

益生菌联合序贯疗法治疗 儿童幽门螺杆菌感染的疗效分析

周 承, 殷海斌, 周罗根

(南京医科大学附属常州第二人民医院 儿内科, 江苏 常州, 213000)

摘要:目的 探讨双歧杆菌三联活菌散、布拉氏酵母菌散联合序贯疗法治疗儿童幽门螺杆菌感染的有效性及其不良反应。方法 选取幽门螺杆菌感染患儿125例,均给予序贯治疗10 d(奥美拉唑+阿莫西林克拉维酸钾治疗5 d,奥美拉唑+克拉霉素+甲硝唑治疗5 d),并随机分为A组45例(不加益生菌)、B组42例(联合双歧杆菌三联活菌散治疗)、C组38例(联合布拉氏酵母菌散治疗)。比较3组幽门螺杆菌的根治效果及药物的不良反应。结果 治疗结束4周后,A、B、C组幽门螺杆菌根除率依次为64.44%、88.10%、84.21%,B、C组的幽门螺杆菌根除率均显著高于A组($P<0.05$)。A、B、C组不良反应发生率依次为31.11%、11.90%、10.53%,B、C组的不良反应发生率显著低于A组($P<0.05$)。结论 双歧杆菌三联活菌散或布拉氏酵母菌散联合序贯疗法可以提高儿童幽门螺杆菌感染的根除率,并可降低药物的不良反应发生率。

关键词: 幽门螺杆菌; 序贯疗法; 双歧杆菌三联活菌散; 布拉氏酵母菌散; 不良反应

中图分类号: R 472.9 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2018)24-062-04 DOI: 10.7619/jcmp.201824017

Efficiency analysis of probiotics combined with sequential therapy in treating children with *Helicobacter pylori* infection

ZHOU Cheng, YIN Haibin, ZHOU Luogen

(Internal Department of Pediatrics, Changzhou Second People's Hospital Affiliated to
Nanjing Medical University, Changzhou, Jiangsu, 213000)

ABSTRACT: Objective To investigate the efficacy and adverse reactions of bifidobacterium triple viable powder and saccharomyces boulardii sachets combined with sequential therapy in the treatment of children with helicobacter pylori (Hp) infection. **Methods** Totally 125 children with Hp infection were treated with sequential therapy for 10 days (omeprazole plus amoxicillin clavulanate for 5 days, omeprazole plus clarithromycin and metronidazole for 5 days), and then they were randomly divided into group A ($n=45$, without probiotics), group B ($n=42$, combined with bifidobacterium triple viable powder) and group C ($n=38$, combined with saccharomyces boulardii sachets). Eradication rate of Hp infection and adverse reactions were compared among three groups. **Results** Four weeks after treatment, the eradication rates of Hp infection in group A, B and C were 64.44%, 88.10% and 84.21% respectively. The eradication rates of Hp infection in group B and C were significantly higher than group A ($P<0.05$). The incidence rates of adverse reactions in group A, B and C were 31.11%, 11.90% and 10.53% respectively. The incidence rates of adverse reactions in group B and C were significantly lower than group A ($P<0.05$). **Conclusion** Bifidobacterium triple viable powder or saccharomyces boulardii sachets combined with sequential therapy can improve the eradication rate of Hp infection in children and reduce incidence rate of adverse reactions.

KEY WORDS: *Helicobacter pylori*; sequential therapy; bifidobacterium triple viable powder; saccharomyces boulardii sachets; adverse reactions

世界胃肠病学组织(WGO-OMGE)^[1-2]报告
显示,儿童幽门螺杆菌(Hp)感染率为10%~

80%,慢性胃炎、消化道溃疡、特发性血小板减少
性紫癜(ITP)、缺铁性贫血、过敏性紫癜(HSP)、

慢性荨麻疹、儿童生长发育迟缓均与 Hp 感染相关。中华医学会儿科分会消化学组^[3]推荐序贯疗法[质子泵抑制剂(PPI) + 阿莫西林 5 d, PPI + 克拉霉素 + 甲硝唑 5 d]可作为一线疗法。本研究探讨不同益生菌联合序贯疗法治疗儿童 Hp 感染的效果,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 1 月—2018 年 5 月本院儿科就诊的有腹痛、反酸反气、口腔异味、厌食纳差等上消化道症状以及消化道溃疡的患儿共 125 例(除外 6 例失访),其中男 61 例,女 64 例,年龄 2 ~ 14 岁,平均 8.38 岁。纳入标准^[4-5]:经胃镜取胃黏膜组织行快速尿素酶试验或行¹³C 呼气试验[尿素酶试验采用北京华亘安邦科技有限公司生产的 HG-IRIS200 型¹³C 红外光谱仪,尿素¹³C 诊断试剂盒由北京勃然制药有限公司提供,5 g/瓶,含尿素(¹³C) 75.00 mg],任意一项检查阳性者可诊断为 Hp 感染。排除标准:近 1 月内曾使用抗生素、益生菌、H₂ 受体拮抗剂以及质子泵抑制剂等药物,对本研究药物过敏者以及非首次接受 Hp 根除治疗者。将 125 例患儿随机分为 3 组。A 组 45 例,年龄(7.73 ± 3.12)岁,男 20 例,女 25 例;腹痛 25 例,反酸反气 5 例,口腔异味 3 例,厌食纳差 12 例,消化道溃疡 0 例。B 组 42 例,年龄(9.02 ± 2.87)岁,男 22 例,女 20 例;腹痛 23 例,反酸反气 3 例,口腔异味 5 例,厌食纳差 9 例,消化道溃疡 2 例。C 组 38 例,年龄(8.45 ± 3.19)岁,男 19 例,女 19 例;腹痛 20 例,反酸反气 5 例,口腔异味 6 例,厌食纳差 6 例,消化道溃疡 1 例。3 组患儿性别、年龄、病史等资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 研究方法

治疗药物:奥美拉唑肠溶胶囊(商品名:奥克,20 mg/粒,常州四药制药有限公司);阿莫西林克拉维酸钾片(商品名:强力阿莫仙,0.457 g/片,珠海联邦制药有限公司);克拉霉素颗粒(商品名:泰必捷,0.25 g/包,中国雅柏药业有限公司);甲硝唑片(0.2 g/片,华中药业股份有限公司);双歧杆菌三联活菌散(1 g/支,上海上药信谊药厂有限公司);布拉氏酵母菌散(0.25 g/包,法国百科达制药厂)。

标准序贯疗法:奥美拉唑[0.6 ~ 1.0 mg/(kg · d)

餐前口服,2 次/d] + 阿莫西林克拉维酸钾片[10.0 ~ 20.0 mg/(kg · d),2 次/d]治疗 5 d,奥美拉唑 + 克拉霉素[(15.0 ~ 20.0 mg/(kg · d),2 次/d) + 甲硝唑[20.0 mg/(kg · d),2 次/d]治疗 5 d。双歧杆菌三联活菌散为 ≤ 6 岁 1.0 g/次,大于 6 岁 2.0 g/次,3 次/d;布拉氏酵母菌散为 1 袋/次,2 次/d。益生菌均在序贯疗法开始时同步服用 2 周,服用双歧杆菌三联活菌散要求与抗生素间隔 2 h 服用,布拉氏酵母菌散无特殊要求。A 组采用序贯疗法,B 组采用双歧杆菌三联活菌散 + 序贯疗法,C 组采用布拉氏酵母菌散 + 序贯疗法。

记录治疗期间恶心、呕吐、腹胀、腹泻以及味觉障碍等不良反应发生情况,共持续 3 周,每 5 d 随访 1 次,采用门诊随访或电话随访。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 22.0 统计学软件进行数据分析,计量资料以均数 ± 标准差表示,组间比较应用方差分析;计数资料以率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组患儿 Hp 根除率比较

A、B、C 组 Hp 根除率依次为 64.44% (29/45)、88.10% (37/42)、84.21% (32/38),B 组和 C 组的 Hp 根除率显著高于 A 组($P < 0.05$),而 B 组 Hp 根除率高于 C 组,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 3 组药物不良反应情况比较

治疗期间共有 23 例患儿发生药物不良反应,其中 A 组 14 例,B 组 5 例,C 组 4 例。药物不良反应主要表现为抗生素服用期间出现恶心、呕吐、腹胀、腹泻、味觉障碍等,其中 B 组和 C 组的药物不良反应发生率显著低于 A 组($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 3 组药物不良反应发生情况比较

组别	恶心	呕吐	腹胀	腹泻	味觉障碍	总计/%
A 组(n=45)	4	4	3	2	1	31.11
B 组(n=42)	2	1	1	1	0	11.90
C 组(n=38)	2	1	0	1	0	10.53

3 讨 论

儿童 Hp 感染是儿科消化系统的常见疾病。近年来 Hp 根除率不断降低,标准三联疗法的根

除率只能达到约70%^[7-9]。导致Hp根除率下降的因素很多,包括Hp的菌株差异、环境因素、治疗方案的选择、患者的治疗依从性,以及Hp对抗菌药物产生耐药性等,其中抗菌药物产生耐药是根除率下降的最主要原因^[10]。

近年来,国内外研究认为益生菌治疗Hp感染的作用机制主要有:①产生抑制Hp的物质。研究^[11]表明,益生菌及其代谢产物能够抑制甚至清除Hp。Kang等^[12]用电镜观察发现肠球菌能够通过破坏Hp的细胞膜结构,让胞内物质溢出,从而杀灭Hp。同时,肠球菌还能分泌一种热稳定抗蛋白胰酶酶解的抗菌物质,体外实验^[13]亦表明肠球菌培养的上清液能显著抑制Hp的生长。其他体外研究也显示多种益生菌(双歧杆菌和乳酸菌等)对Hp感染有抑制作用。②抑制Hp的定植。部分益生菌能分泌蛋白作为介质,其与胃肠道上皮细胞相应受体连接,定植于动物体内,从而阻断病原菌与胃肠道上皮细胞的黏附,故不同的益生菌抑制Hp定植的疗效取决于其与胃上皮细胞的黏附能力强弱。研究^[14]表明肠球菌TM39能分泌一种类细菌素蛋白,其对Hp的生长以及与胃黏膜细胞的连接有抑制作用。③减轻和抑制Hp所致的炎症反应及调节免疫反应。Lee等^[15]认为益生菌可能通过活化Hp感染中细胞因子信号抑制物(SOCS)的表达,阻断核因子- κ B(NF- κ B)通路来发挥抗炎作用。同时,益生菌可促进树突状细胞等抗原传递细胞,通过巨噬细胞将抗原传递给淋巴细胞,调节人体的免疫反应,同时也能通过抑制环氧酶来减少前列腺素E的释放,通过抑制Th1抑制Hp所导致的细胞免疫反应。

双歧杆菌可以通过抑制参与细胞分裂的DNA旋转酶发挥抑菌作用^[16],酵母菌含有神经氨酸酶的活性,可以通过去除唾液酸与黏附在胃上皮的Hp结合的配体发挥治疗作用。此外,布拉氏酵母菌散对肠黏膜有营养作用,它能阻止病原体引起的胃肠上皮细胞间紧密连接的肌球蛋白轻链的酸化,从而避免链接点被断开,以维持胃肠道黏膜的完整性,减少Hp的定植,起到了微生态屏障的作用^[17];布拉氏酵母菌散还可通过调节TNF- α 和IL-8的分泌,从而抑制Hp感染所引起的炎症^[18]。

国外一项Meta分析^[19]提示序贯疗法较标准三联疗法的Hp根除率提高了14.20%,所以本研究采用了序贯疗法治疗儿童Hp感染。由于序

贯疗法使用了3种抗生素,不可避免地会增加抗生素的副作用,而且PPI会使胃内pH值升高,导致胃腔内“过路菌群”大量繁殖。Lou等^[20]对三联疗法抗Hp治疗前后肠道菌群构成进行分析,发现治疗后患儿肠道内双歧杆菌、乳杆菌和拟杆菌属含量降低,肠杆菌科含量升高。这种失衡的微生态环境可能导致部分患者出现恶心、腹胀和腹泻等不适,所以辅助使用益生菌制剂来恢复肠道微生态平衡是减少抗生素副作用的一种有效办法。本研究结果显示,A、B、C组Hp根除率依次为64.44%(29/45)、88.10%(37/42)、84.21%(32/38),B组和C组的Hp根除率显著高于A组($P<0.05$),而B组Hp根除率高于C组,但差异无统计学意义($P>0.05$);药物不良反应方面,A组和B、C组的不良反应发生率比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。表明序贯疗法联合双歧杆菌三联活菌散或布拉氏酵母菌散可以明显减少儿童Hp治疗过程中药物不良反应的发生。

参考文献

- [1] 胡伏莲. 中国幽门螺杆菌研究现状[J]. 胃肠病学, 2007, 12: 516-518.
- [2] 黄志华, 郑跃杰, 武庆斌. 实用儿童微生物学[M]. 1版. 北京: 人民卫生出版社, 2017: 172-173.
- [3] 黄瑛. 儿童幽门螺杆菌感染诊治专家共识[J]. 中华儿科杂志, 2015, 53(7): 496-498.
- [4] Malfetheiner P, Megraud F O, Morain C A, et al. Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht IV/Florence Consensus Report[J]. Gut, 2012, 61(5): 646-664.
- [5] Nicola L J, Sibylle K, Karen G, et al. Joint ESPGHAN/NASPGHAN Guidelines for the Management of Helicobacter pylori in Children and Adolescents[J]. JPGN, 2017, 64(6): 1000-1008.
- [6] 陈溢, 余金丹, 赵泓, 等. 儿童幽门螺杆菌感染根除治疗疗效分析[J]. 中国实用儿科杂志, 2018, 33(4): 291-296.
- [7] Kutluk G, Tutar E, Bayrak A, et al. Sequential therapy versus standard triple therapy for Helicobacter pylori eradication in children: any advantage in clarithromycin-resistant strains[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2014, 26(11): 1202-1208.
- [8] Francavilla R, Lionetti E, Castellaneta S P, et al. Improved efficacy of 10-day sequential treatment for Helicobacter pylori eradication in children: a randomized trial[J]. Gastroenterology, 2005, 129(5): 1414-1419.
- [9] Huang J, Zhou L, Geng L, et al. Randomised controlled trial: sequential vs. standard triple therapy for Helicobacter pylori infection in Chinese children-a multicentre, open-labelled

- study[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2013, 38(10): 1230 – 1235.
- [10] 成虹. 幽门螺杆菌根除治疗失败的原因[J]. *胃肠病学*, 2015, 20(7): 385 – 388.
- [11] Gotteland M, Brunser O, Cruchet S. Sytematic review: Are probiotics useful in controlling gastic colonization by *Helicobacter pylori*[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2006, 23(8): 1077 – 1086.
- [12] Kang J H, Lee M S. In vitro inhibition of *Helicobactre pylori* by *Enterococcus GM-1*[J]. *Can J Microbiol*, 2005, 51(8): 629 – 636.
- [13] Collado M C, Conzalez A, Conzalez R, et al. Antimicrobial peptides are among the antagonistic metabolites produced by *Bifidobacterium* against *Helicobacter pylori*[J]. *Int J Antimicro Agents*, 2005, 25(5): 385 – 391.
- [14] Tsai C C, Huang L F, Lin C C, et al. Antagonistic activity against *Helicobacter pylori* infection in vitro by a strain of *Enterococcus faecium*39[J]. *Int J Food Microbiol*, 2004, 96(1): 1 – 12.
- [15] Lee J S, Peak N S, Kwon O S, et al. Anti-inflammatory action of probiotics through activating suppressor of cytokine signaling(SOCS) expression and signaling in *Helicobacter pylori* infection: a novel mechanism[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2010, 25(1): 194 – 202.
- [16] Homan M, Orel R. Are probiotics useful in *Helicobacter pylori* eradication? [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(37): 10644 – 10653.
- [17] Dahan S, Dalmaso G, Imbert V, et al. *Saccharomycesboulardii* interferes with enterohemorrhagic *Escherichia coli* -induced signaling pathways in T84 Cells[J]. *Infect Immun*, 2003, 71(2): 766 – 773.
- [18] Sougioultzis S, Simeonidis S, Bhaskar KR, et al. *Saccharomycesboulardii* produces a soluble anti-inflammatoryfactor that inhibits NF- κ B-mediated IL-8 gene expression[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 343(1): 69 – 76.
- [19] Lau C S, Ward A, Chamberlain RS. Sequential (as Opposed to Simultaneous) antibiotic therapy improves *Helicobacter Pylori* eradicationin the pediatric population: a meta-analysis [J]. *Clin Pediatr (Phila)*, 2016, 55(7): 614 – 625.
- [20] Lou J G, Chen J, Huang XL, et al. Changes in the intestinal microflora of children with *Helicobacter pylori* infection and after *Helicobacter pylori* eradication therapy[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2007, 120: 929 – 931.

(上接第61面)

- [8] Borahay M A, Kilic G S, Yallampalli C, et al. Simvastatin potently induces calcium-dependent apoptosis of human leiomyoma cells[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(51): 35075 – 35086.
- [9] Gueye N A, Mead T J, Koch C D, et al. Versican Proteolysis by ADAMTS Proteases and Its Influence on Sex Steroid Receptor Expression in Uterine Leiomyoma[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102(5): 1631 – 1641.
- [10] Ura B, Scrimin F, Arrigoni G, et al. Dysregulated chaperones associated with cell proliferation and negative apoptosis regulation in the uterine leiomyoma[J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(5): 8005 – 8010.
- [11] Dixon D, Flake G P, Moore A B, et al. Cell Proliefraction and poptosis in human uterine leiomyomas and myometria[J]. *Virchows Areh*, 2002, 441(1): 53 – 62.
- [12] 英焕春, 吕靖, 曲陆荣. 子宫肌瘤与细胞凋亡的研究[J]. *中国医科大学学报*, 2005, 34(1): 74 – 75.
- [13] 朱玲, 罗颂平, 许丽绵, 等. 左归丸对免疫性卵巢早衰小鼠卵巢 Bcl-2、Bax 蛋白表达的影响[J]. *中药新药与临床药理*, 2012(4): 381 – 386.
- [14] 陈玮, 殷荔, 缪爱梅, 等. 促炎性细胞因子对大鼠胰岛 β 细胞 miR-29 家族及抗凋亡蛋白表达水平的影响[J]. *南京医科大学学报: 自然科学版*, 2015(6): 787 – 792.
- [15] 翟幹, 沈一平, 沈嫣婧, 等. 小豆蔻明诱导 K562 细胞凋亡及其相关凋亡蛋白的表达[J]. *中国比较医学杂志*, 2014(10): 7 – 11, 17.
- [16] Lee HG, Lee J M, Shin S J, et al. Salinomycin inhibited cell proliferation and induced apoptosis in human uterine leiomyoma cells[J]. *Obstet Gynecol Sci*, 2014, 57(6): 501 – 516.
- [17] Zhu Y, Xie S W, Zhang J F, et al. Involvement of Bcl-2, Src, and ER α in gossypol-mediated growth inhibition and apoptosis in human uterine leiomyoma and myometrial cells[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2010, 31(12): 1593 – 1603.
- [18] 李敏, 林俊. 细胞凋亡途径及其机制[J]. *国际妇产科学杂志*, 2014, 41(2): 103 – 107.
- [19] 黎清, 徐建平, 朱颖源, 等. Caspase-3 与 survivin 在子宫肌瘤中的表达[J]. *中国病理生理杂志*, 2008, 24(10): 2057 – 2059.