

Boulardii 酵母菌在根治幽门螺杆菌中的效果分析

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) 解剖学系, 云南昆明 650500)

[摘要] **目的** 探讨标准三联疗法复合 Boulardii 酵母菌对根除幽门螺杆菌 (*helicobacter pylori*, Hp) 疗效的影响及其对治疗中不良反应的改善情况进行系统评价. **方法** Hp 阳性的慢性胃炎、消化性溃疡患者 120 例, 随机分成对照组 (65 例)、试验组 (55 例). 对照组给予克拉霉素、阿莫西林、潘托拉唑三联治疗 14 d, 试验组在上述标准三联、14 d 疗法基础上连续加用 Boulardii 酵母菌, 在完成根除 Hp 的治疗后第 5 周进行 14C-UBT 复查, 比较各组的 Hp 根除率、药物不良反应发生率, 试验结果阴性患者在治疗结束后第 3、6、9、12 个月复查 14C-尿素呼气试验. **结果** 120 例患者按试验设计完成治疗, 108 例患者按试验设计完成随访, 试验组 (92.7%) 根除率显著高于对照组 (58.5%), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 试验组 (21.8%) 不良反应发生率显著低于对照组 (73.8%), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 对照组 Hp 累积复发率 (7.2 ± 4.2)% 较实验组 (1.4 ± 0.9)% 显著升高 ($P < 0.05$). **结论** 联用 Boulardii 酵母菌能显著提高 Hp 根除率, 降低其不良反应.

[关键词] Boulardii 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 (2014) 10-0122-05

Effecti of Saccharomyces boulardii with Triple 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 evaluate the clinical efficacy of triple therapy with *Saccharomyces boulardii* in *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) eradication. **Methods** One hundred and twenty *H. pylori*-positive patients with chronic gastritis or peptic ulcer were randomly divided into control group and experimental group. The control group underwent standard triple therapy (clarithromycin, amoxicillin and Pantoprazole for 14d), *Saccharomyces boulardii* were additionally given to experimental group. The 14C urea breath test was performed 1 wk after all drugs were stopped. The rate of *H. pylori* eradication and safety were evaluated. **Results.** In total, 120 patients completed the treatment and 108 patients completed the follow-up according to the experimental design. The eradication rate was significantly higher in the experimental group than in the control group (92.7% vs 58.5%, $P < 0.05$). Adverse reactions were slight in all the groups, and there was significant difference in the rate of adverse reactions between the experimental group and the control group (21.8 vs 73.8, $P < 0.05$). The accumulative recurrent rate in treatment group ($1.4\% \pm 0.9\%$) was significantly lower than that in control group (7.2 ± 4.2)%, $P < 0.05$. **Conclusion** *Saccharomyces boulardii* with triple therapy can improve the rate of *H. pylori* eradication and reduce the incidence of adverse reactions.

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

[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

幽门螺杆菌是定植于胃粘膜的革兰阴性微需氧菌。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 Hp 对上述疾病治疗的有重要意义。国内外首选方案是以 PPI 为基础的标准三联法, 但目前标准三联法根治率呈下降趋势且疗程中不良反应问题较突出。*Boulardii* 酵母菌在急性腹泻、过敏性肠道综合症、炎性肠病、旅行者腹泻、抗生素相关性腹泻及艾滋病相关性腹泻方面发挥积极作用, 在 Hp 根治中的作用尚无相关报道, 本研究拟采用 *Boulardii* 酵母菌联合标准三联法治疗 Hp, 探讨 *Boulardii* 酵母菌在根治 Hp 中的疗效。

1 资料与方法

1.1 材料

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 2008 年 10 月至 2013 年 10 月在昆明市延安医院消化内科就诊 Hp 阳性的慢性胃炎、消化性溃疡患者 120 例, 随机分为对照组 (65 例)、试验组 (55 例)。

1.2 方法

1.2.1 入选标准: (1) 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; (2) 年龄为 26~65 岁; (3) 快速尿素酶试验、14C 尿素呼气试验均为阳性, (4) 无 Hp 根史。

1.2.2 病例剔除标准: (1) 恶性溃疡或疑为恶性溃疡者; (2) 4 周内用过抗生素、铋剂, 4 周内用过质子泵抑制剂/H₂受体拮抗剂; (3) 恶性肿瘤者; (4) 妊娠/哺乳期妇女; (5) 溃疡并发症者(幽门梗阻、出血、穿孔)。

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) 未在随访期间接受随访患者; (4) 各种原因自动退出试验者。

1.2.4 疗效评价标准 对照组给予克拉霉素 1 000 mg/d、阿莫西林 2 000 mg/d、潘托拉唑 80 mg/d, 上述药物均 2 次/d 口服, 疗程 2 周; 试验组在给予上述标准三联 14 d 法的基础上, 从的第 1 天起开始加用 *Boulardii* 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/d, 2 次/d 口服, 疗程 2 周, 与抗生素间隔 3 h 服用。用药期间每周随访 1 次, 记录药物不良反应。各组均在 *Boulardii* 酵母菌停药 4 周后做 14C-

尿素呼气试验, 试验阴性判定为 Hp 根治成功。

1.2.5 14C 尿素呼气试验 采用尿素 14 C- 呼气试验药盒、HUBT-01 型 Hp 测试仪检测。(1) 受试者在早上空腹时或进食 2 h 以后受试, 受试前漱口; (2) 用 20 mL 凉饮用水送服尿素 14C 胶囊 1 粒, 静坐 25 min; (3) 开启 CO₂ 集气剂 1 瓶, 插入洁净防倒流装置的气体导管, 导管下端应浸入集气剂液内, 受试者通过导管吹气, 力度适中以免液体溅出, 严禁倒吸, 当 CO₂ 集气剂由紫红色变为无色时停止吹气 (1~3 min), 若超过 3 min 褪色不全, 亦停止吹气, 此时 CO₂ 集气剂饱和, 但因唾液等进入干扰而影响变色, 但并不影响测试结果; (4) 气体样品收集完毕, 在瓶盖上作好标记编号, 经 HUBT-01 型 Hp 测试仪检测, ≥ 150 dpm 为阳性。

1.2.6 快速尿素酶试验 采用 Hp 快速检测试剂盒(尿素酶试剂盒) (上海酶联试剂盒检测测定中心, 批号: 20101013)。取出微孔药条, 滴加 1~2 滴反应液至药膜完全溶解(呈黄或亮黄色), 取胃黏膜置于药液中, 25℃ 孵育 5 min: 红色或紫色为阳性; 黄色或亮黄色为阴性。

1.2.7 成本-效果分析 成本 = 对应方案中每位患者使用 1 个程药物的总费用, 效果为各组根除率, 计算成本-效果比 (C/E)。

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

1.3 统计学方法

统计学资料采用 SPSS 统计软件分析, 计数资料用 % 表示, Hp 根除率、药物不良反应发生率的组间比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本人口学资料

2 组性别、年龄、吸烟史和疾病类型的差异无统计学意义 (表 1)。

2.2 Hp 根除率比较

与对照组 38 例 (58.5%) 的根除率相比, 实验组根除率 51 例 (92.7%) 明显升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), (表 2)。

2.3 不良反应比较

对照组患者均出现程度不一的恶心、呕吐、腹泻、便秘、腹胀等不良反应, 试验组患者不良反应

发生率明显降低, 组间差异明显 ($P < 0.05$), 见表 3.

2.4 成本 - 效果分析

2 组方案中, 实验组 C/E 比值最低, 表明产生单位效果所需成本最低, 提示该方案为最有效根除方案, 见表 4.

2.5 随访

2 组患者结束后第 3、6、9、12 月复查 14C 尿素呼气试验. 对照组和实验组 Hp 累积复发率分别为 $(7.2 \pm 4.2)\%$ 和 $(1.4 \pm 0.9)\%$, 实验组 Hp 累积复发率较对照组显著升高 ($P < 0.05$), 见表 5. 实验组和对照组 Hp 累积阴性率分别为 $(92.7\% \pm 4.2)\%$ 和 $(98.6 \pm 0.9)\%$, 实验组 Hp 累积阴性率较对照组显著降低 ($P < 0.05$).

表 1 2 组基本人口学资料比较 (%)

Tab. 1 Comparison of basic demography data between two groups (%)

项 目	对照组 (n = 65)	实验组 (n = 55)
年龄 (岁)	54.5 ± 4.3	55.8 ± 5.6
吸烟史 (a)		
≥ 10	21(32.3)	18(32.7)
1 ~ 9	6(9.2)	6(10.7)
无吸烟史 (a)	38(58.5)	32(57.1)
活动性胃溃疡	30(46.2)	24(45.6)
活动性十二指肠溃疡	18(27.6)	20(36.4)
慢性非萎缩性胃炎伴糜烂	17(26.2)	11(20.0)

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

表 2 Hp 根除率比较

Tab. 2 Comparison of the eradication rate of *H. pylori*

组 别	n	根除人数	根除率 (%)
试验组	65	38	58.5
对照组	55	51	92.7**

与对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

表 3 药物不良反应发生率比较

Tab. 3 Comparison of the incidence of drug adverse reactions

组 别	n	恶心、呕吐、腹泻、便秘、腹胀 不良反应类型合计 (%)
对照组	65	48(73.85)
实验组	55	12(21.82)**

与对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

表 4 成本 - 效果分析

Tab. 4 Comparison of the cost-effective ratios

组 别	成本 (元, C)	效果 (% , E)	C/E 比值
对照组	512	58.5	8.75
实验组	667	85.5	7.80

表 5 2 组各时间段内 Hp 复发率% (复发人数 / 复查人数, n/N)

Tab. 5 Comparison of the recurrent risk between two groups

时间段	对照组 (n/N)	实验组 (n/N)
第 3 个月	3.1(2/65)	0(0/55)
第 6 个月	4.8(3/63)	1.8(1/55)
第 9 个月	8.3(5/60)	1.9(1/54)
第 12 个月	12.7(7/55)	1.9(1/53)
累积复发	7.2 ± 4.2	1.4 ± 0.9*

与对照组比较, * $P < 0.05$.

3 讨论

早在 1893 年, 意大利病理学家 Bizzozero 首次报道在哺乳动物胃内发现螺旋形微生物, 迟至 1982 年, 才由澳大利亚学者巴里·马歇尔 (Barry J. Marshall) 和罗宾·沃伦 (J. Robin Warren) 首次体外培养并将其命名为幽门螺杆菌^[1-3].

流行病学调查显示幽门螺杆菌感染与居住条件、文化程度、经济状况、饮食卫生习惯等密切相关. 目前, 国内 Hp 感染率为 58%, 高于发达国家 25% 的感染率^[4].

幽门螺杆菌进入胃后, 借助其鞭毛提供动力穿过粘液层, 粘附于上皮层逃逸药物杀伤作用. 与此同时, 幽门螺杆菌使胃酸分泌增加、十二指肠胃化生、粘膜屏障改变、胃窦粘膜炎症产物生成等异常表现, 导致消化性溃疡、慢性胃炎、胃癌等消化道疾病发生^[5].

自确认幽门螺杆菌感染与消化性溃疡、慢性胃炎等消化道疾病相关联以来, 国内外通用 2 种治疗方案: 标准三联方案、铋剂四联方案.

鉴于昆明市延安医院消化科的治疗既往史, 本次研究采用标准三联方案: 质子泵抑制剂 (PPI) + 克拉霉素 + 阿莫西林. 尽管有学者认为应淘汰标准三联方案, 其理由在于: 克拉霉素耐药率超 15% ~ 20% 阈值, 易导致根除率下降; 但从云南省和昆明市延安医院的实际情况出发, 各相关科室和入选患者的克林霉素使用情况远低于其它省; 其次, 铋剂进入人体后, 主要分布于肾、脑、肝、脾

和骨骼,对上述器官具有一定毒性作用,加之在基层医疗机构存在不合理用药现象,有潜在用药风险;此外,老龄肾功能不全者、铋剂过敏者亦不宜应用;再者,由于铋剂安全性问题,目前仍有不少地区不能获得铋剂或禁用于临床,于推广运用不利,综合考虑,本次研究依旧选取标准三联方案^[6]。

近年来 Hp 根除率呈现下降趋势亦为不容置疑的客观事实,国内外文献报道标准三联疗法的根除率已低于或远低于 80%。究其原因:抗生素耐药,抗生素 +PPI 大剂量联合应用导致肠道菌群失调,减弱胃酸杀菌能力,使胃肠道细菌过度繁殖,产生大量毒素,加剧胃肠功能紊乱导致患者依从性差(30%不良反应终止率)等因素是导致 Hp 根除失败常见原因。因而,寻找新的治疗药物及改进现有治疗方案成为目前急需解决的问题^[7]。

流行病学资料提示常饮酸奶人群 Hp 感染率较低,而酸奶中能促进肠道内菌群平衡,调整肠道功能的正是含量丰富的益生菌。基于此原理,本次研究选择以 *Boulardii* 酵母为代表的益生菌进行抗 Hp 研究。

Boulardii 酵母属于单细胞真菌,是法国人 Henri Boulard 于 1923 年从荔枝皮上首次分离出这种特殊酵母菌株,作为益生菌中唯一的活酵母产品,广泛用于治疗肠道菌群失调引起的肠道功能紊乱性疾病。

本次研究结果表明,使用 *Boulardii* 酵母菌后根除率显著升高,治疗根除率达到 92.7%的良好范畴,治疗结束后的第 12 个月复发阴性率达到 98.1%,远高于对照组 87.3%的复发阴性率,显示在目前推荐的各类根除 *H. pylori* 治疗方案中,最常见三联治疗方案在改进方案的基础之上仍有其治疗优势^[8,9]。

使用 *Boulardii* 酵母菌后根除率显著降低,可能与 *Boulardii* 酵母菌促进肠道上皮细胞增殖及成熟,使绒毛更长,隐窝更深,从而提高药物的消化、吸收能力有关;此外,*Boulardii* 酵母菌尚能促进肠粘膜产生免疫球蛋白(IgA),后者筑起抵抗病原体的第一道防线。此外,作为无肠道定植习性的过路菌,*Boulardii* 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,无法形成菌落,既减少肠道内的细菌数量,又能促进肠道菌群平衡。再者,在肠道感染期间,幽门螺杆菌使肌红蛋白轻链磷酸化导致肠粘膜细胞间的紧密连接(机械屏障)降解,*Boulardii* 酵母菌可阻止这种磷酸化,降低肠粘膜细胞通透性,达到减少病原菌转移、降低消化道溃疡发生双重效果^[10-12]。

联用 *Boulardii* 酵母菌后,幽门螺杆菌患者在期间不良反应(恶心、呕吐、腹泻、便秘、腹胀等)发生率明显降低。不良反应是根除 Hp 过程中一直存在的问题之一,其原因与肠道微生态失衡有关。*Boulardii* 酵母菌不仅能提高消化道内其它有益菌的数量和活性,而且抑制 Hp 在胃粘膜上皮定植和生长,抑制 *H. pylori* 感染后的炎症及免疫反应,稳固胃粘膜屏障,起到保护胃粘膜作用,到达降低不良反应发生的疗效^[13-17]。

Hp 存在螺旋野生形和球形变畸形 2 种形态,在抑酸剂、抗菌药物等不利于 Hp 生长繁殖环境中,螺旋形 Hp 转变为球形 Hp 以逃逸药物杀灭效应,成为 Hp 感染复发的主要原因。本研究对 Hp 根除成功患者进行为期 3 月、6 月、9 月和 1 a 随访,结果表明实验组患者根除后 Hp 累积阴性率较对照组显著升高,Hp 复发风险较对照组显著降低,提示 *Boulardii* 酵母菌可显著提高 Hp 复发率。其机理可能在于使用布拉迪酵母后对阻断球形 Hp 定植于胃粘膜以提高三联药物杀灭原发 Hp 率,分泌乳酸等抑菌物质抑制 Hp 生长繁殖,粘附胃肠粘膜形成生物屏障阻止球形 Hp 定植,促进宿主免疫功能等因素有关^[18-20]。

鉴于国内患者的社会经济情况,评价一种方案的应用是否合理,不仅要考虑其安全性、有效性,尚需考虑其经济性。成本-效果分析是成本以货币形态计量,药物治疗的效果不以货币为单位表示,而是用其它量化的方法表达治疗目的,如延长患者生命时间等,旨在寻找达到某一治疗效果时费用相对最低的治疗方案。成本-效果比(C/E)比值越小,产生治疗效果所需成本越低,说明此方案越有益。通过本研究可见:单纯三联方案的成本虽低,但 C/E 比值较加用布拉迪酵母组要高;相对于对照组,1 个疗程在实验组方面需增加 155 元费用,如果将不良反应、药物副作用、根除率等方面因素加以考虑,建议首选 *Boulardii* 酵母菌 + 标准三联方案方案。

目前,采用 *Boulardii* 酵母菌联合标准三联疗法根除 Hp 的疗效评价鲜有报道。本次研究采用与标准疗法疗程相同的给药疗程 2 周,虽然观察到疗效显著($P < 0.05$),但疗程延长对远近期根除率提高是否有助在本次研究中未能进一步深入研究,尚待今后多中心、大样本、不同疗程的临床试验进一步验证。

总之,本研究证实在标准三联疗法的基础上联用 *Boulardii* 酵母菌既能提高 Hp 根除率又能减少药物不良反应,上述研究成果在多中心、大样本临

床试验验证后有其推广价值。

[参考文献]

- [1] 罗宜辉,刘代华,潘美云,等. 不同疗程益生菌根除幽门螺杆菌的疗效[J]. 世界华人消化杂志,2013,21(28):3 037 - 3 040.
- [2] 龚芳红,贺松,张德纯,等. 国内益生菌制剂清除幽门螺杆菌感染临床疗效的Meta分析[J]. 中国微生态学杂志,2009,21(9):817 - 821.
- [3] YADEGAR A,MOBAREZ A M,ALEBOUYEH M,et al. Clinical relevance of cagL gene and virulence genotypes with disease outcomes in a Helicobacter pylori infected population from Iran [J]. World J Microbiol Biotechnol, 2014,23(8):3 320 - 3 342.
- [4] CINDORUK M,ERKAN G,KARAKAN T,et al. Efficacy and safety of Saccharomyces boulardii in the 14-day triple anti-Helicobacter pylori therapy:a prospective randomized placebo-controlled double-blind study [J]. Helicobacter, 2007,12(4):309 - 316.
- [5] 陈兢,张庆霞,张庆. 黄连素联合三联方案不同疗程治疗幽门螺杆菌的疗效分析[J]. 长江大学学报(自科版),2013,10(26):1 - 4.
- [6] 刘网,状平,魏金文,等. 儿荆花胃康胶丸联合三联疗法根除幽门螺杆菌疗效评估[J]. 齐齐哈尔医学院学报,2013,34(21):3 185 - 3 186.
- [7] 吴海武,邱荣锋,李淑莹. 链霉菌蛋白酶协同三联疗法根除幽门螺杆菌的疗效观察 [J]. 贵阳中医学报, 2013,35(6):152 - 154.
- [8] 徐法贞,李桂芹,盛红霞,等. 培菲康联合三联疗法根除幽门螺杆菌疗效观察 [J]. 现代消化及介入诊疗, 2013,18(4):248 - 249.
- [9] 刘响宇,戴建军,平珣,等. 嗜酸乳杆菌联合四联疗法根除幽门螺杆菌的补救治疗[J]. 胃肠病学,2013,18(1):40 - 42.
- [10] 程桂莲,王少峰,徐丽明,等. 四联疗法及嗜酸乳杆菌在幽门螺杆菌根除治疗中的疗效评估[J]. 胃肠病学和肝病学杂志,2013,22(5):434 - 437.
- [11] 何晨熙,刘改芳,孔聪聪,等. 益生菌联合三联疗法根除幽门螺杆菌疗效研究 [J]. 临床荟萃,2014,29(1): 28 - 31.
- [12] 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.
- [13] 赵维俊,吕嘉枋. 益生菌制剂在肠病治疗中的应用进展 [J]. 世界华人消化杂志,2011,19(13):1 389 - 1 393.
- [14] 陆友祝,孔庆云. 益生菌治疗幽门螺杆菌感染的效果分析[J]. 当代学,2012,18(33):25 - 26.
- [15] OCONNOR A,GISBERT J P,MCNAMARA D,et al. Treatment of Helicobacter pylori infection [J]. Helicobacter, 2011,16(1):53 - 58.
- [16] 农智新. 益生菌提高幽门螺杆菌根除率的临床研究 [J]. 经验体会,2012,9(28):100 - 101.
- [17] 石定,王庆治,暴银凤. 影响幽门螺杆菌对抗生素耐药的多因素分析 [J]. 中国现代医学杂志,2012,22(1): 80 - 85.
- [18] 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.
- [19] 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 - 231.
- [20] 刘文忠,萧树东. 幽门螺杆菌治疗进展一兼国际新共识解读 [J]. 医学与哲学,2012,33(5B):7 - 9.

(2014-06-13 收稿)