

# Research on Probiotics Therapy for Helicobacter Pylori Infection

Han Hu

School of Pharmacy, Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu, 211166, China

## Abstract

The Helicobacter pylori can cause gastrointestinal disease and a series of systemic diseases. The classic triple therapy and the classic quadruple therapy are becoming less effective due to the increasing level of resistance of Helicobacter pylori to antibiotics and the side effects of antibiotics. Probiotics can coordinate the stomach flora, reduce the rate of adverse reactions, and enhance eradication rate. In this paper, a review is made on the clinical effects and functions of probiotics, and the feasibility, as well as the outlook on the using of probiotics are discussed.

## Keywords

helicobacter pylori; eradicable rate; probiotics; treatment effect mechanism; drug resistance; combined therapy

## 幽门螺杆菌感染的益生菌联合疗法的探究

胡晗

南京医科大学药学院, 中国·江苏·南京 211166

### 摘要

幽门螺杆菌是世界范围内常见的传染病之一, 感染率非常高, 同时会导致胃癌。传统的三联疗法、四联疗法的效果因幽门螺杆菌耐药性日益增加、抗生素副作用增加而减弱。益生菌可调节肠胃菌群抵抗感染, 降低不良反应率, 提升根除率。论文就益生菌联合疗法的临床效益和作用机制做一综述, 探讨这一疗法的可行性和前景。

### 关键词

益生菌; 幽门螺杆菌; 根除率; 作用机制; 耐药; 联合治疗

## 1 幽门螺杆菌

### 1.1 幽门螺杆菌感染的流行病学特征

幽门螺杆菌感染 (Helicobacter Pylori, 简称 H. pylori) 是世界范围内常见的传染病之一。因社会经济、政府政策以及卫生条件等社会因素有所差异, 中国 H. pylori 感染率超过 50%, 高于发达国家平均水平 (20%~30%), 属于高感染率国家。不同地区、不同性别和不同年龄段人群均有较高的 H. pylori 感染<sup>[1]</sup>, 根除 H. pylori 已为当务之急。

### 1.2 H. pylori 的致病

幽门螺杆菌是一种致病菌, 其体内的尿素酶能分解水产生氨, 中和了周围的酸性物质, 为其在胃中生存创造条件并对胃造成损伤。其菌体胞壁还可以作为抗原诱导自身免疫反应, 损伤胃上皮细胞。

2021 年美国卫生及公共服务部公布的第 15 版致癌物报告中, 将 H. pylori 新增为明确致癌物。2022 年第六次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告指出, H. pylori 感染是胃癌最主要的可控危险因素<sup>[2]</sup>, H. pylori 感染是中国非贲门型胃癌 (NCGC) 和贲门型胃癌 (CGC) 的强危险因素, H. pylori 感染在中国 NCGC 中的人群归因危险度百分比为 78.5%, CGC 中的人群归因危险度百分比为 62.1%<sup>[3]</sup>。

【作者简介】胡晗 (2004-), 女, 中国江苏无锡人, 在读本科生, 从事临床药学研究。

## 2 H.pylori 感染的传统治疗

单纯使用药物治疗并不能完全根除 H. pylori 感染, 目前多采用联合用药治疗 H. pylori 感染。最常见的联合疗法为三联疗法和四联疗法, 标准三联疗法包括质子泵抑制剂 PPI+ 克拉霉素+阿莫西林/甲硝唑; 四联疗法一般使用铋剂、质子泵抑制剂和两种抗生素联用。目前中国特色的铋剂治疗方案是主流治疗方案。

但是幽门螺杆菌的耐药性是传统治疗的一大难题。第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告中已经指出, H. pylori 对克拉霉素、甲硝唑和左氧氟沙星的耐药率 (包括多重耐药率) 呈上升趋势; 且铋剂的副作用较大, 抗生素疗效的效果降低<sup>[4]</sup>。

另外, 由于抗生素对目标微生物和共生微生物都有影响, 且抗生素未能对胃肠道组织起到修复作用, 大量的抗生素会使得胃肠道菌群失调, 不利于病情的恢复, H. pylori 根除后有一定地再感染率<sup>[5]</sup>。

## 3 益生菌对 H. pylori 感染的作用

### 3.1 H. pylori 感染破坏胃肠道的微生态

胃内有着极酸的环境, 研究通过 16S 核糖体 DNA 基因测序技术分析、鉴定胃内含有多种菌群, 胃内是具有独立的生态系统<sup>[6]</sup>。肠道微生物数量众多, 约占人体微生物的 78%, 肠道

菌群种类丰富,其特征是与宿主保持动态平衡,具有稳定性,人体中起着保护、营养、参与物质代谢,以及营养物质消化和吸收等作用。肠道菌群失衡会导致人体功能的紊乱。

多项研究表明 *H. pylori* 感染能够引起胃内微生态的失调。*H. pylori* 感染后, *H. pylori* 挤压胃内其他细菌的生存空间,成为优势菌群,比例高达 95%,其他细菌的数量和种类显著下降,胃内微生物态被破坏<sup>[7]</sup>,并影响机体免疫应答。*H. pylori* 与胃内其他微生物相互促进引发胃癌<sup>[2]</sup>。

在根除 *H. pylori* 后,胃内微生物的多样性和数量明显恢复正常<sup>[8]</sup>。这个结论在第六次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告中共识水平达到 100%<sup>[2]</sup>。由于胃内生物群的样本提取是通过内镜下钳取,样本提取不便,现阶段根除 *H. pylori* 感染对胃内生物态的影响研究主要集中与短期观察。

*H. pylori* 感染影响胃液分泌均衡,并通过黏膜共同免疫反应机制改变肠道菌群生物态。*H. pylori* 感染改变肠黏膜菌群<sup>[9]</sup>,影响胃肠激素的平衡<sup>[10]</sup>。*H. pylori* 感染对肠道微生物态的影响包括了短期影响和长期影响,对不同的根除方案对肠道微生物的短期影响和长期影响的研究很多。研究结果表明,根除 *H. pylori* 短期改变了肠道微生物种群的多样性和结构,但对长期恢复肠道微生物种群影响较小<sup>[11,12]</sup>。

## 3.2 益生菌治疗 *H. pylori* 感染的可能作用机制

### 3.2.1 维持胃肠道菌群稳态

胃部的强酸环境构成了独特的微生物群。而 *H. pylori* 在胃内定植扰乱了微生态平衡,同时胃内微生物种群的丰富性和多样性被破坏。益生菌在肠道内代谢时会产生各种酶、氨基酸等对人体有益的物质,为肠道提供必需的营养并清除有害物质。益生菌可以减少肠道微生物波动,有效缓解因服用抗生素导致的正常菌群减少等导致的不良反应。

### 3.2.2 减少 *H. pylori* 在胃粘膜的黏附

*H. pylori* 表面的多种黏附因子(如中性粒细胞激活蛋白、路易斯抗原、热休克蛋白等)能与胃粘膜上皮细胞相应受体结合介导其定植。益生菌有粘附力比较轻的 S-层蛋白附着在细胞上形成保护屏障,阻碍 *H. pylori* 的黏附。还有部分乳杆菌产生抗菌代谢物,具有抗黏连活性,从而抑制 *H. pylori* 的黏附。例如,国外一项以沙土鼠为实验对象的研究表明,约氏乳杆菌可以降低 *H. pylori* 总定植水平,并发现其在体外能够抗 *H. pylori* 运动和黏附活性。此外,某些乳杆菌具有与 *H. pylori* 相同的糖脂结合特性,能够与 *H. pylori* 竞争结合受体,如罗氏乳杆菌能与 *H. pylori* 竞争结合附着点和营养,从而阻止 *H. pylori* 的定植和生长<sup>[13]</sup>。

### 3.2.3 抑制受试者体内的幽门螺杆菌数量

益生菌可通过产生抑制 *H. pylori* 的物质,从而抑制 *H. pylori* 的生长。如乳酸菌产生乳酸,并产生短链脂肪酸,可降低 *H. pylori* 菌落周围的 pH 值,同时降低 *H. pylori* 所产生的尿素酶的活性,由此达到减少 *H. pylori* 菌落数量的效果。

一些细菌素也被证实拥有同样效果。有研究表明,在

有罗氏乳杆菌分泌出罗氏素的条件下, *H. pylori* 的毒力基因如空泡毒素 A 基因(VacA)、鞭毛蛋白 A 基因(flxA)的表达水平会被抑制,菌群数量被显著抑制<sup>[14]</sup>。

这些抑制效果在人体中被证实存在。在孙新凯等研究者在 2021 年做的研究中,30 位符合条件的受试者每天早晚饭后各服用一袋益生菌组合物,服用 4 周。以患者自身前后身体症状作为对照、C13 呼吸测试值为检测标准,结果显示 15 人胃肠症状得到改善,70% 的受试者 C13 值较试服前降低,进而得出受试者体内幽门螺杆菌数量减少的结论<sup>[15]</sup>。

### 3.2.4 免疫作用机制

多项临床研究表明,含有双歧杆菌、粪肠球菌和嗜酸乳杆菌等成分的益生菌进入人体后,能够形成一层覆盖在肠黏膜表面的细菌膜,能够改善肠道菌群失衡,促进肠道蠕动,增强肠黏膜防御能力<sup>[16,17]</sup>。

## 3.3 联合益生菌治疗的临床应用疗效

益生菌能够改善胃肠道微生态环境、调节肠道菌群平衡、减轻炎症反应,在一定程度上可提高 *H. pylori* 根除率及减少药物不良反应。

在根除 *H. pylori* 同时也会损害有益的胃肠菌群,引起不良反应。在根除 *H. pylori* 方案中加入益生菌可以减轻肠道刺激,减轻抗生素引起的肠道功能紊乱,减少抗生素引发的腹泻等问题。同时,益生菌可以增加生成核苷酸糖,维持肠道菌群多样性。

有研究表明,国内布拉氏酵母菌在增强治疗幽门螺杆菌感染的疗效方面具有显著作用。在该实验中,周本刚等研究者对 2624 名 *H. pylori* 阳性患者进行三联疗法的 Meta 分析,得出加用益生菌疗法在根除率方面显著优于传统三联疗法,在降低不良反应率方面也表现出显著优势<sup>[18]</sup>。

而张冰等研究者也进行过加用益生菌疗法与传统四联疗法的比较。研究显示用双歧杆菌四联活菌片经典四联疗法优于传统四联疗法,进一步证实加用益生菌疗法在治疗幽门螺杆菌感染的可行性<sup>[19]</sup>。随后也有研究显示在儿童患者群体、老年患者群体中有同样的功效<sup>[20,21]</sup>。

另有一项试验直接对比了三联疗法、三联疗法+复合乳酸菌、四联疗法、四联疗法+复合乳酸菌四者之间的效果,并得出了类似结论:益生菌与铋剂四联方案疗效最佳<sup>[22]</sup>。

在一项观察四联疗法联合益生菌治疗幽门螺杆菌阳性糜烂性胃炎患者的临床疗效研究中,观察组采用四联疗法联合益生菌治疗,选用的益生菌为双歧杆菌乳杆菌三联活菌片。研究表明,联合益生菌治疗根除率为 90.86%,显著高于使用四联疗法的对照组 72.57%。四联疗法联合益生菌治疗可有效提高 *H. pylori* 更出律,有助于患者快速恢复肠胃道功能,抑制不良反应<sup>[23]</sup>。

目前对益生菌联合疗法的研究,主要集中在益生菌辅助含铋剂四联疗法根除幽门螺杆菌的应用。多项临床研究表明,铋剂四联联用益生菌,观察组患者的治疗有效率以及并

发病发生率均优于对照组 ( $P<0.05$ )<sup>[16,17,24]</sup>。

在第六次全国幽门螺杆菌感染处理共识中,也在一定程度上认可铋剂四联联合益生菌优于铋剂四联方案<sup>[2]</sup>。

也有文献研究显示加用益生菌虽能够降低不良反应,但在根除率上没有显著优势。猜测上述实验结果的不同可能与地理差异、患者自身差异有关<sup>[25]</sup>。后续仍需要更大规模临床研究以进一步明确益生菌疗效。

#### 4 益生菌疗法的未来展望

2022年中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组专门制定了《2022中国幽门螺杆菌感染治疗指南》,在H.pylori感染治疗指南中指出部分益生菌与剂四联方案铋剂方案联合可能提高H.pylori根除率,并可能减少腹泻等不良事件发生<sup>[26]</sup>。

大量临床研究证实,益生菌作为一种佐剂可通过免疫与非免疫途径,在降低不良反应率、提高根除率方面发挥显著作用。益生菌的联用为常规根治H.pylori方案提供了新的可能。

而益生菌的加用时间和治疗的疗程尚在研究当中、抗生素和益生菌之间是否发生相互作用还未明确、选用何种益生菌应充分考虑到患者自身情况,现阶段加用益生菌疗法仍需要系统性的研究。

#### 参考文献

[1] 国家消化系统疾病临床医学研究中心(上海),国家消化道早癌防治中心联盟,中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌和消化性溃疡学组,等.中国居民家庭幽门螺杆菌感染的防控和管理专家共识(2021年)[J].中华消化杂志,2021,41(4):221-233.

[2] 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组.第六次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告(非根除治疗部分)[J].中华消化杂志,2022,42(5):289-303.

[3] Ling Yang, Christiana Kartsonaki, et al. The relative and attributable risks of cardiaand non-cardia gastric cancer associated with Helicobacter pylori infection in China: a case-cohort study. Lancet Public Health,2021;6(12):e888-e896.

[4] 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌和消化性溃疡学组,全国幽门螺杆菌研究协作组,刘文忠,等.第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告[J].中华消化杂志,2017,37(6):364-378.

[5] 叶梦娜,江国平,刘鹏远,等.益生菌在幽门螺杆菌感染治疗中的应用[J].浙江中西医结合杂志,2021,31(1).

[6] Bik EM, Eckburg PB, Gill SR, et al. Molecular analysis of the bacterial microbiota in the human stomach[J]. PNAS, 2006,103(3):732-737.

[7] Miftahussurur M, Waskito L A, El-Serag HB, et al. Gastric microbiota and Helicobacter pylori in Indonesian population[J]. Helicobacter, 2020,25(4): e12695.

[8] Miao R, Wan C, Wang Z. The relationship of gastric microbiota and Helicobacter pylori infection in pediatrics population[J]. Helicobacter, 2020,25(1):e12676.

[9] Heimesaat MM, Fischer A, Plickert R, et al. Helicobacter pylori induced gastric immunopathology is associated with distinct

microbiota changes in the large intestines of long-term infected Mongolian gerbils[J]. PLoS One,2014,9(6):e100362.

[10] Khosravi Y, Bunte RM, Chiow KH, et al. Helicobacter pylori and gut microbiota modulate energy homeostasis prior to inducing histopathological changes in mice [J]. Gut Microbes, 2016,7(1):48-53.

[11] Liou JM, Chen CC, Chang CM, et al. Long-term changes of gut microbiota, antibiotic resistance, and metabolic parameters after Helicobacter pylori eradication: a multicentre, open-label, randomised trial[J]. Lancet Infect Dis, 2019,19(10):1109-1120.

[12] Hsu PI, Pan CY, Kao JY, et al. Short-term and long-term impacts of Helicobacter pylori eradication with reverse hybrid therapy on the gut microbiota[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2019,34(11):1968-1976.

[13] Dadashzadeh K, Milani M, Rahmati M, et al. Real-Time PCR detection of 16Sr RNA novel mutations associated with Helicobacter pylori tetracycline resistance in[J]. Asian Pac J Cancer Prev,2014,15(20): 8883-8886.

[14] 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.

[15] 孙新凯,高景伟,路江浩,等.可减缓幽门螺杆菌感染的益生菌组合物[A].中国食品科学技术学会.第十六届益生菌与健康国际研讨会摘要集[C].中国食品科学技术学会:中国食品科学技术学会,2021(170).

[16] 林桂娥,陈素钻.益生菌联合含铋剂四联疗法根除幽门螺杆菌感染的疗效观察[J].中国医学创新,2019,16(31):60-63.

[17] 王淑云.益生菌联合铋剂四联疗法在幽门螺杆菌阳性患者中的应用[J].中国实用医药,2020,15(32):96-98.

[18] 周本刚,刘梅,汪凯,等.国内布拉氏酵母菌增效治疗幽门螺杆菌感染疗效及安全性的Meta分析[J].中华医院感染学杂志,2016(21):4847-4851.

[19] 刘秋芳,陈作波,洪可仲,等.益生菌联合四联疗法治疗难治性幽门螺杆菌感染的临床效果[J].中国当代医药,2019,26(18):87-89.

[20] 严天连,厉有名.儿童幽门螺杆菌感染相关疾病的研究进展[J].国际儿科学杂志,2020,47(11):783-786.

[21] 张强.益生菌联合四联疗法治疗老年幽门螺杆菌感染的临床效果[J].临床合理用药杂志.2021,14(11).

[22] Shi X, Zhang, Mo L, et al. Efficacy and safety of probiotics in eradicating Helicobacter pylori: a network meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2019,98(15): e5180.

[23] 张伟.四联疗法联合益生菌治疗幽门螺杆菌阳性糜烂性胃炎疗效观察[J].中国基层医药,2022,29(5):641-645.

[24] 马一菌,陈薇,陈瑶,等.益生菌联合铋剂四联疗法根除幽门螺杆菌的疗效分析[J].中华消化杂志,2019,39(1):47-50.

[25] 陆红,幽门螺杆菌根除策略的地区差异性与中国的临床实践[J].中华消化杂志,2022,42(11):732-736.

[26] 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.