

益生菌辅助含左氧氟沙星的补救方案治疗 幽门螺杆菌感染疗效的 Meta 分析

刘沁¹ 何平^{1*} 曾波¹ 李月¹ 田文广²

(1 重庆医科大学附属永川医院消化内科, 重庆 402160; 2 重庆医科大学附属永川医院感染科, 重庆 402160)

摘要: **目的** 系统评价益生菌在辅助含左氧氟沙星补救治疗根除幽门螺杆菌 (Hp) 感染的疗效和安全性。**方法** 计算机检索 Pubmed、Embase、Cochrane Library、CNKI、VIP、CBM 和 Wan Fang Data, 收集 2017 年 3 月 1 日前国内外公开发表的关于益生菌辅助含左氧氟沙星的补救方案治疗 Hp 感染疗效的随机对照试验, 所有研究对象给予含左氧氟沙星补救治疗方案抗 Hp 治疗, 试验组在此基础上再给予益生菌制剂辅助治疗, 对照组未给予益生菌制剂治疗, 随访过程并追踪结局。两名研究者独立完成文献筛选、资料提取、质量评价 (采用 PEDro 量表进行评价) 工作后, 运用 RevMan 5.2 进行统计分析。**结果** 最终纳入 6 个随机对照研究, 包括益生菌联合治疗组 (试验组) 430 例, 无益生菌治疗组 (对照组) 380 例。**Meta** 分析结果显示: 益生菌组及非益生菌组 Hp 根除率 PP 分析结果 ($OR=2.11$, $95\%CI=1.47\sim3.02$, $P<0.0001$); 益生菌组及非益生菌组 Hp 根除率 ITT 分析结果 ($OR=2.01$, $95\%CI=1.43\sim2.81$, $P<0.0001$); 益生菌组及对照组治疗过程中出现不良反应情况 ($OR=0.63$, $95\%CI=0.40\sim0.99$, $P=0.05$), 均有统计学意义。**结论** 含益生菌能有效提高含左氧氟沙星补救疗法的 Hp 根除率, 改善临床症状且减少药物的副作用。

关键词: 益生菌; 幽门螺杆菌; 左氧氟沙星; 补救治疗; Meta 分析; 系统评价; 随机对照试验

中图分类号: R978.1 **文献标志码:** A

The efficacy of probiotics supplementation on anti-*Helicobacter pylori* levofloxacin-based rescue therapy: A Meta analysis

Liu Qin¹, He Ping¹, Zeng Bo¹, Li Yue¹ and Tian Wen-guang²

(1 Department of Gastroenterology, Yongchuan Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 402160; 2 Department of Infectious Disease, Yongchuan Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 402160)

Abstract Objective To assess the efficacy and safety of probiotics supplementation on anti-*Helicobacter pylori* levofloxacin-based second-line rescue therapy. **Methods** All relevant controlled trials (RCT) of probiotics reuteri supplementation on anti-*Helicobacter pylori* levofloxacin-based second-line therapy published before March 1, 2017 were collected by searching Pubmed, Embase, the Cochrane Library, CNKI, VIP, CBM and Wan Fang Data. All subjects were treated with anti-*Helicobacter pylori* levofloxacin-based rescue therapy. The experimental group was treated with probiotics at the same time, while the control group was treated without probiotics, and the process and the outcome of both groups were followed up. Two researchers used RevMan 5.2 to perform statistical analysis on the basis of literature screening, data extraction and quality evaluation (PEDro). **Results** Six RCTs included 430 patients with probiotics (experimental group) and 380 patients without probiotics (control group). The results of Meta-analysis: the PP-analysis results about the rate of Hp eradication of the groups with and without probiotics ($OR=2.11$,

收稿日期: 2018-08-27

基金项目: 重庆市永川区自然科学基金 (No. Ycstc, 2016nc5002)

作者简介: 刘沁, 女, 生于 1992 年, 在读硕士研究生, 研究方向: 功能性胃肠疾病治疗。

* 通讯作者, E-mail: hp661210@163.com

95%CI=1.47~3.02, $P < 0.0001$); the ITT-analysis results about the rate of Hp eradication of the groups with and without probiotics (OR=2.01, 95%CI=1.43~2.81, $P < 0.0001$) and the comparative results of adverse reactions about the two groups (OR=0.63, 95%CI=0.40~0.99, $P=0.05$) were all statistically significant. **Conclusion** The probiotics reuteri supplementation on anti-*Helicobacter pylori* levofloxacin-based second-line therapy can effectively improve the rate of Hp eradication and reduce the side effects of the drugs.

Key words Probiotics; *Helicobacter pylori*; Levofloxacin; Rescue therapy; Meta analysis; System assessment; Randomized controlled trial

幽门螺旋杆菌 (*Helicobacter pylori*, Hp) 是一种革兰阴性菌, 主要分布在胃黏膜组织中, Hp 感染可导致多种疾病的发生发展, 目前已经确认慢性胃炎、消化性溃疡、胃黏膜相关性淋巴样组织恶性淋巴瘤 (MALT 淋巴瘤) 及胃癌等疾病的发病与其密切相关^[1]。据统计, 胃溃疡、十二指肠溃疡的发生与 Hp 感染相关率分别为 67%~80% 和 95%, 根除 Hp 能防止胃黏膜萎缩及肠上皮化生, 有效提高消化性溃疡的治愈率, 在一定程度上降低了胃癌的发病风险。目前常用的抗 Hp 治疗方案^[2]为: 选用一种 PPI 制剂或者一种铋剂加上两种抗生素 (目前常用的有甲硝唑、阿莫西林、克拉霉素、左氧氟沙星、四环素等), 组成三联疗法; 初次治疗失败的患者, 可选用 PPI 制剂、铋剂合并两种抗菌药物组成四联疗法。

随着抗生素的广泛使用甚至滥用, Hp 对目前常用的抗 Hp 治疗药物耐药性逐渐增加, Hp 根除失败率逐渐增大^[3], 另外, 药物导致的不良反应、患者依从性较差等因素也可能导致 Hp 的根除治疗失败。抗 Hp 一线治疗方案初治失败后, 常使用二线治疗方案进行补救治疗, 但失败率仍 >20%。Hp 耐药特点与患者的用药史密切相关, 并且具有明显的地域差异^[4]。研究显示, 经 Hp 根除治疗后, 机体正常菌群平衡可能发生紊乱, 导致其耐药性增加^[5], 研究显示, 经 Hp 根除治疗, 约 80% 的链球菌、67% 的肠球菌及 72% 的葡萄球菌可转变为克拉霉素耐药株^[6]。以新的药物代替已产生耐药药物或更新完善原有治疗方案成为目前亟需解决的问题, 研究表明, 乳酸杆菌和嗜酸乳杆菌可抑制 Hp 生长^[7], 其机制可能与其产生的乳酸或细菌素有关。近年来有研究表明抗 Hp 治疗原方案基础上加入益生菌制剂辅助治疗可提高的 Hp 根除率, 并减少抗 Hp 药物导致的不良反应的发生^[8], 但也有研究对此做出的结论是否定的, 目前结论尚未统一。

本研究采用 Meta 分析的方法, 对国内外公开发表的益生菌辅助抗 Hp 药物 (本研究针对含左氧氟沙星的补救方案) 治疗幽门螺杆菌感染疗效的试验数据进行综合分析, 旨在进一步明确益生菌在辅助含左

氧氟沙星补救根除幽门螺杆菌感染的疗效和安全性, 为 Hp 感染的根除治疗提供进一步的循证医学证据。

1 资料和方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型

益生菌辅助含左氧氟沙星的补救方案治疗幽门螺杆菌感染疗效的随机对照试验。

1.1.2 研究对象

在进行胃镜检查或病理检查后确诊为胃、十二指肠溃疡、慢性胃炎及胃食管反流病的患者进行 ¹³C 或 ¹⁴C 呼气试验, 确诊为 Hp 感染患者, 然后进行标准一线方案治疗, 根除治疗失败两个月后行 Hp 补救治疗的患者。所有患者均无相关药物过敏、肝肾功能损伤、妊娠等药物禁忌证, 并取得患者及家属的知情同意。纳入试验符合人体试验伦理学标准, 并得到伦理委员会的批准。

1.1.3 干预措施

所有研究对象给予含左氧氟沙星补救治疗方案 (PPI 制剂 + 左氧氟沙星为基础) 治疗 (三联或四联用药), 试验组在此基础上再给予益生菌制剂辅助治疗 (益生菌组), 对照组未给予益生菌制剂治疗 (非益生菌组), 治疗期间由试验人员对两组受试者进行随访, 了解治疗过程中受试者症状改善情况及有无不良反应的发生。两组受试者接受治疗的时间均为 4 周。

1.1.4 结局指标

1) Hp 根除率: 经足够疗程治疗后 4 周所有受试者均复查 ¹³C 或 ¹⁴C 呼气试验, 如结果为阴性则表示 Hp 根除治疗成功, 如为阳性则表示 Hp 根除治疗失败; 2) 不良反应: 治疗过程中患者出现腹痛、腹泻、腹胀、便秘、恶心、呕吐等反应。

1.1.5 排除标准

1) 非随机 - 对照试验; 2) 无上述结局指标或者上述结局指标未进行有效对比; 3) 重复试验取数据质量最可靠者。

1.2 检索策略

计算机检索 Pubmed、Embase、Cochrane Library、CNKI、VIP、CBM 和 Wan Fang Data, 收

集 2017 年 3 月 1 日前国内外公开发表的关于益生菌辅助含左氧氟沙星的补救方案治疗幽门螺杆菌感染疗效的随机对照试验。中文检索词为益生菌、幽门螺杆菌、左氧氟沙星、补救治疗；英文检索式为 Probiotics AND(*Helicobacter pylori* OR Hp) and Levofloxacin AND (Rescue Therapy)，同时手工检索其他相关资源以及纳入文献的参考文献。以 Pubmed 为例，具体检索策略见图 1。

1.3 文献筛选、资料提取及质量评价

#1 Yeast or *Bifidobacterium* or *accharom yces* or *Lactococcus* or probiotics or *Lactobacillus*
#2 *Helicobacter pylori* OR *H. pylori* OR *Campylobacter pyloridis* OR Hp
#3 #1 AND #2
#4 Rescue OR second-line OR failed OR re-treatment
#5 #3 AND #4

图 1 PubMed 检索策略
Fig. 1 Search strategy of PubMed

由 2 名研究者严格按照纳入标准及排除标准独立地进行文献筛选、资料提取及质量评价。遇到分歧时，经讨论达成一致或由第三人裁定。所提取资料包括：研究对象基本特征、干预措施及治疗结果、随访时间、研究方法学要素以及作者、文献发表年份等；二分类数据采用四格表形式进行提取，若原文无直接数据提供，可通过数学四则运算或经邮件联系原文作者获得。采用 PEDro 量表对所纳入随机对照试验进行偏倚风险分析，该量表包括 11 条，每个条目为 1 分^[9]：(1) 对受试者的纳入标准进行详细说明；(2) 随机分配受试者；(3) 隐藏分配方式；(4) 针对预后指标来说各组数据在基线相似；(5) 对所有接受试验的患者实施盲法；(6) 对所有实施治疗方案的人员实施盲法；(7) 对主要结果及指标 (至少 1 项) 的进行评价的人员实施盲法；(8) 对于试验开始时所有接受治疗的患者，85% 以上的人应进行至少 1 项主要结果的测量；(9) 所有得出测量结果的受试者必须是按照随机分配设定的治疗方式进行，若非如此，则对至少有一项主要结果进行“意向治疗分析”(即指如果受试者没有按照分配方案接受治疗，但能够获得测量结果，那么在进行分析时将假定受试者已按照分配方案接受治疗)；(10) 对治疗组与对照组之间比较后的统计结果 (至少 1 项) 作出报告；(11) 提供主要结果的点测量值和变异测量值 (至少 1 项)。

1.4 统计分析

运用 RevMan 5.2 进行统计分析。以比值比 (OR) 及其 95% 可信区间 (CI) 为效应指标。以 χ^2 检验及 P 判断各研究间的异质性。各研究间若不存在统计学异质性 ($P \geq 0.1$, $P \leq 50\%$) 时，以固定效应模型进行统计分析；若存在统计学异质性 ($P < 0.1$, $P > 50\%$)，运用敏感性分析找出可能的异质性来源，若不能找到异质性来源，则随机效应模型进行合并分析。

2 结果

2.1 文献检索结果

初步检索共获得相关文献 199 篇，经阅读题目、摘要及全文后，最终纳入 6 个随机对照研究，包括益生菌组 (试验组) 430 例，无益生菌组 (对照组) 380 例。其中 5 个^[10-13,15] 研究为中文，1 个研究为英文^[14]。文献筛选、检索流程见图 2，纳入文献一般特征见表 1(纳入研究干预结果情况) 及表 2(纳入研究基线及干预措施)。

2.2 纳入研究的质量评价

采用 PEDro 量表对所有纳入的 RCT 进行质量评价 (各个 RCT 评分见表 3)。6 个 RCT 中，在结果评

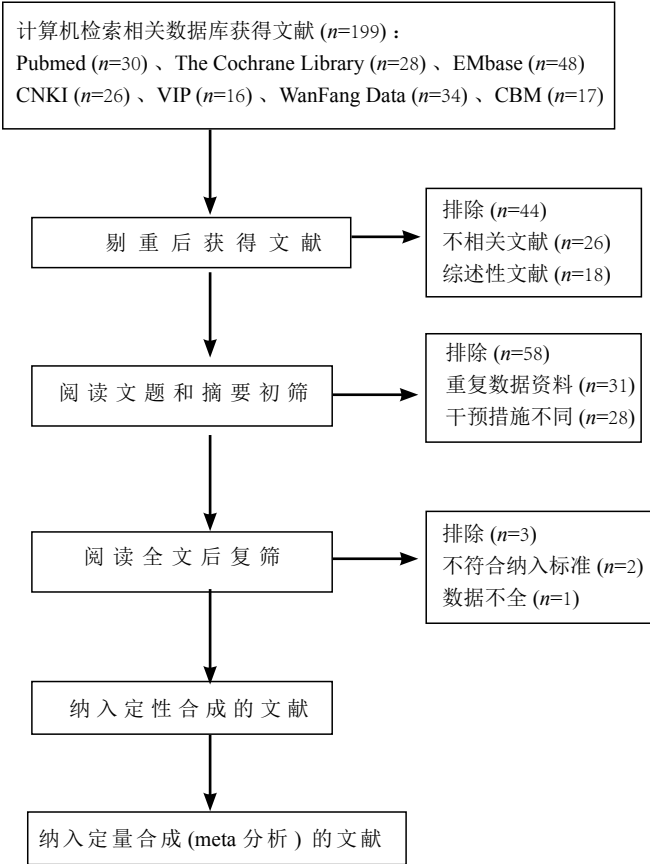


图 2 文献检索、筛选流程图
Fig. 2 Flow chart of study selection

表 1 纳入研究基线及干预措施 [10-15]
Tab. 1 The baseline and interventions of included studies

分组	吴志芳 2016		彭卫斌 2015		刘霞 2015		许亮 2012		Ojetti 2012		胡桂梅 2010	
	试验	对照	试验	对照	试验	对照	试验	对照	试验	对照	试验	对照
患者数	100	100	96	48	98	102	48	42	45	45	43	43
年龄	42±12	43±11	47.4 ±16.7	45.0±15.7	40.18±6.17	41.2±8.17	37.5±8.9	39.5±9.3	41.5 ± 11.7	43.1 ± 13.3	42.9±13.6	43.2±12.5
男/女(例)	52/48	56/44	58/38	31/17	56/42	56/46	24/24	19/23	32/13	28/17	27/16	25/18
治疗方法	三联疗法 + 益生菌	三联疗法	三联疗法 + 益生菌	三联 / 四联疗法	四联疗法 + 益生菌	四联疗法	四联疗法 + 益生菌	四联疗法	三联疗法 + 益生菌	三联疗法	序贯疗法(三联 + 益生菌)	四联疗法
治疗周期	4 周	4 周	4 周	4 周	4 周	4 周	4 周	4 周	4 周	4 周	4 周	4 周
随访时间	4 周	4 周	4 周	4 周	4 周	4 周	4 周	4 周	4 周	4 周	4 周	4 周

表 2 纳入研究干预结果情况
Tab. 2 The intervention results of included studies

纳入研究	例数 (T/C)	复合方案分析 (PP)				意向性治疗 (ITT)				不良反应			
		试验组 (T)		对照组 (C)		试验组 (T)		对照组 (C)		试验组 (T)		对照组 (C)	
		Event	Total	Event	Total	Event	Total	Event	Total	Event	Total	Event	Total
吴志芳 2016	100/100	85	95	76	97	85	100	76	100	15	95	17	97
彭卫斌 2015	96/48	79	95	29	42	79	96	29	48	25	95	38	42
刘霞 2015	98/102	72	95	67	100	72	98	67	102	-	95	-	100
许亮 2012	48/42	45	48	34	42	45	48	34	42	7	48	10	42
Ojetti 2012	45/45	36	45	27	45	36	45	27	45	23	45	27	45
胡桂梅 2010	43/43	37	41	34	42	37	43	34	43	5	41	13	42

注：“-”表示该项研究未对此结局指标行相关分析比较

表 3 纳入研究的质量评价表
Tab. 3 Quality evaluation table of included studies

评价标准	吴志芳 2016	彭卫斌 2015	刘霞 2015	许亮 2012	Ojetti 2012	胡桂梅 2010
对受试者的纳入标准进行详细说明	√	√	√	√	√	√
随机分配受试者	√	√	√	√	√	√
隐藏分配方式	√	√	√	√	√	√
针对预后指标来说各组数据在基线相似	√				√	
对所有接受试验的患者实施盲法						
对所有实施治疗方案的人员实施盲法	√				√	
对主要结果及指标 (至少 1 项) 的进行评价的人员实施盲法						
对于试验开始时所有接受治疗的患者, 85% 以上的人应进行至少 1 项主要结果的测量	√	√	√	√	√	√
所有得出测量结果的受试者必须是按照随机分配设定的治疗方式进行, 若非如此, 则对至少有一项主要结果进行“意向治疗分析”(即指如果受试者没有按照分配方案接受治疗, 但能够获得测量结果, 那么在进行分析时将假定受试者已按照分配方案接受治疗)	√	√	√	√	√	√
对治疗组与对照组之间比较后的统计结果 (至少 1 项) 作出报告	√	√	√	√	√	√
提供主要结果的点测量值和变异测量值 (至少 1 项)	√	√	√	√	√	√
得分	9	7	7	7	9	7

估上普遍缺乏盲法; 5 个 RCT 使用了恰当的随机方法并进行说明, 1 个 RCT 仅交代使用了随机分配, 未清楚交代具体分配方法; 6 个 RCT 均未对接受试验的患者实施盲法, 均未对实施治疗的人员实施盲法; 6 个 RCT 均对研究结果进行完整报告。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 益生菌组及对照组 Hp 根除率 PP 分析结果

6 个文献 Hp 根除率按复合方案 (PP) 分析, 其

中益生菌联合治疗组 (试验组)430 例, 无益生菌治疗组 (对照组)380 例。异质性检验结果: $P=0.88$, $I^2=0$, 则考虑各组研究不存在统计学异质性, 采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示 ($OR=2.11$, $95\%CI=1.47\sim3.02$, $P<0.0001$), 表明差异具有统计学意义, 可以认为 PP 分析结果益生菌组的 Hp 根除率高于对照组 (图 3)。

2.3.2 益生菌组及对照组 Hp 根除率 ITT 分析结果

6 个文献 Hp 根除率按意向治疗 (ITT) 分析, 其中益生菌联合治疗组 (试验组)430 例, 无益生菌治疗组 (对照组)380 例。质性检验结果: $P=0.64$, $I^2=0$, 则考虑各组研究不存在统计学异质性, 采用

固定效应模型进行 Meta 分析, 结果显示 ($OR=2.01$, $95\%CI=1.43\sim2.81$, $P<0.0001$), 表明差异具有统计学意义, 可以认为 ITT 分析结果益生菌组的 Hp 根除率高于对照组 (图 4)。

2.3.3 益生菌组及对照组治疗过程中出现不良反应情况

6 个文献 Hp 根除率按意向治疗 (ITT) 分析, 其中益生菌联合治疗组 (试验组)430 例, 无益生菌治疗组 (对照组)380 例。质性检验结果: $P<0.0001$, $I^2=83\%$, 提示存在统计学异质性, 行敏感性分析显示彭卫斌等^[11]的研究可能是异质性的来源, 剔除此研究后研究间无统计学异质性 ($P=0.50$, $I^2=0$), 采用固定效应模型进行 Meta 分析, 结果显示益生菌

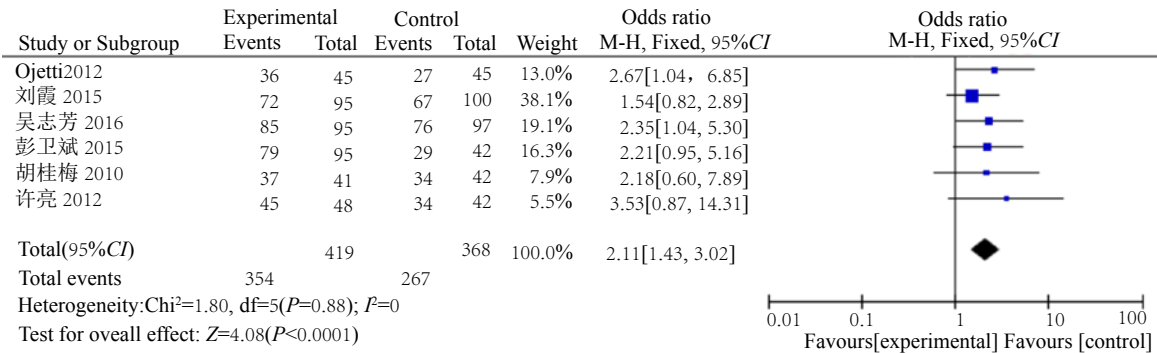


图 3 试验组及对照组 Hp 根除率 PP 分析对比森林图

Fig. 3 Forest plots of PP analysis of the eradication rate of Hp in the experimental and control groups by

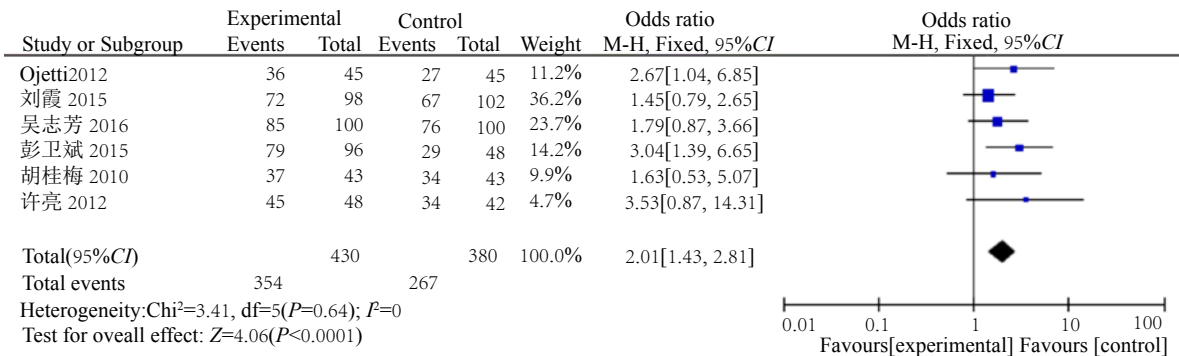


图 4 试验组及对照组 Hp 根除率 ITT 分析对比森林图

Fig. 4 Forest plots of ITT analysis of the eradication rate of Hp in the experimental and control groups by

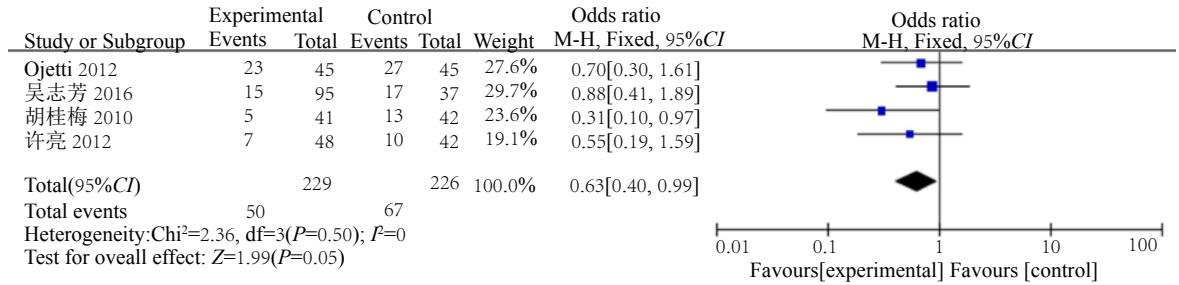


图 5 试验组及对照组治疗中出现不良反应情况森林图

Fig. 5 Forest plots of the incidence of adverse reactions in the experimental and control groups by

组患者出现不良反应明显少于非益生菌组 ($OR=0.63$, $95\%CI=0.40\sim0.99$, $P=0.05$) (图 5)。

3 讨论

目前抗 Hp 常用的抗生素有甲硝唑、克拉霉素、阿莫西林、呋喃唑酮及四环素等,随着抗生素的广泛使用甚至滥用,我国 Hp 耐药已经十分普遍,据统计,我国甲硝唑耐药率已大于 50%^[16]。左氧氟沙星属于喹诺酮类抗生素,其抗菌谱非常广泛^[17],对大肠埃希菌、克雷伯菌属、变形菌等多数肠杆菌科细菌的抗菌活性较强,也可作用于肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌等革兰阳性菌以及肺炎支原体、肺炎衣原体,但对厌氧菌和肠球菌的抗菌作用欠佳。现已有许多研究证实,左氧氟沙星能够安全、有效地用于治疗 Hp 感染^[18](包括初治及补救治疗),左氧氟沙星联合 PPI 制剂、阿莫西林或甲硝唑进行初次 Hp 根除治疗,其根除率 > 90%^[19],而左氧氟沙星联合 PPI 制剂、阿莫西林行补救治疗,其 Hp 根除率则分别只有 63% 和 69.7%^[20],本研究旨在证明益生菌辅助含左氧氟沙星的补救治疗方案能有效提高 Hp 根除率并减少不良反应的发生。益生菌是一种活的微生物,适当剂量益生菌可抑制致病菌的生长、改善肠道屏障功能、调节免疫系统及调节疼痛感觉^[21],本文分析与益生菌抗 Hp 作用的相关机制可能为:①抗炎作用,益生菌可与肠道上皮细胞结合,使 Hp 附着位点减少,同时益生菌生长消耗 Hp 生长所需的营养物质,从而有效抑制致病菌的生长,有研究发现,乳酸杆菌能够有效地抑制小鼠体内 Hp 生长,使小鼠胃黏膜组织水肿等炎症反应有所缓解^[22];另外有研究表明,益生菌对细胞因子信号抑制物 (SOCS) 的表达和信号转导的活化作用^[23]也可能是其发挥抗炎作用的机制之一;②抑制细菌黏附,益生菌分泌的某些活性物质可能使细菌的黏附数量减少或黏附作用减弱;③抑制或直接杀死 Hp,研究某些菌株培养的上清液可以破坏 Hp 的细胞壁,改变细菌形态,从而丧失活性^[24]。

本研究通过荟萃分析发现,通过 PP 分析及 ITT 分析,益生菌治疗组 Hp 根除率显著高于无益生菌治疗组,此外,益生菌治疗组患者不良反应发生率也明显低于无益生菌治疗组。

本研究的不足:研究纳入随机对照试验对象均给予含左氧氟沙星补救治疗方案 (PPI 制剂 + 左氧氟沙星为基础) 三联或四联用药,不同患者所选用的除

左氧氟沙星外是否加用另一种抗生素及加用种类并未形成统一,不能排除其对试验结果的干扰因素;本研究只纳入了中英文文献,此外其他语种的文献并未纳入研究;缺少灰色文献,且随机对照试验例数较少,不能进行发表偏倚分析,可能存在发表偏移。

综上所述,益生菌联合组能有效提高含左氧氟沙星补救疗法的 Hp 根除率,改善临床症状且减少药物的副作用,临床抗 Hp 治疗过程中可辅以益生菌联合治疗,以增强治疗效果并提高治疗安全性。但是各种益生菌对 Hp 感染的治疗效果可能有所不同,并且对于抗生素和益生菌的给药间隔时间、给予益生菌的治疗剂量、剂型以及疗程也各不相同,因此,

对菌种、给药剂量、剂型、疗程及时机的选择有待进一步研究。

参考文献

- [1] Yuan X Z, Chang C. *Helicobacter pylori* and its related clinical diseases[J]. *Chin J Clin Gastroenterol*, 2003, 15(1): 44.
- [2] Fallone C A, Chiba N, van Zanten S V, *et al.* The Toronto consensus for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults[J]. *Gastroenterology*, 2016, 151(1): 51-69. e14
- [3] Cianci R, Montalto M, Pandolfi F, *et al.* Third-line rescue therapy for *Helicobacter pylori* infection[J]. *World J Gastroenterol*, 2006, 12(15): 2313-2319.
- [4] 张艳梅, 胡玢婕, 赵付菊, 等. 幽门螺杆菌的耐药性及其相关耐药基因的分析 [J]. 检验医学, 2016, 31(5): 412-418.
- [5] 郑鹏远, 刘志强, 张展. 幽门螺杆菌多重耐药性与其外排泵抑制剂研究进展 [J]. 现代消化及介入诊疗, 2010, 15(5): 307-311.
- [6] Boyanova L, Gergova G, Nikolov R, *et al.* Prevalence and evolution of *Helicobacter pylori* resistance to 6 antibacterial agents over 12 years and correlation between susceptibility testing methods[J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2008, 60(4): 409-415.
- [7] Brzozowski T, Konturek P C, Mierzwa M, *et al.* Effect of probiotics and triple eradication therapy on the cyclooxygenase (COX)-2 expression, apoptosis, and functional gastric mucosal impairment in *Helicobacter pylori*-infected Mongolian gerbils[J]. *Helicobacter*, 2006, 11(1): 10-20.
- [8] Szajewska H, Horvath A, Piwowarczyk A. Meta-analysis: The effects of *Saccharomyces boulardii* supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during treatment[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2010, 32(9): 1069-1079.
- [9] Centre for Evidence-Based Physiotherapy at The George Institute for Global Health. Physiotherapy Evidence

- Database(PEDro)[CP/OL]. (1999-06-21)[2012-03-30].
- [10] 吴志芳, 赵晖, 钟卫一. 益生菌辅助含左氧氟沙星补救疗法根除幽门螺杆菌 [J]. 航空航天医学杂志, 2016, 27(3): 276-277.
- [11] 彭卫斌, 容海鹰, 沙卫红, 等. 含左氧氟沙星三联疗法联合益生菌根除幽门螺杆菌的补救治疗 [J]. 胃肠病学, 2016, 21(4): 211-214.
- [12] 刘霞, 何永红, 刘海林, 等. 益生菌制剂在根除幽门螺杆菌初治失败者的临床疗效观察 [J]. 贵州医药, 2015, 39(1): 32-34.
- [13] 许亮, 许学新. 益生菌在治疗难治性幽门螺杆菌感染中的价值 [J]. 临床消化病杂志, 2012, 24(4): 218-219.
- [14] Ojetti V, Bruno G, Ainora M E, *et al.* Impact of lactobacillus reuteri supplementation on Anti-*Helicobacter pylori* levofloxacin-based second-line therapy[J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2012(12): 175-180.
- [15] 胡桂梅, 王伯军. 含益生菌序贯疗法作为根除幽门螺杆菌二线疗法的临床观察 [J]. 浙江医学, 2011, 33(2): 186-189.
- [16] 杜坤庭, 葛勤利, 杨伟捷, 等. 左氧氟沙星对 Hp 感染治疗作用探讨 [J]. 山东医药, 2007, 47(19): 140-141.
- [17] Davis R, Bryson H M. Levofloxacin a review of its antibacterial activity, pharmacokinetics and the rapetic efficacy[J]. *Drugs*, 1994, 47(4): 677-700.
- [18] 邹军, 李欣欣, 杨昭徐, 等. 左氧氟沙星对幽门螺杆菌体外抗菌活性的评价 [J]. 中国抗生素杂志, 2003, 28(5): 292-294.
- [19] Dicaro S, Zocco M A, Cremonini F, *et al.* Levofloxacin based regimens for the eradication of *Helicobacter pylori*[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2002, 14(12): 1309-1312.
- [20] Watanabe Y, Aoyama N, Shirasaka D, *et al.* Levofloxacin based triple therapy as a second-line treatment after failure of *Helicobacter pylori* eradication with standard triple therapy[J]. *Dig Liver Dis*, 2003, 35(10): 711-715.
- [21] 孙雯娟, 张波, 李大魁, 等. 益生菌制剂的发展现状与临床应用进展 [J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35(9): 850-857.
- [22] 王学红, 汪春莲, 卢放根, 等. 乳酸杆菌 cL22 菌株治疗 Balb/c 小鼠 Hp 感染性胃炎模型的有效性研究 [J]. 中南大学学报 (医学版), 2007, 32: 341-346.
- [23] Lee J S, Paek N S, Kwon O S. Anti-inflammatory actions of probiotics through activating suppressor of cytokine signaling (SOCS) expression and signaling in *Helicobacter pylori* infection: A novel mechanism[J]. *Gastroenterol Hepatol*, 2010, 25(1): 194-202.
- [24] Canducci F, Cremonini F, Armuzzi A, *et al.* Probiotics and *Helicobacter pylori* eradication[J]. *Dig Liver Dis*, 2002, 34(suppl 2): 81-83.