

站在新的高度, 做好幽门螺旋杆菌感染的防治

池肇春

■背景资料

幽门螺旋杆菌 (*Helicobacter pylori*, *H. pylori*) 感染是一种传染病, 我国感染率较高。因此, 加强 *H. pylori* 细菌学和发病机制的研究, 做好其防治, 寻求抗菌疗效高、耐药性低的治疗方案、提高感染患者的可及性是一项任重而道远的艰巨任务。

池肇春, 青岛大学医学院 山东省青岛市 266011

池肇春, 青岛市市立医院消化内科 山东省青岛市 266011

池肇春, 教授, 主任医师, 主要从事胃肠与肝病感染性疾病的临床研究。

作者贡献分布: 本文由池肇春单独完成。

通讯作者: 池肇春, 教授, 主任医师, 266011, 山东省青岛市胶州路1号, 青岛市市立医院消化内科。c.z.chow@163.com

收稿日期: 2016-03-03

修回日期: 2016-03-17

接受日期: 2016-03-22

在线出版日期: 2016-06-08

Update on prevention and treatment of *Helicobacter pylori* infection

Zhao-Chun Chi

Zhao-Chun Chi, School of Medicine, Qingdao University, Qingdao 266011, Shandong Province, China

Zhao-Chun Chi, Department of Gastroenterology, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao 266011, Shandong Province, China

Correspondence to: Zhao-Chun Chi, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Qingdao Municipal Hospital, 1 Jiaozhou Road, Qingdao 266011, Shandong Province, China. c.z.chow@163.com

Received: 2016-03-03

Revised: 2016-03-17

Accepted: 2016-03-22

Published online: 2016-06-08

pylori has been found to be closely associated not only with chronic gastric diseases but also with multiple system diseases. Advances in research of *H. pylori* infection has led to a better understanding of the pathogenicity of *H. pylori* and the prevention and treatment of related disease. In 2015, Professor Zou's team developed oral recombinant *H. pylori* vaccine, which is promising in the prevention of *H. pylori* infection. Japan aims to reduce the risk of *H. pylori* infection in the whole population in 2014 to reduce the incidence of gastric cancer, which has caused widespread concern. *H. pylori* infection is a kind of infectious disease, and the infection rate in China is about 56%. Therefore, it is of great clinical importance to strengthen the research on bacteriology and pathogenesis of *H. pylori*, improve the prevention and treatment related diseases, and seek antibacterial regimens with better efficacy and lower drug resistance.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: *Helicobacter pylori*; Pathogenicity; Treatment options; Protective effect; Prevention

Chi ZC. Update on prevention and treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(16): 2454-2462 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i16/2454.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i16.2454>

摘要

从1983年Marshall和Warren首次从胃黏膜中分离出幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)以来, 迄今已走过了33个年头, 现已

Abstract

From the first isolation of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) from the gastric mucosa by Marshall and Warren in 1983, 33 years have passed. *H.*

■同行评议者

关泉林, 教授, 兰州大学第一医院 肿瘤外科

确定*H. pylori*不仅仅与慢性胃病密切相关, 且与多个系统疾病相关. 随着对*H. pylori*感染广泛深入的研究, 对*H. pylori*致病性的认识、防治方法上均有显著的提高. 2015年邹全明教授团队重组*H. pylori*口服疫苗的开发, 为预防*H. pylori*感染显示出广阔的前景. 2014年日本旨在通过全人群根除*H. pylori*感染降低胃癌发病的计划, 引起广泛的关注. *H. pylori*感染是一种传染病, 我国人群感染率约56%, 因此, 加强*H. pylori*细菌学和发病机制的研究, 做好其防治, 寻求抗菌疗效高、耐药性低的治疗方案、提高感染患者的可及性是一项任重而道远的艰巨任务.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 幽门螺旋杆菌; 致病性; 治疗方案选择; 保护作用; 预防

核心提示: 幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染是一种传染病, 除与消化系统疾病相关外, 还与多个系统疾病相关, 加强其防治仍是首要任务, 口服*H. pylori*重组疫苗已获成功, 消灭*H. pylori*感染将成为可能. 研究报告*H. pylori*在某些情况下对机体有保护作用, 其临床意义有待进一步作深入的研究.

池肇春. 站在新的高度, 做好幽门螺旋杆菌感染的防治. 世界华人消化杂志 2016; 24(16): 2454–2462 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i16/2454.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i16.2454>

0 引言

幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染是全球最常见的慢性胃炎病因. *H. pylori*可引起胃黏膜损伤, 目前认为其在多种重要疾病包括十二指肠溃疡、胃溃疡、胃腺癌和胃黏膜相关淋巴瘤等发挥重要作用^[1-4]. *H. pylori*胃炎是导致消化性溃疡及其并发症、胃癌的最重要危险因素^[3].

*H. pylori*是一种微需氧革兰阴性细菌, *H. pylori*感染是最常见的慢性感染之一, 他可通过人-人传播, 包括粪-口传播、口-口传播^[5]、胃-口传播和医源性传播, 也可通过水源与环境或动物源性传染给人^[6]. 一旦感染如不进行根除治疗可能导致终身感染. 迄今已共识*H. pylori*感染是一种传染病, 除了与慢性胃病相关外, 与人体多个系统疾病相关^[7].

8年前我们编著了《幽门螺杆菌感染及其相关疾病的诊断与治疗》, 全面地阐述了*H. pylori*的病因学、流行病学、相关疾病的诊断、治疗和预防, 为全面认识*H. pylori*感染和防治起到了一定的推动作用. 时间的推移, 8年来人们对*H. pylori*感染的认识与致病性有很大提高, 也有不少关于发病机制、诊治方面的新成就和值得借鉴的经验体会, 提高了卫生部门、临床工作者对根除*H. pylori*感染的重视和必要性的认识. 有鉴于此, 我们有幸正在组织全国从事*H. pylori*工作的专家、学者编著《幽门螺杆菌感染及其相关疾病的诊断与治疗》第2版, 为逐步全面开展*H. pylori*感染的防治提供资料. 在这里就有关*H. pylori*感染的一些问题和最新进展进行综述, 提出一些不成熟的见解和认识供广大读者共飨.

1 *H. pylori*致病性及其相关疾病

1.1 *H. pylori*致病性 最少有半数的人群*H. pylori*定植在胃黏膜^[8], 偶而定植在其他部位, 如胆囊、肝、耳鼻喉、食管、肠、呼吸道、口腔、皮肤和脑等. *H. pylori*通过产生细胞毒素引起组织损伤. 主要有: (1)细胞毒素相关基因A(cytotoxin-A, *CagA*): *CagA*经Cag PAI(*Cag*致病岛)从细菌转运到宿主细胞中, 被磷酸化, 参与宿主细胞的信号传递及细胞骨架结构的重排. *Cdx-2*被认为是诱导肠型化生最重要的特异性转录因子, 而Claudin-2是细胞间紧密连接的重要成分. *CagA*可介导*Cdx-2*调控Claudin-2表达, 导致细胞紧密连接破坏并出现播散和高迁移的异常生物学行为, 直接影响细胞旁屏障渗透性, 与肿瘤、炎症、遗传疾病、病毒感染等多种疾病的发生密切相关^[9], 并可加速肿瘤的恶性演进; (2)空泡细胞毒素A(vacuolating cytotoxin A, *VacA*): 主要与靶细胞结合, 使*VacA*毒素黏附到靶细胞, 使上皮细胞空泡变性; (3)*IceA*基因: 系与上皮细胞接触诱导表达的基因, 在*H. pylori*菌株转录水平调节腺嘌呤甲基转移酶基因表达, 通过DNA甲基化水平的变化来调节相关毒素基因的表达, 间接参与*H. pylori*的致病^[6]; (4)*BabA*和*SabA*: *H. pylori*编码两个可变的唾液酸结合黏连素表达. *BabA*与Lewis b ABO抗原(Lc^b)结合, 且存在于红细胞和某些上皮细胞. *BabA2*的表达是可变的, 其结合活性与CAag阳性株

■ 研发前沿

2015年邹全明教授团队颁布重组*H. pylori*口服疫苗开发成功, 为预防*H. pylori*感染带来希望, 消灭*H. pylori*成为可能. 在根除*H. pylori*上一致共识以含铋的四联疗法疗效最好. 近年又提倡加用益生菌治疗, 根除率提高, 是一种新的治疗模式, 值得进一步研究.

■ 相关报道

*H. pylori*根除治疗的时机应在病变萎缩之前。许多研究提示根除*H. pylori*, 可使萎缩病变逆转, 预防胃癌发生。目前国际上仅有6项根除*H. pylori*感染预防胃癌的随机、双盲干预研究, 在6695例干预人群中, 根除*H. pylori*感染具有降低胃癌发病率的作用(OR = 0.66, 95%CI: 0.46-0.95)。

存在有关^[10]。BabA介导与Le^b结合后导致双股DNA形成, 破坏宿主细胞, 且可能促进癌基因突变^[11]。BabA也增加*H. pylori* IV型分泌和细胞接触的能力, 引起强烈的炎症反应^[12]。SabA也是一种唾液酸结合黏连素, 可能累及癌变发生^[13]。此外, *H. pylori*调节宿主细胞存活。*H. pylori*通过丝氨酸-苏氨酸激酶, 3-磷酸肌醇依赖激酶(PDK-1)调节宿主细胞存活。*H. pylori*感染可影响细胞存活的信号途径, 包括细胞凋亡和增殖的信号途径, 当失控时是发生胃癌的危险因子。*H. pylori*降低PDK-1磷酸化, 而主激酶调节Akt磷酸化(如蛋白激酶B, PKB)其与细胞生存相关。*H. pylori*感染引起胃上皮细胞Akt磷酸化和降解改变。磷酸酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3 kinase, PI3Ks)信号参与细胞增殖、分化、凋亡和葡萄糖转运等多种细胞功能的调节, 近年来发现, 1A型PI3K和其下游分子蛋白激酶(PKB或Akt)所组成的信号, 其活性异常不仅能导致细胞恶性转化, 而且与肿瘤细胞迁移、黏附、肿瘤血管生成以及细胞的降解等相关, 目前以PI3K-Akt信号通路关键分子为靶点的肿瘤治疗策略正在发展中^[14,15]。

1.2 *H. pylori*感染相关疾病 迄今为止, *H. pylori*感染遍及全身系统与器官, 直接参与或促进疾病的发生^[7,16-24]。尽管如此, 仍然以引起各种慢性胃病最为重要和常见。此可能与*H. pylori*主要定植在胃有关。现已共识*H. pylori*是导致慢性胃炎、消化性溃疡、胃癌的最危险、是重要的致病因子, 根除*H. pylori*可逆转萎缩性胃炎, 但不能逆转肠化, 可治愈消化性溃疡、预防胃癌的发生^[4,15,25,26]。

*H. pylori*感染导致的相关疾病: (1)慢性食管、胃肠疾病: 慢性*H. pylori*胃炎、消化性溃疡、功能性消化不良、胃-食管反流病、食管癌、胃癌、胃黏膜相关淋巴样组织(mucosa-associated lymphoid tissue, MALT)淋巴瘤、炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)、结直肠癌; (2)*H. pylori*感染与肝胆疾病: 慢性胆囊炎与胆石病、胆囊肌腺病、胆囊癌、胰胆合流异常、肝细胞癌、肝病高氨血症、脂肪肝; (3)*H. pylori*感染与呼吸系统疾病: 慢性支气管炎、肺结核、支气管扩张、肺癌、慢阻肺、阻塞性睡眠呼吸暂停综合征; (4)*H. pylori*感染与耳鼻喉科疾病: 中耳炎、鼻息肉、扁桃体肥大与扁桃体炎、咽或喉癌; (5)*H. pylori*感

染与眼疾病: 开角青光眼、中央浆液性脉络膜视网膜病变; (6)*H. pylori*感染与心血管疾病: 动脉粥样硬化与冠心病、高血压病、心律失常: 心动过速、房颤、室颤; (7)*H. pylori*感染与血液系统疾病: 缺铁性贫血、特发性血小板减少性紫癜、再生障碍性贫血、白血病; (8)*H. pylori*感染与口腔疾病: 口腔炎、口腔溃疡、牙龈炎、虫牙; (9)*H. pylori*感染与皮肤病: 慢性荨麻疹、酒渣鼻、血管性水肿、其他皮肤病; (10)*H. pylori*感染与自身免疫疾病: 自身免疫性甲状腺炎、Grave/s病、系统硬化病、风湿病、自身免疫性肝炎; (11)*H. pylori*感染与内分泌及代谢疾病: 糖尿病、酒精性脂肪肝、非酒精性脂肪肝; (12)*H. pylori*感染与神经系统疾病: 视神经脊髓炎、吉兰-巴雷综合征、Alzheimer/s症、脑小血管病; (13)其他。

上述提出的*H. pylori*感染相关疾病除慢性胃病外, 多数尚缺乏系统的论证与研究, 因此需要全面系统的做深入研究, 揭开*H. pylori*与相关疾病的面纱, 以确定其临床意义, 并采取相应的防治措施。

2 根除*H. pylori*治疗

2.1 治疗的适应证 国内外曾先后多次提出治疗的适应证, 主要用于治疗慢性胃炎、慢性胃炎伴消化不良、胃癌术后、有胃癌家族史者、功能性消化不良、胃-食管反流病、缺铁性贫血、特发性血小板减少性紫癜等。经过近几年的研究, 对适应证已有新的认识。因感染后难以自行消失, 可终身具有传染性, 因此2014京都共识推荐对所有的*H. pylori*感染者进行根除治疗^[4]。感染*H. pylori*后多数人并无任何症状, 但事实上不论有无症状或有无并发症, 几乎均存在活动性胃炎的病理改变, 即胃黏膜有淋巴细胞、浆细胞浸润, 活动性胃炎时有嗜中性粒细胞浸润。既然如此, 进行抗*H. pylori*治疗是理在其中的了。问题是按50%人口感染计算, 我国近7亿人感染, 若进行根除治疗, 在经济上、人力上均带来巨大的压力。因此, 有人提出先易后难, 先在我国发达的东部地区开始。根除治疗的最佳时机为胃黏膜萎缩发生之前。根除*H. pylori*可降低胃癌风险, 而风险下降的程度取决于根除治疗时胃黏膜萎缩的程度和范围^[27], 目前国际上仅有6项根除*H. pylori*感染预防胃癌的随机、双盲干预研究, 在6695例干预人群

中, 根除 *H. pylori* 感染具有降低胃癌发病率的作用 (OR = 0.66, 95%CI: 0.46-0.95)。临床研究^[28]提出, 胃癌发病率相对风险降低34%。但根除 *H. pylori* 并不能完全消除胃癌风险, 如患者仍存在胃癌风险, 如黏膜萎缩则应进行内镜和组织学随访。随访人群还包括高龄的萎缩性胃炎患者、治疗前胃蛋白酶原 I <70 ng/mL 和胃蛋白酶原 I/II ≤3 ng/mL、有不典型增生和早癌风险的高危人群。2012年我国《第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告》中共有12项适应证, 对于自然人群, 可通过 *H. pylori* 致病性、宿主本身的易感性、经济条件等因素通过量表评估, 进行个体化根除策略。

2.2 治疗方案的选择 迄今为止, 尚无一种单一的药物能根除 *H. pylori*, 因此提倡质子泵抑制剂 (proton pump inhibitors, PPI) 与抗生素和铋剂联合应用。目前根除的方案有多种, 包括标准三联和四联、伴随治疗、序贯治疗、混合治疗等^[6,29,30]。应选择疗效高、不良反应少、不易产生耐药性的、依从性好的治疗方案, 开始均选用一线药物治疗。选用哪种治疗方案为好应根据不同国家或地区的 *H. pylori* 耐药率、药物可获得性、经济条件等全面考虑。近几年来由于甲硝唑、克拉霉素和喹诺酮类药物耐药率的逐年升高, 使标准三联或四联的根除率明显下降, 由开始的80%-90%下降至70%-75%。因此, 结合国情, 我国第四次共识推荐含铋剂的四联方案, 即铋剂+PPI+2种抗菌药物, 选用耐药率低的抗生素 (阿莫西林、呋喃唑酮、四环素), 疗程10/14 d^[31]。强效抑酸PPI为根除方案优选, 其主要作用是提高胃内pH, 破坏 *H. pylori* 生存环境, 加强抗生素的活性, 从而提高抗生素的疗效, 提高 *H. pylori* 的根除率。

含铋剂的四联疗法 (奥美拉唑、次碳酸铋钾或果胶铋、四环素、甲硝唑) 比三联疗法 (奥美拉唑、阿莫西林、克拉霉素) 根除率高, 分别为88%和68.6%^[32]。但在我国甲硝唑的耐药率高, 四环素药源困难, 因此, 在实际工作中应全面考虑。四联疗法比序贯治疗比较有效, 且方法简单, 序贯治疗的疗效在新近报告比早期报告的疗效降低, 方法复杂, 不主张常规推荐, 标准三联的疗效也在持续下降^[33]。标准三联治疗失败后甲硝唑耐药可用替硝唑0.5 g代替或呋喃唑酮0.1 g代替, 3次/d, 克拉霉素耐药者用喹诺酮类抗生素代替。二线治疗用左氧氟沙星

简单有效, 且比含铋剂的四联疗法更能耐受。四联治疗用PPI、铋剂、左氧氟沙星和阿莫西林根除率≥90%。如果不含铋剂的三联或四联治疗失败可用新一代喹诺酮如莫西沙星0.4 g, 1次/d或西他沙星 (Sitafloxacin) 对二线或三线挽救治疗有效。第4次经验主义的挽救治疗有人提出用利福布丁 (Ritabutin) 可能获益^[6,33]。由于地区的耐药率不同, 联合药物不同和细菌的致病性不同等众多因素的影响, 因而也出现根除率上的差异。不同药物的3联组合中, 一份随机分组报告以奥美拉唑、阿莫西林、克拉霉素治疗10 d疗效根除率最高, 意向治疗分析 (intention-to-treat analyses, ITT) 和试验治疗分析 (per-protocol analyses, PP) 分别为92%和93.9%^[34]。对一线无铋剂4联治疗失败后, 接受LBAE (左氧氟沙星0.5 g, 1次/d、枸橼酸铋钾220 mg, 2次/d, 阿莫西林1 g, 2次/d、埃索美拉唑20 mg, 2次/d, 应用14 d, 结果根除率ITT: 73.5%, PP: 78.5%, 疗效并不理想^[35]。

鉴于克拉霉素和甲硝唑耐药率不断增加, 使 *H. pylori* 根除率降低, 有人提出用大剂量PPI+阿莫西林的治疗方案。即埃索美拉唑40 mg, 3次/d, 阿莫西林1 g, 3次/d, 治疗10 d, 根除率87.5%, 认为是一个有效和安全的一线治疗方案, 延长治疗至14 d有望可提高疗效^[36]。

2.3 疗效和影响疗效的因素 在儿童 *H. pylori* 根除率序贯治疗高于三联治疗^[37], 含铋剂的标准三联或四联仍然是为多数患者应用的治疗方案, 总的趋势是根除率在逐年下降, 耐药率增高是其主要原因^[4,31-34,38]。在高耐药时代延长治疗 (14 d) 可升高5%标准三联的疗效, 用大剂量PPI和/或新一代PPIs rabeprazole和esomeprazole也可改善根除率。益生菌辅助治疗可改善治疗的耐受性和根除率^[39]。根据ITT对治疗方案的疗效评估分为5级, 即A级>95%, B级90%-94%, C级85%-90%, D级81%-84%, E级<80%, 理想的根除率应是D级以上。

有许多因素可影响 *H. pylori* 根除率。 *H. pylori* 耐药菌株的不断增加, 如前所述这是造成根除率下降的主要原因。当 *H. pylori* 对克拉霉素耐药, PPI三联疗法 *H. pylori* 根除率下降至30%; 当 *H. pylori* 对甲硝唑耐药时, 其对根除的影响较小。铋剂三联疗法或PPI三联疗法的根除率均从原来的80%-90%下降到60%-70%。克拉霉素耐药使克拉霉素+PPI+甲硝唑和克拉霉

应用要点

强调与扩大 *H. pylori* 致病性的认识, 明确 *H. pylori* 感染的重要意义。评价当前根除治疗现状, 介绍预防新成就与动向。

■名词解释

菌影: 是Ph1X174噬菌体裂解基因E在细菌中表达后形成的一种不含核酸、核糖体及其他组分的空细菌体。E基因表达过程中保留了细菌的完整形态及表面抗原成分和结构, 可有效诱导机体的体液免疫与细胞免疫应答。菌影可作为药物递送载体用于装载药物。

素+PPI+阿莫西林方案的有效率下降了35%和66%^[6]。另*H. pylori*成功治疗也取决于宿主基因因子, 如CYP2C19和白介素(interleukin, IL)-1B多态性, 可严重影响*H. pylori*根除率^[40,41]。病理组织改变的严重度可导致*H. pylori*根除失败, 其详细机制不明, 但*H. pylori*定植密度不是治疗失败的危险因子。*H. pylori*毒力因子与疗效也有关, 然而在这方面的研究报告不多。补充维生素C和E, 研究并未发现可提高*H. pylori*根除率^[42]。Kim等^[43]报告超过10年的研究, 发现女性和吸烟是根除治疗失败的因子。在消化性溃疡患者*H. pylori*根除治疗时, 研究指出, *H. pylori*根除与肾功能之间无关^[44]。

2.4 益生菌治疗 目前总的趋势是在标准根除*H. pylori*方案基础上, 添加益生菌治疗可以提高根除率。在几个研究报告某些益生菌显示抑制对抗*H. pylori*活性, 加之某些益生菌可减少抗生素治疗不良反应发生。前瞻性双盲安慰对照研究结果提出, 在标准*H. pylori*根除治疗方案中补充酵母菌是一个有效的添加治疗和最有可能增加根除率。益生菌株如酵母菌、伊罗乳杆菌和乳酸杆菌可降低胃肠道抗生素相关不良反应的发生^[45]。布拉酵母菌可减少人胃肠道的*H. pylori*定植, 但单用益生菌治疗并不能根除*H. pylori*^[46]。补充益生菌可减少由抗菌素引起的胃肠道细菌失衡和改变, 这个作用可限制抗生素耐药菌的生长, 从而改善根除*H. pylori*的成功率^[47]。

如前所述由于益生菌对*H. pylori*的作用不同结果其疗效也有所差异。乳酸菌对抗*H. pylori*抑制尿素酶活性、抑制*H. pylori*与人胃细胞的结合、抑制*H. pylori*引起IL-8的产生, 用乳酸菌后胃pH值也恢复到正常, 含乳酸菌的益生菌对根除*H. pylori*有效, 也可降低根除治疗的不良反应^[48,49]。戊糖片球菌抑制*H. pylori*对MKN-45胃癌细胞的黏连。长歧杆菌抑制尿素酶活性, 乳酸乳杆菌和粪肠球菌在MKN-45和AGS细胞内抑制*H. pylori*产生IL-8。这些益生菌抑制*H. pylori*活力, 虽然达不到抗菌治疗的程度, 但与标准抗*H. pylori*药物联用, 有助于降低胃炎的发生。为了提高根除率益生菌应于用抗生素前或后3 h口服^[48-50]。

Zhang等^[51]搜索PubMed、EMBASE、Ovid、Cochrane Libray和3个中文数据库, 从45个随机纳入6997例*H. pylori*感染患者, 治疗组

和对照组根除率分别为82.31% vs 72.08%, PP和ITT分析益生菌+标准三联的根除率增高, 而抗菌治疗的不良反应事件的发生率低, 治疗组和对照组分别为21.44% vs 36.27%, 特别是降低不良事件的范围在30%-54%之间, 但对依从性作用微小或无作用。另一份报告益生菌治疗组与安慰剂组根除率分别为87.38% vs 72.55%($P<0.001$)^[52]。Gong等^[53]报告的治疗组与对照组根除率分别为80.74% vs 72.26%。从上述数据显示, 益生菌可改善根除*H. pylori*三联疗效, 尤其对亚洲患者^[54]。

2014年推出卫悦可益生菌复合粉, 其含唾液乳杆菌、乳双歧杆菌、植物乳杆菌、嗜酸乳杆菌, 具有修复胃黏膜、杀灭*H. pylori*、平衡胃酸分泌、重建胃黏膜免疫屏障等作用。单用本品, 每次1包, 2次/d。治疗30-60 d, 受损胃黏膜修复, 胃酸分泌达到原始平衡, *H. pylori*转阴, 值得进一步论证。

3 *H. pylori*预防

*H. pylori*呈全球性流行, 感染率之高, 发病人数之大, 给患者治疗带来巨大困难。因此显示出预防的重要性。已往口服疫苗的研究一直停留在动物试验阶段, 我国邹全明教授为首的研究团队, 经历了15年的艰苦努力, 最终开发出“口服重组*H. pylori*疫苗”并完成了III期临床试验, 研究论文发表在权威性杂志《柳叶刀》上^[55]。现疫苗已投入生产, 有望近几年即可投放市场, 供临床使用。这是迄今为止在国际上率先创立了“分子内佐剂亚单位黏膜疫苗”设计原理及其关键技术, 为黏膜感染病原体新型疫苗的研究提供了全新的思路和经验, III期临床试验5000余人, 进行双盲对照, 无*H. pylori*感染受试。疫苗安全性好, 无严重不良反应, 疫苗保护率高, 达到71.8%^[55]。

*H. pylori*载体疫苗的发展, 还有一段艰难的道路要走。目前多数的文献报告是在鼠模型中进行的。*H. pylori*尿素酶多表位抗原疫苗(CTB-UE, CUE), 可在许多细菌中如乳酸乳杆菌、霍乱弧菌、伤寒沙门菌、大肠杆菌等中高效表达, 具有较强的反应原性。用非基因修饰乳酸乳杆菌为基础的CUE显示在乳酸乳杆菌质粒表面免疫原性增加。这个质粒疫苗CUE-GEM引起血清和黏膜特异性抗体反应对抗*H. pylori*尿素酶, 证明有强大的免疫保护,

可消除*H. pylori*定植和减轻胃炎^[56]。采用壳聚糖-双核苷酸疫苗, 作为联合佐剂可增加CTB-UR的免疫原性, 是有希望的候选疫苗以对抗*H. pylori*感染^[57]。尿素酶为*H. pylori*主要的动力因子和定植因子, 尿素酶B亚型是一个优秀的疫苗候选抗原。用霍乱毒素B亚型和表位(尿素酶B321-339)称CtUBE, 用重组CtUBE免疫小鼠可产生特异性较高的抗体, 可有效抑制尿素酶活性, 因此, 为了控制*H. pylori*感染是一个有前途的候选疫苗^[58]。在鼠的研究指出, 用沙门菌传递编码子优化DNA构建可扩大保护作用。用减毒鼠伤寒沙门菌表达*H. pylori* CagA、UreB和UreB融合蛋白, 他表达融合蛋白CVU, 可见*H. pylori*定植显著减少, 这些保护作用与特异性CD₄⁺T细胞Th1型反应和血清IgG和黏膜SIgA抗体反应有关^[59,60]。

Balb/c鼠用BIB(CTB-UreI-UreB, *H. pylori*多表位抗原-尿素酶 I 亚单位-尿素酶B亚单位)口服免疫, 现已确定2个*H. pylori*抗原的尿素酶片段为UreI20-29, UreI98-107和UreB12-23, UreB229-251, UreB327-400, UreB515-561。研究^[61]发现用BIB免疫的小鼠其保护作用对抗*H. pylori*率高达83.3%, rIB+rCTB33.3%和rIB11.1%, 而单用rCTB(重组CTB)或PBS(磷酸缓冲盐溶液)则无保护作用。rCTB有很好的分子内/分子外免疫佐剂作用, 以分子内注射和口服使用rBIB(重组BIB)有免疫保护作用对抗*H. pylori*, 并以口服rBIB可发挥更好的免疫保护作用^[62]。

新近研究一种新的疫苗, 应用减毒鼠伤寒沙门菌菌影(bacterial ghost, BG)的DNA疫苗来控制*H. pylori*感染。用减毒鼠伤寒沙门菌菌影(SL7207-BG)递送*H. pylori*外炎性蛋白基因(outer inflammatory protein gene, *oipA*)编码DNA疫苗。在免疫的C57BL/6小鼠有*H. pylori*定植减少, 对于控制*H. pylori*感染可能是一个有前途的候选疫苗^[63]。另外, 重组嗜乳酸杆菌表达*H. pylori* Hp0410对抗*H. pylori*感染可能是一个有效的、低费用、活菌疫苗^[64]。

4 结论

*H. pylori*呈全球性流行, 其流行率依国家或地区、种族、经济状况等因素有所不同。我国是一高流行国家, 其流行率高达56%。随着研究的深入, 认识的不断提高, 现已共识*H. pylori*是

胃癌发生的主要病因。现也共识不仅与胃病, 也与身体多个系统疾病的发病或与病情进展相关。2014年京都会议共识*H. pylori*感染是一种传染病, 并提出对所有*H. pylori*阳性的者均实行抗*H. pylori*治疗的新理念。在这个基础上不同国家根据自己的国情提出了各自的防治方案。*H. pylori*感染的根除治疗, 应根据不同国家和地区具体条件, 包括摸清原发耐药和继发耐药的情况, 掌握抗菌药物抗菌活性和不良反应等加以选用治疗方案, 以尽可能地提高根除率。目前, 抗*H. pylori*治疗由于耐药菌株增加等因素的影响, 根除率在不断下降, 因此不断总结, 随时调整治疗方案, 寻求有效抗菌素的发展, 一直是当务之急。PPI+抗菌素+益生菌治疗, 是新的根除治疗模式, 值得认真研究与评估。

重组*H. pylori*疫苗由国内邹全明教授团队通过15年艰苦研究获得成功。这是世界上首个*H. pylori*疫苗问世, 已通过III期临床试验, 疫苗保护率达72%, 已投入生产, 近年即可投放市场供临床应用。今后应进一步提高疫苗质量, 通过临床应用不断总结, 使疫苗保护率得到进一步提高。

5 参考文献

- 1 Malfertheiner P, Chan FK, McColl KE. Peptic ulcer disease. *Lancet* 2009; 374: 1449-1461 [PMID: 19683340 DOI: 10.1016/s0140-6736(09)60938-7]
- 2 Fock KM, Graham DY, Malfertheiner P. Helicobacter pylori research: historical insights and future directions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 495-500 [PMID: 23752823 DOI: 10.1038/nrgastro.2013.96]
- 3 Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, Gensini GF, Gisbert JP, Graham DY, Rokkas T, El-Omar EM, Kuipers EJ. Management of Helicobacter pylori infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* 2012; 61: 646-664 [PMID: 22491499 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302084]
- 4 Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, Haruma K, Asaka M, Uemura N, Malfertheiner P. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. *Gut* 2015; 64: 1353-1367 [PMID: 26187502 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309252]
- 5 Eusebi LH, Zagari RM, Bazzoli F. Epidemiology of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter* 2014; 19 Suppl 1: 1-5 [PMID: 25167938 DOI: 10.1111/hel.12165]
- 6 池肇春, 元玉琴, 董全江, 司君利. 幽门螺杆菌感染及其相关疾病的诊断与治疗. 北京: 军事医学科学出版社, 2008: 32-36, 81-114
- 7 Testerman TL, Morris J. Beyond the stomach: an updated view of Helicobacter pylori pathogenesis, diagnosis, and treatment. *World J Gastroenterol*

同行评价

本文立意明确, 有一定的新意, 内容全面详实, 对*H. pylori*防治有一定的指导意义。

- 2014; 20: 12781-12808 [PMID: 25278678 DOI: 10.3748/wjg.v20.i36.12781]
- 8 Larussa T, Leone I, Suraci E, Imeneo M, Luzzi F. Helicobacter pylori and T Helper Cells: Mechanisms of Immune Escape and Tolerance. *J Immunol Res* 2015; 2015: 981328 [PMID: 26525279 DOI: 10.1155/2015/981328]
- 9 Caron TJ, Scott KE, Fox JG, Hagen SJ. Tight junction disruption: Helicobacter pylori and dysregulation of the gastric mucosal barrier. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 11411-11427 [PMID: 26523106 DOI: 10.3748/wjg.v21.i40.11411]
- 10 Lu H, Yamaoka Y, Graham DY. Helicobacter pylori virulence factors: facts and fantasies. *Curr Opin Gastroenterol* 2005; 21: 653-659 [PMID: 16220040 DOI: 10.1097/01.mog.0000181711.04529.d5]
- 11 Toller IM, Neelsen KJ, Steger M, Hartung ML, Hottiger MO, Stucki M, Kalali B, Gerhard M, Sartori AA, Lopes M, Müller A. Carcinogenic bacterial pathogen Helicobacter pylori triggers DNA double-strand breaks and a DNA damage response in its host cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 14944-14949 [PMID: 21896770 DOI: 10.1073/pnas.1100959108]
- 12 Ishijima N, Suzuki M, Ashida H, Ichikawa Y, Kanegae Y, Saito I, Borén T, Haas R, Sasakawa C, Mimuro H. BabA-mediated adherence is a potentiator of the Helicobacter pylori type IV secretion system activity. *J Biol Chem* 2011; 286: 25256-25264 [PMID: 21596743 DOI: 10.1074/jbc.M111.233601]
- 13 Yamaoka Y. Increasing evidence of the role of Helicobacter pylori SabA in the pathogenesis of gastroduodenal disease. *J Infect Dev Ctries* 2008; 2: 174-181 [PMID: 19738347 DOI: 10.3855/jidc.259]
- 14 Sokic-Milutinovic A, Alempijevic T, Milosavljevic T. Role of Helicobacter pylori infection in gastric carcinogenesis: Current knowledge and future directions. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 11654-11672 [PMID: 26556993 DOI: 10.3748/wjg.v21.i41.11654]
- 15 King CC, Obonyo M. Helicobacter pylori modulates host cell survival regulation through the serine-threonine kinase, 3-phosphoinositide dependent kinase 1 (PDK-1). *BMC Microbiol* 2015; 15: 222 [PMID: 26487493 DOI: 10.1186/s12866-015-0543-0]
- 16 Hong SN, Lee SM, Kim JH, Lee TY, Kim JH, Choe WH, Lee SY, Cheon YK, Sung IK, Park HS, Shim CS. Helicobacter pylori infection increases the risk of colorectal adenomas: cross-sectional study and meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 2184-2194 [PMID: 22669208 DOI: 10.1007/s10620-012-2245-x]
- 17 Wang F, Sun MY, Shi SL, Lv ZS. Helicobacter pylori infection and normal colorectal mucosa-adenomatous polyp-adenocarcinoma sequence: a meta-analysis of 27 case-control studies. *Colorectal Dis* 2014; 16: 246-252 [PMID: 23692360 DOI: 10.1111/codi.12290]
- 18 Sonnenberg A, Genta RM. Helicobacter pylori is a risk factor for colonic neoplasms. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 208-215 [PMID: 23208272 DOI: 10.1038/ajg.2012.407]
- 19 Bai X, Wang D, Fan Z, Han Y, Xu L, Zhang G, Lu S, Liu W, Li J, Wang H. Helicobacter pylori may cause otitis media with effusion: a pilot study. *B-ENT* 2012; 8: 261-264 [PMID: 23409554]
- 20 Jang SH, Lee H, Kim JS, Park HJ, Jeong SM, Lee SH, Kim HH, Park JH, Shin DW, Yun JM, Cho B, Kwon HM. Association between Helicobacter pylori Infection and Cerebral Small Vessel Disease. *Korean J Fam Med* 2015; 36: 227-232 [PMID: 26435813 DOI: 10.4082/kjfm.2015.36.5.227]
- 21 Ding YJ, Yan TL, Hu XL, Liu JH, Yu CH, Li YM, Wang QY. Association of Salivary Helicobacter pylori Infection with Oral Diseases: a Cross-sectional Study in a Chinese Population. *Int J Med Sci* 2015; 12: 742-747 [PMID: 26392812 DOI: 10.7150/ijms.11050]
- 22 Rasooly MM, Moye NA, Kirshenbaum AS. Helicobacter pylori: A significant and treatable cause of chronic urticaria and angioedema. *Nurse Pract* 2015; 40: 1-6 [PMID: 26383021 DOI: 10.1097/01.NPR.0000471366.32982.f2]
- 23 Bahadoran Z, Mirmiran P, Zarif-Yeaganeh M, Zojaji H, Azizi F. Helicobacter pylori Stool Antigen Levels and Serological Biomarkers of Gastric Inflammation are Associated with Cardio-Metabolic Risk Factors in Type 2 Diabetic Patients. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2015; 30: 280-287 [PMID: 26435133 DOI: 10.3803/EnM.2015.30.3.280]
- 24 Peng YH, Chen CK, Su CH, Liao WC, Muo CH, Hsia TC, Sung FC, Lai CH, Kao CH. Increased risk of chronic obstructive pulmonary disease among patients with Helicobacter pylori infection: a population-based cohort study. *Clin Respir J* 2015 Sep 14. [Epub ahead of print] [PMID: 26364850 DOI: 10.1111/crj.12382]
- 25 Yu Q, Zhang S, Li L, Xiong L, Chao K, Zhong B, Li Y, Wang H, Chen M. Enterohepatic Helicobacter Species as a Potential Causative Factor in Inflammatory Bowel Disease: A Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e1773 [PMID: 26559250 DOI: 10.1097/MD000000000000901773]
- 26 Fatema J, Khan AH, Uddin MJ, Rahman MH, Saha M, Safwath SA, Alam MJ, Mamun MA. Chronic Gastritis and its Association with H. Pylori Infection. *Mymensingh Med J* 2015; 24: 717-722 [PMID: 26620009]
- 27 Lee YC, Chiang TH, Chou CK, Tu YK, Liao WC, Wu MS, Graham DY. Association Between Helicobacter pylori Eradication and Gastric Cancer Incidence: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology* 2016; 150: 1113-1124.e5 [PMID: 26836587 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.01.028]
- 28 Libanio D, Azevedo LF. Analysis of the Cochrane Review: Helicobacter pylori Eradication for the Prevention of Gastric Neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 7: CD005583. *Acta Med Port* 2015; 28: 684-686 [PMID: 26849750 DOI: 10.20344/amp.7128]
- 29 Liou JM, Chen CC, Lee YC, Chang CY, Wu JY, Bair MJ, Lin JT, Chen MJ, Wu MS. 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. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43: 470-481 [PMID: 26669729 DOI: 10.1111/apt.13495]
- 30 Hsu PI, Lin PC, Graham DY. Hybrid therapy for

- Helicobacter pylori* infection: A systemic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 12954-12962 [PMID: 26668516 DOI: 10.3748/wjg.v21.i45.12954]
- 31 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组, 刘文忠, 谢勇, 成虹, 吕华农, 胡伏莲, 张万岱, 周丽雅, 陈焯, 曾志荣, 王崇文, 萧树东, 潘国忠, 胡品津. 第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告. *中华内科杂志* 2012; 51: 832-837
 - 32 Alboraie M, Saad M, Al-Ali J, Malik M, Asem N, Schmidt I, Alfadhli AA. Quadruple therapy versus standard triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* in Kuwait. *Arab J Gastroenterol* 2015; 16: 131-135 [PMID: 26611765 DOI: 10.1016/j.jag.2015.09.007]
 - 33 Gisbert JP. [*Helicobacter pylori*-associated diseases]. *Gastroenterol Hepatol* 2015; 38 Suppl 1: 39-48 [PMID: 26520195 DOI: 10.1016/S0210-5705(15)30018-2]
 - 34 Masjedizadeh A, Zaeemzadeh N, Mard SA, Vanani GS. Comparing the efficacy of four different protocols for eradicating of *Helicobacter pylori* infection in Ahvaz, southwest Iran. *Prz Gastroenterol* 2015; 10: 94-99 [PMID: 26557940 DOI: 10.5114/pg.2015.49001]
 - 35 Song Z, Zhou L, Zhang J, He L, Bai P, Xue Y. Levofloxacin, bismuth, amoxicillin and esomeprazole as second-line *Helicobacter pylori* therapy after failure of non-bismuth quadruple therapy. *Dig Liver Dis* 2016; 48: 506-511 [PMID: 26847964 DOI: 10.1016/j.dld.2016.01.002]
 - 36 Zullo A, Ridola L, Francesco VD, Gatta L, Hassan C, Alvaro D, Bellesia A, de Nucci G, Manes G. High-dose esomeprazole and amoxicillin dual therapy for first-line *Helicobacter pylori* eradication: a proof of concept study. *Ann Gastroenterol* 2015; 28: 448-451 [PMID: 26423014]
 - 37 Huang Y, Zhan X. Sequential Therapy is Superior to Triple Therapy for *Helicobacter pylori* Infection in Children: A Meta-Analysis. *Indian J Pediatr* 2016; 83: 307-315 [PMID: 26381545]
 - 38 Apostolopoulos P, Koumoutsos I, Ekmektzoglou K, Dogantzis P, Vlachou E, Kalantzis C, Tsibouris P, Alexandrakis G. Concomitant versus sequential therapy for the treatment of *Helicobacter pylori* infection: a Greek randomized prospective study. *Scand J Gastroenterol* 2016; 51: 145-151 [PMID: 26435055 DOI: 10.3109/00365521.2015.1079646]
 - 39 Georgopoulos SD, Papastergiou V, Karatapanis S. Treatment of *Helicobacter Pylori* infection: optimization strategies in a high resistance era. *Expert Opin Pharmacother* 2015; 16: 2307-2317 [PMID: 26330278 DOI: 10.1517/14656566.2015.1084503]
 - 40 Uotani T, Miftahussurur M, Yamaoka Y. Effect of bacterial and host factors on *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Expert Opin Ther Targets* 2015; 19: 1637-1650 [PMID: 26245678 DOI: 10.1517/14728222.2015.1073261]
 - 41 Kalkan IH, Sapmaz F, Güliter S, Atasoy P. Severe gastritis decreases success rate of *Helicobacter pylori* eradication. *Wien Klin Wochenschr* 2016; 128: 329-334 [PMID: 26637331]
 - 42 Demirci H, Uygun İlikhan S, Öztürk K, Üstündağ Y, Kurt Ö, Bilici M, Köktürk F, Uygun A. Influence of vitamin C and E supplementation on the eradication rates of triple and quadruple eradication regimens for *Helicobacter pylori* infection. *Turk J Gastroenterol* 2015; 26: 456-460 [PMID: 26510082 DOI: 10.5152/tjg.2015.0233]
 - 43 Kim SE, Park MI, Park SJ, Moon W, Choi YJ, Cheon JH, Kwon HJ, Ku KH, Yoo CH, Kim JH, Lee GW, Song SE. Trends in *Helicobacter pylori* eradication rates by first-line triple therapy and related factors in eradication therapy. *Korean J Intern Med* 2015; 30: 801-807 [PMID: 26552455 DOI: 10.3904/kjim.2015.30.6.801]
 - 44 Alimadadi M, Seyyedmajidi M, Amirkhanlou S, Hafezi AA, Homapour S, Vafaeimanesh J, Vakili MA. Impact of creatinine clearance on *Helicobacter pylori* eradication rate in patients with peptic ulcer disease. *Iran J Kidney Dis* 2015; 9: 427-432 [PMID: 26552348]
 - 45 Homan M, Orel R. Are probiotics useful in *Helicobacter pylori* eradication? *World J Gastroenterol* 2015; 21: 10644-10653 [PMID: 26457024 DOI: 10.3748/wjg.v21.i37.10644]
 - 46 Namkin K, Zardast M, Basirinejad F. *Saccharomyces Boulardii* in *Helicobacter Pylori* Eradication in Children: A Randomized Trial From Iran. *Iran J Pediatr* 2016; 26: e3768 [PMID: 26848376 DOI: 10.5812/ijp.37658]
 - 47 Oh B, Kim BS, Kim JW, Kim JS, Koh SJ, Kim BG, Lee KL, Chun J. The Effect of Probiotics on Gut Microbiota during the *Helicobacter pylori* Eradication: Randomized Controlled Trial. *Helicobacter* 2016; 21: 165-174 [PMID: 26395781 DOI: 10.1111/hel.12270]
 - 48 Kim JE, Kim MS, Yoon YS, Chung MJ, Yum DY. Use of selected lactic acid bacteria in the eradication of *Helicobacter pylori* infection. *J Microbiol* 2014; 52: 955-962 [PMID: 25277407 DOI: 10.1007/s12275-014-4355-y]
 - 49 Zheng X, Lyu L, Mei Z. Lactobacillus-containing probiotic supplementation increases *Helicobacter pylori* eradication rate: evidence from a meta-analysis. *Rev Esp Enferm Dig* 2013; 105: 445-453 [PMID: 24274441 DOI: 10.4321/S1130-01082013000800002]
 - 50 Tongtawee T, Dechsukhum C, Leeanansaksiri W, Kaewpitoon S, Kaewpitoon N, Loyd RA, Matrakool L, Panpimanmas S. Improved *Helicobacter pylori* Eradication Rate of Tailored Triple Therapy by Adding *Lactobacillus delbrueckii* and *Streptococcus thermophilus* in Northeast Region of Thailand: A Prospective Randomized Controlled Clinical Trial. *Gastroenterol Res Pract* 2015; 2015: 518018 [PMID: 26167176 DOI: 10.1155/2015/518018]
 - 51 Zhang MM, Qian W, Qin YY, He J, Zhou YH. Probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy: a systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 4345-4357 [PMID: 25892886 DOI: 10.3748/wjg.v21.i14.4345]
 - 52 Hauser G, Salkic N, Vukelic K, JajacKnez A, Stimac D. Probiotics for standard triple *Helicobacter pylori* eradication: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e685 [PMID: 25929897 DOI: 10.1097/MD.0000000000000685]
 - 53 Gong Y, Li Y, Sun Q. Probiotics improve efficacy and tolerability of triple therapy to eradicate *Helicobacter pylori*: a meta-analysis of

- randomized controlled trials. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 6530-6543 [PMID: 26131283]
- 54 Zhu R, Chen K, Zheng YY, Zhang HW, Wang JS, Xia YJ, Dai WQ, Wang F, Shen M, Cheng P, Zhang Y, Wang CF, Yang J, Li JJ, Lu J, Zhou YQ, Guo CY. Meta-analysis of the efficacy of probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 18013-18021 [PMID: 25548501 DOI: 10.3748/wjg.v20.i47.18013]
- 55 Zeng M, Mao XH, Li JX, Tong WD, Wang B, Zhang YJ, Guo G, Zhao ZJ, Li L, Wu DL, Lu DS, Tan ZM, Liang HY, Wu C, Li DH, Luo P, Zeng H, Zhang WJ, Zhang JY, Guo BT, Zhu FC, Zou QM. Efficacy, safety, and immunogenicity of an oral recombinant *Helicobacter pylori* vaccine in children in China: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2015; 386: 1457-1464 [PMID: 26142048 DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60310-5]
- 56 Liu W, Tan Z, Xue J, Luo W, Song H, Lv X, Zheng T, Xi T, Xing Y. Therapeutic efficacy of oral immunization with a non-genetically modified *Lactococcus lactis*-based vaccine CUE-GEM induces local immunity against *Helicobacter pylori* infection. *Appl Microbiol Biotechnol* 2016 Feb 5. [Epub ahead of print] [PMID: 26846746]
- 57 Xing Y, Liu W, Li X, Guo L, Lv X, Xi T. Immunogenicity characterization of the multi-epitope vaccine CTB-UE with chitosan-CpG as combination adjuvants against *Helicobacter pylori*. *Biochem Biophys Res Commun* 2015; 462: 269-274 [PMID: 25957472 DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.04.130]
- 58 Guo L, Liu K, Zhao W, Li X, Li T, Tang F, Zhang R, Wu W, Xi T. Immunological features and efficacy of the reconstructed epitope vaccine CtUBE against *Helicobacter pylori* infection in BALB/c mice model. *Appl Microbiol Biotechnol* 2013; 97: 2367-2378 [PMID: 23064457 DOI: 10.1007/s00253-012-4486-1]
- 59 Chen J, Lin M, Li N, Lin L, She F. Therapeutic vaccination with *Salmonella*-delivered codon-optimized outer inflammatory protein DNA vaccine enhances protection in *Helicobacter pylori* infected mice. *Vaccine* 2012; 30: 5310-5315 [PMID: 22749593 DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.06.052]
- 60 Liu KY, Shi Y, Luo P, Yu S, Chen L, Zhao Z, Mao XH, Guo G, Wu C, Zou QM. Therapeutic efficacy of oral immunization with attenuated *Salmonella typhimurium* expressing *Helicobacter pylori* CagA, VacA and UreB fusion proteins in mice model. *Vaccine* 2011; 29: 6679-6685 [PMID: 21745524 DOI: 10.1016/j.vaccine.2011.06.099]
- 61 Yang J, Dai LX, Pan X, Wang H, Li B, Zhu J, Li MY, Shi XL, Wang BN. Protection against *Helicobacter pylori* infection in BALB/c mice by oral administration of multi-epitope vaccine of CTB-UreI-UreB. *Pathog Dis* 2015; 73: pii ftv026 [PMID: 25846576 DOI: 10.1093/femspd/ftv026]
- 62 Wang B, Pan X, Wang H, Zhou Y, Zhu J, Yang J, Li W. Immunological response of recombinant *H. pylori* multi-epitope vaccine with different vaccination strategies. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7: 6559-6566 [PMID: 25400734]
- 63 Chen J, Li N, She F. *Helicobacter pylori* outer inflammatory protein DNA vaccine-loaded bacterial ghost enhances immune protective efficacy in C57BL/6 mice. *Vaccine* 2014; 32: 6054-6060 [PMID: 25236588 DOI: 10.1016/j.vaccine.2014.09.014]
- 64 Hongying F, Xianbo W, Fang Y, Yang B, Beiguo L. Oral immunization with recombinant *Lactobacillus acidophilus* expressing the adhesin Hp0410 of *Helicobacter pylori* induces mucosal and systemic immune responses. *Clin Vaccine Immunol* 2014; 21: 126-132 [PMID: 24285819 DOI: 10.1128/CI.00434-13]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

