

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.01.012
文章编号: 1005-8982 (2021) 01-0068-06

新进展研究·论著

益生菌辅助含铋剂四联疗法根除 幽门螺杆菌的临床研究*

周羽翔¹, 郑欣晔², 叶梦思¹, 卢光荣¹, 薛战雄¹

(1.温州医科大学附属第二医院 消化内科,浙江 温州 325000; 2.温州医科大学
第二临床医学院 临床医学系,浙江 温州 325000)

摘要: 目的 探讨益生菌联合铋剂四联疗法能否在一定程度上提高幽门螺杆菌根除率,同时缩短根治幽门螺杆菌用药时间,降低抗菌药使用过程中的相关不良反应。**方法** 选取2018年1月1日—2019年4月30日在温州医科大学附属第二医院消化内科就诊,并经证实存在幽门螺杆菌感染者600例,随机分为4组,每组150例。A组:予阿莫西林胶囊1.0 g/次,2次/d,克拉霉素缓释片500 mg/次,2次/d,雷贝拉唑钠肠溶片20 mg/次,2次/d,胶体果胶铋胶囊200 mg/次,2次/d,疗程10 d; B组:用药同A组,疗程14 d; C组:在A组用药基础上加用复方嗜酸乳杆菌片1.0 g/次,3次/d,疗程10 d; D组:用药同C组,疗程14 d。治疗结束4~8周后行¹³C-尿素呼气试验,结果阴性者判断为幽门螺杆菌根治成功。比较4组的幽门螺杆菌根除率及不良反应发生率。**结果** 按照意向性分析, A组与B组、A组与C组、A组与D组、C组与D组间幽门螺杆菌根除率比较,差异有统计学意义 ($P < 0.007$); B组与C、D组比较差异无统计学意义 ($P > 0.007$); 按照符合方案集分析, A组与B组、A组与C组、A组与D组、C组与D组间幽门螺杆菌根除率比较,差异有统计学意义 ($P < 0.007$)。B组与C、D组比较差异无统计学意义 ($P > 0.007$)。A组腹胀、恶心、腹泻发生率高于C组 ($P < 0.007$); B组腹胀、恶心、腹泻、便秘发生率高于C组 ($P < 0.007$); B组腹胀、纳差、腹泻发生率高于D组 ($P < 0.007$); 4组间皮疹、头痛、味觉异常发生率比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 益生菌辅助铋剂四联疗法能在一定程度上提高幽门螺杆菌根除率,对于抗生素耐药率较低的地区有可能缩短用药时间;并且益生菌辅助治疗同时能降低抗菌药使用过程中发生的胃肠道不良反应。

关键词: 幽门螺杆菌; 益生菌; 铋剂

中图分类号: R573

文献标识码: A

Clinical study on probiotics auxiliary bismuth quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication*

Yu-hui Zhou¹, Xin-ye Zheng², Meng-si Ye¹, Guang-rong Lu¹, Zhan-xiong Xue¹

(1. Department of Gastroenterology, The Second Affiliated Hospital, Wenzhou Medical University, Wenzhou, Zhejiang 325000, China; 2. Clinical Medicine Science, The Second Clinical College, Wenzhou Medical University, Wenzhou, Zhejiang 325000, China)

Abstract: Objective To explore whether probiotics auxiliary bismuth quadruple therapy can effectively improve the eradication rate of *H. pylori*, and whether can shorten the medication time for *H. pylori* and reduce the related adverse reactions during the use of antibacterial drugs. **Methods** Six hundred *H. pylori*-infected patients were selected and randomly divided into four groups. Group A: the total course of treatment is 10 days, with amoxicillin capsule 1.0 g bid, clarithromycin sustained release tablets 500mg bid, rabeprazole sodium enteric-coated

收稿日期: 2020-06-11

* 基金项目: 温州市公益性科技计划项目 (No: Y20170320、Y20170306); 温州医科大学博医创新创业训练项目 (No: WYLE20191002)

tablets 20 mg bid, colloidal pectin bismuth capsule 200 mg bid; group B: the total course of treatment is 14 days and the medication plan is the same as group A; group C: the total course of treatment is 10 days, and the compound Lactobacillus acidophilus tablets 1.0 g tid was added to the group A regimen; group D: The total course of treatment is 14 days, and the medication plan is the same as group C. After 4 to 8 weeks of treatment, ^{13}C -UBT was performed, and the negative ones were judged to be successful in the radical treatment of H.pylori. Finally, the eradication rate of H.pylori and the incidence of adverse reactions among the four groups were compared. **Results** According to the intent-to-treat analysis (ITT analysis), the comparisons of eradication rate between group A and group B, group A and group C, group A and group D, group C and group D were statistically significant ($P < 0.007$), the differences between group B and group C, group B and group D were not statistically significant ($P > 0.007$). According to the perprotocol analysis (PP analysis) method, the differences of eradication rate between group A and group B, group A and group C, group A and group D, group C and group D were statistically significant ($P < 0.007$), but no significant difference was found between group B and group C, group D ($P > 0.007$). The incidences of abdominal distension, nausea, and diarrhea in group A were significantly higher than those in group C, and the differences were statistically significant ($P < 0.007$). Compared with group D, group B had a higher incidence of abdominal distension, anorexia, and diarrhea, and the difference was statistically significant (all $P < 0.007$). The incidences of bloating, nausea, diarrhea, and constipation were significantly higher in Group B than in group C, and the differences were statistically significant ($P < 0.007$). The difference was not statistically significant in the incidences of rash, headache, and taste abnormalities among the groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Probiotics auxiliary bismuth quadruple therapy can effectively improve the eradication rate of H.pylori up to a point. For some areas with low resistance to antibiotics, it is also possible to effectively shorten the time of administration, and probiotics can also reduce the gastrointestinal side effects that occur during the use of antibacterials.

Keywords: helicobacter pylori; probiotics; bismuth

我国属于幽门螺杆菌高感染率国家, 幽门螺杆菌感染不仅与慢性胃炎、消化性溃疡、MALT淋巴瘤及胃癌等消化系统疾病密切相关, 同时还与冠状动脉粥样硬化性心脏病(以下简称冠心病)、高血压、脑血管疾病、免疫性疾病、营养代谢性疾病和皮肤病等的发病相关。近年来, 随着耐药率的升高, 标准三联疗法不再作为一线根治方案, 目前推荐含铋剂四联方案作为根除幽门螺杆菌的首选方案, 疗程延长至 10 d 或 14 d。但是, 铋剂的使用及根治疗程的延长使药物相关不良反应(腹胀、腹泻、便秘等)的发生率随之升高, 大大降低患者的耐受性及依从性, 影响根治疗效, 同时增加患者的经济负担。益生菌具有广谱抗菌活性, 可抑制幽门螺杆菌在胃黏膜上皮的定植和生长, 减轻或消除根治幽门螺杆菌治疗导致的肠道微生物生态失衡, 降低药物相关不良反应的发生率, 但目前国内外临床研究对于益生菌辅助治疗对幽门螺杆菌根治疗效的影响结果不尽相同, 存在较大争议。因此, 本研究探讨益生菌联合铋剂四联疗法能否在一定程度上提高幽门螺杆菌根除率, 同时缩短根治幽门螺杆菌的用药时间, 降低抗菌药使用过程中的相关不良反应, 为幽门螺杆菌感染的治疗及幽门螺杆菌相关疾病的防治提供新的思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 1 月 1 日—2019 年 4 月 30 日在温州医科大学附属第二医院消化内科就诊的幽门螺杆菌感染患者 600 例。采用随机数字表法分为 4 组, 每组 150 例。其中, 男性 310 例, 女性 290 例; 年龄 18~72 岁, 平均 (45 ± 13) 岁; <40 岁 169 例, ≥ 40 岁 431 例。根据第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告^[1], 结合医院实际开展检测项目, 符合以下 2 项之一者判断为幽门螺杆菌现症感染: ①胃黏膜组织快速尿素酶试验(RUT)阳性; ② ^{13}C -尿素呼气试验(UBT)阳性。同时排除: ①既往因胃部恶性肿瘤行胃切除术者; ②既往幽门螺杆菌根治治疗者; ③4周内服用激素、抑酸剂、铋剂、抗生素及 NSAIDs 类解热镇痛药物者; ④青霉素过敏者; ⑤长期药物治疗的慢性疾病患者及妊娠或哺乳期女性; ⑥严重心、肺、肝、肾功能不全者。4组患者性别、年龄、胃癌家族史、吸烟、饮酒构成比等比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性(见表 1)。本研究经医院医学伦理委员会批准, 患者签署知情同意书。

表1 4组患者一般资料比较 (n=150, 例)

组别	男/女	年龄(<40岁/≥40岁)	胃癌家族史(有/无)	吸烟史(有/无)	饮酒史(有/无)
A组	79/71	40/110	16/134	29/121	12/138
B组	76/74	37/113	14/136	36/114	16/134
C组	75/75	43/107	15/135	23/127	10/140
D组	80/70	49/101	18/132	31/119	19/131
χ^2 值	0.454	2.595	0.621	3.637	3.780
P值	0.929	0.458	0.892	0.303	0.286

1.2 药品

阿莫西林胶囊0.25 g/粒(阿莫仙, 联邦制药厂有限公司), 克拉霉素缓释片0.5 g/片(诺邦, 江苏恒瑞医药股份有限公司), 雷贝拉唑钠肠溶片20 mg/片(安斯菲, 成都迪康制药公司), 胶体果胶铋胶囊100 mg/粒(浙江得恩德制药有限公司), 复方嗜酸乳杆菌片0.5 g/片(益君康, 通化金马药业集团股份有限公司)。

1.3 治疗方法

A组(A方案): 含铋剂四联疗法, 予阿莫西林胶囊1.0 g/次, 2次/d, 克拉霉素缓释片500 mg/次, 2次/d, 雷贝拉唑钠肠溶片20 mg/次, 2次/d, 胶体果胶铋胶囊200 mg/次, 2次/d, 疗程10 d; B组(B方案): 含

铋剂四联疗法, 用药同A组, 疗程14 d; C组(C方案): 含铋剂四联疗法联合益生菌, 予以阿莫西林胶囊1.0 g/次, 2次/d, 克拉霉素缓释片500 mg/次, 2次/d, 雷贝拉唑钠肠溶片20 mg/次, 2次/d, 胶体果胶铋胶囊200 mg/次, 2次/d, 复方嗜酸乳杆菌片1.0 g/次, 3次/d, 疗程10 d; D组(D方案): 含铋剂四联疗法联合益生菌, 用药同C组, 疗程14 d。4组的药物种类、剂量及疗程见表2。其中, 雷贝拉唑钠肠溶片、胶体果胶铋胶囊和复方嗜酸乳杆菌片于餐前1 h服用, 阿莫西林胶囊和克拉霉素缓释片于餐后1 h服用。治疗结束4~8周后行 ^{13}C -UBT检测, 结果阴性者判断为幽门螺杆菌根治成功。用药期间电话随访, 并收集患者用药过程中出现的腹胀、恶心、纳差、腹泻、便秘、味觉紊乱、头痛、皮疹等不良反应。

表2 4组的药物种类、剂量及疗程

组别	阿莫西林胶囊	克拉霉素缓释片	雷贝拉唑钠肠溶片	胶体果胶铋胶囊	复方嗜酸乳杆菌片	疗程
A组	1.0 g/次, 2次/d	500 mg/次, 2次/d	20 mg/次, 2次/d	200 mg/次, 2次/d	-	10 d
B组	1.0 g/次, 2次/d	500 mg/次, 2次/d	20 mg/次, 2次/d	200 mg/次, 2次/d	-	14 d
C组	1.0 g/次, 2次/d	500 mg/次, 2次/d	20 mg/次, 2次/d	200 mg/次, 2次/d	1.0 g/次, 3次/d	10 d
D组	1.0 g/次, 2次/d	500 mg/次, 2次/d	20 mg/次, 2次/d	200 mg/次, 2次/d	1.0 g/次, 3次/d	14 d

1.4 统计学方法

数据分析采用SPSS 25.0统计软件。计数资料采用例(%)表示, 比较用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 差异有统计学意义, 进一步两两比较用 χ^2 分割法, 检验水准为 $\alpha = 0.007$ 。

2 结果

2.1 4组间幽门螺杆菌根除率的比较

本研究共纳入患者600例, 失访55例, 完成研究545例, 完成率90.8%。按照意向性分析(ITT), 幽门螺杆菌总根除率为70.2% (432/600); 4组幽门

螺杆菌根除率比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 进一步两两比较, A组与B组, A组与C组, A组与D组, C组与D组均有差异 ($\chi^2 = 17.013$ 、8.873、38.357和11.441, $P = 0.000$ 、0.003、0.000和0.001), B组与C组, B组与D组间比较差异无统计学意义 ($\chi^2 = 1.392$ 和5.009, $P = 0.238$ 和0.025)。按照符合方案集分析(PP), 幽门螺杆菌总根除率为79.3% (432/545); 4组幽门螺杆菌根除率比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 进一步两两比较, A组与B组, A组与C组, A组与D组, C组与D组均有差异 ($\chi^2 = 17.332$ 、8.729、38.735和12.385, $P = 0.000$ 、0.003、0.000和0.000), B组与C组, B组与D组比较差异无统计学意义

义 ($\chi^2=1.594$ 和 5.387 , $P=0.207$ 和 0.020)。见表3。

表3 4组幽门螺杆菌根除率比较 ($n=150$)

组别	失访例数	完成例数	根除成功例数	H.pylori根除率/%	
				ITT分析	PP分析
A组	18	132	81	54.0	61.4
B组	13	137	115	76.7 ^①	83.9 ^①
C组	14	136	106	70.7 ^①	77.9 ^①
D组	10	140	130	86.7 ^{①②}	92.3 ^{①②}
χ^2 值	-	-	-	41.872	42.443
P值	-	-	-	0.000	0.000

注:①与A组比较, $P<0.007$;②与C组比较, $P<0.007$ 。

2.2 4组药物相关不良反应的比较

4组腹胀、恶心、纳差、腹泻、便秘发生率比较,差异有统计学意义 ($P<0.05$);进一步两两比较,A组腹胀、恶心、腹泻发生率高于C组 ($\chi^2=12.011$ 、 9.818 和 8.806 , $P=0.001$ 、 0.002 和 0.003),B组腹胀、恶心、腹泻、便秘发生率高于C组 ($\chi^2=32.289$ 、 41.336 、 11.259 和 10.199 , $P=0.000$ 、 0.000 、 0.001 和 0.001),B组腹胀、纳差、腹泻发生率高于D组 ($\chi^2=30.351$ 、 19.360 和 15.245 , 均 $P=0.000$);4组味觉异常、头痛、皮疹发生率比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表4。

表4 4组药物相关不良反应的比较 [$n=150$,例(%)]

组别	腹胀	恶心	纳差	腹泻	便秘	味觉异常	头痛	皮疹
A组	46(30.67) ^①	38(25.33) ^①	48(32.00)	34(22.67) ^①	21(14.00)	26(52.00)	11(7.33)	9(6.00)
B组	68(45.33) ^{①②}	67(44.67) ^①	54(36.00) ^②	37(24.67) ^{①②}	30(20.00) ^①	31(20.67)	8(16.00)	7(4.67)
C组	21(14.00)	17(11.33)	42(28.00)	15(10.00)	11(7.33)	26(17.33)	9(6.00)	11(7.33)
D组	24(16.00)	54(36.00)	21(14.00)	12(8.00)	15(10.00)	28(18.67)	12(8.00)	7(4.67)
χ^2 值	49.182	44.834	20.696	29.854	12.201	0.741	1.072	1.375
P值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.007	0.864	0.784	0.712

注:①与C组比较, $P<0.007$;②与D组比较, $P<0.007$ 。

3 讨论

幽门螺杆菌于1983年首次从慢性胃炎和消化性溃疡患者的胃黏膜中分离并培养^[2]。目前幽门螺杆菌全球感染率达50%^[3],而我国自然人群现症感染率约40%~60%,平均为55%^[4],部分地区则高达83.4%^[5]。近年来,幽门螺杆菌对抗生素的耐药率逐年升高,有报道显示我国国人对甲硝唑的耐药率从1994年的26.3%上升至2014年的77.1%^[6],我国南方地区对克拉霉素的平均耐药率达20.9%^[7],因此,标准三联疗法不再作为一线根治方案。2007年,我国的一项研究表明,标准三联疗法(PPI+阿莫西林+克拉霉素)联合铋剂,可使幽门螺杆菌根除率从75.0%提升至85.7%^[8];同时,我国克拉霉素、甲硝唑、左氧氟沙星耐药率较高,阿莫西林、呋喃唑酮、四环素耐药率较低,且铋剂可用,因此我国第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告推荐铋剂四联方案作为根除幽门螺杆菌的首选方案,疗程延长至10d或14d,放弃7d^[9]。含铋剂四联方案与标准三联方案比较,

在一定程度上能提高幽门螺杆菌根治效果,但仍未达到>90%的良好水平。

益生菌是由一种或多种微生物组成的活菌培养物,可促进动物或人体原生微生物菌群生长从而对宿主产生有益的影响,主要包括乳酸菌,双歧杆菌,酵母菌,部分链球菌等。益生菌可通过产生有机酸、过氧化氢、细菌素等物质抑制致病菌的生长;通过恢复体内生态平衡,改善宿主黏膜表面微生物菌群以竞争性排除致病菌。益生菌能减少致病菌毒素分泌,调节宿主免疫反应,还能部分替代抗菌药物。但益生菌辅助治疗能否在一定程度上提高幽门螺杆菌根除率,目前尚存争议,不同研究得出的结论也不一致^[9-13]。

复方嗜酸乳杆菌片是由中国株嗜酸乳杆菌、日本株嗜酸乳杆菌、粪链球菌和枯草杆菌组成的复方片剂。本研究结果显示,C组患者幽门螺杆菌根除率高于A组患者,其可能的机制主要有两点:①嗜酸乳杆菌在一定程度上可重塑胃内的微生态平衡,通过增加黏蛋白的合成,竞争性结合幽门螺杆菌在胃

黏膜上皮细胞的结合位点,同时可下调幽门螺杆菌粘附素 *sabA* 的表达,从而拮抗幽门螺杆菌在胃内的定植^[14-16];②嗜酸乳杆菌可分泌乳酸,这个带正电荷的分子可以通过静电和疏水相互作用与幽门螺杆菌细胞膜结合,插入细胞膜,形成一个渗透通道,导致细胞自溶和死亡^[17]。另外,本研究还显示,随着根治疗程从10 d延长至14 d,幽门螺杆菌根除率明显提高,但D组与B组比较,幽门螺杆菌根除率无统计学意义,可能是因为该两组使用的方案中,抗生素使用时间延长,其杀菌作用明显增强,相比之下,益生菌所发挥的作用削弱,同时,该结果也从侧面反映益生菌在根治幽门螺杆菌过程中,仅起辅助作用。

幽门螺杆菌根治方案中含有两种不同抗生素,服用后可导致消化道菌群紊乱,产生相关不良反应,常见的有腹胀、味觉紊乱、腹泻、恶心、厌食等,较罕见的如头痛、皮疹、便秘等^[18-19]。另外,铋剂使用可产生肾毒性,长期应用还可导致神经病变、脑病、骨关节病、齿龈炎、口腔炎和结肠炎等^[20],严重影响患者的耐受性及依从性。目前多项研究显示益生菌可减少幽门螺杆菌根治过程中产生的不良反应^[21-25]。本研究发现,益生菌的使用可降低患者腹胀、腹泻、恶心、纳差、便秘等不良反应的发生率,对头痛、皮疹、味觉异常的发生无明显改善,其中C组患者腹胀、恶心、腹泻、便秘的发生率低于B组。

本研究结果提示,在抗生素耐药率较低的地区,当A方案效果欠佳时,可以考虑选择C方案,而不是延长抗生素使用时间,因其幽门螺杆菌根除率高于A方案,且与B方案类似,但药物相关副作用明显少于B方案;在抗生素耐药率较高的地区,可以考虑选择D方案,虽未明显提高幽门螺杆菌根除率,但可降低药物不良反应,提高患者依从性。该结论仍需进一步大规模、多中心前瞻性研究。

本研究尚存在一定的局限性:①本研究样本量偏小,且未对益生菌种类、使用剂量和使用时机进行深入的探讨,因此尚需设计更多严密的临床实验进一步验证;②本研究所探讨的不良反应均为患者自诉,主观性强,存在测量偏倚,可制作量表评分进一步研究。

综上所述,益生菌辅助铋剂四联疗法能在一定程度提高幽门螺杆菌根除率,对于抗生素耐药率较

低的地区有可能缩短用药时间;同时益生菌辅助治疗能降低抗菌药使用过程中发生的胃肠道不良反应,提高患者依从性。

参 考 文 献 :

- [1] 刘文忠,谢勇,陆红,等.第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告[J].中华内科杂志,2017,56(7):532-545.
- [2] 詹冰洁,沈维祥,郝恒骏.重视首诊成功根除幽门螺杆菌的重要性[J].中华消化杂志,2019,39(9):638-640.
- [3] 李常娟.双歧杆菌三联活菌胶囊联合不同四联疗法根除幽门螺杆菌的临床应用效果[J].中华灾害救援医学,2019,7(11):632-635.
- [4] 国家消化系统疾病临床医学研究中心(上海)国家消化道早癌防治中心联盟,等.中国幽门螺杆菌根除与胃癌防控的专家共识意见(2019年上海)[J].中华健康管理学杂志,2019,13(4):285-291.
- [5] THUNG I, ARAMIN H, VAVINSKAYA V, et al. Review article: the global emergence of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2016, 43(4): 514-533.
- [6] 韩一凡,于新娟,王莉莉,等.中国幽门螺杆菌耐药情况研究[J].胃肠病学和肝病学杂志,2017,26(6):664-669.
- [7] 李梦迪,郑松柏.幽门螺杆菌耐药的流行病学研究现状[J].胃肠病学,2019,24(1):47-50.
- [8] 吕农华.中国幽门螺杆菌的治疗现状[J].中华医学信息导报,2014,29(22):21.
- [9] LU C, SANG J Z, HE H J, et al. Probiotic supplementation does not improve eradication rate of *Helicobacter pylori* infection compared to placebo based on standard therapy: a meta-analysis[J]. *Scientific Reports*, 2016, 6: 2352-2361.
- [10] KHALIL M A, EI-SHEEKH M M, EI-ADAWI H I, et al. Efficacy of microencapsulated lactic acid bacteria in *Helicobacter pylori* eradication therapy[J]. *J Res Med Sci*, 2015, 20(10): 950-957.
- [11] LI B Z, THREAPLETON D E, WANG J Y, et al. Comparative effectiveness and tolerance of treatment for *Helicobacter pylori*: systematic review and network meta analysis[J]. *British Medical Journal*, 2015, 351(8): 4052-4062.
- [12] 彭卫斌,容海鹰,沙卫红,等.标准三联方案联合益生菌制剂治疗幽门螺杆菌的临床疗效[J].中华全科医师杂志,2017,16(2):106-110.
- [13] 朱新影,杜鹃,赵文娟,等.两种益生菌联合铋剂四联疗法根除幽门螺杆菌疗效分析[J].中华医学杂志,2018,98(28):2246-2249.
- [14] SONG H Y, ZHOU L, LIU D Y, et al. What roles do probiotics play in the eradication of *Helicobacter pylori*? current knowledge and ongoing research[J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2018, 2: 1-9.
- [15] AIBA Y, ISHIKAWA H, TOKUNAGA M, et al. Anti-*Helicobacter pylori* activity of non-living, heat-killed form of *Lactobacilli* including *Lactobacillus johnsonii* No.1088[J]. *FEMS Microbiology Lett*, 2017, 364(11): 252-264.

- [16] MARCIAL G, VILLENA J, FALLER G, et al. Exopolysaccharide-producing streptococcus thermophilus CRL1190 reduces the inflammatory response caused by *Helicobacter pylori*[J]. *Beneficial Microbes*, 2017, 8(3): 451-461.
- [17] EUN H L, IMRAN K, DEOG-HWAN O. Evaluation of the efficacy of nisin-loaded chitosan nanoparticles against foodborne pathogens in orange juice *Journal of food science and technology*[J]. *Journal of Food Science and Technology*, 2018, 55(3): 1127-1133.
- [18] 刘鹏鸿, 霍丽娟. 益生菌联合三联疗法根除幽门螺杆菌的 Meta 分析[J]. *中华实验和临床感染病杂志*, 2016, 8(3): 379-383.
- [19] 周本刚, 刘梅, 汪凯, 等. 国内布拉氏酵母菌增效治疗幽门螺杆菌感染疗效及安全性的 Meta 分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2016, 26(21): 4847-4851.
- [20] 周丽雅, 闫秀娥. 含铋剂四联疗法治疗幽门螺杆菌感染药物选择[J]. *中国实用内科杂志*, 2013, 33(3): 185-187.
- [21] GORAN H, NERMIN S, KARINA V, et al. Probiotics for standard triple *Helicobacter pylori* eradication: a randomized, double-blind, placebo controlled trial[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(17): e685.
- [22] BUMJO O, BONG-SOO K, JI W K, et al. The effect of probiotics on gut microbiota during the *Helicobacter pylori* eradication: randomized controlled trial[J]. *Helicobacter*, 2016, 21(3): 165-174.
- [23] WANG F, FENG J R, CHEN P F, et al. Probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy: systematic review and network meta-analysis[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2017, 41(4): 466-475.
- [24] CHRISTINE S M L, AMANDA W, RONALD S C. Probiotics improve the efficacy of standard triple therapy in the eradication of *Helicobacter pylori*: a meta-analysis[J]. *Infect Drug Resist*, 2016, 9: 275-289.
- [25] MCFARLAND L V, 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 Gastroenterol J*, 2016, 4(4): 546-561.

(张蕾 编辑)

本文引用格式: 周羽翊, 郑欣晔, 叶梦思, 等. 益生菌辅助含铋剂四联疗法根除幽门螺杆菌的临床研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2021, 31(1): 68-73.

Cite this article as: ZHOU Y H, ZHENG X Y, YE M S, et al. Clinical study on probiotics auxiliary bismuth quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2021, 31(1): 68-73.