

三联、四联疗法及 *Boulandii* 酵母菌在幽门螺杆菌根除治疗中的疗效评估

王丽昆¹⁾, 杨娟²⁾, 李仲铭³⁾, 余小鸣¹⁾

(1) 昆明市延安医院消化内科, 云南昆明 650051; 2) 昆明医科大学附属医院; 3) 昆明医科大学解剖学系, 云南昆明 650500)

[摘要] 目的 评估潘托拉唑三联疗法与枸橼酸铋钾 (CBS) 四联疗法复合 *Boulandii* 酵母菌对根除幽门螺杆菌 (*helicobacter pylori*, *H.pylori*) 疗效的影响. 方法 *H.pylori* 阳性的慢性胃炎、消化性溃疡患者 280 例, 随机分为 4 组: 三联组 (克拉霉素 + 阿莫西林 + 潘托拉唑)、三联组 + *Boulandii* 酵母菌组 (三联组 + *Boulandii* 酵母菌粉剂, 三联联合组)、四联组 (克拉霉素 + 阿莫西林 + 潘托拉唑 + CBS 胶囊)、四联组 + *Boulandii* 酵母菌组 (四联组 + *Boulandii* 酵母菌粉剂, 四联联合组), 连续治疗 14 d, 治疗后第 5 周复查 14C-UBT, 比较各组 *H.pylori* 根除率、药物不良反应发生率, 复查阴性患者在治疗结束后第 3、6、9、12 月复查 14C-尿素呼气试验检测复发率. 结果 258 例患者按试验设计完成治疗, 241 例患者按试验设计完成随访; 三联联合组与四联联合组根除率 (91.2%、94.0%) 显著高于三联组与四联组 (77.8%、81.7%), $P < 0.05$; 三联联合组与四联联合组不良反应发生率 (32.2%、30.1%) 显著低于三联组与四联组 (79.6%、65.3%) ($P < 0.05$); 三联联合组与四联联合组累积复发率 (2.5 ± 2.2) %、(2.4 ± 1.0) % 较三联组与四联组 (10.6 ± 6.0) %、(9.8 ± 7.1) % 显著降低 ($P < 0.05$). 结论 三联疗法和四联疗法联用 *Boulandii* 酵母菌均能显著提高 *H.pylori* 根除率, 降低其不良反应, 减少复发风险, 临床实践可依据实际情况选择治疗方案.

[关键词] *Boulandii* 酵母菌; 幽门螺杆菌; 三联疗法

[中图分类号] R57 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095-610X (2015) 02-0102-06

Effectiveness of *Saccharomyces boulandii* with Triple Therapy or Quadruple Therapy in *Helicobacter Pylori* Eradication

WANG Li-kun¹⁾, YANG Juan²⁾, LI Zhong-ming³⁾, YU Xiao-ming¹⁾

(1) Dept. of Gastroenterology, Yan'an Hospital of Kunming City, Kunming Yunnan 650051; 2) Kunming Medical University Hospital; 3) Dept. of Anatomy, Institute of Basic Medical Sciences of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650500, China)

[Abstract] **Objective** To observe the different clinical efficacy of Triple therapy or Quadruple therapy with *saccharomyces boulandii* in *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) eradication. **Methods** 280 *H. pylori*-positive patients with chronic gastritis or peptic ulcer were randomly divided into four groups: Triple therapy group, Triple therapy plus *Saccharomyces boulandii* group, Quadruple therapy group, Quadruple therapy plus *Saccharomyces boulandii* group. The course of treatment lasted 14 days. The outcome of eradication therapy was assessed by 14C-urea breath test performed at 5th week after the end of treatment, 14C-UBT showed negative meant *H.pylori* was eradicated, otherwise, meant treatment failure. The adverse reactions, compliance and tolerance were compared among four groups. The outcome of 14C-UBT was collected on month 3, 6, 9, 12 and analyzed for the recurrent rates. **Results** In total, 258 patients completed the treatment and 241 patients were followed up according to the

[作者简介] 王丽昆 (1977~), 女, 云南昆明市人, 医学学士, 主治医师, 主要从事消化性溃疡及相关流行病学研究工作.

[通讯作者] 余小鸣. E-mail: f6437323@163.com

experimental design and completed the recurrent test. The *H.pylori* eradication rates of Triple therapy group and Quadruple therapy group were significantly lower than that of Triple therapy plus *Saccharomyces boulandii* group and Quadruple therapy plus *Saccharomyces boulandii* group (77.8%, 81.7% vs 91.2%, 94.0%, $P < 0.05$). The incidence of adverse reactions was significantly higher in Triple therapy group and Quadruple therapy group than Triple therapy plus *Saccharomyces boulandii* group and Quadruple therapy plus *Saccharomyces boulandii* group (79.6%, 65.3% vs 32.2%, 30.1%, $P < 0.05$). And the accumulative recurrent rate in Triple therapy group and Quadruple therapy group ($10.6\% \pm 6.0\%$, $9.8\% \pm 7.1\%$) were significantly lower than that in Triple therapy plus *Saccharomyces boulandii* group and Quadruple therapy plus *Saccharomyces boulandii* group ($2.5\% \pm 2.2\%$, $2.4\% \pm 1.0\%$), $P < 0.05$. **Conclusion** Triple therapy plus *Saccharomyces boulandii* group and Quadruple therapy plus *Saccharomyces boulandii* group could improve the *H.pylori* eradication rate and decrease the recurrent rate, reduce the incidence of antibiotic-associated side effects, so the suitable treatment protocol should be chosen in clinical practice.

[**Key words**] *Saccharomyces boulandii*; *Helicobacter pylori*; Triple therapy

幽门螺杆菌感染是慢性胃炎、消化性溃疡、胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤和胃癌等疾病的主要致病因素,彻底根治 *H.pylori* 对上述疾病治疗有重要意义^[1]。

本课题前期研究发现 *Boulandii* 酵母菌在提高 *H.pylori* 根除率、降低不良反应方面发挥积极作用^[2]。故本研究在前述结论之基础上拟对三联法、四联法联用 *Boulandii* 酵母菌方案进行比较研究,探讨 *H.pylori* 根除率、溃疡愈合率、不良反应发生率及复发率的变化情况,试图寻找新的高效、安全的一线治疗方案。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究经昆明市延安医院伦理会批准,所有患者签署知情同意书。选取2010年1月至2013年6月在昆明市延安医院消化内科就诊 *H.pylori* 阳性的慢性胃炎、消化性溃疡患者280例,随机分为三联组(三联组(克拉霉素+阿莫西林+潘托拉唑)、三联组+*Boulandii* 酵母菌组(三联组+*Boulandii* 酵母菌粉剂,三联联合组)、四联组(克拉霉素+阿莫西林+潘托拉唑+CBS胶囊)、四联组+*Boulandii* 酵母菌组(四联组+*Boulandii* 酵母菌粉剂,四联联合组,三联组+*Boulandii* 酵母菌组。4组性别、年龄、吸烟史和疾病类型的差异无统计学意义,本地区活动性胃溃疡、活动性十二指肠溃疡患者 *H.pylori* 阳性率较高,慢性非萎缩性胃炎患者比例相对较少(表1)。

表1 4组基本人口学资料比较 [n (%)]

Tab. 1 Comparison of correlative factors among four groups [n (%)]

组别	年龄(岁)	吸烟史 (≥ 10 a)	吸烟史 (1~9 a)	无吸烟 史(a)	活动性 胃溃疡	活动性十 二指肠溃疡	慢性非萎 缩性胃炎
三联组	43.2 \pm 6.5	25(35.7)	10(14.2)	35(50.0)	30(42.9)	28(40.0)	12(17.1)
四联组	49.1 \pm 3.7	30(42.9)	8(11.4)	32(45.7)	29(41.4)	30(42.9)	11(15.7)
三联联合组	47.6 \pm 5.2	27(38.6)	11(15.7)	32(45.7)	31(44.2)	30(42.9)	9(12.9)
四联联合组	46.2 \pm 5.6	30(42.9)	7(10.0)	33(47.1)	28(40.0)	31(44.2)	11(15.7)

1.2 方法

1.2.1 入选标准 (1) 年龄在18~69岁; (2) 经电子胃镜检查证实存在胃、十二指肠溃疡; (3) 快速尿素酶试验、¹⁴C尿素呼气试验、胃镜下黏膜组织快速尿素酶试验(RUT)阳性、组织切片Warthin-Starry银染色阳性; (4) 胃镜检查:活动性胃/十二指肠溃疡、慢性非萎缩性胃炎伴糜烂; (5) 既往从未接受 *H.pylori* 根除治疗。

1.2.2 病例剔除标准 (1) 复治患者; (2) 消化性溃疡合并活动性溃疡出血、穿孔或幽门梗阻; (3) 患者有严重肝、肾、心、肺等基础疾病; (4) 本次治疗前4周内使用过铋剂、抗生素、质子泵抑制剂及H₂受体拮抗剂者; (5) 本次治疗前4周内规律服用非甾体类抗炎药(NSAIDs); (6) 对有关药物过敏或有精神障碍等无法配合治疗的情况者; (7) 恶性肿瘤者; (8) 妊娠/哺乳

期妇女。

1.2.3 终止试验标准 (1) 患者病情恶化改变方案; (2) 期间出现其它严重疾病无法坚持; (3) 未在随访期间 [停用所有药物后 (4±1) 周内、停用所有药物后 3、6、9、12 月内] 接受随访患者; (4) 各种原因自动退出试验者。

1.2.4 治疗及疗效评价 三联组给予克拉霉素 1 000 mg/2 次·d、阿莫西林 2 000 mg/2 次·d、潘托拉唑 80 mg/2 次·d; 三联联合组在上述标准三联基础上, 从第 1 天起开始加用 *Boulevardii* 酵母菌 (0.25 g/袋, 批号: S20100086, 商品名: 忆活, 法国百科达制药厂生产, 每袋含冻干活布拉氏酵母菌 282.5 mg), 1g/2 次·d, 与抗生素间隔 3 h 服用; 四联组给予克拉霉素 1 000 mg/2 次·d、阿莫西林 2 000 mg/2 次·d、潘托拉唑 80 mg/2 次·d、CBS220 mg/2 次·d; 四联联合组在给予上述标准四联基础上, 从第 1 天起开始加用 *Boulevardii* 酵母菌, 1g/2 次·d, 与抗生素间隔 3 h 服用; 上述 4 组疗程均为 2 周, 解释可能发生的药物不良反应: 舌染黑、粪便颜色变黑等, 用药期间每周随访 1 次, 记录药物不良反应^[2,3]。

1.2.5 溃疡愈合标准 对治疗前诊断为活动性溃疡者, 复查胃镜观察溃疡愈合情况。

1.2.6 14C 尿素呼气试验 各组均在停药 5 周后做 14C 尿素呼气试验, 阴性判定为 *H.pylori* 根治成功。各组均在停药 3、6、9、12 月做 14C 尿素呼气试验, 阳性判定为 *H.pylori* 复发^[4]。

1.2.7 复查 试验结果阴性的患者在结束后第 3、6、9、12 月复查 14C 尿素呼气试验, 结果阳性者判断为复发。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 统计软件进行统计分析。分类变量

以率描述, 采用 χ^2 检验。以根除率为因变量, 单因素分析中对根除率有影响的因素作为自变量, 采用前进法, 进行 Logistic 回归分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 溃疡愈合率、*H.pylori* 根除率比较

258 例患者按试验设计完成治疗, 三联组、四联组、三联联合组、四联联合组 *H.pylori* 根除率分别为: 77.8%、81.7%、91.2%、94.0%, 三联组、四联组根除率明显低于三联联合组、四联联合组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.2 不良反应比较

三联组、四联组、三联联合组、四联联合组不良反应发生率分别为: 65.3%、79.6%、27.4%、30.1%, 三联组、四联组不良反应发生率明显高于三联联合组、四联联合组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 三联组与四联组之间、三联联合组与四联联合组之间不良反应发生率组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 3。

2.3 随访

4 组患者结束后第 3、6、9、12 月复查 14C 尿素呼气试验, 三联组、四联组、三联联合组、四联联合组 *H.pylori* 累积复发率分别为 (10.6 ± 6.0) %、(9.8 ± 7.1) %、(2.5 ± 2.2) %、(2.4 ± 1.0) %; 三联联合组、四联联合组累积复发率显著低于三联组、四联组 (均 $P < 0.05$); 三联组、四联组累积复发率组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 三联联合组、四联联合组累积复发率组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 表 4。

表 2 根除率比较
Tab. 2 Comparison of HP eradication rate

组别	三联组	四联组	三联联合组	四联联合组
根除前阳性 / 根除后阴性后例数 (n)	63/49	60/49	68/62	67/63
根除率 (%)	77.8	81.7	91.2* [△]	94.0* [△]

与三联组比较, * $P < 0.05$, 与四联组比较, [△] $P < 0.05$ 。

表 3 药物不良反应发生比较 (n)
Tab. 3 Comparison of the incidence of drug side effects (n)

组别	n	不良反应类型					合计 [n (%)]
		恶心	呕吐	腹泻	便秘	腹胀	
三联组	49	12	3	6	8	10	39(79.6)
四联组	49	10	3	4	6	9	32(65.3)
三联联合组	62	9	2	1	5	3	17(32.2)* [△]
四联联合组	63	7	1	1	2	8	19(30.1)* [△]

与三联组比较, * $P < 0.05$, 与四联组比较, [△] $P < 0.05$ 。

表4 各时间段内 H.pylori 复发率 [% (n/N)]

Tab. 4 Comparison of the recurrent rate among four groups [% (n/N)]

组别	第3月	第6月	第9月	第12月	累积复发 (%)
三联组	4.1(2/49)	8.5(4/47)	11.6(5/43)	18.4(7/38)	10.6±6.0
四联组	4.1(2/49)	6.3(3/47)	9.1(4/44)	20.0(8/40)	9.8±7.1
三联联合组	1.6(1/62)	3.2(2/61)	0(0/59)	5.1(3/59)	2.5±2.2* [△]
四联联合组	1.5(1/63)	1.6(1/62)	3.2(2/61)	3.4(2/59)	2.4±1.0* [△]

与三联组比较, * $P < 0.05$, 与四联组比较, [△] $P < 0.05$.

3 讨论

H.pylori 感染是消化性溃疡、慢性胃炎的重要病因, 根除 H.pylori 可加速消化性溃疡愈合, 降低溃疡病复发率, 延缓萎缩性胃炎进展, 降低胃癌发生率^[9].

本研究中消化性溃疡患者比例高达 82.9%~87.1%, 与 H.pylori 感染导致局部酸性环境过高有直接关系. 潘托拉唑属于质子泵抑制剂家族成员, 对胃酸分泌关键酶—壁细胞 H⁺/K⁺-ATP 酶(质子泵)上的巯基有高度选择性, 两者以共价键形式结合后使胃酸分泌处于持久抑制状态; 因其药物半衰期长达 24 h, 故药效维持时间较长; 此外, 潘托拉唑并不诱导或抑制肝细胞色素 P450 酶活性, 不影响其它药物代谢, 故对肝、肾功能不全患者无需调整剂量^[9].

根除 H.pylori 感染关键在于杀灭 H.pylori 杆菌, 克拉霉素、阿莫西林具有对酸稳定和在胃肠粘膜中浓度高、服后生物利用率高和不良反应小等优点, 是根除 H.pylori 治疗之一线抗菌药物^[9]. 但本次研究结果显示标准三联疗法根除率已下降至 77.8%, 与预期根除率有巨大差距, 与抗生素不规范使用, 耐药株出现, 导致根除率不断下降有关.

加用铋剂治疗后 H.pylori 根除率由 77.8% 提高至 81.7%, 提示铋剂在提高根除率方面扮演积极作用. CBS 进入胃内后在胃酸作用下, 生成胶状氧化铋沉淀, 后者与溃疡面蛋白质螯合, 形成蛋白-铋复合物遮盖于溃疡面上, 阻隔、抵御胃酸、胃蛋白酶对溃疡灶的攻击; 其次, CBS 尚能刺激胃粘膜表皮生长因子分泌, 促进溃疡愈合; 再者, CBS 能促进局部内源性前列腺素合成, 刺激粘液分泌增加, 降低粘膜表面粘液凝胶通透性, 使致溃疡物的损害作用减弱^[7-9]. 加入铋剂的四联疗法其活动性胃溃疡、活动性十二指肠溃疡根除率则提高到 88.2%, 较三联疗法提高 1.7% 以上, 虽不具有统计学意义 ($P < 0.05$), 可能与样本量不足有关, 但扭转溃疡变化的趋势是显而易见的.

在 H.pylori 根除治疗过程中, 胃肠道不良反应与大剂量抗生素及 PPI 的使用导致菌群失调有关. 本研究发现加用 Boudardii 酵母菌治疗的患者 H.pylori 根除率明显高于不加用 Boudardii 酵母菌的患者, 提示酵母菌制剂联合标准三、四联疗法均可提高 H.pylori 根除率 ($P < 0.05$). 其机制在于 Boudardii 酵母菌能抑制 H.pylori 定植、促进肠道上皮细胞增殖及成熟, 使绒毛更长、隐窝更深, 从而提高药物和 H.pylori 接触率; 促进肠粘膜产生免疫球蛋白 (IgA) 增强免疫力; 降低肠粘膜细胞通透性, 维持胃肠道黏膜完整性等因素有关^[10,11]. 上述机制的最终结果均能起到稳定粘膜功能, 达到保护胃粘膜效应, 使用药期间不良反应发生率亦随之降低.

Boudardii 酵母菌可显著降低 H.pylori 复发率, 在于 Boudardii 酵母菌能阻断 H.pylori 定植于胃粘膜, 提高抗生素杀灭率; 此外, Boudardii 酵母菌的寡糖结构能吸附幽门螺杆菌的鞭毛结构, 结合后随粪便排出体外, 减少肠道内的病菌数量^[12].

总之, 克拉霉素和阿莫西林能直接杀灭幽门螺杆菌, 幽门螺杆菌的清除可加速溃疡愈合及降低复发可能性; 但其发挥作用需在适宜 pH 环境中, 潘托拉唑 (PPI) 恰能抑制胃酸分泌为抗生素发挥药效提供适宜局部环境; CBS 与溃疡面上的蛋白质结合形成一层凝胶体薄膜, 能够阻止胃酸、胃蛋白酶和药物对溃疡面的侵蚀, 既能缓解胃酸刺激溃疡面引起的不良反应, 又为溃疡面提供隔离层起到加速溃疡愈合效应; Boudardii 酵母菌对根治 H.pylori 起着积极作用, 在辅助消化、强化吸收、免疫和拮抗致病菌等方面亦有独特表现, 上述 4 种药物组成的四联疗法, 不仅根除幽门螺杆菌的作用更强, 且能促进溃疡面愈合, 降低患者各种不良反应.

但本研究结果亦发现联用 Boudardii 酵母菌后, 三联疗法与三四联疗法 H.pylori 根除率、溃疡愈合率、不良反应发生率及复发率之间有差异, 但并没有达到显著水平, 与理论设想存在一定差距, 可能与小样本研究有关, 故有必要进行多中心、大样本深入研究.

(下转第 114 页)

质方向,骨水泥形成针尖-皮质-折返逆流椎体中心区或阻隔阻力低的区域;(3)边注射、边旋转,不断地调整注射方向,可以获得更好的骨水泥分布形态。

本实验表明,应用斜面穿刺针具实施经皮椎体成形手术,可以在进针和注射过程中充分发挥其所具有天然的设计优势,获得精确的进针路径控制和骨水泥在靶区内的填充控制效果。

[参考文献]

[1] LIM K J, YOON S Z, JEON Y S, et al. An intraatrial thrombus and pulmonary thromboembolism as a late complication of percutaneous vertebroplasty[J]. *Anesthesia & Analgesia*, 2007, 104(4):924-926.

[2] POTT L, WIPPERMANN B, HUSSEIN S, et al. PMMA pulmonary embolism and post interventional associated fractures after percutaneous vertebroplasty [J]. *Orthopade*, 2005, 34 (7):6 982-7 001.

[3] 米忠友, 邓忠良, 黄朝梁, 等. 经皮椎体成形术注入压力与心肺并发症的关系 [J]. *临床骨科杂志*, 2004, 7 (4):468-470.

[4] CHRISTIE J, ROBINSON C M, PELL A C, et al. Transcardiac echocardiography during invasive intramedullary procedures [J]. *J Bone Joint Surg Br*, 1995, 77 (3): 450-455.

[5] 王文晔, 谢孝枫, 郑斌, 等. 渐进性经皮椎体成形术预防骨水泥外渗的研究[J]. *脊柱外科杂志*, 2008, 6 (6) :349-351.

(2014-01-03 收稿)

(上接第 105 页)

[参考文献]

[1] 代小松, 张莉, 谢蒂立, 等. 含呋喃唑酮四联疗法根除幽门螺杆菌的疗效研究[J]. *华西药学杂志*, 2012, 27 (5):595-596.

[2] 王丽昆, 余小鸣. Boudardii 酵母菌在根治幽门螺旋杆菌中的效果分析[J]. *昆明医科大学学报*, 2014, 35(10): 122-126.

[3] 张继红. 泮托拉唑、阿莫西林和甲硝唑联合治疗幽门螺杆菌阳性消化性溃疡的疗效观察 [J]. *内科*, 2013 (5):480-481.

[4] MA J, LIU W, ZHANG L, et al. A placebo-controlled trial of 10-day bismuth-based quadruple therapy to eradicate *Helicobacter pylori* infection; a pilot study for the large Linqu County trial[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2010, 22(5):597-601.

[5] 王自启. 雷贝拉唑治疗幽门螺杆菌阳性消化性溃疡临床观察[J]. *中国现代药物应用*, 2014, 7(3):155-156.

[6] 黄叶妮, 刘丽. 幽门螺杆菌感染的治疗进展[J]. *现代生物医学进展*, 2012, 12(17):3 398-3 400.

[7] IAKOVENKO E P, AGAFONOVA N A, POKHAL'SKAIA OIU. The use of bismuth tripotassium dicitrate (De-Nol),

a promising line of pathogenetic therapy for irritated bowel syndrome with diarrhea [J]. *Klin Med (Mosk)*, 2008, 86 (10):47-52.

[8] 张莉, 吴琦玮. 三联及四联疗法根除Hp感染的临床疗效及效价比分析[J]. *山东医药*, 2009, 49(37):74-75.

[9] LIAO J, ZHENG Q, LIANG X. Effect of fluoroquinolone resistance on 14-day levofloxacin triple and triple plus bismuth quadruple therapy [J]. *Helicobacter*, 2013, 18 (5):373-377.

[10] HURDUC V, PLESCA D, DRAGOMIR D, et al. A randomized, open trial evaluating the effect of *Saccharomyces boulardii* on the eradication rate of *Helicobacter pylori* infection in children [J]. *Acta Paediatr*, 2009, 98 (1): 127-131.

[11] ZHAO H M, OU-YANG H J, DUAN B P, et al. Clinical effect of triple therapy combined with *Saccharomyces boulardii* in the treatment of *Helicobacter pylori* infection in children [J]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*, 2014, 16 (3):230-233.

[12] WANG Z, WU S. Doxycycline-based quadruple regimen versus routine quadruple regimen for rescue eradication of *Helicobacter pylori*: an open-label control study in Chinese patients[J]. *Singapore Med J*, 2012, 53(4):273-276.

(2014-12-04 收稿)