

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.06.021

综 述

幽门螺杆菌不同根除治疗方案及影响因素研究进展

谢文丽综述 杨杰,武胜审校



基金项目: 贵阳市科技计划项目(筑科合同 [2018]1-85 号)

作者单位: 550004 贵阳,贵州医科大学临床医学院(谢文丽、武胜); 贵州医科大学附属医院消化内科(杨杰);

553000 贵州六盘水,六盘水市人民医院(武胜)

通信作者: 武胜 E-mail: www5454sss@ 163.com

【摘要】 幽门螺杆菌(Hp) 是一种革兰阴性、可传播的人胃内疾病病原体,全球约半数人口为 Hp 感染者,根除 Hp 可有效降低胃癌的发生风险。然而,由于 Hp 现有治疗方案的局限性以及影响根除疗效的多重因素,导致我国根除 Hp 面临诸多挑战。文章系统梳理了 Hp 根除治疗方案的一线方案、二线补救治疗及非抗生素替代疗法的研究进展,分析抗生素耐药、CYP2C19 基因多态性、患者依从性等影响根除疗效的关键因素。旨在为临床优化 Hp 根除策略提供参考。

【关键词】 幽门螺杆菌; 根除治疗; 影响因素

【中图分类号】 R573; R453 **【文献标识码】** A

Research progress on different eradication treatment regimens for Helicobacter pylori and their influencing factors

Xie Wenli*, Yang Jie, Wu Sheng.* The Clinical Medical College, Guizhou Medical University, Guizhou, Guiyang 550004, China

Funding program: Guiyang Science and Technology Program Project(Zhuke Contract [2018]1-85)

Corresponding author: Wu Sheng E-mail: www5454sss@ 163.com

【Abstract】 Helicobacter pylori (Hp) is a Gram-negative, transmissible pathogen responsible for human gastric diseases, with approximately half of the global population infected. Eradication of Hp has been proven to effectively reduce the risk of gastric cancer. In China, however, the limitations of current therapeutic regimens and multiple factors influencing treatment outcomes have rendered Hp eradication substantially challenging. This review systematically summarizes the progress of first-line therapy, second-line rescue therapy and non-antibiotic alternative strategies for Hp eradication, and discusses key determinants of treatment efficacy, including antibiotic resistance, CYP2C19 gene polymorphisms, and patient compliance, with the aim of providing clinical references for optimizing Hp eradication strategies.

【Key words】 Helicobacter pylori; Eradication therapy; Influencing factors

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp) 是一种定植于人胃肠道黏膜的革兰阴性微需氧杆菌,1994 年被国际癌症研究机构(IARC) 列为 I 类致癌物^[1-2]。全球约 50% 人口存在幽门螺杆菌感染^[3]。Hp 感染通常发生于儿童时期,主要通过胃-口途径、口-口途径、粪-口途径传播,此外,接触被 Hp 患者污染的水源和食物亦可成为传播途径。世界范围内, Hp 感染率呈现显著的地域差异^[4]。国内外多项指南及共识均推荐根除 Hp,有助于降低胃癌发生率^[5-7]。胃癌是我国最常见的消化道恶性肿瘤之一,提高 Hp 根除率有助于解决我国面临的严重公共卫生负担,改善国民生活质量^[8]。

尽管 Hp 根除方案已从标准三联疗法逐步演变为序贯疗法、伴随疗法、混合疗法、含铋剂四联疗法、高剂量二联疗法以及联合益生菌或中药的辅助疗法等,但在全球抗生素耐药日益严峻的背景下,根除治疗的成功率不断下降,即使给予补救治疗,成功根除 Hp 仍面临巨大挑战^[9]。临床上, Hp 根除治疗失

败的影响因素是多方面的,主要包括宿主因素、细菌因素及患者依从性差(如未进行完整疗程、漏服药物、未行根除后复查)等。文章就 Hp 的根除治疗方案及影响根除率的关键因素进行综述。

1 幽门螺杆菌根除治疗主要方案

1.1 一线疗法

1.1.1 铋剂四联疗法: 随着传统三联疗法根除率降至不可接受水平(<80%) , 四联疗法已逐渐成为国内外一线治疗方案^[5, 10]。四联疗法主要包括铋剂四联疗法(Bismuth-containing quadruple therapy, BQT) 与非铋剂四联疗法,后者根据给药方式的不同可进一步分为伴同疗法、序贯疗法和混合疗法。BQT 通常由质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI) 、铋剂及 2 种抗生素组合而成。非铋剂四联疗法为 1 种 PPI 联合 3 种抗生素。伴同疗法为 PPI 联合阿莫西林、克拉霉素及甲硝唑,治疗疗程为 10 ~ 14 d。序贯疗法序分为 2 个阶段: 前 5 ~ 7 d 予 PPI+阿莫西林;

后 5~7 d 予 PPI+克拉霉素+甲硝唑^[5]。在全球克拉霉素耐药率持续升高背景下,非铋剂四联疗法、序贯疗法及混合疗法已在全球范围内被证实具有较满意的根除率^[11]。此外,上述治疗方案所包含的药物种类较多,不良反应事件的发生率亦相应增高^[12-13]。我国幽门螺杆菌根除指南推荐将 BQT 作为初次及再次根除治疗的首选^[5],后续研究也证实了该方案在临床实践中的优势^[14]。在 BQT 的具体药物选择上,钾离子竞争性酸阻滞剂(potassium-competitive acid block, P-CAB)可替代传统 PPI 用于优化治疗方案。相关指南及全国性医生调研结果均支持含 P-CAB 的 BQT 方案作为一线及补救治疗的选择^[5,15]。在克拉霉素或甲硝唑高耐药地区,含四环素+甲硝唑的 BQT 是一线治疗方案,在克拉霉素耐药性低的地区,该方案是含克拉霉素标准治疗的替代方案^[16]。此外,三合一单胶囊 BQT(含铋剂、甲硝唑、四环素)的出现有效简化了给药方案。欧洲真实世界研究显示其 10 d 疗程、每日 3 次(每次 4 粒)方案的根除率达 94%^[17],克服了部分地区铋剂及四环素可及性受限对 BQT 推广的制约^[18]。值得关注的是,四联疗法中所含药物的种类增加,影响 Hp 根除疗效的影响因素也相应增加,包括不同抗生素组合导致的耐药性问题、患者依从性差(未完成用药疗程、自主就诊意愿低等)以及 CYP2C19 快速代谢基因型均有一定影响。

1.1.2 二联疗法:在抗生素耐药性挑战日益增加的时代下,二联疗法因涉及药物种类减少、低耐药风险且较高安全性逐渐成为 Hp 根除疗法的新方向。由 PPI 和阿莫西林组成的二联疗法是幽门螺杆菌治疗最简单的疗法,且由于单一抗生素的应用,减少了抗生素的耐药性。Mei 等^[19]在我国开展的一项多中心随机对照试验显示,艾司奥美拉唑 20 mg(每日 4 次)+阿莫西林 750 mg(每日 4 次)组成 14 d 双联方案根除率与 BQT 相当,且药物不良事件发生率低于 BQT。但该方案的给药频率较高(每日 4 次),对患者服药依从性有影响,提示探索更高效抑酸剂的必要。Bi 等^[20]在我国开展的另一项多中心、随机对照临床试验表明,高剂量二联疗法(艾司奥美拉唑 40 mg 联合阿莫西林 1 000 mg,每日 3 次)的根除率在意向性分析(ITT)中为 75.4%,符合方案分析(PP)中为 81.3%,非劣效于四联疗法(ITT 为 78.1%,PP 为 85.1%),且不良反应更少,依从性较好。由于 Hp 在 pH>6 时才能进入增殖期从而对阿莫西林敏感,传统 PPI 难以维持 24 h 胃内 pH>6,由此比 PPI 更强、更持久地减少胃酸分泌的新型 P-CAB(伏诺拉生等)被运用于新二联治疗^[21-22]。Furuta 等^[23]在一项回顾性研究中比较了伏诺拉生双联疗法(伏诺拉生 20 mg,每日 2 次+阿莫西林 500 mg,每日 3 次,疗程 1 周)根除率不劣于三联疗法(伏诺拉生 20 mg,每日 2 次+阿莫西林 750 mg,每日 2 次+克拉霉素 200 mg,每日 2 次),该研究提示,在伏诺拉生提供的强效酸抑制条件下,阿莫西林每日 3 次给药即可有效根除 Hp,无需使用第 2 种抗菌药物(如克拉霉素)。Chey 等^[24]在美国和欧洲开展的 III 期临床试验研究,支持了既往日本 Suzuki 等^[21]提出的伏诺拉生二联疗法根除率不劣于标准三联疗法,且不良事件发生率更低;该研究同时指出,需进一步优化二联方案,以评估更频繁或更高剂量阿莫西林的双联方案是否可以提供更高的根除率。Qian 等^[25]研究表明,在

伏诺拉生新二联疗法中,采用较高频率的阿莫西林给药(每次 750 mg,每日 4 次),以维持一定的血药浓度对于提升二联治疗的根除疗效至关重要。二联疗法不仅简化给药方案,减少抗生素的不合理使用,还可降低治疗期间的不良反应,对肠道菌群的变化较其他根除治疗方案亦有改善^[26]。未来研究应着重于以下方面:优化 P-CAB 与阿莫西林的最佳剂量组合;探索新型药物(如新型 PPI 或抗生素)在二联疗法中的应用;评估二联疗法对肠道菌群的远期影响。

1.1.3 标准三联疗法:标准三联疗法是早期国内外指南推荐的一线根除方案,由 1 种 PPI 联合 2 种抗生素(如阿莫西林、克拉霉素或甲硝唑)组成,标准疗程为 7~14 d。随着克拉霉素、左氧氟沙星耐药率的增加,标准三联疗法的根除率呈现显著下降趋势,提示该方案在 Hp 根除中面临失效风险^[27]。在克拉霉素原发耐药率 15%~20%的地区,含克拉霉素的三联疗法根除率已普遍低至 80%以下,部分地区根除率已下降至<70%,这一现状使得其在大多数国家已不再被推荐作为一线根除方案,除非经药敏试验证实为克拉霉素敏感菌株^[28-29]。P-CAB 的出现为三联疗法带来新的可能性。与 PPI 相比,P-CAB 通过可逆性地竞争性抑制 H⁺ K⁺-ATP 酶中的 K⁺结合位点,具有起效迅速、抑酸作用强且持久、不受进食及 CYP2C19 基因多态性影响等药理特性,可为酸敏感性抗生素(克拉霉素、阿莫西林)提供更稳定、更高的胃内 pH 环境,从而增强抗 Hp 活性^[30]。2015 年日本将伏诺拉生引入三联疗法后,含伏诺拉生的三联方案(伏诺拉生联合阿莫西林及克拉霉素)的幽门螺杆菌根除率可达约 90%,显著高于传统 PPI 三联方案,尤其在克拉霉素耐药菌株中,伏诺拉生方案的优势更为突出^[31-32]。表明基于伏诺拉生的三联方案带来更高的疗效有助于改善当前耐药率高带来的治疗困局^[33-35]。

1.2 二线疗法 一线根除治疗结束后针对 Hp 根除失败者,应避免重复使用已证实疗效欠佳的抗生素,二线治疗方案的选择需基于一线方案的用药史。马斯特里赫特 VI/佛罗伦萨共识报告对二线治疗作出如下推荐:一线 PPI+克拉霉素+阿莫西林三联疗法失败后,二线治疗推荐铋剂四联疗法、含氟喹诺酮类药物的四联(或三联)方案或 PPI-阿莫西林高剂量二联疗法;一线含铋剂四联疗法失败后,推荐含氟喹诺酮类药物的四联(或三联)方案或高剂量二联方案;一线含铋剂四联及二线含氟喹诺酮类方案均失败后,若当地克拉霉素耐药率<15%可考虑克拉霉素为基础的三联或四联方案,否则推荐高剂量二联、利福布汀方案或铋剂联合其他抗生素^[7]。Shih 等^[36]的综述回顾了当前主要二线疗法根除率:其中疗效较高的铋剂四联疗法(PPI+铋剂+四环素+甲硝唑,10~14 d)的 PP 根除率约为 89%;四环素+左氧氟沙星四联方案(PPI+铋剂+四环素+左氧氟沙星,10 d)的 PP 根除率可达 87%~98%(ITT 79%~98%),是目前二线方案中疗效较高的选择之一;以左氧氟沙星为基础的序贯四联疗法(前 7 d 艾司奥美拉唑+阿莫西林,后 7 d 艾司奥美拉唑+甲硝唑+左氧氟沙星)PP 根除率为 86%~93%;阿莫西林+左氧氟沙星四联方案(PPI+铋剂+阿莫西林+左氧氟沙星,14 d)PP 根除率为 85%,ITT 根除率为 83%。相比之下,左氧氟沙星+阿莫西林三联疗法根除率仅为 77%,对左氧氟沙星耐药菌株根除率

明显降至 36% ,故不再推荐作为经验性二线治疗。此外 ,Liou 等^[37] 在一项多中心、开放、随机对照研究中报道 ,14 d 左氧氟沙星序贯四联疗法的 ITT 和 PP 根除率分别为 88% 和 90% ,与铋剂四联方案疗效相当 ,但不良反应发生率更低。综上 ,铋剂四联疗法、含左氧氟沙星四联方案及高剂量二联方案是目前 Hp 二线治疗的三大支柱方案。在 Hp 二线治疗方案选择上需综合考虑一线用药史、当地耐药率、患者用药过敏史及药物可获得性。

1.3 非抗生素疗法 尽管抗生素疗法仍是国内外指南推荐的 Hp 首要根除方案。但日益增加的抗生素耐药性及治疗相关不良反应促使替代疗法的探索成为新的研究方向。近年 ,国内外均提出应用非抗生素来源的抗菌活性物质 ,如草药植物及其提取物、抗菌肽、糖脂、白酒等 ,研究证明这些替代疗法是通过减少 Hp 在胃黏膜的定植、降解细菌关键蛋白(如脲酶)、破坏细胞膜结构、抑制和调节炎症细胞因子及活性氧等实现作用^[38-41]。此外 ,草药或植物与合成抗生素的联合应用可能通过协同效应延缓耐药性的产生 ,并增强抗生素的疗效^[42]。不同种类药物抑制 Hp 的作用机制差异较大 ,目前针对植物提取物、天然化合物等非抗生素疗法的研究有限 ,其具体作用机制有待进一步深入探索及验证。《2022 中国幽门螺杆菌根除治疗临床实践指南》推荐在铋剂四联方案基础上联合应用中草药或中药复方制剂 ,但证据质量较低^[5]。刘大智等^[43] 系统回顾了中西医结合疗法在 Hp 根除中的研究 ,结果显示 ,在铋剂四联基础上联用中药复方制剂(胃复春胶囊等)、中成药或中医技术(如艾灸、穴位贴敷)可较单纯四联方案根除率提升 10%~20% ,且临床症状改善良好 ,但研究样本量小、设计不严谨 ,其结果有待进一步验证。张毓芹等^[44] 则从机制角度指出中药抑制外排泵及生物膜的潜力 ,但目前中草药干预 Hp 耐药性的研究多集中于体外实验。综上 ,中西医结合疗法的有效性和安全性仍有待高质量临床研究和体内机制研究进一步验证。

2 影响幽门螺杆菌根除治疗的因素

2.1 细菌因素 抗生素的原发耐药性在全球范围内上升是决定幽门螺杆菌根除治疗的重要因素之一^[45]。Hong 等^[27] 研究发现 ,在亚太地区 ,Hp 原发性抗生素耐药率总体为克拉霉素 22% ,甲硝唑 52% ,左氧氟沙星 26% ,且呈现逐年上升的趋势 ,而阿莫西林和四环素的原发耐药率保持较稳定低水平。抗生素的耐药率表现出区域差异。我国范围内幽门螺杆菌对克拉霉素及甲硝唑的高耐药率导致细菌的根除治疗变得困难。同样 ,在全球范围内 ,幽门螺杆菌的耐药率不仅涉及克拉霉素和甲硝唑 ,常被视为替代治疗药物的左氧氟沙星 ,目前耐药率达 22.5%^[46]。除此之外 ,幽门螺杆菌感染外疾病中抗生素过度使用亦加剧 Hp 对左氧氟沙星耐药的严峻形势 ,喹诺酮类药物消耗量的增加与 Hp 对左氧氟沙星耐药率的上升呈正相关 ,在我国 ,左氧氟沙星耐药率已从 1999 年的 47.8% 上升至 2017 年的 81.5%^[47]。Hp 的耐药机制涉及遗传与分子层面改变 ,目前已提出的包括:利用药物靶基因的染色体点突变、细胞内外排泵的表达水平上调、细菌生物膜通过胞外基质物理性阻碍抗生素的渗透 ,以及保护球形菌等代谢不活跃状态菌株以规避抗生素的杀伤^[48-49]。不同耐药机制之间可能相互协同 ,从而增加根除治疗的困难程度。

2.2 宿主因素

2.2.1 CYP2C19 基因多态性: PPI 主要作用机制是抑制胃酸分泌 ,提高胃内 pH 值 ,从而减少抗生素的降解 ,提高抗生素在胃微环境中的浓度和抗菌活性。PPI 在体内主要经肝脏细胞色素 P450 2C19(CYP2C19) 和 CYP3A4 代谢酶代谢 ,其中 CYP2C19 是其主要代谢酶 ,存在高度多态性 ,根据等位基因功能差异 ,可将人群分为快代谢型(EM)、中间代谢型(IM) 和慢代谢型(PM)。由于 CYP2C19 基因多态性的种族差异 ,亚洲人群 CYP2C19 功能缺失等位基因频率显著高于欧洲人群 ,这将导致 PPI 代谢清除减慢 ,其在亚洲个体中的生物利用度可能更高 ,血药浓度相应升高^[50]。因此 ,在应用 PPI 进行幽门螺杆菌根除治疗时 ,CYP2C19 的遗传多态性是影响疗效的关键宿主因素。不同 PPI 对 CYP2C19 的依赖程度存在差异。第一代 PPI 如奥美拉唑和兰索拉唑主要经 CYP2C19 代谢(约占 80%) ,CYP3A4 酶的贡献相对较小。相较于第一代 ,第二代 PPI 中艾司奥美拉唑和雷贝拉唑在代谢过程中对 CYP2C19 的依赖性较低 ,提示其受 CYP2C19 遗传变异的影响可能较小^[51-52]。因此通过检测 CYP2C19 基因型可预测 PPI 药代动力学特征 ,进而指导个体化给药方案或剂量调整以提高 Hp 根除率^[53]。

2.2.2 患者依从性: 患者依从性是影响 Hp 根除成功率的关键因素之一。一项针对发展中国家的 Meta 分析显示 ,通过强化用药指导(如电话随访、短信提醒或微信教育)可显著提高依从性 ,从而使根除率提升 10% 以上^[54]。此外 ,医师在用药过程中的管理(如监测药物分发、不良反应监测)已被随机对照试验证实能减少治疗中断率。依从性不足常与治疗方案的不良反应相关。由于抗 Hp 治疗的疗程及药物方案种类增加 ,可能导致患者治疗依从性下降。不完全依从治疗会使体内药物浓度维持在亚抑菌水平 ,无法抑制细菌生长 ,但细菌仍然暴露在药物环境中 ,进一步刺激耐药突变体的选择^[55]。在铋剂四联疗法 14 d 疗程中 ,因较高的胃肠道不良反应(如恶心、腹泻)发生率 ,导致患者依从性显著低于 10 d 疗程 ,相较之下 ,二联疗法(如 PPI-阿莫西林)因不良事件发生率低 ,患者完成率更高 ,根除效果得到改善 ,这一对比进一步证实良好的依从性是提高根除率的关键因素^[56-57]。

3 小结与展望

Hp 是一种革兰阴性微需氧菌 ,可在胃黏膜长期定植 ,并通过口-口或粪-口途径等传播 ,大规模的队列研究证实根除幽门螺杆菌可降低胃癌的发生风险 ,尤其在癌前病变阶段干预效果更显著。然而全球 Hp 耐药率的上升正在降低其传统经验性治疗成功率 ,并使得治疗更复杂化。现有的不同治疗方案之间疗效各不相同 ,且大部分疗法都应假设存在抗微生物药物耐药性的可能性。不同治疗方案的剂量、给药频次、疗程及辅助药物的添加均对根除疗效有影响。另外 ,在实践中未告知患者幽门螺杆菌根除治疗的必要性 ,鼓励和实施适当的患者教育迫在眉睫 ,可通过提高其依从性进而提高治疗效果。未来的研究应聚焦幽门螺杆菌的规范化管理及加强临床医生指导患者规范治疗后的复查及教育 ,通过全程的规范化管理及治疗旨在尽可能提高根除率 ,以进一步突破当前治疗的短板。

参考文献

- [1] Yamaoka Y. How to eliminate gastric cancer-related death worldwide? [J]. *Nature Reviews. Clinical Oncology*, 2018, 15(7): 407-408. DOI: 10.1038/s41571-018-0029-8.
- [2] Tshibangu-Kabamba E, Yamaoka Y. Helicobacter pylori infection and antibiotic resistance: From biology to clinical implications [J]. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2021, 18(9): 613-629. DOI: 10.1038/s41575-021-00449-x.
- [3] Malfertheiner P, Megraud F, O' Morain CA, et al. Management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report [J]. *Gut*, 2017, 66(1): 6-30. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312288.
- [4] Li Y, Choi H, Leung K, et al. Global prevalence of Helicobacter pylori infection between 1980 and 2022: A systematic review and meta-analysis [J]. *The Lancet. Gastroenterology & Hepatology*, 2023, 8(6): 553-564. DOI: 10.1016/S2468-1253(23)00070-5.
- [5] Zhou L, Lu H, Song Z, et al. 2022 Chinese national clinical practice guideline on Helicobacter pylori eradication treatment [J]. *Chinese Medical Journal*, 2022, 135(24): 2899-2910. DOI: 10.1097/cm9.0000000000002546.
- [6] Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis [J]. *Gut*, 2015, 64(9): 1353-1367. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309252.
- [7] Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, et al. Management of Helicobacter pylori infection: The Maastricht VI/Florence consensus report [J]. *Gut*, 2022, 71(9): 1724-1762. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-327745.
- [8] Du Y, Zhu H, Liu J, et al. Consensus on eradication of Helicobacter pylori and prevention and control of gastric cancer in China (2019, Shanghai) [J]. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2020, 35(4): 624-629. DOI: 10.1111/jgh.14947.
- [9] 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. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.07.007.
- [10] Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, et al. ACG clinical guideline: Treatment of Helicobacter pylori infection [J]. *American Journal of Gastroenterology*, 2017, 112(2): 212-239. DOI: 10.1038/ajg.2016.563.
- [11] Tai WC, Liang CM, Kuo CM, et al. A 14 day esomeprazole- and amoxicillin-containing high-dose dual therapy regimen achieves a high eradication rate as first-line anti-Helicobacter pylori treatment in Taiwan: A prospective randomized trial [J]. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2019, 74(6): 1718-1724. DOI: 10.1093/jac/dkz046.
- [12] Zeriuoh M, Elmekkaoui A, Bouqfar M, et al. Non-Bismuth quadruple therapy, sequential therapy or high-dose esomeprazole and amoxicillin dual therapy for first-line Helicobacter pylori eradication: A prospective randomized study [J]. *Cureus*, 12(12): e11837. DOI: 10.7759/cureus.11837.
- [13] Sohail M, Fahim M, Khan FU, et al. Comparison of efficacy of conventional tripletherapy and non bismuth quadruple therapy for Helicobacter pylori eradication [J]. *Pakistan Journal of Medical and Health Sciences*, 2022, 16(7): 894-896. DOI: 10.53350/pjmhs22167894.
- [14] Wu X, Duan M, Kong Q, et al. Clarifying varied Helicobacter pylori eradication therapies: A comprehensive review [J]. *Helicobacter*, 2024, 29(1): e13048. DOI: 10.1111/hel.13048.
- [15] Song Z, Chen Y, Lu H, et al. Diagnosis and treatment of Helicobacter pylori infection by physicians in China: A nationwide cross-sectional study [J]. *Helicobacter*, 2022, 27(3): e12889. DOI: 10.1111/hel.12889.
- [16] Rocha GR, Lemos FFB, de Oliveira Silva LG, et al. Overcoming antibiotic-resistant Helicobacter pylori infection: Current challenges and emerging approaches [J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2025, 31(10): 102289. DOI: 10.3748/wjg.v31.i10.102289.
- [17] Pérez-Aisa A, Nysse OP, Keco-Huerga A, et al. Bismuth quadruple three-in-one single capsule three times a day increases effectiveness compared with the usual four times a day schedule: Results from the European Registry on Helicobacter pylori Management (Hp-EuReg) [J]. *Gut*, 2023, 72(11): 2031-2038. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-329259.
- [18] Nysse OP, Pérez-Aisa A, Castro-Fernandez M, et al. European registry on Helicobacter pylori management: Single-capsule bismuth quadruple therapy is effective in real-world clinical practice [J]. *United European Gastroenterology Journal*, 2021, 9(1): 38-46. DOI: 10.1177/2050640620972615.
- [19] Mei H, Guo Y, Zhao JT, et al. Efficacy and safety of high-dose esomeprazole and amoxicillin dual therapy versus bismuth-containing quadruple therapy for Helicobacter pylori infection: A multicenter, randomized controlled clinical trial [J]. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 2022, 15: 17562848221142925. DOI: 10.1177/17562848221142925.
- [20] Bi H, Chen X, Chen Y, et al. Efficacy and safety of high-dose esomeprazole-amoxicillin dual therapy for Helicobacter pylori rescue treatment: A multicenter, prospective, randomized, controlled trial [J]. *Chinese Medical Journal*, 2022, 135(14): 1707-1715. DOI: 10.1097/CM9.0000000000002289.
- [21] Suzuki S, Gotoda T, Kusano C, et al. Seven-day vonoprazan and low-dose amoxicillin dual therapy as first-line Helicobacter pylori treatment: A multicentre randomised trial in Japan [J]. *Gut*, 2020, 69(6): 1019-1026. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-319954.
- [22] Sugimoto M, Yamaoka Y. Role of Vonoprazan in Helicobacter pylori eradication therapy in Japan [J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2019, 9: 1560. DOI: 10.3389/fphar.2018.01560.
- [23] Furuta T, Yamada M, Kagami T, et al. Dual therapy with vonoprazan and amoxicillin is as effective as triple therapy with vonoprazan, amoxicillin and clarithromycin for eradication of Helicobacter pylori [J]. *Digestion*, 2020, 101(6): 743-751. DOI: 10.1159/000502287.
- [24] Chey WD, Megraud F, Laine L, et al. Vonoprazan triple and dual therapy for Helicobacter pylori infection in the United States and Europe: Randomized Clinical Trial [J]. *Gastroenterology*, 2022, 163(3): 608-619. DOI: 10.1053/j.gastro.2022.05.055.
- [25] Qian HS, Li WJ, Dang YN, et al. Ten-day vonoprazan-amoxicillin dual therapy as a first-line treatment of Helicobacter pylori infection

- compared with bismuth-containing quadruple therapy [J]. *Official Journal of the American College of Gastroenterology* ,2023 ,118(4) : 627. DOI: 10. 14309/ajg. 0000000000002086.
- [26] Horii T , Suzuki S , Takano C , et al. Lower impact of vonoprazan-amoxicillin dual therapy on gut microbiota for *Helicobacter pylori* eradication [J]. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* , 2021 , 36(12) : 3314-3321. DOI: 10. 1111/jgh. 15572.
- [27] 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]. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* , 2024 , 9(1) : 56-67. DOI: 10. 1016/S2468-1253(23) 00281-9.
- [28] Malfertheiner P , Megraud F , O' Morain CA , et al. Management of *Helicobacter pylori*infection—the Maastricht IV/ Florence Consensus Report [J]. *Gut* , 2012 , 61(5) : 646-664. DOI: 10. 1136/gutjnl-2012-302084.
- [29] Bang CS , Kang SJ , Nam SY , et al. Treatment of *Helicobacter pylori* infection in Korea: An evidence-based analysis of the upcoming 2025 guideline [J]. *The Korean Journal of Helicobacter and Upper Gastrointestinal Research* , 2026 , 26(1) : 23-36. DOI: 10. 7704/kjhgr. 2025. 0085.
- [30] Echizen H. The first-in-class potassium-competitive acid blocker , vonoprazan fumarate: Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations [J]. *Clinical Pharmacokinetics* , 2016 , 55(4) : 409-418. DOI: 10. 1007/s40262-015-0326-7.
- [31] Cho JH , Jin SY. Current guidelines for *Helicobacter pylori* treatment in East Asia 2022: Differences among China , Japan , and South Korea [J]. *World Journal of Clinical Cases* , 2022 , 10(19) : 6349-6359. DOI: 10. 12998/wjcc. v10. i19. 6349.
- [32] Kiyotoki S , Nishikawa J , Sakaida I. Efficacy of Vonoprazan for *Helicobacter pylori* Eradication [J]. *Internal Medicine* , 2020 , 59(2) : 153-161. DOI: 10.2169/internalmedicine.2521-18.
- [33] Hu Y , Zhang ZY , Wang F , et al. Effects of amoxicillin dosage on cure rate , gut microbiota , and antibiotic resistome in vonoprazan and amoxicillin dual therapy for *Helicobacter pylori*: A multicentre , open-label , non-inferiority randomised controlled trial [J]. *The Lancet Microbe* , 2025 , 6(3) : 100975. DOI: 10. 1016/j. lanmic. 2024. 100975.
- [34] Malfertheiner P , Moss SF , Daniele P , et al. Potassium-competitive acid blocker and proton pump inhibitor-based regimens for first-line *Helicobacter pylori* eradication: A network Meta-analysis [J]. *Gastro Hep Advances* , 2022 , 1(5) : 824-834. DOI: 10. 1016/j. gasta. 2022. 06. 009.
- [35] Sun Y , Yue L , Hu W. Effectiveness and safety of vonoprazan-based regimens compared with those of proton pump inhibitor (PPI) -based regimens as first-line agents for *Helicobacter pylori*: a meta-analysis of randomized clinical trials [J]. *European Journal of Clinical Pharmacology* , 2023 , 79(2) : 279-288. DOI: 10. 1007/s00228-022-03430-y.
- [36] Shih CA , Shie CB , Tai WC , et al. Update on the second-line treatment of *Helicobacter pylori* infection: a narrative review [J]. *Therapeutic Advances in Gastroenterology* , 2023 , 16: 17562848231192750. DOI: 10. 1177/17562848231192750.
- [37] Liou JM , Jiang XT , Chen CC , et al. Second-line levofloxacin-based quadruple therapy versus bismuth-based quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication and long-term changes to the gut microbiota and antibiotic resistome: A multicentre , open-label , randomised controlled trial [J]. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* , 2023 , 8(3) : 228-241. DOI: 10. 1016/S2468-1253(22) 00384-3.
- [38] Salinas Ibáñez AG , Vallés D , Adaro M , et al. Antimicrobial effect of a proteolytic enzyme from the fruits of *Solanum granulosum-leprosum* (dunal) against *Helicobacter pylori* [J]. *Frontiers in Nutrition* , 2021 , 8: 699955. DOI: 10. 3389/fnut. 2021. 699955.
- [39] 刘晓黎 , 童真艺 , 赵亮 , 等. 非抗生素类活性物质抗幽门螺杆菌研究进展 [J]. *生物技术通报* , 2022 , 38(9) : 96-105. DOI: 10. 13560/j. cnki. biotech. bull. 1985. 2022-0089.
- [40] 常韶娜 , 罗强 , 刘杰 , 等. 酱香型白酒中有机酸类成分抗幽门螺杆菌活性及机制研究 [J]. *酿酒科技* , 2021(7) : 29-35. DOI: 10. 13746/j. njkj. 2020272.
- [41] Cardoso IA , Zaha DC , Sindhu RK , et al. Revisiting therapeutic strategies for Hp treatment in the context of antibiotic resistance: Focus on alternative and complementary therapies [J]. *Molecules* , 2021 , 26(19) : 6078. DOI: 10. 3390/molecules26196078.
- [42] Ayaz M , Ullah F , Sadiq A , et al. Synergistic interactions of phytochemicals with antimicrobial agents: Potential strategy to counteract drug resistance [J]. *Chemico-Biological Interactions* , 2019 , 308: 294-303. DOI: 10. 1016/j. cbi. 2019. 05. 050.
- [43] 刘大智 , 陆敏. 中西医结合联合疗法在幽门螺杆菌根除治疗中的研究进展 [J]. *中外医学研究* , 2025 , 23(5) : 159-162. DOI: 10. 14033/j. cnki. cfm. 2025. 05. 043.
- [44] 张毓芹 , 黄秋月 , 贾晓芬 , 等. 幽门螺杆菌非特异性耐药与中药抗耐药机制的研究进展 [J/OL]. *中华中医药学刊* , 1-15 [2025-04-12]. DOI: 10. 13193/j. issn. 1673-7717. 2025.11. 026.
- [45] Yu Y , Xue J , Lin F , et al. Global primary antibiotic resistance rate of *Helicobacter pylori* in recent 10 years: A systematic review and Meta-analysis [J]. *Helicobacter* , 2024 , 29(3) : e13103. DOI: 10. 1111/hel. 13103.
- [46] Kasahun GG , Demoz GT , Desta DM. Primary resistance pattern of *Helicobacter pylori* to antibiotics in adult population: A systematic review [J]. *Infection and Drug Resistance* , 2020 , 13: 1567-1573. DOI: 10. 2147/IDR. S250200.
- [47] Boyanova L , Hadzhiyski P , Gergova R , et al. Evolution of *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics: A topic of increasing concern [J]. *Antibiotics* , 2023 , 12(2) : 332. DOI: 10. 3390/antibiotics12020332.
- [48] Krzyzek P. *Helicobacter pylori* efflux pumps: A double-edged sword in antibiotic resistance and biofilm formation [J]. *International Journal of Molecular Sciences* , 2024 , 25(22) : 12222. DOI: 10. 3390/ijms252212222.
- [49] 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. DOI: 10. 1038/s41575-021-00449-x.
- [50] Nieh HEV , Roman YM. Major allele frequencies in CYP2C9 and CYP2C19 in Asian and European populations: A case study to disaggregate data among large racial categories [J]. *Journal of Personalized Medicine* , 2025 , 15(7) : 274. DOI: 10. 3390/jpm15070274.

(下转 755 页)

- dioresistance and metastasis by facilitating EMT and restraining PD-L1 degradation in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Cancer Lett* 2024 ,587: 216731. DOI: 10.1016/j.canlet.2024.216731.
- [20] Liu D ,van der Zalm AP ,Koster J ,et al. Predictive biomarkers for response to TGF- β inhibition in resensitizing chemo(radiated) esophageal adenocarcinoma [J]. *Pharmacol Res* ,2024 ,207: 107315. DOI: 10.1016/j.phrs.2024.107315.
- [21] Chen T ,Xu B ,Chen H ,et al. Transcription factor NFE2L3 promotes the proliferation of esophageal squamous cell carcinoma cells and causes radiotherapy resistance by regulating IL-6 [J]. *Comput Methods Programs Biomed* ,2022 ,226(1) : 107102. DOI: 10.1016/j.cmpb.2022.107102.
- [22] Habu T ,Kumagai S ,Bando H ,et al. Definitive chemoradiotherapy induces T-cell-inflamed tumor microenvironment in unresectable locally advanced esophageal squamous cell carcinoma [J]. *J Gastroenterol* , 2024 ,59(9) : 798-811. DOI: 10.1007/s00535-024-02120-z.
- [23] Chen B ,Chen J ,Wang S ,et al. Serum cytokines predict response and survival in esophageal squamous cell carcinoma receiving chemoradiotherapy combined with anti-PD-1 antibody: Analyses of two phase II clinical trials [J]. *J Immunother Cancer* ,2026 ,14(1) : e013065. DOI: 10.1136/jitc-2025-013065.
- [24] 侯鹏 ,朱小娟 ,韩亚龙. 食管癌调强适行放疗疗效及安全性的临床观察 [J]. *临床肿瘤学杂志* ,2025 ,30(12) : 1199-1203. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0460.2025.12.009.
- [25] 陈美玲 ,刘儒鹏 ,杨军,等. 食管癌患者血清中 VEGF、Bel-2 表达及与放疗敏感性的相关性 [J]. *实用癌症杂志* ,2022 ,37(7) : 1147-1149 ,1160. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2022.07.025.
- [26] Fan C ,Liu F ,He C ,et al. Radiotherapy combined with anlotinib in locoregional recurrent esophageal squamous cell carcinoma after radical surgery: A prospective phase II clinical trial [J]. *Br J Cancer* 2025 ,133(6) : 823-830. DOI: 10.1038/s41416-025-03101-6.
- [27] Li N ,Wu T ,Hong YG ,et al. A multi-center ,single-arm ,phase II study of anlotinib plus paclitaxel and cisplatin as the first-line therapy of recurrent/advanced esophageal squamous cell carcinoma [J]. *BMC Med* 2022 ,20(1) : 472. DOI: 10.1186/s12916-022-02649-x.
- [28] Takagi-Maeda S ,Yajima S ,Suzuki T ,et al. Novel cancer-specific epidermal growth factor receptor antibody obtained from the serum of esophageal cancer patients with long-term survival [J]. *Cancer Sci* , 2022 ,113(6) : 2118-2128. DOI: 10.1111/cas.15350.
- [29] 刘艳春 ,贾儒渊 ,樊志慧,等. 表皮生长因子受体在食管鳞状细胞癌组织中的表达及其临床意义 [J]. *临床误诊误治* ,2024 ,37(10) : 35-38 ,43. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2024.10.007.
- [30] Yao X ,Feng C ,Huang X ,et al. P4HA2 interacted with ATAD3A to modulate PINK1/parkin-dependent mitophagy and 125I brachytherapy sensitization in esophageal carcinoma [J]. *Cell Death Dis* 2025 ,16(1) : 685. DOI: 10.1038/s41419-025-07864-x.
- [31] Li H ,Liu J ,Jiao Y ,et al. Single-cell and spatial transcriptomics reveal P4HA2-mediated radiotherapy resistance mechanisms in breast cancer [J]. *Theranostics* ,2026 ,16(5) : 2192-2220. DOI: 10.7150/thno.121257.
- [32] 黄丛丛 ,刘清 ,郑树涛,等. 微小 RNA-133b 和 M2 型丙酮酸激酶在食管鳞癌组织中的表达及临床意义 [J]. *中国医刊* ,2023 ,58(4) : 425-429. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1070.2023.04.021.
- [33] Zhang Q ,Liu Q ,Zheng S ,et al. PSD3 ,regulated by PKM2 ,endows growth and metastasis advantages in esophageal squamous cell carcinoma by modulating EMT progression [J]. *Sci Rep* ,2025 ,15(1) : 23212. DOI: 10.1038/s41598-025-05649-y.
- [34] 孟凡伟 ,宗丹 ,葛宜枝,等. 基于转录组数据食管癌铜死亡相关基因筛选及预后模型的构建 [J]. *肿瘤学杂志* ,2023 ,29(7) : 592-605. DOI: 10.11735/j.issn.1671-170X.2023.07.B008.
- [35] Zou G ,Cao X ,Meng F ,et al. Role of PLEKHA7 in promoting radioresistance in esophageal cancer cells via the inhibition of cuproptosis [J]. *J Thorac Dis* ,2025 ,17(6) : 4219-4237. DOI: 10.21037/jtd-2025-858.
- [36] Luo Z ,Ding E ,Yu L ,et al. Identification of hub necroptosis-related lncRNAs for prognosis prediction of esophageal carcinoma [J]. *Aging (Albany NY)* , 2023 ,15(11) : 4794-4819. DOI: 10.18632/aging.204763.
- [37] Luo Y ,Lu J ,Lei Z ,et al. GPR56 facilitates hepatocellular carcinoma metastasis by promoting the TGF- β signaling pathway [J]. *Cell Death Dis* 2024 ,15(10) : 715. DOI: 10.1038/s41419-024-07095-6.
- [38] Chen Z ,Wang Y ,Chen J ,et al. Identification of biomarkers for tumor regression grade in esophageal squamous cell carcinoma patients after neoadjuvant chemoradiotherapy [J]. *Front Oncol* ,2025 ,14(1) : 1426592. DOI: 10.3389/fonc.2024.1426592.

(收稿日期: 2026-04-07)

(上接 751 页)

- [51] Lima JJ ,Thomas CD ,Barbarino J ,et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium (CPIC) guideline for CYP2C19 and proton pump inhibitor dosing [J]. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* ,2021 ,109(6) : 1417-1423. DOI: 10.1002/cpt.2015.
- [52] Zhao X ,Zhang Z ,Lu F ,et al. Effects of CYP2C19 genetic polymorphisms on the cures of Hp in patients treated with the proton pump inhibitors: An updated meta-analysis [J]. *Frontiers in Pharmacology* ,2022 ,13: 938419. DOI: 10.3389/fphar.2022.938419.
- [53] Kuo CH ,Lu CY ,Shih HY ,et al. CYP2C19 polymorphism influences Helicobacter pylori eradication [J]. *World Journal of Gastroenterology: WJG* ,2014 ,20(43) : 16029-16036. DOI: 10.3748/wjg.v20.i43.16029.
- [54] Zha J ,Li Y ,Qu J ,et al. Effects of enhanced education for patients with the Helicobacter pylori infection: A systematic review and meta-analysis [J]. *Helicobacter* ,2022 ,27(2) : e12880. DOI: 10.1111/hel.12880.
- [55] Celiberto F ,Losurdo G ,Pricci M ,et al. The state of the art of molecular fecal investigations for Helicobacter pylori (Hp) antibiotic resistances [J]. *International Journal of Molecular Sciences* , 2023 ,24(5) : 4361. DOI: 10.3390/ijms24054361.
- [56] Ding YM ,Li YY ,Liu J ,et al. The cure rate of 10-day bismuth-containing quadruple therapy for Helicobacter pylori eradication is equivalent to 14-day: A systematic review and meta-analysis [J]. *Clinical and Experimental Medicine* , 2023 ,23(4) : 1033-1043. DOI: 10.1007/s10238-022-00953-7.
- [57] Duan M ,Liu J ,Zuo X. Dual therapy for Helicobacter pylori infection [J]. *Chinese Medical Journal* , 2023 ,136(1) : 13. DOI: 10.1097/CM9.0000000000002565.

(收稿日期: 2026-02-06)