

# 地衣芽胞杆菌联合幽门螺旋杆菌补救疗法的临床观察

陈鹏<sup>1</sup>, 吴楠<sup>1</sup>, 葛俊君<sup>1</sup>, 杨秋燕<sup>1</sup>, 陈曦<sup>2</sup>

(1.上海长征医院南京分院消化科, 江苏 南京 210011;

2.解放军第八一医院消化科, 江苏 南京 210002)

**摘要:**目的 探讨地衣芽胞杆菌联合幽门螺旋杆菌补救治疗的临床疗效及不良反应。方法 将胃镜及呼气试验确认的 Hp 感染者予标准三联疗法治疗清除 2 周, 4 周后复查 Hp, 采用随机数字表法将 202 例首次清除 Hp 失败者分为地衣芽胞杆菌联合补救疗法的观察组(n=102)和非联合疗法的对照组(n=100), 对比分析根治率及不良反应率;结果 观察组根治率优于对照组(89.13% vs 80.65%), 但差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 不良反应发生率低于对照组(5.43% vs 19.35%), 差异有统计学意义( $P<0.05$ );结论 地衣芽胞杆菌联合补救疗法清除 HP 不能加强根治效果, 但可以减少药物引起的不良反应。

**关键词:**地衣芽胞杆菌;幽门螺旋杆菌;补救疗法;

中图分类号:R57

文献标识码:A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2018.23.031

文章编号:1006-1959(2018)23-0114-03

## Clinical Observation of Bacillus Licheniformis Combined with H.pylori Salvage Therapy

CHEN Peng<sup>1</sup>, WU Nan<sup>1</sup>, GE Jun-jun<sup>1</sup>, YANG Qiu-yan<sup>1</sup>, CHEN Xi<sup>2</sup>

(1.Department of Gastroenterology, Nanjing Branch of Shanghai Changzheng Hospital, Nanjing 210011, Jiangsu, China;

2.Department of Gastroenterology, No. 81 Hospital of PLA, Nanjing 210002, Jiangsu, China)

**Abstract:** Objective To investigate the clinical efficacy and adverse reactions of Bacillus licheniformis combined with H.pylori. Hp. Methods Hp patients diagnosed by gastroscopy and breath test were treated with standard triple therapy for 2 weeks, and Hp, was rechecked 4 weeks later. 202 cases Hp losers were randomly divided into two groups: observation group (n=102) treated with Bacillus licheniformis combined with rescue therapy and control group (n=100) without combined therapy. The curative rate and adverse reaction rate were compared and analyzed. Results The radical cure rate of the observation group was better than that of the control group (89.13% vs 80.65%), but the difference was not statistically significant ( $P>0.05$ ), and the incidence of adverse reactions was lower than that of the control group (5.43% vs 19.35%), the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). Conclusion The removal of HP by Bacillus licheniformis combined with rescue therapy can not strengthen the curative effect, but can reduce the adverse reaction caused by drugs.

**Key words:** Bacillus licheniformis; H.pylori, Hp; Remedial therapy

幽门螺旋杆菌(H.pylori, Hp)感染是致胃炎、消化道溃疡、胃癌等消化道疾病的重要致病因素<sup>[1]</sup>, 京都共识认为 Hp 是一种感染性疾病, 应予积极根除<sup>[2]</sup>, 但是随着菌株变异及耐药性的增加使得首次使用标准三联疗法失败率增加, 如何提高补救疗法的清除率, 成为了人们关注的重点; 有文献报道添加益生菌可以增强 Hp 根治率及减少不良反应<sup>[3,4]</sup>。本研究采用临床对照实验进一步研究地衣芽胞杆菌联合补救疗法对幽门螺旋杆菌的根治效果及不良反应, 探索更好更安全的治疗方案。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2018 年 1 月~6 月在上海长征医院南京分院诊治的 Hp 感染相关性胃炎首次予标准三联(雷贝拉唑+克拉霉素+阿莫西林)2 周疗法, 4 周复查 Hp 阳性的 202 例患者为研究对象, 本研究

经医院伦理委员会和病案部门讨论通过。所有研究对象均被告知相关风险, 知情同意并签署知情同意书。排除 1 月前服用抗生素、质子泵抑制剂、组胺受体阻断剂、铋剂及益生菌制剂; 肝、肾功能异常者; 孕妇、哺乳期妇女及儿童; 对相关药物过敏及消化道恶性肿瘤者; 采用随机数字表法将纳入试验者分为观察组(102 例)和对照组(100 例)。观察组男性 55 例, 女性 47 例; 年龄 18~68 岁, 平均(42.45±4.21)岁。对照组男 52 例, 女 48 例; 年龄 19~71 岁, 平均(43.05±3.17)岁。两组在性别、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。

### 1.2 方法

**1.2.1 对照组** 给予四联补救疗法, 即: 雷贝拉唑(江苏济川药业, 批号 1710084 规格: 20 mg/粒)20 mg, 2 次/d+左氧氟沙星(北京第一三共制药有限公司, 批号 BS160G1, 规格: 500 mg/粒)500 mg, 1 次/d+克拉霉素(扬子江药业有限公司, 批号 171010458, 规

作者简介: 陈鹏(1984.8-), 江苏阜宁人, 硕士, 主治医师, 研究方向: 消化病学

格:250 mg/粒,)500 mg,2 次/d+枸橼酸铋钾胶囊(湖北华纳大药厂,规格:100 mg/粒,批号 171002)200 mg,2 次/d 方案。

1.2.2 观察组 给予上述四联补救疗法的同时,辅以地衣芽孢杆菌胶囊(东北制药厂,批号:20171109,规格:250 mg/粒)500 mg,3 次/d,与上述药物间隔 2 h;两组均采用 14 d 方案,疗程结束后 1 月内禁服其他药物。

1.3 观察指标 ①患者自停用清除幽门螺旋杆菌疗程结束后 1 个月,复查胃镜活检组织胃窦及胃体两部位组织行快速尿素酶试验或呼气试验;②采用电话随访及复诊问卷调查了解患者症状缓解情况及有无腹痛、腹泻及恶心、腹胀不良反应。

1.4 统计学处理 数据分析采用 SPSS 22.0 统计软件,计数资料以(%)表示,用  $\chi^2$  检验, $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组 Hp 根除率比较 治疗结束后,观察组 10 例失访,对照组 7 例失访。观察组治愈率优于对照组,但差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 1。

表 1 两组治疗情况比较(n,%)

组别	n	阴性	阳性	治愈率
观察组	92	82	10	89.13
对照组	93	75	18	80.65

注: $\chi^2=2.592$ ;  $P=1.107$

2.2 两组不良反应发生率比较 治疗过程中,对照组恶心、腹胀、腹泻及腹痛的不良反应发生率高于观察组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 2。

表 2 两组不良反应情况比较[n(%)]

组别	n	恶心	腹胀	腹泻	腹痛	不良反应率
观察组	92	3(3.26)	1(1.09)	0(0)	1(1.09)	5.43
对照组	93	5(5.38)	6(6.45)	3(3.23)	4(4.30)	19.35

注: $\chi^2=7.29$ ;  $P<0.05$

## 3 讨论

Hp 会引起消化道疾病,亦与特发性血小板减少性紫癜、冠心病、不明原因缺铁性贫血、荨麻疹等胃肠道外疾病相关<sup>[6]</sup>,根治 Hp 可以促进疾病的恢复及预后。基于《幽门螺杆菌胃炎京都全球共识》<sup>[6]</sup>、《多伦多成人幽门螺杆菌感染治疗共识》<sup>[7]</sup>和《幽门螺杆菌感染处理的 Maastricht-5 共识》<sup>[8]</sup>,全国幽门螺杆菌研究协作组根据我国国情及相关研究成果在第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告指出目前根除方案主要为 PPI+2 种抗生素的标准三联或者 PPI+铋剂+2 种抗生素四联疗法,但由于我国存在抗生素应用不合理的情况,用于根治治疗的左氧氟沙星、甲

硝唑、克拉霉素、阿莫西林等的耐药率逐年升高<sup>[9]</sup>,消化道不良反应症状、抗生素相关性腹泻发生率也明显增高<sup>[10]</sup>。

近年来,相关的研究发现益生菌有抑制 Hp 的作用,体外实验示其可以抑制 Hp 对肠上皮细胞 HT29 或胃内皮细胞 NKN45 的黏附<sup>[11]</sup>,但是国外的一项以安慰剂为对照的 Meta 分析对益生菌的加入对增加 Hp 清除率提出了不同观点<sup>[12]</sup>。由于清除 Hp 药物种类及组合多样,益生菌种类多,且加入的时间、剂量及疗程不一,目前无法达成共识。研究最多的是双歧杆菌、酪酸梭菌及布拉酵母菌,近期有学者提出地衣芽孢杆菌也可以增加 Hp 的清除率及改善不良反应<sup>[13]</sup>;地衣芽孢杆菌对肠道致病菌拮抗作用,造成低氧环境,支持优势菌生长,并防止病原菌粘附肠上皮细胞,产生有机酸等物质抑制病原菌的生长,促进巨噬细胞非特异性吞噬作用,可以增强机体非特异性免疫反应,并可在肠道中产生多种维生素及酶,增加对铁的吸收<sup>[14]</sup>,故本研究选用其联合补救疗法清除 Hp。

本研究使用地衣芽孢杆菌联合补救疗法根除 Hp,与无益生菌加入的方案比较,治愈率得到提高(89.13%>80.65%, $P>0.05$ ),与杜琼芳等<sup>[13]</sup>研究结果一致,其对十二指肠球部溃疡伴 Hp 感染患者使用地衣芽孢杆菌联合三联疗法研究中将 Hp 清除率、临床症状缓解率及溃疡愈合情况比较,发现地衣芽孢杆菌组优于对照组;同时益生菌的加入可调节肠道菌群失调,改善肠道微生态环境。本研究中联用地衣芽孢杆菌组患者的恶心、腹胀、腹泻、腹痛等不良反应发生率较非联合使用组减少(5.43%<19.35%, $P<0.05$ ),可大大的缓解了患者病痛。也提示益生菌的加入可减少根除 Hp 治疗中的不良反应,其可改善根除 Hp 治疗中使用抗生素导致的肠道微生态失衡,这与相关研究结果一致<sup>[15]</sup>,益生菌进入消化道后产生的乳酸、过氧化氢等形成化学屏障,可抑制并杀死 Hp,减少对肠上皮的攻击,从而减轻 Hp 引起的消化道症状<sup>[16]</sup>。目前,清除 Hp 的常见的抗生素药物为克拉霉素、左氧氟沙星、阿莫西林、呋喃唑酮、四环素、甲硝唑等,这些药物都会带来一些副作用,常见的为恶心、呕吐及腹胀等,益生菌可使脊髓背根神经节的电位阈值升高来减轻肠道的疼痛<sup>[17]</sup>,并可激活位于肠道的阿片类和大麻类受体,改善由 Hp 和抗生素带来的腹胀、腹痛等消化道不适症状<sup>[18]</sup>。

综上所述,益生菌的加入是否可以提升补救疗

法 Hp 的清除率仍需对菌种及剂量、疗程进行选择,对于高龄、重症胰腺炎及肠道菌群紊乱者全面评估后谨慎应用,益生菌对于 HP 的清除作用的效果仍需进一步行多中心、大样本的临床研究来明确。

#### 参考文献:

- [1] Winter JA, Letley DD, Cook KW, et al. A role for the vac-uolating cytotoxin, VacA, in colonization and Helicobacter pylori-induced metaplasia in the stomach [J]. *J Infect Dis*, 2014, 210(6): 954-963.
- [2] Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis [J]. *Gut*, 2015, 64(9): 1353-1367.
- [3] 李欢, 龙辉, 吴清明. 益生菌联合健康教育对提高幽门螺杆菌根除率的作用[J]. *临床内科杂志*, 2017, 8(34): 561-562.
- [4] 漆小龙, 李可. 益生菌在幽门螺杆菌根除治疗中的研究进展[J]. *胃肠病学*, 2016, 21(10): 633-636.
- [5] Liuba P, Pesome E. Infection and early atherosclerosis does the evidence support causation[J]. *Acta Paediatr*, 2005, 94(6): 643-651.
- [6] Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al. Faculty members of Kyoto Global Consensus Conference. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis [J]. *Gut*, 2015, 64(9): 1353-1367.
- [7] Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV, et al. The Toronto Consensus for the Treatment of Helicobacter pylori Infection in Adults [J]. *Gastroenterology*, 2016, 151(1): 51-69.
- [8] Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of Helicobacter pylori infection - the Maastricht V/Florence Consensus Report [J]. *Gut*, 2017, 66(1): 6-30.
- [9] 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组. 幽门螺杆菌胃炎京都全球共识研讨会纪要 [J]. *中华消化杂志*, 2016, 36(1): 53-57.
- [10] 陈淑萍, 王磊, 余建奎. 益生菌联合三联疗法根除幽门螺杆菌的临床研究 [J]. *中华临床感染病杂志*, 2012, 2(4): 98-100.
- [11] Nam H, Ha M, Bae O, et al. Effect of Weissecca confuse strain PL9001 on the adherence and growth of Helicobacter pylori [J]. *Appl Environ Microbiol*, 2005, 68(19): 4642-4645.
- [12] Lu C, Sang J, He H, et al. Probiotic supplementation does not improve eradication rate of Helicobacter pylori infection compared to placebo based on standard therapy: a meta analysis [J]. *Sci Rep*, 2016(6): 23522.
- [13] 杜琼芳, 蒋永爱, 王建宁, 等. 微生态制剂在十二指肠球部溃疡伴 Hp 感染治疗中的应用 [J]. *医药导报*, 2015, 34(8): 31-33.
- [14] 任乃刚, 陈伟, 彭勃. 整肠生的作用机理及临床应用 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2013(9): 716-717.
- [15] Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of helicobacter pylori infection - the maastricht IV/Mlorence consensus report [J]. *Gut*, 2012, 61(5): 646-664.
- [16] 边佳昕, 闵涛玲, 陈昌发, 等. 益生菌用于疾病治疗的研究进展 [J]. *世界临床药物*, 2017, 38(2): 134-137.
- [17] Kamiya T, Wang L, Forsythe P, et al. Inhibitory effects of Lactobacillus reuteri on visceral pain induced by colorectal distension in Sprague-Dawley rats [J]. *Gut*, 2006, 55(2): 191-196.
- [18] Rousseaux C, Thuru X, Gelot A, et al. Lactobacillus acidophilus modulates intestinal pain and induces opioid and cannabinoid receptors [J]. *Nat Med*, 2007, 13(1): 35-37.

收稿日期: 2018-9-13; 修回日期: 2018-9-25

编辑/肖婷婷