

培菲康在补救方案根除幽门螺杆菌中的应用价值

俞 杭, 朱守朝, 许硕贵

■背景资料

幽 门 螺 杆 菌 (*Helicobacter pylori*, *H. pylori*) 是消化系统许多疾病的重要致病原。成人感染率达40%-60%, 初治的失败率超过了30%。微生态制剂可减轻或消除根除*H. pylori*治疗导致的肠道微生态失衡, 激发机体免疫力, 然而是否可提高根除率尚不明确。

俞杭, 朱守朝, 许硕贵, 上海长海医院急诊内科 上海市 200433

俞杭, 住院医师, 急性胰腺炎的基础和临床研究。

作者贡献分布: 俞杭与朱守朝对本文贡献均等; 本课题由许硕贵设计; 俞杭与朱守朝完成研究、收集数据及论文撰写。

通讯作者: 许硕贵, 教授, 200433, 上海市杨浦区长海路168号, 上海长海医院急诊内科。xsg200433@163.com
电话: 021-35358228

收稿日期: 2016-03-13
修回日期: 2016-03-21
接受日期: 2016-03-29
在线出版日期: 2016-05-08

Value of Bifico in rescue therapy for *Helicobacter pylori* eradication

Hang Yu, Shou-Chao Zhu, Shuo-Gui Xu

Hang Yu, Shou-Chao Zhu, Shuo-Gui Xu, Department of Emergency Medicine, Shanghai Changhai Hospital, Shanghai 200433, China

Correspondence to: Shuo-Gui Xu, Professor, Department of Emergency Medicine, Shanghai Changhai Hospital, 168 Changhai Road, Yangpu District, Shanghai 200433, China. xsg200433@163.com

Received: 2016-03-13
Revised: 2016-03-21
Accepted: 2016-03-29
Published online: 2016-05-08

Abstract

AIM: To evaluate the efficacy and safety of Bifico in rescue therapy for *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) eradication.

METHODS: Two hundred and twenty *H. pylori*-

infected patients after failed initial treatment were randomized into either a study group ($n = 110$) or a control group ($n = 110$). The control group was treated with rabeprazole, amoxicillin and furazolidone. The study group was additionally given Bifico on the basis of the drugs used in the control group. The rate of *H. pylori* eradication, relief of gastrointestinal symptoms and incidence of adverse reactions at 4 wk after treatment were compared in the two groups.

RESULTS: The rate of *H. pylori* eradication by per-protocol (PP) analysis in the study group (87.0%) was significantly higher than that in the control group (72.2%). The rate of *H. pylori* eradication by intention-to-treat (ITT) analysis in the study group (85.5%) was also significantly higher than that in the control group (70.9%). The rate of relief of epigastric distention in the study group (99.1%) was significantly higher than that in the control group (78.7%). The rate of relief of belching in the study group (96.3%) was also significantly higher than that in the control group (81.5%). The incidence of adverse reactions in the study group (1.9%) was significantly lower than that in the control group (9.3%).

CONCLUSION: Bifico can improve the efficacy of rescue therapy for *H. pylori* eradication, with higher *H. pylori* eradication rate and less adverse reactions.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Bifico; *Helicobacter pylori*; Eradication

■同行评议者

李瑜元, 教授, 广州市第一人民医院内科

Yu H, Zhu SC, Xu SG. Value of Bifico in rescue therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(13): 2108-2112 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2108.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i13.2108>

DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i13.2108>

摘要

目的: 研究培菲康在初治幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)失败的补救治疗的疗效及安全性。

方法: 以2015-01/06在上海长海医院等5家医院门诊经标准方案初治失败的*H. pylori*阳性的功能性消化不良患者220例, 1:1随机分为研究组和对照组, 对照组采用雷贝拉唑10 mg+阿莫西林1000 mg+呋喃唑酮100 mg, 2次/d, 14日疗程。研究组在对照组基础上加用培菲康2粒, 2次/d。治疗结束后4 wk行¹⁴C尿素呼气试验评估疗效, 并观察患者的症状改善情况以及不良反应等安全性评价。

结果: 符合方案集(per-protocol, PP)分析显示, 研究组的*H. pylori*根除率为87.0%, 优于对照组的72.2%, 意向性治疗原则(intention-to-treat, ITT)分析显示, 研究组的*H. pylori*根除率为85.5%, 优于对照组的70.9%。上腹胀研究组的有效缓解率为99.1%, 优于对照组的78.7%; 嗝气研究组的有效缓解率为96.3%, 优于对照组的81.5%; 研究组的不良反应发生率是1.9%, 低于对照组的9.3%, 以上各项二者的差异均有统计学意义($P<0.05$)。

结论: 培菲康在补救方案根除*H. pylori*中是安全有效的, 既提高了根除率, 改善了临床症状, 又减轻不良反应的发生, 为临床应用提供了依据。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 培菲康; 幽门螺杆菌; 根除

核心提示: 本研究纳入初治幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)失败的补救治疗患者220例, 对照组采用雷贝拉唑+阿莫西林+呋喃唑酮的三联方案, 研究组在此三联方案的基础上加用培菲康, 研究组*H. pylori*根除率显著优于对照组, 患者的上腹胀及嗝气也明显改善, 且研究组的不良反应发生率亦远低于对照组。

俞杭, 朱守朝, 许硕贵. 培菲康在补救方案根除幽门螺杆菌中的应用价值. *世界华人消化杂志* 2016; 24(13): 2108-2112 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2108.asp>

0 引言

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是一种寄生于人体胃黏膜组织的致病微生物, 属革兰氏阴性菌, 是消化系统许多疾病的重要致病原。1994年世界卫生组织已经将其列为I类致病因子^[1], 与胃癌的发生有明确相关性。我国*H. pylori*的感染率总体上仍然很高, 成人感染率达40%-60%^[2], 尽管有多种根除方案, 由于耐药的日益严重, 初治的失败率超过了30%^[3]。所以补救治疗就越来越受到重视, 许多方案在临床中探索, 因为微生态制剂可减轻或消除根除*H. pylori*治疗导致的肠道微生态失衡, 应用益生菌制剂, 进而提出了“以菌治菌”的治疗理念^[4], 联合应用微生态制剂成为研究的热点, 然而是否可提高根除率尚不明确^[5]。上海长海医院、长征医院、仁济医院、中山医院及华山医院共5家医院门诊自2015-01/06进行培菲康在补救初治*H. pylori*失败的补救治疗的临床研究, 现报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2015-01/06在上海长海医院等5家医院的门诊诊断为功能性消化不良, 并且*H. pylori*阳性, 接受标准三联7 d疗法根除*H. pylori*失败的患者。入选标准: (1)年龄18-65岁; (2)有明确的上腹胀、嗝气等伴随的临床表现; (3)无心、肺、肝、肾疾病, 无糖尿病及肿瘤病史; (4)治疗前4 wk没有服用抗生素和抑酸药; (5)不处于妊娠或哺乳期; (6)对研究的药物都不过敏; (7)患者签署知情同意书。本研究经医院伦理委员会审核通过。终止研究标准: (1)出现患者无法耐受的不良反应; (2)患者要求退出; (3)患者未按研究流程方案服药; (4)失访。依据上述标准, 本研究在上海长海医院入选60例患者, 上海长征医院、仁济医院、中山医院及华山医院各入选40例患者, 总共纳入220例患者, 采用随机数字表法按1:1分为研究组和对照组。二组患者在性别、年龄以及临床表现等方面差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。培菲康, 上海信宜药厂有限公司, 国药准字: S10950032; 雷贝拉唑钠肠溶片, 成都迪康制药有限公司, 国药准字H20040715; 阿莫西林胶囊, 澳美制药, 医药产品注册号: HC20080020及呋喃唑酮片, 四

■ 研发前沿

*H. pylori*补救治疗就越来越受到重视, 许多方案在临床中探索, 因为微生态制剂可减轻或消除根除*H. pylori*治疗导致的肠道微生态失衡, 应用益生菌制剂, 提出“以菌治菌”的治疗理念, 联合应用微生态制剂成为研究的热点。

■ 相关报道

吕志发等综述了微生态制剂辅助治疗*H. pylori*感染的进展, 认为益生菌能够抑制*H. pylori*与胃黏膜上皮细胞的黏附、抑制引起的炎症反应、可以辅助根除治疗, 然而是否能够提高根除率尚无统一意见。

■创新亮点

本研究是多中心随机对照研究, 在上海地区5家医院开展, 纳入病例较多, 完成研究比例高, 研究组的*H. pylori*根除率高; 患者临床症状改善尤其明显, 有效缓解率在96%以上; 不良反应发生率更低, 仅1.9%, 远低于对照组的9.3%。

川大聚制药有限公司, 国药准字H51020089. *H. pylori*检测仪器型号为海得威HUBP-01. 检测试剂由深圳市中核海得威生物科技有限公司生产。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 对照组采用雷贝拉唑10 mg+阿莫西林1000 mg+呋喃唑酮100 mg, 2次/d, 14日疗程。研究组在对照组基础上加用培菲康2粒, 2次/d, 14日疗程。

1.2.2 *H. pylori*根除疗效判定: 以碳14-尿素呼气试验(^{14}C -urea breath test, ^{14}C -UBT)作为判定的方法。 ^{14}C -UBT: 研究对象空腹进行 ^{14}C -UBT, 按说明书操作步骤进行, 测定样品中 ^{14}C 每分钟衰变数(dpm), 以dpm/mmol CO_2 表示, ≥ 100 dpm/mmol CO_2 为*H. pylori*阳性。所有患者在治疗后1 mo复诊, 行呼气试验, 阴性者认为根除成功。

1.2.3 临床疗效及不良反应: 记录患者治疗前后的主要临床症状(上腹胀、嗝气)的改善情况, 分为完全缓解(症状完全消失)、部分缓解(症状减轻)及无改善(症状类似甚至加重), 以完全缓解+部分缓解为有效。观察患者不良反应(主要是恶心呕吐及腹泻便秘等)发生情况。

1.2.4 随访复查: 采用患者回医院门诊复查的方式完成。

统计学处理 应用SPSS16.0软件进行统计处理。分别采用符合方案集(per-protocol, PP)分析和意向性治疗原则(intention-to-treat, ITT)分析计算两种方案根除率。采用 χ^2 检验比较率的差异。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究完成情况 研究组和对照组各有2例患者失访, 最终完成研究的患者是每组108例。

2.2 两组患者*H. pylori*根除情况 PP分析显示, 研究组的*H. pylori*根除率为87.0%(94/108), 优于对照组的72.2%(78/108), 二者的差异有统计学意义($P<0.05$); ITT分析显示, 研究组的*H. pylori*根除率为85.5%(94/110), 优于对照组的70.9%(78/110), 二者的差异也有统计学意义($P<0.05$)。

2.3 两组患者的上腹胀和嗝气的改善情况 研究组的上腹胀缓解有效率为99.1%, 明显优于对照组的有效率78.7%, 二者的差异有统计学意义($P<0.05$)(表1)。研究组的嗝气缓解有效率为96.3%, 明显优于对照组的有效率81.5%, 二者的

差异亦有统计学意义($P<0.05$)(表1)。

2.4 两组患者的不良反应发生情况 研究组的不良反应发生率是1.9%, 低于对照组的9.3%, 二者的差异有统计学意义($P<0.05$)(表2)。研究组出现恶心和呕吐各1例, 予吗丁啉对症处理后缓解; 对照组出现恶心和呕吐分别为3例和2例, 予吗丁啉及胃复安口服后缓解。研究组没有出现腹泻及便秘, 对照组出现2例及3例患者, 患者诉症状较轻, 分别予黄连素及乳果糖处理后缓解。

3 讨论

*H. pylori*是一种螺旋形、对生长条件要求比较高的细菌, 是从慢性活动性胃炎患者的胃黏膜中分离出来的。他与慢性胃炎、消化性溃疡及胃癌有较为密切的相关性^[6]。我国自然人群胃内*H. pylori*检出率在30%-80%, 而且以1%-2%的速度快速增加^[7]。所以根除*H. pylori*显得越来越重要, 然而随着耐药的出现, 初次根除失败的病例越来越多, 探索补救治疗尤其是有效安全的治疗方案非常迫切。

培菲康的主要成分是双歧杆菌三联活菌散, 可直接补充人体正常生理细菌, 调整肠道菌群平衡, 抑制并清除肠道中致病菌, 减少肠源性毒素的产生, 促进机体对营养物的消化, 合成机体所需的维生素, 激发机体免疫力。吕志发等^[8]综述了微生态制剂辅助治疗*H. pylori*感染的进展, 认为益生菌能够抑制*H. pylori*与胃黏膜上皮细胞的黏附、抑制引起的炎症反应、可以辅助根除治疗, 然而是否能够提高根除率尚无统一意见。

本研究作为多中心随机对照研究, 在上海地区5家医院开展的研究表明, PP分析显示, 研究组的*H. pylori*根除率为87.0%, 优于对照组的72.2%, ITT分析显示, 研究组的*H. pylori*根除率为85.5%, 优于对照组的70.9%。彭栋柱等^[9]以84例*H. pylori*阳性患者为研究对象, 进行了培菲康联合标准三联疗法根除*H. pylori*的研究, 结果根除率达到92.9%, 当然该研究纳入的是初治患者, 高于本研究的根除率是正常的, 因为本研究的对象都是初治失败的患者。郭义茹等^[10]以186例患者为研究对象, 开展了益生菌、铋剂分别联合标准三联根除*H. pylori*的研究, 结果益生菌组的根除率为83.87%, 与本研究的根除率是一致的。闵国清

■应用要点

本研究在5家医院开展, 多中心随机对照研究, 说服力较强, 表明培菲康联合应用可以达到既提高*H. pylori*的根除率, 进而明显改善患者的临床症状, 又减轻不良反应的发生, 为临床应用培菲康辅助根除*H. pylori*提供了证据。

表 1 两组患者的上腹胀与暖气改善情况 ($n = 108$)

分组	症状	完全缓解	部分缓解	无缓解	有效率(%)
研究组	上腹胀	64	43	1	99.1
	暖气	71	33	4	96.3
对照组	上腹胀	36	49	23	78.7 ^a
	暖气	54	34	20	81.5 ^a

^a $P < 0.05$ vs 研究组.

表 2 两组患者的不良反应发生情况 ($n = 108$)

分组	恶心	呕吐	腹泻	便秘	合计	发生率(%)
研究组	1	1	0	0	2	1.9
对照组	3	2	2	3	10	9.3 ^a

^a $P < 0.05$ vs 研究组.

■名词解释

¹⁴C尿素呼气试验: *H. pylori*可产生高活性的尿素酶. 当患者服用¹⁴C标记的尿素后, 如患者的胃内存在*H. pylori*感染, 胃中的尿素酶可将尿素分解为氨和¹⁴C标记的CO₂, ¹⁴C标记的CO₂通过血液经呼气排出, 收集呼出的气体, 通过分析呼气中¹⁴C标记的CO₂的含量即可判断患者是否存在*H. pylori*感染.

等^[11]以160例初治失败的患者为研究对象, 开展了含铋剂或者凝结芽孢杆菌的四联方案, 结果含凝结芽孢杆菌的四联方案的根除率达91.1%, 高于含铋剂的77.2%, 表明益生菌在补救治疗中的疗效是肯定的. 这些研究充分说明在加用培菲康后, 改善了胃肠道的菌群, 使初治失败的病例在进行补救治疗时根除药物可以发挥更好的作用; 同时, 培菲康抑制胃黏膜的炎症反应, 使根治药物尤其是抗生素耐药的可能性降低, 从而起到辅助根治的作用. 当然, 随着初治失败病例的增多, *H. pylori*根除的补救治疗越来越受到重视, 许多学者做出有益的探索. 李丽等^[12]观察356例*H. pylori*初治失败的患者开展了三倍剂量的兰索拉唑与含铋剂的四联方案的随机对照研究, 结果发现两组治疗结束时有效率分别达到98.88%与98.31%, 这一结果是非常理想的, 进一步阅读文献发现该研究初治是标准三联疗法, 补救治疗时换用环丙沙星或甲硝唑等, 总之该研究结果是优于我们的研究. 郑小丽等^[13]开展了左氧氟沙星三联疗法在补救治疗中的研究, 以126例初治失败需行补救治疗的患者为对象, 结果根除率为83.9%. 这些报道与本研究的结果是一致的, 都在不同程度上改善了根除率, 为临床应用提供了新的证据.

本研究纳入的患者以功能性消化不良为主, 上腹胀和暖气是这类患者的主要临床症状. 培菲康通过改善胃肠道内菌群平衡进而改善

胃肠道的微生态环境, 可以改善患者的上腹胀及暖气的情况. 本研究中患者上腹胀在研究组的有效缓解率为99.1%, 优于对照组的78.7%; 暖气的症状研究组的有效缓解率为96.3%, 优于对照组的81.5%; 说明培菲康在缓解症状方面的优势更加明显; 进一步分析, 患者这两个主要症状的有效缓解率是明显高于*H. pylori*根除率, 表明即使没有根除*H. pylori*的病例, 患者的症状也得到改善, 对于患者的临床症状改善是有意义的, 减少患者的痛苦, 树立根除*H. pylori*的信心. 这与Rosania等^[14]的研究报道是一致的, 即使单用益生菌不能根除*H. pylori*, 但是联合应用可以提高根治率, 改善症状.

本研究表明培菲康不但能够提高根除率, 改善患者症状, 而且也可以减轻不良反应的情况. 本研究中, 研究组患者的不良反应发生率是1.9%, 低于对照组的9.3%, 二者的差异有统计学意义($P < 0.05$). 研究组出现恶心和呕吐各1例; 对照组出现恶心和呕吐分别为3例和2例. 研究组没有出现腹泻及便秘, 对照组出现2例及3例患者. 曾丽妮等^[15]在一项纳入150例患者的研究中有50例患者采用培菲康联合标准三联的方案, 结果采用培菲康的患者不良反应发生率仅10%, 而同时不用培菲康的患者不良反应发生率在30%以上, 差异有统计学意义. 谢睿等^[16]在益生菌或铋剂四联方案治疗*H. pylori*的对照研究发现, 加用双歧杆菌的50例患者的不良反应为16%, 而不用双歧杆菌的在26%以

■同行评价

本文是多中心随机、对照的临床研究, 设计合理, 样本量大, 是较好的研究。该研究表明培菲康在补救方案根除*H. pylori*中是安全有效的, 既提高了根除率, 改善了临床症状, 又减轻不良反应的发生, 为临床应用提供了依据。

上, 他们之间的差异有统计学意义。这些研究都说明益生菌在减轻不良反应方面的优势, 他能够补充人体正常生理细菌, 调整肠道菌群平衡, 抑制并清除肠道中致病菌, 减少肠源性毒素的产生, 减轻不良反应。进而在根除*H. pylori*的过程中, 尽最大可能减轻由药物导致的不良反应对患者服药依从的影响, 从而使治疗顺利完成。

总之, 培菲康在补救方案根除*H. pylori*中是安全有效的, 既提高了根除率, 改善了临床症状, 又减轻不良反应的发生, 为临床应用提供了依据。当然, 进一步的前瞻性研究仍是需要的。

4 参考文献

- 1 International Agency for Cancer Research. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 1994; 61: 238-241
- 2 张万岱, 胡伏莲, 萧树东, 徐智民. 中国自然人群幽门螺杆菌感染的流行病学调查. 现代消化及介入诊疗 2010; 15: 265-270
- 3 杨雪, 高采平, 邱春华. 不同四联补救方案根除幽门螺杆菌疗效比较研究. 中国实用内科杂志 2015; 35: 424-426
- 4 金静怡, 张振玉. 国内益生菌制剂在根除幽门螺杆菌治疗的现状. 世界华人消化杂志 2015; 23: 2936-2941
- 5 Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, Gensini GF, Gisbert JP, Graham DY, Rokkas T, El-Omar EM, Kuipers EJ. Management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. Gut 2012; 61: 646-664 [PMID: 22491499 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302547]
- 6 高丽平, 张耀华, 张红旗. 2010年周口地区健康成人幽门螺杆菌感染情况调查. 中国医药导刊 2010; 12: 2135-2136
- 7 林三仁. 消化内科学高级教程(13版). 北京: 人民军医出版社, 2009: 180-181
- 8 吕志发, 谢勇. 微生态制剂辅助治疗幽门螺杆菌感染的研究进展. 中国全科医学 2013; 16: 2067-2070
- 9 彭栋柱, 王中原. 培菲康联合三联疗法根除幽门螺杆菌的临床观察. 中国生化药物杂志 2014; 34: 137-138
- 10 郭义茹, 杨玉杰, 李晓霞. 益生菌、铋剂分别联合标准三联与标准三联疗法根除幽门螺杆菌的效果比较. 临床消化病杂志 2015; 27: 90-93
- 11 闵国清, 谢丹, 黄艳辉, 杨淑玲, 孔德钊. 四联根除幽门螺杆菌补救疗法对照分析. 中华消化病与影像杂志(电子版) 2012; 2: 10-13
- 12 李丽, 李晶晶. 幽门螺杆菌补救治疗方案的对比. 中外医疗 2012; 23: 57, 59
- 13 郑小丽, 许乐. 左氧氟沙星三联疗法在幽门螺杆菌补救治疗中的疗效. 中国医药导刊 2013; 15: 554-555
- 14 Rosania R, Minenna MF, Giorgio F, Facciorusso A, De Francesco V, Hassan C, Panella C, Ierardi E. Probiotic multistrain treatment may eradicate *Helicobacter pylori* from the stomach of dyspeptics: a placebo-controlled pilot study. Inflamm Allergy Drug Targets 2012; 11: 244-249 [PMID: 22452604 DOI: 10.2174/187152812800392698]
- 15 曾丽妮, 练海燕, 潘美云. 培菲康联合三联疗法与含铋剂四联疗法在治疗幽门螺旋杆菌阳性消化性溃疡的疗效比较. 世界华人消化杂志 2014; 22: 3174-3177
- 16 谢睿, 杨晓钟, 高成城, 吴尚农, 马天恒. 标准三联加益生菌疗法和铋剂四联方案治疗幽门螺杆菌感染的对照研究. 山西医科大学学报 2014; 45: 1180-1182

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

