

益生菌在治疗幽门螺杆菌感染中的应用进展

常宗宏, 田永刚, 马强, 杨永林, 陈嘉屿

中国人民解放军联勤保障部队第940医院消化内科, 甘肃 兰州 730000

摘要: 幽门螺杆菌感染是一种全球常见的慢性感染性疾病之一,其不仅可以引起消化系统疾病,还可导致消化道以外的其他疾病。由于全球幽门螺杆菌耐药率以及基因变异的增加,根除幽门螺杆菌面临诸多的问题与挑战,这让临床医师面临巨大的压力与挑战。但随着益生菌产业的蓬勃发展,其在辅助根除幽门螺杆菌感染方面的作用也引起了人们的深入研究。鉴于此,本文就益生菌在治疗幽门螺杆菌感染的应用现状做一综述,以期更好地帮助临床医师理解其在根除幽门螺杆菌感染中的作用价值,从而让临床医师更好地为广大幽门螺杆菌感染的患者治疗。

关键词: 益生菌; 幽门螺杆菌; 耐药; 免疫; 感染

中图分类号: R573 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2021)06-0847-03

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)感染是全球常见的慢性感染性疾病之一,其不仅可以导致消化道疾病,而且也可以引起消化道以外的其他疾病。随着全球 Hp 耐药率以及基因变异的增加,根除 Hp 面临诸多的问题与挑战,这让临床医师面临巨大的压力与挑战。但由于益生菌产业的蓬勃发展,其在辅助根除 Hp 感染方面的作用价值也引起了临床医师的研究与关注。鉴于此,本文就益生菌辅助根除 Hp 感染的应用现状作一综述,从而为临床医师治疗 Hp 提供新的选择方案。

1 Hp 感染及耐药现状简介

Hp 感染是人类常见慢性感染性疾病之一。据流行病学统计,全球约有一半人群被 Hp 感染^[1],且生活在不同国家与地区、不同社会经济水平中的人群其感染情况是不同的^[2]。研究表明, Hp 感染不仅可以引起慢性胃炎、胃癌、消化性溃疡等消化系统疾病^[3-4],而且还可以引起心血管疾病、糖尿病等消化道以外的其他疾病^[5-6]。因此,根除 Hp 对于防治上述疾病发生十分重要。在 21 世纪中,抗菌素耐药性已成为当今全球公共健康的十大主要威胁之一。其中,抗菌素过度使用加速了抗菌素耐药性。全球抗菌素消费量增长率迅猛,有可能影响全球环境安全^[7-8]。有研究指出,亚太地区发展中国家是抗菌素消费的主要市场之一,抗菌素的耐药性也在增加^[9]。据报道,亚太地区抗 Hp 的常用药物如克拉霉素、左氧氟沙星以及甲硝唑耐药率分别上升为 21%、27% 和 45%^[10],这必然会导致 Hp 根除率下降。因此,需要寻求根除 Hp 新方案突破这一现实问题。近期研究发现,补充益生菌疗法在根除 Hp 方面具有潜在的价值,它不仅可以增强抗菌素的治疗效果、降低抗菌药物的副作用,也能维持宿主胃肠道微生态的平衡^[11-12]。

2 益生菌在根除 Hp 感染的免疫学机制

益生菌是肠道微生态制剂重要成果之一,其具有促进人体消化吸收、提高机体免疫力以及维持肠道微生态平衡等众多复杂功能。最近研究发现,益生菌辅助根除 Hp 感染方面也具有一定作用^[13],这种作用在免疫学方面表现为非特异性免疫与特异性免疫作用两方面。

2.1 益生菌在辅助根除 Hp 感染的非特异性免疫作用

2.1.1 益生菌影响 Hp 胃内黏附定植 有研究发现,益生菌是能够降低胃黏膜上皮腔侧的 Hp 定植密度,从而影响其在胃内生长和定植^[12,14-15]。但不同益生菌制剂影响 Hp 胃内黏膜定植的作用机制不同。有研究发现罗伊乳杆菌是通过与 Hp 竞争糖脂类受体,从而达到阻止 Hp 在胃黏膜上的定植,减少 Hp 对胃黏膜产生炎症反应而损伤胃黏膜^[16]。另有研究发现,布拉酵母菌则是利用其唾液酸苷酶活性选择性的清除 α (2-3)糖苷键连接的唾液酸结构,从而不利于 Hp 黏附在十二指肠黏膜上,因此,能够减轻其对十二指肠黏膜的损伤^[17]。除此之外, Hp 还可通过黏附于胃黏膜上皮细胞对胃黏膜层造成损害,而乳酸杆菌对胃上皮细胞有高度亲和力,通过阻碍或抑制 Hp 对胃上皮细胞的黏附作用达到保护胃黏膜作用^[18]。但有研究却认为,共生的乳酸菌不能与 Hp 竞争胃黏膜上的结合部位,更不能抑制 Hp 的增殖^[19]。对于上述截然不同研究结果,需要未来开展实验进一步的研究及验证。

2.1.2 抑制 Hp 表达活性 Hp 毒力基因众多,不同毒力基因在抗 Hp 耐药性方面的所发挥的作用是不同的,但不同的乳酸杆菌能够从毒力基因方面实现抑制 Hp 的作用。有研究发现,罗伊乳杆菌可以降低 Hp 毒力基因 *vacA* 和 *flaA* 的 mRNA 相对表达水平,从而实现其对 Hp 活性的抑制作用^[20]。乳酸杆菌

分泌的大量乳酸可作为 Hp 的抑制剂,乳酸不仅可以通过降低 pH 值发挥抗菌作用,还能够抑制病原体的脲酶活性实现抗菌作用^[21]。另外,有研究发现融合魏斯氏菌能抑制 Hp 对人胃癌细胞 MKN-45 的绑定作用,PL9001 菌株上清液还能破坏细胞壁从而实现快速降低 Hp 活性^[22]。除此之外,乳酸杆菌分泌的代谢产物有机酸还可通过三羧酸循环使 Hp 失去生长繁殖所必需的能量,从而抑制 Hp 的活性与增殖^[23]。可见,不同的益生菌是通过不同的作用方式实现抑制 Hp 表达活性,从而发挥辅助根除 Hp 独特价值。

2.1.3 益生菌代谢产物抑菌效果 益生菌代谢产物在抗 Hp 的作用上同样发挥着重要的作用。有学者在 1989 年就曾发现嗜酸乳杆菌通过细胞外分泌产物乳酸对 Hp 具有抑制作用,这种抑制作用可能对 Hp 阳性的消化性疾病的患者具有治疗意义^[24]。随后的研究证实代谢产物乳酸是通过抑制 Hp 分泌的脲酶的活力从而发挥抗菌作用^[25-26]。另外,短链脂肪酸也能够抑制因抗生素滥用所产生的超级细菌的生长繁殖^[27]。可见,不仅是益生菌本身能抑制 Hp,而且其代谢产物也可以通过不同机制发挥抑制 Hp 的作用。

2.2 益生菌在辅助根除 Hp 感染的特异性免疫作用 研究显示一些益生菌可增加吞噬作用或自然杀伤细胞活性,并且能上调抗体分泌转化增强对病原体的防御能力^[28-29]。比如益生菌可以与上皮细胞表面表达的相关认知受体如 TLR 结合,从而触发一连串的免疫防御机制,而 TLR4 可以检测革兰阴性细菌脂多糖,而 TLR2 可以检测各种类型革兰阳性细菌中的微生物成分^[30]。在一项随机双盲对照实验中,结果发现不同的益生菌制剂可以降低无症状 Hp 感染患者血清总抗氧化态,从而减轻 Hp 感染引起的机体的全身氧化应激反应^[31]。另外,益生菌也能够参与由巨噬细胞、T 细胞和 B 淋巴细胞介导的复杂网络免疫反应中,以此实现抗 Hp 感染的作用^[32]。益生菌既可以与 Hp 互相作用,比如通过产生代谢产物有机酸进而影响 Hp 在胃内黏附定值,也可以与宿主细胞相互作用,直接与宿主免疫细胞相互作用,增强免疫细胞在抗 Hp 的作用等。

总之,益生菌能够辅助根除 Hp 是通过特异性免疫机制和非特异性免疫机制两种机制协同作用的最终结果。

3 益生菌选择标准、风险及未来趋势

3.1 益生菌选择标准 益生菌已在世界范围内广泛使用,因为它们已被广泛证明对人体具有有益作用。迄今为止,数百种不同的微生物被用于配制多种益生菌产品。因此,很难针对特定或更普遍的需求选择最佳的益生菌产品。因此,由于大量的商业产品常常对宿主缺乏健康的影响,临床医师变得越来越困惑。但有研究为临床医生选择益生菌制定了 10 条“黄金法则”。比如可选择在胃肠道中能够良好定植的益生菌株,也可以选择人体胃肠道耐受性较好且具有明确临床效果的益生菌菌株等^[33]。这些“黄金法则”可以帮助临床医师更好地选择益生菌,从而服务于实际临床工作。

3.2 益生菌风险 益生菌对于维持肠道菌群、辅助根除 Hp 感染方面具有重要作用,但仍然需要警惕益生菌所存在的潜

在风险。一旦将类似的益生菌标签推向大量具有部分特征的微生物制剂的市场可能会带来一定的隐患,尤其是患有恶性肿瘤、肠道渗漏、糖尿病以及处于器官移植后恢复期的个体使用可能无法获得益生菌所带来的益处。另外,由于这些人群的免疫力低下,某些益生菌菌株进入机体后会变成机会性病原体,引发肺炎、心内膜炎及败血症等疾病,从而危及患者生命。更需要引起注意的是,未经控制和普遍使用益生菌可能会将质粒介导的抗生素抗性转移到肠道感染性病原体,这将会导致人体更加复杂的感染^[34]。

3.3 益生菌选择的未来趋势 随着益生菌辅助根除 Hp 感染作用机制研究的不断深入,将有越来越多的益生菌出现在临床上,但未来益生菌的选择一定是基于个体所具有的危险因素分类,综合评估 Hp 感染者的最大需求,选择最安全、有效、价廉的益生菌制剂,从而尽最大可能一次性根除 Hp 感染。

4 总结及展望

幽门螺杆菌在全球的感染率高、耐药性普遍,严重影响着患者的健康。随着益生菌产业的发展,其在治疗幽门螺杆菌方面显示出了独特的价值,但是益生菌的选择、风险需要引起业界的注意,未来益生菌的选择一定是朝着安全、有效、价廉以及个体化的方向发展。

参考文献

- [1] Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the maastricht V/Florence consensus report [J]. Gut, 2017, 66(1): 6–30.
- [2] Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis [J]. Gastroenterology, 2017, 153(2): 420–429.
- [3] Chiang TH, Chang WJ, Chen SL, et al. Mass eradication of *Helicobacter pylori* to reduce gastric cancer incidence and mortality: a long-term cohort study on Matsu Islands [J]. Gut, 2021, 70(2): 243–250.
- [4] Sanaei MJ, Shirzad H, Soltani A, et al. Up-regulated CCL18, CCL28 and CXCL13 expression is associated with the risk of gastritis and peptic ulcer disease in *Helicobacter pylori* infection [J]. Am J Med Sci, 2021, 361(1): 43–54.
- [5] Zhu HM, Li BY, Tang Z, et al. Epidemiological investigation of *Helicobacter pylori* infection in elderly people in Beijing [J]. World J Clin Cases, 2020, 8(11): 2173–2180.
- [6] Mansori K, Dehghanbanadaki H, Naderpour S, et al. A systematic review and meta-analysis of the prevalence of *Helicobacter pylori* in patients with diabetes [J]. Diabetes Metab Syndr, 2020, 14(4): 601–607.
- [7] Roberts SC, Zembower TR. Global increases in antibiotic consumption: a concerning trend for WHO targets [J]. Lancet Infect Dis, 2021, 21(1): 10–11.
- [8] Neves E Castro PB, da Silva Rodrigues DA, Roeser HMP, et al. Antibiotic consumption in developing countries defies global commitments: an overview on Brazilian growth in consumption [J]. Environ

- Sci Pollut Res Int, 2020, 27(17): 21013 – 21020.
- [9] Klein EY, Milkowska-Shibata M, Tseng KK, et al. Assessment of WHO antibiotic consumption and access targets in 76 countries, 2000-15; an analysis of pharmaceutical sales data [J]. Lancet Infect Dis, 2021, 21(1): 107 – 115.
- [10] Liou JM, Lee YC, Wu MS. Treatment of *Helicobacter pylori* infection and its long-term impacts on gut microbiota [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2020, 35(7): 1107 – 1116.
- [11] Ji JF, Yang H. Using probiotics as supplementation for *Helicobacter pylori* antibiotic therapy [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(3): E1136.
- [12] Lynch SV, Pedersen O. The human intestinal microbiome in health and disease [J]. N Engl J Med, 2016, 375(24): 2369 – 2379.
- [13] Hu Y, Zhu Y, Lu NH. Recent progress in *Helicobacter pylori* treatment [J]. Chin Med J (Engl), 2020, 133(3): 335 – 343.
- [14] Kafshdooz T, Akbarzadeh A, Majdi Seghinsara A, et al. Role of probiotics in managing of *Helicobacter pylori* infection; a review [J]. Drug Res (Stuttg), 2017, 67(2): 88 – 93.
- [15] Zhu XY, Liu F. Probiotics as an adjuvant treatment in *Helicobacter pylori* eradication therapy [J]. J Dig Dis, 2017, 18(4): 195 – 202.
- [16] Mukai, 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.
- [17] Sakarya S, Gunay N. *Saccharomyces boulardii* expresses neuraminidase activity selective for α 2,3-linked sialic acid that decreases *Helicobacter pylori* adhesion to host cells [J]. APMIS, 2014, 122(10): 941 – 950.
- [18] Kim JE, Kim MS, Yoon YS, et al. Use of selected lactic acid bacteria in the eradication of *Helicobacter pylori* infection [J]. J Microbiol, 2014, 52(11): 955 – 962.
- [19] Byrd JC, Yunker CK, Xu QS, et al. Inhibition of gastric mucin synthesis by *Helicobacter pylori* [J]. Gastroenterology, 2000, 118(6): 1072 – 1079.
- [20] Urrutia-Baca VH, Escamilla-García 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.
- [21] Franceschi F, Cazzato A, Nista EC, et al. Role of probiotics in patients with *Helicobacter pylori* infection [J]. Helicobacter, 2007, 12 Suppl 2: 59 – 63.
- [22] Nam H, Ha M, Bae O, et al. Effect of *Weissella confusa* strain PL9001 on the adherence and growth of *Helicobacter pylori* [J]. Appl Environ Microbiol, 2002, 68(9): 4642 – 4625.
- [23] Kitahara CM, Platz EA, Beane Freeman LE, et al. Physical activity, diabetes, and thyroid cancer risk; a pooled analysis of five prospective studies [J]. Cancer Causes Control, 2012, 23(3): 463 – 471.
- [24] Bhatia SJ, Kochar N, Abraham P, et al. *Lactobacillus acidophilus* inhibits growth of *Campylobacter pylori* in vitro [J]. J Clin Microbiol, 1989, 27(10): 2328 – 2330.
- [25] Aiba Y, Suzuki N, Kabir AM, et al. Lactic acid-mediated suppression of *Helicobacter pylori* by the oral administration of *Lactobacillus salivarius* as a probiotic in a gnotobiotic murine model [J]. Am J Gastroenterol, 1998, 93(11): 2097 – 2101.
- [26] 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.
- [27] Perry W, Doron S. Probiotics and infection prevention [M] // Infection Prevention. Cham: Springer International Publishing, 2017: 213 – 218.
- [28] Klaenhammer TR, Kleerebezem M, Kopp MV, et al. The impact of probiotics and prebiotics on the immune system [J]. Nat Rev Immunol, 2012, 12(10): 728 – 734.
- [29] Vitetta L, Saltzman ET, Thomsen M, et al. Adjuvant probiotics and the intestinal microbiome: enhancing vaccines and immunotherapy outcomes [J]. Vaccines (Basel), 2017, 5(4): E50.
- [30] Yiu JH, Dorweiler B, Woo CW. Interaction between gut microbiota and toll-like receptor: from immunity to metabolism [J]. J Mol Med (Berl), 2017, 95(1): 13 – 20.
- [31] Hütt P, Andreson H, Kullisaar T, et al. Effects of a synbiotic product on blood antioxidative activity in subjects colonized with *Helicobacter pylori* [J]. Lett Appl Microbiol, 2009, 48(6): 797 – 800.
- [32] Yan F, Polk DB. Probiotics and immune health [J]. Curr Opin Gastroenterol, 2011, 27(6): 496 – 501.
- [33] Toscano M, De Grandi R, Pastorelli L, et al. A consumer's guide for probiotics: 10 golden rules for a correct use [J]. Dig Liver Dis, 2017, 49(11): 1177 – 1184.
- [34] Kothari D, Patel S, Kim SK. Probiotic supplements might not be universally-effective and safe: a review [J]. Biomed Pharmacother, 2019, 111: 537 – 547.

收稿日期: 2021-01-06 修回日期: 2021-04-02 编辑: 王国品