

中西医整合治疗难治性幽门螺杆菌感染 ——“共识方案”与“个体化治疗”的协调统一*

吴震宇¹ 张声生¹

[摘要] 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, HP)是胃癌的独立危险因素,根除 HP 可显著降低胃癌的发生率,但根除成功率始终不能令人满意,根除方案不断更迭。遗憾的是,随着抗生素的应用越来越多,疗程越来越长,HP 对抗生素的耐药性也在逐年升高,难治性 HP 感染(refractory *Helicobacter pylori* infection, RHPI)应运而生,成为当前亟需攻克的严峻课题。在此背景下,国内学者逐渐探索出中西医整合治疗 RHPI 的新路径。笔者试梳理 RHPI 的治疗难点,解析相关共识处理方案,汇总中西医结合治疗 RHPI 的研究进展,寻找中医药治疗 RHPI 的优势环节与作用机制,以期为中西医整合治疗 RHPI 的相关临床与科研工作提供发展方向与思路。

[关键词] 难治性幽门螺杆菌感染;中西医整合;共识方案;个体化治疗

DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2024.04.05

[中图分类号] R256.3 [文献标志码] A

Integrated treatment of refractory *Helicobacter pylori* infection with Traditional Chinese and Western Medicine——the coordination and unity of "consensus plan" and "personalized treatment"

WU Zhenyu ZHANG Shengsheng

(Digestive Center, Beijing Traditional Chinese Medicine Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing, 100010, China)

Corresponding author: ZHANG Shengsheng, E-mail: zhangshengsheng@bjzhongyi.com

Abstract *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) is an independent risk factor for gastric cancer. Eradicating *H. pylori* can significantly reduce the incidence of gastric cancer, but the success rate of eradication remains unsatisfactory, and eradication plans continue to change. Unfortunately, with the increasing use of antibiotics and longer treatment courses, the resistance of *H. pylori* to antibiotics is increasing year by year. Refractory *H. pylori* infection (RHPI) has emerged, becoming a serious issue that urgently needs to be overcome. In this context, domestic scholars have gradually explored a new path of integrating Traditional Chinese and Western Medicine to treat RHPI. The author attempts to sort out the treatment difficulties of RHPI, analyze relevant consensus treatment plans, summarize relevant research progress, search for the advantages and mechanisms of Traditional Chinese Medicine in treating RHPI, in order to provide development direction and ideas for the clinical and scientific research work of integrating Traditional Chinese and Western Medicine in the treatment of RHPI.

Key words refractory *Helicobacter pylori* infection; integration of Traditional Chinese and Western Medicine; consensus plan; personalized treatment

胃癌是全球范围内发病率第 5、病死率第 4 的癌症^[1],我国是胃癌高发国家,胃癌发病率位列我国恶性肿瘤发病率的第 3 位,严重威胁着人民群众的生命健康^[2]。幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, HP)是胃癌的独立危险因素,全球约 85% 胃癌的

发生与 HP 感染相关^[3],根除 HP 可显著降低胃癌的发病率^[4]。然而,随着 HP 耐药问题的愈发严重^[5],根除难度越来越高,如何应对难治性 HP 感染(refractory *Helicobacter pylori* infection, RHPI)已然成为当前的研究热点。

近年来, RHPI 的诊断与治疗逐渐趋于统一化、规范化,但作为一种难治性疾病,其治疗难点始终困扰着医患双方。尽管 RHPI 诊疗共识的制定对临床工作起到了一定的指导作用,但单纯应用现有的西医治疗方案难以获得令人满意的临床疗效。中西医整合治疗 RHPI 可在一定程度上提高 HP

*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(岐黄学者)——国家中医药领军人才支撑计划项目-张声生[No:国中医药人教函(2021)203号];国家中医药管理局中西医结合与少数民族医药司政府采购服务项目(No:2023354)

¹首都医科大学附属北京中医医院消化中心(北京,100010)
通信作者:张声生, E-mail: zhangshengsheng@bjzhongyi.com

引用本文:吴震宇,张声生. 中西医整合治疗难治性幽门螺杆菌感染——“共识方案”与“个体化治疗”的协调统一[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2024, 32(4): 292-298. DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2024.04.05.

根除率、改善临床症状。如何更好地将规范化共识方案与中医药辨证论治的个体化治疗协调统一、进一步提高 RHPI 的临床疗效已然成为广大中西医临床工作者共同追求的目标。

1 定义

RHPI 的定义尚未在全球范围内统一,通常将

按共识推荐方案治疗失败的 HP 感染统称为 RH-PI^[6]。但不同时期、不同地区、不同研究对于 RH-PI 的定义存在较大差异,一定程度上限制了相关研究的进一步发展。现将各时期、各地区相关共识对 RHPI 的定义总结如下(表 1)。

表 1 RHPI 的定义

时间	共识标题	国家及机构	定义
1999	A practical approach to patients with refractory <i>Helicobacter pylori</i> infection, or who are re-infected after standard therapy ^[7]	德国,马格德堡大学医院	经根除治疗后 HP 仍持续存在或复发
2018	全国中西医整合治疗幽门螺杆菌相关“病-证”共识 ^[8]	中国,全国中西医整合幽门螺杆菌处理共识专家组	①在 3 年内连续按“共识”中的“铋剂四联疗法”治疗失败 ≥ 3 次;②每次疗程 10~14 d (其中 14 d 疗程 ≥ 1 次);③每次治疗都按共识要求完成全程;④符合治疗适应证。
2021	AGA clinical practice update on the management of refractory <i>Helicobacter pylori</i> infection: expert review ^[9]	美国,美国胃肠病学会	按照共识方案治疗失败 1 次
2022	2022 中国幽门螺杆菌感染治疗指南 ^[10]	中国,中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组	连续规范的不同药物组合方案根除治疗 ≥ 2 次仍未成功

可见,RHPI 的定义因时、因地、因人而异。国外共识对 RHPI 的定义非常宽泛,根除失败 1 次的患者即可纳入 RHPI 范畴,其目的是提醒医生对于首次根除失败的患者应更加严谨地制定下一次治疗方案,同时也促使患者提高治疗依从性,最终提高 HP 的根除率^[11]。我国对于 RHPI 的定义较为严格,经过 2~3 次规范治疗仍根除失败通常提示存在 HP 菌株的多重耐药,这部分患者似乎才符合真正意义上的“难治”。随着我国第 6 次全国 HP 感染处理共识会议的召开,国内学者对 RHPI 的定义达成共识,即连续规范的不同药物组合方案根除治疗 ≥ 2 次仍未成功即为 RHPI。

2 治疗难点与共识处理方案

2.1 抗生素耐药问题

随着抗生素的广泛使用,HP 的抗生素耐药问题愈发严重,一项纳入了全球 178 项研究、包括了来自 65 个国家的 66 142 个 HP 分离株的 meta 分析表明,HP 对克拉霉素、左氧氟沙星、甲硝唑的耐药率均 $\geq 15\%$,其中甲硝唑的耐药率最高(23%~56%)^[12]。而我国克拉霉素、甲硝唑和左氧氟沙星的耐药率也一直呈上升趋势^[13],其中克拉霉素和左氧氟沙星耐药率相当(20%~50%),甲硝唑耐药率最高(40%~70%),同时,二重、三重乃至多重耐药菌也越来越常见^[13-20]。HP 耐药是导致 RHPI 的最主要原因之一,也是广大医疗工作者不得不攻克临床问题。

针对 RHPI 的 HP 耐药问题,无论是国内的《2022 中国幽门螺杆菌感染治疗指南》^[10],还是 AGA 提出的《AGA 关于难治性幽门螺杆菌感染管理的临床实践更新》^[9],均建议对于治疗失败次数 ≥ 2 次者进行药敏试验。研究表明,在 HP 高耐药率的情况下,药敏试验指导下的根除方案通常比经验性治疗方案更有效^[21]。而当无条件进行药敏试验时,则可结合抗生素暴露史、既往根除方案等,经验性选用阿莫西林、呋喃唑酮、四环素等耐药率低的抗生素组合。同时,尽管甲硝唑具有较高的耐药率,但其耐药性是可以添加铋剂和加大药量而克服的,因此含甲硝唑方案对于 RHPI 仍是可选方案^[22-23]。值得注意的是,AGA 共识所提到的含利福布汀方案在我国应用时间尚短,从现有研究结果来看,以含利福布汀方案治疗 RHPI 似乎是可行的,但要将其作为指南推荐方案还需要更多的国内循证医学证据支持^[24]。

2.2 青霉素过敏问题

HP 对阿莫西林的耐药率一直保持较低的水平,因此含阿莫西林方案通常是临床根除 HP 的首选方案。但有 5%~10% 的 HP 感染者存在青霉素过敏的情况^[25],而临床工作中声称存在青霉素过敏的患者(部分患者可能并不存在青霉素过敏)比例可能更高,对于这部分患者,可选的抗生素组合变得非常有限,主要为四环素、甲硝唑、头孢呋辛、左氧氟沙星、克拉霉素^[10],而这些抗生素均难以代

替青霉素的作用,对于 RHPI 患者来说无疑是雪上加霜。

为了尽可能在方案中保留阿莫西林,AGA 建议对于声称存在青霉素过敏而未发生过过敏性休克的患者进行青霉素皮试^[9]。而我国共识则建议在制定根除方案前仔细询问相关病史,排除混杂因素,在符合临床规范要求的前提下,尽可能在方案中保留青霉素^[10]。本着一切以医疗安全为前提的原则,结合我国医疗环境与国情,开展药物过敏与药物不良反应的相关科普,提高患者对于个人药物过敏尤其是青霉素过敏史的判断准确度似乎是更为实际而重要的工作。

2.3 抑酸效果减弱问题

细胞色素 P450(cytochrome P450,CYP)家族中的 CYP2C19 是人体重要的药物代谢酶之一,其基因多态性可影响质子泵抑制剂(proton pump inhibitor,PPI)的疗效,导致抑酸效果减弱,被认为是导致 RHPI 的重要因素之一^[26]。CYP2C19 有慢代谢、快代谢和中代谢 3 种不同表型^[27],我国最常见的基因类型为中代谢(53.00%),其次为快代谢(38.04%),而慢代谢型仅占 8.96%^[28]。当 CYP2C19 表现为快代谢型时,奥美拉唑、兰索拉唑等 PPI 难以起到持续稳定的抑酸作用,继而降低 HP 根除率。一方面,青霉素、克拉霉素等多种抗生素在低 pH 环境中难以保持活性并发挥疗效;另一方面,HP 在高 pH 值(6~8)时增殖更为活跃,同时也对抗生素更为敏感。可见,如何避免由 CYP2C19 的基因多态性导致的抑酸效果减弱也是我们治疗 RHPI 时需要面对和解决的难题之一。

我国共识建议对于 CYP2C19 快代谢型的 RHPI 患者,可在铋剂四联方案中使用双倍剂量 PPI。而在实际临床工作中,并非所有患者都有条件进行 CYP2C19 代谢类型检测,此时也可选用雷贝拉唑、埃索美拉唑等对 CYP2C19 代谢途径依赖较小的新型 PPI。此外,有研究表明,以钾离子竞争性酸阻滞剂(potassium-competitive acid blocker,P-CAB)代替 PPI,其 HP 根除率与 PPI 方案基本相当^[29],故对于 CYP2C19 快代谢造成的 RHPI,也可考虑以 P-CAB 代替 PPI 进行治疗。

2.4 治疗依从性问题

患者对于治疗的依从性差也是 RHPI 的治疗“难点”之一。AGA 共识明确指出,RHPI 患者对于根除方案的不理解、治疗依从性差通常是导致其根除失败的重要原因,在进行补救治疗时应充分了解导致患者依从性差的原因并予以解决^[9]。我国一向重视 HP 的首次治疗,要求在初次治疗就充分告知患者足疗程服药的重要性,详细说明药物剂量、服用方法及可预期的药物不良反应,但临床实际工作中,临床症状未得到改善甚至加重、出现无

法耐受的药物不良反应等现象是客观存在且不容忽视的问题。

研究表明,益生菌辅助治疗可改善 HP 患者的临床症状、减少药物不良反应、提高治疗依从性^[30-31]。在部分研究中,益生菌辅助治疗还可提高 RHPI 患者的 HP 根除率^[32-33]。我国共识专家组通过对 10 项相关 RCT 研究进行 meta 分析,发现尽管益生菌并未显著提高 HP 的根除率,但可显著降低腹泻等不良反应的发生,提高治疗依从性^[10],故建议对于肠道功能不稳定的患者,可将益生菌作为辅助治疗方法。而 AGA 并未将益生菌纳入 RHPI 的推荐治疗方案^[9]。

综上所述,RHPI 的主要治疗难点在于应对抗生素耐药、青霉素过敏、抑酸效果减弱和治疗依从性差这 4 个临床问题。尽管现有共识已经针对这 4 个问题推荐了相应的处理方案,但在临床实际工作中仍未取得令人满意的治疗效果,以致于 RHPI 受到越来越多的关注,寻求更好的 RHPI 治疗方案也成为当前的研究热点。

3 中西医整合与个体化治疗

近年来,中医药辅助治疗根除 HP 的作用得到了广泛认可,国内相关共识也将中西医整合作为治疗 HP 的新路径^[34-35]。《全国中西医整合治疗幽门螺杆菌相关“病-证”共识》^[8]正是在此背景下制定与发布的。该共识不仅首次在全国范围对 RHPI 的定义进行了规范与统一,还明确提出了对 RHPI 进行“标本兼治、中西医整合、分阶段综合治疗”的先进理念,制定了治疗前准备阶段-根除治疗阶段-治疗后巩固阶段的分阶段中西医整合治疗策略,并推荐了 3 种分阶段治疗形式:①准备阶段口服中药 14 d,治疗阶段以标准四联西药治疗 14 d;②准备阶段口服中药 14 d,治疗阶段标准四联西药联合中药同时治疗 14 d;③准备阶段口服中药 14 d,治疗阶段标准四联西药治疗 14 d,巩固阶段再次口服中药 14 d。共识还对中医药治疗 HP 感染的辨治方法与用药方案进行了具体推荐:连朴饮(脾胃湿热证)、香砂六君子汤[脾胃虚弱(寒)证]、半夏泻心汤(寒热错杂证)。作为首部整合医学共识,《全国中西医整合治疗幽门螺杆菌相关“病-证”共识》无疑在我国中西医结合治疗 HP 感染的发展历程中起到了里程碑式的作用。

当然,所谓“共识”必然是针对大多数患者的情况制定的,其作用是对临床工作起到普遍的指导作用。而对于 RHPI 来说,“个体化治疗”是其基本的治疗原则^[36],在面对不同的患者个体时,只有充分发挥中医药辨证论治的个体化诊疗特色才能达到更加令人满意的疗效。为了进一步提高中医药治疗效果,国内学者广范开展了中西医整合分阶段治疗 RHPI 的临床研究。

一项为期 2 年的研究共纳入 RHPI 患者 63 例,并采用分阶段治疗:准备阶段以胃黏膜保护剂、胃肠动力药、益生菌、消化酶补充剂等进行对症治疗;治疗阶段以标准四联疗法治疗 10 d;巩固阶段以双歧杆菌三联活菌胶囊联合荆花胃康胶丸治疗 14 d。结果发现 63 例 RHPI 患者中有 56 例成功根除 HP,4 例脱落,总根除率为 94.92% (56/59)^[37]。另有研究将 88 例 RHPI 患者随机分为对照组(44 例)和治疗组(44 例),对照组予标准四联疗法,而治疗组进行分阶段治疗:准备阶段采用香砂六君子汤加减治疗 7 d,治疗阶段采用三联疗法联合地榆胶囊 1 g,bid(地榆提取物 1 g 相当于中药地榆 10 g)治疗 10 d,巩固阶段采用香砂六君子汤治疗 7 d。结果发现治疗组 HP 根除率(93.33%)显著高于对照组(81.40%),且 1 年后复发率(13.33%)显著低于对照组(25.58%);症状改善方面,治疗组的显效率(62.22%)也显著高于对照组(37.21%)^[38]。同样采用分阶段治疗,有研究将 2~3 年内标准四联方案根除失败 ≥ 3 次的 56 例 RHPI 患者随机分为对照组(28 例)和治疗组(28 例),治疗阶段均采用四联方案治疗,不同的是治疗组在准备阶段和巩固阶段均采用半夏泻心汤加减治疗,而对照组在这两个阶段均以胃黏膜保护剂、益生菌或胃肠动力药治疗;结果显示,两组患者 HP 根除率差异无统计学意义,而在改善临床症状方面,治疗组总有效率(92.9%)显著高于对照组(71.4%)^[39]。近期有学者以同样的研究方法探索半夏泻心汤在分阶段治疗 RHPI 时的疗效,增加了研究样本量(RHPI 患者 122 例),结果发现半夏泻心汤组在停药 1 个月后的 HP 清除率显著高于对照组,在停药 1 年后的复发率显著低于对照组^[40]。

通过以上临床研究我们发现,中西医整合分阶段治疗 RHPI 的确具有提高 HP 根除率的作用,但其作用靶点和机制尚未完全阐明。

中医学将 HP 归属于“邪气”范畴,认为“邪之所凑,其气必虚”、“正气存内,邪不可干”,因此“扶正祛邪”始终是中医药治疗 HP 感染的根本治法。在 RHPI 的分阶段治疗中,“扶正”与“祛邪”应各有侧重。一般来说,准备阶段当以“扶正”为主,通过健脾益气,为随后的治疗阶段打好基础^[41];治疗阶段应以“祛邪”为主,充分发挥中医药的灭菌抑菌作用;巩固阶段须“扶正”、“祛邪”并重,以免正虚邪恋。笔者进一步梳理了相关机制研究,从药效学的角度对中医药治疗 HP 的“扶正祛邪”理论内涵和内在机制进行了初步解析。

3.1 “扶正”——增强免疫保护,阻断免疫逃逸

HP 感染人体后会通过调控固有免疫细胞和 T 淋巴细胞或修饰自身结构,逃避人体免疫系统的识别与攻击,使得机体无法将其清除,实现其在胃黏

膜的长期定植^[42-43]。而中医药可通过“扶正”增强人体的免疫保护反应,阻断 HP 的免疫逃逸机制。

3.1.1 增强免疫保护 基于数据挖掘与网络药理学研究表明,黄芪、人参、枸杞子、茯苓、当归等中药是增强人体免疫力的核心药物^[44]。其中黄芪^[45]、人参^[46]、茯苓^[47]均经研究证实具有辅助治疗 HP 感染的作用,这恰恰与我们治疗前准备阶段健脾益气的“扶正”理念不谋而合。

3.1.2 阻断免疫逃逸 HP 具有免疫逃逸机制,巨噬细胞是人体固有免疫细胞之一,可吞噬病原微生物,使其与溶酶体结合并发生降解。但 HP 可借助空泡毒素与尿素酶的作用逃避该降解过程,从而持续增殖^[48]。研究表明,中药广藿香的挥发油成分广藿香醇可以通过抑制尿素酶活性,阻断 HP 逃避与溶酶体的结合-降解过程,恢复巨噬细胞对 HP 的清除作用^[49-51]。

3.2 “祛邪”——破坏结构功能、抑制细菌生长,抑制生物膜形成、改善抗生素耐药,降低黏附力、抑制胃内定植

3.2.1 破坏结构功能、抑制细菌生长 研究表明,中药黄连的主要有效成分黄连素可抑制 HP 的生长,并通过干预 HP 的葡萄糖与糖代谢中间产物的脱氧反应,影响其糖代谢过程,直接起到杀灭 HP 的作用^[52]。另有研究表明,中药青果的提取物可破坏 HP 外膜结构,抑制细菌生长,从而表现出体外抗菌作用^[53]。

3.2.2 抑制生物膜形成、改善抗生素耐药 生物膜结构的形成是 HP 非特异性耐药及耐药性突变的重要原因^[54-56]。体外研究表明,中药土荆芥的提取物可浓度依赖性地破坏 HP 的生物膜结构,且土荆芥联合甲硝唑对生物膜破坏作用比单独使用甲硝唑更强^[57]。黄连的主要成分黄连素的衍生物和鼠李果的有效成分鼠李糖脂联合使用可去除细胞外聚合物成分,不仅可以破坏已经形成的 HP 生物膜,还可以抑制生物膜的重新生成而预防 HP 复发^[58]。另有研究表明,丹参酮衍生物二氢丹参酮 I 在体内、体外均表现出较好的抗 HP 作用,并呈剂量依赖性地抑制 HP 生物膜的形成,其抑制效果优于甲硝唑^[59]。

3.2.3 降低黏附力,抑制胃内定植 HP 在胃内定植是其致病的先决条件,而菌株的黏附力是决定其能否定植的关键因素。中医药可通过降低 HP 运动活力、抑制尿素酶活性、减少黏附蛋白生成等途径降低 HP 菌株黏附力,从而抑制 HP 在胃内的定植。有学者进行了体外细胞实验,发现牛蒡子复合物(牛蒡子、当归、紫草、芝麻油)可显著抑制 HP 对胃上皮细胞的黏附力,进而又通过随机、对照、双盲临床试验验证了其对 HP 感染患者所起到的抑菌作用^[60]。另有体外研究表明,黄芪甲苷可通过

抑制尿素酶活性及相关基因(*ureA*、*ureB*)的表达削弱 HP 的黏附与定植能力^[61]。索法酮是从中药广豆根提取并合成的有效成分,研究表明索法酮可通过削弱 HP 的趋化运动能力抑制其在胃内的定植^[62]。头花蓼提取物可通过下调尿素酶结构基因(*ureB*)、尿素酶活性基因(*ureE*、*ureF*)、鞭毛相关基因(*flaB*、*flaA*)以及黏附素基因(*babA*、*alpA*、*alpB*)mRNA 的转录水平,从而抑制 HP 尿素酶活性,减缓 HP 鞭毛动力,削弱 HP 对胃黏膜上皮细胞的黏附力,发挥其抑菌作用^[63]。

事实上,具有抗 HP 作用的中药比比皆是^[64-67],但实际临床工作中的处方用药绝不是简单的药效叠加,一定要回归辨证论治的基本原则,根据患者的个体化差异进行有选择性的临证加减。

4 小结与展望

中医药对 HP 感染具有明确的辅助治疗作用,中西医整合治疗可在一定程度上克服 RHPI 的治疗难点。临床工作中应强调以共识为准则,规范、精准地选择标准化根除方案;同时也要充分发挥中医药辨证论治的个体化治疗优势,以分阶段治疗为策略,将“扶正祛邪”的基本治法灵活应用于临床。而考虑到风险-获益比与成本-效益比等实际问题,是否应该在普通 HP 感染的一线治疗中应用中西医整合治疗方案还有待进一步评估与商榷。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] Cao W, Chen HD, Yu YW, et al. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: a secondary analysis of the global cancer statistics 2020 [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2021, 134(7): 783-791.
- [3] Liou JM, Malferttheiner P, Lee YC, et al. Asian Pacific Alliance on Helicobacter and Microbiota (APA-HAM). Screening and eradication of Helicobacter pylori for gastric cancer prevention: the Taipei global consensus [J]. *Gut*, 2020, 69(12): 2093-2112.
- [4] Asaka M, Kato M, Graham DY. Strategy for eliminating gastric cancer in Japan [J]. *Helicobacter*, 2010, 15(6): 486-490.
- [5] Kasahun GG, Demoz GT, Desta DM. Primary Resistance Pattern of Helicobacter pylori to Antibiotics in Adult Population: A Systematic Review [J]. *Infect Drug Resist*, 2020, 13: 1567-1573.
- [6] Megraud F, Lamouliatte H. Review article: the treatment of refractory Helicobacter pylori infection [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003, 17(11): 1333-1343.
- [7] Peitz U, Hackelsberger A, Malferttheiner P. A practical approach to patients with refractory Helicobacter pylori infection, or who are re-infected after standard therapy [J]. *Drugs*, 1999, 57(6): 905-920.
- [8] 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]. *中国中西医结合消化杂志*, 2018, 26(9): 715-723.
- [9] 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.
- [10] 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]. *胃肠病学*, 2022, 27(3): 150-162.
- [11] 刘文忠. 难治性幽门螺杆菌感染的处理: 共识和争议 [J]. *胃肠病学*, 2021, 26(7): 385-388.
- [12] Savoldi A, Carrara E, Graham DY, et al. Prevalence of Antibiotic Resistance in Helicobacter pylori: A Systematic Review and Meta-analysis in World Health Organization Regions [J]. *Gastroenterology*, 2018, 155(5): 1372-1382. e17.
- [13] Zhang YX, Zhou LY, Song ZQ, et al. Primary antibiotic resistance of Helicobacter pylori strains isolated from patients with dyspeptic symptoms in Beijing: a prospective serial study [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(9): 2786-2792.
- [14] Su P, Li Y, Li H, et al. Antibiotic resistance of Helicobacter pylori isolated in the Southeast Coastal Region of China [J]. *Helicobacter*, 2013, 18(4): 274-279.
- [15] Bai P, Zhou LY, Xiao XM, et al. Susceptibility of Helicobacter pylori to antibiotics in Chinese patients [J]. *J Dig Dis*, 2015, 16(8): 464-470.
- [16] Zhou L, Zhang J, Chen M, et al. A comparative study of sequential therapy and standard triple therapy for Helicobacter pylori infection: a randomized multicenter trial [J]. *Am J Gastroenterol*, 2014, 109(4): 535-541.
- [17] Zhou L, Zhang J, Song Z, et al. Tailored versus triple plus bismuth or concomitant therapy as initial Helicobacter pylori treatment: a randomized trial [J]. *Helicobacter*, 2016, 21(2): 91-99.
- [18] Song Z, Zhou L, Zhang J, et al. Hybrid therapy as first-line regimen for Helicobacter pylori eradication in populations with high antibiotic resistance rates [J]. *Helicobacter*, 2016, 21(5): 382-388.
- [19] Zhang W, Chen Q, Liang X, et al. Bismuth, lansoprazole, amoxicillin and metronidazole or clarithromycin as first-line Helicobacter pylori therapy [J]. *Gut*, 2015, 64(11): 1715-1720.
- [20] Xie C, Lu NH. Review: clinical management of Helicobacter pylori infection in China [J]. *Helicobacter*, 2015, 20(1): 1-10.
- [21] Lee JW, Kim N, Nam RH, et al. Favorable outcomes of culture-based Helicobacter pylori eradication therapy in a region with high antimicrobial resistance [J]. *Helicobacter*, 2019, 24(2): e12561.
- [22] Boltin D, Levi Z, Gingold-Belfer R, et al. Effect of Previous Nitroimidazole Treatment on Helicobacter pylo-

- ri Eradication Success[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2020, 54(4):333-337.
- [23] Ji Y, Lu H. Meta-analysis: High-dose vs. low-dose metronidazole-containing therapies for *Helicobacter pylori* eradication treatment[J]. *PLoS One*, 2018, 13(1):e0189888.
- [24] Kuo CJ, Lin CY, Le PH, et al. Rescue therapy with rifabutin regimen for refractory *Helicobacter pylori* infection with dual drug-resistant strains[J]. *BMC Gastroenterol*, 2020, 20(1):218.
- [25] Castells M, Khan DA, Phillips EJ. Penicillin Allergy[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(24):2338-2351.
- [26] Scarpignato C, Gatta L, Zullo A, et al. SIF-AIGO-FIMMG Group; Italian Society of Pharmacology, the Italian Association of Hospital Gastroenterologists, and the Italian Federation of General Practitioners. Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related diseases-A position paper addressing benefits and potential harms of acid suppression[J]. *BMC Med*, 2016, 14(1):179.
- [27] Samer CF, Lorenzini KI, Rollason V, et al. Applications of CYP450 testing in the clinical setting[J]. *Mol Diagn Ther*, 2013, 17(3):165-184.
- [28] Song Y, Dou F, Zhou Z, et al. Microarray-Based Detection and Clinical Evaluation for *Helicobacter pylori* Resistance to Clarithromycin or Levofloxacin and the Genotype of CYP2C19 in 1083 Patients[J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018:2684836.
- [29] Hou X, Meng F, Wang J, et al. Vonoprazan non-inferior to lansoprazole in treating duodenal ulcer and eradicating *Helicobacter pylori* in Asian patients[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2022, 37(7):1275-1283.
- [30] Feng JR, Wang F, Qiu X, et al. Efficacy and safety of probiotic-supplemented triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* in children: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2017, 73(10):1199-1208.
- [31] McFarland LV, Huang Y, Wang L, et al. Systematic review and meta-analysis: Multi-strain probiotics as adjunct therapy for *Helicobacter pylori* eradication and prevention of adverse events[J]. *United European Gastroenterol J*, 2016, 4(4):546-561.
- [32] 任珺, 郑京华, 魏虹. 培菲康联合四联疗法治疗难治性幽门螺杆菌感染 54 例疗效观察[J]. *海军医学杂志*, 2013, 34(3):178-180.
- [33] 周燕平, 罗宜辉, 覃沅华. 牙周基础治疗联合益生菌治疗难治性幽门螺杆菌感染的效果[J]. *中国医药科学*, 2017, 7(4):20-22.
- [34] 刘文忠, 谢勇, 成虹, 等. 第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告[J]. *胃肠病学*, 2012, 17(10):618-625.
- [35] 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]. *胃肠病学*, 2017, 22(6):346-360.
- [36] 胡伏莲. 难治性幽门螺杆菌感染处理原则和策略[J]. *中华医学杂志*, 2017, 97(10):721-723.
- [37] 马继征, 冯硕, 胡伏莲. 分阶段综合治疗难治性幽门螺杆菌感染 63 例临床观察[J]. *中国中西医结合杂志*, 2018, 38(1):20-24.
- [38] 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.
- [39] 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.
- [40] 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.
- [41] 洪敏, 张苗苗, 黄水才, 等. 从体质学说探讨难治性幽门螺杆菌感染的中医药治疗思路[J]. *广州中医药大学学报*, 2017, 34(1):120-122.
- [42] Gupta N, Maurya S, Verma H, et al. Unraveling the factors and mechanism involved in persistence: Host-pathogen interactions in *Helicobacter pylori*[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(11):18572-18587.
- [43] 马小莉, 包志贤, 袁浩, 等. 幽门螺杆菌感染的免疫应答及免疫逃逸机制研究进展[J]. *生命科学研究*, 2023, 27(2):147-154, 188.
- [44] 信立媛, 郑亮. 基于数据挖掘和网络药理学研究中药免疫增强剂的作用机制及用药规律[J]. *南京中医药大学学报*, 2024, 40(2):174-183.
- [45] 仇婧玥, 吴嫚婷, 宋厚盼, 等. 黄芪治疗幽门螺杆菌相关性消化性溃疡的靶向自噬基因生物学功能分析及其核心基因筛选[J]. *山东医药*, 2022, 62(21):20-25.
- [46] 候晓力. 茵陈蒿和人参中的酸性多糖抑制幽门螺杆菌对人胃腺癌上皮细胞的粘附[J]. *国外医药(植物药分册)*, 2005, 20(4):167-168.
- [47] 李良, 袁尔东, 苟娜, 等. 茯苓水提取物对幽门螺杆菌的抑制作用和 GES-1 细胞增殖作用研究[J]. *现代食品科技*, 2019, 35(10):19-24, 147.
- [48] Schwartz JT, Allen LA. Role of urease in megasome formation and *Helicobacter pylori* survival in macrophages[J]. *J Leukoc Biol*, 2006, 79(6):1214-1225.
- [49] 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.
- [50] 连大卫, 许艺飞, 任文康, 等. 广藜香醇抑制幽门螺杆菌脲酶活性及其机制[J]. *中国中药杂志*, 2017, 42(3):562-566.
- [51] 林晓敏, 吴泽鑫, 赖洁青, 等. 基于溶酶体介导巨噬细胞清除活力研究广藜香醇特异性抗幽门螺杆菌作用及其机制[J]. *中国中药杂志*, 2018, 43(15):3171-3175.
- [52] Chang CH, Huang WY, Lai CH, et al. Development of novel nanoparticles shelled with heparin for berberine delivery to treat *Helicobacter pylori*[J]. *Acta Biomater*, 2011, 7(2):593-603.
- [53] Yan J, Peng C, Chen P, et al. In-vitro anti-*Helicobacter pylori* activity and preliminary mechanism of action

- 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. Dihydratanthone 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, Jayaprakash 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)