

罗伊氏乳杆菌
DSM 17648
与幽门螺杆菌白皮书

专家序言

陈烨 南方医科大学深圳医院副院长

幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, Hp) 是一种定植于人体胃内的革兰氏阴性专性厌氧菌，是慢性胃炎、消化性溃疡等胃病的主要致病因子，也是胃癌发生最明确、最可控的危险因素。1994年，Hp 被世界卫生组织定义为 I 类致癌原；此后国际及国内多个指南及专家共识意见均强调根除 Hp 可有效预防胃癌的发生。作为一种重要的人体致病菌，全球范围内约有一半人口感染 Hp；我国是 Hp 高感染国家，感染人数超过 7 亿，Hp 相关胃病的社会及经济负担巨大。

目前，根除 Hp 的方案从三联变为四联，疗程不断延长，抗生素的种类和剂量不断调整，疗效提高有限，但副作用却逐渐增加，越来越多的患者反复治疗失败。幽门螺杆菌根除失败的原因包括治疗不规范、患者依从性差、Hp 对抗生素耐药等，其中耐药是 Hp 根除率下降的最主要原因，已成为治疗的最大挑战之一。探索治疗 Hp 感染的新路径已成为当前的研究热点。

近年来，使用益生菌已经成为支持肠道健康和免疫的重要手段之一，大量体外研究、动物实验和临床观察均显示益生菌在辅助抗 Hp 方面具有降低不良反应、提高根除率的优势，是常规疗法的有益补充；然而，目前用于辅助抗 Hp 的益生菌种类众多、组合多样、使用剂量和时机不一，临床研究质量参差不齐，使得研究结果很难统一。本白皮书重点围绕 Hp 感染的危害、现状、防控和治疗等话题，对相关研究进展和国内外主要共识指南要点进行梳理，特别总结了益生菌中的重要成员罗伊氏乳杆菌用于 Hp 治疗的现有科学证据，从循证的角度对其临床研究和应用进行了探讨。罗伊氏乳杆菌 DSM17648 菌株 Pylopass™ 在全球范围内已经取得了非常成熟的应用，在充分的科学证据支持下，国内市场上以基于该菌株的幽研素® 为代表的产品应用，为对抗幽门螺杆菌提供了新的思路，也为感染者提供了更多选择。

热心肠研究院坚守“让人们拥有更健康的肠道”的理念，深耕肠道科学领域，为促进中国肠道科学领域的学术进步及推动中国肠道产业健康发展提供了产学研合作的公益平台：这一平台让更多研究者、医生及相关专业人士了解益生菌治疗幽门螺杆菌的进展，让更多企业通过讲科学、重产品的方式看到益生菌产业的未来，让更多患者获得更准确的肠道健康知识。作为一名长期从事幽门螺杆菌与肠道微生态研究的临床医生，期待继续与热心肠研究院一起，在肠道健康的科学研究和普及上不断前行。任重道远，道阻且长，行则将至！

张家超 海南大学食品科学与工程学院教授

幽门螺杆菌是一种传染性病原体，可导致慢性消化不良、胃炎，更是引发胃癌的重要原因，影响全球约 44 亿人。幽门螺杆菌已被国际癌症研究机构 (International Agency for Cancer Research) 列为人类致癌物。因此，根除幽门螺杆菌不仅有利于减少相关胃病的发生，更能降低患胃癌的风险。目前，抗生素疗法仍是针对幽门螺杆菌感染的首选治疗方案。然而，由于抗生素疗法会产生副作用和不良反应，导致患者的依从性差。更重要的是，菌株对抗生素耐药性的增加，直接导致了根除率的下降。如今，益生菌在幽门螺杆菌根除治疗中的作用已经引起了国内外研究的广泛关注。本系列研究表明，罗伊氏乳杆菌 DSM 17648 (Pylopass™) 能够凭借高亲和力和主动地特异性结合幽门螺杆菌的表面分子结构，快速有效地与幽门螺杆菌形成共聚合物，使得幽门螺杆菌在胃黏膜层无处藏身，从而排出宿主体外，以达到拮抗幽门螺杆菌、减少其在胃内负荷量的目的。临床试验证明，单独使用 Pylopass™ 能够降低成人和儿童幽门螺杆菌感染负荷量，改善胃肠道症状；而当与抗生素疗法联合使用时，Pylopass™ 在改善成人和儿童症状及不良反应方面有明显效果，并且可进一步提高根除率，减少治疗副作用。本研究结果提示，Pylopass™ 可作为抗生素治疗的辅助疗法用于治疗幽门螺杆菌感染及其相关疾病，并可成为不适用抗生素治疗群体的代替疗法。

Kimmo Makinen- 诺维信 OneHealth 全球创新研发创始人

Helicobacter pylori is the most common infection in the world infecting around 50% of the world's population. It causes peptic ulcers and gastric cancer as well as every-day digestive discomfort. Many cases of *H. pylori* are asymptomatic, but all individuals with *H. pylori* infection have degrees of gastritis, which over time can progress to severe symptoms. The current treatment guideline is to eradicate *H. pylori* using a combination of two antibiotics and a proton pump inhibitor known as triple-therapy. In some cases, a fourth drug, the anti-parasitic compound bismuth, is used, in which case we talk about quadruple therapy. The success of medical eradication ranges from 70% to 95%. The rates, however, have been declining due to increases in antibiotic resistance. Medical *H. pylori* therapies cause severe side effects which reduces treatment compliance. They also drive antibiotic resistance and cannot taken over long term. Hence, there is a need for effective natural solutions to control *H. pylori*. We wanted to find such a natural solution and screened 700 lactobacillus strains for their ability to bind to and co-aggregate with *H. pylori*. The hypothesis was that coaggregation would cause *H. pylori* to lose its grip on gastric mucosa and result in being flushed out of the digestive tract. We found one such *L. reuteri* strain, *L. reuteri* Pylopass, which we showed to avidly co-aggregate with several different pathogenic strains of *H. pylori* without binding to other pathogens or commercial gut-resident microbes. It did so as a live or as dead version, the latter of which became known as Pylopass. Over the past 15 years, we have conducted several clinical studies in asymptomatic and symptomatic *H. pylori* infected adults and children and have shown that Pylopass reduces *H. pylori* load in the stomach when taken as a stand-alone monotherapy for 2- 4 weeks. It has also been shown to increase *H. pylori* eradication success rates as an adjuvant to triple therapy, and to reduce triple therapy-associated side effects. We believe that Pylopass can be a powerful natural tool for fighting *H. pylori* infection globally without contributing to increase in antibiotic resistance.

撰写组

主编:

李丹宜博士	热心肠研究院首席科学家
高莎	诺维信 OneHealth 业务拓展经理
彭程博士	诺维信中国研发经理
Christian Caprara 博士	诺维信 OneHealth 科学家
Kristine Weirum	诺维信 OneHealth 产品经理
Rado Kanalev	诺维信 OneHealth 市场专员

撰写组:

杨成海	南方医科大学深圳医院消化内科主治医师
胡奕	南昌大学第一附属医院消化内科主治医师
欧阳耀斌	南昌大学第一附属医院消化内科博士生
许鑫博	南昌大学第一附属医院消化内科博士生
马腾	内蒙古农业大学乳品生物技术与工程教育部重点实验室博士生

专家顾问:

Ulrich Irgens	诺维信 OneHealth 全球总经理
Jordan F Dow	诺维信 OneHealth 全球业务总监
Marie Tutein Brenøe	诺维信 OneHealth 全球市场总监
程锡安	诺维信 OneHealth 大中华区总经理
蓝灿辉	热心肠研究院院长
陈淑芳	热心肠研究院项目负责人

目录

引言

第一章 幽门螺杆菌感染的危害及现状	08
1. 幽门螺杆菌介绍及研究历史	08
2. 幽门螺杆菌感染的危害	09
3. 全球和中国幽门螺杆菌感染现状	10
第二章 幽门螺杆菌感染的防控和治疗	14
1. 防控	14
2. 治疗	15
3. 幽门螺杆菌治疗面临的挑战	17
4. 益生菌干预	18
第三章 Pylopass™（罗伊氏乳杆菌 DSM 17648） 用于辅助缓解幽门螺杆菌感染的科学证据	23
1. 概述	23
2. 罗伊氏乳杆菌 DSM 17648 拮抗幽门螺杆菌的作用机制	25
3. 罗伊氏乳杆菌 DSM 17648 用于幽门螺杆菌治疗的临床试验	26
第四章 Pylopass™ 产品应用介绍	37
1. 安全性评价	38
2. 稳定性评价	38
3. 加工工艺	38
4. 配方建议	38
5. 资质证明及科学检验	42
6. 专利证书	42
7. 产品应用	43
第五章 诺维信 OneHealth 介绍	45
1. 诺维信全球概览	45
2. 诺维信 OneHealth 介绍	45
结语	47
免责声明	47
参考文献	48

引言

幽门螺杆菌是一种常见的人类致病菌，约感染全球半数人口。幽门螺杆菌感染可导致慢性胃炎、消化不良、消化性溃疡等一系列不同程度的胃肠道疾病。同时，幽门螺杆菌还是明确的人类致癌物，是引发胃癌的重要原因。在幽门螺杆菌感染者中进行根除治疗，不仅能改善与其相关的胃肠道疾病，还可有效降低罹患胃癌的风险。

抗生素是目前常规的幽门螺杆菌根除治疗方法，然而随着幽门螺杆菌的抗生素耐药性在全球范围内的逐渐增强，抗生素根除治疗的成功率在不断下降。而且，随着肠道微生物组研究的兴起，抗生素治疗（特别是反复长期使用抗生素）对肠道微生态的潜在不良影响也引起了学界的广泛关注。为应对这些存在的问题和挑战，研究者开始寻找其他的辅助和替代疗法。

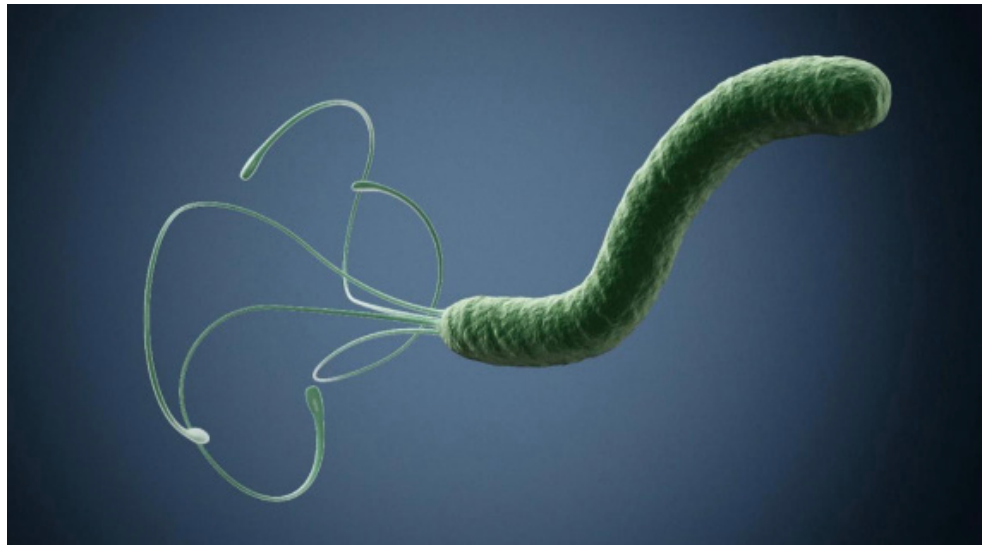
益生菌是有益人体健康的微生物，目前已有大量基础研究和临床研究聚焦益生菌的不同健康功效，包括用于辅助幽门螺杆菌根除治疗。罗伊氏乳杆菌 DSM 17648（*Pylopass*[™]）是一株能特异性黏附幽门螺杆菌的菌株，一系列体外和体内研究表明，该菌株能在胃内环境下特异性结合幽门螺杆菌形成共聚合物，干扰幽门螺杆菌对胃粘膜的黏附并促进其排出体外，从而减少胃内的幽门螺杆菌负荷量。在全球多个国家开展的临床试验表明，罗伊氏乳杆菌 DSM 17648 可降低成人和儿童受试者的幽门螺杆菌负荷量，改善胃肠道不适，并减轻抗生素治疗的不良反应。

随着人们健康意识的提升，幽门螺杆菌感染引起了社会的广泛关注，本文重点围绕幽门螺杆菌感染的危害、现状、防控和治疗等话题，对相关研究进展和国内外主要共识指南要点进行梳理，并总结了罗伊氏乳杆菌 DSM 17648 用于幽门螺杆菌治疗的现有科学证据，从循证的角度对其临床研究和应用进行探讨。

（注：罗伊氏乳杆菌 DSM 17648 菌株的英文名称为 *Lactobacillus reuteri* DSM 17648。*Lactobacillus reuteri* 已在 2021 年更名为 *Limosilactobacillus reuteri*，中文名由“罗伊氏乳杆菌”更名为“罗伊氏粘液乳杆菌”。此处考虑到读者对原名的熟悉程度，本文仍然采用 *Lactobacillus reuteri* 的命名，中文名采用旧称“罗伊氏乳杆菌”。）

第一章 幽门螺杆菌感染的危害及现状

一、幽门螺杆菌介绍及研究历史



幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, Hp) 是一种单极、多鞭毛、末端钝圆、螺旋形弯曲的革兰氏阴性、微厌氧的细菌，常定植于人体胃部及十二指肠内。幽门螺杆菌一词原本仅作为专业名词被医学或科研人员所熟知，但随着健康意识的提升，近年来逐渐出现在大众的视野当中。

人类认识幽门螺杆菌的历史曲折而漫长 (图 1)。早在 1892 年，意大利学者朱利奥·比佐罗 (Giulio Bizzozero) 通过显微镜对狗的胃腺和壁细胞处观察，发现了胃内螺旋样细菌的存在。1906 年，克里尼茨 (Krienitz) 通过人体解剖，首次报道了螺旋体微生物定植于人胃上皮细胞的现象。但在当时，人们认为胃内是一个强酸性的环境，不可能有细菌能够在胃内存活。而在几十年后，勒克 (Luck)、菲茨杰拉德 (Fitzgerald) 等人的发现打破了这一观点，他们发现人胃内存在高尿素酶的活性，并且胃内尿素酶产生的氨可以中和胃酸，使胃内环境能够适合细菌定植。在这之后的几十年中，多位来自世界各地的医生和学者，曾先后发现并报道在胃黏膜表面处的这种螺旋状细菌，但由于各种原因，都与幽门螺杆菌的发现擦肩而过。

直到 1982 年，澳大利亚病理学家巴里·马歇尔 (Barry



图 1. 幽门螺杆菌感染的研究历史

Marshall) 和内科医生罗宾·沃伦 (Robin Warren) 合作, 终于在实验室中成功分离、培养出了这种螺杆菌状细菌。为了证明幽门螺杆菌与胃疾病的关系, 马歇尔服用了试管里面的细菌并且在服用不久后罹患胃溃疡, 这一举措为幽门螺杆菌导致胃疾病提供了一项强有力的证据。2005 年, 巴里·马歇尔和罗宾·沃伦也因为这一发现而获得诺贝尔医学奖。

自发现以来, 幽门螺杆菌在国际消化界“名声大噪”, 掀起了全球研究热潮。世界各大药厂陆续斥巨资开发相关药物, 专业刊物《Helicobacter》应运而生, 幽门螺杆菌的相关研究论文发表数逐年上升, 幽门螺杆菌在胃炎、胃溃疡和胃癌疾病中的作用逐渐清晰。1994 年, 美国国立卫生研究院发布“会议声明”, 承认大多数消化性溃疡是幽门螺杆菌感染所致, 建议使用抗生素治疗 [1]。同年, 世界卫生组织下属的国际癌症研究机构 (IARC) 在将幽门螺杆菌定为第 I 类生物致癌因子, 并明确其为胃癌危险因素 [2]。1997 年幽门螺杆菌的第一个基因组测序完成, 数个毒力因子被不断发现和鉴定出来 [3]。2014 年, IARC 发布了《与胃癌作斗争》的报告, 首次提出根除幽门螺杆菌可作为胃癌预防的策略 [4]。2015 年《幽门螺杆菌胃炎京都全球共识》指出幽门螺杆菌胃炎是一种感染性疾病, 其引起的消化不良是区别于功能性消化不良的一种疾病 [5]。2021 年 12 月, 美国卫生及公共服务部发布了第 15 版致癌物报告, 新增幽门螺杆菌慢性感染为明确致癌物, 表明根除幽门螺杆菌是预防胃癌的有效措施, 对有胃溃疡或感染迹象的感染者进行治疗, 可以降低其患癌风险 [6]。

幽门螺杆菌是胃内的常见致病菌, 与众多胃肠道疾病的发生密切相关 [7, 8] (图 2)。约 25~30% 感染者可发生消化不良、胃炎、消化性溃疡、胃癌等胃肠道疾病 [9]。由于幽门螺杆菌在全球范围内的高感染率, 其相关疾病为人类健康带来了沉重的疾病负担。

二、幽门螺杆菌感染的危害

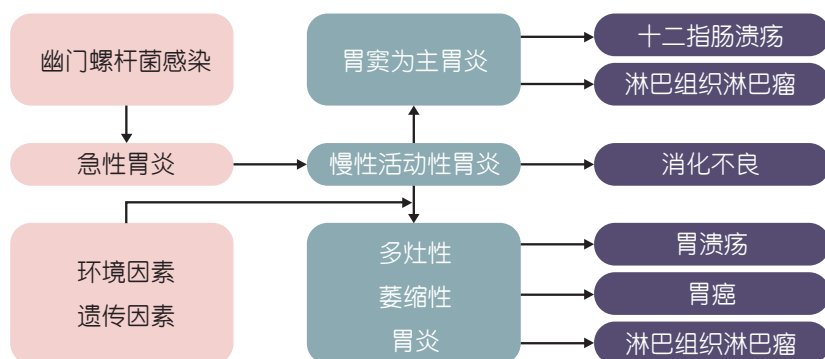


图 2 幽门螺杆菌感染的胃肠道疾病结局 (图片改编自 [10])

关于幽门螺杆菌感染相关疾病, 近年来国内外多项共识和指南都进行了探讨和界定

2015 年, 《幽门螺杆菌胃炎京都全球共识》(简称《京都共识》) [5] 明确指出, 幽门螺杆菌感染是造成慢性胃炎的主要原因, 幽门螺杆菌胃炎是一种感染性 (传染性) 疾病, 无论有无症状, 所有感染者几乎都存在慢性活动性胃炎。此外, 幽门螺杆菌胃炎可引起消化不良, 是区别于功能性消化不良的一种器质性疾病。

此后, 2016 年发表的重要国际共识——《幽门螺杆菌感染处理 Maastricht V 共识》[7] (简称“马五共识”)

表 1 幽门螺杆菌感染相关疾病的感染者发病率和归因于感染的比例 (数据来自 [11-13])

疾病	幽门螺杆菌感染者发病率	疾病归因于幽门螺杆菌感染的比例
慢性胃炎	~ 100%	~ 90%
消化性溃疡	15 ~ 20%	70 ~ 90%
消化不良	5 ~ 10%	~ 50%
胃癌	~ 1%	>85%

和 2017 年发表的我国重要共识——《第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告》(简称《国五共识》) [11], 都认可了《京都共识》中关于幽门螺杆菌胃炎及其相关消化不良的陈述, 并明确了幽门螺杆菌感染的其他疾病危害, 包括消化性溃疡、萎缩性胃炎、胃癌和胃黏膜相关淋巴组织 (MALT) 淋巴瘤等。《国五共识》中特别指出, 幽门螺杆菌感染者中, 15~20% 发生消化性溃疡, 5~10% 发生消化不良, 约 1% 发生胃恶性肿瘤 (表 1)。此外, 两个共识还确定了幽门螺杆菌感染与多种胃十二指肠外疾病的关系 (如不明原因的缺铁性贫血、特发性血小板减少性紫癜)。

幽门螺杆菌感染是引发胃癌的一个主要原因 [20]。国际癌症研究机构最新的统计资料显示，2020 年我国新发胃癌人数为 47.9 万，在恶性肿瘤中位列第 2，而死亡人数为 37.4 万，位列第 3，给我国人民的生命健康造成了严重威胁，也给社会带来了沉重的负担 [21]。流行病学调查表明，感染幽门螺杆菌可使胃癌风险增加 4-6 倍 [22]，由幽门螺杆菌引起的胃癌数量在各种感染所致的癌症中也是位居榜首 [23]。2020 年发表的《筛查与根除幽门螺杆菌预防胃癌：台北全球共识》（简称“台北共识”）认为，全球 >85% 的胃癌归因于幽门螺杆菌感染 [13]。目前公认的胃癌疾病模型认为，幽门螺杆菌感染驱动了正常胃黏膜 → 慢性活动性胃炎 → 萎缩性胃炎 → 肠化生 → 异型增生 → 胃癌的发展过程 [24]（图 3），根除幽门螺杆菌相当于去除了胃癌发生的一个始动因素。

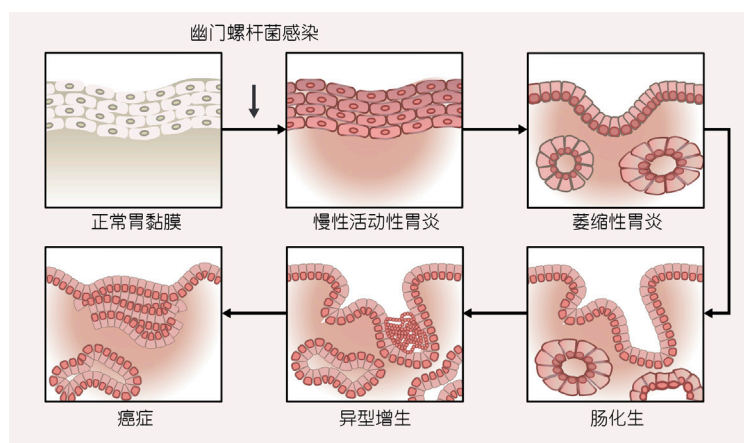


图 3. 幽门螺杆菌感染促进胃癌的疾病进展模式：正常胃黏膜感染幽门螺杆菌后发生慢性活动性胃炎，通过逐步发生萎缩性胃炎、肠化生、异型增生，最终发展为胃癌（图片改编自 [14]）。

大型荟萃分析也证实，幽门螺杆菌根除治疗可有效降低胃癌风险，使健康的感染者发生胃癌的相对风险降低 46% [25]。因此，2019 年我国发布的《中国幽门螺杆菌根除与胃癌防控的专家共识意见》特别强调，幽门螺杆菌感染是我国胃癌的主要病因，是胃癌最重要的、可控的危险因素，根除幽门螺杆菌可降低我国胃癌发生风险，尤其是在胃黏膜萎缩和肠化生发生前进行治疗可更有效预防胃癌 [18]。

《台北共识》指出，年轻人根除幽门螺杆菌获益最大 [13]。

鉴于幽门螺杆菌感染的传染特性，2021 年最新发布的《中国居民家庭幽门螺杆菌感染的防控和管理专家共识》（简称《家庭防控共识》）则明确提出，幽门螺杆菌感染是一种基于家庭和人群传播的疾病，并强调了以家庭为单位防控幽门螺杆菌感染的重要性 [9]。

幽门螺杆菌一旦感染，不经治疗难以自愈 [18]，其引起的疾病严重危害人类健康，给全球卫生与经济带来了巨大的负担。“幽门螺杆菌阳性者应接受治疗”，这个观点得到了国际和我国的多个权威共识的一致认可 [5, 9, 11, 13, 17]。

三、全球和中国幽门螺杆菌感染现状

2017 年，中国香港学者对全球及各地区幽门螺杆菌感染率进行了一项荟萃分析 [26]，共有来自于 62 个国家合计 531,880 个个体纳入研究，分析结果显示，幽门螺杆菌总体感染率为 48.5%，即近一半的人群感染了幽门螺杆菌。

发达国家与发展中国家或同一国家的不同地区之间，因经济卫生条件、医疗资源分配及大众认知的不同水平，导致幽门螺杆菌感染率存在较大差异（图 4）。幽门螺杆菌感染率较高的区域分别是非洲 70.1%、南美洲 69.4% 及西亚 66.6%；幽门螺杆菌感染率较低的区域则为大洋洲 24.4%、西欧 34.3% 及北美洲 37.1%。

尼日利亚、葡萄牙、埃塞俄比亚、哈萨克斯坦及巴基斯坦的感染率分别高达 87.7%、86.4%、82.5%、79.5% 及 81.0%，而发达国家瑞士、丹麦、新西兰、澳大利亚及瑞典的感染率分别为 18.9%、22.1%、24.0%、24.6% 及 26.2%。同一国家不同人群幽门螺杆菌感染率也存在较大差异，如在美国的普通人群中，感染率仅为 35.6%，而在阿拉斯加当地人中感染率却高达 74.8%。

该研究进一步将研究年限划分为两个阶段：1970-1999 年及 2000-2016 年。在一些发达地区可以观察到幽门

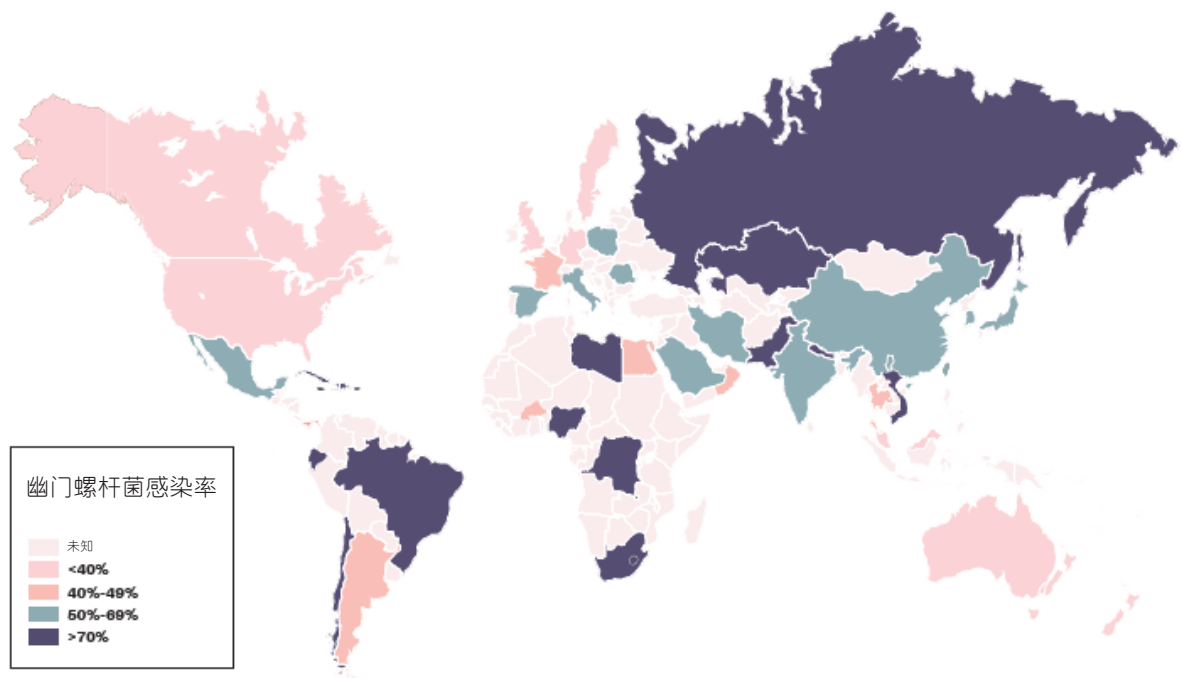


图 4 全球各地区的幽门螺杆菌感染率 (图片改编自 [26])

螺杆菌感染率随着时间的进展呈现下降的趋势。2000 年后，欧洲的幽门螺杆菌感染率由 48.8% 下降至 39.8%，北美洲及大洋洲也观测到相关趋势，平均幽门螺杆菌感染率下降幅度接近 10%。而在亚洲 (54.3%)、拉丁美洲及加勒比海地区 (60.2%) 的幽门螺杆菌感染率并未发生显著的改变。

2018 年发表的另一篇荟萃分析，则重点分析了 2000 年后幽门螺杆菌感染率的变化及影响因素 [27]。共有来自于 73 个国家的 410879 名个体纳入此项研究，总体的感染率为 44.3%。在发展中国家及发达国家的感染率分别为 50.8% 及 34.7%，男性的感染率 (46.3%) 略高于女性 (42.7%)，成人的感染率 (48.6%) 显著高于儿童 (32.6%)。将研究年限进一步划分为 2000-2009 年及 2009-2016 年，幽门螺杆菌感染率在两个年限间未有明显差异。

总体而言，幽门螺杆菌感染率在发达国家及某些发展中国家中有所下降，这可能主要与生活水平和卫生条件的提高有关，幽门螺杆菌感染率未来是否会进一步下降或保持稳定，目前尚不清楚 [26]。然而，全球总体的幽门螺杆菌感染率仍高于 40%，且不同地区存在较大差异，其相关疾病仍然给人类健康带来了巨大的疾病负担。

幽门螺杆菌感染率与社会经济条件、卫生水平、地域、年代、年龄等因素有关。值得注意的是，仍有 100 多个国家的幽门螺杆菌感染率未知，且不同研究间存在着异质性，部分地区的研究无法表达整体的感染率。但根据荟萃分析的预估，全球幽门螺杆菌感染者的人数可高达 44 亿 [26]。

2. 我国的感染现状

我国既是胃癌的高发国（全球胃癌新发及死亡例数近一半发生在我国），也是幽门螺杆菌感染的高发地区，胃癌的高发与幽门螺杆菌感染率高密切相关 [18]。根据 2017 年香港学者的荟萃分析结果，我国幽门螺杆菌感染率高达 55.8%，高于全球总体幽门螺杆菌感染率 48.7% [26]。

2020 年，一项针对我国 1983-2018 年间幽门螺杆菌感染率的荟萃分析 [28]，纳入 98 项研究，涉及我国 26 省 670,532 名个体，结果显示我国成年人的幽门螺杆菌感染率为 49.6%，不同地区间差异较大 (20.6~81.8%)。城市及农村地区因经济卫生条件的差异等造成感染率的不同，农村地区的感染率为 59.2%，高于城市地区的感染率 (44.6%) (图 5A)。不同年龄段的感染率也略有差异 (图 5B)，30 岁以下和 70 岁以上人群的感染率略低

(20-29岁 43.9%，70岁以上 44.5%)，而30-69岁人群的感染率则超过50%。该研究特别分析了幽门螺杆菌感染率随时间推移的变化，发现我国的总体感染率呈缓慢下降趋势（年均减少0.9%）（图5C），在不同性别和年龄组中均观察到相同趋势。

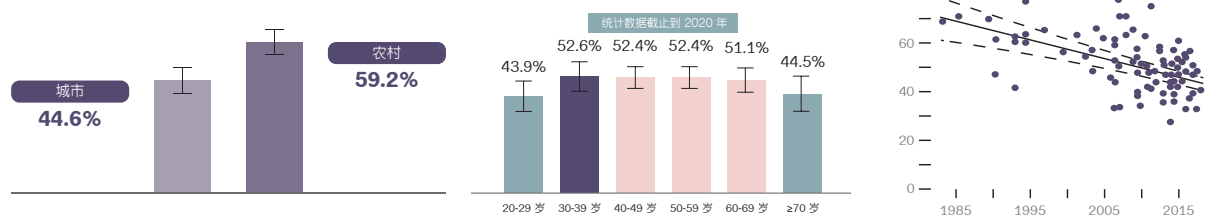


图5 我国1983-2018年间的幽门螺杆菌感染情况
A. 我国幽门螺杆菌感染率的城乡差异; B. 不同年龄段的感染率; C. 感染率随时间的变化。（数据和图引自 [28]）

2021年12月发表的一项荟萃分析研究，也印证了这一情况 [29]。该研究纳入了1990-2019年间发表的412项研究，涉及1,377,349名个体。结果表明，我国的总体幽门螺杆菌感染率为44.2%，且感染率随时间推移而降低。与1983-1994年的幽门螺杆菌高感染率（58.3%）相比，2015-2019年的总体幽门螺杆菌感染率显著下降，仅为40.0%。此外，成人的感染率（46.1%）高于儿童（28.0%）。在儿童和青少年中，感染率随年龄增长而逐渐增加。值得注意的是，我国不同地区的感染率存在显著的差异，我国西北、西南及东部地区的感染率高于45%。西藏、贵州、甘肃、山东及河北的感染率分别高达66.4%、60.5%、57.2%、53.7%及52.4%，而重庆、青海、天津、湖南及吉林的感染率分别仅为35.4%、35.8%、36.3%、37.0%及37.6%。（图6）

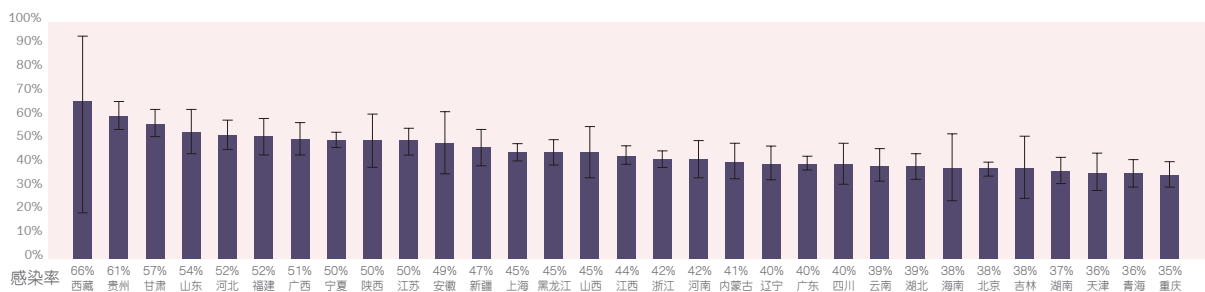


图6 我国不同地区的幽门螺杆菌感染率（数据引用自 [29]）

以上结果提示随着经济卫生条件的改善及医生、大众对幽门螺杆菌感染的重视，我国幽门螺杆菌感染率呈现缓慢下降的趋势。但因为幽门螺杆菌感染是以口-口传播为主的疾病，由于卫生和饮食习惯等因素，幽门螺杆菌的家庭聚集感染现象在我国尤为明显，其感染率仍然居高不下。我国的幽门螺杆菌防控仍然任重道远。为使幽门螺杆菌感染率进一步明显降低，仍然需要国家层面的重视、学者进一步的宣讲、临床医生在临床工作中对幽门螺杆菌的重视，增加大众对此方面的知识及认识程度。

3. 幽门螺杆菌感染的复发

幽门螺杆菌根除后是否会复发？复发的概率为多少？这是临床医生及大众人群关注的焦点问题。2017年，南昌大学第一附属医院进行的一项荟萃分析 [30]，发现全球总体幽门螺杆菌年复发率（根除治疗后检测结果为阴性，在后续随访中再次出现幽门螺杆菌阳性）为4.3%。其中，年再感染率（幽门螺杆菌成功根除后的再次感染）为3.1%，年复燃率（主要为根除方案未能成功根除幽门螺杆菌所致）为2.2%。复发率的高低主要与经济社会发展水平及卫生条件相关。

我国的幽门螺杆菌复发现状是什么？与全球是否有差异？针对上述问题，由中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌和消化性溃疡学组于 2012-2018 年间牵头完成了一项中国幽门螺杆菌感染复发多中心、开放队列、观察性研究 [31]。结果提示，我国的年复发率为 3.1%，其中年复燃率为 5.1%，而年再感染率仅为 1.5%（图 7A），即提示成功根除幽门螺杆菌后再感染幽门螺杆菌的概率很低，然而不同地区之间存在差异（图 7B）。我国幽门螺杆菌复发的危险因素为居住地、民族、教育水平及胃癌家族史。西部和中部人群复发风险大于华北；少数民族复发风险大于汉族；中等教育程度以上的人群复发风险低于低等教育文化程度人群；有胃癌家族史的人群，其复发风险高于无家族史的人群。

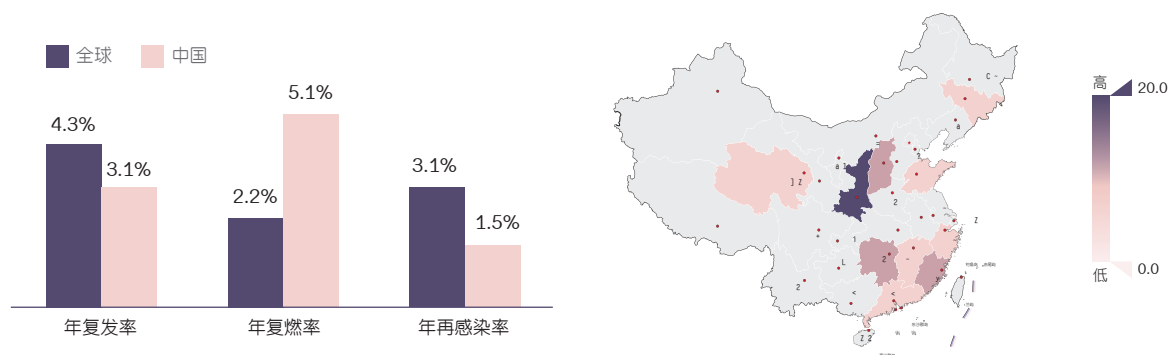


图 7 幽门螺杆菌感染的复发情况（数据引自 [30, 31]）
A. 全球和我国的幽门螺杆菌复发情况；B. 我国不同地域的复发率

从全球及我国的数据均可获知，幽门螺杆菌复发率较低，这与总体幽门螺杆菌感染率的下降、卫生条件及生活习惯的改善、临床医师及大众对幽门螺杆菌感染的重视等因素相关，幽门螺杆菌根除后的复发不再是影响根除治疗的主要原因。在临床实践过程中，除了规范地应用共识推荐的根除方案，也应告知患者根除后及时复查评估根除效果，成功根除后养成良好的卫生习惯，进而降低复发风险。

一、防控

根据《京都共识》和《马五共识》的意见，幽门螺杆菌感染与慢性活动性胃炎之间的因果关系符合 Koch 原则，是一种感染性疾病，可在人与人之间传播 [5, 7]。幽门螺杆菌的传播需要满足三个基本条件：传染源、传播途径和易感人群。与其他传染病一样，幽门螺杆菌的防控主要从这三个基本条件着手：消灭 / 减少传染源、切断传播途径和保护易感人群。

首先是减少传染源。幽门螺杆菌感染者是重要的传染源，针对幽门螺杆菌感染者进行根除治疗是减少传染源的有效途径。京都共识指出，所有幽门螺杆菌感染者均需接受治疗，除非存在抗衡因素 [5]。由于我国幽门螺杆菌感染率仍高达 50% 左右 [26, 28, 29, 32]，对所有人进行常规筛查和治疗的成本高昂，所以根除幽门螺杆菌仍然需要适应症 [11]。我国的国五共识建议对未经调查的消化不良实施“检测与治疗”策略，同时建议对获益较大的具有成本-效益比优势的个体主动实施“筛查与治疗”策略，这些个体包括早期胃癌内镜下切除术后、有胃癌家族史、已证实有胃黏膜萎缩和（或）肠化生或来自胃癌高发区等 [11]。此外，幽门螺杆菌感染具有明显的家庭聚集性，家庭成员之间可以通过唾液相互传播 [9]。台北共识指出，年轻人根除幽门螺杆菌获益最大，因为年轻人面临婚姻育儿，在年轻人中根除幽门螺杆菌既可治愈幽门螺杆菌相关胃炎、降低胃癌发生风险，又可消除家庭内传播 [13]。2021 年发布的家庭防控共识推荐对幽门螺杆菌感染的家庭成员进行共同治疗，有助于减少根除后的再感染，建议把“以家庭为单位防控幽门螺杆菌”作为阻断幽门螺杆菌感染和传播的第三种补充策略 [9]。

其次是切断传播途径。幽门螺杆菌主要通过经口途径传播，包括口-口传播、粪-口传播、共用器具传播和水源途径等 [9]，其中通过唾液口-口传播是家庭聚集性感染的最主要原因，最常见的是母（包括母亲、祖母、外祖母）-婴传播（嚼碎后喂食）[33]。针对这些传播途径分别采取相应的措施，包括：幽门螺杆菌感染者的粪便和呕吐物需要严格、规范处理，不要污染水源和食物；幽门螺杆菌感染者不要随地吐痰；每人独立使用牙膏牙刷；严格分开生熟食品；定期消毒餐具杯具；聚餐使用公筷公勺；医院的内镜部门严格执行内镜洗消制度，等等。

最后是保护易感人群。各年龄阶段人群对幽门螺杆菌普遍易感，其中婴幼儿和儿童是最易感人群，大多数的幽门螺杆菌患者是在儿童时期感染的，特别是 12 岁之前 [5, 17]。所以，对这类人群的保护至关重要。又由于这类人群的特殊性，更要把防护措施一条一条落实到生活的点点滴滴之中。

二、治疗

目前，国内外共识均强调了对幽门螺杆菌感染者进行根除治疗的重要性。根除幽门螺杆菌的药物包括抗生素和质子泵抑制剂（Proton pump inhibitor, PPI），其中抗生素的作用是直接杀灭幽门螺杆菌，而 PPI 的作用是抑制胃酸分泌，提高胃内 pH 值，为抗生素发挥杀菌作用营造合适的环境。单一药物无法根除幽门螺杆菌，必须要使用联合治疗方案。临床常用的方案主要有三联疗法和四联疗法，还有由此衍生出来的序贯疗法、伴同疗法和混合疗法等。不同的国家地区，社会环境、感染状况和药物使用背景等均存在差异，幽门螺杆菌的根除方案选择也有一定区别。

2015年《幽门螺杆菌胃炎京都全球共识》[5]明确指出根除幽门螺杆菌是治疗幽门螺杆菌消化不良的一线疗法，应当对所有幽门螺杆菌感染者进行根除治疗（除非有其他抗衡因素）。根除幽门螺杆菌可降低胃癌风险，在幽门螺杆菌对胃黏膜危害进展到萎缩前，根除治疗能达到最大受益。

2016年《马五共识》[7]明确指出根除幽门螺杆菌可提高消化不良症状的长期缓解率，逆转幽门螺杆菌胃炎中的胃酸变化。同时根除幽门螺杆菌降低胃癌发生率，其可消除炎症反应，防止向癌前病变发展，在萎缩和肠化生发生前进行根除治疗可更有效地降低胃癌风险。在克拉霉素低耐药率地区，推荐三联疗法作为一线经验治疗；在高耐药地区，推荐铋剂四联疗法或非铋剂四联伴同疗法。

2017年我国发表的《国五共识》明确指出推荐所有感染者进行根除治疗，根除幽门螺杆菌应作为胃癌一级预防措施，在胃黏膜萎缩和（或）肠化生发生前实施幽门螺杆菌根除治疗可更有效地减低胃癌风险。

2021年发表的《我国家庭防控共识》[9]提出对家庭中所有的成年幽门螺杆菌感染者，均应考虑给予根除治疗；“以家庭为单位防控幽门螺杆菌感染”是阻断幽门螺杆菌感染和传播的重要策略。对幽门螺杆菌感染的家庭成员进行共同治疗，有助于减少根除后的再感染。

目前国际上对幽门螺杆菌根除治疗进行详尽讨论的共识意见主要有《多伦多成人幽门螺杆菌感染治疗共识》（简称“多伦多共识”）[16]、《幽门螺杆菌感染治疗美国胃肠病学院共识》（简称“ACG共识”）[17]、《马五共识》[7]和我国《国五共识》[11]，其初治方案总结对比见表2。

表2 国内外共识意见推荐的幽门螺杆菌初治方案

方案	国五共识	马五共识	多伦多共识	ACG共识
克拉霉素三联	不推荐	低耐药地区推荐，10/14天	低耐药地区推荐，14天	低耐药地区推荐，14天
非铋剂四联				
序贯	不推荐	未提及	不推荐	推荐，10/14天
伴同	不推荐	推荐，10/14天	推荐，14天	推荐，10/14天
混合	不推荐	未明确推荐	未提及	推荐，14天
铋剂四联	推荐，10/14天	推荐，10/14天	推荐，14天	推荐，10/14天
高剂量二联	未提及	不推荐	不推荐	仅推荐作为补救治疗，14天

1. 三联疗法

一种PPI搭配两种抗生素组合起来就是三联疗法，因为有多种抗生素可以搭配，所以组合方式也多样，其中比较经典的是以克拉霉素为基础的三联方案。

基于克拉霉素的标准三联方案最早确立于1996年[34]，可以与奥美拉唑和阿莫西林组合，也可以与奥美拉唑和甲硝唑组合，其中克拉霉素剂量分别为500mg和250mg，疗程为7天。此方案服用药物少、疗程短、疗效高、不良反应发生率低，是当时根除幽门螺杆菌的一线方案。后来，学者们经过研究拓展出了含有左氧氟沙星或甲硝唑的三联方案，也取得了很高的根除率。但是，这些年来随着幽门螺杆菌耐药率的不断上升，基于这些药物的三联疗法的根除率已低于或远低于80%，即使将其疗程延长至10天甚至14天，根除率也无法令人满意[35、36]。

由于我国抗生素滥用情况严重，幽门螺杆菌对克拉霉素、甲硝唑或左氧氟沙星的耐药率高，国五共识推荐，不管是初治还是复治，如需选择含以上药物的三联方案，均应在使用前进行幽门螺杆菌药敏试验 [11]。马五共识指出，在使用克拉霉素三联疗法前应进行药敏试验 [7]。若只是凭经验治疗，多伦多共识、ACG 共识和马五共识仅建议在明确证据表明克拉霉素耐药率 <15% 的地区使用克拉霉素三联疗法作为一线方案 [7, 16, 17]。针对儿童的治疗，我国《儿童幽门螺杆菌诊治专家共识》推荐在拉霉素耐药率 <20% 的地区首选 PPI+ 克拉霉素 + 阿莫西林，疗程 10 或 14 天；在克拉霉素耐药率 >20% 的地区，含铋剂的三联疗法（阿莫西林 + 甲硝唑 + 胶体次枸橼酸铋剂）可作为一线治疗方案 [15]。

2. 铋剂四联

经典的铋剂四联方案由 PPI+ 铋剂 + 四环素 + 甲硝唑组成，其确立时间比克拉霉素三联方案还早，可追溯到 1995 年 [37]。由于当时克拉霉素三联疗法是一线方案，铋剂四联只被当成补救治疗措施。随着幽门螺杆菌对克拉霉素耐药率的上升，克拉霉素三联方案的疗效不断下降，铋剂四联疗法重回一线视野。由于铋剂对幽门螺杆菌耐药菌株能额外提高 30% ~ 40% 的根除率 [38]，所以尽管克拉霉素、甲硝唑和左氧氟沙星的耐药率高，在含有这些药物的三联疗法中添加铋剂，仍能获得令人满意的疗效 [39]。国五共识推荐 7 种铋剂四联疗法作为主要的经验性治疗方案 [11]，可供选择的抗生素如表 3 所示，PPI 为标准剂量，铋剂为枸橼酸铋钾 220mg，均为 1 天两次，疗程为 14 天，根除率均超过了 90%。其中《国五共识》推荐的铋剂四联疗法中的抗生素组合不分一线和二线，均可作为初治的选择。

表 3 国五共识推荐的铋剂四联疗法中的抗生素组合

药物 1	药物 2
阿莫西林 1000mg, 2 次 / 天	克拉霉素 500 mg, 2 次 / 天
	左氧氟沙星 500 mg, 1 次 / 天 或 200 mg, 2 次 / 天
	呋喃唑酮 100 mg, 2 次 / 天
	甲硝唑 400 mg, 3 次 / 天 或 4 次 / 天
	四环素 500 mg, 3 次 / 天 或 4 次 / 天
四环素 500mg, 3 次 / 天或 4 次 / 天	甲硝唑 400 mg, 3 次 / 天 或 4 次 / 天
	呋喃唑酮 100 mg, 2 次 / 天

由于根除率高，而且铋剂不易发生耐药，短期应用安全性高，马五共识、多伦多共识、ACG 共识均推荐铋剂四联疗法为一线治疗方案。

3. 非铋剂四联

非铋剂四联根据给药方式的不同，可以分为序贯疗法（前 5 天或 7 天使用 PPI+ 阿莫西林，后 5 天或 7 天使用 PPI+ 克拉霉素 + 甲硝唑）、伴同疗法（同时用 4 种药物 10 天或 14 天）和混合疗法（前 5 天或 7 天与序贯疗法相同，后 5 天或 7 天与伴同疗法相同）。在这些疗法中，伴同疗法同时使用 3 种抗生素，克服抗生素耐药最为有效，所以疗效相对最佳，但不良反应也相应提高。序贯疗法容易受到克拉霉素或甲硝唑单一耐药的影响，所以已被马五共识和多伦多共识摒弃用于成人治疗 [7, 16]。当出现克拉霉素和甲硝唑出现双重耐药时，非铋剂四联疗法实际

上变成了 PPI+ 阿莫西林两联疗法，序贯疗法、混合疗法和伴同疗法根除率均下降 [7]。国五共识建议，在幽门螺杆菌对克拉霉素和甲硝唑双重耐药率 >15% 的地区，经验治疗不推荐含克拉霉素和甲硝唑的非铋剂四联疗法 [11]。我国《儿童幽门螺杆菌诊治专家共识》推荐，在克拉霉素耐药率 >20% 的地区，序贯疗法 (PPI+ 阿莫西林 5 天，PPI+ 克拉霉素 + 甲硝唑 5 天) 可作为治疗儿童幽门螺杆菌的一线治疗方案 [15]。

4. 中西医结合疗法

常用的中西医结合疗法有中药联合三联或铋剂四联，其中中药联合三联的临床证据最多。研究发现，某些中药联合三联 14 天与铋剂四联的根除率相当，而临床症状缓解优于铋剂四联 [40, 41]。中药联合铋剂四联因用药过多，且根除率提高不明显，所以应用相对较少。我国《成人幽门螺杆菌引起的胃炎中西医协作诊疗专家共识》指出，为提高铋剂四联补救治疗的根除率，可在铋剂四联根除治疗的不同环节联合中药辨证施治 [19]。有明显消化道症状的患者，可在铋剂四联应用前 2 周使用有循证医学证据支撑的中成药或中草药。无明显消化道症状的患者者，可在铋剂四联治疗 2 周后，再使用有循证医学证据支撑的中成药或中草药治疗 2 周。

5. 其他疗法

喹诺酮类药物适应症多，临床应用广泛，且相互之间存在交叉耐药，所以左氧氟沙星的耐药率除了少数地区外，普遍都较高。国五共识、马五共识和多伦多共识均不推荐含左氧氟沙星疗法用于初次治疗，但可作为一线治疗 (基于克拉霉素) 和二线治疗 (经典铋剂四联方案) 失败的补救治疗方案；有证据表明，高剂量的 PPI 和阿莫西林组成二联疗法可获得较高的根除率，但临床证据较少，尚未被纳入到主流的共识指南；在传统疗法的基础上添加某些益生菌，虽然可以减少部分不良反应，但能否提高根除率尚缺乏强有力的证据。

6. 总结

总体来说，除非有明确药敏试验结果或低耐药率证据，三联疗法现在已不作为一线治疗方案的选择。非铋剂四联方案的疗效容易受到克拉霉素和甲硝唑单一或双重耐药的影响。铋剂四联疗法根除率高，且铋剂不易耐药，受到了各大主流共识意见的推荐，可作为初次治疗或克拉霉素耐药率 >15% 地区的最佳选择，也是我国国五共识推荐的经验性治疗的主要方案。

三、幽门螺杆菌治疗面临的挑战

幽门螺杆菌感染与多种消化道疾病有关，且通常为终生感染，若不进行根除治疗，幽门螺杆菌感染难以自行消除。然而，全球范围内传统幽门螺杆菌根除方案根除率呈下降趋势，幽门螺杆菌感染的治疗面临诸多挑战，包括抗生素耐药性、治疗副作用、患者依从性、再感染等方面。

幽门螺杆菌感染治疗的最大挑战，是细菌对抗生素耐药率的增加导致的根除治疗失败 [42]。2017 年，幽门螺杆菌被世界卫生组织列为因耐药性而对人类健康造成重大威胁的 20 种致病菌之一 [43]。2018 年，一项荟萃分析表明，当前全球大部分地区幽门螺杆菌对克拉霉素、左氧氟沙星、甲硝唑的耐药率均超过马五共识推荐高耐药率阈值 (15%)，部分地区克拉霉素、甲硝唑双重耐药率 >15%，而对阿莫西林、四环素、呋喃唑酮的耐药率仍然较低 [44]。克拉霉素高耐药导致既往一线含克拉霉素三联疗法 (质子泵抑制剂 / 柠檬酸雷尼替丁铋，克拉霉素，阿莫西林 / 甲硝唑) 根除率不断降低。研究显示，含克拉霉素三联疗法根除率已降低至低于 70% [45]。按国际上通用的幽门螺杆菌根除方案分级评估，意向性治疗方案根除率低于 80% 属不可接受。最新国内外共识均不推荐在克拉霉素高耐药地区使用含克拉霉素的三联疗法。而在克拉霉素、甲硝唑双重耐药率地区 (如我国)，所有非铋剂四联方案 (如克拉霉素三联，伴同疗法，序贯疗法，混合疗法) 均受到影响。

除可导致幽门螺杆菌继发耐药外，抗生素疗法还可能带来一些不良反应。2021 年，一项包含 22000 例患者

的研究显示 约 23% 的患者至少发生了 1 次幽门螺杆菌根除治疗相关的不良反应, 其中味觉障碍 (7%)、腹泻 (7%)、恶心 (6%) 和腹痛 (3%) 最为常见 [46]。

患者依从性、幽门螺杆菌再感染率、幽门螺杆菌根除相关负面影响等也可影响幽门螺杆菌根除治疗。根除药物的多少、根除方案的复杂程度、疗程的长短等多种因素可影响患者依从性 [47]。2020 年, 一项我国的新近研究表明, 在我国根除幽门螺杆菌后的每年的再感染率低于 1.5%, 属较低水平 [31]。此外, 也有学者担心根除幽门螺杆菌根除对健康带来的负面影响, 如增加胃食管反流病、食管癌、肥胖、哮喘和肠道菌群紊乱等的风险, 但这些尚需更多研究证实 [11]。

四、益生菌干预

由于传统疗法根除率不断降低, 一些研究开始关注益生菌在幽门螺杆菌根除中的作用。依据联合国粮农组织和世界卫生组织的共同定义: 益生菌是活的微生物, 当摄入足够数量时对宿主健康有益 [48]。大量研究表明益生菌可对人体产生多方面的有益影响, 主要体现在改善胃肠道健康上 [48]。

当前益生菌在幽门螺杆菌根除治疗方向的研究主要集中在: 添加益生菌能否提高幽门螺杆菌根除率; 添加益生菌能否降低幽门螺杆菌根除方案的不良反应发生率及缓解症状; 添加益生菌能否促进根除药物造成微生态失衡的恢复。

益生菌用于改善幽门螺杆菌感染的潜在作用机制主要包括以下几方面 (图 8) :

首先, 益生菌可能有助于增强屏障作用 [49]。胃酸和胃黏膜黏液屏障是胃内抵御病原菌的第一道防线, 一些益生菌可上调紧密连接蛋白表达, 促进黏蛋白表达进而促进黏液分泌, 增强胃黏膜屏障作用。

第二, 一些益生菌可分泌抗菌物质, 例如乳酸、短链脂肪酸 (SCFAs)、过氧化氢、细菌素等 [50]。乳酸、SCFAs 具有不完全解离特性, 这些有机酸未解离形式可对幽门螺杆菌造成损伤。乳酸、

SCFAs 抗幽门螺杆菌作用, 还与其对幽门螺杆菌脲酶活性的抑制有关。某些益生菌可合成过氧化氢和细菌素, 也具有直接抑菌作用。

第三, 益生菌可干扰幽门螺杆菌定植 [51, 52]。幽门螺杆菌在胃上皮细胞的定植是其感染致病的关键因素, 一些益生菌可通过竞争黏附位点、干扰黏附过程、与幽门螺杆菌结合形成共聚合物以促进其排出等作用, 干扰幽门螺杆菌在胃黏膜上皮细胞的定植。

除以上非免疫作用外, 一些益生菌还可减轻由幽门螺杆菌感染引起的宿主炎症反应 [52]。幽门螺杆菌感染引起的炎症因子持续表达可导致长期慢性炎症反应, 是幽门螺杆菌感染致病的重要病理基础。益生菌可抑制促炎因子的表达, 改善胃内炎症反应。

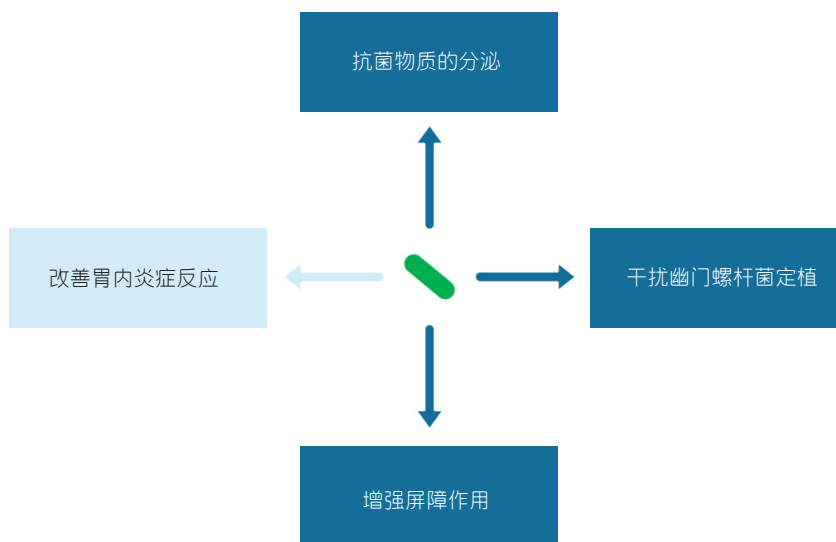


图 8 益生菌抗幽门螺杆菌感染的潜在作用机制图 (图片引自 [52])

众多临床研究报道了单独或与抗生素联合使用益生菌根除幽门螺杆菌的作用。Buckley 等的研究表明，罗伊氏乳杆菌 DSM 17648 可有效降低幽门螺杆菌感染者胃内细菌载量、减轻消化不良症状 [53]。Gotteland 等的研究表明，单独使用布拉氏酵母菌加菊粉可使约 12% 的儿童幽门螺杆菌成功根除 [54]，另一项研究表明，罗伊氏乳杆菌联合 PPI 疗法约有 12.5% 的幽门螺杆菌根除率 [55]。尽管单独使用益生菌具有一定幽门螺杆菌根除率，但其不可替代抗生素在根除疗法中的杀菌作用，在根除方案中补充益生菌有可能提高抗生素治疗的效果。

表 4 总结了近期发表的 4 项益生菌补充对幽门螺杆菌根除的作用的荟萃分析研究主要结果，表明补充益生菌作为辅助治疗可能提高幽门螺杆菌根除方案根除率、降低不良反应 [56-59]。但也有一些研究表明，在幽门螺杆菌根除治疗中使用益生菌无效 [60]。这可能与所补充益生菌的种类，使用方式、剂量，根除疗法抗生素选择以及纳入患者的异质性等有关。

表 4 2019-2020 年发表的补充益生菌对幽门螺杆菌根除作用的荟萃分析主要结果

作者及研究	发表时间	纳入研究数目	添加益生菌对幽门螺杆菌根除率的影响 (p<0.05)	添加益生菌对幽门螺杆菌根除不良反应的影响 (p<0.05)
Zhang 等人 [56]	2020 年 10 月	40 项研究	提高约 10% 根除率	降低约 44% 不良反应率
Yu 等人 [57]	2019 年 10 月	11 项研究	提高约 16% 根除率	降低约 64% 味觉障碍发生率
Zhou 等人 [58]	2019 年 10 月	18 项研究	提高约 9% 根除率	降低约 53% 不良反应率
Shi 等人 [59]	2019 年 4 月	40 项研究	提高约 14% 根除率	降低约 53% 不良反应率

随着益生菌在幽门螺杆菌根除治疗中的使用逐渐增加，国内外指南共识也讨论了益生菌在幽门螺杆菌根除治疗中的作用。不同的指南共识目前尚未对是否推荐使用益生菌辅助治疗幽门螺杆菌的问题达成一致，其应用需基于具体菌株的临床证据。

表5 全球及中国权威共识要点展示

共识名称	幽门螺杆菌胃炎京都全球共识
简称和发布年份	京都共识，2015 年 7 月
危害	幽门螺杆菌胃炎应是一种感染性 / 传染性疾病，无论有无症状或并发症，几乎所有感染者都存在慢性活动性胃炎。 幽门螺杆菌胃炎是部分消化不良患者症状的原因，幽门螺杆菌相关消化不良是区别于功能性消化不良的一种独特的疾病。 幽门螺杆菌胃炎可增加消化性溃疡和胃癌的风险。
1	
治疗	根除幽门螺杆菌是治疗幽门螺杆菌消化不良的一线疗法，应当对所有幽门螺杆菌感染者进行根除治疗（除非有其他抗衡因素）。 根除幽门螺杆菌可降低胃癌风险，在幽门螺杆菌对胃黏膜危害进展到萎缩前，根除治疗能达到最大受益。 根除幽门螺杆菌 方案应根据各地不同情况选择。

共识名称		儿童幽门螺杆菌感染诊治专家共识
简称和发表时间		儿童诊治专家共识, 2015年7月
危害		幽门螺杆菌感染是儿科的常见问题, 与儿童慢性胃炎、消化性溃疡等疾病密切相关。
2	治疗	消化性溃疡、胃MALT淋巴瘤必须根治幽门螺杆菌感染, 慢性胃炎、胃癌家族史、不明原因的难治性缺铁性贫血、计划长期服用非甾体抗炎药以及监护人和年长儿童强烈要求治疗时可考虑根治。 三联疗法和序贯疗法可作为一线方案。
	益生菌用于治疗幽门螺杆菌	联合应用微生态制剂可辅助治疗成人幽门螺杆菌感染, 但能否提高儿童幽门螺杆菌根除率尚无明确结论。

共识名称		多伦多成人幽门螺杆菌感染治疗共识
简称和发表时间		多伦多共识, 2016年4月
危害		幽门螺杆菌感染参与十二指肠或胃溃疡、早期胃癌、胃MALT淋巴瘤疾病进展。
3	治疗	对十二指肠或胃溃疡、早期胃癌、胃MALT淋巴瘤、未经调查的/功能性消化不良患者, 以及在高风险个体中预防胃癌, 应进行幽门螺杆菌根除治疗。 推荐铋剂四联疗法为一线治疗方案。

共识名称		幽门螺杆菌感染处理 Maastricht V 共识
简称和发表时间		马五共识, 2016年12月
危害		幽门螺杆菌胃炎是一种感染性/传染性疾病, 无论有无症状或并发症, 在所有感染者中引起慢性活动性胃炎。 幽门螺杆菌胃炎可导致消化性溃疡、萎缩性胃炎、胃腺癌和胃MALT淋巴瘤。
4	治疗	部分幽门螺杆菌胃炎患者可产生消化不良症状, 但幽门螺杆菌相关消化不良不同于功能性消化不良。 幽门螺杆菌感染可能与多种胃十二指肠外疾病相关。 幽门螺杆菌感染被认为是胃癌的主要病因。 根除幽门螺杆菌可提高消化不良症状的长期缓解率, 逆转幽门螺杆菌胃炎中的胃酸变化, 治愈长期服用PPI者的胃炎, 并是局部阶段胃MALT淋巴瘤的一线治疗。 根除幽门螺杆菌降低胃癌发生率, 其可消除炎症反应, 防止向癌前病变发展, 在萎缩和肠化生发生前进行根除治疗可更有效地降低胃癌风险。 在克拉霉素低耐药率地区, 推荐三联疗法作为一线经验治疗; 在高耐药地区, 推荐铋剂四联疗法或非铋剂四联伴同疗法。
	益生菌用于治疗幽门螺杆菌	仅某些益生菌可降低根除幽门螺杆菌治疗引起的胃肠道不良反应, 选用特定菌株应基于证实的临床效果; 某些益生菌可能对幽门螺杆菌根除有益。

共识名称		幽门螺杆菌感染治疗美国胃肠病学院共识
简称和发布年份		ACG 共识, 2017年1月
危害		幽门螺杆菌感染是一种常见的慢性感染, 通常在儿童时期获得。 幽门螺杆菌感染是消化性溃疡病和胃癌的重要原因, 还可能在消化不良和其他疾病中发挥作用。
5	治疗	所有幽门螺杆菌感染患者都应给予治疗。 推荐铋剂四联疗法为一线治疗方案。
	益生菌用于治疗幽门螺杆菌	一些研究显示, 某些益生菌菌株(特别是乳杆菌和双歧杆菌物种)可抑制幽门螺杆菌, 用于辅助治疗幽门螺杆菌感染可能增加根除率和减少副作用, 但仍需更多研究。

共识名称		第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告
简称和发布年份	国五共识, 2017年6月	
危害	幽门螺杆菌胃炎是一种感染性疾病, 不管有无并发症和症状, 所有感染者几乎都存在慢性活动性胃炎。	
	幽门螺杆菌胃炎可引起消化不良症状, 幽门螺杆菌相关消化不良区别于功能性消化不良。	
6	幽门螺杆菌胃炎与胃黏膜萎缩和(或)肠化生的发生发展密切相关。	
	幽门螺杆菌感染是消化性溃疡的主要病因。	
治疗	幽门螺杆菌感染可能与若干胃十二指肠外疾病相关。	
	幽门螺杆菌感染是预防胃癌最重要可控的危险因素	
治疗	根除幽门螺杆菌治疗的获益在不同个体间存在差异, 推荐所有感染者进行根除治疗(包括消化性溃疡、胃MALT淋巴瘤、消化不良、长期服用PPI或非甾体抗炎药(含阿司匹林)药物等患者)。	
	根除幽门螺杆菌应作为胃癌一级预防措施, 在胃黏膜萎缩和(或)肠化生发生前实施幽门螺杆菌根除治疗可更有效地减低胃癌风险。	
推荐铋剂四联疗法为一线治疗方案。		
共识名称		中国幽门螺杆菌根除与胃癌防控的专家共识意见
简称和发布年份	胃癌防控上海共识, 2019年8月	
危害	幽门螺杆菌是一种感染性疾病, 幽门螺杆菌感染是我国胃癌的主要病因, 是胃癌最重要的、可控的危险因素。	
	根除幽门螺杆菌可降低我国的胃癌发生风险, 有效预防胃癌; 在胃黏膜萎缩和肠化生发生前, 实施幽门螺杆菌根除治疗可更有效地降低胃癌发生风险。	
7	建议采用标准的铋剂四联方案。	
共识名称		筛查与根除幽门螺杆菌预防胃癌: 台北全球共识
简称和发布年份	台北共识, 2020年11月	
危害	幽门螺杆菌是I类致癌物, 全球>85%的胃癌归因于幽门螺杆菌感染	
	所有幽门螺杆菌感染者都应给予根除治疗, 根除幽门螺杆菌可降低感染者的胃癌风险, 推荐早期胃癌内镜下切除术后根除幽门螺杆菌(可降低异时性胃癌风险), 年轻人根除幽门螺杆菌获益最大。	
8	基于抗菌药物管理原则选择当地有效的根除方案。	
共识名称		成人幽门螺杆菌引起的胃炎中西医协作诊疗专家共识
简称和发布年份	中西医协作诊疗共识, 2020年11月	
危害	幽门螺杆菌感染是胃炎最主要的致病因素和预防胃癌最重要的、可控的危险因素。	
	几乎所有的幽门螺杆菌感染者均存在不同程度的胃黏膜炎症状。	
9	无制衡因素的感染者均接受根除治疗。	
	为提高铋剂四联补救治疗的根除率, 可在铋剂四联根除治疗的不同环节联合中药辨证施治。	
治疗		
益生菌用于治疗幽门螺杆菌	益生菌可降低根除治疗引起的消化道不良反应。对以往根除治疗中不良反应明显的患者, 或明确胃肠道菌群失调患者, 可择机应用益生菌制剂。	

共识名称		中国居民家庭幽门螺杆菌感染的防控和管理专家共识
简称和发布年份		家庭防控共识，2021年4月
10	危害	<p>幽门螺杆菌是一种可以在家庭成员之间传播的致病菌。</p> <p>幽门螺杆菌主要经口途径传播，家庭内传播是其感染的主要方式之一。</p> <p>被幽门螺杆菌感染的家庭成员始终是潜在的传染源，具有持续传播的可能性。</p> <p>25%~30%的幽门螺杆菌感染者会出现不同程度的胃肠道疾病，如消化不良、慢性胃炎、消化性溃疡、胃恶性肿瘤等。</p> <p>幽门螺杆菌感染还与多种胃肠道外疾病密切相关。</p> <p>幽门螺杆菌相关疾病不仅危害人类健康，还加重了社会和家庭的卫生保健负担。</p>
	治疗	<p>对家庭中所有的成年幽门螺杆菌感染者，均应考虑给予根除治疗；“以家庭为单位防控幽门螺杆菌感染”是阻断幽门螺杆菌感染和传播的重要策略。</p> <p>对幽门螺杆菌感染的家庭成员进行共同治疗，有助于减少根除后的再感染。</p>

一、概述

2002年，德国微生物研究先驱 Christine Lang 博士带领团队，对自有菌库中 700 余株乳杆菌进行体外实验筛选，鉴定出一株与幽门螺杆菌具有显著结合效果的菌株——罗伊氏乳杆菌 DSM 17648 (*Lactobacillus reuteri* DSM17648) [61]。

后续开展的一系列体外和体内研究表明，该菌株能够特异性地识别并结合幽门螺杆菌的表面蛋白结构，从而与幽门螺杆菌形成共聚合物，通过胃肠道蠕动将其排出体外，从而减少胃内的幽门螺杆菌负荷量 [61]。

在德国、爱尔兰、俄罗斯、罗马尼亚、中国、印度 6 个国家，累计开展过 12 次临床试验，受试者达到 951 人（目前已发表的实验涉及到 751 名受试者，200 名受试者正在实验中），验证了菌株的安全性和功效性。这些研究表明，罗伊氏乳杆菌 DSM 17648 及其灭活菌剂具有良好的安全性和耐受性；虽不能替代抗生素治疗，但可以有效降低儿童和成人的幽门螺杆菌感染负荷量，减轻抗生素治疗的不良反应，改善患者的胃肠道症状，调节患者的肠道菌群组成。[53, 61-70]。

编号	国家	试验设计	试验结果	发表文章
1	德国	<ul style="list-style-type: none"> • 27 名受试者：菌株安全性及有效性研究 • 每天服用 250mg Pylopass™，持续两周 	<ul style="list-style-type: none"> • 验证菌株筛选及测试方法，验证菌株安全性 • 体内幽门螺杆菌数量显著减少 	2014
2	德国	<ul style="list-style-type: none"> • 22 名受试者：菌株有效性研究 • 每天服用 200mg Pylopass™，持续两周 	<ul style="list-style-type: none"> • 体内幽门螺杆菌数量显著减少 • 试验结束 6 个月后，仍观察到改善效果 	2013
3	俄罗斯	<ul style="list-style-type: none"> • 30 名受试者：菌株有效性研究 • 每天服用 200mg Pylopass™，持续四周 	<ul style="list-style-type: none"> • 体内幽门螺杆菌数量显著减少 • 25% 的病例炎症感染程度减轻；改善消化不良症状 	2015
4	爱尔兰	<ul style="list-style-type: none"> • 24 名受试者：菌株有效性研究 • 每天服用 200mg Pylopass™，持续四周 	<ul style="list-style-type: none"> • 体内幽门螺杆菌数量显著减少 • 明显缓解胃部不适症状 	2018
5	罗马尼亚	<ul style="list-style-type: none"> • 70 名受试者：菌株有效性研究 • 联合三联抗生素疗法，每天服用 200mg Pylopass™，持续四周 	<ul style="list-style-type: none"> • Pylopass™ 组根除率 54.3%，抗生素组根除率为 77.1% (p = 0.042) • Pylopass™ 组副作用率显著降低 (2.9% vs 17.1%, p = 0.037) 	2019
6	罗马尼亚	<ul style="list-style-type: none"> • 46 名受试者：菌株有效性研究 • 联合三联抗生素疗法，每天服用 200mg Pylopass™，持续四周 	<ul style="list-style-type: none"> • 幽门螺杆菌根除率：益生菌组 65.22%，抗生素组 73.91%，两组间无显著差异 (p=0.75)。 • 在两组中，患者幽门螺杆菌的根除与消化不良症状和焦虑评分改善相关，两组间无明显差异。 	2019

编号	国家	试验设计	试验结果	发表文章
7	俄罗斯	<ul style="list-style-type: none"> • 60 名受试者：菌株有效性研究 • 抗生素组接受泮托拉唑治疗30天，并联合阿莫西林和克拉霉素治疗14天；益生菌组每日接受2次的泮托拉唑联合益生菌治疗，持续8周。治疗30天后进行幽门螺杆菌粪便抗原检测。 	<ul style="list-style-type: none"> • Pylopass™ 与抗生素联合使用后，根除率提高10% • Pylopass™ 与抗生素联合使用后，显著改善生活质量 	2016
8	印度	<ul style="list-style-type: none"> • 90 名受试者：菌株有效性研究 • 联合三联抗生素疗法，每天服用200 mg Pylopass™，持续两周 	<ul style="list-style-type: none"> • Pylopass™ 可显著提高幽门螺杆菌的根除率，减轻胃肠道症状的强度以及治疗相关的副作用；Pylopass™ 结合三联疗法的根治率为82.69%，显著高于安慰剂组68.42% • 60岁以上年龄组的幽门螺杆菌根除率低于成人年龄组 	2021
9	中国	<ul style="list-style-type: none"> • 200 名受试者：菌株有效性研究 • 联合三联抗生素疗法，每天服用200 mg Pylopass™，持续四周 	<ul style="list-style-type: none"> • Pylopass™ 结合三联疗法的根治率为86.2% • Pylopass™ 组副作用显著降低，如腹胀、腹泻出现率降低 	2021
10	俄罗斯	<ul style="list-style-type: none"> • 49 名 9-17 岁受试者：特定人群有效性研究 每天服用 200mg Pylopass™，持续四周 	<ul style="list-style-type: none"> • 幽门螺杆菌根除率为50% • 与抗生素联合使用后，根除率为60%，并显著减轻抗生素副作用及不适症状 	2015
11	俄罗斯	<ul style="list-style-type: none"> 103 名 9-17 岁受试者：特定人群有效性研究 每天服用 2 次，每次 200mg Pylopass™，2 个亚组分别开展 28 天和 56 天对照实验 	<ul style="list-style-type: none"> Pylopass™ 与抗生素联合使用后，根除率提高9% Pylopass™ 组氨水平显著降低，证明可能根除幽门螺杆菌 Pylopass™ 组副作用显著降低，如腹泻和腹痛出现率降低 	2020
12	俄罗斯	<ul style="list-style-type: none"> • 200 名受试者：菌株有效性研究 • 联合三联抗生素疗法，每天服用200mg Pylopass™，持续四周 	<ul style="list-style-type: none"> • 验证幽门螺杆菌根除率 • 验证试验前、安慰剂组及试验组胃肠道症状缓解情况 	进行中

自2011年以来，罗伊氏乳杆菌 DSM 17648 及其对抗幽门螺杆菌的用途，在欧洲、美国、中国、日本等国家和地区申请并取得了多项发明专利授权，以及商标 Pylopass™（意为 pylorus（幽门）结合 pass（排出））的知识产权。

2016年9月，全球领先的酶制剂和微生物技术供应商诺维信（Novozymes）公司获得罗伊氏乳杆菌 DSM 17648 菌株所有权、专利权及全球销售许可。

二、罗伊氏乳杆菌 DSM 17648 拮抗幽门螺杆菌的作用机制

通过特异性的细菌-细菌表面成分相互作用来形成共聚合物，是益生菌拮抗致病菌以改善机体健康的作用机制之一 [71]。罗伊氏乳杆菌 DSM 17648 也通过这一机制拮抗幽门螺杆菌、减少其在胃内负荷量。体外研究表明，罗伊氏乳杆菌 DSM 17648 能在胃环境下，以高亲和力特异性结合幽门螺杆菌的表面分子结构，快速有效地与幽门螺杆菌形成共聚合物 [61]。

1. 罗伊氏乳杆菌 DSM 17648 与幽门螺杆菌形成共聚合物

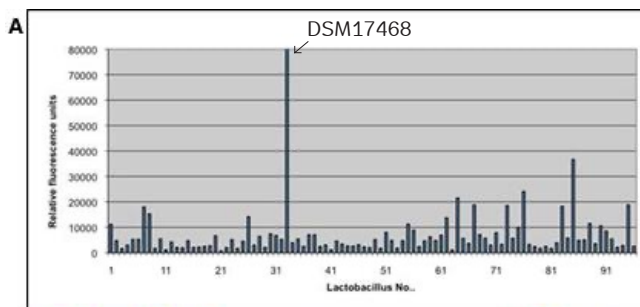
Holz 等人于 2014 年首次在论文中报道了罗伊氏乳杆菌 DSM 17648 在体外与幽门螺杆菌形成共聚物的独特特性 [61]。在筛选的 700 株乳酸杆菌中，罗伊氏乳杆菌 DSM 17648 呈现出对幽门螺杆菌的极强的黏附性作用，能与幽门螺杆菌在人工胃液中快速形成共聚合物（图 9A）。

研究者推测 [61]，罗伊氏乳杆菌 DSM 17648 表面的特有分子结构（可能包括特定的蛋白质、脂磷壁酸和碳水化合物分子）与幽门螺杆菌表面的分子结构存在高度吻合性，致使它们会互相勾连，形成粘合在一起的共聚合物。罗伊氏乳杆菌 DSM17648 通过将幽门螺杆菌细胞聚集并覆盖其表面部位，来干扰幽门螺杆菌的运动迁移能力以及对胃粘膜的黏附能力。结合形成的大块共聚合物通过胃肠道运动排出，从而降低胃内的幽门螺杆菌负荷量（图 9BC 和图 10）。

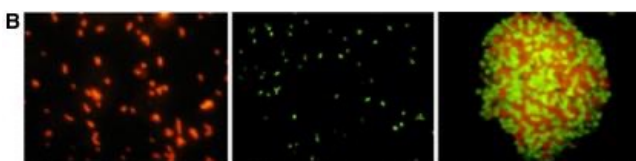
2. 罗伊氏乳杆菌 DSM 17648 与幽门螺杆菌结合的特性和优势

①高亲和性：在体外实验中，罗伊氏乳杆菌 DSM 17648 与幽门螺杆菌菌株的聚合可发生在几秒之内，单个罗伊氏乳杆菌 DSM 17648 细胞能结合 2-3 个幽门螺杆菌细胞。

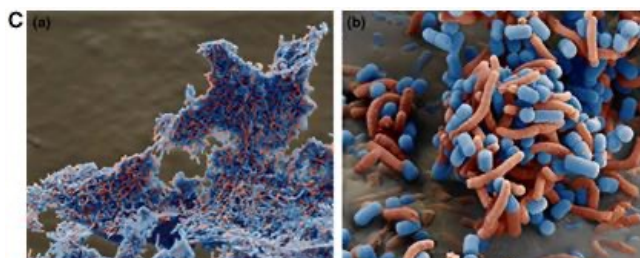
②高特异性：罗伊氏乳杆菌 DSM 17648 能与多个不同的幽门螺杆菌菌株以及螺杆菌属的其他菌种（如：海尔曼螺杆菌）特异性结合，而不结合其他的胃肠道致病菌（如：空肠弯曲菌）以及口腔和肠道共生菌（如：大肠杆菌、唾液链球菌、脆弱拟杆菌等），提示其应当不会扰乱正常的肠道菌群平衡。



A. 体外共聚集测试中，罗伊氏乳杆菌 DSM 17648 对幽门螺杆菌有极强的结合性。



B. 罗伊氏乳杆菌 DSM 17648（中间，绿色荧光标记）与幽门螺杆菌（左边，红色荧光标记）在人工胃液中结合形成共聚合物（右边）。



C. 罗伊氏乳杆菌 DSM 17648（蓝色）和幽门螺杆菌（红色）共聚物的扫描电镜（左图 - 放大 1800 倍，右图 - 放大 11000 倍）。

图 9 罗伊氏乳杆菌 DSM 17648 与幽门螺杆菌结合形成共聚合物

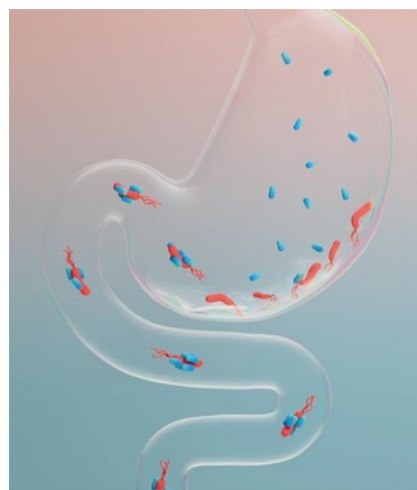


图 10 罗伊氏乳杆菌 DSM 17648 降低胃内幽门螺杆菌数量的作用示意图

③在胃液环境中发挥作用：罗伊氏乳杆菌 DSM 17648 可在 37℃ 的人造胃液中有效聚合幽门螺杆菌，这种作用可在 pH2~8 的范围内发生（覆盖了从空腹到餐后的胃液 pH 范围），且不被多种常见膳食糖分子干扰，同时也需要胃蛋白酶的存在来完全激活这种聚合活性。

④灭活不影响其功能：不同于通常意义上的益生菌，罗伊氏乳杆菌 DSM 17648 拮抗幽门螺杆菌的作用不依赖于细菌自身的活性——其对幽门螺杆菌的聚合作用在灭活后（如：喷雾干燥处理）仍然有效。这一特性不仅能减少其运输和储存难度，也提示当与抗生素联用时，罗伊氏乳杆菌 DSM 17648 不会因抗生素的作用而失去结合幽门螺杆菌的能力，增加了其与抗生素联合使用的可行性。

三、罗伊氏乳杆菌 DSM 17648 用于幽门螺杆菌治疗的临床试验

1. 单独使用罗伊氏乳杆菌 DSM 17648 可降低成人幽门螺杆菌感染负荷量

2013 年 -2018 年发表的 3 项针对感染幽门螺杆菌的成人患者的单盲、安慰剂对照试验，共纳入 73 名患者，发现单独服用罗伊氏乳杆菌 DSM 17648 制剂可显著降低患者体内的幽门螺杆菌负荷，有助于减轻患者的轻度消化不良症状，且安全性良好 [53, 61, 62]。2016 年发表的一项 60 名成人感染者的无对照干预研究，也显示罗伊氏乳杆菌 DSM 17648 制剂可降低幽门螺杆菌负荷量，改善效果具有剂量依赖性 [63]。

文献编号：	1
健康功效：	抗幽门螺杆菌
益生菌菌株：	罗伊氏乳杆菌 DSM 17648（冷冻干燥制备）
研究设计：	初步概念验证研究，探索益生菌治疗的有效性和安全性。纳入 27 名无症状幽门螺杆菌感染者（包括双胞胎和独生子）。在双胞胎中，进行为期 14 天的单盲、安慰剂对照试验（分为益生菌组和安慰剂组）；在独生子中，采用单盲、非随机交叉设计（先服用 14 天的安慰剂，再给予 14 天益生菌治疗）。在基线、安慰剂治疗后、益生菌治疗后、干预结束后 4-6 周分别进行 ¹³ C 尿素呼气测试（UBT）检测幽门螺杆菌感染水平。
剂量：	5×10 ⁹ 细胞/片，每日 4 片

主要结果:

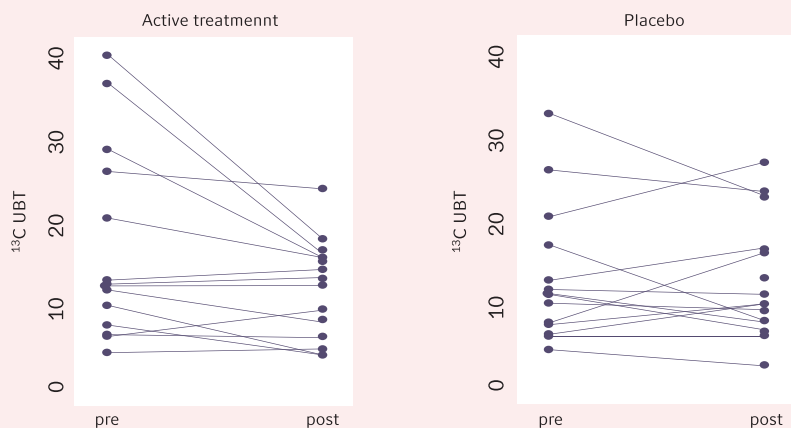


图 11 受试者接受益生菌（左）和安慰剂（右）治疗前后的绝对 ¹³C UBT 值的变化

益生菌治疗显著降低了受试者的¹³C UBT 值 (-4.9 ± 7.8)，而安慰剂治疗没有显著降低¹³C UBT 值 (-0.6 ± 5.3)。未见副作用。

结论:

罗伊氏乳杆菌DSM 17648 制剂可显著降低感染者的幽门螺杆菌感染水平，且安全性良好。

发表年份:

2014 年

研究机构:

HealthTwiST GmbH, Berlin, Germany. Experimental and Clinical Research Center, Berlin, Germany.

文献来源:

Holz, C, Busjahn, A, Mehling, H, Arya, S, Boettner, M, Habibi, H, & Lang, C. Significant reduction in Helicobacter pylori load in humans with non-viable Lactobacillus reuteri DSM17648: a pilot study. Probiotics and antimicrobial proteins, 2015, 7(2): 91-100.

文献编号:

2

健康功效:

抗幽门螺杆菌

益生菌菌株:

罗伊氏乳杆菌DSM 17648（喷雾干燥制备）

研究设计:

一项单盲、安慰剂对照交叉试验，探索益生菌治疗对降低幽门螺杆菌感染水平的有效性和安全性。

纳入22 名无症状幽门螺杆菌感染者，前14 天服用安慰剂，后14 天服用益生菌。在基线、14 天、28 天用¹³C 尿素呼气试验（UBT）检测幽门螺杆菌感染水平的变化，并在干预结束后6 周、12 周、24 周进行随访。采集干预前后的血样检测安全性参数。

剂量:

5×10^9 细胞 / 片，每日 4 片

主要结果:

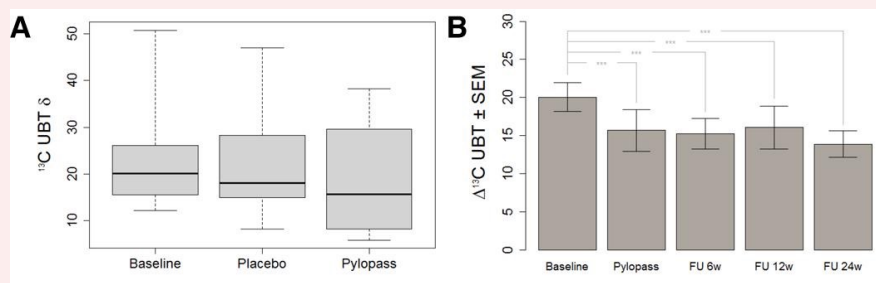


图 12 A. 基线、安慰剂干预后、益生菌干预后的绝对 ^{13}C UBT 值。B. 基线、益生菌干预后和随访 6、12 和 24 周时的绝对 ^{13}C UBT 值。

与基线期相比，安慰剂治疗后 ^{13}C UBT 值的降低不显著（相对降低了3%），而益生菌治疗后 ^{13}C UBT 值显著降低（相对降低了16%），且这种作用可持续至试验结束后 24 周。此外，患者干预前后血液中的肝肾功标记物等安全参数无显著变化。

结论:

罗伊氏乳杆菌 DSM 17648 制剂可显著、持续降低感染者的幽门螺杆菌感染水平，且安全性良好。

发表年份:

2013 年

研究机构:

HealthTwiSt GmbH, Germany

文献来源:

Mehling H, Busjahn A. Non-viable *Lactobacillus reuteri* DSMZ 17648 (Pylopass™) as a new approach to *Helicobacter pylori* control in humans. *Nutrients*, 2013, 5(8): 3062-3073.

文献编号:

3 (非同行评审论文)

健康功效:

抗幽门螺杆菌

益生菌菌株:

罗伊氏乳杆菌 DSM 17648 (喷雾干燥制备)

研究设计:

一项无对照干预研究，探索益生菌治疗对降低幽门螺杆菌感染水平、改善感染者胃肠道症状和胃炎的有效性和安全性。
纳入 60 名幽门螺杆菌感染患者，分入 2 组，第 1 组进行每天 1 次益生菌干预，第 2 组进行每天 2 次益生菌干预，均持续 28 天。
在基线、14 天和 28 天时进行 ^{13}C 尿素呼气试验 (UBT) 检测幽门螺杆菌感染水平，并记录胃炎症状；在基线和 28 天时通过内镜形态学检测评估幽门螺杆菌胃炎的疾病程度；干预期间记录不良事件。

剂量:

第 1 组: 200 mg/片 (1×10^{10} 细胞)，每日 1 片
第 2 组: 200 mg/片 (1×10^{10} 细胞)，每日 2 片

主要结果:	<p>幽门螺杆菌负荷量：相较于基线期，干预 14 天时，两组中，¹³C UBT 值下降的患者比例分别为 56.0% 和 54.2%；干预 28 天时，该比例分别为 56.5% 和 70.4%。此外，第 1 组的 ¹³C UBT 平均值在干预前后无显著变化（基线 $10.2 \pm 5.2\%$，干预后 $9.9 \pm 7.6\%$，$p=0.424$），第 2 组的 ¹³C UBT 平均值在干预前后变化显著（基线 $12.2 \pm 7.3\%$，干预后 $7.9 \pm 6.6\%$，$p=0.02$）。</p> <p>胃炎疾病程度：内镜检测表明，干预 28 天时，两组中分别有 25% 和 28.6% 的患者胃炎炎症程度降低。</p> <p>临床症状：两组的消化不良症状，以及第 2 组的恶心症状，都得到改善。</p> <p>安全性：未见不良事件。</p>
结论:	<p>在无绝对根除指征的幽门螺杆菌感染患者中，单独使用益生菌可降低胃部的幽门螺杆菌负荷量，效果呈剂量依赖性，且能改善消化不良症状，约 1/4 的患者胃部炎症得到改善。</p>
发表年份:	2016 年
研究机构:	The Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia
文献来源:	<p>Bordin DS et al. (2016) Efficacy and safety of Lactobacillus reuteri DSMZ 17648 in Helicobacter pylori infection with no indication for absolute eradication therapy. Therapist 5: www.lvrach.ru</p> <p>https://www.helifix.com.tr/Upload/pdf/arastirma-3.pdf</p>

文献编号:	4
健康功效:	抗幽门螺杆菌
益生菌菌株:	罗伊氏乳杆菌DSM 17648（喷雾干燥制备）
研究设计:	<p>单盲、安慰剂对照交叉试验，探索益生菌治疗对降低幽门螺杆菌感染水平、改善感染者胃肠道症状的有效性和安全性。</p> <p>纳入 24 名伴有轻度消化不良的幽门螺杆菌感染者，前 4 周（1-28 天）服用安慰剂，后 4 周（29-56 天）服用益生菌固体片剂。分别在基线、28 天、56 天通过¹³C 尿素呼气试验（UBT）检测幽门螺杆菌负荷，通过胃肠道症状评定表（GSRs）检测胃肠道症状变化，并采集血样评估与安全性相关的生理指标变化。</p>
剂量:	1×10^{10} 细胞 / 片，每日 2 片

主要结果:	<p>相较于基线期，安慰剂干预后患者的¹³C UBT 值呈升高趋势（3.79 ± 11.2），而益生菌干预后患者的¹³C UBT 值呈降低趋势（-3.14 ± 8.2）。</p> <p>相较于基线期，安慰剂干预和益生菌干预后，患者腹部症状评分和GSRs 总评分均降低，但仅在益生菌干预后GSRs 总评分显著降低。</p>
	<p>Figure 13 consists of two box plots, A and B. Plot A shows the change in ¹³C UBT (Δ¹³C UBT) for two groups: Placebo (white box) and Pylopass (L. reuteri) (grey box). The y-axis ranges from -30 to 50. The Placebo group shows a median increase of approximately 5, while the Pylopass group shows a median decrease of approximately -5. Plot B shows the GSRs total score at three time points: Day 1, Day 28, and Day 56. The y-axis ranges from 0 to 35. Both groups show a decrease in GSRs total score over time. A bracket with $P < 0.05$ indicates a significant difference between the groups at Day 56, with the Pylopass group having a lower median score (around 2) compared to the Placebo group (around 4).</p>
	<p>图 13 A. 相较于基线，安慰剂和益生菌干预后 ¹³C UBT 值的变化。B. 基线、安慰剂干预后、益生菌干预后的 GSRs 总评分。</p>

结论:	罗伊氏乳杆菌 DSM 17648 制剂具有抑制幽门螺杆菌感染、改善幽门螺杆菌导致的相关胃肠道症状的潜力, 且安全性良好。
发表年份:	2018 年
研究机构:	Atlantia Food Clinical Trials, Heron House Offices First Floor, Blackpool Retail Park, Cork T23 R50R, Ireland
文献来源:	Buckley M, Lacey S, Doolan A, et al. The effect of Lactobacillus reuteri supplementation in Helicobacter pylori infection: a placebo-controlled, single-blind study. BMC nutrition, 2018, 4(1): 1-8.

2. 罗伊氏乳杆菌 DSM 17648 用于成人幽门螺杆菌根除, 长期干预的成功率可接近三联疗法, 且大幅降低治疗副作用

2019 年发表的 2 项随机对照试验 [64, 65], 共纳入 116 名伴有功能性消化不良的幽门螺杆菌感染成年患者, 对比了罗伊氏乳杆菌 DSM 17648 制剂联合质子泵抑制剂的疗法与传统抗生素疗法 (三联疗法) 针对根除幽门螺杆菌、抗生素治疗副作用和改善症状的效果, 发现基于罗伊氏乳杆菌 DSM 17648 的疗法, 短期使用时 (14 天) 对幽门螺杆菌的根除率低于抗生素疗法, 长期使用 (8 周) 效果可接近抗生素疗法, 同时副作用明显较低, 并能有效改善症状。这些结果表明, 罗伊氏乳杆菌 DSM 17648 或能作为治疗幽门螺杆菌感染的潜在替代方法。

文献编号:	5
健康功效:	抗幽门螺杆菌
益生菌菌株:	罗伊氏乳杆菌 DSM 17648 (喷雾干燥制备)
研究设计:	随机对照试验, 纳入 70 名未经治疗的伴有功能性消化不良的幽门螺杆菌感染患者 (26-72 岁; 男性 31 人, 女性 39 人), 分为抗生素组和益生菌组, 每组 35 人。抗生素组接受标准三联疗法 (埃索美拉唑-克拉霉素-阿莫西林) 持续治疗 10 天, 益生菌组服用埃索美拉唑、去甘草酸甘草提取物、碳酸钙联合益生菌持续治疗 14 天。治疗后 6 周进行幽门螺杆菌粪便抗原检测, 并记录治疗的副作用。
剂量:	埃索美拉唑 (质子泵抑制剂) 20 mg, 去甘草酸甘草提取物 75 mg, 碳酸钙 80 mg, 益生菌 100 mg (1×10^{10} 细胞/片): 每日 2 次
主要结果:	幽门螺杆菌根除率: 益生菌组 54.3%, 抗生素组 77.1%, 抗生素组显著较高 ($p=0.042$)。 治疗副作用 (恶心、腹痛和腹泻等): 益生菌组 2.9%, 抗生素组 17.1%, 益生菌组副作用发生率显著较低 ($p=0.037$)。 分析与治疗成功率相关的因素发现, 益生菌的治疗效果可能受年龄、功能性消化不良和并发症等情况的影响。在 50 岁以下、有功能性消化不良、无并发症的患者中, 益生菌对幽门螺杆菌的根除率可达 87.5%。
结论:	罗伊氏乳杆菌 DSM 17648 与埃索美拉唑、去甘草酸甘草提取物和碳酸钙联合使用, 对幽门螺杆菌的根除率略低于传统抗生素 (三联) 疗法, 但副作用大幅减少, 或能成为幽门螺杆菌感染者初次治疗的替代疗法。
发表年份:	2019 年

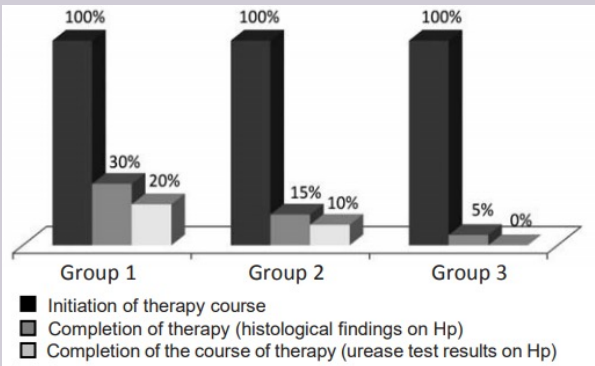
研究机构:	Institute of Gastroenterology and Hepatology, "Grigore T. Popa" University of Medicine and Pharmacy, "Sf. Spiridon" Clinical Hospital, Iași, Romania
文献来源:	Mihai C, Mihai BM, Dranga M, Cardoneanu A. Prelipcean CC LACTOBACILLUS REUTERI-AN ALTERNATIVE IN THE FIRST-LINE OF HELICOBACTER PYLORI ERADICATION. Farmacia, 2019, 67(5): 871-876.
文献编号:	6
健康功效:	抗幽门螺杆菌
益生菌菌株:	罗伊氏乳杆菌DSM 17648 (喷雾干燥制备)
研究设计:	随机对照试验, 纳入46名伴有功能性消化不良的幽门螺杆菌感染患者(男性13人, 女性33人, 平均年龄48.8±13.82岁), 分成抗生素组和益生菌组, 每组23人。抗生素组接受泮托拉唑治疗30天, 并联合阿莫西林和克拉霉素治疗14天; 益生菌组每日接受2次的泮托拉唑联合益生菌治疗, 持续8周。治疗30天后进行幽门螺杆菌粪便抗原检测。
剂量:	泮托拉唑(质子泵抑制剂)40mg, 益生菌100mg (1×10 ¹⁰ 细胞/片), 每日2次
主要结果:	幽门螺杆菌根除率: 益生菌组65.22%, 抗生素组73.91%, 两组间无显著差异(p=0.75)。治疗副作用: 益生菌组中1人出现恶心和胃灼热副作用, 抗生素组中5人出现恶心、胃灼热和上腹疼痛副作用。在两组中, 患者幽门螺杆菌的根除与消化不良症状和焦虑评分改善相关, 两组间无明显差异。
结论:	罗伊氏乳杆菌DSM 17648联合泮托拉唑治疗或能作为在功能性消化不良患者中根除幽门螺杆菌的替代疗法, 其根除率接近传统的抗生素三联疗法, 且几乎无副作用。
发表年份:	2019年
研究机构:	Department of Internal Medicine, Iuliu Hatieganu University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania
文献来源:	Muresan I A P, Pop L L, Dumitrascu D L. Lactobacillus reuteri versus triple therapy for the eradication of Helicobacter pylori in functional dyspepsia. Medicine and Pharmacy Reports, 2019, 92(4): 352.

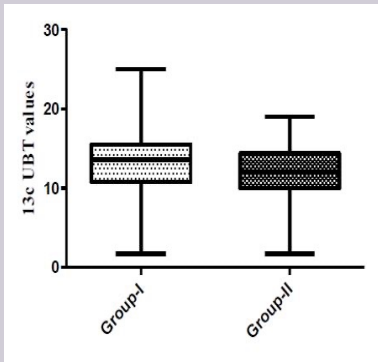
3. 罗伊氏乳杆菌 DSM 17648 可提高三联疗法对成人感染者胃肠道症状的改善作用, 并减少治疗副作用

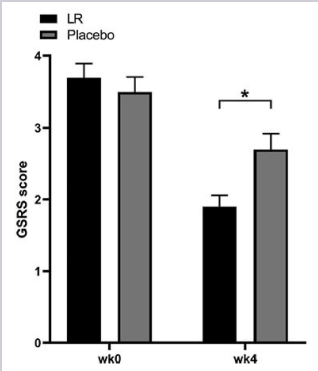
2016年报道的一项前瞻性随机对照研究, 在60名患者中初步探索了罗伊氏乳杆菌DSM 17648联合三联疗法治疗幽门螺杆菌感染的效果[66]。此后, 2019年和2021年发表的2项随机双盲对照试验[67, 68], 共纳入290名成人幽门螺杆菌感染患者。研究发现, 在标准三联疗法中补充罗伊氏乳杆菌DSM 17648或能提高幽门螺杆菌根除率、更好地改善患者胃肠道症状、减轻治疗相关副作用, 并能保护肠道菌群。

值得注意的是, 这两项研究中, Parth等人的研究表明, 补充罗伊氏乳杆菌DSM 17648能提高20%的根除率, 而Yang等人的研究显示未提高根除率, 这一结果差异可能与患者人群以及治疗方案的差异有关。两项研究的三联

疗法根除率不同（相差约 20%），而联合治疗的根除率接近（均 >80%），Yang 等人的研究中，较高的三联疗法根除率可能与平均年龄较低（平均年龄 30 岁）等受试人群因素有关，可能一定程度上掩盖了罗伊氏乳杆菌 DSM 17648 的作用。未来需进一步开展研究，以确定补充罗伊氏乳杆菌 DSM 17648 对三联疗法根除率的影响。

文献编号:	7（非同行评论文）
健康功效:	抗幽门螺杆菌
益生菌菌株:	罗伊氏乳杆菌DSM 17648（喷雾干燥制备）
研究设计:	<p>一项前瞻性随机对照研究，60 名感染幽门螺杆菌的十二指肠溃疡患者（平均年龄 36 岁），分为 3 组（每组 20 人），第 1 组进行 10 天铋剂四联治疗（奥美拉唑 20mg，克拉霉素 500mg，阿莫西林 1000mg，德诺（胶体次枸橼酸铋）240 mg；每日 2 次），第 2 组进行 10 天三联治疗（在第 1 组的基础上去掉德诺），第 3 组在 10 天三联治疗的同期和之后连续服用 28 天益生菌（100 mg，喷雾干燥制备；每日 2 次）</p> <p>评估患者症状、幽门螺杆菌根除效果（内镜下活检、尿素酶测试）、生活质量、治疗相关不良事件等的情况。</p>
剂量:	奥美拉唑 20mg，克拉霉素 500mg，阿莫西林 1000mg，益生菌 100 mg（ 1×10^{10} 细胞 / 片）；每日 2 次。
主要结果:	 <p>图 14 三组的幽门螺杆菌阳性比例变化。黑色 - 干预前，深灰 - 干预后的（第 56 天）的组织学检测结果，浅灰 - 干预后的（第 56 天）的尿素酶测试结果</p> <p>幽门螺杆菌根除率：组织学检测表明，三个组的幽门螺杆菌阳性患者比例在干预后分别降至 30%、15% 和 5%；尿素酶测试表明阳性比例分别降至 20%、10% 和 0%。症状：所有干预组的十二指肠溃疡显著改善（组织学检测），腹痛显著减少（第 3 组改善情况最好，与另 2 组有显著差异），第 2、3 组患者的生活质量显著改善。</p>
结论:	在感染幽门螺杆菌的十二指肠溃疡患者中，联合使用益生菌可使三联治疗的根除有效性提高 10%，有利于缓解症状（特别是腹痛），安全耐受性良好，并能改善患者生活质量。
发表年份:	2016 年
研究机构:	Pavlov First Saint Petersburg State Medical University City Clinical Elizabethan Hospital, Saint Petersburg, Russia
文献来源:	Uspenskiy Yu.P., Fomin Yu. A., Ivanov S.V., Menaker I.O. Evolution in eradication therapy of Hp-associated diseases: beyond the standards?

文献编号:	8
健康功效:	抗幽门螺杆菌
益生菌菌株:	罗伊氏乳杆菌DSM 17648 (喷雾干燥制备)
研究设计:	<p>随机双盲对照试验, 纳入90名伴有功能性消化不良的幽门螺杆菌感染患者, 随机分为药物治疗组 (n=45) 和益生菌与药物联合治疗组 (n=45)。</p> <p>药物治疗组采用三联疗法 (埃索美拉唑+ 克拉霉素+ 阿莫西林), 联合治疗组在三联疗法的基础上添加益生菌, 两组均持续治疗14天。</p> <p>通过¹³C 尿素呼气试验 (UBT) 检测治疗前后的幽门螺杆菌负荷量, 并通过胃肠道症状评定量表 (GSRS) 记录治疗前后的症状变化。</p>
剂量:	埃索美拉唑 (质子泵抑制剂) 40 mg, 克拉霉素 500mg, 阿莫西林 1g, 益生菌 100 mg (1×10 ¹⁰ 细胞/片); 每日2次。
主要结果:	 <p>图 15 药物治疗组 (左) 和联合治疗组 (右) 治疗后的 ¹³C UBT 绝对值</p> <p>幽门螺杆菌根除率: 联合治疗组为86.67%, 高于药物治疗组的66.67% (p=0.024)。治疗后, 联合治疗组的¹³C UBT 绝对值为11.9±3.73, 低于药物治疗组的14.02±5.4, 表明联合治疗组的幽门螺杆菌感染负荷量下降得更明显。</p> <p>症状: 联合治疗组的GSRS 平均评分从15.39±4.52 下降至5.33±2.34, 药物治疗组从14.47±3.67 下降至9.86±4.78, 表明联合治疗组的改善效果显著更好 (p=0.035)。</p> <p>治疗副作用: 与药物治疗组相比, 除腹胀以外, 恶心、腹泻、便秘和味觉障碍等副作用在联合治疗组中减少。</p>
结论:	在三联药物治疗中添加益生菌, 可显著提高幽门螺杆菌的根除率 (20%), 改善胃肠道症状和治疗相关副作用。
发表年份:	2019 年
研究机构:	Department of Pharmacy, College of Pharmaceutical Sciences, Dayananda Sagar University, Bengaluru, India.
文献来源:	Parth K, Prudhivi R, Palatheeya S, Abbas SK, Varsha K, Niharika BV, Lyngkhohi B. Efficacy of Lactobacillus reuteri Supplementation in Eradication of H. pylori: A Comparison Study with Triple Drug Therapy. Journal of Pharmaceutical Research International, 2021, 33(52B): 151-159.

文献编号:	9
健康功效:	抗幽门螺杆菌
益生菌菌株:	罗伊氏乳杆菌DSM 17648 (喷雾干燥制备)
研究设计:	<p>随机双盲对照试验, 纳入200名未经治疗的幽门螺杆菌感染患者, 均分为2组, 分别接受益生菌或安慰剂治疗2周, 然后在原有干预的基础上添加三联疗法(埃索美拉唑+阿莫西林+克拉霉素)继续治疗2周。</p> <p>在试验前和第8周时进行¹³C尿素呼气试验(UBT)检测治疗前后的幽门螺杆菌负荷量, 在第0、2、8周收集粪便样品检测肠道菌群, 并在第0、4周进行胃肠道症状评定量表(GSRS)评估症状变化。</p>
剂量:	埃索美拉唑(质子泵抑制剂) 20 mg, 阿莫西林 1g, 克拉霉素 500mg, 益生菌 100 mg (1×10 ¹⁰ 细胞/片); 每日2次
主要结果:	 <p>图 16 益生菌组(黑)和安慰剂组(灰)治疗前后的GSRS评分</p> <p>幽门螺杆菌根除率: 意向性分析(ITT)分析显示, 益生菌组和安慰剂组的根除率分别为81.8%和83.7% (P = 0.730); 符合方案分析(PP)结果为86.2%和87.2% (P = 0.830)。表明益生菌组与安慰剂组的根除率无显著差异。</p> <p>症状和副作用: 益生菌组治疗后的平均GSRS评分低于安慰剂组(2.7±0.3 vs 1.9±0.2; P = 0.030), 益生菌组的患者出现腹胀(5.1% vs 16.3%; P = 0.010)和腹泻(11.1% vs 23.5%; P = 0.022)的频率也显著少于安慰剂组。表明益生菌组的症状改善效果更好、治疗副作用更少。</p> <p>肠道菌群: 益生菌减少了三联治疗对肠道菌群的扰动, 多种潜在的有益菌属在益生菌组中富集, 而与腹泻相关的埃希氏-志贺氏菌属在安慰剂组中富集。</p>
结论:	相比于单独的三联疗法, 益生菌联合三联疗法虽未提高幽门螺杆菌的根除率, 但能够更好地改善患者的胃肠道症状、减少治疗副作用, 并改善肠道菌群的组成。
发表年份:	2021 年
研究机构:	Department of Gastroenterology, State Key Laboratory of Organ Failure Research, Guangdong Provincial Key Laboratory of Gastroenterology, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou, China
文献来源:	Yang C, Liang L, Lv P, Liu L, Wang SQ, Wang ZQ, Chen Y, Effects of non-viable <i>Lactobacillus reuteri</i> combining with 14-day standard triple therapy on <i>Helicobacter pylori</i> eradication: A randomized double-blind placebo-controlled trial. <i>Helicobacter</i> , 2021, 26(6): e12856.

4. 罗伊氏乳杆菌 DSM 17648 可降低儿童幽门螺杆菌感染负荷量，改善症状，并减轻四联疗法的治疗副作用

2015 年 [69] 和 2020 年 [70] 报道的 2 项关于罗伊氏乳杆菌 DSM 17648 辅助治疗慢性幽门螺杆菌感染相关胃肠疾病儿童的临床研究，共纳入 152 名 9-17 岁幽门螺杆菌感染儿童。研究发现，单独使用罗伊氏乳杆菌 DSM 17648 进行长期治疗(8周)的幽门螺杆菌根除率与四联疗法接近，并能改善胃肠道临床症状和胃黏膜的形态学变化；与四联疗法联合使用时，或能提高根除率，并减少治疗副作用。

文献编号:	10
健康功效:	抗幽门螺杆菌
益生菌菌株:	罗伊氏乳杆菌DSM 17648 (喷雾干燥制备)
研究设计:	纳入49名有不同程度的慢性幽门螺杆菌感染相关胃十二指肠疾病患儿(9-17岁)。分为三组: 益生菌组(使用产品HELINORM® 持续治疗4周; n=17), 用餐期间每天服用1粒含罗伊氏乳杆菌DSM 17648 胶囊; 对照组(使用四联疗法持续治疗10天, 奥美拉唑+ 阿莫西林+ 甲硝唑+ 胶体铋剂; n=16), 剂量根据年龄服用; 联合治疗组(使用四联方案与HELINORM® 联合持续治疗4周; n=16)。治疗前和治疗后6周进行内镜检查、胃窦、胃和十二指肠粘膜活检和呼吸测试, 并用问卷形式调查了治疗期间患者的症状动态。
剂量:	200 mg/ 粒 (2×10^{10} 细胞), 每日 1 粒
主要结果:	对照组(四联治疗)的幽门螺杆菌根除率68.75%, 益生菌组为50%, 联合治疗组根除率为60%。 与对照组相比, 益生菌组和联合治疗组中观察到了良好的耐受性, 药物不良反应减少, 胃肠道症状改善得更快, 并能更好地缓解胃黏膜的炎症性形态学变化。
结论:	罗伊氏乳杆菌DSM 17648 制剂对儿童患者有明显的抗幽门螺杆菌活性, 可辅助治疗幽门螺杆菌感染, 并且降低药物不良反应及缓解症状。
发表年份:	2015 年
研究机构:	National Research Tomsk Polytechnic University, Russia.
文献来源:	Parolova N I, Kornienko E A, Antonov P V, et al. An innovative approach in the treatment of H. pylori infection in children. RMJ, 2015, 22: 1339-1340.

文献编号:	11
健康功效:	抗幽门螺杆菌
益生菌菌株:	罗伊氏乳杆菌DSM 17648 (喷雾干燥制备)

研究设计:	<p>双盲随机安慰剂对照试验，纳入103名9-17岁伴有慢性胃炎的幽门螺杆菌感染患儿，随机分为益生菌组（n=37）、治疗安慰剂组（四联疗法+安慰剂组：n=32）以及联合治疗组（益生菌+四联疗法：n=32），所有组进一步根据益生菌/安慰剂的治疗时长分为两个亚组（28天和56天）。</p> <p>在试验开始和结束（0天、56天）所有儿童接受上腔镜检查，取4份上腔和胃体活检标本，然后进行组织学检查和快速脲酶测试。</p>
剂量:	200 mg/粒（ 2×10^{10} 细胞），每日2粒
主要结果:	<p>益生菌组的幽门螺杆菌根除的有效率在治疗28天后为50%，56天后为60%；联合治疗组28天后有效率达60%，56天后达到77.8%；治疗安慰剂组28天后和56天后均为68.8%。</p> <p>三组的胃粘膜炎症都得到显著缓解：相较于安慰剂组，益生菌组和联合治疗组的腹痛缓解得更快，且腹泻等不良反应更少。</p>
结论:	<p>在患有幽门螺杆菌相关慢性胃炎的儿童中，单独使用罗伊氏乳杆菌DSM 17648制剂时，其根除率接近四联疗法，并能有效改善症状；与四联疗法联用时能进一步提高根除率（9%），并降低四联疗法的副作用。</p>
发表年份:	2020年
研究机构:	Gastroenterology Department of Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia.
文献来源:	Kornienko EA, Parolova NI, Ivanov SV, Polev DS, Zykin PA, Kondratenko YD, Zakharchenko MM, Gastric microbiota and probiotics opportunities in helicobacter pylori eradication in children. Gastroenterol Hepatol Open Access, 2020, 11(1): 13-23.

总结

上述临床研究表明，罗伊氏乳杆菌 DSM 17648 制剂可安全有效地降低成人和儿童感染者的幽门螺杆菌负荷量。单独使用时，其对幽门螺杆菌的根除率在短期内虽不及常规抗生素疗法，但长期服用（如持续8周）则可能提高根除率至接近抗生素治疗的效果；此外，与抗生素疗法相比，其副作用明显较少，且对胃肠道症状的改善作用相似。当与抗生素疗法联合使用时，罗伊氏乳杆菌 DSM 17648 在改善症状和减轻不良反应方面有明显效果，并且可能进一步提高根除率。然而，由于不同试验在研究设计、受试人群、治疗方案、使用剂量方面存在差异，目前的研究仍存在一些不一致的结果。未来需开展更多高质量、大规模的临床试验进行验证。

综上，罗伊氏乳杆菌 DSM 17648 或能作为抗生素治疗的辅助疗法用于治疗幽门螺杆菌感染及其相关疾病（如功能性消化不良），并或可在不适用抗生素治疗的群体内作为替代疗法的备选方案，但需要进一步研究。

一、安全性评价

Pylopass™ 是罗伊氏乳杆菌 DSM 17648 (*Lactobacillus reuteri* DSM17648; *Lactobacillus reuteri* 已在 2021 年更名为 *Limosilactobacillus reuteri*, 中文名由“罗伊氏乳杆菌”更名为“罗伊氏粘液乳杆菌”, 此处考虑到读者对原名的熟悉程度, 仍然采用 *Lactobacillus reuteri* 的命名, 中文名采用旧称“罗伊氏乳杆菌”) 经发酵和喷雾干燥制成。该菌株鉴定及保藏于德国微生物国家菌种保藏中心 (DSMZ), 并列入我国《可用于食品的菌种名单》。基于以下安全性评价, 该菌株已被评估为可安全用于生产膳食补充剂、保健食品及功能性食品的食品原料。

1) 分类学地位鉴定和全基因组测序

采用 RAPD-PCR 方法对罗伊氏乳杆菌 DSM17648 (*Lactobacillus reuteri* DSM 17648) 进行分类学地位鉴定, 并通过全基因组测序分析其基本功能特征及菌株安全性。

2) 非转基因声明

该菌株系健康人体中筛选, 未经任何基因改造。根据欧盟转基因食品法规 2003 年第 1829 号指令 (1829/2003/EC) 和 2830 号指令 (1830/2003/EC) 中相关规定, 本品不由转基因成分组成、不含转基因成分、未利用转基因生物生产。[73]

3) 欧盟安全资格认定

欧盟食品安全局 (European Food Safety Authority, EFSA) 根据菌株分类学地位、科学证据、可能的致病性和终产品应用领域及方式, 基于特定分类组 (种或属) 开展安全资格认定 (Qualified Presumption of Safety, QPS)。自 2007 年以来, 罗伊氏乳杆菌就已经被列入“安全资格认定”清单, 因此被认为可以安全地将其用于食物生产。(欧洲食品安全管理局, 2017 年) [74]

4) 抗生素耐药性筛查

为了评估可能存在的抗生素耐药性, 欧洲食品安全管理局动物饲料添加剂和产品研究小组 (FEEDAP) 明确了相应的微生物临界值 (欧洲食品安全管理局, 2018 年), 最小抑菌浓度大于临界值的菌株需要进一步分析确定耐药性的来源。[75]

根据 ISO 10932 | IDF 223 方法建立罗伊氏乳杆菌 DSM 17648 的抗生素谱, 将最小抑菌浓度值与欧洲食品安全管理局最新罗伊氏乳杆菌临界值比较。结果表明, 除氯霉素外, 罗伊氏乳杆菌 DSM 17648 对所测抗生素均敏感。进一步对罗伊氏乳杆菌 DSM 17648 基因组序列进行搜索, 未发现任何与氯霉素耐药性相关基因。因此, 罗伊氏乳杆菌 DSM 17648 不携带任何获得性或可转移的抗生素耐药性。[74] 此外, 罗伊氏乳杆菌 DSM 17648 尚未被发现能产生令人担忧的抗菌化合物。

5) 毒性和致病性

罗伊氏乳杆菌在食品中的安全使用有着悠久的历史, 该菌株与人类天然共生 [72]。

对罗伊氏乳杆菌 DSM 17648 基因组进行毒力因子全面分析, 显示其无毒性或致病性。文献综述也支持罗伊氏乳杆菌 DSM 17648 的非致病性。

总结来说, 罗伊氏乳杆菌的安全使用具有良好记录, 并且没有临床感染病例归因于该菌种。

二、稳定性评价

Pylopass™ 产品贮藏于 5-25°C，保质期自生产之日起可保存 36 个月。贮藏于 30°C / 湿度 75% 时，保质期自生产之日起可保存 12 个月。根据 ICH 关于气候带稳定性的指导原则，对 Pylopass™ 产品的稳定性进行了评估，测试标准均符合产品质量要求。

三、加工工艺

产品描述：Pylopass™ 产品是由罗伊氏乳杆菌 DSM 17648 (*Lactobacillus reuteri* DSM 17648) 经喷雾干燥工艺加工而成的菌粉，辅料包括糊精。产品为粉末状，颜色呈白色至淡黄色，粒径小于 0.65mm，水分含量 ≤6%。

生产工艺：Pylopass™ 生产工艺经改良优化，在喷雾干燥工艺前添加糊精，确保加工后菌粉仍具有良好的流动性；产品无特殊气味，可被其他天然香料覆盖。产品可广泛应用于食品及功能性保健食品，仅需添加少许辅料，即可应用于硬胶囊、软凝胶、咀嚼片、粉剂等多种终端产品剂型。

Pylopass™ 原料菌粉堆密度相对较高，平均为 0.67 g/mL，最小值为 0.58 g/mL，最大值为 0.70 g/mL。与较低堆密度成分相比，Pylopass™ 更适合添加到胶囊、粉剂等终端产品中。

功效验证：Pylopass™ 产品功效已在多项临床试验中得到验证，各批次产品功效检验通过人工胃液条件下的体外共聚试验评价

推荐剂量：根据临床研究验证，推荐每日最低摄入量为 200 mg Pylopass™ 菌粉，可分一次或多次服用。

四、配方建议

为了确保 Pylopass™ 产品的最佳聚合活性（以其与幽门螺杆菌共聚能力衡量），我们建议在使用 Pylopass™ 配制产品时遵循以下指南。

剂型建议：为了有效发挥 Pylopass™ 产品在胃部中与幽门螺杆菌的聚合作用，建议避免使用可能延缓聚合作用的剂型，如肠溶胶囊。推荐粉剂或片剂产品，有助于 Pylopass™ 在胃中的均匀分布；片剂产品生产过程中的压片工艺，对 Pylopass™ 产品的聚合活性不会产生负面影响。此外，如果使用胶囊剂型，可在使用说明中建议将胶囊打开并倒入水中服用，需在食用前充分搅拌。

温度建议：Pylopass™ 不可经受氏杀菌或 UHT 热处理，可将 Pylopass™ 加入 37°C 以下温水服用。

终端产品功效分析：自 Pylopass™ 产品上市以来，诺维信 OneHealth 科学家团队为客户提供终端产品功效鉴定服务，旨在分析各种成分对 Pylopass™ 共聚活性的影响。截止 2022 年 3 月，诺维信 OneHealth 质量控制实验室已经完成了 140 多个产品样本和近 100 种成分的共聚活性分析工作。

推荐成分：下表列出了对 Pylopass™ 共聚活性产生抑制或非抑制的成分或辅料。当 Pylopass™ 与维生素 C 和各种水果粉（如橘子、蔓越莓、桃、菠萝）一起配制时，会对共聚活性产生负面影响。但在胶囊、粉剂和片剂中通常使用的辅料，则不会对 Pylopass™ 共聚活性产生影响。

对 Pylopass™ 共聚活性
无抑制作用的成分

对 Pylopass™ 共聚活性
有抑制作用的成分

对 Pylopass™ 共聚活性
无抑制作用的辅料

活性成分	终产品中占比 (w/w)	活性成分	终产品中占比 (w/w)	辅料	终产品中占比 (w/w)
低聚半乳糖(GOS)	10	维生素 C	0,01	糊精	70
低聚果糖(FOS)	10 and 70	橙汁粉	0,07 0,2 and 10	聚葡萄糖	10
低聚异麦芽糖	20	苹果果汁粉	25	山梨醇	10
抗性糊精	10	青苹果果汁粉	25	淀粉	10
岩藻多糖	0,001	岩藻多糖	0,2 and 10	麦芽糖醇	30
银耳多糖	0,2 and 10	银耳多糖	0,025	木糖醇	30 and 0,05
猴头菇	0,2	猴头菇	10	异麦芽糖醇	30, 10 and 0,39
菊粉	10 and 70	蔓越莓粉	10	麦芽糖糊精	74
谷氨酰胺	0,0004	针叶樱桃果粉	10	桃味香料	1,4
小麦寡肽	0,001	菠萝粉	20	乳糖混合粉	0,2
姜黄素	0,001,	猕猴桃L ivaux K1200	30	酶改性甜菊糖甙	0,002
姜黄提取物	0,0001	荔枝果实粉	25	赤藓糖醇	10 and 30
甘草	0,2	桃粉	25		
西兰花种子提取物	0,2 and 10	山楂果提取物粉	0,0005		
石榴提取物	20	石榴提取物	40, 65		
菊苣根提取物	0,15	南瓜粉	25		
墨角藻提取物	2	秋南瓜精粉	0,01		
益生菌纳豆粉	2	甘薯精粉	0,005		
发酵豆粕	0,001	茯苓提取物	2		
红参	0,001	脱脂奶粉	10		
黑胡椒	0,001	牛初乳	10		

配方示例

鉴于 Pylopass™ 产品已经广泛应用于全球众多国家上百个终端产品中，我们节选了若干产品配方展示如下（均为每日服用剂量），其中咀嚼片产品可以选用多种口味。在辅料选择方面，Pylopass™ 可以与传统辅料（如硬脂酸镁、二氧化硅）使用，也适用于满足“清洁标签”的多种辅料。

Pylopass™ 可与异麦芽酮糖醇及木糖醇搭配构成基础配方，因产品本身无明显味道，无需添加香精。但如果实现产品的差异化设计，可参考下方的推荐配方。

成分（不含外壳）	每包含量(mg)	%w/w
Pylopass™	200	20%
异麦芽酮糖醇	700	70%
木糖醇	100	10%
总计	1000	100%

1) 片剂

酸奶口味			巧克力口味			薄荷口味		
成分	每片含量 (mg)	%w/w	成分	每片含量 (mg)	%w/w	成分	每片含量 (mg)	%w/w
Pylopass®	200	15.4	Pylopass®	200	15.4	Pylopass®	200	15.4
碳酸钙	500	38.5	碳酸钙	500	38.5	山梨糖醇	776.5	59.7
山梨糖醇	250	19.2	可可粉	205	15.8	木糖醇	163	12.5
氧化镁	166	12.8	氧化镁	168	12.9	薄荷香料	75	5.8
香精	130	10.0	山梨糖醇	159	12.2	微晶纤维素	47	3.6
微晶纤维素	33	2.5	香精	54	4.2	Nu Mg	23	1.8
硬脂酸镁	10	0.8	二氧化硅	7	0.5	Nu flow	13	1.0
二氧化硅	5	0.4	三氯蔗糖	7	0.5	甜菊糖苷	2.5	0.2
三氯蔗糖	3	0.2						
柠檬酸	3	0.2						
总计	1300	100	总计	1300	100	总计	1300	100

2) 粉剂

成分	每包含量(mg)	%w/w
Pylopass™	200	13%
抗性糊精	900	60%
赤藓糖醇	400	27%
总计	1500	100%

3) 胶囊

成分(不含外壳)	每粒含量(mg)	%w/w	成分(不含外壳)	每粒含量(mg)	%w/w
Pylopass®	200	66.7	Pylopass®	200	66.7
微晶纤维素	92	30.7	微晶纤维素	92	30.7
硬脂酸镁	5	1.7	Nu Mg	5	1.7
二氧化硅	3	1.0	Nu flow	3	1.0
总计(不含外壳)	300	100	总计(不含外壳)	300	100

4) 软胶囊

成分	每包含量(mg)	%w/w
Pylopass™	100	26.0
葵花籽油	175	13.5
向日葵卵磷脂	30	2.3
Softisan	30	2.3
磷酸氢钙	25	1.9
黄蜂蜡	15	1.2
DL alpha tocopherol 67%	9	0.7
总计(不含外壳)	384	47.89

除了传统剂型，Pylopass™ 也可应用于具有潜力的新型产品剂型，如便于携带且生产成本相对较低的即食型粉剂，广受儿童以及 Z 世代群体喜爱的软糖、果冻等。

五、资质证明及科学检验

得益于多年持续不断的高水平科学研究、临床验证及质量规范管理，Pylopass™ 产品通过了多项国际权威认证及科学检验，进一步证实了该产品的安全性，可广泛用于膳食补充剂、保健食品及功能性食品。

- 欧洲食品安全局 (EFSA) 安全资格认证 (QPS)
- 美国食品药品监督管理局一般公认为安全的 GRAS 认证
- 质量管理体系标准通过 ISO 9001 和 ISO 22000 认证
- 生产工厂获得食品安全保证体系 HACCP 认证
- 生产工厂获得产品生产质量管理规范 GMP 认证
- Halal 认证 (清真食品认证)
- 纯素食、非转基因和无溶剂认证
- 源于健康人体的菌株
- 不含反兴奋剂药物
- 无辐射、不含环氧乙烷 (ETO)

六、专利证书

自罗伊氏乳杆菌 DSM 17648 (*Lactobacillus reuteri* DSM 17648) 被发现以来，研究团队就一直致力于专利申请及全球的专利布局。截止 2022 年，Pylopass™ 已经在欧洲、中国、日本等国家和地区获得了专利权。

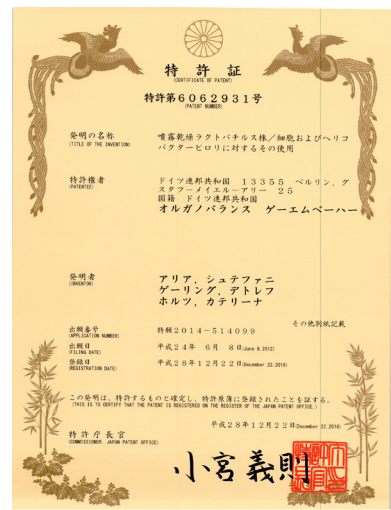
欧洲授权专利是 EP2717890B1，其专利保护范围涉及：A dietary supplement, comprising spray-dried *Lactobacillus* cells for use with *Helicobacter pylori* infections in humans or animals.



中国专利的专利号：ZL 2012 8 0033643.5，中国专利名称：喷雾干燥的乳杆菌属菌株 / 细胞及其对抗幽门螺杆菌的用途，其专利保护范围涉及：一种用于人或动物中的幽门螺杆菌感染的饮食补充剂，其包含喷雾干燥的乳杆菌细胞。



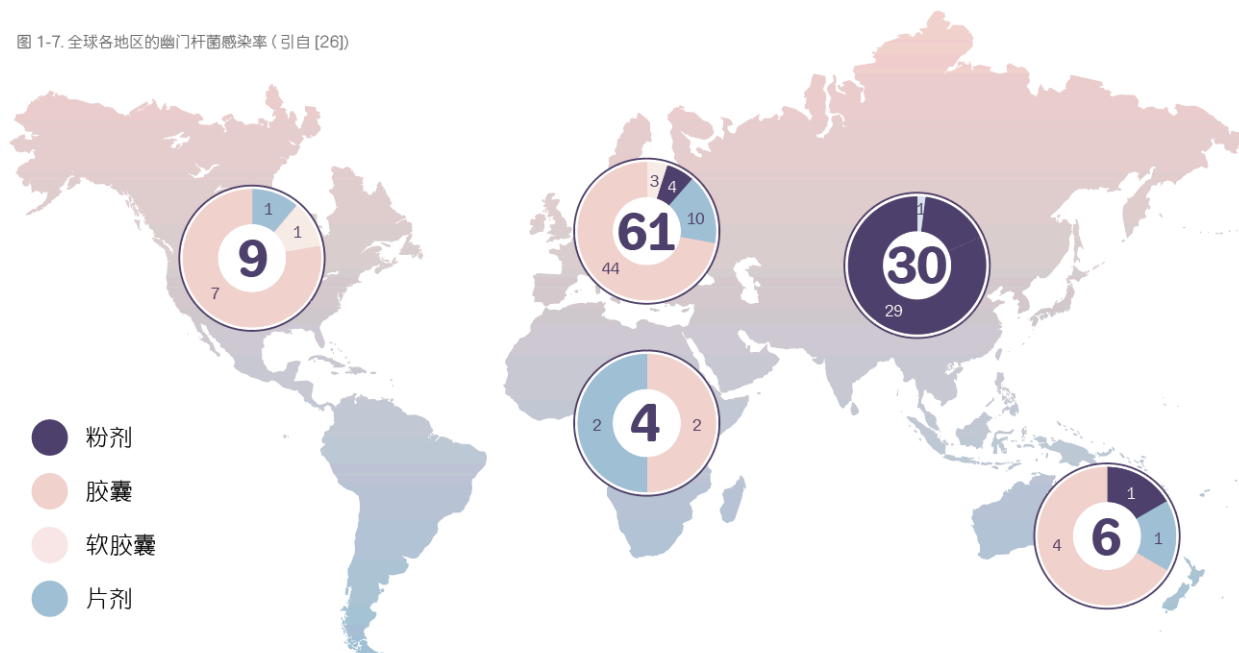
日本授权专利是 JP6062931B2，其专利保护范围涉及：噴霧乾燥ラクトバチルス細胞を含んでなる組成物であって、ヒトまたは動物におけるヘリコバクターピロリ感染症を治療または予防するためであり、前記組成物は食品または食品補助剤の形態で存在し、任意に補助剤および添加剤を含んでもいい。



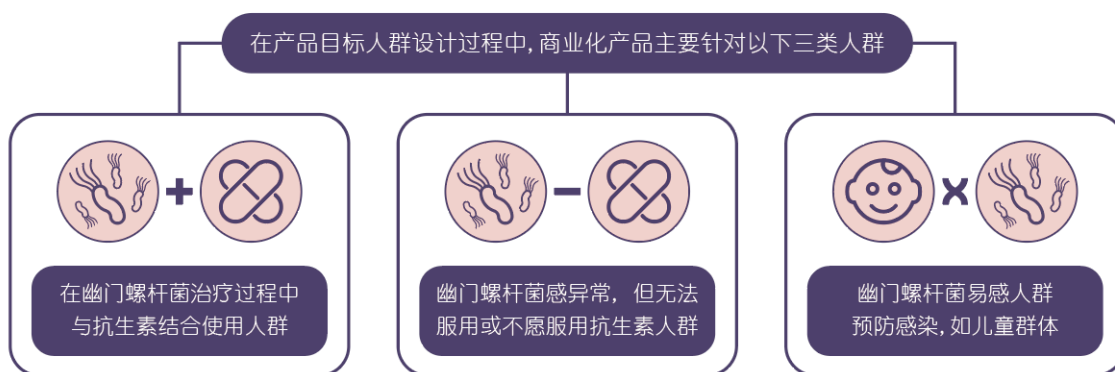
七、产品应用

截止到 2021 年底, 在全球众多国家和地区共有超过 110 个含有 Pylopass™ 的商业化产品。其中欧洲为最主要的原产地, 占比超过 50%, 中国是第二大市场, 有超过 30 个终端品牌产品。在区域市场剂型选择方面, 欧洲及北美市场最偏好胶囊, 其次为片剂和粉剂。而亚洲市场则更偏好粉剂剂型。

图 1-7. 全球各地区的幽门杆菌感染率 (引自 [26])



商业化产品配方设计主要为两种类型, 基于 Pylopass™ 的单一成分产品或 Pylopass™ 与其他功效成分的组合配方, 其中部分产品选择添加其他益生菌菌株, 从而有益于整体胃肠道健康。



诺维信 OneHealth 拥有 Pylopass™ 商标所有权并进行严格的授权管理, 在使用前需要获得诺维信 OneHealth 团队官方授权。

一、诺维信全球概览

诺维信是生物解决方案领域的全球先导，总部位于丹麦，在全球拥有超过 6000 名员工，700 多种产品遍及全球 130 多个国家和地区，在 30 余个工业和终端市场中均有广泛应用。诺维信致力于与客户、合作伙伴和全球社区携手合作，在提高工业效率的同时保护地球资源，帮助打造更美好的生活。

酶和微生物是来自大自然的天然催化剂，可以加快多种大分子物质分解和转化的速率。诺维信致力于采用先进生物手段发现和优化自然界中的微生物，使之更好地适应发展需求。

诺维信的生物解决方案分为消费品市场业务、农业及工业市场业务和人类健康业务三个板块。此外，诺维信还不断拓展在新一代蛋白技术平台的战略机遇。

诺维信拥有世界先进的产品与技术创新能力，致力于将最前沿的科技转化为可持续的生物解决方案。诺维信运用先进算法从 DNA 数据库中发现微生物，并通过 DNA 测序、蛋白质工程、菌株改造等进行新产品分子筛选、优化及生产。目前，我们的菌株数据库呈指数级增长，已达数百万种酶序列和数万株菌种库。在分子筛选过程中，我们应用超高通量数字筛选平台寻找最佳酶分子，进一步将筛选效率提高数万倍。在产品开发过程中，我们通过高度专业化的应用测试技术平台，大幅提升了效率和成功率。我们利用大规模的工业化发酵设施来生产酶、微生物和蛋白质产品，同时不断优化和提高产量。我们拥有先进的菌种优化和基因编辑技术，用于提升产品稳定性、提高产品纯度，并通过去除次级代谢物保证产品安全性。不懈的创新和不断优化的技术使诺维信的绿色解决方案始终处于世界先进水平。2018 年，诺维信凭借其创新应用专利数量，被欧洲专利局评为全球生物科技领域中最具创新力的企业第三位，及丹麦最积极的专利申请者和最具创新力的企业。

诺维信具备全球化的供应能力和销售网络，在丹麦、中国、美国、加拿大、印度、阿根廷和巴西等国家均设有生产基地，销售足迹遍及全球。

二、诺维信 OneHealth 介绍

OneHealth 是诺维信旗下的人类健康业务品牌，通过提供精准筛选、科学验证的生物科技解决方案，帮助消费者应对现代生活方式带来的健康挑战，守护健康。

自 2016 年品牌成立以来，OneHealth 以诺维信生物技术和研发能力为坚强后盾，以消费者洞察及数据分析为基础，在品牌“万亿挑一 · 守护健康”核心理念的指导下，积极开展产品创新研发，目前已有多款益生菌产品上市。

OneHealth 产品主要针对肠胃健康、预防性及免疫健康、新陈代谢及心血管健康、认知健康、口腔及皮肤健康五个领域。



胃肠道
健康



口腔及皮肤
健康



预防性及
免疫健康



新陈代谢及
心血管健康



情绪
健康

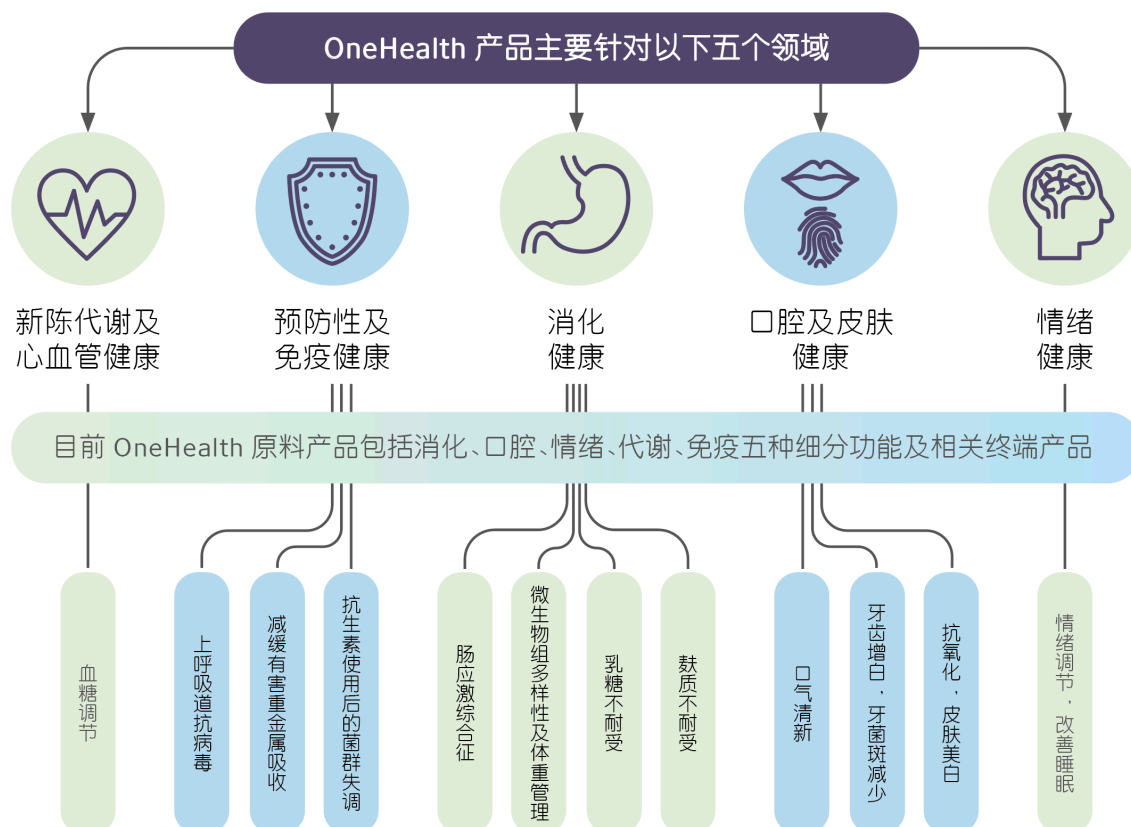
OneHealth 发展的引擎是前沿的科技，充分利用诺维信集团的科研实力及技术储备，构建了 OneHealth 世界级顶尖微生物研发团队。基于数据驱动的研发方向筛选、精准的健康功效验证，严谨的科研态度及高标准的体外试验及黄金标准的临床试验，确保 OneHealth 菌株的安全性及有效性并清晰阐释作用机理。

自成立以来，OneHealth 团队积极拓展业务领域，高校打造全球化运营团队，目前已经在丹麦、德国、瑞士、爱尔兰、美国、中国、印度等国家建立了超过 550 人的专业团队。



OneHealth 为全球客户提供原料菌株研发、配方设计、加工生产、菌株销售及终端品牌推广等服务。目前旗下品牌包括 OneHealth, Microbiome, PrecisionBiotics, Synergia。

目前 OneHealth 原料产品包括以下产品:



结语

作为一个全球性疾病，幽门螺杆菌感染相关疾病（胃炎、消化不良、消化性溃疡、胃癌等）为人类健康带来了沉重的疾病负担。近 40 年来，随着我国经济条件和公共卫生水平的不断提高，我国的幽门螺杆菌感染率在持续而缓慢的降低，但目前仍有至少 40% 的人口被感染，且不同地区之间存在较大差异。多个国内外主流共识指南均指出，幽门螺杆菌感染者应进行根除治疗。然而，随着幽门螺杆菌的抗生素耐药性的增加，常规抗生素根除治疗的效果正在减弱。近年研究表明，特定的益生菌菌株或能辅助改善根除幽门螺杆菌的治疗效果。罗伊氏乳杆菌 DSM 17648 (Pylopass™) 是一株能在胃内与幽门螺杆菌结合并形成共聚物的益生菌。多项临床试验显示，罗伊氏乳杆菌 DSM 17648 可安全有效地降低成人和儿童感染者的幽门螺杆菌负荷量，改善患者胃肠症状：与抗生素治疗联合使用时可减轻治疗不良反应，并有可能提高根除率。然而，目前的临床研究中仍存在规模小和非盲设计等局限性，未来应开展更多高质量、大规模的双盲随机对照试验对相关结果进行验证。

免责声明

©2022 诺维信公司版权所有。OneHealth™、Pylopass™ 以及所有标注有® 或™ 的产品和品牌（除非另外注明），均为诺维信公司的商标、服务标志或注册商标。本文包含的信息是基于诺维信公司或其关联公司在撰写过程中已知的并被其认为是可靠的数据。本信息仅为针对食品、饮料和膳食补充剂行业的企业对企业类信息，不适用于食品、饮料和膳食补充剂的终端产品的消费者。信息按“原样”提供，其使用由接收方自行决定并承担风险。接收方有责任自行确定为其特定目的而拟用诺维信公司产品的适用性和合法性。本文中的信息和声明不得解释为对诺维信公司或其他公司的任何专利或其他知识产权的实施许可或侵权建议。诺维信公司特此明确排除（1）与此类信息有关的任何和所有责任，包括但不限于与此类信息的准确性、完整性或有用性相关的责任；以及（2）与此类信息或其他任何部分有关的任何和所有明示或暗示的陈述或保证，包括任何目的的有关所有权、不侵犯他人的版权或专利权、适销性、适宜性或适用性的所有陈述和保证，以及因法律、法规、贸易惯例或交易过程中产生的保证。

白皮书为本公司介绍科研试验成果和相关技术应用的文书资料，仅供参考。本白皮书所涉产品不可替代药品。

参考文献

1. Helicobacter pylori in peptic ulcer disease. *Del Med J*, 1994. 66(10): p. 557-8.
2. Schistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 7-14 June 1994. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum, 1994. 61: p. 1-241.
3. Lopes, D., et al., Eradication of Helicobacter pylori: Past, present and future. *J Control Release*, 2014. 189: p. 169-86.
4. Herrero, R., J.Y. Park, and D. Forman, The fight against gastric cancer - the IARC Working Group report. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2014. 28(6): p. 1107-14.
5. Sugano, K., et al., Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. *Gut*, 2015. 64(9): p. 1353-67.
6. (HHS), T.U.S.D.o.H.a.H.S. National Toxicology Program: 15th Report on Carcinogens. 2021; Available from: <https://ntp.niehs.nih.gov/whatwestudy/assessments/cancer/roc/index.html>.
7. Malfertheiner, P., et al., Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*, 2017. 66(1): p. 6-30.
8. Suerbaum, S. and P. Michetti, Helicobacter pylori infection. *N Engl J Med*, 2002. 347(15): p. 1175-86.
9. 国家消化系统疾病临床医学研究中心 (上海), et al., 中国居民家庭幽门螺杆菌感染的防控和管理专家共识 (2021年). *中华消化杂志*, 2021(04): p. 221-233.
10. 王芬 and 刘文忠, 幽门螺杆菌感染的危害和防控. *疾病监测*, 2018. 33(04): p. 276-281.
11. 刘文忠, et al., 第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告. *中华消化杂志*, 2017. 37(06): p. 364-378.
12. 胡奕 and 吕农华, 幽门螺杆菌感染: 认清危害, 提高防控水平. *胃肠病学*, 2020. 25(05): p. 257-261.
13. Liou, J.M., et al., Screening and eradication of Helicobacter pylori for gastric cancer prevention: the Taipei global consensus. *Gut*, 2020. 69(12): p. 2093-2112.
14. O'Connor, A., C.A. O'Morain, and A.C. Ford, Population screening and treatment of Helicobacter pylori infection. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017. 14(4): p. 230-240.
15. 黄瑛, 儿童幽门螺杆菌感染诊治专家共识. *中华儿科杂志*, 2015. 53(07): p. 496-498.
16. Fallone, C.A., et al., The Toronto Consensus for the Treatment of Helicobacter pylori Infection in Adults. *Gastroenterology*, 2016. 151(1): p. 51-69.e14.
17. Chey, W.D., et al., ACG Clinical Guideline: Treatment of Helicobacter pylori Infection. *Am J Gastroenterol*, 2017. 112(2): p. 212-239.
18. 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). *中华消化杂志*, 2019(05): p. 310-316.
19. 张学智, 魏玮, and 蓝宇, 成人幽门螺杆菌引起的胃炎中西医协作诊疗专家共识 (2020, 北京). *中医杂志*, 2020. 61(22): p. 2016-2024.
20. Smyth, E.C., et al., Gastric cancer. *Lancet*, 2020. 396(10251): p. 635-648.
21. Cao, W., et al., Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: a secondary analysis of the global cancer statistics 2020. *Chin Med J (Engl)*, 2021. 134(7): p. 783-791.
22. Forman, D., P. Webb, and J. Parsonnet, H pylori and gastric cancer. *Lancet*, 1994. 343(8891): p. 243-4.
23. de Martel, C., et al., Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *Lancet Glob Health*, 2020. 8(2): p. e180-e190.
24. Correa, P., Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process--First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res*, 1992. 52(24): p. 6735-40.
25. Ford, A.C., Y. Yuan, and P. Moayyedi, Helicobacter pylori eradication therapy to prevent gastric cancer: systematic review and meta-analysis. *Gut*, 2020. 69(12): p. 2113-2121.
26. Hooi, J.K.Y., et al., Global Prevalence of Helicobacter pylori Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*, 2017. 153(2): p. 420-429.
27. Zamani, M., et al., Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther*, 2018. 47(7): p. 868-876.
28. Li, M., et al., Time trends and other sources of variation in Helicobacter pylori infection in mainland China: A systematic review and meta-analysis. *Helicobacter*, 2020. 25(5): p. e12729.
29. Ren, S., et al., Prevalence of Helicobacter pylori infection in China: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*, 2022. 37(3): p. 464-470.
30. Hu, Y., et al., Systematic review with meta-analysis: the global recurrence rate of Helicobacter pylori. *Aliment Pharmacol Ther*, 2017. 46(9): p. 773-779.
31. Xie, Y., et al., Long-term follow-up of Helicobacter pylori reinfection and its risk factors after initial eradication: a large-scale multicentre, prospective open cohort, observational study. *Emerg Microbes Infect*, 2020. 9(1): p. 548-557.
32. Nagy, P., S. Johansson, and M. Molloy-Bland, Systematic review of time trends in the prevalence of Helicobacter pylori infection in China and the USA. *Gut Pathog*, 2016. 8: p. 8.
33. Yokota, S., et al., Intrafamilial, Preferentially Mother-to-Child and Intrafamilial, Helicobacter pylori Infection in Japan Determined by Multilocus Sequence Typing and Random Amplified Polymorphic DNA Fingerprinting. *Helicobacter*, 2015. 20(5): p. 334-42.
34. Lind, T., et al., Eradication of Helicobacter pylori using one-week triple therapies combining omeprazole with two antimicrobials: the MACH I Study. *Helicobacter*, 1996. 1(3): p. 138-44.
35. Malfertheiner, P., et al., Helicobacter pylori eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple therapy: a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet*, 2011. 377(9769): p. 905-13.
36. Malfertheiner, P., et al., Management of Helicobacter pylori infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut*, 2012. 61(5): p. 646-

64.

- 37.Graham, D.Y. and S.Y. Lee, How to Effectively Use Bismuth Quadruple Therapy: The Good, the Bad, and the Ugly. *Gastroenterol Clin North Am*, 2015. 44(3): p. 537-63.
- 38.Dore, M.P., H. Lu, and D.Y. Graham, Role of bismuth in improving *Helicobacter pylori* eradication with triple therapy. *Gut*, 2016. 65(5): p. 870-8.
- 39.Zhang, W., et al., Bismuth, lansoprazole, amoxicillin and metronidazole or clarithromycin as first-line *Helicobacter pylori* therapy. *Gut*, 2015. 64(11): p. 1715-20.
40. 陈晓伟, et al., 辨证论治中药联合标准三联疗法治疗 Hp 相关性慢性胃炎临床观察. *时珍国医国药*, 2019. 30(08): p. 1931-1934.
- 41.Yao, X. and Y. Li, Effect of modified Sanhuang Xiexin Tang plus additional herbs combined with. *J Tradit Chin Med*, 2018. 38(1): p. 101-106.
- 42.Tshibangu-Kabamba, E. and Y. Yamaoka, *Helicobacter pylori* infection and antibiotic resistance - from biology to clinical implications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021. 18(9): p. 613-629.
- 43.Tacconelli, E., et al., Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis*, 2018. 18(3): p. 318-327.
- 44.Savoldi, A., et al., Prevalence of Antibiotic Resistance in *Helicobacter pylori*: A Systematic Review and Meta-analysis in World Health Organization Regions. *Gastroenterology*, 2018. 155(5): p. 1372-1382.e17.
- 45.Agudo, S., et al., Detection of *Helicobacter pylori* and clarithromycin resistance in gastric biopsies of pediatric patients by using a commercially available real-time polymerase chain reaction after NucliSens semiautomated DNA extraction. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2010. 67(3): p. 213-9.
- 46.Nyssen, O.P., et al., Adverse Event Profile During the Treatment of *Helicobacter pylori*: A Real-World Experience of 22,000 Patients From the European Registry on H. pylori Management (Hp-EuReg). *Am J Gastroenterol*, 2021. 116(6): p. 1220-1229.
- 47.O'Connor, J.P., I. Taneike, and C. O'Morain, Improving compliance with *Helicobacter pylori* eradication therapy: when and how? *Therap Adv Gastroenterol*, 2009. 2(5): p. 273-9.
- 48.Hill, C., et al., Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2014. 11(8): p. 506-14.
- 49.Suez, J., et al., The pros, cons, and many unknowns of probiotics. *Nat Med*, 2019. 25(5): p. 716-729.
- 50.Homan, M. and R. Orel, Are probiotics useful in *Helicobacter pylori* eradication? *World J Gastroenterol*, 2015. 21(37): p. 10644-53.
- 51.Qureshi, N., P. Li, and Q. Gu, Probiotic therapy in *Helicobacter pylori* infection: a potential strategy against a serious pathogen? *Appl Microbiol Biotechnol*, 2019. 103(4): p. 1573-1588.
- 52.Ji, J. and H. Yang, Using Probiotics as Supplementation for *Helicobacter pylori* Antibiotic Therapy. *Int J Mol Sci*, 2020. 21(3).
- 53.Buckley, M., et al., The effect of *Lactobacillus reuteri* supplementation in *Helicobacter pylori* infection: a placebo-controlled, single-blind study. *BMC Nutr*, 2018. 4: p. 48.
- 54.Gotteland, M., et al., Effect of regular ingestion of *Saccharomyces boulardii* plus inulin or *Lactobacillus acidophilus* LB in children colonized by *Helicobacter pylori*. *Acta Paediatr*, 2005. 94(12): p. 1747-51.
- 55.Dore, M.P., et al., Role of Probiotics in *Helicobacter pylori* Eradication: Lessons from a Study of *Lactobacillus reuteri* Strains DSM 17938 and ATCC PTA 6475 (Gastrus®) and a Proton-Pump Inhibitor. *Can J Infect Dis Med Microbiol*, 2019. 2019: p. 3409820.
- 56.Zhang, M., et al., Meta-analysis of the efficacy of probiotic-supplemented therapy on the eradication of H. pylori and incidence of therapy-associated side effects. *Microb Pathog*, 2020. 147: p. 104403.
- 57.Yu, M., et al., Efficacy of *Lactobacillus*-supplemented triple therapy for H. pylori eradication: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*, 2019. 14(10): p. e0223309.
- 58.Zhou, B.G., et al., *Saccharomyces boulardii* as an adjuvant therapy for *Helicobacter pylori* eradication: A systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *Helicobacter*, 2019. 24(5): p. e12651.
- 59.Shi, X., et al., Efficacy and safety of probiotics in eradicating *Helicobacter pylori*: A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2019. 98(15): p. e15180.
- 60.McNicholl, A.G., et al., Probiotic supplementation with *Lactobacillus plantarum* and *Pediococcus acidilactici* for *Helicobacter pylori* therapy: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Helicobacter*, 2018. 23(5): p. e12529.
- 61.Holz, C., et al., Significant Reduction in *Helicobacter pylori* Load in Humans with Non-viable *Lactobacillus reuteri* DSM17648: A Pilot Study. *Probiotics Antimicrob Proteins*, 2015. 7(2): p. 91-100.
- 62.Mehling, H. and A. Busjahn, Non-viable *Lactobacillus reuteri* DSMZ 17648 (Pylopass™) as a new approach to *Helicobacter pylori* control in humans. *Nutrients*, 2013. 5(8): p. 3062-73.
- 63.Bordin D.S., et al., Efficacy and safety of *Lactobacillus reuteri* DSMZ 17648 in *Helicobacter pylori* infection with no indication for absolute eradication therapy. 2015, The Attending Physician.
- 64.CĂȚĂLINA MIHAI, et al., LACTOBACILLUS REUTERI—AN ALTERNATIVE IN THE FIRST-LINE OF HELICOBACTER PYLORI ERADICATION. *FARMACIA*, 2019. 67(5): p. 871-876.
- 65.Muresan, I.A.P., L.L. Pop, and D.L. Dumitrascu, *Lactobacillus reuteri* versus triple therapy for the eradication of *Helicobacter pylori* in functional dyspepsia. *Med Pharm Rep*, 2019. 92(4): p. 352-355.
- 66.Uspenskiy Yu.P., et al., Evolution in eradication therapy of Hp-associated diseases: beyond the standards? 2016.
- 67.Parth, K., Prudhivi, R., Palatheeya, S., Abbas, S. K., Varsha, K., Niharika, B. V. and Lyngkhoi, B., Efficacy of *Lactobacillus reuteri* Supplementation in Eradication of H. pylori: A Comparison Study with Triple Drug Therapy. *Journal of Pharmaceutical Research International*, 2021. 33(52B): p. 151-159.
- 68.Yang, C., et al., Effects of non-viable *Lactobacillus reuteri* combining with 14-day standard triple therapy on *Helicobacter pylori* eradication: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Helicobacter*, 2021. 26(6): p. e12856.
- 69.Parolova NI, K.E., Antonov PV Egorov Mikhail Gorbunov EF, Dmitrienko MA, An innovative approach in the treatment of H. pylori infection

in children. *RMJ*, 2015. 22: p. 1339-1340.

70.Elena A Kornienko, N.I.P., Sergey V Ivanov, Dmitry S Polev, Pavel A Zykin, Yulia D Kondratenko, Mikhail M Zakharchenko., Gastric microbiota and probiotics opportunities in helicobacter pylori eradication in children. *Gastroenterol Hepatol Open Access*, 2020. 11(1): p. 13-23.

71.Campana, R., S. van Hemert, and W. Baffone, Strain-specific probiotic properties of lactic acid bacteria and their interference with human intestinal pathogens invasion. *Gut Pathog*, 2017. 9: p. 12.

72Bourdichon, F. et al. (2012) Bulletin of the International Dairy Federation No. 455/2012 – Safety Demonstration of Microbial Food Cultures (MFC) in Fermented Food Products, p. 1-66

73EFSA (2007) Introduction of a Qualified Presumption of Safety (QPS) approach for assessment of selected microorganisms referred to EFSA. *EFSA Journal* 2007; 587: 1-16

74EFSA (2018) Guidance on the characterization of microorganisms used as feed additives or as production organisms. *EFSA Journal* 2018; 16(3): 5206

75ISO 10932 | IDF 223 (2010) Milk and milk products – Determination of the minimal inhibitory concentration (MIC) of antibiotics applicable to bifidobacterial and non-enterococcal lactic acid bacteria (LAB)