

## 幽门螺杆菌根除疗法对肠道微生态的影响

陈小锋 邹清华\*

(北京大学医学部基础医学院病原生物学系 北京 100191)

**摘要:** 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*)感染是世界范围关注的焦点, 进行幽门螺杆菌根除治疗是世界各国针对感染所采取的一项重要举措。但随着幽门螺杆菌耐药率, 尤其是对大环内酯类药物耐药率的增加, 标准三联疗法根除效果逐渐不能满足需求, 更多的疗法得以推出。但是新推出的诸多疗法都应用了比以前更大剂量、更多种类甚至更长疗程的抗生素, 这对于肠道微生物的生态结构和数量都可能造成严重影响, 甚至可能产生严重的副作用, 同时也可能会对其耐药性产生影响。本文回顾了近 20 年来幽门螺杆菌根除治疗对肠道微生态的影响和一些新型实验疗法的研究结果, 以对上述问题进行探讨。

**关键词:** 幽门螺杆菌, 根除疗法, 肠道菌群, 耐药性, 益生菌

## Effects of *Helicobacter pylori* eradication therapy on gut microflora

CHEN Xiao-Feng ZOU Qing-Hua\*

(Department of Microbiology, Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China)

**Abstract:** The infection of *Helicobacter pylori* is increasingly drawing the world's attention, and the radical treatment is the main measure taken by most countries aiming to reduce the rate of infection and subsequent health problems such as peptic ulcer, gastritis and gastric cancer. However, with the increase of drug resistance, especially the increase of macrolide drug resistance, the standard triple therapy is losing its power in controlling the bacteria and new therapies are in urgent need. But most of the new therapies use a longer course, a larger dose and a wider range of antimicrobial agents, and thus can bring severe influences on the structure and quantity of the gut microflora, which may result in severe side effects. Moreover, the deteriorating situation of the antimicrobial resistance will be exacerbated. This review summarized researches in the recent 20 years focusing on the effects that the eradication therapy may bring to the gut microflora. We also summarized some new experimental therapies, thus try to draw a clear profile of our current situation and give some clues for the treatment of *Helicobacter pylori*.

**Keywords:** *Helicobacter pylori*, Eradication therapy, Gut microflora, Drug resistance, Probiotics

**Foundation item:** National Natural Science Foundation of China (81572041)

\***Corresponding author:** Tel: 86-10-82805070; E-mail: zouqinghua@bjmu.edu.cn

**Received:** October 20, 2017; **Accepted:** December 08, 2017; **Published online** (www.cnki.net): December 21, 2017  
基金项目: 国家自然科学基金(81572041)

\***通信作者:** Tel: 86-10-82805070; E-mail: zouqinghua@bjmu.edu.cn

**收稿日期:** 2017-10-20; **接受日期:** 2017-12-08; **网络首发日期**(www.cnki.net): 2017-12-21

当前, 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*)感染已经是世界范围内的问题, 国际上采取的常规方法是进行根除治疗, 从而预防由此菌感染所可能带来的相关胃肠道疾病的风险。但近些年来幽门螺杆菌耐药性急剧增加, 根除疗法的方案也在不断改变, 其中抗生素应用的增多引发了一系列的担忧。肠道菌群是人体正常组成部分之一, 对人体正常功能的维持和调控发挥着不可估量的作用。已有研究表明针对幽门螺杆菌的根除疗法会对肠道菌群产生较大影响, 不仅会导致其数量发生改变, 还会导致其产生质量上的改变, 包括耐药性增加以及一些罕见定殖菌的出现, 如艰难梭菌(*Clostridium difficile*)、酵母菌(Yeast)等, 这些改变严重影响了肠道微生态的正常结构与功能, 使一些外源性和内源性的机会致病菌趁虚而入, 造成机体的机会性感染<sup>[1]</sup>。因此一些学者对根除疗法可能带来的后续影响感到担忧<sup>[2]</sup>; 同时一些根除疗法还可能导致严重副作用, 影响患者对根除治疗的依从性<sup>[3]</sup>, 抑或在肠道中形成持续存在的耐药菌, 形成潜在的耐药基因池<sup>[4]</sup>。因而在进行根除治疗时, 尤其在许多国家尝试进行全国范围根除治疗的情形下, 对这些问题的考虑显得尤为重要。本文对近 20 年来幽门螺杆菌根除治疗对肠道微生态的影响以及一些新型根除疗法的研究结果进行综述, 以期对幽门螺杆菌根除治疗提供指导。

## 1 幽门螺杆菌感染与疗法现状

自 1983 年首次从慢性活动性胃炎患者的胃黏膜活检组织中被成功分离以来, 幽门螺杆菌感染已引起了全世界的重视。其感染率接近 50%, 在发展中国家感染率高达 90%, 是多种胃肠道疾病如胃炎、胃溃疡、胃癌等疾病的病因。抗菌根除治疗是当今世界各国所采取的一项重要措施, 然而其有效性却在逐渐丧失, 曾经主流的三联疗法已由于过高的克拉霉素耐药性而导致根除率下降, 目前在世界范围内多个国家已经开始推行四联疗法, 包括伴同疗法、序贯疗法、镶嵌疗法等<sup>[5]</sup>。

这些疗法在根除幽门螺杆菌过程中发挥了巨大作用, 但由于幽门螺杆菌对抗菌药物耐药性逐渐升高以及世界各区域耐药性存在差异, 有学者认为个体化治疗更为合适, 也有研究证实个体化治疗疗效甚至优于伴同疗法<sup>[6]</sup>。同时, 探索更多的混合疗法也是可取之道。但是总而言之, 随着幽门螺杆菌耐药性的逐渐增强, 进行根除治疗时所使用的抗生素种类和数量以及持续时间都在增加, 其对消化道固有菌群的结构和数量以及耐药性产生的影响令人堪忧。

## 2 根除疗法对人体正常菌群的影响

### 2.1 根除疗法对正常菌群结构的影响

当下广泛使用的根除疗法一般都由两部分组成, 即质子泵抑制剂(PPI)及抗生素, 研究根除疗法对正常菌群结构的影响也可以由此展开。

有研究者单独对 PPI 带来的影响进行了研究, 发现在鼠模型上长期使用兰索拉唑可以导致回肠细菌组成改变, 变形菌门(以埃希氏菌和巴斯德菌为主)占主导地位, 厚壁菌门(梭菌和乳酸菌)也增多<sup>[7]</sup>; 也有研究者发现抑制胃酸分泌药物(尤以 PPI 为著)的使用与沙门氏菌和弯曲杆菌感染存在相关性<sup>[8]</sup>; 近期还有研究者发现 PPI 的使用导致肠道共生菌数量和种类的下降, 并且在肠道内发现了大量的咽喉部共生菌<sup>[9]</sup>和口腔细菌<sup>[10]</sup>; 也有研究者认为 PPI 的使用在总体上没有影响肠道菌群的多样性, 但在某些特定类群上却发生了显著的变化, 例如会导致链球菌和肠球菌增加, 而这会导致正常菌群定殖抗力下降, 从而使机体更易感染艰难梭菌<sup>[11]</sup>。总之, 虽然研究者在 PPI 对肠道菌群究竟会造成何种程度及何种类型的影响这一问题上尚未达成共识, 但是已经明确 PPI 的应用即使是单独使用也会对肠道菌群造成确切而显著的影响。

更多的研究者则是以根除疗法为一个整体来探讨其对肠道菌群造成的影响。目前研究认为, 在菌群结构的影响上, 根除疗法带来的最大影响是对生态平衡的破坏, 导致菌群定殖抗力下降、敏感

菌减少、耐药菌增多,同时一些内源性或外源性的微生物如艰难梭菌和酵母菌等容易引起机会性感染。在较早期的试验中,大多使用了微生物培养的传统研究方法对消化道各部位的菌群变化进行研究。结果发现根除疗法会导致唾液、胃黏膜以及肠道等处的菌群结构发生改变,其中最为显著的变化位于肠道菌群中。例如在标准的三联疗法中,研究者观察到肠杆菌、肠球菌(*Enterococcus*)和消化链球菌(*Peptostreptococcus*)显著升高,部分患者可能出现酵母菌定殖,而厌氧菌则受到较大的抑制,包括双歧杆菌属(*Bifidobacterium*)、梭状芽孢杆菌属(*Clostridium*)、拟杆菌属(*Bacteroides*)<sup>[1]</sup>等,总厌氧菌的数目也大量减少。厌氧菌是肠道定殖抗力的重要组成部分,因而这一变化可能影响重大。在利用奥美拉唑和阿莫西林治疗的患者唾液中发现草绿色链球菌( $\alpha$ -Hemolytic *Streptococcus*)和嗜血杆菌属(*Haemophilus*)数量下降、厌氧菌严重减少,只用奥美拉唑和奥美拉唑合并阿莫西林二联的患者胃内发现酵母菌定殖<sup>[12]</sup>。该研究者还对此变化的持续情况进行了探索,结果发现在阿莫西林甲硝唑三联疗法组厌氧菌的变化于治疗后4周内恢复正常,而克拉霉素甲硝唑三联疗法组导致厌氧菌的降低在治疗结束4周之后依然持续,因而研究者认为厌氧菌的降低很可能与甲硝唑和克拉霉素的应用有关<sup>[12]</sup>。另外也有研究者得到了类似的结果,但他们同时还发现,在接受了标准根除疗法的患者体内检出了艰难梭菌毒素A<sup>[13]</sup>。

近些年来,随着高通量测序技术的应用,对抗生素引起的肠道菌群变化有了一些更为详尽的结果。有研究人员发现尽管应用抗生素前后肠道菌群的总体多样性、丰度、均匀度等基本相近,但是某些具体门、属的细菌变化却十分显著,其中拟杆菌门(*Bacteroidetes*)的下降以及厚壁菌门(*Firmicutes*)的对应上升值得注意<sup>[14]</sup>;此外,还发现了产短链脂肪酸的细菌群增加,而已有研究证明,在啮齿类动物体内这类细菌的增加可能通过激活G蛋白偶联的游离脂肪酸受体促进PYY激素和GLP-1激素

的释放,从而显著增加营养的摄入并促进其蓄积,是可能引起代谢紊乱的源头<sup>[15-16]</sup>。还有研究者发现经过标准疗法的患者胃黏膜上酵母样真菌的检出率增加了一倍,据此认为根除疗法后肠道内真菌数量的增加可能是由于胃黏膜内的真菌向肠道内流动所致,而且根除治疗后形成的胃酸被抑制、微生物菌群定殖抗力受损的微环境为这种迁移提供了绝佳的条件<sup>[17]</sup>。另一组研究人员采用“鸟枪法”宏基因组学的研究方法,对幽门螺杆菌根除治疗后患者肠道菌群的改变进行分析,用一种特定的度量方式(Bray-Curtis 测量标准下的香农多样性指数和分类学测量),将肠道菌群的改变程度分为轻、中、重3个等级。其中82%的患者肠道菌群改变情况符合轻度到中度的标准,这种程度的改变在治疗结束后2周即可基本恢复正常,以拟杆菌增加而双歧杆菌和优杆菌的减少为主要表现;但重度改变的患者依然占有18%的比例,这些患者肠道菌群的改变情况在治疗结束后至少会持续4周,而且主要以埃希氏菌的改变为主。本课题组对目前普遍采用的幽门螺杆菌伴同疗法对机体正常菌群的影响进行了研究,结果发现伴同疗法可明显影响肠道及咽部正常菌群的结构,肠道总需氧菌数量显著提高。由于多数需氧菌被认为是条件致病菌,其数量的增加可能引起腹泻、软便等胃肠道反应,与本课题组研究中患者报告的常见不良反应“大便习惯改变”相对应。值得注意的是,在伴同疗法完成后8周,除酵母菌外,所有改变均恢复至用药前水平,与文献[18]报道的临床此疗法不良反应的恢复时间一致。总之,截至目前的研究发现,根除幽门螺杆菌的各种疗法可在一定程度上导致肠道菌群发生紊乱,相对一致的结论是会引起各种厌氧菌的下降和总需氧菌的上升,这种改变可能会影响肠道的定殖抗力,但这些变化多会在一段时间后恢复正常,因此目前的根除疗法相对较安全。值得注意的是,也有一些改变在治疗结束后持续存在,可能会产生长远的影响,但目前相关的研究并不全面,亟待研究人员的进一步跟进。

## 2.2 根除疗法对正常菌群耐药性的影响

根除疗法除了会对菌群结构造成改变之外,还会对幽门螺杆菌以及消化道固有菌群的耐药性产生影响,甚至会诱导一些未曾定殖的菌群定殖,以及出现相应的耐药菌。有研究发现行根除疗法之后,肠道菌群中耐药的链球菌、肠球菌以及肠杆菌(尤其是其中耐药的克雷伯菌<sup>[19]</sup>)会被筛选出来。然而肠道细菌的耐药性,如同肠道菌群结构的改变一样,在肠道自身修复功能的作用下,大多数会在治疗结束后4周左右恢复正常,但是仍有一些改变可能会持续数年<sup>[20]</sup>,即使停用了抗生素,耐药性仍然存在,如大环内酯类耐药的肠球菌和金黄色葡萄球菌就会长期存在(1-3年),它们可对克拉霉素高度耐药<sup>[21]</sup>;此外肠球菌本身就对多种抗生素耐药,其对大环内酯类的耐药是普遍存在的,这种耐药主要来源于质粒或者转位子所携带的 *erm(B)* 基因,而根除结束后出现的长期持续的耐药肠球菌也拥有 *erm(B)* 基因<sup>[22]</sup>,甚至有研究者发现即使是在治疗结束4年之后, *erm(B)* 基因依旧保持在一个较高的水平,意味着由于根除疗法对肠道菌群的选择,肠道菌群中的抗生素耐药性维持了相当长的时间而没有改善<sup>[23]</sup>。本课题组的研究结果显示伴同疗法可以显著影响肠道和咽部固有菌群的耐药性,但这种改变大多在治疗后第71天恢复至用药前水平<sup>[18]</sup>。尽管某些类型的耐药(比如前述的对大环内酯类耐药的肠球菌或者拟杆菌)并不会直接的临床表现,但是这些耐药菌却会成为耐药基因的储备库,通过横向或者纵向传递的方式传播耐药基因<sup>[4]</sup>,其长期存在更会使这种影响扩大化,如1992-1997年间大环内酯类耐药性由9%上升至53%,其中 *erm(B)* 的作用功不可没,而这种耐药性的传播与上升则可能会在关键时刻导致更大的危害<sup>[24]</sup>。因此,对幽门螺杆菌根除疗法可能导致的细菌耐药性的产生还需要进行长期的观察。

## 2.3 抗生素应用的副作用

除了对肠道菌群种类和数量产生影响,抗生素应用所带来的副作用也备受关注。常见的副作用包

括腹痛、腹泻、恶心、舌炎和呕吐等,其发生率在2%-50%左右,总的发生率约20%<sup>[6]</sup>。肠道菌群结构的变化可能导致的最严重不良反应是假膜性肠炎,以往研究中很多针对病原微生物研究<sup>[1]</sup>的艰难梭菌感染者并未表现出临床症状,可能这些患者感染的是不产毒型艰难梭菌。

## 3 一线疗法以外的可行举措

前已述及,随着幽门螺杆菌耐药性的逐渐增强,根除疗法所需抗生素的种类和数量,甚至持续时间都在增加,长期来看,这种策略上的改变并不会为增加根除率和抑制副作用产生良好作用<sup>[25]</sup>,必需探讨新的途径和一些可替代的选择方案以应对幽门螺杆菌感染。混合疗法是近年来在一线疗法之外提出的新疗法,是在标准三联疗法的基础上通过预处理、后处理或同步处理的方式将一些传统根除疗法之外的物质添加入新的疗法之中,其中最具有前景的一个方法就是联用益生菌,尤其是与标准三联疗法联用益生菌。

### 3.1 益生菌的作用

#### 3.1.1 单独益生菌治疗

对益生菌抗幽门螺杆菌的作用首次认识是在1989年,研究者发现当培养基中存在嗜酸乳酸杆菌 La-1 (*Lactobacillus acidophilus* La-1)时幽门螺杆菌在体外的生长速度被抑制<sup>[26]</sup>,此后有学者首次开始研究益生菌在人体中对幽门螺杆菌定殖的影响。研究者利用了乳酸双歧菌 Bb12 和嗜酸乳酸杆菌 La-5 (*Lactobacillus acidophils* La-5),发现应用益生菌治疗患者的幽门螺杆菌细菌密度有所减少,但是并未被完全清除<sup>[27]</sup>。在近几年的研究中,单独应用益生菌进行治疗的研究不多,但也有研究者尝试不同益生菌菌种的单独治疗,并对其疗效进行了评估,使用的菌种包括罗伊氏乳杆菌 (*Lactobacillus reuteri*)、Biogaia 的双菌制剂 Gastrus 以及一种八菌混合制剂 VSL3<sup>[28-31]</sup>,除了八菌制剂达到了32.5%的根除率之外,另两种益生菌制剂均只是减轻了幽门螺杆菌感染的程度,并不能

达到根治效果,只有联用了抗生素或三联疗法才有根除疗效。

### 3.1.2 标准三联疗法混合益生菌治疗

随着幽门螺杆菌耐药率的逐渐上升,尤其是对喹诺酮类药物耐药率的上升,以及患者依从性的下降(主要是由于抗生素疗法带来的副作用如腹泻所导致),标准三联疗法对幽门螺杆菌的根除率较之以前已经明显降低,有的地区某些三联疗法的根除率仅为60%左右<sup>[32]</sup>。因而自2011年起,全世界大多数国家和地区开始推广四联疗法,但是一些混合疗法的发现又让三联疗法的根除率有了进一步的改善。

添加益生菌是这些混合疗法中较为有效的治疗手段,不少研究都表明标准三联疗法联用益生菌能够提升根除率<sup>[3]</sup>,在克拉霉素耐药率较低的国家——泰国<sup>[25]</sup>,研究者发现三联疗法联用益生菌的根除率甚至可达90%<sup>[33]</sup>,已经达到了部分当前一线疗法的根除水平,但一个巴西的研究却认为这种说法还有待验证<sup>[34]</sup>。不过在近年研究较多的罗伊氏乳杆菌相关试验中,研究者发现抗生素联用罗伊氏乳杆菌的确可增加根除率<sup>[30,35-36]</sup>。减少抗生素使用所带来的副作用对于幽门螺杆菌根除治疗有十分重要的意义,大多数因为依从性不好而导致根除失败的患者主要是由于抗生素所带来的副作用而中止了治疗,因而添加益生菌对于提升根除成功率增加了一重保障<sup>[37]</sup>。然而,也有研究者的结果显示联用益生菌并不能对根除率有所帮助,只是减少了副作用<sup>[38]</sup>,有的研究者发现益生菌的功能只是这两者之一<sup>[39]</sup>,甚至有的研究者认为尽管添加益生菌可以提升根除率、降低副反应发生率,但依旧无法改善患者依从性<sup>[40]</sup>。

此外,联用益生菌还可以对肠道微生态环境有所改善,有研究者分别使用16S rRNA基因焦磷酸测序和宏基因组测序法对单独服用抗生素和联用益生菌的患者粪便进行分析<sup>[41-42]</sup>,发现肠道功能基因家族在单独抗生素组的变化比益生菌组大,在益生菌组中与含硒化合物代谢相关的基因组成减少,而与核苷酸糖代谢相关的基因则增加。研究者认

为,联用益生菌的这种变化是由于对肠道刺激的减少以及对细菌多样性的维持,这种改变可能扮演着有益的角色,解释了副作用减少的可能机制。宏基因组学还发现联用益生菌能够减少肠道菌群结构的失衡,增加瘤胃乳酸杆菌的丰度(传统粪便培养很少培养出来),从而有益于人类健康。此外,目前对于益生菌的种类以及使用方式也存在不同的观点,本课题组对应用伴同疗法并联用益生菌对肠道菌群的影响进行了研究,发现补充布拉氏酵母菌有助于维持肠道菌群的稳定,减少不良反应的发生,而且与伴同疗法同步补充益生菌可能比伴同疗法完成后补充更有效<sup>[18]</sup>。鉴于目前的研究结果仍然有限,应鼓励开展更多相关研究,以期明确最优的益生菌补充方法(菌种、剂量、补充时间)。

### 3.1.3 益生菌应用的国内外共识

虽然之前研究中应用益生菌的效果尚有所差异,但一些国家对于益生菌的使用已经有了基本的共识。早在2012年第四届马斯特里赫特-佛罗伦萨幽门螺杆菌感染诊疗共识中,研究者们就将益生菌作为减少幽门螺杆菌根除治疗中副作用的辅助治疗手段,但由于当时许多临床试验的质量较差以及涉及的研究中心数量较少,其证据等级和推荐等级并不高<sup>[43]</sup>;2015年第四届耶鲁/哈佛工作组制定了一份益生菌应用推荐共识,认为益生菌应用的一个重要领域是腹泻,包括抗生素相关性腹泻,而这也是幽门螺杆菌根除治疗的副作用之一,该指南还给出了最为有效的益生菌种类<sup>[44]</sup>;在2016年的共识中,益生菌被认为可以用于减少抗生素相关的腹泻、预防艰难梭菌感染以及减少幽门螺杆菌根除治疗带来的副作用<sup>[45]</sup>;中华预防医学会微生态学会也于2016年首次制定了我国关于微生态调节剂临床应用的专家共识,将提高幽门螺杆菌根除率、减轻或消除幽门螺杆菌根除疗法过程中的不良反应以及抗生素相关性腹泻纳入益生菌的临床应用范畴<sup>[46]</sup>。一些研究者通过对大量试验进行Meta分析,也得出了类似的结论,认为相较于单独的幽门螺杆菌根除方案,联用益生菌的方案能够更有效地

清除细菌并且减少副作用的发生<sup>[47-48]</sup>。总之,现在一般认为在幽门螺杆菌根除治疗过程中,添加益生菌可以起到减少副反应、提高根除率的作用,也在国内外达成了一些共识,但尚未达成普遍共识,仍有研究者的结论与之相悖,而且其具体临床应用价值也需要进一步探讨。

### 3.2 其他混合疗法

针对三联疗法由于耐药性提升而导致根除成功率降低和副作用较多的解决方案除了联用益生菌之外,还有一些其他的研究给出了可能的解决方案,这些方案主要是和三联疗法联用的一些混合治疗<sup>[5]</sup>。如利用 N-乙酰半胱氨酸预处理,对那些之前根除失败次数较多的顽固患者,依旧可以提高其根除成功率<sup>[49]</sup>;他汀类的药物,由于其自身抗炎的机制,在提升根除成功率方面也具有作用<sup>[50]</sup>。

## 4 展望

幽门螺杆菌作为世界范围内的严重感染源,各国对其所采取的根除措施至关重要,但是随着其耐药率的逐渐增加,对根除疗法的要求也不断提高,使得使用抗生素的量、种类、时间等都不断增加,这对于肠道菌群的微生态结构和耐药性都会造成影响,最终可能导致出现不良反应,使患者依从性降低或在体内形成耐药基因池而对人体存在潜在威胁,因而在进行根除疗法时需要考虑这些方面,但目前的挑战在于研究的数量过少,研究结论尚未完全统一,因而亟需进一步的深入研究。现行的根除疗法如四联疗法或序贯疗法、同步疗法等根除效果尚好,但是也不能持续长久地保障良好的根除效果,同时对于已经出现或可能出现的不良反应也没有改善,因而亟需探寻一些新的可替代的治疗方案用于长久根除幽门螺杆菌感染,现行研究中的混合疗法有较好的前景,其中关于联用益生菌混合疗法的研究较多,虽然研究结果尚未统一,但是关于益生菌的安全性已基本达成共识,一些国家关于益生菌的应用也有了基本的共识,因而对于根除疗法的患者联用益生菌是一个理想的选择。

## REFERENCES

- [1] Bühlhling A, Radun D, Müller WA, et al. Influence of anti-*Helicobacter* triple-therapy with metronidazole, omeprazole and clarithromycin on intestinal microflora[J]. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 2001, 15(9): 1445-1452
- [2] Malnick SD, Melzer E, Attali M, et al. *Helicobacter pylori*: friend or foe?[J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2014, 20(27): 8979-8985
- [3] Homan M, Orel R. Are probiotics useful in *Helicobacter pylori* eradication?[J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2015, 21(37): 10644-10653
- [4] Dzierzanowska-Fangrat K, Dzierzanowska D. *Helicobacter pylori*: microbiology and interactions with gastrointestinal microflora[J]. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 2006, 57(Suppl 3): 5-14
- [5] Ermis F, Tasci ES. Current *Helicobacter pylori* treatment in 2014[J]. *World Journal of Methodology*, 2015, 5(2): 101-107
- [6] Zhou LY, Zhang JZ, Song ZQ, et al. Tailored versus triple plus bismuth or concomitant therapy as initial *Helicobacter pylori* treatment: a randomized trial[J]. *Helicobacter*, 2016, 21(2): 91-99
- [7] Minalyan A, Gabrielyan L, Scott D, et al. The gastric and intestinal microbiome: role of proton pump inhibitors[J]. *Current Gastroenterology Reports*, 2017, 19(8): 42
- [8] Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression[J]. *The American Journal of Gastroenterology*, 2007, 102(9): 2047-2056
- [9] Jackson MA, Goodrich JK, Maxan ME, et al. Proton pump inhibitors alter the composition of the gut microbiota[J]. *Gut*, 2015, 65(5): 749-756
- [10] Imhann F, Bonder MJ, Vich VA, et al. Proton pump inhibitors affect the gut microbiome[J]. *Gut*, 2016, 65(5): 740-748
- [11] Freedberg DE, Toussaint NC, Chen SP, et al. Proton pump inhibitors alter specific taxa in the human gastrointestinal microbiome: a crossover trial[J]. *Gastroenterology*, 2015, 149(4): 883-885.e9
- [12] Stark CA, Adamsson I, Edlund C, et al. Effects of omeprazole and amoxycillin on the human oral and gastrointestinal microflora in patients with *Helicobacter pylori* infection[J]. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 1996, 38(6): 927-939
- [13] Imase K, Takahashi M, Tanaka A, et al. Efficacy of *Clostridium butyricum* preparation concomitantly with *Helicobacter pylori* eradication therapy in relation to changes in the intestinal microbiota[J]. *Microbiology and Immunology*, 2008, 52(3): 156-161
- [14] Yap TWC, 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): e0151893
- [15] Cherbut C, Ferrier L, Rozé C, et al. Short-chain fatty acids modify colonic motility through nerves and polypeptide YY release in the rat[J]. *The American Journal of Physiology*, 1998, 275(1): G1415-G1422
- [16] Tolhurst G, Heffron H, Lam YS, et al. Short-chain fatty acids stimulate glucagon-like peptide-1 secretion via the G-protein-coupled receptor FFAR2[J]. *Diabetes*, 2012, 61(2): 364-371
- [17] Khomeriki SG. Standard therapeutic regimens in *H. pylori* infection leads to activation of transitory fungal flora in gastric

- mucus[J]. *Experimental & Clinical Gastroenterology*, 2014(5): 16-20
- [18] 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]. *Microbial Pathogenesis*, 2017, 109: 156-161
- [19] Adamsson I, Nord CE, Lundquist P, et al. Comparative effects of omeprazole, amoxycillin plus metronidazole versus omeprazole, clarithromycin plus metronidazole on the oral, gastric and intestinal microflora in *Helicobacter pylori*-infected patients[J]. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 1999, 44(5): 629-640
- [20] Sjölund M, Wreiber K, Andersson DI, et al. Long-term persistence of resistant *Enterococcus* species after antibiotics to eradicate *Helicobacter pylori*[J]. *Annals of Internal Medicine*, 2003, 139(6): 483-487
- [21] Jakobsson H, Wreiber K, Fall K, et al. Macrolide resistance in the normal microbiota after *Helicobacter pylori* treatment[J]. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 2007, 39(9): 757-763
- [22] Shoemaker NB, Vlamakis H, Hayes K, et al. Evidence for extensive resistance gene transfer among *Bacteroides* spp. and among *Bacteroides* and other genera in the human colon[J]. *Applied and Environmental Microbiology*, 2001, 67(2): 561-568
- [23] 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
- [24] Cresti S, Lattanzi M, Zanchi A, et al. Resistance determinants and clonal diversity in group A streptococci collected during a period of increasing macrolide resistance[J]. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2002, 46(6): 1816-1822
- [25] Lopes D, Nunes C, Martins MCL, et al. Eradication of *Helicobacter pylori*: past, present and future[J]. *Journal of Controlled Release*, 2014, 189: 169-186
- [26] Bhatia SJ, Kochar N, Abraham P, et al. *Lactobacillus acidophilus* inhibits growth of *Campylobacter pylori* in vitro[J]. *Journal of Clinical Microbiology*, 1989, 27(10): 2328-2330
- [27] Wang KY, Li SN, Liu CS, et al. Effects of ingesting *Lactobacillus*- and *Bifidobacterium*-containing yogurt in subjects with colonized *Helicobacter pylori*[J]. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2004, 80(3): 737-741
- [28] Rosania R, Minenna MF, Giorgio F, et al. Probiotic multistrain treatment may eradicate *Helicobacter pylori* from the stomach of dyspeptics: a placebo-controlled pilot study[J]. *Inflammation & Allergy Drug Targets*, 2012, 11(3): 244-249
- [29] Mehling H, Busjahn A. Non-viable *Lactobacillus reuteri* DSMZ 17648 (Pylopass<sup>TM</sup>) as a new approach to *Helicobacter pylori* control in humans[J]. *Nutrients*, 2013, 5(8): 3062-3073
- [30] Francavilla R, Polimeno L, Demichina A, et al. *Lactobacillus reuteri* strain combination in *Helicobacter pylori* infection: a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 2014, 48(5): 407-413
- [31] Holz C, Busjahn A, Mehling H, et al. Significant reduction in *Helicobacter pylori* load in humans with non-viable *Lactobacillus reuteri* DSM17648: a pilot study[J]. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, 2015, 7(2): 91-100
- [32] Yuan YH, Ford AC, Khan KJ, et al. Optimum duration of regimens for *Helicobacter pylori* eradication[J]. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013(12): CD008337
- [33] Taweesak T, Dechsukhum C, Leeansaksiri W, et al. Effect of pretreatment with *Lactobacillus delbrueckii* and *Streptococcus thermophilus* on tailored triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a prospective randomized controlled clinical trial[J]. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention Apjcp*, 2015, 16(12): 4885-4890
- [34] Navarro-Rodriguez T, Silva FM, Barbuti RC, et al. Association of a probiotic to a *Helicobacter pylori* eradication regimen does not increase efficacy or decreases the adverse effects of the treatment: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *BMC Gastroenterology*, 2013, 13: 56
- [35] Ojetti V, Bruno G, Ainora ME, et al. Impact of *Lactobacillus reuteri* supplementation on anti-*Helicobacter pylori* Levofloxacin-based Second-line therapy[J]. *Gastroenterology Research and Practice*, 2012, 2012: 740381
- [36] Dore MP, Cuccu M, Pes GM, et al. *Lactobacillus reuteri* in the treatment of *Helicobacter pylori* infection[J]. *Internal and Emergency Medicine*, 2014, 9(6): 649-654
- [37] McFarland LV, Huang Y, Wang L, et al. Systematic review and meta-analysis: Multi-strain probiotics as adjunct therapy for *Helicobacter pylori* eradication and prevention of adverse events[J]. *United European Gastroenterology Journal*, 2016, 4(4): 546-561
- [38] Zojaji H, Ghobakhlu M, Rajabalinia H, et al. The efficacy and safety of adding the probiotic *Saccharomyces boulardii* to standard triple therapy for eradication of *H. pylori*: a randomized controlled trial[J]. *Gastroenterology and Hepatology from Bed to Bench*, 2013, 6(S1): S99-S104
- [39] Testerman TL, Morris J. Beyond the stomach: an updated view of *Helicobacter pylori* pathogenesis, diagnosis, and treatment[J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2014, 20(36): 12781-12808
- [40] Zhang MM, Qian W, Qin YY, et al. Probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy: a systematic review and meta-analysis[J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2015, 21(14): 4345-4357
- [41] 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
- [42] 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
- [43] Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the maastricht IV/florence consensus report[J]. *Gut*, 2012, 61(5): 646-664
- [44] Recommendations for probiotic Use-2015 update: proceedings and consensus opinion erratum[J]. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 2016, 50(9): 800
- [45] Valdovinos MA, Montijo E, Abreu AT, et al. The Mexican consensus on probiotics in gastroenterology[J]. *Revista de Gastroenterología de México*, 2017, 82(2): 156-178
- [46] Chinese Preventive Medicine Association. Chinese expert consensus on clinical application of microecological agent in digestive tract (2016 version)[J]. *Chinese Journal of Clinical Infectious Diseases*, 2016, 9(3): 621-631 (in Chinese)
- 中华预防医学会微生态学分会. 中国消化道微生态调节剂临

- 床应用专家共识(2016版)[J]. 中华临床感染病杂志, 2016, 9(3): 621-631
- [47] Wang F, Feng JR, Chen PF, et al. Probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy: systematic review and network meta-analysis[J]. Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology, 2017, 41(4): 466-475
- [48] Si XB, Lan Y, Qiao L. A Meta-analysis of randomized controlled trials of bismuth-containing quadruple therapy combined with probiotic supplement for eradication of *Helicobacter pylori*[J]. Chinese Journal of Internal Medicine, 2017, 56(10): 752-759 (in Chinese)
- 司小北, 蓝宇, 乔蕾. 含铋剂四联方案联合微生态制剂根除幽门螺杆菌疗效的 Meta 分析[J]. 中华内科杂志, 2017, 56(10): 752-759
- [49] Malfertheiner P, Selgrad M, Bornschein J. *Helicobacter pylori*: clinical management[J]. Current Opinion in Gastroenterology, 2012, 28(6): 608-614
- [50] Malfertheiner P, Venerito M, Selgrad M. *Helicobacter pylori* infection: selected aspects in clinical management[J]. Current Opinion in Gastroenterology, 2013, 29(6): 669-675

~~~~~

(上接 p.1769)

## 征 稿 简 则

3.5 参考文献: 参考文献按文内引用的先后顺序排序编码, 未公开发表的资料请勿引用。我刊参考文献需要注明著者(文献作者不超过 3 人时全部列出, 多于 3 人时列出前 3 人, 后加“等”或“et al.”, 作者姓前、名后, 名字之间用逗号隔开)、文献名、刊名、年卷期及页码。国外刊名必须写完整, 不用缩写, 不用斜体。参考文献数量不限。

参考文献格式举例:

- [1] Marcella C, Claudia E, Pier GR, et al. Oxidation of cystine to cysteic acid in proteins by peroyacids as monitored by immobilized pH gradients[J]. Electrophoresis, 1991, 12(5): 376-377
- [2] Wang BJ, Liu SJ. Perspectives on the cultivability of environmental microorganisms[J]. Microbiology China, 2013, 40(1): 6-17 (in Chinese)

王保军, 刘双江. 环境微生物培养新技术的研究进展[J]. 微生物学通报, 2013, 40(1): 6-17

- [3] Shen T, Wang JY. Biochemistry[M]. Beijing: Higher Education Press, 1990: 87 (in Chinese)
- 沈同, 王镜岩. 生物化学[M]. 北京: 高等教育出版社, 1990: 87
- [4] Liu X. Diversity and temporal-spatial variability of sediment bacterial communities in Jiaozhou Bay[D]. Qingdao: Doctoral Dissertation of Institute of Oceanology, Chinese Academy of Sciences, 2010 (in Chinese)
- 刘欣. 胶州湾沉积物细菌多样性及菌群时空分布规律[D]. 青岛: 中国科学院海洋研究所博士学位论文, 2010

## 4 特别说明

4.1 关于测序类论文: 凡涉及测定 DNA、RNA 或蛋白质序列的论文, 请先通过国际基因库 EMBL (欧洲) 或 GenBank (美国) 或 DDBJ (日本), 申请得到国际基因库登录号 (Accession No.) 后再投来。

4.2 关于版权: (1) 本刊只接受未公开发表的文章, 请勿一稿两投。(2) 凡在本刊通过审稿、同意刊出的文章, 所有形式的 (即各种文字、各种介质的) 版权均属本刊编辑部所有。作者如有异议, 敬请事先声明。(3) 对录用的稿件编辑部有权进行文字加工, 但如涉及内容的大量改动, 将请作者过目同意。(4) 文责自负。作者必须保证论文的真实性, 因抄袭剽窃、弄虚作假等行为引发的一切后果, 由作者自负。

4.3 审稿程序及提前发表: (1) 来稿刊登与否由编委会最后审定。对不录用的稿件, 一般在收稿 2 个月之内通过 E-mail 说明原因, 作者登录我刊系统也可查看。稿件经过初审、终审通过后, 作者根据编辑部返回的退修意见进行修改补充, 然后以投稿时的用户名和密码登录我刊系统上传修改稿, 编辑部复审通过后将发出稿件录用通知单, 稿件按照投稿先后排队发表。(2) 本刊对投稿的个人和单位一视同仁。坚持文稿质量为唯一标准, 对稿件采取择优先登的原则。

## 5 发表费及稿费

论文一经录用, 将在发表前根据版面收取一定的发表费并酌付稿酬、赠送样刊。

## 6 联系方式

地址: 北京市朝阳区北辰西路 1 号院 3 号中国科学院微生物研究所《微生物学通报》编辑部(100101)

Tel: 010-64807511; E-mail: tongbao@im.ac.cn; 网址: <http://journals.im.ac.cn/wwxtbcn>