

# 益生菌降低幽門螺旋桿菌之療效

中山醫學大學附設醫院藥劑科藥師 李建瑩

中山醫學大學藥理學科副教授 施宏哲

## 摘要

目前治療幽門螺旋桿菌的方法，主要是三合一療法，常是併用一種質子幫浦抑制劑 (proton pump inhibitor) 加上兩種抗生素，它的副作用比率高，病人順從性低，而且容易因為細菌抗藥性及細菌感染的量，而導致治療失敗，所以一些溫和、安全、簡單療法開始引人注意，例如益生菌降低幽門螺旋桿菌為一值得研究的題材。

益生菌抑制 *Hp* 生長的機轉包括非免疫學與免疫學二部分。(1) 在非免疫學方面，益生菌可分泌抗菌物質抑制 *Hp* 生長，也會抑制 *Hp* 附著於胃腸道黏膜。(2) 在免疫學方面，使用益生菌抑制 *Hp* 的作用與 Th1 免疫反應有關，益生菌可增加 IL-10，IL-10 增加後可減少 *Hp* 的 IgG 抗體，降低 *Hp* 特殊抗體的產生。

合併使用抑制 *Hp* 的抗生素與益生菌可增加根除 *Hp* 的作用，在臨床上可運用此種治療方式在三合一療法失敗的病人。

關鍵字：幽門螺旋桿菌、三合一療法、益生菌、*Helicobacter pylori*、Triple therapy、Probiotics

## 壹、前言

幽門螺旋桿菌的發現，是二十世紀末消化醫學史上最重要的成就之一。自1983年經澳洲 Marshall 醫師發現幽門螺旋桿菌 (*Helicobacter pylori*, *Hp*) 為一胃內致病菌後，陸續的研究指出幽門螺旋桿菌與胃炎，消化性潰瘍，甚至胃癌都有密切的關係<sup>1</sup>。1994年世界衛生組織亦將幽門螺旋桿菌歸類為第一級致癌物質。全球各地幽門螺旋桿菌感染盛行率會因為國家而有所不同，在已開發國家盛行率約40%，而在開發中國家則是80-90%。

## 貳、幽門螺旋桿菌

### 一、幽門螺旋桿菌的傳染

*Hp* 感染絕大部分祇限於人類的胃，而且在胃的每個部位都有可能，曾經有人報告在胃以外的其他胃腸道證實也有 *Hp* 的存在，但是這些只在『胃化生』(gastric metaplasia) 的上皮才有。目前人類是已知幽門螺旋桿菌的唯一宿主，傳染途徑可能是由人傳到人，但是由糞口途徑，或由口口途徑傳染仍未明朗，或許在不同的情況下這兩種

傳染途徑都有可能。

## 二、幽門螺旋桿菌的檢測方法

*Hp* 的檢測方法有很多種，主要分為侵襲法及非侵襲法2大類，如果病人正要進行胃鏡的檢查，則以胃鏡胃粘膜切片為主；如果沒有同時要進行胃鏡檢查時，目前朝向非侵襲性檢查為主流。在非侵襲性的檢測法中，包括尿素呼氣試驗 (urea breath test, UBT)、血清檢查、糞便 *Hp* 抗原及尿液 *Hp* 抗體的檢測等，其中碳-13尿素呼氣試驗 (C-13 UBT) 是檢測 *Hp* 非侵襲性檢測法的主要方法<sup>2</sup>。尿素呼氣試驗原理為利用讓受試者喝下含有碳的同位素碳-13之尿素水溶液，若體內有 *Hp*，則會將尿素水解成氨及二氧化碳，受試者就會呼出含碳-13的二氧化碳。尿素呼氣法可以不用胃鏡而直接測定出 *Hp* 的感染，它能直接測出胃內任何地方 *Hp* 的活動性感染，這種尿素呼氣法敏感性及特異性都很高，而且不論在 *Hp* 根除療法之前或之後，它的準確率高達95%，值得注意的是尿素呼氣法會被抗生素、鉍鹽、高劑量的 H2受體拮抗劑及質子幫浦抑制劑 (proton pump inhibitor, 如 lansoprazole 及 omeprazole 等) 所影響，這些物質因為抑制 *Hp* 的成長而導致偽陰性的結果，所以病人如果要進行尿素呼氣測試時，上述的藥品必須要停一到二週以上。

## 三、幽門螺旋桿菌與免疫反應的關係

幽門螺旋桿菌的感染引發宿主一連串強烈的免疫反應<sup>3</sup>，不論是細胞免疫或是抗體免疫都和 *Hp* 相關的胃炎有關。人類血清中可以測到很多對抗各種 *Hp* 抗原的抗體，但是這些抗體卻無法保護宿主或清除正進行中或者新的 *Hp* 感染；免疫學的研究已證實 *Hp*

相關胃炎中 Th1淋巴球占有重要的角色，但是 *Hp* 是如何影響免疫反應，進而影響細菌的清除反應，仍需繼續研究。

## 參、目前治療幽門螺旋桿菌的方法

在不同胃酸分泌狀態下，*Hp* 相關的胃炎變化也不同，事實上幾乎每個被 *Hp* 感染的人都會出現慢性活動性胃炎，而組織學上的變化包括出現淋巴結節，表皮細胞的表面受損及小腸化生等現象，同時有十二指腸潰瘍的病人會呈現胃竇為主的慢性活動性胃炎，而有胃潰瘍或胃癌的病人則呈現全般性胃炎及胃萎縮，小腸化生及低胃酸分泌的清形，不同的 *Hp* 會導致完全性或不完全性的腸化生。不完全性腸化生是癌前病變，*Hp* 的根除可能無法逆轉腸化生或萎縮性變化，但是可能可以避免組織學上進一步的惡化。

目前治療幽門螺旋桿菌的方法，主要是三合一療法，常是併用一種質子幫浦抑制劑 (proton pump inhibitor) 加上兩種抗生素，最常使用的抗生素包括 amoxicillin、metronidazole 與 clarithromycin，殺菌效率在 85%到95%之間，但是無論是三合一療法，四合一療法，它的副作用比率高，病人順從性低<sup>4</sup>，而且容易因為細菌抗藥性及細菌感染的量<sup>5,6</sup>，而導致治療失敗，所以一些溫和、安全、簡單療法開始引人注意，例如益生菌降低幽門螺旋桿菌是一值得研究的題材。

## 肆、益生菌 (Probiotics) 降低幽門螺旋桿菌的作用

益生菌很容易受到環境的影響而破壞，在人體中是否能存活？針對這個問題，一般認為：乳酸桿菌 (*Lactobacilli*) 比較可以在小腸中生存繁殖，而比菲德氏菌 (*Bifidus*) 比較能在大腸中生存繁殖，但前提是都必須先通過胃酸的

考驗。最近的醫學研究發現，胃中仍有少量的益生菌存活，表示部分益生菌仍可通過胃酸的考驗，進入大腸或小腸中繼續生存繁殖，因此醫學上認為，益生菌的功能主要在腸道，而在胃中則也扮演了少量的角色。

胃幽門螺旋桿菌容易破壞胃黏膜表層，造成胃發炎等疾病，因此，益生菌對胃幽門螺旋桿菌的影響，也受到關注。有體外試驗等研究發現：某些益生菌可在培養皿中抑制胃幽門螺旋桿菌的生長。後來也有人體試驗發現：雷特氏B菌、乳酸桿菌等益生菌，有抑制胃幽門螺旋桿菌的作用。其可能的機轉是，益生菌在腸道中釋放免疫調控物質，經血液到胃部，而抑制胃幽門螺旋桿菌的生長；另外有研究認為仍有少量的益生菌在胃中存活，或許也扮演了一些輔助抑制胃幽門螺旋桿菌生長的角色。

益生菌抑制 *Hp* 生長的機轉包括非免疫學與免疫學二部分：一、在非免疫學方面，益生菌可分泌抗菌物質抑制 *Hp* 生長，也會抑制 *Hp* 附著於胃腸道黏膜<sup>7</sup>。乳酸桿菌有抑制 *Hp* 的潛力，*L. acidophilus*、*L. johnsonii* 和 *L. casei subsp. Rhamnosus* 抑制 *Hp* 的作用，在體外試驗中已被證實。在一動物試驗顯示 *L. sporogenes* 可快速改善經 *Hp* 誘導所產生的胃腸道感染症狀<sup>8</sup>。在一些體外試驗顯示乳酸桿菌 (*Lactobacillus acidophilus*, *L. johnsonii*, *L. gasseri*, *lactobacillus GG*, *Bifidobacterium longum*, and *bioyoghurts*) 可根除 *Hp*<sup>9</sup>，乳酸桿菌可抑制或根除 *Hp* 仍需進一步探討。有一統合性研究 (meta-analysis) 建議合併使用抑制 *Hp* 的抗生素與益生菌可增加根除 *Hp* 的作用，在臨床上可運用在三合一療法失敗的病人。單獨使用益生菌抑制 *Hp* 的作用仍需進一步研究<sup>10</sup>。二、在免疫學方面，使用益生菌抑制 *Hp* 的作用與 Th1 免疫反應有關，

益生菌可增加 IL-10，IL-10 增加後可減少 *Hp* 的 IgG 抗體，降低 *Hp* 特殊抗體的產生<sup>11</sup>。在體外試驗顯示益生菌可活化單核細胞 (monocytes) 巨噬細胞 (macrophages) 和樹突狀細胞 (dendritic cells) 而誘導免疫反應產生抑制 *Hp*<sup>12</sup>。嗜鹼性白血球 (Basophils) 通常與免疫反應的過敏源有關，嗜鹼性白血球會引起 IL-8 釋出，增加 IgE 與組織胺 (histamine) 的釋放，益生菌誘導的免疫反應與根除 *Hp* 的關聯性不強<sup>13</sup>。

有一研究利用益生菌改善腸道菌相功能，收集 59 個志願者，在試驗感染幽門螺旋桿菌後，每天 2 次服用 *Lactobacillus acidophilus La5* 或 *Bifidobacterium lactis Bb12 AB-yogurt*，連續 6 週後，以尿素呼氣試驗測試其腸道 *Hp*，發現 *Bifidobacterium lactis Bb12* 組可以抵抗 *Hp* 感染，而 *Lactobacillus acidophilus La5* 則無此作用<sup>14</sup>。益生菌分泌抗菌物質抑制 *Hp* 的作用機轉如表一。

表一 益生菌分泌抗菌物質抑制幽門螺旋桿菌的作用機轉<sup>15</sup>

益生菌	分泌物質
<i>L. acidophilus 4356</i>	Lactic acid
<i>L. acidophilus LB</i>	Heat-stable protein
<i>L. acidophilus</i>	CRL639 autolysins、 Lactic acid
<i>L. casei 393</i>	Lactic acid
<i>L. casei strain Shirota</i>	Heat-labile substance
<i>L. casei subsp. Rhamnosus</i>	Lactic acid
<i>L. casei strain Shirota</i>	Lactic acid
<i>L. salivarius WB1040</i>	Lactic acid
<i>L. lactis BH5</i>	Bacteriocin
<i>W.confusa PL9001</i>	Class II bacteriocin
<i>L. johnsonii La1</i>	Heat-stable substance
<i>L. reuteri TM 105</i>	Glycolipid-binding proteins
<i>B. subtilis 3</i>	Anticoumacin A, B, C

## 伍、結論

合併使用抑制 *Hp* 的抗生素與益生菌可增加根除 *Hp* 的作用，在臨床上可運用此種治療方式在三合一療法失敗的病人。

## 參考資料：

1. Del Giudice G, Michetti P Inflammation, immunity and vaccines for *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 2004; 9 Suppl 1: 23-28.
2. Coelho LG, Silva Jr AE, Coelho MC, et al: Does low dose (13)C-urea breath test maintain a satisfactory accuracy in diagnosing *Helicobacter pylori* infection? *Arq Gastroenterol* 2011; 48: 104-108.
3. Fan XG, Kelleher D, Fan XJ, et al: *Helicobacter pylori* increases proliferation of gastric epithelial cells. *Gut* 1996; 38: 19-22.
4. Labenz J, Leverkus F, Borsch G Omeprazole plus amoxicillin for cure of *Helicobacter pylori* infection. Factors influencing the treatment success. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29: 1070-1075.
5. Moshkowitz M, Konikoff FM, Peled Y, et al: High *Helicobacter pylori* numbers are associated with low eradication rate after triple therapy. *Gut* 1995; 36: 845-847.
6. Al Somal N, Coley KE, Molan PC, et al: Susceptibility of *Helicobacter pylori* to the antibacterial activity of manuka honey. *J R Soc Med* 1994; 87: 9-12.
7. Michetti P, Dorta G, Wiesel PH, et al: Effect of whey-based culture supernatant of *Lactobacillus acidophilus* (johnsonii) La1 on *Helicobacter pylori* infection in humans. *Digestion* 1999; 60: 203-209.
8. *Lactobacillus sporogenes*. *Altern Med Rev* 2002; 7: 340-342.
9. Hamilton-Miller JM The role of probiotics in the treatment and prevention of *Helicobacter pylori* infection. *Int J Antimicrob Agents* 2003; 22: 360-366.
10. Montalto M, Curigliano V, Santoro L, et al: Management and treatment of lactose malabsorption. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 187-191.
11. Zhang L, Su P, Henriksson A, et al: Investigation of the immunomodulatory effects of *Lactobacillus casei* and *Bifidobacterium lactis* on *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2008; 13: 183-190.
12. Veckman V, Miettinen M, Matikainen S, et al: Lactobacilli and streptococci induce inflammatory chemokine production in human macrophages that stimulates Th1 cell chemotaxis. *J Leukoc Biol* 2003; 74: 395-402.
13. Permin H, Norgaard A, Norn S, et al: IgE-mediated immune response to *Helicobacter pylori* examined by basophil histamine release in patients with dyspepsia. *Inflamm Res* 2000; 49 Suppl 1: S29-30.
14. KY W, Li SN L Effects of ingesting *Lactobacillus* - and *Bifidobacterium* -containing yogurt in subjects with colonized *Helicobacter pylori*. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 734-741.
15. Lesbros-Pantoflickova D, Cortesly-Theulaz I, Blum AL *Helicobacter pylori* and probiotics. *J Nutr* 2007; 137: 812S-818S.



# Inhibitory Activity of Probiotics on *Helicobacter Pylori*

Chien-Ying Lee<sup>1</sup>, Hung-Che Shih<sup>2</sup>

Chung Shan Medical University Hospital<sup>1</sup>

Department of Pharmacology, Chung Shan Medical University<sup>2</sup>

---

## Abstract

The most commonly used regimen for *Helicobacter Pylori* (*H. pylori*) eradication is triple therapy, consisting of a proton pump inhibitor and two antibiotics. Triple therapy has a higher rate of side effects and lower compliance and tend to fail as a result of bacterial resistance and the severity of the bacterial infection. Therefore, safe and simple therapies started to draw attention. Among them, the use of probiotics to reduce *H. pylori* merits further investigation specially as data on the safety of probiotics suggesting that probiotic therapy is generally considered safe.

Several mechanisms by which probiotic bacteria can inhibit *H. pylori*, including nonimmunologic and immunologic mechanisms. In nonimmunologic mechanism, probiotics may inhibit *H. pylori* growth by secreting antibacterial substances and inhibiting the attachment of *H. pylori* to gastrointestinal mucosa. In immunologic mechanisms, when using probiotics for the treatment of clinical conditions associated with a Th1 immune response, it should be noted that probiotics are capable of up-regulating IL-10. It is possible that increased levels of IL-10 may have contributed to the observed the decrease in *H. pylori*-specific IgG antibodies. This cytokine has previously been shown to down-regulate *H. pylori*-specific antibody production.

Supplementation of anti-*H. pylori* antibiotic regimens with certain probiotics may also be effective in increasing eradication rates and may be considered helpful for patients with eradication failure. This therapy may be considered helpful for patients with eradication failure.