

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.19.043

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*

王 飞¹ 胡方启¹ 王 乐¹ 何 平¹ 王宁玲^{2Δ}

(1 安徽医科大学附属安庆医院儿科 安徽 安庆 246000; 2 安徽医科大学第二附属医院儿科 安徽 合肥 230601)

摘要 目的:探讨益生菌联合三联疗法治疗小儿幽门螺杆菌(HP)相关性胃炎的疗效及对炎性因子的影响。**方法:**选取2017年1月~2018年6月期间我院收治的HP相关性胃炎患儿93例,根据乱数表法将患儿分为研究组(n=47)、对照组(n=46),对照组患儿给予三联疗法治疗,研究组在对照组的基础上联合益生菌治疗,比较两组患儿临床疗效、临床症状总评分、炎性因子、HP根除率、不良反应发生率及复发率。**结果:**治疗1个月后,研究组的临床总有效率为87.23%(41/47),高于对照组的69.57%(32/46)($P<0.05$)。两组治疗2周后、1个月后的临床症状总评分及治疗1个月后血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、白介素-6(IL-6)水平均下降($P<0.05$),且研究组低于对照组($P<0.05$)。研究组HP根除率高于对照组($P<0.05$)。两组不良反应发生率及复发率比较无差异($P>0.05$)。**结论:**益生菌联合三联疗法治疗小儿HP相关性胃炎的疗效确切,可改善患儿的临床症状,降低炎性因子水平,且用药安全性较好。

关键词:益生菌;三联疗法;儿童;幽门螺杆菌;胃炎;疗效;炎性因子

中图分类号:R573.3 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2020)19-3797-04

The Effect of Probiotics Combined with Triple Therapy on *Helicobacter Pylori* Related Gastritis in Children and Its Influence on Inflammatory Factors*

WANG Fei¹, HU Fang-qi¹, WANG Le¹, HE Ping¹, WANG Ning-ling^{2Δ}

(1 Department of Pediatrics, Anqing Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Anqing, Anhui, 246000, China;

2 Department of Pediatrics, The Second Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui, 230601, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effect of probiotics combined with triple therapy on *Helicobacter pylori* (HP) - related gastritis in children and its influence on inflammatory factors. **Methods:** 93 cases of HP related gastritis in our hospital from January 2017 to June 2018 were selected, and they were divided into study group (n=47) and control group (n=46) according to the method of random number table. The control group was treated with triple therapy. The study group was treated with probiotics on the basis of the control group, the clinical effect, total score of clinical symptoms, inflammatory factors, HP eradication rate, incidence and recurrence of adverse reactions were compared. **Results:** After 1 month treatment, the total clinical effective rate of the study group was 87.23% (41/47), which was higher than 69.57% (32/46) of the control group ($P<0.05$). The total score of clinical symptoms after 2 weeks and 1 month treatment and the levels of serum tumor necrosis factor- α (TNF- α), hypersensitive c-reactive protein (hs-CRP), interleukin-6 (IL-6) after 1 month treatment of the two groups decreased ($P<0.05$), and those of the study group were lower than those of the control group ($P<0.05$). The eradication rate of HP of the study group was higher than that of the control group ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions and recurrence rate between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** The curative effect of probiotics combined with triple therapy in the treatment of HP related gastritis in children is definite, which can improve the clinical symptoms and reduce the level of inflammatory factors with good drug safety in children.

Key words: Probiotics; Triple therapy; Children; *Helicobacter pylori*; Gastritis; Efficacy; Inflammatory factors

Chinese Library Classification(CLC): R573.3 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)19-3797-04

前言

慢性胃炎是消化系统的常见疾病,主要是指各种原因持续反复作用于胃黏膜所引起的慢性炎症^[1]。近年来,随着小儿纤维

* 基金项目:安徽省科技厅科研基金项目(15070404051)

作者简介:王飞(1977-),男,本科,副主任医师,研究方向:儿童消化系统疾病,E-mail: wfei11225@163.com

Δ 通讯作者:王宁玲(1961-),女,硕士,主任医师,研究方向:儿童血液系统疾病,E-mail: zwnl126.com

(收稿日期:2019-12-31 接受日期:2020-01-25)

胃镜检查的开展,小儿慢性胃炎的检出率也日趋增高^[2]。小儿慢性胃炎临床主要表现为无规律性腹痛、不同程度的消化不良症状^[3]。以往大量研究报道表面^[4,5],幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, HP)在慢性胃炎发病过程中发挥重要作用。三联疗法是临床常用于治疗 HP 相关性胃炎的方式,疗效较佳^[6]。但有关三联疗法引起的细菌耐药率、高复发率等问题也不少见^[7]。益生菌是一类对宿主有益的活性微生物,可调节肠道菌群^[8]。目前有关益生菌与三联疗法联合治疗是否能进一步提高治疗效果尚无定论。鉴于此,本研究通过探讨益生菌联合三联疗法治疗小儿 HP 相关性胃炎的疗效及对炎性因子的影响,以期临床治疗小儿 HP 相关性胃炎提供数据参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

于 2017 年 1 月~2018 年 6 月期间选取我院收治的 HP 相关性胃炎患儿 93 例,此研究通过我院伦理学委员会批准进行。纳入标准:(1)诊断标准参考《内科学》^[9];(2)行胃镜与病理学诊断后确诊;(3)均经 13C 尿素呼气试验检测为 HP 阳性;(4)患儿家属知情本次研究且签署了同意书;(5)年龄 4~13 岁。排除标准:(1)入组前 1 个月内接受过质子泵抑制剂、糖皮质激素治疗者;(2)合并心肝肾等重要脏器功能衰竭者;(3)合并重度胃、十二指肠溃疡者;(4)对本次研究用药存在禁忌症者;(5)中途因各种原因退出治疗者;(6)既往有胃肠手术史者。根据乱数表法将患儿分为研究组(n=47)、对照组(n=46),其中研究组女 19 例,男 28 例,年龄 5~12 岁,平均(8.12±1.38)岁;病程 0.9~3 年,平均(1.86±0.43)年;体质指数 13.6~18.2 kg/m²,平均(15.67±0.92)kg/m²。对照组女 21 例,男 25 例,年龄 4~13 岁,平均(8.14±1.27)岁;病程 0.9~4 年,平均(1.92±0.43)年;体质指数 13.8~18.6 kg/m²,平均(15.73±0.87)kg/m²。两组一般资料对比未见差异($P>0.05$)。

1.2 方法

两组患儿入院后由患儿家属配合协助安抚患儿,避免情绪过于激动,予以正常作息和营养饮食。在此基础上,对照组给予以下治疗:奥美拉唑(国药准字 H1999046,信合援生制药有限公司,规格:10 mg/片),1 片/次,1 次/d,口服;克拉霉素(国药准字 H20051296,海南普利制药有限公司,规格:0.5 g/粒)15~20 mg/kg,2 次/d,口服;阿莫西林(国药准字 H2005263,珠

海联邦制药有限公司,规格:0.5 g/粒)50 mg/kg,2 次/d,口服。研究组在对照组的基础上联合双歧杆菌三联活菌胶囊(国药准字 S10950032,上海信谊药业有限公司,规格:210 mg/粒),1 粒/次,2 次/d,口服。两组均治疗 1 个月。

1.3 观察指标

(1)比较两组临床疗效。疗效判定标准^[10]:治愈:电子胃镜肉眼可见胃黏膜恢复正常,临床症状完全消失,13C 尿素呼气试验检测为 HP 阴性;好转:电子胃镜肉眼可见胃黏膜有所好转,临床症状有所好转,13C 尿素呼气试验检测部分为 HP 阴性;无效:上述标准均未达到。总有效率=好转率+治愈率。(2)记录两组患儿 HP 根除情况,治疗 1 个月后进行 13C 尿素呼气试验,步骤如下:患儿空腹状态下口服检查胶囊,25 min 后向二氧化碳集气卡吹气,卡内指示剂变黄时即可停止吹起,当结果显示阴性则提示 HP 已根除。HP 已根除例数/总例数×100%=HP 根除率。(3)对比患儿治疗前、治疗 2 周后、治疗 1 个月后的临床症状评分,包括上腹部疼痛、反酸、上腹部胀气、嗝气,每项 0~3 分,其中影响日常生活:3 分;症状明显:2 分;偶尔有症状出现:1 分;无症状:0 分。4 项评分相加之和即为总评分^[11]。(4)于治疗前、治疗 1 个月后的清晨抽取患儿空腹静脉血 6 mL,4300 r/min 离心 13 min,取上清保存备用。选用购自武汉博士德生物科技有限公司的试剂盒,经酶联免疫吸附法检测血清肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α)、超敏 C 反应蛋白(Hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)、白介素-6 (Interleukin-6, IL-6)水平。(5)记录两组治疗期间不良反应情况。以电话或者门诊复查的方式随访 1 年,观察两组患儿复发情况。复发指征:临床症状重新出现,电子胃镜肉眼可见胃黏膜异常,13C 尿素呼气试验检测为 HP 阳性,三项中具备 2 项以上即可判定为复发。

1.4 统计学方法

数据均在 SPSS24.0 软件上运行处理,均符合正态分布,计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,组间、组内比较采用配对 t 检验,计数资料用百分数(%)表示,采用 χ^2 检验。检验标准设置为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 临床疗效比较

治疗 1 个月后,研究组的临床总有效率为 87.23%(41/47),高于对照组的 69.57%(32/46)($P<0.05$);详见表 1。

表 1 临床疗效比较 [例(%)]

Table 1 Comparison of clinical effects [n(%)]

Groups	Cure	Better	Invalid	Total effective rate
Control group(n=46)	11(23.91)	21(45.65)	14(30.43)	32(69.57)
Study group(n=47)	17(36.17)	24(51.06)	6(12.77)	41(87.23)
χ^2				4.299
P				0.038

2.2 临床症状评分比较

两组治疗前的临床症状总评分比较无差异($P>0.05$);两组治疗 2 周后、1 个月后的临床症状总评分均下降($P<0.05$),且研究组低于对照组($P<0.05$);详见表 2。

2.3 血清炎性因子水平比较

两组治疗前血清 TNF- α 、IL-6、hs-CRP 水平比较无差异($P>0.05$);两组治疗 1 个月后血清 TNF- α 、IL-6、hs-CRP 水平均下降,且研究组低于对照组($P<0.05$);详见表 3。

表 2 临床症状总评分比较($\bar{x} \pm s$, 分)Table 2 Comparison of total score of clinical symptoms($\bar{x} \pm s$, scores)

Groups	Total score of clinical symptoms			
	Before treatment	after	2 weeks treatment	after 1 month treatment
Control group(n=46)	9.73 $\pm$ 0.56		7.53 $\pm$ 0.57*	4.23 $\pm$ 0.48**
Study group(n=47)	9.64 $\pm$ 0.47		5.93 $\pm$ 0.46*	3.06 $\pm$ 0.23**
t	0.840		14.912	15.041
P	0.403		0.000	0.000

Note: Compared with before treatment, * $P<0.05$; compared with after 2 weeks treatment, ** $P<0.05$.

表 3 血清炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of serum inflammatory factors($\bar{x} \pm s$)

Groups	TNF- α ($\mu\text{g/mL}$)		IL-6(ng/mL)		hs-CRP(mg/L)	
	Before treatment	After 1 month treatment	Before treatment	After 1 month treatment	Before treatment	After 1 month treatment
Control group(n=46)	4.13 $\pm$ 0.48	3.26 $\pm$ 0.45*	53.95 $\pm$ 5.92	38.37 $\pm$ 6.44*	27.27 $\pm$ 3.82	19.80 $\pm$ 2.83*
Study group(n=47)	4.07 $\pm$ 0.32	1.91 $\pm$ 0.37*	54.14 $\pm$ 6.68	24.51 $\pm$ 5.39*	27.86 $\pm$ 4.04	12.52 $\pm$ 2.76*
t	0.711	15.818	0.145	11.264	0.723	12.559
P	0.479	0.000	0.885	0.000	0.471	0.000

Note: Compared with before treatment, * $P<0.05$.

2.4 HP 根除率比较

治疗 1 个月后,对照组的 HP 根除率为 56.52%(26/46);研究组的 HP 根除率为 76.60%(36/47),研究组 HP 根除率高于对照组($\chi^2=5.244$, $P=0.022$)。

2.5 不良反应发生率、复发率比较

对照组出现轻微胃肠道反应 2 例,恶心 2 例,不良反应发生率为 8.70%(4/46);研究组发生皮疹 1 例,头痛 2 例,轻微胃肠道反应 3 例,不良反应发生率为 12.77%(6/47);两组治疗期间不良反应发生率比较无差异($\chi^2=0.401$, $P=0.526$)。

随访期间,对照组有 9 例复发,复发率为 19.57%(9/46),研究组有 3 例复发,复发率为 6.38%(3/47),两组随访期间复发率比较无差异($\chi^2=3.595$, $P=0.058$)。

3 讨论

小儿 HP 相关性胃炎在我国临床的发病率较高,临床主要表现为上腹部疼痛、上腹部胀气、反酸、嗝气等症状^[12,13]。该病主要是由 HP 感染所致,HP 常寄生在胃黏膜上皮,进而诱发胃癌、急慢性胃炎、消化性溃疡等多种内部疾病^[14]。据相关研究^[15,16]表明,1994 年世界卫生组织正式将 HP 感染列为第 1 类致癌因子,在欧美等发达国家 60 岁以上群体的 HP 感染率约为 50%,而在我国慢性活动性胃炎患者的 HP 感染率可达 80%~95%,可见 HP 感染已成为威胁人类健康的重要因素之一。现临床针对小儿 HP 相关性胃炎的治疗尚无统一方案,仍以根除 HP 的三联治疗方案为主,而 HP 极易对抗生素产生耐药性,致使病情迁延不愈,加之长期用药,不良反应较多,影响用药依从性^[17]。据以往的临床报道结果^[18,19]显示,常用的根除 HP 治疗的药物中,克拉霉素耐药率达 20%~38%,奥美拉唑耐药率则高达 60%~70%,因而需要寻求一种新的 HP 相关性胃炎治疗方式来解决

日益严重的耐药性问题。益生菌在许多消化道疾病均对人体有益,主要通过改善胃肠道内菌群平衡而发挥作用,近年来已逐渐开始应用于胃肠道疾病的治疗中^[20]。

本次研究结果显示,研究组的临床症状总评分改善、临床总有效率以及 HP 根除率均优于对照组,可见益生菌联合三联疗法治疗小儿 HP 相关性胃炎,可迅速改善患儿临床症状,进一步提高治疗效果。分析其原因,奥美拉唑是一种质子泵抑制剂,可有效抑制胃壁细胞内的 $\text{H}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 活性,阻断胃酸分泌通道^[21];阿莫西林是一种青霉素类抗生素,其在胃酸环境中稳定性较高,可有效缓解上腹部疼痛、反酸与嗝气等临床症状^[22];克拉霉素为大环内酯类抗生素类药,具有极强的抗菌功效,可较快清除病原菌^[23],上述三种药物联合应用可发挥协同功效,可较好地改善患儿病情。双歧杆菌四联活菌片富含双歧杆菌、乳杆菌、嗜热链球菌等活菌,进入人体后可调节机体肠道菌群,维持患儿胃微生态平衡,同时双歧杆菌四联活菌片还可与 HP 直接接触,减少其在胃黏膜表面的定植,进而产生屏障作用,发挥良好的 HP 根除效果^[24,25]。本次研究结果还显示,两组患儿血清 TNF- α 、IL-6、hs-CRP 水平均有所改善,且研究组患儿改善效果更佳,血清 TNF- α 、IL-6、hs-CRP 均是临床常用于反映机体炎症严重程度的因子,其水平降低说明慢性胃炎的胃黏膜慢性非特异的炎症性病变正在逐渐恢复,相应的临床症状会逐步改善^[26-28],这主要是因为益生菌在提供有益菌的同时,还可抑制致病菌的生成,减轻致病菌对机体的刺激,从而降低了炎症因子水平^[29]。另两组治疗期间不良反应发生率及随访期间复发率比较无差异,可见益生菌联合三联疗法治疗安全有效,不会增加不良反应和复发率,但 Jung JH 等人^[30]研究却表示,益生菌联合三联疗法可减少用药不良反应及复发率,与本次研究结果不一致,这可能与本研究选取的样本量偏小且存在个体差异性有关。

综上所述,采用益生菌联合三联疗法治疗可改善 HP 相关性胃炎患儿的临床症状,降低炎症因子水平,且用药安全性较好。

参考文献(References)

- [1] Bacha D, Walha M, Ben Slama S, et al. Chronic gastritis classifications[J]. Tunis Med, 2018, 96(7): 405-410
- [2] Islek A, Yilmaz A, Elpek GO, et al. Childhood chronic gastritis and duodenitis: Role of altered sensory neuromediators [J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(37): 8349-8360
- [3] Zhu Y, Wang F, Zhou Y, et al. Blue laser magnifying endoscopy in the diagnosis of chronic gastritis [J]. Exp Ther Med, 2019, 18 (3): 1993-2000
- [4] Xie Y, Liu L. Analysis of correlation between HP infection and activation of PI3K/Akt pathway in mucosal tissues of gastric cancer and precancerous lesions[J]. Oncol Lett, 2018, 16(5): 5615-5620
- [5] 闻海军, 王亮. 中西医结合治疗慢性胃炎合并幽门螺旋杆菌感染者的疗效观察[J]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2017, 11(5): 500-503
- [6] 赵纯梅, 刘庆东, 郝亚宁, 等. 荆花胃康胶丸联合三联疗法治疗老年幽门螺杆菌感染慢性胃炎的疗效观察 [J]. 贵州医药, 2019, 43(9): 1445-1447
- [7] Gebeyehu E, Nigatu D, Engidawork E. Helicobacter pylori eradication rate of standard triple therapy and factors affecting eradication rate at Bahir Dar city administration, Northwest Ethiopia: A prospective follow up study[J]. PLoS One, 2019, 14(6): e0217645
- [8] Wilkins T, Sequoia J. Probiotics for Gastrointestinal Conditions: A Summary of the Evidence [J]. Am Fam Physician, 2017, 96 (3): 170-178
- [9] 复旦大学上海医学院.《实用内科学》第 13 版[J]. 中国医刊, 2009, 44 (12): 43
- [10] 韩坤, 张玲霞, 张沥, 等. 荆花胃康联合 PPI 三联治疗幽门螺杆菌阳性慢性胃炎与十二指肠球部溃疡临床疗效观察[J]. 陕西医学杂志, 2011, 40(7): 870-872
- [11] 李萍, 李武良. 益生菌联合序贯疗法治疗幽门螺杆菌相关性胃炎的临床研究[J]. 医学综述, 2016, 22(18): 3721-3724
- [12] 邹逢佳, 苏成安. 三联疗法联合益生菌治疗小儿 Hp 相关性胃炎的临床分析[J]. 中国妇幼保健研究, 2017, 28(7): 815-816, 835
- [13] 石来军, 赵旸. 中西医结合治疗小儿幽门螺杆菌相关性胃炎 44 例临床疗效[J]. 四川中医, 2016, 34(10): 120-122
- [14] Gu H. Role of Flagella in the Pathogenesis of Helicobacter pylori[J]. Curr Microbiol, 2017, 74(7): 863-869
- [15] Binici OB, Hakim GD, Unlu SM, et al. High-resolution magnified endoscopy combined with flexible spectral imaging colour enhancement techniques in the diagnosis of Helicobacter pylori disease [J]. Prz Gastroenterol, 2019, 14(3): 202-210
- [16] 黄勇, 张晓青, 金忠芹, 等. 慢性胃炎组织病理特征和 Hp 感染与炎症程度的关系研究[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(14): 2707-2710
- [17] Marulanda H, Otero W, Gómez M. Helicobacter pylori, nodular gastritis and premalignant stomach lesions: a case-control study [J]. Rev Gastroenterol Peru, 2018, 38(4): 349-355
- [18] Beckman E, Saracino I, Fiorini G, et al. A Novel Stool PCR Test for Helicobacter pylori May Predict Clarithromycin Resistance and Eradication of Infection at a High Rate [J]. J Clin Microbiol, 2017, 55(8): 2400-2405
- [19] Salmanroghani H, Mirvakili M, Baghbanian M, 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
- [20] Abraham BP, Quigley EMM. Probiotics in Inflammatory Bowel Disease[J]. Gastroenterol Clin North Am, 2017, 46(4): 769-782
- [21] Raidal SL, Andrews FM, Nielsen SG, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of two omeprazole formulations on stomach pH and gastric ulcer scores[J]. Equine Vet J, 2017, 49(6): 802-809
- [22] Sakurai Y, Shiino M, Okamoto H, et al. Pharmacokinetics and Safety of Triple Therapy with Vonoprazan, Amoxicillin, and Clarithromycin or Metronidazole: A Phase 1, Open-Label, Randomized, Crossover Study[J]. Adv Ther, 2016, 33(9): 1519-1535
- [23] Akiyama N, Inui N, Mori K, et al. Effect of rifampicin and clarithromycin on the CYP3A activity in patients with Mycobacterium avium complex[J]. J Thorac Dis, 2019, 11(9): 3814-3821
- [24] Feng JR, Wang F, Qiu X, et al. Efficacy and safety of probiotic-supplemented triple therapy for eradication of Helicobacter pylori in children: a systematic review and network meta-analysis [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2017, 73(10): 1199-1208
- [25] Ji W, Chen WQ, Tian X. Efficacy of compound Lactobacillus acidophilus tablets combined with quadruple therapy for Helicobacter pylori eradication and its correlation with pH value in the stomach: a study protocol of a randomised, assessor-blinded, single-centre study [J]. BMJ Open, 2018, 8(10): e023131
- [26] Chen Y, Wang X, Yu Y, et al. Serum exosomes of chronic gastritis patients infected with Helicobacter pylori mediate IL-1 α expression via IL-6 trans-signalling in gastric epithelial cells [J]. Clin Exp Immunol, 2018, 194(3): 339-349
- [27] Altun E, Yildiz A, Cevik C, et al. The role of high sensitive C-reactive protein and histopathological evaluation in chronic gastritis patients with or without Helicobacter pylori infection[J]. Acta Cir Bras, 2019, 34(3): e201900310
- [28] Rahmani A, Moradkhani A, Hafezi Ahmadi MR, et al. Association between serum levels of high sensitive C-reactive protein and inflammation activity in chronic gastritis patients[J]. Scand J Gastroenterol, 2016, 51(5): 531-537
- [29] Amer M, Nadeem M, Nazir SUR, et al. Probiotics and Their Use in Inflammatory Bowel Disease [J]. Altern Ther Health Med, 2018, 24 (3): 16-23
- [30] Jung JH, Cho IK, Lee CH, et al. Clinical Outcomes of Standard Triple Therapy Plus Probiotics or Concomitant Therapy for Helicobacter pylori Infection[J]. Gut Liver, 2018, 12(2): 165-172