

论著·临床研究

不同治疗方案对儿童幽门螺杆菌感染的临床疗效评价

朱香丽¹ 刘峥¹ 吴忠强¹ 李栋² 江爱萍¹ 于桂霞¹

(1. 山东省泰安市妇幼保健院儿科, 山东 泰安 271000;

2. 泰山医学院公共卫生学院, 山东 泰安 271016)

[摘要] **目的** 评价4种幽门螺杆菌(*H.pylori*)感染根除方案:序贯疗法、三联疗法、序贯合用乳酸菌及三联合用乳酸菌疗法的疗效。**方法** 416例*H.pylori*感染患者随机分为4组:序贯疗法(102例)、三联疗法(100例)、序贯合用乳酸菌(109例)及三联合用乳酸菌(105例)组。分析4组患儿的临床疗效、*H.pylori*根除率、成本/效果比值及不良反应发生率等。**结果** 4组治疗方案的疗效以序贯合用乳酸菌或三联合用乳酸菌组的疗效较好($P<0.05$)。4种治疗方案显效率及*H.pylori*根除率均以序贯合用乳酸菌组最高,其次为三联合用乳酸菌组,三联疗法组最低($P<0.05$)。4组患儿的成本/效果比值以序贯疗法组最低、序贯合用乳酸菌组次低,三联合用乳酸菌组最高($P<0.01$)。不良反应发生率最低的是序贯合用乳酸菌组,次低为三联合用乳酸菌组,最高的为三联疗法组。**结论** 序贯合用乳酸菌疗法为最佳儿童幽门螺杆菌感染根除治疗方案。

[中国当代儿科杂志, 2017, 19(6): 672-676]

[关键词] 幽门螺杆菌; 治疗; 乳酸菌; 疗效; 儿童

Clinical effects of different therapeutic regimens for *Helicobacter pylori* infection in children

ZHU Xiang-Li, LIU Zheng, WU Zhong-Qiang, LI Dong, JIANG Ai-Ping, YU Gui-Xia. Department of Pediatrics, Tai'an Maternal and Child Health Care Hospital, Tai'an, Shandong 271000, China (Li D, Email: 1850360706@qq.com)

Abstract: Objective To investigate the clinical effects of sequential therapy, triple therapy, sequential therapy combined with Lactobacillus, and triple therapy combined with Lactobacillus in the eradication of *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) infection in children. **Methods** A total of 416 children with *H.pylori* infection were randomly assigned to sequential group (102 children), triple group (100 children), sequential-Lactobacillus group (109 children), and triple-Lactobacillus group (105 children). The clinical outcome, *H.pylori* eradication rate, cost-effect ratio, and incidence of adverse events were compared between the four groups. **Results** The sequential-Lactobacillus and triple-Lactobacillus groups had significantly better clinical outcomes than the sequential group and the triple group ($P<0.05$). The sequential-Lactobacillus group had the highest marked response rate, followed by the triple-Lactobacillus group. The triple group had the lowest marked response rate. The sequential-Lactobacillus group also had the highest *H.pylori* eradication rate, followed by the triple-Lactobacillus group. The triple group had the lowest *H.pylori* eradication rate ($P<0.05$). The sequential group had the lowest cost-effect ratio, followed by the sequential-Lactobacillus group. The triple group had the highest cost-effect ratio ($P<0.01$). The sequential-Lactobacillus group had the lowest incidence rate of adverse events, followed by the triple-Lactobacillus group. The triple group had the highest incidence rate. **Conclusions** Sequential therapy combined with Lactobacillus seems to be the best regimen for the eradication of *H.pylori* infection in children.

[Chin J Contemp Pediatr, 2017, 19(6): 672-676]

Key words: *Helicobacter pylori*; Treatment; Lactobacillus; Clinical effect; Child

自1983年澳大利亚学者Warren和Marshall从胃黏膜活检标本中分离并培养出幽门螺杆菌

(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*)以来,幽门螺杆菌受到全球科学家的密切关注。据统计^[1],全球约有

[收稿日期] 2016-12-04; [接受日期] 2017-03-14

[作者简介] 朱香丽,女,硕士,主治医师。

[通信作者] 李栋,男,教授。

50%的自然人口感染 *H.pylori*，而且儿童时期容易受到 *H.pylori* 侵袭感染^[2]。Nguyen 等^[3]研究也显示：成人的 *H.pylori* 感染多数发生在儿童时期，一旦感染，很少能自然根除。*H.pylori* 耐药现象及耐药菌株逐渐增多。2011年 Liu 等^[5]研究显示：*H.pylori* 对克拉霉素、甲硝唑、阿莫西林的耐药率分别为 84.9%、61.6% 和 0%。2014年王玉环等^[6]研究显示，*H.pylori* 对克拉霉素、甲硝唑、阿莫西林的耐药率分别为 34.9%、49.2% 和 6.2%。中华医学会儿科学分会幽门螺杆菌学组 / 全国幽门螺杆菌科研协作组多中心临床研究^[7]显示，*H.pylori* 对克拉霉素、甲硝唑的耐药率为 27.6%、75.6%。因此，*H.pylori* 感染的根治方案面临新的挑战。

近年有研究^[8-9]表明，益生菌也具有抑制 *H.pylori* 的作用；益生菌及其代谢产物能抑制 *H.pylori* 的侵袭、定植，且能减少 *H.pylori* 引起的 IL-8 分泌，减轻炎性反应。有 Meta 分析^[8-11]指出，联合微生态制剂治疗 *H.pylori* 感染，可减少 *H.pylori* 根治过程中不良反应，并提高患儿的依从性。Lionetti 等^[12]研究亦证实，益生菌可有效预防、减少抗生素导致的不良反应，以及 *H.pylori* 再感染

及并发症的发生，并减少 *H.pylori* 的胃内定植。

本研究旨在评价根治 *H.pylori* 感染的 4 种方案(表 1)：序贯疗法、三联疗法、序贯合用乳酸菌、三联合用乳酸菌在 *H.pylori* 根除率、成本 / 效果比、不良反应发生率等方面的优劣，试图寻找一种根除 *H.pylori* 感染的最佳治疗方案。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集 2012 年 5 月至 2015 年 12 月泰安市妇幼保健院诊断的 416 例 *H.pylori* 感染患者(具有上消化道症状且 ¹³C- 尿素呼气试验阳性)。所有研究对象从未接受过 *H.pylori* 根除治疗；治疗前至少 2 周内无抗生素、质子泵抑制剂使用史。年龄 3~14 岁，平均 7.6 ± 2.9 岁，其中 241 例(62.7%) 男性患者，175 例(37.3%) 女性患者。416 例患儿按照治疗方案随机分为序贯疗法(102 例)、三联疗法(100 例)、序贯合用乳酸菌(109 例)、三联合用乳酸菌(105 例)4 个组，并在疗程结束 4 周后评估疗效、复测 *H.pylori*。

表 1 *H.pylori* 感染根治的 4 种方案

组别	质子泵	抗生素	微生态制剂
序贯疗法	奥美拉唑 × 10 d	阿莫西林克拉维酸钾 × 5 d → 克拉霉素 × 5 d + 甲硝唑 × 5 d	
三联疗法	奥美拉唑 × 14 d	阿莫西林克拉维酸钾 × 14 d + 克拉霉素 × 14 d	
序贯合用乳酸菌	奥美拉唑 × 10 d	阿莫西林克拉维酸钾 × 5 d → 克拉霉素 × 5 d + 甲硝唑 × 5 d	复方乳酸菌胶囊 × 10 d
三联合用乳酸菌	奥美拉唑 × 14 d	阿莫西林克拉维酸钾 × 14 d + 克拉霉素 × 14 d	复方乳酸菌胶囊 × 14 d

1.2 疗效评价及成本 / 效果比值计算

对患儿的临床症状及程度进行定量评分(表 2)，并根据临床疗效评估标准(表 3)^[13]进行疗效评估。治疗后 ¹³C- 尿素呼气试验转阴可判定为幽门螺旋杆菌根除^[14]。

表 2 患儿症状及程度评分标准

评分	评分标准
0 分	无腹痛、食欲不振等消化系统症状
1 分	偶尔(每周或每 3 天左右)有腹痛、食欲不振等消化系统症状，症状较轻
2 分	腹痛、食欲不振等消化系统症状经常(每天)出现；用药能缓解
3 分	腹痛、食欲不振等消化系统症状严重；用药难以缓解

表 3 疗效评估依据

疗效	评估依据
显效	临床症状消失或基本消失
好转	临床症状有所改善或明显减轻
无效	临床症状无改善或症状加重

成本 / 效果比值 = 1 疗程药物费用 / 治疗前后症状评分差值 + 2 (使分母不为零)。

1.3 *H.pylori* 感染的检测

¹³C- 尿素呼气试验(¹³C-UBT)检测胃内 *H.pylori* 定植密度，检测值(delta over baseline, DOB) ≥ 4 提示 *H.pylori* 感染；DOB 值 < 4，提示 *H.pylori* 感染阴性。

1.4 不良反应的观察

观察各组腹泻、腹胀、恶心、食欲减退、皮疹等不良反应的发生情况。

不良反应发生率 = 发生不良反应的病例数 / 总病例数 × 100%。

1.5 统计学分析

用 SPSS 20.0 统计软件进行处理数据。正态分布的计量资料用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 多组间比较采用方差分析; 计数资料采用百分率表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 等级资料多组间比较采用秩和检验, 两两比较采用 Nemenyi 检验进行。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般资料

4 组患儿的年龄、性别构成比、治疗前症状程度评分的差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 4 组患者的一般资料 [n (%) 或 ($\bar{x} \pm s$)]

组别	例数	男	女	平均年龄	症状评分
序贯疗法	102	62(62.8)	40(37.2)	7.7 ± 2.8	1.8 ± 0.7
三联疗法	100	56(65.0)	44(35.0)	7.6 ± 2.8	1.8 ± 0.8
序贯合用乳酸菌	109	64(64.2)	45(35.8)	7.3 ± 3.0	1.9 ± 0.8
三联合用乳酸菌	105	59(59.1)	46(41.0)	7.6 ± 2.9	1.9 ± 0.7
F 值 (χ^2 值)		(0.652)		0.550	0.162
P 值		0.884		0.649	0.922

2.2 临床疗效比较

4 组患儿临床疗效的差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 以序贯合用乳酸菌或三联合用乳酸菌组的疗效较好 ($P < 0.05$), 序贯疗法和三联疗法之间以及序贯合用乳酸菌及三联合用乳酸菌组之间的疗效差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 4。

表 4 4 组患儿的临床疗效比较 [例 (%)]

组别	例数	无效	好转	显效	平均秩次
序贯疗法	102	6(5.9)	14(13.7)	82(80.4)	201.77
三联疗法	100	8(8.0)	18(18.0)	74(74.0)	188.43
序贯合用乳酸菌	109	3(2.8)	7(6.4)	99(90.8)	223.44 ^{a,b}
三联合用乳酸菌	105	4(3.8)	8(7.6)	93(88.6)	218.63 ^{a,b}
Hc 值				13.402	
P 值				0.004	

注: a 示与序贯疗法组比较, $P < 0.05$; b 示与三联疗法组比较, $P < 0.05$

4 种治疗方案的显效率及 *H.pylori* 根除率以序贯合用乳酸菌组最高, 其次为三联合用乳酸菌组, 三联疗法组最低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 各组治疗显效率的比较 [例 (%)]

组别	例数	显效	根除率
序贯疗法	102	82(80.4)	86(84.3)
三联疗法	100	74(74.0) ^a	81(81.0) ^a
序贯合用乳酸菌	109	99(90.8) ^{a,b}	101(92.7) ^{a,b}
三联合用乳酸菌	105	93(88.6) ^{a,b,c}	96(91.4) ^{a,b,c}
χ^2 值		13.566	8.945
P 值		0.004	0.030

注: a 示与序贯疗法组比较, $P < 0.05$; b 示与三联疗法组比较, $P < 0.05$; c 示与序贯合用乳酸菌组比较, $P < 0.05$ 。

2.3 4 组患儿的成本 / 效果比值

4 组患儿的成本 / 效果比值以序贯疗法组最低, 序贯合用乳酸菌组次低, 三联合用乳酸菌组最高, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。见表 6。

2.4 不良反应发生率比较

4 组患儿中不良反应发生率最低的是序贯合用乳酸菌组, 次低为三联合用乳酸菌组, 最高的为三联疗法组。见表 7、8。

表 6 4 组患儿的成本 / 效果分析 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	成本 / 效果比值
序贯疗法	102	23 ± 10
三联疗法	100	60 ± 34 ^a
序贯合用乳酸菌	109	32 ± 8 ^{a,b}
三联合用乳酸菌	105	72 ± 23 ^{a,b,c}
F 值		72.171
P 值		<0.001

注: a 示与序贯疗法组比较, $P < 0.05$; b 示与三联疗法组比较, $P < 0.05$; c 示与序贯合用乳酸菌组比较, $P < 0.05$ 。

表 7 各组不良反应发生率的比较 [例 (%)]

组别	例数	不良反应
序贯疗法	102	17(16.7)
三联疗法	100	23(23.0) ^a
序贯合用乳酸菌	109	6(5.50) ^{a,b}
三联合用乳酸菌	105	11(10.5) ^{a,b,c}
χ^2 值		15.188
P 值		0.002

注: a 示与序贯疗法组比较, $P < 0.05$; b 示与三联疗法组比较, $P < 0.05$; c 示与序贯合用乳酸菌组比较, $P < 0.05$ 。

表8 4组患儿的不良反应发生情况 [例(%)]

组别	例数	腹泻	腹胀	皮疹	口干口苦	食欲减退	头昏乏力	恶心	合计
序贯疗法	102	7(6.9)	5(4.9)	0(0)	3(2.9)	1(1.0)	0(0)	1(1.0)	17(16.7)
三联疗法	100	4(4.0)	4(4.0)	2(2.0)	4(4.0)	4(4.0)	3(3.0)	1(1.0)	23(13.0)
序贯合用乳酸菌	109	1(0.9)	1(0.9)	0(0)	3(2.8)	0(0)	1(0.9)	0(0)	6(5.5)
三联合用乳酸菌	105	2(1.9)	3(2.9)	1(1.0)	2(1.9)	1(1.0)	0(0)	1(1.0)	10(9.5)

3 讨论

益生菌是指适当摄入后对人体有益的微生物制剂,能够提高机体的健康水平,调整或维持机体微生态平衡。付尚勤等^[15]发现益生菌对 *H.pylori* 感染有辅助治疗作用,可消除或减轻根除幽门螺杆菌过程中的肠道微生态失衡。Khami 等^[16]研究显示,某些益生菌具有广谱的抗菌活性,不仅可抑制 *H.pylori* 在胃黏膜上皮细胞的生长和定植,而且还可增加消化道内其他有益菌的数量和活性,并能抑制 *H.pylori* 感染后的炎症反应及免疫反应,改善与抗生素相关的不良反应。*H.pylori* 感染后应用益生菌,可降低 *H.pylori* 的定植率和感染率,改善 *H.pylori* 感染所致的相关症状、提高根除率及减少不良反应。益生菌的联合使用为根除 *H.pylori* 感染提供了新思路。

复合乳酸菌是目前临床常用的一种益生菌,其主要成分包括乳酸乳杆菌、乳酸链球菌和嗜酸乳杆菌。Hsieh 等^[17]研究发现,乳酸杆菌能抑制 *H.pylori* 粘附到胃黏膜上皮细胞并有效抑制其在细胞内的生长。袁泉等^[18]报道抗生素和益生菌联合使用,不仅有利于平衡肠道正常菌群,降低抗生素的副作用,还可通过产生乳酸抑制 *H.pylori* 尿素酶的活性,保护菌体,有利于其生长。Du 等^[19]研究发现三联疗法联合嗜乳酸杆菌方案使 *H.pylori* 根除率明显增加。谭晓林等^[20]研究显示,采用三联或四联疗法联合复合乳酸菌治疗的患者, *H.pylori* 感染的根除率较高,不良反应发生率较低。Zojaji 等^[21]研究也认为 *H.pylori* 感染根除治疗的过程中益生菌辅助不但能提高根除率,还能减少不良反应的发生率,如上腹部不适、恶心、呕吐、腹胀、腹泻、味觉异常,甚至伪膜性肠炎的发生。

本研究结果也证实,合用益生菌的序贯疗法和三联疗法组的根除率均高于单纯的序贯疗法和三联疗法组,与国内外研究一致。

本研究在完成治疗的 416 例 *H.pylori* 感染患者中发现 57 例 (13.7%) 发生了不同程度的药物不良反应,不良反应发生率最低的是合用了益生菌的序贯疗法和三联疗法组,不良反应发生率最高的是三联疗法组。与国内外研究相符。

药物经济学对临床治疗方案的评价,在于平衡成本与效果^[21]。本研究成本/效果比值以序贯疗法组低、也就是最经济,其次是合用益生菌的序贯疗法组。

综上所述,合用益生菌的根除 *H.pylori* 序贯疗法的疗程短、根除率高、不良反应发生率低,成本/效果比相对合理,为儿童幽门螺杆菌感染的最佳根除治疗方案。但关于选择何种益生菌、何时加用益生菌以及益生菌的疗程还有待于进一步的临床研究。

[参 考 文 献]

- [1] Rowland M, Daly L, Vaughan M, et al. Age-specific incidence of *Helicobacter pylori*[J]. *Gastroenterology*, 2006, 130(1): 65-72.
- [2] 张双红, 朱莹. 儿童幽门螺杆菌感染研究进展 [J]. *临床儿科杂志*, 2015, 33(4): 391-395.
- [3] Nguyen TV, Bengtsson C, Nguyen GK, et al. Age as risk factor for *Helicobacter pylori* recurrence in children in Vietnam[J]. *Helicobacter*, 2012, 17(6): 452-457.
- [4] 胡伏莲. 幽门螺杆菌感染的流行病学 [J]. *中国医刊*, 2007, 42(2): 17-18.
- [5] Liu G, Xu X, He L, et al. Primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* isolated from Beijing children[J]. *Helicobacter*, 2011, 16(5): 356-362.
- [6] 王玉环, 黄瑛, 王传清, 等. 儿童结节性胃炎幽门螺杆菌耐药性分析 [J]. *临床儿科杂志*, 2014, 32(10): 903-906.
- [7] 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组 / 全国幽门螺杆菌科研协作组. 中国幽门螺杆菌耐药状况以及耐药对治疗的影响 - 全国多中心临床研究 [J]. *胃肠病学*, 2007, 12(9): 525-530.
- [8] 张勇, 李锦霞. 布拉酵母菌对三联疗法治疗儿童幽门螺杆菌感染的影响 [J]. *临床儿科杂志*, 2012, 30(10): 928-931.
- [9] Zou J, Dong J, Yu X. Meta-analysis: *Lactobacillus* containing quadruple therapy versus standard triple first-line therapy for *Helicobacter pylori* eradication[J]. *Helicobacter*, 2009, 14(5): 97-107.

- [10] Li S, Huang XL, Sui JZ, et al. Meta-analysis randomized controlled trials on the efficacy of probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy in children[J]. *Eur J Pediatr*, 2014, 173(2): 153-161.
- [11] 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组 / 全国幽门螺杆菌研究协作组. 第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告 [J]. *中华内科杂志*, 2012, 51(10): 832-837.
- [12] 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.
- [13] 徐龙, 刘子仲, 舒建昌. 儿童序贯疗法与传统三联疗法根除儿童幽门螺杆菌的疗效比较 [J]. *中国当代医药*, 2013, 20(8): 49-51.
- [14] 张运玲, 朱朝敏. 儿童幽门螺杆菌感染的诊断与治疗 [J]. *实用儿科临床杂志*, 2012, 27(19): 1541-1544.
- [15] 付尚勤, 谢步善, 万伦常. 益生菌联合标准三联疗法治疗 Hp 阳性消化性溃疡的疗效 [J]. *实用临床医药杂志*, 2014, 18(13): 111-112.
- [16] Khani S, Hosseini HN, Taheri M, et al. Probiotics as an alternative strategy for prevention and treatment of human diseases: a review[J]. *Inflamm Allergy Drug Targets*, 2012, 11(2): 79-89.
- [17] Hsieh P, Tsai YC, Chen YC, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* infection by the probiotic strains *Lactobacillus johnsonii* MH-68 and *L. salivarius* ssp. *salicinius* AP-32[J]. *Helicobacter*, 2012, 17(6): 466-477.
- [18] 袁泉, 徐秀芬, 刘桂芳. 双歧杆菌三联活菌胶囊联合四联疗法治疗幽门螺杆菌的临床观察 [J]. *中国实用医药*, 2016, 11(5): 1-3.
- [19] Du YQ, Su T, Fan JG, et al. Adjuvant probiotics improve the eradication effect of triple therapy for *Helicobacter pylori* infection[J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(43): 6302-6307.
- [20] 谭晓林, 谢彩虹, 赵超, 等. 复合乳酸菌联合三联疗法及四联疗法根治幽门螺杆菌的疗效 [J]. *临床医学工程*, 2015, 2(8): 1054-1055.
- [21] Zojaji H, Ghobakhloo M, Rajabalinia H, et al. The efficacy and safety of adding the probiotic *Saccharomyces boulardii* to standard triple therapy for eradication of *H. pylori*: a randomized controlled trial[J]. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*, 2013, 6(Suppl 1): S99-S104.
- [22] 陈太平, 吴冬妮, 陈曙东, 等. 药物经济学的评价方法及应用情况 [J]. *东南国防医药*, 2015, 17(6): 626-628.

(本文编辑: 俞燕)

· 消息 ·

2017 年全国新生儿颅脑超声诊断学习班通知

为提高对围产期脑损伤及其他中枢神经系统疾病的诊断水平, 充分利用已有的医疗资源, 推广颅脑超声检查诊断技术, 北京大学第一医院儿科按计划于 2017 年 8 月 22~26 日举办为期 5 天的新生儿颅脑超声诊断学习班。本班属国家级教育项目, 授课教师为本科及北京市著名专家教授。学习结束授予 10 学分。主要授课内容包括: 中枢神经系统解剖; 颅脑超声检查方法; 新生儿不同颅脑疾病超声诊断; 胎儿中枢神经系统的超声诊断; 鉴别诊断等。招收学员对象: 儿科新生儿专业医师, 超声专业医师及技师。学费: 1800 元。报名截止日期 2017 年 8 月 8 日(上课前 2 周)。2017 年 8 月 21 日(星期一)白天正式报到。

报名方法: 点击 <http://b1y8f04d.eventdove.com> 报名, 填写正确信息保存即可。或联系北京大学第一医院儿科颅脑超声室, 索要正式通知。

联系人: 王红梅, 刘黎黎。电话: 010-83573461 或 83573213。Email: bdy2002@163.com。邮编 100034。我们将在开班前 2 个月寄去正式通知。

北京大学第一医院儿科
2017 年 3 月 1 日