

复方嗜酸乳杆菌联合标准四联疗法根除幽门螺杆菌的卫生技术评估

李慧博^{1,2}, 邢亚兵^{1,3}, 李代晓^{1,4}, 赵荣生^{1,2*}

1. 北京大学第三医院 药剂科, 北京 100191; 2. 北京大学医学部 药物评价中心, 北京 100191; 3. 郑州大学附属儿童医院 药学部, 郑州 450018; 4. 承德医学院附属医院 药学部, 河北 承德 067000

【摘要】目的 基于卫生技术评估(HTA)方法,综合评价复方嗜酸乳杆菌在幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, HP)根除治疗中的价值,为临床合理应用益生菌制剂及决策部门药物遴选提供证据支持。**方法** 系统检索PubMed、Embase和the Cochrane library英文数据库,CNKI、万方、SinoMed中文数据库,同时检索国内外卫生技术评估机构官方网站、Clinical Trials及相关数据库,根据纳排标准筛选所有包含复方嗜酸乳杆菌联合标准四联疗法根除HP的HTA报告、随机对照临床试验(RCT)和药物经济学研究,并对纳入研究进行Meta分析或描述性分析。**结果** 共纳入15篇RCTs,纳入文献总体质量一般。与标准四联疗法比较,添加复方嗜酸乳杆菌治疗14 d后,可明显促进消化性胃溃疡患者的溃疡创面愈合($OR=4.62$, 95% CI : 2.46~8.66, $P<0.01$)、缓解HP感染患者消化道不适症状($OR=2.05$, 95% CI : 1.24~3.40, $P<0.01$)、提高HP根除率($OR=2.54$, 95% CI : 1.92~3.35, $P<0.01$)及降低HP根除治疗过程中不良反应发生率。**结论** 复方嗜酸乳杆菌在辅助根除HP感染方面具有一定的价值,且安全性良好。

【关键词】 复方嗜酸乳杆菌;幽门螺杆菌;循证评价;治疗效果;不良反应

【中图分类号】 R975.6

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2022)04-0043-07

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2022.04.009

Hygienic technology assessment of compound *Lactobacillus acidophilus* combined with standard quadruple therapy for the eradication of *Helicobacter pylori*

LI Hui-bo^{1,2}, XING Ya-bing^{1,3}, LI Dai-xiao^{1,4}, ZHAO Rong-sheng^{1,2*}

1. Department of Pharmacy, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China; 2. Institute for Drug Evaluation, Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China; 3. Department of Pharmacy, Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Zhengzhou 450018, China; 4. Department of Pharmacy, Affiliated hospital of Chengde medical college, Hebei Chengde 067000, China

【Abstract】Objective To comprehensively evaluate the value of compound *Lactobacillus acidophilus* in the treatment of patients with *Helicobacter pylori* infection, the Health Technology Assessment (HTA) method was employed to provide evidence-based support for the clinical rational use of probiotics. **Methods** The HTA reports, randomized controlled trials (RCT) and pharmacoeconomic researches, which related to compound *Lactobacillus acidophilus* combined with standard quadruple therapy for the eradication of HP, were retrieved from PubMed, Embase, the Cochrane Library, CNKI, CBM and Wanfang databases, as well as the official website of HTA organization and Clinical trials from inception to July 31, 2021. A Meta-analysis or descriptive analysis for included results were performed. **Results** Totally 15 RCTs were included in this study. The quality of included studies were mediocre. Compared to standard quadruple therapy group, the addition of compound *Lactobacillus acidophilus* significantly promoted the ulcer wound healing in patients with peptic ulcer after 14 days treatment ($OR = 4.62$, 95% CI : 2.46~8.66, $P<0.01$), and significantly relieved the discomfort symptoms of HP infected ($OR = 2.05$, 95% CI : 1.24~3.40, $P<0.01$), and significantly improved the eradication rate of HP ($OR = 2.54$, 95% CI : 1.92~3.35, $P<0.01$) and decreased the incidence of adverse reactions. **Conclusion** The present study showed that addition of compound *Lactoba-*

*通信作者: 赵荣生, 博士研究生, 教授、主任药师, 研究方向: 临床药学、循证药学、临床药物治疗评价等。E-mail: zhaorongsheng@bjmu.edu.cn

cillus acidophilus might be benefit for eradication of HP infection and with good safety.

【Key words】 compound *Lactobacillus acidophilus*; *Helicobacter pylori*; evidence-based evaluation; therapeutic effect; adverse reaction

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, HP)感染是慢性胃炎、消化不良、消化性溃疡等常见胃肠疾病的重要诱因^[1]。HP根除治疗是治愈HP感染相关疾病的一线疗法,近年来国际上发表了一系列共识,如2016年的《多伦多成人幽门螺杆菌感染治疗共识》^[2]和2017年的《幽门螺杆菌感染处理的Maastricht-5共识》^[3]等,以指导和规范HP感染的根除治疗。目前,益生菌联合标准含铋剂四联方案根除HP感染已广泛用于临床,但益生菌的菌株选择、剂量推荐等一直存在争议。Maastricht-5共识^[3]推荐含乳杆菌制剂或布拉酵母菌,以降低治疗方案的不良反应(中等质量;强推荐)或提高HP根除率(极低质量;弱推荐);多伦多共识^[2]不推荐常规添加益生菌以降低方案的不良反应(极低质量;强推荐)或提高HP根除率(极低质量;强推荐),仅推荐在高危病例添加益生菌以预防腹泻和艰难梭菌感染;《第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告》^[4]明确某些种属菌株的益生菌可一定程度上降低HP根除治疗引起的胃肠道不良反应(中等质量;强推荐),而对提高HP根除率尚存争议(低质量;条件推荐)。复方嗜酸乳杆菌是我国自主研发的首个含嗜酸乳杆菌的活性益生菌制剂,目前广泛应用于多种消化道功能紊乱相关疾病的治疗,本研究主要探讨其与标准四联疗法联合用于HP感染根除治疗时的临床获益、风险及药物经济学价值,以期为临床合理用药及决策部门药物遴选提供证据。

1 资料与方法

1.1 资料

纳入复方嗜酸乳杆菌与标准四联疗法联合用于HP感染根除治疗的文献。仅纳入中文和英文的研究。纳入标准:①研究人群:胃黏膜组织切片经HE染色或组织培养证实HP阳性或¹³C/¹⁴C呼气试验阳性的年龄≥18岁患者;②干预措施:复方嗜酸乳杆菌联合标准四联疗法方案;③对照措施:标准四联疗法方案或安慰剂联合四联疗法方案;④结局指标:主要有效性指标:根除治疗后溃疡愈合情况、症状缓解情况、临

床症状积分差异及HP根除率;安全性指标:根除治疗时并发的不良反应发生率。⑤研究类型:卫生技术评估(health technology assessment, HTA)报告、系统评价/Meta分析、随机对照研究等。排除标准:①干预或对照措施混杂的研究;②数据结果缺失以及低质量临床研究;③会议摘要,重复发表及无法获取全文的文献。

1.2 方法

1.2.1 检索策略 系统检索PubMed、Embase、中国知网、万方等数据库,以及国内外卫生技术评估官方网站等。检索时限从建库至2021年7月。以Compound *Lactobacillus Acidophilus*、复方嗜酸乳杆菌、幽门螺杆菌和*Helicobacter pylori*等为主题词进行检索,同时手工检索纳入研究的参考文献作为补充。

1.2.2 文献筛选和资料提取 由2名研究者独立根据纳入与排除标准筛选文献并提取资料和数据,纳入文献由2名评价者共同讨论决定。如遇分歧,通过讨论解决。采用预先制定的资料提取表提取资料,提取的信息包括纳入研究基本信息、研究对象基线特征、样本量、干预措施、结局指标(根除率、症状缓解率)及不良反应发生率等。

1.2.3 偏倚风险评价 纳入随机对照研究(randomized controlled trial, RCT)研究采用Cochrane协作网推荐的偏倚风险工具对文献偏倚风险评估,使用NOS量表评价观察性研究的质量,用CHEERS量表评价经济学研究质量。

1.2.4 统计分析 使用Revman5.3软件进行Meta分析,采用Cochrane中的 χ^2 检验和 I^2 统计评估文献的统计学异质性。当 χ^2 检验中 $P<0.10$ 且 $I^2>50\%$ 时,采用随机效应模型,其他采用固定效应模型。采用STATA 16.0进行统计分析,计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,多样本比较时进行 t 检验。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

初检得到文献214篇,剔除重复文献128篇;阅

读文献题目及摘要进行初筛,剔除与研究无关文献51篇,阅读全文复筛剔除研究质量明显较低、非标准四联治疗方案及数据缺失或错误的研究20篇,最终15篇RCTs^[5-19]纳入Meta分析。

2.2 纳入研究的基本特征及质量评价

纳入的15篇研究^[5-19]对照组为标准四联方案,试验组为复方嗜酸乳杆菌联合标准四联疗法的方案。

纳入研究的基本特征见表1。质量评价结果显示,纳入研究总体质量一般,12篇^[6-11,13-16,18,19]研究未描述分配隐藏,8篇^[5,7,9,11-13,16,17]研究未报告失访率数据或试验终止数据,可能存在数据报告不全偏倚。部分研究设计,未将有效率或症状缓解率等结局指标纳入分析,可能对临床结局带来潜在偏倚。

表1 复方嗜酸乳杆菌联合四联疗法根除HP的临床研究基本特征

纳入研究	样本量	平均年龄(岁)	干预措施	对照措施	疗程(d)	结局指标
谢欣城等 ^[5]	221	43.5±9.6	对照组+复方嗜酸乳杆菌 1.0 g tid	雷贝拉唑 20 mg bid 枸橼酸铋钾 0.22 g bid 阿莫西林 1.0 g bid 克拉霉素 0.5g bid	14	HP根除率;不良反应发生率
周岁翔等 ^[18]	600	45±13	对照组+复方嗜酸乳杆菌 1.0 g tid	雷贝拉唑 20 mg bid 胶体果胶铋 0.20 g bid 阿莫西林 1.0 g bid 克拉霉素 0.5 g bid	10或14	HP根除率;不良反应发生率
李志飞等 ^[15]	120	46.3±10.3	对照组+复方嗜酸乳杆菌 1.0 g tid	雷贝拉唑 20 mg bid 枸橼酸铋钾 0.22 g bid 阿莫西林 1.0 g bid 克拉霉素 0.5 g bid	14	HP根除率;症状缓解率;不良反应发生率
何星等 ^[19]	480	51.1±14.0	对照组+复方嗜酸乳杆菌 1.0 g tid	雷贝拉唑 20 mg bid 胶体果胶铋 0.20g bid 阿莫西林 1.0 g bid 呋喃唑酮 0.1 g bid	14	HP根除率;症状缓解率; 不良反应发生率;成本效果
宋艺伟等 ^[16]	228	45.7±12.3	对照组+复方嗜酸乳杆菌 1.0 g tid	泮托拉唑 40 mg bid 枸橼酸铋钾 0.22 g bid 替硝唑 0.50 g bid 克拉霉素 0.25 g bid	14	HP根除率;不良反应发生率
王立明等 ^[17]	180	40.3±11.5	对照组+复方嗜酸乳杆菌 1.0 g tid	泮托拉唑 40 mg bid 胶体果胶铋 0.2 g bid 阿莫西林 1.0 g bid 克拉霉素 0.5 g bid	14	HP根除率;总有效率; 不良反应发生率
朱新影等 ^[6]	360	47±14	对照组+复方嗜酸乳杆菌 1.0 g tid	埃索美拉唑 20 mg bid 枸橼酸铋钾 0.22 g bid 阿莫西林 1.0 g bid 呋喃唑酮 0.1 g bid	10	HP根除率;不良反应发生率
黄雅慧等 ^[7]	210	41.8±3.2	对照组+复方嗜酸乳杆菌片 1.0 g tid	雷贝拉唑 10 mg tid 胶体果胶铋 0.165 g tid 阿莫西林 1.0 g bid 克拉霉素 0.5 g bid	14	HP根除率;症状缓解率; 不良反应发生率
张永亮等 ^[8]	88	45.4±3.5	对照组+复方嗜酸乳杆菌 1.0 g tid	奥美拉唑 20 mg bid 枸橼酸铋钾 0.22 g bid 阿莫西林 1.0 g bid 克拉霉素 0.5 g bid	14	HP根除率;不良反应发生率

续表1 复方嗜酸乳杆菌联合四联疗法根除HP的临床研究基本特征

纳入研究	样本量	平均年龄(岁)	干预措施	对照措施	疗程(d)	结局指标
马丽等 ^[9]	80	45.3±3.2	对照组+复方嗜酸乳杆菌 1.0 g tid	泮托拉唑 40 mg bid 复方铝酸铋 2.6 g bid 阿莫西林 1.0 g bid 克拉霉素 0.5 g bid	14	总有效率;HP根除率; 不良反应发生率
朱新影等 ^[10]	360	46.7±17.8	对照组+复方嗜酸乳杆菌 1.0 g tid	埃索美拉唑 20 mg bid 枸橼酸铋钾 0.22 g bid 阿莫西林 1.0 g bid 呋喃唑酮 0.1 g bid	10	HP根除率;不良反应 发生率
马卉等 ^[11]	122	45.6±13.2	对照组+复方嗜酸乳杆菌 1.0 g tid	埃索美拉唑 20mg bid 枸橼酸铋钾 0.22g bid 阿莫西林 0.5 g bid 左氧氟沙星 0.4 g qd	14	总有效率;HP根除率; 不良反应发生率
张洪涛等 ^[12]	246	47.0±12.2	对照组+复方嗜酸乳杆菌 1.0 g tid	泮托拉唑 20 mg bid 枸橼酸铋钾 0.22 g bid 阿莫西林 1.0 g bid 克拉霉素 0.5 g bid	10	HP根除率;不良反应 发生率
程胜平等 ^[13]	112	45.8±3.2	对照组+复方嗜酸乳杆菌 1.0 g tid	奥美拉唑 20 mg bid 胶体果胶铋 0.20 g tid 阿莫西林 1.0 g bid 克拉霉素 0.5 g bid	14	总有效率;HP根除率; 不良反应发生率
程桂莲等 ^[14]	60	35.4±10.0	对照组+复方嗜酸乳杆菌 1.0 g tid	兰索拉唑 30 mg bid 枸橼酸铋钾 0.22 g bid 阿莫西林 1.0 g bid 克拉霉素 0.5 g bid	10	HP根除率;不良反应 发生率

注:HP表示幽门螺杆菌

2.3 有效性评价

2.3.1 溃疡愈合情况 4篇^[9,11,13,17]研究报告了联合治疗14 d后溃疡患者的创面愈合情况。结果显示,与标准四联疗法组比较,联合治疗明显促进了溃疡创面

愈合($OR=4.62, 95\%CI: 2.46 \sim 8.66, P<0.01$), HP感染患者的胃溃疡愈合情况Meta分析结果见图1。

2.3.2 消化道不适缓解情况 3篇^[7,15,19]研究报告了联合治疗14 d后消化道不适症状改善情况,与标准四

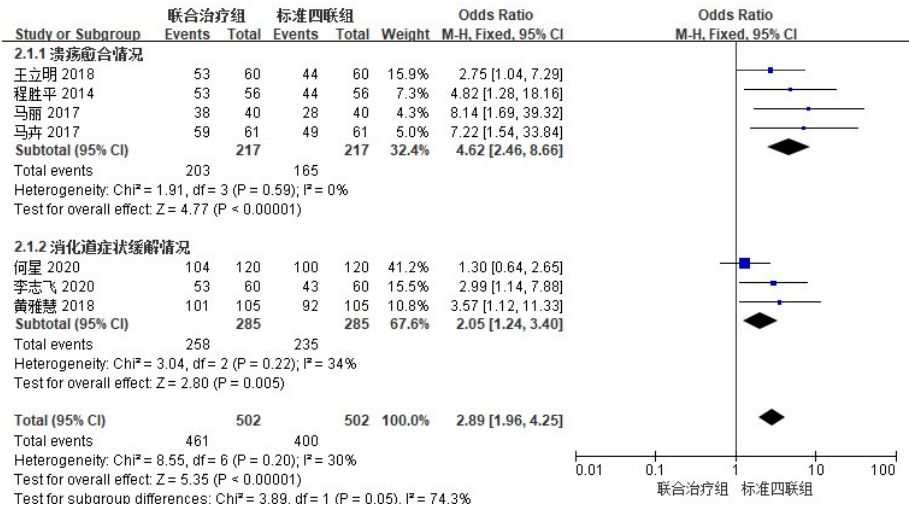


图1 复方嗜酸乳杆菌联合治疗与标准治疗有效性比较的森林图

联疗法组比较, 联合治疗组显著缓解了HP感染患者的腹痛、腹胀、反酸、嗝气及纳差等不适症状($OR=2.05$, $95\%CI: 1.24 \sim 3.40$, $P<0.01$), HP感染患者消化道症状缓解情况见图1。

2.3.3 消化道症状评分情况 3篇^[7,13,19]研究报告了联合治疗14 d后的HP感染患者的症状积分差异, 由于纳入研究对消化道症状(如上腹胀满、腹痛等)赋分标准不统一, 故无法进行Meta分析, 此处仅作描述性分析。结果显示, 联合治疗14 d后, 患者的消化道症状评分较治疗前均降低, 但联合治疗组的症状积分降低较为显著, 组间比较差异有统计学意义($P<0.01$)。不同研究的临床症状积分评价结果见表2。

2.3.4 幽门螺杆菌感染根除情况 15篇^[5-19]在中国开展的RCTs纳入分析, 涉及2676例HP感染首次治疗的患者, 其中1篇^[18]将患者分为10 d和14 d 2个治疗亚组进行评价(按2项研究分析)。Meta分析显示, 与标准四联疗法比较, 联合治疗可提高HP感染初治患者的根除率($OR=2.16$, $95\%CI: 1.76 \sim 2.66$, $P<0.01$)。

亚组分析显示, 5个研究^[6,10,12,14,18]报告了复方嗜酸乳杆菌联合标准四联疗法、治疗疗程10 d的HP根除率结果($OR=1.74$, $95\%CI: 1.28 \sim 2.39$, $P<0.01$); 11个研究^[5,7-9,11,13,15-17,19]报告了复方嗜酸乳杆菌联合标准四联疗法、治疗疗程为14 d的HP根除率结果($OR=2.54$, $95\%CI: 1.92 \sim 3.35$, $P<0.01$); χ^2 检验显示, 无论联合治疗组治疗14 d与10 d比较($\chi^2=21.483$, $P<0.05$), 还是标准四联疗法治疗14 d与10 d比较($\chi^2=7.766$, $P<0.05$), 给予14 d治疗疗程均

显著提高了HP根除率, 差异有统计学意义。复方嗜酸乳杆菌联合标准四联疗法根除HP感染的Meta分析结果见图2。

2.3.5 降低幽门螺杆菌根除治疗并发的不良反应发生率 13篇^[5-10,12-17,19]研究报告了HP根除治疗过程中总体不良反应发生情况, 10篇^[5-6,8-11,15-18]研究报告了不良反应的发生例数。Meta分析显示, 与标准四联疗法比较, 联合治疗可降低标准四联疗法方案中并发的药物总体不良反应发生率($OR=0.36$, $95\%CI: 0.28 \sim 0.45$, $P<0.01$), 差异有统计学意义, 总体不良反应发生率的Meta分析结果见图3。

亚组分析显示, 与标准四联疗法比较, 联合治疗显著降低了腹胀($OR=0.33$, $95\%CI: 0.23 \sim 0.47$, $P<0.01$)、腹泻($OR=0.30$, $95\%CI: 0.21 \sim 0.43$, $P<0.01$)、恶心($OR=0.53$, $95\%CI: 0.39 \sim 0.72$, $P<0.01$)、呕吐及便秘($OR=0.54$, $95\%CI: 0.36 \sim 0.82$, $P=0.003$)等消化系统相关的药物不良反应, 而皮疹($OR=1.21$, $95\%CI: 0.60 \sim 2.42$, $P=0.60$)、味觉异常($OR=1.15$, $95\%CI: 0.78 \sim 1.69$, $P=0.50$)、头痛头晕($OR=1.57$, $95\%CI: 0.95 \sim 2.62$, $P=0.08$)等其他系统的不良反应, 两组比较差异无统计学意义。

2.4 安全性评价

纳入研究均未报告复方嗜酸乳杆菌单药治疗的不良反应发生情况。目前发表的大样本临床研究, 包括回顾性队列研究、前瞻性随机对照研究、以及系统评价等均未报道患者使用益生菌治疗后发生严重不良反应报告的数据; Luoto等^[20]在上千例极低出生体重患儿预防性使用益生菌制剂的临床实践中, 未发现

表2 纳入研究的患者消化道症状评分情况

纳入研究	上腹胀胀			上腹痛			临床症状积分		
	治疗前	治疗后	P值	治疗前	治疗后	P值	治疗前	治疗后	P值
何星 ^[19]									
标准四联组	-	-	-	-	-	-	13.2±1.7	3.3±0.5*	0.010
联合治疗组	-	-	-	-	-	-	12.9±1.6	2.4±0.5*	0.009
黄雅慧 ^[7]									
标准四联组	7.4±0.9	4.8±0.5	<0.01	6.3±1.1	4.2±0.5*	<0.01	-	-	-
联合治疗组	7.6±0.8	2.7±0.3	<0.01	6.2±1.2	2.2±0.2*	<0.01	-	-	-
程胜平 ^[13]									
标准四联组	7.3±0.8	4.7±0.6	<0.01	6.2±1.1	4.1±0.5*	<0.01	-	-	-
联合治疗组	7.5±0.8	2.6±0.2	<0.01	6.1±1.2	2.1±0.21*	<0.01	-	-	-

注: *治疗前后标准治疗与联合治疗症状积分降低程度比较, 差异有统计学意义($P<0.01$); -表示无数据

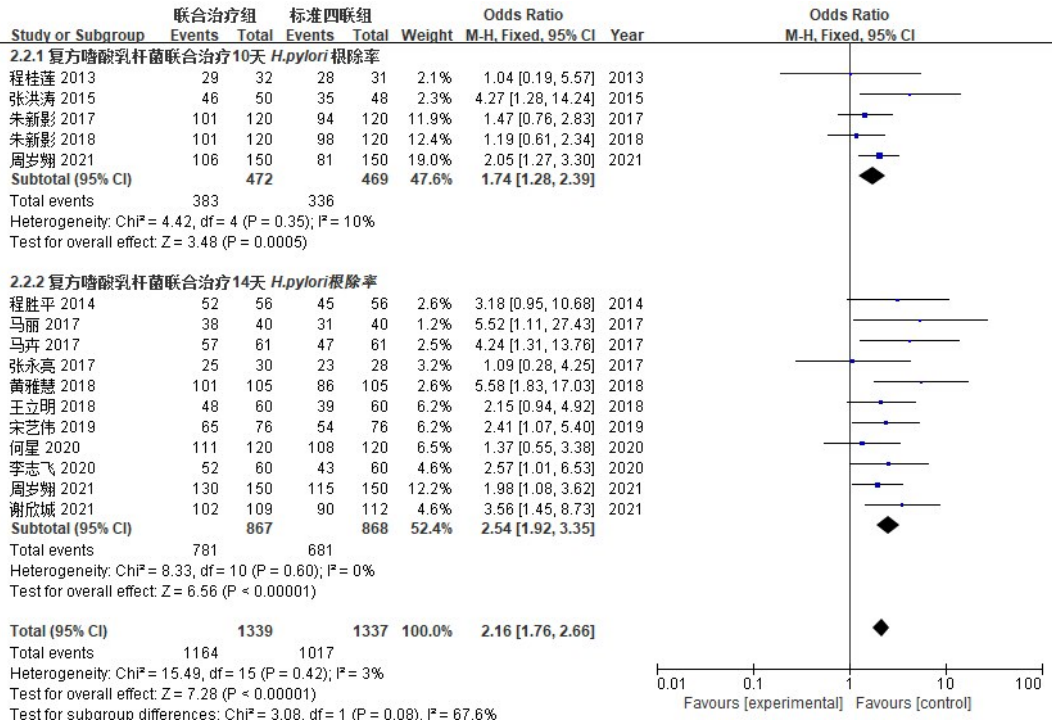


图2 复方嗜酸乳杆菌联合标准四联疗法根除幽门螺杆菌感染的Meta分析

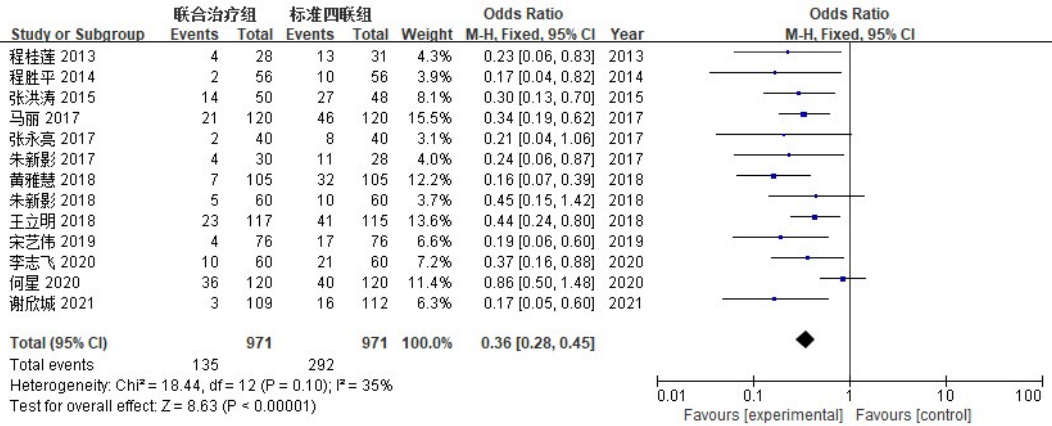


图3 HP根除治疗并发的总体不良反应发生率Meta分析

益生菌产生相关不良反应的报道;嗜酸乳杆菌^[21]作为公认的最安全菌株之一,目前未见与其显著相关的不良事件的报道。

3 讨论

本研究共纳入15篇系统评价复方嗜酸乳杆菌联合标准四联疗法根除HP感染的有效性和安全性的RCTs,文献整体质量一般。Meta分析结果显示,益生菌联合治疗14 d后,HP感染的根除率显著优于标准四联疗法($OR=2.54, 95\%CI: 1.92 \sim 3.35, P<0.01$),

差异有统计学意义。与标准四联疗法比较,复方嗜酸乳杆菌联合疗法在促进溃疡愈合、缓解胃肠消化道不适症状、改善消化道症状评分及降低标准疗法并发的不良反应发生率方面同样具有优势。

随着HP耐药菌株的不断出现,HP根除率也有所下降,目前临床上常采用含有铋剂的四联方案用于HP感染的根除治疗,但铋剂和2种抗菌药物的联合使用常给患者带来难以耐受的消化道不良反应,如恶心、呕吐、腹痛和腹胀,甚至中断治疗等。多项临床试验^[22]和Meta分析^[23]结果显示,联用益生菌制剂可显

著降低标准四联方案治疗期间的药物不良反应发生率,同时快速缓解患者胃肠不适症状及改善消化道症状评分等。

益生菌常来源于宿主正常菌群中的生理性优势细菌,其通过影响黏膜免疫机制、与肠道共生菌相互作用、通过化学信号传导与宿主细胞交流等方式改善人体胃肠道健康,如调节肠道菌群、缓解肠道炎症、减少腹泻发病率及严重程度等。不同种属菌株益生菌制剂联合标准疗法根除HP感染的比较结果显示,复方嗜酸乳杆菌联合标准四联疗法可达到与其他微生态制剂联用相同(酪酸梭菌、布拉氏酵母菌等)或略优(双歧杆菌三联活菌散)的效果。但大多数研究存在样本量有限,研究结局数据有缺陷等。

尽管本研究进行了较为系统的文献检索和评价分析,但仍不可避免以下局限性:①复方嗜酸乳杆菌为我国特有益生菌制剂,纳入的原始研究均为在中国开展的研究,由于研究设计不严谨,文献证据质量一般,可能导致研究结果存在偏倚;②目前针对益生菌制剂可能带来的不良反应关注度仍然欠缺,本研究未收集到复方嗜酸乳杆菌的安全性评价信息;③关于添加益生菌到底能否给患者带来临床获益,目前仍缺乏高质量、多中心的随机对照临床研究和真实世界研究以更全面的评价复方嗜酸乳杆菌的药物经济学价值。

综上,本研究从有效性、安全性两个方面对复方嗜酸乳杆菌联合标准四联疗法根除HP进行了系统的评价分析,结果显示复方嗜酸乳杆菌在根除HP方面具有一定的价值,且安全性良好。

【参考文献】

- [1] 刘文忠.“幽门螺杆菌胃炎京都全球共识”解读[J].胃肠病学, 2015, 20(8): 449-456.
- [2] Fallone CA, Chiba N, van Zanten S V, et al. The Toronto Consensus for the Treatment of *Helicobacter pylori* Infection in Adults[J].Gastroenterol, 2016, 151(1): 51-69.
- [3] Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C A, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Flourance Consensus Report[J].Gut, 2017, 66(1): 6-30.
- [4] 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌和消化性溃疡学组,全国幽门螺杆菌研究协作组,刘文忠,等.第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告[J].中华消化杂志, 2017, 37(6): 364-378.
- [5] 谢欣城,张永乐,陈数荣,等.荆花胃康胶囊和复方嗜酸乳杆菌片联合标准四联疗法根除Hp的疗效及安全性分析[J].中国中西医结合消化杂志, 2021, 29(1): 45-47.
- [6] 朱新影,杜娟,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.
- [7] 黄雅慧,王玥,乔会侠,等.复方嗜酸乳杆菌片联合四联疗法治疗幽门螺旋杆菌感染相关性慢性胃炎的疗效观察[J].临床合理用药杂志, 2018, 11(17): 1-3.
- [8] 张永亮.复方嗜酸乳杆菌片联合四联疗法根除幽门螺杆菌的疗效[J].中国继续医学教育, 2017, 9(36): 88-89.
- [9] 马丽,于淑霞,陈娟,等.复方嗜酸乳杆菌片联合四联疗法治疗幽门螺杆菌感染的疗效分析[J].中国现代医生, 2017, 55(25): 87-89.
- [10] 朱新影,杜娟,赵文娟,等.不同疗程复方嗜酸乳杆菌片联合四联疗法根除幽门螺杆菌的疗效分析[J].中国微生态学杂志, 2017, 29(08): 909-912.
- [11] 马卉,高辉,黄业斌,等.复方嗜酸乳杆菌联合常规四联疗法治疗幽门螺旋杆菌感染消化性溃疡的疗效观察[J].中华医院感染学杂志, 2017, 27(13): 2932-2934.
- [12] 张洪涛,卜煜锋,张晓海,等.复方嗜酸乳杆菌片、双歧杆菌三联活菌胶囊配伍四联疗法根除幽门螺杆菌的临床研究[J].中国中西医结合消化杂志, 2015, 23(8): 581-583.
- [13] 程胜平,周世龙.复方嗜酸乳杆菌片联合四联疗法治疗幽门螺杆菌阳性溃疡患者的疗效与安全性[J].中国药师, 2014, 17(6): 993-995.
- [14] 程桂莲,王少峰,徐丽明,等.四联疗法及嗜酸乳杆菌在幽门螺杆菌根除治疗中的疗效评估[J].胃肠病学和肝病杂志, 2013, 22(5): 434-437.
- [15] 李志飞.复方嗜酸乳杆菌片联合阿莫西林、克拉霉素、铋剂及雷贝拉唑治疗 *H.pylori* 胃炎的观察[D].张家口,河北北方学院; 2020.
- [16] 宋艺伟.微生态制剂联合四联疗法对根治幽门螺杆菌感染疗效分析[D].大连,大连医科大学; 2019.
- [17] 王立明,尚惺杰.复方嗜酸乳杆菌预处理在根除幽门螺杆菌阳性胃溃疡的疗效评价[J].世界华人消化杂志, 2018, 26(33): 1953-1958.
- [18] 周羽翔,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: 68-73.
- [19] 何星,徐凯进,蒋国法,等.微生态制剂联合四联方案在抗幽门螺杆菌感染治疗中的作用[J].中国微生态学杂志, 2020, 32: 545-550.
- [20] Luoto R, Isolauri E, Lehtonen L. Safety of Lactobacillus GG probiotic in infants with very low birth weight: twelve years of experience[J].Clin Infect Dis, 2010, 50(9): 1327-1328.
- [21] 肖仔君,陈惠音,杨汝德.嗜酸乳杆菌及其应用研究进展[J].广州食品工业科技, 2003(Suppl): S90-S92.
- [22] Shavakhi A, Tabesh E, Yaghoutkar A, et al. The effects of multi-strain probiotic compound on bismuth-containing quadruple therapy for *Helicobacter pylori* infection: a randomized placebo-controlled triple-blind study[J]. Helicobacter, 2013, 18(4): 280-284.
- [23] Zou J, Dong J, Yu X. Meta-analysis: Lactobacillus containing quadruple therapy versus standard triple first-line therapy for *Helicobacter pylori* eradication[J]. Helicobacter, 2009, 14(5): 97-107.

收稿日期:2022-02-05 本文编辑:杨昕