP 对抗生素耐药是导致根除治疗失败的重要原因,细菌生物膜的形成是 HP 产生抗生素多重耐药性的重要原因之一。Qiao 等^[36] 开发了一种基于胍和光敏剂的新型微生物靶向近红外光敏物质以抑制 HP 的生长,研究发现在经过激光治疗后,细菌生物膜密度显著低于激光治疗前,表明光疗可以破坏 HP 的生物膜,对耐抗生素 HP 具有很好的治疗作用。

光疗法不会像抗生素那样容易产生耐药菌株,因此,这种疗法是一种很有前景的替代疗法,目前光疗法仍处于起步阶段,研究数据有限,且存在一定的安全风险,还有待于进一步的研究和探索。

7 展望

HP 被认为是一种非常成功的病原体,其可以在感染者的体内终身存活,引起感染者发生慢性胃炎、消化性溃疡甚至胃癌和淋巴瘤,如果能够预防或根除 HP,这些疾病是可以治疗或者避免的。HP 抗生素疗法中存在一些固有的问题,如对所用抗生素的耐药性、药物不良反应、再感染风险、抗生素治疗成本高等,以及为预防或根除感染而开发疫苗的困难性和延迟性,这些问题和困难进一步推动了对替代疗法作为新治疗方法的研究。

对于 HP 根除治疗的研究存在一个重要的局

限性问题,即在体外有效,在体内未必有效,虽然替代疗法可能并不能有效根除 HP,但替代疗法已被证明在维持感染者体内较低的细菌水平、控制炎症水平、调节免疫反应、抑制或阻止细菌黏附于胃上皮、中和细菌毒力因子、对抗细菌耐药性等方面具有作用,可以降低细菌的致病性,并有利于缓解感染者相关的临床症状。基于这些结果,在膳食中加入天然产物,或可以降低感染者不良结局的发生风险和发展,并可能降低 HP 的感染及再感染风险。而其中一些替代疗法,如益生菌、中医药在预防抗生素的不良反应、保护胃黏膜和促进人体健康方面也具积极的作用,这些替代疗法还可用于抗生素根除 HP 治疗时的辅助治疗。虽然一些新兴疗法已获得了良好的效果,但由于缺乏对其治疗机制的研究和临床数据,还需要进一步的探索。

利益冲突 作者声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Ren S, Cai P, Liu Y, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in China: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2022, 37: 464-470.
- [2] Kao CY, Sheu BS, Wu JJ. *Helicobacter pylori* infection: an overview of bacterial virulence factors and pathogenesis[J]. *Biom J*, 2016, 39: 14-23.
- [3] Salama NR, Hartung ML, Müller A. Life in the human stomach: persistence strategies of the bacterial pathogen *Helicobacter pylori*[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2013, 11: 385-399.
- [4] 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): 745-746.
- [5] Zeng M, Mao XH, Li JX, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of an oral recombinant *Helicobacter pylori* vaccine in children in China: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2015, 386(10002): 1457-1464.
- [6] Xue RY, Liu C, Wang JQ, et al. Synthetic Self-Adjuvanted Lipopeptide Vaccines Conferred Protection against *Helicobacter pylori* Infection[J]. *Adv Healthc Mater*, 2023, 12(23): e2300085.
- [7] El-Kafrawy SA, Abbas AT, Oelkrug C, et al. IgY antibodies: The promising potential to overcome antibiotic resistance[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1065353.
- [8] Müller S, Schubert A, Zajac J, et al. IgY antibodies in human nutrition for disease prevention[J]. *Nutr J*, 2015, 14: 109.
- [9] Aiba Y, Umeda K, Rahman S, et al. Synergistic effect of anti-*Helicobacter pylori* urease immunoglobulin Y from egg yolk of immunized hens and *Lactobacillus johnsonii* No. 1088 to inhibit the growth of *Helicobacter pylori* in vitro and in vivo[J]. *Vaccine*, 2019, 37(23): 3106-3112.

- [10] Suzuki H, Nomura S, Masaoka T, et al. Effect of dietary anti-helicobacter pylori-urease immunoglobulin Y on helicobacter pylori infection[J]. *Alimentary Pharmacol Ther*, 2004, 20: 185-192.
- [11] Horie K, Horie N, Abdou AM, et al. Suppressive effect of functional drinking yogurt containing specific egg yolk immunoglobulin on *Helicobacter pylori* in humans[J]. *J Dairy Sci*, 2004, 87(12): 4073-4079.
- [12] Guo R, Wu S, Guan L, et al. Dietary multivalent anti-helicobacter pylori immunoglobulin y significantly increase the H. pylori eradication and improve the clinical symptoms in patients[J]. *Helicobacter*, 2021, 26(5): e12843.
- [13] Losurdo G, Cubisino R, Barone M, et al. Probiotic monotherapy and *Helicobacter pylori* eradication: a systematic review with pooled-data analysis[J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(1): 139-149.
- [14] Miki K, Urita Y, Ishikawa F, et al. Effect of *Bifidobacterium bifidum* fermented milk on *Helicobacter pylori* and serum pepsinogen levels in humans[J]. *J Dairy Sci*, 2007, 90(6): 2630-2640.
- [15] Hasna B, Houari H, Koula D, et al. In Vitro and In Vivo Study of Combined Effect of Some Algerian Medicinal Plants and Probiotics against *Helicobacter pylori*[J]. *Microorganisms*, 2023, 11(5): 1242.
- [16] Iimuro M, Shibata H, Kawamori T, et al. Suppressive effects of garlic extract on *Helicobacter pylori*-induced gastritis in Mongolian gerbils[J]. *Cancer Lett*, 2002, 187: 61-68.
- [17] 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: 488-492.
- [18] Yassibas E, Arslan P, Yalcin S. Evaluation of dietary and life-style habits of patients with gastric cancer: a case-control study in Turkey[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012, 13: 2291-2297.
- [19] Fahey JW, Haristoy X, Dolan PM, et al. Sulforaphane inhibits extracellular, intracellular, and antibiotic-resistant strains of *Helicobacter pylori* and prevents benzo[a]pyrene-induced stomach tumors[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99: 7610-7615.
- [20] Yanaka A, Fahey JW, Fukumoto A, et al. Dietary sulforaphane-rich broccoli sprouts reduce colonization and attenuate gastritis in *Helicobacter pylori*-infected mice and humans[J]. *Cancer Prev Res(Phila)*, 2009, 2(4): 353-360.
- [21] Stoicov C, Saffari R, Houghton J. Green tea inhibits *Helicobacter* growth in vivo and in vitro[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2009, 33: 473-478.
- [22] Jeong M, Park JM, Han YM, et al. Dietary Intervention of Artemisia and Green Tea Extracts to Rejuvenate *Helicobacter pylori*-Associated Chronic Atrophic Gastritis and to Prevent Tumorigenesis[J]. *Helicobacter*, 2016, 21(1): 40-59.
- [23] Matongo F, Nwodo UU. In vitro assessment of *Helicobacter pylori* ureases inhibition by honey fractions[J]. *Arch Med Res*, 2014, 45(7): 540-546.
- [24] McGovern DP, Abbas SZ, Vivian G, et al. Manuka honey against *Helicobacter pylori*[J]. *J R Soc Med*, 1999, 92: 439.
- [25] Cui K, Lu W, Zhu L, et al. Caffeic acid phenethyl ester (CAPE), an active component of propolis, inhibits *Helicobacter pylori* peptide deformylase activity[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 435: 289-294.
- [26] Coelho LG, Bastos EM, Resende CC, et al. Brazilian green propolis on *Helicobacter pylori* infection: a pilot clinical study[J]. *Helicobacter*, 2007, 12: 572-574.
- [27] Ciccaglione AF, Di Giulio M, Di Lodovico S, et al. Bovine lactoferrin enhances the efficacy of levofloxacin-based triple therapy as first-line treatment of *Helicobacter pylori* infection: an in vitro and in vivo study[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2019, 74: 1069-1077.
- [28] Yuan Y, Wu Q, Cheng G, et al. Recombinant human lactoferrin enhances the efficacy of triple therapy in mice infected with *Helicobacter pylori*[J]. *Int J Mol Med*, 2015, 36: 363-368.
- [29] Imoto I, Yasuma T, D'Alessandro-Gabazza CN, et al. Antimicrobial effects of lactoferrin against *Helicobacter pylori* infection[J]. *Pathogens*, 2023, 12: 599.
- [30] 张学智, 魏玮, 蓝宇. 成人幽门螺杆菌引起的胃炎中西医结合协作诊疗专家共识(2020, 北京)[J]. *中医杂志*, 2020, 61(22): 2016-2024.
- [31] 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.
- [32] Sousa C, Ferreira R, Azevedo NF, et al. *Helicobacter pylori* infection: from standard to alternative treatment strategies[J]. *Crit Rev Microbiol*, 2022, 48: 376-396.
- [33] Cuomo P, Papaiani M, Fulgione A, et al. An innovative approach to control H. pylori-induced persistent inflammation and colonization[J]. *Microorganisms*, 2020, 8: 1214.
- [34] Im BN, Shin H, Lim B, et al. *Helicobacter pylori*-targeting multiligand photosensitizer for effective antibacterial endoscopic photodynamic therapy[J]. *Biomaterials*, 2021, 271: 120745.
- [35] Darmani H, Am Smadi E, Mb Bataineh S. Blue light emitting diodes cripple *Helicobacter pylori* by targeting its virulence factors[J]. *Minerva Gastroenterol Dietol*, 2019, 65: 187-192.
- [36] Qiao Y, Ma Y, Tong Y, et al. Phototherapy and Mechanism Exploration of Biofilm and Multidrug-Resistant *Helicobacter pylori* by Bacteria-Targeted NIR Photosensitizer[J]. *Small*, 2023, 19(4): e2205248.