

DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2018.07.018

· 综述 ·

## 布拉氏酵母菌在治疗幽门螺杆菌感染中的应用现状

### Application of *Saccharomyces boulardii* in the treatment of *Helicobacter pylori* infection

王 威(WANG Wei), 李金平(LI Jin-ping), 赵宗禹(ZHAO Zong-yu)

(中国人民解放军第三一六医院, 北京 100093)

(The 316th Hospital of PLA, Beijing 100093, China)

[关键词] 布拉氏酵母菌; 幽门螺杆菌; 感染; 治疗

[中图分类号] R975 R573 [文献标识码] A [文章编号] 1671-9638(2018)07-0638-04

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)的致病作用已经让越来越多的人认识,目前已明确 Hp 感染是引起慢性胃炎、消化性溃疡、胃黏膜相关淋巴瘤和胃癌的重要致病因子,属于 I 类致癌原。Hp 感染不仅可以造成胃十二指肠的疾病,其中高毒力株 Hp 还有可能导致动脉粥样硬化性脑梗死发病风险增高<sup>[1]</sup>。人们对根治 Hp 越来越重视,但由于抗菌药物的滥用和不规范的 Hp 根治过程, Hp 的耐药现象越来越严峻。在耐药与抗耐药的交锋中,医务工作者在不断尝试新的办法,延长疗程、增加剂量、通过 Hp 培养和药敏试验选用更敏感的抗菌药物、应用铋剂以及选用更强的抑酸药物,与之伴随的往往是不断增加的药物安全风险和不够理想的根除率,如何更安全更有效地根除 Hp 往往成为临床医生面临的棘手问题。近年来,一种真菌类益生菌—布拉氏酵母菌被应用于根除 Hp 治疗中,取得一定的效果。但也有研究表明,布拉氏酵母菌虽然可以有效减少根除 Hp 治疗时的不良反应,但其对 Hp 根除率的作用尚有待进一步研究。现就布拉氏酵母菌在 Hp 根除治疗中的应用现状及存在问题作一综述。

#### 1 Hp 耐药的现状

目前 Hp 耐药现象较为普遍,不同国家、不同地

域的 Hp 耐药状况不同,且随时间不断发生变化,使得抗菌药物的选用受到明显限制。2016 年的一项研究显示, Hp 对甲硝唑的耐药率在中国、越南、伊朗、巴基斯坦、印度、孟加拉国、不丹、印度尼西亚等国均超过 60%,对克拉霉素的耐药率在中国、越南、伊朗、巴基斯坦、印度、韩国、日本等国均超过 15%,对左氧氟沙星的原始耐药率在中国、越南、伊朗、巴基斯坦、韩国、日本、俄罗斯(远东地区)等国均超过 15%<sup>[2]</sup>。新加坡的一项研究<sup>[3]</sup>指出,从 2000—2002 年到 2012—2014 年, Hp 对甲硝唑的耐药率从 24.8% 上升到 48.2%,对克拉霉素的耐药率从 7.9% 上升到 17.1%,对左氧氟沙星的耐药率从 5% 上升到 14.7%。有 Meta 分析指出,亚太地区 Hp 对克拉霉素的原发性耐药率为 47%,并有不断升高的趋势。2015 年亚洲各国中对克拉霉素耐药率较高的有柬埔寨(43%)、印度尼西亚(28%)。2016 年对克拉霉素耐药率较高的有越南(56.6%)、日本(35%)。Hp 耐药的情况在欧洲也不容乐观,2014 年法国首次接受根除 Hp 的人群中, Hp 对克拉霉素耐药率为 22.2%,根治后复发的人群中耐药率为 73.9%,对甲硝唑耐药率为 45.9%,根治后复发的人群中耐药率为 78.3%<sup>[4]</sup>。传统的根治方案在 Hp 耐药的严峻形势下越来越难以取得满意的效果,然而,除传统抗 Hp 治疗外,有无新的手段进一步提高 Hp 的根除率呢?

[收稿日期] 2017-09-15

[作者简介] 王威(1986-),男(汉族),内蒙古鄂尔多斯市人,主治医师,主要从事幽门螺杆菌感染的治疗研究。

[通信作者] 王威 E-mail: avigor@163.com

## 2 布拉氏酵母菌在根除 Hp 治疗中的应用

目前,在根除 Hp 治疗中通常采用四联疗法,但随着药物剂量、种类和疗程的不断增加,药物不良反应的发生率也越来越高。研究<sup>[5-6]</sup>发现,布拉氏酵母菌与标准三联疗法或标准四联疗法联合都可以提高 Hp 的根除率并降低不良反应的发生率。国内曾有一项纳入 1 307 例患者的 Meta 分析指出,布拉氏酵母菌联合标准三联疗法可以显著提高 Hp 根除率,并可降低三联疗法总体相关性不良反应尤其是腹泻的发生率<sup>[7]</sup>。近年来又有一项纳入 2 624 例患者的 Meta 分析表明,布拉氏酵母菌联合标准疗法有利于提高 Hp 根除率,并降低总不良反应发生率<sup>[8]</sup>。对于儿童患者来说, Hp 感染还与特发性血小板减少性紫癜等胃肠外疾病有较为密切的关系,而血小板减少性紫癜患儿在抗 Hp 感染治疗后复发率显著降低<sup>[9]</sup>。但对于 14 岁以下的儿童患者,由于铋剂使用受限,往往采用三联疗法治疗,难以获得理想的根除率。有研究发现,应用布拉氏酵母菌取代标准四联疗法中的铋剂,既可以获得与铋剂相当的根除率,而且不良反应的发生率明显降低<sup>[10]</sup>。可以说布拉氏酵母菌的应用为 Hp 患者尤其是儿童患者根除 Hp 带来了新的机遇。

### 2.1 布拉氏酵母菌对 Hp 根除率的影响

在传统的抗 Hp 治疗的基础上联合应用布拉氏酵母菌可有效提高 Hp 根除率。2016 年国外一项前瞻性随机对照研究中,应用布拉氏酵母菌联合阿莫西林、克拉霉素、兰索拉唑三联 7 天疗法的实验组对 Hp 的根除率达到 93.3%,安慰剂组根除率为 81.8%,两者之间有统计学差异<sup>[11]</sup>。国内有临床试验根据联合应用布拉氏酵母菌的疗程不同,分为 28 d 的长疗程组和 14 d 的短疗程组,结果显示,按方案治疗根除率在长疗程组(90.3%)和短疗程组(90.6%)较单纯应用克拉霉素、替硝唑、雷贝拉唑三联 14 d 疗法的对照组(70.6%)均显著增加<sup>[12]</sup>。国内外有不少研究证实布拉氏酵母菌联合传统抗 Hp 治疗可有效提高根除率<sup>[13]</sup>,而单独应用布拉氏酵母菌也仍具有一定的抗 Hp 作用,伊朗一项随机双盲对照试验研究<sup>[14]</sup>显示,儿童 Hp 感染患者单独应用布拉氏酵母菌可以使 Hp 粪便抗原表达显著下降[由(0.40 ± 0.32)下降至(0.21 ± 0.27)]。对于改善伴随 Hp 感染出现的消化性溃疡以及相关症状,布拉氏酵母菌也有不错的表现。有研究<sup>[15]</sup>指出联用布拉氏酵母

菌根除 Hp,不仅可以提高根除率,也可以有效缩小溃疡面积、减轻临床症状。此外,对于中老年 Hp 感染患者,在传统三联抗 Hp 治疗的基础上加用布拉氏酵母菌还可以调节 Hp 阳性消化性溃疡患者的激素水平,与传统三联抗 Hp 治疗相比,加用布拉氏酵母菌可以增加血浆胃动素分泌并减少胃泌素的分泌<sup>[16]</sup>。

### 2.2 布拉氏酵母菌对抗 Hp 药物相关不良反应的作用

由于抗 Hp 药物的剂量、种类增加和疗程延长,越来越多的人由于腹泻、恶心、呕吐、腹胀等药物不良反应而终止治疗。2016 年国外一项前瞻性随机对照研究<sup>[11]</sup>中,应用布拉氏酵母菌联合阿莫西林、克拉霉素、兰索拉唑三联 7 天疗法的试验组不良反应的发生率为 17.7%,安慰剂组不良反应的发生率为 28.6%,两者之间有统计学差异。2017 年一项最新的研究<sup>[17]</sup>显示,在阿莫西林、呋喃唑酮、雷贝拉唑和枸橼酸铋钾四联疗法的基础上,联合应用布拉氏酵母菌 14 d 或 28 d 均可减少药物不良反应的总体发生率和腹泻、腹胀的发生率。有 Meta 分析<sup>[18]</sup>指出,布拉氏酵母菌与其他益生菌相比较,在三联 10 天疗法中,可以更有效地减少药物不良反应。尤其是对于儿童患者的抗菌药物相关性腹泻,既有有效的预防作用,又有显著的治疗作用<sup>[19-20]</sup>。在各种药物不良反应中,布拉氏酵母菌对于减少腹胀和抗菌药物相关性腹泻的作用尤为显著<sup>[21-22]</sup>。也有研究表明,除腹泻外,布拉氏酵母菌还可以显著减少恶心的发生率<sup>[23]</sup>。

## 3 布拉氏酵母菌的作用机制

布拉氏酵母菌是一种非致病性的真菌类微生物制剂,具有天然耐抗菌药物性和耐酸性,易定植于胃肠道,其提高 Hp 根除率的作用机制可能与以下因素有关:产生抑制 Hp 的抗菌物质,产生乳酸、短链脂肪酸、细菌素、过氧化氢等物质直接抑制 Hp。乳酸和短链脂肪酸均可减弱尿素酶活性,抑制 Hp 在胃内定植生长<sup>[24]</sup>,其中乳酸还可以通过改变 Hp 的形态抑制 Hp 的定植<sup>[25]</sup>。细菌素和过氧化氢则可以直接抑杀 Hp。抑制 Hp 在胃黏膜的黏附,分泌蛋白与胃肠道上皮细胞受体连接,竞争 Hp 的胃黏膜结合位点,抑制 Hp 在胃黏膜定植。改善胃内微生态,阻止 Hp 定植:正常的胃内微生态环境本身对 Hp 就有一定的抑制作用,布拉氏酵母菌可改善胃内微生态,促进胃黏膜通透性的恢复,加强胃黏膜屏

障作用,阻止 Hp 黏附<sup>[26]</sup>。布拉氏酵母菌降低不良反应总体发生率的机制可能为:中和、钝化以及降解细菌毒素,并可黏附细菌将其排出体外<sup>[27-28]</sup>。抑制炎症反应,修复损伤黏膜,促进黏膜通透性恢复,重建黏膜屏障功能。

#### 4 布拉氏酵母菌在治疗幽门螺杆菌感染中的问题

国内外绝大多数研究都表明布拉氏酵母菌可降低抗 Hp 药物不良反应的风险,但对于其对 Hp 根除率的影响,大家的观点并不一致,也有研究表明,布拉氏酵母菌提高 Hp 根除率的作用并不具有统计学意义<sup>[17]</sup>。正因为布拉氏酵母菌可以减少药物不良反应,提高患者治疗的依从性,使得应用布拉氏酵母菌的患者能够更好的完成 Hp 根除治疗,从而提高根除率。这是否也正是布拉氏酵母菌提高 Hp 根除率的原因,尚需大规模的临床试验进一步证实。尽管布拉氏酵母菌为 Hp 的根除治疗带来了新的思路,但布拉氏酵母菌无法取代抗菌药物的地位,根除 Hp 仍在很大程度上依赖抗菌药物的应用,这就很难改变 Hp 耐药现状。

#### 5 结语

目前很多临床试验表明,与单纯应用传统抗 Hp 治疗相比,联用布拉氏酵母菌可以有效提高根除率,降低药物不良反应,大大减少因不良反应而中止治疗的风险。这在目前严峻的 Hp 耐药形势下,为我们提供了更好的选择。但布拉氏酵母菌并不触及 Hp 耐药的根本原因,无法彻底解决这一难题。要进一步提高根除率,仍要重视规范的根除方案并进一步推广 Hp 培养和药敏试验,严格抗菌药物的使用,以更好的应对 Hp 耐药的问题。

#### [参考文献]

[1] 张硕, 马爽, 冯娟. 幽门螺杆菌高毒力株感染与动脉粥样硬化性脑梗死发病风险的 Meta 分析[J]. 中国感染控制杂志, 2014, 13(9): 518 - 523.

[2] Liou JM, Wu MS, Lin JT. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: where are we now[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2016, 31(12): 1918 - 1926.

[3] Ang TL, Fock KM, Ang D, et al. The changing profile of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance in Singapore: a 15-year study[J]. Helicobacter, 2016, 21(4): 261 - 265.

[4] Ducournau A, Bénéjat L, Sifré E, et al. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in 2014 in France detected by phenotypic and genotypic methods[J]. Clin Microbiol Infect, 2016, 22(8): 715 - 718.

[5] 王佳妮, 王宁宁, 孙明军. 益生菌对幽门螺杆菌根除率影响的临床观察[J]. 临床内科杂志, 2016, 33(6): 422.

[6] 董善增, 刘耀婷, 张娟娟, 等. 四联疗法联合布拉氏酵母菌散治疗幽门螺杆菌感染 125 例[J]. 医药导报, 2017, 36(9): 987 - 989.

[7] 廖国平, 邓芳文, 张忠义. 布拉氏酵母菌联合标准三联疗法根治幽门螺杆菌感染的 meta 分析[J]. 中南药学, 2012, 10(7): 515 - 519.

[8] 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, 26(21): 4847 - 4851.

[9] 吴远江, 吴意. 免疫性血小板减少性紫癜合并幽门螺杆菌感染患儿免疫功能变化及治疗效果[J]. 中国感染控制杂志, 2014, 13(6): 353 - 355.

[10] 孙秀云. 布拉氏酵母菌散与铋剂分别联合三联疗法根除幽门螺杆菌的效果比较[J]. 医药导报, 2017, 36(9): 990 - 992.

[11] Grgov S, Tasić T, Radovanović-Dinić B, et al. Can probiotics improve efficiency and safety profile of triple *Helicobacter pylori* eradication therapy? A prospective randomized study[J]. Vojnosanit Pregl, 2016, 73(11): 1044 - 1049.

[12] 施正杰, 方鹏, 邹甜. 不同疗程布拉氏酵母菌联合三联疗法根治幽门螺杆菌的疗效研究[J]. 国际消化病杂志, 2015, 35(4): 295 - 297.

[13] Zhang S, Guo JQ, Liu L. Treating bacteria with bacteria: The role of probiotics in the eradication of *Helicobacter pylori*[J]. Int J Clin Exp Med, 2017, 10(3): 4330 - 4341.

[14] Namkin K, Zardast M, Basirinejad F. *Saccharomyces boulardii* in *Helicobacter pylori* eradication in children: a randomized trial from Iran[J]. Iran J Pediatr, 2016, 26(1): e3768.

[15] 胡宏艳, 邵素琴, 郭金枝, 等. 布拉氏酵母菌联合三联疗法治疗幽门螺杆菌阳性消化性溃疡疗效分析[J]. 现代消化及介入诊疗, 2014, 19(3): 166 - 168.

[16] 徐志明, 付慧琴. 布拉氏酵母菌联合三联疗法对中老年幽门螺杆菌阳性消化性溃疡患者胃泌素和血浆胃动素的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2014, 22(11): 668 - 670.

[17] 朱新影, 杜鹃, 吴婧, 等. 不同疗程布拉氏酵母菌散联合四联疗法根除幽门螺杆菌的疗效分析[J]. 中华医学杂志, 2017, 97(30): 2353 - 2356.

[18] Wang F, Feng J, Chen P, et al. Probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy: systematic review and network meta-analysis[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2017, 41(4): 466 - 475.

[19] 杨春松, 张伶俐, 张思思, 等. 布拉氏酵母菌预防儿童抗菌药物相关性腹泻的 Meta 分析[J]. 医药导报, 2016, 35(11): 1211 - 1219.

[20] 杨春松, 张伶俐, 闫沛静, 等. 布拉氏酵母菌散治疗儿童抗生素相关性腹泻的 Meta 分析[J]. 中国药房, 2016, 27(3): 334 - 336.

- [21] Feng JR, Wang F, Qiu X, et al. Efficacy and safety of probiotic-supplemented triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* in children: a systematic review and network meta-analysis [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2017, 73(10): 1199 - 1208.
- [22] Szajewska H, Konarska Z, Kołodziej M. Probiotic bacterial and fungal strains: claims with evidence [J]. Dig Dis, 2016, 34(3): 251 - 259.
- [23] Szajewska H, Horvath A, Kołodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* supplementation and eradication of *Helicobacter pylori* infection [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2015, 41(12): 1237 - 1245.
- [24] Hsieh PS, Tsai YC, Chen YC, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* infection by the probiotic strains *Lactobacillus johnsonii* MH-68 and *L. salivarius* ssp. salicinius AP-32 [J]. Helicobacter, 2012, 17(6): 466 - 477.
- [25] Fujimura S, Watanabe A, Kimura K, et al. Probiotic mechanism of *Lactobacillus gasseri* OLL2716 strain against *Helicobacter pylori* [J]. J Clin Microbiol, 2012, 50(3): 1134 - 1136.
- [26] 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.
- [27] Medeiros JA, Pereira ML. The use of probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy [J]. J Clin Gastroenterol, 2013, 47(1): 1 - 5.
- [28] Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Flourance Consensus Report [J]. Gut, 2017, 66(1): 6 - 30.

(本文编辑:陈玉华)

(上接第 634 页)

- [12] 唐媛玲. 多角度强化手卫生管理对降低儿科病房交叉感染率的影响 [J]. 护理实践与研究, 2016, 13(23): 91 - 93.
- [13] 蒲丹, 陈敏, 张卫东, 等. 重症监护病房医护人员手卫生认知、依从性及相关影响因素分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2009, 19(18): 2452 - 2454.
- [14] 郭青, 许虹, 史长文, 等. 我国临床护士手卫生依从性的现状与对策 [J]. 中华现代护理杂志, 2011, 17(3): 362 - 364.
- [15] Chan BP, Homa K, Kirkland KB. Effect of varying the number and location of alcohol-based hand rub dispensers on usage in a general inpatient medical unit [J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2013, 34(9): 987 - 989.
- [16] Arise K, Nishizaki S, Morita T, et al. Continued direct observation and feedback of hand hygiene adherence can result in long-term improvement [J]. Am J Infect Control, 2016, 44(11): e211 - e214.
- [17] 戴玉芳, 周健, 彭美玲, 等. 运用 PDCA 循环持续提高医务人员手卫生依从性 [J]. 中国感染控制杂志, 2014, 13(10): 616 - 618.
- [18] 赵延慧, 邹琴, 李晓玲. 手卫生依从性及其管理对策的研究进展 [J]. 护理学报, 2016, 23(6): 38 - 40.
- [19] 刘斌志. 死亡与重生: 器官移植手术中社会工作服务的拓展 [J]. 医学与哲学, 2007, 28(2): 45 - 46.
- [20] 刘哲, 刘瑞敏, 李冰玉. 肾移植患者肺部感染后的心理护理 [J]. 中国医药指南, 2012, 10(18): 655 - 656.
- [21] 郑珊, 孙晓芬. 护理干预在预防肾移植术后早期肺部感染中的作用 [J]. 中国当代医药, 2012, 19(3): 131 - 132.
- [22] 何禄林, 熊祖军. 患者家属手卫生认知和现状调查分析 [J]. 护理学杂志, 2014, 29(5): 12 - 13.

(本文编辑:陈玉华)