

· 临床论著 ·

益生菌联合三联疗法根除幽门螺杆菌的 Meta 分析

刘鹏鸿 霍丽娟

【摘要】目的 系统评价益生菌联合三联疗法在根除幽门螺杆菌 (Hp) 及降低胃肠道不良反应中的疗效。**方法** 从常用电子数据库中检索益生菌联合三联疗法与单独三联疗法根除 Hp 的随机临床试验, 分析各项研究的根除率与不良反应发生率的合并 RR 值, 行敏感性分析, 用漏斗图检查发表偏移。**结果** 共 12 项随机临床试验 (2 480 例) 符合纳入标准, 益生菌联合三联疗法与单独三联疗法按意向治疗分析 (ITT) Hp 根除率分别为: 79.8% (95%CI: 0.65 ~ 0.91) 和 67.3% (95%CI: 0.50 ~ 0.81), 合并 RR 值为 1.14 (95%CI: 1.09 ~ 1.19), $P < 0.05$ 。两种疗法的不良反应发生率分别为: 13.2% (95%CI: 0.03 ~ 0.41) 和 25.5% (95%CI: 0.04 ~ 0.58), 合并 RR 值为 0.50 (95%CI: 0.31 ~ 0.81), $P < 0.05$ 。**结论** 益生菌可以提高三联疗法对 Hp 的根除率, 同时降低胃肠道不良反应的发生率。

【关键词】 幽门螺杆菌; 益生菌; Meta 分析; 根除率; 不良反应

Effect of probiotics combined with triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* LIU Penghong, HUO Lijuan. The First Clinical Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China
Corresponding author: LIU Penghong, Email: 648303870@qq.com

【Abstract】Objective To systematically evaluate the effect of supplement of probiotics to standard triple therapy on the eradication rate and side-effects of anti-*Helicobacter Pylori* (Hp) treatment. **Methods** Publications of randomized clinical trials on the triple therapy or probiotics combined with triple therapy to eradicate Hp were searched using electronic databases. The relative risk (RR) of HP eradication rate and rate of side effects were analysed. Sensitivity analysis was also performed. The publication bias were tested by funnel plot. **Results** Total of 12 randomized clinical trials including 2 480 cases were identified. According to intention-to-treat (ITT) analysis, for patients with or without probiotics, Hp eradication rate was 79.8% (95%CI: 0.65-0.91) and 67.3% (95%CI: 0.50-0.81), respectively; RR was 1.14 (95%CI: 1.09-1.19), $P < 0.05$. For groups with or without probiotics, the occurrence of total side effects were 13.2% (95%CI: 0.03-0.41) and 25.5% (95%CI: 0.04-0.58), respectively; the summary RR was 0.50 (95%CI: 0.31-0.81), $P < 0.05$. **Conclusions** Probiotics supplementation is effective in increasing the eradication rate during standard triple therapy for Hp eradication. Furthermore, probiotics show a positive impact on Hp therapy-related side effects.

【Key words】 *Helicobacter Pylori*; Probiotics; Meta-analysis; Eradication rate; Side effects

幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, Hp) 于 1983 年由 Marshall 等成功分离。我国 Hp 感染率为 42% ~ 84%, 属 Hp 高感染率国家^[1-2]。大量研究表明, Hp 不仅与消化系统疾病如慢性胃炎、消化性溃疡、胃癌和胃黏膜相关组织淋巴瘤等的发生有关^[3], 还可引起其他系统疾病, 包括心脑血管、血液、免疫、皮肤以及口腔等多系统疾病^[4]。近年来, 随着 Hp 对抗菌药物的耐药率不断增高, 以致目前推荐的主

流方案 (PPI 三联疗法) 对 Hp 的根除率下降到约 70%, 而理想的根除率至少为 80%^[5], 故临床亟待寻找提高 Hp 根除率的新方法和新途径。许多研究报告, 益生菌联合三联疗法可以提高 Hp 根除率, 其可能机制为: ①产生抑制 Hp 的物质; ②抑制 Hp 的定植^[6-7]; ③抑制 Hp 感染后的炎症反应^[8-9]。但也有许多研究不支持益生菌在提高 Hp 根除率方面的作用^[10-11], 本研究通过对单独三联组与三联组联合益生菌组的 Hp 根除率及不良反应发生率进行比较, 系统地评价益生菌在根除 Hp 治疗中的效果, 报道如下。

资料与方法

一、一般资料

1. 文献检索: 从常用电子数据库 PubMed、万方数据库和中国知网等检索近 5 年(2008 至 2013 年)的相关文献。①英文检索词: *Helicobacter pylori*, *yeast*, *bifidobacterium*, *Saccharom yces*, *Lactococcus*, *probiotics*, *Lactobacillus*; ②中文检索词: 幽门螺杆菌、双歧杆菌、酵母菌、乳球菌、益生菌和乳酸菌。

2. 文献纳入: 纳入标准: ①随机临床试验; ②研究对象为 Hp 的初次治疗患者; ③对照组和试验组分别为单独三联疗法和益生菌联合三联疗法; ④ Hp 根除率和(或)不良反应数据完整; ⑤治疗

结束后 4~8 周行 ^{14}C -呼气试验或病理检查, 阴性者为 Hp 根除。

排除标准: ①治疗前 4 周用过抗菌药物、铋剂或治疗前 2 周用过 H_2 受体阻滞剂(H_2 receptor antagonist, H_2RA)和质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI); ②妊娠或哺乳期妇女; ③患者同时存在其他影响本研究的严重疾病。

对纳入文献的质量行新 Jadad 评分, 评分标准基于 4 点: ①随机序列的产生; ②随机化隐藏; ③盲法; ④对失访的描述(1~3 分视为低质量, 4~7 分视为高质量)。

二、方法

从纳入的文献中提取相关数据, 包括患者例数、Hp 根除率及不良反应发生率、所用药物的类型、

表 1 文献提取资料表

第一作者	出版年份	国家	总例数 (治疗组/对照组)	HP 根除率	不良反应	益生菌类型 和用药时间	三联方案	Jadad 评分
Hyuk Yoon	2010	韩国	337 (151/186)	121/186 104/151 $P=0.667$	43/186 47/151 $P=0.508$	Willyogurt 150 ml 1 次/d 4 周	E 20 mg 2次/d M 400 mg 2次/d A 1000 mg 2次/d 14 d	4
Veronica Ojetti	2012	意大利	90 (45/45)	36/45 28/45 $P=0.038$	10/45 26/45 $P=0.004$	L.reuteri 1×10^8 3 次/d 2 周	E 20 mg 2次/d LE 500 mg 2次/d A 1000 mg 2次/d 7 d	5
J.A.da Silva Medeiros	2010	法国	62 (31/31)	26/31 25/31 $P=0.740$	无	L.acidophilus 5×10^9 2 次/d 8 d	E 20mg 2次/d C 500mg 2次/d A 1000mg 2次/d 8 d	5
Min Jun Song	2010	韩国	661 (331/330)	264/330 237/331 $P=0.003$	48/330 63/331 $P<0.05$	S.boulardii 3×10^9 3 次/d 4 周	O 20mg 2次/d C 500mg 2次/d A 1000mg 2次/d 7 d	4
Mi Na Kim	2008	韩国	347 (168/179)	133/168 129/179 $P=0.124$	69/168 47/179 $P=0.003$	Will yogurt 150 ml 1 次/d 3 周	O 20 mg 2次/d C 500 mg 2次/d A 1000 mg 2次/d 7 d	4
黎曙明	2011	中国	124 (63/61)	57/63 39/61 $P<0.05$	3/63 13/61 $P<0.05$	复方嗜酸乳杆菌 1000 mg 3 次/d 10 d	O 40 mg 1次/d C 500 mg 2次/d A 1000 mg 2次/d 10 d	4
Bulent YASR	2010	土耳其	76 (38/38)	25/38 20/38 $P=0.35$	2/38 9/38 $P=0.046$	P-yogurt 150 ml 1 次/d 2 周	O 40 mg 2次/d C 500 mg 2次/d A 1000 mg 2次/d 14 d	4
Ryuzo Deguchi	2011	日本	229 (115/114)	95/115 79/114 $P=0.018$	6/115 4/114 $P=0.748$	L-Yogurt 112 g 2 次/d 4 周	L 10 mg 2次/d C 200 mg 2次/d A 750 mg 2次/d 7 d	5
陈淑萍	2012	中国	184 (93/91)	84/93 71/91 $P<0.05$	8/93 30/91 $P<0.01$	复方嗜酸乳杆菌 1000 mg 3 次/d 1 周	E 20 mg 2次/d C 500 mg 2次/d A 1000 mg 2次/d 1周	5
林麦连	2011	中国	82 (35/47)	27/35 32/47 $P<0.05$	无	培菲康 420 mg 3 次/d 4 周	O 20 mg 2次/d A 1000 mg 3次/d Me 200 mg 3次/d 1周	4
Asad I Dajani	2013	阿联酋	206 (106/100)	83/100 73/106 $P<0.001$	3/100 15/106 $P<0.001$	B. Infantis 30×10^8 2次/d 2 周	E 20 mg 2次/d C 500 mg 2次/d A 1000 mg 2次/d 2周	5
Onder Bekar	2010	土耳其	82 (46/36)	36/46 18/36 $P=0.026$	2/46 9/36 $P=0.008$	Kefir 250 ml 2次/d 2 周	L 30 mg 2次/d C 500 mg 2次/d A 1000 mg 2次/d 2周	5

注: M: 莫西沙星; A: 阿莫西林; E: 埃索美拉唑; LE: 左氧氟沙星; C: 克拉霉素; Or: 奥硝唑; O: 奥美拉唑; Me: 甲硝唑; L: 雷贝拉唑

用量、疗程、不良反应如恶心、呕吐、腹痛、腹泻等的发生率等。

三、统计学处理

将数据输入 RevMan 5.2 软件进行分析, 以 χ^2 检验评估各项研究间的异质性, $P < 0.05$ 时存在异质性, 采用随机效应模型; $P > 0.05$ 时不存在异质性, 采用固定效应模型。计算 Hp 根除治疗按意向性 (intention-to-treat, ITT) 分析的根除率和胃肠道不良反应发生率, 为保证结果稳定性行敏感性分析, 以漏斗图检测发表偏移。

结 果

一、检索结果

从 PubMed、中国知网和万方数据库中共检索到符合要求的文献 129 篇, 经仔细阅读摘要及原文, 共有 12 篇 (9 篇为英文版, 3 篇为中文版) 文献符合入选标准, 其中有 8 篇试验显示益生菌联合三联疗法可以提高 Hp 根除率, 4 篇试验结果显示两组间 Hp 根除率无统计学意义, 2 篇文献未说

明不良反应。共纳入患者 2 480 例, 其中加益生菌组为 1 250 例, 单独三联组为 1 230 例, 文献资料提取结果见表 1。

二、Hp 的根除率

12 篇文献对 Hp 根除率进行了描述, 其中 8 篇研究显示益生菌联合三联疗法能提高 Hp 根除率, 4 篇研究报道显示 Hp 根除率无明显改善。按 ITT 分析, 数据合并后治疗组 1250 例中有 987 例 Hp 得到根除, 根除率为 79.8% (95%CI: 0.65~0.91), 对照组 1230 例中有 855 例得到根除, 根除率为 67.3% (95%CI: 0.50~0.81), 合并 RR 值为 1.14 (95%CI: 1.09~1.19), $P < 0.05$, 差异具有统计学意义, 提示益生菌加三联疗法能改善 HP 根除率, 见图 1。

三、不良反应发生率

有 11 篇文献报道了根除过程中胃肠道不良反应的发生率, 其中 8 篇研究报道显示益生菌联合三联疗法能降低胃肠道不良反应, 3 篇研究报道显示两组不良反应发生率差别无统计学意义。数据合并后加益生菌组与单独三联组不良反应发生率分别为

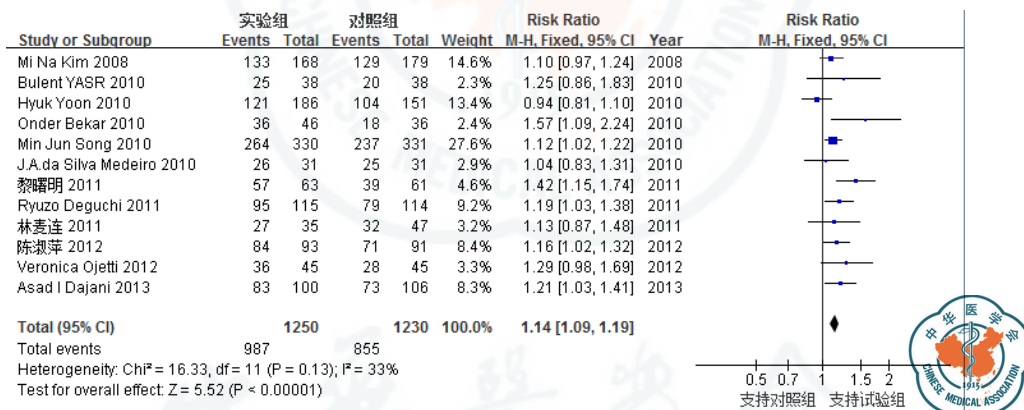


图 1 治疗组与对照组 ITT 比较 Hp 根除率的森林图

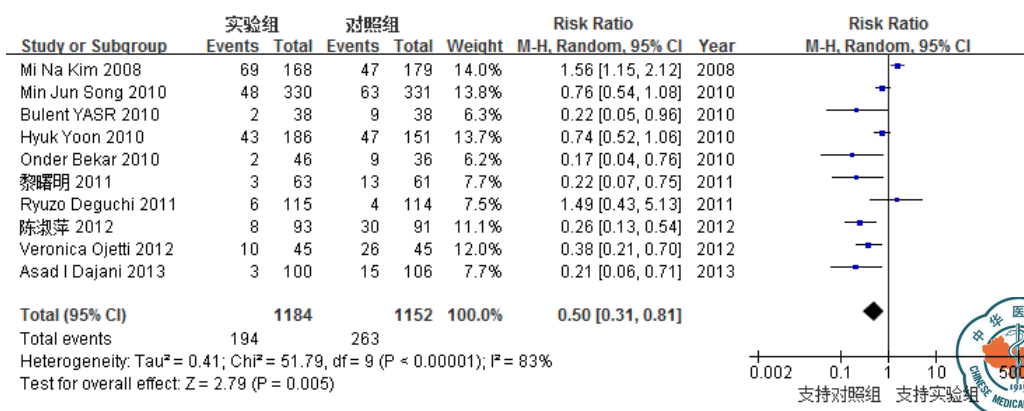


图 2 治疗组与对照组 ITT 比较不良反应率的森林图

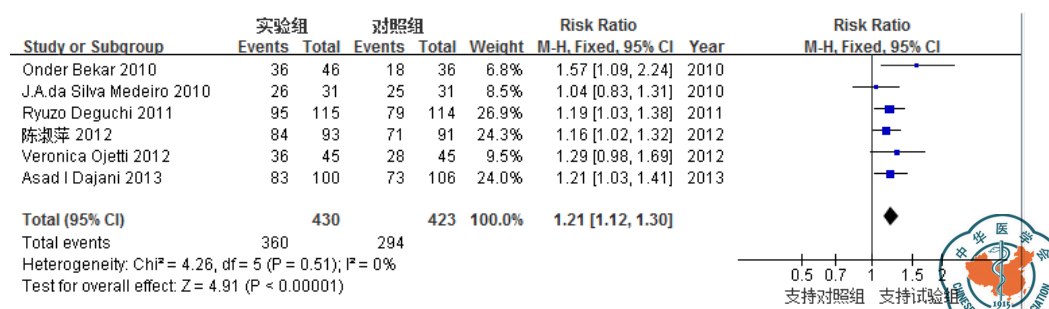


图3 治疗组与对照组行敏感性分析 Hp 根除率的森林图

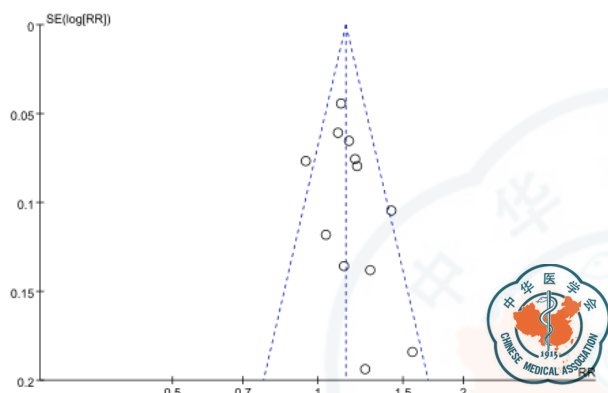


图4 发表偏倚的漏斗图

13.2% (95%CI: 0.03 ~ 0.41) 和 25.5% (95%CI: 0.04 ~ 0.58), 合并 RR 值为 0.50 (95%CI: 0.31 ~ 0.81), $P < 0.05$, 提示益生菌能降低胃肠道不良反应, 见图 2。

四、敏感性分析

排除 6 篇 4 分文献后, 对其余 6 篇 5 分文献进行分析显示: 加益生菌组和单独三联组 HP 根除率分别为 83.0% (95%CI: 0.78 ~ 0.90) 和 68.3% (95%CI: 0.50 ~ 0.81), 合并 RR 值为 1.21 (95%CI: 1.12 ~ 1.30), $P < 0.001$, 提示两组差异有统计学意义, 即益生菌加三联疗法能改善 HP 根除率, 见图 3。

五、发表偏移

漏斗图显示各研究分布较均匀, 无明显发表偏移, 见图 4。

讨 论

胃肠道是人体主要的组织器官, 承载着人体的消化吸收功能, 对人体的健康起着至关重要的作用。Hp 可引起慢性胃炎、消化性溃疡及胃癌等, 进而影响胃肠道功能, 所以根除 Hp 成为临床医师工作的重点。随着经典三联或四联方案的应用, 抗菌药物的耐药率不断增高, 且胃肠道不良反应也在增多。

近来一些研究提出了根除 Hp 的新方法如益生菌、抗氧化剂和植物药等非抗菌药物制剂, 以改变或完善现有的抗 Hp 治疗方案。

大量体外研究以及动物实验和临床试验均显示益生菌对 Hp 有抑制或杀灭作用^[12]。Hp 对上皮细胞的黏附是 Hp 导致胃黏膜损伤的重要原因之一, 而益生菌能抑制 Hp 的黏附, 其可能机制是: 益生菌可分泌一些抗细菌黏附的活性物质; 某些益生菌可与 Hp 竞争黏附于胃黏膜结合位点^[13-14]。已有研究显示: 益生菌可能通过活化 Hp 感染中细胞因子信号抑制物 (suppressor of cytokine signaling, SOCS) 的表达和信号转导来发挥抗炎作用^[15], 其结果提示益生菌的抗炎作用有可能通过抑制 Hp 感染中产生的炎性介质表达实现^[16]。在当今 Hp 对常用抗菌药物耐药的情况下, PPI 三联疗法对 Hp 的低根除率迫使临床研究必须寻找根除 Hp 的新方法, 以菌制菌——益生菌对 Hp 抑制作用的探讨是一个具有重要研究价值的课题。

本荟萃分析显示益生菌联合三联疗法可以提高 HP 根除率, 且能降低不良反应发生率; 但其具体作用机制以及其他益生菌种类抗 HP 疗效尚待进一步研究。

参 考 文 献

- 1 陈淑萍, 王磊, 余建奎, 等. 益生菌联合三联疗法根除幽门螺杆菌的临床研究[J]. 中华临床感染病杂志, 2012, 5(2): 98-100.
- 2 胡伏莲. 中国幽门螺杆菌研究现状[J]. 胃肠病学, 2007, 12(5): 516-518.
- 3 Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of Hp infection-the maastricht IV/florence consensus report[J]. Gut, 2012, 61(51): 646-664.
- 4 Craham DY, Lu H, Yamaoka Y. A report card to grade Helicobacter pylori therapy[J]. Gastroenterol Res Pract, 2010, 12(9): 275-278.
- 5 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组/全国幽门螺杆菌科研协作组, 成虹, 胡伏莲, 等. 中国幽门螺杆菌耐药状况以及耐药对治疗的影响—全国多中心临床研究[J]. 胃肠病学, 2009, 12(14): 525-530.
- 6 Valeur N, Engel P, Carbajal N, et al. Colonization and immunomodulation by *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 in the human gastrointestinal tract[J]. Appl Environ Microbiol, 2004, 70(2): 1176-1181.
- 7 张万岱, 胡伏莲, 萧树东, 等. 中国自然人群幽门螺杆菌感染的流行病学调查[J]. 现代消化及介入诊疗, 2010, 15(8): 265-270.

- 8 黎曙明, 华永龙, 谌美霞. 益生菌在幽门螺杆菌根除治疗中的疗效评价[J]. 中国实用医学, 2011, 9(12): 34-35.
- 9 Ojetti V, Bruno G, Ainora ME, et al. Impact of *Lactobacillus reuteri* supplementation on anti-*Helicobacter pylori* levofloxacin-based second-line therapy[J]. Gastroenterol Res Pract, 2012, 2012, 121(23): 740-744.
- 10 Yoon H, Kim N, Kim JY, et al. Effects of multistrain probiotic-containing yogurt on second-line triple therapy for *Helicobacter pylori* infection[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2011, 26(1): 44-48.
- 11 Song MJ, Park DI, Park JH, et al. The effect of probiotics and mucoprotective agents on PPI-based triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori*[J]. Helicobacter, 2010, 15(3): 206-213.
- 12 Asad I D, Adnan MAH, Ding HY, et al. Do probiotics improve eradication response to *Helicobacter pylori* on standard triple or sequential therapy[J]. The saudi J gastroenterol, 2013, 19(10): 113-120.
- 13 胡伏莲, 周殿元主编. 幽门螺杆菌感染的基础与临床[M]. 3版. 北京: 中国科技出版社, 2009: 635-644.
- 14 World Gastroenterology Organisation. World Gastroenterology Organisation Global Guideline: Hp in developing country[J]. J Clin Gastroenterol, 2011, 45(6): 383-388.
- 15 胡伏莲. 以菌制菌--益生菌对幽门螺杆菌抑制作用探讨[J]. 中华医学杂志, 2011, 91(11): 2017-2018.
- 16 Lee JS, Paek NS, Kwon NS, et al. Anti-inflammatory action of probiotics through activating suppressor of cytokine signaling (SOCS) expression and signaling in *Helicobacter pylori* infection: a novel mechanism[J]. Gastroenterol hepatol, 2010, 25(7): 194-202.

(收稿日期: 2013-12-21)

(本文编辑: 孙荣华)

刘鹏鸿, 霍丽娟. 益生菌联合三联疗法根除幽门螺杆菌的Meta分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2014, 8(3): 379-383.

