

消化系统疾病专题·论著

三联疗法联合布拉氏酵母菌治疗儿童 幽门螺杆菌感染的临床研究

赵红梅 欧阳红娟 段柏平 徐斌 陈志勇 唐娟 游洁玉

(湖南省儿童医院消化内科, 湖南 长沙 410007)

[摘要] **目的** 探讨以质子泵抑制剂(PPI)为基础的三联疗法联合布拉氏酵母菌对幽门螺杆菌(Hp)根除率和副作用的影响,以寻求更有效且副作用小的Hp根除方案。**方法** 采用前瞻性随机对照研究,选取确诊为Hp感染的患儿240例,随机分为三联疗法组和益生菌组,每组120例。三联疗法组给予阿莫西林[40 mg/(kg·d), Tid]、克拉霉素[15 mg/(kg·d), Bid]和奥美拉唑[0.7~0.8 mg/(kg·d), Qd]进行治疗,益生菌组在三联疗法的基础上增加布拉氏酵母菌(250 mg, Bid),疗程均为14 d。治疗过程中由患儿家长记录不良反应。停药4周后复查¹³C呼气试验评估Hp根除情况,比较两组根除率及副作用的发生率。**结果** 治疗后三联疗法组Hp根除率为75.8%(91/120),益生菌组为85.0%(102/120),差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗过程中副反应发生率比较:恶心、呕吐、腹痛在益生菌组稍低于三联疗法组,但差异无统计学意义(均 $P>0.05$);口腔炎、便秘、腹泻在益生菌组的发生率明显低于三联疗法组(均 $P<0.05$)。**结论** 三联疗法联合布拉氏酵母菌并不能显著提高Hp的根除率,但能明显降低治疗过程中口腔炎、便秘及腹泻的发生率。

[中国当代儿科杂志, 2014, 16(3): 230-233]

[关键词] 幽门螺杆菌; 布拉氏酵母菌; 三联疗法; 儿童

Clinical effect of triple therapy combined with *Saccharomyces boulardii* in the treatment of *Helicobacter pylori* infection in children

ZHAO Hong-Mei, OU-YANG Hong-Juan, DUAN Bo-Ping, XU Bin, CHEN Zhi-Yong, TANG Juan, YOU Jie-Yu.
Department of Gastroenterology, Hunan Children's Hospital, Changsha 410007, China (You J-Y, Email: yjy6601@sina.com)

Abstract: Objective To evaluate the clinical effect of proton pump inhibitor-based triple therapy combined with *Saccharomyces boulardii* in the treatment of *Helicobacter pylori* (Hp) infection among children in terms of Hp eradication rate and incidence of adverse events. **Methods** A prospective randomised controlled study was conducted on 240 children with a confirmed diagnosis of Hp infection. These patients were randomized into triple therapy ($n=120$) and probiotics groups ($n=120$). The triple therapy group received amoxicillin [40 mg/(kg·d), Tid], clarithromycin [15 mg/(kg·d), Bid] and omeprazole [0.7-0.8 mg/(kg·d), Qd], while the probiotics group received *Saccharomyces boulardii* (250 mg, Bid) in addition to triple therapy. The course of treatment was 14 days in both groups. The adverse events in subjects were recorded by their parents during treatment. Hp eradication was evaluated by ¹³C breath test at 4 weeks after treatment, and the eradication rate and incidence of adverse events were compared between the two groups. **Results** The Hp eradication rates were 75.8% (91/120) in the triple therapy group and 85% (102/120) in the probiotics group ($P>0.05$). Compared with the triple therapy group, the probiotics group had nonsignificantly lower incidence of nausea, vomiting, and abdominal pain ($P>0.05$) and significantly lower incidence of stomatitis, constipation and diarrhea ($P<0.05$). **Conclusions** Triple therapy combined with *Saccharomyces boulardii* cannot significantly increase Hp eradication rate, but can significantly reduce the incidence of stomatitis, constipation, and diarrhea during treatment.

[Chin J Contemp Pediatr, 2014, 16(3): 230-233]

Key words: *Helicobacter pylori*; *Saccharomyces boulardii*; Triple therapy; Child

[收稿日期] 2013-11-09; [接受日期] 2014-02-10

[作者简介] 赵红梅,女,硕士,主治医师。

[通信作者] 游洁玉,女,主任医师。

幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, Hp) 感染是儿童消化不良、慢性胃炎和消化性溃疡的主要病因,也是胃恶性肿瘤及胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤的主要危险因子,WHO 将其分类为恶性肿瘤的相关因子^[1]。据报道全球近 50% 的人感染该细菌^[2]。目前,西方国家发病率在不断下降,而在发展中国家还有很高的发病率。根据欧洲和北美出版的指南以及我国 Hp 诊治指南推荐使用的一线治疗方案均为质子泵抑制剂 (proton pump inhibitor, PPI) 联合阿莫西林和克拉霉素^[3]。然而联合应用抗生素及长期使用 PPI 所引起的抗生素耐药及其相关副作用是导致治疗失败的主要原因。为了提高以 PPI 为基础的一线三联疗法的根除率,以下临床治疗方案值得提倡,主要包括延长治疗时间、使用新的抗生素 (如喹诺酮类)、初次选择四联疗法或在三联疗法中增加益生菌等^[2]。

由于儿童特殊人群用药的限制,增加益生菌成为最佳选择。益生菌属于微生物,口服后,在肠道微生态产生有益作用并改善健康状态。体外研究发现益生菌有如下作用机制: (1) 益生菌产生的乳酸可以引起胃内 pH 值下降,从而对抗 Hp 产生的尿素酶; (2) 乳酸杆菌产生的细菌素可以杀死 Hp; (3) 乳酸杆菌可以阻止 Hp 在胃上皮细胞定植; (4) 粘蛋白的产生和免疫反应可稳定胃黏膜的屏障功能^[4]。此外,亦有研究表明益生菌能减少抗生素的副作用和改善治疗的耐受性^[5]。布拉氏酵母菌是一种从荔枝皮分离出来的天然抵抗抗生素、胃酸及蛋白酶分解的非致病性酵母菌。布拉氏酵母菌可通过抑制核因子- κ B (NF- κ B) 易位入细胞核从而发挥抗菌和抗炎活性,并能刺激胃肠道固有免疫^[6]。故本次研究选取三联疗法联合布拉氏酵母菌的治疗方法,探讨该方法对 Hp 根除率及其副作用的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象

采用前瞻性随机对照研究。2011 年 5~11 月在我院消化内科门诊及住院部就诊的符合诊断标准的 Hp 感染患儿 240 例,其中男 164 例 (68.3%),女 76 例 (31.7%),采用随机数字表法将患儿分为三联疗法组和益生菌组,每组 120 例。

1.2 诊断标准

Hp 阳性诊断标准:胃窦部黏膜尿素快速酶及 ¹³C 呼气试验结果阳性定义为 Hp 感染。所有患儿均接受电子胃十二指肠镜 (OLYMPUS GIF-260QA) 检查,排除食管炎、腐蚀性胃十二指肠炎及胃十二指肠肿瘤。排除标准: (1) 大于 18 岁; (2) 有胃手术史; (3) 对本研究使用的药物过敏; (4) 就诊前 4 周使用抗生素、PPI、H₂ 受体阻滞剂、铋盐或益生菌; (5) 有心、肺、肾功能不全者。研究对象均由监护人签署知情同意书。

1.3 治疗方法

三联疗法组给予奥美拉唑 [0.7~0.8 mg/(kg·d), Qd]、阿莫西林 [40 mg/(kg·d), Tid] 以及克拉霉素 [15 mg/(kg·d), Bid]; 益生菌组在三联疗法组的基础上添加布拉氏酵母菌冻干制剂 (250 mg, Bid, 亿活, 法国百科达制药厂生产)。两组治疗总疗程均为 14 d。所有患儿家属报告治疗期间任何副作用,并提供记录所有副反应的清单,如上腹痛、腹泻、食欲减退、便秘和口腔炎等,且给每个副反应的严重程度分级:轻度 (影响可以观察到,但可以被忽略),中度 (影响有时干扰日常活动)、重度 (影响持续干扰日常活动)。

1.4 疗效判断及副作用评估

服用完 80% 以上的药物认为是完成了疗程,患儿的副作用在完成疗程后进行评估。Hp 成功根除是指在治疗停止后 4 周行 ¹³C 呼气试验阴性。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 13.0 统计软件对数据进行统计学分析,计量资料采用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,两组间比较采用 *t* 检验;计数资料以率 (%) 表示,组间比较采用卡方检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿一般资料比较

两组患儿在年龄、性别及疾病诊断方面差异均无统计学意义 (均 *P* > 0.05),见表 1。

2.2 两组患儿根除率的比较

所有患儿都遵照治疗方案进行治疗,无失访病例。三联疗法组的 Hp 根除率为 75.8%,而益生菌组为 85.0%,虽然益生菌组根除率高于三联疗法

组, 但差异无统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组患儿治疗过程中副作用的比较

治疗期间记录的副反应中, 益生菌组的患儿口腔炎、便秘及腹泻发生频率均明显低于三联疗法

组 (均 $P < 0.05$); 其他副作用如恶心、呕吐和腹痛在两组间差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。见表 3。

表 1 两组患儿一般情况比较

组别	例数	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	性别 [例 (%)]		疾病 [例 (%)]			
			男	女	浅表性胃炎	胃溃疡	十二指肠溃疡	十二指肠球炎
三联疗法组	120	9 ± 2	78(65.0)	42(35.0)	82(68.3)	14(11.7)	9(7.5)	15(12.5)
益生菌组	120	7 ± 2	86(71.7)	34(28.3)	78(65.0)	16(13.3)	12(10.0)	14(11.7)
$t(\chi^2)$ 值		2.23	(1.232)				(0.696)	
P 值		0.97	0.267				0.874	

表 2 两组 Hp 根除率的比较 [例 (%)]

组别	例数	成功根除	失败
三联疗法组	120	91(75.8)	29(24.2)
益生菌组	120	102(85.0)	18(15.0)
χ^2 值		3.201	
P 值		0.074	

表 3 两组治疗期间副作用的比较 [例 (%)]

治疗过程中 的副作用	三联疗法组 ($n=120$)	益生菌组 ($n=120$)	χ^2 值	P 值
恶心				
无	92(76.7)	98(81.7)	1.628	0.653
轻	20(16.7)	18(15.0)		
中	6(5.0)	3(2.5)		
重	2(1.7)	1(0.8)		
呕吐				
无	78(65.0)	84(70.0)	3.039	0.386
轻	26(21.7)	28(23.3)		
中	9(7.5)	5(4.2)		
重	7(5.8)	3(2.5)		
口腔炎				
无	103(85.8)	116(96.7)	9.772	0.021
轻	15(12.5)	3(2.5)		
中	1(0.8)	0(0)		
重	1(0.8)	1(0.8)		
腹痛				
无	98(81.7)	100(83.3)	0.603	0.896
轻	12(10.0)	13(10.8)		
中	6(5.0)	4(3.3)		
重	4(3.3)	3(2.5)		
便秘				
无	89(74.2)	107(89.2)	9.378	0.025
轻	23(19.2)	9(7.5)		
中	7(5.8)	3(2.5)		
重	1(0.8)	1(0.8)		
腹泻				
无	73(60.8)	93(77.5)	7.842	0.049
轻	27(22.5)	16(13.3)		
中	13(10.8)	7(5.8)		
重	7(5.8)	4(3.3)		

3 讨论

Hp 是儿童胃炎、消化性溃疡的主要病因, 有胃部症状的儿童中感染率达 65%, 虽然在发达国家呈明显下降趋势, 但在发展中国家仍呈较高的患病率^[7]。Hp 感染在儿童期常常可引起胃炎、胃溃疡及十二指肠溃疡等, 成年后甚至会引起恶性肿瘤, 所以根除 Hp 势在必行^[8]。目前标准根除性治疗方案为三联疗法, 即 PPI 联合两种抗生素 (阿莫西林 + 克拉霉素), 疗程为 7~14 d^[9]。目前使用传统三联疗法对 Hp 的根除治愈率出现下降趋势, 特别是在儿童患者, 大约 30%~40% 的病人根除失败^[9]。因此, 众多学者试图寻找到更好的方法改善根除率。这些方法包括延长治疗时间或使用新的抗生素、四联疗法、序贯疗法和增加益生菌等。其中益生菌能有效减少或阻止 Hp 感染。然而, 由于微生态制剂在体外有很高的有效性而在体内无效, 因此临床研究就显得更为重要。本组研究采用前瞻性随机研究, 结果显示, 添加布拉氏酵母菌组根除率增加约 10%, 但与传统的三联疗法比较, 差异无统计学意义, 这与 Gotteland 等^[10]的报告一致。近期一份 meta 分析结论也表明, 治疗方案中添加益生菌最高的 Hp 根除率为 84%, 而未加组最高的根除率为 75%^[11]。因此, 布拉氏酵母菌作为唯一干预因素, 其根除 Hp 的有效性还有待进一步研究。还有其他类似研究报告, 如增加益生菌和乳铁蛋白, 但目前还没有对这些研究的全面评价^[12]。

对于根除过程中的副作用, 有针对成人的研究结果显示, 布拉氏酵母菌在腹泻、便秘及口腔

炎方面的副作用明显减少,耐受性好于治疗组^[13]。这可能是由于抗生素相关副作用(腹胀、恶心、腹泻、便秘、食欲减退和呕吐)跟肠道内微生物数量及种类的改变有关。抗Hp的标准三联疗法可能会引起肠道菌群紊乱,产生相应的副作用;而在抗Hp时补充益生菌,则可以稳定微生态环境,还可以阻止一些最常见的抗生素相关性副作用,如腹泻。有学者对益生菌联合治疗Hp的相关文章进行了meta分析,结果显示添加益生菌组副作用的发生率为25%,而对照组为39%,特别是与腹泻的相关性,全球的OR值是0.44^[14]。本研究结果也证实了增加布拉氏酵母菌组能有效降低口腔炎、便秘和腹泻的发生率,与三联疗法组比较差异有统计学意义。

综上所述,三联疗法联合布拉氏酵母菌并不能显著提高Hp的根除率,但能明显降低治疗过程中口腔炎、便秘及腹泻的发生率,值得推广以提高Hp根除治疗时患儿的耐受性和依从性。

[参 考 文 献]

- [1] 储波,蒋丽蓉,周莎,等. 幽门螺杆菌菌株类型与儿童上消化道疾病的关系[J]. 中国当代儿科杂志, 2007, 9(3): 201-204.
- [2] Go MF, Crowe SE. Virulence and pathogenicity of *Helicobacter pylori*[J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2000, 29(3): 649-670.
- [3] Malfertheine P, Megraud F, O' Morain C, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report[J]. *Gut*, 2007, 56(6): 772-781.
- [4] Lionetti E, Indrio F, Pavone L, et al. Role of probiotics in pediatric patients with *Helicobacter pylori* infection: a comprehensive review of the literature[J]. *Helicobacter*, 2010, 15(2): 79-87.
- [5] Scaccianoce G, Zullo A, Hassan C, et al. Triple therapies plus different probiotics for *Helicobacter pylori* eradication[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2008, 12(4): 251-256.
- [6] Vandenplas Y, Brunser O, Szajewska H. *Saccharomyces boulardii* in childhood[J]. *Eur J Pediatr*, 2009, 168(3): 253-265.
- [7] Rowland M, Daly L, Vaughan M, et al. Age-specific incidence of *Helicobacter pylori*[J]. *Gastroenterology*, 2006, 130(1): 65-72.
- [8] Wizla-Derambure N, Michaud L, Ategbo S, et al. Familial and community environmental risk factors for *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2001, 33(1): 58-63.
- [9] Oderda G, Shcherbakov P, Bontems P, et al. European Pediatric Task Force on *Helicobacter pylori*. Results from the pediatric European register for treatment of *Helicobacter pylori* (PERTH) [J]. *Helicobacter*, 2007, 12(2): 150-156.
- [10] Gotteland M, Poliak L, Cruchet S, et al. Effect of regular ingestion of *Saccharomyces boulardii* plus inulin or *Lactobacillus acidophilus* LB in children colonized by *Helicobacter pylori*[J]. *Acta Paediatrica*, 2005, 94(12): 1-6.
- [11] de Bortoli N, Leonardi G, Ciancia E, et al. *Helicobacter pylori* eradication: a randomized prospective study of triple therapy versus triple therapy plus lactoferin and probiotics[J]. *Am J Gastroenterol*, 2007, 102(5): 951-956.
- [12] 童锦禄,冉志华,木沈骏,等. 益生菌联合标准三联疗法根除幽门螺杆菌的荟萃分析[J]. 胃肠病学, 2007, 11(11): 662-666.
- [13] Szajewska H, Horvath A, Piwowarczyk A. Meta-analysis: the effects of *Saccharomyces boulardii* supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during treatment[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2010, 32(9): 1069-1079.
- [14] Tong JL, Ran ZH, Shen J, et al. Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during *Helicobacter pylori* eradication therapy[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2007, 25(2): 155-168.

(本文编辑: 周勇)