

益生菌在幽门螺杆菌感染治疗中的作用

包 翔¹, 冷雪芹^{2*}

(1、内蒙古医科大学, 内蒙古呼和浩特 010000;

2、内蒙古医科大学附属医院消化内科, 内蒙古呼和浩特 010000)

【摘要】幽门螺杆菌是许多胃肠道疾病的致病菌, 目前推荐根除方案主要为铋剂四联疗法。然而, 高昂的抗生素治疗费用、相关的抗生素耐药性以及其它不良反应成为根除治疗过程中重要问题, 近年来, 益生菌在许多国内外研究结果均证实了在幽门螺杆菌根除治疗中具有获益, 体现在增加根除率、显著减少不良反应等方面。本文就益生菌在 Hp 根除治疗中益生菌的应用、作用机制作一综述。

【关键词】益生菌; 幽门螺杆菌; 作用机制

【中图分类号】R573 **【文献标识码】**A **【DOI】**10.12332/j.issn.2095-6525.2022.06.092

幽门螺杆菌 (*H.pylori*) 是一种革兰阴性杆菌, 在慢性胃炎、胃癌和消化性溃疡等消化系统疾病中为重要致病因素, HP 属于生物致癌因子。研究表明, HP 还与自身免疫性血小板减少性紫癜、阿尔兹海默症、糖尿病等多系统疾病相关, 如果不进行系统根除治疗, HP 感染将会一直持续^[1]。

1 我国幽门螺杆菌感染及根除现状

在发展中国家, HP 在成年人口中的患病率约为 80%^[2]。目前我国 HP 感染率为 41.5% 至 72.3%^[3], 幽门螺杆菌感染程度和感染率受个人的年龄、社会经济地位、个人卫生、环境卫生、生活习惯以及遗传等多种因素影响^[4]。HP 感染的临床结果由几个因素决定, 包括 HP 的类型、幽门顺反子、炎症程度和 HP 定植密度。影响 Hp 根除成功的因素中既有细菌方面也有宿主相关影响因素, 如抗生素耐药性、细菌的毒力、宿主相关的基因改变等都能影响 Hp 的根除^[5]。而导致幽门螺杆菌根除失败的可能因素包含: 不洁饮食、不规律用药、胃细菌载量高、细菌内化、胃酸 PH 值、不同种族基因型、抗菌药物洗脱, 以及最重要的抗生素耐药性。在我国, HP 对常用根除药物如甲硝唑、克拉霉素、左氧氟沙星等耐药率呈逐年上升趋势^[6], 且 HP 可发生多重耐药, 部分地区的抗生素耐药率高达 50% ~ 70%^[7], 药物相关不良事件 (腹痛、腹泻、恶心、呕吐) 引起的依从性下降导致根除率进一步减低, 同时低依从性也增加了细菌菌株的耐药性。目前我国推荐根除 HP 治疗方案中的铋剂四联疗法用药时间也从 10d 延长至 14d, 但目前根除率却只能达到 66%^[4], 近年提出的《幽门螺杆菌感染治疗的新路径》成为根除 HP 的新思路, 其中应用益生菌菌株作为辅助性治疗, 能减少不良反应发生, 同时提高 HP 根除率, 潜在地减少 HP 感染引起相关疾病的治疗费用,

获取最具成本效益的方案。

2 幽门螺杆菌感染、胃肠道微生态环境与益生菌

相关数据显示, 人体胃肠道中存在大量多样的细菌群落, 其定植密度约为 10^1 至 10^3 菌落形成单位 / 克。肠道的微生物类型包括大约 52 株乳酸杆菌、32 株双歧杆菌、链球菌以及肠球菌^[8]。人体多系统与胃肠道微生态平衡有重要关系, 胃肠微生物群是人体最复杂、庞大的系统, 有助于不同的机体功能, 包括: 防止病原体定植, 参与复杂食物消化, 免疫系统成熟、中枢神经系统调节。

相关研究表明, 幽门螺杆菌阴性的个体可能具有广泛多样的胃微生物群。然而, 对于幽门螺杆菌感染阳性的个体, 幽门螺杆菌是最丰富的系统类型。综上所述, 目前可用数据表明 HP 定植会使胃肠微生物群丰度明显降低。

而益生菌被认为能够包括抗炎和抗氧化机制的活微生物种, 这些机制可以改善肠道微生态和一般健康, 包括对维持肠道稳态、减少心血管疾病、减少癌症和抗过敏等方面均有获益^[9], 种类包括是细菌或酵母类的微生物, 大多数是细菌, 最常用于临床研究的益生菌是乳杆菌和双歧杆菌, 由于其在胃肠道腔内具有恶劣环境的抵抗力, 构成了被广泛研究的用于治疗 and 预防胃肠道疾病的益生菌菌株^[10]。益生菌的膜结合 ATP 合成酶在细胞外和细胞内的 pH 之间产生持续的梯度, 以保护宿主内部的酸性环境^[11]。菌株的微囊化或包衣有助于克服宿主内某些益生菌存活率较低的问题^[12-15]。非活性益生菌还可以用来解决细菌对酸的敏感性和它们在宿主肠道内的低存活率问题。一些益生菌菌株, 即使在胃转运过程中失去了生存能力, 其死亡形式仍然是有益的^[16]。通过使用体外和动物模型进行的重要研究表明, 活的和非活的益生菌都可以作为生物反应调节剂^[16-18]。

以非活菌形式发挥有益作用的益生菌菌株被称为“副益生菌”或“幽灵益生菌”。研究报告显示,用抗生素加益生菌治疗可以避免抗生素耐药性的发展。相关研究证实,益生菌通过分泌短链脂肪酸(SCFAs)和细菌素(如 LeucocinK、NisinA、Reurin 和 PediocinPO2)对幽门螺杆菌产生抑制作用^[18]。因此,益生菌在预防和管理 HP 感染中具有重要意义。

3 益生菌对 HP 的作用机制

HP 致病过程包括四个重要步骤:(1)细菌在胃腔的酸性环境中生存;(2)病原体利用鞭毛介导的运动性在宿主上皮细胞内移动;(3)病原体在粘附素蛋白的帮助下与宿主细胞受体附着;(4)病原体分泌毒素导致宿主组织损伤^[19]。而在根除 HP 过程中益生菌机制作用包括:非免疫学机制和免疫学机制。

3.1 非免疫机制

抵抗入侵病原体的第一道防线是胃腔酸性条件和胃粘膜保护屏障^[14]。使用益生菌可以增加产生抗菌活性物质,与 HP 竞争粘附受体,刺激产生粘蛋白,增加第一道防线粘膜保护屏障的稳定性。

益生菌可以通过分泌短链脂肪酸和抗菌活性物质来抑制 HP 的生长。碳水化合物代谢过程中,益生菌会促进产生短链脂肪酸,如乙酸、丙酸和乳酸,例如,乳酸杆菌分泌大量乳酸可以抑制 HP^[20]。乳酸降低了 pH 值,发挥了抑菌作用,同时也抑制了病原菌的脲酶活性。一些乳酸杆菌产生与细菌素类相关的抗菌活性物质。益生菌产生的细菌素种类不同,不同菌株幽门螺杆菌细菌素的抗菌活性具有差异性。屎肠杆菌 TM39 产生类细菌素物质,对 HP 具有拮抗作用。假单胞菌 PL9001 分泌的细菌素是抑制幽门螺杆菌生长的主要物质。保加利亚乳杆菌 BB18 分泌的保加利亚菌素 BB18 对幽门螺杆菌有抑制作用。短链球菌 BK11 和粪肠球菌 BK61 产生的细菌素对幽门螺杆菌生长有很强的抑制作用^[20]。

HP 与上皮细胞的结合与粘附作用是决定 HP 相关疾病预后的重要因素。细菌与胃上皮建立物理接触的能力受到上皮粘膜、与幽门螺杆菌粘附于上皮相关的受体和免疫细胞的影响^[18]。粘膜表面对肠腔内的危险因素和病原体有保护作用。一些策略,如粘蛋白,是肠粘膜表面的大而复杂的糖蛋白,通过限制环境物质接触上皮细胞来减少这些细胞受到微生物病原体损害^[20]。益生菌抑制 HP 粘附的机制有多种,Reuri 和 W.confusa 通过与 H.pylori 竞争宿主受体上的粘附位点来抑制病原体的生长。受体位点的阻断可能是非特异性的,就像乳酸杆菌的情况一样,它可以抑制许

多类型的病原体,即使这些病原体在宿主的受体上有特定的结合位点^[3]。乳杆菌不同菌株对 HP 的抑制程度并不相同。同时,幽门螺杆菌对人胃细胞株 MUC1 和 MUC5 的表达具有抑制作用,而相关研究表明,一些益生菌,如植物乳杆菌和鼠李糖等在人胃细胞株 MUC2 和 MUC3 基因的表达具有促进作用,从而使结肠培养细胞在胞外分泌粘蛋白,从而抑制病原菌的结合。益生菌与 TO 细胞的粘附能力诱导粘蛋白基因表达上调 MUC3 粘蛋白 mRNA 表达上调与细胞外分泌 MUC3 粘蛋白有直接关系。在共培养实验中,这些增加细胞外 MUC3 粘蛋白分泌的菌株降低了肠道致病菌的粘附性。这些益生菌菌株能够修复胃粘膜通透性,并阻止幽门螺杆菌等细菌病原体的结合^[20]。

3.2 免疫机制

HP 感染后,胃上皮细胞出现炎症反应,产生多种炎症介质如趋化因子和细胞因子。在动物研究表明,益生菌可以与表达在上皮细胞表面的相关认知受体(如 TLRs)结合,从而触发一系列免疫防御机制。细胞因子反应最开始释放 IL-8,从而使中性粒细胞和单核细胞迁移到细胞内。这些激活的单核细胞和树突状细胞刺激各种 IL-4、干扰素 γ 等细胞因子的产生^[18]。通过体外模型研究,观察到唾液乳酸杆菌抑制胃上皮细胞产生 IL-8,使致病刺激失效。摄取益生菌可刺激局部 IgA 反应,从而加强粘膜层并使其稳定^[20]。在大量的动物研究中,在给予益生菌后,观察到抗幽门螺杆菌感染的特异性 IgG 的下降与胃炎症的减轻是平行的。然而,益生菌在免疫过程中的作用不能一概而论,宿主的免疫状态不同,益生菌菌株可能会因此产生免疫反应不同。

益生菌制剂可通过调节机体胃肠道微生态环境,在肠道菌群失衡中具有积极改善作用,因此可能减少用药过程中不良反应,如恶心呕吐、便秘、腹泻、皮疹等,减轻患者痛苦,提升用药依从性,进而提升 Hp 根除效果。因此,益生菌制剂可作为临床 HP 感染根除治疗的潜在工具,应用益生菌可以减轻幽门螺杆菌治疗的副作用,并且可以间接提高根除率,即使其益处很大程度上是菌株特异性的。

4 结束语

越来越多研究表明,益生菌在胃肠道黏膜保护屏障具有修复作用、可发挥抗炎抗氧化作用、有效提升 Hp 根除率、增加规律用药依从性,减少药物副作用等方面均有积极影响,但其临床研究仍然存在一定限制。临床应用益生菌根除 HP 仅能在抗生素疗法基础上作为辅助治疗。益生菌制剂在根除 HP 治疗中仍面临以下问题:(1)益生菌具有庞大、复杂菌种体系,不同菌种菌株具有

不同特点,选择何种菌群、剂量多少、应用时机、应用疗程等多种因素产生不同临床疗效,故益生菌作用效果判定在用药过程中有差异。(2)与其他药物兼容性也需引起重视,临床将益生菌在抑酸药物联合抗生素基础上,作为辅助用药,关于其对其余药物是否具有协同或拮抗作用仍需进一步研究。(3)益生菌在体外环境中如何保持其最佳活性,如保存方式、转运过程、储存原则等相关问题,另一方面,在机体内不同酸碱程度下如何存活同时达到最佳用药效果,仍需进一步深入研究。因此,益生菌疗法作为一线治疗方案或二线补救治疗尚无明确指南,因此今后学者还需积极探索,需要更多研究实验、数据、结果来明确益生菌疗法的作用机制、效果及综合获益,指导临床治疗,为临床合理用药奠定坚实的基础,达到Hp根除最佳效果。

参考文献:

- [1] 叶剑芳,洪军波,胡奕,等.幽门螺杆菌感染的复发及其影响因素[J].中华内科杂志,2018,57(3):223225.
- [2] Go, M.F. Natural history and epidemiology of Helicobacter pylori infection. Aliment. Pharmacol. Ther., 2002, 16, 3-15.
- [3] 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(5):265270.
- [4] Brown, L.M. Helicobacter pylori: Epidemiology and routes of transmission. Epidemiol. Rev., 2000, 22, 283-297.
- [5] Richter, J.E. H pylori: The bug is not all bad. Gut, 2001, 49, 319-321.
- [6] Zhang YX,ZhouLY,SongZQ,etal.Primary antibiotic resistance of Helicobacter pylori strains isolated from patients with dyspeptic symptoms in Beijing:prospective serial study[J],World J Gastroenterol,2015,21(9):27862792.
- [7] Sonnenberg A,LashRH,GentaRM.A national study of Helicobacter pylori infection gastric biopsy specimens[J]Gastroenterology,2010,139(6):1894 1901.
- [8] Javanmard, A., et al., Probiotics and their role in gastrointestinal cancers prevention and treatment; an overview. Gastroenterology and Hepatology from bed to bench, 2018. 11(4): p. 284.
- [9] Bezkorovainy, A. Probiotics: Determinants of survival and growth in the gut. Am. J. Clin. Nutr., 2001, 73(2), S399-S405.
- [10] Cotter,P.D.;Hill,C.Surviving the acid test:Responses of Gram-positive bacteria to the low PH.Microbiol.Mol. rev.,2003,67,429-453.
- [11] Chen,S,Zhao,Q;Ferguson,L.R.;Shu, Q.;Weir, I.;Garg,S. Development of a novel probiotic delivery system based on micro-encapsulation with protectants. Appl. Microbiol. Biotechnol., 2012,93, 1447-1457.
- [12] Haghshenas, B.; Abdullah, N.; Nami, Y.; Radiah, D.; Rosli, R.;Khosroushahi, A.Y. Microencapsulation of probiotic bacteria Lac-tobacillus plantarum 15HN using alginate-psyllum-fenugreek polymeric blends. J. Appl. Microbiol., 2015, 118, 1048-1057.
- [13] Kailasapathy, K. Microencapsulation of probiotic bacteria: Tech-nology and potential applications. Curr. Issues Intest. Microbiol., 2002, 3, 39-48.
- [14] Adams, C.A. The probiotic paradox: Live and dead cells are bio-logical response modifiers. Nutr. Res. Rev., 2010, 23, 37-46.
- [15] Sashihara, T.; Sueki, N.; Ikegami, S. An analysis of the effective-ness of heat-killed lactic acid bacteria in alleviating allergic diseases. J. Dairy Sci., 2006, 89, 2846-2855.
- [16] Zhang, L.; Li, N.; Caicedo, R.; Neu, J. Alive and dead Lactobacillus rhamnosus GG decrease tumor necrosis factor-alpha-induced interleukin- 8 production in Caco-2 cells. J. Nutr., 2005, 135,1752-1756.
- [17] Rolfe, R.D. The role of probiotic cultures in the control of gastroin-testinal health. J. Nutr., 2000, 130, 396S-402S.
- [18] Kao, C-Y; Sheu, B-S; Wu, J-J. Helicobacter pylori infection: An overview of bacterial virulence factors and pathogenesis. Biomed. J., 2016, 39(1), 14-23.
- [19] Schiffrin, E. and S. Blum, Interactions between the microbiota and the intestinal mucosa. European journal of clinical nutrition, 2002. 56(S3): p. S60.
- [20] Algood, H.M.S. and T.L. Cover, Helicobacter pylori Persistence: an Overview of Interactions between H. pylori and Host Immune Defenses. Clinical Microbiology Reviews, 2006. 19(4): p. 597-613.

* 通讯作者:

冷雪芹,内蒙古医科大学附属医院消化内科。