

益生菌预处理联合四联疗法对根除幽门螺杆菌的效果观察

曹少红,李敏

(安徽医科大学附属安庆医院消化内科,安徽 安庆 246003)

摘要:目的 探索益生菌预处理联合四联疗法对根除幽门螺杆菌(HP)的影响及其能否减少抗生素的使用疗程。方法 选取初次经 ^{14}C -尿素呼气试验(^{14}C -UBT)诊断为HP阳性且证实胃黏膜萎缩和(或)肠化生患者127例。采用随机数字表法分为A、B、C三组,A组予以标准四联疗法,疗程2周;B组先予以益生菌预处理2周,后予以标准四联疗法治疗2周;C组先予以益生菌预处理2周,后予以标准四联疗法1周。比较三组HP根除率及不良事件发生率。结果 B组(95.35%)与A组(85.71%)、A组与C组(78.57%)根除率比较,均差异无统计学意义($P>0.05$);B组根除率(95.35%)明显高于C组(78.57%),差异有统计学意义($P<0.05$)。不良反应事件发生率,B(9.30%)、C(4.71%)组明显低于A组(30.95%),差异有统计学意义($P<0.05$);但C组与B组,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 益生菌预处理联合四联疗法虽在数值上能提高根除率,但差异无统计学意义;能显著降低不良事件发生率;不能证明能减少抗生素的使用疗程。

关键词:幽门螺杆菌,益生菌,四联疗法

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.05.053

Effect of probiotics pre-treatment combined with quadruple therapy in the eradication of helicobacter pylori

CAO Shaohong, LI Min

(Department of Gastroenterology, Anqing Hospital of Anhui Medical University, Anqing, Anhui 246003, China)

Abstract: **Objective** To explore the effect of probiotics pre-treatment combined with quadruple therapy in the eradication of helicobacter pylori (HP) and whether it can reduce the use of antibiotics. **Methods** One hundred and twenty-seven cases of HP positive diagnosed by ^{14}C -UBT with gastric mucosal atrophy and(or) intestinal metaplasia were collected and randomly assigned into three groups. Group A received standard quadruple therapy for two weeks, group B were pre-treated with probiotics for two weeks, then received standard quadruple therapy for two weeks, while group C were pre-treated with probiotics for two weeks, then received standard quadruple therapy for one week. The incidence of adverse reactions and eradication rate of helicobacter pylori among the three groups were compared. **Results** The HP eradication rate was higher in group B (95.35%) than group A (85.71%), and the HP eradication rate was higher in group A (85.71%) than group C (78.57%). The differences were not statistically significant ($P>0.05$). The Hp eradication rate in group B was significantly higher than that in group C (95.35% vs 78.57%, $P<0.05$). The incidences of adverse reactions in group B (9.30%) and group C (4.71%) were significantly lower than that of group A (30.95%). The incidence of adverse reactions in group C was lower than that in group B, yet the difference was not statistically significant ($P>0.05$). **Conclusions** The probiotics pre-treatment combined with quadruple therapy can increase the rate of eradication, yet without statistical significance, and the incidence of adverse events can be significantly reduced, which can not prove to reduce the use of antibiotics.

Keywords: helicobacter pylori; probiotics; quadruple therapy

由胃炎、胃黏膜萎缩、肠化生、不典型增生到肠型胃癌是目前公认的发展模式,该发展模式的机制尚不明确,可能与幽门螺杆菌(HP)感染有关^[1]。有证据表明^[2-3]HP阳性患者发生胃癌的风险是HP阴性患者的3~6倍,HP阳性患者发生肠化生及萎缩的概率是普通人群的4.5~9倍,胃黏膜肠化生患者发生胃癌的概率是普通人群的6倍。国内外

共识^[4-5]均将胃黏膜萎缩和(或)肠化生列为HP根除适应证。目前国内HP处于感染率高、耐药率高、不良反应大及根除率低的状态,探索HP根除新方法迫在眉睫。近些年微生态制剂为根除HP带来了福音,一些益生菌菌株对HP能表现出抑制活性、降低HP负荷、减少抗生素相关不良反应及提高根除率,益生菌能否产生影响取决于菌株、剂量及其使用时机。Sheu等^[6]首次临床实验证实益生菌预处理能降低HP负荷量及提高其根除率。笔者就益生菌预处理联合四联疗法对根除HP的影响及其能否

减少抗生素的使用疗程作一探讨,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2016年12月1日至2017年7月1日安徽医科大学附属安庆医院门诊及住院患者127例,入选标准:(1)初次经¹⁴C-尿素呼气试验(¹⁴C-UBT)诊断为HP阳性者;(2)经胃镜和(或)病理证实胃黏膜萎缩和(或)肠化生;(3)入组前对研究方案知情并同意配合治疗和随访者。排除标准:(1)严重的心、脑、肺、肝、肾功能不全,自身免疫情况低下者;(2)对研究过程中所服用药物有过敏史者;(3)既往有HP根除史;(4)妊娠或哺乳期妇女;(5)治疗前4周内使用过抗生素或铋剂者,治疗前2周内用过质子泵抑制剂、H₂受体拮抗剂、胃黏膜保护剂者。经伦理委员会审查并同意。

1.2 方法

1.2.1 治疗药物 艾司奥美拉唑镁肠溶片(每粒20 mg,阿斯利康制药有限公司,批号:161125),枸橼酸铋钾胶囊(每粒110 mg,丽珠集团丽珠制药厂,批号:161014),克拉霉素缓释片(每粒0.5 g,海南普利制药有限公司,批号:161003),呋喃唑酮片(每粒0.1 g,山西云鹏制药有限公司,批号:161019),双歧杆菌三联活菌胶囊(每粒210 mg,上海信谊药业有限公司,批号:161112,主要成分为双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、肠球菌),尿素[¹⁴C]胶囊(上海欣科医药有限公司)。

1.2.2 服药方法 采用随机数字表法将患者分为A、B、C三组,A组42例予以标准四联疗法:艾司奥美拉唑镁肠溶片(每次20 mg,饭前口服,每天2次),枸橼酸铋钾胶囊(每次220 mg,饭前口服,每天2次),克拉霉素缓释片(每次0.5 g,饭后口服,每天2次),呋喃唑酮片(每次0.1 g,饭后口服,每天2次),疗程2周;B组43例先予以双歧杆菌三联活菌胶囊(每次420 mg,饭前口服,每天2次)预处理2周,后予以标准四联疗法治疗2周;C组42例先予以双歧杆菌三联活菌胶囊(每次420 mg,饭前口服,每天2次)预处理2周,后予以标准四联疗法1周。

1.2.3 疗效评价 疗程结束4周后复查¹⁴C-UBT,若检测值<150 dpm,则HP阴性,可判定根除成功,反之,则根除失败。密切随访各组患者不良反应事件发生情况。

1.3 统计学方法 应用SPSS 16.0统计软件进行资料分析。观测资料中的计量数据,多组间整体分析为单因素方差分析,两两比较为LSD-*t*检验。计数资料则行整体+分割 χ^2 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 各组患者基本资料比较 三组年龄、性别及¹⁴C初始值比较,均差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表1。

表1 各组基本资料比较

组别	例数	性别/例		年龄/ (岁, $\bar{x}\pm s$)	治疗前 ¹⁴ C-UBT值/ (dpm, $\bar{x}\pm s$)
		男	女		
A组	42	24	18	46.71±10.84	530.48±370.37
B组	43	22	21	47.93±12.84	568.58±264.87
C组	42	20	22	47.57±13.72	526.07±279.35
整体分析					
<i>F</i> (χ^2)值		(0.780)		0.110	0.244
<i>P</i> 值		0.677		0.896	0.784

2.2 各组HP根除率比较 B组与A组比较($\chi^2=1.321,P=0.250$),A组与C组比较($\chi^2=0.730,P=0.393$),均差异无统计学意义;B组根除率明显高于C组,差异有统计学意义($\chi^2=5.308,P=0.021$),见表2。

表2 各组HP根除率比较

组别	例数	HP阴性/例	HP阳性/例	根除率/%
A组	42	36	6	85.71
B组	43	41	2	95.35
C组	42	33	9	78.57

2.3 各组药物不良反应的发生率比较 B、C组不良反应事件发生率明显低于A组($\chi^2=6.224,P=0.013,\chi^2=9.820,P=0.002$),C组与A组不良反应事件发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.155,P=0.694$)。见表3。

3 讨论

近些年报道,我国HP对抗生素耐药呈上升趋势,第5次感染共识指出:国内HP原发耐药率克拉霉素占20%~50%,甲硝唑占40%~70%,左氧氟沙星占20%~50%,阿莫西林占0~5%,四环素占0~5%,呋喃唑酮占0~1%,随着克拉霉素三联

表3 各组药物不良反应的发生率

组别	例数	腹泻/例	腹痛/例	腹胀/例	恶心/例	口腔异味/例	药物热/例	合计/例(%)
A组	42	4	2	1	2	3	1	13(30.95)
B组	43	1	1	1	0	1	0	4(9.30)
C组	42	0	1	0	1	0	0	2(4.71)

疗法根除率下降,以及非铋剂四联疗法未获得高根除率,目前国内推荐铋剂四联作为主要的经验性根除方案,且推荐疗程为 10~14 d。抗生素耐药及抗生素相关不良反应,使得 HP 根除面临挑战,胃肠道微生态的兴起为其指引了方向。

1989 年 Bhatia 等^[7]首次证明益生菌能抑制体外 HP。之后 Michetti 等^[8]第一次提出单用益生菌能降低人体内 HP 的负荷却不能完全根除 HP 的观点。Johnson-Henry 等^[9]的小鼠实验揭示益生菌预处理能将 HP 负荷量由 100% 下降到 50%,并能减轻其胃腔内炎症。Dajani 等^[10]实验提示益生菌预处理较同步治疗更能提高 HP 根除率及降低不良反应。国内彭昕等^[11]实验研究显示益生菌预处理较后处理根除率高。以上实验提示益生菌预处理对根除 HP 可能更有积极作用。在该实验中,虽然 B 组根除率在数值上高于 A 组,但差异无统计学意义($P>0.05$)。

1998 年有报道^[12]外源性益生菌的摄入能减少抗生素相关性副作用,其功能变化可能与减少肠道刺激和维持细菌多样性有关。近年来,Bumjo 等^[13]利用 16S rRNA 基因的高通量测序方法进行的一项随机临床试验研究表明,益生菌减少肠道菌群组成的不平衡并限制了 HP 根除过程中耐药菌的生长,McFarland 等^[14-15]单株益生菌及多株益生菌混合物的荟萃分析,益生菌能减少抗生素相关不良反应,该实验中 A 组与 B 组,A 组与 C 组比较,差异有统计学意义($P<0.05$),证明益生菌联合四联疗法能减少不良反应事件的发生。

该实验中,益生菌预处理联合四联疗法虽能降低不良反应,但在根除率上差异无统计学意义,可能因为样本量偏小,其能否在临床推广需临床进一步验证。目前,国内外对益生菌的使用时机尚无统一论,有学者认为^[16]益生菌后处理可能比预处理临床效果更显著,该实验仅对预处理展开了实验,未来仍需更大规模的临床实验探索其最适当的用药时机。另外,本实验(B、C 组)在益生菌使用基础上对抗生素的使用疗程亦进行了比较,虽差异无统计学意义,但就减少抗生素大量使用以降低抗生素耐药从而提高 HP 根除率的远期愿景,值得临床更多实验方案加以探索。

参考文献

[1] GOMEZ JM, WANG AY. Gastric intestinal metaplasia and early gastric cancer in the west: a changing paradigm[J]. Gastroenterol Hepatol, 2014, 10(6): 369-378.

[2] ROKKAS T, ROKKA A, PORTINCASA P. A systematic review and meta-analysis of the role of Helicobacter pylori eradication in preventing gastric cancer[J]. Ann Gastroenterol, 2017, 30(4): 414-423.

[3] 聂爱英, 雷超, 时永全. 胃黏膜肠化生的防治研究进展[J]. 现代医药卫生, 2017, 33(7): 965-968.

[4] SUGANO K, TACK J, KUIPERS E J, et al. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis[J]. Gut, 2015, 64(9): 1353-67.

[5] 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组. 幽门螺杆菌胃炎京都全球共识研讨会纪要[J]. 中华消化杂志, 2016(1): 53-57.

[6] SHEU BS, CHENG HC, KAO AW, et al. Pretreatment with Lactobacillus- and Bifidobacterium-containing yogurt can improve the efficacy of quadruple therapy in eradicating residual Helicobacter pylori infection after failed triple therapy[J]. Am J Clin Nutr, 2006, 83(4): 864-869.

[7] BHATIA SJ, KOCHAR N, ABRAHAM P, et al. Lactobacillus acidophilus inhibits growth of Campylobacter pylori in vitro[J]. J Clin Microbiol, 1989, 27(10): 2328-2330.

[8] MICHETTI P, DORTA G, WIESEL PH, et al. Effect of whey-based culture supernatant of Lactobacillus acidophilus (johnsonii) Lal on Helicobacter pylori infection in humans[J]. Digestion, 1999, 60(3): 203-209.

[9] JOHNSON-HENRY KC, MITCHELL DJ, AVITZUR Y, et al. Probiotics reduce bacterial colonization and gastric inflammation in H. pylori-infected mice[J]. Dig Dis Sci, 2004, 49(7/8): 1095-1102.

[10] DAJANI A, ABU HAMMOUR A, CHUNG P, et al. Do probiotics improve eradication response to Helicobacter pylori on standard triple or sequential therapy? [J]. Saudi Journal of Gastroenterology, 2013, 19(3): 113.

[11] 彭昕, 宋丽秀, 陈卫刚, 等. 标准三联疗法与益生菌联合三联疗法根除幽门螺杆菌的效果比较[J]. 广东医学, 2016, 37(5): 758-761.

[12] LEWIS SJ, FREEDMAN AR. Review article: the use of biotherapeutic agents in the prevention and treatment of gastrointestinal disease[J]. Aliment Pharmacol Ther, 1998, 12(9): 807-822.

[13] BUMJO B, KIM JW, KIM BS. Changes in the functional potential of the gut microbiome following Probiotic supplementation during helicobacter pylori treatment[J]. Helicobacter, 2016, 21(6): 493-503.

[14] MCFARLAND LV. Meta-analysis of single strain probiotics for the eradication of Helicobacter pylori and prevention of adverse events [J]. World Journal of Meta-Analysis, 2015, 3(2): 97.

[15] MCFARLAND LV, HUANG Y, WANG L, et al. Systematic review and meta-analysis: Multi-strain probiotics as adjunct therapy for Helicobacter pylori eradication and prevention of adverse events [J]. United European Gastroenterol J, 2016, 4(4): 546-561.

[16] DU YQ, SU T, FAN JG, et al. Adjuvant probiotics improve the eradication effect of triple therapy for Helicobacter pylori infection [J]. World J Gastroenterol, 2012, 18(43): 6302-6307.