

幽门螺杆菌治疗药物研究进展

文睿, 程天恒, 王妮涵, 王婷, 杨华丽, 刘洋, 程卯生* (沈阳药科大学制药工程学院, 基于靶点的药物设计与研究教育部重点实验室, 沈阳 110016)

摘要: 幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, *H. pylori*) 是一种定植于胃内, 具有螺旋状结构的微需氧革兰阴性菌, 1982 年被首次发现, 可以导致胃炎、消化性溃疡以及胃癌等疾病的发生。目前, 幽门螺杆菌已经感染全球近半数人口, 且随着抗生素的大量应用, 幽门螺杆菌的耐药问题也愈发严重, 亟需能够克服幽门螺杆菌耐药性的新治疗药物。这也促进了大量针对幽门螺杆菌治疗药物的开发, 其中已进入临床在研阶段的药物包括以合成抗菌药为主的化学药物和以疫苗、益生菌为主的生物药物。本文简述了幽门螺杆菌的致病机制和治疗现状, 对已上市和临床在研的幽门螺杆菌治疗药物进行了总结和评述, 以期为后续的幽门螺杆菌治疗药物开发提供思路。

关键词: 幽门螺杆菌; 耐药性; 抗生素; 幽门螺杆菌疫苗; 益生菌

doi:10.11669/cpj.2024.18.005 中图分类号:R378 文献标志码:A 文章编号:1001-2494(2024)18-1695-10

Progress in Medications for *Helicobacter pylori* Treatment

WEN Rui, CHENG Tianheng, WANG Nihan, WANG Ting, YANG Huali, LIU Yang, CHENG Maosheng* (MOE Key Laboratory of Target-based Drug Design and Research, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

ABSTRACT: *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) is a microaerophilic, Gram-negative bacterium that colonizes the gastric mucosa and exhibits a distinctive spiral morphology. It was found to be involved in the development of diseases such as gastritis, peptic ulcers, and gastric cancer in 1982. Currently, *H. pylori* infection affects more than half of the global population, and the emergence of antibiotic resistance poses a significant challenge. Consequently, there is an urgent need for novel therapeutic agents capable of overcoming *H. pylori* resistance. This review provides a concise overview of the pathogenic mechanisms associated with *H. pylori* while summarizing and discussing both approved pharmaceuticals and investigational drugs targeting this bacterium, with the aim of facilitating the advancement of subsequent therapeutic agents targeting *H. pylori*.

KEY WORDS: *Helicobacter pylori*; drug resistance; antibiotics; *H. pylori* vaccine; probiotics

幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, *H. pylori*) 是一种定植于胃内, 具有螺旋状结构的微需氧革兰阴性菌, 全球感染率约为 50%。幽门螺杆菌的感染会导致宿主胃黏膜的炎性改变, 而长期感染更会显著提高消化性溃疡、胃黏膜相关淋巴瘤、胃癌等疾病的发生风险, 15% ~ 20% 的幽门螺杆菌感染者会发生消化性溃疡^[1], 1% ~ 2% 的幽门螺杆菌感染者最终会发展为胃癌^[2]。1994 年, 幽门螺杆菌已被国际癌症研究机构 (International Agency for Research on Cancer, IARC) 列为 I 类致癌因子, 根除幽门螺杆菌也已成为预防胃癌的一级措施。目前, 抗生素是幽门螺杆菌主要治疗药物, 但随着幽门螺杆菌的抗生素耐药性逐年升高, 尤其是对克拉霉素、甲硝唑的高耐药性, 严重限制了临床治疗中的药物选择, 现有的治疗方案面对严峻挑战。2017 年, 世界卫生组织就已将对克拉霉素耐药的幽门螺杆菌列入 12 种对人类健康构成重大威胁的耐药细菌名单^[3]。这也促进大量针对幽门螺杆菌治疗药物的开发, 已进入临床在

研阶段的药物包括以合成抗菌药为主的化学药物和以疫苗或益生菌为主的生物药物。本文从幽门螺杆菌致病机制、治疗现状、上市和临床在研治疗药物等方面对幽门螺杆菌进行了总结概述, 以期为后续的幽门螺杆菌治疗药物开发提供思路。

1 幽门螺杆菌的致病机制

幽门螺杆菌相关疾病的发生主要受细菌毒力因子的影响。根据生物学功能不同, 细菌毒力因子可分为包含尿素酶、鞭毛蛋白、黏附素等在内的与细菌定植相关的毒力因子和与致病直接相关的毒力因子两类。前者既为幽门螺杆菌胃内定植所必需, 是造成感染引发疾病的基础, 同时也对疾病的发生具有促进作用。其中, 尿素酶 (urease, Ure) 能够分解尿素中和胃酸, 释放的氨不仅会破坏黏液层的胶体结构, 过量生成的氨气会直接损伤胃上皮细胞^[4]。Ure 还能够以活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 依赖的方式诱导胃内

作者简介: 文睿, 男, 博士研究生 研究方向: 药物化学研究 * 通讯作者: 程卯生, 男, 教授, 博士生导师 研究方向: 药物化学和天然产物全合成 Tel: (024)23986101

皮细胞分化,促进血管生成,对肿瘤的发展具有着重要意义^[5]。鞭毛蛋白不仅参与组成幽门螺杆菌的鞭毛,为幽门螺杆菌提供运动能力,也参与生物被膜的形成,保证了幽门螺杆菌在胃内的高细菌载量^[6]。黏附素能够通过与其与胃上皮细胞表面的受体结合实现细菌黏附,这一过程不仅有助于幽门螺杆菌抵御胃排空过程,同时也增强了幽门螺杆菌向胃上皮细胞转运效应蛋白和摄取营养物质的过程。由血型抗原结合黏附素(blood group antigen-binding adhesin, BabA)介导的细菌黏附过程还能够辅助诱导双链DNA的断裂,引发肿瘤发展相关的促炎因子的释放^[7]。

而与致病直接相关的毒力因子主要包括细胞毒素相关蛋白A(cytotoxin-associated gene A, CagA)和空泡毒素A(vacuolating cytotoxin A, VacA)。CagA是一种致癌效应蛋白,编码于幽门螺杆菌染色体DNA的Cag致病岛(CagA pathogenicity island, CagPAI),由IV型分泌系统(type IV secretion system, T4SS)转运进入胃上皮细胞后,其能够诱导

细胞去极化、细胞的形态学结构改变以及炎症因子的释放,抑制细胞凋亡,促进细胞增殖和基因不稳定性,进而诱发癌变^[8]。VacA主要以诱导宿主细胞的空泡化为典型特征,除此之外还具有扰乱线粒体功能,促进细胞凋亡,抑制T细胞和B细胞增殖,下调免疫应答的功能^[9]。

幽门螺杆菌在胃黏膜定植后,在上述多种毒力因子的共同作用下诱导胃上皮细胞的促炎反应,招募多种免疫细胞向黏膜下层聚集,造成慢性活动性胃炎。而长期的炎症反应以及随之而来的胃酸缺乏环境,会导致异常的促炎和基因毒性胃微生物群的产生,并以正反馈形式进一步加重炎症,促使消化性溃疡和胃癌等多种胃相关疾病的发生^[10](图1)。除此之外,幽门螺杆菌感染所造成的胃酸分泌减少,隐蔽性出血以及幽门螺杆菌对铁元素的吸收和利用会导致缺铁性贫血的发生^[11]。CagA与血小板表面抗原的结构相似性也会升高幽门螺杆菌感染者的特发性血小板减少性紫癜的发生风险^[12]。

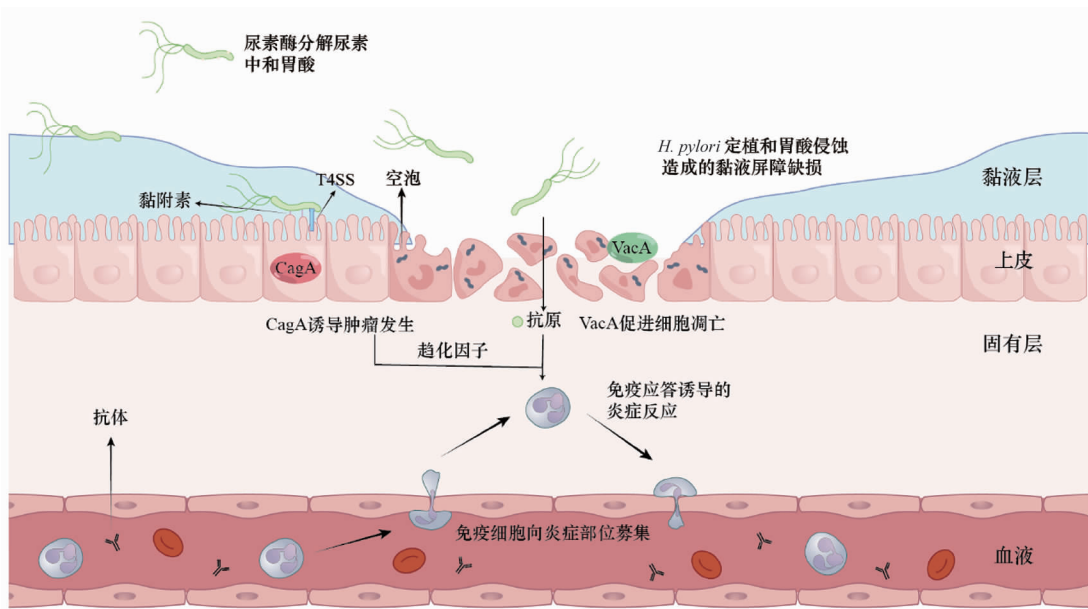


图1 幽门螺杆菌的致病机制

2 幽门螺杆菌的治疗现状

2.1 治疗策略

临床上对于幽门螺杆菌的根除治疗方案遵循“检测-治疗”原则,一旦患者检出幽门螺杆菌,若无抗衡因素存在,均鼓励进行根除治疗^[13]。对于患有幽门螺杆菌胃炎、消化性溃疡、胃黏膜相关淋巴组织(mucosa associated lymphoid tissue, MALT)淋巴瘤等疾病的患者,以及具有胃癌家族史等高危因素的感染者强烈推荐进行根除治疗。同时也需综合考虑患者自身健康状况、年龄、疾病背景等因素,以确保根除幽门螺杆菌的获益足以抵消治疗所带来的负面影响。

2.2 临床治疗方案

幽门螺杆菌的临床治疗方案分为:基于菌株药敏结果的

个体化根除治疗方案和经验治疗方案。对患者体内的幽门螺杆菌菌株进行抗生素药敏实验(antibacterial susceptibility test, AST),排除已经存在耐药性的抗生素,精准选择药物组合,不仅可以有效提高根除率,同时也有助于延缓耐药率的提升,是最理想的治疗方案。但是受制于不同地区的医疗条件以及昂贵的成本支出,该方案在实际临床实践中占比不高^[14]。

经验治疗方案是目前最常用的临床治疗方案。医生通过了解患者的抗生素用药史、临床特征及当地耐药菌株的流行情况来制定根除方案。其中,含铋剂的四联方案(2种抗生素、抑酸剂和铋剂)作为目前根除率最高的经验治疗方案,被国内外共识广泛采纳用于幽门螺杆菌感染的一线治疗。在难以获得铋剂的地区,根除率相当且给药方案更简单的大

剂量二联方案(阿莫西林和抑酸剂)可作为四联方案的替代选择。而在无法获得铋剂且证实克拉霉素有效时,伴同治疗方案(克拉霉素、2种其他抗生素和抑酸剂)也可用于首次治疗^[15]。

2.3 临床常用药物

2.3.1 抗生素 阿莫西林(amoxicillin):阿莫西林是 β -内酰胺类抗生素(β -lactam antibiotics),属于青霉素家族中的氨基青霉素类。它可以选择性地与青霉素结合蛋白(penicillin-binding proteins, PBPs)的催化中心共价结合,干扰细菌细胞壁的合成,引发溶菌,造成细菌死亡^[16]。阿莫西林在酸性环境下较不稳定,pH < 6时活性显著降低,临床使用时活性发挥受胃酸抑制水平调控。因此,大剂量的二联方案在提高质子泵抑制剂和阿莫西林的给药频次和剂量后表现出不逊于标准四联疗法的幽门螺杆菌根除率^[17]。幽门螺杆菌对阿莫西林的耐药率整体处于较低水平,耐药机制主要与细菌细胞膜上的青霉素结合蛋白的 *PBP1*、*PBP2*、*PBP3* 基因位点改变,使得阿莫西林无法与结合位点结合有关^[18]。我国最新共识推荐“阿莫西林+另一种抗生素(包括克拉霉素、左氧氟沙星、甲硝唑、四环素)”的含铋剂四联疗法作为一线治疗方案。

四环素(tetracycline):四环素是由放线菌(*Streptomyces rimosus*)产生的天然抗生素,具有口服稳定、抗菌谱广、安全性良好的特点。四环素可以与细菌核糖体30S亚基的16S rRNA结合,通过阻止氨酰基-tRNA与核糖体受体位点的结合来抑制蛋白质合成,从而表现出抑菌活性^[19]。由于目前幽门螺杆菌对于四环素的耐药性整体较低并具有显著的地区差异,其耐药机制仍有待考证。不过,可以明确的是四环素的耐药主要与其在16S rRNA结合位点的965-967位以及926-928位的碱基突变有关^[20]。

甲硝唑(metronidazole):甲硝唑属于硝基咪唑类(nitroimidazoles)抗生素,作为一种前药,它需要细胞电子受体介导的还原活化来发挥其杀菌活性。结构中的硝基经还原后会产生瞬时的亲电性物质(例如,硝基阴离子自由基、亚硝基、羟胺),通过直接破坏细菌的DNA和亚细胞结构,从而表现出细胞毒性^[21]。在幽门螺杆菌中,对氧不敏感的NADPH硝基还原酶(nitroreductase)、NADPH黄素氧化还原酶(oxido-reductase)和铁氧还蛋白酶(FrxB)都参与甲硝唑的硝基还原^[22]。而RdxA和FrxA的突变都会导致对应还原酶的活性降低,硝基活化不足,进而导致耐药。其中,RdxA的突变是耐药机制产生的主要原因^[23]。尽管在全球大多数地区幽门螺杆菌对甲硝唑的耐药率都已>25%^[24],但由于甲硝唑的耐药性能够随剂量增加以及与其他药物(抗生素和铋剂)的联用而被克服^[25],因此Maastricht VI共识依旧推荐了“四环素+甲硝唑”的含铋剂四联疗法作为幽门螺杆菌的一线治疗方案^[13]。

克拉霉素(clarithromycin):克拉霉素属于大环内酯类抗生素(macrolide antibiotics),通过与核糖体50S亚基中的23S rRNA肽基转移酶区域(V结构域)结合,限制蛋白质合成来

抑制细菌生长^[26]。在幽门螺杆菌中,克拉霉素的耐药主要源于23S rRNA基因V结构域的A2142G/C和A2143G突变^[27]。从21世纪初至今,克拉霉素在全球范围的耐药率呈显著增长,已从3%~11%增长到15%~30%,部分地区耐药率已超过70%^[24]。由于克拉霉素现有的高耐药率,临床治疗已不再首选其用于幽门螺杆菌治疗,仅在克拉霉素耐药率较低且经研究证实有效的地区使用含克拉霉素的三联疗法用作一线治疗。

左氧氟沙星(levofloxacin):左氧氟沙星属于喹诺酮类(quinolones)抗生素,对革兰阳性菌和革兰阴性菌具有广谱抗菌活性。左氧氟沙星能够与细菌的DNA旋转酶和拓扑异构酶IV形成“酶-DNA-左氧氟沙星”三元复合物,抑制DNA复制和转录过程中超螺旋DNA的解聚,从而造成细菌死亡^[28]。在幽门螺杆菌中缺乏拓扑异构酶IV的表达,左氧氟沙星主要通过作用于DNA旋转酶而发挥杀菌活性。幽门螺杆菌对左氧氟沙星的耐药机制主要是由编码DNA旋转酶A、B亚基的*gyrA*和*gyrB*基因上的点突变造成。目前,幽门螺杆菌对左氧氟沙星的耐药率整体较高(约20%),仅用于经抗生素药敏实验证明有效的二线治疗方案^[29]。

呋喃唑酮(furazolidone):呋喃唑酮属于硝基呋喃类抗生素,作用机制与甲硝唑类似,在细胞内经黄素蛋白还原活化后发挥杀菌作用。与甲硝唑不同,参与呋喃唑酮还原活化的蛋白是丙酮酸-铁氧还蛋白氧化还原酶(pyruvate oxidoreductase, Por)和2-氧葡萄糖酸酯氧化还原酶(2-oxoglutarate oxidoreductase, Oor),其耐药机制也与*por D*亚基和*oor D*亚基基因的点突变有关^[30]。幽门螺杆菌对呋喃唑酮耐药率极低(<5%),且与甲硝唑不存在交叉耐药,因此在甲硝唑过敏或耐药时中可以作为甲硝唑的替代选择。由于呋喃唑酮潜在的致癌性和不良反应风险,其已在欧美国家禁用,在我国也受到严格管控仅用于难治性幽门螺杆菌感染的治疗^[31]。

利福布汀(rifabutin):利福霉素衍生物利福布汀具有广谱抗菌活性,能够与细菌DNA依赖性的RNA聚合酶形成稳定的结合,从而发挥酶抑制活性,实现细菌RNA的合成抑制。利福布汀有较强的抗幽门螺杆菌活性,抑菌浓度为0.004~0.03 mg·mL⁻¹,远低于阿莫西林、克拉霉素和甲硝唑。目前耐药率极低,其耐药机制与负责编码RNA聚合酶催化中心 β 亚基的*rpoB*基因的突变相关^[32]。现今,利福布汀仅在美国用于幽门螺杆菌的一线治疗,在欧洲地区作为补救治疗方案^[33]。我国由于结核病患者人数众多,为避免结核菌耐药性升高,而并未推荐用于幽门螺杆菌治疗。

上述临床常用抗生素化学结构见图2。

2.3.2 质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIs) 质子泵抑制剂是现有幽门螺杆菌根除疗法中的必要组成。由于当胃内pH < 4时,幽门螺杆菌会因进入休眠期不进行分裂繁殖而产生表型耐药,且部分抗生素对酸敏感^[34]。因此,在根除过程中需要配合胃酸抑制药物控制胃内pH > 6,以便能够

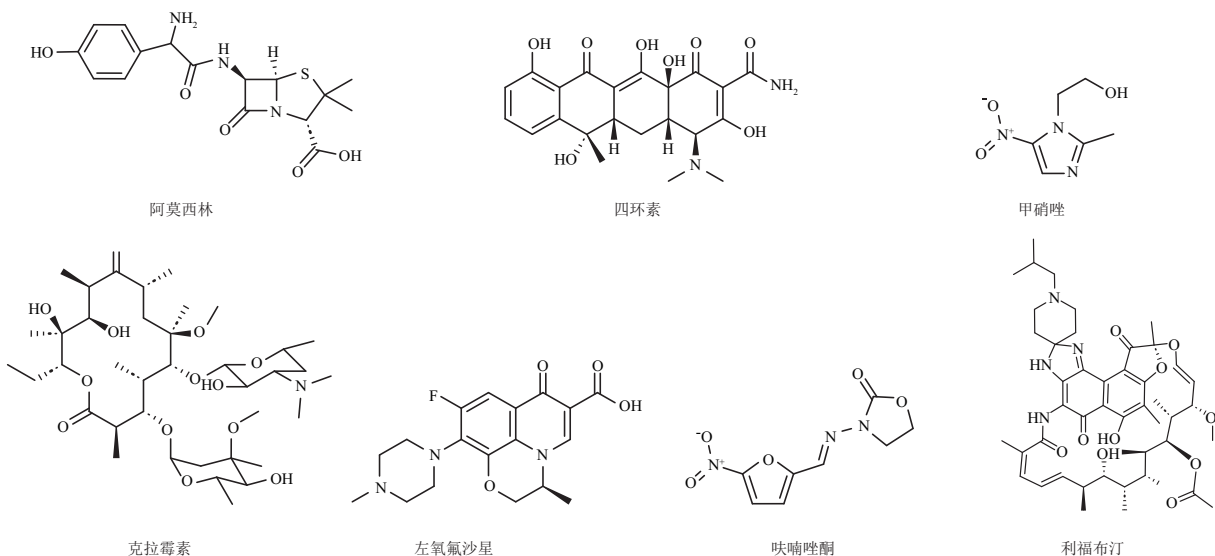


图2 治疗幽门螺杆菌常用抗生素化学结构图

充分发挥抗生素的治疗效果。质子泵抑制剂作为临床上最常用的抑酸药,可以与胃壁细胞上的质子泵(H^+/K^+ -ATP酶)结合,抑制其活性,阻断 H^+/K^+ 交换,从而抑制胃酸分泌^[35]。根据作用机制,又可分为不可逆型质子泵抑制剂(irreversible proton pump inhibitors)和可逆型质子泵抑制剂(reversible proton pump inhibitors)两类。

其中,不可逆型质子泵抑制剂均具有相同的母核结构,在体内经酸活化后为次磺酸和次磺酰胺的活性形式后,能够与 H^+/K^+ -ATP酶上的半胱氨酸形成二硫键,以共价形式结合不可逆地阻断 H^+/K^+ -ATP酶的构象变换过程,抑制胃酸分泌。目前,共有9种已上市的不可逆型质子泵抑制剂,包括

奥美拉唑、兰索拉唑、泮托拉唑和雷贝拉唑等,是临床最常用的一类胃酸抑制药物,结构见图3。

而新兴的可逆型质子泵抑制剂,又称钾离子竞争性酸阻滞剂(potassium-competitive acid blockers, P-CABs),该类药物能够以原型药物形式与 K^+ 竞争 H^+/K^+ -ATP酶上的 K^+ 结合位点,可逆地抑制 H^+/K^+ 交换过程,从而抑制胃酸分泌。目前,共有5种已上市的可逆型质子泵抑制剂,包括瑞伐拉赞、沃诺拉赞、特戈拉赞和非苏拉赞等,化学结构见图4。相较于不可逆型,可逆型质子泵抑制剂因在胃酸中结构稳定,无须制成肠溶片和餐前服用,还能够克服前者所具有的夜间酸突破,已逐渐成为临床治疗中的新选择^[36]。

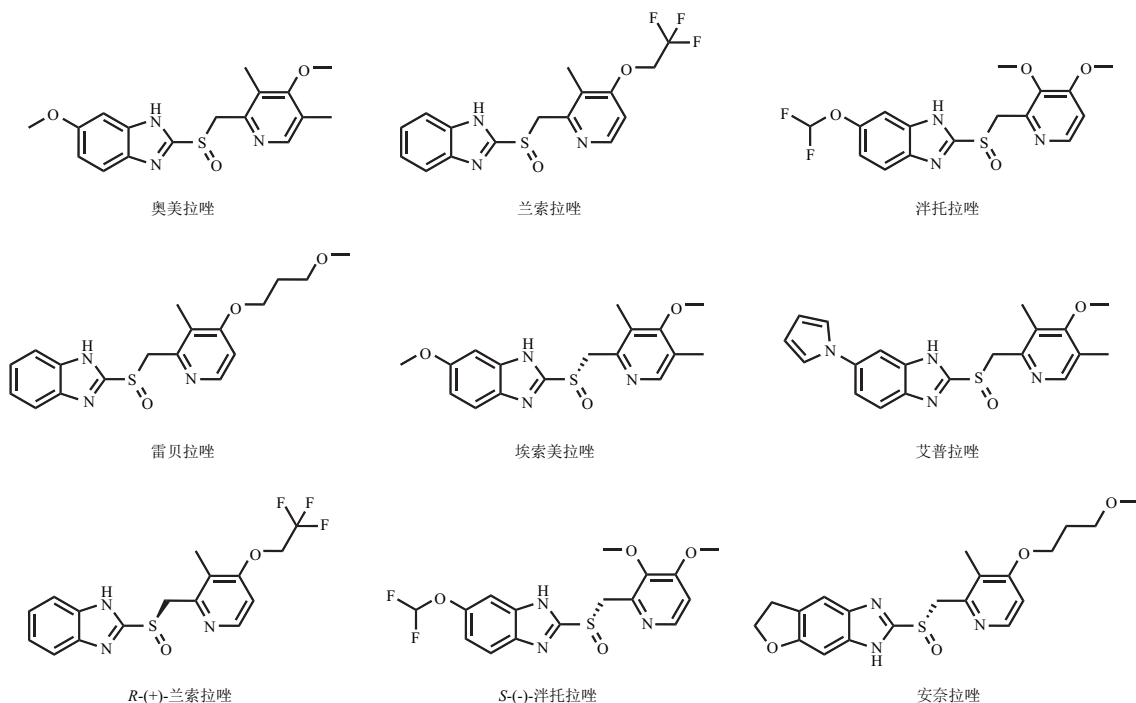


图3 9种已上市的不可逆型质子泵抑制剂化学结构图

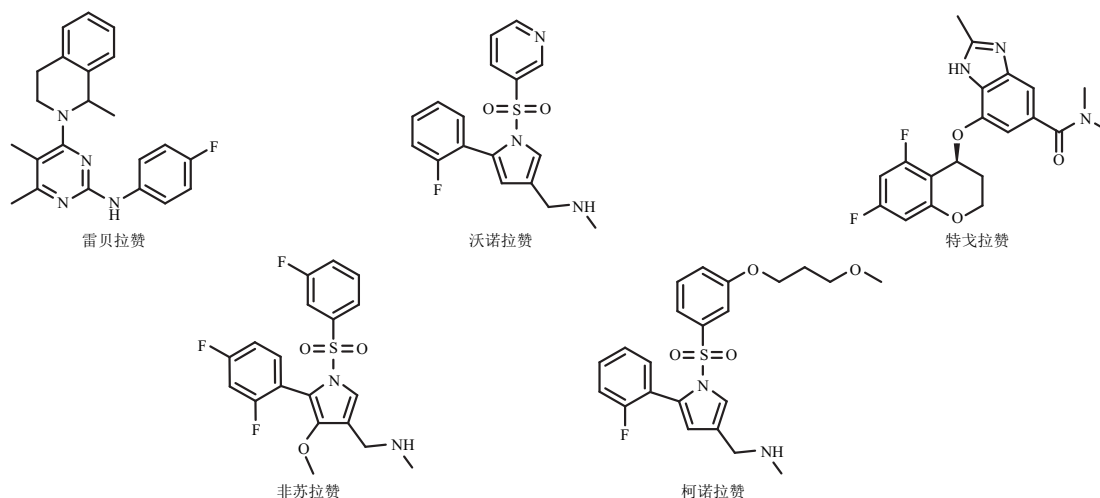


图4 5种已上市的可逆型质子泵抑制剂化学结构图

2.3.3 铋剂 铋剂可在胃内条件下形成聚合物,在溃疡区形成保护性涂层,发挥胃黏膜保护作用。同时,铋剂可通过多种方式抑制幽门螺杆菌:①在菌壁和周质间隙形成复合物;②抑制幽门螺杆菌脲酶、延胡索酸酶,乙醇脱氢酶和磷脂酶的活性;③抑制细菌的ATP合成;④抑制幽门螺杆菌对胃黏膜的黏附。铋剂在与甲硝唑和克拉霉素等抗生素联合给药时,可使耐药菌株的敏感性提高,产生协同作用^[37]。因此,国内外相关共识提出含铋的四联疗法替代标准三联疗法来作为经验性治疗方案,来改善传统方案中由于对克拉霉素、甲硝唑的耐药和PPIs抑酸的作用不足而导致的幽门螺杆菌感染根除失败。目前,临床使用的铋剂有枸橼酸铋(bismuth citrate)、次水杨酸铋(bismuth subsalicylate)、胶体果胶铋(colloidal bismuth pectin)和铝酸铋(bismuth aluminate)等。

2.3.4 复方制剂 在根除幽门螺杆菌的临床治疗时,患者需服用药物的种类和数量较多,这会造成患者依从性差,导致治疗效果降低同时还会提高幽门螺杆菌的耐药性。目前

临床使用的复方制剂可将不同种类的抗幽门螺杆菌药物置于同一个包装下,其目的主要在于尽可能地避免患者出现遗漏服用药物的情况,改善患者的依从性,提高患者的治愈率。目前上市的复方制剂主要是使用三联用药,通常由质子泵抑制剂(或铋剂)+两种抗生素组成,这两种抗生素的选择一般是一种低耐药(阿莫西林/四环素)+一种较高耐药(克拉霉素/甲硝唑),以减小耐药性对根除幽门螺杆菌的影响。目前上市的复方制剂具体信息列于表1中。例如2007年上市的Pylera,将次枸橼酸铋钾、盐酸四环素和甲硝唑置于一个胶囊内,减少了服药次数^[38]。除了单独使用复方制剂外,可额外添加使用抑酸药或铋剂。同时,依据当地耐药率的不同,也可额外增加抗生素的用量来根除幽门螺杆菌。

随着大剂量的抗生素联用质子泵抑制剂的二联疗法逐渐被国际上的共识所推荐,新复方的药物配比也有所变化。2022年,Phathom Pharmaceutical开发了沃诺拉赞和阿莫西林的复方制剂Voquezna Dual Pak用于治疗幽门螺杆菌感染^[39]。

表1 已上市的幽门螺杆菌治疗用复方制剂

上市年份	制剂名称	配方	公司	上市国家
2022	Voquezna Dual Pak	沃诺拉赞 阿莫西林	Phathom Pharmaceutical	美国 ^[39]
2020	Talicia	奥美拉唑 阿莫西林 利福布汀	RedHill Biopharma	美国 ^[40]
2016	Vonosap	沃诺拉赞 阿莫西林 克拉霉素	Takeda	日本 ^[41]
2016	Vonopion	沃诺拉赞 阿莫西林 甲硝唑	Takeda	日本 ^[41]
2014	Rabecure	沃诺拉赞 阿莫西林 克拉霉素	Eisai	日本 ^[42]
2014	Rabefine	雷贝拉唑 阿莫西林 甲硝唑	Eisai	日本 ^[42]
2012	Omeclamox-Pak	奥美拉唑 阿莫西林 克拉霉素	Pemix Therapeutics	美国 ^[43]
2010	Lampion Pack	兰索拉唑 阿莫西林 甲硝唑	Takeda	日本 ^[44]
2007	Pylera	次枸橼酸铋钾 四环素 甲硝唑	Aptalis	美国 ^[38]
1998	Lansap	兰索拉唑 阿莫西林 克拉霉素	Takeda	日本 ^[45]

3 在研化学药物

3.1 Rifaquinone(TNP-2092)

TNP-2092是丹诺医药研制的,由利福平和喹啉酮(喹诺酮)的类似物,也称为2-吡啶酮)衍生基团所组成的一种多靶向药物缀合物。该化合物将利福霉素的C-3位与喹啉酮侧

C-8位经连接链连接,最大程度地保留了利福平和喹啉酮的活性基团,化学结构见图5。给药后,该药物既可以借助利福平药效团作用于RNA聚合酶,也可以利用喹啉酮药效团抑制DNA促旋酶和DNA拓扑异构酶IV活性,两药效团协同作用,在保留抗菌活性的同时显著克服耐药。这种多靶向作用

机制有助于提高抗菌活性减少耐药^[46]。

在针对耐药菌株的体外抗菌试验中,TNP-2092 对仅携带 *rpoB* 突变的利福平耐药菌株的最低抑制浓度(MIC)较野生型无显著差异,为 $0.25 \sim 0.5 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$;在携带 *gyrA* 突变的左氧氟沙星耐药菌株中 MIC 增加 $2 \sim 16$ 倍。由此可知,TNP-2092 的抗幽门螺杆菌活性主要来自缀合物喹啉酮部分,而利福霉素药效团部分表现出稍弱的抗菌活性,但有助于改善喹啉酮部分的耐药。而针对临床分离菌株实验结果表明,TNP-2092 的 MIC 为 $0.0628 \sim 128 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$,同时抗菌活性不受克拉霉素或甲硝唑耐药性的影响。在小鼠的体内抗幽门螺杆菌感染实验中,TNP-2092 单独治疗可显著降低幽门螺杆菌在胃内定植,效果与标准三联疗法相当^[47]。在大鼠和犬经静脉和口服给药后的体内药动学、排泄和代谢特征实验中,TNP-2092 单次口服给药的生物利用度较低,分别为 1.81% 、 0.315% 。这种低口服吸收也有可能成为其治疗胃肠道感染相关疾病的优势。目前丹诺公司正在开发口服 TNP-2092 用于治疗幽门螺杆菌感染引起的胃肠道疾病,以及治疗肝硬化患者的高氨血症和肝性脑病。2017 年,丹诺公司已经完成了 TNP-2092 针对幽门螺杆菌感染的临床 I 期实验。

除此之外,TNP-2092 注射剂针对人工关节感染已经进入临床 II 期^[48]。

3.2 瑞法舒坦唑(TNP-2198)

瑞法舒坦唑(rifasutenizol, TNP-2198)同为丹诺医药在研的一款候选药物,正处于临床 III 期阶段,具有全球首创新药潜力。

TNP-2198 是利福布汀和甲硝唑药效团的缀合物,在利福布汀 C3、C4 位的哌啶环与甲硝唑 N1 位亚甲基直接相连(图 5)。体外细菌活性抑制实验显示,TNP-2198 具有极强的杀菌活性和较低的耐药性,针对利福平耐药菌株,TNP-2198 相对于利福平和利福布汀活性更强,是甲硝唑的 $4 \sim 125$ 倍。TNP-2198 与含 RNA 聚合酶的转录起始复合物的共结晶晶体结构显示(PDB ID: 7RWI),TNP-2198 的利福布汀药效团部分与 RNA 聚合酶上利福平的结合位点相互作用,阻止短链 RNA 的延伸;连接链和硝基咪唑部分向 RNAP 的活性中心延伸,并且硝基咪唑部分通过氢键与启动子的 2 位和 3 位 DNA 结合,这种结合也可能导致与 RNAP 结合的 TNP-2198 和启动子 DNA 之间的共价交联,并且 TNP-2198 硝基咪唑部分还原活化为亲电的羟胺-咪唑基团,并与 DNA 碱基上的亲核部分共价结合,从而阻止细菌的转录过程。因此,TNP-2198 在治疗感染时,具有低耐药倾向和高耐药菌株抑制活性。并且,在体内动力学实验中,TNP-2198 表现出比 TNP-2092 更好的药动学性质和生物利用度^[49]。

TNP-2198 目前正在持续临床研发中,用于治疗幽门螺杆菌、艰难梭菌和迷走加德纳菌感染。丹诺医药已经完成 TNP-2198 的 5 项临床试验,并于 2023 年 10 月 13 日获得美国 FDA 的新药临床研究审批(IND),合格抗感染产品(QIDP)和快速通道(fast track)资格认定。其中,2 项 II 期临

床试验和 2 项 I 期临床试验结果于 2024 年 2 月发表^[50]。该文献表明,TNP-2198 单次给药剂量在 $50 \sim 1000 \text{ mg}$ 和多剂量给药在 $200 \sim 600 \text{ mg}$ 内,安全性良好,无严重不良反应。针对幽门螺杆菌感染者的临床 II b 试验结果表明,TNP-2198 与雷贝拉唑、阿莫西林联用具有良好的幽门螺杆菌根除率,当联用 400 mg TNP-2198、 20 mg 雷贝拉唑钠与 1 g 阿莫西林,给药频次为 1 日 2 次时,14 d 幽门螺杆菌根除率为 95% (95% CI $74 \sim 100$),当将 TNP-2198 的给药剂量调整为 600 mg 时,7 d 根除率为 100% (95% CI $69 \sim 100$)^[50]。除此之外,TNP-2198 与雷贝拉唑、阿莫西林联合治疗幽门螺杆菌感染的临床 III 期试验也已经开展,将于 2024 年 10 月完成。

3.3 SQ-109

SQ-109 是 Sequella 公司从 63 000 个二胺化合物中筛选出抗菌效果最好的化合物,是基于乙二胺结构改造的具有口服活性的小分子抗生素,化学结构见图 5。2007 年 1 月,该候选药物获得了 FDA 的快速通道认定,用于治疗肺结核。SQ-109 药动学研究显示,在大鼠口服给药后 4 h, SQ-109 依旧高浓度保留在胃中,这一发现也正契合幽门螺杆菌的治疗需求。2015 年,临床试验中评估了 SQ-109 用于成年人治疗幽门螺杆菌感染的安全性和抗菌活性,结果表明 SQ-109 口服生物利用率高,并能够有效杀死生长和休眠期的幽门螺杆菌。幽门螺杆菌杀灭时间实验测定结果显示, SQ-109 杀菌功效优于甲硝唑和利福平^[51]。SQ-109 于 2012 年进入临床 II 期试验,用于幽门螺杆菌感染治疗,但在 2015 年进入招募取消(withdrawn)阶段。目前, SQ-109 主要用于抗结核病的治疗,已经进入 II 期临床试验^[52]。

3.4 FCE-22101

FCE-22101 (ritipenem sodium)是由 Farmitalia Carlo Erba 实验室合成的第一个用于临床评价的青霉烯类抗生素,它具有广谱抗菌活性,通过抑制 β -内酰胺酶抑制细菌细胞壁合成,对革兰氏菌产生抑制作用。FCE-22101 对临床分离的幽门螺杆菌有较好的抑制作用, MIC_{90} 为 $0.008 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ^[53-54]。该药物对幽门螺杆菌感染的临床试验已终止在临床 III 期,2000 年后少有文献报道。

4 生物药物

4.1 幽门螺杆菌疫苗

疫苗是一类通过宿主的特异性免疫反应,预防、治疗和控制传染病的生物制品。相较于抗生素,疫苗不仅不会产生耐药性,同时还能够兼具预防和治疗作用,在群体防治方面更具优势。自 1991 年 Czinn 等^[55]证明了接种疫苗预防幽门螺杆菌感染的可行性以来,不断有幽门螺杆菌疫苗的研究报道涌现。在现有的幽门螺杆菌疫苗研究中,幽门螺杆菌疫苗所使用的抗原包括尿素酶、VacA、CagA、中性粒细胞激活蛋白(neutrophil-activating protein, NAP),佐剂包含了霍乱肠毒素(cholera enterotoxin, CT)、热不稳定肠毒素(heat-labile enterotoxin, LT)以及氢氧化铝等,接种途径也有口服、鼻腔、肌肉注射等多种形

式^[56]。然而,虽然很多疫苗在小鼠模型中都表现出良好的保护性和安全性,但其中只有少数成功进入了临床试

验阶段,目前更是暂无上市疫苗。表2中汇总了已进入临床研究阶段的幽门螺杆菌疫苗。

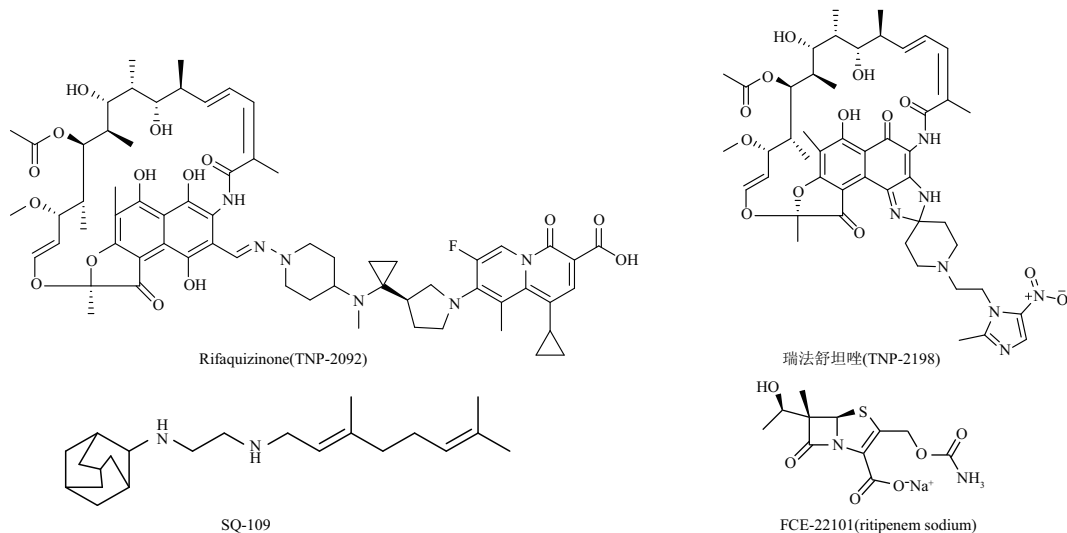


图5 临床在研的幽门螺杆菌化学药物化学结构图

表2 临床在研幽门螺杆菌疫苗

疫苗成分	佐剂	接种途径	研究阶段	国家	参考文献
重组 UreB/LTB 融合蛋白	LTB	口服	申请上市	中国	[57]
重组 VacA-CagA-NAP 融合蛋白	氢氧化铝	肌肉注射	临床 I / II 期	德国	[58]
尿素酶	无	口服	临床 I 期	瑞士	[59]
尿素酶	LT	口服	临床 I 期	瑞士	[60]
减毒伤寒沙门氏菌表达的尿素酶	无	口服	临床 I 期	美国	[61]
减毒伤寒沙门氏菌表达的尿素酶	无	口服	临床 I 期	美国	[62]
灭活幽门螺杆菌全菌疫苗	LT _{R192G}	口服	临床 I 期	美国	[63]
减毒伤寒沙门氏菌 Ty21a 疫苗表达的尿素酶	无	口服	临床 I 期	德国	[64]
尿素酶	LT	口服	临床 I 期	瑞士	[65]
尿素酶	LT	直肠	临床 I 期	美国	[66]
减毒伤寒沙门氏菌 Ty21a 疫苗表达的 UreA/UreB	无	口服	临床 I 期	德国	[67]

4.1.1 临床在研疫苗 由于尿素酶在所有幽门螺杆菌菌株中均有表达,广泛分布于幽门螺杆菌表面,占细菌总蛋白质含量的 10% ~ 15%,氨基酸序列高度保守,因此一直被视为是幽门螺杆菌疫苗的最佳抗原选择^[56]。1996 年, Kreiss 等^[59]报道的不含佐剂的口服幽门螺杆菌尿素酶疫苗是首个进入临床试验阶段的幽门螺杆菌疫苗,然而该疫苗在临床试验中并未能引发足够的免疫应答,对幽门螺杆菌感染无改善作用。而此后的幽门螺杆菌尿素酶疫苗的开发也均以提高免疫原性为主要目标,分为使用佐剂 LT 的亚单位疫苗和以减毒沙门氏菌为载体的重组载体疫苗两类。1999 年, Michetti 等^[60]进行了以 LT 作为佐剂的口服幽门螺杆菌尿素酶疫苗临床试验,试验组抗重组尿素酶 IgA 水平显著增加,幽门螺杆菌定植菌落数明显减少,但仍未能根除幽门螺杆菌感染,同时有 66% 的受试者表现出 LT 的典型不良反应——腹泻。2002 年, Banerjee 等^[65]首先报道了通过降低 LT 剂量改善疫苗安全性,并证明了肠溶胶囊递送具有更好的免疫原性。同年, Sougioultzis 等^[66]将 LT 剂量下调至 0.5 μg 采用直肠给

药,然而依旧未得到理想的抗尿素酶免疫应答。

重组载体疫苗是将编码病原体抗原的基因插入载体基因组中,接种后,抗原会随疫苗株的增殖而在体内大量表达。1999 年, DiPetrillo 等^[61]以 *phoP/phoQ* 缺失的伤寒沙门氏菌为载体表达尿素酶,但该疫苗在人体实验中未能产生抗尿素酶的体液或黏膜免疫应答。2000 年, Angelakopoulos 等^[62]对影响减毒沙门氏菌载体疫苗免疫应答的因素进行考察,证明了以更高度脱毒的伤寒沙门氏菌作为载体时可以在高接种剂量下以较低的不良反获得强有力的抗尿素酶免疫应答,50% 受试者表现出针对尿素酶的免疫应答。2001 年, Bumann 等^[64]以减毒伤寒沙门氏菌 Ty21a 为载体表达尿素酶,仅有 56% 的志愿者表现出抗尿素酶的细胞免疫,且未见体液免疫产生,原因可能是尿素酶基因在该菌株中的低表达。2004 年, Metzger 等^[67]依旧以减毒伤寒沙门氏菌 Ty21a 为疫苗载体,接种前使志愿者先接种减毒伤寒沙门氏菌 Ty21a 疫苗形成针对载体的免疫,考察其对重组抗原免疫响应的影响,然而试验结果与文献^[64]基本一致。

除以尿素酶为抗原以外,2018年,Malfertheiner等^[58]完成了以NAP、CagA和VacA三亚单位为抗原的I/II期临床研究。该疫苗安全性良好,能够产生强有力的免疫应答,但对幽门螺杆菌感染没有额外的保护作用。2001年,Kotloff等^[63]首次报道了灭活幽门螺杆菌全菌疫苗的临床试验。试验结果表明,该疫苗可以刺激对幽门螺杆菌抗原的黏膜和全身免疫反应的产生,但在幽门螺杆菌感染者中未见根除作用。

4.1.2 口服重组幽门螺杆菌疫苗 有别于其他折戟沉沙于临床前期的幽门螺杆菌疫苗,由中国第三军医大学邹全明教授团队研制的口服重组幽门螺杆菌疫苗是目前唯一一款成功完成临床III期试验的幽门螺杆菌疫苗,并在2009年获新药证书但目前未获批上市。口服重组幽门螺杆菌疫苗是一款由尿素酶B亚基(基因来源于*H. pylori* 9803)和不耐热肠毒素B亚基(基因来源于*E. coli* H44815)组成的重组幽门螺杆菌亚单位分子内佐剂疫苗。该疫苗以具有免疫保护性的优势表位UreB作为抗原,佐剂选择上删除了LT的A亚基仅保留了无毒的B亚基,两者以1:1比例融合,进而更加高效地激发Th2型局部黏膜免疫应答。2015年在Lancet^[57]报道III期临床试验结果表明,疫苗组的幽门螺杆菌感染率显著低于对照组,接种后第1年的疫苗有效率为71.8%(95%CI 48.2~85.6),第2年为55.0%(95%CI 0.9~81.0),第3年也可达到55.8%(95%CI 24.7~86.2)。

4.2 益生菌

4.2.1 益生菌的抗幽门螺杆菌治疗作用机制 益生菌是一类适量摄取时,对宿主身体健康有益的活性微生物的总称。它们可以通过增强胃黏膜屏障、与幽门螺杆菌竞争胃上皮细胞的黏附结合位点、分泌抗菌代谢产物来减少幽门螺杆菌的定植,调节宿主免疫反应,减少炎症因子的表达从而缓解幽门螺杆菌感染所致的胃部炎症。幽门螺杆菌感染会造成奈瑟氏菌、梭杆菌、嗜血杆菌等具有亚硝化功能的细菌的丰度增加,促进胃部的恶性转变。益生菌也发挥扶优去劣,抑制致病菌和条件致病菌,调节胃肠道微生物菌群组成的作用。而抗生素的根除治疗同样也会造成胃肠道微生物的多样性和代谢改变,并导致对抗生素耐药性的获得。抗生素治疗联用益生菌不仅有助于保存宿主的原生菌群,促进再生,恢复胃肠道内菌群的内在平衡,还能够减少抗生素耐药基因的传播^[68]。

4.2.2 益生菌的抗幽门螺杆菌治疗临床研究 目前,用于幽门螺杆菌治疗研究的益生菌主要集中在已上市的益生菌制品,种类上包括乳杆菌、双歧杆菌以及芽孢杆菌等,都作为食品和功能食品进行管理销售。研究表明,在不使用抗生素的条件下,单独使用益生菌治疗幽门螺杆菌的根除率最高为39%,远低于现有的抗生素疗法,因此不建议单独用于幽门螺杆菌治疗,仅在患者存在抗生素的多价过敏反应时作为抗生素治疗的替代疗法。而当益生菌作为佐剂与抗生素联用时,益生菌不仅可以显著减少后者的不良反应,同时也可以提高的幽门螺杆菌的根除率^[69]。

2016年,美国FDA发布活体生物药(live biotherapeutic products, LBPs)的临床试验指南,将益生菌正式划入活体生物药的范畴,以药物标准进行严格规范^[70]。而在此背景下,澳大利亚的Servatus公司开发了以幽门螺杆菌感染为适应证的活体生物药SVT-1C469,目前该药物正处于临床I期阶段,具体组分暂未公开。

5 总结与展望

目前,幽门螺杆菌的临床治疗主要采用由抗生素、质子泵抑制剂和铋剂组成的四联疗法,胃酸抑制不足、抗生素耐药以及患者依从性差是造成治疗失败的主要原因。口服吸收稳定,起效更快的可逆型质子泵抑制剂能够改善现有疗法中的胃酸抑制效果,而将多种配伍组合的复方制剂也能够大大简化患者的给药方案,改善患者的依从性。唯独抗生素耐药性因耐药机制复杂、耐药株种类多且会随抗生素的使用而增长,是现有幽门螺杆菌治疗中的关键性难题。如今,临床在研的幽门螺杆菌治疗药物包括合成抗菌药、幽门螺杆菌疫苗以及益生菌。在研的合成抗菌药总体上还存在种类少,作用机制单一的问题,缺乏能够选择性作用于幽门螺杆菌的新靶点、新机制。不过,双功能缀合分子TNP-2198和TNP-2092的研发切实地揭示了一种快速克服幽门螺杆菌耐药性的药物研发新策略。幽门螺杆菌疫苗能够激活免疫功能实现对幽门螺杆菌的治疗和预防,借由疫苗建立群体免疫在大规模防治幽门螺杆菌传播方面有着其他药物所不具有的优势。但受限于幽门螺杆菌精巧的免疫抑制和逃逸能力,现有的疫苗开发并不顺利,而已获得新药证书的国产幽门螺杆菌疫苗的工业生产问题仍亟待解决。益生菌与抗生素联用能够减少现有疗法的不良反应,部分益生菌在单独给药时可以直接根除幽门螺杆菌。但基于微生物疗法的活体生物药的开发在世界范围内是一个新兴且未知的领域,需要更多的科研工作者前赴后继地探索。

REFERENCES

- [1] KUIPERS E J, THIJS J C, FESTEN H P. The prevalence of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 1995, 9 (Suppl 2): 59-69.
- [2] UEMURA N, OKAMOTO S, YAMAMOTO S, et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer [J]. *N Engl J Med*, 2001, 345(11): 784-789.
- [3] 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.
- [4] JOHNSON K S, OTTEMANN K M. Colonization, localization, and inflammation; the roles of *H. pylori* chemotaxis *in vivo* [J]. *Curr Opin Microbiol*, 2018, 41: 51-57.
- [5] de JESUS SOUZA M, de MORAES J A, da SILVA V N, et al. *Helicobacter pylori* urease induces pro-inflammatory effects and differentiation of human endothelial cells; cellular and molecular mechanism [J]. *Helicobacter*, 2019, 24(3): e12573.
- [6] HATHROUBI S, ZEREBINSKI J, OTTEMANN K M. *Helicobacter pylori* biofilm involves a multigene stress-biased response, including a structural role for flagella [J]. *mBio*, 2018, 9(5):

- e01973-18. DOI: 10.1128/mBio.01973-18.
- [7] TOLLER I M, NEELSEN K J, STEGER M, *et al.* Carcinogenic bacterial pathogen *Helicobacter pylori* triggers DNA double-strand breaks and a DNA damage response in its host cells [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108 (36): 14944-14949. DOI: 10.1073/pnas.1100959108.
- [8] ANSARI S, YAMAOKA Y. *Helicobacter pylori* virulence factor cytotoxin-associated gene A (CagA)-mediated gastric pathogenicity [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21 (19):7430. DOI: 10.3390/ijms21197430.
- [9] CHAUHAN N, TAY A C Y, MARSHALL B J, JAIN U. *Helicobacter pylori* VacA, a distinct toxin exerts diverse functionalities in numerous cells: an overview [J]. *Helicobacter*, 2019, 24 (1): e12544. DOI: 10.1111/hel.12544.
- [10] CORREA P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process--First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention [J]. *Cancer Res*, 1992, 52(24): 6735-6740.
- [11] DUBOIS S, KEARNEY D J. Iron-deficiency anemia and *Helicobacter pylori* infection: a review of the evidence [J]. *Am J Gastroenterol*, 2005, 100(2): 453-459.
- [12] FRANCHINI M, VENERI D. *Helicobacter pylori*-associated immune thrombocytopenia [J]. *Platelets*, 2006, 17(2): 71-77.
- [13] MALFERTHEINER P, MEGRAUD F, ROKKAS T, *et al.* Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht V/Florence consensus report [J]. *Gut*, 2022, 71 (9): 1724-1762. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-327745.
- [14] CAMMAROTA G, IANIRO G, BIBBO S, *et al.* Culture-guided treatment approach for *Helicobacter pylori* infection: review of the literature [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20 (18): 5205-5211.
- [15] SHAH S C, IYER P G, MOSS S F. AGA clinical practice update on the management of refractory *Helicobacter pylori* infection: expert review [J]. *Gastroenterology*, 2021, 160(5): 1831-1841.
- [16] ZHENG F, CHEN H, CHEN Y, *et al.* Comparative analysis of adr on China's National Essential Medicines list (2015 edition) and WHO Model List of Essential Medicines (19th Edition) [J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 7862306. DOI: 10.1155/2018/7862306.
- [17] ZULLO A. The current role of dual therapy for treatment of *Helicobacter pylori*: back to the future? [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2020, 32(5): 555-556.
- [18] SARANATHAN R, LEVI M H, WATTAM A R, *et al.* *Helicobacter pylori* Infections in the Bronx, New York: Surveying Antibiotic Susceptibility and Strain Lineage by Whole-Genome Sequencing [J]. *J Clin Microbiol*, 2020, 58 (3): e01591-19. DOI: 10.1128/JCM.01591-19.
- [19] RUSU A, BUTA E L. The development of third-generation tetracycline antibiotics and new perspectives [J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(12):2085. DOI: 10.3390/pharmaceutics13122085.
- [20] DAILIDIENE D, BERTOLI M T, MICIULEVICIENE J, *et al.* Emergence of tetracycline resistance in *Helicobacter pylori*: multiple mutational changes in 16S ribosomal DNA and other genetic loci [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2002, 46(12): 3940-3946.
- [21] DINGS DAG S A, HUNTER N. Metronidazole: an update on metabolism, structure-cytotoxicity and resistance mechanisms [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2018, 73(2): 265-279.
- [22] FRANCESCO V D, ZULLO A, HASSAN C, *et al.* Mechanisms of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance: an updated appraisal [J]. *World J Gastrointest Pathophysiol*, 2011, 2(3): 35-41.
- [23] SUBSOMWONG P, DOOHAN D, FAUZIA K A, *et al.* Next-generation sequencing-based study of *Helicobacter pylori* isolates from myanmar and their susceptibility to antibiotics [J]. *Microorganisms*, 2022, 10 (1): 196. DOI: 10.3390/microorganisms10010196.
- [24] SAVOLDI A, CARRARA E, GRAHAM D Y, *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.
- [25] LOSURDO G, PRICCI M, DE BELLIS M, *et al.* Effect of metronidazole resistance on *Helicobacter pylori* eradication regimens [J]. *J Dig Dis*, 2022, 23(10): 561-567.
- [26] ANIS S, FAROOQI S R, NIAZ S K. Characterization of domain V mutations in clinical isolates of *Helicobacter pylori* in pakistan and their effect on clarithromycin MIC [J]. *Infect Drug Resist*, 2021, 14: 3393-3403.
- [27] MARQUES A T, VITOR J M B, SANTOS A, *et al.* Trends in *Helicobacter pylori* resistance to clarithromycin: from phenotypic to genomic approaches [J]. *Microb Genom*, 2020, 6 (3): e000344. DOI: 10.1099/mgen.0.000344.
- [28] DRILICA K, HIASA H, KERNS R, *et al.* Quinolones: action and resistance updated [J]. *Curr Top Med Chem*, 2009, 9(11): 981-998.
- [29] HONG T C, EL-OMAR E M, KUO Y T, *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]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2024, 9(1): 56-67.
- [30] SU Z, XU H, ZHANG C, *et al.* Mutations in *Helicobacter pylori* *porD* and *oorD* genes may contribute to furazolidone resistance [J]. *Croat Med J*, 2006, 47(3): 410-415.
- [31] JI C R, LIU J, LI Y Y, *et al.* Safety of furazolidone-containing regimen in *Helicobacter pylori* infection: a systematic review and Meta-analysis [J]. *BMJ Open*, 2020, 10(10): e037375.
- [32] GISBERT J P, CALVET X. Review article: rifabutin in the treatment of refractory *Helicobacter pylori* infection [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2012, 35(2): 209-221.
- [33] MALFERTHEINER P, CAMARGO M C, EL-OMAR E, *et al.* *Helicobacter pylori* infection [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2023, 9 (1): 19. DOI: 10.1038/s41572-023-00431-8.
- [34] CORONA F, MARTINEZ J L. Phenotypic resistance to antibiotics [J]. *Antibiotics (Basel)*, 2013, 2(2): 237-255.
- [35] DIEYE Y, NGUER C M, THIAM F, *et al.* Recombinant *Helicobacter pylori* vaccine delivery vehicle: a promising tool to treat infections and combat antimicrobial resistance [J]. *Antibiotics (Basel)*, 2022, 11 (12) : 1701. DOI: 10.3390/antibiotics11121701.
- [36] ANTEQUERA C M, ORLECK K, JACOB R, *et al.* Potassium-competitive acid blockers: rethinking acid suppression for gastroesophageal reflux disease and *Helicobacter pylori* [J]. *Postgrad Med*, 2024, 136(2):131-140.
- [37] ALKIM H, KOKSAL A R, BOGA S, *et al.* Role of bismuth in the eradication of *Helicobacter pylori* [J]. *Am J Ther*, 2017, 24 (6): e751-e757.
- [38] SALEEM A, QASIM A, O'CONNOR H J, O'MORAIN C A. Pylera for the eradication of *Helicobacter pylori* infection [J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2009, 7(7): 793-799.
- [39] HOWDEN C W, GRAHAM D Y. Recent developments pertaining to *H. pylori* infection [J]. *Am J Gastroenterol*, 2021, 116(1): 1-3.
- [40] Talicia-a 3-drug combination for *Helicobacter pylori* infection [J]. *Med Lett Drugs Ther*, 2020, 62(1599): 83-85.
- [41] NISHIDA T, TSUJII Y, OKAMOTO A, *et al.* A triple-drug blister-packaged drug with vonoprazan improves first-line eradication of *Helicobacter pylori* in elderly patients: a retrospective propensity

- score-matched cohort study [J]. *Digestion*, 2020, 101(5): 608-614.
- [42] KIKUCHI S, NOBEYAMA Y, SAEKI H, ASAHINA A. Characteristics of cutaneous adverse drug reactions caused by triple-combination drug therapy used for *Helicobacter pylori* eradication [J]. *J Dermatol*, 2020, 47(3): 277-282.
- [43] NAYAR D S. Current eradication rate of *Helicobacter pylori* with clarithromycin-based triple therapy in a gastroenterology practice in the New York metropolitan area [J]. *Infect Drug Resist*, 2018, 11: 205-211.
- [44] WERNER N L, MOORE E E, HOEHN M, et al. Inflate and pack! Pelvic packing combined with REBOA deployment prevents hemorrhage related deaths in unstable pelvic fractures [J]. *Injury*, 2022, 53(10): 3365-3370.
- [45] KAWAI T, KAWAKAMI K, MORIYASU F, et al. *H. pylori* eradication package set (Lansap) [J]. *Nihon Rinsho*, 2005, 63 (Suppl 11): 361-365.
- [46] YUAN Y, WANG X, XU X, et al. Evaluation of a dual-acting antibacterial agent, TNP-2092, on gut microbiota and potential application in the treatment of gastrointestinal and liver disorders [J]. *ACS Infect Dis*, 2020, 6(5): 820-831.
- [47] NAZLI A, HE D L, XU H, et al. A comparative insight on the newly emerging rifamycins: rifametane, rifalazil, TNP-2092 and TNP-2198 [J]. *Curr Med Chem*, 2022, 29(16): 2846-2862.
- [48] MA Z, LYNCH A S. Development of a dual-acting antibacterial agent (TNP-2092) for the treatment of persistent bacterial infections [J]. *J Med Chem*, 2016, 59(14): 6645-6657.
- [49] MA Z, HE S, YUAN Y, et al. Design, synthesis, and characterization of TNP-2198, a dual-targeted rifamycin-nitroimidazole conjugate with potent activity against microaerophilic and anaerobic bacterial pathogens [J]. *J Med Chem*, 2022, 65(6): 4481-4495.
- [50] LI X, LIU Y, WANG M, et al. Safety, pharmacokinetics, and efficacy of rifasutenizol, a novel dual-targeted antibacterial agent in healthy participants and patients in China with *Helicobacter pylori* infection: four randomised clinical trials [J]. *Lancet Infect Dis*, 2024, 24(6): 650-664.
- [51] MAKOBONGO M O, EINCK L, PEEK R M J R, et al. *In vitro* characterization of the anti-bacterial activity of SQ109 against *Helicobacter pylori* [J]. *PLoS One*, 2013, 8(7): e68917. DOI: 10.1371/journal.pone.0068917.
- [52] CARBONE J, PARADIS N J, BENNET L, et al. Inhibition mechanism of anti-TB drug SQ109: allosteric inhibition of TMM translocation of mycobacterium tuberculosis MmpL3 transporter [J]. *J Chem Inf Model*, 2023, 63(16): 5356-5374.
- [53] VOUSINAS D, GALANAKIS N, GIAMARELLOU H. The *in vitro* activity of FCE 22101 against gram-negative aerobic isolates resistant to third generation cephalosporins [J]. *J Chemother*, 1994, 6(2): 99-101.
- [54] INUI T, OSHIDA T, ENDO T, MATSUSHITA T. Potent bacteriolytic activity of ritipenem associated with a characteristic profile of affinities for penicillin-binding proteins of *Haemophilus influenzae* [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1999, 43(10): 2534-2537.
- [55] CZINN S J, NEDRUD J G. Oral immunization against *Helicobacter pylori* [J]. *Infect Immun*, 1991, 59(7): 2359-2363.
- [56] YUNLE K, TONG W, JIYANG L, et al. Advances in *Helicobacter pylori* vaccine research: from candidate antigens to adjuvants-a review [J]. *Helicobacter*, 2024, 29(1): e13034. DOI: 10.1111/hel.13034.
- [57] ZENG M, MAO X H, LI J X, 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.
- [58] MALFERTHEINER P, SELGRAD M, WEX T, et al. Efficacy, immunogenicity, and safety of a parenteral vaccine against *Helicobacter pylori* in healthy volunteers challenged with a Cag-positive strain; a randomised, placebo-controlled phase 1/2 study [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2018, 3(10): 698-707.
- [59] KREISS C, BUCLIN T, COSMA M, et al. Safety of oral immunisation with recombinant urease in patients with *Helicobacter pylori* infection [J]. *Lancet*, 1996, 347(9015): 1630-1631.
- [60] MICHETTI P, KREISS C, KOTLOFF K L, et al. Oral immunization with urease and *Escherichia coli* heat-labile enterotoxin is safe and immunogenic in *Helicobacter pylori*-infected adults [J]. *Gastroenterology*, 1999, 116(4): 804-812.
- [61] DIPETRILLO M D, TIBBETTS T, KLEANTHOUS H, et al. Safety and immunogenicity of *phoP/phoQ*-deleted *Salmonella typhi* expressing *Helicobacter pylori* urease in adult volunteers [J]. *Vaccine*, 1999, 18(5-6): 449-459.
- [62] ANGELAKOPOULOS H, HOHMANN E L. Pilot study of *phoP/phoQ*-deleted *Salmonella enterica* serovar typhimurium expressing *Helicobacter pylori* urease in adult volunteers [J]. *Infect Immun*, 2000, 68(4): 2135-2141.
- [63] KOTLOFF K L, SZTEIN M B, WASSERMAN S S, et al. Safety and immunogenicity of oral inactivated whole-cell *Helicobacter pylori* vaccine with adjuvant among volunteers with or without subclinical infection [J]. *Infect Immun*, 2001, 69(6): 3581-3590.
- [64] BUMANN D, METZGER W G, MANSOURI E, et al. Safety and immunogenicity of live recombinant *Salmonella enterica* serovar Typhi Ty21a expressing urease A and B from *Helicobacter pylori* in human volunteers [J]. *Vaccine*, 2001, 20(5-6): 845-852.
- [65] SOUGIOULTZIS S, LEE C K, ALSAHLI M, et al. Safety and efficacy of *E coli* enterotoxin adjuvant for urease-based rectal immunization against *Helicobacter pylori* [J]. *Vaccine*, 2002, 21(3-4): 194-201.
- [66] BANERJEE S, MEDINA-FATIMI A, NICHOLS R, et al. Safety and efficacy of low dose *Escherichia coli* enterotoxin adjuvant for urease based oral immunisation against *Helicobacter pylori* in healthy volunteers [J]. *Gut*, 2002, 51(5): 634-640.
- [67] METZGER W G, MANSOURI E, KRONAWITTER M, et al. Impact of vector-priming on the immunogenicity of a live recombinant *Salmonella enterica* serovar typhi Ty21a vaccine expressing urease A and B from *Helicobacter pylori* in human volunteers [J]. *Vaccine*, 2004, 22(17-18): 2273-2277.
- [68] JI J, YANG H. Using probiotics as supplementation for *Helicobacter pylori* antibiotic therapy [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(3): 1136. DOI: 10.3390/ijms21031136.
- [69] BARYSHNIKOVA N V, ILINA A S, ERMOLENKO E I, et al. Probiotics and autoprobiotics for treatment of *Helicobacter pylori* infection [J]. *World J Clin Cases*, 2023, 11(20): 4740-4751.
- [70] O'TOOLE P W, MARCHESI J R, HILL C. Next-generation probiotics: the spectrum from probiotics to live biotherapeutics [J]. *Nat Microbiol*, 2017, 2: 17057. DOI: 10.1038/nmicrobiol.2017.57.

(收稿日期:2024-02-28)