



· 论 著 ·

研究雷贝拉唑四联根除幽门螺杆菌感染对肠道微生态影响

宋丰前¹ 全志伟² (1 娄底市中心医院 52 病室 湖南娄底 417000 2 上海交通大学医学院附属新华医院 上海 200092)

摘要:目的 分析雷贝拉唑四联疗法根除幽门螺杆菌感染对胃肠微生态的影响。方法 选取2017年03月至2018年09月收疗的120例胃、十二指肠溃疡HP感染患者为研究对象,均采用雷贝拉唑+阿莫西林+克拉霉素+胶体果胶铋四联HP根除治疗。评价临床疗效、治疗前后临床症状评分以及不良反应发生情况。收集治疗前后新鲜粪便,接种于选择性培养基观察胃肠道需氧菌、厌氧菌菌落数量,对常见细菌进行药敏试验,比较治疗前后对常见抗菌药物的耐药性。结果 治疗后,临床症状缓解率为93.3%(112/120);HP根除率为90.0%(108/120);治疗期间,患者发生口干6例、头晕2例、呕吐4例、腹泻2例、皮疹2例,不良反应发生率为13.3%(16/120)。治疗后,腹胀、腹痛、暖气、纳差评分均较治疗前显著降低,差异有统计学意义($P < 0.01$)。治疗后,葡萄球菌、肠球菌、消化球菌、梭菌菌落数量较治疗前增加,乳杆菌、肠杆菌、真杆菌菌落数量较治疗前降低,差异有统计学意义($P < 0.01$);治疗前后酵母菌、双歧杆菌、拟杆菌菌落数量比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,超广谱内酰胺酶阳性的常见菌种对常见抗菌药物耐药率均较治疗前显著提升,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 雷贝拉唑四联根除幽门螺杆菌感染能有效根除HP,改善临床症状,但HP根除后可造成肠道菌群失调,增加耐药菌株。

关键词: 雷贝拉唑 根除幽门螺杆菌 胃肠微生态

中图分类号: R573 **文献标识码:** A **文章编号:** 1009-5187(2018)15-018-02

幽门螺杆菌(*helicobacter pylori*, HP)感染是造成慢性胃炎以及胃、十二指肠等消化性溃疡的主要病因之一,HP根除治疗是改善胃炎、消化性溃疡、功能性消化不良等胃肠道疾病的重要手段^[1]。三联疗法+铋剂被命名为四联疗法,给予消化性溃疡HP阳性患者四联与三联治疗,四联疗法HP根除率及临床疗效均优于三联疗法。HP根除后对胃肠微生态的影响显著^[2],但相关文献研究结果具有一定差异,可能与各地抗生素使用情况及人口学资料差异有关。本文研究雷贝拉唑四联根除HP感染对肠道微生态的影响,旨在为HP根除治疗的安全住提供理论依据。现报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取自2017年03月至2018年09月收疗的120例胃、十二指肠溃疡HP感染患者为研究对象,其中,男性68例,女性52例;年龄21-75岁,平均(42.56±5.41)岁。纳入标准:经胃镜检查符合中华消化杂志编委会《消化性溃疡病诊断与治疗规范》^[3]关于胃、十二指肠溃疡诊断标准;快速¹³C尿素呼气试验结果阳性;年龄>18岁;无HP治疗史;入组前4周无抗生素或抑酸治疗史。排除标准:对本研究药物有过敏史;妊娠或哺乳期女性;肝肾功能异常;恶性肿瘤及影响本研究疗效观察的严重内科疾病。

1.2 研究方法

患者均采用雷贝拉唑+阿莫西林+克拉霉素+胶体果胶铋四联根除幽门螺杆菌治疗。雷贝拉唑钠肠溶胶囊10mg口服,2次/d;阿莫西林片0.685g口服,2次/d;克拉霉素片0.5g口服,2次/d;胶体果胶铋胶囊220mg口服,2次/d。连续用药14d后进行疗效评价。

1.3 观察指标与评价标准

临床疗效评价标准^[4]:治愈,正常进食,无腹胀、暖气等临床症状,胃镜显示溃疡愈合,黏膜组织学正常;好转,临床症状明显改善,胃镜检查溃疡面积降幅>50%;无效,临床症状、体征无明显改善,甚至加重。HP清除为治疗后快速¹³C尿素呼气试验结果为阴性。症状积分:腹胀、腹痛、暖气、纳差按无、轻、中、重评分0、2、4、6分。肠道菌群检测:收集治疗前后0.5g新鲜粪便,按10倍稀释法进行稀释。采用滴注法于选择性培养基接种,选择4种代表性需氧菌,包括肠杆菌、酵母菌、葡萄球菌、肠球菌;6种厌氧菌,包括拟乳杆菌、杆菌、消化球菌、双歧杆菌、梭菌、真杆菌。需氧菌培养于37℃温箱内,24-48h后观察菌落数。厌氧菌培养运用Gaspark厌氧罐抽气,置于37℃温箱连续培养72h,菌

落计数与需氧菌一致。药敏试验采用药敏检测板(美国BD)以及药敏纸片(英国Oxoid公司)。质控菌株:大肠埃希氏菌ATCC25647、金黄色葡萄球菌ATCC25865、铜绿假单胞菌ATCC27653,参照药敏试验相关试剂说明书进行。记录并比较患者不良反应发生情况。

有效率=(治愈+好转)例数/总例数×100%

1.4 统计学方法

采用SPSS22.0软件进行统计学分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较采用t检验;计数资料以例(%)表示,比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效、HP清除率以及不良反应发生情况

治愈70例,有效42例,无效8例,临床治疗有效率为93.3%(112/120);治疗后快速¹³C尿素呼气试验结果阴性108例,HP根除率为90.0%(108/120);治疗期间,患者发生口干6例、头晕2例、呕吐4例、腹泻2例、皮疹2例,不良反应发生率为13.3%(16/120)。

2.2 治疗前后临床症状积分比较

治疗后,腹胀、腹痛、暖气、纳差评分均较治疗前显著降低,差异有统计学意义($P < 0.01$)。见表1。

表1: 治疗前后临床症状积分比较($\bar{x} \pm s$)

时间	腹胀	腹痛	暖气	纳差
治疗前	3.14±0.45	3.03±0.37	2.97±0.43	3.13±0.31
治疗后	0.76±0.12	0.64±0.10	0.51±0.09	0.46±0.44
t值	39.583	36.754	34.213	32.891
p值	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01

2.3 治疗前后菌落数量比较

治疗后,葡萄球菌、肠球菌、消化球菌、梭菌菌落数量较治疗前增加,乳杆菌、肠杆菌、真杆菌菌落数量较治疗前降低,差异有统计学意义($P < 0.01$);治疗前后酵母菌、双歧杆菌、拟杆菌菌落数量比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表2。

2.4 治疗前后常见细菌耐药性比较

治疗后,超广谱内酰胺酶阳性的常见菌种对常见抗菌药物耐药率均较治疗前显著提升,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

3 讨论

HP根除在胃、十二指肠溃疡HP感染治疗中的应用相当广泛,被认为是治疗HP感染以及消化性溃疡的简单、安全、经

表2: 治疗前后菌落数量比较 ($\bar{x} \pm s$, logN/g)

时间	葡萄球菌	肠球菌	消化球菌	梭菌菌落	乳杆菌
治疗前	10.57±0.65	11.02±0.55	10.45±0.53	10.56±0.76	11.65±0.84
治疗后	11.67±0.76	11.89±0.65	11.78±0.55	11.65±1.03	10.35±0.54
t 值	8.468	8.089	7.565	8.123	7.677
p 值	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01

时间	肠杆菌	真杆菌	酵母菌	双歧杆菌落	拟杆菌
治疗前	11.98±0.98	11.46±0.76	11.25±0.64	10.87±1.01	11.29±0.67
治疗后	10.62±0.73	10.68±0.70	11.08±0.63	11.03±0.88	11.31±0.55
t 值	8.983	7.554	0.424	1.089	0.091
p 值	< 0.01	< 0.01	> 0.05	> 0.05	> 0.05

表3: 治疗前后常见细菌耐药性比较 (%)

菌种	红霉素		庆大霉素		头孢噻肟钠		环丙沙星	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
消化链球菌								
大肠埃希氏菌	27.45	53.45 ^①	41.34	60.35 ^①	20.33	44.63 ^①	12.44	34.55 ^①
产气真杆菌	58.56	76.56 ^①	40.32	63.27 ^①	6.53	16.31 ^①	21.37	43.47 ^①
普氏梭杆菌	45.65	75.92 ^①	54.51	70.54 ^①	17.52	34.33 ^①	30.42	56.11 ^①
肺炎链球菌	34.33	56.01 ^①	26.56	41.26 ^①	38.51	61.09 ^①	12.02	30.18 ^①
赛氏葡萄球菌	32.57	67.83 ^①	12.32	65.62 ^①	6.88	21.23 ^①	34.55	68.66 ^①

注: 与治疗前比较, ^①P < 0.05

济、有效治疗方案。质子泵抑制剂加阿莫西林、克拉霉素两种抗生素的三联疗法长期作为临床治疗 HP 感染的一线治疗方案, 但仍有 10%~20% 的患者 HP 根除失败^[5]。质子泵抑制剂是重要的治疗方案组成部分, 主要作用为提升胃内 pH 值, 促进抗生素的抑菌活性。本研究质子泵抑制剂选用雷贝拉唑, 其解离常数是常见药物中较大的, 高于奥美拉唑, 临床见效快, 胃内 pH 值短时间内便可提高, 增进在酸性环境下不稳定抗生素的灭菌能力, 为抗生素发挥药效提供良好的环境^[6]。胶体果胶铋是四联疗法的常用铋剂, 具有黏膜保护作用, 酸性条件下产生沉淀, 出现弥散性的保护层覆盖于溃疡表面, 加速溃疡愈合以及溃疡黏膜再生; 同时, 能促进黏蛋白以及前列腺素 2 分泌、增加胃蛋白酶活性, 达到保护黏膜的目的^[7]。

本研究结果显示, 临床治疗有效率为 93.3% (112/120), HP 清除率为 90.0% (108/120), 且无严重不良反应及并发症, 说明四联疗法在胃、十二指肠溃疡 HP 感染治疗的有效性、安全性。而 HP 根除治疗的关键在于质子泵抑制剂的抑酸性以及抗生素的灭菌作用, 但抑酸治疗可能削弱胃酸对外源性细菌的清除作用, 出现部分肠道细菌数量降低、部分生长加快现象^[8]。研究结果显示, 治疗后, 葡萄球菌、肠球菌、消化球菌、梭菌菌落数量较治疗前增加, 乳杆菌、肠杆菌、真杆菌菌落数量较治疗前降低。研究报道, 采用三联疗法进行 HP 根治, 治疗后以链球菌、肠球菌属增加, 梭菌属减少为主要表现。杜三军等^[9]研究报道, HP 根治治疗后肠球菌属减少, 这可能与各地区细菌耐药性差异有关。无论是三联还是四联方案, 使用的克拉霉素、阿莫西林、四环素、甲硝唑等抗生素可能使肠道中抗菌药物敏感菌株逐步减少, 耐药菌繁殖加快, 耐药菌株数增加, 加重细菌数比例失衡, 破坏胃肠微生态平衡^[9-10]。本研究结果显示, 治疗后超广谱内酰胺酶阳性的常见菌

种对常见抗菌药物耐药率均显著提升。

综上所述, 雷贝拉唑四联根除幽门螺杆菌感染能有效根除 HP, 改善临床症状, 但 HP 根除后可造成肠道菌群失调, 增加耐药菌株。

参考文献

- [1] 王建业, 赵书章, 陈卿奇, 等. 雷贝拉唑四联疗法治疗幽门螺杆菌相关性胃溃疡的疗效分析 [J]. 现代消化及介入诊疗, 2016, 21(1): 89-91
- [2] 陈焯. 幽门螺杆菌感染和根除对胃肠微生态的影响 [J]. 中华消化杂志, 2017, 37(3): 161-163
- [3] 中华消化杂志编委会. 消化性溃疡病诊断与治疗规范 (2013 年, 深圳) [J]. 中华消化杂志, 2014, 34(2): 73-76
- [4] 关月, 张振玉. 胃肠道微生态与幽门螺杆菌根除治疗的相关性 [J]. 胃肠病学, 2015, 20(10): 632-634
- [5] Mokhtare M, Hosseini V, Haiez TF, et al. Comparison of quadruple and triple Furazolidone containing regimens on eradication of *heli-cobacter pylori* [J]. Med J Islam Repub Iran, 2015, 29: 195
- [6] 李静, 刘乐, 陈焯. 幽门螺杆菌根除治疗对肠道微生态影响的研究进展 [J]. 胃肠病学, 2017, 22(4): 241-244
- [7] 徐不君, 张振玉, 姜景丹, 等. 不同剂量雷贝拉唑联合呋喃唑酮四联疗法根除幽门螺杆菌疗效比较 [J]. 医学临床研究, 2015, 11: 2182-2185
- [8] 杨美荣, 邓莉莉, 刘斌. 雷贝拉唑四联疗法治疗幽门螺杆菌感染疗效观察 [J]. 人民军医, 2017, 60(2): 164-165
- [9] 杜三军, 温杰, 沈金库. 微生态制剂在幽门螺杆菌感染性胃病的治疗效果观察 [J]. 中国预防医学杂志, 2016, 17(6): 461-463
- [10] 刘建东, 彭志锋, 王雅而. 四联疗法补救治疗幽门螺杆菌感染的效果观察 [J]. 中国药物与临床, 2016, 16(6): 854-856