

益生菌在根除幽门螺杆菌治疗中的研究进展

夏 抽¹, 杨传鹏², 董明志¹, 孙志宏¹, 杨 露¹, 查明辛¹, 杨 健¹, 万 佳¹, 赵志恒¹,
何艳清¹, 宋 华¹, 张俊丽¹, 张园园¹, 周绍超¹

¹云南省保山市第二人民医院消化内科, 云南 保山

²云南省保山市第二人民医院骨科, 云南 保山

收稿日期: 2024年5月24日; 录用日期: 2024年6月19日; 发布日期: 2024年6月27日

摘 要

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是慢性感染性致病菌, 与慢性胃炎、消化性溃疡、胃癌、胃黏膜相关淋巴组织(MALT)淋巴瘤等胃肠道疾病的发病直接关系。随着临床上抗生素治疗*H. pylori*的发展, *H. pylori*的耐药性逐渐提升, 感染根治率逐渐下降, 并带来较多治疗的不良反应。*H. pylori*根除疗法会导致患者肠道菌群失调, 影响疾病康复。益生菌在调节肠道菌群方面具有重要作用, 本文主要通过查阅近年来发表的文献分析益生菌在根除*H. pylori*治疗中的作用。

关键词

益生菌, 幽门螺杆菌, 根除率, 抗生素, 耐药性

Research Progress of Probiotics in *Helicobacter pylori* Eradication Therapy

Chou Xia¹, Chuanpeng Yang², Mingzhi Dong¹, Zhihong Sun¹, Lu Yang¹, Mingxin Zha¹,
Jian Yang¹, Jia Wan¹, Zhiheng Zhao¹, Yanqing He¹, Hua Song¹, Junli Zhang¹,
Yuanyuan Zhang¹, Shaochao Zhou¹

¹Department of Gastroenterology, The Second People's Hospital of Baoshan City, Yunnan Province, Baoshan Yunnan

²Department of Orthopedics, The Second People's Hospital of Baoshan City, Yunnan Province, Baoshan Yunnan

Received: May 24th, 2024; accepted: Jun. 19th, 2024; published: Jun. 27th, 2024

Abstract

Helicobacter pylori (*Helicobacter pylori*, *H. pylori*) is a chronic infectious pathogens, and chronic

文章引用: 夏抽, 杨传鹏, 董明志, 孙志宏, 杨露, 查明辛, 杨健, 万佳, 赵志恒, 何艳清, 宋华, 张俊丽, 张园园, 周绍超. 益生菌在根除幽门螺杆菌治疗中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(6): 854-857.

DOI: 10.12677/acm.2024.1461851

gastritis, peptic ulcer, gastric cancer, gastric mucosa associated lymphoid tissue (MALT) treated the onset of gastrointestinal diseases such as lymphoma. With the development of clinical antibiotic treatment of *H. pylori*, the resistance of *H. pylori* has gradually increased, the rate of radical treatment of infection has gradually decreased, and more adverse reactions have been brought about. *H. pylori* eradication therapy can cause intestinal flora imbalance in patients, affecting the recovery of the disease. Probiotics play an important role in regulating intestinal flora. This paper mainly analyzed the role of probiotics in eradicating *H. pylori* by referring to the literature published in recent years.

Keywords

Probiotics, *Helicobacter Pylori*, Eradication Rate, Antibiotics Resistance

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. 幽门螺杆菌感染

H. pylori 是一种革兰氏阴性微氧菌，呈螺旋状，带鞭毛[1]，是最广泛的细菌病原体之一，在全球人群中约有 50% 的患病率[2]，尽管约 90% 的感染者为无症状携带者，但 *H. pylori* 感染仍具有相当大的健康风险。《京都全球共识报告》首次明确规定，无论患者是否有任何症状、并发症或随后的疾病，都应将幽门螺杆菌胃炎视为一种传染病[3] [4]。目前 *H. pylori* 已被确定为多种消化系统疾病的主要病因，包括慢性活动性胃炎、十二指肠溃疡、胃粘膜相关淋巴组织淋巴瘤和胃癌等[5]。在一项针对全球 17 个人群的前瞻性研究中，估计 *H. pylori* 患病率每增加 10%，胃癌发病率将增加约 25%，胃癌死亡率将增加 18% [1]。根除 *H. pylori* 可以降低胃癌和消化性溃疡的发病率，以及消化不良的患病率和治疗费用，经济分析表明[1]，根除 *H. pylori* 作为一种控制胃癌的手段在高危人群中具有成本效益，即使在胃癌风险较低的人群中，由于对非恶性上消化道疾病的影响，筛查和治疗也可能带来其他好处。因此，*H. pylori* 的筛查、根除至关重要。

2. 幽门螺杆菌感染的治疗

所有 *H. pylori* 感染的患者除存在伴随疾病、高再感染率等抗衡因素外都应行根除治疗。正确的诊断，然后进行有效的治疗，是改善患者临床结局的关键。同时抗生素的耐药性、胃黏膜药物浓度、患者依从性、副作用和费用等也是决定能否成功治疗 *H. pylori* 感染重要因素[4]。目前四联疗法为根除 *H. pylori* 治疗的首选治疗方案。经典的四联疗法包括含铋剂四联(铋剂、PPI、四环素和甲硝唑)和非铋剂四联也称为伴随疗法(PPI、阿莫西林、克拉霉素和甲硝唑)。对于对青霉素过敏的患者，则建议使用四环素和甲硝唑或呋喃唑酮治疗方案。近期，有研究表明含呋喃唑酮的四联疗法更具成本效益，并建议该方案做为一线治疗的选择[6]。近年来，基于药敏实验结果的个体化方案越来越被提倡。有分析表明[4] [7]，根据药敏结果指导的三联疗法与标准的三联疗法比较，前者显著提高了 *H. pylori* 的根除率，根据抗生素敏感性调整治疗计划，以避免耐药性并提高治愈率，证明药敏试验指导的疗法优于经验疗法。

3. 益生菌在根除幽门螺杆菌治疗中的作用

在根除 *H. pylori* 治疗过程中，抗生素耐药和严重胃肠道不良反应所导致的患者依从性差是根除 *H.*

pylori 失败的主要原因。近年来大量研究发现, 益生菌在提高 *H. pylori* 根除率和减少胃肠道不良反应等方面具有一定疗效, 为根除 *H. pylori* 治疗开辟出一条崭新的道路[8]。

大部分研究结果显示, 单独应用益生菌, 可减少 *H. pylori* 定植量, 但无根除 *H. pylori* 的作用[9]。益生菌属于活菌制剂, 抗生素会对益生菌的活性产生影响, 进而影响到治疗方案的疗效。因此在 *H. pylori* 根除治疗时, 为了不影响益生菌的疗效, 何时加用益生菌成为国内外研究的热点[10]。有研究表明[9][11], 无论是在幽门螺杆菌根除治疗前后加用益生菌都可以提升其根除率。对益生菌进行预处理后在使用抗生素, 可以有效降低胃内幽门螺杆菌的定植密度, 从而强化抗生素治疗效果。病原菌定植密度过大很容易催生表型耐药株, 一旦停止治疗, 病原菌又会复苏。由此可见, 在治疗前采用益生菌不但可以降低 *H. pylori* 负荷, 还能预防耐药株产生, 进而提升根除效果。而在根除治疗后使用益生菌, 可以避免其被抗生素杀死, 并且益生菌还能调节胃内微生态, 避免病情复发[10]。但是在根除治疗后使用益生菌可能产生类似质子泵抑制剂作用, 导致检测呈假阴性, 因此在停药后应当再次检测, 避免病症复发。

4. 益生菌在根除幽门螺杆菌治疗中的作用机制

胃十二指肠微生物群具有抵抗致病菌的作用, 它们可能是对抗 *H. pylori* 定植扩张的天然屏障。因此, 可通过摄取益生菌来维持天然微生物稳态, 以达到抑制 *H. pylori* 生长和减轻炎性反应的作用。益生菌抗 *H. pylori* 的作用机制如下[8]: (一) *H. pylori* 在胃内的定植是通过分泌多种细胞表面成分使之结合于胃上皮细胞, 益生菌株亦分泌某些脂类或蛋白类成分竞争螺旋杆菌黏连的部位, 实现在胃上皮的定植, 从而抑制 *H. pylori* 的生长[12]; (二) 益生菌可促进黏蛋白分泌基因表达, 增强黏膜屏障及抵御 Hp 等致病菌的黏附作用; (三) 通过与上皮细胞相互作用, 调节宿主生物的免疫应答以及抗炎细胞因子的分泌, 改善胃体和胃窦的组织炎性反应和活动度; (四) 益生菌能分泌广谱抗微生物活性的化合物抑制 *H. pylori* 活性, 如细菌-核糖核酸和其他多肽等; (五) 益生菌代谢产物(如乙酸、丙酸、丁酸和乳酸等)能降低胃内 pH 并抑制 *H. pylori* 尿素酶活性, 增强胃酸的抑菌效果。

5. 益生菌在降低幽门螺杆菌根除治疗不良反应中的作用

在根除 *H. pylori* 的治疗方案中由于抗生素的大剂量联合使用, 胃肠道菌群很容易失调, 进而引发抗生素相关性腹泻, 严重情况下甚至会引发感染形成伪膜性肠炎[9]。此外, *H. pylori* 治疗方案中 PPI 的应用为抗生素提供适宜胃内 pH 值提高抗生素根除效果的同时可致胃酸减少, 胃酸的杀菌作用下降, 一些有害菌繁殖, 将食物中的硝酸盐还原为亚硝酸盐, 促进 N-亚硝基化合物的生成, 并产生大量毒素, 直接损害胃黏膜, 加剧胃肠功能紊乱。益生菌可以发挥调节胃肠道菌群的作用, 从而降低因根除治疗不良反应发生率。研究发现, 益生菌更多是在降低腹泻发生率方面发挥作用[10]。在对治疗过程中不良反应的分析中[5], 总的不良反应试验组明显低于对照组, 但纳入的文献不足, 可能影响其结果。并对具体各个不良反应进行了系统性分析, 在恶心以及腹泻方面, 研究分析显示, 添加益生菌后症状明显改善。该方面的机制可能为: 益生菌可通过调节肠道菌群, 增加肠道内有益微生物数量, 防止有害菌株大量繁殖, 有效地预防及治疗腹泻、便秘等。在味觉障碍方面, 研究分析显示, 添加益生菌后与对照组无明显差异, 原因也可能与纳入的文献不足, 也可能与组间抗生素的种类以及是否添加铋剂有关。但益生菌是提高 *H. pylori* 根除率的直接作用, 还是通过降低根除治疗导致的不良反应, 间接增加患者依从性而提升根除率, 还需要更多的研究进行证明。

6. 常用益生菌种类

常用的益生菌有乳酸杆菌、双歧杆菌、布拉氏酵母菌、益生菌复方制剂等。在对乳酸杆菌、双歧杆

菌、布拉氏酵母以及复合益生菌进行多种荟萃分析[13]: 比较了三联疗法和添加益生菌后 *H. pylori* 的根除率, 结果显示, 益生菌能改善三联疗法根除胃中幽门螺杆菌的效果, 而且在治疗过程中出现的大多数不良反应(恶心、腹泻、上腹痛、呕吐、味觉扭曲和皮疹)都能通过添加益生菌得到缓解。有研究表明, 在益生菌中, 乳酸菌和多种菌种是较好的选择, 在我国更适合选用乳酸菌作为辅助制剂[5] [14]。

7. 总结与展望

综上, 由于日渐出现的 *H. pylori* 抗生素耐药率增加及胃肠道严重不良反应的发生, 导致病人的依从性越来越差, *H. pylori* 的根除率逐年下降, 迫切需要一种新的治疗方法来改变现状。因此, 益生菌制剂开始不断进入人们的视野。许多研究表明, 作为辅助治疗手段的益生菌与抗生素联合使用可明显提高 *H. pylori* 的根除率, 也可有效地预防和治疗抗生素治疗过程中的不良反应。然而, 益生菌作为替代疗法, 仍有很多未知的地方, 如对于某些益生菌具体的个体化选择尚未明确, 具体的服用时机、疗程以及有无副作用等方面的研究, 均还需要我们继续深入研究与探讨, 才能更有效地提高其根除率, 造福社会人类。

参考文献

- [1] O'Connor, A., O'Morain, C.A. and Ford, A.C. (2017) Population Screening and Treatment of *Helicobacter Pylori* Infection. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **14**, 230-240. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.195>
- [2] FitzGerald, R. and Smith, S.M. (2021) An Overview of *Helicobacter pylori* Infection. In: Smith, S.M., Ed., *Helicobacter Pylori*, Vol. 2283, Humana, New York, NY.
- [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] 吕晓洋, 金海燕. 幽门螺杆菌感染诊治进展[J]. 吉林医学, 2021, 42(5): 1245-1247.
- [5] 张元林. 益生菌作为辅助疗法根除幽门螺杆菌的 Meta 分析[D]: [硕士学位论文]. 太原: 山西医科大学, 2021.
- [6] Yi, D., Yang, T., Chao, S., Li, Y., Zhou, Y., Zhang, H., *et al.* (2019) Comparison the Cost-Efficacy of Furazolidone-Based versus Clarithromycin-Based Quadruple Therapy in Initial Treatment of *Helicobacter pylori* Infection in a Variable Clarithromycin Drug-Resistant Region, a Single-Center, Prospective, Randomized, Open-Label Study. *Medicine*, **98**, Article No. e14408. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000014408>
- [7] López-Góngora, S., Puig, I., Calvet, X., Villoria, A., Baylina, M., Muñoz, N., *et al.* (2015) Systematic Review and Meta-Analysis: Susceptibility-Guided versus Empirical Antibiotic Treatment for *helicobacter Pylori* Infection. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **70**, 2447-2455. <https://doi.org/10.1093/jac/dkv155>
- [8] 蒋明远, 黄华, 路明亮, 林凡榆, 雷玉英, 刘嘉. 益生菌在根除幽门螺杆菌治疗中的应用及研究进展[J]. 国际消化病杂志, 2019, 39(2): 124-127.
- [9] 何晨熙, 刘改芳. 益生菌在根除幽门螺杆菌治疗中的作用[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2014, 23(7): 839-842.
- [10] 王婷. 益生菌在根除幽门螺杆菌治疗中的作用[J]. 临床医药文献电子杂志, 2020, 7(46): 197-198.
- [11] Du, Y. (2012) Adjuvant Probiotics Improve the Eradication Effect of Triple Therapy for *Helicobacter pylori* Infection. *World Journal of Gastroenterology*, **18**, 6302-6307. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i43.6302>
- [12] 赵晖, 钟卫一. 益生菌在辅助治疗幽门螺杆菌感染中的作用[J]. 医学综述, 2015, 21(1): 74-76.
- [13] Gong, Y., Li, Y. and Sun, Q. (2015) Probiotics Improve Efficacy and Tolerability of Triple Therapy to Eradicate *Helicobacter pylori*: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, **8**, 6530-6543.
- [14] Shi, X., Zhang, J., Mo, L., Shi, J., Qin, M. and Huang, X. (2019) Efficacy and Safety of Probiotics in Eradicating *Helicobacter Pylori*. *Medicine*, **98**, Article No. e15180. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000015180>