

幽门螺杆菌致病机制及益生菌防治作用的研究进展

陈云华, 汪春莲, 谢云

背景资料
*H. pylori*是慢性胃炎、消化性溃疡甚至胃癌的主要致病因素,但因耐药率的增加、长期不合理应用抗生素可引起胃肠功能紊乱及胃肠道菌群失调等不良反应,需要我们寻找新的治疗方法来改变或完善现有的抗菌治疗方案。近年随着微生物生态学的兴起,益生菌的应用为防治*H. pylori*相关疾病提供了新的思路。

陈云华, 汪春莲, 中南大学湘雅二医院 湖南省长沙市 410005
谢云, 长沙市卫生学校 湖南省长沙市 410100
通讯作者: 汪春莲, 410005, 湖南省长沙市, 中南大学湘雅二医院. wcl4707@sina.com
电话: 0731-2221389
收稿日期: 2007-05-27 修回日期: 2007-08-25

Progress of research into the pathogenic mechanism of *Helicobacter pylori* and the preventive role of probiotics in *H. pylori* infection

Yun-Hua Chen, Chun-Lian Wang, Yun Xie

Yun-Hua Chen, Chun-Lian Wang, the Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410005, Hunan Province, China
Yun Xie, Changsha Health School, Changsha 410100, Hunan Province, China
Correspondence to: Chun-Lian Wang, the Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410005, Hunan Province, China. wcl4707@sina.com
Received: 2007-05-27 Revised: 2007-08-25

Abstract

Helicobacter pylori, a highly prevalent pathogen, is a major cause of chronic gastritis and peptic ulcer and a risk factor for gastric malignancies or gastric mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma. Antibiotic-based *H. pylori* eradication is currently regarded as the gold standard. However, it is expensive and causes side effects, and the rapid development of antibiotic-resistant strains may soon prevent their large-scale use. Recently, many new therapeutic strategies are being studied to improve the *H. pylori* eradication rate. The use of probiotics in the field of *H. pylori* infection has been proposed for improving eradication, tolerability and compliance with multiple antibiotic regimens. In addition, probiotics have a possible role in the stabilization of the gastric barrier function and reducing mucosal inflammation. In this article, we review the development of research on the molecular mechanism of *H. pylori* infection and the mechanisms of action and clinical significance of probiotics.

Key Words: *Helicobacter pylori*; Pathogenic mechanism; Probiotics

Chen YH, Wang CL, Xie Y. Progress of research into the pathogenic mechanism of *Helicobacter pylori* and the preventive role of probiotics in *H. pylori* infection. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2007; 15(25): 2690-2697

摘要

幽门螺杆菌(*H. pylori*)已被确认与慢性胃炎、消化性溃疡、胃黏膜相关淋巴样组织淋巴瘤和胃癌密切相关,目前多种抗生素联合治疗仍是抗*H. pylori*感染的主要方法,但是由于细菌抗药性的出现、以及长期不合理应用抗生素可引起不良反应,因此近年提出了抗*H. pylori*感染一些新方法,其中益生菌在提高*H. pylori*根除率及减少药物不良反应方面尤显优势,而且还具有维持胃肠道微生态的稳定、减轻黏膜炎症反应等多种作用,本文就*H. pylori*的致病机制及益生菌治疗*H. pylori*感染的研究进展作一综述。

关键词: 幽门螺杆菌; 致病机制; 益生菌; 治疗

陈云华, 汪春莲, 谢云. 幽门螺杆菌致病机制及益生菌防治作用的研究进展. 世界华人消化杂志 2007;15(25):2690-2697
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/2690.asp>

0 引言

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)从发现到现在已有20多年的历史了,在这期间,胃肠病学及微生物学工作者对*H. pylori*进行了大量而深入的研究,*H. pylori*已被确认与慢性胃炎、消化性溃疡、胃黏膜相关淋巴样组织淋巴瘤(MALT)和胃癌密切相关,世界卫生组织已将*H. pylori*列为I类致癌因子,正是由于*H. pylori*与胃十二指肠疾病的关系如此密切,*H. pylori*的致病机制及*H. pylori*感染防治一直是胃肠病工作者所关注的热门课题^[1]。近年运用多种抗生素联合治疗*H. pylori*感染虽具有积极的临床意义,但因细菌抗药性的出现导致*H. pylori*根除率降低,且长期不合理应用抗生素可引起胃肠功能紊乱及胃肠

道菌群失调等不良反应^[2-3]。面对*H pylori*治疗上的困境, 迫切需要一些新的治疗方法来改变或完善现有的抗菌治疗方案, 近年随着微生物学的兴起, 益生菌的应用为防治*H pylori*相关疾病提供了新的思路, 他不仅能抗*H pylori*感染, 而且还能调节机体的免疫机能, 改善胃肠道微生态环境, 提高*H pylori*根除治疗的依从性等多种作用, 本文就*H pylori*的致病机制及益生菌治疗*H pylori*感染的研究进展作一综述。

1 *H pylori*的致病机制

*H pylori*致病机制非常复杂, 目前认为*H pylori*对胃黏膜的损伤不仅与其黏附作用、毒力因子对黏膜细胞的直接损伤有关, 而且与其促进胃黏膜炎症、免疫反应等有密切联系。

1.1 *H pylori*的定植 *H pylori*在胃内定植致病的前提, *H pylori*本身的动力装置、黏附特性、有毒性作用的酶以及多种毒素既有利于其定植, 也有助于*H pylori*在高酸环境下存活, 最终致病。

*H pylori*在体内呈螺旋状, 一端有4-6根单极带鞘鞭毛, 这是*H pylori*特殊的动力装置, 使他能够快速穿过胃腔的酸性环境, 并穿过厚厚的黏液层而定居于胃黏膜表面。近年发现幽门螺杆菌中的flaA1和WbpB这两个基因与脂多糖的生物合成、鞭毛的装配及蛋白质糖基化有密切关系, 他们在*H pylori*的发病机制上起着重要的作用, 上述两个基因缺失的突变体能阻止脂多糖生物合成。WbpB突变体仍能产生鞭毛, 而flaA1突变体不能产生鞭毛蛋白, 但无鞭毛, 两个突变体都是不运动的, 无鞭毛的*H pylori*突变株不能定植于悉生乳猪胃黏膜上, 说明*H pylori*的鞭毛对其定植是必需的^[4-5]。

幽门螺杆菌要在人胃肠道居留, 必须能适应高酸性的环境, *H pylori*中的尿素酶在中和胃酸方面发挥重要作用, 他能水解尿素产生氨和二氧化碳, 中和菌体周围的酸环境, 在菌的周围形成一个中性层, 保护*H pylori*免遭破坏, 近年研究发现尿素酶的主要作用可能不仅是在胃内低pH环境下起保护作用, 在*H pylori*的定植中可能还存在其他机制, 如尿素酶亦是细胞外膜蛋白, 可作为黏附分子参与*H pylori*的定植; 尿素酶参与ATP合成, 即与*H pylori*的能量代谢有关, 而促进其在胃黏膜定植^[6], 另有研究报道尿素酶在调节氮代谢过程中, 对中性粒细胞和单核细胞均有趋化作用, 促使炎症反应细胞对胃上皮形成损伤, 这种趋化能被机体尿素酶特异性抗体所抑制^[7]。

*H pylori*在胃内定植是致病的前提, 而黏附则是定植的关键, *H pylori*之所以能够在胃蠕动时不与食物一起被驱除的原因与其多种黏附素对胃上皮细胞的黏附能力有关, 黏附因子是细菌黏附定居的物质基础, 他通常是位于细菌特定结构上的一种蛋白, 其靶细胞上的受体一般是糖蛋白的糖基成分, 不同*H pylori*菌株含有的黏附分子和其相对应的受体是不同的, 目前得到证实的有下列几种: (1)中性粒细胞活化蛋白(NAP), *H pylori*的中性粒细胞活化蛋白可以诱导中性粒细胞黏附于内皮细胞上, 这种黏附作用与中性粒细胞表面CD11b/CD18整合素的表达量呈正相关^[8], 他还能选择性地与中性粒细胞酸性糖鞘脂相结合而调节白细胞的功能, 导致胃黏膜的受损^[9]; (2)HpaA也是*H pylori*的主要黏附素之一, 通过与胃黏膜上皮细胞上的特异性受体结合, 使*H pylori*紧密黏附于胃上皮细胞, 发挥*H pylori*对胃黏膜的损伤作用, 有研究发现, 运用HpaA mAb可有效阻碍*H pylori*在胃黏膜上皮细胞的黏附和定植, 预防*H pylori*的感染^[10-11]。另外BabA、脂多糖连接的Lewis抗原、Hsp60也是重要的黏附因子。

1.2 *H pylori*的毒力因子

1.2.1 空泡毒素A 空泡毒素A(VacA)是由vacA基因编码的95 kDa蛋白质, 在酸性环境作用下, 形成环状六或七聚体, 通过与靶细胞膜上特异性受体蛋白酪氨酸磷酸酶结合, 作用于靶细胞的Na⁺-K⁺-ATP酶, 使离子蛋白功能紊乱, 破坏细胞的正常功能, 并进入靶细胞内诱发细胞溶酶体及内质网损伤, 造成细胞空泡变形^[12]; 而且还可以直接损伤胃黏膜, 抑制上皮细胞损伤修复, 干扰细胞信号转导, 引起细胞凋亡等功能^[13]。

1.2.2 CagA蛋白 CagA蛋白是由cagA基因编码的一种具有强抗原性的亲水性外膜蛋白, 他虽然不具有直接表达毒素的活性, 但与毒素表达密切相关, 并且最近研究显示CagA可能为VacA的伴侣蛋白, 与VacA的合成、修饰、转运有关^[14]。Shimoyama *et al*^[15]报道, CagA可使*H pylori*表达大量的LewisX和LewisY蛋白, 使黏膜局部排斥反应减轻, 有利于*H pylori*在胃黏膜的长久定居; 而且CagA的表达与胃黏膜中*H pylori*密度呈正相关, 即CagA⁺的菌株更易在胃黏膜定植, 引起更严重的胃炎^[16]。CagA通过幽门螺杆菌注入到宿主细胞后使酪氨酸磷酸化, 一旦磷酸化, CagA可与酪氨酸磷酸化酶(SHP2)结合并使其激活, 从而导致胃上皮细胞增殖与凋亡的失衡^[17]。通过对CagA特异性T细胞的研究, 已明确CagA作

研发前沿
近年来运用益生菌治疗*H pylori*感染受到了国内外学者广泛的关注, 较多的研究表明: 益生菌防治*H pylori*感染机制主要与其产生抑制*H pylori*的物质、抑制*H pylori*的定植、抑制*H pylori*感染后的炎症及免疫反应等作用有关。

相关报道

Myllyluoma *et al* 学者报道益生菌治疗组和安慰剂组 *H pylori* 的根除率无明显差别, 益生菌亦不能改善 *H pylori* 根除治疗中出现的一些新的症状, 因此益生菌防治 *H pylori* 感染的作用有待更进一步的研究。

为胞浆毒性蛋白被宿主细胞获得并进入MHC I 类抗原传递途径^[18]。

上述毒性因子是幽门螺杆菌致病的主要因素, 除此之外, 还有一些因子也越来越引起研究人员的重视, 如热休克蛋白、脂多糖、Lewis抗原、iceA基因、脂酶和蛋白酶、生长抑制因子等都是幽门螺杆菌的重要毒性因子。

1.3 *H pylori* 感染后的炎症与免疫反应 *H pylori* 感染后, *H pylori* 与宿主相互作用, 介导机体对细菌的免疫反应而导致肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、干扰素 γ (IFN- γ)、IL-1、IL-6、IL-8等多种细胞因子表达上调, 这些细胞因子构成一个复杂的炎性免疫调节网络, 并通过旁分泌、内分泌等途径, 作用于B淋巴细胞、NK细胞、巨噬细胞, 使其在胃黏膜局部增殖、分化、激活, 产生特异性和非特异性免疫反应, 损伤局部组织, 导致胃肠疾病的发生^[19-20]。

在众多的细胞因子中, IL-8尤为重要, IL-8主要由单核细胞、内皮细胞、纤维母细胞及T淋巴细胞在IL-1、TNF、脂多糖等刺激下产生。IL-8在炎症形成时可引起中性粒细胞趋化和脱颗粒引起黏膜局部的炎症, 导致胃十二指肠溃疡的发生和发展, 研究显示, IL-8的水平与炎症程度呈正相关^[21], *H pylori* 感染患者高毒力菌株血清IL-8、TNF- α 的水平高于低毒力菌株及未感染组, 并认为*H pylori* 感染诱导胃黏膜上皮细胞分泌IL-8、TNF- α , 且具有菌株特异性, 即CagA⁺的菌株其诱导分泌的IL-8、TNF- α 水平高于CagA⁻的菌株^[22-23]。

TNF- α 是一种多功能的细胞因子, 主要由巨噬细胞和T细胞产生, 参与多种生理病理过程, 具有双重的生物学作用。一方面是机体的免疫防护的重要介质, 另一方面可参与机体的免疫病理损伤, 在免疫性疾病的发病机制上具有十分重要的临床价值。Yamaoka *et al*^[24]研究发现, 在慢性胃炎、消化性溃疡患者中, *H pylori* 阳性患者胃窦黏膜上皮细胞TNF- α mRNA表达阳性率高于*H pylori* 阴性患者, CagA⁺菌株感染者高于CagA⁻患者, 且与*H pylori* 密度、炎性细胞浸润程度呈正比; *H pylori* 清除后, 在胃黏膜炎症明显减轻、中性粒细胞浸润明显减少的同时, 局部的TNF- α 表达显著降低^[25]。

COX即前列腺素H2合成酶, 是催化花生四烯酸形成前列腺素(PGs)的关键酶, 该酶有两种异构体, COX-1呈原生性表达, 存在于大多数

细胞, 被认为是“看家基因”所编码, 而COX2又称诱生型表达, 当细胞接受各种刺激后才表达。近年研究表明, 与*H pylori* 阳性患者相比, *H pylori* 阴性患者胃黏膜中COX-2 mRNA和蛋白表达明显增强, 根除*H pylori* 后COX-2表达下降, 且COX-2水平与慢性炎症的程度呈正相关^[26]。Xiao *et al*^[27]通过成功制作C57BL/6小鼠*H pylori* 相关增生性胃炎模型, 发现模型组COX-2表达及PGE2水平显著高于对照组, 感染*H pylori* 后, 胃黏膜纤维母细胞可释放更多PGE2, 故认为, *H pylori* 是通过COX-2影响PGE2, 表明COX-2在慢性*H pylori* 感染中具有重要作用, Romano *et al*^[28]将*H pylori* 菌株培养上清液与MKN28胃癌细胞株孵育24 h后, COX-2 mRNA和PGE2水平分别升高5倍和3倍, 提示*H pylori* 及其毒素可直接诱导细胞株表达COX-2。

2 目前的抗*H pylori* 治疗方法及其存在的问题

目前以质子泵抑制剂(PPI)或铋剂联合两种抗生素组成的三联疗法是公认的根除*H pylori* 的标准方案, 抗生素可选用阿莫西林、克拉霉素或硝基咪唑类的, 但因药物不良反应较大、依从性差, 而且对克拉霉素和甲硝唑等的耐药问题使根除效果并不理想^[29]。*H pylori* 对抗生素的耐药性是根除失败的主要因素。甲硝唑的耐药率从90年代初的不足20%, 发展到90年代末的50%-70%。克拉霉素的耐药率也在不断上升, 且甲硝唑和克拉霉素之间还存在混合耐药^[30]。大量的研究发现抗生素的联合大量应用可导致肠道正常菌群失调, 致肠道对致病菌抗定植能力减弱, 各种过路菌及耐药菌株乘机形成优势菌群定植于肠道大量繁殖, 而致病菌株的增多可再次造成肠道定植菌的进一步减少; 质子泵抑制剂的应用使得胃内pH升高, 亦是过路菌大量繁殖的原因之一。以上原因致肠道微生态环境发生不良变化, 出现腹胀、纳差、腹泻及便秘等一系列消化道症状^[31]; 还可以引起较严重的不良反应, 如抗生素相关性肠炎, 甚至发生伪膜性肠炎。欧美及日本等国对*H pylori* 感染患者接受抑酸剂和抗生素联合治疗后, 发生艰难梭状芽孢菌性腹泻(CDAD)已予以关注^[32]。近来许多研究人员提出需要一些抗*H pylori* 感染的新方法, 如包括益生菌、抗氧化剂等非抗生素制剂, 以改变或完善现有的抗菌治疗方案。其中益生菌在提高*H pylori* 根除率及减少药物不良反应方面

尤显优势^[33].

3 益生菌防治幽门螺杆菌感染

3.1 益生菌 微生物学是研究正常微生物群的结构、功能及其与宿主相互依赖和相互制约关系的一门新兴学科, 微生态疗法系补充对人体有益的活菌制剂, 恢复正常菌群的生态平衡, 以抵御病原菌的定植侵袭. 微生态制剂可分为益生菌、益生元和合生元. 其中益生菌系指能促进肠道内菌群平衡、对宿主起到有益作用的活的微生态制剂. 常见的菌株包括: 乳酸菌属(乳酸杆菌、双歧杆菌、粪肠球菌、粪链球菌、枯草杆菌); 芽孢杆菌属(蜡状芽孢杆菌、地衣芽孢杆菌); 非常驻菌属(丁酸梭菌、酪酸梭菌). 剂型分为固态(胶囊、颗粒、片剂)和液态(口服液、发酵乳), 根据所含菌种数可分为多联活菌制剂和单菌制剂^[34]. 近年研究发现益生菌具有广谱抗菌活性, 不仅能提高消化道内其他有益菌的数量和活性, 而且也可抑制*H pylori*在胃黏膜上皮的定植和生长, 抑制*H pylori*感染后的炎症及免疫反应^[35-36].

3.2 益生菌防治*H pylori*感染作用 近年来运用益生菌治疗*H pylori*感染受到了国内外学者广泛的关注, Gotteland *et al*^[37]研究了益生菌嗜酸性乳酸杆菌LB(LB)或共生菌酵母益生菌加菊粉(SbI)对于*H pylori*感染患儿的治疗作用, 在圣地亚哥市挑选254名无症状儿童, 将*H pylori*阳性儿童随机化分为3组, 各组治疗方法分别为: 给予抗生素(兰索拉唑、甲基红霉素和羟氨苄青霉素)治疗8 d; 每天服用SbI, 连续8 wk; 每天服用LB, 连续8 wk. 治疗后3组的*H pylori*感染根治率分别为66%, 12%和6.5%. 患儿服用活的SbI后, $\delta^{13}\text{CO}_2$ 基准值差异发生了中等程度的、但是具有显著性意义的变化, 而服用LB的患儿则没有这种变化, 结果显示酵母益生菌可干扰*H pylori*在人体内的增殖过程, 因而具有临床应用前景. Wang *et al*^[38]一项临床实验研究, 59例*H pylori*阳性患者在餐后予以嗜酸性乳酸杆菌La5及双歧杆菌Bb12或AB-yogurt治疗, 11例*H pylori*阳性服用牛奶作为安慰组, 分别在治疗前4 wk和治疗后8 wk, 用¹³C-尿素呼气试验确定*H pylori*感染情况, 结果显示La5可以抑制*H pylori*在胃黏膜的定植, 降低胃黏膜中*H pylori*的密度, 减轻胃炎程度, 但不能彻底根除*H pylori*的感染; Linsalata *et al*^[39]将29例*H pylori*感染患者随机分为*L. brevis*(CD2)菌株组和安慰剂组, 治疗1 mo后发现*L. brevis*(CD2)

虽不能根除*H pylori*, 但可以减少胃内*H pylori*数量; Iakovenko *et al*^[40]一项对照研究中, 将98例*H pylori*感染患者随机分为2组, 1组接受三联抗生素加益生菌治疗, 另1组只接受三联抗生素治疗, 其*H pylori*根除率分别为89.1%和63.5%; Sheu *et al*^[41]也证实了三联疗法加AB-Yogurt组比单用三联疗法*H pylori*根除率高(91% vs 78%, $P < 0.05$), 且可以明显减少三联疗法治疗过程中出现的恶心、呕吐、腹泻、头痛的发生率. 随着研究深入, 也有学者认为微生态制剂并不能提高*H pylori*的根除率, 如Myllyluoma *et al*^[42]一项随机双盲实验研究, 用¹³C-尿素呼气试验和酶免疫分析法从338例志愿者中筛选出47例*H pylori*阳性的患者, 在进行根除治疗时分别予益生菌(鼠李糖乳杆菌LGG、短双歧杆菌Bb99等)和安慰剂3 wk, 结果显示益生菌组和安慰剂组*H pylori*的根除率无明显差别(91% vs 79%, $P = 0.42$), 益生菌亦不能改善*H pylori*根除治疗中出现的一些新的症状, 但可以提高根除*H pylori*治疗的依从性; Wendakoon *et al*^[43]研究中27例*H pylori*阳性患者, 连续每天服用含有*L. acidophilus*, *L. casei*, *L. acidophilus*, *L. bulgaricus*等菌株的酵母乳30 d后, 仍有26例患者*H pylori*阳性, 说明这些菌株并不能提高*H pylori*根除的根除率.

3.3 益生菌防治*H pylori*机制

3.3.1 产生抑制*H pylori*的物质 早在1989年Bhatia就发现乳酸杆菌通过产生短链脂肪酸而发挥抗*H pylori*作用, 近年大量的实验研究发现多种乳酸杆菌及其代谢产物能抑制或杀灭*H pylori*^[44]. Nam *et al*^[45]PL9001菌株培养的上清液可以降低*H pylori*的活力, 破坏细胞壁, 使细菌由螺旋型变成了球形, 即使在低的pH值、胃蛋白酶、蛋白水解酶的环境下仍有抗*H pylori*活性, 其抗菌机制可能是与PL9001产生的细菌素有关. Oh *et al*^[46]也证实酵母菌和乳酸杆菌上清液可以杀灭*H pylori*, 机制可能是与发酵的过程中产生的有机物、抑菌素有关, 如乳酸链球菌肽(Nisin)可以选择性的杀灭革兰氏阳性菌, kefir可以抑制革兰氏阳性菌. 柯连安 *et al*^[47]发现Nisin在柠檬酸的协同作用下对*H pylori*具有明显的抑杀作用, 电镜观察被作用后的*H pylori*菌株细胞质膜破碎和细胞发生球形样变, 提示Nisin作用机制主要是破坏对*H pylori*菌株的细胞质膜. 现已证实通过类似机制抗*H pylori*的益生菌还有*Lact. Acidophilus* A1、*johnsonii*菌株等. Sgouras

创新盘点
本文就*H pylori*的致病机制、抗*H pylori*的治疗方法及其存在的问题、益生菌防治*H pylori*感染的作用机制予以了详尽的阐述.

应用要点

目前国内外学者对益生菌防治 *H pylori* 感染的作用机制研究甚少, 益生菌在上消化道的生物学特性和行为尚未完全明确, 所以在临床应用方面尚存在一些需要解决的问题, 如菌株的选择、其剂量、疗程及如何与其他药物联合应用, 有待更进一步的研究。

et al^[48]体外实验发现活性的 *L.casei* Shirota株可以抑制 *H pylori* 的生长, 而其上清液却没有这种作用, 说明只有活的 *Shirota*株才能发挥抑菌作用。Pinchuk *et al*^[49]发现枯草芽孢杆菌(*Bacillus subtilis*3)培养上清液能抑制 *H pylori* 的生长, 使用薄层色谱分析和高效液相色谱分析鉴定出其上清液中含有一种叫amicoumacin A细菌素, 他对所有的 *H pylori*菌株具有杀灭作用, 且其抗菌活性与pH值和有机酸的浓度无关, 其在固体和液体培养的 *H pylori*中最小抑菌浓度范围分别为1.7-6.8 mg/L和0.75-2.5 mg/L。

3.3.2 抑制 *H pylori* 的定植 *H pylori*在胃黏膜表面的黏附是其在胃内定植和感染的基础, 如果能够通过合适的方法干扰或阻断 *H pylori*黏附, 从而使其在胃蠕动时随食物一起被排空, 对于 *H pylori*感染的预防以及辅助治疗都应该是一种有益的途径^[50], Nam *et al*^[45]发现 *Weissella confuse* PL9001菌株可以和人胃上皮细胞MKN-45结合, 从而可以竞争性抑制 *H pylori*在胃中的定植, Mukai *et al*^[51]在9种 *L.reuteri*菌中发现JCM1081株和TM105株可以与 *H pylori*共享表面糖脂连接蛋白, 从而竞争性抑制 *H pylori*与宿主胃上皮细胞结合。刘祥 *et al*^[52]将乳酸杆菌WR22在体外与胃上皮细胞爬片共同孵育2 h后, 采用光镜、电镜技术观察其黏附效果, 再用WR22与幽门螺杆菌SS1对胃上皮细胞竞争性黏附2 h后, 荧光抗体染色法定性评价黏附于胃上皮细胞上的幽门螺杆菌密度, 结果显示, 乳酸杆菌WR22在活菌和死菌状态下都能大量地黏附于上皮细胞, 显著降低幽门螺杆菌在胃上皮细胞上的黏附密度, 但死菌状态下抑制能力次于活菌状态。

3.3.3 抑制 *H pylori* 感染后的炎症及免疫反应 予正常小鼠和无胸腺小鼠同时灌注乳酸杆菌和 *H pylori*, 研究发现正常小鼠胃内的 *H pylori*较无胸腺无菌小鼠更易被乳酸杆菌所抑制, 提示乳酸杆菌抑制的效应与免疫因素有关, Brzozowski *et al*^[53]证实 *L.rhamnosus*, *L.acidophilus*除了可以抑制 *H pylori*的定植、减轻胃黏膜炎症, 平衡胃黏膜血流的分布、胃酸的分泌, 还可以逆转 *H pylori*感染引起的胃黏膜中COX-2的升高; 抑制Bax蛋白的表达, 从而抑制胃上皮细胞的凋亡。Sgouras *et al*在动物实验中, 用 *L.casei* Shirota株治疗感染 *H pylori*的小鼠。分别在治疗1, 2, 3, 6, 9 mo时取病检及做 *H pylori*培养, 结果发现 *Shirota*治疗组胃窦、胃体定植的 *H pylori*数量明显减少, 且随着治疗时间的延长, 胃黏膜炎症也逐渐

减轻, 血液中的抗 *H pylori* IgG也有下降的趋势, 机制可能是通过调节免疫系统从而减轻 *H pylori* 的致病性和胃炎活动程度。另一动物实验中先用乳杆菌感染小鼠后, 再给小鼠喂服 *H pylori*, 则 *H pylori*无法在胃内定植, 而给已感染 *H pylori*的小鼠服用乳杆菌后, 乳杆菌可清除 *H pylori*, 且血清中抗体滴度明显降低^[54]。Kabir *et al*^[55]还发现, 乳酸杆菌不仅可以抑制 *H pylori*与人胃上皮细胞的黏附, 还可以抑制 *H pylori*感染所致IL-8的分泌, 降低胃黏膜的炎症反应, Sgouras *et al*^[56]研究表明 *Lactobacillus johnsonii* La1上清液可以显著减少 *H pylori*诱导的GAS胃癌细胞IL-8的分泌, 抑制胃上皮细胞中巨噬细胞炎性蛋白-2(MIP-2)角质细胞起源趋化因子(KC)的表达, 同时伴有组织中中性粒细胞和淋巴细胞减少, 血清中抗 *H pylori*免疫球蛋白(IgG)下降, 这可能是乳酸杆菌抗 *H pylori*感染的重要机制。Linsalata *et al*^[39]发现 *L.brevis*(CD2)虽不能根除 *H pylori*, 但可以减少胃内 *H pylori*数量, 机制可能是 *L.brevis*(CD2)菌中精氨酸脱亚氨基酶能催化精氨酸的分解代谢和抑制多胺的合成代谢, 降低胃内鸟氨酸脱羧酶的活性和多胺水平有密切关系。

3.4 益生菌提高 *H pylori* 根除治疗的依从性 较多研究表明, 益生菌用于防治 *H pylori* 相关性疾病是安全有效的, 虽然益生菌还不能替代传统的抗生素疗法, 但可与抗生素联合使用, 特别是在抗生素耐药的情况下, 可以平衡胃肠道正常菌群, 降低抗生素的副作用。Cremonini *et al*^[57]使用三联疗法加乳酸杆菌株(*Lactobacillus GG*, *Saccharomyces boulardii*)治疗 *H pylori*感染患者, 结果显示加乳酸杆菌株虽不能增加 *H pylori* 的根除率, 但是可以明显减轻抗生素使用过程中出现的腹泻, 便秘, 味觉异常等不良反应, 提高了治疗的耐受性。曹艳菊 *et al*^[58]探讨双歧三联活菌胶囊对根除 *H pylori*治疗中所致抗生素相关性腹泻(AAD)的预防作用, 将128例 *H pylori*阳性的胃及十二指肠溃疡患者随机分成A组(阿莫西林、甲硝唑、奥美拉唑、果胶铋四联治疗组)和B组(四联加培菲康治疗组)两组, 抗生素疗程均为2 wk, 奥美拉唑及果胶铋疗程为4 wk; 抗生素治疗结束4 wk后复查¹³C-尿素呼气试验及尿素酶试验, 结果发现2组 *H pylori*根除率分别为92.19%和96.88%(*P*>0.05), 但B组AAD发生率明显低于A组(*P*<0.05)。Duman *et al*^[59]将389例患者经常规三联抗 *H pylori*治疗2 wk予以 *S.boulardii*治疗, 发现在治疗期间, *S.boulardii*

治疗组和对照组腹泻的发生率分别为5.9%和11.5% ($P < 0.05$), 随访期腹泻的发生率分别为1.0%和3.8% ($P < 0.05$), Gotteland *et al*^[44]的一项系统性回顾报道13组临床试验, 其中6组(180例)单独应用益生菌, 有5组胃内*H pylori*明显减少或清除; 另7组(682例)研究采用益生菌制剂加入*H pylori*根除治疗的联合方案: 有2组显示*H pylori*根除率增加, 且腹泻、味觉障碍等不良反应减少, 有4组显示效果优于单用益生菌组。

4 结论

*H pylori*作为慢性胃炎、消化性溃疡甚至胃癌的主要致病因素, 随着耐药率的增加、长期不合理应用抗生素可引起胃肠功能紊乱及胃肠道菌群失调等不良反应, 微生态疗法恰是从一个崭新的角度解决了传统疗法存在的多种问题, 他不仅可以抗感染, 还能调节机体的免疫机能, 平衡胃肠道正常菌群, 降低抗生素的副作用等多种生物学功能, 因此益生菌的运用将对*H pylori*相关疾病的防治具有重要的意义。至今, 国内外学者对益生菌防治*H pylori*感染的研究大多集中在临床, 对其作用机制研究甚少, 益生菌在上消化道的生物学特性和行为尚未完全明确, 目前在临床应用方面尚存在一些需要解决的问题, 如菌株的选择, 其剂量、疗程及如何与其他药物联合应用, 有待更进一步的研究。

5 参考文献

- Hatakeyama M, Brzozowski T. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2006; 11 Suppl 1: 14-20
- 楼金环, 陈洁. 三联疗法抗幽门螺杆菌感染对儿童肠道菌群状态的影响. *中国微生态学杂志* 2005; 17: 124-125
- 李颖波. 根除幽门螺杆菌治疗对肠道微生态环境的影响. *山东医药* 2005; 45: 53-54
- Merkx-Jacques A, Obhi RK, Bethune G, Creuzenet C. The *Helicobacter pylori* flaA1 and wbpB genes control lipopolysaccharide and flagellum synthesis and function. *J Bacteriol* 2004; 186: 2253-2265
- McGee DJ, Mobley HL. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Curr Opin Gastroenterol* 2000; 16: 24-31
- Radosz-Komoniewska H, Bek T, Jozwiak J, Martirosian G. Pathogenicity of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11: 602-610
- Fujii R, Morihara F, Oku T, Hifumi E, Uda T. Epitope mapping and features of the epitope for monoclonal antibodies inhibiting enzymatic activity of *Helicobacter pylori* urease. *Biotechnol Bioeng* 2004; 86: 434-444
- Brisslert M, Enarsson K, Lundin S, Karlsson A, Kusters JG, Svennerholm AM, Backert S, Quiding-Jarbrink M. *Helicobacter pylori* induce neutrophil transendothelial migration: role of the bacterial HP-

- NAP. *FEMS Microbiol Lett* 2005; 249: 95-103
- Dundon WG, Nishioka H, Polenghi A, Papinutto E, Zanotti G, Montemurro P, Del GG, Rappuoli R, Montecucco C. The neutrophil-activating protein of *Helicobacter pylori*. *Int J Med Microbiol* 2002; 291: 545-550
- Fantini J, Garmy N, Yahi N. Prediction of glycolipid-binding domains from the amino acid sequence of lipid raft-associated proteins: application to HpaA, a protein involved in the adhesion of *Helicobacter pylori* to gastrointestinal cells. *Biochemistry* 2006; 45: 10957-10962
- Carlsohn E, Nystrom J, Bolin I, Nilsson CL, Svennerholm AM. HpaA is essential for *Helicobacter pylori* colonization in mice. *Infect Immun* 2006; 74: 920-926
- de Bernard M, Cappon A, Del Giudice G, Rappuoli R, Montecucco C. The multiple cellular activities of the VacA cytotoxin of *Helicobacter pylori*. *Int J Med Microbiol* 2004; 293: 589-597
- Fischer W, Gebert B, Haas R. Novel activities of the *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin: from epithelial cells towards the immune system. *Int J Med Microbiol* 2004; 293: 539-547
- Lu H, Yamaoka Y, Graham DY. *Helicobacter pylori* virulence factors: facts and fantasies. *Curr Opin Gastroenterol* 2005; 21: 653-659
- Shimoyama T, Fukuda S, Tanaka M, Sugawara N, Kurimoto F, Munakata A. Serum anti-Lewis X antibody is associated with VacA seropositivity but not atrophic gastritis in patients with *Helicobacter pylori* infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 227-231
- Brandt S, Kwok T, Hartig R, Konig W, Backert S. NF-kappaB activation and potentiation of proinflammatory responses by the *Helicobacter pylori* CagA protein. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 9300-9305
- Hatakeyama M. Oncogenic mechanisms of the *Helicobacter pylori* CagA protein. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 688-694
- van Doorn NE, Namavar F, Sparrius M, Stoof J, van Rees EP, van Doorn LJ, Vandenbroucke-Grauls CM. *Helicobacter pylori*-associated gastritis in mice is host and strain specific. *Infect Immun* 1999; 67: 3040-3046
- Beswick EJ, Suarez G, Reyes VE. *H pylori* and host interactions that influence pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 5599-5605
- Abdel-Latif MM, Windle H, Terres A, Eidhin DN, Kelleher D, Reynolds JV. *Helicobacter pylori* extract induces nuclear factor-kappa B, activator protein-1, and cyclooxygenase-2 in esophageal epithelial cells. *J Gastrointest Surg* 2006; 10: 551-562
- Lopes AI, Quiding-Jarbrink M, Palha A, Ruivo J, Monteiro L, Oleastro M, Santos A, Fernandes A. Cytokine expression in pediatric *Helicobacter pylori* infection. *Clin Diagn Lab Immunol* 2005; 12: 994-1002
- 董明宏, 孙晨光, 贺士平. 幽门螺杆菌感染患者血清IL-8和TNF α 的水平变化及临床意义探讨. *检验医学* 2004; 19: 106-108
- Kamali-Sarvestani E, Bazargani A, Masoudian M, Lankarani K, Taghavi AR, Saberifirooz M. Association of *H pylori* cagA and vacA genotypes and IL-8 gene polymorphisms with clinical outcome of infection in Iranian patients with gastrointestinal diseases. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 5205-5210
- Yamaoka Y, Kita M, Kodama T, Sawai N, Kashima

名词解释

- 1 微生物学是研究正常微生物群的结构、功能及其与宿主相互依赖和相互制约关系的一门新兴学科。
- 2 微生态疗法是补充对人体有益的活菌制剂, 恢复正常菌群的生态平衡, 以抵御病原菌的定植侵袭。
- 3 益生菌是指能促进肠道内菌群平衡、对宿主起到有益作用的活的微生态制剂。

同行评价

本文对所研究的问题进行了细致的论述, 提供了充分的相关信息, 整个研究内容有一定的新颖性, 是目前的研究热点之一, 具有一定的临床意义, 是一篇质量较高的综述。

- K, Imanishi J. Induction of various cytokines and development of severe mucosal inflammation by cagA gene positive *Helicobacter pylori* strains. *Gut* 1997; 41: 442-451
- 25 张维, 赵志泉, 刘平, 张红杰. 具有cagA基因的幽门螺杆菌感染与宿主产生白介素-8、肿瘤坏死因子- α 的关系. *中华消化杂志* 2000; 20: 411-412
- 26 Li GQ, Xia HH, Chen MH, Gu Q, Wang JD, Peng JZ, Chan AO, Cho CH, So HL, Lam SK, Hu PJ, Liang YJ, Lin HL, Berg DE, Feng ZH, Langenbach R, Wong BC. Effects of cyclooxygenase-1 and -2 gene disruption on *Helicobacter pylori*-induced gastric inflammation. *J Infect Dis* 2006; 193: 1037-1046
- 27 Xiao F, Furuta T, Takashima M, Shirai N, Hanai H. Involvement of cyclooxygenase-2 in hyperplastic gastritis induced by *Helicobacter pylori* infection in C57BL/6 mice. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 875-886
- 28 Romano M, Ricci V, Memoli A, Tuccillo C, Di Popolo A, Sommi P, Acquaviva AM, Del Vecchio Blanco C, Bruni CB, Zarrilli R. *Helicobacter pylori* up-regulates cyclooxygenase-2 mRNA expression and prostaglandin E2 synthesis in MKN 28 gastric mucosal cells in vitro. *J Biol Chem* 1998; 273: 28560-28563
- 29 周殿元, 陈烨. 幽门螺杆菌感染的药物治疗新进展. *世界华人消化杂志* 2005; 13: 157-159
- 30 胡伏莲. 幽门螺杆菌感染治疗中的困惑与共识. *中国实用内科杂志* 2005; 25: 281-283
- 31 Higuchi K, Maekawa T, Nakagawa K, Chouno S, Hayakumo T, Tomono N, Orino A, Tanimura H, Asahina K, Matsuura N, Endo M, Hirano M, Sakamoto C, Inomoto T, Arakawa T. Efficacy and safety of *Helicobacter pylori* eradication therapy with omeprazole, amoxicillin and high- and low-dose clarithromycin in Japanese patients: a randomised, double-blind, multicentre study. *Clin Drug Investig* 2006; 26: 403-414
- 32 Archimandritis A, Souyiultzis S, Katsorida M, Tzivras M. *Clostridium difficile* colitis associated with a 'triple' regimen, containing clarithromycin and metronidazole, to eradicate *Helicobacter pylori*. *J Intern Med* 1998; 243: 251-253
- 33 Ables AZ, Simon I, Melton ER. Update on *Helicobacter pylori* treatment. *Am Fam Physician* 2007; 75: 351-358
- 34 丁倩. 益生菌制剂的临床应用. *天津药学* 2005; 17: 56-58
- 35 Parvez S, Malik KA, Ah Kang S, Kim HY. Probiotics and their fermented food products are beneficial for health. *J Appl Microbiol* 2006; 100: 1171-1185
- 36 刘东红. 微生物制剂的进展与临床应用评价. *中国医院用药评价与分析* 2006; 6: 139-142
- 37 Gotteland M, Poliak L, Cruchet S, Brunser O. Effect of regular ingestion of *Saccharomyces boulardii* plus inulin or *Lactobacillus acidophilus* LB in children colonized by *Helicobacter pylori*. *Acta Paediatr* 2005; 94: 1747-1751
- 38 Wang KY, Li SN, Liu CS, Perng DS, Su YC, Wu DC, Jan CM, Lai CH, Wang TN, Wang WM. Effects of ingesting *Lactobacillus*- and *Bifidobacterium*-containing yogurt in subjects with colonized *Helicobacter pylori*. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 737-741
- 39 Linsalata M, Russo F, Berloco P, Caruso ML, Matteo GD, Cifone MG, Simone CD, Ierardi E, Di Leo A. The influence of *Lactobacillus brevis* on ornithine decarboxylase activity and polyamine profiles in *Helicobacter pylori*-infected gastric mucosa. *Helicobacter* 2004; 9: 165-172
- 40 Iakovenko EP, Grigor'ev IA, Iakovenko AV, Agafonova NA, Prishchinskova AS, Sheregova EN, Vasil'ev IV, Komleva IuV, Oprishchenko IV, Anashkin VA. Effects of probiotic bifiform on efficacy of *Helicobacter pylori* infection treatment. *Ter Arkh* 2006; 78: 21-26
- 41 Sheu BS, Wu JJ, Lo CY, Wu HW, Chen JH, Lin YS, Lin MD. Impact of supplement with *Lactobacillus*- and *Bifidobacterium*-containing yogurt on triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1669-1675
- 42 Myllyluoma E, Veijola L, Ahlroos T, Tynkynen S, Kankuri E, Vapaatalo H, Rautelin H, Korpela R. Probiotic supplementation improves tolerance to *Helicobacter pylori* eradication therapy--a placebo-controlled, double-blind randomized pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 1263-1272
- 43 Wendakoon CN, Thomson AB, Ozimek L. Lack of therapeutic effect of a specially designed yogurt for the eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Digestion* 2002; 65: 16-20
- 44 Gotteland M, Brunser O, Cruchet S. Systematic review: are probiotics useful in controlling gastric colonization by *Helicobacter pylori*? *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1077-1086
- 45 Nam H, Ha M, Bae O, Lee Y. Effect of *Weissella confusa* strain PL9001 on the adherence and growth of *Helicobacter pylori*. *Appl Environ Microbiol* 2002; 68: 4642-4645
- 46 Oh Y, Osato MS, Han X, Bennett G, Hong WK. Folk yogurt kills *Helicobacter pylori*. *J Appl Microbiol* 2002; 93: 1083-1088
- 47 柯连安, 胡国平, 叶嗣颖. Nisin对幽门螺杆菌生物学作用的实验研究. *中国微生物学杂志* 2003; 15: 96-97
- 48 Sgouras D, Maragkoudakis P, Petraki K, Martinez-Gonzalez B, Eriotou E, Michopoulos S, Kalantzopoulos G, Tsakalidou E, Mentis A. In vitro and in vivo inhibition of *Helicobacter pylori* by *Lactobacillus casei* strain Shirota. *Appl Environ Microbiol* 2004; 70: 518-526
- 49 Pinchuk IV, Bressollier P, Verneuil B, Fenet B, Sorokulova IB, Megraud F, Urdaci MC. In vitro anti-*Helicobacter pylori* activity of the probiotic strain *Bacillus subtilis* 3 is due to secretion of antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 3156-3161
- 50 Chmiela M, Michetti P. Inflammation, immunity, vaccines for *Helicobacter* infection. *Helicobacter* 2006; 11 Suppl 1: 21-26
- 51 Mukai T, Asasaka T, Sato E, Mori K, Matsumoto M, Ohori H. Inhibition of binding of *Helicobacter pylori* to the glycolipid receptors by probiotic *Lactobacillus reuteri*. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2002; 32: 105-110
- 52 刘祥, 潘素华, 张朝武, 别明江, 马洪升, 余倩. 乳酸杆菌胃分离株WR22体外抑制幽门螺杆菌黏附胃上皮细胞研究. *中国人兽共患病学报* 2006; 22: 246-248
- 53 Brzozowski T, Konturek PC, Mierzwa M, Drozdowicz D, Bielanski W, Kwiecien S, Konturek SJ, Stachura J, Pawlik WW, Hahn EG. Effect of probiotics and triple eradication therapy on the cyclooxygenase (COX)-2 expression, apoptosis, and functional gastric mucosal impairment in *Helicobacter pylori*-infected Mongolian gerbils. *Helicobacter* 2006; 11: 10-20
- 54 Drouin E. *Helicobacter pylori*: novel therapies. *Can*

- J Gastroenterol* 1999; 13: 581-583
- 55 Kabir AM, Aiba Y, Takagi A, Kamiya S, Miwa T, Koga Y. Prevention of *Helicobacter pylori* infection by lactobacilli in a gnotobiotic murine model. *Gut* 1997; 41: 49-55
- 56 Sgouras DN, Panayotopoulou EG, Martinez-Gonzalez B, Petraki K, Michopoulos S, Mentis A. *Lactobacillus johnsonii* La1 attenuates *Helicobacter pylori*-associated gastritis and reduces levels of proinflammatory chemokines in C57BL/6 mice. *Clin Diagn Lab Immunol* 2005; 12: 1378-1386
- 57 Cremonini F, Di Caro S, Covino M, Armuzzi A, Gabrielli M, Santarelli L, Nista EC, Cammarota G, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Effect of different probiotic preparations on anti-*helicobacter pylori* therapy-related side effects: a parallel group, triple blind, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2744-2749
- 58 曹艳菊, 张豫生, 屈昌民, 袁群. 幽门螺杆菌治疗中抗生素相关性腹泻的预防. *中华医院感染学杂志* 2005; 16: 559-560
- 59 Duman DG, Bor S, Ozutemiz O, Sahin T, Oguz D, Istan F, Vural T, Sandkci M, Isksal F, Simsek I, Soyuturk M, Arslan S, Sivri B, Soykan I, Temizkan A, Bessk F, Kaymakoglu S, Kalayc C. Efficacy and safety of *Saccharomyces boulardii* in prevention of antibiotic-associated diarrhoea due to *Helicobacter pylori* eradication. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 1357-1361

编辑 何燕 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2007年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •



APASL 2008 Seoul

**The 18th Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver**

March 23 (Sun) - 26 (Wed), 2008

COEX Convention Center, Seoul, Korea

Online abstract submission and registration is available at www.apaslseoul2008.org**Tentative Scientific Program****1** Postgraduate Courses: Viral Hepatitis; present and future**2** Symposia: Liver cancer: a critical reappraisal of current practice; New insights in NAFLD; New therapeutic approach to HCC; Therapy for viral hepatitis: promises and pitfalls; Management for complications of liver cirrhosis; Liver pathology: an update; Metabolic and autoimmune liver diseases**3** Plenary Presentations**4** New APASL Guideline of Chronic Hepatitis B Treatment**5** Research Workshop**6** State-of-the-art Lectures**7** Imaging Courses**8** Surgical Hepatology/ Transplantation**9** Endoscopy Course**10** AASLD-APASL Joint Workshop**Contact:** APASL 2008 Seoul Secretariat, Tel: +82-2-3452-7241/Fax: +82-2-521-8683,E-mail: info@apaslseoul2008.org