DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2025.11.026

幽门螺杆菌非特异性耐药与中药抗耐药机制的研究进展

张毓芹,黄秋月,贾晓芬,叶晖,张学智
(北京大学第一医院,北京大学中西医结合研究所,北京 100034)

摘要:幽门螺杆菌(Helicobacter pylori,HP)对抗生素耐药性的增加是导致临床根除治疗失败的最主要因素,其耐药机制包括针对特定类型抗生素的特异性耐药,以及针对外部攻击因子的非特异性耐药,后者主要包括药物摄取/外排机制受损、生物膜形成、球形变和HP内化等,是导致HP多药耐药的重要机制。中药或其有效成分提高HP根除率、抑制耐药HP、提高HP对抗生素敏感性的作用使其在根除治疗中的作用日益受到重视,其作用途径主要与非特异性耐药机制相关。对幽门螺杆菌的非特异性耐药以及中药抗耐药机制进行综述,以帮助解决幽门螺杆菌耐药性不断上升的问题,具有重要的临床意义。

关键词:幽门螺杆菌;非特异性耐药机制;外排泵;生物膜;球形变;中药抗耐药机制
中图分类号:R285.6 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2025)11-0131-06

Research Progress of Non-Specific Drug Resistance of *Helicobacter pylori* and Anti-Drug Resistance Mechanism of Traditional Chinese Medicine

ZHANG Yuqin, HUANG Qiuyue, JIA Xiaofen, YE Hui, ZHANG Xuezhi
(Peking University First Hospital, Institute of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Peking University, Beijing 100034, China)

Abstract: Increased resistance of *Helicobacter pylori* to antibiotics is the primary factor contributing to the failure of clinical eradication therapy. Resistance mechanisms include specific resistance to certain types of antibiotics and nonspecific resistance to external attack factors. The latter includes impaired drug uptake/excretory mechanisms, biofilm formation, spherical transformation, and internalization of *Helicobacter pylori*, all of which are significant in the development of multidrug resistance in *Helicobacter pylori*. The use of Chinese herbal medicines or their active ingredients to enhance *Helicobacter pylori* eradication rates, inhibit drug-resistant strains and increase sensitivity to antibiotics has garnered increased attention in eradication therapy. The pathways of action of these herbal medicines are primarily associated with nonspecific resistance mechanisms. This review focused on the nonspecific drug resistance of *Helicobacter pylori* and the anti-drug resistance mechanisms of traditional Chinese medicine to address the growing issue of antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*, which holds great clinical significance.

Keywords: *Helicobacter pylori*; non-specific resistance mechanism; efflux pump; biofilm; spherical change; anti-resistance mechanism of traditional Chinese medicine

幽门螺杆菌(Helicobacter pylori,HP)是一种螺旋状、微需氧的革兰氏阴性杆菌,定植于胃[1]。全球范围内HP感染率普遍较高,中国大陆的HP总患病率为44.2%[2]。HP感染能够导致慢性胃炎、消化性溃疡、胃癌等消化系统疾病,世界卫生组织国际癌症研究机构工作组和美国卫生公共服务部分别于1994和2022年将HP确定为人类致癌物[3]。近年来,由于抗生素的普遍使用,HP对抗生素的耐药性逐渐增加。HP的耐药模式可分为单药耐药性(Single drug resistance,SDR)、多药耐药性(Multidrug resistance,MDR)和异药耐药性(Heteroresistance,HR),它们在分子机制和临床意义上可能重叠和相关[4]。多药耐药性一般与非特异性耐药机制有关,包括药物摄取/外排机制受损、生物膜形成、球形变和HP内化等,HP通过这些高度复杂的机制来逃避抗生素作用。近年来,中药因其在提高HP根除率、降低HP耐药性、改善患者症状、降低不良反应等方面具有积极效应而受到关注。基础研究发现,中药主要通过干预非特异性耐药机制提高HP对抗生素的敏感性。本文旨在对HP的非特异性耐药途径以及中药抗耐药HP作用机制进行概述,以增进对HP非特异性耐药机制的理解,为提高临床HP根除率提供新的思路。

基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(82304930);北京市自然科学基金面上项目(7232323);中央高水平医院临床科研业务费资助北京大学第一医院科研"希望之星"专项(2023XW07)

作者简介:张毓芹(1999-),女,甘肃兰州人,博士在读,研究方向:损伤性胃黏膜疾病的中西医结合诊疗。
通讯作者:张学智(1965-),男,北京人,教授,博士研究生导师,研究方向:消化系统疾病的中西医结合诊疗。E-mail:zhang.xuezhi@263.net。

1 幽门螺杆菌的非特异性耐药机制

1.1 外排泵 外排泵被认为是导致HP非特异性耐药性的关键因素之一[5]。外排泵是一种横跨细胞膜的蛋白,能够将菌体内的多种抗生素主动排出以降低胞内药物浓度,从而引起药物抵抗。外排泵可分为6个家族:ATP结合盒家族(ATP-binding cassette,ABC)、促进因子超家族(Major facilitator super-

family,MFS)、多药和毒物外排家族(Multidrug and toxic efflux,MATE)、小多重耐药家族(Small multidrug resistance,SMR)、耐受-结节-细胞分裂家族(Resistance nodulation and cell division family,RND)和变形菌抗菌化合物外流超家族(Proteobacterial antimicrobial compound efflux superfamily,PACE)。其中,ABC 家族选择 ATP 作为其主要的能源来源来推动运输过程,而另外 5 个外排泵家族则依赖于在跨膜离子梯度中捕获的电化学能量来提供所需的动力[6]。在抗生素浓度增加的环境中,HP 外排泵系统的表达过度,导致菌株对多种抗生素产生耐药性[7]。RND 家族、ABC 家族、MFS 家族和 MATE 家族与 HP 单药耐药性或多药耐药性有关[8]。尤其是 RND 家族中的外排泵 AcrAB-TolC 系统,它是由内膜中的转运蛋白、周质辅助蛋白和外膜通道蛋白组成的,并分别由 HP0605-0607(hefABC)、HP0969-0971(hefDEF)、HP1327-1329(hefGHI)和 HP1487-1489 组成的 4 个基因簇编码[9]。转运蛋白能在细胞质中捕获抗生素,并通过外膜通道蛋白将其转运到细胞外[10]。甲硝唑浓度的增加能够造成外排泵相关基因 HP0605、HP0971、HP1327 和 HP1489 基因的过度表达[11],HP0605 和 HP0971 同时失活可增加 HP 对甲硝唑敏感度[12],hefA 的过度表达可能是 HP 获得甲硝唑耐药性的最初步骤[13]。HP 对克拉霉素的耐药除了与 23s rRNA 突变相关外,还与 RND 外排泵的作用相关[14],HP0939、HP0497 和 HP0471 基因通过改变外排泵 hefA 和 hefI 造成 HP 对克拉霉素的耐受[15]。红霉素、甲硝唑、青霉素 G、四环素和环丙沙星耐药的菌株中 hefA 基因表达也显著升高[16]。但外排泵的过度表达不影响阿莫西林和氨苄青霉素的杀菌活性,可能是由于这些抗生素作用于细菌细胞壁,不通过外排泵机制排出细胞[17]。

1.2 球形变 HP 是一种螺旋状杆菌,当面临恶劣的环境条件,如氧含量增加、培养时间延长或暴露于抗生素时,HP 细菌形态从螺旋形变为球状以适应不利条件[18]。球状菌的形式分为 A、B 型两种:A 型表面形状不规则、粗糙,鞭毛少,细胞质膜模糊,掩盖了细胞质内的大部分结构,并相互黏附,无生物活性;B 型表面光滑,鞭毛紧密环绕,膜结构相对清晰,细胞质内结构得以维持,处于低活力状态[19],与指数期生长的可培养菌体相比,具有较低的代谢率和不同的基因表达谱[20]。球形变的 B 型 HP 以休眠形式存活,当环境条件变好,能够恢复到原始螺旋形式,再次具备感染能力[21]。HP 的球形菌株通常对抗生素具有耐药性,能够在含有抗生素(如甲硝唑、四环素、克拉霉素、阿莫西林、呋喃唑酮、环丙沙星和利福平)的培养基上生长 7 天[22];阿莫西林可以在体外杀灭螺旋型 HP,但对体内球状菌没有作用[23]。

1.3 生物膜 细菌生物膜是由细菌和细菌分泌的蛋白质、多糖、脂质、DNA 等胞外聚合物(extracellular polymers,EPS)组成的复合物[24-25]。与其他细菌一样,HP 形成生物膜分为附着、生长、成熟、扩散 4 个步骤[26-27]。生物膜对恶劣的环境(如饥饿、高氧自由基环境、抗生素暴露等)具有较高的抵抗力[25],是 HP 产生抗生素耐药性的重要机制。研究发现,生物膜能够提高细菌在接触抗生素后的存活率[28],并且生物膜细胞的耐药性比浮游细胞提高了近 1000 倍[29]。

生物膜导致抗生素耐药的机制是比较复杂的,主要有(1)细胞外聚合物(EPS)的屏障保护:EPS 位于生物膜的最外层,抗生素渗透进 EPS 的能力较差,所以 EPS 能够保护 HP 不被靶标在细胞内的抗生素和人体免疫细胞作用[30]。此外,EPS 带负电,形成天然的电荷屏障,限制了带正电的抗生素渗透[26]。(2)代谢下降:生物膜内的菌体以缓慢生长或饥饿状态存在于氧气和营养成分含量低的生物膜内部环境,其生长速率低,代谢活性低,对抗生素不敏感[24]。(3)球形变:HP 的形态转化和生物膜形成过程似乎密切相关,并可能相互诱导,球形形式通过自动聚集能力升高刺激生物膜的形成,而生物膜通过降低营养物质或氧气浓度来促进 HP 向球形形式的转变[31]。(4)外排泵:与浮游细胞相比,生物膜 HP 细胞编码外排泵的基因表达增加了数倍,包括 HP0471(kefB)、HP0497、HP0605(hefA)、HP0939(yckJ)、HP 1165(tetA)、HP 1174(gluP)、HP1327(crdB/hefG)、HP1486(ybhS)和 HP1489[31]。若使用外排泵抑制剂(Efflux pump inhibitor,EPI),可观察到生物膜形成显著减少[32]。(5)黏附:黏附是启动 HP 生物膜形成重要过程,由黏附素及其受体介导,并在生物膜的全生命周期中起到关键作用[27]。黏附素是一种由 HP 表达的外膜蛋白,参与胃黏膜的黏附和定植,目前研究已经发现中性粒细胞激活蛋白 A(Neutrophil-activating protein A,napA)、唾液酸结合黏附素 A(Sialic acid-binding adhesin A,sabA)、外膜蛋白 1(Outer membrane protein 1,omp1)、幽门螺杆菌外膜蛋白 A(Helicobacter outer membrane protein A,homA)、幽门螺杆菌外膜蛋白 B(Helicobacter outer membrane protein B,homB)、外膜蛋白 18(Outer membrane protein 18,omp18)参与生物膜形成[33-39]。

HP 生物膜的生成是由小分子介导的信号传导机制所调控的,其中主要包括(1)群体感应:群体感应是一种在细菌群体中普遍存在的、依赖于细菌密度的信号系统,细菌利用这种细胞间通讯机制来协调多种群体行为,包括生物膜形成、毒素产生和运动性等[40]。(2)严禁反应:严禁反应是一种应对营养缺乏的应激信号系统,能够导致细菌代谢活性的普遍下降。严禁反应的标志包括五磷酸鸟苷[Guanosine pentaphosphate,(p)ppGpp]的快速积累和稳定 RNA 的合成抑制[41]。HP 具有负责(p)ppGpp 合成的 SpoT 的功能同源物[42]。ppGpp 会导致外排泵基因和耐药决定簇基因的转录调节、抗生素靶标结构的变化,从而产生耐药[43]。球状 HP 过表达 spoT[44],上调黏附素 napA,促进 HP 生物膜形成并具备多药耐药性[38]。作为 MFS 家族的外排泵被 SpoT 上调,参与了 HP 生物膜的形成和多药耐药性[45]。(3)双组分系统(Two-component system,TCS):TCS 通常由膜传感器激酶(Histidine kinase,HK)以及效应胞浆反应调节因子(Response regulator,RR)两种蛋白质组成,这两种蛋白质在磷酸化介导下调控细胞基因组,激活细菌对抗生素的防御功能,增加抗生素耐药性[46]。HP 中表达多种 TCS,ArsRS 系统根据组氨酸激酶 ArsS(HP0165)感知外部环境变化,并通过响应调节因子 ArsR(HP0166)来调整相关基因的表达,从而参与到适应胃的酸性环境、黏附素的表达、应对氧化压力和生物膜的形成等过程中[47]。缺乏功能性 ArsRS 系统的菌株表现出加剧的应激反应,生物膜形成也出现增强和加速。同时缺失 ArsS 与 nikR 的 HP 菌株正常功能受限,球状菌增加[48]。缺失 ArsRS 能够增加黏附素基因 sabA、hopZ 和 labA 的转录水平[33],ArsRS 系统能够调节黏附素 sabA、homB,促进 HP 生物膜的形成,赋予抗生素耐药性[47,49]。

1.4 HP 的内化 HP 通常被认为是一种非侵入性病原体,但目前有研究表明 HP 可以入侵上皮细胞和胃固有层,并在质膜

或细胞质的双层囊泡中繁殖[50-51]，此过程称为 HP 的内化。HP 的入侵与受体介导的内吞作用、上皮细胞肌动蛋白的利用以及不同 HP 毒力基因有关，毒力因子空泡毒素相关蛋白（Vacuolating cytotoxin A，VacA）会产生一个细胞内储存库，保护 HP 免受抗生素的侵害，HP 在根除治疗后持续存在并重新定植[52]。在 HP 感染的抗生素治疗过程中，入侵活性高的细菌耐药性强[51]，只有高浓度的具有细胞内活性的抗生素才能从细胞中清除细菌[53]。

2 中药抗 HP 耐药机制的研究进展

中医药在克服 HP 的耐药性问题上具有一定优势。它能有效抑制和杀灭耐药 HP，进一步改善相关病理状况和症状。近年来，大量的基础研究显示，中药主要通过干预耐药 HP 的非特异性耐药机制发挥降低菌株对抗生素耐药性的作用。其耐药机制见插页XXXVI图 1。

2.1 抑制外排泵 周帆等[54]选取了 27 株高水平耐药的多药耐药株，发现经过黄连素处理后，外排泵基因 HP0605、HP0606、HP1328、HP1488 的表达量有所降低，这一变化导致部分多药耐药株对 3 种抗生素的耐药性降低，但特异性耐药基因的突变并未恢复。董礼刚等[55]研究显示，健脾清化汤通过下调外排基因 hefA、hefC 的表达量，抑制甲硝唑耐药 HP 的生长，并促进甲硝唑耐药 HP 对甲硝唑的吸收。广藿香醇能够增强克拉霉素对 HP 的抑菌和杀菌效果，且能剂量依赖性下调 HP 外排泵基因（HP0605、HP1327 和 HP1489）的表达[56]。HUANG YQ 等[57]研究者发现，大黄素、黄芩苷、五味子甲素和黄连素能够显著降低阿莫西林和四环素对某些耐药 HP 菌株的最小抑菌浓度（Minimal inhibitory concentration，MIC）。在阿莫西林 MIC 降低的菌株中，大多数表现出 hefA mRNA 表达的降低，据此推测，这种作用的机制可能与降低外排泵基因 hefA 的表达有关。荆花胃康胶丸对 HP 耐药菌株具有显著的抗菌活性，能够逆转 HP 对 MTZ 的耐药性，并能够降低外排泵基因 HP0605－HP0607（hefABC）、HP0971－HP0969（hefDEF）、HP1327－HP1329（hefGHI）和 HP1489－HP1487 的表达[58]。

2.2 抑制生物膜 中药通过干预生物膜的形成，有效降低了其屏障功能和表型变化，从而削弱了生物膜对抗生素的抵抗力，实现了抑菌和杀菌效果[59]。连翘素对敏感、耐药和多重耐药菌株均有显著抑制作用，其关键机制在于下调双功能酶及 HP1174 基因的表达，抑制了生物膜的形成[60]。土荆芥能够抑制 HP 生物膜的形成，并呈剂量依赖性。表明土荆芥的抗 HP 以及其与抗生素协同改善耐药性的机制，可能与抑制生物膜的形成密切相关[61]。二氢丹参酮Ⅰ，作为丹参酮的衍生物，不仅在体内外实验中展现了针对 HP 的强大抗菌活性，还能以剂量依赖的方式抑制生物膜的形成，其抑菌效果甚至优于甲硝唑[62]。经过荆花胃康胶丸处理后，HP 生物膜的结构遭到破坏，且破坏程度随荆花胃康胶丸浓度的增加而加剧。这不仅降低了 HP 对胃黏膜上皮细胞的黏附能力，还显著下调了黏附素 napA、sabA 和 babA 的表达[58]。

3 小结

综上所述，HP 的非特异性耐药涉及多个机制，并且相互交叉和影响。外排泵系统能够主动地将已经扩散到细菌细胞内的抗菌药物排出体外；球形菌株由于自身代谢能力降低，适应不利的环境条件，对抗生素不敏感；生物膜结构可以影响抗菌药物的渗透和作用；另外，菌株侵入胃上皮细胞内部，逃避自身免疫系统以及抗生素作用。非特异性耐药机制研究尽管取得了一些成就，但仍具有多样性和复杂性，各种机制与小分子调控之间存在着复杂的关系。中药对 HP 的抗药性研究日益丰富，中医药有潜力成为 HP 治疗的新方向。但由于中药成分的复杂性、HP 的嗜酸性，中草药干预 HP 耐药性的研究多集中于体外，且中药对抗非特异性耐药的具体机制缺乏深入探讨，还需要进一步的体内实验探索。

参考文献

[1] ANSARI S，YAMAOKA Y. Helicobacter pylori infection，its laboratory diagnosis，and antimicrobial resistance：a perspective of clinical relevance[J]. Clin Microbiol Rev，2022，35(3)：e0025821.

[2] REN S，CAI P P，LIU Y Q，et al. Prevalence of Helicobacter pylori infection in China：a systematic review and meta－analysis[J]. J Gastroenterol Hepatol，2022，37(3)：464－470.

[3] CHIVU R F，BOBIRCA F，MELESTEU I，et al. The role of Helicobacter pylori infection in the development of gastric cancer－review of the literature[J]. Chirurgia（Bucur），2024，119(eCollection)：1－10.

[4] TSHIBANGU－KABAMBA E，YAMAOKA Y. Helicobacter pylori infection and antibiotic resistance—from biology to clinical implications[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol，2021，18：613－629.

[5] NAZAROV P A. MDR pumps as crossroads of resistance：antibiotics and bacteriophages[J]. Antibiotics（Basel），2022，11(6)：734.

[6] DU D J，XUAN W K，NEUBERGER A，et al. Multidrug efflux pumps：structure，function and regulation[J]. Nat Rev Microbiol，2018，16(9)：523－539.

[7] CAI Y Y，WANG C X，CHEN Z H，et al. Transporters HP0939，HP0497，and HP0471 participate in intrinsic multidrug resistance and biofilm formation in Helicobacter pylori by enhancing drug efflux[J]. Helicobacter，2020，25(4)：e12715.

[8] ALFARAY R I，SARUULJAVKHLAN B，FAUZIA K A，et al. Global antimicrobial resistance gene study of Helicobacter pylori：comparison of detection tools，ARG and efflux pump gene analysis，worldwide epidemiological distribution，and information related to the antimicrobial－resistant phenotype[J]. Antibiotics（Basel），2023，12(7)：1118.

[9] YE L P，MENG F，MAO X L，et al. Using next－generation sequencing to analyze Helicobacter pylori clones with different levofloxacin resistances from a patient with eradication failure[J]. Medicine（Baltimore），2020，99(32)：e20761.

[10] PIDDOCK L J V. Clinically relevant chromosomally encoded multidrug resistance efflux pumps in bacteria[J]. Clin Microbiol Rev，2006，19(2)：382－402.

[11] MEHRABADI J F，SIROUS M，DARYANI N E，et al. Assessing the role of the RND efflux pump in metronidazole resistance of Helicobacter pylori by RT－PCR assay[J]. J Infect Dev Ctries，2011，5(2)：88－93.

[12] VAN AMSTERDAM K，BART A，VAN DER ENDE A. A Helicobacter pylori TolC efflux pump confers resistance to metronidazole[J]. Antimicrob Agents Chemother，2005，49(4)：1477－1482.

[13] TSUGAWA H，SUZUKI H，MURAOKA H，et al. Enhanced bacterial efflux system is the first step to the development of metronidazole resistance in Helicobacter pylori[J]. Biochem Biophys Res Commun，2011，404(2)：656－660.

[14] HIRATA K，SUZUKI H，NISHIZAWA T，et al. Contribution of efflux pumps to clarithromycin resistance in Helicobacter pylori[J]. J

Gastroenterol Hepatol,2010,25(Suppl 1): S75 - S79.
[15] GENG X W,LI W,CHEN Z H,et al. The bifunctional enzyme SpoT is involved in the clarithromycin tolerance of Helicobacter pylori by upregulating the transporters HP0939, HP1017, HP0497, and HP0471 [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2017, 61 (5): e02011 - 16.
[16] LIU Z Q,ZHENG P Y,YANG P C. Efflux pump gene hefA of Helicobacter pylori plays an important role in multidrug resistance[J]. World J Gastroenterol,2008,14(33): 5217 - 5222.
[17] KOUITCHEU MABEKU L B,EYOUM BILLE B,TEPAP ZEMNOU C,et al. Broad spectrum resistance in Helicobacter pylori isolated from gastric biopsies of patients with dyspepsia in Cameroon and efflux - mediated multiresistance detection in MDR isolates[J]. BMC Infect Dis,2019,19(1): 880.
[18] SAREM M,CORTI R. Rol de Las formas cocoides de Helicobacter pylori en la infección y la recrudescencia[J]. Gastroenterol Y Hepatol,2016,39(1): 28 - 35.
[19] SATO F,SAITO N,KONISHI K,et al. Ultrastructural observation of Helicobacter pylori in glucose - supplemented culture media[J]. J Med Microbiol,2003,52(Pt 8): 675 - 679.
[20] KRZYŻEK P,GRANDE R. Transformation of Helicobacter pylori into coccoid forms as a challenge for research determining activity of antimicrobial substances[J]. Pathogens,2020,9(3): 184.
[21] INAMASU Y,OGAWA M,SAITO M,et al. Helicobacter pylori results in Lysis and death after exposure to water[J]. Helicobacter, 2022,27(5): e12921.
[22] KADKHODAEI S,SIAVOSHI F,AKBARI NOGHABI K. Mucoid and coccoid Helicobacter pylori with fast growth and antibiotic resistance[J]. Helicobacter,2020,25(2): e12678.
[23] FAGHRI J,POURSINA F,MOGHIM S,et al. Morphological and bactericidal effects of different antibiotics on Helicobacter pylori [J]. Jundishapur J Microbiol,2014,7(1): e8704.
[24] RATHER M A,GUPTA K,MANDAL M. Microbial biofilm: formation,architecture,antibiotic resistance,and control strategies [J]. Braz J Microbiol,2021,52(4): 1701 - 1718.
[25] YAN J,BASSLER B L. Surviving as a community: antibiotic tolerance and persistence in bacterial biofilms[J]. Cell Host Microbe, 2019,26(1): 15 - 21.
[26] HOU C,YIN F X,WANG S,et al. Helicobacter pylori biofilm - related drug resistance and new developments in its anti - biofilm agents[J]. Infect Drug Resist,2022,15: 1561 - 1571.
[27] ELSHENAWI Y,HU S,HATHROUBI S. Biofilm of Helicobacter pylori: life cycle,features,and treatment options [J]. Antibiotics (Basel),2023,12(8): 1260.
[28] FAUZIA K A,MIFTAHUSSURUR M,SYAM A F,et al. Biofilm formation and antibiotic resistance phenotype of Helicobacter pylori clinical isolates[J]. Toxins (Basel),2020,12(8): 473.
[29] CHEN L,WEN Y M. The role of bacterial biofilm in persistent infections and control strategies[J]. Int J Oral Sci,2011,3(2): 66 - 73.
[30] ARIF M,SHARAF M,SAMREEN,et al. Chitosan - based nanoparticles as delivery - carrier for promising antimicrobial glycolipid biosurfactant to improve the eradication rate of Helicobacter pylori biofilm[J]. J Biomater Sci Polym Ed,2021,32(6): 813 - 832.
[31] KRZYŻEK P,GRANDE R,MIGDAŁ P,et al. Biofilm formation as a complex result of virulence and adaptive responses of Helicobacter pylori[J]. Pathogens,2020,9(12): 1062.
[32] KVIST M,HANCOCK V,KLEMM P. Inactivation of efflux pumps abolishes bacterial biofilm formation[J]. Appl Environ Microbiol, 2008,74(23): 7376 - 7382.
[33] ACIO - PIZZARELLO C R,ACIO A A,CHOI E J,et al. Determinants of the regulation of Helicobacter pylori adhesins include repeat sequences in both promoter and coding regions as well as the two - component system ArsRS [J]. J Med Microbiol, 2017, 66 (6): 798 - 807.
[34] HADDADI M H,NEGAHDARI B,ASADOLAHI R,et al. Helicobacter pylori antibiotic resistance and correlation with cagA motifs and homB gene[J]. Postgrad Med,2020,132(6): 512 - 520.
[35] TAMRAKAR A,SINGH R,KUMAR A,et al. Biophysical characterization of the homodimers of HomA and HomB,outer membrane proteins of Helicobacter pylori[J]. Sci Rep,2021,11(1): 24471.
[36] RIZZATO C,TORRES J,KASAMATSU E,et al. Potential role of biofilm formation in the development of digestive tract cancer with special reference to Helicobacter pylori infection[J]. Front Microbiol,2019,10: 846.
[37] LUCIO - SAUCEDA D G,URRUTIA - BACA V H,GOMEZ - FLORES R,et al. Antimicrobial and anti - biofilm effect of an electrolyzed superoxidized solution at neutral - pH against Helicobacter pylori[J]. Biomed Res Int,2019,2019: 6154867.
[38] ZHAO Y C,CAI Y Y,CHEN Z H,et al. SpoT - mediated NapA upregulation promotes oxidative stress - induced Helicobacter pylori biofilm formation and confers multidrug resistance[J]. Antimicrob Agents Chemother,2023,65(5): e00152 - 21.
[39] YONEZAWA H,OSAKI T,FUKUTOMI T,et al. Diversification of the AlpB outer membrane protein of Helicobacter pylori affects biofilm formation and cellular adhesion [J]. J Bacteriol, 2017, 199 (6): e00729 - 16.
[40] YANG H,HUANG X X,ZHANG X C,et al. AI - 2 induces urease expression through downregulation of orphan response regulator HP1021 in Helicobacter pylori[J]. Front Med (Lausanne),2022, 9: 790994.
[41] IRVING S E,CHOUDHURY N R,CORRIGAN R M. The stringent response and physiological roles of (pp)pGpp in bacteria[J]. Nat Rev Microbiol,2021,19(4): 256 - 271.
[42] MOUERY K,RADER B A,GAYNOR E C,et al. The stringent response is required for Helicobacter pylori survival of stationary phase,exposure to acid,and aerobic shock[J]. J Bacteriol,2006, 188(15): 5494 - 5500.
[43] WU J,LONG Q,XIE J. (p)ppGpp and drug resistance[J]. J Cell Physiol,2010,224(2): 300 - 304.
[44] POURSINA F,FAGRI J,MIRZAEI N,et al. Overexpression of spoT gene in coccoid forms of clinical Helicobacter pylori isolates[J]. Folia Microbiol (Praha),2018,63(4): 459 - 465.
[45] GE X R,CAI Y Y,CHEN Z H,et al. Bifunctional enzyme SpoT is involved in biofilm formation of Helicobacter pylori with multidrug resistance by upregulating efflux pump Hp1174 (gluP)[J]. Antimicrob Agents Chemother,2018,62(11): e00957 - 18.
[46] TIERNEY A R,RATHER P N. Roles of two - component regulatory systems in antibiotic resistance [J]. Future Microbiol, 2019, 14 (6): 533 - 552.
[47] CASADO J,LANAS Á,GONZÁLEZ A. Two - component regulatory systems in Helicobacter pylori and Campylobacter jejuni: Attractive targets for novel antibacterial drugs[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2022,12: 977944.

DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2025.11.027

白术炮制历史沿革及现代研究进展

李雅[1],朱恩琳[2],李雪仪[1],刘爽[1],秦安琪[1],李彪[3],范灏奎[3],曾元宁[1],王秋红[1,3]
(1.广东药科大学中药学院,广东 广州 510006;2.广州中医药大学针灸康复临床医学院,广东 广州 510006;
3.黑龙江中医药大学教育部北药基础与应用研究重点实验室,黑龙江 哈尔滨 150040)

摘要:通过查阅相关古籍和现代文献记载,对白术的历史炮制沿革,现代白术炮制工艺、炮制后化学成分变化和药理作用进行整理汇总,可为白术炮制品的规范发展提供依据。通过古籍记载,白术的炮制方法有净制、切制、炒制、去油、辅料炙、炮、煨等,炒制记载最多且分类详细,沿用至今的有炒制法、蜜制法等炮制品。其中,炒白术在临床上应用最为广泛。目前文献记载白术炮制后发生变化的化学成分有多糖、内酯类、挥发油等,白术炮制品的药理作用有调节胃肠运动、免疫调节、抗肿瘤、抗炎、调节糖脂代谢、保肝等,但炮制药理研究中缺乏含量变化与药理作用的相关性研究。以后研究可基于白术炮制工艺与成分含量改变机理的分析,进一步探讨成分变化与药理作用之间的关系,剖析白术炮制的成分变化的分子机制,以期为白术炮制饮片的准则和药理应用奠定根基。

关键词:白术;炮制;成分变化;药理
中图分类号:R283;R285.6 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2025)11-0135-06

Historical Evolution and Modern Research Progress of Processing of Baizhu (*Atractylodes macrocephala* Koidz)

LI Ya[1],ZHU Enlin[2],LI Xueyi[1],LIU Shuang[1],QIN Anqi[1],LI Biao[3],FAN Haokui[3],ZENG Yuanning[1],WANG Qiuhong[1,3]

基金项目:国家重点研发计划项目(2018YFC1707100);国家自然科学基金面上项目(8177141630);国家"重大新药创制"科技重大专项(2018ZX09731-001)
作者简介:李雅(2000-),女,河南南阳人,硕士在读,研究方向:中药炮制。
通讯作者:王秋红(1969-),女,黑龙江哈尔滨人,教授,博士研究生导师,博士,研究方向:中药炮制。E-mail:qhwang668@sina.com。

[48] SERVETAS S L,CARPENTER B M,HALEY K P,et al. Characterization of key Helicobacter pylori regulators identifies a role for ArsRS in biofilm formation[J]. J Bacteriol,2016,198(18):2536-2548.
[49] SERVETAS S L,DOSTER R S,KIM A,et al. ArsRS-dependent regulation of homB contributes to Helicobacter pylori biofilm formation[J]. Front Microbiol,2018,9:1497.
[50] CHU Y T,WANG Y H,WU J J,et al. Invasion and multiplication of Helicobacter pylori in gastric epithelial cells and implications for antibiotic resistance[J]. Infect Immun,2010,78(10):4157-4165.
[51] OZBEK A,OZBEK E,DURSUN H,et al. Can Helicobacter pylori invade human gastric mucosa?:an in vivo study using electron microscopy,immunohistochemical methods,and real-time polymerase chain reaction[J]. J Clin Gastroenterol,2010,44(6):416-422.
[52] CAPURRO M I,GREENFIELD L K,PRASHAR A,et al. VacA generates a protective intracellular reservoir for Helicobacter pylori that is eliminated by activation of the lysosomal calcium channel TRPML1[J]. Nat Microbiol,2019,4(8):1411-1423.
[53] DUBOIS A,BORÉN T. Helicobacter pylori is invasive and it may be a facultative intracellular organism[J]. Cell Microbiol,2007,9(5):1108-1116.
[54] 周帆. 黄连素在幽门螺杆菌多重耐药与外排泵基因调控中的作用研究[D]. 上海:上海中医药大学,2019.
[55] 董礼刚,汪红兵,张会存,等. 健脾清化汤对甲硝唑耐药幽门螺杆菌外排基因hefABC表达的影响[J]. 西部中医药,2022,35(12):56-59.
[56] ZHONG Y Z,TANG L Y,DENG Q H,et al. Unraveling the novel effect of patchouli alcohol against the antibiotic resistance of Helicobacter pylori[J]. Front Microbiol,2021,12:674560.
[57] HUANG Y Q,HUANG G R,WU M H,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.
[58] JIA X F,HUANG Q Y,LIN M M,et al. Revealing the novel effect of Jinghua Weikang capsule against the antibiotic resistance of Helicobacter pylori[J]. Front Microbiol,2022,13:962354.
[59] 陈雯,丁纯蕾,孙旗,等. 探讨中药及其成分对细菌生物被膜耐药抑制作用的研究进展[J]. 环球中医药,2024,17(1):144-149.
[60] LI R J,QIN C,HUANG G R,et al. Phillygenin inhibits Helicobacter pylori by preventing biofilm formation and inducing ATP leakage[J]. Front Microbiol,2022,13:863624.
[61] 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.
[62] LUO P P,HUANG Y Q,HANG X D,et al. Dihydrotanshinone I is effective against drug-resistant Helicobacter pylori in vitro and in vivo[J]. Antimicrob Agents Chemother,2021,65(3):e01921-1920.

幽门螺杆菌非特异性耐药与中药抗耐药机制的研究进展

（正文见 131－135 页）

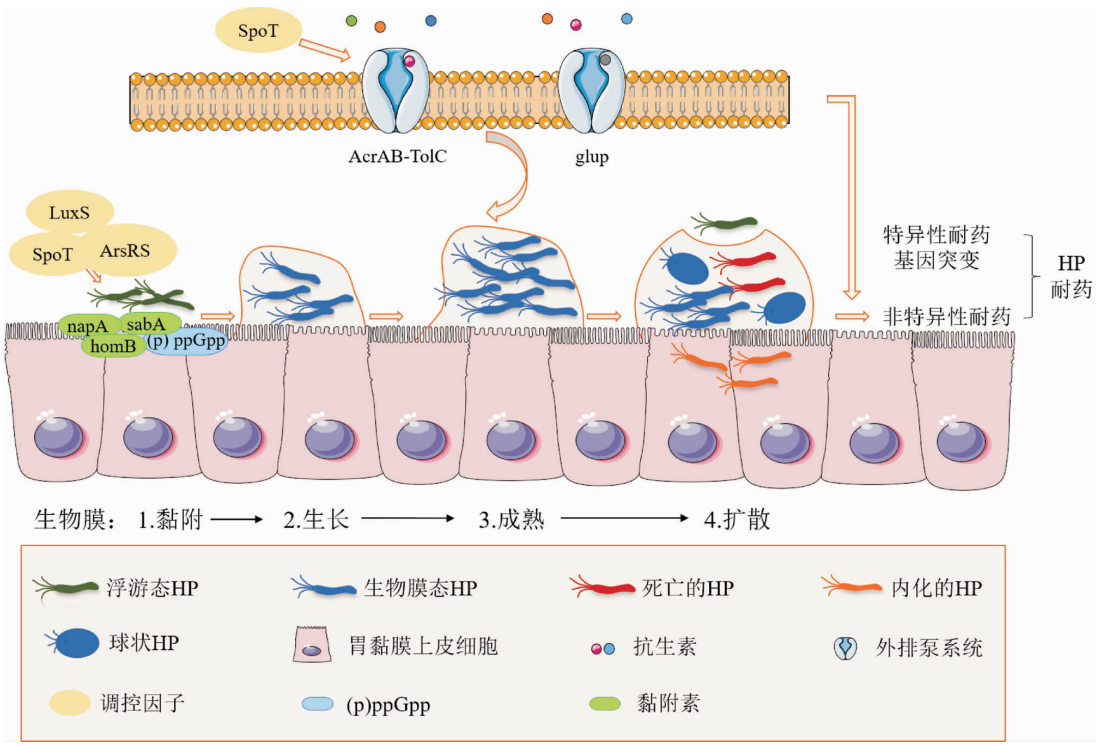


图 1　HP 非特异性耐药机制

芍药汤通过促进 ROS 依赖性自噬以抑制结直肠癌发展和转移

（正文见 172－176 页）

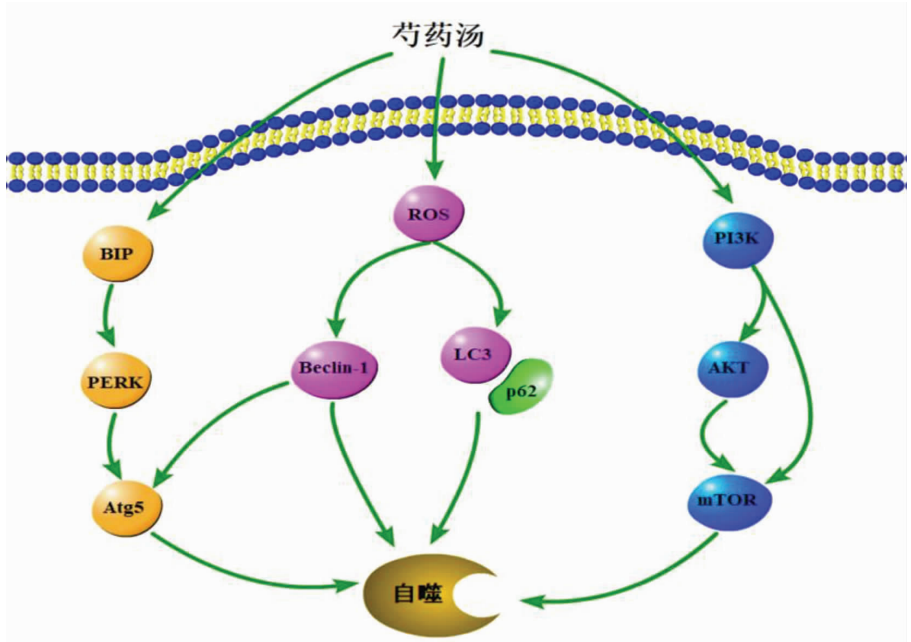


图 6　芍药汤参与调控的 ROS 依赖性自噬通路