

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.09.017

文章编号: 1005-8982(2017)09-0083-04

酪酸梭菌联合四联疗法治疗幽门螺杆菌 阳性胃溃疡的作用机制研究*

白芳芸¹, 郑红英¹, 冯雅宁², 辛瑞娟², 酒梦娜³, 白飞虎²

(1. 宁夏医科大学总医院 VIP 科, 宁夏 银川 750004; 2. 宁夏回族自治区人民医院 消化内科, 宁夏 银川 750001; 3. 宁夏医科大学 研究生院, 宁夏 银川 750004)

摘要:目的 观察酪酸梭菌(Cb)联合四联疗法治疗幽门螺杆菌(Hp)阳性胃溃疡的作用。**方法** 选取 Hp 阳性胃溃疡 102 例, 采取随机双盲方法, 将其分为观察组和对照组。前 2 周, 观察组口服埃索美拉唑镁肠溶片 + 枸橼酸铋剂钾片 + 阿莫西林胶囊 + 左氧氟沙星片 + 酪酸梭菌活菌胶囊, 对照组在上述四联疗法基础上加空白胶囊; 后 2 周, 停用抗生素和枸橼酸铋剂钾片。疗程结束后 1 个月, 比较两组治疗有效率、Hp 根除率、不良反应发生率。**结果** 观察组有效率为 89.46%, 对照组为 76.00%, 经 χ^2 检验, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。观察组 HP 根除率为 82.69%, 对照组 HP 为 64.00%, 经 χ^2 检验, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。观察组不良反应发生率为 11.54%, 对照组为 18.00%, 经 χ^2 检验, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。**结论** Cb 联合四联疗法能够提高胃溃疡 Hp 根除率。

关键词: 幽门螺旋杆菌; 胃溃疡; 酪酸梭菌; 四联疗法

中图分类号: R573.1

文献标识码: A

Effect of *Clostridium butyricum* combined with quadruple therapy on *Helicobacter pylori*-positive gastric ulcer*

Fang-yun Bai¹, Hong-ying Zheng¹, Ya-ning Feng², Rui-juan Xin², Meng-na Jiu³, Fei-hu Bai²

(1. Department of VIP, General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan, Ningxia 750004, China; 2. Department of Gastroenterology, the People's Hospital of Ningxia Hui Autonomous Region, Yinchuan, Ningxia 750001, China; 3. Graduate School, Ningxia Medical University, Yinchuan, Ningxia 750004, China)

Abstract: Objective To observe the effect of *Clostridium butyricum* joint quadruple therapy on *Helicobacter pylori*-positive gastric ulcer. **Methods** A total of 102 cases with *H. pylori*-positive gastric ulcer were selected. Adapting randomized double-blind method, they were divided into observation group and control group. In the first 2 weeks, the patients in the observation group were treated with a quadruple therapy (Esomeprazole + Bismuth Potassium Citrate + Amoxicillin + Levofloxacin) combined with *Clostridium* capsules; while those in the control group received the same quadruple therapy plus blank capsules. After 2 weeks, bismuth potassium citrate and antibiotics were stopped. The treatment efficiency, *H. pylori* eradication rate, and incidence of adverse reactions were compared between the two groups 1 month after treatment. **Results** The effective percentage was 89.46% in the observation group and 76.00% in the control group, the difference was not statistically significant ($P>0.05$). The eradication rate of *H. pylori* was 82.69% in the observation group, while 46.00% in the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The incidence of adverse reactions was 11.54% in the observation group and 18.00% in the control group, the difference was not statistically significant ($P>0.05$). **Conclusions** *Clostridium* combined with quadruple therapy

收稿日期: 2016-03-25

* 基金项目: 宁夏回族自治区自然科学基金 No: 81360323

[通信作者] 白飞虎, E-mail: baifeihu@schu.com; Tel: 18995181963

can increase the eradication rate of *H. pylori* in gastric ulcer.

Keywords: *Helicobacter pylori*; gastric ulcer; *Clostridium butyricum*; quadruple therapy

胃溃疡普遍认为与慢性幽门螺杆菌 (*helicobacter pylori*, Hp) 感染和长期使用非甾体抗炎药物有关。胃溃疡发病有关的攻击因子主要有胃酸和胃蛋白酶等,防御因子主要指黏液-碳酸氢盐-黏膜屏障,但胃酸是主要的黏膜损伤因素,在溃疡病中起主要作用^[1]。四联疗法即质子泵抑制剂加 2 种抗生素加铋剂^[2-3],是临床根除 Hp 的一种治疗方案,在一定程度上提高疗效。然而也同样存在一些不良反应,包括比较常见的头晕、恶心、腹泻,少见的神经毒性、肾功能损伤、泌乳等^[4]。胃溃疡治疗药物主要包括抑酸药、黏膜保护剂及抗幽门螺杆菌药;Hp 对阿莫西林、呋喃唑酮、四环素耐药率较低,对甲硝唑、克拉霉素、氟喹诺酮类耐药率普遍较高^[5]。近几年,国内外学者陆续开展针对益生菌的研究,一些研究分析支持四联疗法联合益生菌的 Hp 根除率高于传统疗法。有研究表明,酪酸梭菌 (*clostridium butyricum*, Cb) 的代谢产物丁酸对幽门螺杆菌有直接杀伤作用^[6]。目前,酪酸梭菌治疗过程中不良反应发生率研究较少。为此,本研究探讨酪酸梭菌联合四联疗法在 Hp 感染胃溃疡治疗中的综合作用,为进一步研究提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2015 年 1 月 - 2015 年 6 月在宁夏医科大学总医院收治的幽门螺杆菌感染的胃溃疡患者 102 例为研究对象。采用随机双盲法,将其分为观察组和对照组,观察组 52 例,对照组 50 例。观察组男性 32 例,女性 20 例;年龄 18~62 岁,平均 40.0 ± 4.2 岁。对照组男 27 例,女 23 例;年龄 22~64 岁,平均 43.0 ± 3.1 岁。观察组与对照组在性别、年龄等一般资料比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。

1.1.1 纳入标准 所有患者经胃镜、胃黏膜活检组织快速尿素酶试验或 ¹³C- 尿素呼气试验证实为 Hp 感染相关性胃溃疡,并且符合 2007 年江西省庐山会议提出 Hp 根治标准^[7]。

1.1.2 排除标准 ① 所有患者在治疗前 4 周内服过铋剂、抗生素、质子泵抑制剂 (proton pump inhibitors, PPI)、组胺 H₂ 受体阻断剂、微生态制剂;② 胃癌、胃黏膜相关性淋巴瘤、心、肝、肾功能异常者;③ 对药物过敏者。

1.2 研究方法

1.2.1 前 2 周 观察组:四联疗法 + 酪酸梭菌活菌胶囊,即埃索美拉唑镁肠溶片 (上海阿斯利康制药有限公司) 40 mg, 1 次 /d, 餐前口服;阿莫西林胶囊 1.0 g, 2/ 次;左氧氟沙星片 0.2 g, 2 次 /d; 枸橼酸铋剂钾片 (珠海丽珠制药厂) 0.2 g, 2/d; 酪酸梭菌活菌胶囊 (青岛东海药业有限公司) 3 粒, 2/d。对照组:四联疗法 + 空白胶囊。

1.2.2 后 2 周 两组全部停用抗生素和枸橼酸铋剂钾片。观察组:埃索美拉唑 20 mg/ 次, 1 次 /d; 酪酸梭菌活菌胶囊 3 粒 / 次, 2/d。对照组:埃索美拉唑 20 mg/ 次, 1 次 /d; 空白胶囊。枸橼酸铋剂钾餐前 30 min 服用。酪酸梭菌活菌胶囊与抗菌药物服用时间间隔 ≥ 3 h。治疗期间采用电话和门诊随访患者,注意观察不良反应和并发症。疗程结束后 1 个月,对所有患者进行胃镜检查、尿素酶试验及 ¹³C- 尿素呼气试验,比较两组患者治疗效果、Hp 根除率及不良反应发生率。研究期间禁服其他药物。

1.3 疗效标准

有效:患者胃溃疡引起的腹痛、腹胀、嗝气、反酸等症状消失,或较治疗前明显好转,胃镜检查溃疡面积 $\geq 50\%$,病灶周围炎症反应减轻或消退;无效:胃溃疡引起腹痛、腹胀、嗝气、反酸等临床症状无任何改善,甚至出现加重情况,胃镜检查溃疡面积无变化或缩小 $< 50\%$ 。胃镜活检取溃疡好发的胃窦和胃体两处^[8]。依从性差或中途中断未完成疗程者为无效。

1.4 幽门螺杆菌根除率

Hp 根除的判定参考中华消化病学会 2012 年《第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告》的标准^[7]。¹³C- 尿素呼气试验和尿素酶试验两组均为阴性表示 HP 根除,¹³C- 尿素呼气试验和 / 或尿素酶试验 (HR +) 为未根除。

1.5 不良反应

治疗期间出现任何与药物有关症状,包括恶心、呕吐、腹胀、腹泻、皮疹、肠胀气、过敏、头痛、头晕等。根据不良反应与药物的关系定为肯定有关、可能有关、可能无关、肯定无关、无法肯定;本研究前 3 种为有不良反应,后 2 种为无不良反应。

1.6 统计学方法

数据分析采用 SPSS 17.0 统计软件,计数资料以

率表示,用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗效果比较

两组治疗结束后,观察组3例未完成治疗,对照组5例未完成治疗,均视为无效。观察组治疗有效率与对照组比较,经 χ^2 检验,差异无统计学意义($P>0.05$),说明酪酸梭菌联合四联疗法与四联疗法治疗胃溃疡,疗效相同。见表1。

2.2 两组HP根除率比较

治疗结束1个月后,观察组根除率与对照组比较,经 χ^2 检验,差异有统计学意义($P<0.05$),说明酪酸梭菌联合四联疗法的HP根除率较四联疗法高。见表2。

2.3 两组不良反应发生率比较

观察组不良反应发生率与对照组比较,经 χ^2 检验,差异无统计学意义($P>0.05$),说明酪酸梭菌联合四联疗法不能降低不良反应发生率。见表3。

表1 两组有效率比较

组别	总例数	有效率(例%)	χ^2 值	P值
观察组	52	46(88.49)	1.112	0.292
对照组	50	38(76.00)		

表2 两组根除率比较

组别	总例数	根除率(例%)	χ^2 值	P值
观察组	52	43(82.69)	4.576	0.032
对照组	50	32(64.00)		

表3 两组不良反应发生率比较

组别	总例数	不良反应发生率(例%)	χ^2 值	P值
观察组	52	6(11.54)	0.848	0.357
对照组	50	9(18.00)		

3 讨论

幽门螺杆菌与消化性溃疡、慢性胃炎、胃黏膜相关性组织淋巴瘤及胃癌的发病有关。由于抗生素的广泛应用,HP对抗生素普遍耐药,HP根除率 $<80\%$ ^[9]。因此,如何提高HP根除率,降低不良反应及耐药性的产生,是目前亟待解决的问题。质子泵加2种抗生素仍是根除HP的一线必备药物。在该基础上,加用铋剂或胃黏膜保护剂等疗法是学者们探索的一种新的治疗方法。铋剂安全性分析表明,短期内服用(1~2周)铋剂有相对较高地安全性^[10]。肖俏霞等^[11]研究

发现,四联疗法比常规三联疗法治疗幽门螺杆菌首次根除失败胃溃疡患者更有利于改善炎症症状,临床疗效更优。近年来研究发现,益生菌可以提高三联疗法HP根除率,降低治疗的不良反应^[12]。益生菌联合三联或四联药物根除Hp得到国内外学者广泛关注,是研究热点问题。

酪酸梭菌活菌制剂与其他微生态制剂相比,在防治各种肠道疾病方面有显著疗效。本研究发现,四联疗法加酪酸梭菌的观察组Hp根除率为82.69%,对照组为46.00%,观察组根除率比对照组高,说明酪酸梭菌联合四联疗法可以提高Hp根除率。其机制可能是大多数抗菌药物在胃部的环境中活性很低或无法穿透黏液层作用于病原菌,Hp普遍耐药,本实验联用酪酸梭菌改变Hp根治过程中胃肠道微生态失衡,抑制有害菌、胃酸分泌及胃蛋白酶消化。大量体外实验和动物实验表明,酪酸梭菌在生长过程中能产生一系列短链脂肪酸,这些酸性代谢产物能降低培养液中的PH值,不利于致病菌生长,从而抑制幽门螺旋杆菌^[13]。其次,酪酸梭菌通过分泌大量免疫球蛋白slgA^[14-15],增强机体免疫力,从而抑制Hp在胃黏膜的定植。治疗中联合应用铋剂,能够保护胃黏膜。铋剂与溃疡面及炎症表面有很强的亲和力,能形成保护膜,隔离胃酸,并刺激胃肠黏膜上皮细胞分泌黏液,促进上皮细胞自身修复。同时铋剂能杀灭胃幽门螺杆菌,进一步加强抗菌药物的作用。

治疗过程中,笔者观察恶心、呕吐、腹胀、腹泻、皮疹、肠胀气、过敏、头痛、头晕等不良反应。观察组不良反应发生率为12.00%,治疗组为18.00%,差异无统计学意义;而有些研究结果显示可以降低不良反应^[16-17],这可能是本研究方法不一致有关。本研究总疗程1个月,在常规2周结束后又治疗2周,随着治疗时间延长,不良反应发生率增加,两组治疗后均发生不良反应,差异无统计学意义。研究报道,Cb的某些菌株也能引起食物中毒等不良反应。因此,用药时要注意不良反应。

本研究发现,观察组治疗有效率为89.00%,对照组为76.00%,差异无统计学意义。笔者认为,胃溃疡疗效不仅与治疗方案有关,而且与宿主参与PPI代谢的CYP2C19基因多态性有关,需进一步探讨。

总之,酪酸梭菌是临床常用的益生菌,主要用于治疗肠炎、腹泻及消化不良性疾病等。笔者认为,酪酸梭菌联合四联疗法能够减少抗生素诱导的肠道菌群异位,抑制耐药菌生长,提高根除率,值得临床推

广和进一步研究,在治疗过程中同样要注意酪酸梭菌引起的不良反应。

参 考 文 献:

- [1] BACKERT S, CLYNE M. Pathogenesis of helicobacter pylori infection[J]. *Helicobacter*, 2011, 16(1): 19- 25.
- [2] MALFERTHEINER 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.
- [3] 周丽雅, 闫秀娥. 含铋剂四联疗法治疗幽门螺杆菌感染药物选择[J]. *中国实用内科杂志*, 2013, 33(3): 185- 187.
- [4] MASANNAT Y, NAZER E. Pepto bismuth associated neurotoxicity: a rare side effect of a commonly used medication[J]. *the West Virginia Medical Journal*, 2013, 109(3): 32- 34.
- [5] KIM SY, CHOI D J, CHUNG J W. Antibiotic treatment for Helicobacter pylori: Is the end coming[J]. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*, 2015, 6(4): 183- 198.
- [6] YONEZAWA H, OSAKI T, HANAWA T, et al. Destructive effects of butyrate on the cell envelope of Helicobacter pylori[J]. *J Med Microbiol*, 2012, 61(4): 582- 589.
- [7] 刘文忠, 谢勇, 成虹, 等. 第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告[J]. *中华消化杂志*, 2012, 32(10): 655- 660.
- [8] 虹廖, 江涛, 李亲亲, 等. 四联疗法治疗幽门螺杆菌阳性胃溃疡的疗效观察[J]. *现代生物医学进展*, 2011, 11(7): 1330- 1335.
- [9] 高文, 成虹, 胡伏莲, 等. 含艾普拉唑四联七天疗法根除幽门螺杆菌的全国多中心临床研究[J]. *中华医学杂志*, 2012, 92(30): 2108- 2012.
- [10] FORD A C, MALFERTHEINER P, GIGUERE M, et al. Adverse events with bismuth salts for helicobacter pylori eradication: systematic review and meta-analysis[J]. *World J Gastroenterol*, 2008, 14(48): 7361- 7370.
- [11] 肖俏霞, 尹庆和, 林冬红, 等. 四联疗法与常规三联疗法对幽门螺杆菌首次根除失败患者炎症因子的影响以及疗效对比[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2015, 23(5): 366- 368.
- [12] 陈虎, 史斌. 益生菌联合三联疗法在幽门螺旋杆菌(Hp)根除治疗中的疗效[J]. *当代医学*, 2013, 19(8): 1009- 4393.
- [13] 林刻智, 赵娜, 孔咪咪, 等. 酪酸梭菌预防小鼠幽门结扎型胃溃疡的机制研究[J]. *中国病理生理杂志*, 2015, 31(7): 1309- 1314.
- [14] 朱建央, 阎云芸. 匹多莫德联合酪酸梭菌活菌散治疗儿童抗生素相关性腹泻的临床疗效及对免疫功能与肠道菌群的影响[J]. *中国微生态学杂志*, 2016, 28(4): 436- 439.
- [15] 沈淑荣, 朱静, 张浩等. 酪酸梭菌抗阿司匹林致小鼠胃溃疡作用的初步研究[J]. *浙江医学*, 2015, 37(12): 1037- 1045.
- [16] 盛玉奇, 黄轶华, 邢苑, 等. 酪酸梭菌活菌片联合四联疗法治疗幽门螺杆菌感染的临床研究[J]. *临床消化病杂志*, 2016, 28(2): 95- 97.
- [17] 应素平. 阿泰宁在根除幽门螺杆菌中的临床应用疗效[J]. *中国微生态学杂志*, 2014, 26(9): 1055- 1058.

(童颖丹 编辑)