

双歧杆菌联合幽门螺杆菌根除四联疗法治疗 青少年人群幽门螺旋杆菌感染的临床研究

张志华¹, 巩晓欢¹, 马进福², 余庆三³

(青海西宁富康医院, 1. 消化内科; 2. 药剂科, 青海 西宁, 810028;

3. 西宁市中医院 药剂科, 青海 西宁, 810028)

摘要: **目的** 研究双歧杆菌联合幽门螺杆菌(Hp)根除四联疗法治疗青少年人群Hp感染临床疗效和安全性。**方法** 入选本院门诊或住院Hp感染的青少年患者共180例,随机分为双歧杆菌联合Hp根除四联疗法组(治疗组)及Hp根除四联疗法治疗组(对照组)各90例。对照组四联疗法为泮托拉唑40 mg,早晚餐前0.5 h口服;克拉霉素500 mg,阿莫西林1000 mg,枸橼酸铋钾220 mg,早晚餐后0.5 h口服。治疗组在使用四联疗法基础上加用双歧杆菌三联活菌胶囊630 mg,早晚餐后4 h口服。2组疗程均为14 d。**结果** 双歧杆菌联合四联疗法与单独四联疗法Hp根除率分别为91.11%、62.2% ($P < 0.05$)。2组不良反应轻,主要表现为恶心、腹胀、腹泻、便秘、口苦等,治疗组和对照组不良反应发生率分别为6.67%、21.11% ($P < 0.05$)。**结论** 双歧杆菌联合Hp根除四联疗法治疗青少年人群幽门螺旋杆菌感染可以提高Hp根除率并减少不良反应的发生。

关键词: 幽门螺杆菌; 青少年; 双歧杆菌; 四联疗法; 根除率

中图分类号: R 573 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2018)03-048-03 DOI: 10.7619/jcmp.201803013

Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication quadruple therapy combined with *Bifidobacterium* in the treatment of *Helicobacter pylori* infection in adolescents

ZHANG Zhihua¹, GONG Xiaohuan¹, MA Jinfu², YU Qingsan³

(1. Department of Gastroenterology; 2. Pharmacy Department, Fukang Hospital, Xining, Qinghai, 810028;

3. Pharmacy Department, Xining TCM Hospital, Xining, Qinghai, 810028)

ABSTRACT: Objective To study the clinical efficacy of *Helicobacter pylori* (Hp) eradication quadruple therapy combined with *Bifidobacterium* in the treatment of Hp infection in adolescents. **Methods** A total of 180 outpatient or hospitalization adolescents with Hp infection in our hospital were randomly divided into Hp eradication quadruple therapy combined with *Bifidobacterium* group (treatment group, 90 cases) and Hp eradication quadruple therapy group (control group, 90 cases). The control group was given oral administration of pantoprazole, clarithromycin, amoxicillin, and bismuth potassium citrate, at dose of 40 mg, 500 mg, 1 000 mg, and 220 mg respectively, at 0.5 h after meal, for twice a day. The treatment group was treated with quadruple therapy plus *Bifidobacterium* triple viable capsule, at a dose of 630 mg, at 4 hours of morning and evening meals. The two groups were both treated for 14 days. **Results** The eradication rates of the treatment group and control group were 91.11% and 62.2%, respectively ($P < 0.05$). The adverse reactions were mild, including nausea, abdominal distension, diarrhea, constipation, bitter mouth, etc., and their incidences in the treatment group and the control group was 6.67% and 21.11%, respectively ($P < 0.05$). **Conclusion** Hp eradication quadruple therapy combined with *Bifidobacterium* might improve the Hp eradication rate and reduce the incidence of adverse reactions in the treatment of *Helicobacter pylori* infection in adolescents.

KEY WORDS: *Helicobacter pylori*; adolescents; *Bifidobacterium*; quadruple therapy; eradication rate

幽门螺旋杆菌(Hp)是一种微需氧、螺旋状的革兰阴性杆菌,已被确认与慢性胃炎、消化性溃疡、胃癌及胃黏膜相关样组织淋巴瘤(MALT)等疾病的发生密切相关^[1-3]。Hp感染是中国重大的卫生健康问题,成年人Hp感染率高达40%~60%^[4]。临床资料^[5-8]表明,14~21岁的青少年人群幽门螺旋杆菌感染使其胃炎和消化性溃疡发生率明显提高,并且出血和穿孔的并发症也随之升高。本研究观察微生态制剂双歧杆菌联合四联疗法治疗青少年人群幽门螺旋杆菌感染的临床疗效和安全性,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2013年1月—2015年12月因Hp阳性行根除治疗者189例,最后完成治疗且资料完整的门诊或住院患者共180例。纳入标准:①年龄14~21岁,男女性别不限;②1个月内因消化道症状而经胃镜下活组织快速尿素酶检测阳性者,如查胃镜者采用快速尿素酶检测,自患者胃窦部取胃黏膜标本1块,使用胃Hp诊断试剂盒(福建三强生物化工有限公司)进行快速尿素酶试验(RUT)检测;③¹³C呼气试验阳性者(深圳市中核海得威生物科技有限公司);④既往未接受Hp根除治疗;⑤具有良好的依从率,同意参加研究并签署知情同意书。排除标准:①存在肝病、肾病等严重基础病者;②本研究4周前曾服用质子泵抑制剂或H₂受体阻滞剂、铋剂及抗生素者;③同时服用非甾体类抗炎药或酗酒者;④对本次使用的药物过敏者;⑤患有胃泌素瘤。本研究经医院伦理委员会审核通过,入组患者均取得其知情同意。

1.2 研究方法

将180例Hp感染患者按随机数字表法分为治疗组(双歧杆菌联合四联疗法)及对照组(四联疗法),每组90例。对照组给予含铋剂的四联疗法,主要的药物如下:泮托拉唑(山东罗欣药业集团,国药准字H20074147)40mg,早餐前0.5h口服;克拉霉素(浙江震元制药有限公司,国药准字H20058305)500mg,早、晚餐后0.5h口服;阿莫西林(瑞阳制药有限公司,国药准字H37021926)1000mg,早、晚餐后0.5h口服;枸橼酸铋钾颗粒(丽珠集团,国药准字H10900086)220mg,早、晚餐后0.5h口服,疗程14d。治疗

组在相同方案基础上再加用双歧杆菌三联活菌(上海信谊药厂有限公司,国药准字S10970105)630mg,早、晚餐后4h口服,疗程14d。所有病例均要求在疗程结束后4周进行复查,复查者在停药4周内不得使用抗生素和质子泵抑制剂及H₂受体抑制剂。如不需要或患者拒绝复查胃镜则采取¹³C-尿素呼气试验检查。

1.3 观察指标

包括主要指标和次要指标。主要指标为Hp根除率。治疗结束后4~6周行¹³C尿素呼气试验(¹³C-UBT)检测,阴性判定为Hp根除成功。计算Hp根除率。次要指标为不良反应发生率和依从率,治疗结束后进行评价。通过计数用药片数量来评估依从率,依从率=[(分发药片数-剩余药片数)/应服药片数]×100%。依从率≤80%判定为依从率差。

1.4 统计学方法

统计分析软件为SPSS 20.0, Hp根除率和不良反应发生率及依从率比较行 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

所有患者均完成用药14d和用药后停药4~6周后Hp的随访和检测。2组患者性别、年龄、身高、体质量及吸烟饮酒等无显著差异($P > 0.05$),具有可比性。见表1。

表1 2组患者一般资料比较

一般资料	治疗组(n=90)	对照组(n=90)
男	62	59
女	28	31
年龄/岁	17.16±3.62	17.35±3.51
身高/cm	169±7.71	170±8.01
体质量指数/(kg/m ²)	23.5±3.5	23.4±3.2
吸烟数	5	4
饮酒数	8	9
RUT阳性数	21	18
¹³ C-UBT阳性数	69	72

2.2 2组患者Hp根除率比较

治疗组中Hp根治82例, Hp根除率为91.1%(82/90);对照组中Hp根治56例, Hp根除率为62.2%(56/90)。治疗组Hp根除率显著优于对照组($P < 0.05$)。

2.3 2组安全性及依从率分析

本研究主要的不良反应为恶心、腹胀、腹泻、

便秘、口苦等,均为轻度。其中治疗组发生 6 例(6.67%),对照组发生 19 例(21.11%),治疗组的不良反应发生率显著低于对照组($P < 0.05$)。治疗组依从率为 96.4%,高于对照组的 94.3%,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

幽门螺杆菌病是一种螺旋形、微厌氧、对生长条件要求十分苛刻的细菌。1983 年首次从慢性活动性胃炎患者的胃黏膜活检组织中分离成功,是目前所知能够在人胃中生存的惟一微生物种类。研究^[9-10]指出,幽门螺杆菌生存于人体胃幽门部位,是最常见的细菌病原体之一。对于 Hp 的根除,目前大多数指南和共识推荐仍是以铋剂为基础的四联治疗方法为主,并建议疗程 14 d 的治疗方案。益生菌在抗幽门螺杆菌感染方面的益处得到大多数研究的证实,尤其是对于初次根治幽门螺杆菌感染者,辅助使用益生菌不仅可提高 Hp 根除率,还可较好地改善患者的临床症状,增加患者的依从率,且能降低患者的不良反应^[11-12]。

双歧杆菌具有调整改善胃肠道菌群而用于治疗胃肠道功能和肠道菌群紊乱作用,它还可以抑制胃内细菌繁殖,减少细菌毒素的产生和代谢产物的吸收,从而降低不良反应的发生。双歧杆菌联合 Hp 根除四联治疗可增加 Hp 的根除率。双歧杆菌联合 Hp 根除四联治疗可增加 Hp 的根除率的主要原因可能是双歧杆菌本身具有抑制 Hp 的作用,在双歧杆菌代谢过程中产生大量有机酸,这些有机酸不利于 Hp 生长繁殖,因此对 Hp 的根除起到协同作用,提高了 Hp 的根除率。此外,双歧杆菌还可通过细菌代谢分泌一些物质,这些物质可与幽门螺杆菌竞争性地黏附于胃黏膜结合位点受体的物质,还有刺激黏附蛋白的表达和稳定胃黏膜的作用。还有研究^[13-14]报道双歧杆菌可通过逆转幽门螺杆菌感染引起的胃黏膜中 COX2 的升高、抑制 Bax 蛋白的表达,从而抑制胃上皮细胞的凋亡。本研究结果也显示,双歧杆菌联合 Hp 根除的四联疗法治疗青少年人群幽门螺旋杆菌感染可提高 Hp 的根除率,且不良反应的发生率明显降低,且有较好的安全性和依从率,值得推广和应用。

参考文献

- [1] Zhang W, Chen Q, Liang X, et al. Bismuth, lansoprazole, amoxicillin and metronidazole or clarithromycin as first-line *Helicobacter pylori* therapy[J]. *Gut*, 2015, 64(11): 1715-1720.
- [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.
- [3] NIH Consensus Conference. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. NIH Consensus Development Panel on *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease[J]. *JAMA*, 1994, 272(1): 65-69.
- [4] Xie C, Lu N H. Review: clinical management of *Helicobacter pylori* infection in China[J]. *Helicobacter*, 2015, 20(1): 1-10.
- [5] Okuda M, Mabe K, Lin Y, et al. Rapid urine antibody test for *Helicobacter pylori* infection in adolescents[J]. *Pediatr Int*, 2017, 59(7): 798-802.
- [6] Iwańczak B M, Borys-Iwanicka A, Biernat M, et al. Assessment of Sequential and Standard Triple Therapy in Treatment of *Helicobacter pylori* Infection in Children Dependent on Bacteria Sensitivity to Antibiotics[J]. *Adv Clin Exp Med*, 2016, 25(4): 701-708.
- [7] Sustmann A, Okuda M, Koletzko S. *Helicobacter pylori* in children[J]. *Helicobacter*, 2016, 21(Suppl 1): 49-54.
- [8] 中华医学会消化病分会幽门螺杆菌和消化性溃疡学组. 第 5 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.
- [9] Talley N J, Zinsmeister A R, Weaver A, et al. Gastric adenocarcinoma and *Helicobacter pylori* infection[J]. *J Natl Cancer Inst*, 1991, 83: 1734-1739.
- [10] Parsonnet J, Friedman G D, Vandersteen D P, et al. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 1991, 325: 1127-1131.
- [11] Chapman C M C, Gibson G R, Rowland I. Health benefits of probiotics; are mixtures more effective than single strains[J]. *European Journal of Nutrition*, 2011, 50(1): 1-17.
- [12] Dahan S, Dalmasso G, Imbert V, et al. *Saccharomyces boulardii* interferes with enterohemorrhagic *Escherichia coli*-induced signaling pathways in T84 cells[J]. *Infect Immun*, 2003, 71(2): 766-779.
- [13] Collado M C, Gonzalez A, Gonzalez R, et al. Antimicrobial peptides are among the antagonistic metabolites produced by *Bifidobacterium* against *Helicobacter pylori*[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2005, 25(5): 385-391.
- [14] 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.