

质子泵抑制剂四联疗法联合双歧杆菌四联活菌对幽门螺杆菌感染伴胃溃疡的疗效

张伊莎¹, 冉令强², 杨 勇³, 单晓宇^{4*}

¹山东省第一荣军优抚医院消化内科, 山东 济南

²山东省康复医院急诊科, 山东 济南

³山东省第一荣军优抚医院内科, 山东 济南

⁴山东省康复医院内科, 山东 济南

收稿日期: 2024年6月23日; 录用日期: 2024年7月16日; 发布日期: 2024年7月25日

摘 要

目的: 探讨质子泵抑制剂四联疗法联合双歧杆菌四联活菌治疗幽门螺杆菌(Hp)感染阳性伴胃溃疡的临床效果。方法: 回顾性分析2020年1月至2023年12月收治的88例Hp阳性伴胃溃疡患者, 随机分为常规组和治疗组, 各44例, 常规组采用质子泵抑制剂四联疗法, 治疗组加用双歧杆菌四联活菌治疗。观察对比两组胃溃疡预后、Hp根除率、胃黏膜愈合修复前后评分、血清胃肠激素(胃泌素、胃动素、生长抑素)水平及不良反应情况。结果: 经分析, 治疗组胃溃疡愈合总体有效率、Hp根除率高于常规组(93.18% vs 81.82%, 72.72% vs 56.81%, $P < 0.05$); 治疗组胃黏膜损害修复评分、血清胃肠激素(水平胃泌素、胃动素、生长抑素)改善程度均优于常规组($P < 0.05$); 两组间不良反应发生率无统计学差异(11.36% vs 15.90%, $P = 0.56$)。结论: 质子泵抑制剂四联疗法联合双歧杆菌四联活菌对Hp感染阳性伴胃溃疡患者的溃疡愈合疗效显著, Hp根除率高, 且安全有效。

关键词

质子泵抑制剂, 双歧杆菌四联活菌片, 幽门螺杆菌, 胃溃疡, 胃肠激素

Clinical Efficacy of Proton Pump Inhibitor Quadruple Therapy Combined with Bifidobacterium Quadruple Live Bacterial Tablets in the Treatment of *Helicobacter pylori* Infection with Gastric Ulcer

*通讯作者。

文章引用: 张伊莎, 冉令强, 杨勇, 单晓宇. 质子泵抑制剂四联疗法联合双歧杆菌四联活菌对幽门螺杆菌感染伴胃溃疡的疗效[J]. 临床医学进展, 2024, 14(7): 1219-1225. DOI: 10.12677/acm.2024.1472135

Yisha Zhang¹, Lingqiang Ran², Yong Yang³, Xiaoyu Shan^{4*}¹Department of Gastroenterology, Shandong Province First Rongjun Youfu Hospital, Jinan Shandong²Emergency Department of Shandong Rehabilitation Hospital, Jinan Shandong³Internal Medicine Department of Shandong First Rongjun Youfu Hospital, Jinan Shandong⁴Internal Medicine Department of Shandong Rehabilitation Hospital, Jinan ShandongReceived: Jun. 23rd, 2024; accepted: Jul. 16th, 2024; published: Jul. 25th, 2024

Abstract

Objective: Exploring the clinical efficacy of proton pump inhibitor quadruple therapy combined with Bifidobacterium quadruple live bacterial tablets in the treatment of *Helicobacter pylori* (Hp) positive gastric ulcers. **Method:** A retrospective analysis was conducted on 88 Hp positive gastric ulcer patients admitted from January 2020 to December 2023. They were randomly divided into a control group and a treatment group, with 44 cases in each group. The control group received proton pump inhibitor quadruple therapy, while the treatment group received treatment with Bifidobacterium quadruple live bacterial tablets, observing and comparing the prognosis of gastric ulcers, Hp eradication rate, healing and repair of gastric mucosal injury, serum levels of gastrointestinal hormones (gastrin, motilin, somatostatin), and adverse reactions between the two groups. **Result:** After analysis, the overall effective rate and Hp eradication rate of gastric ulcer healing in the treatment group were higher than those in the conventional group (93.18% vs 81.82%, 72.72% vs 56.81%, $P < 0.05$); the treatment group showed better improvement in gastric mucosal damage repair score and serum gastrointestinal hormones (levels of gastrin, motilin, and somatostatin) compared to the conventional group ($P < 0.05$); There was no statistically significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups (11.36% vs 15.90%, $P = 0.56$). **Conclusion:** The combination of proton pump inhibitor quadruple therapy and Bifidobacterium quadruple live bacterial tablets has a significant therapeutic effect on ulcer healing in Hp positive gastric ulcer patients, with a high Hp eradication rate, and is safe and effective.

Keywords

Proton Pump Inhibitors, Bifidobacterium Quadruplex Live Bacterial Tablets, *Helicobacter pylori*, Gastric Ulcer, Gastrointestinal Hormones

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Open Access

1. 引言

目前认为, 胃溃疡的发病机制主要与胃酸分泌水平和 Hp 感染两大因素密切相关, 故抑酸治疗和抗 Hp 治疗是治疗胃溃疡的关键[1]。目前主流方案是质子泵抑制剂 + 两种抗菌药物 + 铋剂的四联疗法, 在有效胃酸分泌、抗 Hp 的同时保护胃黏膜[2]。但在临床上, 有些患者长期用药治疗后出现药效减弱, 无法根除 Hp 的情况[3] [4]。有研究[5]认为, 联合益生菌是治疗 Hp 感染的有效方案之一, 在《2022 中国幽门螺杆菌感染治疗指南》[6]中也推荐在初次和再次根除治疗 Hp 感染方案中加用益生菌。本研究旨在探讨质子泵抑制剂四联疗法联合双歧杆菌四联活菌治疗 Hp 感染伴胃溃疡的临床疗效。

2. 资料与方法

2.1. 研究对象

选择 2020 年 1 月至 2023 年 12 月收治的 Hp 阳性伴胃溃疡患者 88 例。

2.2. 纳入、排除标准

2.2.1. 纳入标准

(1) 需符合胃溃疡诊断标准[7]; (2) 13 C 呼气试验阳性证实 Hp 感染; (3) 既往未正规抗 Hp 治疗; (4) 遵医嘱、按疗程服用者。

2.2.2. 排除标准

(1) 具有胃溃疡相关手术史者; (2) 伴有消化道出血、穿孔等并发症者; (3) 肝、肾等重大器官功能不全者; (4) 合并恶性肿瘤者。

2.3. 研究方法

随机数字表法分为两组, 常规组和治疗组, 各 44 例。经伦理委员会批准, 常规组常规采用质子泵抑制剂四联疗法, 奥美拉唑肠溶胶囊 20 mg 餐前口服; 阿莫西林胶囊 1.0 g 餐后口服; 克拉霉素片 0.5 g 餐后口服; 枸橼酸铋钾胶囊 0.3 g 餐前口服, 均为每天 2 次, 疗程 2 周。治疗组在常规组四联疗法基础上加用双歧杆菌四联活菌治疗。双歧杆菌四联活菌片, 0.5 g 餐后口服, 每天 2 次, 疗程同为 2 周。两周后两组均继续服用奥美拉唑抑酸治疗 4~6 周。

2.4. 观察指标

2.4.1. 基本资料

收集两组基本资料如性别、年龄、病程、溃疡大小、分期等。

2.4.2. 溃疡愈合情况

治疗后通过复查胃镜, 观察溃疡愈合情况。分为临床治愈(疤痕愈合或无痕迹愈合)、显效(愈合达 H2 期)、有效(愈合达 H1 期)和无效[8]。总体有效为临床治愈、显效和有效患者所占比例, 比较两组治疗前后统计学差异。

2.4.3. Hp 根除指标

若 13 C 呼气试验结果为阴性, 则 Hp 根除成功, 否则为未根除。

2.4.4. 胃黏膜损害修复程度

内镜下取病灶处胃黏膜组织, 进行治疗前后病理学检查。采用直观模拟评分法将病变黏膜厚度、炎症细胞浸润程度、腺体形态改变程度、腺体密度减少情况分为正常、轻度、中度和重度, 并分别记 0、1、2 和 3 分[9], 比较两组治疗前后统计学差异。

2.4.5. 胃肠激素水平变化

采用 ELISA 法检测患者治疗前后血清胃泌素、胃动素、生长抑素水平, 并比较两组治疗前后统计学差异。

2.4.6. 不良反应

记录两组治疗期间恶心呕吐、腹泻、皮疹等不良反应的发生情况。

2.5. 统计学分析

采用 SPSS 23.0, 采用 χ^2 检验、两独立样本 t 检验分析比较两组基础资料, 及治疗后溃疡愈合总体有效率、Hp 根除率、胃黏膜修复程度评分及血清胃肠激素水平的差值, 检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

3. 结果

3.1. 两组基本资料的比较

两组基本资料差异无统计学意义, 见表 1。

Table 1. Comparison of basic information between two groups

表 1. 两组基本资料情况对比

组别	n	男/例	年龄/岁	病程/月	分期(A1~2/例)	溃疡直径/mm
常规组	44	42	55.64 ± 2.88	18.38 ± 4.15	28/16	8.36 ± 1.65
治疗组	44	40	54.96 ± 2.93	18.26 ± 4.08	25/19	8.47 ± 1.78
χ^2/t		0.16	0.55	0.18	0.37	0.18
P		0.68	0.60	0.84	0.56	0.85

3.2. 两组溃疡愈合情况比较

溃疡愈合总体有效率治疗组为 93.18%, 常规组的 81.82%, 两组结果差异具有统计学意义($\chi^2 = 4.28$, $P < 0.05$), 见表 2。

Table 2. Comparison of ulcer conditions between two groups

表 2. 两组溃疡情况比较

组别	n	临床治愈	显效	有效	无效	总体有效率
常规组	44	8	16	12	8	81.82%
治疗组	44	15	21	15	3	93.18%

3.3. 两组 Hp 根除率比较

治疗组 32 例根除 Hp, 根除率 72.72%, 常规组 25 例根除 Hp (56.81%), 两组差异具有统计学意义($\chi^2 = 4.23$, $P < 0.05$)。

3.4. 两组胃黏膜修复程度评分比较

治疗后, 治疗组黏膜厚度、炎性细胞浸润、腺体形态、密度评分降低幅度大于常规组($P < 0.05$), 见表 3。

Table 3. Comparison of differences in gastric mucosal injury repair between two groups after treatment

表 3. 两组治疗后胃黏膜损伤修复差异比较

组别	n	黏膜厚度	炎细胞浸润	腺体形态	腺体密度
常规组	44	-0.48 ± 0.23	-1.25 ± 0.16	-0.94 ± 0.25	-0.42 ± 0.55
治疗组	44	-0.69 ± 0.18	-1.59 ± 0.24	-1.24 ± 0.27	-0.84 ± 0.26
t		6.68	6.43	3.85	6.10
P		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

3.5. 两组血清胃肠激素水平比较

治疗后，治疗组胃泌素水平降低幅度及胃动素、生长抑素水平升高幅度均大于常规组(P < 0.05)，见表 4。

Table 4. Comparison of differences in gastrointestinal hormone levels between two groups before and after treatment
表 4. 两组治疗前后胃肠激素水平差异比较

组别	n	胃泌素 $\mu\text{mol/L}$	胃动素 ng/L	生长抑素 ng/L
常规组	44	-30.16 ± 13.24	35.62 ± 21.75	23.25 ± 4.88
治疗组	44	-54.08 ± 12.04	56.74 ± 23.85	33.54 ± 5.14
t		10.69	6.14	8.20
P		<0.05	<0.05	<0.05

3.6. 两组治疗不良反应发生率比较

结果比较未见明显统计学差异，见表 5。

Table 5. Comparison of incidence of adverse reactions between two groups
表 5. 两组间不良反应发生率比较

组别	n	恶心呕吐	腹泻	过敏	合计
常规组	44	3 (6.81%)	3 (6.81)	1 (2.27%)	7 (15.90%)
治疗组	44	2 (4.54%)	1 (2.27%)	2 (4.54%)	5 (11.36%)
χ^2		<0.01*	0.25*	<0.01*	0.33
P		>0.99	0.62	>0.99	0.56

*：校正 χ^2 检验。

4. 讨论

临床上，目前公认为采用质子泵抑制剂四联疗法方案治疗 Hp 阳性胃溃疡患者[10]。本研究中，质子泵抑制剂奥美拉唑可有效抑制 $\text{H}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶活性，从而抑制胃酸分泌，促进胃黏膜修复；阿莫西林和克拉霉素为两种广谱抗菌药物，用于抗 Hp 感染；枸橼酸铋钾是一种具有代表性的铋剂，不仅抑制胃酸分泌，还可在胃黏膜表面形成保护层，保护胃黏膜[11]。

临床上常发现四联疗法治疗 Hp 阳性胃溃疡的效果仍不是很理想，很难达到根治。目前认为，Hp 除了通过其毒力蛋白对胃黏膜上皮造成直接损害之外，还能够导致胃肠道菌群中的微生物多样性、丰富性降低，进而引发胃肠道菌群失调，各种机制共同加重病情并影响药物治疗[12] [13]。双歧杆菌四联活菌是主要以双歧杆菌为主组成的复方制剂，可补充肠道正常菌群，纠正肠道微生态失衡，有利于抑制致病菌的生长和繁殖，进而有利于修复胃肠道黏膜屏障[14]。而本研究结果显示，质子泵抑制剂四联疗法联合双歧杆菌四联活菌治疗 Hp 阳性胃溃疡，愈合总体有效率及 Hp 根除率均高于常规四联疗法(93.18% vs 81.82%, 72.72% vs 56.81)，且治疗后黏膜厚度改善、炎性细胞浸润程度及腺体形态和密度改善均优于常规四联疗法，提示质子泵抑制剂联合四联疗法联合双歧杆菌四联活菌治疗 Hp 感染胃溃疡疗效显著，临床上值得推广应用。

胃酸在胃溃疡的进展中起着主导性的作用。胃泌素可促进胃酸和胃蛋白酶合成，胃溃疡患者通常高

胃酸分泌；胃动素能够促进胃蠕动；生长抑素则抑制胃动力，并抑制胃泌素的释放，从而抑制胃酸和胃蛋白酶的分泌，故三者水平可在一定程度上反映胃溃疡病情严重程度[15][16]。在本研究中，治疗组胃泌素水平降低幅度，胃动素、生长抑素水平升高幅度均大于常规组，表明双歧杆菌四联活菌可进一步改善Hp感染阳性胃溃疡患者的胃肠激素水平。有些研究也证实了双歧杆菌四联活菌的补充可有效提高溃疡性结肠炎的疗效，可能与降低血浆炎症因子水平(MMP-9、TIMP-1 等)有关[17]，进而影响胃溃疡组织的重塑。

本研究中，两组不良反应(恶心呕吐、轻度腹泻及皮疹等)的发生率无统计学差异，但提示双歧杆菌四联活菌可能有助于减轻Hp感染阳性胃溃疡患者的胃肠道症状。有研究指出，益生菌能够减轻Hp感染患者胃肠道症状，也可通过纠正肠道菌群失衡来降低抗菌药物的副作用[18]。

5. 结论

综上所述，质子泵抑制剂四联疗法联合双歧杆菌四联活菌治疗可有效促进Hp感染阳性胃溃疡患者的胃黏膜修复，提高Hp根除率，改善胃肠激素水平，且安全有效，值得推广应用。

参考文献

- [1] Ramadan, R.A., Zaki, M.A., Ooda, S.A., Abo Khalifa, H.M. and Ragab, W.S. (2020) Comparison of Serum Trefoil Factor-3 to Endoscopy in Diagnosing Helicobacter Pylori Associated Gastric Ulcer. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, **21**, 2149-2153. <https://doi.org/10.31557/apjcp.2020.21.7.2149>
- [2] Hwang, H., Dong, H., Han, J., Cho, S., Kim, Y. and Lee, I. (2022) Prevalence and Treatment of Gastric Ulcers in Thoroughbred Racehorses of Korea. *Journal of Veterinary Science*, **23**, e19. <https://doi.org/10.4142/jvs.21247>
- [3] Gisbert, J.P., Alcedo, J., Amador, J., Bujanda, L., Calvet, X., Castro-Fernández, M., et al. (2022) V Conferencia Española de Consenso sobre el tratamiento de la infección por Helicobacter pylori. *Gastroenterología y Hepatología*, **45**, 392-417. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2021.07.011>
- [4] 周海霞. 观察四联药物治疗幽门螺旋杆菌(Hp)相关性胃溃疡患者的临床效果[J]. 临床医药文献电子杂志, 2020, 7(7): 29-47.
- [5] Kazemi, A., Noorbala, A.A., Azam, K., Eskandari, M.H. and Djafarian, K. (2019) Effect of Probiotic and Prebiotic vs Placebo on Psychological Outcomes in Patients with Major Depressive Disorder: A Randomized Clinical Trial. *Clinical Nutrition*, **38**, 522-528. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.04.010>
- [6] 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组. 2022 中国幽门螺杆菌感染治疗指南[J]. 胃肠病学, 2022, 27(3): 150-162.
- [7] 张磊, 吴军, 李宏伟, 等. 胃功能三项及 NLR、CEA 联合检测对胃溃疡良恶性的诊断价值分析[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2024, 16(3): 485-489.
- [8] 李军祥, 陈諒, 肖冰, 等. 消化性溃疡中西医结合诊疗共识意见(2017 年) [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2018, 26(2): 112-120.
- [9] Stepanishcheva, L.A., Sarsenbaeva, A.S. and Fattakhova, N.V. (2013) Influence of the Comorbidity Diseases and Risk Factors on Development of the Combined Peptic Ulcer of the Stomach and the Duodenum. *Eksp Klin Gastroenterol*, No. 8, 34-40.
- [10] 程佼楠, 杨国庆. 四联疗法联合聚普瑞锌对幽门螺旋杆菌阳性胃溃疡患者胃黏膜愈合及细胞因子的影响[J]. 临床医学研究与实践, 2022, 7(23): 75-77.
- [11] 高水永. 奥美拉唑镁肠溶片联合复方枸橼酸铋钾甲硝唑胶囊治疗幽门螺杆菌感染相关消化性溃疡的疗效观察[J]. 中国医药指南, 2023, 21(31): 26-29.
- [12] 唐今尧, 聂琼芳, 黄祥. 消化性溃疡合并 Hp 感染患者 PBMCs 中 Wnt/ β -Catenin 信号通路表达及对溃疡出血影响[J]. 中华医院感染学杂志, 2022, 32(16): 2462-2466.
- [13] 方蕾, 章復龙, 方霞琴, 等. 壳多糖酶 3 样蛋白 1 在消化性溃疡 Hp 感染中的表达及其诊断价值[J]. 中华医院感染学杂志, 2023, 33(11): 1637-1640.
- [14] 罗酩, 张莉娜, 朱翠翠, 等. 双歧杆菌三联活菌胶囊对幽门螺杆菌感染慢性胃炎的治疗价值研究[J]. 中国现代药物应用, 2024, 18(8): 98-100.

-
- [15] Lin, K., Wang, Y., Gong, J., Tan, Y., Deng, T. and Wei, N. (2020) Protective Effects of Total Flavonoids from *Alpinia officinarum* Rhizoma against Ethanol-Induced Gastric Ulcer *in vivo* and *in vitro*. *Pharmaceutical Biology*, **58**, 854-862. <https://doi.org/10.1080/13880209.2020.1803370>
- [16] Kim, D., Moon, J., Lee, Y., Paik, S.S., Kim, Y. and Kim, Y.J. (2020) Analysis of Somatostatin-Secreting Gastric Delta Cells According to Upper Abdominal Symptoms and *Helicobacter pylori* Infection in Children. *Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition*, **23**, 243-250. <https://doi.org/10.5223/pghn.2020.23.3.243>
- [17] 陈远忠, 郭健, 杨洪伟. 幽门螺杆菌感染性胃溃疡患者炎性活动度与血清 $\text{TNF-}\alpha$ 与 MMP-9 和 TIMP-1 的相关性研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(18): 2792-2796.
- [18] Keikha, M. and Karbalaee, M. (2021) Probiotics as the Live Microscopic Fighters against *Helicobacter Pylori* Gastric Infections. *BMC Gastroenterology*, **21**, Article No. 388. <https://doi.org/10.1186/s12876-021-01977-1>