

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.16.015
文章编号: 1005-8982 (2021) 16-0078-06

临床研究·论著

微生态制剂辅助四联疗法治疗Hp阳性胃溃疡患者的疗效及对免疫应答的影响

文宪佩, 王宾, 李桂莲, 程守才, 严阳刚, 王勇

(海南医学院第二附属医院 介入诊疗科, 海南 海口 570311)

摘要: **目的** 分析微生态制剂辅助四联疗法治疗幽门螺杆菌(Hp)阳性胃溃疡患者的疗效及对免疫应答的影响。**方法** 选取2019年2月—2021年2月就诊于海南医学院第二附属医院的96例Hp阳性胃溃疡患者,按随机数表法分为对照组和治疗组,每组48例。对照组接受四联疗法,治疗组实施四联疗法+微生态制剂(双歧杆菌乳杆菌三联活菌片)治疗。观察两组疗效、Hp转阴率、复发率,并分析患者治疗前后组织病理情况、肠道菌群、免疫应答的变化。**结果** 治疗组治疗总有效率、Hp转阴率较对照组高,复发率较对照组低($P < 0.05$)。两组治疗前肠上皮化生、炎症反应、活动性及萎缩评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗组治疗后肠上皮化生、炎症反应、活动性及萎缩评分较对照组低($P < 0.05$)。两组治疗前乳杆菌、双歧杆菌、肠球菌、肠杆菌水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗组治疗后乳杆菌、双歧杆菌较对照组高,肠球菌、肠杆菌较对照组低($P < 0.05$)。两组治疗前CD4⁺T细胞、CD8⁺T细胞、NKT细胞及Treg、Breg、MDSC相对表达量比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗组治疗后CD4⁺T细胞、CD8⁺T细胞、NKT细胞相对表达量较对照组高,Treg、Breg、MDSC相对表达量较对照组低($P < 0.05$)。**结论** 微生态制剂辅助四联疗法治疗Hp阳性胃溃疡患者的疗效明确,可促进Hp转阴,减轻炎症反应,调节肠道菌群,改善免疫应答,降低复发率。

关键词: 胃溃疡; 螺杆菌, 幽门; 炎症

中图分类号: R573.1

文献标识码: A

Efficacy of microecologies combined with quadruple therapy in the treatment of Hp-positive gastric ulcer and its influence on immune response

Chong-pei Wen, Bin Wang, Gui-lian Li, Shou-cai Cheng, Yang-gang Yan, Yong Wang

(Department of Interventional Diagnosis and Treatment, The Second Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou, Hainan 570311, China)

Abstract: Objective To analyze the efficacy of microecologies combined with quadruple therapy in the treatment of patients with Helicobacter pylori (Hp)-positive gastric ulcer and its influence on immune response. **Methods** A total of 96 patients with Hp-positive gastric ulcer who visited the Second Affiliated Hospital of Hainan Medical University from February 2019 to February 2021 were enrolled and randomly divided into two groups with 48 cases in each group. The control group received quadruple therapy, while the treatment group received quadruple therapy combined with microecologies (Live Combined Bifidobacterium, Lactobacillus and Enterococcus Tablets). The therapeutic efficacy, Hp negative conversion rate, and recurrence rate were observed, and changes of histopathology, gut microbiota and immune response before and after treatments were analyzed. **Results** The overall effective rate (91.67%) and Hp negative conversion rate (93.75%) of the treatment group were higher than

收稿日期: 2020-06-15

those of the control group (77.08% and 72.92%, respectively), and the recurrence rate (6.25%) was lower than that of the control group (22.92%) ($P < 0.05$). There was no difference in scores of intestinal metaplasia, inflammatory response, activity of the foci, or gastric mucosal atrophy between the two groups prior to the treatments ($P > 0.05$). After treatment, the scores of intestinal metaplasia, inflammatory response, activity of the foci and gastric mucosal atrophy in the treatment group were lower than those of the control group ($P < 0.05$). As for the levels of Lactobacillus, Bifidobacterium, Enterococcus and Enterobacter before the treatment, no difference was observed between the groups ($P > 0.05$). After treatment, the levels of Lactobacillus and Bifidobacterium were higher in the treatment group than those in the control group, whereas the levels of Enterococcus and Enterobacter were lower compared with the control group ($P < 0.05$). Besides, the relative expression levels of CD4⁺T cells, CD8⁺T cells, NKT cells, Treg cells, Breg cells and MDSC were not different between the groups before the treatment ($P > 0.05$). However, after treatment, the contents of CD4⁺T cells, CD8⁺T cells, and NKT cells in the treatment group were higher than those in the control group, but the contents of Treg cells, Breg cells, and MDSC were lower compared with the control group ($P < 0.05$). **Conclusions** The microecologies combined with quadruple therapy is effective in the treatment of Hp-positive gastric ulcer. It can promote the negative conversion of Hp infection, ameliorate inflammatory reactions, regulate gut microbiota, improve immune response, and reduce recurrence rate.

Keyword: Helicobacter pylori; gastric ulcer; microecologies; quadruple therapy; immune response

胃溃疡是发生于胃黏膜的坏死性、炎症性病変, 病变范围涉及胃黏膜肌层, 患者症状以反酸、上腹部隐痛、胀痛等为主^[1-3]。本病诱发因素较多, 与胃黏膜损伤因子、胃黏膜自身防御-修复因子、幽门螺杆菌 (Helicobacter pylori, Hp) 感染等相关, 其中 Hp 感染最为常见^[4]。流行病学研究显示, 胃溃疡患者胃黏膜中 Hp 检出率高达 70% 以上, 故促进 Hp 转阴在降低胃溃疡病变复发、加速胃溃疡愈合、预防胃出血及胃穿孔中尤为重要^[5-6]。目前, 临床针对 Hp 阳性胃溃疡患者常接受四联疗法 (1 种质子泵抑制剂+1 种铋剂+2 种抗生素), 虽可有效修复胃黏膜, 清除 Hp 定植, 但细菌耐药性高, 长期使用易出现胃肠功能紊乱、胃肠菌群失调等不良反应^[7]。微生态制剂恰好弥补四联疗法的不足, 益生菌通过稳定黏膜屏障、分泌黏蛋白、调整宿主免疫反应等途径, 可发挥平衡胃肠道菌群、减轻胃黏膜组织炎症反应、抑制 Hp 定植等作用^[8-9]。因此, 本研究采用微生态制剂辅助经典药物方案四联疗法治疗 Hp 阳性胃溃疡, 观察其疗效及对患者免疫应答的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 2 月—2021 年 2 月就诊于海南医学院第二附属医院的 96 例 Hp 阳性胃溃疡患者, 按随机数表法分为对照组和治疗组, 每组 48 例。对照

组男性 23 例, 女性 25 例; 年龄 21 ~ 75 岁, 平均 (46.38 ± 5.25) 岁; 病程 8 个月 ~ 6 年, 平均 (3.64 ± 1.02) 年; 体重指数 19.2 ~ 25.5 kg/m², 平均 (23.02 ± 1.54) kg/m²; 溃疡直径 0.4 ~ 1.9 cm, 平均 (1.25 ± 0.37) cm。治疗组男性 22 例, 女性 26 例; 年龄 23 ~ 79 岁, 平均 (47.25 ± 4.68) 岁; 病程 9 个月 ~ 8 年, 平均 (3.55 ± 1.27) 年; 体重指数 19.8 ~ 25.7 kg/m², 平均 (22.98 ± 1.67) kg/m²; 溃疡直径 0.3 ~ 1.8 cm, 平均 (1.19 ± 0.25) cm。纳入标准: ①经胃镜检查确诊为胃溃疡, 直径 0.3 ~ 2.0 cm; ②碳 13 尿素呼气试验为阳性; ③入组前 3 个月内未接受根除 Hp 及抗菌药物治疗; ④对本研究知情并签署同意书。排除标准: ①近 4 周内接受过质子泵抑制剂、微生态制剂、抗菌药物、铋剂等药物治疗; ②胃镜检查存在穿凿性溃疡或直径 > 2 cm 的巨大溃疡; ③既往有胃切除术、消化道手术病史; ④存在胆道梗阻、幽门梗阻、化脓性胆囊炎、胃肠穿孔、消化道出血及胃恶性肿瘤 (淋巴瘤、腺癌) 等疾病; ⑤因其他因素诱发的胃溃疡; ⑥病理诊断有恶化可能; ⑦合并心、肝、肾等重要脏器严重衰竭; ⑧妊娠期或哺乳期; ⑨药物过敏。两组一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 方法

对照组接受经典药物方案四联疗法^[10]: 餐前 30 min 口服泮托拉唑 [世贸天阶制药 (江苏) 有限责任公司, 国药准字 H20103697] 5 mg/次, 2 次/d; 餐

前30 min口服枸橼酸铋钾(浙江中同药业有限公司, 国药准字H19993634)220 mg/次, 2次/d; 餐后即服阿莫西林(海口日中天制药有限公司, 国药准字H46020311)1000 mg/次, 2次/d; 餐后即服克拉霉素(江苏祥瑞药业有限公司, 国药准字H20065091)500 mg/次, 2次/d。抗Hp治疗14 d, 继续口服泮托拉唑40 mg, 2次/d, 4周后停药。在此基础上, 治疗组加用微生态制剂治疗, 即口服双歧杆菌乳杆菌三联活菌片(上海信谊药厂有限公司, 国药准字:S10950032), 3粒/次, 2次/d。两组均连续治疗4周。

1.3 观察指标

1.3.1 疗效、Hp转阴率及复发率 根据胃镜检查情况制定疗效评估标准, 治愈: 治疗后若周围炎症消失, 溃疡面愈合; 显效: 周围有轻度炎症反应, 溃疡面愈合; 有效: 溃疡面积缩小>50%; 无效: 溃疡面积缩小≤50%^[11]。总有效=治愈+显效+有效。碳13尿素呼气试验DOB值<4为Hp阴性, 反之则为Hp阳性。治疗后随访6个月, 统计Hp胃溃疡复发率。

1.3.2 病理情况 取患者治疗前、治疗4周后2~3块胃体、胃窦部标本进行病理组织检测, 标本用甲醛固定, 脱水, 石蜡包埋, HE染色, 将肠上皮化生、炎症反应、活动性、萎缩按照无、轻度、中度、重度分别计0、1、2、3分。

1.3.3 肠道菌群 于治疗前、治疗4周后使用开塞露塞肛后采集0.2 g大便标本, 细菌培养, 使用梅里埃全自动快速微生物鉴定智能分析仪(广州国

伦科技有限公司)测定乳杆菌、双歧杆菌、肠球菌、肠杆菌。

1.3.4 外周血T细胞、抑制性免疫细胞 采集治疗前、治疗4周后患者外周静脉血1~2 ml, EDTA抗凝后孵育CD4、CD8的单克隆抗体, 使用NovoCyte流式细胞分析仪(上海然哲仪器设备有限公司)测定CD4⁺T、CD8⁺T、自然杀伤T细胞(NKT)及调节性T细胞(Treg)、调节性B细胞(Breg)、髓源性抑制细胞(MDSC)细胞水平。

1.4 统计学方法

数据分析采用SPSS 23.0统计软件。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 比较用t检验; 计数资料以率(%)表示, 比较用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效、Hp转阴率及复发率比较

两组组治疗总有效率、Hp转阴率、复发率比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 治疗组治疗总有效率、Hp转阴率较对照组高, 复发率较对照组低。见表1。

2.2 两组治疗前后病理情况比较

两组治疗前肠上皮化生、炎症反应、活动性及萎缩评分比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组治疗后肠上皮化生、炎症反应、活动性及萎缩评分比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 治疗组较对照组低。见表2。

表1 两组疗效、Hp转阴率及复发率比较 [n=48, 例(%)]

组别	疗效					Hp转阴	复发
	治愈	显效	有效	无效	总有效		
对照组	8(17.10)	14(29.17)	15(31.25)	11(22.92)	37(77.08)	35(72.92)	11(22.92)
治疗组	13(27.08)	13(27.08)	18(37.50)	4(8.33)	44(91.67)	45(93.75)	3(6.25)
χ^2 值			3.872			7.500	5.352
P值			0.049			0.006	0.021

2.3 两组治疗前后肠道菌群比较

两组治疗前乳杆菌、双歧杆菌、肠球菌、肠杆菌水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组治疗后乳杆菌、双歧杆菌、肠球菌、肠杆菌水

平比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 治疗组乳杆菌、双歧杆菌较对照组高, 肠球菌、肠杆菌较对照组低。见表3。

表 2 两组治疗前后病理情况比较 ($n=48$, 分, $\bar{x} \pm s$)

组别	肠上皮化生		炎症反应		活动性		萎缩	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	1.59 ± 0.25	1.02 ± 0.13	2.31 ± 0.12	1.29 ± 0.15	2.12 ± 0.18	1.52 ± 0.11	1.79 ± 0.22	0.75 ± 0.21
治疗组	1.64 ± 0.31	0.46 ± 0.06	2.29 ± 0.15	0.79 ± 0.21	2.09 ± 0.15	0.96 ± 0.06	1.81 ± 0.22	0.23 ± 0.11
<i>t</i> 值	0.870	27.098	0.721	13.423	0.887	30.964	0.445	15.197
<i>P</i> 值	0.386	0.000	0.473	0.000	0.377	0.000	0.657	0.000

表 3 两组治疗前后肠道菌群比较 ($n=48$, LogCFU/g, $\bar{x} \pm s$)

组别	乳杆菌		双歧杆菌		肠球菌		肠杆菌	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	5.03 ± 0.53	5.12 ± 0.49	7.08 ± 1.07	7.11 ± 1.12	8.95 ± 0.85	8.56 ± 1.25	9.48 ± 0.86	9.05 ± 0.88
治疗组	5.12 ± 0.49	7.03 ± 1.13	6.99 ± 0.98	8.95 ± 1.29	9.02 ± 1.03	7.03 ± 1.03	9.49 ± 0.76	8.12 ± 0.83
<i>t</i> 值	0.864	10.744	0.430	7.462	0.363	6.545	0.060	5.326
<i>P</i> 值	0.390	0.000	0.668	0.000	0.717	0.000	0.952	0.000

2.4 两组治疗前后外周血 T 细胞、外周血抑制性免疫细胞相对表达量比较

两组治疗前 CD4⁺T 细胞、CD8⁺T 细胞、NKT 细胞及 Treg、Breg、MDSC 相对表达量比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组治疗后 CD4⁺T 细胞、

CD8⁺T 细胞、NKT 细胞及 Treg、Breg、MDSC 相对表达量比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗组 CD4⁺T 细胞、CD8⁺T 细胞、NKT 细胞相对表达量较对照组高, Treg、Breg、MDSC 相对表达量较对照组低。见表 4、5。

表 4 两组治疗前后外周血 T 细胞相对表达量比较 ($n=48$, $\bar{x} \pm s$)

组别	CD4 ⁺ T 细胞		CD8 ⁺ T 细胞		NKT 细胞	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	38.56 ± 4.52	43.02 ± 5.57	33.25 ± 2.55	37.43 ± 3.05	0.95 ± 0.22	1.19 ± 0.31
治疗组	39.02 ± 3.46	49.55 ± 5.08	32.97 ± 3.02	43.38 ± 4.44	0.96 ± 0.24	1.33 ± 0.29
<i>t</i> 值	0.560	6.001	0.491	7.653	0.213	2.285
<i>P</i> 值	0.577	0.000	0.625	0.000	0.832	0.025

表 5 两组治疗前后外周血抑制性免疫细胞相对表达量比较 ($n=48$, $\bar{x} \pm s$)

组别	Treg		Breg		MDSC	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	5.02 ± 0.95	4.23 ± 0.85	6.82 ± 1.03	5.23 ± 0.86	3.22 ± 0.56	2.72 ± 0.34
治疗组	4.96 ± 0.93	3.41 ± 0.56	6.81 ± 0.95	4.73 ± 0.77	3.29 ± 0.49	2.56 ± 0.29
<i>t</i> 值	0.313	5.581	0.049	3.001	0.652	2.481
<i>P</i> 值	0.755	0.000	0.961	0.003	0.516	0.015

3 讨论

以菌制菌是治疗 Hp 感染的新思路, 受到学者的高度重视。JI 等^[12]研究指出, 微生态制剂可作为

Hp 抗生素治疗的补充, 可维持宿主胃肠道微生物平衡, 提升抗生素疗效。SHI 等^[13]在一项 Meta 分析中发现, 益生菌联合铋四联方案是 Hp 最佳的根除方案, 可减少副作用, 提升根除率。LEE 等^[14]研究

报道, 微生态制剂的抗炎机制可能与细胞因子信号抑制物通过 STAT-1/STAT-3 激活及 JAK2 失活有关, 可将益生菌作为一种非微生物策略以治疗 Hp 感染。但关于微生态制剂抑制 Hp 的具体作用机制尚未完全阐明, 需进一步揭示。

本研究中治疗组治疗总有效率、Hp 转阴率较对照组高, 复发率较对照组低, 各项病理评分较对照组低, 治疗后乳杆菌、双歧杆菌较对照组高, 肠球菌、肠杆菌较对照组低, 说明微生态制剂辅助四联疗法治疗 Hp 阳性胃溃疡患者的疗效显著, 可根除 Hp 感染, 减轻病情, 调节肠道菌群, 预防复发。杨元生等^[15]研究报告, 补充益生菌可提升 Hp 胃溃疡的疗效及 Hp 根除率, 降低胃黏膜病理损伤程度; 刘慧敏等^[16]在一项随机前瞻性研究中提出, 益生菌联合抗 Hp 治疗可改善患者肠道内环境, 纠正肠道菌群紊乱, 改善胃功能, 均与本研究结论相近。究其原因在于: 微生物制剂可促进乳杆菌、双歧杆菌等有益菌数量增长, 可进一步抑制胃黏膜中病原菌生长, 直接补充胃黏膜的正常菌群, 进而恢复胃黏膜菌群失衡; 减轻致病菌对胃黏膜的破坏, 阻止其在胃黏膜组织中定植及繁殖, 有助于促进胃肠道功能及结构的恢复, 增强胃黏膜屏障功能, 加快受损胃黏膜的再生及修复^[17]; 双歧杆菌容易定植于肠道黏膜中, 且可分泌热稳定活性蛋白, 竞争性与胃黏膜结合位点相结合, 抑制 Hp 黏附、生长及繁殖, 进而促进 Hp 快速转阴^[18]。

Hp 阳性胃溃疡诱发的应激反应及营养状态变化均可影响免疫活性物质的合成释放及诸多免疫细胞分化成熟, 加剧免疫紊乱, 削弱黏膜自身防御功能^[19]。成熟 T 细胞包括 CD4⁺T 细胞、CD8⁺T 细胞, 参与细胞免疫应答过程。NKT 细胞属于一种新型的 T 细胞类型, 可同时表达两种受体, 即 NK 细胞识别受体及 T 细胞抗原受体 T 细胞受体, 可介导细胞免疫应答^[20]。本研究中治疗组治疗后 CD4⁺T 细胞、CD8⁺T 细胞、NKT 细胞含量比对照组高, 说明微生态制剂辅助经典四联疗法可改善 Hp 阳性胃溃疡免疫应答。多种抑制性免疫细胞亚群会在一定程度上影响机体免疫应答过程, 其中 MDSC 是一种抑制性细胞, 表面标志为 CD14、CD11b, 通过合成精氨酸酶, 以发挥降解精氨酸及免疫抑制作用; Breg、Treg 分别是 B 细胞亚群、T 细胞亚群, 可分

泌 IL-10, 达到免疫抑制作用。本研究中治疗组治疗后 Treg、Breg、MDSC 含量比对照组低, 可见微生物制剂可促进抑制性免疫细胞数量的减少, 进而增强免疫应答。分析原因可能与以下几点有关: ①益生菌的细胞壁成分、菌体细胞及代谢成分均可能对胃肠道黏膜免疫系统产生刺激; ②微生物制剂作用于上皮细胞后菌体被内化, 与消化道固有膜中的树突细胞、巨噬细胞及抗原呈递细胞相互作用, 促进细胞免疫功能^[21-22]; ③微生物制剂通过树突状细胞及巨噬细胞调节和激活免疫反应而参与免疫机制中, 提升 T 细胞、b 细胞对抗原刺激的反应性, 活化胃黏膜内相关淋巴组织, 诱导巨噬细胞及淋巴细胞产生细胞因子, 进而发挥特异性免疫作用、提升机体免疫功能^[23]; ④乳杆菌可与树突状细胞相互作用, 影响 T 细胞分化为调节性 T 细胞或 Th1、Th2, 抑制单核细胞产生肿瘤坏死因子 α 等促炎因子, 而微生物制剂可提升乳杆菌数量, 从而调节免疫反应^[24]。

综上所述, 微生态制剂辅助经典药物方案四联疗法治疗 Hp 阳性胃溃疡患者的疗效明确, 可促进 Hp 转阴, 减轻炎症反应, 调节肠道菌群, 改善免疫应答, 降低复发率。但本研究仍存在样本数量低、随访时间短、未评估用药安全性等局限性, 故后期仍需进一步探讨。

参 考 文 献 :

- [1] 郭静. 三联疗法联合柴胡舒肝丸对幽门螺杆菌阳性胃溃疡患者幽门螺杆菌根除率及疗效的影响[J]. 中成药, 2019, 41(4): 243-245.
- [2] 王晓红. 艾司奥美拉唑镁肠溶片三联方案治疗幽门螺杆菌阳性十二指肠溃疡的效果[J]. 实用临床医药杂志, 2019, 23(1): 67-70.
- [3] 胡加文. 腹腔镜胃穿孔修补术对胃溃疡并发胃穿孔患者手术相关指标, 血清胃泌素及炎性因子水平影响[J]. 临床军医杂志, 2019, 47(6): 652-653.
- [4] 张仕超, 任建红, 李敬凤, 等. 鄂西北地区 1345 例儿童慢性腹痛与幽门螺杆菌感染的相关性研究[J]. 湖北医药学院学报, 2018, 37(3): 257-259.
- [5] POONYAMP, CHOTIVITAYATARAKORN P, VILAICHONER K. High effective of 14-day high-dose ppi- bismuth-containing quadruple therapy with probiotics supplement for helicobacter pylori eradication: a double blinded-randomized placebo-controlled study[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2019, 20(9): 2859-2864.

- [6] 吴苏亚, 陈醒, 李敏利, 等. 胃苏颗粒改良四联疗法对老年幽门螺杆菌阳性胃溃疡患者血清炎症因子与胃泌素的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(23): 22-27.
- [7] 刘慧, 郁磊, 张治凤, 等. 替替瑞酮改良四联疗法治疗幽门螺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.
- [8] HU Y, ZHU Y, LU N H. Novel and effective therapeutic regimens for helicobacter pylori in an era of increasing antibiotic resistance[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2017, 7: 168.
- [9] 王佳妮, 王宁宁, 孙明军. 益生菌对幽门螺杆菌根除率影响的临床观察[J]. 临床内科杂志, 2016, 33(6): 422-422.
- [10] 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组. 第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告[J]. 胃肠病学, 2012, 17(10): 620.
- [11] TAKEMOTO T, SASAKI N, TADA M, et al. Evaluation of peptic ulcer healing with a highly magnifying endoscope[J]. *J Clin Gastroenterol*, 1991, 13(11): 125-128.
- [12] JI J F, YANG H. Using probiotics as supplementation for helicobacter pylori antibiotic therapy[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(3): 1136.
- [13] SHI X G, ZHANG J H, MO L S, et al. Efficacy and safety of probiotics in eradicating *Helicobacter pylori*: a network Meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(12): e15180.
- [14] LEE J S, PAEK N S, KWON O S, et al. Anti-inflammatory actions 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.
- [15] 杨元生, 彭卫斌, 容海鹰, 等. 益生菌对 Hp 根除及其后续胃黏膜病理变化的影响研究[J]. 中华全科医学, 2019, 17(5): 749-751.
- [16] 刘慧敏, 韩怡, 陆习婷. 益生菌联合抗幽门螺杆菌治疗老年胃溃疡病人的临床疗效及对胃功能和肠道菌群的影响[J]. 实用老年医学, 2020, 34(2): 121-124.
- [17] CHEN L Y, XU W L, LEE A, et al. The impact of *Helicobacter pylori* infection, eradication therapy and probiotic supplementation on gut microenvironment homeostasis: an open-label, randomized clinical trial[J]. *E Bio Medicine*, 2018, 35: 87-96.
- [18] 朱珍妮, 胡赤军, 鲁明, 等. 益生菌联合标准治疗方案根除儿童幽门螺杆菌的疗效分析[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2019, 34(19): 1454-1457.
- [19] 李博宽, 李金田, 李娟, 等. 黄芩建中汤加减治疗脾胃虚寒型胃溃疡有效性与安全性的系统评价与 Meta 分析[J]. 中医杂志, 2020, 61(20): 1794-1802.
- [20] 王飞, 胡方启, 王乐, 何平, 等. 益生菌联合三联疗法治疗小儿幽门螺杆菌相关性胃炎的疗效及对炎性因子的影响[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(19): 207-210.
- [21] LOSURDO G, CUBISINO R, BARONE M, et al. Probiotic monotherapy and helicobacter pylori eradication: a systematic review with pooled-data analysis[J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(1): 139-149.
- [22] 梁延娟, 陈涛, 邓卫平. 胃复春联合三联疗法对幽门螺杆菌阳性胃溃疡疗效及胃泌素水平、预后的影响[J]. 解放军医药杂志, 2018, 30(7): 101-103.
- [23] 赵文涛, 林苗, 焦小红, 等. 配偶双方感染幽门螺杆菌采用益生菌联合三联疗法进行同时治疗与单方治疗疗效对比研究[J]. 临床军医杂志, 2018, 46(2): 191-193.
- [24] 曹少红, 李敏. 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[J]. 安徽医药, 2018, 22(5): 983-985.

(李科 编辑)

本文引用格式: 文宠佩, 王宾, 李桂莲, 等. 微生态制剂辅助四联疗法治疗 Hp 阳性胃溃疡患者的疗效及对免疫应答的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(16): 78-83.

Cite this article as: WEN C P, WANG B, LI G L, et al. Efficacy of microecologics combined with quadruple therapy in the treatment of Hp-positive gastric ulcer and its influence on immune response[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2021, 31(16): 78-83.