

# 嗜酸乳杆菌对甲硝唑耐药幽门螺杆菌的抑制作用

斯庆图娜拉, 王江滨, 李岩, 张永贵, 李红艳

斯庆图娜拉, 王江滨, 李岩, 张永贵, 李红艳, 吉林大学中日联谊医院消化内科 吉林省长春市 130033

作者贡献分布: 此课题由王江滨设计; 研究过程由斯庆图娜拉、张永贵及李红艳完成; 论文写作由斯庆图娜拉与李岩完成。

通讯作者: 王江滨, 教授, 博士生导师, 主任医师, 130033, 吉林省长春市, 吉林大学中日联谊医院消化内科。

zrlwangjb@medmail.com.cn

收稿日期: 2010-07-22 修回日期: 2010-09-01

接受日期: 2010-09-13 在线出版日期: 2010-10-28

## Inhibitory effect of *Lactobacilli acidophilus* on metronidazole-resistant *Helicobacter pylori*

Siqingtunala, Jiang-Bing Wang, Yan Li,  
Yong-Gui Zhang, Hong-Yan Li

Siqingtunala, Jiang-Bing Wang, Yan Li, Yong-Gui Zhang, Hong-Yan Li, Department of Gastroenterology, China-Japan Union Hospital, Jilin University, Changchun 130033, Jilin Province, China

Correspondence to: Professor Jiang-Bing Wang, Department of Gastroenterology, China-Japan Union Hospital, Jilin University, Changchun 130033, Jilin Province, China. zrlwangjb@medmail.com.cn

Received: 2010-07-22 Revised: 2010-09-01

Accepted: 2010-09-13 Published online: 2010-10-28

## Abstract

**AIM:** To investigate the inhibitory effects of *Lactobacilli acidophilus* on metronidazole-resistant *Helicobacter pylori* (*H.pylori*).

**METHODS:** Four metronidazole-sensitive *H.pylori* strains (including two standard strains) were used to induce metronidazole-resistant strains *in vitro*. The culture supernatant of *Lactobacilli acidophilus* was added to culture plates containing *H.pylori* strains. After micro-aerobic culture for 72 h at 37 °C, the diameter of inhibition rings was measured. *Lactobacilli acidophilus* culture was then added into the liquid cultures of *H.pylori* strains. The culture medium was sampled at different time points to count colonies and determine the activity of urease.

**RESULTS:** Metronidazole-resistant *H.pylori* strains were successfully induced. The inhibitory effects of test *Lactobacilli acidophilus* strains (L4 and L6) on metronidazole-resistant *H.pylori*

strains were more obvious than those of standard *Lactobacilli acidophilus* strain LA (904:  $1.92 \pm 0.32$ ,  $1.95 \pm 0.25$  vs  $1.25 \pm 0.33$ ; 906:  $1.98 \pm 0.31$ ,  $2.11 \pm 0.23$  vs  $1.42 \pm 0.29$ ; all  $P < 0.05$ ). L4 and L6 strains in either solid or liquid culture conditions had apparent inhibitory effects on both metronidazole-resistant and -sensitive *H.pylori* strains.

**CONCLUSION:** *Lactobacilli acidophilus* (L4 and L6 strains) has apparent inhibitory effects on metronidazole-resistant *H.pylori* strains.

**Key Words:** *Helicobacter pylori*; Drug resistance; *Lactobacilli acidophilus*; Metronidazole

Siqingtunala, Wang JB, Li Y, Zhang YG, Li HY. Inhibitory effect of *Lactobacilli acidophilus* on metronidazole-resistant *Helicobacter pylori*. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(30): 3231-3235

## 摘要

**目的:** 探讨嗜酸乳杆菌对甲硝唑耐药 *H.pylori* 菌株的抑制作用。

**方法:** 选用4株甲硝唑敏感 *H.pylori* 菌株(其中2株为标准菌株)通过E-test法测定最低抑菌浓度(MIC)后进行体外诱导, 获得甲硝唑耐药 *H.pylori* 菌株。将嗜酸乳杆菌上清液加入含 *H.pylori* 菌株培养板的孔中, 37 °C微需氧培养72 h, 记录抑菌环。嗜酸乳杆菌菌液加入含 *H.pylori* 菌株的培养液中, 于不同时间点分别取培养液, 计算菌落数和测定尿素酶活性。

**结果:** 4株 *H.pylori* 菌株均诱导出甲硝唑耐药菌株。本研究室分离培养的抗 *H.pylori* 嗜酸乳杆菌L4和L6诱导耐药后的抑制效应明显大于标准菌株(LA), 差异有统计学意义(*H.pylori* 临床分离904:  $1.92 \pm 0.32$ ,  $1.95 \pm 0.25$  vs  $1.25 \pm 0.33$ ; 906:  $1.98 \pm 0.31$ ,  $2.11 \pm 0.23$  vs  $1.42 \pm 0.29$ ; 均  $P < 0.05$ )。酸乳杆菌L4和L6在固体和液体培养条件下对甲硝唑耐药和非耐药 *H.pylori* 菌株均有明显的抑制作用, 与布氏肉汤组比差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

**结论:** 抗 *H.pylori* 嗜酸乳杆菌L4和L6对甲硝唑

## ■背景资料

幽门螺杆菌 (*H.pylori*) 是慢性胃炎、消化性溃疡以及胃癌等多种胃肠道疾病的主要致病因素, 近年随着根除 *H.pylori* 治疗的普及和抗生素不规范的应用, 细菌对抗生素耐药的现象日益严重, 这成为根除治疗失败的主要原因。因此寻找一种既有治疗和预防作用, 又不增加人群耐药性的治疗方法成为研究热点。

## ■同行评议者

陈卫昌, 教授, 苏州大学附属第一医院消化内科

## ■研发前沿

*H.pylori*的发现使人类对胃肠道疾病有了新的认识,*H.pylori*感染治疗的研究也成为*H.pylori*研究领域中的热点。

耐药*H.pylori*菌株也有明显的抑制作用。

**关键词:** 幽门螺杆菌; 耐药; 嗜酸乳杆菌; 甲硝唑

斯庆图娜拉, 王江滨, 李岩, 张永贵, 李红艳. 嗜酸乳杆菌对甲硝唑耐药幽门螺杆菌的抑制作用. 世界华人消化杂志 2010; 18(30): 3231-3235

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/3231.asp>

## 0 引言

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*)感染与慢性胃炎、消化性溃疡以及胃癌等多种胃肠道疾病密切相关, 已是人们的共识<sup>[1,2]</sup>。目前质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)联合两种抗生素的三联疗法或在此基础上加用铋剂的四联疗法是国内外推荐的一线治疗方案<sup>[3]</sup>, 但随着根除治疗的普及和抗生素不规范的广泛应用, *H.pylori*对抗生素耐药的现象日益严重, 其中*H.pylori*对甲硝唑的耐药最为常见。根据我国2005年进行的全国16个省市的大规模*H.pylori*耐药菌株流行病学调查和治疗相关多中心临床研究报道*H.pylori*在不同地区对甲硝唑耐药率为50%-100%, 平均73.3%<sup>[4]</sup>, 因此*H.pylori*对抗生素的耐药已成为根除失败的主要原因<sup>[5-8]</sup>。近年来对*H.pylori*耐药流行病学和耐药机制方面的研究较多, 但针对耐药*H.pylori*菌株的基础研究非常少, 因此研究耐药*H.pylori*菌株的非抗生素治疗具有重要意义。近年来有研究者发现嗜酸乳杆菌(*Lactobacilli acidophilus*)对预防和治疗*H.pylori*感染有较好的疗效<sup>[9-11]</sup>。有研究发现嗜酸乳杆菌虽然不能完全根除*H.pylori*, 但可以抑制胃内*H.pylori*的繁殖、减轻炎症反应并明显减少应用抗生素所产生的不良反应, 从而提出嗜酸乳杆菌是否可用于抗生素耐药*H.pylori*的根除以及根除后再感染预防的新观点<sup>[12,13]</sup>。本项工作是在课题组预先已经筛选到抗*H.pylori*嗜酸乳杆菌, 并已证实其的确可预防小鼠*H.pylori*感染以及根除后再感染的基础上, 体外诱导出甲硝唑耐药菌株, 观察抗*H.pylori*嗜酸乳杆菌对甲硝唑耐药*H.pylori*菌株的拮抗作用, 为*H.pylori*相关疾病的防治提供新的思路。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** *H.pylori*标准菌株SS1、NCTC11637由中国疾病预防控制中心诊断室张建中、何利华教授惠赠。临床分离株904、906、812为吉林省消化系病重点实验室分离培养的菌株。具体分

离培养方法: 取患者胃窦部和体部黏膜的活检组织放在0.9%氯化钠溶液中, 采用直接划线法接种于Skirrow's选择性培养基上, 37℃微需氧(50 mL/L O<sub>2</sub>, 100 mL/L CO<sub>2</sub>, 850 mL/L N<sub>2</sub>)培养5 d, 对可疑菌落进行鉴定。*H.pylori*的鉴定方法: 经触酶试验、尿素酶试验、氧化酶试验均阳性。每次进行实验前, 复苏的*H.pylori*菌株都在布氏培养基上至少培养3代, 以保证*H.pylori*纯度及活力。

抗*H.pylori*嗜酸乳杆菌(L4、L6)是本研究室分离培养并筛选出来的保存菌株。嗜酸乳杆菌标准株(LA)购自广州市微生物研究所。嗜酸乳杆菌鉴定: 取乳白色, 表面光滑湿润菌落, 革兰氏染色阳性, 形态为长杆状, 单个、成双或短链状, 触酶实验、葡萄糖产气实验、硝酸盐还原试验阴性。糖发酵实验显示甘露糖、纤维二糖、半乳糖、乳糖、麦芽糖、蔗糖、棉子糖、蜜二糖、七叶苷阳性; 甘露醇、山梨醇、海藻糖、木糖、鼠李糖、阿拉伯糖、松三糖阴性。

### 1.2 方法

**1.2.1 标准菌株及临床分离菌株甲硝唑耐药状况:** 收取培养72 h的新鲜*H.pylori*于布氏肉汤中, 用分光光度计调整细菌浓度为 $1 \times 10^8$  cfu/mL(1麦氏浊度), 吸取100 μL菌液, 滴加至MH培养皿上, 用L棒均匀涂开, 晾干后放置含甲硝唑的E-test试纸条, 于37℃微需氧(50 mL/L O<sub>2</sub>, 100 mL/L CO<sub>2</sub>, 850 mL/L N<sub>2</sub>)环境中培养72 h, 在椭圆抑菌环与试纸条的交界处读取最小抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC)值。

**1.2.2 甲硝唑耐药*H.pylori*菌株的制备:** 选取对甲硝唑敏感的临床分离株和标准菌株在无抗生素的平板上培养3代后接种在1/2 MIC值的甲硝唑平板上培养72 h, 观察*H.pylori*生长情况。若*H.pylori*生长良好则接种至浓度为前次2倍的甲硝唑平板和无甲硝唑的平板上培养72 h, 继续观察*H.pylori*生长情况。重复上述步骤, 直至*H.pylori*停止生长或*H.pylori*诱导成高度耐药菌株。为了保证*H.pylori*选择性耐药的稳定性, 再次确定MIC值之前, 在无抗生素培养基中培养3代。*H.pylori*耐药的判定标准: 甲硝唑浓度>8 mg/L为耐药; >16 mg/L为中度耐药; >64 mg/L为高度耐药。

**1.2.3 抗*H.pylori*嗜酸乳杆菌在固体培养条件下对甲硝唑耐药*H.pylori*的抑菌实验:** (1)嗜酸乳杆菌上清液的制备: 将复苏、鉴定的嗜酸乳杆菌(L4、L6)置于MRS培养液中, 调整细菌浓度为 $1 \times 10^9$  cfu/mL(2麦氏浊度), 取0.1 mL菌液分别接

种于5 mL MRS液体培养液中, 37 °C厌氧培养96 h, 1 000 r/min 4 °C离心后收集上清液, 0.22 μm膜过滤, 分别测pH值, -80 °C保存备用. (2)固体培养打孔法观察嗜酸乳杆菌对甲硝唑耐药*H.pylori*菌株抑制作用. 将不同*H.pylori*菌株分别接种于布氏肉汤中, 37 °C微需氧环境(50 mL/L O<sub>2</sub>、100 mL/L CO<sub>2</sub>、850 mL/L N<sub>2</sub>)振荡培养48 h, 分离后弃上清, 应用生理盐水将*H.pylori*重新悬浮, 调整细菌浓度为2×10<sup>9</sup> cfu/mL. 取0.5 mL菌液分别置于直径9 cm平板中央, 倾注冷却至40 °C左右的含小牛血清的布氏肉汤琼脂9.5 mL, 迅速混匀, 待凝固后于平板上均匀打出直径约为0.5 cm的4个孔, 并用琼脂封底. 将抗*H.pylori*嗜酸乳杆菌(L4、L6)和LA上清液分别加入到上述制备好的含*H.pylori*菌株培养板的孔中, 以含5%小牛血清的布氏培养液为对照. 37 °C微需氧培养3 d, 记录抑菌环.

**1.2.4 抗*H.pylori*嗜酸乳杆菌在液体培养条件下对甲硝唑耐药*H.pylori*的抑菌实验:** 500 μL含*H.pylori*菌株(浓度为10<sup>5</sup> cfu/mL)的培养液中分别加入嗜酸乳杆菌菌液(L4、L6和LA, 浓度为2×10<sup>9</sup> cfu/mL)1 500 μL同时以布氏肉汤作为对照, 37 °C微需氧振荡培养. 于培养72 h后取10 μL培养液进行不同浓度倍比稀释后分别接种于含小牛血清的布氏培养基上培养, 观察*H.pylori*生长情况并计算菌落形成单位. 菌落形成单位(cfu)=3个平皿上的平均菌落数×稀释倍数.

**1.2.5 抗*H.pylori*嗜酸乳杆菌在液体培养条件下对甲硝唑耐药*H.pylori*尿素酶活性的抑制实验:** 在500 μL含*H.pylori*菌株(浓度为10<sup>5</sup> cfu/mL)的培养液中分别加入嗜酸乳杆菌菌液(L4、L6和LA, 浓度为2×10<sup>9</sup> cfu/mL)1 500 μL, 同时以布氏肉汤作为对照, 37 °C微需氧振荡培养. 于培养后不同时间点(4、8、12、24 h)从各培养管中分别取出10 μL培养液, 加入1 mL反应液(含1 g/mL尿素和850 mg/L酚红), 室温反应1 h, 应用分光光度计550 nm下测A值.

**统计学处理** 实验数据mean±SD表示, 采用*t*检验, 用SPSS13.0统计软件处理.

## 2 结果

**2.1 甲硝唑对不同*H.pylori*菌株的最小抑菌浓度** 通过E-test法测定甲硝唑对*H.pylori*标准株和临床分离株的MIC值显示, 标准株(SS1、NCTC11637)和临床分离株(904、906)MIC值<8 mg/L, 为甲硝唑敏感株. 临床分离株812 MIC值

表1 甲硝唑对不同*H.pylori*菌株的MIC值(mg/L)

分组	<i>H.pylori</i> 标准株		<i>H.pylori</i> 临床分离株		
	SS1	NCTC11637	904	906	812
诱导耐药前	0.064	0.094	0.75	1.5	128
诱导耐药后	16	32	64	64	128

为128 mg/L, 为原发耐药菌株. 诱导耐药之前临床分离株的MIC值大于LA. 经甲硝唑诱导试验, 4株甲硝唑敏感菌株均诱导甲硝唑耐药菌株, 其中标准株SS1和NCTC11637诱导中耐药菌株, 而临床分离株则诱导高度耐药菌株(表1).

**2.2 不同嗜酸乳杆菌菌株培养上清液在固体培养条件下对甲硝唑耐药*H.pylori*菌株的抑制效应** 在固体培养基上通过打孔法观察嗜酸乳杆菌上清液对*H.pylori*菌株的抑制效应, 以含5%小牛血清的布氏肉汤为对照组, 结果发现嗜酸乳杆菌培养上清液无论对诱导耐药前*H.pylori*菌株还是诱导耐药后*H.pylori*菌株均有抑制作用, 其中本研究室分离培养的抗*H.pylori*嗜酸乳杆菌L4和L6的抑制效应明显大于LA, 差异有统计学意义(*P*<0.05). 对不同*H.pylori*菌株的抑制效应没有显著性差异(表2).

**2.3 不同嗜酸乳杆菌在液体培养条件下对甲硝唑耐药*H.pylori*菌株的抑制效应** 采用倍比稀释, 菌落计数法对混合培养液中*H.pylori*菌株的增殖状况进行检测, 结果表明, 混合培养24 h后抗*H.pylori*嗜酸乳杆菌(L4和L6)能明显降低*H.pylori*菌株的平均菌落计数单位. 其中本研究室分离出的嗜酸乳杆菌L4和L6对*H.pylori*增殖的抑制作用明显强于LA, 差异有统计学意义(*P*<0.05), 与固体培养条件下抑菌环实验结果相一致. 说明嗜酸乳杆菌对诱导耐药前和诱导耐药后*H.pylori*菌株均有抑制作用, 对*H.pylori*标准菌株和临床分离株的抑制作用之间差异无统计学意义(图1).

**2.4 不同嗜酸乳杆菌在液体培养条件下对甲硝唑耐药*H.pylori*尿素酶活性的抑制效应** 在不同*H.pylori*菌株液体培养液中加入嗜酸乳杆菌L4和L6菌株进行混合震荡培养, 于培养的不同时间点(4、8、12、24 h)测定液体培养液中*H.pylori*的尿素酶活性, 以布氏肉汤为对照组. 结果表明, 嗜酸乳杆菌在混合培养4 h就能抑制耐药*H.pylori*菌株尿素酶活性, 随着培养时间的延长*H.pylori*尿素酶活性逐渐降低. 布氏肉汤对照组*H.pylori*尿素酶活性则随着培养时间的延长明显

## ■ 相关报道

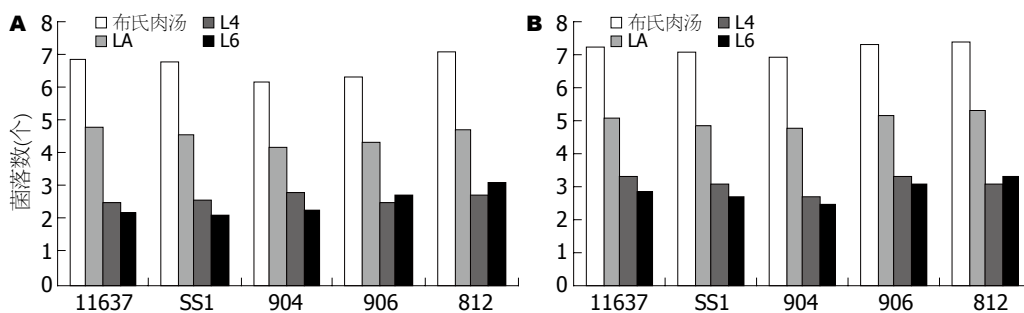
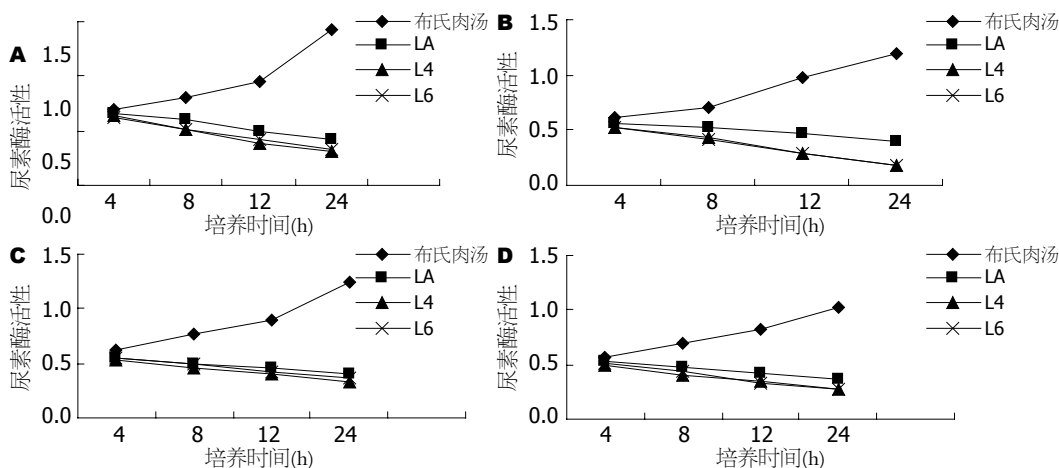
王锦鸿等筛选出2株抗*H.pylori*活性强的嗜酸乳杆菌菌株, 并通过体内动物实验证明抗*H.pylori*嗜酸乳杆菌菌株不仅可以预防小鼠感染*H.pylori*, 而且对于已经感染了*H.pylori*的小鼠也有一定的治疗作用.

## ■应用要点

通过观察抗 *H.pylori* 嗜酸乳杆菌对甲硝唑耐药 *H.pylori* 的抑制作用, 说明嗜酸乳杆菌除了调节肠道菌群、增强机体免疫力、降低血胆固醇等作用外, 还有抗 *H.pylori* 作用, 对耐药 *H.pylori* 菌株也有明显的抑制作用, 可用于难以根治的耐药菌株的治疗。

表 2 嗜酸乳杆菌上清液对不同 *H.pylori* 菌株的抑制效应 (mean  $\pm$  SD)

菌株	抑菌环直径(cm)		
	LA	L4	L6
<i>H.pylori</i> SS1			
诱导耐药前	1.41 $\pm$ 0.32	2.26 $\pm$ 0.17	2.30 $\pm$ 0.24
诱导耐药后	1.45 $\pm$ 0.42	2.11 $\pm$ 0.32	2.07 $\pm$ 0.43
<i>H.pylori</i> 11637			
诱导耐药前	1.47 $\pm$ 0.31	2.15 $\pm$ 0.21	2.06 $\pm$ 0.26
诱导耐药后	1.35 $\pm$ 0.41	2.09 $\pm$ 0.39	2.25 $\pm$ 0.20
<i>H.pylori</i> 临床分离904			
诱导耐药前	1.48 $\pm$ 0.27	2.03 $\pm$ 0.19	2.01 $\pm$ 0.19
诱导耐药后	1.25 $\pm$ 0.33	1.92 $\pm$ 0.32	1.95 $\pm$ 0.25
<i>H.pylori</i> 临床分离906			
诱导耐药前	1.60 $\pm$ 0.19	2.06 $\pm$ 0.19	2.02 $\pm$ 0.18
诱导耐药后	1.42 $\pm$ 0.29	1.98 $\pm$ 0.31	2.11 $\pm$ 0.23
<i>H.pylori</i> 临床分离812			
原发耐药菌株	1.06 $\pm$ 0.24	1.89 $\pm$ 0.14	1.86 $\pm$ 0.21

图 1 嗜酸乳杆菌在液体培养条件下对不同 *H.pylori* 菌株的抑制效应. A: 非甲硝唑耐药菌株; B: 甲硝唑耐药菌株.图 2 嗜酸乳杆菌对不同 *H.pylori* 尿素酶活性的抑制效应. A: 诱导耐药前 *H.pylori* 11637 菌株; B: 诱导耐药后 *H.pylori* 11637 菌株; C: 诱导耐药前 *H.pylori* 904 菌株; D: 诱导耐药后 *H.pylori* 904 菌株.

增高, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ , 图2).

## 3 讨论

*H.pylori* 的发现使人类对胃肠道疾病有了新的认识, *H.pylori* 感染治疗的研究也成为 *H.pylori* 研究

领域中的热点. 但随着抗生素根除 *H.pylori* 治疗的广泛应用, 耐药 *H.pylori* 菌株的发生率不断上升, *H.pylori* 根除率逐年下降. 反复根除治疗还可能破坏肠道正常菌群, 发生抗生素相关性腹泻, 甚至出现伪膜性肠炎等不良反应. 另一方面

耐药*H.pylori*菌株仍有一定的致病性, 患者临床症状不缓解或加重, 成为*H.pylori*感染治疗的难点, 因此耐药*H.pylori*菌株的研究也引起人们的普遍关注. 近年有研究报道嗜酸乳杆菌有提高“三联”或“四联”药物*H.pylori*根除率及减少药物不良反应等作用.

嗜酸乳杆菌是人体正常菌群的重要成员之一, 定植于胃肠道, 具有耐胃酸胆汁的特性. 田村明<sup>[14]</sup>报道, 胃内已定植乳酸菌的小鼠难以经口感染*H.pylori*; 已感染*H.pylori*的小鼠灌胃乳酸杆菌能使胃内*H.pylori*定植减少. 龙敏等<sup>[15]</sup>分离并筛选出的具有明显拮抗*H.pylori*作用的嗜酸乳杆菌菌株, 本研究室从62株人源嗜酸乳杆菌中筛选出16株对*H.pylori*具有抑制效应的菌株, 其中2株(暂命名为L4和L6)抑制作用强并可以在模拟胃、十二指肠环境中存活, 而且毒性很小. 进一步研究还发现这2株抗*H.pylori*嗜酸乳杆菌与人SGC-7901胃癌细胞具有较强的黏附能力, 明显抑制*H.pylori*诱导SGC-7901细胞分泌的IL-1 $\beta$ 、IL-6和IL-8; 通过动物实验证明抗*H.pylori*嗜酸乳杆菌可以预防*H.pylori*在小鼠胃黏膜上的定植并减轻*H.pylori*感染诱发的胃黏膜病理损伤<sup>[16,17]</sup>.

本研究在课题组前期工作的基础上, 选4株甲硝唑敏感*H.pylori*菌株在体外诱导出耐药菌株, 另选一株原发耐药*H.pylori*菌株, 通过体外实验观察嗜酸乳杆菌对甲硝唑耐药菌株是否也有拮抗作用. 结果发现无论在固体培养条件下还是液体培养条件下嗜酸乳杆菌对甲硝唑耐药*H.pylori*菌株具有明显的抑制作用. 3组实验均证明抗*H.pylori*嗜酸乳杆菌菌株(L4和L6)拮抗*H.pylori*作用明显强于LA). 从而为耐药*H.pylori*的治疗提供了新途径.

#### 4 参考文献

- 1 Axon AT. Relationship between *Helicobacter pylori* gastritis, gastric cancer and gastric acid secretion. *Adv Med Sci* 2007; 52: 55-60
- 2 Makola D, Peura DA, Crowe SE. *Helicobacter pylori* infection and related gastrointestinal diseases. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41: 548-558
- 3 胡伏莲, 胡品津, 刘文忠, 王继德, 吕农华, 萧树东, 张万岱, 成虹, 谢勇. 第三次全国幽门螺杆菌感染若干问题共识报告. *胃肠病学* 2008; 13: 42-46
- 4 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. 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. *胃肠病学* 2007; 12: 525-528
- 5 Tanaka J, Fukuda Y, Shintani S, Hori K, Tomita T, Ohkusa T, Matsumoto T, Miwa H. Influence of antimicrobial treatment for *Helicobacter pylori* infection on the intestinal microflora in Japanese macaques. *J Med Microbiol* 2005; 54: 309-314
- 6 Khan S, Sharrack B, Sewell WA. Metronidazole-induced aseptic meningitis during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Ann Intern Med* 2007; 146: 395-396
- 7 Gu Q, Xia HH, Wang JD, Wong WM, Chan AO, Lai KC, Chan CK, Yuen MF, Fung FM, Wong KW, Lam SK, Wong BC. Update on clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori* in Hong Kong and its effect on clarithromycin-based triple therapy. *Digestion* 2006; 73: 101-106
- 8 Yahav J, Samra Z, Niv Y, Evans CT, Passaro DJ, Dinari G, Shmueli H. Susceptibility-guided vs. empiric retreatment of *Helicobacter pylori* infection after treatment failure. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 2316-2321
- 9 Hamilton-Miller JM. The role of probiotics in the treatment and prevention of *Helicobacter pylori* infection. *Int J Antimicrob Agents* 2003; 22: 360-366
- 10 Coconnier MH, Lievin V, Hemery E, Servin AL. Antagonistic activity against *Helicobacter* infection in vitro and in vivo by the human *Lactobacillus acidophilus* strain LB. *Appl Environ Microbiol* 1998; 64: 4573-4580
- 11 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
- 12 古賀泰裕. *Helicobacter pylori*にたいするプロバイオティクス療法. *臨床と微生物* 2003; 5: 85-88
- 13 神谷・茂. *Helicobacter pylori*感染症とプロバイオティクス. *日本細菌学雑誌* 2007; 62: 271-277
- 14 田村明・他, 古賀泰裕. プロバイオティクスによる*Helicobacter pylori*抑制効果. *いがくのあゆみ* 2003; 12: 845-849
- 15 龙敏, 龙北国, 别平华, 罗军. 体外拮抗幽门螺杆菌的人嗜酸乳杆菌菌株的选育. *中国微生物学杂志* 2000; 12: 317-319
- 16 王锦鸿, 王江滨, 李岩, 焦健, 张学英. 抗Hp嗜酸乳杆菌的筛选及其相关生物学特性的研究. *中国免疫学杂志* 2007; 23: 300-305
- 17 王锦鸿, 王江滨. 人嗜酸乳杆菌拮抗幽门螺杆菌及其对模拟胃肠道环境抗性的体外研究. *中华微生物学和免疫学杂志* 2007; 27: 633-635

#### ■同行评价

本文科学性和可读性较好, 具有一定的研究价值.

编辑 曹丽鸥 电编 何基才