幽门螺杆菌耐药机制及中医药治疗策略研究进展

张毓芹[1,2], 黄秋月[1,2], 贾晓芬[1,2], 叶晖[1,2], 张学智[1,2*]

(1. 北京大学第一医院中医、中西医结合科, 北京 100034; 2. 北京大学中西医结合研究所, 北京 100034)

摘要 幽门螺杆菌(Hp)感染可引发慢性胃炎、消化性溃疡及胃癌等消化系统疾病, 并与心血管、呼吸、神经、皮肤及自身免疫性疾病存在关联。随着抗生素疗法的广泛应用, Hp 耐药性问题日益严重, 推动其耐药机制研究不断深入。中医药在耐药性 Hp 治疗中具有显著优势, 包括提升根除率、减轻副作用、减少抗生素用量、降低耐药性发展风险等。本文综述了 Hp 耐药机制, 包括五大类抗生素的特异性耐药机制和非特异性耐药机制, 并探讨了中医药在耐药 Hp 治疗领域的研究进展, 包括单味中药的基础研究、中药复方的临床研究及基础验证, 旨在为改进现有治疗方案提供参考, 并为耐药 Hp 感染治疗开辟新途径。

关键词 幽门螺杆菌; 抗生素; 耐药机制; 中医药治疗

中图分类号: R242 **文献标识码**: A **文章编号**: 1002 - 2392(2025)09 - 0120 - 06

DOI: 10.19664/j.cnki.1002 - 2392.250199

幽门螺杆菌(Helicobacter pylori, Hp)是一种一端带有鞭毛结构的微需氧螺旋形细菌, 作为胃黏膜中最常见的致病微生物, 它能够引起急慢性胃黏膜炎症, 导致胃黏膜的持续损伤。这种持续性损伤是慢性胃炎、消化性溃疡、胃黏膜相关淋巴组织(mucosa - associated lymphoid tissue, MALT)淋巴瘤以及胃癌等多种疾病发生的关键因素[1]。在中国, Hp 感染率较高, 中国大陆地区 Hp 的总体感染比例为 44.2%, 西部地区感染率尤为显著[2]。近期的荟萃分析显示, 2013 年至 2023 年间, Hp 对克拉霉素、甲硝唑和左氧氟沙星的耐药率分别从 21.1%、51.1%、17.8% 上升至 37.5%、83.3% 和 42.7%, 这一趋势引起了业界的广泛关注[3]。临床研究表明, 中医药或中西医结合治疗方案能有效提升耐药 Hp 的根除率, 降低耐药性, 同时改善患者症状并减少副作用[4]。本综述旨在系统总结 Hp 耐药机制及中医药治疗的研究取得了显著进展成果。

1 Hp 的耐药机制

目前, Hp 的耐药模式可分为特异性耐药(Specific resistance)、非特异性耐药(Non - specific resistance)和异药耐药性(Heteroresistance), 它们在分子机制和临床意义上可能重叠和相关[5]。

1.1 特异性耐药

特异性耐药是 Hp 对常用抗生素的抗性基因变异。单药耐药性通常与特异性耐药机制相关, 涉及特定抗生素家族(如 β - 内酰胺类、氟喹诺酮类、大环内酯类、硝基咪唑类、四环素类)的耐药性。抗性相关基因突变可改变抗生素作用靶点, 从而影响其杀菌活性, 导致耐药的发生。

1.1.1 与细胞壁合成相关的基因突变

青霉素结合蛋白(Penicillin - binding proteins, PBPs)参与肽聚糖合成, 肽聚糖是构成细菌细胞壁的关键成分。Hp 对 β - 内酰胺类抗生素的耐药性主要是 PBPs 的突变(PBP1、PBP2 和 PBP3), 而非 β - 内酰胺酶产生[6-7]。其中, PBP1A 基因的多重突变是导致阿莫西林耐药性的主要原因, 这些突变与耐药菌株的最低抑菌浓度无关[8]。

1.1.2 与核酸合成相关的基因突变

细菌 DNA 回旋酶, 由 DNA 回旋酶亚基 A(DNA gyrase subunit A, gyrA)基因和 DNA 回旋酶亚基 B(DNA gyrase subunit B, gyrB)基因编码, 能够调控染色体的超螺旋状态。喹诺酮类抗菌药物通过抑制细菌 DNA 回旋酶, 引起细菌 DNA 不可逆损伤[9]。Hp 对此类药物耐药性的主要机制涉及 gyrA 基因的 91 和 87 位点突变[10]。gyrB 基因的突变也与耐药性相关, 但通常伴随 gyrA 的突变[11]。

收稿日期: 2024 - 09 - 07 **修回日期**: 2025 - 04 - 07

基金项目: 国家自然科学基金青年项目(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, 博士研究生, 研究方向: 损伤性胃黏膜疾病的中西医结合诊疗。

* **通信作者**: 张学智(1965 -), 男, 博士, 教授, 博士研究生导师, 岐黄学者, 研究方向: 消化系统疾病的中西医结合诊疗。

1.1.3 与蛋白质翻译相关的基因突变

核糖体 RNA(rRNA),包括 5S、16S 和 23S 三种类型,在原核生物中作为信使 RNA(mRNA)的支架,对促进肽链合成起着至关重要的作用。大环内酯类抗生素通过与 23S rRNA 的 V 区域结合,抑制蛋白质合成[12]。克拉霉素是治疗 Hp 感染的首选大环内酯类抗生素,但耐药性问题已使其成为 WHO 认定的“高度优先”耐药细菌[13]。其耐药性主要与 23S rRNA 基因的特定点突变相关,包括 A2143G、A2142G 和 A2142C 等位点[14]。此外,还发现了 A2115G、G2141A、C2147G、T2190C、C2195T、A2223G 和 C2694A 等位点突变[15]。四环素通过结合核糖体 30S 亚基的 16S rRNA 抑制蛋白质合成,但 Hp 对该药的耐药性主要由其 16S rRNA 的 926 – 928 位点突变介导,该突变显著降低药物与靶点的结合能力,从而削弱四环素的抗菌效力[16]

1.1.4 氧化还原酶编码基因的突变

氧化还原系统在微生物的生长和发育中扮演着关键角色,甲硝唑作为前药,在经历一系列还原反应后,能引起细菌 DNA 损伤和断裂,最终导致细胞凋亡。在这个还原过程中,Hp 对其耐药性通常由编码 NADPH 依赖性硝基还原酶的 rdxA 基因突变引起[17]。除此之外,编码 NADPH 依赖性黄素氧化还原酶的 frxA 基因和编码铁氧化还原蛋白的 fdxB 基因及 rdxA 基因联合突变也会导致耐药[18 – 19]。

随着基因测序技术的进步,研究者广泛采用全基因组测序(Whole genome sequencing, WGS)技术来探究 Hp 对特定抗生素耐药性的基因组学基础。此外,下一代测序技术(Next generation sequencing, NGS)也被用于识别与抗生素耐药性相关的靶基因。当前,对 Hp 耐药机制的理解已显著增加,特别是已明确克拉霉素(23S rRNA 基因)、左氧氟沙星(gyrA/B 基因)和阿莫西林(PBP1A 基因)的表型与基因型之间的相关性。尽管如此,甲硝唑的耐药机制仍较为复杂,需进一步研究。对于四环素而言,由于其耐药率较低,目前尚未建立耐药性与特定基因变异之间的明确相关性。

1.2 非特异性耐药

在 Hp 的耐药机制中,存在一些非特异性耐药机制,这些机制涉及药物摄取和外排机制的损伤、生物膜的形成、细菌的持续定植等[5]。

1.2.1 生物膜

细菌生物膜是由细菌细胞及其分泌的胞外聚合物(Extracellular polymers, EPS)构成的复杂结构,具备抵御恶劣环境的能力[20]。Hp 形成生物膜的过程同样遵循黏附、生长、成熟及扩散四个阶段,与其他细菌类似[21 – 22]。生物膜的形成通过多种机制增强了 Hp 对抗生素的耐药性,包括 EPS 屏障作用、降低菌体代谢活性、诱导细胞形态变化以及上调外排泵基因的表达[23]。其中,四环素耐药菌株通过生物膜的形成以及外排泵基因 HP1165 的高表达,进一步增强了其对抗生素的耐药性[24]。

1.2.2 外排泵

外排泵,作为一类跨膜转运蛋白,具备将多种抗生素从 Hp 细胞内排出的能力,从而降低细胞内药物浓度,引发抗生素耐受性。耐受 – 结节 – 细胞分裂家族(resistance nodulation and cell division family, RND)的 AcrAB – TolC 系统由转运蛋白(AcrB)、周质辅助蛋白(AcrA)和外膜通道蛋白(TolC)组成,与 Hp 耐药性相关[25 – 26]。基因变异如 HP0939、HP0497 和 HP0471 基因的变化影响 Hp 外排家族蛋白 A(Helicobacter pylori efflux family protein A, hefA)和 Hp 外排家族蛋白 I(Helicobacter pylori efflux family protein I, hefI)的功能,引起克拉霉素耐药[27]。

1.2.3 黏附

Hp 外膜上的多种黏附素,如唾液酸结合黏附蛋白(Sialic acid – binding adhesin, SabA)和血型抗原结合黏附素(Blood group antigen binding adhesion, BabA),能特异性识别胃黏膜上皮细胞受体,介导细菌黏附[28]。这种黏附能力促进 Hp 形成微菌落及生物膜,增强其对宿主免疫和抗生素的抵抗能力[29]。Hp 的定植能力使其能够在胃黏膜上持续存在,这种持续感染增加了抗生素的选择压力,促进了耐药株的出现和传播。

综上所述,Hp 非特异性耐药性的研究虽逐渐深入,但其调控机制尚未完全阐明,特别是外排泵在不同抗生素耐药性中的具体作用需要明确,生物膜与其他耐药机制的交互作用和协同效应尚需更全面的理解,以便更好地揭示其对耐药性的贡献。

2 耐药 Hp 的中医药治疗进展

Hp 对抗生素的耐药性问题日益严重,而新型有效抗生素的研发尚未取得突破性进展。在此背景下,包括中药在内的天然药物成为了探索解决 Hp 耐药性问题的新途径。中医药在治疗耐药性 Hp 感染中具有显著疗效,同时具备不良反应少、耐药性低以及提高患者依从性的优势,因而成为治疗耐药性 Hp 感染的重要选择[30]。基于体外抑菌和杀菌实验的基础研究以及对既往根除治疗失败患者的补救治疗的临床研究,均表明中医药能提升 Hp 的根除率,并可通过干预非特异性耐药机制增强 Hp 对抗生素的敏感性(表 1)。

表 1 中药单体、单味中药及复方的抗耐药机制

抗耐药机制	中药单体/单味中药/复方	作用机制	参考文献
抗生物膜	肉桂醛	通过 gyrA、gyrB、AtpA 和 TopA 来调节 ATP 和 ROS 的产生	[31]
	芦荟	外膜蛋白 6、破坏成熟 Hp 生物膜基质,特别是减少基质中蛋白质和核酸的含量	[32]
	二氢丹参酮Ⅰ	破坏生物膜结构	[33]
	清热化湿复方	降低(p)ppGpp(五磷酸鸟苷)积累及生物膜相关基因(LuxS, SpoT, gluP, SabA, NapA, CagE)表达	[34]
	百药煎	降低生物膜相关基因(SpoT, rpoN 和 gluP)表达	[35]
抗外排泵	黄连素	下调外排泵基因相关基因(HP0605 和 HP0606)的表达	[36]
	广藿香醇	下调外排泵相关基因(HP0605, HP1327 和 HP1489)表达	[37]
	半夏泻心汤	下调外排泵相关基因(HP0605)表达	[38]
	清热化湿方	下调外排泵相关基因(HP0605、HP0971、HP1327 和 HP1489)表达	[34]
	荆花胃康胶丸	下调外排泵基因 HP0605 – HP0607、HP0971 – HP0969、HP1327 – HP1329 和 HP1489 – HP1487 的表达	[39]
	百药煎	下调外排泵相关基因(HP0939、HP0497 和 HP0471)表达	[35]
抑制黏附与定植	肉桂醛	靶向 GyrA、GyrB、AtpA 和 TopA 来调节 ATP 和 ROS 的产生	[31]
	栀子苷	抑制 Hp 对 GES – 1 细胞的黏附	[40]
	黄柏	降低与 Hp 黏附 BabA、AlpA、AlpB、RecA 蛋白基因的表达	[41]
	半夏泻心汤	抑制尿素酶相关基因表达,抑制 HP 在酸性环境中生存	[38]
	清热化湿方	增加 BabA 的表达,减少 SabA 的表达	[42]
	诃子清幽方	下调 AlpA、AlpB、BabA 的表达	[43]

注:σ54 为 RNA 聚合酶 Sigma – 54 因子(RNA polymerase Sigma – 54 factor),gluP 为葡萄糖/半乳糖转运体基因(Glucose/Galactose transporter gene),VacA 为空泡细胞毒素 A(Vacuolating cytotoxin A),LuxS 为核糖基高胱氨酸酶(ribosylhomocysteinase),NapA 为中性粒细胞活化蛋白(Neutrophil – activating protein), CagE 为细胞毒素相关蛋白 E(Cytotoxin – associated protein E),rpoN 为编码 RNA polymerase sigma54 factor,alpA 为黏附相关脂蛋白 A(A adherence – associated lipoprotein A), AlpB 为黏附相关脂蛋白 B(A adherence – associated lipoprotein B)。

2.1 单味中药及单体成分对耐药 Hp 的作用

单味中药及其单体成分对耐药性 Hp 表现出显著的抑制效果,例如黄连、蒲公英和栀子等。研究发现,黄连素能显著逆转某些多重耐药 Hp 菌株对常用抗生素的耐药性,这一效应与其下调外排泵基因 hefA 和 hefB 的表达相关[36,44]。蒲公英提取物和栀子苷亦被证实可抑制 Hp 对 GES – 1 细胞的黏附[40,45]。芦荟能靶向外膜蛋白 6,抑制 Hp 生物膜的形成,破坏成熟 Hp 生物膜基质,特别是减少基质中蛋白质和核酸的含量,具有胃黏膜保护和 Hp 根除作用[32]。肉桂醛是肉桂的有效成分,与质子泵抑制剂(PPI)联用可显著提高 Hp 感染的根除效果,该联用方案对小鼠胃炎模型的疗效优于传统三联疗法,其机制包括减少细菌在胃黏膜的黏附、破坏保护细菌的生物膜结构,并通过干扰细菌关键基因(如 gyrA、AtpA)的功能,抑制能量代谢和氧化应激反应,最终阻碍细菌生长[31]。青蒿素衍生物如二氢青蒿素和芳基氨基青蒿素,可抗生物膜活性,对耐药菌具有抑制作用[46]。姜黄素是从姜黄中提取的多酚类化合物,其分子不稳定且不溶于水,制成纳米制剂后能有效减少 Hp 对 GES – 1 细胞的黏附和内化,抑制生物膜形成[47]。黄柏对 Hp 感染的潜在治疗机制包括破坏细菌结构、抑制脲酶活性、减少毒力基因转录和阻碍 Hp 黏附等,此外,黄柏中的延胡索乙素具有强大的抗 Hp 活性,为开发治疗 Hp 相关疾病的新药物提供了重要线索[41]。其他单味中药中的单体成分,如泽兰中的异泽兰黄素和泽兰黄酮、广藿香中的广藿香醇,丹参中的二氢丹参酮Ⅰ等,均显示出明显的抗耐药 Hp 活性,可作为抗耐药 Hp 的候选药物[33,37,48]。

根据现有研究,单味中药及其单体成分在抗耐药性 Hp 领域已引起广泛关注,众多成分显示出潜在的抗耐药 Hp 活性,然而,该领域的研究仍存在若干不足。首先,鉴于中药的多成分和多靶点特性,阐明其具体的抗耐药机制仍是一大挑战,目前的研究多集中于单一成分,而对于多成分的协同效应及其相互作用的研究则相对匮乏。其次,尽管体外实验已证实提取物的抗菌活性,但其在临床中的效果和安全性仍需通过动物实验和临床试验评估。最后,大多数研究未涉及将这些提取物转化为适宜临床应用的药物剂型和给药方式,而这对于实现其作为抗耐药 Hp 药物具有重要意义。

2.2 中药复方在根除耐药 Hp 中的作用

在 Hp 感染的补救治疗中，传统经方、自拟方及中成药与标准三联/四联疗法的联合应用，可显著提升耐药菌株根除率。郝撑等[49]的研究显示，半夏泻心汤联合标准四联疗法能显著提升 Hp 根除失败后的再次根除成功率至 88.5%。林蓓蓓等[50]对 88 例难治性 Hp 感染患者实施了分阶段综合治疗方案，包括早期使用半夏泻心汤加减治疗 7 天，中期结合标准三联抗菌疗法及中药地榆治疗 10 天，后续使用香砂六君子汤加减治疗 7 天，该方案能显著提高难治性 Hp 感染的根除率，且治疗效果优于单纯西药治疗。基础研究进一步表明，半夏泻心汤水提物对耐药 Hp 具有良好的体外和体内治疗作用，并能激活免疫功能，增强抗生素的杀菌效果，这可能与小檗碱、大黄素和木犀草素的协同或附加抑菌作用相关[38]。肖惠霞[51]研究指出，荆花胃康胶丸与三联疗法联合补救治疗时，Hp 的根除效果与铋剂四联疗法相近，但增加荆花胃康胶丸的给药时长可显著提升 Hp 的根除率，并减少不良反应，提高治疗的安全性和有效性。荆花胃康胶丸能有效下调外排泵基因 HP0605 – HP0607、HP0971 – HP0969、HP1327 – HP1329 和 HP1489 – HP1487 的表达，表现出对 Hp 耐药菌株的显著抗菌活性，并能逆转 Hp 对甲硝唑的耐药性[39]。临床研究显示，连朴饮加味方联合四联疗法用于 Hp 感染补救治疗时，可显著提高根除率，并改善患者腹胀、纳差等中医证候，同时通过调节肠道菌群多样性，恢复微生态平衡[52]。研究表明，连朴饮对克拉霉素耐药菌株的体外抑菌效果显著，其在小鼠模型中可抑制细菌向耐药性更强的球形变(Spherical transformation)转化，并通过调控凋亡相关通路减少胃上皮细胞损伤，同时激活促增殖信号通路增强黏膜修复能力，从而协同提升抗菌疗效[53-54]。此外亦有大量研究证实中药复方对耐药 Hp 多方面的作用。清热化湿方通过降低五磷酸鸟苷(Guanosine pentaphosphate)积累及生物膜、外排泵相关基因的表达，抑制 Hp 生物膜形成，破坏其结构[34,42]。百药煎(主要含鞣酸、没食子酸等活性成分)能有效抑制 Hp 生物膜形成，与甲硝唑联用具有协同抗菌作用，可显著破坏生物膜结构，同时干扰细菌的代谢和修复，从而增强杀菌效果[35]。诃子清幽方对 Hp 具有良好的抑菌和杀菌效果，能破坏 Hp 的细胞形态，增强其外膜的渗透性，并通过下调鞭毛基因和黏附基因的表达来抑制 Hp 的黏附能力[43]。

上述研究结果表明，中西医结合治疗耐药性 Hp 效果显著优于单一西医治疗，且应用前景广阔。临床实践表明，中药复方可能通过改善患者症状和提高治疗依从性，进而增强 Hp 的根除效果。尽管中药复方对耐药 Hp 的具体作用机制尚未完全明确，但推测其可能主要通过影响非特异性耐药途径发挥作用。相较于单一药物及单体成分，中药复方已有一定的临床试验研究基础，显示出更高的临床实践价值。然而，中药复方在制备工艺、药材来源及质量控制方面缺乏统一标准和规范，这可能导致不同研究间中药复方成分的差异，从而影响研究结果的可靠性与可比性。

3 小结

本文综合分析了 Hp 对抗生素的耐药机制，包括特异性与非特异性耐药机制，并探讨了中医药在耐药 Hp 治疗中的研究进展。对 Hp 耐药机制的研究虽已有所进展，但仍存在诸多不足。需进一步深化对甲硝唑和四环素类药物耐药机制的研究，特别是非特异性耐药机制的作用靶点和信号通路。在中医药治疗领域，应开展单药临床试验以评估其疗效和安全性，并加快实验室成果向临床应用的转化。同时，需进一步揭示中药复方的有效抗菌成分及其作用机制，以推动中药复方制备工艺和质量控制的标准化。此外，应加强跨学科合作，以更好地理解医疗工作者和患者的需求，对优化治疗方案和开发新疗法具有重要意义。

参考文献：

[1] 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.

[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] YU Y H, XUE J, LIN F B, 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.

[4] BAO Z X, WU G B, DU J, et al. The comparative efficacy and safety of 9 traditional Chinese medicines combined with standard quadruple therapy for Helicobacter pylori – associated gastritis: a systematic review and network meta – analysis[J]. Ann Transl Med, 2022, 10(24): 1349.

[5] 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.

[6] LI Y, HUANG Z X, SHANG Y Y, et al. Exploration of the molecular mechanisms underlying the antibiotic resistance of Helicobacter pylori: a whole – genome sequencing – based study in Southern China[J]. Helicobacter, 2022, 27(2): e12879.

[7] 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.

[8] KUO C J, KE J N, KUO T, et al. Multiple amino acid substitutions in

penicillin – binding protein – 1A confer amoxicillin resistance in refractory Helicobacter pylori infection[J]. J Microbiol Immunol Infect, 2023, 56(1): 40 – 47.

[9] REDGRAVE L S, SUTTON S B, WEBBER M A, et al. Fluoroquinolone resistance: mechanisms, impact on bacteria, and role in evolutionary success[J]. Trends Microbiol, 2014, 22(8): 438 – 445.

[10] MORI H, SUZUKI H, MATSUZAKI J, et al. Acquisition of double mutation in gyrA caused high resistance to sitafloxacin in *Helicobacter pylori* after unsuccessful eradication with sitafloxacin – containing regimens[J]. United European Gastroenterol J, 2018, 6(3): 391 – 397.

[11] MIFTAHUSSURUR M, SHRESTHA P K, SUBSOMWONG P, et al. Emerging Helicobacter pylori levofloxacin resistance and novel genetic mutation in Nepal[J]. BMC Microbiol, 2016, 16(1): 256.

[12] AYAŞ M, OKTEM – OKULLU S, ÖZCAN O, et al. Exploring the molecular mechanisms of macrolide resistance in laboratory mutant Helicobacter pylori[J]. Antibiotics (Basel), 2024, 13(5): 396.

[13] ALBA C, BLANCO A, ALARCÓN T. Antibiotic resistance in Helicobacter pylori[J]. Curr Opin Infect Dis, 2017, 30(5): 489 – 497.

[14] FARZI N, BEHZAD C, HASANI Z, et al. Characterization of clarithromycin heteroresistance among Helicobacter pylori strains isolated from the antrum and corpus of the stomach[J]. Folia Microbiol (Praha), 2019, 64(2): 143 – 151.

[15] ZHANG Y Y, WEN Y, XIAO Q L, et al. Mutations in the antibiotic target genes related to clarithromycin, metronidazole and levofloxacin resistance in Helicobacter pylori strains from children in China[J]. Infect Drug Resist, 2020, 13: 311 – 322.

[16] FERNÁNDEZ – CASO B, MIQUELEIZ A, ALARCÓN T. Whole genome sequencing for studying Helicobacter pylori antimicrobial resistance[J]. Antibiotics (Basel), 2023, 12(7): 1135.

[17] AZZAYA D, GANTUYA B, OYUNTSETSEG K, et al. High antibiotic resistance of Helicobacter pylori and its associated novel gene mutations among the Mongolian population[J]. Microorganisms, 2020, 8(7): 1062.

[18] LOSURDO G, PRICCI M, DE B M, et al. Effect of metronidazole resistance on Helicobacter pylori eradication regimens[J]. J Dig Dis, 2022, 23(10): 561 – 567.

[19] MIFTAHUSSURUR M, CRUZ M, SUBSOMWONG P, et al. Clarithromycin – based triple therapy is still useful as an initial treatment for *Helicobacter pylori* infection in the Dominican republic[J]. Am J Trop Med Hyg, 2017, 96(5): 1050 – 1059.

[20] 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.

[21] 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.

[22] 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.

[23] 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.

[24] ATTARAN B, FALSAFI T, GHORBANMEHR N. Effect of biofilm formation by clinical isolates of *Helicobacter pylori* on the efflux – mediated resistance to commonly used antibiotics[J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(7): 1163 – 1170.

[25] 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.

[26] 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.

[27] GENG X W, LI W, CHEN Z H, et al. The bifunctional enzyme SpoTIs 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 – 02016.

[28] DOOHAN D, REZKITHA Y A A, WASKITO L A, et al. *Helicobacter pylori* BabA – SabA key roles in the adherence phase: the synergic mechanism for successful colonization and disease development[J]. Toxins (Basel), 2021, 13(7): 485.

[29] FAUZIA K A, EFFENDI W I, ALFARAY R I, et al. Molecular mechanisms of biofilm formation in *Helicobacter pylori*[J]. Antibiotics (Basel), 2024, 13(10): 976.

[30] 胡伏莲, 张声生. 全国中西医整合治疗幽门螺杆菌相关“病 – 证”共识[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2018, 27(9): 1008 – 1016.

[31] LI C Y, LIAO L J, YANG S X, et al. Cinnamaldehyde: an effective component of Cinnamomum cassia inhibiting Helicobacter pylori[J]. J Ethnopharmacol, 2024, 330: 118222.

[32] ZHAO Y C, CHEN Z H, CAI Y Y, et al. Aloe – emodin destroys the biofilm of Helicobacter pylori by targeting the outer membrane protein 6[J]. Microbiol Res, 2024, 278: 127539.

[33] 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 – 20.

[34] LIN M M, YANG S S, HUANG Q Y, et al. Effect and mechanism of Qingre Huashi decoction on drug – resistant *Helicobacter pylori*[J]. World J Gastroenterol, 2024, 30(24): 3086 – 3105.

[35] ZHANG Y L, HOU Y Y, YE H, et al. Transcending antibiotic resistance: the potential of mass Galla chinensis et camelliae Fermentata to dismantle Helicobacter pylori biofilms and enhance anti – biotic activity[J]. J Ethnopharmacol, 2024, 334: 118594.

[36] 周帆, 彭君伟, 徐小青, 等. 黄连素在抑制幽门螺杆菌多重耐药中的作用研究[J]. 浙江医学, 2024, 46(5): 459 – 463, 469.

[37] 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.

[38] LI X H, XU J Y, WANG X, et al. BanXiaXieXin decoction treating gastritis mice with drug – resistant *Helicobacter pylori* and its mechanism[J]. World J Gastroenterol, 2023, 29(18): 2818 – 2835.

[39] JIA X F, HUANG Q Y, LIN M M, et al. Revealing the novel effect of Jinghua Weikang capsule against the antibiotic resistance of *Helico-*

bacter pylori[J]. Front Microbiol,2022,13:962354.
[40] CHANG C H,WU J B,YANG J S,et al. The suppressive effects of geniposide and genipin on Helicobacter pylori infections in vitro and in vivo[J]. J Food Sci,2017,82(12):3021 - 3028.
[41] CHEN M Y, WU Z Y, ZOU Y J, et al. Phellodendron chinense C. K. Schneid:an in vitro study on its anti - Helicobacter pylori effect[J]. J Ethnopharmacol,2024,333:118396.
[42] HUANG Q Y,HUI Y E,SHI Z M,et al. Efficacy of Qingre Huashi decoction on infection of:inhibiting adhesion,antioxidant,and anti - inflammation[J]. J Tradit Chin Med,2022,42(6):915 - 921.
[43] FENG Z,LI H,HAO Y J,et al. *In vitro* anti - *Helicobacter pylori* activity and the underlining mechanism of an empirical herbal formula - Hezi Qingyou[J]. Front Microbiol,2024,15:1355460.
[44] 周帆,徐小青,彭君伟,等. 黄连素对幽门螺杆菌多重耐药株 hefABC 基因表达的影响[J]. 哈尔滨医药,2024,44(4):1 - 4.
[45] DONG H R,QIAO J S,HOU S Y,et al. Potentialities of dandelion (Taraxacum mongolicum Hand. - mazz.) flower extracts on gastric protection against Helicobacter pylori and characterization of its bioactive constituents[J]. Chem Biodivers,2024,21(6):e202400140.
[46] SISTO F,CARRADORI S,D'ALESSANDRO S,et al. In vitro activity of the arylaminoartemisinin GC012 against *Helicobacter pylori* and its effects on biofilm[J]. Pathogens,2022,11(7):740.
[47] HIDALGO A,BRAVO D,SOTO C,et al. The anti - oxidant curcumin solubilized as oil - in - water nanoemulsions or chitosan nanocapsules effectively reduces *Helicobacter pylori* growth,bacterial biofilm formation,gastric cell adhesion and internalization[J]. Antioxidants (Basel),2023,12(10):1866.
[48] 黄永毅,李如佳,黄干荣,等. 抗幽门螺杆菌的泽兰有效成分筛选[J]. 右江民族医学院学报,2020,42(6):698 - 700,709.
[49] 郝撑,王捷虹,赵唯含. 半夏泻心汤联合标准四联疗法治疗根除幽门螺杆菌失败的慢性胃炎寒热错杂型疗效观察[J]. 河北中医,2019,41(12):1859 - 1861,1872.
[50] 林蓓蓓,黄小乔,姚美村,等. 早期半夏泻心汤后期香砂六君子汤联合中药地榆与三联疗法分阶段治疗难治性幽门螺杆菌感染[J]. 实用医学杂志,2021,37(6):811 - 815.
[51] 肖惠霞. 荆花胃康胶丸联合三联疗法补救治疗 H. pylori 感染多中心随机对照临床研究[D]. 北京:北京中医药大学,2022.
[52] 黄超群,吕文亮,高清华,等. 连朴饮加味方联合四联补救治疗幽门螺杆菌感染的疗效及肠道微生态分析[J]. 时珍国医国药,2023,34(6):1407 - 1411.
[53] 丁辛. 连朴饮加减方治疗克拉霉素耐药幽门螺杆菌相关性胃炎的研究[D]. 武汉:湖北中医药大学,2021.
[54] 黄超群,吕文亮,苏成霞,等. 连朴饮加味方对多重耐药 Hp 感染诱导人 GES - 1 细胞凋亡及炎症抑制的影响[J]. 时珍国医国药,2024,35(11):2552 - 2558.

Research Progress on Drug Resistance Mechanisms of *Helicobacter pylori* and Traditional Chinese Medicine Treatment Strategies

ZHANG Yuqin[1,2], HUANG Qiuyue[1,2], JIA Xiaofen[1,2], YE Hui[1,2], ZHANG Xuezhi[1,2]
(1. *Department of Traditional Chinese Medicine and Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Peking University First Hospital, Beijing* 100034, *China*; 2. *Institute of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Peking University, Beijing* 100034, *China*)

Abstract *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection is known to cause digestive system diseases such as chronic gastritis, peptic ulcers and gastric cancer, and is also associated with cardiovascular, respiratory, neurological, dermatological and autoimmune diseases. With the widespread use of antibiotic therapy, the drug resistance of *H. pylori* has become increasingly serious, promoting continuous in - depth research on its resistance mechanisms. Traditional Chinese Medicine (TCM) has significant advantages in treating drug - resistant *H. pylori*, including improving eradication rates, reducing side effects, decreasing antibiotic usage, and lowering the risk of drug resistance development. This article reviews the drug resistance mechanisms of *H. pylori* (including specific resistance mechanisms to five major classes of antibiotics and non - specific resistance mechanisms), and discusses research progress in TCM for treating drug - resistant *H. pylori*, covering basic research on single Chinese herbs, clinical studies on Chinese herbal compounds, and basic validation studies. The aim is to provide references for improving existing treatment regimens and to explore new approaches for treating drug - resistant *H. pylori* infections.

Key words *Helicobacter pylori*; Antibiotics; Drug resistance mechanisms; Traditional Chinese Medicine treatment