

· 全科医学论著 ·

益生菌对 Hp 根除及其后续胃黏膜病理变化的影响研究

杨元生¹, 彭卫斌¹, 容海鹰¹, 陈垦², 朱雅丽¹, 谢文瑞³, 叶东雯¹, 张伟彬¹

1. 广东药科大学大学附属第二医院/广州新海医院消化内科, 广东 广州 510300;

2. 广东药科大学临床医学院内科教研室, 广东 广州 510310;

3. 广东药科大学附属第一医院消化内科, 广东 广州 510800

摘要:目的 探讨补充益生菌对根除慢性胃炎患者幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)的临床效果及其胃黏膜病理损伤转归的影响。方法 收集2017年1月1日—2017年8月31日在广东药科大学附属第二医院确诊的慢性胃炎伴Hp感染患者104例,按随机数字表法将患者分为对照组和实验组,每组52例,对照组患者仅根除Hp,实验组患者予根除Hp同时补充益生菌治疗,对比分析2组患者干预前和干预6个月后的临床症状、胃镜下胃黏膜表现、Hp根除率以及胃黏膜病理变化(包括炎症、萎缩、肠化生和异型增生)情况。结果 根除Hp对2组患者的临床症状和病理损伤均有不同程度的改善,但实验组患者的临床疗效和Hp根除率优于对照组(90.38% vs. 78.85%, $P=0.036$; 90.38% vs. 75.00%, $P=0.038$),实验组患者干预后胃黏膜病理总评分低于对照组(4.15 ± 1.02 vs. 5.92 ± 1.75 , $P < 0.05$),其中胃黏膜炎症和肠化生病理改善疗效显著优于对照组(0.87 ± 0.12 vs. 1.46 ± 0.37 , $P < 0.05$; 1.27 ± 0.45 vs. 1.81 ± 0.58 , $P < 0.05$)。结论 根除幽门螺旋杆菌能使大多数慢性胃炎患者临床获益,补充益生菌可有效提高患者的临床疗效和Hp根除率,并减轻胃黏膜的病理损伤。

关键词:慢性胃炎;幽门螺旋杆菌;益生菌;肠化生;异型增生

中图分类号: R573.3 R378 文献标识码: A 文章编号: 1674-4152(2019)05-0749-03

DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.000782

Effects of probiotics on eradication of *Helicobacter pylori* infection and subsequent pathological change of gastric mucosa

YANG Yuan-sheng, PENG Wei-bin, RONG Hai-ying, et al.

Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Guangdong

Pharmaceutical University, Guangzhou, Guangdong 510300, China

Abstract: Objective To investigate the effect of probiotics supplementation on *Helicobacter pylori* eradication therapy and the outcome of gastric mucosal injury in patient with chronic gastritis. **Methods** One hundred and four cases of chronic gastritis with Hp infection in our hospital were collected and randomly divided into control group ($n=52$) and experimental group ($n=52$). The patients in control group received Hp eradication therapy, while the patients in experiment group were gave Hp eradication and probiotics supplement therapy. The pathological changes of gastric mucosa (including inflammation, atrophy, intestinal metaplasia and dysplasia), Hp eradication rate, gastric mucosa appearance under gastroscopy and clinical symptom were observed and compared before and after intervention for 6 months. **Results** To some extent, eradication of Hp improved the clinical symptom and the pathological damage of patients in two groups, but the clinical efficacy and Hp eradication rate in the experiment group were better than those in the control group (90.38% vs. 78.85%, $P=0.036$; 90.38% vs. 75.00%, $P=0.038$), and the total scores of gastric mucosal pathological change in experimental group was lower than that in the control group after intervention (4.15 ± 1.02 vs. 5.92 ± 1.75 , $P < 0.05$), the pathological effect of gastric mucosal inflammation and intestinal metaplasia were significantly improved in experimental group than that in the control group (0.87 ± 0.12 vs. 1.46 ± 0.37 , $P < 0.05$; 1.27 ± 0.45 vs. 1.81 ± 0.58 , $P < 0.05$). **Conclusion** The eradication of *Helicobacter pylori* infection may be benefit for most patients with chronic gastritis. Supplementation of probiotics can effectively raise the clinical efficacy and Hp eradication rate, and lessen the pathological injury of gastric mucosa of patients.

Key words: Chronic gastritis; *Helicobacter pylori*; Probiotics; Intestinal metaplasia; Dysplasia

胃黏膜病变是一个多因素、多阶段、多基因共同参与的病理生理过程,从正常胃黏膜-慢性炎症-黏膜萎缩-肠上皮化生-异型增生-胃癌这一上皮细胞-间充质转化(epithelial mesenchymal transition, EMT)过程为业

界共识,在不同的阶段可能存在一种或多种损伤因素协同作用导致胃黏膜损伤^[1-2],幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)感染是目前已知胃黏膜损伤因素中最主要病因之一^[3]。胃肠内菌群失调可能为Hp在胃黏膜上皮定植提供了条件,益生菌具有抑菌、杀菌、占位效应以及调节免疫等作用,可协同排斥外来致病菌在胃肠黏膜上定植以及避免胃肠黏膜损伤^[4-5]。本文通过

基金项目:广东省医学科学技术研究基金(A2016406)

通信作者:陈垦, E-mail: chenkenck@126.com

研究根除 Hp 同时补充益生菌对患者的临床疗效和胃黏膜病理损伤的影响,以探讨益生菌慢性胃炎伴 Hp 感染治疗中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 临床资料 收集 2017 年 1 月 1 日—2017 年 8 月 31 日在我院消化内科就诊按共识意见标准^[6]确诊慢性胃炎伴 Hp 感染者 104 例,胃黏膜病变包含慢性炎症、胃黏膜萎缩、肠上皮化生和异型增生。纳入标准:①慢性胃炎诊断符合共识意见标准^[6];②合并 Hp 感染;③存在胃黏膜病变(慢性炎症、黏膜萎缩、肠上皮化生或异型增生)。排除标准:①近 1 个月有饮酒或服 NSAIDS 药物;②合并消化性溃疡;③合并严重心肝肾等器官疾病;④近 1 个月接受过抗 Hp 治疗。按随机数字表法将患者分为对照组和实验组,每组 52 例,所有入选患者胃镜检查前 1 个月均无抗幽门螺杆菌治疗,无饮酒和服用非甾体抗炎药物史。研究经伦理委员会批准,所有患者均知情同意。入组患者均接受按共识意见^[6]标准的个体化抗 Hp 治疗,足疗程 14 d,对照组仅予根除 Hp 治疗,实验组根除 Hp 同时给予双歧三联活菌片(规格:0.5 g/片,内蒙古双奇药业股份有限公司)2.0 g,3 次/d,连续治疗 6 个月。2 组患者 6 个月后评估临床症状、Hp 根除率、胃镜下黏膜表现和胃黏膜病理变化情况。

1.2 疗效观察 腹痛、腹胀、上腹不适、嗝气及解烂便等临床症状评分和胃镜下胃黏膜充血、水肿、糜烂及萎缩等评分均参考文献^[7]标准:无症状临床记 0 分,轻中重度临床症状分别记 1、2、3 分;胃镜下无损伤记 0 分,轻中重度损伤分别记 1、2、3 分,最后统计治疗前后的总积分。用尼莫地平法对患者的临床疗效进行评定,临床治愈:临床症状和镜下胃黏膜损伤好转或基本消失,综合积分减少 > 95%;临床显效:临床症状和镜下胃黏膜损伤明显好转,综合积分减少 > 70%;临床有效:临床症状和镜下胃黏膜损伤有好转,综合积分减少 > 30%;临床无效:临床症状和镜下胃黏膜损伤无明显改善,甚至加重,症状积分减少 < 30%。总有效 = 治愈 + 显效 + 有效。

1.3 Hp 检测 按新悉尼系统的要求于胃镜下取出 5 块胃黏膜组织活检,标本经 10% 甲醛过夜固定,脱脂脱水,石蜡包埋,4 μm 切片。采用美兰染色检测 Hp,

光镜于切片中见深蓝色弧形或 S 形细菌者视为阳性,由 2 位经验丰富的病理科医师进行双盲判定。

1.4 HE 染色病理评估 石蜡标本切片后常规脱蜡,HE 染色后观察胃黏膜炎症、腺体萎缩、肠上皮化生(IM)和不典型增生(ATP),4 个维度按轻、中、重三度分别记为 1、2、3 分,无则为 0 分,记各项目得分之和为总分,由 2 位经验丰富的病理科医师进行双盲评分取均值进行统计分析。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 16.0 统计软件分析数据,计数资料采用率(%)表示,比较采用 χ^2 检验,等级资料采用秩和检验分析;计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用成组 *t* 检验,组内治疗前后采用配对 *t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效 2 组患者经根除 Hp 治疗后,总体临床症状和胃镜下黏膜表现均较治疗前有不同程度的改善,实验组在根除 Hp 同时补充金双歧治疗的总有效率明显优于对照组,临床治愈率显著升高,差异有统计学意义($Z = 2.097, P = 0.036$),见表 1。

表 1 2 组慢性胃炎伴 Hp 感染患者干预后临床疗效比较[例(%)]

组别	例数	治愈	显效	有效	无效	总有效率(%)
实验组	52	13(25.00)	20(38.46)	14(26.92)	5(9.62)	90.38
对照组	52	8(15.38)	15(28.85)	18(34.62)	11(21.15)	78.85

注:2 组疗效比较, $Z = 2.097, P = 0.036$ 。

2.2 Hp 根除结果 6 个月后复查 Hp 显示实验组根除 Hp 成功 47(90.38%)例,失败 5(9.62%)例,对照组根除 Hp 成功 39(75.00%)例,失败 13(25.00%)例,2 组患者 Hp(+)根除率分别是 90.38%、75.00%,实验组患者的 Hp 根除率高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2 = 4.300, P = 0.038$),结果显示补充益生菌有助于 Hp 根除。

2.3 病理评分结果 根除 Hp 后 2 组患者的胃黏膜病理损伤减轻,显微镜下胃黏膜炎症、萎缩、肠化生和异型增生评分均有下降,以胃黏膜炎症和肠上皮化生效果最佳,而萎缩和异型增生稍欠佳,且实验组患者的总体病理改善程度优于对照组,其中炎症和肠上皮化生干预后 2 组间差异有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表 2。

表 2 2 组慢性胃炎伴 Hp 感染患者干预前后病理变化评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	例数	时间	炎症	萎缩	肠上皮化生	异型增生	总评分
实验组	52	干预前	2.29 ± 0.91	1.98 ± 0.68	2.61 ± 0.96	2.01 ± 0.87	8.23 ± 2.97
		干预后	0.87 ± 0.12 ^a	1.56 ± 0.39 ^a	1.27 ± 0.45 ^a	1.71 ± 0.59 ^a	4.15 ± 1.02 ^a
对照组	52	干预前	2.35 ± 0.85	2.01 ± 0.94	2.53 ± 1.21	1.97 ± 1.03	8.29 ± 2.68
		干预后	1.46 ± 0.37 ^{ab}	1.77 ± 0.65 ^a	1.81 ± 0.58 ^{ab}	1.82 ± 0.66	5.92 ± 1.75 ^{ab}

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$;与同时间实验组比较,^b $P < 0.05$ 。

3 讨论

H. pylori 感染隐匿是胃炎慢性化的主因, Hp 穿透胃黏液层定植于胃上皮细胞, 并分泌尿素酶水解尿素产氨进行自我保护, Hp 介导胃上皮细胞表达 Cox-2, 并分泌细胞毒素 (VacA, cagA) 诱导胃上皮细胞发生免疫反应, 释放炎症介质 (IL-6、IL-8、NF-KB 等)、氧自由基和免疫反应物质^[1,8], 并且 CagA 可诱导胃上皮细胞内 β -Cat 磷酸化降低和分布异常, 这些为胃上皮细胞损伤后慢性炎症-萎缩-肠上皮化生-异型增生-癌变等一系列 EMT 转化创造了条件^[2,9]。Hp 作为胃癌发生的 I 级致癌因子已为业界广泛认可, 现有研究显示根除 Hp 对患者是获益的^[10-11]。本研究显示根除 Hp 后 2 组患者分别有 90.38% 和 78.85% 的人群临床疗效得到改善, 这与笔者前期报道一致^[11], 病理结果显示 2 组患者根除 Hp 后的评分均下降, 提示 Hp 在胃黏膜慢性损伤过程起重要作用。根除 Hp 从源头阻断 VacA 和 cagA 分泌, 减少胃黏膜中 Cox-2 表达, 可有效预防或阻断胃黏膜慢性炎症及其衍生的癌前病变 (肠上皮化生和异型增生), 最终减少胃癌的发生^[9]。

益生菌通过占位效应、抑菌或杀菌清除外源性致病菌、减少胃肠源性毒素产生, 并促进营养物质消化吸收和维生素合成, 同时调节机体炎症和免疫反应^[12-13]。据报道, 双歧杆菌具有保护胃肠黏膜屏障、调节炎症反应和免疫功能等作用, 并且分泌热稳定蛋白可抑菌和杀菌^[5,14]; 嗜热链球菌能抑制外来细菌生长, 调节炎症反应并下调炎症介质 IL-6 的表达, 保加利亚乳杆菌具有产酸、抑菌、杀菌、抗癌和活化免疫功能等作用, 能抑制外来菌群定植^[15-16]。本研究应用金双歧 (含双歧杆菌、保加利亚乳杆菌和嗜热链球菌) 联合标准抗 Hp 方案结果显示实验组 Hp 根除率显著高于对照组 (90.38% vs. 75.00%), 这与笔者前期报道一致^[11,17], 提示金双歧可能具有抑制和杀灭 Hp 的作用。病理结果显示实验组患者胃黏膜炎症、萎缩、肠上皮化生和异型增生多维度总评分低于对照组, 其中炎症和肠上皮化生分项评分与对照组比较差异显著, 据此, 笔者认为益生菌能有效协助改善甚至部分逆转 Hp 相关性胃黏膜损伤。

综上所述, 根除 Hp 能使大多数慢性胃炎患者的临床获益, 胃黏膜病理损伤减轻。补充益生菌可提高慢性胃炎患者的 Hp 根除率^[4], 减轻胃黏膜病理损伤, 尤其是炎症和肠上皮化生 (均 $P < 0.05$)。本实验结果显示抗 Hp 联合补充益生菌治疗慢性胃炎能减轻或部分逆转胃黏膜病理损伤改变, 从而阻断 EMT 和改善预后。

参考文献

[1] MAHACHAI V, VILAICHONE R K, PITTAYANON R, et al. Helicobacter pylori management in ASEAN: The Bangkok consensus report [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2018, 33(1): 37-56.

- [2] 赵荣荣. CagA-TET1-KLF4 通路在胃上皮细胞恶性转化和胃癌细胞恶性行为学中的作用 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2017.
- [3] WANG L, LIN Z, CHEN S, et al. Ten-day bismuth-containing quadruple therapy is effective as first-line therapy for Helicobacter pylori-related chronic gastritis: a prospective randomized study in China [J]. Clin Microbiol Infect, 2017, 23(6): 391-395.
- [4] GRGOV S, TASIĆ T, RADOVANOVIĆ-DINIĆ B, et al. Can probiotics improve efficiency and safety profile of triple Helicobacter pylori eradication therapy? A prospective randomized study [J]. Vojnosanit Pregl, 2016, 73(11): 1044-1049.
- [5] 李诗杰, 栗芳军, 杨志家, 等. 金双歧肠内免疫生态营养对创伤后大鼠肠道免疫功能及损失修复的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(16): 1629-1631.
- [6] 房静远, 杜奕奇, 刘文忠, 等. 中国慢性胃炎共识意见 (2017 年, 上海) [J]. 胃肠病学, 2017, 22(11): 670-687.
- [7] 赵兵. “健脾通络汤”治疗慢性萎缩性胃炎脾胃虚弱证的临床疗效及安全性研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2017.
- [8] TRAN L S, CHONWERAWONG M, FERRERO R L. Regulation and functions of inflammasome-mediated cytokines in Helicobacter pylori infection [J]. Microbes Infect, 2017, 19(9-10): 449-458.
- [9] NEJATI S, KARKHAH A, DARVISH H, et al. Influence of Helicobacter pylori virulence factors CagA and VacA on pathogenesis of gastrointestinal disorders [J]. Microb Pathog, 2018, 2(117): 43-48.
- [10] TAN B, LUO H Q, XU H, et al. Polaprezinc combined with clarithromycin-based triple therapy for Helicobacter pylori-associated gastritis: A prospective, multicenter, randomized clinical trial [J]. PLoS One, 2017, 12(4): e0175625.
- [11] 彭卫斌, 容海鹰, 杨元生, 等. 含益生菌四联疗法根除幽门螺杆菌的临床疗效 [J]. 广州医药, 2017, 48(1): 38-41.
- [12] OH B, KIM B S, KIM J W, et al. The Effect of Probiotics on Gut Microbiota during the Helicobacter pylori Eradication: Randomized Controlled Trial [J]. Helicobacter, 2016, 21(3): 165-174.
- [13] LEE C Y, SHIH H C, YU M C, et al. Evaluation of the potential inhibitory activity of a combination of L. acidophilus, L. rhamnosus and L. sporogenes on Helicobacter pylori: A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial [J]. Chin J Integr Med, 2017, 23(3): 176-182.
- [14] KAUSHAL D, KANSAL V K. Dahi containing Lactobacillus acidophilus and Bifidobacterium bifidum improves phagocytic potential of macrophages in aged mice [J]. J Food Sci Technol, 2014, 51(6): 1147-1153.
- [15] TONGTAWEE T, DECHSUKHUM C, LEEANANSAKSIRI W, et al. Effect of pretreatment with lactobacillus delbrueckii and streptococcus thermophilus on tailored triple therapy for helicobacter pylori eradication: a prospective randomized controlled clinical trial [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16(12): 4885-4890.
- [16] MAKINO S, SATO A, GOTO A, et al. Enhanced natural killer cell activation by exopolysaccharides derived from yogurt fermented with Lactobacillus delbrueckii ssp. bulgaricus OLL1073R-1 [J]. J Dairy Sci, 2016, 99(2): 915-923.
- [17] 彭卫斌, 容海鹰, 杨元生, 等. 不同添加时间、疗程及剂量益生菌根除幽门螺杆菌的临床疗效 [J]. 实用医学杂志, 2017, 33(3): 395-398.

(本文编辑: 陈子康)

收稿日期: 2018-05-11