

岩藻多糖抗幽门螺杆菌作用的研究进展

徐 颜, 郝静雯, 田字彬, 于亚男*

青岛大学附属医院消化内科, 山东 青岛

收稿日期: 2024年11月25日; 录用日期: 2024年12月18日; 发布日期: 2024年12月26日

摘 要

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)被世界卫生组织(WHO)认定为I类致癌因子, 全球Hp感染率高达40%。目前根除Hp的治疗方案是基于抑酸剂和抗生素的组合。但由于广泛和/或滥用抗生素, 部分Hp菌株产生了抗生素耐药性, 导致治疗失败。Hp通过其多种致病因子在胃粘膜中生存和定植, 致病靶点多样化。近年来, 开发可替代、有效且无害的根除或清除Hp物质成为研究热点。岩藻多糖因其具有抗黏附、抗氧化、抗毒性、免疫调节、抗凝血和抗感染等多种生物活性, 显示出潜在的抗Hp作用。现有研究表明, 岩藻多糖抗Hp的机制主要包括: 阻止粘附定植于胃粘膜、直接或间接减轻胃粘膜炎症、减轻氧化应激及改善肠道微生态等。本综述将总结当前关于岩藻多糖抗Hp作用机制的研究进展, 并探讨其在Hp根除治疗中的应用前景。

关键词

幽门螺杆菌, 岩藻多糖

Research Progress on the Anti-*Helicobacter pylori* Effect of Fucoidan

Yan Xu, Jingwen Hao, Zibin Tian, Yanan Yu*

Department of Gastroenterology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Nov. 25th, 2024; accepted: Dec. 18th, 2024; published: Dec. 26th, 2024

Abstract

Helicobacter pylori (Hp) has been classified as a Group I carcinogen by the World Health Organization (WHO), with a global infection rate reaching 40%. Currently, the standard treatment for eradicating Hp is based on a combination of acid suppressants and antibiotics. However, due to the

*通讯作者。

widespread and/or improper use of antibiotics, some Hp strains have developed antibiotic resistance, often leading to treatment failure. Hp possesses a variety of pathogenic factors that allow it to survive and colonize the gastric mucosa, resulting in diverse pathogenic targets. In recent years, the development of alternative, effective, and harmless substances for the eradication or clearance of Hp has become a research hotspot. Fucoidan, with its multiple biological activities including anti-adhesion, antioxidant, antitoxic, immunomodulatory, anticoagulant, and anti-infection properties, has shown potential anti-Hp effects. Current research indicates that the mechanisms by which fucoidan exerts its anti-Hp effects include preventing adhesion and colonization on the gastric mucosa, directly or indirectly reducing gastric mucosal inflammation, alleviating oxidative stress, and improving gut microbiota. This review will summarize the current research progress on the mechanisms by which fucoidan exerts its anti-*Helicobacter pylori* effects and explore its potential application in Hp eradication therapy.

Keywords

Helicobacter pylori, Fucoidan

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)概述

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)是一种革兰阴性杆菌,由澳大利亚科学家 Barry Marshall 和 Robin Warren 于 1982 年首次成功从胃黏膜中分离并培养出来[1]。1994 年,世界卫生组织(WHO)将其定义为 I 类致癌因子[2]。在《Hp 京东共识(2015)》[3]及《马斯特里赫特 VI/佛罗伦萨共识(2022)》[4]中均认为 Hp 感染为一种感染性疾病。Hp 是慢性胃炎最常见的病因,与消化性溃疡、胃癌和胃粘膜相关淋巴组织(MALT)淋巴瘤等疾病的发生密切相关[5]。

1.1. 定植

定植是 Hp 致病的关键步骤,它依赖于该细菌在胃黏膜深层的适应和定居能力。Hp 具有多种机制来适应胃的生态环境,包括运动性、尿素酶产生和粘附能力等。① Hp 通过螺旋状的形状和鞭毛,使其能够在胃酸和粘液中向上皮细胞移动[6]。② 其中脲酶保护细菌免受胃酸的侵害,有利于黏附定植[7]。③ 随后通过锚定在 Hp 外膜上的表面分子(粘附素)与宿主细胞受体结合,在上皮细胞脱落、粘液层更新以及胃排空力作用下实现高度定植[8]。如 BabA 与表达在胃上皮细胞上的 Lewis b 血型抗原结合[9], SabA 与宿主唾液酸-Lewis x 抗原结合[10], AlpA/AlpB 与细胞外基质糖蛋白层粘蛋白 laminin 结合[11]。各个粘附素对细菌-细胞粘附和致病性仍在研究中。

1.2. 致病机制

Cag 致病岛(CagPAI)编码 Cag IV 型分泌系统(type IV secretion system, T4SS)和 CagA 蛋白。T4SS 是一种可跨越细菌细胞膜的蛋白质复合体,在细菌黏附宿主细胞后,直接将包括 CagA 蛋白在内的不同效应分子输送到宿主细胞内[12]。这些分子与细胞内靶点相互作用,影响细胞内信号传导通路和细胞功能[13]。例如, CagA 蛋白在宿主上皮内细胞被磷酸化,激活 MAPK 信号通路,导致细胞炎症和凋亡,激活 PI3K/Akt 信号通路,刺激细胞增殖等[14] [15]。许多受影响的途径最终汇聚于 NF- κ B 的激活,导致 IL-8 等趋化因子和细胞因子的表达及释放增加[16]。此外, Hp 菌株分泌空泡毒素 A (VacA),可以诱导细胞凋

亡或坏死, 诱导自噬, 抑制 T 细胞和 B 细胞的增殖, 同时 VacA 也可以激活 NF- κ B 通路[17], 诱导下游促炎因子 IL-8、IL-6、IL-12、IL-1 β 、TNF- α 等的分泌[18]。Hp 在胃粘膜的定植诱导胃上皮细胞的促炎反应, 从招募不同的免疫细胞到粘膜下, 导致慢性活动性胃炎[19]。这种持续数十年的胃黏膜炎症被认为是导致胃萎缩并最终引发胃癌的重要驱动力, Correa 级联模型描述了一个多阶段、多因素的过程, 从浅表性胃炎开始, 发展到萎缩性胃炎、肠上皮化生和异型增生, 最后演变为胃腺癌[20]。

1.3. 治疗

根除或清除 Hp 可减少或消除 Hp 长期慢性炎症带来的影响, 主要获益包括减轻患者胃黏膜炎症、溃疡病治愈、预防溃疡复发、降低胃癌发生风险等[5]。目前主要的治疗方案是基于抑酸剂和抗生素的组合。抗生素耐药性是治疗失败的最重要因素[21], 其中甲硝唑、克拉霉素、左氧氟沙星的总体耐药率总体较高[22]。在来自欧洲 Hp 管理注册中心(Hp-EuReg)的 2852 名未接受治疗的患者中, 甲硝唑、克拉霉素和左氧氟沙星的耐药率分别为 30%、25%和 20% [23][24]。中国的一项多中心研究数据, 2010 年到 2016 年期间, Hp 对甲硝唑、克拉霉素、左氧氟沙星的初次耐药率分别为 78.2%、22.1%、19.2% [25]。此外, 长期应用抗生素及质子泵抑制剂导致的胃肠功能紊乱及肠道菌群失调等不良反应, 降低了患者的依从性。

2. 岩藻多糖与 Hp

岩藻多糖(Fucoidan)最早由 Kylin 于 1913 年从掌状海带中提取的, 它是一类含有 L-岩藻糖和硫酸基团的水溶性杂多糖[26]。岩藻多糖具有多种生物活性, 如抗氧化、抗病毒、抗凝血、抗肿瘤、神经保护、调节肠道菌群和增强机体免疫机能等[26]-[29]。本文探讨了岩藻多糖对 Hp 感染致病靶点的影响, 包括尿素酶、粘附素、空泡毒素 A (VacA)和 IL-8 等。岩藻多糖的主要作用靶点是胃黏膜的细胞受体。1998 年, Hideyuki Shibata 等人发现了岩藻糖胶可阻断 Leb 和硫脂介导的 Hp 与胃细胞的附着, 抑制 Hp 与人胃细胞系 MKN28 和 Kato III 的结合。通过 Western 印迹分析发现 Hp 细胞表面存在岩藻糖胶结合蛋白。因此推测, 岩藻糖胶通过阻止细菌附着在胃上皮细胞上来发挥清除 Hp 的作用, 而不是由于其具备抑菌或杀菌活性[30]。

2.1. 抑制 Hp 与胃粘蛋白的粘附

Hideyuki Shibata 等人的研究表明, 通过在离体实验中使用粘蛋白包被的微孔板, 检测枝虹吸虫等多糖对 Hp 与猪胃粘液黏附的抑制作用。研究发现, 来自褐藻的岩藻多糖在 pH 2.0 和 pH 4.0 下均抑制 Hp 在猪胃粘膜上的附着, 而非硫酸化(葡聚糖和甘露聚糖)和羧化多糖不具备抑制 Hp 与粘蛋白粘附的能力。因此, 硫酸多糖在酸性条件下可能具有抑制 Hp 附着在胃粘液上的潜力, 进而在体内预防 Hp 的感染。在动物实验中, 通过给接种 Hp 的蒙古沙土鼠饮用含有岩藻多糖的水, 研究进一步评估了岩藻多糖的作用。接种 Hp 6 周后处死沙鼠, 进行胃部病变的大体和显微检查以及胃黏膜中 Hp 的活菌计数。结果表明, Hp 对照组沙土鼠均出现严重胃炎, 腺体水肿、出血, 显微镜下可见糜烂, 有大量中性粒细胞和淋巴细胞浸润。而饮用含有 0.05%岩藻多糖水的沙土鼠, 出现胃粘膜水肿的数量减少至 40%, 且只有一半的沙鼠出现粘膜出血点。当将岩藻多糖浓度提高到 0.5%时, Hp 的定植率降至 20%。在添加 0.05%和 0.5%岩藻糖胶的两组沙土鼠中, 共有 30%的沙土鼠未感染 Hp [31]。在体外抗菌活性试验中, Jingmei Cai 等人将 Hp (1×10^8 CFU/mL)与连续稀释的 Femy-R7 (岩藻多糖和月见草提取物组成)孵育 3 天, 结果表明, Femy-R7 在 100 μ g/mL 时完全抑制细菌生长, 确认为最小抑菌浓度。此外, 经过 6 h 的孵育, Femy-R7 以浓度依赖的方式抑制尿素酶的活性, 其抑制浓度的中位数为 1500 μ g/mL。在体内实验中, 雄性 C57BL/6 小鼠接种 Hp (5×10^9 CFU/只, 3 次), 同时口服 Femy-R7 10、30 和 100 mg/kg, 每日 2 次, 连续 7 天。结果显示, Femy-R7 在 30~100 mg/kg 时具有较高的清除能力, 在所有剂量(10、30 和 100 mg/kg)下均可达到 50%以

上的有效率。且与对照组泮托拉唑明显的抑酸作用不同, Femy-R7 对胃的 pH、游离 HCl 和总酸度没有显著影响[32]。Eng-Guan Chua 通过特定方法将 Hp 接种到 AGS 细胞中, 并在培养基中加入浓度为 100 $\mu\text{g/mL}$ 岩藻多糖, 发现岩藻多糖以更强的亲和力与 Hp 或 AGS 细胞结合, 从而将细菌从宿主细胞表面清除[33]。而在另一项研究中, 调查了岩藻多糖和硫酸多糖(包括肝素和葡聚糖)对肠肝幽门螺杆菌与小鼠巨噬细胞 J774A.1 结合的影响, 结果显示, 仅岩藻多糖显著减少了细菌与宿主细胞的结合[34]。岩藻多糖抑制 Hp 与胃粘蛋白的粘附的作用靶点值得进一步研究与探讨。在 2023 年, 孙静等人通过 RT-qPCR 实验发现, 葡萄籽提取物与岩藻多糖组合物在 1/2 MIC 浓度下, 能够显著抑制多种与 Hp 致病性相关的基因表达。该组合物显著降低了 *flaB* 和 *flgK* 基因的表达, 这些基因分别与幽门螺杆菌的鞭毛形成和运动密切相关。*flaB* 被认为是幽门螺杆菌正常运动所必需的基因, 而对 *flgK* (鞭毛钩蛋白)的研究表明, 它不仅参与鞭毛钩蛋白的结构组装, 还在鞭毛的抗原性形成中发挥重要作用。该组合物同时也能显著降低 *alpA* 和 *alpB* 基因的表达, *alpA* 和 *alpB* 基因主要通过与宿主的黏连蛋白层结合, 介导幽门螺杆菌与胃黏膜组织的黏附。当 *alpA* 和 *alpB* 基因缺失时, 幽门螺杆菌在动物体内的定植量显著减少。此外, 该组合物还有效降低 *ureI* 基因和 *VacA* 的表达[35]。

2.2. 抑制氧化应激

Hp 在胃粘膜的定植诱导胃上皮细胞的促炎反应, 导致慢性活动性胃炎, 发生 Hp 感染相关性胃炎后, 激发机体过度的氧化反应, 使得活性氧(reactive oxygen species, ROS)和活性氮(reactive nitrogen species, RNS)过度表达、过度积累。Hp 在进化过程中生成了一系列逃逸氧化应激的机制, 使机体的氧化应激反应反而更有助于 Hp 感染, 同时氧化应激破坏了机体自身系统的平衡并造成炎症等多种应激损伤, 产生恶性循环, 从而促进炎症环境, 且氧化应激生成的过氧化物、一氧化氮(NO)等产物的过表达使胃黏膜损伤加剧[36]-[38]。Chen 等人在 RAW264.7 细胞中加入内毒素诱导 NO 生成, 加入内毒素组的 NO 生成量为 100%。然后, 在 RAW264.7 细胞中, 加入不同浓度岩藻多糖的样品后测量内毒素诱导的 NO 产生浓度。结果表明, NO 浓度与细胞内岩藻多糖量成反比, 且呈剂量依赖关系。250 $\mu\text{g/mL}$ 岩藻多糖组细胞内 NO 的产生与脂多糖组比较差异有统计学意义。岩藻多糖可以抑制 Raw 264.7 细胞中 NO 的产生[39]。

2.3. 抑制炎症反应

2020 年 Liying Ni 等人通过对脂多糖诱导的 RAW 264.7 巨噬细胞测定, 发现岩藻多糖在体外对 RAW-264.7 细胞具有良好的抗炎作用, 抑制 NO 和促炎细胞因子(如 $\text{TNF-}\alpha$ 、 $\text{IL-1}\beta$ 和 IL-6)的产生, 并呈剂量依赖性[40]。2022 年, Chen 等在体外实验细胞因子分析时显示, 感染 Hp 2 周的小鼠 IL-6 、 $\text{IL-1}\beta$ 和 $\text{TNF-}\alpha$ 的表达水平显著升高, 而岩藻多糖能显著降低小鼠 IL-6 和肿瘤坏死因子- α 水平[39]。2017 年韩国的一项随机、双盲、安慰剂对照的清除 Hp 的临床试验, 治疗组餐前口服含岩藻多糖 75 mg、月见草精 75 mg (300 mg/d)的 Femy-R7 胶囊, 2 次/d, 疗程 8 周, 安慰剂对照组仅给予微晶纤维素 150 mg 胶囊。结果表明, Femy-R7 显著降低尿素呼气试验中超基线的 Delta 和血清胃蛋白酶原 I 和 II 水平, 且胃蛋白酶原 I/II 比值升高, 表明 Femy-R7 通过清除胃粘膜中的 Hp 而改善炎症反应[41]。岩藻多糖作用于炎症过程的不同阶段: 阻断淋巴细胞的黏附和侵袭、抑制多种酶、诱导细胞凋亡。最可能的作用机制是下调 MAPK 和 NF- κB 信号通路, 进而减少促炎细胞因子的产生[42]。

2.4. 调节肠道微生态

在一项动物实验中, 将 C57BL/6 品系小鼠每天灌胃 40 g/L 岩藻多糖 3 mL, 持续 2 周, 后 3 周给予 Hp 菌悬液 3 mL 建立 Hp 感染模型。通过分析小鼠粪便发现, 与未干预组相比较, 干预组中有害菌群如脱硫弧菌以及泽泻属显著减少, 双歧杆菌、粪便杆菌等有益菌的相对丰富显著增加, 说明岩藻多糖可以

调节 Hp 感染小鼠的肠道菌群紊乱[28]。Wang 等人通过将 Hp 感染患者随机分为标准四联疗法、标准四联疗法 + 岩藻多糖组及岩藻多糖 + 标准四联序贯组,通过分析患者粪便,证明 Hp 感染可致肠道生物多样性下降,通过岩藻多糖干预后,增加了肠道微生物的多样性,改善了肠道菌群结构的紊乱状况,增加了有益菌群如双歧杆菌的丰度,还减少了条件致病菌的丰度,显著改善了肠道菌群的平衡状态。此外,岩藻多糖通过促进短链脂肪酸(SCFAs)的生成,进一步增强了肠道屏障功能和抗炎作用,从而缓解了 Hp 根除过程中常见的胃肠道不适症状。且在根除 Hp 治疗前给予岩藻多糖可能比在治疗期间加入岩藻糖胶更有效地维持肠道微生物区系组成[43]。

3. 讨论

岩藻多糖作为一种天然的活性物质,展现了其在抗 Hp 感染中的多重作用机制,包括抑制细菌粘附、抑制氧化应激、减轻炎症反应和调节肠道微生态。尽管现有研究提供了岩藻多糖在体外和体内实验中的有力证据,但其具体作用机制和临床应用仍需进一步研究和验证。随着对岩藻多糖作用机制的深入理解,可能会开发出更加高效、安全的 Hp 感染治疗方案,从而降低抗生素耐药性带来的挑战。在岩藻多糖的临床应用方面,虽然已有初步的实验数据支持其抗幽门螺杆菌的作用,但在实际应用中仍面临一定挑战。首先,岩藻多糖的安全性和有效性问题值得关注。目前的研究表明,岩藻多糖在短期内对人体无明显毒性,但在长期使用中的安全性仍需通过进一步的临床试验来验证。此外,联合用药是提高岩藻多糖临床疗效的一个重要方向。研究表明,岩藻多糖与常规抗幽门螺杆菌药物联合使用,可能会增强抗生素的疗效,减少副作用,并提高治疗的依从性。然而,这也要求更多的临床研究来探索其剂量标准化和治疗方案个体化的问题。如何克服这些挑战,将是岩藻多糖在抗幽门螺杆菌治疗中广泛应用的关键。临床试验应进一步验证岩藻多糖的安全性和有效性,并优化其给药方案和剂量,以期 Hp 感染患者提供更为有效和安全的治疗选择。

基金项目

岩藻多糖清除幽门螺杆菌的临床效果及机制研究,课题编号: SKL2024M01, 海洋食品加工与安全控制全国重点实验室开放基金。

参考文献

- [1] Marshall, B. and Warren, J.R. (1984) Unidentified Curved Bacilli in the Stomach of Patients with Gastritis and Peptic Ulceration. *The Lancet*, **323**, 1311-1315. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(84\)91816-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(84)91816-6)
- [2] 刘文忠, 谢勇, 陆红, 等. 第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告[J]. 胃肠病学, 2017, 22(6): 346-360.
- [3] Sugano, K., Tack, J., Kuipers, E.J., Graham, D.Y., El-Omar, E.M., Miura, S., *et al.* (2015) Kyoto Global Consensus Report on *Helicobacter pylori* Gastritis. *Gut*, **64**, 1353-1367. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309252>
- [4] Malfertheiner, P., Megraud, F., Rokkas, T., Gisbert, J.P., Liou, J., Schulz, C., *et al.* (2022) Management of *Helicobacter pylori* Infection: The Maastricht VI/Florence Consensus Report. *Gut*, **71**, 1724-1762. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-327745>
- [5] 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]. 胃肠病学, 2022, 27(3): 150-162.
- [6] Johnson, K.S. and Ottemann, K.M. (2018) Colonization, Localization, and Inflammation: The Roles of *H. pylori* Chemotaxis in Vivo. *Current Opinion in Microbiology*, **41**, 51-57. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2017.11.019>
- [7] Hernández-Hernández, L.d.C., Lazcano-Ponce, E.C., López-Vidal, Y. and Aguilar-Gutiérrez, G.R. (2009) Relevance of *Helicobacter pylori* Virulence Factors for Vaccine Development. *Salud Pública de México*, **51**, s447-s454. <https://doi.org/10.1590/s0036-36342009000900010>
- [8] 黄凯黎, 黄干荣, 管爱星, 等. 幽门螺杆菌黏附定植在感染发病中的作用机制研究[J]. 中国病原生物学杂志, 2023, 18(10): 1223-1225+1230.

- [9] Borén, T., Falk, P., Roth, K.A., Larson, G. and Normark, S. (1993) Attachment of *Helicobacter pylori* to Human Gastric Epithelium Mediated by Blood Group Antigens. *Science*, **262**, 1892-1895. <https://doi.org/10.1126/science.8018146>
- [10] Mahdavi, J., Sondén, B., Hurtig, M., Olfat, F.O., Forsberg, L., Roche, N., *et al.* (2002) *Helicobacter pylori* Saba Adhesin in Persistent Infection and Chronic Inflammation. *Science*, **297**, 573-578. <https://doi.org/10.1126/science.1069076>
- [11] Senkovich, O.A., Yin, J., Ekshyyan, V., Conant, C., Traylor, J., Adegboyega, P., *et al.* (2011) *Helicobacter pylori* Alpa and Alpb Bind Host Laminin and Influence Gastric Inflammation in Gerbils. *Infection and Immunity*, **79**, 3106-3116. <https://doi.org/10.1128/iai.01275-10>
- [12] 李慧敏, 高锦明. NF- κ B 在幽门螺杆菌诱导胃癌发展及治疗中的作用研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2023, 31(23): 4476-4480.
- [13] Olbermann, P., Josenhans, C., Moodley, Y., Uhr, M., Stamer, C., Vauterin, M., *et al.* (2010) A Global Overview of the Genetic and Functional Diversity in the *Helicobacter pylori* Cag Pathogenicity Island. *PLOS Genetics*, **6**, e1001069. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1001069>
- [14] Sharndama, H.C. and Mba, I.E. (2022) *Helicobacter pylori*: An Up-to-Date Overview on the Virulence and Pathogenesis Mechanisms. *Brazilian Journal of Microbiology*, **53**, 33-50. <https://doi.org/10.1007/s42770-021-00675-0>
- [15] Wang, H., Zhao, M., Shi, F., Zheng, S., Xiong, L. and Zheng, L. (2023) A Review of Signal Pathway Induced by Virulent Protein CagA of *Helicobacter pylori*. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **13**, Article 1062803. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1062803>
- [16] Maubach, G., Vieth, M., Boccellato, F. and Naumann, M. (2022) *Helicobacter pylori*-Induced NF- κ B: Trailblazer for Gastric Pathophysiology. *Trends in Molecular Medicine*, **28**, 210-222. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2021.12.005>
- [17] Chen, M., Huang, X., Gao, M., Yang, Z., Fang, Z., Wei, J., *et al.* (2022) *Helicobacter pylori* Promotes Inflammatory Factor Secretion and Lung Injury through Vaca Exotoxin-Mediated Activation of NF- κ B Signaling. *Bioengineered*, **13**, 12760-12771. <https://doi.org/10.1080/21655979.2022.2071011>
- [18] Altobelli, A., Bauer, M., Velez, K., Cover, T.L. and Müller, A. (2019) *Helicobacter pylori* Vaca Targets Myeloid Cells in the Gastric Lamina Propria to Promote Peripherally Induced Regulatory T-Cell Differentiation and Persistent Infection. *mBio*, **10**, Article 13. <https://doi.org/10.1128/mbio.00261-19>
- [19] Cook, K.W., Letley, D.P., Ingram, R.J.M., Staples, E., Skjoldmose, H., Atherton, J.C., *et al.* (2014) CCL20/CCR6-Mediated Migration of Regulatory T Cells to the *Helicobacter pylori*-Infected Human Gastric Mucosa. *Gut*, **63**, 1550-1559. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-306253>
- [20] Correa, P. (1992) Human Gastric Carcinogenesis: A Multistep and Multifactorial Process—First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Research*, **52**, 6735-6740.
- [21] Fallone, C.A., Moss, S.F. and Malfertheiner, P. (2019) Reconciliation of Recent *Helicobacter pylori* Treatment Guidelines in a Time of Increasing Resistance to Antibiotics. *Gastroenterology*, **157**, 44-53. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.04.011>
- [22] 吴童, 管爱星, 苏朱娜, 等. 幽门螺杆菌耐药流行病学研究现状[J]. 右江民族医学院学报, 2023, 45(5): 816-281.
- [23] Nyssen, O.P., Bordin, D., Tepes, B., Pérez-Aisa, Á., Vaira, D., Caldas, M., *et al.* (2020) European Registry on *Helicobacter pylori* Management (Hp-EuReg): Patterns and Trends in First-Line Empirical Eradication Prescription and Outcomes of 5 Years and 21533 Patients. *Gut*, **70**, 40-54. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321372>
- [24] Bujanda, L., Nyssen, O.P., Vaira, D., Saracino, I.M., Fiorini, G., Lerang, F., *et al.* (2021) Antibiotic Resistance Prevalence and Trends in Patients Infected with *Helicobacter pylori* in the Period 2013-2020: Results of the European Registry on *H. pylori* Management (Hp-EuReg). *Antibiotics*, **10**, Article 1058. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10091058>
- [25] Kuo, Y., Liou, J., El-Omar, E.M., Wu, J., Leow, A.H.R., Goh, K.L., *et al.* (2017) Primary Antibiotic Resistance in *Helicobacter pylori* in the Asia-Pacific Region: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, **2**, 707-715. [https://doi.org/10.1016/s2468-1253\(17\)30219-4](https://doi.org/10.1016/s2468-1253(17)30219-4)
- [26] 王鸿, 张甲生, 严银春, 等. 褐藻岩藻多糖生物活性研究进展[J]. 右江民族医学院学报, 2018, 46(2): 209-215.
- [27] 闫晨, 邸志权, 朱振娜, 等. 岩藻聚糖硫酸酯 FV 对大鼠的抗凝血作用及机制研究[J]. 现代药物与临床, 2019, 34(9): 2587-2592.
- [28] 张雪琳, 蒋晨, 徐珊, 等. 岩藻多糖对幽门螺杆菌感染后小鼠肠道菌群紊乱的调节作用[J]. 精准医学杂志, 2021, 36(3): 222-226+230.
- [29] 巨虎, 刘川川, 王虎, 等. 岩藻多糖调节 JAK2/STAT3 信号通路保护神经元免受缺氧缺糖/再灌注损伤[J]. 中国高原医学与生物学杂志, 2022, 43(1): 7-17.
- [30] Shibata, H., Kimura-Takagi, I., Nagaoka, M., Hashimoto, S., Sawada, H., Ueyama, S., *et al.* (1999) Inhibitory Effect of Cladosiphon Fucoidan on the Adhesion of *Helicobacter pylori* to Human Gastric Cells. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*, **45**, 325-336. <https://doi.org/10.3177/jnsv.45.325>

- [31] Shibata, H., Iimuro, M., Uchiya, N., Kawamori, T., Nagaoka, M., Ueyama, S., *et al.* (2003) Preventive Effects of Cladosiphon Fucoidan against *Helicobacter pylori* Infection in Mongolian Gerbils. *Helicobacter*, **8**, 59-65. <https://doi.org/10.1046/j.1523-5378.2003.00124.x>
- [32] Cai, J., Kim, T., Jang, J.Y., Kim, J., Shin, K., Lee, S., *et al.* (2014) *In Vitro* and *in Vivo* Anti-*Helicobacter pylori* Activities of FEMY-R7 Composed of Fucoidan and Evening Primrose Extract. *Laboratory Animal Research*, **30**, 28-34. <https://doi.org/10.5625/lar.2014.30.1.28>
- [33] Chua, E., Verbrugghe, P., Perkins, T.T. and Tay, C. (2015) Fucoidans Disrupt Adherence of *Helicobacter pylori* to AGS Cells *in Vitro*. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2015**, 1-6. <https://doi.org/10.1155/2015/120981>
- [34] Lutay, N., Nilsson, I., Wadström, T. and Ljungh, Å. (2010) Effect of Heparin, Fucoidan and Other Polysaccharides on Adhesion of Enterohepatic *Helicobacter* Species to Murine Macrophages. *Applied Biochemistry and Biotechnology*, **164**, 1-9. <https://doi.org/10.1007/s12010-010-9109-7>
- [35] 孙静, 邹圆静, 孙璇, 等. 葡萄籽提取物和岩藻多糖组合物抗幽门螺杆菌作用及机制研究[J]. 食品与发酵工业, 2024, 50(18): 279-283.
- [36] Vona, R., Pallotta, L., Cappelletti, M., Severi, C. and Matarrese, P. (2021) The Impact of Oxidative Stress in Human Pathology: Focus on Gastrointestinal Disorders. *Antioxidants*, **10**, Article 201. <https://doi.org/10.3390/antiox10020201>
- [37] Gobert, A.P. and Wilson, K.T. (2017) Human and *Helicobacter pylori* Interactions Determine the Outcome of Gastric Diseases. In: *Current Topics in Microbiology and Immunology*, Springer, 27-52. https://doi.org/10.1007/978-3-319-50520-6_2
- [38] Handa, O., Naito, Y. and Yoshikawa, T. (2010) *Helicobacter pylori*: A Ros-Inducing Bacterial Species in the Stomach. *Inflammation Research*, **59**, 997-1003. <https://doi.org/10.1007/s00011-010-0245-x>
- [39] Chen, B., Li, W., Li, T., Chan, Y. and Wu, C. (2022) Fucoidan from Sargassum Hemiphyllum Inhibits Infection and Inflammation of *Helicobacter pylori*. *Scientific Reports*, **12**, Article No. 429. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-04151-5>
- [40] Ni, L., Wang, L., Fu, X., Duan, D., Jeon, Y., Xu, J., *et al.* (2020) *In Vitro* and *in Vivo* Anti-Inflammatory Activities of a Fucose-Rich Fucoidan Isolated from Saccharina Japonica. *International Journal of Biological Macromolecules*, **156**, 717-729. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.04.012>
- [41] Kim, T., Choi, E., Kim, J., Shin, K., Lee, S., Choi, Y., *et al.* (2014) Anti-*Helicobacter pylori* Activities of FEMY-R7 Composed of Fucoidan and Evening Primrose Extract in Mice and Humans. *Laboratory Animal Research*, **30**, 131-135. <https://doi.org/10.5625/lar.2014.30.3.131>
- [42] Apostolova, E., Lukova, P., Baldzhieva, A., Katsarov, P., Nikolova, M., Iliev, I., *et al.* (2020) Immunomodulatory and Anti-Inflammatory Effects of Fucoidan: A Review. *Polymers*, **12**, Article 2338. <https://doi.org/10.3390/polym12102338>
- [43] Wang, S., Tian, Z.B., Chen, J.W., *et al.* (2023) Effect of Fucoidan on Gut Microbiota and Its Clinical Efficacy in *Helicobacter pylori* Eradication: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Digestive Diseases*, **24**, 461-471.