

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2024.05.027

❖ 临床研究 ❖

分阶段三联疗法联合益生菌对幽门螺旋杆菌胃炎患者的效果及其对 COX-2 和 E-cadherin 的影响

朱晓

(中国电子科技集团公司第二十九研究所综合门诊部, 四川 成都 610036)

【摘要】目的: 探讨分阶段三联疗法联合益生菌在幽门螺旋杆菌 (Hp) 胃炎患者中的治疗效果及其对环氧化酶 2 (COX-2) 和钙粘附蛋白 E (E-cadherin) 的影响。**方法:** 选取 92 例幽门螺旋杆菌胃炎患者作为研究对象, 按照治疗方式不同分为对照组与观察组, 每组各 46 例。对照组采用分阶段三联疗法治疗; 观察组联合益生菌治疗, 两组患者均治疗两个疗程 (31 d 为 1 个疗程), 比较两组患者胃肠激素、C 反应蛋白 (CRP)、白细胞计数 (WBC)、COX-2、E-cadherin、Hp 根除率及不良反应发生情况。**结果:** 干预后, 两组患者 PG I、PG II 及 G-17 均降低, 且观察组低于对照组 ($P < 0.05$); PGR 水平均升高, 且观察组高于对照组 ($P < 0.05$); 干预后, 两组炎症反应减轻及 COX-2、E-cadherin 水平均降低, 且观察组低于对照组 ($P < 0.05$); 疗程完毕后, 观察组 Hp 根除率高于对照组 ($P < 0.05$); 两组不良反应发生率无统计学差异 ($P > 0.05$)。**结论:** 分阶段三联疗法联合益生菌用于 Hp 胃炎患者中, 能调节胃肠激素, 降低炎症反应和 COX-2、E-cadherin 水平, 可提高 Hp 根除率, 且药物安全性较高, 值得推广应用。

【关键词】 幽门螺旋杆菌胃炎; 益生菌; 分阶段三联疗法; 环氧化酶 2; 钙粘附蛋白 E

【中图分类号】 R452 **【文献标志码】** A

Study on the effect of phased triple therapy combined with probiotics in patients with Helicobacter pylori gastritis and its impact on COX-2 and E-Cadherin

ZHU Xiao

(Department of Polyclinic, the 29th Research Institute of China Electronics Technology Group Corporation, Chengdu 610036, Sichuan, China)

【Abstract】Objective: To investigate the therapeutic effect of phased triple therapy combined with probiotics in Helicobacter pylori (Hp) gastritis patients and its influence on cyclooxygenase 2 (COX-2) and cadherin E (E-cadherin). **Methods:** A total of 92 patients with helicobacter pylori gastritis were selected and divided into two groups according to different treatment methods, with 46 cases in each group. The control group was treated with three-phase triple therapy, and the observation group was combined with probiotics. Both groups were treated for 2 courses of treatment (31 days for 1 course). Gastrointestinal hormone, C-reactive protein (CRP), white blood cell count (WBC), COX-2, E-cadherin, Hp clearance and adverse reactions were compared between the two groups. **Results:** Gastrointestinal hormone was improved after 2 courses of intervention in both patients groups. PG I, PG II and G-17 in observation group were lower than those in control group ($P < 0.05$). PGR level was higher than that of control group ($P < 0.05$). After 2 courses of intervention, the inflammatory response was alleviated and the levels of COX-2 and E-cadherin were decreased in both groups. The levels of CRP, WBC, COX-2 and E-cadherin in observation group were lower than those in control group ($P < 0.05$). The eradication rate of Hp in the observation group was higher than that in the control group ($P < 0.05$). There was no statistical difference in adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** Three-phase triple therapy combined with probiotics in Hp gastritis patients can regulate gastrointestinal hormones, reduce inflammatory response, COX-2, E-cadherin levels, and increase Hp clearance, and the drug is safe, worthy of promotion and application.

【Key words】 Helicobacter pylori gastritis; Probiotics; Staged triple therapy; Cyclooxygenase 2; Calcium adhesion protein E

幽门螺旋杆菌 (Hp), 是一种革兰氏阴性杆菌, 常寄居于胃黏膜的表面, 主要通过口-口传递途径

进行传播。作为消化道疾病主要致病菌, 持续的感染能引起胃黏膜损伤, 被定为 I 类致癌原, 增加 Hp

胃炎发生率^[1]。刘俊莹等^[2]研究表明,慢性 Hp 感染对人体危害性较大,持续感染能增加癌前及癌变发生率,成为我国居民死亡的重要原因。陈晓峰等^[3]研究发现,成功根除 Hp 能降低胃癌患者一级亲属 73% 的患癌风险,如何采取干预措施提高 Hp 根除率成为当前研究热点。三联疗法(艾司奥美拉唑、克拉霉素 + 阿莫西林)是 Hp 胃炎常用方法,但是随着抗生素的不合理使用,导致 Hp 根除率较低。四联疗法虽然 Hp 根除率较高,但是存在的问题亦相对较多^[4-5]。而益生菌则具有调节肠道菌群失衡的作用,能调节宿主微生态平衡,被证实用于 Hp 胃炎治疗中能提高临床疗效,但是其与三联疗法的联合作用机制及对环氧化酶 2(COX-2)和钙粘附蛋白 E(E-cadherin)的影响尚未完全阐明^[6-7]。因此,本研究探讨分阶段三联疗法联合益生菌对 Hp 胃炎患者的疗效及其对 COX-2 和 E-cadherin 的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2022 年 1 月至 2023 年 6 月中国电子科技集团公司第二十九研究所综合门诊部收治的 92 例幽门螺旋杆菌阳性的胃炎患者为研究对象。纳入标准:(1)符合 Hp 胃炎诊断标准^[8],经¹³C 尿素呼气试验(¹³C-UBT)及电子胃镜确诊;(2)临床多表现为上腹部疼痛、口干/口苦,部分患者伴有厌食和消化不良;(3)无分阶段三联疗法及益生菌禁忌症。排除标准:(1)精神异常、肿瘤及消化性溃疡出血者;(2)妊娠期及哺乳期或近期行上消化道手术者;(3)凝

血功能障碍,伴有自身免疫系统疾病者;(4)14 d 内服用过抗生素者。92 例患者按照治疗方式不同分为对照组(艾司奥美拉唑、克拉霉素 + 阿莫西林, $n = 46$)和观察组(对照组基础上 + 益生菌治疗, $n = 46$),两组患者一般资料无统计学差异($P > 0.05$)。见表 1。本研究通过医院伦理委员会审核批准。

1.2 方法

两组患者确诊后加强其饮食指导及调控,并进行适当的运动,以促进胃肠道蠕动。

对照组:采用分阶段三联疗法治疗(艾司奥美拉唑、克拉霉素 + 阿莫西林)。本次治疗主要分为三个阶段:(1)第一阶段:每次取酪酸梭菌活菌散剂(深圳科兴生物工程有限公司,规格:0.5 g)两袋,温水送服,3 次/d,连续治疗 14 d;(2)第二阶段:每次口服阿莫西林胶囊(康普药业股份有限公司,规格:0.25 g(按 C16H19N3O5S 计))1 000 mg, 2 次/d;每次口服奥美拉唑肠溶胶囊(浙江亚太药业股份有限公司,规格:20 mg)20 mg,口服用药,2 次/d;每次口服克拉霉素片(华润双鹤利民药业(济南)有限公司,规格:250 mg)500 mg, 2 次/d,上述药物均于餐前 30 min 服用,连续治疗 10 d,酪酸梭菌活菌散剂剂量同上;(3)第三阶段:连续使用酪酸梭菌活菌散剂 7 d,每个疗程 31 d(合计两个疗程)。

观察组:在三联疗法基础上联合益生菌治疗(不使用酪酸梭菌活菌散剂)。每次口服双歧杆菌四联活菌片(杭州远大生物制药有限公司,规格:0.5 g)1.5 g,口服用药,3 次/d,每个疗程 31 d(合计两个疗程)。

表 1 两组患者一般资料比较[$n(\%)$]

组别	性别		年龄(岁)	病程(年)	糜烂性胃炎	浅表性胃炎	临床症状			
	男	女					上腹部疼痛	口干/口苦	厌食	消化不良
观察组($n = 46$)	27(58.70)	19(41.30)	58.21 ± 5.85	2.79 ± 0.65	10(21.74)	17(36.96)	19(41.30)	16(34.78)	17(36.96)	13(28.26)
对照组($n = 46$)	31(67.39)	15(32.61)	59.46 ± 5.87	2.81 ± 0.65	11(23.91)	15(32.61)	20(43.48)	19(41.30)	14(30.44)	13(28.26)
t/χ^2 值	0.095		0.434	0.561	0.883	0.845	0.697	0.325	1.029	0.784
P 值	0.672		0.554	0.349	0.236	0.223	0.541	0.483	0.338	0.451

1.3 观察指标

(1)胃肠激素。两组干预前及干预两个疗程后采用酶联免疫吸附试验测定血清 PG I、PG II、G-17 水平,计算胃蛋白酶原比值($PGR = PG I/PG II$)^[9];(2)炎症反应及 COX-2、E-cadherin 水平。两组干预前及干预两个疗程后采用免疫比浊法测定 C 反应蛋白(CRP)水平^[10];测定白细胞计数(WBC)^[11];采用酶联免疫吸附试验测定血清 COX-2 及 E-cadherin 水平^[12]。(3)Hp 根除率及不良反

应发生情况。统计两组干预两个疗程后 HP 根除率;统计治疗期间肝肾异常、血常规异常、血压波动、皮疹过敏发生率。

1.4 统计学分析

采用 SPSS26.0 软件对数据进行统计分析。计数资料以[$n(\%)$]描述,组间比较行独立样本 χ^2 检验;计量资料以($\bar{x} \pm s$)描述,组间比较行独立样本 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组胃肠激素比较

干预后, 两组胃肠激素均得到改善, 且观察组 PG I、PG II 及 G-17 水平均低于对照组 ($P < 0.05$), PGR 水平高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组胃肠激素比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	PG I ($\mu\text{g/L}$)	PG II ($\mu\text{g/L}$)	G-17 (pmol/L)	PGR
观察组 ($n=46$)				
干预前	141.29 \pm 15.29	13.26 \pm 2.15	8.96 \pm 1.24	10.66 \pm 1.32
干预后	115.35 \pm 9.56 *	7.16 \pm 1.43 *	5.63 \pm 0.91 *	16.11 \pm 1.56 *
对照组 ($n=46$)				
干预前	142.02 \pm 15.32	13.28 \pm 2.17	8.99 \pm 1.26	10.69 \pm 1.34
干预后	128.48 \pm 12.14 *	10.58 \pm 1.82 *	7.32 \pm 1.03 *	12.14 \pm 1.41 *
$t_{\text{干预后}}$ 值	5.693	6.671	6.329	5.613
$P_{\text{干预后}}$ 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

* $P < 0.05$, 与同组干预前比较。

2.2 两组炎症反应及 COX-2、E-cadherin 水平比较

干预前, 两组炎症反应及 COX-2、E-cadherin 水平无统计学差异 ($P > 0.05$)。干预后, 两组炎症反应指标及 COX-2、E-cadherin 水平均降低, 且观察组低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组炎症反应及 COX-2、E-cadherin 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	CRP (mg/L)	WBC ($\times 10^9/L$)	COX-2 (ng/mL)	E-cadherin (mg/L)
观察组 ($n=46$)				
干预前	15.28 \pm 2.31	13.53 \pm 3.62	15.73 \pm 1.56	8.73 \pm 0.83
干预后	4.35 \pm 0.67 *	7.81 \pm 2.14 *	6.29 \pm 1.12 *	3.21 \pm 0.51 *
对照组 ($n=46$)				
干预前	15.31 \pm 2.34	14.55 \pm 3.65	15.75 \pm 1.58	8.75 \pm 0.86
干预后	8.49 \pm 1.52 *	11.59 \pm 2.73 *	10.56 \pm 1.32 *	5.64 \pm 0.62 *
$t_{\text{干预后}}$ 值	3.963	4.526	4.259	6.092
$P_{\text{干预后}}$ 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

* $P < 0.05$, 与同组干预前比较。

2.3 两组 Hp 根除率及不良反应比较

观察组疗程完毕后 Hp 根除率高于对照组 ($P < 0.05$), 两组不良反应发生率无统计差异 ($P > 0.05$)。见表 4。

表 4 两组 Hp 根除率及不良反应比较 [$n(\%)$]

组别	Hp 根除率	不良反应				合计
		肝肾异常	血常规异常	血压波动	皮疹过敏	
观察组 ($n=46$)	40 (86.96)	0 (0.00)	1 (2.17)	1 (2.17)	0 (0.00)	2 (4.35)
对照组 ($n=46$)	31 (67.39)	1 (2.17)	1 (2.17)	1 (2.17)	0 (0.00)	3 (6.52)
χ^2 值	5.000					0.211
P 值	0.025					0.646

3 讨论

因临床抗菌药物的广泛及不合理使用, 细菌耐

药性得到提高, 导致 Hp 根除率逐年降低, 不仅增加临床治疗难度, 亦影响患者预后^[13]。对于 Hp 胃炎临床以三联及四联疗法为主, 但大剂量联合应用抗生素治疗, 容易造成肠道菌群失调, 加重消化功能紊乱^[14]。Li 等^[15]研究表明, 肠道菌群失调与 Hp 阳性胃炎发生及发展有关。本研究中, 两组干预两个疗程后胃肠激素得到改善; 观察组 PG I、PG II 及 G-17 低于对照组 ($P < 0.05$); PGR 水平高于对照组 ($P < 0.05$), 说明分阶段三联疗法联合益生菌能改善 Hp 胃炎患者胃肠功能, 利于患者恢复。分析其原因可能是: 通过分阶段实施三联疗法能提高不同药物治疗优势, 阿莫西林能直接破坏 Hp 细胞壁, 辅助克拉霉素更好的进入 Hp 内部, 发挥良好的杀菌作用, 亦可降低 Hp 对甲硝唑、克拉霉素等药物的耐药性, 发挥不同药物的协同杀菌效果; 而奥美拉唑肠溶胶囊作为质子泵抑制剂, 具有较强的胃酸抑制作用^[16-17]。本研究中, 酪酸梭菌活菌散剂及双歧杆菌四联活菌片虽然均为益生菌, 对于 Hp 均具有抑制作用, 但是两种益生菌的菌株构成不同, 作用效果和机制存在差异。

Hp 感染是慢性胃炎发病的重要致病因素, 持续的感染能引起胃黏膜损伤及坏死, 刺激 COX-2 表达, 而高表达的 COX-2 能促进细胞增殖, 增加 Hp 胃炎的发生^[18]。同时, COX-2 的过度表达能调控 E-cadherin 合成, 能促进炎症因子的大量释放, 从而加重患者病情。E-cadherin 是维持细胞间连接和上皮细胞极性的糖蛋白, 在 Hp 的发生及发展中发挥了重要的作用^[19]。本研究中, 两组干预两个疗程后炎症反应减轻, COX-2、E-cadherin 水平降低; 观察组 CRP、WBC、COX-2 及 E-cadherin 水平低于对照组 ($P < 0.05$), 说明分阶段三联疗法联合益生菌能减轻 Hp 胃炎患者炎症反应, 降低 COX-2、E-cadherin 水平, 多数患者能从中获益。分析其原因, 可能是分阶段三联疗法联合益生菌的使用, 能合理的完成药物的配比和使用, 能调整胃肠道微生态, 减少 Hp 对上皮细胞的黏附及 CRP 和 WBC 的释放, 有助于稳定胃肠屏障, 提高肠道机械屏障、粘液屏障、生物屏障及免疫屏障, 从而提高 Hp 根除率^[20]。本研究中, 观察组疗程完毕后 Hp 根除率高于对照组 ($P < 0.05$); 两组不良反应无统计差异 ($P > 0.05$), 从该结果看出, 分阶段三联疗法联合益生菌能提高 Hp 胃炎患者 HP 根除率, 药物安全性较高。

综上, 分阶段三联疗法联合益生菌能调节 Hp 胃炎患者胃肠激素, 降低 CRP、WBC、COX-2 及 E-cadherin 水平, Hp 根除率较高, 未增加不良反应发生率, 安全性良好, 值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 邓远中. 幽门螺杆菌根除性治疗联合益生菌在慢性胃炎患者中的应用效果及对胃泌素水平的影响分析[J]. 中国医药科学, 2022, 12(9): 173 - 175, 200.
- [2] 刘俊莹, 李文辉, 贾莉, 等. 三联疗法联合益生菌对幽门螺杆菌感染患儿的临床疗效及对患儿生长发育的影响[J]. 中国医药, 2022, 17(1): 76 - 79.
- [3] 陈晓峰, 孙张明, 周佳茹. 益生菌联合标准疗法治疗小儿幽门螺杆菌感染对患儿发育及机体营养的影响[J]. 首都食品与医药, 2023, 30(14): 58 - 61.
- [4] Lerch JM, Pai RK, Brown I, *et al.* Subtyping intestinal metaplasia in patients with chronic atrophic gastritis; an interobserver variability study[J]. *Pathology*, 2022, 54(3): 262 - 268.
- [5] 杨亚莉, 张志强, 魏毅强, 等. 荆花胃康胶丸联合益生菌治疗幽门螺杆菌阳性慢性胃炎及对胃幽门螺杆菌根除率的效果[J]. 西北药学杂志, 2023, 38(3): 167 - 171.
- [6] 刘小静, 曲萌, 赵微. 越鞠方加减联合益生菌对幽门螺杆菌阳性慢性胃炎患者的疗效[J]. 中国微生态学杂志, 2021, 33(7): 797 - 802.
- [7] 余忠妹, 陈加飞, 谭瑞. 半夏泻心汤、三联疗法联合作用于幽门螺杆菌胃炎临床研究[J]. 湖北中医药大学学报, 2023, 25(4): 51 - 54.
- [8] Tseng H, Lin YH. TCTAP C-110 efficacy of serial balloon pulmonary angioplasty in treating an octogenarian with severe chronic thromboembolic pulmonary hypertension and right heart failure[J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2021, 77(14): S238 - S243.
- [9] 王婷婷, 叶新彬, 金向红, 等. 胃苏颗粒治疗 HP 感染慢性胃炎的疗效及对炎症因子、COX-2、E-cadherin 的影响[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(2): 119 - 122.
- [10] 胡敏, 陆敏. 维生素 E 联合三联疗法治疗根除幽门螺杆菌的疗效及对白三烯表达的影响研究[J]. 贵州医药, 2021, 45(7): 1073 - 1074.
- [11] 林小宝, 陈江木. 序贯疗法联合益生菌干预对 Hp 相关性慢性萎缩性胃炎的效果及血清胃蛋白酶原、胃泌素-17 的影响[J]. 中外医学研究, 2023, 21(7): 18 - 21.
- [12] Al-Sawaf O, Lillienweiss E, Bahlo J, *et al.* High efficacy of venetoclax plus obinutuzumab in patients with complex karyotype and chronic lymphocytic leukemia [J]. *Blood*, 2020, 135(11): 866 - 870.
- [13] 彭卫斌, 叶东雯, 黄晓雯, 等. 联合益生菌根除幽门螺杆菌对胃蛋白酶原、胃泌素-17 的影响[J]. 现代消化及介入诊疗, 2021, 7(12): 1546 - 1550.
- [14] 张喜梅, 张一峰, 王军洁. 益生菌治疗幽门螺杆菌阳性慢性浅表性胃炎及对胃肠激素的影响[J]. 西北药学杂志, 2022, 37(6): 142 - 146.
- [15] Li Y, Zhang Y, Meng H, *et al.* Efficacy and safety of acupuncture therapy for chronic atrophic gastritis: a meta-analysis and trial sequential analysis protocol[J]. *Medicine*, 2019, 98(35): e17003.
- [16] 程瑞蓉, 蔡旭, 吴蓉. 益生菌辅助治疗对幽门螺杆菌感染胃炎患儿血清炎症因子及胃肠激素的影响[J]. 实用医院临床杂志, 2022, 19(4): 156 - 159.
- [17] 李文博, 原瑞芳, 马丹. 布拉酵母菌联合以质子泵抑制剂为基础的标准三联疗法对幽门螺杆菌感染患儿幽门螺杆菌根除率及血清细胞因子的影响[J]. 中国药物与临床, 2021, 21(24): 4017 - 4019.
- [18] Miura M, Sakata Y, Nochioka K, *et al.* Prevalence, predictors and prognosis of patients with heart failure requiring nursing care[J]. *Circulation Journal; Official Journal of the Japanese Circulation Society*, 2014, 78(9): 2276 - 2283.
- [19] 谢兆兰, 陈国超, 陈翠连. 益生菌联合四联疗法对 Hp 相关性胃炎胃黏膜 Th 亚群表达谱系的影响[J]. 临床消化病杂志, 2022, 34(6): 416 - 421.
- [20] 安丽娜, 侯凯文, 任娟. 百药煎治疗慢性胃炎合并幽门螺旋杆菌感染的临床疗效研究[J]. 四川中医, 2022, 40(12): 59 - 62.

(收稿日期: 2024 - 01 - 18)

修回日期: 2024 - 03 - 01)