

## • 综述 •

## 荆花胃康胶丸抗幽门螺杆菌的机制研究进展\*

魏长利<sup>1</sup> 陈蕾<sup>1</sup> 罗斌<sup>1</sup> 陈建勇<sup>1Δ</sup>

**[摘要]** 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, HP)是对人体健康造成严重威胁的一种细菌,全球感染率高,且耐药性高。荆花胃康胶丸在抗 HP 治疗方面取得了一定的临床效果,但其作用机制不详。荆花胃康胶丸主要通过影响 NF-κB 信号通路发挥抗 HP 作用;抑制 HP 生物膜的形成来提升抗生素的作用效率,同时还可降低抗生素的最低抑菌浓度,协同抗生素根除 HP 并逆转抗生素的耐药性;可改善 HP 感染后的肠道菌群结构,使有益菌群丰度增加,有害菌群数量减少;还能修复 HP 感染后损伤的胃黏膜,使胃黏膜上皮细胞形态恢复正常。本文对荆花胃康胶丸抗 HP 的作用机制进行综述。

**[关键词]** 荆花胃康胶丸;土荆芥;水团花;幽门螺杆菌;机制

**DOI:**10.3969/j.issn.1671-038X.2024.08.18

**[中图分类号]** R256.3 **[文献标志码]** A

## Research progress of mechanism about Jinghua Weikang capsule against *Helicobacter pylori*

WEI Changli CHEN Lei LUO Bin CHEN Jianyong

(Department of Gastroenterology, Jiangxi Provincial People's Hospital, First Affiliated Hospital of Nanchang Medical College, Nanchang, 330006, China)

Corresponding author: CHEN Jianyong, E-mail: cjjacy69@163.com

**Abstract** *Helicobacter pylori* (HP) is a kind of bacteria that plays a serious threat to human health in the world, with a high global infection rate and high drug resistance. Jinghua Weikang capsule has got certain clinical effect in the treatment of HP, but its mechanism is still unknown. The results showed that Jinghua Weikang capsule anti-HP mainly by affecting NF-κB signaling pathway. It can inhibit the formation of HP biofilm then improve the efficiency of antibiotics, also can reduce the minimum inhibitory concentration of antibiotics, and cooperate with antibiotics to eradicate HP and reverse antibiotic resistance. It can also improve the intestinal flora structure after HP infected, increase the abundance of beneficial flora and decrease the number of harmful flora. It can also repair the damaged gastric mucosa after HP infected and restore the morphology of gastric mucosal epithelial cells to normal. In this paper, we will review the mechanism of Jinghua Weikang capsules against HP in detail.

**Key words** Jinghua Weikang capsule; *Chenopodium ambrosioides* L; *Adina rubella* Hance; *Helicobacter pylori*; mechanism

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, HP)是一种高感染性细菌,全球感染率高达 50%,与胃癌、胃溃疡、胃炎等消化系统及其他系统多种疾病相关<sup>[1]</sup>,被列为胃癌的 I 类危险因素,根除 HP 可显著降低胃癌的发病率与病死率<sup>[2]</sup>。由于抗生素的大量使用甚至滥用,导致 HP 的耐药性增加,HP 根除成功率也随之下降<sup>[3]</sup>,三联疗法的根除率不及 70%<sup>[4]</sup>。2017 年因 HP 的抗生素耐药性高而被世

界卫生组织列为对人类健康构成严重威胁的 20 种病原体之一<sup>[5]</sup>。寻找能提高 HP 根除率或降低耐药性的方法是现在急需探索的,目前指南及共识推荐的含铋剂四联疗法根除率可提高至 85%以上<sup>[1]</sup>,中药在临床应用中效果乐观,越来越被专家推荐使用。

荆花胃康胶丸作为在胃炎、胃溃疡中使用较多的药物,已获得国家使用批准。荆花胃康胶丸主要是由土荆芥和水团花的挥发油提取物按一定比例制作而成的胶丸,其主要成分土荆芥具有通经、止痛、祛风、理气的功效;水团花具有清热利湿、活血化痰的作用,两者合用药物功效可叠加<sup>[6]</sup>,故而在消化性溃疡、慢性胃炎的治疗上具有较好疗效。研

\*基金项目:江西省中医药管理局科技计划项目(No: 2020A0160)

<sup>1</sup>江西省人民医院(南昌医学院第一附属医院)消化内科(南昌,330006)

<sup>Δ</sup>审校者

通信作者:陈建勇, E-mail: cjjacy69@163.com

究显示,荆花胃康胶丸可提高 HP 的根除率,并且能很好地缓解患者的不适症状<sup>[7-9]</sup>;还有研究显示,使用荆花胃康胶丸可有效降低 IL-6、C 反应蛋白、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- $\alpha$  等炎症指标,对血清炎症反应具有很好的改善作用<sup>[10]</sup>。目前关于荆花胃康胶丸抗 HP 感染的作用机制尚不清晰,对相关机制的研究也仍在不断进行与深入,本文将对荆花胃康胶丸抗 HP 的最新作用机制进行综述。

### 1 通过干预 NF- $\kappa$ B 信号通路发挥抗 HP 作用

NF- $\kappa$ B 是转录因子蛋白家族,可以选择性地结合在 B 细胞  $\kappa$ -轻链增强子上调控许多基因的表达,特别是在细胞的炎症反应和免疫应答过程中,也是损伤和炎症反应的主要调节因子。NF- $\kappa$ B 家族成员包括 RelA(p65)、RelB、c-Rel、p50(p105 前体)、p52(p100 前体);抑制性  $\kappa$ B(I $\kappa$ B)蛋白家族是 NF- $\kappa$ B 活性的抑制剂和调节剂,主要包含经典的 I $\kappa$ B 蛋白(I $\kappa$ B $\alpha$ 、I $\kappa$ B $\beta$  和 I $\kappa$ B $\epsilon$ )、NF- $\kappa$ B 前体蛋白(p100 和 p105)和核 I $\kappa$ B 蛋白(I $\kappa$ B $\zeta$ 、Bcl-3 和 I $\kappa$ B NS); I $\kappa$ B $\alpha$  的转录受 NF- $\kappa$ B 调控, I $\kappa$ B 反过来调控 NF- $\kappa$ B 的活化和失活<sup>[11]</sup>。在静息状态下, NF- $\kappa$ B 通过抑制蛋白 I $\kappa$ B 被隔离在细胞质中;而在 Toll 样受体、免疫受体和 TNF 受体超家族中的细胞因子受体的刺激下,一系列膜近端事件导致 I $\kappa$ B 激酶(IKK)被激活, I $\kappa$ B 的磷酸化导致 IKK 蛋白酶体降解,并释放 NF- $\kappa$ B 进行核易位,靶基因转录激活,从而调节重要的生物细胞过程<sup>[12]</sup>。其不仅与炎症、免疫反应有关,研究显示 NF- $\kappa$ B 与肿瘤、细胞凋亡也存在关联性<sup>[13]</sup>。

NF- $\kappa$ B 作为一种多功能核转录因子,在多种病理生理调控过程中发挥作用,而且在 HP 感染引起的炎症反应中也发挥着重要作用。在 HP 感染人体后,细胞质中二磷酸腺苷-庚糖(ADP-heptose)<sup>[14]</sup>与 ALPK1 相结合, ALPK1 是一种丝氨酸/苏氨酸激酶,属于非典型蛋白激酶家族,是肿瘤坏死因子受体相关因子(tumor necrosis factor receptor associated factor, TRAF)与相互作用蛋白叉头相关结构域(TIFA)二聚体的苏氨酸残基 9 位点磷酸化所必需的<sup>[15]</sup>。在 HP 感染时, TIFA 与不同的 TRAF 分子相结合,激活经典 NF- $\kappa$ B 通路和替代 NF- $\kappa$ B 通路<sup>[16]</sup>。经典 NF- $\kappa$ B 通路为: ALPK1 激活后可使 TIFA 磷酸化,磷酸化的 TIFA 促进 TRAF6/K63 复合物的泛素化,从而使 TABs 与 TRAF6 相互结合而触发与 TAK1 结合,并激活 IKK 复合物,使复合物降解、释放 RelA/p50,随后 RelA/p50 进入细胞核内进行基因的转录与翻译过程,之后便发挥作用。替代 NF- $\kappa$ B 通路为:磷酸化的 TIFA 与 NF- $\kappa$ B 诱导激酶调控复合物(TRAF2、TRAF3、CIAP1)相互作用后,启动 IKK $\alpha$  的磷酸

化,使复合物降解和释放,并进行蛋白酶体加工,产生 RelB/p52 二聚体并易位到细胞核内, NF- $\kappa$ B 二聚体结合各自的靶启动子来调节基因表达<sup>[17]</sup>。研究发现大部分炎症反应都由 NF- $\kappa$ B 通路调节,特别是 NF- $\kappa$ B 的经典激活途径被确定对胃肠道许多炎症相关性疾病的起始和维持都发挥着重要的作用,甚至被认为是慢性炎症和肿瘤之间的桥梁<sup>[18]</sup>。

HP 感染引起的炎症反应与 NF- $\kappa$ B 信号通路的机制也在动物实验上得到了一定的验证。研究显示,有 HP 感染的胃黏膜组织活检标本中 NF- $\kappa$ B 的活性明显比未感染者中的活性增强、表达量上调,而且 NF- $\kappa$ B 的表达量与 HP 的负荷量、胃炎的严重程度、胃炎的活动度、胃黏膜萎缩程度呈正相关,表明 NF- $\kappa$ B 在 HP 感染的炎症过程中发挥着关键性的作用<sup>[19]</sup>。叶晖等<sup>[20]</sup>通过小鼠模型实验,检测模型组、三联治疗组、土荆芥组小鼠胃组织中细胞核、细胞质中的 NF- $\kappa$ B p65 含量,比较细胞核/细胞质 NF- $\kappa$ B p65 的比值,结果显示比值依次降低,提示 NF- $\kappa$ B p65 含量可反映 HP 感染的程度,而且三联组和土荆芥组可抑制 NF- $\kappa$ B p65 进入细胞核而抑制炎症反应,因此认为通过调节 NF- $\kappa$ B 信号通路可改善炎症反应、促进形态学的修复。

荆花胃康胶丸被国家列为用于治疗胃炎、胃溃疡的药物,在抗 HP 感染方面也发挥着较大的作用。HP 感染人体后, NF- $\kappa$ B 的经典途径和替代途径均被激活,使用荆花胃康胶丸治疗后,可降低磷酸化的 NF- $\kappa$ B p65、I $\kappa$ B $\alpha$ 、IKK $\alpha$ 、IKK $\beta$  的蛋白水平,降低 IKK $\alpha$ / $\beta$ 、I $\kappa$ B $\alpha$  以及 NF- $\kappa$ B 的 mRNA 水平,还降低了血清中 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  水平,由此得出荆花胃康胶丸主要通过抑制 NF- $\kappa$ B 经典途径和替代途径的表达而抑制炎症反应,达到抗 HP 感染的效果<sup>[21]</sup>。研究表明,荆花胃康胶丸通过作用于 NF- $\kappa$ B 信号通路来干预 HP 引起的炎症反应主要依赖于其主要成分土荆芥的作用<sup>[22]</sup>。

### 2 抑制细菌生物膜的形成

生物膜是由细菌及其分泌的蛋白质、核酸、多糖等细胞外聚合物组成的更稳固的细菌聚合体,它们是细菌自身合成的聚合物,是细菌持续、慢性和反复感染的根源<sup>[23]</sup>。Suci 等<sup>[24]</sup>研究发现细菌自我合成的生物膜可以形成一层保护屏障抵抗药物进入细菌内,保护细菌免受外部威胁。生物膜也可阻碍巨噬细胞分泌的杀菌物质进入细菌体内发挥抗菌作用,细菌生物膜的形成在细菌的感染和耐药方面起着关键性的作用<sup>[25]</sup>。

HP 感染人体后也可形成生物膜,其生物膜的形成主要包括 4 个步骤:黏附、生长、成熟和扩散;黏附是生物膜形成的第 1 步,也是先决条件<sup>[26]</sup>。HP 的黏附是由数十种特定的黏附素受体介导的,其中血型抗原结合黏附素(BabA)、唾液酸黏附素

(SabA)和中性粒细胞激活蛋白 A(NapA)起主要作用,BabA 和 SabA 是 HP 的两种外膜蛋白,能与胃十二指肠的抗原相互作用,使 HP 能锚定于胃黏膜壁上,从而开始 HP 的定植过程<sup>[27-28]</sup>。NapA 是一种表面蛋白,可吸引和激活各种先天免疫细胞如中性粒细胞、单核细胞等,促进内皮细胞黏附氧自由基和趋化因子的产生,在细菌保护和宿主炎症反应中起重要作用。当 HP 引起氧化应激反应时,NapA 高表达以抵抗氧化应激损伤,从而缓解细菌的生存压力,促进细胞外聚合物的形成和聚集,从而促进生物膜的形成<sup>[29]</sup>。在生物膜形成的初始阶段,HP 呈螺旋状,在胃黏膜表面有效黏附和增殖后,HP 生物膜形态呈螺旋状、杆状、弯曲、球形和丝状,而在长时间培养中,生物膜中的所有细胞最终都转化为球状细胞<sup>[30]</sup>。细菌外排泵是一种跨膜转运蛋白,可使细胞内抗生素、毒物泵出细胞外,从而降低细胞内抗生素浓度,降低抗菌药物效果,促进耐药性,细菌中主动外排泵系统的外排效应是非特异性耐药的重要机制<sup>[31]</sup>。

荆花胃康胶丸可抑制生物膜的形成发挥抗 HP 的作用。有研究通过老鼠模型发现,加入荆花胃康胶丸主要成分土荆芥挥发油的实验组中,细菌与细菌之间的间隙变宽、细菌数量变少、细菌分泌的胞外基质减少、生物膜变薄且结构不完整,且这些变化随着土荆芥挥发油的抑菌浓度的增加而变化更明显,由此得出土荆芥挥发油通过抑制生物膜的形成发挥抗 HP 的作用<sup>[32]</sup>。还有研究证明,使用荆花胃康胶丸抗 HP 治疗后,发现细菌黏附数量减少,生物膜结构被破坏,细菌之间的连接稀疏,空隙数量增加,活菌数量减少,死菌数量增多,而且对 HP 生物膜结构的破坏程度随着荆花胃康胶丸浓度的增加而增加<sup>[31]</sup>。荆花胃康胶丸可降低 SabA、BabA 和 NapA 的表达而减少细菌定植;还可减少外排泵基因的表达而间接影响生物膜的形成,从而发挥抗 HP 的作用。

### 3 改善 HP 感染后的肠道菌群结构

在发现 HP 之前,胃一直被认为是一个无菌的器官<sup>[33]</sup>,但现在研究证明,除了 HP 定植之外还有其他微生物也可以在胃黏膜上定植,并且胃的微生物群生态系统的多样性不同于口腔和食管,也不同于小肠和大肠<sup>[34]</sup>。微生物群现被命名为人体沉默的器官,参与许多疾病的发生与发展过程,胃肠道内不同的疾病微生物菌群变化不一样<sup>[35]</sup>。变形菌门、厚壁菌门、放线菌门、拟杆菌门和梭杆菌门是胃黏膜组织微生物群中数量较多的门,软壁菌门、疣微菌门是数量较少的门<sup>[34]</sup>。胃肠道菌群中,主要优势菌群是双歧杆菌属、类杆菌属、优杆菌属、乳杆菌属,次要菌群是大肠杆菌和链球菌等,具有潜在致病性。微生物菌群在人体生命活动中发挥重要

的作用,共同维护人体的健康。

当 HP 感染人体后,肠道微生物菌群结构发生改变,有研究通过小鼠实验模拟 HP 感染模型,测定肠道菌群的结构,结果显示:在门水平,HP 模型组中拟杆菌门、变形菌门、放线菌门、软壁菌门、疣微菌门菌群丰度较空白组降低,而厚壁菌门丰度则升高;在属水平,模型组中乳杆菌属、双歧杆菌属丰度降低,而拟杆菌属、肠球菌属、肠单胞菌属相对丰度升高;在使用土荆芥的小鼠中,菌群丰度则与模型组相反<sup>[36]</sup>。研究还发现,模型组中肠道菌群的多样性较土荆芥组明显降低;HP 感染后肠道菌群结构改变,益生菌的数量和种类降低,而有害菌、致病菌的数量增多;在使用土荆芥后,肠道内拟杆菌、乳杆菌等有益菌数量增多,肠球菌、梭菌数量减少,通过改变肠道菌群结构而改善肠道微生态,使有益菌群发挥抗 HP 和免疫调节作用<sup>[36]</sup>。

### 4 降低抗生素最低抑菌浓度,协同抗生素发挥作用

HP 对抗生素的耐药性在世界范围内不断增加,特别是对甲硝唑、克拉霉素、左氧氟沙星,不论是儿童还是成人,耐药率均表现出上升趋势<sup>[37-39]</sup>,HP 的高耐药性也成为当今较为棘手的问题。HP 的耐药性主要与细菌的生物膜形成以及外排泵系统有关,生物膜可阻碍抗生素进入细菌体内,外排泵可将进入细菌体内的药物泵出细菌,两者相结合可使抗生素的抗菌作用降低并产生耐药性<sup>[40]</sup>。

荆花胃康胶丸可降低生物膜及外排泵的抵抗作用,Jia 等<sup>[31]</sup>实验研究发现荆花胃康胶丸可使耐甲硝唑的 HP 菌株最低抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC)值从 64  $\mu\text{g}/\text{mL}$  降低到 6  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ,使其从耐药状态变成非耐药状态,逆转对甲硝唑的耐药性。于靖等<sup>[41]</sup>使用荆花胃康主要成分土荆芥挥发油对 HP 菌株进行实验,其中包括耐甲硝唑的 HP 菌株,结果显示土荆芥挥发油不仅能抑制 HP 菌株生长,还能抑制耐甲硝唑 HP 菌株的生长,并降低耐甲硝唑菌株的 MIC,证明土荆芥挥发油不仅对 HP 具有抑菌作用,还能降低甲硝唑的 MIC。有实验证明,土荆芥不仅能在体外抑制 HP 生物膜的形成发挥抗菌作用,其联合甲硝唑比单用甲硝唑对生物膜的破坏作用和抗 HP 作用更强,说明土荆芥可协同甲硝唑发挥抗菌作用<sup>[32]</sup>。

### 5 修复损伤的胃黏膜

正常胃黏膜组织结构完整,腺体排列整齐,无炎症浸润,当有糜烂、溃疡时,黏膜组织不完整,腺体结构破坏,有炎症细胞浸润。HP 感染后,其分泌的毒素及有害性物质会对宿主胃黏膜造成损害,破坏胃黏膜屏障,引起炎症反应与免疫反应<sup>[42]</sup>,影响胃内化学物质的分泌,特别是胃酸、胃蛋白酶,可引起胃黏膜上皮细胞变形、萎缩、化生、增生、坏死,使炎症因子增多,炎症反应明显,从而引起胃炎、胃

溃疡、胃癌等各种疾病<sup>[43]</sup>。早期使用药物干预根除HP可修复损伤的胃黏膜,缓解患者的不适症状。

荆花胃康胶丸的主要成分可修复HP感染后损伤的胃黏膜,曹名波等<sup>[44]</sup>利用小鼠模型研究土荆芥-水团花对小鼠溃疡面积、一氧化氮(NO)、表皮生长因子(epidermal growth factor,EGF)、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor,EGFR)的影响,结果显示土荆芥-水团花组不仅溃疡面积缩小,而且可见溃疡周边有大量的肉芽组织增生,血清及组织NO、EGF的含量增加,EGFR的含量也较正常组及溃疡组明显增多,提示土荆芥-水团花可促进NO、EGF的分泌而使胃黏膜上皮细胞的EGFR水平升高,起到促进溃疡愈合、修复黏膜的作用。叶晖等<sup>[45]</sup>将HP感染的小鼠分为空白组、模型组、荆花胃康组、三联用药组、联合给药组,观察小鼠胃黏膜上皮细胞形态,结果显示空白组细胞形态规则,结构清楚;模型组胃黏膜细胞形态不一、排列紊乱、表面粗糙,局部可见细胞破损、胃小凹结构不清;荆花胃康组细胞形态较为一致、排列较整齐,未见细胞破损,胃小凹结构较清楚;三联用药组整体形态与荆花胃康组基本相似;联合给药组细胞排列整齐紧密、形态规则、表面完整、结构清楚,表面可见微绒毛,从电镜扫描结果得知荆花胃康胶丸可使损伤的胃黏膜修复,对溃疡愈合具有很好的促进作用。

## 6 总结与展望

HP对人体的危害不仅表现在消化系统,还有血液系统、内分泌系统、代谢等各方面。针对HP根除率低的问题,有研究提出使用伏诺拉生、疫苗来提高根除率<sup>[46-47]</sup>,但具体效果还需要进一步研究。荆花胃康胶丸是应用较多的药物,它可以通过干预NF- $\kappa$ B信号通路,抑制炎症反应,使细胞炎症因子释放减少,发挥抗HP作用;抑制HP细菌生物膜的形成,使更多药物进入细菌膜内而提高抗生素的作用效率,并可利用生物膜及外排泵的作用来降低抗生素MIC,协同抗生素杀菌并逆转耐药性;还可改善HP感染后的肠道菌群结构,使有益菌群丰度增加,有害菌群数量减少,减少炎症因子释放,减轻炎症反应;修复HP感染导致的黏膜损伤,使胃黏膜上皮细胞形态规整,这主要依赖于炎症因子的减少。荆花胃康胶丸在临床应用方面发挥了一定的作用,对提升HP根除率也有肯定的效果,但具体的作用机制还需要更多的基础研究来明确,也需要更多研究来探索提高HP根除率的方法。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] 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, 8(11): 745-756.
- [2] 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.
- [3] Zhong ZS, Zhan BJ, Xu BH, et al. Emphasizing the importance of successful eradication of *Helicobacter pylori* on initial treatment[J]. Am J Cancer Res, 2022, 12(3): 1215-1221.
- [4] 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.
- [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] 赵瑞顺. 荆花胃康胶丸抗幽门螺杆菌的药理及临床应用进展[J]. 天津药学, 2020, 32(4): 58-62.
- [7] 李建勋, 吕宾, 杜勤, 等. 荆花胃康胶丸联合铋剂四联治疗幽门螺杆菌阳性慢性胃炎多中心随机对照研究[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2018, 26(12): 998-1004.
- [8] 杨琼, 尚琪, 魏国强, 等. 含铋剂四联方案联合荆花胃康胶丸治疗幽门螺杆菌感染的前瞻性多中心随机对照研究[J]. 中华医学杂志, 2019, 99(4): 295-300.
- [9] 李永宇, 韩红梅. 荆花胃康胶丸联合四联疗法在幽门螺杆菌感染的慢性胃炎患者中的应用效果[J]. 中国实用医药, 2020, 15(1): 133-135.
- [10] 王楠楠, 潘婷婷. 荆花胃康胶丸联合含铋剂四联疗法对慢性胃炎合并Hp感染患者血清炎症因子和胃黏膜标志物的影响[J]. 中国卫生工程学, 2022, 8(3): 499-501, 504.
- [11] Napetschnig J, Wu H. Molecular basis of NF- $\kappa$ B signaling[J]. Annu Rev Biophys, 2013, 42: 443-468.
- [12] Mitchell JP, Carmody RJ. NF- $\kappa$ B and the transcriptional control of inflammation[J]. Int Rev Cell Mol Biol, 2018, 335: 41-84.
- [13] Zhu SM, Al-Mathkour M, Cao LL, et al. CDK1 bridges NF- $\kappa$ B and  $\beta$ -catenin signaling in response to *H. pylori* infection in gastric tumorigenesis[J]. Cell Rep, 2023, 42(1): 112005.
- [14] Zhou P, She Y, Dong N, et al. Alpha-kinase 1 is a cytosolic innate immune receptor for bacterial ADP-ATPase[J]. Nature, 2018, 561(7721): 122-126.
- [15] Sokolova O, Kähne T, Bryan K, et al. Interactome analysis of transforming growth factor- $\beta$ -activated kinase 1 in *Helicobacter pylori*-infected cells revealed novel regulators tripartite motif 28 and CDC37[J]. Oncotarget, 2018, 9(18): 14366-14381.
- [16] Maubach G, Lim MCC, Sokolova O, et al. TIFA has dual functions in *Helicobacter pylori*-induced classical and alternative NF- $\kappa$ B pathways[J]. EMBO Rep, 2021, 22(9): e52878.
- [17] Maubach G, Vieth M, Boccellato F, et al. *Helicobacter pylori*-induced NF- $\kappa$ B: trailblazer for gastric pathophysiology[J]. Trends Mol Med, 2022, 28(3): 210-

- 222.
- [18] 胡奕,何晨,吕农华.核因子  $\kappa$ B 信号通路在幽门螺杆菌致病中的作用[J].中华消化杂志,2020,40(11):790-792.
- [19] Doger FK, Meteoglu I, Ozkara E, et al. Expression of NF-kappaB in *Helicobacter pylori* infection[J]. Dig Dis Sci, 2006, 51(12):2306-2309.
- [20] 叶晖,于靖,张学智.土荆芥挥发油对小鼠体内幽门螺杆菌清除作用及对 NF- $\kappa$ B 表达的影响[J].中华中医药杂志,2017,32(12):5346-5349.
- [21] Shi Z, Ye H, Yu J, et al. Jinghua Weikang capsule protects against *Helicobacter pylori*-induced inflammatory responses via the nuclear factor-kappa B signaling pathway[J]. J Tradit Chin Med, 2018, 38(3):366-372.
- [22] 洪盛威,杨尧,徐丁林,等.基于系统药理学方法探究荆花胃康胶丸干预幽门螺杆菌所致炎症反应机制[J].安徽科技学院学报,2021,35(2):57-66.
- [23] Flemming HC, van Hullebusch ED, Neu TR, et al. The biofilm matrix: multitasking in a shared space[J]. Nat Rev Microbiol, 2023, 21(2):70-86.
- [24] Suci PA, Mittelman MW, Yu FP, et al. Investigation of ciprofloxacin penetration into *Pseudomonas aeruginosa* biofilms [J]. Antimicrob Agents Chemother, 1994, 38(9):2125-2133.
- [25] Rather MA, Gupta K, Mandal M. Microbial biofilm: formation, architecture, antibiotic resistance, and control strategies[J]. Publ Braz Soc Microbiol, 2021, 52(4):1701-1718.
- [26] Hou C, Yin FX, Wang S, et al. *Helicobacter pylori* biofilm-related drug resistance and new developments in its anti-biofilm agents[J]. Infect Drug Resist, 2022, 15:1561-1571.
- [27] Doohan D, Rezkitha YAA, Waskito LA, et al. *Helicobacter pylori* BabA-SabA key roles in the adherence phase: the synergic mechanism for successful colonization and disease development [J]. Toxins, 2021, 13(7):485.
- [28] Matos R, Amorim I, Magalhães A, et al. Adhesion of *Helicobacter* species to the human gastric mucosa: a deep look into glycans role [J]. Front Mol Biosci, 2021, 8:656439.
- [29] Fu HW, Lai YC. The role of *Helicobacter pylori* Neutrophil-activating protein in the pathogenesis of *H. pylori* and beyond: from a virulence factor to therapeutic targets and therapeutic agents[J]. Int J Mol Sci, 2022, 24(1):91.
- [30] Krzyzek P, Grande R, Migdał P, et al. Biofilm formation as a complex result of virulence and adaptive responses of *Helicobacter pylori* [J]. Pathogens, 2020, 9(12):E1062.
- [31] 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.
- [32] 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.
- [33] Yang I, Woltemate S, Piazuolo MB, et al. Different gastric microbiota compositions in two human populations with high and low gastric cancer risk in Colombia [J]. Sci Rep, 2016, 6:18594.
- [34] Alarcón T, Llorca L, Perez-Perez G. Impact of the microbiota and gastric disease development by *Helicobacter pylori* [J]. Curr Top Microbiol Immunol, 2017, 400:253-275.
- [35] Wang Z, Shao SL, Xu XH, et al. *Helicobacter pylori* and gastric microbiota homeostasis: progress and prospects [J]. Future Microbiol, 2023, 18:137-157.
- [36] 史宗明,于靖,黄秋月,等.土荆芥对幽门螺杆菌感染小鼠肠道菌群多样性的影响[J].北京中医药,2018,37(10):932-937.
- [37] Veenendaal RA, Woudt SHS, Schoffelen AF, et al. Important rise in antibiotic resistance rates in *Helicobacter pylori* in the Netherlands [J]. Ned Tijdschr Geneesk, 2022, 166:D6434.
- [38] Ho JJC, Navarro M, Sawyer K, et al. *Helicobacter pylori* antibiotic resistance in the United States between 2011 and 2021: a systematic review and meta-analysis [J]. Am J Gastroenterol, 2022, 117(8):1221-1230.
- [39] Xu WY, Yang BT, Lin L, et al. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* in Chinese children: a multicenter study from 2016 to 2023 [J]. Helicobacter, 2024, 29(1):e13038.
- [40] Hathroubi S, Zerebinski J, Clarke A, et al. *Helicobacter pylori* biofilm confers antibiotic tolerance in part via A protein-dependent mechanism [J]. Antibiotics, 2020, 9(6):355.
- [41] 于靖,张学智,史宗明,等.土荆芥挥发油对幽门螺杆菌甲硝唑耐药株及敏感株的体外抗菌作用研究[J].北京中医药,2018,37(10):929-931.
- [42] Ansari S, Yamaoka Y. *Helicobacter pylori* virulence factors exploiting gastric colonization and its pathogenicity [J]. Toxins, 2019, 11(11):677.
- [43] 张思依,吕文亮,徐婧,等.基于 NLRP3 炎症小体通路探讨连朴饮对幽门螺杆菌感染大鼠胃黏膜损伤的保护机制[J].时珍国医国药,2023,9(1):81-84.
- [44] 曹名波,董蕾,裴新明,等.土荆芥-水团花对胃溃疡大鼠黏膜保护作用的研究[J].中国中药杂志,2007,32(1):49-52.
- [45] 叶晖,李宁,张学智,等.荆花胃康胶丸对小鼠体内 *H. pylori* 的根除作用及对胃黏膜上皮细胞形态的影响[J].中国中西医结合消化杂志,2014,22(7):351-354.
- [46] 周汀,刘斌,李善高.幽门螺杆菌感染治疗的研究进展[J].国际消化病杂志,2021,41(2):96-99.
- [47] 吕一鸣,秦向荣,于静,等.伏诺拉生在幽门螺杆菌根除治疗中作用及影响因素的研究进展[J].国际消化病杂志,2023,43(3):141-145.