

系统评价

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.000310

益生菌增效治疗儿童幽门螺杆菌感染有效性及安全性的
系统评价

谢春红,王可葭,陈道荣

(重庆医科大学附属第一医院消化内科,重庆 400016)

【摘要】目的:评价益生菌作为增效剂治疗儿童幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*)感染的临床疗效及其治疗中抗生素相关不良反应发生的改善情况。**方法:**系统检索 PubMed、Embase、Cochrane Controlled Trials Register (CCTR)、Web of Science、中国知网(CNKI)、中文科技期刊数(VIP)、万方数据库,检索从建库至 2013 年 10 月,查找关于益生菌增效抗 *H.pylori* 根治疗法治疗儿童 *H.pylori* 感染的临床随机对照试验(randomized controlled trials, RCTs),对纳入的 RCTs 进行质量评价,采用 RevMan 5.2 进行 Meta 分析。**结果:**本研究共纳入 11 项 RCTs,共 769 例儿童患者,益生菌增效抗 *H.pylori* 根治疗法治疗儿童 *H.pylori* 感染的根治率($RR=1.20$, $95\%CI=1.10\sim1.30$, $P=0.000$)和总不良反应发生率($RR=0.44$, $95\%CI=0.26\sim0.73$, $P=0.001$),与单用抗 *H.pylori* 根治疗法有统计学差异,根治率与总不良反应的改善情况均优于单用抗 *H.pylori* 根治疗法。益生菌增效治疗组的腹泻发生率明显低于单用 *H.pylori* 根治疗法组($RR=0.27$, $95\%CI=0.14\sim0.52$, $P=0.000$),恶心、呕吐的发生率也低于单用 *H.pylori* 根治疗法组($RR=0.47$, $95\%CI=0.24\sim0.93$, $P=0.030$)。**结论:**益生菌增效 *H.pylori* 根治疗法治疗儿童 *H.pylori* 感染能提高 *H.pylori* 的根治率,同时也能改善抗生素相关的不良反应。

【关键词】益生菌;幽门螺杆菌;Meta 分析;儿童;根治率**【中图分类号】**R725.7**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2014-01-08Efficacy and safety of probiotics as adjunctive therapy for *Helicobacter pylori* infection in children: a systematic review

Xie Chunhong, Wang Kejia, Chen Daorong

(Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To evaluate the effect of the probiotics as adjunctive therapy on the eradication rate and side effects of anti-*Helicobacter pylori* (*H.pylori*) eradication treatment in children. **Methods:** All randomized controlled trials (RCTs) comparing probiotics supplementation with placebo or no extra intervention during anti-*H.pylori* regimens in children were systematically searched from the databases of PubMed, Embase, Cochrane Controlled Trials Register (CCTR), Web of Science, CNKI, VIP and Wangfang (from their inception to October 2013). The qualities of included RCTs were evaluated and the Meta analysis was conducted by means of RevMan 5.2. **Results:** Eleven randomized controlled trials with 769 cases were enrolled in the analysis. The eradication rates ($RR=1.20$, $95\%CI=1.10$ to 1.30 , $P=0.000$) and the total occurrence of side effects ($RR=0.44$, $95\%CI=0.26$ to 0.73 , $P=0.001$) were significantly better in the treatment group (using probiotics combined with anti-*H.pylori* eradication therapy) than in control group (using anti-*H.pylori* eradication therapy alone). Moreover, the incidences of diarrhea, nausea and vomiting were significantly lower in treatment group than in control group ($RR=0.27$, $95\%CI=0.14$ to 0.52 , $P=0.000$; $RR=0.47$, $95\%CI=0.24$ to 0.93 , $P=0.030$). **Conclusion:** The probiotics supplementation is effective not only in increasing the eradication rate of anti-*H.pylori* eradication treatment in children but also in alleviating anti-*H.pylori* therapy related side effects.

【Key words】probiotics; *Helicobacter pylori*; Meta analysis; children; eradication rates

幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, *H.pylori*) 是一种定植于人类胃黏膜的革兰阴性微需氧菌^[1], 通常

作者介绍: 谢春红, Email: 352141293@qq.com,

研究方向: 消化内科学。

通信作者: 陈道荣, Email: 313699512@qq.com。

基金项目: 重庆市卫生局科研基金资助项目 (编号: 2009-2-345)。

优先出版: <http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20150209.1117.024.html>

(2014-05-23)

感染于儿童时期且持续终身, 主要在成年发病, 包括慢性胃炎、消化性溃疡、胃癌和胃黏膜相关淋巴样组织淋巴瘤^[2-3]。世界卫生组织已把 *H.pylori* 归为 I 类致癌因子^[4]。据估计, 全球 *H.pylori* 发病率至少大于 50%。一般认为 *H.pylori* 主要通过人与人之间密切接触的门口或粪口途径传播, 而大多数受感染的儿童主要发生于发展中国家^[5], 这可能与社会经济

背景相关,如卫生条件差、卫生设施缺乏或不足、营养不良,这些都易导致 *H.pylori* 的感染,也成为 *H.pylori* 感染存在的主要指标^[6]。

虽然三联疗法[2 种抗生素和 1 种质子泵抑制剂(proton pump inhibitor,PPI)]已广泛应用于临床作为一线治疗 *H.pylori*,使 *H.pylori* 根除率得到明显的改善,但是标准三联疗法只能达到 70% 的根除率^[7]。针对这 30% 根除率失败的原因有几种解释,如依从性差、宿主因素、耐药菌株的出现及抗生素相关的不良反应等,导致 *H.pylori* 根除难度越来越大^[8]。以左氧氟沙星为主的三联疗法以及四联疗法或序贯疗法仍然无法获得 100% 的 *H.pylori* 根除率。因此,针对 *H.pylori* 的治疗及寻求最佳治疗方法仍是一个巨大的挑战。

近几年来,益生菌增效治疗 *H.pylori* 感染已成为许多学者的研究热点。益生菌是指适量给予对宿主健康有益的活的微生物^[9]。目前,有证据表明乳酸杆菌和双歧杆菌等有益益生菌菌株可通过释放细菌素或有机酸,抑制 *H.pylori* 的生长,且可以降低 *H.pylori* 对胃黏膜上皮细胞的黏附,进而降低 *H.pylori* 的感染^[10]。然而,益生菌增效 *H.pylori* 根治疗法是否能提高 *H.pylori* 根除率仍然存在一定的争议,且大多数研究都是针对成人,单独针对儿童疗效的研究还是比较少,仍然要求更多高质量的证据。本 Meta 分析系统评价益生菌作为增效剂治疗儿童研究采用 *H.pylori* 的疗效与安全性。

1 资料与方法

1.1 检索策略

计算机检索 PubMed、Cochrane Controlled Trials Register (CCTR)、EMbase、Web of Science、clinicaltrials.gov、中国知网(CNKI)、中文科技期刊数(VIP)、万方数据库。检索时间从建库至 2013 年 10 月。此外追溯已纳入文献和相关综述的参考文献。如试验报告不详或资料缺乏,通过电子邮件与作者进行联系获取。英文检索词及策略:“*Helicobacter pylori* OR *Helicobacter infections* OR HP” AND “probiotic OR lactobacillus or lactic acid bacteria OR cultured milk products OR kefir OR bifidobacterium OR bacillus bifidus” AND “child OR children OR paediatric OR pediatrics”;中文检索词及策略:“益生菌”和“儿童”和“幽门螺杆菌感染”。

1.2 文献纳入及排除标准

1.2.1 研究类型 随机对照试验(randomized controlled trials, RCTs), 无论是否采用盲法,文种不限。

1.2.2 研究对象 年龄小于 18 岁,经 ¹³C 尿素呼气试验、尿素酶试验、*H.pylori* 培养及组织病理学检查、*H.pylori* 大便抗原检查等 1 项或多项为感染阳性且未接受过抗 *H.pylori* 根

治治疗者,不论其有无初始症状。

1.2.3 干预措施 治疗组及对照组均接受抗 *H.pylori* 抗菌根治治疗(包含三联疗法或序贯疗法),治疗组在此基础上加用益生菌制剂,对照组加用或不加用安慰剂。给药时间、疗程、剂量等不限。

1.2.4 结局指标 主要指标为 *H.pylori* 根治率(至少停药 4 周复查 ¹³C 尿素呼气试验或其他公认的诊断方法,阴性为 Hp 根除);次要指标为不良反应的发生率,对于主要的胃肠道不良反应将分亚组进行分析;另外还将对治疗完成率进行报道,其定义为至少完成计划的 80% 治疗时间。

1.2.5 排除标准 研究方法不正确的研究;重要资料不全又无法获取者;对重复发表的研究,选取方法学报告不严谨者;结局指标不明确的研究。

1.3 文献筛选和资料提取

由 2 位研究者独立地对符合纳入标准的文献进行资料提取,填写资料提取表,而后交叉核对,如遇分歧通过协商或由第 3 位研究者协助解决,缺乏的资料通过与文献的通讯作者联系予以补充。资料的提取内容包括:样本量、分组的方法和过程、研究对象的基本资料、干预的措施、疾病的诊断及结局指标等。

1.4 文献质量评价

纳入研究的质量评价按照 Cochrane 偏倚风险评估工具(5.1.0)进行。评价指标包括:①随机分配方法;②分配方案是否隐藏;③盲法具体措施(是否对临床试验参与者或结局指标测量者设盲);④结果数据是否完整;⑤是否选择性报道结果;⑥是否有其他偏倚来源。针对每一项研究结果,对上述 6 条做出“低度偏倚”、“高度偏倚”和“不清楚”(缺乏相关信息或偏倚情况不确定)的判断。

1.5 统计分析

采用 RevMan 5.2 软件进行统计分析,计数资料采用相对危险度(RR)及其 95%CI 为疗效分析统计量。异质性检验采用卡方检验及 *P*,当各研究结果不存在异质性时(*P*<50%, *P*>0.10),采用固定效应模型进行分析;如各研究结果间存在异质性,分析异质性产生的原因,若无临床异质性,采用随机效应模型进行分析,若有临床异质性可根据其来源做亚组分析或是敏感性分析,若异质性过大,则行描述性分析。无法合并的指标采用描述性方法。根据益生菌的种类、是否安慰剂对照、三联或是序贯疗法、根治治疗时间等分亚组进行分析,以漏斗图检测发表偏倚并作线性回归分析检测漏斗图结果。

2 结果

2.1 检索结果

检索数据库及参考文献追溯共获得 325 篇相关文献;通过阅读文献标题和摘要剔除 10 篇重复发表文献,197 篇非 RCTs,41 篇综述或系统评级,51 篇与 *H.pylori* 无关的文献,剔除 4 篇无法获取全文且无法与作者取得联系文献;对剩余 22 篇文献详细阅读全文,剔除 4 篇非联合抗菌治疗及 4 篇非疗效性研究,3 篇为非 RCTs 而被剔除,最终 11 篇文献纳入研究,共 11 个 RCTs^[12-22]。具体检索过程见图 1。所有纳入文献的基本特征见表 1。

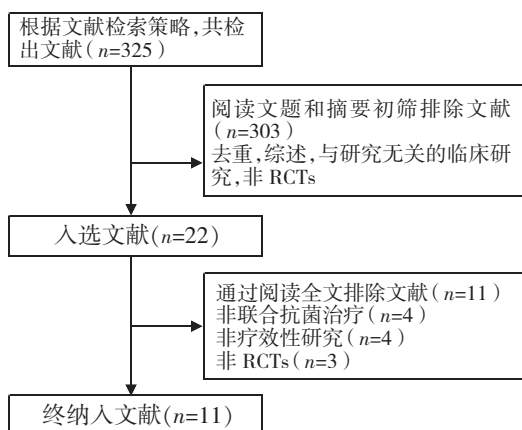


图 1 文献检索流程及结果

Fig.1 Process of literature screening and results

2.2 纳入研究的质量评价

纳入的 11 个 RCTs^[12-22]中,均对患者的基线情况进行了报道,均在文中提及“随机”,其中 4 个 RCTs^[15,18-19,22]交代了具体的随机方法,如随机数字表,有些研究同时按照患者的临床特征分层随机,5 个 RCTs^[12-15,18]对分配隐藏方案进行了描述,8 个 RCTs 采用盲法^[12-15,17-20,22],其中 4 个 RCTs^[12,15,18-19]描述了具体盲法,所有纳入 RCTs 均数据报告完整。纳入研究的方法学质量评价见图 2、3。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 *H.pylori* 根除率 11 个研究^[12-22](共 769 例患者)均对 *H.pylori* 根除率进行了描述,纳入研究结果间无统计学异质性($I^2=0\%$, $P=0.600$),采用固定效应模型,按异向性分析处理数据,进行 Meta 分析,结果显示 2 组在 *H.pylori* 根除率方面差异有统计学意义($RR=1.20$, $95\%CI=1.10\sim 1.30$, $P=0.000$),说

表 1 纳入文献的基本特征

Tab.1 Characteristics of included trials

纳入研究	年龄(年) (试验组/ 对照组)	例数 (试验组/ 对照组)	干预措施		<i>H. pylori</i> 检测标准 (首次/复查)	益生菌 (种类、剂量、治疗时间)	根治疗法 (药物;疗程)	随访 时间
			试验组	对照组				
Ahmad 2013 ^[12]	9.1	66(33/33)	<i>H.pylori</i> 抗菌根 治治疗 + 益生菌	<i>H.pylori</i> 抗菌 根治治疗 + 安慰剂	RUT 或 H/ HpSA	双歧杆菌,嗜酸乳杆菌,保加 利亚乳杆菌,干酪乳杆菌,鼠 李糖乳杆菌,链球菌; 1.0×10^9 CFU/d;2 周	O,1 D;A,50 D;呋 喃唑酮,6 D;7 d	4~8周
Goldman 2006 ^[13]	10.0 ± 2.8/ 9.8 ± 3.4	65(33/32)	<i>H.pylori</i> 抗菌根 治治疗 + 益生菌	<i>H.pylori</i> 抗菌 根治治疗 + 安慰剂	UBT, H/UBT	双歧杆菌,干酪乳杆菌; 2.5×10^9 CFU/d,12 周	O,1 D;A,50 D;C, 15 D;7 d	12周
Hurdue 2009 ^[14]	11.5/10.9	90(48/42)	<i>H.pylori</i> 抗菌根 治治疗 + 益生菌	<i>H.pylori</i> 抗菌 根治治疗	RUT + H/ RUT + H	布拉酵母菌; 250 mg/d;4 周	O/E,1 D;A,50 D; C,15 D;7 d	4~6周
Lionetti 2006 ^[15]	11.0/9.9	40(20/20)	<i>H.pylori</i> 抗菌根 治治疗 + 益生菌	<i>H.pylori</i> 抗菌 根治治疗 + 安慰剂	RUT + H + UBT/ RUT	乳酸杆菌; 0.1×10^9 CFU/d;3 周	5 d;O,1D+A,50 D; 5 d;O,1D +C,15 d+ 替硝唑,20 D	4周
潘彤彤 2010 ^[16]	10.5 ± 2.3/ 10.5 ± 2.1	79(41/38)	<i>H.pylori</i> 抗菌根 治治疗 + 益生菌	<i>H.pylori</i> 抗菌 根治治疗	RUT, H 或 UBT/ UBT	嗜酸乳杆菌; 10.0×10^9 CFU/d;2 周	O,0.8 D;A,50 D; C,15 D;14 d	4周
Saneeyan 2011 ^[17]		50(25/25)	<i>H.pylori</i> 抗菌根 治治疗 + 益生菌	<i>H.pylori</i> 抗菌 根治治疗 + 安慰剂	RUT, H, UBT/UBT	双歧杆菌,嗜酸乳杆菌,保加 利亚乳杆菌,干酪乳杆菌,罗 伊氏乳杆菌,链球菌 1.0×10^9 CFU/d;2 周	O,0.5 D;A,25 D; C,10 D;14 d	4周
Szajewska 2009 ^[18]	12.3 ± 2.7/ 11.9 ± 3.1	83(44/39)	<i>H.pylori</i> 抗菌根 治治疗 + 益生菌	<i>H.pylori</i> 抗菌 根治治疗 + 安慰剂	3种检测至少 2 种阳: RUT, H, UBT/UBT	干酪乳杆菌; 10.0×10^9 CFU/d;2 周	O,0.3~0.6 D;A,25 D;C,7.5 D;7 d	4周
Sykora 2005 ^[19]	12.6 ± 3.3/ 12.9 ± 3.7	86(39/47)	<i>H.pylori</i> 抗菌根 治治疗 + 益生菌	<i>H.pylori</i> 抗菌 根治治疗 + 安慰剂	3种检测至 2 种阳性 (UBT, H, HP 培养) +HpSA/ HpSA + UBT	鼠李糖乳杆菌; 1.0×10^9 CFU/d;1 周	O,0.5 D;A,25 D, C,10 D;7 d	4~6周
Tolone 2012 ^[20]	8.3	86(39/47)	<i>H.pylori</i> 抗菌根 治治疗 + 益生菌	<i>H.pylori</i> 抗菌 根治治疗	UBT + H/ UBT	双歧杆菌,嗜酸乳杆菌,植物 乳杆菌,罗伊氏乳杆菌,鼠李 糖乳杆菌,唾液乳杆菌,芽孢 乳杆菌,链球菌; 19.0×10^9 CFU/d;1 周	O,1 D;A,50 D;C, 15 D;7 d	4周
王文建 2011 ^[21]	8.5	54(27/27)	<i>H.pylori</i> 抗菌根 治治疗 + 益生菌	<i>H.pylori</i> 抗菌 根治治疗	UBT/ UBT	双歧杆菌,保加利亚乳杆菌, 链球菌; 0.2×10^9 CFU/d;2 周	O,0.6 D;A,25 D; C,10 D;14 d	4周
Wang 2013 ^[22]	7.8/8.2	100(49/51)	<i>H.pylori</i> 抗菌根 治治疗 + 益生菌	<i>H.pylori</i> 抗菌 根治治疗	UBT/ UBT	双歧杆菌,嗜酸乳杆菌; <5岁, 0.3×10^8 CFU/d;>5 岁, $0.6 \times$ 10^8 CFU/d;6 周	O,0.6~0.8 D;A, 30~50 D;甲硝唑, 15~20 D;C,10~15 D;14 d	6周

注:A. 阿莫西林,C. 克拉霉素,O. 奥美拉唑,E. 埃索美拉唑,RUT. 尿素酶试验,UBT. ¹³C 尿素呼气试验,HpSA. 大便 *H.pylori* 抗原检测,H. 组织病理学,CFU. colony-forming unit, D (剂量单位).mg/kg/d,随访时间.停药后复查 *H.pylori* 的时间

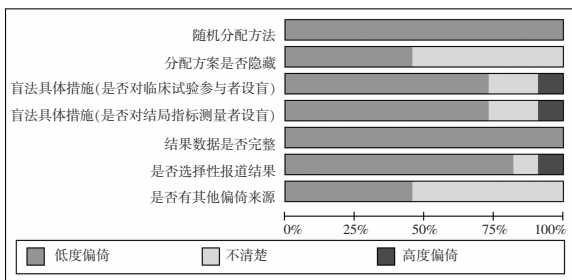


图2 纳入研究的偏倚风险比例图:作者对所有纳入研究产生偏倚风险的项目所占百分比的判断

Fig.2 Risk of bias graph:review authors' judgements about each risk of bias item presented as percentages across all included studies

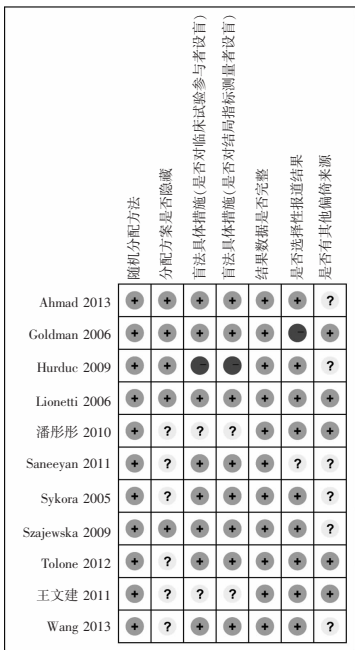


图3 纳入研究的偏倚风险图:作者对所有纳入研究中每个偏倚风险

Fig.3 Risk of bias summary:review authors' judgments about each risk of bias item for each included study

明益生菌增效治疗有利于提高根治率。见图4。

2.3.2 不良反应发生率 (1)8个研究^[12,14-16,18-20,22](共600例患者)报道了不良反应的总发生率,纳入研究结果间有统计学异质性($I^2=63\%$, $P=0.01$),采用随机效应模型,按异向性分析处理数据,进行Meta分析结果显示2组在不良反应的总发生率方面差异有统计学意义($RR=0.44$, $95\%CI=0.26\sim0.73$, $P=0.001$),说明益生菌增效治疗可能有利于减少不良反应的发生。见图5。(2)①5个研究^[12,16,18,20,22]对腹泻发生率进行了报道,纳入研究结果间无统计学异质性($I^2=1\%$, $P=0.400$),采用固定效应模型,按异向性分析处理数据,进行Meta分析结果显示2组在腹泻发生率方面差异有统计学意义($RR=0.27$, $95\%CI=0.14\sim0.52$, $P=0.000$);②5个研究^[12,16,18,20,22]报道了恶心、呕吐的发生率,纳入研究结果间统计学异质性较低($I^2=30\%$, $P=0.220$),采用固定效应模型,按异向性分析处理数据,进行Meta分析结果显示2组在恶心、呕吐反应率方面差异有统计学意义($RR=0.47$, $95\%CI=0.24\sim0.93$, $P=0.030$);因此,益生菌增效治疗可能有利于改善腹泻、恶心及呕吐的发生。

2.3.3 治疗完成率 11个研究^[12-22](共769例患者)均报道了治疗完成率,纳入研究结果间无统计学异质性($I^2=0\%$, $P=1.00$),采用固定效应模型,按异向性分析处理数据,进行Meta分析结果显示2组在治疗完成率方面差异无统计学意义($RR=1.00$, $95\%CI=0.97\sim1.03$, $P=0.92$)。

2.3.4 亚组分析 根据益生菌的种类、对照组是否加用安慰剂、三联或是序贯疗法、抗菌治疗的时间及患者性别比分析亚组进行分析:①根据益生菌的种类分为2个亚组:单用乳酸菌制剂或混合益生菌制剂菌进行Meta分析;②根据对照组是否加用安慰剂分为2个亚组:对照组加用安慰剂或不加用安慰剂进行Meta分析;③依据根治疗法不同分为三联或序贯疗法2个亚组进行Meta分析;④根据抗菌治疗的时间(主要为三联疗法)的不同分为7d疗法或14d疗法2个亚组;⑤根据研究纳入患儿性别比分为男性患儿>女性患儿或男性患儿≤女性患儿2个亚组。具体亚组分析结果见表2。

2.3.5 发表偏倚 漏斗图肉眼观察大致对称显示无明显发表偏倚。Egger线性回归分析显示无发表偏倚($t=1.36$, $P=0.212$)。

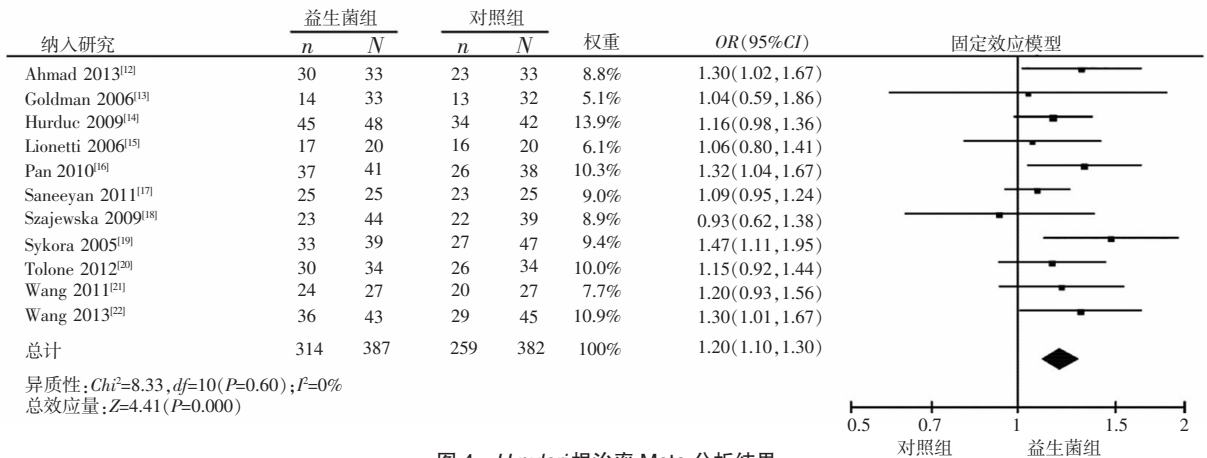


图4 H.pylori根治率Meta分析结果

Fig.4 Result of eradication rates

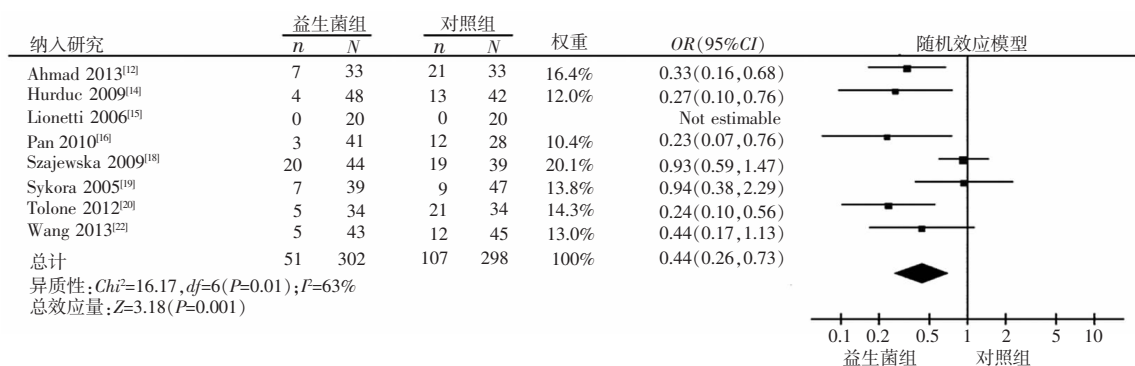


图 5 总不良反应 Meta 分析结果

Fig.5 Result of total side-effects

表 2 亚组分析结果

Tab.2 Results of subgroup analysis

亚组	研究数目	<i>H.pylori</i> 根治率 Meta 分析结果		总不良反应 Meta 分析结果	
		<i>H.pylori</i> 根治率 (RR/ 95%CI)	异质性 (P 值, I ²)	总不良反应 (RR/95%CI)	异质性 (P 值, I ²)
益生菌的种类					
乳酸菌制剂 ^[15-16, 18-19]	4	1.21(1.05, 1.41)	0.18, 39%	0.68(0.33, 1.40)	0.09, 58%
混合益生菌制剂 ^[12-13, 17, 20-22]	6	1.19(1.07, 1.33)	0.68, 0%	0.32(0.20, 0.51)	0.64, 0%
对照组是否加安慰剂					
安慰剂 ^[12-13, 15, 17-19]	6	1.17(1.03, 1.32)	0.27, 21%	0.67(0.34, 1.32)	0.05, 67%
不加安慰剂 ^[14, 16, 20-22]	5	1.22(1.11, 1.35)	0.86, 0%	0.29(0.17, 0.47)	0.79, 0%
三联或是序贯疗法					
三联 ^[12-14, 16-22]	10	1.21(1.11, 1.31)	0.55, 0%	0.53(0.40, 0.70)	0.01, 63%
序贯疗法 ^[15]	1	1.06(0.80, 1.41)	—	—	—
7 天疗法或 14 天疗法					
7 天疗法 ^[12-14, 18-20]	6	1.19(1.06, 1.33)	0.46, 0%	0.47(0.25, 0.89)	0.008, 71%
14 天疗法 ^[16-17, 21-22]	4	1.23(1.10, 1.39)	0.27, 23%	0.34(0.16, 0.72)	0.42, 0%
纳入患者性别比					
Male > Female ^[12, 15-16, 21-22]	5	1.25(1.12, 1.41)	0.78, 0%	0.34(0.20, 0.56)	0.72, 0%
Male ≤ Female ^[13-14, 18-20]	5	1.16(1.02, 1.32)	0.39, 3%	0.65(0.46, 0.92)	0.01, 73%

3 讨 论

H.pylori 感染已成为一个普遍的世界卫生公共问题。*H.pylori* 感染常始于儿童,有时甚至早于 5 岁之前,感染率达 13.1%~55.9%^[23]。*H.pylori* 的根除有显著的临床意义,包括改善消化不良症状^[24]、治愈消化性溃疡^[25]以及降低胃癌发生的风险^[26]。因此最大限度地提高 *H.pylori* 的根除率是临床工作者的重要任务。在儿童时期,由于没有特异性的临床现象提示筛查 *H.pylori* 的需要,而大多数感染 *H.pylori* 的儿童没有症状^[27],从而不能接受及时的治疗,以致发展为慢性胃炎、消化性溃疡等;因此,临床上患消化性溃疡的儿童患者至少有 80% 与 *H.pylori* 感染相关^[28]。所以,快速而准确的诊断 *H.pylori* 感染且有效地根除是一个紧急的任务。然而,随着抗 *H.pylori* 的治疗,抗生素的广泛使用及其耐药性的增加,导致 *H.pylori*

的根除率的逐渐下降,而且由于抗生素相关的不良反应,如在儿童中较常出现的腹泻、恶心、呕吐等导致患者的依从性较差,从而增加抗 *H.pylori* 治疗的失败率。

新的研究发现益生菌的应用可以为 *H.pylori* 相关疾病提供了新的思路,不仅可以调整定植于胃粘膜上皮细胞的 *H.pylori*,还能调节机体的免疫功能,改善胃肠道微生态环境,提高患者 *H.pylori* 根除治疗的依从性,降低抗生素相关的不良反应。然而对其是否能提高 *H.pylori* 根除治疗的成功率仍存在一定的争议。虽然已有 Meta 分析研究表明益生菌作为增效剂可以提高 *H.pylori* 的根除率和降低其不良反应^[10],但其研究主要针对于成人,而在国内针对于益生菌制剂作为增效剂治疗儿童 *H.pylori* 疗效的研究还是比较少。因此,本 Meta 分析通过系统评价益生菌增效抗 *H.pylori* 根治疗法治疗儿童 *H.pylori* 感染的疗效与抗生素相关的不良反应的改

善情况,研究发现益生菌增效抗 *H.pylori* 治疗儿童 *H.pylori* 感染可能有利于提高 *H.pylori* 根治率且降低总不良反应发生的发生率。

本研究通过纳入最新的且单独针对于儿童的较高质量的 11 项随机对照试验,纳入的益生菌不仅包括单一的乳酸杆菌,还包括益生菌混合菌剂,纳入的抗 *H.pylori* 治疗不仅包括传统的 7 d 或 14 d 三联疗法,还包括序贯疗法,发现益生菌增效 *H.pylori* 治疗儿童 *H.pylori* 感染可能有利于提高 *H.pylori* 根治率,这与 Zheng 等^[26]的研究结果相一致,但在其研究中^[29]提出益生菌增效治疗并不能显著降低不良反应的发生。然而,本研究发现益生菌增效治疗组有利于减少总不良反应的发生,并能减少腹泻、恶心及呕吐的发生率,这与 Lionetti 等^[15] 研究结果相一致。另外,本研究还对在根治疗法过程中最常见的不良反应如腹泻、恶心及呕吐进行亚组分析,结果显示益生菌增效治疗明显减少了这些不良反应的发生;众所周知,腹泻是抗菌疗法中最常见的并发症,发生率为 5%~39%^[30],而本研究发现益生菌增效治疗可明显降低腹泻的发生率,这表明益生菌增效治疗有利于治疗与抗生素相关的腹泻,对于临床治疗有一定的指导意义。此外,本研究分析的治疗完成率在统计学意义上提示 2 组间无差异性,表明益生菌增效治疗不会降低患者的治疗完成率,即患者对益生菌增效治疗具有较好的可接受性,这与 Myllyluoma 等^[31]的随机双盲对照试验中指出使用混合益生菌增效 *H.pylori* 治疗不会降低患者的可接受性的结果是一致的。

另外,为了进一步分析益生菌增效 *H.pylori* 根治疗法对 *H.pylori* 治疗的效果,本研究根据益生菌的种类、对照组是否加用安慰剂、三联或序贯疗法、根治治疗时间等分亚组进行分析,发现混合益生菌增效治疗和单用乳酸杆菌联合治疗在 *H.pylori* 根除率的结果上,两者结果相近,而混合益生菌制剂治疗可能更有利于降低总不良反应的发生率,这提示混合益生菌制剂增效 *H.pylori* 治疗更有利于改善与抗生素相关的不良反应,这一研究结果与 Park 等^[32]的研究结果相一致;但其相关机制目前尚无相关的报道,可能是由于混合益生菌制剂多包含双歧杆菌,而双歧杆菌不但具有增强胃肠免疫功能还具有减轻胃肠组织损伤的作用,从而减少患者不良反应的发生^[33]。对于益生菌联合三联疗法或序贯疗法治疗,亚组分析结果显示联合三联疗法可能比序贯疗法更优,但是原因可能是由于本研究分析纳入序贯疗法的随机对照试验只有 1 个,因此结论证据低,仍

需数量更多规模更大的联合序贯疗法治疗的随机对照试验来验证该结果。对照组是否加用安慰剂的亚组分析结果发现对照组是否加用安慰剂对于根治率影响小。根据根治治疗(主要为三联疗法)时间不同分为 7 d 或 14 d 疗法亚组分析结果说明,14 d 疗法略优于 7 d 疗法,但是优势不明显,需结合经济效益分析方能获取最佳证据。纳入患儿性别比的亚组分析结果显示性别对治疗效果影响较小,但仍需大样本、多中心的随机对照试验来证实这一结论。

目前由于应用于临床治疗的益生菌制剂剂型较多,对于益生菌增效治疗的最佳剂量及治疗时间存在一定争议^[34]。大多数的临床试验采用与标准疗法相同的给药疗程,即 1~2 周,而本研究纳入的 11 个随机对照试验中,疗程范围包括 1~12 周,2 个研究^[18-20]疗程为 1 周,5 个研究^[12,16-17,19,21]为 2 周,4 个研究^[13-15,22]疗程大于 2 周;增效治疗 1 周的平均 *H.pylori* 根除率为 70.3%,总不良反应发生率为 30.1%;增效治疗 2 周的平均 *H.pylori* 根除率为 90.9%,总不良反应发生率为 15.5%;增效治疗大于 2 周的平均 *H.pylori* 根除率为 76.2%,总不良反应发生率为 10.0%;因此,本研究认为 2 周可能是增效治疗的最佳时间,但尚需结合经济学效应进行进一步验证。

同时必须指出,本 Meta 分析所纳入的研究来自包含亚洲、欧洲及北美等国家的儿童,人群范围较广,合计纳入研究人群数量介于 40 到 100 之间,规模尚可,纳入研究的质量较高,均为随机对照试验,多数研究采用了盲法。因此,本研究所得结果具有较高的可靠性及正确性,对临床指导有极大意义。本研究纳入的儿童患者均为有症状的 *H.pylori* 患者,此结论对于无症状的感染者是否使用仍需证实。由于纳入的各研究对于 *H.pylori* 感染诊断标准存在一定差异性、各研究的三联根除治疗方案存在差异,可能会影响结果的真实性。另外,由于纳入的研究仅 2 个研究^[15,19]描述了患者感染 *H.pylori* 的病程及症状严重程度,因此本研究不能进一步探究病程及症状严重程度是否影响治疗效果,这可能给临床指导带来一定的偏倚。同时本研究仅纳入已发表文献,而未对非公开发表的文献的进行检索,可能存在发表偏倚,因此,尚需开展多中心、大样本的随机双盲对照研究,进一步证实本研究的结果。

综上所述,本研究现益生菌增效治疗不仅能提高儿童 *H.pylori* 感染的根治率还能减少不良反应的发生。益生菌治疗具有安全性好、对患者胃肠道影响小等特点,已得到临床工作者认可,且儿童患者较易接受,因此本研究对临床工作者治疗儿童 *H.pylori*

感染可提供一定的临床指导意义。

参 考 文 献

- [1] Dunn BE, Cohen H, Blaser MJ. Helicobacter pylori[J]. Clin Microbiol Rev, 1997, 10(4): 720-741.
- [2] Kusters JG, van Vliet AH, Kuipers EJ. Pathogenesis of Helicobacter pylori infection[J]. Clin Microbiol Rev, 2006, 19(3): 449-490.
- [3] Banatvala N, Mayo K, Megraud F, et al. The cohort effect and Helicobacter pylori[J]. J Infect Dis, 1993, 168(1): 219-221.
- [4] Gasbarrini A, Franceschi F, Armuzzi A, et al. Extradigestive manifestations of Helicobacter pylori gastric infection[J]. Gut, 1999, 45(S1): I9-I12.
- [5] Gold BD, Coletti RB, Abbott M, et al. Helicobacter pylori infection in children: recommendations for diagnosis and treatment[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2000, 31(5): 490-497.
- [6] Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection - The Maastricht III Consensus Report[J]. Gut, 2007, 56(6): 772-781.
- [7] Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C A, et al. Management of Helicobacter pylori infection - the Maastricht IV/ Florence Consensus Report[J]. Gut, 2012, 61(5): 646-664.
- [8] 陈云华, 汪春莲, 谢云. 幽门螺杆菌治病机制及益生菌防治作用的研究进展[J]. 世界华人消化杂志, 2007, 15(25): 2690-2697.
- [9] Schrezenmeir J, de Vrese M. Probiotics, prebiotics, and synbiotics approaching a definition[J]. Am J Clin Nutr, 2001, 73(S2): 361S-364S.
- [10] Gotteland M, Brunser O, Cruchet S. Systematic review: are probiotics useful in controlling gastric colonization by Helicobacter pylori? [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2006, 23(8): 1077-1086.
- [11] Wang ZH, Gao QY, Fang JY. Meta-analysis of the efficacy and safety of Lactobacillus-containing and Bifidobacterium-containing probiotic compound preparation in Helicobacter pylori eradication therapy [J]. J Clin Gastroenterol, 2013, 47(1): 25-32.
- [12] Ahmad K, Fatemeh F, Mehri N, et al. Probiotics for the treatment of pediatric helicobacter pylori infection: a randomized double blind clinical trial[J]. Iran J Pediatr, 2013, 23(1): 79-84.
- [13] Goldman CG, Barrado DA, Balcarce N, et al. Effect of a probiotic food as an adjuvant to triple therapy for eradication of Helicobacter pylori infection in children[J]. Nutrition, 2006, 22(10): 984-988.
- [14] Hurdue V, Plesca D, Dragomir D, et al. A randomized, open trial evaluating the effect of Saccharomyces boulardii on the eradication rate of Helicobacter pylori infection in children[J]. Acta Paediatr, 2009, 98(1): 127-131.
- [15] Lionetti E, Miniello VL, Castellaneta SP, et al. Lactobacillus reuteri therapy to reduce side-effects during anti-Helicobacter pylori treatment in children: a randomized placebo controlled trial[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2006, 24(10): 1461-1468.
- [16] Pan TT, Zhu H, Lu HJ. Efficacy of probiotic assisted triple therapy for Helicobacter pylori infection in children[J]. Strait Pharmaceutical Journal, 2010, 22(2): 109-110.
- [17] Saneeyan H, Layegh S, Rahimi H. Effectiveness of probiotic on treatment of Helicobacter pylori infection in children[J]. J Isfah Med Sch, 2011, 29(146): 882-889.
- [18] Szajewska H, Albrecht P, Topczewska-Cabanek A. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial: effect of Lactobacillus GG supplementation on Helicobacter pylori eradication rates and side effects during treatment in children[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2009, 48(4): 431-436.
- [19] Sykora J, Valeckova K, Amlerova J, et al. Effects of a specially designed fermented milk product containing probiotic Lactobacillus casei DN-114 001 and the eradication of H. pylori in children: a prospective randomized double-blind study[J]. J Clin Gastroenterol, 2005, 39(8): 692-698.
- [20] Tolone S, Pellino V, Vitaliti G, et al. Evaluation of Helicobacter pylori eradication in pediatric patients by triple therapy plus lactoferrin and probiotics compared to triple therapy alone[J]. Ital J Pediatr, 2012, 38: 63.
- [21] 王文建, 罗红英, 魏菊荣, 等. 益生菌对腹痛儿童幽门螺杆菌根除的影响[J]. 中国微生态学杂志, 2011, 23(10): 916-917.
- [22] Wang YH, Huang Y. Effect of Lactobacillus acidophilus and Bifidobacterium bifidum supplementation to standard triple therapy on Helicobacter pylori eradication and dynamic changes in intestinal flora[J]. World J Microbiol Biotechnol. [2013-10-14]. <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11274-013-1490-2>.
- [23] Kindermann A, Lopes A. Helicobacter pylori infection in pediatrics [J]. Helicobacter, 2009, 14(S1): 52-57.
- [24] Mazzoleni LE, Sander GB, Francesconi CF, et al. Helicobacter pylori eradication in functional dyspepsia: HEROES trial[J]. Arch Intern Med, 2011, 171(21): 1929-1936.
- [25] Ford AC, Delaney BC, Forman D, et al. Eradication therapy in Helicobacter pylori positive peptic ulcer disease: systematic review and economic analysis[J]. Am J Gastroenterol, 2004, 99(9): 1833-1855.
- [26] Fuccio L, Zagari RM, Eusebi LH, et al. Meta-analysis: can Helicobacter pylori eradication treatment reduce the risk for gastric cancer? [J]. Ann Intern Med, 2009, 151(2): 121-128.
- [27] Sherman P M. Appropriate strategies for testing and treating Helicobacter pylori in children: when and how? [J]. Am J Med, 2004, 117(S5A): 30S-35S.
- [28] Sabbi T, De Angelis P, Dall'Oglio L. Helicobacter pylori infection in children: management and pharmacotherapy[J]. Expert Opin Pharmacother, 2008, 9(4): 577-585.
- [29] Zheng X, Lyu L, Mei Z. Lactobacillus-containing probiotic supplementation increases Helicobacter pylori eradication rate: Evidence from a meta-analysis[J]. Rev Esp Enferm Dig, 2013, 105(8): 445-453.
- [30] McFarland LV. Epidemiology, risk factors and treatments for antibiotic associated diarrhea[J]. Dig Dis, 1998, 16(5): 292-307.
- [31] Myllyluoma E, Veijola L, Ahlroos T, et al. Probiotic supplementation improves tolerance to Helicobacter pylori eradication[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2005, 21(10): 1263-1272.
- [32] Park SK, Park DI, Choi JS, et al. The effect of probiotics on Helicobacter pylori eradication[J]. Hepatogastroenterology, 2007, 54(79): 2032-2036.
- [33] Miki K, Urita Y, Ishikawa F, et al. Effect of Bifidobacterium bifidum fermented milk on Helicobacter pylori and serum pepsinogen levels in humans[J]. J Dairy Sci, 2007, 90(6): 2630-2640.
- [34] Du YQ, Su T, Fan JG, et al. Adjuvant probiotics improve the eradication effect of triple therapy for Helicobacter pylori infection[J]. World J Gastroenterol, 2012, 18(43): 6302-6307.

(责任编辑: 冉明会)