

• 药事管理 •

双歧杆菌三联活菌胶囊辅助根除幽门螺杆菌感染临床疗效的荟萃分析

刘 留¹, 费素娟² (1. 徐州医学院, 江苏 徐州, 221002; 2. 徐州医学院附属医院, 江苏 徐州, 221002)

[摘要] 目的 系统评价根除幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, Hp) 的标准三联方案与加用双歧杆菌三联活菌胶囊的标准三联方案的临床疗效和不良反应。方法 应用 Stata12.0 软件, 对国内有关双歧杆菌三联活菌胶囊联合标准三联方案根除 Hp 感染的临床随机对照试验进行荟萃(Meta)分析, 综合定量分析其临床治疗效果及治疗过程中的不良反应。结果 共 8 项随机试验纳入研究, 包括 1 144 例患者, 对 Hp 根除率和不良反应情况分别进行 Meta 分析, 结果显示, 治疗组 Hp 根除率 (85.91%) 明显高于对照组 (69.21%) (合并 OR 为 3.07, 95% CI 为 2.25~4.19, 总体效应检验 $Z=7.08, P<0.01$); 治疗组与对照组的不良反应发生率分别为 7.58% 和 20.87% (合并 OR 为 0.42, 95% CI 为 0.29~0.61, 总体效应检验 $Z=4.48, P<0.01$), 两组比较差异有统计学意义。结论 标准三联方案加用双歧杆菌三联活菌胶囊可以提高 Hp 的根除率, 且能够减少抗 Hp 治疗过程中的不良反应。

[关键词] 双歧杆菌三联活菌胶囊; 幽门螺杆菌根除率; 荟萃分析

[中图分类号] R57 **[文献标志码]** B **[文章编号]** 1006-0111(2016)04-0380-05

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2016.04.025

A Meta-analysis of Bifidobacterium viable triple capsule on *Helicobacter pylori* eradication during clinical therapy

LIU Liu¹, FEI Sujuan² (1. Xuzhou Medical College, Xuzhou 221002, China; 2. The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical College, Xuzhou 221002, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the efficacy of Bifidobacterium viable triple capsule on anti-*Helicobacter pylori* (Hp) treatment and its adverse reactions during eradication therapy. **Methods** Trials on the effect of Bifidobacterium viable triple capsule on Hp eradication were analyzed by Meta-analysis with the software Stata 12.0 for comprehensive quantitative analysis of its clinical efficacy and adverse reactions during treatment. **Results** Eight randomly controlled trials ($n=1144$) were included. Pooled Hp eradication rates were 85.91% and 69.21% for patients with and without Bifidobacterium viable triple capsule respectively, with the odds ratio (OR) being 3.07 (95% CI=2.25~4.19, test for overall effect $Z=7.08, P<0.01$); the occurrences of total adverse reactions were 7.58% and 20.87% respectively, with the summary OR being 0.42 (95% CI=0.29~0.61, test for overall effect $Z=4.48, P<0.01$). The difference of the two groups was statistically significant. **Conclusion** Current evidence shows that Bifidobacterium viable triple capsule could increase eradication rate of anti-Hp treatment and improve adverse reactions during therapy.

[Key words] Bifidobacterium viable triple capsule; Hp eradication rate; Meta-analysis

幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, Hp) 为一种 G⁻ 菌, 广泛定植于人类胃黏膜上, 1983 年首次由澳大利亚学者 Warren 与 Marshall 从胃炎患者的胃黏膜中分离出来。随后大量深入的研究表明, Hp 感染与慢性胃炎、胃溃疡、十二指肠溃疡、胃黏膜淋巴瘤相关淋巴瘤 (MALT) 及胃癌的发生密切相关, 1996 年 WHO 癌症研究机构将 Hp 归为 I 类生物

致癌因子^[1]。近年来, 有报道显示 Hp 还与血液病 (如血小板减少性紫癜)、冠心病、皮肤过敏等疾病相关^[2]。目前, Hp 在全球人群中的感染率较高, 发展中国家部分地区成人 Hp 的感染率高达 90%^[3]。根除 Hp 感染, 不仅可以预防和治疗消化系统疾病, 也有益于其他系统相关疾病的预防与治疗。传统根除 Hp 感染的主要治疗方案为质子泵抑制剂联合抗生素的三联或四联方案, 但是随着 Hp 耐药菌株的不断出现, 以及治疗过程中不良反应的发生, Hp 的根除难度越来越大。近年来, 益生菌制剂已作为重要的辅助治疗药物应用于根除 Hp 感染的治疗。作为

[作者简介] 刘 留, 硕士研究生, E-mail: 540527099@qq.com

[通讯作者] 费素娟, 硕士, 教授, 主任医师, 硕士生导师。研究方向: 消化系统肿瘤及其机制研究, E-mail: feisj99@163.com

国家 I 类微生态制剂,双歧杆菌三联活菌胶囊(商品名:培菲康,上药集团信谊制药总厂)主要成分为双歧杆菌、乳酸杆菌、粪链球菌,具有补充肠道益生菌、增强肠黏膜屏障、促进肠黏膜修复、提高机体免疫力、防治多种疾病的作用^[4],目前作为主要的益生菌制剂应用于抗 Hp 的治疗。

近几年来,相关根除 Hp 的单个临床随机对照试验研究表明,联合使用双歧杆菌三联活菌胶囊对辅助根除 Hp 有良好疗效,但尚缺乏更高级别的循证医学证据支持;同时,一般临床随机对照试验多具有试验样本例数偏少、代表性欠佳、说服力较差等不足。为了得出更具说服力的研究结果,本研究通过荟萃(Meta)分析对双歧杆菌三联活菌胶囊辅助根除 Hp 感染的疗效及减少不良反应的情况进行系统评价,综合定量分析,为双歧杆菌三联活菌胶囊在临床上用于辅助根除 Hp 提供更真实、可靠和客观的依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象 通过实验室检查(¹³C 或 ¹⁴C 尿素呼气试验或快速尿素酶试验)确诊为 Hp 感染的阳性患者。

1.2 干预措施 对照组接受标准三联方案治疗,治疗组接受加用双歧杆菌三联活菌胶囊的标准三联方案。

1.3 疗效评价 各组治疗后,停药 4 周,实验室检查(同“1.1”项下方法)根除 Hp 的治疗效果,并计算有效率和无效率。

1.4 检索资料 采用计算机检索,以“双歧杆菌三联活菌胶囊”、“培菲康”、“幽门螺杆菌”、“*H. pylori*”为主题词检索中国优秀博士硕士论文数据库、万方数据库、中国知网、中国生物医学文献数据库及维普数据库等,文献发表时间设为 2004 年 12 月至 2014 年 12 月,查阅符合相关标准的文献。

1.5 评价文献质量 纳入本研究的随机对照试验(RCT)均采用 Jadad 评分标准^[5]进行质量评价,主要从随机、双盲、失访 3 个方面进行评价。

1.6 数据处理 采用 Stata12.0 软件进行 Meta 分析。用卡方(χ^2)检验评价各临床试验有无异质性。若存在异质性,可选择随机效应模型,亦可进行系统性评价,否则采用固定效应模型进行分析。以 Stata12.0 软件绘制出的森林图作为 Meta 分析结果的讨论依据,并计算出 OR 值及其 95% CI。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 检索结果 按检索策略,共检索相关文献 128 篇,最终纳入 8 篇文献^[6-13],对所纳入的文章进行 Jadad 系统评分,提示入选文章的质量一般。所纳入的 8 项试验均为 RCT,共计 1 144 例受试者,所有试验均报告了疗程结束后 Hp 的根除率。其中有 6 项试验同时报告了不良反应的改善情况^[8-13](表 1)。

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 Hp 根除率 对 8 项研究进行异质性检验, $\chi^2 = 0.98, P = 0.995$ 提示不存在异质性,故采用固定效应模型进行分析。结果显示,治疗组 Hp 根除率(85.91%, $n = 660$)明显高于对照组(69.21%, $n = 484$)。治疗组与对照组比较,合并 OR 值为 3.07, 95% CI 为 2.25~4.19。总体效应检验 $Z = 7.08, P < 0.01$, 差异有统计学意义(图 1)。

2.2.2 不良反应改善情况 对纳入的 6 项研究^[8-13]进行异质性分析, $\chi^2 = 7.01, P = 0.220$,提示不存在异质性,采用固定效应模型分析。结果显示:治疗组不良反应发生率为 7.58%,对照组为 20.87%,合并 OR 为 0.42, 95% CI 为 0.29~0.61, 总体效应检验 $Z = 4.48, P < 0.01$ 。提示联合应用双歧杆菌三联活菌胶囊能够降低治疗中的不良反应发生率(图 2)。

2.2.3 发表偏倚识别 为检测本次 Meta 分析的发表偏倚,绘制 95% CI 的 Begg 漏斗图(图 3)。由图可见存在不对称性,可能是由于试验中未发表的阴性结果导致产生发表偏倚。

3 讨论

Meta 分析利用统计合并的方法对具有相同研究目的的多个独立的研究结果进行比较和综合分析。运用 Meta 分析将相同类型的研究结果进行综合定量,增加样本数量,提高和改善检验功效,可使存在争议甚至矛盾的研究结果得出较明确的结论,并发现既往研究中存在的不足,揭示出单个试验研究中的不确定性,从而提出新的研究课题及方向^[14,15]。当前,Meta 分析主要用于临床随机对照试验结果的综合分析,通过提供高说服力的理论依据服务临床实践。

Hp 感染呈全球性分布,主要定植在人类胃黏膜组织,通常定居场所为黏液层下面及黏膜上皮表面,不均匀的分布在胃小凹及腺腔内。显微镜下观察为单极、多鞭毛、末端钝圆、螺旋形弯曲,常成 S 形

表1 纳入文献的特征及质量评分

序号	作者	发表年份	治疗组(T)		对照组(C)		不良反应观察	随机化方法	盲法	退出与失访	Jadad评分
			治疗方案	Hp 根除率	治疗方案	Hp 根除率					
1	朱爱武 ^[6]	2012	对照组方案+双歧杆菌三联活菌胶囊2粒,tid(第8天开始服用,共服用1周)	35/40 (87.5%)	雷贝拉唑+阿莫西林+左氧氟沙星(2周)	26/40 (65.0%)	无	不清楚	否	不清楚	1
2	胡可伟 ^[7]	2012	对照组方案+双歧杆菌三联活菌胶囊2粒,tid(第8天开始服用,共服用2周)	215/260 (82.7%)	雷贝拉唑+阿莫西林+左氧氟沙星(1周)	46/76 (60.5%)	无	不清楚	否	不清楚	1
3	黄继英 ^[8]	2008	对照组方案+双歧杆菌三联活菌胶囊2粒,tid(服用抗生素后2h服用,共服用1周)	49/54 (90.7%)	埃索美拉唑/雷贝拉唑+克拉霉素+奥硝唑(1周)	50/66 (75.8%)	有	不清楚	否	不清楚	1
4	彭栋柱 ^[9]	2014	对照组方案+双歧杆菌三联活菌胶囊2粒,bid(共服用1周)	39/42 (92.9%)	奥美拉唑+阿莫西林+克拉霉素(1周)	30/40 (75.0%)	有	不清楚	否	不清楚	1
5	钊慧敏 ^[10]	2012	对照组方案+双歧杆菌三联活菌胶囊2粒,tid(共服用4周)	34/40 (85.0%)	埃索美拉唑+阿莫西林+甲硝唑(4周)	25/40 (62.5%)	有	不清楚	否	不清楚	1
6	檀心广 ^[11]	2011	对照组方案+双歧杆菌三联活菌胶囊2粒,tid(第8天开始服用,共服用2周)	103/120 (85.8%)	雷贝拉唑+阿莫西林+左氧氟沙星(1周)	86/120 (71.7%)	有	不清楚	否	不清楚	1
7	沈芳 ^[12]	2010	对照组方案+双歧杆菌三联活菌胶囊2粒,tid(共服用1周)	44/50 (88.0%)	雷贝拉唑+阿莫西林+克拉霉素(1周)	35/50 (70.0%)	有	不清楚	否	不清楚	1
8	任珺 ^[13]	2013	对照组方案+双歧杆菌三联活菌胶囊2粒,tid(共服用4周)	48/54 (88.9%)	雷贝拉唑+阿莫西林+左氧氟沙星+丽珠得乐(2周)	37/52 (71.2%)	有	不清楚	否	不清楚	1

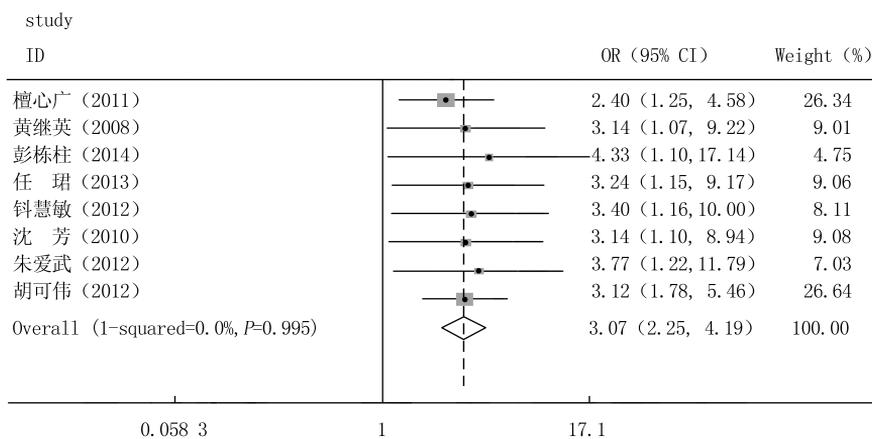


图1 双歧杆菌三联活菌胶囊辅助根除 Hp 感染的临床疗效 Meta 分析

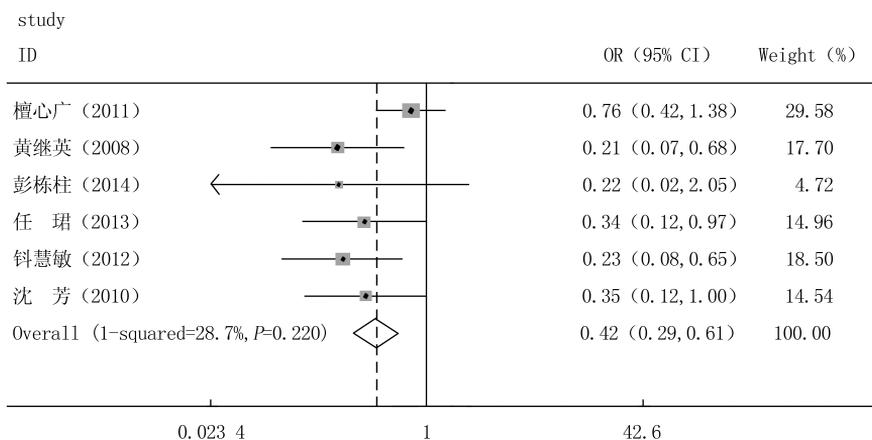


图2 双歧杆菌三联活菌胶囊辅助根除 Hp 感染的不良反应 Meta 分析

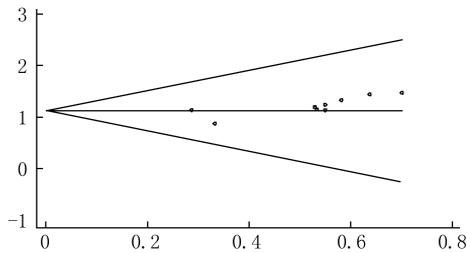


图3 双歧杆菌三联活菌胶囊辅助根除Hp感染的临床疗效 Meta 分析漏斗图

或海鸥状排列的 G^- 菌。在电子显微镜下观察,可见菌体一端或两端有多根带鞘的鞭毛,具有很强的运动性^[16]。Hp 感染与慢性胃炎、消化性溃疡、胃黏膜相关淋巴样组织淋巴瘤、胃癌等消化系统疾病密切相关。根除 Hp 感染是近 10 多年来研究的热门课题。随着 Hp 对抗生素耐药菌株的出现,质子泵抑制剂联合抗生索的标准三联或四联方案的疗效逐渐下降,为了提高 Hp 的根除率,服药时间逐渐延长,长期大量服用抗生素不仅可能破坏肠道微生物屏障,导致肠道菌群失衡,而且可能引发恶心、呕吐、腹泻、腹痛、便秘等不良反应或加重原有的消化道不适症状,有些患者由于对不良反应难以耐受,用药依从性下降,不规则服药或自行停药,导致治疗失败。

寻找更有效的 Hp 根除方案已成为近年来的研究热点,其中,联合益生菌制剂的综合疗法受到普遍关注。在多种益生菌制剂中,双歧杆菌三联活菌胶囊应用最为广泛,并取得了较好的疗效。双歧杆菌三联活菌胶囊中富含双歧杆菌、乳酸杆菌、粪链球菌等肠道有益菌群。Valeur 等^[17]研究表明,乳酸杆菌不仅能增加肠道内益生菌数量、提高菌群活性,同时可抑制 Hp 的生长,这主要与乳酸杆菌可在胃肠道内产生乳酸和释放细菌素等有关。Collade 等^[18]研究证实,双歧杆菌分泌的热稳定性蛋白,对耐药及不耐药 Hp 菌株均有明显的抑制作用。肠球菌通过产生乳酸抑制 Hp 尿素酶的活性;同时分泌抗菌物质抑制 Hp 的生长;还可通过抑制促凋亡因子 Bax 的表达、促进胃黏膜保护因子 COX-2 的表达,抑制胃黏膜上皮细胞凋亡,从而维持胃黏膜屏障,保护胃黏膜。另外,充分补充肠道有益菌群,增强肠道微生物屏障功能,可以降低肠道菌群失衡的发生率,减轻使用抗生素所导致的恶心、呕吐、腹泻、腹痛、口干等不良反应。

目前可运用 Stata 或 Review Manager 软件进行 Meta 分析,Stata 软件由美国计算机资源中心研制,自 1985 年 1.0 版问世,经过不断更新和升级,软件功能日趋完善,相比于 RevMan 软件的操作烦琐、

功能单一,它具有自由度大、功能全面、操作灵活、简单易用等优点,是国际临床流行病学网络推荐使用的统计分析软件^[19]。本研究采用的是 Stata12.0 版本。

研究表明,在根除 Hp 感染的治疗方案中,标准三联方案加用益生菌制剂双歧杆菌三联活菌胶囊治疗,不仅可提高 Hp 的根除率,而且能够降低不良反应的发生率,为临床选择抗 Hp 治疗药物提供了新的参考依据。

【参考文献】

- [1] Jagusztyń-Krynicka EK, Godlewska R. New approaches for *Helicobacter* vaccine development—difficulties and progress [J]. *Pol J Microbiol*, 2008, 57(1): 3-9.
- [2] Franceschi F, Gasbarrini A. *Helicobacter pylori* and extra-gastric diseases [J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2007, 21(2): 325-334.
- [3] Sougioultzis S, Lee CK, Alsaifi M, et al. Safety and efficacy of *E.coli* enterotoxin adjuvant for urease-based rectal immunization against *Helicobacter pylori* [J]. *Vaccine*, 2002, 21(4): 194-201.
- [4] 阎 澜, 张军东. 培菲康临床应用进展 [J]. *上海医药*, 2007, 28(3): 114-116.
- [5] Jadad A, Moore M, Carrol D, et al. Assessing the quality of reports of randomised clinical trials: is blinding necessary [J]. *Control Clin Trials*, 1996, 17(1): 12-15.
- [6] 朱爱武. 培菲康对幽门螺杆菌感染慢性胃炎治疗的价值 [J]. *现代诊断与治疗*, 2012, 23(11): 19-20.
- [7] 胡可伟, 张振玉, 刘顺英. 双歧杆菌三联活菌胶囊联合三联疗法根除幽门螺杆菌 [J]. *临床荟萃*, 2012, 27(7): 610-611.
- [8] 黄继英, 曹海滨, 时宝忆. 培菲康联合标准三联疗法根除幽门螺杆菌疗效观察 [J]. *上海医药*, 2008, 29(12): 552-554.
- [9] 彭栋柱, 王中原. 培菲康联合三联疗法根除幽门杆菌的临床观察 [J]. *中国生化药物杂志*, 2014, 34(2): 147-148.
- [10] 钊慧敏. 双歧杆菌三联活菌胶囊联合三联疗法治疗幽门螺杆菌阳性消化性溃疡 80 例 [J]. *中国药业*, 2012, 21(23): 49-50.
- [11] 檀心广, 米永刚, 杨 杨. 培菲康对幽门螺杆菌感染慢性胃炎治疗的价值 [J]. *海南医学*, 2011, 22(19): 25-26.
- [12] 沈 芳, 李 爽. 益生菌在根除幽门螺杆菌治疗中的价值 [J]. *中国医药指南*, 2010, 8(28): 99-100.
- [13] 任 珺, 郑京华, 魏 虹. 培菲康联合四联疗法治疗难治性幽门螺杆菌感染 54 例疗效观察 [J]. *海军医学杂志*, 2013, 34(3): 178-180.
- [14] 方积乾, 陆 盈. *现代医学统计学* [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002, 150-209.
- [15] Glass GV. Primary, secondary, and meta analysis of research [J]. *Education Research*, 1976, 6(5): 3-8.
- [16] Prieto G, Polanco I, Larraui J, et al. *Helicobacter pylori* in children: clinical endoscopic and histologic correlations [J]. *Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1992, 14(5): 420-425.

[17] Valeur N, Engel P, Carbajal N, *et al.* Colonization and immunomodulation by *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 in the human gastrointestinal tract [J]. *Appl Environ Microbiol*, 2004, 70(2): 1176-1181.

[18] Collado MC, Gonzalez A, Gonzalez R, *et al.* Antimicrobial peptides are among the antagonistic metabolites produced by

Bifidobacterium against *Helicobacter pylori*[J]. *Int J of Antimicrob Agents*, 2005, 25(5): 385-391.

[19] 陈峰. 现代医学统计学方法与Stata应用[M]. 2版. 北京: 中国统计出版社, 2003.

[收稿日期] 2015-11-16 [修回日期] 2016-05-10
[本文编辑] 李睿旻

(上接第 358 页)

表 2 托拉塞米注射液在不同绝对温度 (K)下各时间点的相对浓度(%)

取样时间 (t/h)	388 K	383 K	375 K	363 K
0	100.00	100.00	100.00	100.00
1	94.43	94.68	99.29	98.62
2	87.95	89.93	93.55	97.97
6	70.58	78.09	81.22	95.01
8	62.33	68.16	76.80	93.13
12	48.77	55.55	67.80	90.37

相对浓度。

2.4 反应级数的确定及不同温度降解反应速率常数 K 的计算 将不同温度条件下得到的降解数据用零级至二级化学反应动力学方程式进行拟合, 结果见表 3。根据相关系数 r 判断降解动力学过程的反应级数, 结果表明, 托拉塞米注射液的降解遵循一级动力学过程, 回归方程及速度常数 K 值见表 4。

表 3 托拉塞米注射液不同反应级数降解动力学拟合结果(r, n=6)

反应级数	363 K	375 K	383 K	388 K
零级反应	0.985 5	0.997 1	0.965 7	0.990 5
一级反应	0.998 4	0.997 1	0.996 2	0.999 7
二级反应	0.873 6	0.929 7	0.999 2	0.914 9

表 4 托拉塞米注射液在不同温度下的回归方程及分解速度常数

绝对温度 (T/K)	回归方程	相关系数 r	速度常数 K
363	$\ln c = -0.003 6 t - 0.001 0$	0.998 4	0.003 6
375	$\ln c = -0.014 6 t + 0.002 7$	0.997 1	0.014 6
383	$\ln c = -0.020 8 t + 0.000 6$	0.996 2	0.020 8
388	$\ln c = -0.025 8 t - 0.000 1$	0.999 7	0.025 8

c: 浓度; t: 时间

2.5 有效期的计算 根据 Arrhenius 指数定律 $\lg K = -E/2.303 RT + \lg A$ (T: 绝对温度, K; R: 气体常数, kJ/mol·K), 以 lg K 对 1/T 做线性回归, 得回归方程: $\lg K = -4 831.8 / T + 10.929$, $r = 0.974 4 (n = 4)$ 。由此推算室温 25 °C 下的分解速度常数 $K = 5.186 9 \times 10^{-6}$, 有效期 $t_{0.9} = 2.32$ 年。

3 讨论

由于托拉塞米在水中几乎不溶, 配制时需加入适量的 NaOH 溶液以增加其溶解的速度和溶解度。用盐酸溶液回调后, 溶液的 pH 值对托拉塞米注射液的稳定性影响较大, 本研究对注射液的 pH 值进行了筛选, 结果表明, 当托拉塞米注射液 pH 值为 8.9 时, 其稳定性较好。参照已上市产品, 本品中加入了 PEG400 作为增溶剂, 对其用量及加入次序也进行了考察。

通过经典恒温法, 可以在较短的实验周期内考察液体制剂的稳定性, 并预测其有效期, 但准确的有效期数值还有待于加速试验及长期试验的研究。本实验发现, 在加热过程中, 托拉塞米的降解产物增加较快, 其有效期的确定还应与此有关物质的限量及增加速率有关, 因此, 还需对灭菌条件进行深入研究。

【参考文献】

[1] 胡瑞钺, 田波, 喻建勇. 托拉塞米的临床应用与比较探讨[J]. 中国医药导报, 2010, 7(2): 189-190.

[2] 国家食品与药品监督管理局. 托拉塞米质量标准 (试行) YBH05982005[S]. 2005: 1.

[3] 美国药典委员会. 美国药典 (第 34 修订版) [S]. 北京: 化学工业出版社, 2011: 4474.

[收稿日期] 2015-10-13 [修回日期] 2016-04-12
[本文编辑] 李睿旻