

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2025.03.005

· 综述 ·

环境响应性材料一体化抗幽门螺杆菌和预防胃癌研究进展

Research progress on stimuli-responsive materials for integrated anti-helicobacter pylori therapy and gastric cancer prevention

宫英丽^{1a,2△}, 李梦凡^{1a,2△}, 张停琳^{1a,b}, 高洁^{1a,b}(1.海军军医大学第一附属医院 a.临床研究中心;b.上海市航海医学与药械转化重点实验室,上海 200433;2.牡丹江医科大学 生命科学学院,牡丹江 157000)

[摘要] 幽门螺杆菌(HP)感染与胃癌的发生有着密切的联系。国际癌症研究机构(IARC)将HP归类为1类致癌因子,治疗胃癌和根除HP之间存在密切的关系,根除HP可以显著降低胃癌的发病风险。然而,传统的抗生素治疗策略正面临着耐药性增加和破坏肠道微生态平衡的挑战,这促使科研人员寻求新的治疗策略。环境响应性生物材料作为一种创新的治疗手段,能够根据体内环境的变化智能地调节药物释放,从而提高治疗效果和减少副作用。环境响应性生物材料能够通过多种机制,如pH响应、酶响应、光响应、超声响应和磁响应等,有效杀灭HP,同时保护和修复受损的胃肠道黏膜。此外,环境响应性生物材料在中和胃酸、抑制脲酶活性、破坏细菌膜和生物膜、以及激活自噬机制以清除胞内菌等抗HP机制中都有潜在应用前景。本文对环境响应性生物材料在HP治疗和预防胃癌的发生中的机制和应用及未来发展方向进行述评,以期为相关研究提供新的视角和思路。

[关键词] 胃癌;幽门螺杆菌;环境响应材料;胃癌;胃黏膜损伤;肠道微生态

[中图分类号] R735.1; R730.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2025)03-0264-06

幽门螺杆菌(*helicobacter pylori*, HP)是一种革兰氏阴性螺旋形细菌,在非人类宿主如猕猴、大鼠、猪、犬等动物的胃黏膜组织中广泛存在。它通过激发宿主的胃黏膜炎症反应,可引发包括萎缩性胃炎、消化性溃疡以及胃癌在内的多种消化道疾病^[1]。鉴于其在全球范围内高达50%的感染率以及其在胃癌发生中的重要作用,国际癌症研究机构(IARC)已将HP归类为1类致癌因子,成为公共卫生的巨大挑战^[2]。由中国国家消化系疾病临床医学研究中心、海军军医大学第一附属医院消化内科和临床研究中心组成的联合团队完成的一项大规模、全国性、以家庭为基础的HP感染流行病学调查^[3],明确了在中国HP的平均个体感染率为40.66%,总体家庭感染率为71.21%;亦制定了首套以家庭为单位防控HP的共识^[3]。相关的HP防控研究成果入选“卫生健康与环境领域”《中国2023年度重要医学进展》^[4]。HP发现者、诺贝尔医学奖获得者马歇尔院士2023年在国际顶尖消化病杂志《Gut》发表的述评中也提到:中国是胃癌高发国家,以家庭为单位筛查并根除HP是可行并值得推广的策略^[5]。因此,防治HP感染对于胃癌防控具有重大意义^[6]。然而,目前临床主要依赖抗生素疗法治疗HP感染,但细菌对现有抗生素的耐药性不断增强,传统疗法遭遇了多重挑战,包括耐药性问题、肠道微生态受损以及患者治疗依从性不高等。新型生物材料,如环境响应性纳米载体和水凝胶,因具有独特的优点,可智能、靶向和高效地递送药物、精准杀伤HP,有望作为抗生素抗HP的替代方案。本综述总结基

于环境响应性生物材料的抗生素替代疗法,为未来解决HP临床治疗难题提供新的思路 and 方案。

1 环境响应性抗HP药物载体的类型

环境响应性材料能够根据环境变化(内环境如pH和酶,外环境如光、超声和磁等)做出反应,并相应地改变其自身的特性和功能。这些材料通常由天然或合成聚合物制成,具有良好的生物相容性和生物降解性,将其设计为抗HP药物的递送载体,能够根据胃部的酸性环境,靶向响应性地递送药物,进而杀死HP,减少胃癌的发生^[4,7-8]。

1.1 内环境响应

内环境响应材料可以根据体内环境的变化,如pH值或酶活性,自动调整其物理和化学性质。在HP治疗中,这类材料具有很大的优势。它们可以被设计为在HP感染区域的酸性环境中释放杀菌活性物质,同时在胃肠道黏膜受损时释放生长因子,促进愈合^[8]。例如,研究团队开发的pH响应性纳米材料(如Fe-

[基金项目] 全国重点实验室基础医学创新开放课题(No. JCKFKT-MS-006);上海市航海医学与药械转化重点实验室首批开放课题(Grant No. 2025QN13)

[作者简介] 宫英丽(2001-),女,硕士生,主要从事抗幽门螺杆菌生物材料研究,E-mail: gongyingli200153@163.com;李梦凡(1999-),女,硕士生,主要从事抗幽门螺杆菌生物材料研究,E-mail: limengfan0117@163.com。△为共同第一作者

[通信作者] 高洁, E-mail: gaojiehighclea@smmu.edu.cn;张停琳, E-mail: ztl2107@smmu.edu.cn

HMME@DHA@MPN)能够在胃部酸性环境中通过Fenton反应释放杀菌活性物质,同时保护肠道菌群^[9]。这种一体化的治疗策略不仅提高了抗菌的效率,还有助于保护和修复胃肠道黏膜,减少药物对正常细胞的伤害。通过精确控制药物释放,内环境响应生物材料为个性化医疗提供了新的可能性,有望在未来的HP治疗中发挥重要作用,进而预防胃癌。

1.1.1 pH响应

pH响应材料利用胃部酸性环境作为药物释放的触发信号,通过官能团的质子化和去质子化实现对药物释放的精确控制,提高药物的靶向性和疗效^[10]。例如,SHAN等^[11]开发的pH敏感抗菌多肽(HCT-AMPs),在胃酸作用下形成稳定螺旋结构,直接破坏细菌膜,有效杀灭耐药菌株;同时,对胃肠道菌群的毒性降至最低特定官能团的可逆质子化和去质子化通常是生物材料参与并导致pH响应性的基本反应。除了特定官能团的质子化和去质子化外,纳米酶也是pH响应材料的主要关注点之一。SHAN等^[11]基于溶液pH值调节制备了一种pH响应的石墨烯铂钴纳米酶,在模拟胃酸条件下可产生活性氧(ROS),与传统三联疗法相媲美,且对共生细菌无害。这些研究表明,这种机制能够特异性地在HP感染区域释放药物,有效抑制HP的生长,同时保护正常胃黏膜不受损害,减少胃癌的发生。FAN等^[12]开发的CLR-Ag⁺@MON@HA@OMV纳米载体,利用透明质酸(HA)在胃酸环境中的质子化和脱离特性,实现Ag⁺和克拉霉素(CLR)的酸响应释放。HA的pKa为3-4,在pH 1.5的胃酸环境中质子化并从介孔有机硅纳米粒(MON)表面脱离,使药物得以释放。这种pH响应特性确保了药物在胃部的靶向递送,减少对正常组织的损伤。此外,SUN等^[13]设计的CLA-Bi-ZnO₂@Lipo平台也体现了pH响应的精准性。该平台在pH 1.5的胃酸环境中,能迅速释放Zn²⁺、Bi³⁺和CLA,而在中性环境中则保持稳定。这种pH依赖的药物释放机制,使得药物在感染部位高效作用,同时避免在肠道中破坏正常菌群。

1.1.2 酶响应

酶响应是重要的内源性响应之一,因为酶的活性总是与特定的组织或疾病状态相关,包括微生物感染、炎症和癌症。酶响应生物材料利用HP产生的特定酶,如尿素酶^[14],作为触发因素,激活材料中的药物释放。目前研究的用于根除HP的酶响应应答材料是针对细菌分泌的磷脂酶。当磷脂酶敏感的磷脂酶物质位于HP附近时,基于磷脂酶的酶降解可导致抗菌物质体系的结构或组成发生变化,从而产生现场抗菌活性。LAI等^[15]设计的含多西环素的磷脂脂

质体,通过细菌分泌的磷脂酶降解,实现抗生素的缓释,有效杀灭HP,同时减少副作用。LAI等^[15]将克拉霉素和磁性发光颗粒包裹在聚多巴胺层中,通过酶响应机制保护药物免受胃酸破坏,为抗HP治疗提供了新策略。YIN等^[16]开发的基于抗坏血酸棕榈酸酯(AP)的基质金属蛋白酶(MMP)响应性水凝胶,通过酶触发机制在HP感染部位特异性释放药物或激活治疗功能,实现精准的药物递送,从而完全根除HP,同时避免对肠道微生物群的破坏。LI等^[17]研究出Fe-HMME@DHA@MPN是一种pH响应性ROS纳米发生器,通过在胃部低pH条件下,纳米材料中的铁(Fe²⁺)通过Fenton样反应催化H₂O₂或负载的二氢青蒿素(DHA)生成羟基自由基(•OH),发挥CDT作用;超声激发声敏剂血卟啉单甲醚(HMME)产生单线态氧(¹O₂),增强ROS的时空特异性释放。这种双重动态疗法不仅有效清除浮游菌和生物膜,还能通过胃酸选择性激活避免肠道菌群紊乱,体现了对感染微环境智能响应的精准治疗策略。临床前研究^[18]显示,酶响应生物材料在HP治疗中具有良好的疗效和安全性,它们能够特异性地在HP感染区域释放药物,有效抑制HP的生长,同时保护正常胃黏膜不受损害。酶响应生物材料为抗HP和保护胃肠道提供了一种新的治疗策略,通过特异性地响应HP产生的酶,实现药物的精准释放,有望提高治疗效果,减少副作用。未来的研究需要集中在材料的优化、安全性评估以及临床应用的开发上,以实现其在胃肠道疾病治疗中的广泛应用,特别是胃癌的预防和治疗。

1.2 外环境响应

光、超声和磁,构成外部环境调节系统。外环境响应性生物材料可以通过调节干预部位和时间来激活抗菌能力,从而抵抗胃酸,保证抗生素的稳定性,从而直接对抗与胃癌发生密切相关的HP感染。

1.2.1 光响应

光响应材料主要应用于光动力治疗(PDT)、光热治疗(PTT)^[19]。光响应材料的优势在于不诱导耐药且能够杀死耐药细菌,这对于预防胃癌和治疗HP感染具有重要意义。光是非侵入性的,与其他响应源相比,可以瞬间施加,传递精度高。用光响应与光敏剂相结合即PDT。光响应源通常为蓝光,PDT的机制是产生ROS抗菌。卟啉及其衍生物是常为的PDT光敏剂,具有强烈的可见光吸收和高¹O₂量子产率,通过产生ROS如¹O₂来达到治疗效果。WANG等^[19]探索了钌配合物作为光敏材料,发现用3 mg钌基生物材料在蓝光照射30分钟后,HP的数量减少超过7-log10。

PTT的机制是在光响应下,PTT使光能转换热能,局部热量会破坏细菌膜,导致其渗透性增加。近

红外(NIR)光作为一种特殊的电磁波,具有良好的安全穿透人体组织的能力。MENG等^[20]通过用聚乙二醇-聚己内酯基载体装载 $\text{Zn}_{0.3}\text{Fe}_{2.7}\text{O}_4$ 纳米颗粒,制备了NIR响应纳米团簇系统。 $\text{Zn}_{0.3}\text{Fe}_{2.7}\text{O}_4$ -based纳米团簇的光热效应通过变薄细菌外膜和阻止生物膜的形成来促进HP的抗菌。PDT和PTT两大类响应抗菌材料的优势在于不诱导耐药和杀死耐药细菌。

1.2.2 超声响应

超声波也是外源性响应的重要来源。超声响应材料能够对声波信号做出反应,这类材料在靶向药物递送根除HP中具有巨大潜力^[21]。超声能够穿透软组织深度超过10 cm,具有高渗透性和无创性。一方面,声敏剂与超声波结合会产生高水平的ROS,在几乎所有类型的细菌中诱导不可逆的损伤,而不会引发耐药性。如SHAN等^[11]制备的负载吡啶菁绿的单克隆抗体偶联脂质体(HP-Ab-LiP-ICG),通过抗原抗体反应在HP表面积累后,吡啶菁绿声敏剂在超声照射下产生丰富的 $^1\text{O}_2$ 。声动力过程严重破坏了细菌外膜。SHAN等^[11]通过在介孔二氧化硅纳米颗粒上沉积机械致发光 $\text{SrAl}_2\text{O}_4:\text{Eu}^{2+}$ 和持续致发光 $\text{ZnGa}_2\text{O}_4:\text{Cr}^{3+}$ 纳米点,制备了发光粒子。超声波激活的 $\text{SrAl}_2\text{O}_4:\text{Eu}^{2+}$ 纳米点产生发射并激发 $\text{ZnGa}_2\text{O}_4:\text{Cr}^{3+}$ 纳米点持续发射无组织自身荧光的NIR余辉。通过用HP磷脂酶特异性外壳包裹发光颗粒,纳米颗粒已被证明对HP感染成像有用,因为只有酶解外壳后才能检测到NIR信号。声敏剂与超声波结合产生的ROS在几乎所有类型的细菌中诱导不可逆的损伤,而不会引发耐药性,为胃癌的防治提供了新的治疗途径。

1.2.3 磁响应

磁热疗法依靠磁性材料以类似PTT的方式在局部产生热疗的能力。磁响应材料含有磁性组分,通过在细胞膜上沉积热能,破坏HP的鞭毛结构,阻止它们附着在细胞上,使细菌在联合抗生素治疗时更容易受到影响,减少胃癌的风险。生物材料进入体内,到达胃部后,磁响应材料中的磁性粒子在外部磁场的作用下会产生磁力,在交变磁场的作用下,导致材料发生位移或形态变化。这种变化可以用来控制药物的释放或产生局部热效应^[22]。W等^[23]在磁芯($\text{Mn}_{0.3}\text{Fe}_{2.7}\text{O}_4$)上涂覆了一层厚度为4~5 nm的阿莫西林偶联二氧化硅外壳,使其在很宽的pH范围内具有水溶性、生物相容性和稳定性。体外研究表明,该体系在磁照射下对HP的生长抑制率为93.85%。XIA等^[24]构建了一种用石墨壳屏蔽铁钴合金的磁性加热器($\text{FeCo}@G$),该加热器可以承受苛刻的胃酸,并在胃中提供有效的磁热响应。与空白对照组相比, $\text{FeCo}@G$ 磁热响应小鼠胃中的细菌负荷显著减少约

72.9%。此外, $\text{FeCo}@G$ 磁热疗恢复胃上皮细胞热休克蛋白70的表达,拮抗HP的调控。显然,磁热疗法实际上对细菌和人体细胞都有作用,因此如何精确调节局部磁热并使其保持在治疗有益的范围内是一个值得后续研究的领域。

2 环境响应性材料抗HP机制

2.1 抵抗胃酸,抑制脲酶活性

HP进入胃后通过促进尿素水解,形成氨和二氧化碳抵抗胃酸环境。抗HP机制中的一个关键策略是使用药物或材料抵抗胃酸,降低胃内的pH值^[14],削弱HP的生存能力。纳米尺度(1~100 nm)的氧化物具有粒径小、比表面积大、表面活性中心众多、催化能力强等特点。它们通过抵抗胃酸来达到根除HP的目的。

HP进入胃后,产生脲酶,其尿素酶活性在胃黏膜表面制造一个微碱性环境,从而在酸性的胃环境中生存。为了抑制这种机制,可以设计pH响应性药物递送系统,如包裹有抗酸涂层的锌离子纳米粒,它能抑制HP脲酶活性。在低pH值下,纳米粒子保持完整,一旦到达感染部位,pH值的升高触发微胶囊释放锌离子,直接抑制脲酶活性。GOPALAKRISHNAN等^[25]设计了N-酰基高丝氨酸内酯酶银纳米颗粒(AiiA-AgNPs),通过降解群体感应分子抑制HP脲酶,产生ROS消除HP,同时提高局部酸性,保护胃黏膜和微生物菌群稳定。

2.2 渗透胃黏液层,延长胃滞留

胃黏液层是HP感染的物理屏障。为了提高药物的渗透性和滞留时间,可以利用纳米粒子技术,如表面修饰有黏液穿透肽(M肽)的纳米粒子。这些纳米粒子能够与黏液层的糖蛋白相互作用,增强药物穿透黏液层的能力,同时延长药物在胃内的滞留时间,提高局部药物浓度^[26]。为了提高药物的渗透性,研究者正在开发新型的高分子材料,如聚乳酸-羟基乙酸共聚物纳米粒子,这些粒子可以携带药物穿透黏液层,并在胃中缓慢释放,以维持有效浓度^[27]。同时,通过在纳米粒子表面修饰黏附分子,如黏附素,可以增强其与胃上皮细胞的结合,延长药物在胃内的滞留时间。

2.3 破坏细菌膜和生物膜

纳米聚合物能够与细菌细胞膜的阴离子相互作用,增加细胞膜的通透性,破坏细菌膜结构,使抗生素更容易渗透从而杀死细菌^[9]。例如,SEABRA等^[28]研究负载二十二碳六烯酸(DHA)的脂质纳米颗粒,发现DHA主要破坏细菌的细胞膜,继而抗HP。同时,纳米结构脂质载体已被证明不影响肠道微生物

群;壳聚糖纳米颗粒可以在即使没有任何药物负载情况下,通过静电相互作用与HP结合,并通过改变细菌细胞膜的渗透性来抑制其生长。

HP能够形成生物膜,增加对抗生素的抵抗力。为了破坏这些生物膜,可以使用含有生物膜破坏剂的纳米粒子,例如,纳米银粒子还能够渗透生物膜,破坏其结构HP^[29]。研究者正在探索使用纳米银粒子来破坏HP的生物膜。纳米银粒子具有广谱抗菌性,能够与细菌生物膜上的硫氢基团结合,导致生物膜破裂,从而杀死细菌^[30]。LAI等^[31]为了提高纳米颗粒对生物膜形成菌株的功效,将RHL应用于外脂质层,基于其在EPS中结合金属离子和中断信号通路的作用。增加HP对CS@Lip@HKUST-1的暴露可以增加细胞毒性,同时阻止或抑制生物被膜的形成。总之,脂质体可以保护药物不被胃酸降解,提高药物的溶解度。其次,它们可以增加膜通透性,改变HP的膜结构。

2.4 激活自噬清除胞内菌

自噬是细胞清除受损细胞器和入侵病原体的一种机制。XIE等^[32]发现,HP会抑制自噬,在HP感染期间,自噬以CagA依赖的方式减少,诱导致上皮细胞向癌症发展。VacA使细胞空泡化,帮助HP抵抗免疫清除。我们使用生物材料抗HP需要使其通过激活自噬过程,清除胞内的HP,降低HP生存能力。除了ROS,研究者还在研究其他能够激活自噬的药物,如Zn²⁺,Mn²⁺,姜黄素,二甲双胍等。最近的研究发现二甲双胍结合有机纳米载体也能够激活自噬,促进细胞清除内部的HP,可能为HP和胃癌的治疗提供新的策略。

3 环境响应性材料预防胃癌

3.1 控制胃部炎症

胃炎是HP感染的直接后果之一,同时也是胃癌发展的重要前期病变。因此,预防胃癌的策略需要包括缓解炎症反应和减少胃黏膜的损伤。这可以通过使用金属纳米颗粒和有机物结合来实现。例如,LAI等^[31]制作CS@Lip@HKUST-1纳米颗粒通过抗菌成分从内部修复胃黏膜,缓解胃炎。总体来说,金属纳米颗粒不仅可以杀死HP,还可以通过抑制巨噬细胞中炎症因子的分泌和清除ROS来抑制炎症反应。除了金属纳米颗粒外,基于透明质酸的凝胶也可以缓解胃炎^[18],这些凝胶能够在胃黏膜上形成保护层,减少炎症介质的释放,并提供湿润的环境促进胃黏膜的自我修复^[21],旨在通过控制胃炎和保护胃黏膜来预防胃癌的发生。

3.2 修复胃黏膜

胃黏膜的损伤修复是保护胃健康的关键。上文

提到的CS@Lip@HKUST-1纳米颗粒在缓解胃炎的同时,也伴随着修复胃黏膜。在胃黏膜修复方面,LAI等^[15]开发了一种名为胃黏膜修复纳米凝胶。这种纳米凝胶基于生物相容性高的聚合物,能够在胃黏膜受损区域形成一层保护膜,为细胞提供湿润的环境,促进黏膜细胞的增殖和迁移。此外,该纳米凝胶还能够携带生长因子,如表皮生长因子(EGF),直接作用于受损黏膜,加速修复过程。在动物模型中,这种纳米凝胶显著提高了胃黏膜的愈合速度,并减少了炎症反应。

3.3 保护肠道微生态

3.3.1 胃区域性抗菌

保护肠道微生态的策略之一是实现胃区域性抗菌,即在不影响肠道正常菌群的情况下,针对性地消除HP。为了实现胃区域性抗菌,研究者正在开发pH敏感的抗生素递送系统^[24],这些系统能够在胃的酸性环境中稳定,而在肠道的中性环境中释放抗生素,从而减少对肠道菌群的影响^[33]。例如,ZHI等^[8]开发了一种pH敏感的纳米粒子系统,该系统能够在胃的酸性环境中稳定,并在中性的肠道环境中释放包裹的抗生素。这种纳米粒子表面修饰有特殊的聚合物,能够在pH值变化时改变电荷状态,从而调控药物的释放,实现胃区域性抗菌。上文提到的CS@Lip@HKUST-1纳米颗粒也从内部实现胃区域性抗菌,保护其他地方不受破坏。

3.3.2 维持肠道菌群稳态

HP感染不仅影响胃,还可能通过多种机制影响肠道微生态。因此,保护策略需要考虑如何HP肠道微生态造成的破坏。CS@Lip@HKUST-1纳米颗粒不仅从内部可以实现缓解胃炎,从外部在超声的作用下也能实现修复肠道微生物稳态^[31]。德国研究团队的LIU等人^[9]利用HP分泌的酶作为触发因素,设计了一种酶响应的纳米凝胶。这种纳米凝胶在正常胃黏膜中保持稳定,一旦接触到HP分泌的特定酶,纳米凝胶便会迅速降解,释放出抗菌剂,同时释放出修复肠道微生态的药物,保护肠道微生态的平衡。HAMRAHIAN等^[34]则开发了一种益生元包裹的纳米胶囊。这种纳米胶囊由天然多糖构成,能够保护益生元免受胃酸和消化酶的降解,确保它们能够完整地到达肠道,从而有助于修复HP感染后的肠道微生态。在临床前研究中,这种纳米胶囊显著提高了肠道中有益菌群的数量,改善了肠道屏障功能。

4 展望

环境响应性生物材料在HP治疗和预防胃癌方面展现出巨大的潜力和应用前景。未来的研究我们

可以从开发新型环境响应生物材料入手,通过分子设计和纳米技术改善其生物相容性、稳定性和药物负载能力。同时,探索更多种环境响应机制,如温度、氧化还原反应、光敏反应等^[2],以实现更精准的药物递送。同时进行临床前研究与安全性评估,在动物模型中进行广泛的临床前研究,评估新型材料的疗效、生物安全性和长期稳定性。研究材料在体内的代谢途径和潜在毒性,确保其在临床应用中的安全性。其后推动环境响应生物材料的临床试验,验证其在人体中的效果和安全性。结合患者的具体病情和生理条件^[35],开发个体化治疗方案,提高治疗效果和患者依从性。我们可以通过探索环境响应生物材料与现代医疗技术的结合,如与内镜技术、超声技术、磁共振成像等的联合应用,提高治疗的精确性和便捷性。在研究如何在根除HP的同时,保护和维持肠道微生态平衡^[36]。开发新型益生菌、益生元和后生元等,调节宿主免疫反应,促进胃肠道健康。总之,环境响应生物材料为HP的治疗和胃癌的预防提供了新的思路和方法。通过不断的研究和创新,相信这些材料将在未来为患者带来更多的治疗选择和更好的治疗效果,特别是在胃癌的预防方面。通过不断的研究和创新,相信这些材料将在未来为患者带来更多的治疗选择和更好的治疗效果。

【参考文献】

- [1] FORD A C, YUAN Y H, PARK J Y, *et al.* Eradication therapy to prevent gastric cancer in helicobacterpylori-positive individuals: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies[J]. *Gastroenterology*, 2025: S0016-5085 (25)00041-1. DOI:10.1053/j.gastro.2024.12.033.
- [2] 李伟, 罗乾, 杨维杰. 幽门螺旋杆菌非药物治疗的研究进展[J]. *现代消化及介入诊疗*, 2024, 29(3): 381-385.
- [3] ZHOU X Z, LYU N H, ZHU H Y, *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.
- [4] 中国医科院发布本年度“中国21世纪重要医学成就”“中国2022年度重要医学进展”[J/OL]. *中国医药报*, 2023, 004. DOI: 10.38249/n.cnki.nyiya.2023.000449.
- [5] MARSHALL B. Epidemiology of *Helicobacter* in Chinese families: a foundation for cost-effective eradication strategies?[J]. *Gut*, 2024, 73(5): 870-871. DOI:10.1136/gutjnl-2023-329786.
- [6] CHEN Y C, MALFERTHEINER P, YU H T, *et al.* Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection and incidence of gastric cancer between 1980 and 2022[J]. *Gastroenterology*, 2024, 166(4): 605-619. DOI:10.1053/j.gastro.2023.12.022.
- [7] JIANG J, CUI X, HUANG Y, *et al.* Advances and Prospects in Integrated Nano-oncology[J/OL]. *Nano Biomed Eng*, 2024, 16(2): 152-187. DOI:10.26599/NBE.2024.9290060.
- [8] ZHI X, LIU Y L, LIN L N, *et al.* Oral pH sensitive GNS@ab nanoprobes for targeted therapy of *Helicobacter pylori* without disturbance gut microbiome[J/OL]. *Nanomedicine*, 2019, 20: 102019[2025-03-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31125676/>. DOI:10.1016/j.nano.2019.102019.
- [9] LIU T, CHAI S, LI M Y, *et al.* A nanoparticle-based sonodynamic therapy reduces *Helicobacter pylori* infection in mouse without disrupting gut microbiota[J/OL]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 844 [2025-03-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38286999/>. DOI: 10.1038/s41467-024-45156-8.
- [10] YU J Y, GUO Z H, YAN J C, *et al.* Gastric acid-responsive ROS nanogenerators for effective treatment of *Helicobacter pylori* infection without disrupting homeostasis of intestinal flora[J/OL]. *Adv Sci*, 2023, 10(20): e2206957[2025-03-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37127895/>. DOI:10.1002/advs.202206957.
- [11] SHAN T, CHEN X, ZHOU X, *et al.* Stimulus-responsive biomaterials for *Helicobacter pylori* eradication[J]. *J Adv Res*, 2024, 66: 209-222. DOI:10.1016/j.jare.2023.12.019.
- [12] FAN H Z, WONG K I, MA Y Y, *et al.* Biodegradable acid-responsive nanocarrier for enhanced antibiotic therapy against drug-resistant *Helicobacter pylori* via urease inhibition[J/OL]. *Adv Funct Mater*, 2025, 35(2): 2412893 [2025-03-20]. <http://dx.doi.org/10.1002/adfm.202412893>. DOI:10.1002/adfm.202412893.
- [13] SUN C, HUANG J, GUO X Q, *et al.* An all-in-one therapeutic platform for the treatment of resistant *Helicobacter pylori* infection[J/OL]. *Biomaterials*, 2024, 308: 122540[2025-03-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38537343/>. DOI:10.1016/j.biomaterials.2024.122540.
- [14] KAMANKESH M, YADEGAR A, LLOPIS-LORENTE A, *et al.* Future nanotechnology-based strategies for improved management of *Helicobacter pylori* infection[J/OL]. *Small*, 2024, 20(3): e2302532 [2025-03-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37697021/>. DOI: 10.1002/smll.202302532.
- [15] LAI Y K, WEI W, DU Y Q, *et al.* Biomaterials for *Helicobacter pylori* therapy: therapeutic potential and future perspectives[J/OL]. *Gut Microbes*, 2022, 14(1): 2120747[2025-03-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36070564/>. DOI:10.1080/19490976.2022.2120747.
- [16] YIN X J, LAI Y K, ZHANG X Y, *et al.* Targeted sonodynamic therapy platform for holistic integrative *Helicobacter pylori* therapy[J/OL]. *Adv Sci*, 2025, 12(2): e2408583[2025-03-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39535366/>. DOI:10.1002/advs.202408583.
- [17] LI M F, GONG Y L, CHEN T L, *et al.* Nanobiomaterials based sonodynamic therapy for treatment of *Helicobacter pylori* infections: a review[J]. *Nano Biomed Eng*, 2024, 16(4): 525-541. DOI: 10.26599/nbe.2024.9290109.
- [18] HUANG Y Q, LI R J, DAI Y Y, *et al.* Rhamnolipid-assisted black phosphorus nanosheets with efficient isolinderalactone loading against drug resistant *Helicobacter pylori*[J]. *Mater Des*, 2022, 216: 110536. DOI:10.1016/j.matdes.2022.110536.
- [19] WANG X H, SHAN M Y, ZHANG S K, *et al.* Stimuli-responsive antibacterial materials: molecular structures, design principles, and biomedical applications[J]. *Adv Sci*, 2022, 9(13): e2104843. DOI: 10.1002/advs.202104843.
- [20] MENG F S, TAO H J, MI Y, *et al.* Nanocluster-mediated photothermia improves eradication efficiency and antibiotic sensitivity of *Helicobacter pylori*[J]. *Cancer Nanotechnol*, 2022, 13 (1): 13. DOI:10.1186/s12645-022-00121-2.
- [21] SUN C, HUANG J, GUO X Q, *et al.* An all-in-one therapeutic

- platform for the treatment of resistant *Helicobacter pylori* infection[J]. *Biomaterials*, 2024, 308: 122540. DOI:10.1016/j.biomaterials.2024.122540.
- [22] CAI X Q, LI Z Y, ZHOU W J, *et al.* Single-atom-anchored microsweepers for *H. pylori* inhibition through dynamically navigated reciprocating locomotion[J]. *Chem Commun*, 2023, 59 (36): 5455-5458. DOI:10.1039/d3cc00933e.
- [23] LIU X C, LUO D F, DAI S, *et al.* Artificial bacteriophages for treating oral infectious disease *via* localized bacterial capture and enhanced catalytic sterilization[J]. *Adv Sci*, 2024, 11(41): e2400394. DOI:10.1002/advs.202400394.
- [24] XIA X, YIN Z W, YANG Y X, *et al.* *In situ* upregulating heat shock protein 70 *via* gastric nano-heaters for the interference of *Helicobacter pylori* infection[J]. *ACS Nano*, 2022, 16(9): 14043-14054. DOI:10.1021/acsnano.2c03911.
- [25] GOPALAKRISHNAN V, MASANAM E, RAMKUMAR V S, *et al.* Influence of N-acylhomoserine lactonase silver nanoparticles on the quorum sensing system of *Helicobacter pylori*: a potential strategy to combat biofilm formation[J]. *J Basic Microbiol*, 2020, 60(3): 207-215. DOI:10.1002/jobm.201900537.
- [26] FONSECA D R, CHITAS R, PARREIRA P, *et al.* How to manage *Helicobacter pylori* infection beyond antibiotics: The bioengineering quest[J]. *Appl Mater Today*, 2024, 37: 102123. DOI: 10.1016/j.apmt.2024.102123.
- [27] TAO W, WANG J, PARAK W J, *et al.* Nanobuffering of pH-responsive polymers: a known but sometimes overlooked phenomenon and its biological applications[J]. *ACS Nano*, 2019, 13 (5): 4876-4882. DOI:10.1021/acsnano.9b01696.
- [28] SEABRA C L, NUNES C, GOMEZ-LAZARO M, *et al.* Docosahexaenoic acid loaded lipid nanoparticles with bactericidal activity against *Helicobacter pylori*[J]. *Int J Pharm*, 2017, 519(1/2): 128-137. DOI:10.1016/j.ijpharm.2017.01.014.
- [29] QIAO Y, HAN M, FU H, *et al.* Mucus-penetrating nanoassembly as potential oral phototherapeutic formulation against multi-drug resistant *Helicobacter pylori* infection[J]. *Small*, 2024, 20(20): e2306909. DOI:10.1002/smll.202306909.
- [30] 曲珊琳. 响应酸性微环境的pH响应型智能纳米递送系统的构建及抗菌性能研究[D]. 长春: 吉林大学, 2024.
- [31] LAI Y K, ZHANG T L, YIN X J, *et al.* An antibiotic-free platform for eliminating persistent *Helicobacter pylori* infection without disrupting gut microbiota[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2024, 14(7): 3184-3204. DOI:10.1016/j.apsb.2024.03.014.[PubMed]
- [32] XIE F Y, ZHANG S Y, LIU J J, *et al.* Codelivery of salinomycin and chloroquine by liposomes enables synergistic antitumor activity *in vitro*[J]. *Nanomedicine*, 2016, 11(14): 1831-1846. DOI: 10.2217/nnm-2016-0125.
- [33] 张驰乾, 唐江丽, 尘坚, 等. 老年人群患者耐药幽门螺旋杆菌指导治疗方案及相关影响因素[J]. *中国老年学杂志*, 2024, 44(14): 3376-3378.
- [34] HAMRAHIAN S M, MAAROUF O H, FÜLÖP T. A critical review of medication adherence in hypertension: barriers and facilitators clinicians should consider[J]. *Patient Prefer Adherence*, 2022, 16: 2749-2757. DOI:10.2147/PPA.S368784.
- [35] WONG K I, WANG S, LI M, *et al.* Combating drug-resistant *Helicobacter pylori* infection with zinc peroxide-based nanoparticles: a ROS reservoir *via* photochemical reaction[J]. *Chem Eng J*, 2024, 483: 149287. DOI:10.1016/j.cej.2024.149287.
- [36] FAN J J, DONG Y Z, SUN Y, *et al.* Mucus and biofilm penetrating nanoplatfrom as an ultrasound-induced free radical initiator for targeted treatment of *Helicobacter pylori* infection[J]. *Adv Healthc Mater*, 2024, 13(20): e2400363. DOI:10.1002/adhm.202400363.
- [收稿日期] 2024-09-23 [修回日期] 2025-03-21
[本文编辑] 黄静怡