

双歧杆菌联合四联疗法治疗幽门螺杆菌 阳性十二指肠球部溃疡的应用研究

林梓瀚, 黄志豪

(普宁华侨医院消化内科, 广东 揭阳 515300)

摘要: **目的** 探讨幽门螺杆菌 (Hp) 阳性十二指肠球部溃疡患者应用双歧杆菌联合四联疗法治疗对其胃肠激素水平的影响。**方法** 按照随机数字表法将 2020 年 5 月至 2021 年 3 月于普宁华侨医院就诊的 60 例 Hp 阳性十二指肠球部溃疡患者分为对照组 [30 例, 四联疗法 (艾普拉唑肠、阿莫西林、克拉霉素、枸橼酸铋钾) 治疗] 和观察组 (30 例, 采用双歧杆菌联合四联疗法治疗), 两组患者均持续治疗 14 d, 并随访 60 d。评估两组患者治疗后临床疗效, 治疗后 30 d Hp 根除率、随访 60 d Hp 再感染率与溃疡复发率, 治疗前后血清胃动素 (MTL)、胃泌素 (GAS) 及胃蛋白酶 II (PG II) 水平及治疗期间不良反应发生情况。**结果** 治疗 14 d 后两组患者临床总有效率比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 治疗后 30 d 观察组患者 Hp 根除率显著高于对照组; 治疗后 60 d, 观察组患者 Hp 再感染率与溃疡复发率均显著低于对照组; 治疗 14 d 后, 两组患者血清 MTL、GAS、PG II 水平较治疗前均显著降低, 且观察组显著低于对照组 (均 $P<0.05$); 两组患者不良反应总发生率比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。**结论** 双歧杆菌联合四联疗法治疗 Hp 阳性十二指肠球部溃疡, 可有效调节其胃肠激素水平, 提高 Hp 根除率, 降低 Hp 再感染率与溃疡复发率, 临床疗效与安全性良好。

关键词: 幽门螺杆菌; 十二指肠球部溃疡; 双歧杆菌; 四联疗法; 胃肠激素

中图分类号: R656.6+2

文献标识码: A

文章编号: 2096-3718.2022.02.0057.03

幽门螺杆菌 (Hp) 阳性十二指肠溃疡是常见的消化系统疾病, 难以治愈, 易反复, 其临床症状表现为空腹痛, 进餐后缓解。目前, 临床上多采取四联疗法进行治疗 Hp 阳性十二指肠球部溃疡, 即阿莫西林、艾普拉唑、克拉霉素及铋剂枸橼酸铋钾联合治疗, 阿莫西林与克拉霉素联用不良反应小, 抗菌效果良好, 但随着耐药菌株的增加, 导致抗 Hp 治疗失败; 质子泵抑制剂和铋剂联用可促进胃黏膜保护层形成, 促进患者恢复, 但艾普拉唑质子泵抑制剂受 CYP2C19 基因多态性影响较大, 稳定性差, 且在停药后易复发^[1-2]。近年来, 临床逐渐广泛应用微生态疗法, 双歧杆菌四联活菌为微生态疗法的一种, 相关研究表明, 双歧杆菌四联活菌中包含多种肠道益生菌, 可对胃内菌群失衡进行有效调节, 维持胃内稳态, 更好地缓解 Hp 阳性十二指肠球部溃疡患者的症状, 降低停药后的复发率和治疗过程中的不良反应发生率^[3]。基于此, 本研究旨在探讨双歧杆菌联合四联疗法治疗 Hp 阳性十二指肠球部溃疡患者, 对其血清胃动素 (MTL)、胃泌素 (GAS)、胃蛋白酶原 II (PG II) 水平的影响, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 按照随机数字表法将 2020 年 5 月至 2021 年 3 月于普宁华侨医院就诊的 60 例 Hp 阳性十二指肠球部溃疡患者分为两组, 对照组 (30 例) 中男、女患者分别为 16、14 例; 年龄 24~64 岁, 平均 (41.56 ± 9.34) 岁; 病程

3~9 个月, 平均 (6.03 ± 0.72) 个月; 溃疡直径 5~15 mm, 平均 (9.62 ± 2.13) mm。观察组 (30 例) 中男、女患者分别为 14、16 例; 年龄 23~65 岁, 平均 (42.31 ± 9.22) 岁; 病程 2~8 个月, 平均 (5.83 ± 0.62) 个月; 溃疡直径 5~16 mm, 平均溃疡直径 (9.45 ± 2.38) mm。两组患者一般资料经比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 组间具有可比性。诊断标准: 参照《幽门螺杆菌感染诊疗指南》^[4] 中的相关诊断标准。纳入标准: 符合上述诊断标准者; 经胃镜检查确诊为十二指肠球部溃疡; 经 ¹⁴C 呼气实验结果显示 Hp 阳性; X 线钡餐检查显示龛影、黏膜皱襞集中者等。排除标准: 入组前 1 个月内有质子泵抑制剂使用史者; 既往有胃肠道大出血或溃疡穿孔史者; 对本研究药物具有过敏史者; 伴有出血或幽门梗阻等并发症者等。普宁华侨医院医学伦理委员会已批准此研究, 且患者签署知情同意书。

1.2 治疗方法 对照组患者采用四联疗法进行治疗: 餐前半小时口服艾普拉唑肠溶片 (丽珠集团丽珠制药厂, 国药准字 H20070256, 规格: 5 mg/粒), 10 mg/次, 1 次/d; 阿莫西林胶囊 (珠海联邦制药股份有限公司中山分公司, 国药准字 H44021351, 规格: 0.25 g/粒), 1 g/次, 2 次/d; 克拉霉素片 (广东逸舒制药有限公司, 国药准字 H20059139, 规格: 0.125 g/粒), 0.5 g/次, 2 次/d; 枸橼酸铋钾胶囊 (丽珠集团丽珠制药厂, 国药准字 H10920098, 规格: 0.3 g/粒), 0.6 g/次, 2 次/d。观察组患者在四联疗

法的治疗基础上联合双歧杆菌四联活菌片(杭州远大生物制药有限公司,国药准字S20060010,规格:0.5 g/片)治疗,1.5 g/次,3次/d,餐前半小时口服。两组患者均持续用药14 d,并定期随访60 d。

1.3 观察指标 ①临床疗效,于治疗14 d后,使用胃镜与¹⁴C呼气实验检测两组患者十二指肠球部溃疡面积与Hp感染情况,评估患者的临床疗效,其中显效:溃疡面消失,患者体内Hp根除;有效:溃疡面减少 $\geq 50\%$,Hp减少;无效:溃疡面减少 $<50\%$,Hp无变化,甚至增多^[4]。总有效率=显效率+有效率。②Hp根除率、再感染率及溃疡复发率,于患者治疗后30 d,使用¹⁴C呼气实验复查体内Hp指标,记录Hp根除率,并统计治疗后60 d内感染率与溃疡复发率。③胃肠激素指标,分别于治疗前后采集两组患者清晨空腹静脉血3 mL,以3 000 r/min的转速离心10 min后取血清,采用放射免疫分析法检测血清MTL、GAS、PG II水平。④不良反应,记录两组患者在治疗期间不良反应(腹泻、腹痛、胃灼烧感、呕吐等)发生情况。

1.4 统计学方法 采用SPSS 22.0统计软件进行数据分析,临床疗效、不良反应、Hp根除率、感染率及溃疡复发率为计数资料,以[例(%)]表示,行 χ^2 检验,胃肠激素指标为计量资料,以($\bar{x} \pm s$)表示,行 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效 治疗14 d后观察组患者临床总有效率为86.67%,对照组患者临床总有效率为73.33%,组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

表1 两组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
对照组	30	17(56.67)	5(16.67)	8(26.67)	22(73.33)
观察组	30	20(66.67)	6(20.00)	4(13.33)	26(86.67)
χ^2 值					1.667
P 值					>0.05

2.2 Hp根除率、感染率及溃疡复发率 治疗后30 d,观察组患者Hp根除率显著高于对照组;治疗后60 d观察组患者Hp再感染率与溃疡复发率均显著低于对照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表2。

表2 两组患者Hp根除率、感染率及溃疡复发率比较[例(%)]

组别	例数	治疗后30 d Hp根除	治疗后60 d Hp再感染	治疗后60 d 溃疡复发
对照组	30	19(63.33)	8(26.67)	8(26.67)
观察组	30	26(86.67)	2(6.67)	1(3.33)
χ^2 值		4.356	4.320	4.706
P 值		<0.05	<0.05	<0.05

注:Hp:幽门螺杆菌。

2.3 胃肠激素指标 治疗14 d后,两组患者血清MTL、GAS、PG II水平较治疗前均显著降低,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表3。

2.4 不良反应 治疗期间观察组患者不良反应总发生率为16.67%,对照组患者不良反应总发生率为23.33%,组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表4。

表4 两组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

组别	例数	腹泻	腹痛	胃灼烧感	呕吐	总发生
对照组	30	1(3.33)	2(6.67)	3(10.00)	1(3.33)	7(23.33)
观察组	30	1(3.33)	1(3.33)	2(6.67)	1(3.33)	5(16.67)
χ^2 值						0.417
P 值						>0.05

3 讨论

Hp阳性十二指肠球部溃疡是因胃酸、胃蛋白酶侵袭球部黏膜,胃酸攻击力超过胃蛋白酶防御力所致,主要表现为空腹时疼痛、进餐后缓解,且具有高复发率、病程长、发作呈季节性等特点的消化性溃疡,若不及时治疗将会出现溃疡出血、溃疡穿孔、溃疡癌变等严重并发症,威胁患者生命安全^[5]。目前,临床上对Hp阳性十二指肠球部溃疡多使用四联疗法进行治疗,由于胃溃疡球糜烂主要由Hp感染引发,因而治疗多采用抗菌药物和胃黏膜保护剂如质子泵抑制剂、铋剂及克拉霉素等,治疗效果好,但部分患者对常用抗菌药物耐药性较高,导致治疗过程中易存在不良反应,病情复发率较高,无法达到理想效果,因此,寻找用药方案来提高Hp阳性十二指肠球部溃疡的治疗效果,对促进患者病情恢复至关重要^[6-7]。

双歧杆菌作为一种重要的肠道有益微生物,可补充肠道正常菌群,调节胃肠道酸度,控制肠道致病菌的繁

表3 两组患者胃肠激素指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	MTL(pg/mL)		GAS(pg/mL)		PG II (μ g/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	30	389.67 \pm 67.22	257.32 \pm 41.52*	126.98 \pm 24.74	109.56 \pm 21.35*	18.58 \pm 3.82	15.31 \pm 2.75*
观察组	30	389.77 \pm 66.54	227.75 \pm 49.53*	127.91 \pm 23.66	95.21 \pm 20.55*	18.95 \pm 3.18	13.51 \pm 2.12*
t 值		0.006	2.506	0.149	2.652	0.408	2.839
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比,* $P < 0.05$ 。MTL:胃动素;GAS:胃泌素;PG II:胃蛋白酶原II。

殖^[8]。双歧杆菌四联活菌主要成分为双歧杆菌属、乳杆菌属、肠球菌属,均为肠道益生菌,其能在胃肠道形成一种生物屏障对Hp进行阻滞;同时可分泌乳酸与细菌素,使Hp生长受限,抑制Hp菌群,提高患者机体免疫力,加强巨噬细胞活性,从而使患者恢复加快^[9-10]。本研究,治疗后30d观察组患者Hp根除率显著高于对照组,治疗后60dHp再感染率与溃疡复发率均显著低于对照组,治疗14d后两组临床疗效与不良反应总发生率比较,差异均无统计学意义,提示双歧杆菌联合四联疗法治疗Hp阳性十二指肠球部溃疡,可有效提高Hp根除率,降低Hp再感染率与溃疡复发率,疗效与安全性良好。

GAS是一种胃肠肽类激素可刺激胃酸的分泌,使胃黏膜更适宜Hp生长;PGⅡ为胃蛋白酶前体,可反映胃黏膜腺体、细胞数量及胃黏膜分泌功能,该指标水平上升与胃底黏膜病变具有相关性,将会影响胃黏膜保护功能;MTL是一种活性多肽,通过对胃小弯和胃体的运动进行刺激,从而促进胃肠排空,加快胃酸分泌,易导致消化道疾病的产生^[11-12]。相关研究显示,GAS、PGⅡ、MTL均是预测十二指肠球部溃疡病情进展的重要指标^[13]。本研究结果显示,治疗14d后观察组患者血清MTL、GAS、PGⅡ水平均显著低于对照组,提示双歧杆菌联合四联疗法治疗Hp阳性十二指肠球部溃疡,可有效改善其胃肠激素,促进病情恢复。分析其原因可能为,双歧杆菌四联活菌药物的成分中双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、粪肠球菌均是人体健康肠道的正常菌群,可以抑制肠道内某些致病菌,维持正常的肠道蠕动,调节胃肠道的菌群平衡,促进胃肠道功能的恢复;同时其可对Hp导致的化学、生物、机械及免疫屏障损伤情况进行修复,使消化系统防御功能得到恢复,调节胃肠道菌群使其维持胃内部环境稳态,与四联疗法联合应用,可提高对Hp的根除率,降低患者机体相关炎症反应,进而提高胃肠激素水平^[14-15]。

综上,双歧杆菌联合四联疗法治疗Hp阳性十二指肠球部溃疡,可有效改善其胃肠激素,提高Hp根除率,降低Hp再感染率与溃疡复发率,疗效与安全性良好,值得临床应用。

参考文献

- [1] 杨津. 双歧杆菌三联活菌胶囊辅助治疗幽门螺杆菌阳性消化性溃疡的疗效及安全性[J]. 世界临床医学, 2017, 11(2): 112.
- [2] HASSAN S, MASSOUD M, MAHMUD B, et al. Efficacy and tolerability of two quadruple regimens: bismuth, omeprazole, metronidazole with amoxicillin or tetracycline as first-Line treatment for eradication of helicobacter pylori in patients with duodenal ulcer: a randomized clinical trial[J]. Plos One, 2018, 13(6): e0197096.
- [3] 汪海涛, 张杰, 蒋晓忠, 等. 含铋四联疗法联合双歧杆菌四联活菌片治疗幽门螺杆菌感染阳性消化性溃疡疗效观察[J]. 临床军医杂志, 2018, 46(3): 329-330, 333.
- [4] 胡伏莲. 幽门螺杆菌感染诊疗指南[M]. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 26-45.
- [5] SHIGESATO S, SHIMIZU T, KITAKA T, et al. Intra-aortic balloon occlusion catheter for treating hemorrhagic shock after massive duodenal ulcer bleeding[J]. Am J Emerg Med, 2015, 33(3): 473.
- [6] SALMANROGHANI H, SALMANROGHANI R, BAGHBANIAN M, et al. Efficacy and tolerability of two quadruple regimens; bismuth, omeprazole, metronidazole and amoxicillin or tetracycline as first line treatment for eradication of helicobacter pylori in patients with duodenal ulcer[J]. Gastroenterology, 2017, 152(5): S250-S251.
- [7] 罗清甜, 朱庆, 谢俊峰, 等. 枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊联合铋剂四联疗法治疗十二指肠球部溃疡的临床疗效[J]. 山东医药, 2017, 57(1): 91-93.
- [8] 侯俊. 酪酸杆菌双歧杆菌二联活菌联合常规三联方案治疗难治性HP阳性胃溃疡的疗效观察[J]. 实用临床医药杂志, 2016, 20(19): 139-140, 145.
- [9] 王飞. 埃索美拉唑三联疗法联合双歧杆菌四联活菌片对幽门螺旋杆菌阳性十二指肠溃疡患者Hp根除率及IL-6、TNF- α 水平的影响[J]. 中国实用医刊, 2018, 45(20): 105-108, 111.
- [10] 谭玉娥, 袁东红. 双歧杆菌乳杆菌三联活菌片联合奥沙拉秦钠胶囊治疗溃疡性结肠炎疗效及对IL-1 β 和IL-10表达的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(26): 2898-2900.
- [11] KOUNTOURAS J, BOZIKI M, POLYZOS S A, et al. The emerging role of helicobacter pylori-induced metabolic gastrointestinal dysmotility and neurodegeneration[J]. Curr Mol Med, 2017, 18(6): 384-404.
- [12] CHRISTIN M, BIESIEKIERSKI J R, EVELINE D, et al. Effects of caloric and noncaloric sweeteners on antroduodenal motility, gastrointestinal hormone secretion and appetite-related sensations in healthy subjects[J]. Am J Clin Nutr, 2018, 107(5): 707-716.
- [13] 刘慧, 郁磊, 张治凤, 等. 替普瑞酮改良四联疗法治疗幽门螺旋杆菌阳性胃溃疡患者效果及对胃黏膜形态、TGF- β 、Smad 3、胃肠激素影响[J]. 临床误诊误治, 2020, 33(5): 38-43.
- [14] 翟琦, 陈英杰, 宣估, 等. 双歧杆菌三联活菌胶囊联合四联疗法对Hp阳性慢性浅表性胃炎炎症-氧化应激水平的影响[J]. 贵阳医学院学报, 2020, 45(2): 209-213, 218.
- [15] STAUDACHER H M, LOMER M, FARQUHARSON F M, et al. A diet low in fodmaps reduces symptoms in patients with irritable bowel syndrome and A probiotic restores bifidobacterium species: a randomized controlled trial - sciencedirect[J]. Gastroenterology, 2017, 153(4): 936-947.