

- mellitus[J].Appl Microbiol Biotechnol,2019,103(23-24):9229-9238.
- [20] Spychala MS,Venna VR,Jandzinski M,et al.Age-related changes in the gut microbiota influence systemic inflammation and stroke outcome[J].Ann Neurol,2018,84(1):23-36.
- [21] Shim R,Wong CHY.Complex interplay of multiple biological systems that contribute to post-stroke infections[J].Brain Behav Immun,2018,70:10-20.
- [22] Cobley JN,Fiorello ML,Bailey DM.13 reasons why the brain is susceptible to oxidative stress[J].Redox Biol,2018,15:490-503.
- [23] Dumitrescu L,Popescu-Olaru I,Cozma L,et al.Oxidative Stress and the Microbiota-Gut-Brain Axis[J].Oxid Med Cell Longev,2018,2018:2406594.
- [24] Winek K,Engel O,Koduah P,et al.Depletion of Cultivable Gut Microbiota by Broad-Spectrum Antibiotic Pre-treatment Worsens Outcome After Murine Stroke[J].Stroke,2016,47(5):1354-1363.
- [25] Sadler R,Singh V,Benakis C,et al.Microbiota differences between commercial breeders impacts the post-stroke immune response[J].Brain Behav Immun,2017,66:23-30.
- [26] Singh V,Sadler R,Heindl S,et al.The gut microbiome primes a cerebroprotective immune response after stroke[J].J Cereb Blood Flow Metab,2018,38(8):1293-1298.
- [27] Sanner Beauchamp JE,Casamendi Montiel T,Cai C,et al.A Retrospective Study to Identify Novel Factors Associated with Post-stroke Anxiety[J].J Stroke Cerebrovasc Dis,2020,29(2):104582.
- [28] Towfighi A,Ovbiagele B,El Husseini N,et al.Poststroke Depression:A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association[J].Stroke,2017,48(2):e30-e43.
- [29] Kelly JR,Borre Y,O'Brien C,et al.Transferring the blues: Depression-associated gut microbiota induces neurobehavioral changes in the rat[J].J Psychiatr Res,2016,82:109-118.
- [30] Li N,Wang Q,Wang Y,et al.Fecal microbiota transplantation from chronic unpredictable mild stress mice donors affects anxiety-like and depression-like behavior in recipient mice via the gut microbiota-inflammation-brain axis[J].Stress,2019,22(5):592-602.
- [31] Kelly JR,Keane VO,Cryan JF,et al.Mood and Microbes: Gut to Brain Communication in Depression[J].Gastroenterol Clin North Am,2019,48(3):389-405.
- [32] Solas M,Milagro FI,Ramírez MJ,et al.Inflammation and gut-brain axis link obesity to cognitive dysfunction: plausible pharmacological interventions[J].Curr Opin Pharmacol,2017,37:87-92.
- [33] Jang SE,Lim SM,Jeong JJ,et al.Gastrointestinal inflammation by gut microbiota disturbance induces memory impairment in mice[J].Mucosal Immunol,2018,11(2):369-379.

(收稿:2020-07-01 修回:2020-08-23)

益生菌在幽门螺旋杆菌感染治疗中的应用

叶梦娜¹ 江国平¹ 刘鹏远¹ 郑培奋²

关键词 益生菌;幽门螺旋杆菌;根除率;治疗

幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)与胃癌、消化性溃疡、Hp 相关消化不良等疾病的发生发展密切相关。研究发现, Hp 可引起胃微生物失调, 改变胃内微生物多样性和群落结构, 并引起癌前病变^[1]。长期以来公共卫生界对根除 Hp 付出巨大努力, 但目前 Hp 全人群感染率仍超过 50%^[2]。近年来, 益生菌因其有着相对安全性受到关注, 微生态疗法为 Hp 的治疗

带来新的思路。

1 幽门螺旋杆菌治疗现状及存在的问题

研究亚太地区 Hp 原发性耐药的一项系统回顾及 Meta 分析显示, Hp 原发耐药总平均发生率克拉霉素为 17%(中国高于 15%), 甲硝唑为 44%(中国高于 40%), 左氧氟沙星为 18%(中国高于 20%), 阿莫西林为 3%, 以及四环素为 4%。其中克拉霉素和左氧氟沙星的耐药率随时间显著上升, 在克拉霉素耐药率高于 20%的国家, 包含克拉霉素的三联疗法、序贯疗法和联合疗法疗效均低于 80%^[3]。应对其耐药率的

作者单位:1 浙江中医药大学第二临床医学院(杭州 310053);2 浙江医院消化内科(杭州 310030)

通信作者:郑培奋, Tel: 13357102165; E-mail: kuaidou09@163.com

上升,目前广泛认为铋剂四联疗法优于三联疗法^[4]。在第五次全国 Hp 感染处理共识中也推荐铋剂四联(PPI+铋剂+2种抗菌药物)作为主要根除 Hp 方案,而抗生素种类叠加易造成胃肠道副反应,短期即可引起肠道微生物群失调,从而产生其他不良反应^[5],由此导致较高的失败率。因此,当今医学界亟需明确在根除率、不良反应、患者依从性、成本-效益比等诸多方面更具优势的 Hp 根除方案。

2 益生菌在幽门螺旋杆菌根除中崭露头角

2.1 益生菌简介 益生菌目前被定义为“当以足够数量施用,可使宿主获得健康益处的活微生物”^[6]。益生菌是生态制剂(包括益生菌、益生元、合生元)中应用最为广泛的一种,依据菌株来源及其作用机制,可以分为原籍菌制剂、共生菌制剂、真菌制剂。原籍菌制剂菌株是人体肠道原籍菌群来源的菌株,服用后可直接补充,如双歧杆菌、酪酸梭菌、乳杆菌、粪链球菌等。共生菌制剂的菌株来源于人体肠道外,可促进原籍菌生长、繁殖,或直接发挥作用,如枯草杆菌、芽孢杆菌等。包括布拉酵母菌的真菌制剂亦可通过特定的作用机制发挥调节作用^[7]。

2.2 益生菌临床应用疗效 国内一项试验将受试者分成了四组,分别为三联疗法组、三联疗法+复合乳酸菌组、四联疗法组、四联疗法+复合乳酸菌组,疗程均 14 天,比较了四组的 Hp 根除率及不良反应发生的情况,四组根除率依次为 64.0%、78.0%、86.7%、95.3%,不良反应发生率依次为 26.0%、14.0%、25.3%、12.7%。联用益生菌组患者对比单纯三联、四联获益更大,四联+益生菌组在根除率及减少不良反应两方面都占据最佳优势,同时证明三联疗法联合益生菌的根除率依然低于四联疗法^[8],这表明铋剂仍无法被益生菌所替代。另有其他 Meta 分析也得出相同结论:四联疗法根除率高于三联加益生菌,益生菌与铋剂四联方案疗效最佳^[9]。

也有研究认为,益生菌作为一种辅助并不能提高 Hp 的根除率甚至不能减少不良反应^[10]。各试验结果与菌株特异性、剂量、疗程、患者个体差异有较大关系,后续仍需更大规模临床研究以进一步明确益生菌疗效。

2.3 益生菌作用机制 益生菌提高根除率机制较为复杂,近年来不断开展的基础实验已从多个角度进行了探索,并发现其疗效具有菌株特异性,具体机制包括以下几点。

2.3.1 维持胃肠道菌群稳态 Hp 胃内定植扰乱了

微生态平衡,这影响了来自免疫和正常菌群的 Hp 抵抗,而从进一步增加了 Hp 感染的易感性^[11]。不仅如此,由于抗生素对目标微生物和共生微生物都有影响,杀灭 Hp 的同时不可避免的要以胃肠道微生态紊乱为代价,而其后果与根除 Hp 治疗相关不良反应及耐药性有关^[5,12]。有研究显示,联用和非联用益生菌的组别经治疗后虽肠道菌群多样性均下降,但益生菌组的香农多样性指数仍高于抗生素组^[12]。两组耐药菌比例均增加,但益生菌组无统计学意义。耐药菌可通过水平基因转移将耐药基因传播给其他病原菌和共生菌,对将来抗生素的应用产生严峻挑战。补充益生菌可以减少肠道微生物的波动,抑制耐药菌的生长。

2.3.2 减少 Hp 在胃黏膜的粘附、定植 Hp 能够粘附于胃上皮细胞是其进行黏膜定植的必要条件^[13]。Hp 表面有多种粘附因子如中性粒细胞激活蛋白、路易斯抗原、热休克蛋白等,与胃黏膜上皮细胞的相应受体结合介导其在胃黏膜的定植^[14]。有研究证实,约氏乳杆菌 La1(LC1)可以降低沙土鼠胃 Hp 总定植水平,在体外能够抗 Hp 运动和黏附活性^[14]。Sakarya 和 Gunay^[15]体外实验表明,布拉氏酵母菌有着神经氨酸酶活性,能去除表面 α -2,3 连接的唾液酸,进而抑制 Hp 对上皮细胞的粘附。体外培养发现,从人分离的发酵乳杆菌 UCO-979C 可在非生物及细胞模型上形成生物膜,在细胞模型中对 Hp 的粘附抑制高达 83.1%,为进一步体内研究提供支撑^[16]。罗氏乳杆菌与 Hp 具有相同的糖脂结合特性,通过竞争性地结合共同受体达到抑制 Hp 作用^[17]。

2.3.3 产生抑制 Hp 的物质 主要包括细菌素、乳酸等。不同的益生菌产生不同的抗菌物质。罗氏乳酸杆菌分泌的罗氏菌素能够下调如空泡毒素 A 基因(VacA)、鞭毛蛋白 A 基因(flA)等毒力基因的表达水平,抑制 Hp 的生长,显著减少 Hp 菌落数量^[18]。大多数乳酸菌产生乳酸,能够降低 Hp 周围的 pH 起到抑制作用^[19],并且可以降低 Hp 所产生的尿素酶活性^[11]以及使 Hp 球形转化等^[20]。

2.3.4 减轻炎症反应 胃黏膜上 Hp 的定植能够诱导多种免疫应答导致黏膜上皮损伤,目前认为以 Th1 型免疫反应为主^[11]。益生菌能够影响核因子- κ B(NF- κ B)等信号通路降低白介素-8(IL-8)等致炎因子水平,减少胃黏膜炎性细胞浸润,同时促进白介素-4(IL-4)、白介素-6(IL-6)、白介素-10(IL-10)等抗炎因子的生成,多途径减轻局部炎症反应^[21-23]。

2.3.5 其他作用 益生菌能稳定黏膜屏障,如释放

生物活性分子、产生免疫球蛋白 A(IgA)等,防止病原体对黏膜屏障的破坏,其聚集特性也对病原菌产生了一定的抑制作用^[24]。

3 益生菌临床应用突破点

3.1 益生菌菌株的选择 在一项研究中,2株从健康人的胃中分离出的罗氏乳杆菌被认为是最适合作为抗微生物性胃疾病的潜在益生菌,该菌株表现出良好的生存能力、较强的抗 Hp 和抗氧化活性以及适当的技术特性,是有前途的益生菌候选菌株^[25]。其他如布拉氏酵母菌、复方嗜酸乳杆菌片、双歧三联活菌胶囊、凝结芽孢杆菌都有不错的效果,尤其布拉氏酵母菌,在减少不良反应方面效果更佳^[26]。也有学者在分析混合菌株对比单一菌株的疗效或耐受性持不同意见^[9,27],进一步明确益生菌菌株的选择对更广泛地走向临床具有重要意义。

3.2 添加益生菌时机及其疗程 依据成本-效益比,联合益生菌治疗的 14 天方案更加适于在临床上推广^[28]。石晓光^[9]的 Meta 分析推荐益生菌的使用应在治疗前和整个治疗过程中,最佳使用时间为 2 周以上。鉴于抗生素对微生物产生的影响,建议抗生素与益生菌的服用时间间隔 2~3h 左右^[19]。此外,铋剂对益生菌有抑制作用,两者应在不同时间服用^[9]。

3.3 使用益生菌的安全性 在对部分患者使用益生菌前,必须合理评估风险与效益。益生菌相关并发症(如菌血症)已有相关文献报道,尤其对于免疫功能低下、危重病人或是留置中心静脉导管的患者,且大多数与布拉氏酵母菌有关。因此在使用之前需对患者进行严谨的风险评估,并在给药期间正确处理益生菌,包括使用时戴手套、药物胶囊不应在中心静脉导管患者附近打开、避免布拉氏酵母菌的肠内给药等^[29]。接受营养支持的患者可通过胃 pH 的影响或肠内营养等缘故增加益生菌存活率,这增加了益生菌感染的风险因素,另外细菌移位、免疫功能不全也对此产生一定的影响^[30]。因此,对免疫低下、危重、肠内外营养支持的患者应重点评估风险,谨慎使用,密切监测。

4 小结与展望

随着抗生素耐药性的增加,目前以铋剂四联为主的 Hp 根除方案引起的对胃肠道刺激、扰乱消化道正常菌群、产生耐药等副作用使国内外众多学者不断探索兼具有效根除率和副作用可控的新疗法。益生菌作为一种佐剂在临床应用中可提高 Hp 根除率和(或)减少根除过程中的不良反应,在免疫与非免

疫方面都呈现出相应的作用。目前临床上常用的益生菌包括乳酸菌、双歧杆菌等,选用何种益生菌、选择单一菌株或混合菌株,以及明确添加益生菌的时间节点、剂量、疗程对指导未来 Hp 根治具有重要意义。益生菌的联用为常规根治 Hp 方案注入了新鲜的血液、昭示着可期的未来,继续深入基础研究和更大规模的临床试验仍是前进之路和努力的方向。

参 考 文 献

- [1] Guo Y, Zhang Y, Gerhard M, et al. Effect of *Helicobacter pylori* on gastrointestinal microbiota: a population-based study in Linqu, a high-risk area of gastric cancer[J]. *Gut*, 2020, 69(9): 1598-1607.
- [2] Hunt RH, Xiao SD, Megraud F, et al. *Helicobacter pylori* in developing countries. World Gastroenterology Organisation Global Guideline[J]. *J Gastrointest Liver Dis*, 2011, 20(3): 299-304.
- [3] Kuo YT, Liou JM, El-Omar EM, et al. Primary antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* in the Asia-Pacific region: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2017, 2(10): 707-715.
- [4] Liou JM, Fang YJ, Chen CC, et al. Concomitant, bismuth quadruple, and 14-day triple therapy in the first-line treatment of *Helicobacter pylori*: a multicentre, open-label, randomised trial[J]. *Lancet*, 2016, 388(10058): 2355-2365.
- [5] Hsu PI, Pan CY, Kao JY, et al. *Helicobacter pylori* eradication with bismuth quadruple therapy leads to dysbiosis of gut microbiota with an increased relative abundance of Proteobacteria and decreased relative abundances of Bacteroidetes and Actinobacteria[J]. *Helicobacter*, 2018, 23(4): e12498.
- [6] Hill C, Guarner F, Reid G, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2014, 11(8): 506-514.
- [7] 郑跃杰, 黄志华, 刘作义, 等. 微生态制剂儿科应用专家共识(2010年10月)[J]. *中国实用儿科杂志*, 2011, 26(1): 20-23.
- [8] 谭晓林, 谢彩虹, 赵超, 等. 复合乳酸菌联合三联及四联疗法根治幽门螺杆菌的疗效[J]. *临床医学工程*, 2015, 22(8): 1054-1055.
- [9] 石晓光. 益生菌辅助根除幽门螺杆菌有效性及安全性的 Meta 分析[D]. 南宁: 广西医科大学, 2019.
- [10] McNicholl AG, Molina-Infante J, Lucendo AJ, et al. Probiotic supplementation with *Lactobacillus plantarum* and Pe-

- diococcus acidilactici for *Helicobacter pylori* therapy: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Helicobacter*, 2018, 23(5): e12529.
- [11] Song HY, Zhou L, Liu DY, et al. What Roles Do Probiotics Play in the Eradication of *Helicobacter pylori* Current Knowledge and Ongoing Research [J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2018, 2018: 9379480.
- [12] Oh B, Kim BS, Kim JW, et al. The Effect of Probiotics on Gut Microbiota during the *Helicobacter pylori* Eradication: Randomized Controlled Trial [J]. *Helicobacter*, 2016, 21(3): 165-174.
- [13] Bonsor DA, Sundberg EJ. Roles of Adhesion to Epithelial Cells in Gastric Colonization by *Helicobacter pylori* [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1149: 57-75.
- [14] Isobe H, Nishiyama A, Takano T, et al. Reduction of overall *Helicobacter pylori* colonization levels in the stomach of Mongolian gerbil by *Lactobacillus johnsonii* La1 (LC1) and its in vitro activities against *H. pylori* motility and adherence [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2012, 76(4): 850-852.
- [15] Sakarya S, Gunay N. *Saccharomyces boulardii* expresses neuraminidase activity selective for alpha2,3-linked sialic acid that decreases *Helicobacter pylori* adhesion to host cells [J]. *APMIS*, 2014, 122(10): 941-950.
- [16] Salas-Jara MJ, Sanhueza EA, Retamak-Diaz A, et al. Probiotic *Lactobacillus fermentum* UCO-979C biofilm formation on AGS and Caco-2 cells and *Helicobacter pylori* inhibition [J]. *Biofouling*, 2016, 32(10): 1245-1257.
- [17] Mukai T, Asasaka T, Sato E, et al. Inhibition of binding of *Helicobacter pylori* to the glycolipid receptors by probiotic *Lactobacillus reuteri* [J]. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 2002, 32(2): 105-110.
- [18] Urrutia-Baca VH, Escamilla-Garcia E, de la Garza-Ramos MA, et al. In Vitro Antimicrobial Activity and Downregulation of Virulence Gene Expression on *Helicobacter pylori* by Reuterin [J]. *Probiotics Antimicrob Proteins*, 2018, 10(2): 168-175.
- [19] 沈俊, 吴秋惠, 陈燕华, 等. 益生菌用于幽门螺杆菌感染治疗的研究进展 [J]. *中国医院药学杂志*, 2019, 39(22): 2351-2356.
- [20] Fujimura S, Watanabe A, Kimura K, et al. Probiotic mechanism of *Lactobacillus gasseri* OLL2716 strain against *Helicobacter pylori* [J]. *J Clin Microbiol*, 2012, 50(3): 1134-1136.
- [21] Panpetch W, Spinler JK, Versalovic J, et al. Characterization of *Lactobacillus salivarius* strains B37 and B60 capable of inhibiting IL-8 production in *Helicobacter pylori*-stimulated gastric epithelial cells [J]. *BMC Microbiol*, 2016, 16(1): 242.
- [22] Takeda S, Igoshi K, Tsend-Ayush C. *Lactobacillus paracasei* strain 06TCa19 suppresses inflammatory chemokine induced by *Helicobacter pylori* in human gastric epithelial cells [J]. *Hum Cell*, 2017, 30(4): 258-266.
- [23] 赵东, 徐桂芳, 邹晓平. 益生菌对感染幽门螺杆菌的 C57BL/6 小鼠胃黏膜 IL-8、IFN- γ 以及 IL-4、IL-10 的调节效应 [J]. *胃肠病学*, 2012, 17(5): 271-275.
- [24] Qureshi N, Li P, Gu Q. Probiotic therapy in *Helicobacter pylori* infection: a potential strategy against a serious pathogen [J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2019, 103(4): 1573-1588.
- [25] Delgado S, Leite AM, Ruas-Madiedo P, et al. Probiotic and technological properties of *Lactobacillus* spp. strains from the human stomach in the search for potential candidates against gastric microbial dysbiosis [J]. *Front Microbiol*, 2014, 5: 766.
- [26] 杨少鹏. 不同益生菌联合四联疗法根除幽门螺杆菌的疗效观察 [D]. 唐山: 华北理工大学, 2018.
- [27] Wan F, Feng J, Chen P, et al. Probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy: Systematic review and network meta-analysis [J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2017, 41(4): 466-475.
- [28] 朱新影, 杜娟, 赵文娟, 等. 不同疗程复方嗜酸乳杆菌片联合四联疗法根除幽门螺杆菌的疗效分析 [J]. *中国微生态学杂志*, 2017, 29(8): 909-912.
- [29] Venugopalan V, Shriner KA, Wong-Beringer A. Regulatory oversight and safety of probiotic use [J]. *Emerg Infect Dis*, 2010, 16(11): 1661-1665.
- [30] Whelan K, Myers CE. Safety of probiotics in patients receiving nutritional support: a systematic review of case reports, randomized controlled trials, and nonrandomized trials [J]. *Am J Clin Nutr*, 2010, 91(3): 687-703.

(收稿: 2020-07-28 修回: 2020-11-22)