

## 益生菌在幽门螺杆菌根除治疗中的应用进展

周义, 李昌平

(西南医科大学附属医院消化内科, 四川 泸州 646000)

**【摘要】** 幽门螺杆菌(*H. pylori*)感染与消化性溃疡、慢性胃炎、胃癌、胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤(mucosa-associated lymphoid tissue, MALT)等疾病相关。目前有多种治疗方法,但随着抗生素耐药率的增加及药物不良反应的出现,研究者们迫切希望找到新的治疗方案。研究显示益生菌辅助治疗幽门螺杆菌感染可以提高根除率、降低抗生素不良反应发生率,这为根除幽门螺杆菌感染提供了新思路。本文就益生菌根除幽门螺杆菌感染可能的机制及研究进展做一综述。

**【关键词】** 幽门螺杆菌; 益生菌; 治疗机制; 不良反应

**【中图分类号】** R378.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2017)20—3364—04

**Advances in application of probiotics in eradication of *Helicobacter pylori*.** ZHOU Yi, LI Chang-ping. Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, Sichuan, CHINA

**【Abstract】** Infection with *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) has been reported to be associated with several diseases, such as peptic ulcer, chronic gastritis, gastric adenocarcinoma and mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma. Currently, there were many therapeutic regimens for *H. pylori* eradication. However, because of the increase of antibiotic resistance and occurrence of adverse drug reactions, the researchers are eager to find new treatments. Studies showed that probiotics as an adjuvant may improve the eradication rate and reduce side-effects of the antibiotics, which provide a new way of thinking for the eradication of *Helicobacter pylori* infection. This article reviewed the advances in study and mechanism on application of probiotics in eradication of *H. pylori*.

**【Key words】** *Helicobacter pylori*; Probiotics; Therapy mechanism; Adverse effect

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是一种定殖在胃黏膜、弯曲状、革兰阴性的微需氧细菌。1982年 Marshall 和 Warren 首次从胃黏膜标本中分离出 *H. pylori*, 并证实其与消化性溃疡、慢性胃炎、胃癌、胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤(mucosa-associated lymphoid tissue, MALT)等消化道疾病相关<sup>[1]</sup>。流行病学显示, *H. pylori* 与血液系统、肝胆、胰腺、皮肤、自身免疫疾病

及神经变性疾病等胃外疾病也有关<sup>[1]</sup>。李博璋等<sup>[2]</sup>指出 *H. pylori* 的感染是慢性乙型肝炎十二指肠溃疡的重要影响因素。Hassan 等<sup>[3]</sup>发现 *H. pylori* 感染往往发生在人们的童年时期,常常引起各种消化道症状,如:反复腹痛、腹胀、消化不良、慢性出血性胃炎、慢性滤泡性胃炎、消化性溃疡等。据统计全球 50%~70% 的人口感染 *H. pylori*<sup>[4]</sup>, 感染者大多数是无症状的, 10%~20%

通讯作者:李昌平。E-mail:506854209@qq.com

\*\*\*\*\*

Biol Endocrinol, 2006, 4: 16.

- [34] Mealing G, Morley P, Whitfield JF, et al. Granulosa cells have calcium-dependent action potentials and a calcium-dependent chloride conductance [J]. Pflugers Arch, 1994, 428(3-4): 307-314.
- [35] Chiang M, Strong JA, Asem EK. Luteinizing hormone activates chloride currents in hen ovarian granulosa cells [J]. Comp Biochem Physiol A Physiol, 1997, 116(4): 361-368.
- [36] Qin WX, Rane SG, Asem EK. Low extracellular  $Ca^{2+}$  activates a transient  $Cl^{-}$  current in chicken ovarian granulosa cells [J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2000, 279(2): C319-C325.
- [37] Olivero P, Leiva-Salcedo E, Devoto L, et al. Activation of  $Cl^{-}$  channels by human chorionic gonadotropin in luteinized granulosa cells of the human ovary modulates progesterone biosynthesis [J]. Endocrinology, 2008, 149(9): 4680-4687.
- [38] Chen H, Guo JH, Lu YC, et al. Impaired CFTR-dependent amplification of FSH-stimulated estrogen production in cystic fibrosis and

PCOS [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(3): 923-932.

- [39] Sun M, Sui Y, Li L, et al. Anoctamin 1 calcium-activated chloride channel downregulates estrogen production in mouse ovarian granulosa cells [J]. Endocrinology, 2014, 155(8): 2787-2796.
- [40] Ochoa-de la Paz LD, Espino-Saldaña AE, Arellano-Ostoa R, et al. Characterization of an outward rectifying chloride current of *Xenopus tropicalis* oocytes [J]. Biochim Biophys Acta, 2013, 1828(8): 1743-1753.
- [41] Huanosta-Gutierrez A, Espino-Saldana AE, Reyes JP, et al. TMEM16A alternative splicing isoforms in *Xenopus tropicalis*: distribution and functional properties [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2014, 446(4): 1096-1101.
- [42] Courjaret R, Hodeify R, Hubrack S, et al. The  $Ca^{2+}$ -activated  $Cl^{-}$  channel Anol1 controls microvilli length and membrane surface area in the oocyte [J]. J Cell Sci, 2016, 129(13): 2548-2558.

(收稿日期:2017-02-16)

发展成消化性溃疡,1%~2%为胃癌,有不到1%可能发展成 MALT。研究显示 *H. pylori* 感染可诱发细胞凋亡<sup>[5]</sup>。1994年,世界卫生组织(WHO)将 *H. pylori* 列为人类胃癌的第 I 类致癌原。临床研究及国内外专家学者认为根除 *H. pylori* 可以降低胃癌的发生率。根除治疗 *H. pylori* 感染 30 多年来,由于抗菌药物应用缺乏规范性,多耐药及药物不良反应等,导致临床 *H. pylori* 根除治疗困难重重<sup>[6]</sup>。目前,最理想的根除方法仍未找到,专家学者们推荐使用含抗生素的四联疗法作为一线治疗,虽然对于大多数感染是有效的,但同时它也带来一系列的问题,导致根除率不甚理想,如:耐药菌株的出现、患者依从性差、副作用大、花费高、宿主 CYP2C19 基因的多态性等<sup>[7]</sup>。这一系列问题,促使我们寻找新的治疗方案。大量研究及荟萃分析证实,益生菌辅助治疗 *H. pylori* 感染可能提高患者根除率,降低抗生素相关不良反应。

### 1 益生菌

人体胃肠道存在数量众多的微生物,它组成了人体的肠道生态系统,成为一道天然的屏障,与人的健康息息相关。WHO 将益生菌定义为:适当剂量下能够对宿主起到有利作用的活菌<sup>[8]</sup>。益生菌制剂种类繁多,目前人类最长用的是双歧杆菌、乳酸菌、酵母菌和芽孢杆菌,其他如干酪乳杆菌、嗜酸乳酸杆菌 (*L. acidophilus*)、短乳杆菌、加氏乳杆菌 OLL2716、罗氏乳杆菌 (*Lactobacillus reuteri*)、动物双歧杆菌、短双歧杆菌、费氏丙酸杆菌 (*Propionibacterium freudenreichii*)、布拉氏酵母菌等也有使用<sup>[9]</sup>。健康的机体,胃肠道的微生态系统维持稳态,一旦这种稳态失衡将导致幽门螺杆菌感染或其他胃肠道疾病的发生,这强调了益生菌潜在的治疗作用是恢复肠道的微生物群。近年,大量研究表明益生菌对大多数感染性疾病的治疗是有益的,如:抗生素相关性腹泻(AAD)、*H. pylori* 感染、炎性肠病、胃肠功能紊乱等。如今利用微生态制剂调节胃肠道菌群治疗疾病已经成为研究的热点。

### 2 益生菌治疗 *H. pylori* 感染可能的机制

益生菌辅助治疗 *H. pylori* 感染,减少细菌素或其他微生物附着,抑制致病菌的生长,具有改善肠道黏膜屏障完整性和免疫调节的特性<sup>[10]</sup>。许多实验研究表明益生菌辅助治疗 *H. pylori* 感染的机制可分为免疫调节机制和非免疫调节机制。

2.1 免疫调节机制 首先,益生菌抑制 *H. pylori* 感染产生的免疫应答。研究显示 *H. pylori* 感染时可通过释放多种炎症递质引起胃黏膜的炎症反应,常见的炎症介质有 IL-6、IL-8、IL-17、TGF- $\beta$  等,其在胃黏膜组织中的水平与炎症的严重程度呈正比<sup>[11]</sup>。益生菌增加自身免疫性抗体的分泌,增强自然杀伤细胞、树突状细胞等免疫细胞活性;调节核转录因子 K- $\beta$  (NF-K $\beta$ ) 和蛋白激酶-1 (AP-1) 信号通路抑制细胞因子释放;诱导调节性

T 细胞、过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ ) 等增强宿主的免疫反应而抑制 *H. pylori* 感染产生的免疫应答及炎症反应。其次,益生菌还可以增强中性粒细胞、淋巴细胞、浆细胞、巨嗜细胞等免疫细胞的趋化而直接杀灭 *H. pylori*。Turrone 等<sup>[12]</sup> 研究发现益生菌可通过调节宿主胃肠道微生物群影响机体的免疫稳态,从而提高宿主的免疫反应。Yu 等<sup>[13]</sup> 研究发现,乳酸菌辅助治疗 *H. pylori* 感染是通过抑制 IL-8、核转录因子 K- $\beta$  (NFk- $\beta$ )、SmadT 等炎症反应因子的表达而提高 *H. pylori* 的根除率;他同时提出 BIFICO<sup>TM</sup> (双歧杆菌、乳酸菌、粪球菌) 能够抑制 NF-kB、丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-10、IL-6、粒细胞集落刺激因子 (G-CSF) 和巨噬细胞炎性蛋白-2 (MIP-2) 的表达,从而减轻炎症反应。Yang 等<sup>[14]</sup> 研究发现乳酸菌能够通过灭活 Smad7 和 NF- $\kappa$ - $\beta$  炎症通路,降低 *H. pylori* 的感染率。Reid 等<sup>[10]</sup> 研究表明益生菌可以分泌抗菌物质破坏致病菌在局部及肠道形成的生物膜,从而使抗生素更好的发挥抗菌活性以达到增加黏膜免疫功能特性。Pan 等<sup>[15]</sup> 以老鼠建模研究发现添加植物乳杆菌 (*L. plantarum*) ZDY2013 可以阻止 *H. pylori* 感染引起的炎症因子如白介素 1- $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) 和干扰素  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) 等的释放及炎性细胞浸润胃黏膜。赵东等<sup>[16]</sup> 研究显示,益生菌可抑制 *H. pylori* 激活 TLR4 信号通路,从而降低 IL-8、干扰素- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) 等炎性因子水平。Sgouras 等<sup>[17]</sup> 在动物模型中发现乳酸菌能够增加胃黏膜 IgA 的浓度从而抑制 *H. pylori* 引起的 IgG 的分泌,通过体液免疫直接保护胃黏膜。

2.2 非免疫反应机制 益生菌主要通过抑制 *H. pylori* 定殖;分泌抗 *H. pylori* 物质;抑制尿素酶活性;稳定肠道黏膜屏障等机制辅助治疗 *H. pylori* 感染。首先,*H. pylori* 致病的前提条件是定殖在胃黏膜细胞表面。有研究显示益生菌可通过与 *H. pylori* 竞争胃黏膜上皮细胞表面的结合位点抑制 *H. pylori* 的粘附。Lievin-Le 等<sup>[18]</sup> 研究表明乳酸杆菌 299V 和 GG 可以耐受胃腔的低 pH 值,长期定殖在胃黏膜与 *H. pylori* 非特异性竞争受体结合位点,降低 *H. pylori* 的粘附数量,同时刺激胃上皮细胞分泌粘附蛋白附着在 *H. pylori* 表面,阻碍 *H. pylori* 的定殖并抑制其生长从而减少局部定殖菌量。Chen 等<sup>[19]</sup> 在体外将植物乳杆菌和加氏乳杆菌与 *H. pylori* 共同培养,琼脂平板扩散试验结果显示,上述两种乳杆菌可降低 *H. pylori* 的活力,抑制 *H. pylori* 粘附于胃黏膜上皮细胞。其次,益生菌分泌乳酸、短链脂肪酸、过氧化氢、细菌素等代谢产物抑制或直接杀灭 *H. pylori* 的生长。研究发现乳酸菌分泌抑菌素,蜡样芽孢杆菌分泌敏化肽和抑菌肽直接抑制 *H. pylori* 的生长<sup>[20-21]</sup>。第三,*H. pylori* 能够在胃黏膜表面长期生存的一个重要原因是它能够代谢产生尿素酶分解尿素产生氨,降低周围的酸性环境。益生菌

分泌的乳酸、醋酸等酸性产物降低 *H. pylori* 周围的 pH 值, 从而起到抑制 *H. pylori* 的作用<sup>[22]</sup>。最后, 益生菌通过代谢产生的蛋白酶、有机酸、细菌素等代谢产物形成一个抗病原菌的化学屏障, 对 *H. pylori* 的侵袭起阻碍作用<sup>[23]</sup>。

### 3 益生菌根除 *H. pylori* 感染的相关临床研究

随着抗生素耐药率的不断增加, 学者们提出益生菌辅助治疗 *H. pylori* 感染可能是一项应对策略。此佐剂受到广大学者的关注进行了一系列的研究, 大多数研究旨在是否提高 *H. pylori* 的根除率和降低不良反应发生率两个方面。

消化系统疾病的胃肠道症状可能是由于肠道微生物的改变引起, 目前很多临床研究及荟萃分析指出在根除 *H. pylori* 感染标准三联疗法中添加益生菌可以提高根除率。Cekin 等<sup>[24]</sup>对 159 例 *H. pylori* 阳性患者进行的一项随机对照安慰剂试验表明添加益生菌可以提高 *H. pylori* 的根除率, 降低抗生素相关不良反应, 提高患者的依从性。2016 年一个 Meta 分析对 30 个随机双盲对照试验纳入的 4 302 例 *H. pylori* 阳性患者研究指出, 添加益生菌(如: 乳酸杆菌、双歧杆菌、酵母菌、混合制剂等)的标准三联疗法无论是对亚洲人群或其他人群的儿童还是成人都可以提高 *H. pylori* 的根除率; 降低抗生素相关不良反应(如: 恶心、呕吐、腹泻、上腹痛等)的发生, 从而提高了患者的耐受性和依从性<sup>[25]</sup>。我国一项纳入 234 例 *H. pylori* 阳性的随机开放试验研究发现, 无论在标准三联疗法(奥美拉唑肠溶胶囊 20 mg bid、克拉霉素胶囊 500 mg bid、阿莫西林 1 000 mg bid)治疗前还是治疗后添加益生菌都可以提高 *H. pylori* 的根除率<sup>[26]</sup>。Dajani 等<sup>[27]</sup>指出将预使用 2 周益生菌(双歧杆菌)+三联疗法组、益生菌+三联疗法同时使用组, 与单独使用标准三联疗法组进行对比研究显示, 预使用 2 周益生菌+标准三联疗法组根除率为 90.5%, 三联疗法+益生菌同时使用组 83%, 单独三联疗法组为 68.9%, 这表明无论是治疗前还是治疗时添加益生菌都可以提高 *H. pylori* 的根除率。众多的临床研究及 Meta 分析都表明益生菌辅助标准三联疗法根除 *H. pylori* 感染可以提高根除率, 但最佳菌种、治疗量、疗程等有待进一步研究。

益生菌辅助治疗 *H. pylori* 感染不仅可以提高根除率, 而且还可以降低抗生素相关不良反应, 如抗生素相关腹泻(AAD)、腹胀等。Kligler 等<sup>[28]</sup>指出在使用抗生素治疗 72 h 内补充益生菌 AAD 的发生风险降低大于 50% 以上。Dang 等<sup>[29]</sup>观察益生菌辅助治疗 *H. pylori* 感染药物不良反应发生率研究发现患者药物不良反应发生率由 24.3%~45.9% 下降至 2.9%~31.5%, 尤其是抗生素相关性腹泻发生率显著降低。Tong 等<sup>[30]</sup>在 2015 年 5 月对益生菌辅助治疗 *H. pylori* 感染疗效及副反应进行的一个 Meta 分析结果显示添加益生菌组副

作用的发生率为 25%, 而对照组为 39%, 特别是与腹泻的相关性, 全球的 OR 值是 0.44。Francavilla 等<sup>[31]</sup>对 100 例 *H. pylori* 阳性患者进行的一项随机双盲安慰剂对照研究发现添加罗氏乳酸菌可以提高 9% 的 *H. pylori* 根除率, 但抗生素相关不良反应发生率却显著降低。

然而, 并不是所有研究结果皆一致。Navarrodriuez 等<sup>[32]</sup>在巴西进行的一项随机双盲安慰剂对照实验研究指出添加益生菌不能提高 *H. pylori* 的根除率及降低不良反应发生率。该研究纳入 107 例 *H. pylori* 阳性且一线治疗失败的消化性溃疡或功能消化不良患者, 予以吡喃唑酮、四环素、兰索拉唑一日两次, 疗程 7 d, 随机分成实验组和对照组, 实验组予以益生菌混合制剂(嗜酸乳杆菌、鼠李糖乳杆菌、双歧乳杆菌、粪链球菌), 对照组予以安慰剂, 每日 2 次, 疗程 30 d, 治疗结束 8 周后复查胃镜、碳呼气试验、快速尿素酶检测评估 *H. pylori* 的根除率及不良反应发生率, 结果显示实验组: 对照组的根除率=89.8%: 85.1%( $P=0.49$ ); 不良反应发生率为 44.9: 60.4( $P=0.08$ )。该实验研究提示添加益生菌无论是对 *H. pylori* 根除率还是不良反应的发生率均无异质性。

综上所述, 口服益生菌制剂可能是辅助治疗 *H. pylori* 感染的一种新策略。大部分的研究及荟萃分析表明益生菌辅助治疗 *H. pylori* 感染可以提高根除率或降低不良反应, 但也有少量研究认为没有异质性, 相关结论有待进一步证实。

### 4 安全性评估

虽然益生菌被世界卫生组织(WHO)普遍认为是安全的, 但是不同菌株安全性可能不同, 乳酸杆菌和双歧杆菌是正常胃肠道微生物群的一部分, 当机体发生感染时肠道微生态平衡被打破, 补充它们相当于重建肠道微生态平衡, 安全性相对较高。虽然益生菌的整体安全性得到了大家的认可, 但免疫功能严重受损者、早产儿也应谨慎使用。既往文献报道在一些免疫功能严重受损的体弱患者中有出现乳酸菌菌血症者(如: 乳杆菌 GG、干酪乳杆菌)<sup>[33]</sup>, 病情危重需进行肠外营养或中心静脉置管者, 应该避免使用布拉氏酵母菌以免引起真菌菌血症<sup>[34]</sup>。

### 5 展望

*H. pylori* 感染是许多肠内及肠外疾病的确切病因, 目前有多种根除治疗方案, 但由于耐药菌株、治疗不良反应、地域差异等导致根除率不理想而寻找新的治疗方案。大量研究表明益生菌辅助标准三联疗法治疗 *H. pylori* 感染可以提高根除率, 降低抗生素相关不良反应的发生率, 但我们仍然有很长的路要走, 肠道微生物群是一个巨大的群体, 益生菌仅仅是其中一个极小的部分, 我们需要更多的研究来认识这个群体, 诊治更多疾病, 造福广大人民。目前选择益生菌调节肠道微生物群应用于许多疾病, 如: 肥胖、2 型糖尿病、炎

症性肠病、肝病、胰腺疾病等。益生菌菌种繁多,在辅助治疗根除 *H. pylori* 的最佳菌种、治疗剂量、治疗时机、疗程等方面仍然需要我们探讨。同时需要更多的体内外研究及大样本实验进一步探讨更深层次的治疗机制、临床疗效及安全性评估。

#### 参考文献

- [1] Franceschi F, Zuccalà G, Roccarina D, et al. Clinical effects of *Helicobacter pylori* outside the stomach [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2014, 11(4): 234-242.
- [2] 李博璋, 黄越前, 丁飞跃, 等. 幽门螺旋杆菌感染与慢性乙型肝炎及乙型肝炎肝硬化合并消化性溃疡的相关性[J]. *海南医学*, 2015, 26(16): 2426-2428.
- [3] Hassan ST, Berchová K, Majerová M, et al. *In vitro* synergistic effect of Hibiscus sabdariffa aqueous extract in combination with standard antibiotics against *Helicobacter pylori* clinical isolates [J]. *Pharm Biol*, 2016, 54(9): 1736-1740.
- [4] Lv ZF, Wang FC, Zheng HL, et al. Meta-analysis: Is combination of tetracycline and amoxicillin suitable for *Helicobacter pylori* infection [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(8): 2522-2533.
- [5] 付柳, 王志荣. 幽门螺杆菌空泡毒素通过线粒体途径诱导细胞凋亡相关研究进展[J]. *中华全科医学*, 2016, 14(2): 282-284.
- [6] 甘远, 黄方华, 王瑞云, 等. 幽门螺杆菌感染的治疗现状及进展[J]. *海南医学*, 2016, 27(9): 1483-1485.
- [7] Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht IV/Florence Consensus Report [J]. *Gut*, 2012, 61(5): 646-664.
- [8] Food and Agriculture Organization of the United Nations, World Health Organization. Probiotics in food: health and nutritional properties and guidelines for evaluation [S]. Food and Agriculture Organization of the United Nations, 2006, 85(1): 1-50.
- [9] Sullivan A, Nord CE. Probiotics and gastrointestinal diseases [J]. *J Intern Med*, 2005, 257(1): 78-92.
- [10] Reid G. Probiotics to prevent the need for, and augment the use of antibiotics. *Can J Infect Dis Med Microbiol*, 2006, 17(5), 291-295.
- [11] 马健, 王涛, 马春红, 等. 慢性胃炎患者 IL-17、IL-6 和 TGF- $\beta$ 1 的表达及意义[J]. *齐鲁医学杂志*, 2013, 28(2): 139-141.
- [12] Turroni F, Ventura M, Buttó LF, et al. Molecular dialogue between the human gut microbiota and the host: a Lactobacillus and Bifidobacterium perspective [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2014, 71(2): 183-203.
- [13] Yu HJ, Liu W, Chang Z, et al. Probiotic BIFICO cocktail ameliorates *Helicobacter pylori* induced gastritis [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(21): 6561-6571.
- [14] Yang YJ, Chuang CC, Yang HB, et al. *Lactobacillus acidophilus* ameliorates *H. pylori*-induced gastric inflammation by inactivating the Smad7 and NF- $\kappa$ B pathways [J]. *BMC Microbiol*, 2012, 12: 38.
- [15] Pan M, Wan C, Xie Q, et al. Changes in gastric microbiota induced by *Helicobacter pylori* infection and preventive effects of *Lactobacillus plantarum* ZDY 2013 against such infection [J]. *J Dairy Sci*, 2015, 99(2): 970-981.
- [16] 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- $\gamma$  以及 IL-4、IL-10 的调节效应[J]. *胃肠病学*, 2012, 17(5): 271-275.
- [17] Sgouras D, Maragkoudakis P, Petraki K, et al. *In vitro* and *In vivo* inhibition of *Helicobacter pylori* by *Lactobacillus casei* strain shirota [J]. *Appl Environ Microbiol*, 2004, 70(1): 518-526.
- [18] Liévin-Le Moal V, Amsellem R, Servin AL. Impairment of swimming motility by anti-diarrheic *Lactobacillus acidophilus* strain LB retards internalization of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium within human enterocyte-like cells [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011, 55(10): 4810-4820.
- [19] Chen X, Liu XM, Tian F, et al. Antagonistic activities of lactobacilli against *Helicobacter pylori*, growth and infection in human gastric epithelial cells [J]. *J Food Sci*, 2012, 77(1): M9-M14.
- [20] Sassone-Corsi M, Raffatellu M. No vacancy: how beneficial microbes cooperate with immunity to provide colonization resistance to pathogens [J]. *J Immunol*, 2015, 194(9): 4081-4087.
- [21] Xin B, Zheng J, Xu Z, et al. The bacillus cereus group is an excellent reservoir of novel lanthipeptides [J]. *Appl Environ Microbiol*, 2015, 81(5): 1765-1774.
- [22] 郭广安, 孙方利, 吴军, 等. 益生菌辅助治疗幽门螺杆菌感染的研究进展[J]. *齐鲁医学杂志*, 2015, 30(4): 499-501.
- [23] Mack DR, Ahme S, Hyde L, et al. Extracellular MUC3 mucin secretion follows adherence of *Lactobacillus* strains to intestinal epithelial cells *in vitro* [J]. *Gut*, 2003, 52(6): 827-833.
- [24] Çekin AH, Şahintürk Y, Akbay Harmandar F, et al. Use of probiotics as an adjuvant to sequential *H. pylori* eradication therapy: impact on eradication rates, treatment resistance, treatment-related side effects, and patient compliance [J]. *Turk J Gastroenterol*, 2017, 28(1): 3-11.
- [25] Lau CSM, Ward A, Chamberlain RS. Probiotics improve the efficacy of standard triple therapy in the eradication of *Helicobacter pylori*: a meta-analysis [J]. *Infect Drug Resist*, 2016, 9: 275-289.
- [26] Du YQ, Su T, Fan JG, et al. Adjuvant probiotics improve the eradication effect of triple therapy for *Helicobacter pylori* infection [J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(43): 6302-6307.
- [27] Dajani AI, Abu Hammour AM, Yang DH, et al. Do probiotics improve eradication response to *Helicobacter pylori* on standard triple or sequential therapy? [J]. *Saudi J Gastroenterol*, 2013, 19(3): 113-120.
- [28] Kligler B, Cohn A. Probiotics [J]. *Am Fam Physician*, 2008, 78(9): 1073-1078.
- [29] Dang Y, Reinhardt JD, Zhou X, et al. The effect of probiotics supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during eradication therapy: a meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2014, 9(11): e111030.
- [30] Tong JL, Ran ZH, Shen J, et al. Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during *Helicobacter pylori* eradication therapy [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2007, 25(2): 155-168.
- [31] Francavilla R, Polimeno L, Demichina A, et al. *Lactobacillus reuteri* strain combination in *Helicobacter pylori* infection a randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2014, 48(5): 407-413.
- [32] Navarrozrodriguez T, Silva FM, Barbuti RC, et al. Association of a probiotic to a *Helicobacter pylori* eradication regimen does not increase efficacy or decreases the adverse effects of the treatment: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. *BMC Gastroenterol*, 2013, 13: 56.
- [33] Gupta V, Garg R. Probiotics [J]. *Indian J Med Microbiol*, 2009, 27(3): 202-209.
- [34] Non-antibiotic agents in the treatment of *H. pylori* infection. In: *Helicobacter pylori*. Boyanova L. (Ed.). Caister Academic Press, Norfolk, UK, 253-257.

(收稿日期: 2017-03-13)