

黄连素联合铋剂四联方案根除幽门螺杆菌感染的随机对照研究*

司小北¹ 蓝宇¹ 吴改玲¹ 张凌云¹ 高岩¹ 樊宇靖¹ 张月霞¹

[摘要] 目的:探究黄连素联合铋剂四联方案根除幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, HP)感染的疗效和安全性。方法:本研究为随机、对照、开放标签临床试验研究,共纳入 80 例 HP 感染初治患者。入组患者随机分入黄连素组和对照组。对照组患者予以阿莫西林+克拉霉素+雷贝拉唑+枸橼酸铋钾方案治疗,黄连素组患者在对照组基础上加用黄连素治疗,两组治疗时间均为 14 d。主要结局指标包括 HP 根除率和不良反应发生率。结果:黄连素组中 5 例患者因难以耐受的不良反应而提前终止治疗,对照组中 1 例患者因可疑药物相关皮疹而提前终止治疗,1 例入组患者不明原因失访,最终 73 例患者完成了治疗和随访。在意向治疗分析(ITT)和方案分析(PP)中,黄连素组的根除率均低于对照组,但差异无统计学意义(PP: 85.71% vs 89.47%, $P=0.447$; ITT: 75.00% vs 85.00%, $P=0.201$)。黄连素组的总不良反应发生率显著高于对照组(74.29% vs 50.00%, $P=0.029$)。结论:黄连素联合 BCQT 治疗 HP 感染不能有效提高根除率,可能存在加重不良反应的风险。

[关键词] 黄连素;幽门螺杆菌;根除治疗

DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2024.04.07

[中图分类号] R256.3 [文献标志码] A

Berberine as an add therapy for *Helicobacter pylori* infection: a randomized controlled trial

SI Xiaobei LAN Yu WU Gailing ZHANG Lingyun GAO Yan
FAN Yujing ZHANG Yuexia

(Department of Gastroenterology, Beijing Jishuitan Hospital, Capital Medical University, Beijing, 100096, China)

Corresponding author: LAN Yu, E-mail: lany_2022@163.com

Abstract Objective: The present study aimed to assess the efficacy and safety of berberine combination in the bismuth containing quadruple therapy (BCQT) regimen as the first-line therapy for *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) eradication. **Methods:** This randomized, open-label, controlled trial enrolled 80 patients with untreated *H. pylori* infection. Participants in the berberine group received eradication therapy with a rabeprazole-amoxicillin-clarithromycin-bismuth-berberine regimen for 14 days, whereas those in the control group received a rabeprazole-amoxicillin-clarithromycin-bismuth regimen for the same duration. The primary outcomes were eradication rate and side effects rate. **Results:** Five participants in the berberine group dropped out due to intolerant side effects, while two participants in the control group opted out due to rash and loss to follow-up. In the intention-to-treat (ITT) and per-protocol (PP) analyses, the eradication rates in the berberine group were lower than those in the control group, without significant differences (PP: 85.71% vs 89.47%, $P=0.447$; ITT: 75.00% vs 85.00%, $P=0.201$). The total side-effect rate in the berberine group was higher than that in the control group (74.29% vs 50.00%, $P=0.029$). **Conclusion:** We concluded that the combination of berberine and BCQT results in elevated and severe side effects. The hypothesis that berberine as an add-on therapy would improve eradication rate of BCQT was not confirmed.

Key words berberine; *Helicobacter pylori*; eradication rate

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, HP)是一种定植于胃黏膜的革兰阴性微需氧菌^[1]。在全球范

围内,超过 50%的人感染了 HP。以往大量研究证实,HP 是胃炎和消化性溃疡、萎缩、肠化生、上皮内瘤变和黏膜相关淋巴瘤的病因之一^[2]。因此,HP 根除治疗在上述疾病的防治过程中起着至关重要的作用^[3]。铋剂四联方案(bismuth containing quadruple therapy, BCQT)是目前国内外

*基金项目:北京市中医药管理局北京中医药科技发展基金(No:JJ2018-08)

¹首都医科大学附属北京积水潭医院消化内科(北京,100096)

通信作者:蓝宇, E-mail: lany_2020@163.com

引用本文:司小北,蓝宇,吴改玲,等.黄连素联合铋剂四联方案根除幽门螺杆菌感染的随机对照研究[J].中国中西医结合消化杂志,2024,32(4):304-308,314. DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2024.04.07.

广泛应用的 HP 根除治疗方案,该方案由铋剂、质子泵抑制剂(proton pump inhibitor,PPI)以及两种抗生素组成^[4]。然而,近年来关于 BCQT 方案的不足时见报道。首先,随着抗生素耐药的日益严重,BCQT 的根除率并不令人满意^[1,4-5];其次,BCQT 方案治疗期间可能出现包括腹泻、头晕、恶心等多种药物不良反应,从而导致患者依从性下降^[6-7]。综上,改进、探究更新的 HP 根除治疗方案是提高 HP 根除率的重要途径。

黄连素是中药黄连的活性成分,具有显著的抗炎^[8]、保肝^[9]和抗癌^[10]作用,且对革兰阳性^[11]和革兰阴性^[12]细菌具有抗菌作用。近期体内^[13]和体外^[14]研究均证实黄连素具有抑制 HP 的作用。有鉴于此,以往多项研究在 PPI 三联方案基础上加用黄连素联合根除 HP 治疗,结果显示较单独使用 PPI 三联方案疗效和安全性有所提高^[15-16]。上述结果显示黄连素可能是具有根除 HP 治疗作用的药物。然而,黄连素联合西药方案根除 HP 治疗的临床证据多为 PPI 三联方案^[16],且鲜见黄连素联合 BCQT 根除 HP 治疗的临床证据报道。在 BCQT 基础上联用黄连素能否进一步提高 HP 根除率并减少药物不良反应的发生尚不清楚。本研究旨在评价黄连素联合 BCQT 方案根除 HP 的疗效及安全性。

1 资料与方法

1.1 研究设计

本研究为单中心、前瞻性、随机、对照临床研究,获北京积水潭医院伦理委员会批准(No:积伦科审字第 201811-10 号)。

在入组前,针对意向入组的患者预先采集基线数据,并实施胃镜检查 and 胃黏膜组织病理学活检以进一步行 HP 病理诊断和抗生素耐药性检测。待结果回报以后依据纳入、排除标准对上述拟入组患者进行最终筛选、入组。所有入组患者采用随机数表法,以 1:1 比例随机分入黄连素组和对照组。随机序列由统计学家使用 SPSS 计算机软件生成。

在根除治疗第 7 天和第 14 天对所有参与者进行随访,以评估安全性(药物不良反应发生率)和服药依从性。根除治疗 4~6 周后进行¹³C-UBT,研究期间禁止使用其他可能影响¹³C-UBT 结果的药物。

1.2 纳入标准

本研究选取体检发现 HP 感染或因上腹痛、腹胀等上消化道症状且证实存在 HP 感染的患者。(1)年龄 18~70 岁;(2)6 周内胃窦或胃体活检组织学检查证实为 HP 感染且快速尿素酶试验和(或)¹³C-UBT 阳性;(3)胃镜检查 and 病理活检证实存在非萎缩性胃炎或萎缩性胃炎者。

1.3 排除标准

(1)合并消化性溃疡、反流性食管炎、上消化道肿瘤者;(2)对本研究相关药物有过敏史者;(3)有肝肾功能障碍病史者;(4)有上消化道手术史者;(5)有酗酒史和药物滥用史者;(6)怀孕或哺乳期患者;(7)在过去 3 个月内参与过其他临床试验者。

1.4 脱落标准

(1)出现严重过敏反应或严重不良事件,或自觉可疑药物不良反应症状明显无法耐受者;(2)原有临床症状加重,医生判断需停止试验接受其他有效治疗者;(3)因合并症、并发症或其他特殊情况影响疗效和安全性判定者;(4)主动退出试验或虽未声明退出但自动脱离研究失访者。

1.5 干预措施

对照组患者接受 BCQT 根除 HP 治疗,具体包括雷贝拉唑 10 mg(2 次/d,早晚餐前 30 min),枸橼酸铋钾 220 mg(2 次/d,早晚餐前 30 min),阿莫西林 1 000 mg(2 次/d,早晚餐后 30 min),克拉霉素 500 mg(2 次/d,早晚餐后 30 min),治疗持续 14 d。

黄连素组患者在上述 BCQT 基础上联用黄连素 300 mg(3 次/d,餐后 30 min)。依从性通过询问治疗结束时的药片数量来确定。累计服用 $\geq 90\%$ 的药物被定义为“依从性良好”。在治疗前向所有受试者发出口头、书面指示,说明常规药物治疗的重要性和潜在的不良反应。同时,建议受试者如出现不能耐受的不良反应应尽快重新就诊,以防出现严重的不良反应。如果出现轻度至中度不良反应,则不建议停止用药。

1.6 HP 耐药基因检测

使用 TaqMan 实时聚合酶链反应(real-time polymerase chain reaction,RT-PCR)等位基因鉴别法(NewLife Co,中国北京)检测 23S *rRNA* 基因突变位点以明确所测 HP 菌株是否对克拉霉素存在耐药性。采用常规 PCR 和测序鉴定分别检测 *PBP1*、*gyrA* 和 16S *rRNA* 的基因突变位点以明确所测 HP 菌株是否对阿莫西林、氟喹诺酮和四环素存在耐药性。上述 HP 耐药基因检测方法 with Gao 等^[17]相同,基因突变位点及检测方法见表 1。

1.7 结局指标

收集所有参与者的基线数据,包括性别、年龄、饮酒史和吸烟史。吸烟定义为在过去两个月内每周吸烟超过 10 支,饮酒定义为在最近两个月内每天摄入超过 50 g 的酒精。

本研究主要结局指标为 HP 根除率,即根除治疗后复查¹³C-UBT 结果显示为阴性患者所占的比例,并使用意向治疗分析(ITT,包括至少服用一剂药物的患者)和方案分析(PP,包括完全遵守方案的患者,不包括未完成随访的患者)进行评估。次

要结局指标包括不良反应发生率,即 HP 根除治疗期间出现的治疗相关不良反应(如恶心、呕吐、腹

痛、腹胀、眩晕、腹泻、睡眠障碍和味觉障碍)的患者比例。

表 1 HP 耐药基因检测方法及其突变位点

抗生素	基因	突变位点	检测方法
克拉霉素	23S rRNA	A2143G, A2142G, A2142C	DNA 探针法
阿莫西林	PBP1	S414R, Y484C, T541I, P600T	测序法
左氧氟沙星	gyrA	Asn87→Lys, Ala88→Val, Asp91→Gly	测序法
四环素	16S rRNA	AGA→TTC	测序法

1.8 统计学方法

采用 SPSS 23.0 软件包对所有统计数据进行分析。分类变量采用百分比表示,组间差异使用 Pearson χ^2 检验进行评估。在正态性检验后,使用 *t* 检验或 Mann-Whitney *U* 检验(均为双尾)对连续变量进行比较。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 入组患者的基线资料分析

本研究患者招募于 2018 年 10 月 1 日开始,至 2022 年 3 月 30 日终止,共筛选了 137 例受试者,最终纳入 HP 感染患者 80 例,随机分入黄连素组和对照组。其中,黄连素组 5 例入组患者因不能耐受的恶心、头晕等不良反应而提前终止治疗。对照组 1 例入组患者因可疑药物相关皮疹而提前终止治疗,1 例入组患者不明原因失访。最终,73 例参与者(男 33 例,女 40 例)完成了根除治疗和随访。见图 1。

基线分析显示,两组患者的年龄、性别、吸烟史、饮酒史、慢性萎缩性胃炎比例组间差异无统计学意义。耐药基因检测结果显示,除了克拉霉素(黄连素组为 35.00%,对照组为 60.00%, $P = 0.025$)外,两组患者间阿莫西林、左氧氟沙星、甲硝唑和四环素的耐药率比较差异无统计学意义。见表 2。

表 2 两组患者的基线资料比较

基线资料	$\bar{X} \pm S, \text{例}(\%)$		
	黄连素组 (<i>n</i> =40)	对照组 (<i>n</i> =40)	<i>P</i>
年龄/岁	37.80±11.88	41.13±11.52	0.691
性别			0.369
男	20(50.00)	16(40.00)	
女	20(50.00)	24(60.00)	
吸烟史	7(17.50)	11(27.50)	0.312
饮酒史	15(37.50)	18(45.00)	0.496
慢性萎缩性胃炎	9(22.50)	15(37.50)	0.143
阿莫西林耐药	0	2(5.00)	0.268
左氧氟沙星耐药	10(25.00)	13(32.50)	0.385
克拉霉素耐药	14(35.00)	24(60.00)	0.025
甲硝唑耐药	39(97.50)	39(97.50)	1.000
四环素耐药	2(5.00)	6(15.00)	0.136

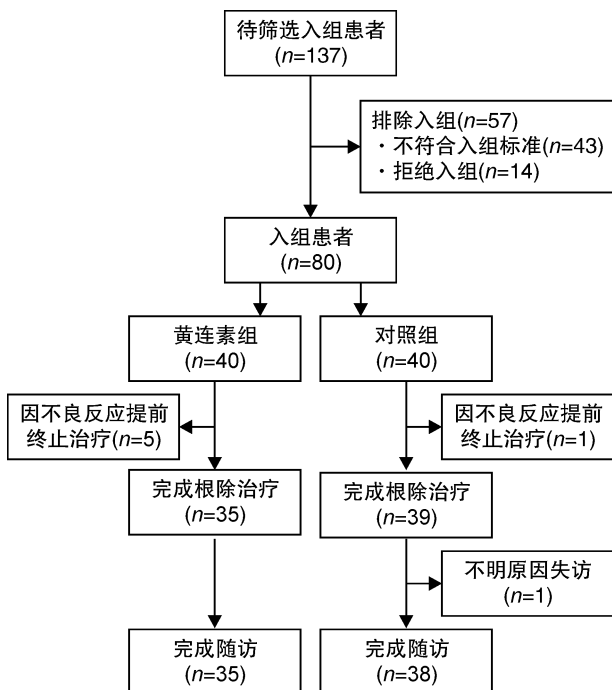


图 1 纳入患者筛选、治疗及随访流程图

2.2 HP 根除率比较

HP 根除结果显示,黄连素组略低于对照组,但两组间根除率比较差异无统计学意义(PP: 85.71% vs 89.47%, $P = 0.447$; ITT: 75.00% vs 85.00%, $P = 0.201$)。66 例(90.41%)患者依从性良好,黄连素组和对照组之间差异无统计学意义。见图 2、表 3。

2.3 不良反应发生情况比较

两组患者均出现多种不良反应,主要包括恶心、呕吐、腹痛、腹胀、眩晕、腹泻、睡眠障碍和味觉障碍。黄连素组的总不良反应发生率高于对照组,差异有统计学意义(74.29% vs 50.00%, $P = 0.029$)。此外,黄连素组患者的恶心发生率高于对

照组 (34.29% vs 13.16%, $P=0.031$)。见表 4。

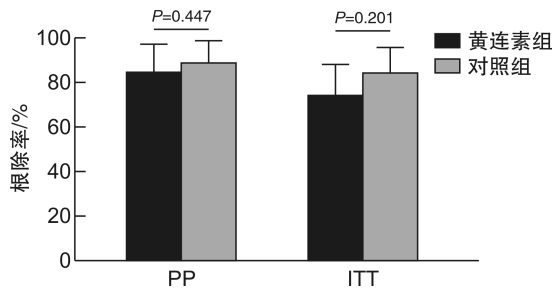


图 2 两组患者 HP 根除率比较

表 3 两组患者 HP 根除率比较 例

根除情况	黄连素组 (n=40)	对照组 (n=40)	P
根除情况			
根除成功	30	34	
根除失败	5	4	
脱落、失访	5	2	
PP 分析	85.71%, 95%CI: 97.30~74.14	89.47%, 95%CI: 79.71~99.23	0.447
ITT 分析	75.00%, 95%CI: 61.58~88.42	85.00%, 95%CI: 73.93~96.07	0.201

表 4 两组患者药物不良反应情况比较 例(%)

不良反应	黄连素组 (n=35)	对照组 (n=38)	P
恶心	12(34.29)	5(13.16)	0.031
呕吐	3(8.57)	1(2.63)	0.277
腹痛	1(2.86)	1(2.63)	0.732
腹胀	1(2.86)	1(2.63)	0.732
眩晕	4(11.43)	5(13.16)	0.553
腹泻	11(31.43)	9(23.68)	0.289
睡眠障碍	2(5.71)	0	0.226
味觉障碍	12(34.29)	11(28.95)	0.406
合计	26(74.29)	19(50.00)	0.029

3 讨论

黄连素是从中药黄连中分离出来的一种异喹啉生物碱^[8]。以往多项研究证实,黄连素可能对 HP 具有抑制作用。2003 年, Mahady 等^[14]首次证实了黄连素对 HP 的体外抑制作用,经测定黄连素抑制 HP 的 50% 最小抑菌浓度(50% minimum inhibit concentration, MIC50)为 12.5 μg/mL。2015 年, Huang 等^[15]测定比较了黄连素干预前后 HP 对阿莫西林、克拉霉素、甲硝唑、四环素等多种抗生素的 MIC50 变化水平;结果显示,经黄连素干预后

HP 对阿莫西林和四环素的 MIC50 水平显著降低,提示黄连素与上述抗生素联用时可能具有增强抗生素敏感性的作用。此外,除上述直接抑菌作用外, Yang 等^[18]的研究显示,黄连素还可能在 HP 感染相关胃炎的治疗中发挥抗炎作用,进而改善胃黏膜炎症反应程度。上述结果为黄连素联合 BCQT 治疗 HP 感染提供了理论依据。

本研究可能是首个评价黄连素联用 BCQT 方案根除 HP 疗效和安全性的随机对照研究,然而,本研究结果未能证实“黄连素作为补充医学提高 BCQT 疗效和安全性”的假说。首先,黄连素组患者在治疗期间报告了多种不良反应,且其总不良反应发生率显著高于对照组。其中,黄连素组 5 例入组患者因剧烈且难以耐受的恶心、呕吐症状被迫终止根除治疗。上述结果显示,黄连素组患者不良反应发生的频率和严重程度均较对照组更为严重。由此推测,在 BCQT 的基础上联用黄连素可能存在加重药物不良反应(主要是恶心、呕吐症状)的风险。其次,针对现有入组患者的统计结果显示,尽管黄连素组患者发生克拉霉素耐药的比例显著低于对照组,然而 HP 根除率却并不优于对照组。综上,本研究结果显示,在 BCQT 基础上联用黄连素治疗 HP 感染的风险-获益比较差,临床适用性不佳。

针对本研究中黄连素组患者所报告的难以耐受的恶心、呕吐等不良反应,以往临床研究亦有类似结果的报道。2017 年, Zhang 等^[19]的一项随机试验比较了阿莫西林+克拉霉素+PPI+黄连素方案(黄连素组)和阿莫西林+克拉霉素+PPI+铋剂方案(对照组)的疗效和安全性;结果显示,黄连素组患者恶心(12.0%)和呕吐(4.5%)的发生率同样较高,且与对照组差异有统计学意义。发生上述不良反应的潜在机制尚不清楚,推测可能与以下因素有关。首先,恶心和呕吐是克拉霉素^[20-21]、铋剂^[22]和黄连素^[23]的常见药物不良反应之一。以往研究报道,在 HP 根除治疗中,当含克拉霉素的 PPI 三联方案联用铋剂时即可能增加呕吐发生的频率^[4,24]。由此推测,当上述 3 种药物联用时发生恶心、呕吐等不良反应的风险进一步增加,这一不良反应可能是三者相加作用的结果。其次,黄连素已被证实可通过降低胃肠平滑肌收缩力、促进生长抑素和胰高血糖素样肽-1 分泌以及抑制胃动素和胃泌素等机制发挥抑制胃肠运动的作用^[25]。当胃肠运动减弱,胃排空时间和肠道传输时间延长时,克拉霉素和铋剂在上消化道的滞留时间相应延长,最终可能进一步加重恶心、呕吐等不良反应的发生。此外,药物相互作用同样可能参与了上述药物不良反应的发生与加重。以往研究显示,黄连素可能通过 CYP3A4 途径代谢^[26-27],因而与克拉霉素有共

同的药物代谢途径^[28]。由此推测,当二者联用时,二者血药浓度在不同时间点上均可能较单用时有所升高,从而相应加重了药物不良反应。然而,这一药物相互作用尚无研究报道,仍需进一步研究来加以证实。

本研究存在一定的局限性。其一,本研究未设置安慰剂对照和针对患者的分配隐藏,这可能会导致黄连素组患者夸大自身不良反应进而发生报告偏倚;其二,本研究为单中心研究,且纳入患者样本量相对较少,结果信度受限;其三,尽管黄连素组多例患者报告了难以耐受的恶心、呕吐等不良反应,本研究未能对不良反应的严重程度进行量化评估,因此对于完成治疗、随访的入组患者无法评价其不良反应的严重程度。

4 结论

黄连素联合 BCQT 治疗 HP 感染不能有效提高 HP 根除率,可能存在加重不良反应的风险。“黄连素作为补充医学提高 BCQT 疗效”的假说未得证实。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Ding SZ, Du YQ, Lu H, et al. Chinese Consensus Report on Family-Based *Helicobacter pylori* Infection Control and Management (2021 Edition) [J]. *Gut*, 2022, 71(2):238-253.
- [2] Iwamuro M, Kusumoto C, Nakagawa M, et al. Endoscopic features of oxyntic gland adenoma and gastric adenocarcinoma of the fundic gland type differ between patients with and without *Helicobacter pylori* infection; a retrospective observational study [J]. *BMC Gastroenterol*, 2022, 22(1):294.
- [3] 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.
- [4] Oh CK, Lim H, Seo SI, et al. Efficacy comparison of 7-and 14-day P-CAB based bismuth-containing quadruple regimen with PPI based bismuth-containing quadruple regimen for *Helicobacter pylori* infection: rationale and design of an open-label, multicenter, randomized controlled trial [J]. *BMC Gastroenterol*, 2023, 23(1):453.
- [5] Chtourou L, Moalla M, Mnif B, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* resistance to clarithromycin in Tunisia [J]. *J Med Microbiol*, 2022, 71(8).
- [6] Ayinde O, Ross JD. The frequency and duration of side-effects associated with the use of oral metronidazole; A prospective study of VITA trial participants [J]. *Int J STD AIDS*, 2023, 34(12):897-902.
- [7] Li J, Shi H, Zhou F, et al. The Efficacy and Safety of Regimens for *Helicobacter pylori* Eradication Treatment in China: A Systemic Review and Network Meta-Analysis [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2024, 58(1):12-23.
- [8] Yu H, Zhang S, Li R, et al. Berberine alleviates inflammation and suppresses PLA2-COX-2-PGE2-EP2 pathway through targeting gut microbiota in DSS-induced ulcerative colitis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2024, 695:149411.
- [9] Wang Y, Zhao D, Su L, et al. Therapeutic potential of berberine in attenuating cholestatic liver injury: insights from a PSC mouse model [J]. *Cell Biosci*, 2024, 14(1):14.
- [10] Lai R, Lin Z, Yang C, et al. Novel berberine derivatives as p300 histone acetyltransferase inhibitors in combination treatment for breast cancer [J]. *Eur J Med Chem*, 2024, 266:116116.
- [11] Pavlova JA, Tereshchenkov AG, Nazarov PA, et al. Conjugates of chloramphenicol amine and berberine as antimicrobial agents [J]. *Antibiotics (Basel)*, 2022, 12(1):15.
- [12] Di Somma A, Cane C, Rotondo NP, et al. A comparative study of the inhibitory action of berberine derivatives on the recombinant protein FtsZ of *E. coli* [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(6):5674.
- [13] Lin YH, Lin JH, Chou SC, et al. Berberine-loaded targeted nanoparticles as specific *Helicobacter pylori* eradication therapy: in vitro and in vivo study [J]. *Nanomedicine (London, England)*, 2015, 10(1):57-71.
- [14] Mahady GB, Pendland SL, Stoia A, et al. In vitro susceptibility of *Helicobacter pylori* to isoquinoline alkaloids from *Sanguinaria canadensis* and *Hydrastis canadensis* [J]. *Phytother Res*, 2003, 17(3):217-221.
- [15] 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.
- [16] Jiang X, Jiang C, Huang C, et al. Berberine Combined with Triple Therapy versus Triple Therapy for *Helicobacter pylori* Eradication: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018, 2018:8716910.
- [17] Gao C, Du SY, Fang L, et al. Eradication treatment of *Helicobacter pylori* infection based on molecular pathologic antibiotic resistance [J]. *Infect Drug Resist*, 2020, 13:69-79.
- [18] Yang T, Wang R, Liu H, et al. Berberine regulates macrophage polarization through IL-4-STAT6 signaling pathway in *Helicobacter pylori*-induced chronic atrophic gastritis [J]. *Life Sci*, 2021, 266:118903.
- [19] Zhang D, Ke L, Ni Z, et al. Berberine containing quadruple therapy for initial *Helicobacter pylori* eradication: An open-label randomized phase IV trial [J]. *Medicine*, 2017, 96(32):e7697.

- [10] 董凤. 中药成分对多重耐药性幽门螺杆菌的体外抑菌作用[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2017, 5(15):78-78.
- [11] 李慧臻, 王天麟, 马佳乐, 等. 基于 FoxP3/ROR γ t 免疫失衡探讨半夏泻心汤对幽门螺杆菌相关性胃炎小鼠免疫微环境的影响[J]. 时珍国医国药, 2021, 32(11): 2574-2578.
- [12] 申昌国, 肖春. 半夏泻心汤分阶段综合治疗难治性幽门螺杆菌感染(RHPI)的效果[J]. 实用中医内科杂志, 2023, 37(10):103-105.
- [13] 何明, 易建军, 林振宇. 自拟虫七理中汤加减治疗难治性幽门螺杆菌感染相关性胃病的临床观察[J]. 医学理论与实践, 2023, 36(13):2213-2215.
- [14] 林颖艺, 张莹红. 黄连汤联合西药治疗难治性幽门螺杆菌感染 60 例[J]. 福建医药杂志, 2022, 44(3):94-96.
- [15] 林蓓蓓, 黄小乔, 姚美村, 等. 早期半夏泻心汤后期香砂六君子汤联合中药地榆与三联疗法分阶段治疗难治性幽门螺杆菌感染[J]. 实用医学杂志, 2021, 37(6):811-815.
- [16] 方春芝, 黄馥, 刘磊, 等. 半夏泻心汤在分阶段综合治疗难治性幽门螺杆菌感染的临床研究[J]. 中医药学报, 2021, 49(11):78-82.
- [17] 周文静. 越鞠连英汤治疗难治性幽门螺杆菌感染(肝胃郁热证)的临床观察[D]. 昆明: 云南中医药大学, 2021.

(收稿日期:2024-01-13)

(上接第 308 页)

- [20] Sharma NR, Wagle A, Bist M, et al. Clarithromycin-induced acute liver injury in a patient with positive *Helicobacter pylori*: a case report and review of the literature[J]. *Ann Med Surg (Lond)*, 2023, 85(9): 4629-4632.
- [21] Hansen MP, Scott AM, McCullough A, et al. Adverse events in people taking macrolide antibiotics versus placebo for any indication[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 1(1):CD011825.
- [22] Ford AC, Malfertheiner P, Giguere M, et al. Adverse events with bismuth salts for *Helicobacter pylori* eradication: systematic review and meta-analysis[J]. *World J Gastroenterol*, 2008, 14(48):7361-7370.
- [23] Blais JE, Huang X, Zhao JV. Overall and Sex-Specific Effect of Berberine for the Treatment of Dyslipidemia in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials [J]. *Drugs*, 2023, 83(5):403-427.
- [24] Aksoy EK, Sapmaz FP, Goktas Z, et al. Comparison of *Helicobacter pylori* eradication rates of 2-week levofloxacin-containing triple therapy, levofloxacin-containing bismuth quadruple therapy, and standard bismuth quadruple therapy as a first-line regimen[J]. *Med Princ Pract*, 2017, 26(6):523-529.
- [25] Chen C, Yu Z, Li Y, et al. Effects of berberine in the gastrointestinal tract—a review of actions and therapeutic implications[J]. *Am J Chin Med*, 2014, 42(5): 1053-1070.
- [26] Xin HW, Wu XC, Li Q, et al. The effects of berberine on the pharmacokinetics of cyclosporin A in healthy volunteers[J]. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 2006, 28(1):25-29.
- [27] Chatterjee P, Franklin MR. Human cytochrome p450 inhibition and metabolic-intermediate complex formation by goldenseal extract and its methylenedioxyphenyl components [J]. *Drug Metab Dispos*, 2003, 31(11):1391-1397.
- [28] Jenkins H, Jenkins R, Patat A. Effect of Multiple Oral Doses of the Potent CYP3A4 Inhibitor Clarithromycin on the Pharmacokinetics of a Single Oral Dose of Vonoprazan: A Phase I, Open-Label, Sequential Design Study[J]. *Clin Drug Investig*, 2017, 37(3): 311-316.

(收稿日期:2023-11-13)