

· 综 述 ·

幽门螺杆菌感染的治疗方案

杨辛怡综述, 季国忠审校

[摘要] 幽门螺杆菌是目前已知能长期在胃内定植的细菌。幽门螺杆菌感染是消化不良、慢性胃炎、消化性溃疡、胃癌等疾病的重要病因。文章综述了国内外治疗幽门螺杆菌感染的不同方案, 分析比较了不同方案的优缺点, 并对未来的发展和研究方向进行展望。

[关键词] 幽门螺杆菌; 抗生素; 佐剂; 疫苗; 新兴疗法

[中图分类号] R57 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1672-271X(2017)03-0280-05

[DOI] 10.3969/j.issn.1672-271X.2017.03.015

1983 年, 澳洲科学家巴里·马歇尔和罗宾·沃伦在慢性胃炎及消化性溃疡患者的胃黏膜活检标本中培养出幽门螺杆菌, 获得 2005 年诺贝尔生理和医学奖^[1]。1994 年, 幽门螺杆菌被世界卫生组织列为胃癌 I 类致癌因子; 现有研究也已证实幽门螺杆菌感染与消化不良、慢性胃炎、消化性溃疡、黏膜相关淋巴组织淋巴瘤、胃癌等疾病密切相关, 全球 50% 以上人群有幽门螺杆菌感染^[2]。研究人员提出众多幽门螺杆菌感染的治疗方案, 文章就目前幽门螺杆菌感染的治疗方案及仍待研究解决的相关问题作一综述。

1 抗生素

1.1 疗程 1995 年, 第 1 次 Maastricht 会议达成了使用抗生素治疗幽门螺杆菌感染需要 7 d 疗程的共识^[3]。但随着幽门螺杆菌耐药率的上升, 7 d 疗程已达不到预期的治疗效果。2005 年, 第 3 次 Maastricht 会议指出, 在经典的质子泵抑制剂 (proton pump inhibitor, PPI) + 克拉霉素 + 甲硝唑/阿莫西林三联疗法中, 14 d 疗程较 7 d 疗程有更好的治疗效果^[4]。对于同一种治疗方案, 当疗程延长至 14 d 后, 其治疗效果较 7 d 或 10 d 疗程均有明显提高^[5-6]; 对于 2 种不同的治疗方案, 疗程均为 7 d 时治疗效果较好的方案不变, 将治疗效果较差的方案延长至 14 d 后, 其表现出了较疗程均为 7 d 时治疗效果较好的方案更好的治疗效果^[7]。14 d 疗程具备更好的治疗效果,

同时也能保证患者的依从性, 无额外不良反应^[8]。2016 年, 多伦多治疗成人幽门螺杆菌感染共识认为使用抗生素治疗幽门螺杆菌感染的最佳疗程为 14 d^[9]。

1.2 治疗方案

1.2.1 三联疗法 经典的抗生素治疗幽门螺杆菌感染三联疗法是 PPI + 克拉霉素 + 甲硝唑/阿莫西林^[4]。幽门螺杆菌对克拉霉素、甲硝唑耐药率逐渐上升, 有些菌株甚至同时对克拉霉素、甲硝唑耐药, 导致这一经典治疗方案的成功率降低至 80% 以下^[10-11]。以 15%~20% 的耐药率将全球划分为高克拉霉素耐药区及低克拉霉素耐药区, 在低克拉霉素耐药区, 仍推荐这一经典的三联疗法为一线治疗方案^[11-12]。

氟喹诺酮三联疗法是使用 PPI + 阿莫西林 + 左氧氟沙星。氟喹诺酮类抗生素是一类广谱抗生素, 广泛应用于医学、养殖业等; 这一方案被推荐为第 1 次治疗失败后的二线治疗方案。PPI 在肝内主要由细胞色素 P450 (CYP450) 家族中的 CYP2C19 代谢, 人群中不同 CYP2C19 基因型会导致同一种 PPI 在不同患者体内有不同代谢效果, 分为慢代谢型 (PM)、快代谢型 (HetEM) 和中间型 (HomEM)^[13]。有文献报道, 氟喹诺酮类抗生素可通过竞争性抑制降低由 CYP2C19 调控的生物转化过程, 即可降低因不同 CYP2C19 基因型导致的 PPI 药效差异, 与 PPI 类药物有协同作用^[14]。但左氧氟沙星也存在高耐药率问题, 有部分研究使用莫西沙星代替左氧氟沙星。

有研究发现, 在含克拉霉素的三联疗法中, 使用兰索拉唑或奥美拉唑, PPI 药效会受 CYP2C19 基因多态性影响, 而使用雷贝拉唑或埃索美拉唑时无明显影响。雷贝拉唑可能与其为非酶类代谢有关,

作者单位: 210011 南京, 南京医科大学第二临床医学院 (南京医科大学第二附属医院) 消化医学中心

通信作者: 季国忠, E-mail: jgzl@163.com

引用格式: 杨辛怡, 季国忠. 幽门螺杆菌感染的治疗方案 [J]. 东南国防医药, 2017, 19(3): 280-284.

不受 *CYP2C19* 基因多态性影响;埃索美拉唑可能与其为纯 S-异构体有关,但具体机制尚不明确,且目前没有关于最优 PPI 选择的共识^[15-16]。

利福平三联疗法为 PPI+阿莫西林+利福平。利福平作为常规抗结核药,考虑到其不良反应,并不常选做治疗幽门螺杆菌感染。越来越多的临床实验证实含利福平的方案其实具有良好的幽门螺杆菌感染治疗效果^[17]。在不做药敏实验的前提下,2016 年多伦多治疗成人幽门螺杆菌感染共识将其列为唯一的四线治疗方案^[9]。

1.2.2 四联疗法 因幽门螺杆菌抗生素耐药率上升,三联疗法疗效越来越低,研究人员提出了众多四联疗法以期提高治疗效果。

经典的含铋剂四联疗法是使用铋剂+PPI+甲硝唑+四环素,避开了使用克拉霉素。在低克拉霉素耐药区域,这一方案被推荐为二线治疗方案;在高克拉霉素耐药区域,这一方案被推荐为一线治疗方案^[11-12]。我国属于高克拉霉素耐药区域,这一四联疗法较经典的三联疗法有更好的治疗效果,被推荐为一线治疗方案^[18]。四环素在我国不便获得,且有一定的肝肾不良反应;甲硝唑因广泛用于妇产科疾病,在我国耐药率很高,因此也有一些其他含铋剂的四联方案,即铋剂+PPI 2 种抗生素。2 种抗生素的选择包括:①阿莫西林+克拉霉素;②阿莫西林+左氧氟沙星;③阿莫西林+呋喃唑酮。青霉素过敏者可使用:①克拉霉素+左氧氟沙星;②克拉霉素+呋喃唑酮;③克拉霉素+甲硝唑;④四环素+呋喃唑酮。其中阿莫西林、呋喃唑酮在我国耐药率较低,但呋喃唑酮有一定的神经炎性不良反应,仍需更多实验证实其有效性、安全性^[19]。

不含铋剂的四联疗法,也称伴同疗法,是使用 PPI+克拉霉素+阿莫西林+甲硝唑。在铋剂不便获得的高克拉霉素耐药区域,被推荐为代替含铋剂四联疗法的治疗方案;在低克拉霉素耐药区域,被推荐为二线治疗方案。铋剂在我国较好获得,且同时使用 3 种抗生素,可能会带来更大的不良反应,降低患者依从性,产生更严重的耐药问题,因此伴同疗法在我国指南中推荐度不高,关于这一方案的研究暂时较少^[18]。

另有 2 种四联疗法:序贯疗法和混合疗法。序贯疗法是在疗程前半段使用 PPI+阿莫西林,后半段使用 PPI+甲硝唑+克拉霉素。先使用阿莫西林,后使用克拉霉素和甲硝唑,可在一定程度上降低克拉霉素耐药率,较伴同疗法患者有更好依从性^[20]。但在我国开展的多中心临床实验显示,序贯疗法与伴

同疗法疗效相似,与经典的三联疗法相比也无明显优势^[21-22]。混合疗法是较新出现的一种疗法,是在疗程前半段使用 PPI+阿莫西林,后半段使用 PPI+阿莫西林+甲硝唑+克拉霉素。已有的研究发现这一方案较伴同疗法、序贯疗法有更好的治疗效果,且并无额外不良反应,患者依从性也较好^[23]。

1.2.3 五联疗法 Mehmet Sayiner 等在 2015 年提出了五联疗法作为一线治疗方案,使用铋剂+PPI+阿莫西林+克拉霉素+甲硝唑,疗程 5 d,疗程结束后 PPI 以相同剂量再服用 4 周。五联疗法疗程短,患者有较好依从性,未出现严重并发症。该研究的结果分析显示五联疗法有较好治疗效果,意向性分析及符合方案集分析分别为 93.1%、95.7%。但该研究并未将五联疗法和其他疗法进行比较,五联疗法较其他疗法的有效性、安全性暂时不清。若要将其推荐为一线疗法,需要更多临床实验来证明其优势^[24]。

2 佐 剂

幽门螺杆菌感染治疗疗程延长,长期使用抗生素增加了不良反应发生的几率,患者依从性降低,治疗效果降低。使用佐剂主要出于 3 个方面考虑:①提高治疗效果;②降低治疗中不良反应发生的几率;③提高患者依从性^[25-26]。2010 年,第 4 次 Maas-tricht 会议指出,益生菌及益生元可作为佐剂加入幽门螺杆菌感染治疗方案^[12]。益生菌是一类对宿主有益的活性微生物,定植于肠道、生殖系统内,能够产生确切的健康功效从而改善宿主微生态平衡,发挥有益作用。人体内有益生菌或真菌主要有:酪酸梭菌、乳酸杆菌、双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、放线菌、酵母菌等。其中,以乳酸杆菌、酵母菌、双歧杆菌研究最多。研究发现将益生菌作为佐剂加入治疗方案中可增强幽门螺杆菌感染治疗效果,减少不良反应发生的几率^[27-28]。但随后的一些研究却发现,益生菌作为佐剂加入治疗方案,并不会增强治疗效果或患者依从性,有时甚至是治疗失败的重要原因。益生菌本身也是一种细菌,抗生素对其也会产生杀伤作用,就减少了抗生素对幽门螺杆菌的杀伤作用^[25]。益生菌的使用可谓是一把双刃剑,目前对益生菌作用机制仍不明确,在幽门螺杆菌感染治疗方案中的作用仍充满争议。2016 年多伦多治疗成人幽门螺杆菌感染共识并不推荐在治疗方案中加入益生菌^[9]。

除益生菌还有其他可选择的佐剂。Zou 等^[29]发现,乳铁蛋白可提高幽门螺杆菌感染治疗效果,

对不良反应有一定缓解作用。Wang 等^[30]发现使用依卡倍特钠可提高幽门螺杆菌感染治疗效果,且无额外不良反应。黏膜溶解剂如链霉菌蛋白酶、乙酰半胱氨酸等,也可提高幽门螺杆菌感染治疗效果^[31]。

3 疫 苗

对幽门螺杆菌感染,无论多有效的抗生素治疗方案,都无法防止发生重新感染。在发展中国家,幽门螺杆菌感染率非常高,疫苗可能是最后一个既可预防又可治疗幽门螺杆菌感染的有利武器^[32]。在幽门螺杆菌被发现伊始,研究人员就使用猫和鼠动物模型研究幽门螺杆菌疫苗。目前合成有效疫苗面临主要问题有:①宿主对幽门螺杆菌免疫反应机制仍不明确。②幽门螺杆菌本身基因多样性。③最适抗原的选择,要能产生消除性免疫反应。④最佳佐剂的选择^[33-34]。在既往动物及临床实验中,研究人员选择过灭活幽门螺杆菌细胞、幽门螺杆菌鞭毛、黏附素、重组尿素酶、沙门氏菌等做为抗原,但均无较好效果^[35-36]。热休克蛋白、细胞毒素相关基因 A(CagA),空泡毒素 A(VacA)是潜在的抗原选择。并非所有幽门螺杆菌菌株都有 CagA, VacA,且宿主对 VacA 只能产生少量抗体,故这两者不推荐单独作为疫苗抗原。霍乱毒素 B 亚单位(CT)、不耐热肠毒素(LT)、氢氧化铝在研究中被发现是较好疫苗佐剂^[37]。在疫苗的选择上,更倾向于使用治疗性疫苗,避开了集中注射疫苗的年龄,且治疗性疫苗也有预防作用^[38]。也有研究使用尿素酶 B 亚单位和热稳定肠毒素 B 亚单位合成口服疫苗,已在儿童中完成三期临床实验,证实了这一疫苗临床有效性、安全性及抗原性^[39]。

4 新兴疗法

使用抗生素是治疗幽门螺杆菌感染的主流方式,除此之外,还有新兴的光动力灭活疗法、噬菌体疗法、植物疗法。

光动力灭活疗法是在光动力肿瘤疗法基础上发展而来^[40-41]。将光敏剂与无害可见光混合后,激活的三线态光敏剂分子可与氧分子产生多种有细胞毒性的活性氧族^[42]。幽门螺杆菌可聚集光敏卟啉,但自身缺少可修复光毒性引起 DNA 损伤的基因,内镜下低剂量广谱白光即可诱发幽门螺杆菌细胞膜损伤甚至直接将其杀死^[43-44]。体外实验中使用光敏剂二氢卟吩 e6 与红光即可有效灭活幽门螺旋杆菌^[45]。

噬菌体疗法包括使用溶解性噬菌体^[46]。目前

关于幽门螺杆菌噬菌体的报道较少,但这是一个正在发展的领域,使用全基因组测序发现了一些幽门螺杆菌噬菌体^[47-49],但目前未知其自然生命周期和具体工作机制。另一种是使用噬菌体裂解酶,这类酶可破坏细菌细胞壁,但需要对这类酶进行加工以助其穿过革兰阴性菌外膜发挥作用^[50]。

植物疗法是使用植物根、茎、叶、花、种子或萃取物进行治疗,早有记载人类使用金盏花治疗现在已知与幽门螺杆菌感染有关的疾病。植物疗法不良反应较使用抗生素小,但使用植物治疗多是由经验导向的民族医学^[51],其有效性、安全性有待证实。大部分体外实验显示植物治疗幽门螺杆菌感染有效,但动物及临床实验结果却不尽如人意。可能与植物成分无法耐受胃内酸性环境、无法穿过黏液层、剂量少有关^[52]。最常研究的成分是类黄酮,其可抑制细菌生长^[53]、尿素酶生成^[54]、空泡形成及抑制 VacA 诱导的凋亡信号通路。白藜芦醇^[55]、姜黄素^[56]等,也有一定抑制尿素酶生成的功能。

5 结 语

目前治疗幽门螺杆菌感染最严峻的问题是抗生素耐药。幽门螺杆菌耐药有明显地域差异性,应当根据各地不同耐药情况制定最适合本区域人群的治疗方案。除此之外,判定幽门螺杆菌感染需要治疗的类型是临床工作中的难点。一些研究发现,幽门螺杆菌感染可提高人体对过敏性疾病的耐受性,反复治疗幽门螺杆菌感染可能会导致过敏性疾病、自身免疫系统疾病发病率上升。区分和应对幽门螺杆菌感染再燃和重新感染;推进疫苗研发;这些都是未来需要研究和解决的问题。

【参考文献】

- [1] Mégraud F. A humble bacterium sweeps this year's Nobel Prize [J]. Cell, 2005, 123(6): 975-976.
- [2] Salama N, Guillemin K, McDaniel TK, et al. A whole-genome micro-array reveals genetic diversity among Helicobacter pylori strains [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2000, 97(26): 14668-14673.
- [3] European Helicobacter Pylori Study Group. Current european concepts in the management of Helicobacter pylori infection [J]. Gut, 1997, 41(1): 8-13.
- [4] Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current european concepts in the management of Helicobacter pylori infection; the Maastricht III Consensus Report [J]. Gut, 2007, 56(6): 772-781.
- [5] Metanat HA, Valizadeh SM, Fakheri H, et al. Comparison between 10- and 14-day hybrid regimens for Helicobacter pylori eradication; a randomized clinical trial [J]. Helicobacter, 2015,

- 20(4): 299-304.
- [6] Calvet X, Gené E, López T, *et al.* What is the optimal length of proton pump inhibitor-based triple therapies for *H. pylori*? A cost-effectiveness analysis[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2001, 15(7): 1067-1076.
- [7] Liou JM, Chen CC, Lee YC, *et al.* Taiwan Gastrointestinal Disease and Helicobacter Consortium. Systematic review with meta-analysis: 10- or 14-day sequential therapy vs. 14-day triple therapy in the first line treatment of Helicobacter pylori infection[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2016, 43(4): 470-481.
- [8] Yuan Y, Ford AC, Khan KJ, *et al.* Optimum duration of regimens for Helicobacter pylori eradication[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 12(12): CD008337.
- [9] Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV, *et al.* The Toronto Consensus for the treatment of Helicobacter pylori infection in adults[J]. *Gastroenterology*, 2016, 151(1): 51-69.
- [10] Hu Y, Zhang M, Lu B, *et al.* Helicobacter pylori and antibiotic resistance, a continuing and intractable problem[J]. *Helicobacter*, 2016, 21(5): 349-363.
- [11] Graham DY, Lu H, Yamaoka Y. A report card to grade Helicobacter pylori therapy[J]. *Helicobacter*, 2007, 12(4): 275-278.
- [12] Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, *et al.* European Helicobacter Study Group. Management of Helicobacter pylori infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report[J]. *Gut*, 2012, 61(5): 646-664.
- [13] Zhao F, Wang J, Yang Y, *et al.* Effect of CYP2C19 genetic polymorphisms on the efficacy of proton pump inhibitor-based triple therapy for Helicobacter pylori eradication: a meta-analysis[J]. *Helicobacter*, 2008, 13(6): 532-541.
- [14] McLellan RA, Drobitch RK, Monshouwer M, *et al.* Fluoroquinolone antibiotics inhibit cytochrome P450-mediated microsomal drug metabolism in rat and human[J]. *Drug Metab Dispos*, 1996, 24(10): 1134-1138.
- [15] Nagaraja V, Eslick GD. Evidence-based assessment of proton-pump inhibitors in Helicobacter pylori eradication: a systematic review[J]. *World J of Gastroenterol*, 2014, 20(40): 14527-14536.
- [16] Adachi K, Katsube T, Kawamura A, *et al.* CYP2C19 genotype status and intragastric PH during dosing with lansoprazole or rabeprazole[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2000, 14(10): 1259-1266.
- [17] Liu X, Wang H, Lv Z, *et al.* Rescue therapy with a proton pump inhibitor plus amoxicillin and rifabutin for Helicobacter pylori infection: a systematic review and meta-analysis[J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2015, 2015: 1-11.
- [18] 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): 832-837.
- [19] Gu LY, Lin WW, Lu H, *et al.* Quadruple therapy with medications containing either rifloxacin or furazolidone as a rescue regimen in the treatment of Helicobacter pylori-infected dyspepsia patients: a randomized pilot study[J]. *Helicobacter*, 2011, 16(4): 284-288.
- [20] Losurdo G, Leandro G, Principi M, *et al.* Sequential vs. prolonged 14-day triple therapy for Helicobacter pylori eradication: the meta-analysis may be influenced by 'geographical weighting'[J]. *Int J Clin Pract*, 2015, 69(10): 1112-1120.
- [21] Dolapcioglu C, Koc-Yesiltoprak A, Ahishali E, *et al.* Sequential therapy versus standard triple therapy in Helicobacter pylori eradication in a high clarithromycin resistance setting[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2014, 7(8): 2324-2328.
- [22] Gao XZ, Qiao XL, Song WC, *et al.* Standard triple, bismuth pectin quadruple and sequential therapies for Helicobacter pylori eradication[J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(34): 4357-4362.
- [23] Hsu PI, Lin PC, Graham DY. Hybrid therapy for Helicobacter pylori infection: A systemic review and meta-analysis[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(45): 12954-12962.
- [24] Dolapcioglu C, Sayiner M, Akkus EE, *et al.* First-line bismuth-containing five-day concomitant quintuple therapy for Helicobacter pylori eradication[J]. *Helicobacter*, 2016, 21(2): 100-105.
- [25] Zhang MM, Qian W, Qin YY, *et al.* Probiotics in Helicobacter pylori eradication therapy: a systematic review and meta-analysis[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(14): 4345-4357.
- [26] Wolvers D, Antoine JM, Myllyluoma E, *et al.* Guidance for substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics: prevention and management of infections by probiotics[J]. *J Nutr*, 2010, 140(3): 698S-712S.
- [27] Hsieh PS, Tsai YC, Chen YC, *et al.* Eradication of Helicobacter pylori infection by the probiotic strains lactobacillus johnsonii MH-68 and L. salivarius ssp. salicinius AP-32[J]. *Helicobacter*, 2012, 17(6): 466-477.
- [28] Zhu R, Chen K, Zheng YY, *et al.* Meta-analysis of the efficacy of probiotics in Helicobacter pylori eradication therapy[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(47): 18013-18021.
- [29] Zou J, Dong J, Yu XF. Meta-analysis: the effect of supplementation with lactoferrin on eradication rates and adverse events during Helicobacter pylori eradication therapy[J]. *Helicobacter*, 2009, 14(2): 119-127.
- [30] Wang Y, Wang B, Lv ZF, *et al.* Efficacy and safety of ecabet sodium as an adjuvant therapy for Helicobacter pylori eradication: a systematic review and meta-analysis[J]. *Helicobacter*, 2014, 19(5): 372-381.
- [31] Yoon H, Lee DH. Mucolytics as adjuvant agent to improve Helicobacter pylori eradication rate: still long and winding road to positive results[J]. *Gut Liver*, 2015, 9(3): 257-258.
- [32] Kanizaj TF, Kunac N. Helicobacter pylori: future perspectives in therapy reflecting three decades of experience[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(3): 699-705.
- [33] Talebi Bezmin Abadi A. Vaccine against Helicobacter pylori: inevitable approach[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(11): 3150-3157.
- [34] Müller A, Solnick JV. Inflammation, Immunity, and Vaccine development for Helicobacter pylori[J]. *Helicobacter*, 2011, 16(1): 26-32.
- [35] Liu KY, Shi Y, Luo P, *et al.* Therapeutic efficacy of oral immunization with attenuated Salmonella typhimurium expressing Helicobacter pylori CagA, VacA and UreB fusion proteins in mice model[J]. *Vaccine*, 2011, 29(38): 6679-6685.
- [36] Tang RX, Luo DJ, Sun AH, *et al.* Diversity of *H. pylori* isolates in expression of antigens and induction of antibodies[J]. *World J Gastroenterol*, 2008, 14(30): 4816-4822.
- [37] Kabir S. The current status of Helicobacter pylori vaccines: a re-

- view[J]. *Helicobacter*, 2007, 12(2): 89-102.
- [38] Sutton P, Chionh YT. Why can't we make an effective vaccine against *Helicobacter pylori*? [J]. *Helicobacter*, 2013, 12(4): 433-441.
- [39] 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.
- [40] Wainwright M. Photodynamic antimicrobial chemotherapy (PACT)[J]. *J Antimicrob Chemother*, 1998, 42(1): 13-28.
- [41] Moon YH, Kwon SM, Kim HJ, *et al.* Efficient preparation of highly pure chlorin e6 and its photodynamic anti-cancer activity in a rat tumor model [J]. *Oncol Rep*, 2009, 22 (5): 1085-1091.
- [42] Hamblin MR, Hasan T. Photodynamic therapy: a new antimicrobial approach to infectious disease? [J] *Photochem Photobiol Sci*, 2004, 3(5): 436-450.
- [43] Hamblin MR, Viveiros J, Yang C, *et al.* *Helicobacter pylori* accumulates photoactive porphyrins and is killed by visible light [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2005, 49(7): 2822-2827.
- [44] Choi SS, Lee HK, Chae HS. In vitro photodynamic antimicrobial activity of methylene blue and endoscopic white light against *Helicobacter pylori* 26695 [J]. *J Photochem Photobiol B*, 2010, 101(3): 206-209.
- [45] Simon C, Mohrbacher C, Hüttenberger D, *et al.* In vitro studies of different irradiation conditions for Photodynamic inactivation of *Helicobacter pylori* [J]. *J Photochem Photobiol B*, 2014, 141: 113-118.
- [46] Hanlon GW. Bacteriophages: an appraisal of their role in the treatment of bacterial infections [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2007, 30(2): 118-128.
- [47] Lehours P, Vale FF, Bjursell MK, *et al.* Genome sequencing reveals a phage in *Helicobacter pylori* [J]. *MBio*, 2011, 2(6): e00239-11.
- [48] Luo CH, Chiou PY, Yang CY, *et al.* Genome, integration, and transduction of a novel temperate phage of *Helicobacter pylori* [J]. *J Virol*, 2012, 86(16): 8781-8792.
- [49] Uchiyama J, Takeuchi H, Kato S, *et al.* Complete genome sequences of two *Helicobacter pylori* bacteriophages isolated from Japanese patients [J]. *J Virol*, 2012, 86(20): 11400-11401.
- [50] Lukacik P, Barnard TJ, Keller PW, *et al.* Structural engineering of a phage lysin that targets Gram-negative pathogens [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(25): 9857-9862.
- [51] Middleton E Jr, Kandaswami C, Theoharides TC. The Effects of plant flavonoids on Mammalian cells; implications for inflammation, heart disease, and cancer [J]. *Pharmacol Rev*, 2000, 52 (4): 673-751.
- [52] Vale FF, Oleastro M. Overview of the phytomedicine approaches against *Helicobacter pylori* [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20 (19): 5594-5609.
- [53] Pastene E, Speisky H, García A, *et al.* In Vitro and in Vivo Effects of Apple Peel Polyphenols against *Helicobacter pylori* [J]. *J Agric Food Chem*, 2010, 58(12): 7172-7179.
- [54] Asha MK, Debraj D, Prashanth D, *et al.* In vitro anti-*Helicobacter pylori* activity of a flavonoid rich extract of *Glycyrrhiza glabra* and its probable mechanisms of action [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 145(2): 581-586.
- [55] Martini S, Bonechi C, Rossi C, *et al.* Increased Susceptibility to Resveratrol of *Helicobacter pylori* Strains Isolated from Patients with Gastric Carcinoma [J]. *J Nat Prod*, 2011, 74 (10): 2257-2260.
- [56] Sintara K, Thong-Ngam D, Patumraj S, *et al.* Curcumin suppresses gastric NF- κ B activation and macromolecular leakage in *Helicobacter pylori*-infected rats [J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(32): 4039-4046.

(收稿日期:2017-02-17; 修回日期:2017-04-21)

(本文编辑:刘玉巧)