

幽门螺杆菌感染与胃肠道微生态研究进展

赵汝霖, 汪 亚, 谢 勇

(南昌大学第一附属医院消化科, 南昌 330006)

【摘要】胃肠道微生态稳态在维持正常的宿主生理活动中发挥着重要作用,幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)是常见的胃内病原菌,感染后可引起胃黏膜损伤,甚至导致胃癌发生。Hp 在胃内定植可影响胃肠道微生态稳态,胃肠道菌群也可参与 Hp 致病过程,影响 Hp 致病结局。本文就 Hp 感染与胃肠道微生态之间的相互作用及其对 Hp 致病的影响进行综述。进一步揭示 Hp 感染对胃肠道微生态的影响,胃肠微生态在 Hp 感染致病中的作用及益生菌对 Hp 根除治疗的意义。

【关键词】幽门螺杆菌;根除治疗;胃肠微生态;益生菌

【中图分类号】R573

【文献标志码】A

【收稿日期】2018-07-26

Research advances in *Helicobacter pylori* infection and gastrointestinal microecology

Zhao Rulin, Wang Ya, Xie Yong

(Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Nanchang University)

【Abstract】The homeostasis of gastrointestinal microecology plays a critical role in maintaining normal host physiological activity. *Helicobacter pylori* (Hp) is a common pathogenic bacterium in the stomach and can cause gastric mucosal injury and even gastric cancer after infection. Hp colonization in the stomach can affect the homeostasis of gastrointestinal microecology, and gastrointestinal microbiota may be involved in the pathogenic process of Hp and thus affect the outcome of Hp infection. This article reviews the interaction between Hp infection and gastrointestinal microbiota and its influence on the pathogenesis of Hp, and reveals the influence of Hp infection on gastrointestinal microecology, the role of gastrointestinal microecology in the pathogenesis of Hp infection, and the significance of probiotics in Hp eradication.

【Key words】*Helicobacter pylori*; eradication therapy; gastrointestinal microecology; probiotic

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)在世界范围内感染率超过 50%,Hp 感染引起胃黏膜炎症反应和氧化应激反应,导致胃炎、消化性溃疡和胃癌等多种临床结局,1994 年 WHO 将 Hp 列为第 I 类致癌因子。以往研究多关注 Hp 自身毒力因子对 Hp 感染致病的影响。随着高通量测序技术的发展以及对微生态研究的深入,人们认识到菌群与疾病的发生发展关系密切,菌群在 Hp 感染致病中也起到重要作用。但是胃肠道菌群和 Hp 感染致病之间的具体关系仍不十分清楚。新近研究表明, Hp 感染可导致胃肠道菌群失衡,同时胃肠道菌群也可影响 Hp 在胃内定植及其致病。本文主要介绍 Hp 感染与

胃肠道微生态之间的相互作用及其与 Hp 感染致病的关系。

1 Hp 对胃内菌群的影响

Hp 为微需氧的螺旋状革兰阴性杆菌,主要定植于人体胃窦部。胃部特有的高酸环境使得多数细菌无法在胃内定植, Hp 通过自身尿素酶产氨,为 Hp 建立合适的生存环境,促进其在胃内有效定植。Hp 感染可同时影响胃黏膜和胃液菌群组成,降低胃内菌群多样性,以致病菌 Hp 为主,激活机体免疫应答,导致相关疾病的发生,同时这些因素也会影响胃内的菌群。

1.1 Hp 感染影响胃内菌群并参与致病

存在于人体胃部的复杂菌群结构形成了胃部独特的生态系统,目前在胃内发现了 133 个菌种,主要属于厚壁菌门、变形菌门、放线菌门、拟杆菌门和梭杆菌门等^[1],它们对于维持胃内稳态起到至关重要的作用。Hp 感染可改变胃内原有

作者介绍:赵汝霖, Email: zhaorulin9966@126.com,

研究方向:幽门螺杆菌致病机制。

通信作者:谢 勇, Email: xieyong_tfahoncu@163.com。

基金项目:国家重点研发计划资助项目(编号:2016YFC1302201);南昌大学研究生创新专项资金资助项目(编号:CX2017251)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20190222.0910.037.html>
(2019-02-22)

的菌群结构, Hp 感染者胃内菌群以 Hp 为优势菌, 放线菌门、拟杆菌门和厚壁菌门的相对丰度显著降低, 变形菌门的相对丰度显著增高, 胃内菌群多样性显著降低^[2-4]。德国 1 项研究观察了慢性胃炎患者胃和十二指肠黏膜以及唾液、胃液和十二指肠液中的菌群结构, 结果显示 Hp 感染不仅能影响胃黏膜和胃液活性菌群结构, 还可影响患者口腔以及十二指肠部位的菌群结构^[5]。Dong 等^[6]对同卵双胞胎胃内菌群结构进行分析, 结果表明同卵双胞胎胃内菌群结构并不比无血缘关系个体间有更多的相似性, 而感染 Hp 和非感染者胃内微生物菌群结构各自有相似的聚类, 提示与宿主的遗传因素相比, Hp 感染对胃内微生物菌群的影响更大。此外, Hp 感染导致的不同疾病状态的胃内菌群结构不同。Eun 等^[7]观察了胃炎、肠上皮化生和胃癌患者胃黏膜内菌群变化及其与 Hp 感染的关系, 结果表明 Hp 阳性胃癌患者中螺杆菌属相对丰度显著降低, 而链球菌属的相对丰度显著增加, 胃内菌群的均匀度和多样性均高于胃炎和肠上皮化生患者, 物种组成和聚类分析均显示 Hp 感染组中胃癌患者胃内菌群结构明显不同于慢性胃炎患者, 肠上皮化生患者介于两者之间, 提示胃内菌群的变化可能在 Hp 感染导致的胃癌发生过程中起着重要作用。

Hp 感染除了通过改变胃内菌群组成和降低其多样性外, 还可影响菌群间的相互作用并参与疾病的发生。Das 等^[8]观察了 Hp 感染者胃窦和胃体黏膜内菌群变化及其之间的相互作用, 发现螺杆菌丰度和胃内微生物多样性呈负相关, 另外菌群相互作用网络分析结果显示, 螺杆菌和胃微生物群成员之间相互作用呈负相关, 而除螺杆菌外的微生物之间相互作用为正相关, 并呈现出较高的群内共生/合作倾向。Coker 等^[9]通过对浅表性胃炎、萎缩性胃炎、肠上皮化生和胃癌等共 81 例患者的胃内菌群进行测序分析, 发现 Hp 感染者胃内微生物之间的相互作用明显低于 Hp 阴性者, 并且在浅表性胃炎和肠上皮化生阶段更为明显。

1.2 Hp 感染对胃内菌群的影响与机体免疫反应密切相关

Hp 感染致病除与 Hp 的粘附特性、毒力因子及宿主的遗传学因素等引起胃黏膜损伤相关外, 还与 Hp 感染后引起的免疫炎症反应有关。研究发现 Hp 感染引起的胃内菌群改变和机体免疫反应密切相关, 并且在儿童更为明显。1 项对 86 例儿童和成人消化道症状患者胃内菌群结构的分析结果显示, Hp 感染对儿童胃内菌群的影响和成人不同, 与感染 Hp 的成人相比, Hp 阳性儿童患者胃内菌群多样性增加, 厚壁菌门减少, 变形菌门增加, 同时胃黏膜内 FOXP3、IL-10 和 TGF- β 升高, 表明 Hp 感染后胃内菌群的改变可能与机体免疫耐受有关, 这可能是儿童感染 Hp 后疾病表现较成人轻的原因之一^[10]。

1.3 Hp 与胃内菌群共同作用参与胃黏膜癌变过程

已有体内实验研究证实胃内菌群参与了 Hp 感染致病过程。Lofgren 等^[11]应用无菌和无特定病原体 (SPF) 级的转基因胰岛素-胃泌素 (INS-GAS) 小鼠, 比较了胃内菌群存在与否对 Hp 介导的癌症发生的影响, 结果表明 SPF 级小鼠感染 Hp 后其胃内菌群发生明显改变, 且胃上皮内瘤变发生率明显高于 Hp 感染的无菌小鼠组; 此后, 作者进一步观察了无菌 INS-

GAS 小鼠单纯感染 Hp 和同时给予特定共生菌合并感染 Hp 时对小鼠胃上皮内瘤变发生的影响, 发现胃内有共生菌的小鼠感染 Hp 后的病变程度较单纯 Hp 感染组更重, 且促炎因子水平也出现类似变化, 表明缺乏共生菌群可降低 Hp 感染 INS-GAS 小鼠胃黏膜炎症程度并延缓胃上皮内瘤变的发生, 提示 Hp 与胃内菌群的相互作用可影响其致病性^[12]。Khosravi 等^[13]研究发现 2 种不同来源的胃肠内菌群结构有显著差异的 C57BL/6 小鼠感染 Hp 后, 它们的 Th1 相关的 IgG2c 免疫应答水平以及胃内促炎细胞因子 IL-1 β 、IL-17 和 Reg III γ 的转录水平均具有统计学差异, 胃黏膜肠上皮化生程度也明显不同, 表明胃肠道菌群可能影响机体感染 Hp 后的免疫应答反应和病理改变。新近研究表明胃内菌群加重 Hp 感染诱导的胃黏膜病变, 其机制可能是通过加重胃黏膜炎症以及介导活性氧 (ROS) 和 N-亚硝基化合物生成^[14]。然而目前对 Hp 感染和胃内菌群的关系研究多为相关性研究, 其因果关系及机制尚不明确, 有待进一步研究。

综上, Hp 感染可影响胃内菌群组成, 降低胃内菌群多样性, 并影响宿主免疫应答, Hp 和胃内菌群的相互作用可能参与了 Hp 感染致病过程, 非 Hp 胃微生物群可能在 Hp 相关疾病的发生发展中起到重要作用。Hp 感染改变胃内其他细菌分布的原因仍不清楚, 其原因可能与 Hp 感染所致的炎症、黏膜萎缩等导致胃内 pH 升高, 胃内微生物的生存环境发生改变有关; 另一个可能的原因是 Hp 分解尿素产生的氨和碳酸氢根, 作为原料被其他细菌利用。

2 Hp 感染对肠道菌群的影响

肠道微生物群是一个极其庞大而复杂的系统, 包含细菌、真菌和病毒等。Hp 为外源性细菌, 除了影响宿主胃内菌群结构, 还可改变肠道菌群结构。Kienesberger 等^[15]研究发现 Hp 感染 6 个月后小鼠的胃和肠道菌群结构发生明显变化, 肠道菌群中与机体免疫反应关系密切的 3 个菌科 (*Turicibacteraceae*, *Erysipelotrichaceae*, *Desulfobirionaceae*) 明显增加, 且 Hp 感染不仅可影响胃部微生物群和免疫反应, 还可影响远端的肠道菌群结构和免疫。Hp 感染可导致蒙古沙鼠远端非炎症性的肠黏膜菌群改变, 包括大肠杆菌、肠球菌和拟杆菌/普氏菌比值变化等^[16]。Gao 等^[17]分析了 24 个 Hp 阳性、15 个 Hp 阴性和 8 个曾经感染 Hp 受试者的粪便菌群, 结果发现 Hp 感染和既往感染患者肠道菌群物种多样性明显高于 Hp 阴性患者, 相比于 Hp 阴性患者, 既往 Hp 感染者肠道菌群中拟杆菌门相对丰度显著降低, 而厚壁菌门和变形菌门相对丰度显著升高。He 等^[18]研究发现 Hp 感染加重高脂饮食诱导的小鼠胰岛素抵抗可能与肠道菌群的改变有关, 另有研究表明 Hp 感染影响小鼠的肠道菌群, 并且两者单独或联合影响瘦素、胃饥饿素和胃泌素等胃肠激素的平衡, 可能参与代谢性疾病的发生^[19-21]。多项研究表明 Hp 感染可引起肠道调节性 T 细胞和产 IL-10 的 B 细胞增多, 并可改善肠道炎症^[22-23]。此外, Hp 感染可能通过诱导机体产生免疫耐受, 从而降低炎症性肠病等免疫性疾病的发生风险^[24]。综上, Hp 感染影响肠道菌群结构,

这可能与 Hp 感染造成胃酸和胃泌素分泌水平变化,以及通过黏膜共同免疫反应等机制改变远端肠道微生态环境有关;Hp 与肠道菌群的相互作用可能参与 Hp 感染相关胃肠外疾病的发生发展。

3 根除 Hp 对胃肠道菌群影响和益生菌的调节作用

Hp 感染后机体难以自发清除,若不给予有效治疗将终生感染。Hp 感染和消化性疾病密切相关,根除 Hp 可有效预防消化性溃疡和胃癌等疾病的发生^[25]。Hp 胃炎京都全球共识指出 Hp 阳性者均应接受 Hp 根除治疗,我国第五次 Hp 感染处理共识推荐 PPI+铋剂+2 种抗菌药物的四联方案作为我国 Hp 根除的一线方案^[26]。然而 PPI 抑制胃酸分泌,引起胃内 pH 升高,使机体抵御外源性病原菌的天然屏障受损;并且使用抗菌药物可能导致耐药菌数量增加以及正常菌群数量和种类异常,最终导致菌群紊乱和胃内微环境失衡。抗菌药物的使用对胃肠道微生态的影响程度与其种类、疗程和给药途径等有关。Hp 根除治疗对胃肠道微生态影响如何,是长期还是短期影响,以及这种影响是使已失衡的菌群恢复平衡还是导致菌群紊乱,这些问题的正确解答对我国大规模根除 Hp 和预防胃癌决策的制订具有重要意义。

3.1 根除 Hp 治疗对胃内菌群的影响

Hp 感染诱发胃黏膜炎症,引起胃酸和胃泌素分泌水平变化,使得胃内微环境发生改变,导致胃内微生态失衡。根除 Hp 可有助于恢复胃内微环境的稳态,纠正胃内微生态失衡。多项研究证实 Hp 感染造成的胃内微生态改变和菌群多样性减少可在 Hp 根除治疗后得以恢复^[27-28]。韩国的 1 项研究通过 16S rRNA 焦磷酸测序对 63 例胃窦标本和 18 例胃体黏膜中的菌群进行分析,结果显示根除 Hp 可有效降低胃内非 Hp 硝酸盐还原菌数量^[29]。综上,根除 Hp 有利于使因 Hp 感染而紊乱的胃内菌群恢复至稳态。

3.2 根除 Hp 治疗对肠道菌群的影响

肠道菌群参与机体多种生理功能的调节,抗菌药物的使用是肠道菌群失调的重要诱因,根除 Hp 对肠道菌群的影响及其是否在短期内得以恢复目前仍有争议。Wang 等^[30]观察了伴同疗法(PPI+3 种抗菌药物)根除 Hp 对肠道菌群的影响,结果显示根除后第 15 天肠道菌群结构发生紊乱,第 71 天大部分在肠道菌群的变化得以恢复。也有研究报道尽管 Hp 根除治疗成功者的肠道菌群多样性在短期内恢复至治疗前水平,但部分患者在治疗后 4 年内肠道菌群仍处在“易激惹”状态^[31]。马来西亚 1 项研究显示:在 Hp 根除 18 个月后,患者肠道菌群结构仍异于基线水平^[32]。最新研究表明患者接受 Hp 根除治疗后短期内肠道菌群发生紊乱,但根除后 6~8 周患者肠道菌群 Alpha 多样性即可恢复^[33-34]。因此,根除 Hp 可引起肠道菌群紊乱,其短期影响尤为明显,远期影响尚不明确。此外,根除 Hp 应用的抗菌药物可能使肠道菌群部分细菌产生选择性耐药,这也是值得我们关注的。

3.3 益生菌对 Hp 致病和 Hp 根除疗效的影响

WHO 将益生菌定义为适当剂量下能够对宿主起有利作

用的活菌。有研究证实添加益生菌可提高 Hp 根除率^[35-36],且益生菌应在根除治疗之前或之后使用,而非与抗生素同时使用^[37]。某些益生菌被证明可有效降低根除 Hp 治疗所引起的胃肠道反应,其机制可能与益生菌调节胃肠微生态有关。Oh 等^[38-39]研究显示在 Hp 根除方案中加入益生菌可减轻抗生素所引起的肠道菌群紊乱,降低根除 Hp 治疗后肠道菌群中耐药菌的比例,并且益生菌可减少抗生素对菌群功能基因的影响,从而减少含硒化合物生成,降低肠道刺激和炎症,此外还可增加核苷酸糖生成,多糖利用增加,维持肠道菌群多样性,减少抗生素相关性腹泻的发生。

4 小 结

Hp 感染诱导胃黏膜炎症,胃酸和胃泌素分泌改变,使得胃内酸性环境发生变化,胃内菌群失衡,导致胃内非 Hp 致病菌增多,同时影响宿主的免疫反应,并可能参与 Hp 致病过程;根除 Hp 可恢复胃内微环境稳态,有助于胃内菌群结构恢复正常。Hp 感染引起的胃酸分泌减少可能促发肠道菌群改变,并通过黏膜共同免疫反应等机制改变远端肠道菌群,Hp 与肠道菌群的相互作用可能参与 Hp 感染相关胃肠外疾病的发生与发展。根除 Hp 在一定程度上可恢复胃酸屏障功能,可能有利于部分恢复胃肠道菌群,但 Hp 根除治疗所用的抗菌药物可短期影响肠道微生态,但对肠道微生态不成熟和不稳定者可能带来长期影响。辅助给予微生态制剂可减轻根除 Hp 所引起的肠道菌群紊乱,从而减轻不良反应。

参 考 文 献

- [1] Bik EM, Eckburg PB, Gill SR, et al. Molecular analysis of the bacterial microbiota in the human stomach[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006, 103(3): 732-737.
- [2] Llorca L, Pérez-Pérez G, Urruzuno P, et al. Characterization of the gastric microbiota in a pediatric population according to helicobacter pylori status[J]. Pediatr Infect Dis J, 2017, 36(2): 173-178.
- [3] Klymkiw I, Bilgiler C, Stadlmann A, et al. The human gastric microbiome is predicated upon infection with *Helicobacter pylori*[J]. Front Microbiol, 2017, 8: 2508.
- [4] Ferreira RM, Pereira-Marques J, Pinto-Ribeiro I, et al. Gastric microbial community profiling reveals a dysbiotic cancer-associated microbiota[J]. Gut, 2018, 67(2): 226-236.
- [5] Schulz C, Schütte K, Koch N, et al. The active bacterial assemblages of the upper GI tract in individuals with and without *Helicobacter* infection[J]. Gut, 2018, 67(2): 216-225.
- [6] Dong Q, Xin Y, Wang L, et al. Characterization of gastric microbiota in twins[J]. Current Microbiology, 2017, 74(2): 224-229.
- [7] Eun CS, Kim BK, Han DS, et al. Differences in gastric mucosal microbiota profiling in patients with chronic gastritis, intestinal metaplasia, and gastric cancer using pyrosequencing methods[J]. Helicobacter, 2014, 19(6): 407-416.
- [8] Das A, Pereira V, Saxena S, et al. Gastric microbiome of Indian pa-

- tients with *Helicobacter pylori* infection, and their interaction networks [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 15438.
- [9] Coker OO, Dai Z, Nie Y, et al. Mucosal microbiome dysbiosis in gastric carcinogenesis[J]. Gut, 2018, 67(6): 1024–1032.
- [10] Brawner KM, Kumar R, Serrano CA, et al. *Helicobacter pylori* infection is associated with an altered gastric microbiota in children[J]. Mucosal Immunol, 2017, 10(5): 1169–1177.
- [11] Lofgren JL, Whary MT, Ge Z, et al. Lack of commensal flora in *Helicobacter pylori*-infected INS-GAS mice reduces gastritis and delays intraepithelial neoplasia[J]. Gastroenterology, 2011, 140(1): 210–220.
- [12] Lertpiriyapong K, Whary MT, Muthupalani S, et al. Gastric colonization with a restricted commensal microbiota replicates the promotion of neoplastic lesions by diverse intestinal microbiota in the *Helicobacter pylori* INS-GAS mouse model of gastric carcinogenesis[J]. Gut, 2013, 63(1): 54–63.
- [13] Khosravi Y, Seow SW, Amoyo AA, et al. *Helicobacter pylori* infection can affect energy modulating hormones and body weight in germ free mice[J]. Sci Rep, 2015, 5: 8731.
- [14] Espinoza JL, Matsumoto A, Tanaka H, et al. Gastric microbiota: an emerging player in *Helicobacter pylori*-induced gastric malignancies [J]. Cancer Lett, 2018, 414: 147–152.
- [15] Kienesberger S, Cox LM, Livanos A, et al. Gastric *Helicobacter pylori* infection affects local and distant microbial populations and host responses[J]. Cell Rep, 2016, 14(6): 1395–1407.
- [16] Heimesaat MM, Fischer A, Plickert R, et al. *Helicobacter pylori* induced gastric immunopathology is associated with distinct microbiota changes in the large intestines of long-term infected Mongolian gerbils [J]. PLoS One, 2014, 9(6): e100362.
- [17] Gao JJ, Zhang Y, Gerhard M, et al. Association between gut microbiota and *Helicobacter pylori*-related gastric lesions in a high-risk population of gastric cancer[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2018, 8: 202.
- [18] He C, Yang Z, Cheng D, et al. *Helicobacter pylori* infection aggravates diet-induced insulin resistance in association with gut microbiota of mice[J]. EBioMedicine, 2016, 12: 247–254.
- [19] Khosravi Y, Bunte RM, Chiow KH, et al. *Helicobacter pylori* and gut microbiota modulate energy homeostasis prior to inducing histopathological changes in mice[J]. Gut Microbes, 2016, 7(1): 48–53.
- [20] Khosravi Y, Seow SW, Amoyo AA, et al. *Helicobacter pylori* infection can affect energy modulating hormones and body weight in germ free mice[J]. Sci Rep, 2015, 5: 8731.
- [21] Cui N, Luo H, Xia H, et al. Influence of *Helicobacter pylori* infection on gastrointestinal hormone and colon motility of rats[J]. Am J Med Sci, 2016, 351(5): 520–524.
- [22] Higgins PD, Johnson LA, Luther J, et al. Prior *Helicobacter pylori* infection ameliorates *Salmonella typhimurium*-induced colitis: mucosal crosstalk between stomach and distal intestine[J]. Inflamm Bowel Dis, 2011, 17(6): 1398–1408.
- [23] Wei L, Wang J, Liu Y. Prior to Foxp3⁺ regulatory T-cell induction, interleukin-10-producing B cells expand after *Helicobacter pylori* infection[J]. Pathog Dis, 2014, 72(1): 45–54.
- [24] Yu Y, Zhu S, Li P, et al. *Helicobacter pylori* infection and inflammatory bowel disease: a crosstalk between upper and lower digestive tract[J]. Cell Death Dis, 2018, 9(10): 961.
- [25] Abadi AT, Kusters JG. Management of *Helicobacter pylori* infections[J]. BMC Gastroenterol, 2016, 16(1): 94.
- [26] Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis[J]. Gut, 2015, 64(9): 1353–1367.
- [27] Li TH, Qin Y, Sham PC, et al. Alterations in gastric microbiota after *H. pylori* eradication and in different histological stages of gastric carcinogenesis[J]. Sci Rep, 2017, 7: 44935.
- [28] Li L, Zhou X, Xiao S, et al. The effect of *Helicobacter pylori* eradication on the gastrointestinal microbiota in patients with duodenal ulcer[J]. J Gastrointest Liver Dis, 2016, 25(2): 139–146.
- [29] Jo HJ, Kim J, Kim N, et al. Analysis of gastric microbiota by pyrosequencing: minor role of bacteria other than *Helicobacter pylori* in the gastric carcinogenesis[J]. Helicobacter, 2016, 21(5): 364–374.
- [30] Wang ZJ, Chen XF, Zhang ZX, et al. Effects of anti-*Helicobacter pylori* concomitant therapy and probiotic supplementation on the throat and gut microbiota in humans[J]. Microb Pathog, 2017, 109: 156–161.
- [31] Jakobsson HE, Jernberg C, Andersson AF, et al. Short-term antibiotic treatment has differing long-term impacts on the human throat and gut microbiome[J]. PLoS One, 2010, 5(3): e9836.
- [32] Yap TW, Gan HM, Lee YP, et al. *Helicobacter pylori* eradication causes perturbation of the human gut microbiome in young adults[J]. PLoS One, 2016, 11(3): e151893.
- [33] Chen L, Xu W, Lee A, et al. The impact of *Helicobacter pylori* infection, eradication therapy and probiotic supplementation on gut microenvironment homeostasis: an open-label, randomized clinical trial[J]. EBioMedicine, 2018, 35: 87–96.
- [34] Gotoda T, Takano C, Kusano C, et al. Gut microbiome can be restored without adverse events after *Helicobacter pylori* eradication therapy in teenagers[J]. Helicobacter, 2018[Epub ahead of print]. DOI: 10.1111/hel.12541.
- [35] Lu M, Yu S, Deng J, et al. Efficacy of probiotic supplementation therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. PLoS One, 2016, 11(10): e163743.
- [36] 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.
- [37] Lv Z, Wang B, Zhou X, et al. Efficacy and safety of probiotics as adjuvant agents for *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis[J]. Exp Ther Med, 2015, 9(3): 707–716.
- [38] Oh B, Kim BS, Kim JW, et al. The effect of probiotics on gut microbiota during the *Helicobacter pylori* eradication: randomized controlled trial[J]. Helicobacter, 2016, 21(3): 165–174.
- [39] Oh B, Kim JW, Kim BS. Changes in the functional potential of the gut microbiome following probiotic supplementation during *Helicobacter pylori* treatment[J]. Helicobacter, 2016, 21(6): 493–503.

(责任编辑:冉明会)