

2种治疗方案对幽门螺杆菌感染患者肠道菌群的影响比较

赖永旭¹, 李艳萍^{2*}, 宁红¹, 文燕¹, 兰思宇¹, 李雪松³

1. 绵阳市中心医院 药学部, 2. 医院感染管理科, 3. 肿瘤科, 四川 绵阳 621000

【摘要】目的 比较三联疗法(克拉霉素+兰索拉唑+奥硝唑)和四联疗法(阿莫西林+雷贝拉唑+呋喃唑酮+枸橼酸铋钾)治疗幽门螺杆菌(HP)感染患者肠道菌群的影响。**方法** 选择2017年12月至2019年12月绵阳市中心医院收治的116例HP感染患者,采用随机数字列表法将其分为甲组($n=58$)与乙组($n=58$),甲组采用三联疗法治疗,乙组采用四联疗法治疗,连续治疗2周,比较2组患者HP根除率、肠道菌群、炎症因子[肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、C-反应蛋白(CRP)、白细胞介素6(IL-6)]水平及不良反应发生率。**结果** 乙组患者HP根除率显著高于甲组(94.83% vs. 82.76%, $P<0.05$);治疗前,2组患者双歧杆菌、肠球菌、乳酸杆菌、肠杆菌数比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,2组患者双歧杆菌、乳酸杆菌数较治疗前显著升高($P<0.05$),肠球菌、肠杆菌数及TNF- α 、CRP、IL-6水平较治疗前显著下降($P<0.05$),乙组患者乳酸杆菌、双歧杆菌数较甲组显著升高($P<0.05$),肠杆菌、肠球菌数及TNF- α 、CRP、IL-6水平较甲组显著下降($P<0.05$);乙组患者不良反应发生率与甲组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 三联疗法和四联疗法治疗HP感染均安全有效,但四联疗法具有更高HP根除率,对肠道菌群及炎症改善作用更明显,可供临床参考借鉴。

【关键词】 三联疗法;四联疗法;幽门螺杆菌感染;HP根除率;肠道菌群;炎症因子;不良反应

【中图分类号】 R574.62

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2020)12-0048-05

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2020.12.010

Comparison of the effects of two therapy on intestinal flora in patients with helicobacter pylori infection

LAI Yong-xu¹, LI Yan-ping^{2*}, NING Hong¹, WEN Yan¹, LAN Si-yu¹, LI Xue-song³

1. Department of Pharmacy, 2. Hospital Infection Management Department, 3. Department of Oncology, Mianyang Central Hospital, Sichuan Mianyang 621000, China

【Abstract】 Objective To investigate the influence on intestinal flora in patients with helicobacter pylori (HP) infection receiving triple therapy (clarithromycin + lansoprazole + ornidazole) and those receiving quadruple therapy (amoxicillin + rabeprazole + furazolidone + bismuth potassium citrate). **Methods** 116 patients with HP infection in Mianyang Central Hospital from December 2017 to December 2019 were enrolled, and divided into two groups by random number table methods, each with 58 cases. Group A was treated with triple therapy, group B was treated with quadruple therapy. After 2 weeks of continuous treatment, the eradication rate of HP, intestinal flora, inflammatory factors [tumor necrosis factor α (TNF- α), C-reactive protein (CRP), interleukin 6 (IL-6)], and the incidence of adverse reactions were compared between groups. **Results** HP eradication rate in group B was significantly higher than that in group A (94.83% vs. 82.76%, $P<0.05$). The number of *Bifidobacterium*, *Enterococcus*, *Lactobacillus*, and *Enterobacter* had no difference between groups before treatment ($P>0.05$). After treatment, the number of *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* were significantly increased ($P<0.05$), meanwhile, the *Enterococcus*, *Enterobacter*, TNF- α , CRP, and IL-6 were significantly decreased in both groups ($P<0.05$), and both changes were more significant in group B than in group A ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between group B and group A ($P>0.05$). **Conclusion** In the treatment of HP infection, both triple therapy and quadruple therapy are safe and effective. However, quadruple therapy has a higher HP eradication rate, and it has a better effect on improv-

*通信作者:李艳萍, E-mail: juanbd@163.com

ing intestinal flora and inflammation, which can be used for reference.

【Key words】 triple therapy; quadruple therapy; helicobacter pylori infection; HP eradication rate; intestinal flora; inflammatory factors; adverse reaction

幽门螺杆菌(helicobacter pylori, HP)是一种生存于胃部及十二指肠的各区域内的革兰阴性菌,可引起胃黏膜慢性炎症和溃疡,甚至癌变^[1]。1994年国际抗癌联盟(Union International Center of Cancer, UICC)已将HP列为I类致癌因子,我国HP感染率为42%~84%,随着人们生活水平提高及社会老龄化人口加剧,其发病率逐年上升,严重威胁人类生命与健康^[2]。目前临床治疗HP感染的方法很多,但部分方法存在HP根除率低、肠道菌群失调改善不明显、炎症不能彻底消除及不良反应多等不足^[3]。本研究对比分析临床常用的三联疗法与四联疗法对HP感染患者肠道菌群的影响,希望为HP感染治疗方案的选择提供参考,现将研究结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料

选择2017年12月至2019年12月绵阳市中心医院(以下简称我院)收治的116例HP感染患者,采用随机数字列表法将其分为甲组($n=58$)与乙组($n=58$)。甲组男性26例,女性32例;年龄为25~75岁,平均年龄为(50.63±10.25)岁;体质指数为(22.12±2.41)kg/m²;疾病类型:消化性溃疡45例,慢性胃炎13例。乙组男性25例,女性33例;年龄为28~78岁,平均年龄为(49.28±10.39)岁;体质指数为(22.48±2.37)kg/m²;疾病类型:消化性溃疡43例,慢性胃炎15例。2组患者性别、年龄、体质指数及疾病类型等一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

纳入标准:①HP感染依据《日本幽门螺杆菌感染管理指南(2016修订版)》^[4]中相关诊断标准确诊;②无其他感染性疾病;③依从性好,能配合完成本研究;④心、肝、肺、肾等重要脏器功能正常;⑤无血液系统疾病。排除标准:①哺乳期或妊娠期女性;②合并恶性肿瘤;③病历资料不完善;④有该研究药物的应用禁忌证;⑤合并自身免疫性疾病;⑥合并精神系统疾

病;⑦合并结缔组织病;⑧入院前接受过相关治疗。本研究经我院医学伦理委员会批准,所有患者签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 甲组患者采用三联疗法(克拉霉素+兰索拉唑+奥硝唑)治疗,克拉霉素胶囊(生产厂家:修正药业集团长春高新制药有限公司;批准文号:国药准字H20050292;规格:0.25g/粒),每日2次,每次0.5g,餐后0.5h口服;兰索拉唑肠溶胶囊(生产厂家:天津武田药品有限公司;批准文号:国药准字H10980035;规格:30mg/粒),每日2次,每次30mg,餐前0.5h口服;奥硝唑片(生产厂家:山东鲁抗医药集团赛特有限责任公司;批准文号:国药准字H20133070;规格:0.25g/片),每次500mg,每日2次,餐后0.5h口服,连续治疗2周。乙组患者采用四联疗法(阿莫西林+雷贝拉唑+呋喃唑酮+枸橼酸铋钾)治疗,阿莫西林胶囊(生产厂家:昆明贝克诺顿制药有限公司;批准文号:国药准字H53021880;规格:0.25g/粒),每次1.0g,每日2次,餐后0.5h口服;雷贝拉唑肠溶片(生产厂家:上海信谊药厂有限公司;批准文号:国药准字H20031292;规格:20mg/片),每次20mg,每日2次,餐前0.5h口服;呋喃唑酮片(生产厂家:云南生物谷药业股份有限公司;批准文号:国药准字H53020404;规格:0.1g/片),每次0.1g,每日2次,餐后0.5h口服;枸橼酸铋钾胶囊(生产厂家:济南恒基制药有限公司;批准文号:国药准字H20003101;规格:0.3g/粒),每次2粒,每日2次,餐前0.5h口服,连续治疗2周。

1.2.2 观察指标 ①HP根除率:HP根除率=HP阴性例数/总例数×100%,其中HP阴性是指治疗后14C尿素呼气试验(14C urea breath test, 14C-UBT)结果呈阴性;②肠道菌群:收集2组患者治疗前后新鲜粪便0.5g,放入含有4.5mL生理盐水(上海振誉生物科技有限公司)的试管中,以10倍连续稀释至10⁻⁹,取50μL稀释液接种于选择性培养基(上海宾穗生物科

技术有限公司),于37℃温箱内培养24~48 h,采用全自动微生物鉴定仪(北京德利卡生物技术有限公司,型号:003F)鉴定细菌,细菌数以CFU/g表示;③炎症因子:采集2组患者治疗前后晨起空腹外周静脉血5 mL,采用离心机(北京鼎昊源科技有限公司,型号:NX-3),3000 r/min离心10 min,分离血清,采用酶联免疫吸附法(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检测血清肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、白细胞介素6(interleukin 6, IL-6)水平,酶标仪由北京科月华诚科技有限公司提供,试剂盒由上海酶联生物科技有限公司提供;④不良反应:包括腹泻、便秘、恶心、心悸、皮疹、头痛及乏力等。

1.3 统计学方法

采用SPSS 22.0软件进行数据分析。采用 t 检验比较2组患者计量资料,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 χ^2 检验比较2组患者计数资料,计数资料以 $n(\%)$ 形式表示。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者HP根除率比较

乙组患者HP根除率(94.83%)显著高于甲组(82.76%),差异有统计学意义($P<0.05$)。详见表1。

表1 2组患者HP根除情况比较

组别	例数	HP阴性例数	HP根除率(%)
甲组	58	48	82.76
乙组	58	55	94.83
χ^2 值			4.245
P 值			0.039

注:HP表示幽门螺杆菌

表2 2组患者治疗前后肠道菌群数比较(CFU/g, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	双歧杆菌	乳酸杆菌	肠球菌	肠杆菌
甲组	58				
治疗前		7.32 \pm 0.65	7.65 \pm 0.73	9.88 \pm 1.22	9.52 \pm 1.28
治疗后		8.39 \pm 0.98 ^a	8.57 \pm 0.99 ^a	8.73 \pm 0.86 ^a	8.44 \pm 0.82 ^a
乙组	58				
治疗前		7.33 \pm 0.68	7.67 \pm 0.72	9.92 \pm 1.21	9.53 \pm 1.26
治疗后		9.92 \pm 1.45 ^{ab}	9.85 \pm 1.33 ^{ab}	7.24 \pm 0.45 ^{ab}	7.13 \pm 0.32 ^{ab}

注:^a表示与治疗前比较, $P<0.05$;^b表示与甲组比较, $P<0.05$

2.2 2组患者治疗前后肠道菌群数比较

治疗前,2组患者双歧杆菌、肠球菌、乳酸杆菌、肠杆菌数差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,2组患者双歧杆菌、乳酸杆菌数较治疗前显著升高($P>0.05$),肠球菌、肠杆菌数较治疗前显著下降($P>0.05$),乙组患者乳酸杆菌、双歧杆菌数较甲组显著升高($P<0.05$),乙组患者肠杆菌、肠球菌数较甲组显著下降($P<0.05$)。详见表2。

2.3 2组患者治疗前后血清TNF- α 、CRP、IL-6水平比较

治疗前,2组患者血清TNF- α 、CRP、IL-6水平差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,2组患者血清TNF- α 、CRP、IL-6水平较治疗前显著下降($P>0.05$),乙组患者血清TNF- α 、CRP、IL-6水平较甲组显著下降($P<0.05$)。详见表3。

2.4 2组患者不良反应情况比较

甲组与乙组患者不良反应总发生率分别为18.97%(11/58)和13.79%(8/58),2组差异无统计学意义($P>0.05$)。详见表4。

3 讨论

HP是一种定居于胃黏膜上皮细胞的单极、末端钝圆、多鞭毛、螺旋形弯曲的革兰阴性菌,也是消化系统疾病的主要病原菌,在浅表性胃炎-萎缩性胃炎-胃溃疡-胃癌发展过程中扮演推动角色。HP能够刺激胃黏膜上皮细胞中的TNF- α 、IL-6等细胞因子分泌,引起胃黏膜损伤,增加胃黏膜癌变风险。HP感染与人口密集程度、水源供应、公共卫生程度等有着较为密切的联系,临床主要表现为胃灼热、反酸、胃痛、口臭等,随着病情发展,上述症状可加重。我国属于HP

表3 2组患者治疗前后血清TNF- α 、CRP、IL-6水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	TNF- α (ng/L)	IL-6(ng/mL)	CRP(mg/L)
甲组	58			
治疗前		235.52 \pm 68.85	43.56 \pm 10.85	17.28 \pm 2.12
治疗后		182.21 \pm 41.17 ^a	39.25 \pm 9.33 ^a	9.30 \pm 1.24 ^a
乙组	58			
治疗前		235.49 \pm 68.90	43.60 \pm 10.77	17.32 \pm 2.15
治疗后		143.38 \pm 34.79 ^{ab}	31.18 \pm 8.23 ^{ab}	5.33 \pm 1.11 ^{ab}

注:^a表示与治疗前比较, $P<0.05$;^b表示与甲组比较, $P<0.05$;TNF- α 表示肿瘤坏死因子 α ;IL-6表示白细胞介素6;CRP表示C反应蛋白

表4 2组患者不良反应情况比较

组别	例数	腹泻(例)	便秘(例)	恶心(例)	心悸(例)	皮疹(例)	头痛(例)	乏力(例)	不良反应总发生率[n(%)]
甲组	58	1	2	3	1	2	1	1	11(18.97)
乙组	58	1	1	2	1	1	1	1	8(13.79)
χ^2 值									0.263
P值									0.608

感染率较高的国家之一,随着年龄增加,机体各方面功能下降,胃黏膜上皮更新率降低,胃黏膜开始萎缩,HP感染风险会增加^[5-7]。

HP感染具有发展缓慢、病情反复的特点,临床多采用抗感染类药物治疗,具有一定疗效,但近年来抗菌药物频繁使用,细菌耐药性增加,传统的三联疗法已不能满足临床治疗HP感染的需求^[8]。为提高HP清除率,近年来临床推荐铋剂四联、序贯疗法等治疗方法^[9]。研究^[10]报道,以铋剂、质子泵抑制剂为基础,外加2种抗菌药物的四联疗法可提高HP感染的临床疗效。呋喃唑酮、阿莫西林均属于抗菌药物,呋喃唑酮能够干扰细菌氧化还原酶,阻断细菌正常代谢,从而发挥抑菌作用,对革兰阴性菌抑制作用较好,使用后较少出现耐药现象,阿莫西林能够作用于细菌繁殖阶段,抑制细胞壁粘多肽合成,从而起到抗菌的效果,两者对HP感染的去除效果十分明显^[11]。雷贝拉唑为第三代质子泵抑制剂,可通过抑制H⁺/K⁺-ATP酶,减少胃酸分泌,为抗菌药物发挥药效提供较好的环境,其解离常数在常见质子泵抑制剂中相对较大,口服利用率相对较高,抑酸作用相对较强,起效相对较快,胃内pH值短时间内便可提高,较兰索拉唑效果好^[12]。枸橼酸铋钾为常用铋剂,能够降低胃蛋白酶活性,促进前列腺素2(prostaglandin 2,PGF2)释放,增加黏蛋

白(mucoprotein,MUC)分泌,从而保护胃黏膜,此外,枸橼酸铋钾对HP清除作用较好,可促进胃炎病情转归^[13]。本研究将四联疗法(阿莫西林+雷贝拉唑+呋喃唑酮+枸橼酸铋钾)与三联疗法(克拉霉素+兰索拉唑+奥硝唑)对比分析,发现乙组患者HP根除率显著高于甲组,提示四联疗法对HP清除效果明显优于三联疗法。但在HP阴性的评价中也不排除存在14C-UBT假阴性的情况,因此建议临床配合胃镜组织活检快速尿素酶试验对HP阴性进行有效评价。正常情况下人体肠道中有益菌和有害菌处于平衡状态,维持着人体健康,当这种平衡被打破,肠道菌群分布发生变化,肠道菌群失调,可引发各种疾病。乳酸杆菌和双歧杆菌为人体肠道中的有益菌,肠杆菌和肠球菌为人体肠道中的条件致病菌^[14]。本研究显示,乙组患者乳酸杆菌、双歧杆菌较甲组显著升高,乙组患者肠杆菌、肠球菌较甲组显著下降,提示四联疗法对HP感染患者肠道菌群的改善作用明显优于三联疗法。TNF- α 、CRP、IL-6为常见炎症因子,炎症发生时其在血液中水平呈现相应改变,其水平升高可见于各类感染性疾病,对HP感染患者病情指示作用明显^[15]。本研究显示,乙组患者血清TNF- α 、CRP、IL-6水平较甲组显著下降,提示四联疗法对HP感染患者炎症的改善作用明显优于三联疗法。本研究显示,乙组患者不

不良反应发生率较甲组差异无统计学意义,提示四联疗法不会增加HP感染患者不良反应,安全性较高。

综上,三联疗法和四联疗法治疗HP感染均安全有效,但四联疗法具有更高HP根治率,对肠道菌群及炎症改善作用更明显,可供临床参考借鉴。但本研究样本量较小,有待进一步研究。

【参考文献】

- [1] 宫健康, 谢发平, 王凯, 等. 瑞巴派特联合益生菌辅助标准四联疗法对HP相关性十二指肠溃疡患者的疗效研究[J]. 实用药物与临床, 2019, 22(7):2563-2564.
- [2] 王伟山, 冯依玫, 张霞, 等. 2017—2018年青海刚察地区藏族人群幽门螺杆菌感染流行病学调查及相关因素分析[J]. 疾病监测, 2019, 34(7):524-526.
- [3] 王威, 李金平, 赵宗禹. 布拉氏酵母菌在治疗幽门螺杆菌感染中的应用现状[J]. 中国感染控制杂志, 2018, 12(7):8521-8523.
- [4] 王芬. 日本幽门螺杆菌感染管理指南(2016修订版)解读[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2019, 9(10):5630-5632.
- [5] Sumith K, Karmakar B C, Deepesh N, et al. N4-cytosine DNA methylation regulates transcription and pathogenesis in helicobacter pylori[J]. Nucleic Acids Res, 2018, 10(7):717-720.
- [6] Sharma T K, Young E L, Sherry M, et al. Evaluation of a rapid, new method for detecting serum IgG antibodies to helicobacter pylori[J]. Clin Chem, 2018, 5(5):5256-5257.
- [7] Zhang L, Hu W, Cho C H, et al. Reduced lysosomal clearance of autophagosomes promotes survival and colonization of helicobacter pylori: disruption of autophagy by H. pylori[J]. J Pathol, 2018, 244(4):5323-5326.
- [8] Teng G, Dai Y, Chu Y, et al. Helicobacter pylori induces caudal-type homeobox protein 2 and cyclooxygenase 2 expression by modulating microRNAs in esophageal epithelial cells[J]. Cancer Sci, 2018, 109(2):297-307.
- [9] Yakoob J, Abbas Z, Khan R, et al. Association of helicobacter pylori and protozoal parasites in patients with chronic diarrhoea[J]. Br J Biomed Sci, 2018, 75(3):1-5.
- [10] Noto J M, Chopra A, Loh J T, et al. Pan-genomic analyses identify key helicobacter pylori pathogenic loci modified by carcinogenic host microenvironments[J]. Gut, 2018, 67(10):1793-1799.
- [11] 刘颖, 朱以军, 王月, 等. 浙江金华地区幽门螺杆菌耐药性和耐药基因突变位点分析[J]. 国际流行病学传染病学杂志, 2018, 45(4):242-245.
- [12] 束庆文, 余海, 叶献词, 等. 铋剂四联疗法根除幽门螺杆菌疗效研究[J]. 安徽医药, 2018, 22(1):135-138.
- [13] 田英. 探讨益生菌联合铋剂四联治疗HP阳性慢性胃炎患者的临床疗效与安全性[J]. 中国医师杂志, 2019, 21(4):601-603.
- [14] 赵汝霖, 汪亚, 谢勇. 幽门螺杆菌感染与胃肠道微生态研究进展[J]. 重庆医科大学学报, 2019, 9(11):5639-5641.
- [15] 冯媛, 刘欣, 史海涛, 等. 幽门螺杆菌感染对溃疡性结肠炎患者炎性细胞因子水平和肠道菌群含量的影响[J]. 世界临床药物, 2019, 52(5):8974-8976.

收稿日期:2020-06-03 本文编辑:任洁