

益生菌联合铋剂四联治疗幽门螺杆菌相关性慢性胃炎的效果评价

尚超辉, 陈策, 何敬堂

(华北石油管理局总医院消化内科, 河北 沧州 062552)

【摘要】目的 探究益生菌联合铋剂四联治疗幽门螺杆菌(Hp)相关性慢性胃炎对患者胃肠激素、炎症因子的影响。**方法** 选取2021年5月至2023年5月华北石油管理局总医院收治的99例Hp相关性慢性胃炎患者,以随机数字表法将其分为对照组(49例,枸橼酸铋钾+雷贝拉唑+阿莫西林+克拉霉素的铋剂四联疗法)、观察组(50例,铋剂四联疗法+益生菌)。两组患者均治疗14d。比较两组患者治疗14d后临床疗效和Hp根除率,治疗前、治疗14d后胃肠激素、炎症因子水平,以及治疗期间不良反应发生情况。**结果** 治疗14d后,观察组患者临床总有效率、Hp根除率均高于对照组;与治疗前比,治疗14d后两组患者血清胃蛋白酶原I(PG I)、胃蛋白酶原II(PG II)、胃蛋白酶原I/胃蛋白酶原II的比值(PGR)及血清白介素-8(IL-8)、C-反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平均降低,且观察组均低于对照组;与治疗前比,治疗14d后两组患者胃动力素(MTL)水平均升高,且观察组均高于对照组(均 $P<0.05$);治疗期间,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** Hp相关性慢性胃炎患者采用益生菌联合铋剂四联治疗疗效确切,有利于提高Hp根除率,调节胃肠激素水平,且可减轻炎症反应,安全性良好。

【关键词】 幽门螺杆菌;相关性慢性胃炎;益生菌;铋剂四联疗法;胃肠激素

【中图分类号】 R573.3

【文献标识码】 A

【文章编号】 2096-3718.2024.16.0027.04

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3718.2024.16.009

作者简介:尚超辉,大学本科,主治医师,研究方向:消化系统内科研究。

- [3] 《急性冠状动脉综合征患者院外长期随访管理共识》专家组,霍勇,向定成,等.急性冠状动脉综合征患者院外长期随访管理共识[J].中国介入心脏病学杂志,2023,31(8):561-569.
- [4] 中国血脂管理指南修订联合专家委员会.中国血脂管理指南(2023年)[J].中华心血管病杂志,2023,51(3):221-255.
- [5] 国家老年医学中心,中国医药教育协会老年药专业委员会,中国药学会医院药专业委员会,等.小干扰RNA降脂药物药学专家共识[J].中国医院药学杂志,2024,44(1):9-17.
- [6] 赵紫楠,史琛,胡欣,等.小干扰RNA降脂药物药学专家共识[J].中国医院药学杂志,2024,44(1):9-17.
- [7] KHVOROVA A. Oligonucleotide therapeutics: a new class of cholesterol-lowering drugs[J]. N Engl J Med, 2017, 376(1): 4-7.
- [8] RAY K K, LANDMESSER U, LEITER L A, et al. Inclisiran in patients at high cardiovascular risk with elevated LDL cholesterol[J]. N Engl J Med, 2017, 376(15): 1430-1440.
- [9] RAY K K, STOEKENBROEK R M, KALLEND D, et al. Effect of 1 or 2 doses of inclisiran on low-density lipoprotein cholesterol levels: One-year follow-up of the ORION-1 randomized clinical trial[J]. JAMA Cardiol, 2019, 4(11): 1067-1075.
- [10] HUO Y, LESOGOR A, LEE C W, et al. Efficacy and safety of inclisiran in asian patients: results from ORION-18[J]. JACC Asia, 2023, 4(2): 123-134.
- [11] WRIGHT R S, RAY K K, RAAL F J, et al. Pooled patient-level analysis of inclisiran trials in patients with familial hypercholesterolemia or atherosclerosis[J]. J Am Coll Cardiol, 2021, 77(9): 1182-1193.
- [12] RAY K K, WRIGHT R S, KALLEND D, et al. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol[J]. N Engl J Med, 2020, 382(16): 1507-1519.
- [13] RAAL F J, KALLEND D, RAY K K, et al. Inclisiran for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia[J]. N Engl J Med, 2020, 382(16): 1520-1530.
- [14] KOREN M J, RODRIGUEZ F, EAST C, et al. An "inclisiran first" strategy vs usual care in patients with atherosclerotic cardiovascular disease[J]. J Am Coll Cardiol, 2024, 83(20): 1939-1952.
- [15] 王兴龙,胡卿源,白洁,等.基于美国FDA不良事件报告系统数据库的英克利兰不良事件风险信号挖掘[J].药物不良反应杂志,2024,26(4):223-228.
- [16] 赵金,周洋,刘芳,等.基于FDA不良事件报告系统数据库的PCSK9抑制剂肌肉不良事件风险分析[J].临床药物治疗杂志,2024,22(1):76-81.
- [17] 刘怡,刘冉佳,赵莹,等.临床药师在药学门诊开展降脂药物治疗管理的实践分析[J].临床药物治疗杂志,2023,21(12):55-58.

幽门螺杆菌 (Hp) 相关性慢性胃炎是指由多种因素长期且反复地对胃黏膜产生作用, 从而诱发的慢性炎症病变, 患者主要临床症状为上腹部疼痛、恶心呕吐、胃灼热感、胃酸倒流等, 若未能得到及时有效治疗随病情进展可增加胃癌发生风险。目前国内外共识推荐铋剂四联疗法作为 Hp 相关性慢性胃炎患者的初始疗法, 其中枸橼酸铋钾可以起到修复受损胃黏膜的作用, 克拉霉素抗菌效果良好, 奥美拉唑抗菌性和抑酸效果高, 阿莫西林是半合成青霉素药, 联合应用可缓解患者症状, 但长期大量使用药物容易导致细菌耐药性, 病情反复发作^[1]。益生菌作为一类具备显著益处的活性微生物, 能够在机体肠道内定植, 可促进宿主微生态平衡, 进而强化机体的免疫能力, 并确保肠道消化系统维持健康状态^[2]。双歧杆菌乳杆菌三联活菌片作为常见的一类益生菌, 其能够调节肠道菌群失衡, 具有抗 Hp 感染的辅助作用对 Hp 相关性慢性胃炎具有一定的疗效^[3]。故而本研究旨在探讨益生菌联合铋剂四联治疗 Hp 相关性慢性胃炎对患者胃肠激素、炎症因子的影响, 现进行如下报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 5 月至 2023 年 5 月华北石油管理局总医院收治的 99 例 Hp 相关性慢性胃炎患者, 以随机数字表法将其分为对照组 (49 例)、观察组 (50 例)。对照组患者中男性 25 例, 女性 24 例; 年龄 21~66 岁, 平均 (46.21±6.25) 岁; 病程 1~39 个月, 平均 (18.73±5.64) 个月。观察组患者中男性 27 例, 女性 23 例; 年龄 22~67 岁, 平均 (47.01±6.36) 岁; 病程 2~40 个月, 平均 (19.11±5.58) 个月。两组患者一般资料经比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 组间可比。纳入标准: (1)符合《中国慢性胃炎共识意见 (2017 年, 上海)》^[4]中的相关诊断标准, 并经胃镜检查确诊为慢性萎缩性胃炎, 经¹⁴C 尿素呼气试验检查确诊为 Hp 感染呈阳性; (2)均为初次进行抗 Hp 治疗; (3)具有上腹痛、反酸、腹胀、嗝气等临床表现; (4)在最近 1 个月内, 患者未接受任何形式的质子泵抑制剂、抗菌药物或 H₂ 受体阻滞剂等药物治疗。排除标准: (1)伴随胃及十二指肠溃疡、上消化道出血、心脑血管病变; (2)有上消化道手术史; (3)存在凝血功能障碍, 不适宜执行内镜活检操作。本研究已经华北石油管理局总医院医学伦理委员会批准, 患者及家属均签署知情同意书。

1.2 治疗方法 给予对照组患者铋剂四联疗法, 包括口服枸橼酸铋钾胶囊 (四川华新制药有限公司, 国药准字 H19983200, 规格: 0.3 g/粒), 0.6 g/次, 2 次/d, 早晚餐前 30 min 各 1 次; 口服雷贝拉唑钠肠溶片 (石药集团欧意

药业有限公司, 国药准字 H20247094, 规格: 10 mg/片), 10 mg/次, 2 次/d, 早晚餐前 30 min 各 1 次; 口服阿莫西林胶囊 (通化茂祥制药有限公司, 国药准字 H22023467, 规格: 0.25 g/粒), 1 g/次, 2 次/d, 早晚餐后各 1 次; 口服克拉霉素缓释片 (山东泽宇生物有限公司, 国药准字 H20052746, 规格: 0.50 g/片), 0.50 g/次, 2 次/d, 早晚餐后各 1 次。观察组患者在对照组的基础上口服双歧杆菌乳杆菌三联活菌片 (内蒙古双奇药业股份有限公司, 国药准字 S19980004, 规格: 0.5 g/片), 2 g/次, 3 次/d, 餐前服用, 且需与抗菌药物服用间隔时间至少 2 h。两组患者均治疗 14 d。

1.3 观察指标 (1)临床疗效和 Hp 根除率。治疗 14 d 后, 依据《慢性胃炎基层诊疗指南 (2019 年)》^[5]评估两组临床疗效: 上腹部疼痛、恶心呕吐等临床症状或体征消失, 胃镜检查黏膜病变和炎症均消失, Hp 转阴为痊愈; 临床症状或体征明显好转, 胃镜检查黏膜病变范围缩小 1/2 及以上, 炎症显著减轻, Hp 转阴为显效; 临床症状或体征有一定改善, 胃镜检查黏膜病变范围缩小不足 1/2, 炎症有所减轻, Hp 转阴或呈现弱阳性为有效; 临床症状和胃镜征象无明显改善, 甚至加重, Hp 结果显示阳性为无效。临床总有效率 = 痊愈率 + 显效率 + 有效率。采用¹⁴C 尿素呼气试验^[6]检测 Hp 的感染情况, C 值柱状图上的绿色线及对应的数值代表小于标准值 100 dpm, 说明¹⁴C 呼气试验阴性, C 值柱状图上红色线对应的结果代表大于等于标准值 100 dpm, 说明¹⁴C 呼气试验阳性, 计算 Hp 根除率, Hp 根除率 = (Hp 阴性例数 / 总例数) × 100%。(2)胃肠激素指标。分别于治疗前、治疗 14 d 后, 取两组患者清晨空腹状态下静脉血 6 mL, 离心处理 (3 500 r/min, 10 min), 取上层血清, 以酶联免疫吸附法测定血清胃蛋白酶原 I (PG I)、胃蛋白酶原 II (PG II) 水平, 并计算 PGR (PG I / PG II) 比值, 以放射免疫法测定血清胃动力素 (MTL) 水平。(3)炎症因子。采血和制备血清方法同(2), 以酶联免疫吸附法测定患者治疗前、治疗 14 d 后血清白细胞介素 -8 (IL-8)、C-反应蛋白 (CRP)、肿瘤坏死因子 -α (TNF-α) 水平。(4)不良反应。比较两组患者治疗期间恶心、食欲减退、头晕、腹泻的发生情况。不良反应总发生率 = [(恶心 + 食欲减退 + 头晕 + 腹泻) 例数 / 总例数] × 100%。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 26.0 统计学软件分析数据, 计数资料以 [例 (%)] 表示, 组间比较采用 χ^2 检验, 等级资料采用秩和检验; 计量资料经 S-W 法检验证实符合正态分布, 用 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用独立样本 t 检验, 治疗前后比较采用配对 t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效和 Hp 根除率比较 治疗 14 d 后, 观察组患者临床总有效率、Hp 根除率均高于对照组, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组患者胃肠激素指标比较 与治疗前比, 治疗 14 d 后两组患者血清 PG I、PG II、PGR 水平均降低, 且观察组均低于对照组; 治疗 14 d 后两组患者血清 MTL 水平均升高, 且观察组高于对照组, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组患者炎症因子比较 与治疗前比, 治疗 14 d 后两组患者血清 IL-8、CRP、TNF- α 水平均降低, 且观察组均低于对照组, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组患者不良反应发生情况比较 治疗期间, 两组患者不良反应总发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 4。

3 讨论

Hp 相关性慢性胃炎是一种感染性疾病, Hp 感染为该疾病的主要发病原因, 与胃癌和胃黏膜相关淋巴瘤发病也密切相关。现代医学以抑制炎症、根除 Hp 降低癌变风险为主要治疗原则, 多采用铋剂四联疗法, 克拉霉素与阿莫西林能有效杀灭胃内 Hp, 而枸橼酸铋钾、雷贝拉唑可通过持续抑制胃酸分泌、缓解胃部不适症状, 临床在 Hp 相关性慢性胃炎治疗中将这此药物联合使用, 可取得一定效果, 但部分患者易出现肠道菌群失调, 加重患者的消化功能紊乱情况, 有一定局限性。

双歧杆菌三联活菌片中的活菌在进入机体后, 能够在生殖系统和肠道内具有与 Hp 直接接触的能力, 可通过释放细菌素和有机酸抑制 Hp 生长, 能有效阻断 Hp 对胃黏膜上皮细胞的黏附, 减少其在胃黏膜表面的定植数量, 进而提升 Hp 的根除率。同时, 该药物还能调节肠道菌群,

表 1 两组患者临床疗效和 Hp 根除率比较 [例 (%)]

组别	例数	临床疗效					Hp 根除
		痊愈	显效	有效	无效	总有效	
对照组	49	9(18.37)	12(24.49)	18(36.73)	10(20.41)	39(79.59)	36(73.47)
观察组	50	19(38.00)	18(36.00)	10(20.00)	3(6.00)	47(94.00)	45(90.00)
Z/χ^2 值				3.184			4.546
P 值				<0.05			<0.05

注: Hp: 幽门螺杆菌。

表 2 两组患者胃肠激素指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	PG I ($\mu\text{g/L}$)		PG II ($\mu\text{g/L}$)		PGR		MTL(ng/L)	
		治疗前	治疗 14 d 后	治疗前	治疗 14 d 后	治疗前	治疗 14 d 后	治疗前	治疗 14 d 后
对照组	49	144.26 \pm 35.57	102.56 \pm 9.44*	15.41 \pm 3.71	12.04 \pm 3.21*	9.36 \pm 1.03	8.52 \pm 0.01*	212.71 \pm 20.79	241.65 \pm 30.46*
观察组	50	144.41 \pm 35.49	85.35 \pm 11.37*	15.37 \pm 3.84	10.56 \pm 2.46*	9.39 \pm 1.07	8.07 \pm 0.46*	213.18 \pm 20.68	270.97 \pm 31.37*
t 值		0.021	8.185	0.053	2.578	0.142	6.846	0.113	4.717
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注: 与治疗前比, * $P < 0.05$ 。PG I: 胃蛋白酶原 I; PG II: 胃蛋白酶原 II; PGR: 胃蛋白酶原 I / 胃蛋白酶原 II; MTL: 胃动力素。

表 3 两组患者炎症因子比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IL-8(ng/L)		CRP(mg/L)		TNF- α (ng/L)	
		治疗前	治疗 14 d 后	治疗前	治疗 14 d 后	治疗前	治疗 14 d 后
对照组	49	167.31 \pm 32.13	94.56 \pm 20.78*	13.31 \pm 3.42	7.32 \pm 2.15*	81.82 \pm 10.50	61.55 \pm 10.36*
观察组	50	167.49 \pm 32.38	52.63 \pm 16.29*	13.25 \pm 3.38	4.33 \pm 1.03*	81.79 \pm 10.48	41.20 \pm 10.29*
t 值		0.028	11.186	0.088	8.852	0.014	9.805
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注: 与治疗前比, * $P < 0.05$ 。IL-8: 白细胞介素 -8; CRP: C-反应蛋白; TNF- α : 肿瘤坏死因子 - α 。

表 4 两组患者不良反应发生情况比较 [例 (%)]

组别	例数	恶心	食欲减退	头晕	腹泻	总发生
对照组	49	2(4.08)	2(4.08)	2(4.08)	2(4.08)	8(16.33)
观察组	50	1(2.00)	2(4.00)	2(4.00)	1(2.00)	6(12.00)
χ^2 值						0.382
P 值						>0.05

促进有益菌群的生长,抑制有害菌群的繁殖,起到屏障作用,从而维护患者胃肠微生态平衡,保障消化系统的正常功能,从而减轻患者症状,发挥出良好的治疗效果^[7]。本研究结果显示,治疗14d后,观察组患者临床总有效率、Hp根除率均高于对照组,这提示益生菌联合铋剂四联治疗Hp相关性慢性胃炎有助于提升Hp根除率,疗效确切。

胃蛋白酶原家族的核心构成包括PG I与PG II,其中PG I主要源自胃底腺体的主细胞和黏液颈细胞的分泌。PG I的分泌水平在一定程度上能够反映胃黏膜泌酸腺功能状态,胃黏膜的胃酸分泌量与PG I的分泌量之间存在紧密的关联性。在胃部发生如萎缩病理性改变的情况下,主细胞的分泌功能会呈现显著升高趋势,这一变化直接导致PG I水平相应升高。PG II分泌不仅来源于特定细胞,黏液颈细胞亦在贲门和幽门部位的腺体中有所分布,且这些腺体同样具备分泌PG II的功能。胃黏膜受到炎症刺激时,胃酸大量分泌会过度产生PG II,从而导致PGR水平升高。MTL是一种由胃肠道中的肠道菌群分泌的物质,可以促进胃肠道的蠕动,患者发生Hp感染后,胃酸分泌量增加,导致胃黏膜出现炎症性病变,MTL水平降低^[8]。双歧杆菌三联活菌片内含有双歧杆菌、乳杆菌、嗜热链球菌等多种活菌成分,可抑制Hp定植与生长,纠正肠道菌群失调,减轻胃肠道中有益菌和有害菌失衡导致的破坏,促进胃黏膜恢复,在肠道内可以形成生物屏障,加速胃肠道的蠕动,从而调节胃肠激素^[9]。本研究结果显示,治疗14d后,观察组患者血清PG I、PG II、PGR均低于对照组,MTL水平高于对照组,这提示益生菌联合铋剂四联治疗Hp相关性慢性胃炎有利于调节患者胃肠激素水平。

Hp相关性慢性胃炎作为一种典型的炎症浸润性疾病,其发病机制复杂,其中Hp感染作为重要的致病因素之一,能够引发多种炎症因子的释放。在Hp相关性胃炎的病理进程中,IL-8可通过破坏胃肠黏膜屏障功能,加剧由Hp感染所引发的胃炎症状,其水平升高表明慢性胃炎患者炎症反应和免疫应答系统活化;CRP、TNF- α 通过增强内皮细胞黏附性、损伤胃黏膜等机制,诱导胃黏附发生炎症病变,从而进一步加剧病情^[10]。益生菌具有显著抑制致病菌生长的作用,其抑菌和抗病毒作用可加快Hp清除,能够有效缓解致病菌对机体产生的刺激作用,降低胃组织面临的持续性炎症损伤风险,进而可降低炎症因子水平,减轻炎症反应,加快患者病情恢复^[11]。本研究结果显示,治疗14d后,观察组患者血清IL-8、CRP、TNF- α 水平均低于对照组,这提示益生菌联合铋剂四联治疗Hp慢性胃炎胃炎可降低炎症反应。另外,治疗期间,两组患者不良反应总发

生率比较,差异无统计学意义,这提示益生菌联合铋剂四联治疗Hp相关性慢性胃炎安全性良好,这可能是因为,酵母菌、双歧杆菌、酪酸梭菌等均是有益人体的菌体,对胃上皮细胞具有较强的黏附力,故对胃肠功能的调节、保护作用更强,安全性良好^[12]。

综上,益生菌联合铋剂四联治疗Hp相关性慢性胃炎患者的临床疗效确切,有利于提高Hp根除率,调节胃肠激素水平,且可减轻炎症反应,安全性良好,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 徐建. 幽门螺杆菌阳性慢性胃炎患者采用益生菌联合铋剂四联治疗的临床效果[J]. 中国实用医药, 2024, 19(4): 15-18.
- [2] 杨雪, 高采平, 张颖慧, 等. 嗜酸乳杆菌联合优化四联方案根除难治性幽门螺杆菌的疗效[J]. 四川医学, 2020, 41(11): 1147-1151.
- [3] 汪慧霞, 张彩凤, 常勇生, 等. 益生菌联合铋剂四联疗法治疗幽门螺杆菌感染消化性溃疡的疗效分析[J]. 现代消化及介入诊疗, 2021, 26(9): 1158-1161.
- [4] 中华医学会消化病学分会. 中国慢性胃炎共识意见(2017年, 上海)[J]. 中华消化杂志, 2017, 37(11): 721-738.
- [5] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会消化病学分会, 等. 慢性胃炎基层诊疗指南(2019年)[J]. 中华全科医师杂志, 2020, 19(9): 768-775.
- [6] 储建坤, 崔东升, 朱秀芳, 等. HpSA检查与14C尿素呼气试验检测幽门螺杆菌临床对比[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(2): 315-316.
- [7] 郭湛, 何燕, 李宝玉. 益生菌辅助治疗对幽门螺杆菌相关性慢性胃炎患者的疗效、炎症因子及VEGF水平的影响[J]. 空军医学杂志, 2019, 35(5): 444-446.
- [8] 彭卫斌, 叶东雯, 黄晓雯, 等. 联合益生菌根除幽门螺杆菌对胃蛋白酶原、胃泌素-17的影响[J]. 现代消化及介入诊疗, 2021, 26(12): 1546-1550.
- [9] 谢兆兰, 陈国超, 陈翠连. 益生菌联合四联疗法对Hp相关性胃炎胃黏膜Th亚群表达谱系的影响[J]. 临床消化病杂志, 2022, 34(6): 416-421.
- [10] 杨冰心, 于泳. 益生菌联合标准四联疗法对幽门螺杆菌感染再次治疗的疗效及其对炎症因子的影响[J]. 中国微生态学杂志, 2022, 34(8): 931-934.
- [11] 张喜梅, 张一峰, 王军洁. 益生菌治疗幽门螺杆菌阳性慢性浅表性胃炎及对胃肠激素的影响[J]. 西北药学杂志, 2022, 37(6): 142-146.
- [12] 田英. 探讨益生菌联合铋剂四联治疗Hp阳性慢性胃炎患者的临床疗效与安全性[J]. 中国医师杂志, 2019, 21(4): 601-603.