

# 小檗碱四联方案治疗幽门螺杆菌感染初治患者的疗效、安全性及成本效益：一项单中心随机对照研究

刘丹丹<sup>1</sup>, 孙江珊<sup>2</sup>, 妥玉洁<sup>2</sup>, 于咏<sup>3</sup>, 张春燕<sup>1</sup>, 闵汉琛<sup>3</sup>, 张晓梅<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>解放军总医院第二医学中心健康医学科, 北京 100853; <sup>2</sup>南开大学医学院, 天津 300071; <sup>3</sup>解放军总医院第一医学中心消化内科医学部, 北京 100853

[临床试验注册号] ChiCTR2100050989

[中图分类号] R378

[文献标志码] A

[DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.0949.2025.1104

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 刘丹丹, 孙江珊, 妥玉洁, 等. 小檗碱四联方案治疗幽门螺杆菌感染初治患者的疗效、安全性及成本效益: 一项单中心随机对照研究[J]. 解放军医学杂志, 2025, 50(11): 1414-1418.

[收稿日期] 2025-05-17

[录用日期] 2025-07-31

[上线日期] 2025-11-04

**[摘要]** **目的** 评估小檗碱四联方案与克拉霉素四联方案用于首次根除幽门螺杆菌(*H. pylori*)感染的有效性、安全性和成本效益。**方法** 本研究为单中心、前瞻性、开放性随机对照试验。收集2021年9月—2024年5月就诊于解放军总医院第一医学中心消化内科门诊的*H. pylori*感染初治患者404例。按照1:1的比例随机分为小檗碱四联组(小檗碱+阿莫西林+艾司奥美拉唑+胶体果胶铋;  $n=202$ )与克拉霉素四联组(克拉霉素+阿莫西林+艾司奥美拉唑+胶体果胶铋;  $n=202$ )。两组疗程均为14 d。比较两组*H. pylori*根除率、不良反应发生率、服药依从性和治疗费用。**结果** 按意向性治疗(ITT)分析, 小檗碱四联组与克拉霉素四联组*H. pylori*根除率差异无统计学意义[89.1%(180/202) vs. 89.6%(181/202),  $P=0.872$ ]; 按符合方案(PP)分析, 两组间*H. pylori*根除率差异无统计学意义[90.4%(179/198) vs. 91.3%(178/195),  $P=0.763$ ]。小檗碱四联组不良反应发生率明显低于克拉霉素四联组[18.2%(36/198) vs. 38.5%(75/195),  $P<0.001$ ], 其中味觉异常在小檗碱四联组的发生率明显低于克拉霉素四联组(3.0% vs. 15.4%,  $P<0.001$ )。两组患者的服药依从性方面差异无统计学意义[98.5%(195/198) vs. 97.9%(191/195),  $P=0.688$ ]。小檗碱四联组的每例固定医疗费用明显少于克拉霉素四联组(402.08元 vs. 693.94元)。**结论** 小檗碱四联方案在根除*H. pylori*感染方面与传统克拉霉素四联方案疗效相当, 而不良反应发生率和治疗成本更低, 有望成为一种安全、有效且经济的治疗选择, 值得进一步推广和应用。

**[关键词]** 幽门螺杆菌; 小檗碱; 克拉霉素; 四联方案; 根除率; 安全性

## Efficacy, safety, and cost-effectiveness of berberine-based quadruple therapy for *Helicobacter pylori* infection in treatment-naïve patients: a single-center randomized controlled study

Liu Dan-Dan<sup>1</sup>, Sun Jiang-Shan<sup>2</sup>, Tuo Yu-Jie<sup>2</sup>, Yu Yong<sup>3</sup>, Zhang Chun-Yan<sup>1</sup>, Min Han-Chen<sup>3</sup>, Zhang Xiao-Mei<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>Health Medicine Department, the Second Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

<sup>2</sup>School of Medicine, Nankai University, Tianjin 300071, China

<sup>3</sup>Department of Gastroenterology and Hepatology, the First Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

\*Corresponding author, E-mail: zhangxiaomeinew@163.com

**[Abstract]** **Objective** To evaluate the efficacy, safety, and cost-effectiveness of berberine-based quadruple therapy vs. the clarithromycin-based quadruple therapy for *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) eradication in treatment-naïve patients. **Methods** This was a single-center, prospective, open-label randomized controlled trial. A total of 404 treatment-naïve patients with *H. pylori* infection who visited the Outpatient Department of Gastroenterology, the First Medical Center of Chinese PLA General Hospital from September 2021 to May 2024 were enrolled. The patients were randomly assigned in a 1:1 ratio to two groups: berberine quadruple therapy group (berberine+amoxicillin+esomeprazole+colloidal bismuth pectin;  $n=202$ ) and clarithromycin quadruple

[作者简介] 刘丹丹, 硕士研究生, 主要从事老年患者上消化道疾病方面的临床研究

[通信作者] 张晓梅, E-mail: zhangxiaomeinew@163.com

therapy group (clarithromycin+amoxicillin+esomeprazole+colloidal bismuth pectin;  $n=202$ ). Both groups received a 14-day treatment course. The *H. pylori* eradication rate, incidence of adverse reactions, medication compliance, and treatment costs were compared between the two groups. **Results** By intention-to-treat (ITT) analysis, eradication rate did not differ significantly between the two groups [89.1% (180/202) in berberine quadruple therapy group vs. 89.6% (181/202) in clarithromycin quadruple therapy group,  $P=0.872$ ]. The per-protocol (PP) analysis also showed no significant difference in the eradication rate between the two groups [90.4% (179/198) vs. 91.3% (178/195),  $P=0.763$ ]. The incidence of adverse reactions in berberine quadruple therapy group was significantly lower than that in clarithromycin quadruple therapy group [18.2% (36/198) vs. 38.5% (75/195),  $P<0.001$ ]. Specifically, the incidence of taste disturbance in berberine quadruple therapy group was significantly lower than that in clarithromycin quadruple therapy group (3.0% vs. 15.4%,  $P<0.001$ ). There was no statistically significant difference in medication compliance between the two groups [98.5% (195/198) in berberine quadruple therapy group vs. 97.9% (191/195) in clarithromycin quadruple therapy group,  $P=0.688$ ]. The fixed direct medical cost per patient was significantly lower in berberine quadruple therapy group than that in clarithromycin quadruple therapy group (402.08 yuan vs. 693.94 yuan). **Conclusions** The berberine-based quadruple therapy is as effective as traditional clarithromycin-based quadruple therapy for eradicating *H. pylori*, with the advantages of a lower incidence of adverse reactions and lower cost. It represents a safe, effective, and economical treatment option worthy of further promotion and application.

[**Key words**] *Helicobacter pylori*; berberine; clarithromycin; quadruple therapy; eradication rate; safety

我国人群幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染率为27.0%~55.8%<sup>[1-2]</sup>。*H. pylori*胃炎为感染性疾病<sup>[3]</sup>。*H. pylori*在人与人之间传播,与胃黏膜炎症、萎缩、肠化生、上皮内瘤变密切相关,被国际癌症研究机构列为胃癌的I类致癌物。*H. pylori*相关胃病是全球重要的公共卫生问题<sup>[4]</sup>,尤其我国*H. pylori*感染率高,胃癌高发区较多,影响人群广泛,消耗大量医疗资源,严重威胁国民健康。目前相关共识推荐和临床广泛使用含铋剂+克拉霉素四联方案来首次根除*H. pylori*;但近年来*H. pylori*对克拉霉素的耐药率逐渐增高<sup>[5-6]</sup>,含克拉霉素四联方案的*H. pylori*根除率不足90%,根除效果为C-D级(unacceptable-acceptable)<sup>[7-8]</sup>。基于严峻的克拉霉素耐药形势,2017年WHO将*H. pylori*列入亟须寻找新抗生素的细菌名单(<https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed/>)。《2022中国幽门螺杆菌感染治疗指南》指出,加用某些中药制剂可能有利于提高*H. pylori*的根除率<sup>[9]</sup>。其中小檗碱(berberine)分子式为 $C_{20}H_{18}NO_4^+$ ,是从巴仓贝属植物根部提取的一种异喹啉季铵盐生物碱,具有抗炎、抗菌等多种药理作用。我国已有多项联合小檗碱根除*H. pylori*的临床研究<sup>[10-12]</sup>,均证实有一定的治疗效果;但这些研究多为回顾性研究,且样本量较小。而采用小檗碱四联方案代替耐药率逐年增高的克拉霉素,对*H. pylori*根除治疗具有较好的应用前景。为此,本研究在北京人群中开展小檗碱四联方案的前瞻性、随机、对照研究,评估铋剂四联方案中小檗碱代替克拉霉素的有效性、安全性和成本效益。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象** 本研究为单中心、前瞻性、开放性随

机对照试验(临床试验注册号:ChiCTR2100050989)。收集2021年9月—2024年5月于解放军总医院第一医学中心确诊的*H. pylori*感染初治患者。对符合入组标准的患者按照就诊顺序统一编号,采用SPSS 26.0软件生成随机数序列,以排序法按照1:1的比例随机分为小檗碱四联组(小檗碱+阿莫西林+艾司奥美拉唑+胶体果胶铋)与克拉霉素四联组(克拉霉素+阿莫西林+艾司奥美拉唑+胶体果胶铋)。采用PASS软件,基于预期根除率差异( $\delta=10%$ )进行计算,设定 $\alpha=0.05$ 、 $1-\beta=0.80$ ,得出每组需182例患者。考虑约10%的脱落率,最终确定每组202例,总样本量404例。该样本量可满足主要结局比较的统计学效力要求。本研究获解放军总医院医学伦理委员会审批(S2021-411-01),患者同意并签署知情同意书。

**纳入标准:** (1)年龄18~75岁; (2)慢性胃炎或有消化不良症状,碳<sup>13</sup>尿素呼气试验(<sup>13</sup>C-urea breath test, <sup>13</sup>C-UBT)证实存在*H. pylori*感染; (3)首次接受治疗且要求根治; (4)能够配合随访。排除标准: (1)对本研究所涉及的药物过敏、不耐受或存在慎用、禁用; (2)需长期使用阿司匹林、氯吡格雷、阿扎那韦等与奥美拉唑有相互作用的药物; (3)入组前4周使用抗菌药物、铋剂及前2周使用抑制胃酸药物或中药; (4)上消化道外科手术病史、重要器官损害。终止试验标准: (1)试验期间出现严重不良反应或并发症; (2)治疗期间妊娠; (3)自动要求退出试验观察。

**1.2 *H. pylori*检测及结果判定** (1)样品采集:收集受检者晨起空腹的呼气100 ml(0 min呼气);服用80~100 ml凉饮用水溶解的尿素<sup>[13</sup>C]溶液(75 mg,国药准字H20061169,北京华亘安邦科技有限公司)后,静坐30 min再次收集呼气100 ml(30 min呼气)。两次

呼气样本连接于HG-IRIS300型<sup>13</sup>C红外光谱仪(北京华亘安邦科技有限公司)进行检测。(2)结果判断:超基准值(delta over baseline, DOB)≥(4.0±0.4)时判定为*H. pylori*阳性。

**1.3 药物信息及服药方法** 小檗碱四联组口服:小檗碱片(成都锦华药业有限公司)300 mg/次, 3次/d;阿莫西林胶囊(浙江金华康恩贝生物制药有限公司)1000 mg/次, 2次/d;艾司奥美拉唑肠溶片(江苏无锡阿斯利康制药有限公司)20 mg/次, 2次/d;胶体果胶铋胶囊(山西晋中振东安特生物制药有限公司)200 mg/次, 3次/d。克拉霉素四联组口服:克拉霉素(上海雅培制药有限公司)500 mg/次, 2次/d;阿莫西林胶囊、艾司奥美拉唑肠溶片和胶体果胶铋胶囊用量用法同小檗碱四联组。小檗碱、阿莫西林、克拉霉素均在餐后立即服用,艾司奥美拉唑、胶体果胶铋均在餐前30 min服用。两组疗程均为14 d。

**1.4 观察指标** 治疗结束后4周进行<sup>13</sup>C-UBT检测,主要观察指标为根据呼气试验结果(具体方法及结果判定详见1.2)得到的*H. pylori*根除率,包括按意向性治疗(intention to treat, ITT)分析及符合方案(per-protocol, PP)分析的*H. pylori*根除率。按ITT分析纳入所有经过随机化分配的受试者,即使受试者中途退出、未接受干预、交叉至另一组或失访,均按照最初的分组纳入最终统计分析。按PP分析仅纳入严格遵循试验方案、完成全部规定的治疗流程且数据完整的受试者,剔除失访、依从性差或违反方案的病例。次要观察指标包括:(1)服药依从性。本研究在服药量计算时,采用剩余药量计算法计算服药率。服药率(%)=(发放总量-剩余量)/应服药量×100%。服药率≥80%(指服用≥80%药量的患者比例)定义为依从性良好。(2)药物不良反应发生率。

**1.5 统计学处理** 采用SPSS 26.0软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用 $t$ 检验;计数资料以例(%)表示,两组间比较采用 $\chi^2$ 检验或Fisher精确检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组基本资料比较** 共纳入404例患者,小檗碱四联组202例,男107例、女95例,男女比例1.13:1;年龄19~75(40±12)岁。克拉霉素四联组202例,男101例、女101例,男女比例为1:1;年龄18~74(41±15)岁。治疗前,两组患者性别、年龄、体重指数(body mass index, BMI),吸烟、饮酒史差异均无统计学意义( $P>0.05$ ,表1)。

**2.2 两组*H. pylori*根除率比较** 404例患者中,393例按照方案完成治疗和随访。其中,小檗碱四联组中3例因出现不适症状自行停药(1例根除成功、1例治

表1 两组幽门螺杆菌(*H. pylori*)感染患者基线资料比较

Tab.1 Comparison of baseline data between two groups of patients infected with *H. pylori*

指标	小檗碱四联组(n=202)	克拉霉素四联组(n=202)	$t/\chi^2$	P
性别[男,例(%)]	107(53.0)	101(50.0)	0.357	0.550
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$ )	40±12	41±15	0.740	0.503
BMI(kg/m <sup>2</sup> , $\bar{x}\pm s$ )	23.98±0.42	23.87±3.45	0.290	0.771
吸烟史[例(%)]	40(19.8)	37(18.3)	0.163	0.686
饮酒史[例(%)]	34(16.8)	40(19.8)	0.560	0.454

BMI. 体重指数

疗失败),1例失访,共198例按照方案完成治疗和随访;克拉霉素四联组中3例因不适症状自行停药(2例根除成功、1例根除失败),1例未按方案服药但根除成功,3例失访,共195例按照方案完成治疗和随访(图1)。按ITT分析,小檗碱四联组与克拉霉素四联组*H. pylori*根除率差异无统计学意义[89.1%(180/202) vs. 89.6%(181/202),  $\chi^2=0.026$ ,  $P=0.872$ ]。按PP分析,小檗碱四联组与克拉霉素四联组*H. pylori*根除率差异也无统计学意义[90.4%(179/198) vs. 91.3%(178/195),  $\chi^2=0.091$ ,  $P=0.763$ ]。*H. pylori*根除率在性别,以及吸烟、饮酒史亚组中差异也无统计学意义( $P>0.05$ ,表2)。

**2.3 两组不良反应发生率比较** 小檗碱四联组不良反应发生率低于克拉霉素四联组[18.2%(36/198) vs. 38.5%(75/195),  $P<0.001$ ]。其中两组皮疹/皮肤瘙痒、腹部不适(包含腹痛、腹胀)、食欲缺乏/恶心、腹泻、头晕/头痛、便秘等不良反应发生率差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。但小檗碱四联组患者味觉异常(口干、口苦等)比例明显低于克拉霉素四联组( $P<0.001$ ) (表3)。此外,克拉霉素四联组中4例出现水肿、发冷、乏力、反酸等不良反应。所有不良反应均在停药后自行缓解或消失。

**2.4 两组服药依从性及治疗费用比较** 小檗碱四联组与克拉霉素四联组服药依从性差异无统计学意义[98.5%(195/198) vs. 97.9%(191/195),  $\chi^2=0.161$ ,  $P=0.688$ ]。整个疗程小檗碱四联方案每例固定医疗费用为402.08元,较克拉霉素四联方案(693.94元)少291.86元(42.1%)。

## 3 讨论

小檗碱在我国传统中药中的应用最早可追溯至《神农本草经》,其具有清热燥湿、泻火解毒等功效。现代药理学研究证实,小檗碱具有抗炎、抗菌、抗氧化等多种药理作用<sup>[13]</sup>。体外研究显示,小檗碱具有抑制和根除*H. pylori*的作用,对多重耐药菌也有明显的抑制效果<sup>[14-15]</sup>。Shen等<sup>[16]</sup>设计了含小檗碱的自

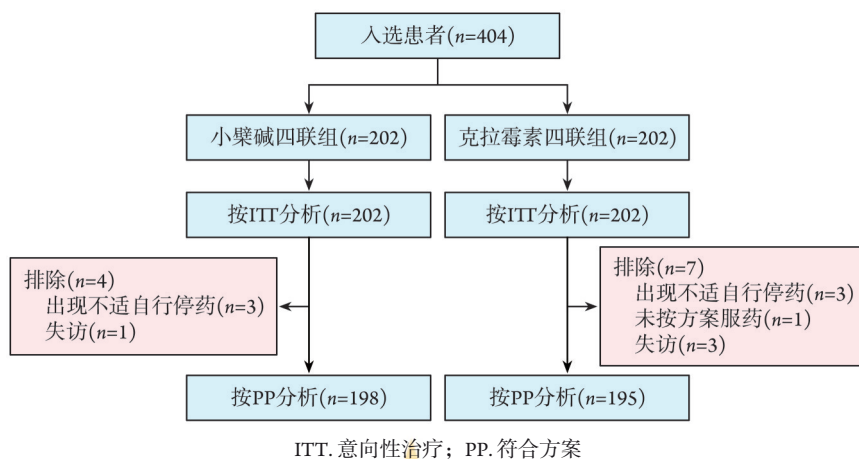


图1 小檗碱四联方案与克拉霉素四联方案根除幽门螺杆菌临床研究流程

Fig.1 Flowchart of the clinical study on *Helicobacter pylori* eradication: berberine quadruple therapy vs. clarithromycin quadruple therapy

表2 性别、吸烟和饮酒史对 *H. pylori* 根除率的影响 [ $n_1/n_2$ (%)]

Tab.2 Effects of gender, smoking, and alcohol consumption on *H. pylori* eradication rate [ $n_1/n_2$ (%)]

项目	小檗碱四联组	克拉霉素四联组	$\chi^2$	P
性别				
男	96/107(89.7)	90/101(89.1)	0.020	0.886
女	84/95(88.4)	91/101(90.1)	0.144	0.704
有吸烟史	34/40(85.0)	32/37(86.5)	0.035	0.852
有饮酒史	24/34(70.6)	29/40(72.5)	0.033	0.856

$n_1$  为 *H. pylori* 根除例数;  $n_2$  为治疗前患者例数

表3 两组 *H. pylori* 感染患者不良反应发生率比较 [例(%)]

Tab.3 Comparison of adverse reaction rates between two groups of patients infected with *H. pylori* [n(%)]

不良反应症状	小檗碱四联组(n=198)	克拉霉素四联组(n=195)	$\chi^2$	P
皮疹/皮肤瘙痒	3(1.5)	2(1.0)	0.187	0.665
腹部不适	5(2.5)	9(4.6)	1.249	0.264
纳差/恶心	7(3.5)	14(7.2)	2.579	0.108
味觉异常	6(3.0)	30(15.4)	18.02	<0.001
腹泻	12(6.1)	11(5.6)	0.031	0.859
头晕/头痛	1(0.5)	3(1.5)	1.041	0.307
便秘	2(1.0)	2(1.0)	0	0.988
其他	0	4(2.1)	-	0.130
总计	36(18.2)	75(38.5)	19.936	<0.001

采用 Fisher 精确检验; “-” 示无数据

组装纳米抗菌药物, 在 *H. pylori* 感染的小鼠模型中, 与传统三联疗法相比, 该药物组小鼠残留 *H. pylori* 减少 40 倍, 且黏膜保护效果更优。目前小檗碱对 *H. pylori* 的抗菌机制尚不完全清楚, 有研究表明其可抑制细菌 N-乙酰转移酶和尿素酶的活性<sup>[17-18]</sup>, 具有破坏胞外聚合物从而清除 *H. pylori* 生物膜的作用<sup>[16]</sup>。此外, 小檗碱可通过调节细胞内  $Ca^{2+}$  水平、促进细胞因子产生和清除自由基来减轻黏膜炎症<sup>[15]</sup>。值得

注意的是, 小檗碱作为一种天然抗菌剂, 没有显示出诱导细菌耐药性的证据<sup>[19-20]</sup>。

早在 1993 年, 胡伏莲等<sup>[21]</sup>发现, 单独使用小檗碱(300 mg/次, 3 次/d, 疗程 10 d)可使十二指肠溃疡的愈合率达 60%, *H. pylori* 根除率为 53%。2014 年笔者团队开展的单中心临床研究显示, 用小檗碱代替克拉霉素的三联方案对 *H. pylori* 感染患者的首次 ITT 根除率为 86.6%, 较克拉霉素三联方案的疗效提高 8%, 费用节约 55%<sup>[22]</sup>; 但小檗碱三联方案仍达不到 B 级根除效果。随着克拉霉素耐药率的增高, 铋剂四联方案成为 *H. pylori* 首次治疗的推荐方案<sup>[10]</sup>。杨丽清等<sup>[23]</sup>发现, 在铋剂四联方案中, 小檗碱代替克拉霉素在初治患者中取得了较高的根除率(>90%)。此外, 梁丽娟等<sup>[13]</sup>的研究也显示, 小檗碱四联疗法的根除率与含克拉霉素的方案相当(86.2% vs. 85.5%), 但不良反应发生率更低(12.5% vs. 16.5%)。

本研究沿用国内现有研究的给药剂量与频率<sup>[13]</sup>, 采用剂量为: 小檗碱 300 mg/次、3 次/d, 14 d 为一个疗程。该给药剂量主要是因为小檗碱在血浆中的半衰期较长(约 35.5 h), 但其治疗作用依赖于局部肠道浓度或短期血药峰值, 考虑其吸收率较低, 需多次补充以覆盖病原体或代谢调控需求。同时, 小檗碱的治疗窗较宽, 即使多次给药也不易引起严重毒性。本研究采用单中心、随机对照试验, 共纳入 404 例患者, 是目前国内关于小檗碱四联疗法样本量较大的研究之一。本研究的结果与梁丽娟等<sup>[13]</sup>研究一致, 小檗碱四联组的根除率(按 ITT 分析 89.1%, 按 PP 分析 90.4%)与克拉霉素四联组(按 ITT 分析 89.6%, 按 PP 分析 91.3%)无统计学差异, 但小檗碱四联组不良反应发生率较克拉霉素四联组明显降低(18.2% vs. 38.5%)。口苦等味觉异常是克拉霉素最常见的不良反应<sup>[7]</sup>, 但味觉异常的发生在小檗碱治疗中明显减

少。克拉霉素作为大环内酯类广谱抗生素,对多种微生物均有抑制作用,可破坏口腔的菌群平衡,导致味觉异常。而小檗碱口服生物利用度低,大部分药物滞留于肠道,吸收入血的浓度极低,抗菌、抗炎作用主要在肠道发挥而非全身循环,通过唾液分泌的量少,较少影响口腔菌群平衡,不易引起味觉异常<sup>[23]</sup>。这一优势可能提高患者的治疗依从性,进而改善根除效果。此外,小檗碱四联方案的治疗费用较克拉霉素组减少42.1%,更经济。结合我国医疗资源相对有限、小檗碱方案的成本优势、克拉霉素耐药形势严峻等问题,本研究结果进一步支持小檗碱作为克拉霉素的替代药物的应用前景。

本研究存在一些局限性:(1)单中心设计可能引入选择性偏倚,未进行抗生素耐药性检测;(2)依从性评估未采用药物日记或电子监测等客观方法;(3)安全性基于PP分析,可能由于部分停药或退出患者未被统计,从而低估不良反应的发生率;未进行长期随访(如6个月以上)以评估复发率,仅为短期疗效分析。未来仍需开展多中心临床试验及长期随访进一步验证小檗碱四联方案的效果。

综上所述,本研究结果表明,含小檗碱的四联方案在根除*H. pylori*感染方面与传统克拉霉素四联方案疗效相当,但具有更低的不良反应发生率和治疗成本。该方案安全、有效、经济,有望成为*H. pylori*感染治疗的新选择。

#### 【参考文献】

- [1] Wang L, Li Z, Tay CY, et al. Multicentre, cross-sectional surveillance of *Helicobacter pylori* prevalence and antibiotic resistance to clarithromycin and levofloxacin in urban China using the string test coupled with quantitative PCR[J]. Lancet Microbe, 2024, 5(6): e512-e513.
- [2] Zhou XZ, Lyu NH, Zhu HY, et al. Large-scale, national, family-based epidemiological study on *Helicobacter pylori* infection in China: the time to change practice for related disease prevention[J]. Gut, 2023, 72(5): 855-869.
- [3] Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis[J]. Gut, 2015, 64(9): 1353-1367.
- [4] Thrift AP, Wenker TN, El-Serag HB. Global burden of gastric cancer: epidemiological trends, risk factors, screening and prevention[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2023, 20(5): 338-349.
- [5] 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组/全国幽门螺杆菌科研协作组,成虹,胡伏莲,等.中国幽门螺杆菌耐药状况以及耐药对治疗的影响——全国多中心临床研究[J].胃肠病学, 2007, 12(9): 525-530.
- [6] Song Z, Zhang J, He L, et al. Prospective multi-region study on primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains isolated from Chinese patients[J]. Dig Liver Dis, 2014, 46(12): 1077-1081.
- [7] Song Z, Zhou L, Xue Y, et al. A comparative study of 14-day dual therapy (esomeprazole and amoxicillin four times daily) and triple plus bismuth therapy for first-line *Helicobacter pylori* infection eradication: a randomized trial[J]. Helicobacter, 2020, 25(6): e12762.
- [8] Graham DY, Fischbach L. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance[J]. Gut, 2010, 59(8): 1143-1153.
- [9] 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组. 2022中国幽门螺杆菌感染治疗指南[J]. 中华消化杂志, 2022, 42(11): 745-756.
- [10] 董锦文,戴艳.黄连素结合三联疗法根除幽门螺杆菌感染的疗效观察[J].临床合理用药杂志, 2013, 6(24): 56-57.
- [11] 陈兢,张庆霞,张庆.黄连素联合三联方案不同疗程治疗幽门螺杆菌的疗效分析[J].长江大学学报(自科版), 2013, 10(12): 1-4.
- [12] 石鹏,姚洁.黄连素联合四联疗法治疗幽门螺杆菌阳性消化性溃疡的效果及机制探讨[J].中国医药导报, 2019, 16(22): 77-79, 86.
- [13] 梁雨娟,聂爱英,雷超,等.盐酸小檗碱、阿莫西林、兰索拉唑、铋剂四联疗法根除幽门螺杆菌283例的临床研究[J].中华消化杂志, 2017, 37(3): 167-171.
- [14] Cheng X, Geng J, Wang L, et al. Berberine-loaded mannosylerythritol lipid-B nanomicelles as drug delivery carriers for the treatment of *Helicobacter pylori* biofilms *in vivo*[J]. Eur J Pharm Biopharm, 2023. doi: 10.1016/j.ejpb.2023.10.021.
- [15] Zhang X, Wang G, Kuang W, et al. Discovery and evolution of berberine analogues as anti-*Helicobacter pylori* agents with multi-target mechanisms[J]. Bioorg Chem, 2024, 151: 107628.
- [16] Shen Y, Zou Y, Chen X, et al. Antibacterial self-assembled nanodrugs composed of berberine derivatives and rhamnolipids against *Helicobacter pylori*[J]. J Control Release, 2020, 328: 575-586.
- [17] Chung JG. Inhibitory actions of ellagic acid on growth and arylamine N-acetyltransferase activity in strains of *Helicobacter pylori* from peptic ulcer patients[J]. Microbios, 1998, 93(375): 115-127.
- [18] Wang YC. Medicinal plant activity on *Helicobacter pylori* related diseases[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(30): 10368-10382.
- [19] Li T, Wang P, Guo W, et al. Natural berberine-based Chinese herb medicine assembled nanostructures with modified antibacterial application[J]. ACS Nano, 2019, 13(6): 6770-6781.
- [20] Chen L, Bu Q, Xu H, et al. The effect of berberine hydrochloride on *Enterococcus faecalis* biofilm formation and dispersion *in vitro*[J]. Microbiol Res, 2016, 186-187: 44-51.
- [21] 胡伏莲,贾博琦.酸和幽门螺杆菌在十二指肠溃疡形成中重要性的比较[J].中华医学杂志, 1993, 73(4): 217-219.
- [22] Zhang X, Yang Y, Sun G, et al. Su1190 berberine-, allicin-or clarithromycin-based triple therapy for the first-line treatment of *Helicobacter pylori* infection: an open-label, randomized trial[J]. Gastroenterology, 2014, 146(5): S-398.
- [23] 杨丽清,陈平湖,李嘉莉,等.联合盐酸小檗碱方案根除幽门螺杆菌的临床研究[J].现代消化及介入诊疗, 2020, 25(9): 1208-1211.

(责任编辑: 纪方方)