

· 专家论坛 ·

幽门螺杆菌诊疗新动向：同步聚焦消化疾病周 2023 新进展

尧烁意^{1,2} 王芬^{1,2}¹中南大学湘雅三医院消化内科,长沙 410013;²湖南省炎癌重点实验室,长沙 410006

通信作者:王芬,Email:wfen-judy@csu.edu.cn



王芬,医学博士,中南大学湘雅三医院主任医师,教授,博士生导师,消化内科副主任。现任中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组委员,中国中西医结合学会幽门螺杆菌与胃癌学组副主任委员,中国中西医结合学会消化内镜专业委员会委员,湖南省消化专业学会副主任委员。先后主持国家级、省部级科研项目十余项,科研主攻幽门螺杆菌基础与临床、肝胆胰疾病与超声内镜、肠道微生态等。在 *EBioMedicine*, *INTERNATIONAL PSYCHOGERIATRICS*, *Stem Cell Research & Therapy* 等期刊发表学术论文一百一十余篇。相关工作荣获“第十八届湖南医学科技奖一等奖”

【提要】 本文结合 2023 年消化疾病周(Digestive Disease Week, DDW)的内容以及近年来发表的文献,对幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, HP)流行病学、HP 与消化系统疾病的关系以及 HP 治疗的新进展进行了总结。

【关键词】 幽门螺杆菌; 消化疾病周; 新进展

基金项目:国家自然科学基金面上项目(82270594)

New trends in the management of *Helicobacter Pylori*: synchronously focusing on the new progress in Digestive Disease Week 2023

Yao Shuoyi^{1,2}, Wang Fen^{1,2}¹Department of Gastroenterology, The Third Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410013, China; ²Hunan Key Laboratory of Nonresolving Inflammation and Cancer, Changsha 410006, China

Corresponding author: Wang Fen, Email: wfen-judy@csu.edu.cn

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, HP)是一种革兰阴性微需氧细菌,是消化系统重要病原体,在人群中感染率很高^[1]。HP 感染会导致胃炎、消化性溃疡以及胃癌等疾病^[2-3],HP 的诊疗对于这些疾病的治疗和预防十分重要。消化疾病周(Digestive Disease Week, DDW)由美国肝病研究协会、美国胃肠病协会、美国胃肠内镜学会和消化外科学会 4 个

协会联合主办,是消化系统疾病领域水平最高的会议。本文聚焦 2023 年 DDW 会议内容并结合近年来发表的文献,总结 HP 诊疗领域的新进展。

一、HP 流行病学新趋势

HP 的全球感染率从 1980—1990 年的 58.2% 下降到 2011—2022 年的 43.1%。尤其在 2011 年至 2022 年期间急剧下降^[4]。我国的感染率从 1983—

DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20231120-00469

收稿日期 2023-11-20 本文编辑 许文立 唐涌进

引用本文:尧烁意,王芬.幽门螺杆菌诊疗新动向:同步聚焦消化疾病周 2023 新进展[J].中华消化内镜杂志, 2023, 40(12): 961-968. DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20231120-00469.



1994 年的 58.3% 下降至 2015—2019 年的 40.0%^[5], 负担仍然很大。此外, 我国 *HP* 家庭感染率较高, *HP* 治疗需要从以个人为基础到以家庭为基础转变^[6]。

HP 感染与多种因素相关。维生素 D 缺乏患者 *HP* 感染率更高, 可能是由于维生素 D 的免疫调节作用影响 *HP* 的易感性^[7]。补充维生素 D 有利于 *HP* 的根除^[8]。提高锌的摄入量也能降低感染 *HP* 风险, 因为锌能维持健康的肠道菌群并调节免疫功能^[9]。膳食炎症指数是根据饮食成分来衡量饮食炎症潜力的指标, 膳食炎症指数水平增加与 *HP* 感染风险增加有关, 可能原因是促炎饮食可能改变肠道菌群, 增加胃肠黏膜屏障的通透性。此外, 促炎饮食可能增加氧化应激和炎症, 影响机体对 *HP* 的免疫反应, 并促进其定植^[10-11]。高糖饮食以及高血糖会增加 *HP* 感染风险, 其原因是高血糖损坏肠内神经, 影响胃排空和胃酸分泌, 使 *HP* 更易感染^[12]。

我国成人 *HP* 原发耐药率为阿莫西林 1.35%、克拉霉素 23.76%、甲硝唑 69.32% 和左氧氟沙星 29.45%^[13], 因此在使用甲硝唑、左氧氟沙星和克拉霉素时应当注意。美国的一项系统回顾与荟萃分析显示, 2011—2021 年美国 *HP* 耐药率为甲硝唑 42.1%、左氧氟沙星 37.6%、克拉霉素 31.5%、阿莫西林 2.6%、四环素 0.87%、利福布汀 0.17%、克拉霉素和甲硝唑双耐药 11.7%。甲硝唑、左氧氟沙星、克拉霉素耐药率均较高^[14], 这一点与我国相似。相应抗生素的大量使用可能是诱发耐药性的原因^[15]。此外, 有文献报告 *HP* 的异质性耐药, 在药敏检测时应取多个部位的活检来避免这个问题^[16]。

既往使用抗生素同样也会影响 *HP* 的根除。研究报道既往使用甲硝唑的患者接受铋剂四联方案的 *HP* 根除成功率小于未使用过甲硝唑的患者^[17]。另一项研究也发现既往使用抗生素会降低 *HP* 根除率, 但同时发现近 30 天使用抗生素和 3 年之前使用过抗生素不会对根除率造成影响, 因为 *HP* 耐药性需要一定时间的抗生素使用才能形成, 同时耐药性也只能维持一定时间。这项研究还发现既往有某些抗生素(如头孢菌素和硝基咪唑)的使用史有助于 *HP* 的成功根除, 可能原因是这些抗生素与后续根除治疗形成序贯疗法的效果^[18]。*HP* 通常在细胞外, 但也有研究在胃活检中发现了细胞内 *HP*, 且细胞内 *HP* 与根除失败相关。细胞内 *HP* 常呈球形, 抵抗力更强, 因此需要高组织渗透性、高细胞内活性以及更长时间的治疗才能达到效果^[19]。体型也可

能与 *HP* 根除成功率有关, 在接受双联疗法的患者中, 体表面积较小的患者根除成功率更高, 其原因可能是肥胖患者脂肪组织增多, 影响药物的分布容积, 从而使血药浓度降低^[20-21]。因此, *HP* 治疗药物的剂量可能要根据患者体型进行调整。II 型糖尿病患者 *HP* 根除成功率较低, 这与糖尿病影响药物吸收和排泄、容易继发感染以及免疫系统受损等有关^[22]。糖尿病患者接受 *HP* 根除治疗容易诱发低血糖, 这可能是由于克拉霉素与降糖药物相互作用, 以及 PPI 影响糖代谢^[23]。吸烟也会增加 *HP* 根除的失败率, 因为吸烟会促进胃酸分泌^[24]。

DDW 新进展:

一项纳入来自 106 个国家的系统回顾与荟萃分析研究显示, 2015—2021 年全球成人 *HP* 感染率为 43.7%, 儿童 *HP* 感染率为 35.3%。从 2010 年开始全球成人 *HP* 感染率逐渐下降, 但儿童感染率没有下降^[25]。这与近年来文献中报导的趋势相同。

日本的一项研究表明, 在使用伏诺拉生根除 *HP* 的患者中, 年龄、严重萎缩是根除失败的危险因素^[26]。

二、*HP* 感染与消化系统疾病

HP 主要导致胃部疾病, 但有研究发现消化系统的其他疾病也与 *HP* 密切相关。

有研究发现 *HP* 根除可减少食管蠕动, 增加食管酸暴露, 加重胃食管反流症状^[27]。*HP* 抗体阳性与胃食管反流疾病(gastroesophageal reflux disease, GERD)的风险呈负相关, 且胃黏膜萎缩程度也与 GERD 呈负相关, 因此, *HP* 对 GERD 的保护作用可能是由于胃黏膜萎缩后胃酸分泌减少造成的^[28]。日本的一项研究发现 *HP* 患者根除治疗成功后, 反流性食管炎的发病风险升高到与正常人群相似的水平, 这反映了 *HP* 对反流性食管炎的保护作用, 该研究还显示胃黏膜萎缩程度与反流性食管炎无关, 说明还有其他因素影响, 比如 *HP* 产生氨对食管炎的保护作用^[29]。

虽然 *HP* 主要定植在胃部, 但许多研究发现其对肠道疾病有作用。*HP* 感染可能通过扰乱肠道菌群、导致炎症反应以及促进胃泌素分泌等方式导致结直肠癌^[30]。动物实验也发现 *HP* 感染会导致 Treg 细胞和促炎 T 细胞减少, 以及癌性 STAT3 信号传导和杯状细胞缺失, 从而导致结直肠癌发生^[31]。对于根除 *HP* 后的患者, 在前 5 年内, 结直肠癌发病风险会升高, 尤其是结肠癌, 随后发病率会逐渐下降到普通人水平, 该研究结果可以解释为在根治后初

期,HP造成的损害仍然存在,因此结直肠癌发病率升高,HP根除的保护作用需要长时间才能体现^[30]。

另一项研究则发现,HP与不明原因的孤立性末端回肠炎呈负相关,可能是因为HP下调促炎免疫反应以及HP抗体对其他微生物产生交叉保护作用^[32]。患者根除HP后3年内炎症性肠病发病率上升^[33],其原因可能是HP感染会产生半成熟树突状细胞,诱导免疫耐受^[34],这也反映了HP对肠道免疫反应有调节作用。HP感染还与患肠易激综合征的风险增加有关。HP可通过介导炎症反应、刺激肥大细胞以及改变肠道菌群而导致肠易激综合征^[35]。根除HP可以改善肠易激综合征的症状。

HP还可能与异时性胃癌的发生有关。在一项针对内镜黏膜下剥离术后患者的研究中,发现只有HP感染患者发生了异时性胃癌^[36]。OLGIM 0~II期HP根除患者的异时性胃癌发病率显著低于未根除患者,而HP根除对OLGIM III~IV期患者则没有影响^[37]。根除HP可预防轻中度萎缩性胃炎患者异时性胃癌的发生,但对重度患者无效^[38]。以上结果说明轻中度萎缩性胃炎根除HP后病情可以逆转,但发展为重度萎缩性胃炎后则不可逆。

除胃肠道疾病外,HP也可影响肝胆疾病的发生。一项队列研究发现HP感染会增加胆结石的发生风险。HP可能通过胆总管或血运进入肝胆系统,并影响胆固醇代谢和胆红素代谢诱发胆结石^[39]。有研究发现HP还会增加非酒精性脂肪肝发病风险,HP可能通过慢性炎症反应以及诱发细菌移位导致非酒精性脂肪肝发生^[40]。

DDW新进展:

大部分研究认为HP感染与反流性食管炎呈负相关,但其与反流性食管炎严重程度的关系仍不清楚。单因素分析显示,HP阳性反流性食管炎患者食管糜烂条带较多,糜烂长度较长,LA分级较高;HP阳性反流性食管炎患者胃窦和胃体黏膜活动性炎症的比例较高^[41]。其原因可能是HP感染后加重炎症,具体机制还有待进一步研究。

有研究发现在15年随访期内,HP阳性患者结直肠癌发病率高于HP阴性患者,HP治疗可以显著降低结直肠癌发病率;HP阳性以及未根除患者因结直肠癌死亡的风险也更高^[42]。另一项基于大样本人群的研究利用多变量分析发现HP是结直肠癌发生的独立危险因素^[43]。这些结果都与文献中报告的一致。

HP根除3~4年后仍可能发生胃癌,因此定期

的内镜检查十分必要^[26]。

三、HP根除治疗新动向

1. 抑酸药物的选择

HP生长活性受胃内pH影响,体外研究表明HP主要在pH 6~7时生长活跃,只有在生长活跃阶段,HP才易被抗生素杀灭^[44-45]。2022年第6版马斯特里赫特/佛罗伦萨共识(简称马六共识)也提到胃pH值较低时,HP更难根除;HP最佳根除需要稳定而充分的胃酸抑制,要求胃内pH值中位数>6,或全天胃内pH值>4的时间百分比高于90%^[46]。同时,抗生素在酸性条件下也更不稳定^[47]。因此,充分抑酸是HP成功根除的决定因素。

《2022中国幽门螺杆菌感染治疗指南》^[48]推荐在HP感染者的根除治疗中,含质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)的铋剂四联方案和含钾离子竞争性酸阻滞剂(potassium-competitive acid blocker, P-CAB)的铋剂四联方案均为根除治疗的首选方案。这是我国指南首次推荐含P-CAB的铋剂四联方案。2022年马六共识^[46]也提到P-CAB联合抗生素方案在一线和二线疗法中均优于或不劣于传统含PPI三联方案,且在证实耐药的HP感染者中优势更加明显,共识提出目前可用的PPI通常难以在24 h内维持所需的抑酸效果或持续时间,无法达到治疗所需pH目标,而P-CAB起效迅速,可以简化复杂的根除方案,为HP根除带来新选择。

PPI依赖于酸性环境活化,同时仅抑制活化状态的H⁺/K⁺-ATP酶,而P-CAB(如替戈拉生和伏诺拉生等)无需酸激活,以氢键和静电相互作用的方式与H⁺/K⁺-ATP酶竞争性可逆结合,可同时结合静息、激活态的H⁺/K⁺-ATP酶。P-CAB首剂服药即可达到最大抑酸效果,不同于PPI需要更多剂量才可达最大抑酸^[49]。与阿莫西林和克拉霉素联用时,P-CAB快速起效,第1天pH>6的时间明显高于PPI^[50]。PPI与抗生素联用时,需要餐前服用PPI,餐后服用抗生素,造成不便,而P-CAB的药代动力学和药效学特性不受进食影响,患者空腹和餐后都可以给药^[51]。P-CAB主要由CYP3A4代谢^[52],不受CYP2C19多态性影响,因此,个体间差异可忽略不计。若考虑CYP2C19基因型的话,抗HP治疗可选择二代PPI(如雷贝拉唑和埃索美拉唑)或P-CAB^[20, 53]。

2. 四联方案组合

对于HP感染者的初次和再次治疗我国指南推荐铋剂四联方案,不推荐非铋剂四联方案(伴同方

案、杂合方案和序贯方案),在铋剂不能获得、对铋剂过敏或存在铋剂使用禁忌时,可以考虑使用非铋剂四联方案^[48]。相关研究也表明四联方案的效果好于三联方案^[54],且四联治疗后复发率更低^[55],铋剂还有助于耐药 *HP* 的根除^[56]。意大利一项研究分析 2013—2021 年接受初次和再次治疗的患者,发现只有含铋剂四联方案在初次和再次治疗中均达到 90% 以上的根除率^[57]。

一项韩国研究比较了 7 d 的 P-CAB 与 PPI 铋剂四联根除方案,发现 P-CAB 组 *HP* 根除率更高,而且对于首次根除 *HP* 的患者,P-CAB 组治疗 7 d 的根除率达到 88.3%,证实 P-CAB 作为抑酸剂是一种理想的根除 *HP* 方案^[58]。在四联方案中 P-CAB 可能优于 PPI。

研究表明 14 d 替戈拉生四环素铋剂四联方案, *HP* 根除率可达 90%,高于兰索拉唑四联组,且安全性良好^[59]。四环素+左氧氟沙星四联方案和阿莫西林+左氧氟沙星四联方案相比,对左氧氟沙星敏感菌株的根除率均较高,但四环素+左氧氟沙星方案对左氧氟沙星耐药菌株的根除率明显优于阿莫西林+左氧氟沙星方案^[60]。四环素铋剂方案已被推荐为 *HP* 根除一线方案,但四环素的常见不良反应和复杂的给药方式(3~4 次/d)使其难以在临床上应用。一项研究表明使用米诺环素替代四环素不影响四联方案的效果,而且无论四环素还是米诺环素方案都不受甲硝唑耐药性的影响^[61]。米诺环素还可以与头孢呋辛、甲硝唑两两配对构成含铋四联方案,对青霉素过敏患者首次 *HP* 根除的疗效同样令人满意,且安全性和依从性均较好^[62]。除此之外,四环素类的多西环素也在四联方案当中展现出良好效果^[63]。

对于难治性 *HP* 患者,通常需要进行药敏试验来指导抗生素选择,但 *HP* 培养条件要求较高,而且培养时间较长,因此也有研究者提出通过检测耐药基因的方法来指导用药,结果表明与药敏试验指导结果相当^[64]。检测耐药基因后再决定治疗方案能提高 *HP* 根除率^[65]。

含呋喃唑酮的方案也被推荐用于耐药菌以及难治性患者的治疗^[48]。呋喃唑酮含铋四联方案具有较好的效果和安全性^[66]。呋喃唑酮四联方案对于根除失败 5 次以上的患者也有一定疗效,在克拉霉素、甲硝唑、四环素、左氧氟沙星和利福布汀等抗生素治疗失败后可作为补救治疗方案^[67]。

3. 大剂量双联方案在临床中的应用

大剂量双联方案指含双倍剂量 PPI 和 ≥ 3 g/d (分 3 次或以上给予)阿莫西林的方案,疗程为 14 d。《2022 中国幽门螺杆菌感染治疗指南》^[48]推荐大剂量双联方案作为 *HP* 初次和再次治疗方案。高频率给药可维持阿莫西林的血药浓度,同时大剂量的 PPI 也能维持胃内 pH 值。

临床研究发现,P-CAB 双联和三联方案均优于兰索拉唑三联方案,在克拉霉素耐药人群中亦是如此。P-CAB 和兰索拉唑方案治疗中出现不良事件的总体频率相当^[68-69]。阿莫西林+埃索美拉唑^[70]或伏诺拉生^[71]的大剂量双联方案均与铋剂四联方案的疗效相当,且不良反应少,治疗依从性好。在双联方案中使用埃索美拉唑和伏诺拉生疗效相当^[72]。大剂量双联方案的成本也低于铋剂四联方案^[73]。对于多次治疗失败的患者,伏诺拉生+阿莫西林大剂量双联方案的 *HP* 根除率可达 90% 以上,因此可作为一种简化的补救治疗^[74]。还有研究发现在 14 d 伏诺拉生双联方案中,无论阿莫西林是低剂量(1 000 mg, bid)还是高剂量(1 000 mg, tid),均能取得满意疗效^[75],这进一步反映 P-CAB 强效抑酸作用能大大加强阿莫西林的药效。然而,也有研究发现如果疗程不够,双联方案也无法取得满意的根除率^[76]。还有研究认为大剂量双联+非铋剂四联的混合方案比单纯大剂量双联更好^[77]。

对于青霉素过敏或者既往阿莫西林治疗失败的患者,使用伏诺拉生+四环素的双联方案同样有效,一项针对上述患者的研究显示,伏诺拉生+四环素方案在首次治疗组达到 100% 的 *HP* 根除率,在补救治疗组根除率也超过 90%,不良反应发生率较低且均轻微^[78]。

然而,也有研究发现 14 d 混合方案和 10 d 铋剂四联方案在 *HP* 的一线治疗中优于 14 d 大剂量双联方案,但是双联方案的不良反应更少。结果差异的原因可能是不同地区抗生素耐药率不同,以及这项研究中阿莫西林是在餐前服用的^[79]。

4. *HP* 根除治疗疗程

目前 *HP* 根除治疗常用疗程为 14 d,也有研究尝试缩短疗程。10 d 铋剂四联方案^[80]和 10 d 伏诺拉生+阿莫西林的大剂量双联方案^[81]也能达到 90% 以上的 *HP* 根除率。另外一项研究也发现为期 1 周的伏诺拉生三联方案与为期 2 周的 PPI 三联方案疗效相当,且耐受性良好。伏诺拉生更快速、持续和更大程度的抑酸加强了抗生素的疗效,因此可以缩短疗程^[82]。对于四联和双联方案也发现 10 d 以伏

诺拉生为基础的治疗与 14 d 以 PPI 为基础的治疗效果相当^[83-84]。

DDW 新进展:

一项我国的临床研究发现,14 d 的 P-CAB 铋剂四联方案非劣效于 14 d 艾司奥美拉唑铋剂四联方案,P-CAB 组根除率较高,两组安全性相似^[85]。

鉴于标准剂量四环素有较高的不良事件风险,有研究者探究减量四环素方案,发现减量四环素铋剂四联方案(四环素 500 mg, bid)HP 根除非劣效于标准剂量四环素铋剂四联方案(四环素 750 mg, bid; 四环素 500 mg, tid),且具有更好的安全性^[86]。有研究在四联方案中使用米诺环素(100 mg, bid)代替四环素,取得很好的疗效,同时具有良好的安全性和依从性^[87]。

一项系统回顾和荟萃分析显示,与非铋剂方案相比,添加铋剂根除 HP 疗效更好,并且添加铋剂方案在用药依从性和不良事件方面没有表现出明显差异^[88]。

将 7 d 和 10 d 的 P-CAB+阿莫西林+铋剂方案与 14 d 的 PPI 标准三联方案进行比较发现,10 d 的 P-CAB 方案 HP 根除率高于 14 d 的 PPI 三联方案,且耐受性良好;7 d 的 P-CAB 方案耐受性良好,HP 根除率高于 14 d 的 PPI 三联方案,但差异没有统计学意义;7 d 或 10 d 的 P-CAB 方案可能是治疗 HP 的一种替代方案,具有疗程短、不良反应少、避免不必要的抗生素等优点^[89]。

四、总结

全球 HP 感染率仍不容乐观,多项研究证实 HP 感染为多种消化系统疾病的主要病因。P-CAB 作为一种全新抑酸药物,首剂全效、快速起效、抑酸效果好且不受进食影响,为 HP 根除治疗提供全新选择。多个指南或共识推荐 P-CAB 用于 HP 的一线 and 二线根除方案。P-CAB 铋剂四联方案能达到满意根除率。大剂量双联方案被推荐作为 HP 初次和再次治疗方案。7 d 或 10 d 缩短疗程的 HP 根除方案可能是一种替代方案。未来,更好的 HP 治疗方案还需要进一步探究。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] Hooi J, Lai WY, Ng WK, et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis[J]. Gastroenterology, 2017, 153(2): 420-429. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.04.022.

[2] Lanás A, Chan F. Peptic ulcer disease[J]. Lancet, 2017, 390(10094):613-624. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32404-7.

[3] Wang F, Meng W, Wang B, et al. *Helicobacter pylori*-induced gastric inflammation and gastric cancer[J]. Cancer Lett, 2014, 345(2):196-202. DOI: 10.1016/j.canlet.2013.08.016.

[4] Li Y, Choi H, Leung K, et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection between 1980 and 2022: a systematic review and meta-analysis[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2023, 8(6): 553-564. DOI: 10.1016/S2468-1253(23)00070-5.

[5] Ren S, Cai P, Liu Y, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in China: a systematic review and meta-analysis[J]. J Gastroenterol Hepatol. 2022, 37(3): 464-470. DOI: 10.1111/jgh.15751.

[6] 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. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-328965.

[7] Habbash F, Alalwan TA, Perna S, et al. Association between dietary habits and helicobacter pylori infection among bahraini adults[J]. Nutrients, 2022, 14(19): 4215. DOI: 10.3390/nu14194215.

[8] Shafir A, Shauly-Aharonov M, Katz LH, et al. The association between serum vitamin D levels and *Helicobacter pylori* presence and eradication[J]. Nutrients, 2021, 13(1):278. DOI: 10.3390/nu13010278.

[9] Zhang K, Han Y, Gu F, et al. Association between dietary zinc intake and *Helicobacter pylori* seropositivity in US adults: National Health and Nutrition Examination Survey[J]. Front Nutr, 2023, 10:1243908. DOI: 10.3389/fnut.2023.1243908.

[10] Shi L, Zhang D. Association of dietary inflammation index and *Helicobacter pylori* immunoglobulin G seropositivity in US adults: a population-based study[J]. Mediators Inflamm, 2023, 2023:8880428. DOI: 10.1155/2023/8880428.

[11] Xiong YJ, Du LL, Diao YL, et al. Association of dietary inflammatory index with helicobacter pylori infection and mortality among US population[J]. J Transl Med, 2023, 21(1): 538. DOI: 10.1186/s12967-023-04398-8.

[12] Sohoul MH, Haghshenas N, Pouladi F, et al. Association between glycemic index and *Helicobacter pylori* infection risk among adults: a case-control study[J]. Nutrition, 2021, 83: 111069. DOI: 10.1016/j.nut.2020.111069.

[13] Wang Y, Du J, Zhang D, et al. Primary antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* in China: a systematic review and meta-analysis[J]. J Glob Antimicrob Resist. 2023, 34:30-38. DOI: 10.1016/j.jgar.2023.05.014.

[14] Ho J, Navarro M, Sawyer K, et al. *Helicobacter pylori* antibiotic resistance in the United States between 2011 and 2021: a systematic review and meta-analysis[J]. Am J Gastroenterol, 2022, 117(8): 1221-1230. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001828.

[15] Megraud F, Bruyndonckx R, Coenen S, et al. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe in 2018 and its relationship to antibiotic consumption in the community[J]. Gut, 2021, 70(10): 1815-1822. DOI: 10.1136/gutjnl-2021-324032.

[16] Kouhsari E, Sadeghifard N, Khadiv A, et al. Heteroresistance to clarithromycin and metronidazole in patients with a *Helicobacter pylori* infection: a systematic review and meta-analysis[J]. Ann Clin Microbiol Antimicrob, 2022, 21(1):

19. DOI: 10.1186/s12941-022-00509-3.
- [17] Choe Y, Kim JS, Choi HH, et al. The influence of past metronidazole exposure on the outcome of *Helicobacter pylori* eradication[J]. Front Microbiol, 2022, 13: 857569. DOI: 10.3389/fmicb.2022.857569.
- [18] Guo CG, Jiang F, Cheung KS, et al. Timing of prior exposure to antibiotics and failure of *Helicobacter pylori* eradication: a population-based study[J]. J Antimicrob Chemother, 2022, 77(2):517-523. DOI: 10.1093/jac/dkab415.
- [19] Beer A, Hudler H, Hader M, et al. Apparent intracellular *Helicobacter pylori* detected by immunohistochemistry: the missing link in eradication failure[J]. Clin Infect Dis, 2021, 73(7):e1719-e1726. DOI: 10.1093/cid/ciaa839.
- [20] Eto H, Suzuki S, Kusano C, et al. Impact of body size on first-line *Helicobacter pylori* eradication success using vonoprazan and amoxicillin dual therapy[J]. Helicobacter, 2021, 26(2):e12788. DOI: 10.1111/hel.12788.
- [21] Guan JL, Han YY, Wang MR, et al. Impact of body size on efficacy of high-dose dual therapy for *Helicobacter pylori* eradication[J]. Helicobacter, 2023, 28(2): e12953. DOI: 10.1111/hel.12953.
- [22] Song X, Cai C, Jin Q, et al. The efficacy of *Helicobacter pylori* eradication in diabetics and its effect on glycemic control: a systematic review and meta-analysis[J]. Helicobacter, 2021, 26(2):e12781. DOI: 10.1111/hel.12781.
- [23] Chang A, Chang A, Chen WT, et al. Triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication and the risk of hypoglycemia in patients with diabetes: a population-based cohort study[J]. BMC Public Health, 2023, 23(1): 1772. DOI: 10.1186/s12889-023-16689-2.
- [24] Yu J, Yang P, Qin X, et al. Impact of smoking on the eradication of *Helicobacter pylori*[J]. Helicobacter, 2022, 27(1): e12860. DOI: 10.1111/hel.12860.
- [25] Chen YC, Malfertheiner P, Yu HT, et al. The updated and secular trend of global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: a systematic review and meta-analysis[J]. Gastroenterology, 2023, 164(Suppl 6): S370. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(23\)01857-7](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(23)01857-7).
- [26] Yasuda T, Yagi N, Omatsu T, et al. Long-term prognosis and gastric cancer incidence after eradication of *Helicobacter pylori* using vonoprazan: a single center cross-sectional study [J]. Gastroenterology, 2023, 164(Suppl 6): S793. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(23\)02836-6](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(23)02836-6).
- [27] Zhao T, Liu F, Li Y. Effects of *Helicobacter pylori* eradication on esophageal motility, esophageal acid exposure, and gastroesophageal reflux disease symptoms[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2023, 13: 1082620. DOI: 10.3389/fcimb.2023.1082620.
- [28] Han YM, Chung SJ, Yoo S, et al. Inverse correlation between gastroesophageal reflux disease and atrophic gastritis assessed by endoscopy and serology[J]. World J Gastroenterol, 2022, 28(8):853-867. DOI: 10.3748/wjg.v28.i8.853.
- [29] Hojo M, Ueda K, Takeda T, et al. The relationship between *Helicobacter pylori* infection and reflux esophagitis and the long-term effects of eradication of *Helicobacter pylori* on reflux esophagitis[J]. Therap Adv Gastroenterol, 2021, 14:1-10. DOI: 10.1177/17562848211059942.
- [30] Guo CG, Zhang F, Jiang F, et al. Long-term effect of *Helicobacter pylori* eradication on colorectal cancer incidences [J]. Therap Adv Gastroenterol, 2023, 16: 17562848231170943. DOI: 10.1177/17562848231170943.
- [31] Ralser A, Dietl A, Jarosch S, et al. *Helicobacter pylori* promotes colorectal carcinogenesis by deregulating intestinal immunity and inducing a mucus-degrading microbiota signature[J]. Gut, 2023, 72(7): 1258-1270. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-328075.
- [32] Lei Y, Liu X, Liu J, et al. Inverse association between *Helicobacter pylori* infection and unexplained isolated terminal ileitis: a retrospective study[J]. J Inflamm Res, 2021, 14: 3015-3021. DOI: 10.2147/JIR.S319561.
- [33] Mizukami K, Sugano K, Takeshima T, et al. Disease trends after *Helicobacter pylori* eradication based on Japanese nationwide claims and the health check-up database[J]. World J Gastroenterol, 2023, 29(4):692-705. DOI: 10.3748/wjg.v29.i4.692.
- [34] Yu Y, Zhu S, Li P, et al. *Helicobacter pylori* infection and inflammatory bowel disease: a crosstalk between upper and lower digestive tract[J]. Cell Death Dis, 2018, 9(10):961. DOI: 10.1038/s41419-018-0982-2.
- [35] Wang C, Yin Y, Wang L, et al. Association between *Helicobacter pylori* infection and irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. Postgrad Med J, 2023, 99(1169):166-175. DOI: 10.1136/postgradmedj-2021-141127.
- [36] Ishioka M, Yoshio T, Miyamoto Y, et al. Incidence of metachronous cancer after endoscopic submucosal dissection: a comparison between undifferentiated-type and differentiated-type early gastric cancer[J]. Gastrointest Endosc, 2021, 93(3): 557-564. e1. DOI: 10.1016/j.gie.2020.06.067.
- [37] Na YS, Kim SG, Cho SJ. Risk assessment of metachronous gastric cancer development using OLGA and OLGIM systems after endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: a long-term follow-up study[J]. Gastric Cancer, 2023, 26(2):298-306. DOI: 10.1007/s10120-022-01361-2.
- [38] Kato M, Hayashi Y, Nishida T, et al. *Helicobacter pylori* eradication prevents secondary gastric cancer in patients with mild-to-moderate atrophic gastritis[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2021, 36(8):2083-2090. DOI: 10.1111/jgh.15396.
- [39] Cen L, Wu J, Zhu S, et al. The potential bidirectional association between *Helicobacter pylori* infection and gallstone disease in adults: a two-cohort study[J]. Eur J Clin Invest, 2023, 53(2):e13879. DOI: 10.1111/eci.13879.
- [40] Ma Z, Chu X, Yan X, et al. Association between *Helicobacter pylori* infection and non-alcoholic fatty liver disease for Asian and non-Asian population: a systematic review and meta-analysis[J]. Front Public Health, 2022, 10: 1062942. DOI: 10.3389/fpubh.2022.1062942.
- [41] Du YL, Guo HZ, Lu SQ, et al. Study on the correlation between the severity of reflux esophagitis and *Helicobacter pylori* infection[j]. Gastroenterology, 2023, 164(Suppl 6): S1202-1203. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(23\)03777-0](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(23)03777-0).
- [42] Shah S, Camargo MC, Lamm M, et al. Association between *Helicobacter pylori* diagnosis and colorectal cancer, based on a nationwide cohort analysis[J]. Gastroenterology, 2023, 164(Suppl 6): S369-370. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(23\)01856-5](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(23)01856-5).
- [43] Boustany A, Onwuzo S, Alchirazi KA, et al. Epidemiology and risk of colorectal cancer in patients with *Helicobacter pylori* infection: a population-based study[J]. Gastroenterology, 2023, 164(Suppl 6): S319. DOI:10.1016/S0016-5085(23)01721-3.
- [44] Graham DY, Fischbach L. *Helicobacter pylori* treatment in the

- era of increasing antibiotic resistance[J]. Gut, 2010, 59(8): 1143-1153. DOI: 10.1136/gut.2009.192757.
- [45] Scott D, Weeks D, Melchers K, et al. The life and death of *Helicobacter pylori*[J]. Gut, 1998, 43(Suppl 1): S56-60. DOI: 10.1136/gut.43.2008.s56.
- [46] Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report[J]. Gut, 2022. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-327745. [epub ahead of print]
- [47] Erah PO, Goddard AF, Barrett DA, et al. The stability of amoxycillin, clarithromycin and metronidazole in gastric juice: relevance to the treatment of *Helicobacter pylori* infection[J]. J Antimicrob Chemother, 1997, 39(1): 5-12. DOI: 10.1093/jac/39.1.5.
- [48] 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. DOI: 10.3760/cma.j.cn311367-20220929-00479.
- [49] Scarpignato C, Hunt RH. The potential role of potassium-competitive acid blockers in the treatment of gastroesophageal reflux disease[J]. Curr Opin Gastroenterol, 2019, 35(4): 344-355. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000543.
- [50] Ghim JL, Chin MC, Jung J, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of tegoprazan coadministered with amoxicillin and clarithromycin in healthy subjects[J]. J Clin Pharmacol, 2021, 61(7): 913-922. DOI: 10.1002/jcph.1805.
- [51] Han S, Choi HY, Kim YH, et al. Effect of food on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single oral dose of tegoprazan[J]. Clin Ther, 2021, 43(8): 1371-1380. DOI: 10.1016/j.clinthera.2021.06.007.
- [52] Yamasaki H, Kawaguchi N, Nonaka M, et al. In vitro metabolism of TAK-438, vonoprazan fumarate, a novel potassium-competitive acid blocker[J]. Xenobiotica, 2017, 47(12): 1027-1034. DOI: 10.1080/00498254.2016.1203505.
- [53] Morino Y, Sugimoto M, Nagata N, et al. Influence of cytochrome P450 2C19 genotype on *Helicobacter pylori* proton pump inhibitor-amoxicillin-clarithromycin eradication therapy: a meta-analysis[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 759249. DOI: 10.3389/fphar.2021.759249.
- [54] Ariño Pérez I, Martínez-Domínguez SJ, Alfaro Almajano E, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection and effectiveness rates in daily clinical practice in Spain: 2010-2019[J]. Antibiotics (Basel), 2022, 11(5): 698. DOI: 10.3390/antibiotics11050698.
- [55] Zhao H, Yan P, Zhang N, et al. The recurrence rate of *Helicobacter pylori* in recent 10 years: a systematic review and meta-analysis[J]. Helicobacter, 2021, 26(6): e12852. DOI: 10.1111/hel.12852.
- [56] Han Z, Li Y, Kong Q, et al. Efficacy of bismuth for antibiotic-resistant *Helicobacter pylori* strains eradication: a systematic review and meta-analysis[J]. Helicobacter, 2022, 27(6): e12930. DOI: 10.1111/hel.12930.
- [57] Gatta L, Nyssen OP, Fiorini G, et al. Effectiveness of first and second-line empirical treatment in Italy: results of the European registry on *Helicobacter pylori* management[J]. United European Gastroenterol J, 2023, 11(1): 103-113. DOI: 10.1002/ueg2.12348.
- [58] Kim JY, Lee SY, Kim H, et al. Efficacy of seven-day potassium-competitive acid blocker-based first-line *Helicobacter pylori* eradication therapy administered with bismuth[J]. Yonsei Med J, 2021, 62(8): 708-716. DOI: 10.3349/yymj.2021.62.8.708.
- [59] Kim JS, Ko W, Chung JW, et al. Efficacy of tegoprazan-based bismuth quadruple therapy compared with bismuth quadruple therapy for *Helicobacter pylori* infection: a randomized, double-blind, active-controlled study[J]. Helicobacter, 2023, 28(3): e12977. DOI: 10.1111/hel.12977.
- [60] Hsu PI, Tsay FW, Kao JY, et al. Tetracycline-levofloxacin versus amoxicillin-levofloxacin quadruple therapies in the second-line treatment of *Helicobacter pylori* infection[J]. Helicobacter, 2021, 26(5): e12840. DOI: 10.1111/hel.12840.
- [61] Huang Y, Chen J, Ding Z, et al. Minocycline vs. tetracycline in bismuth-containing quadruple therapy for *Helicobacter pylori* rescue treatment: a multicentre, randomized controlled trial[J]. J Gastroenterol, 2023, 58(7): 633-641. DOI: 10.1007/s00535-023-01991-y.
- [62] Zhang Y, Suo B, Tian X, et al. New regimens as first-line eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection in patients allergic to penicillin: a randomized controlled trial[J]. Helicobacter, 2023, 28(2): e12956. DOI: 10.1111/hel.12956.
- [63] Zhao J, Zou Y, Li K, et al. Doxycycline and minocycline in *Helicobacter pylori* treatment: a systematic review and meta-analysis[J]. Helicobacter, 2021, 26(5): e12839. DOI: 10.1111/hel.12839.
- [64] Chen MJ, Chen PY, Fang YJ, et al. Molecular testing-guided therapy versus susceptibility testing-guided therapy in first-line and third-line *Helicobacter pylori* eradication: two multicentre, open-label, randomised controlled, non-inferiority trials[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2023, 8(7): 623-634. DOI: 10.1016/S2468-1253(23)00097-3.
- [65] Cummings LC, Hojat LS, Nguyen DC, et al. Tailored treatment based on *Helicobacter pylori* genetic markers of resistance is associated with higher eradication success[J]. Am J Gastroenterol, 2023, 118(2): 360-363. DOI: 10.14309/ajg.0000000000002085.
- [66] Qiao C, Li Y, Liu J, et al. Clarithromycin versus furazolidone for naive *Helicobacter pylori* infected patients in a high clarithromycin resistance area[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2021, 36(9): 2383-2388. DOI: 10.1111/jgh.15468.
- [67] Resina E, Gisbert JP. Rescue therapy with furazolidone in patients with at least five eradication failures and multi-resistant *H. pylori* infection[J]. Antibiotics(Basel), 2021, 10(9): 1028. DOI: 10.3390/antibiotics10091028.
- [68] Chey WD, Megraud F, Laine L, et al. Vonoprazan triple and dual therapy for *Helicobacter pylori* infection in the United States and Europe: randomized clinical trial[J]. Gastroenterology, 2022, 163(3): 608-619. DOI: 10.1053/j.gastro.2022.05.055.
- [69] Chey WD, Megraud F, Laine L, et al. *Helicobacter pylori* eradication rates with vonoprazan: subgroup analysis from the phase 3 phalcon hp trial[J]. Gastroenterology, 2023, 164(Suppl 6): S378. DOI: 10.1016/S0016-5085(23)01877-2.
- [70] Bi H, Chen X, Chen Y, et al. Efficacy and safety of high-dose esomeprazole-amoxicillin dual therapy for *Helicobacter pylori* rescue treatment: a multicenter, prospective, randomized, controlled trial[J]. Chin Med J (Engl), 2022, 135(14): 1707-1715. DOI: 10.1097/CM9.0000000000002289.
- [71] Hu J, Mei H, Su NY, et al. Eradication rates of *Helicobacter pylori* in treatment-naive patients following 14-day vonoprazan-amoxicillin dual therapy: a multicenter randomized controlled trial in China[J]. Helicobacter, 2023, 28(4): e12970. DOI: 10.1111/hel.12970.
- [72] Su NY, Shi Q, Mei H, et al. Efficacy and safety of

- vonoprazan-based dual therapy and esomeprazole-based dual therapy in eradicating primary *Helicobacter pylori* infection: a propensity score matching analysis[J]. *Helicobacter*, 2023, 28(5):e13003. DOI: 10.1111/hel.13003.
- [73] Guan JL, Hu YL, An P, et al. Comparison of high-dose dual therapy with bismuth-containing quadruple therapy in *Helicobacter pylori*-infected treatment-naïve patients: an open-label, multicenter, randomized controlled trial[J]. *Pharmacotherapy*, 2022, 42(3): 224-232. DOI: 10.1002/phar.2662.
- [74] Gao W, Teng G, Wang C, et al. Eradication rate and safety of a "simplified rescue therapy": 14-day vonoprazan and amoxicillin dual regimen as rescue therapy on treatment of *Helicobacter pylori* infection previously failed in eradication: a real-world, retrospective clinical study in China[J]. *Helicobacter*, 2022, 27(5):e12918. DOI: 10.1111/hel.12918.
- [75] Hu Y, Xu X, Liu XS, et al. Fourteen-day vonoprazan and low- or high-dose amoxicillin dual therapy for eradicating *Helicobacter pylori* infection: a prospective, open-labeled, randomized non-inferiority clinical study[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:1049908. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1049908.
- [76] Hu Y, Xu X, Ouyang YB, et al. Optimization of vonoprazan-amoxicillin dual therapy for eradicating *Helicobacter pylori* infection in China: a prospective, randomized clinical pilot study[J]. *Helicobacter*, 2022, 27(4): e12896. DOI: 10.1111/hel.12896.
- [77] Tai WC, Yang SC, Yao CC, et al. The efficacy and safety of 14-day rabeprazole plus amoxicillin high dose dual therapy by comparing to 14-day rabeprazole-containing hybrid therapy for the naïve *Helicobacter pylori* infection in Taiwan: a randomized controlled trial[J]. *Infect Dis Ther*, 2023, 12(5): 1415-1427. DOI: 10.1007/s40121-023-00811-3.
- [78] Gao W, Xu Y, Liu J, et al. A real-world exploratory study on the feasibility of vonoprazan and tetracycline dual therapy for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in special populations with penicillin allergy or failed in previous amoxicillin-containing therapies[J]. *Helicobacter*, 2023, 28(2): e12947. DOI: 10.1111/hel.12947.
- [79] Hsu PI, Chen KY, Tai WC, et al. Hybrid, high-dose dual and bismuth quadruple therapies for first-line treatment of *Helicobacter pylori* infection in Taiwan: a multicenter, open-label, randomized trial[J]. *Am J Gastroenterol*, 2023, 118(7):1184-1195. DOI: 10.14309/ajg.0000000000002255.
- [80] Nyssen OP, Bordin D, Tepes B, et al. European Registry on *Helicobacter pylori* management (Hp-EuReg): patterns and trends in first-line empirical eradication prescription and outcomes of 5 years and 21 533 patients[J]. *Gut*, 2021, 70(1): 40-54. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321372.
- [81] Qian HS, Li WJ, Dang YN, et al. Ten-day vonoprazan-amoxicillin dual therapy as a first-line treatment of *Helicobacter pylori* infection compared with bismuth-containing quadruple therapy[J]. *Am J Gastroenterol*, 2023, 118(4):627-634. DOI: 10.14309/ajg.0000000000002086.
- [82] Ang D, Koo SH, Chan YH, et al. Clinical trial: seven-day vonoprazan- versus 14-day proton pump inhibitor-based triple therapy for first-line *Helicobacter pylori* eradication[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2022, 56(3):436-449. DOI: 10.1111/apt.17070.
- [83] Han YY, Zhou L, Hu YL, et al. Comparison of vonoprazan-based with rabeprazole-based dual therapy for treatment-naïve patients of *Helicobacter pylori* infection: a prospective, multi-center, randomized controlled study[J]. *J Gastroenterol*, 2023, 58(12): 1167-1177. DOI: 10.1007/s00535-023-02042-2.
- [84] Lu L, Wang Y, Ye J, et al. Quadruple therapy with vonoprazan 20 mg daily as a first-line treatment for *Helicobacter pylori* infection: a single-center, open-label, noninferiority, randomized controlled trial[J]. *Helicobacter*, 2023, 28(1): e12940. DOI: 10.1111/hel.12940.
- [85] Song Z, Du Q, Zhang G, et al. A randomized, double-blind, phase 3 study to evaluate the efficacy and safety of vonoprazan-based versus esomeprazole-based bismuth-containing quadruple therapy for the eradication of *Helicobacter pylori* infection in China[J]. *Gastroenterology*, 2023, 164(Suppl 6): S375. DOI: 10.1016/S0016-5085(23)01870-X.
- [86] Sun Y, Zhu M, Yue L, et al. Eradication rate and safety of reduced-tetracycline vs standard-tetracycline, furazolidone-containing quadruple regimen for *Helicobacter pylori* infection: a single center retrospective study in China[J]. *Gastroenterology*, 2023, 164(Suppl 6): S379. DOI: 10.1016/S0016-5085(23)01880-2.
- [87] Zhou J, Tang X, Shen Y, et al. Minocycline-based bismuth quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a pilot study[J]. *Gastroenterology*, 2023, 164(Suppl 6): S379. DOI: 10.1016/S0016-5085(23)01881-4.
- [88] Choe AR, Tae CH, Byeon JR, et al. Bismuth enhances the efficacy for eradication of *Helicobacter pylori*: systemic review and meta-analysis[J]. *Gastroenterology*, 2023, 164(Suppl 6): S1191. DOI:10.1016/S0016-5085(23)03741-1.
- [89] Phetkee T, Anansawat V, Suksamai A, et al. Efficacy of 7-day and 10-day of vab (vonoprazan, amoxicillin, and bismuth subsalicylate) versus 14-day standard triple therapy for first-line *Helicobacter pylori* eradication: a multicenter randomized controlled trial[J]. *Gastroenterology*, 2023, 164(Suppl 6): S375-376. DOI: 10.1016/S0016-5085(23)01871-1.