

双歧杆菌三联活菌胶囊辅助治疗伴有焦虑抑郁的幽门螺杆菌阳性慢性萎缩性胃炎的临床观察^Δ

石永强*, 赵向阳, 王小平, 陈跃, 王辉, 吴新国, 荆扬, 宋用强(南京市溧水区人民医院消化科, 南京 211200)

中图分类号 R453.9 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)17-2380-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.17.21

摘要 目的:观察双歧杆菌三联活菌胶囊辅助治疗伴有焦虑抑郁的幽门螺杆菌(Hp)阳性慢性萎缩性胃炎(CAG)的临床疗效及安全性。方法:将伴有焦虑抑郁的Hp阳性CAG患者100例按随机数字表法分为对照组和观察组,各50例。对照组患者给予标准三联疗法(雷贝拉唑+阿莫西林克拉维酸+左氧氟沙星)治疗;观察组患者在对照组基础上加用双歧杆菌三联活菌胶囊0.42 g,tid。两组患者疗程均为14 d。观察两组患者临床疗效、Hp根除率及治疗前后汉密尔顿焦虑量表(HAMA)、汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分,并比较不良反应发生情况。结果:观察组患者临床总有效率为94.0%、Hp根除率为92.0%,明显高于对照组的76.0%与78.0%,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗前,两组患者HAMA、HAMD评分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者HAMA、HAMD评分显著降低,且观察组评分显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。观察组患者不良反应发生率为4.0%,显著低于对照组的20.0%,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:双歧杆菌三联活菌胶囊辅助治疗伴有焦虑抑郁的Hp阳性CAG疗效显著,可显著提高Hp根除率,明显改善患者焦虑抑郁状态,降低不良反应发生率。

关键词 益生菌;慢性萎缩性胃炎;焦虑;抑郁;幽门螺杆菌;双歧杆菌三联活菌胶囊

Clinical Observation of Bifidobacterium Triple Viable Capsules in the Adjunctive Treatment of Hp Positive Chronic Atrophic Gastritis Complicated with Anxiety-depression

SHI Yongqiang, ZHAO Xiangyang, WANG Xiaoping, CHEN Yue, WANG Hui, WU Xinguo, JING Yang, SONG Yongqiang (Dept. of Gastroenterology, Nanjing Lishui District People's Hospital, Nanjing 211200, China)

- and the pathogenesis of Parkinson disease[J]. *Ann Med*, 2013,45(8):511-521.
- [9] Sawada H, Oeda T. Protocol for a randomised controlled trial: efficacy of donepezil against psychosis in Parkinson's disease (EDAP)[J]. *BMJ Open*, 2013,3(9):e003533.
- [10] Dubois B, Tolosa E, Katzschlager R, et al. Donepezil in Parkinson's disease dementia: a randomized, double-blind efficacy and safety study[J]. *Mov Disord*, 2012, 27(10):1230-1238.
- [11] Emre M, Aarsland D, Albanese A, et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2004,5(4):263-268.
- [12] Wu N, Song L, Yang XX, et al. Effects of Chinese herbal medicine Tianqi pingchan granule on G protein-coupled receptor kinase 6 involved in the prevention of levodopa-induced dyskinesia in rats with Parkinson disease[J]. *Zhong Xi Yi Jiehe Xuebao*, 2012,10(9):1018-1024.
- [13] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则:试行[S]. 北京:中国医药科技出版社,2002:91-99.
- [14] 张颖冬. 帕金森病痴呆的表现特点与临床诊断[J]. *内科理论与实践*, 2009,4(4):251-255.
- [15] 顾超,袁灿兴,沈婷,等. 地黄益智方联合盐酸多奈哌齐片治疗阿尔茨海默病患者50例临床观察[J]. *中医杂志*, 2014,55(6):482-485.
- [16] 郑观成. 脑老化与老年痴呆[M]. 上海:上海科学技术出版社,1995:229-231.
- [17] 冯锋,韩学青,陈建,等. 日常生活活动能力量表在痴呆筛查中的应用[J]. *临床精神医学杂志*, 2004,14(4):193-194.
- [18] 于欣,王华丽,李淑然,等. ADAS-Cog中文版区分轻、中度阿尔茨海默病的能力[J]. *中国心理卫生杂志*, 2005, 19(1):31-33.
- [19] 田金洲. 血管性痴呆[M]. 北京:人民卫生出版社,2003:386-389.
- [20] 田金洲,韩明向,涂晋文,等. 血管性痴呆诊断、辨证及疗效评定标准:研究用[J]. *中国老年学杂志*, 2002,22(5):329-331.
- [21] 林爽,张迎,韩晶,等. 华生关怀理论对老年痴呆症患者的临床干预效果[J]. *现代生物医学进展*, 2015,15(18):3558-3560.
- [22] 马立华. 盐酸多奈哌齐片联合银杏叶片治疗老年血管性认知障碍分析[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2015,18(4):102-103.
- [23] 李福香,徐敏,王键,等. 肉苁蓉的药理学研究现状与展望[J]. *安徽农学通报*, 2006,12(13):92-93.
- [24] 明·倪朱谟. 本草汇言:明代本草名著校注[M]. 北京:中医古籍出版社,2005:325-358.

Δ 基金项目:南京市医学科技发展项目(No.YKK14199)

* 主治医师,硕士。研究方向:胃肠病学。电话:025-56232115。

E-mail: syqqq666@163.com

(收稿日期:2016-06-12 修回日期:2016-09-06)

(编辑:黄欢)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe clinical efficacy and safety of Bifidobacterium triple viable capsules in the adjunctive treatment of *Helicobacter pylori* (Hp) positive chronic atrophic gastritis (CAG) complicated with anxiety-depression. METHODS: A total of 100 Hp positive CAG patients with anxiety-depression were divided into control group and observation group according to random number table, with 50 cases in each group. Control group was given standard triple therapy (rabeprazole+amoxicillin and clavulanate+levofloxacin). Observation group was additionally given Bifidobacterium triple viable capsules 0.42 g, tid. The treatment lasted for 14 d in both groups. Clinical efficacies, Hp eradication rates as well as HAMA and HAMD scores before and after treatment were all observed in 2 group. The occurrence of ADR was compared. RESULTS: Total response rate of observation group was 94.0%, and Hp eradication rate was 92.0%, which were significantly higher than 76.0% and 78.0% of control group, with statistical significance ($P<0.05$). Before treatment, there was no statistical significance in HAMA and HAMD scores in 2 groups ($P>0.05$). After treatment, HAMA and HAMD scores of 2 groups were decreased significantly, the observation group was significantly lower than the control group, with statistical significance ($P<0.05$). The incidence of ADR in observation group (4.0%) was significantly lower than control group (20.0%), with statistical significance ($P<0.05$). CONCLUSIONS: Adjunctive use of Bifidobacterium triple viable capsules can significantly improve Hp eradication rate, clinical symptom, anxiety and depression, while reduce the incidence of ADR.

KEYWORDS Probiotics; Chronic atrophic gastritis; Anxiety; Depression; *Helicobacter pylori*; Bifidobacterium triple viable capsules

慢性萎缩性胃炎(CAG)是一种临床常见病、多发病,临床表现为腹胀、腹痛、嗝气等消化不良症状;病理改变以胃黏膜局部性或广泛性固有腺体萎缩、数量减少为特征,常伴发肠上皮化生和异型增生,是公认的癌前疾病^[1]。研究发现,多数CAG患者同时伴有不同程度的焦虑抑郁状态^[2]。焦虑抑郁状态能提高患者的内脏敏感性,降低痛觉阈值,进而加重伴有焦虑抑郁的幽门螺杆菌(Hp)阳性CAG患者的消化不良症状。常规治疗可使CAG的组织病理学改变好转,但焦虑抑郁状态的持续存在使得消化不良症状未能明显改善^[3]。目前CAG尚无特效治疗方案^[4]。益生菌是目前生物技术领域的研究热点,具有维持胃肠道菌群平衡、调节机体免疫功能、改善焦虑和认知功能等作用^[5]。本研究采用双歧杆菌三联活菌胶囊辅助治疗伴有焦虑抑郁的Hp阳性CAG患者,取得了良好的临床疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)符合CAG诊断标准^[6],且合并Hp感染者;(2)依据中国精神障碍分类与诊断标准(CCMD-3)诊断为焦虑抑郁^[7];(3)年龄18~70岁。

排除标准:(1)消化性溃疡、消化道肿瘤者;(2)其他系统严重原发病者;(4)恶性肿瘤者;(3)过敏体质者;(4)妊娠及哺乳期妇女。

1.2 研究对象

选择于2014年1月—2015年12月在我院就诊的CAG患者100例,按随机数字表法分为对照组和观察组,各50例。其中,对照组患者男性26例,女性24例;年龄29~70岁,平均年龄(46.13±3.12)岁;病程1~5年,平均病程(2.21±1.40)年。观察组患者男性27例,女性23例;年龄28~70岁,平均年龄(46.21±3.15)岁;病程1~5年,平均病程(2.11±1.51)年。两组患者的性别、年龄、病程等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究方案经医院医学伦理委员会

审批通过,患者知情同意并签署知情同意书。

1.3 治疗方法

对照组患者予标准三联疗法(雷贝拉唑钠肠溶胶囊20 mg, bid+阿莫西林克拉维酸钾片1.0 g, bid+盐酸左氧氟沙星胶囊0.5 g, qd)治疗。观察组患者在对照组基础上加用双歧杆菌三联活菌胶囊(上海上药信谊药厂有限公司,批准文号:国药准字S10950032,规格:0.21 g)0.42 g, tid。两组患者均治疗14 d。

1.4 观察指标

(1)观察两组患者临床疗效及Hp根除情况。临床疗效评价方法^[8]:治疗前后,对患者腹痛、腹胀、嗝气等症状的程度及频次进行评分,无症状计0分;轻度(症状易耐受)计1分;中度(症状部分影响日常生活)计2分;重度(症状严重影响生活)计3分。无发作计0分;偶发(2次/周)计1分;常发(4次/周)计2分;频发(6次/周)计3分。治疗后,症状总积分减少90%~100%为痊愈;减少70%~<90%为显效;减少30%~<70%为有效;减少<30%为无效。总有效率=(痊愈例数+显效例数+有效例数)/总例数×100%。Hp根除情况评价:停药4周,采用尿素14C呼气试验方法检测Hp感染,检测值≥100 dpm为阳性,反之为阴性。Hp根除率=Hp阴性例数/总例数×100%。(2)评价两组患者治疗前后焦虑抑郁状态。采用汉密尔顿焦虑量表(HAMA)^[9]评价焦虑状态:29~56分为严重焦虑,21~28分为明显焦虑,14~20分为焦虑,7~13分为可能焦虑,<7分为无焦虑。采用汉密尔顿抑郁量表(HAMD)^[9]评价抑郁状态:>24分为重度抑郁,17~24分为轻中度抑郁,8~16分为可能抑郁,<8分为无抑郁。

1.5 统计学方法

采用SPSS 11.0软件对数据进行统计分析。计数资料以例数或百分率表示,采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效和Hp根除率比较

观察组患者临床总有效率为94.0%、Hp根除率为92.0%，显著高于对照组的76.0%与78.0%，差异均有统计学意义($P<0.05$)，详见表1。

表1 两组患者临床疗效和Hp根除率比较

Tab 1 Comparison of clinical efficacies and Hp eradication rates between 2 groups

组别	n	痊愈,例	显效,例	有效,例	无效,例	总有效率,%	Hp根除率,%
观察组	50	25	15	7	3	94.0*	92.0*
对照组	50	16	14	8	12	76.0	78.0

注:与对照组比较,* $P<0.05$

Note: vs. control group, * $P<0.05$

2.2 两组患者治疗前后焦虑抑郁状态比较

治疗前,两组患者HAMA、HAMD评分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者HAMA、HAMD评分均明显低于治疗前,且观察组评分明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表2。

表2 两组患者治疗前后焦虑抑郁状态比较($\bar{x}\pm s$,分)

Tab 2 Comparison of the status of anxiety and depression between 2 groups($\bar{x}\pm s$, score)

组别	n	HAMA评分		HAMD评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	50	18.6±2.4	6.8±1.2**	23.6±3.5	7.4±1.3**
对照组	50	18.4±2.5	11.7±2.2*	22.5±3.2	16.5±2.4

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,** $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. control group, ** $P<0.05$

2.3 不良反应

治疗期间,对照组患者腹泻、腹胀、口苦、头晕等不良反应的发生率为20.0%,而观察组患者仅为4.0%,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表3。

表3 两组患者不良反应发生率比较

Tab 3 Comparison of the incidence of ADR between 2 groups

组别	n	腹泻,例	腹胀,例	口苦,例	头晕,例	发生率,%
观察组	50	1	1	0	0	4.0*
对照组	50	4	3	1	2	20.0

注:与对照组比较,* $P<0.05$

Note: vs. control group, * $P<0.05$

3 讨论

CAG发病机制虽未完全阐明,但已知其与Hp感染、免疫因素及遗传因素等有关^[10]。Hp感染是关键致病因素,且定为I类致癌因子,根除Hp治疗的必要性已得到全世界的公认^[11]。近年来,Hp对常用抗菌药物的耐药率逐年增高,目前含抗菌药物的三联疗法对Hp根除率逐渐下降,而感染复发率逐年升高。而且,随着使用抗菌药物种类、时间的增加,抗菌药物导致胃肠道菌群失调、胃肠功能紊乱等不良反应也随之增加,甚至发生抗菌药物相关性腹泻(AAD)^[12]。根除Hp可使部分患者的消化不良症状显著改善,但仍有一些患者改善不明显,故孤立地强调Hp感染的致病作用是不全面的,从胃肠

道微生态的角度出发也许是治疗CAG的新视角^[13]。

胃肠道存在一个有多种微生物群落组成的微生态平衡,其不仅与正常的胃肠道生理功能密切相关,而且在胃肠道疾病的发生发展中发挥着重要作用,还能影响宿主的精神活动和行为(包括焦虑、抑郁及认知障碍等)^[14]。胃肠道菌群紊乱时,各种微生物及其产物可引起外周免疫激活及炎症反应,各种炎症因子通过不同的途径将炎症信号传入中枢,激活中枢胶质细胞,促发抑郁症^[15]。研究表明,抑郁症患者存在肠道菌群失调^[16]。研究证实,利用细菌产生的脂多糖(LPS)腹腔注射可使实验动物的中枢神经系统出现明显的炎症反应,进而表现抑郁样行为^[17]。研究发现,Hp在胃内长期定植可影响胃及十二指肠菌群的数量及分布^[18]。感染Hp并有临床症状的患者胃内定植的乳酸杆菌数量显著低于健康人群,厌氧菌数量却显著高于健康人群^[19]。而益生菌能竞争性阻止Hp在胃内的定植^[20]。益生菌指一组存在于人体皮肤和黏膜表面的有益于宿主健康的非致病性微生物,主要有双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、粪肠球菌、枯草杆菌、芽孢杆菌等^[21]。国内外研究均显示,联合使用益生菌可明显提高Hp的根除率,降低复发率,减少抗菌药物应用带来的不良反应,部分缓解由Hp感染引起的胃组织损伤等^[22-23]。研究表明,不是所有的益生菌均有抗Hp作用,目前一致认为双歧杆菌、乳酸杆菌等有较好的治疗效果,而且多种益生菌的混合制剂较单一制剂效果好,可能是多种菌株的应用较单一菌株更不易引起对抗菌药物的耐药,同时各个菌株产生的抑制Hp作用可以相互补充^[24]。大多数的临床试验采用与标准疗法相同的疗程,而研究显示,联合益生菌根除Hp时,2周左右的疗程可达到最佳效果^[25]。另有研究证实,益生菌具有改善认知能力、缓解焦虑和抑郁症状的作用^[26]。

双歧杆菌三联活菌中所含的3种有益菌(长型双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、真肠球菌)可迅速到达肠道,并在其中定植。益生菌作用的可能机制:抑制Hp黏附于胃上皮及定植,保护黏膜屏障,分泌黏蛋白,调整宿主免疫反应等减轻胃黏膜组织的炎症反应^[27];减少致病菌产生的有害代谢产物和毒素,改善胃肠神经调控功能,以及胃肠运动、感觉和分泌功能^[28];影响情绪调节系统,改善焦虑抑郁状态^[29],等等。本研究结果显示,观察组患者的Hp根除率明显高于对照组,而不良反应发生率明显低于对照组;不仅临床症状的改善情况明显优于对照组,而且焦虑抑郁状态的改善情况也明显优于对照组。

综上所述,采用双歧杆菌三联活菌胶囊辅助治疗伴有焦虑抑郁的Hp阳性CAG疗效显著,可显著提高Hp根除率,明显改善患者临床症状和焦虑抑郁状态,降低不良反应发生率。由于本研究样本量较少,尚需多中心、大样本的临床研究来进一步证实。

参考文献

- [1] Vannella L, Lagber EM, Annibale B. Risk for gastric neoplasias in patients with chronic atrophic gastritis: a critical reappraisal[J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(12): 1279-1285.
- [2] Friedlander J, Shehab S, Harrison M, *et al*. Severe erosive hemorrhagic gastritis in a pediatric patient[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2012, 55(2):119-125.
- [3] Lacy BE, Talley NJ, Locke GR, *et al*. Review article: current treatment options and management of functional dyspepsia[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2012, 36(1):3-9.
- [4] den Hollander WJ, Kuipers EJ. Current pharmacotherapy options for gastritis[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2012, 13(18):2625-2636.
- [5] 罗佳, 王涛, 梁姗, 等. 高血氨大鼠服用乳酸菌后焦虑降低和认知功能改善[J]. *中国科学: 生命科学*, 2014, 44(2):208-217.
- [6] 中华医学会消化病学分会. 中国慢性胃炎共识意见: 2012年, 上海[J]. *中华消化杂志*, 2013, 33(1): 5-16.
- [7] 中华医学会精神科分会. CCMD-3 中国精神障碍分类与诊断标准[M]. 3版. 济南: 山东科学技术出版社, 2001: 83-91.
- [8] 崔梅花, 魏红, 雷晓燕, 等. 含复方尿囊素四联疗法治疗幽门螺旋杆菌感染慢性胃炎的疗效[J]. *中华消化杂志*, 2014, 34(5):297-301.
- [9] 张理义, 解亚宁, 陈春霞. 临床心理学[M]. 北京: 人民军医出版社, 2003:342-397.
- [10] Chool EY, Chen HM, Miao Q, *et al*. Chronic atrophic gastritis is a progressive disease: analysis of medical reports from Shanghai: 1985-2009[J]. *Singapore Med J*, 2012, 53(5):318-324.
- [11] Jagusztyn-Krynicka EK, Godlewska R. New approaches for Helicobacter vaccine development-difficulties and progress[J]. *Pol J Microbiol*, 2008, 57(1):3-9.
- [12] Dajani AI, Abu Hammour AM, Yang DH, *et al*. Do probiotics improve eradication response to Helicobacter pylori on standard triple or sequential therapy? [J]. *Saudi J Gastroenterol*, 2013, 19(3):113-120.
- [13] Miwa H, Ghoshal UC, Fock KM, *et al*. Asian consensus report on functional dyspepsia[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2012, 27(4):626-41.
- [14] Bsted AC, Logan AC, Selhub E. Intestinal microbiota, probiotics and mental health: from Metchnikoff to modern advances: part III : convergence toward clinical trails [J]. *Gut Pathogens*, 2013, 5(4):289-350.
- [15] 吴腾云, 林华军, 蒋春雷, 等. 肠道菌群紊乱所致炎症反应与抑郁症[J]. *现代生物医学进展*, 2014, 14(36): 7175-7093.
- [16] 崔金尧, 王继中. 抑郁症人群肠道微生物群落结构与功能探讨[J]. *中国微生物学杂志*, 2015, 27(10): 1145-1151.
- [17] Wang Y, Lawson MA, Dantzer R, *et al*. LPS-induced indoleamine 2, 3-dioxygenase is regulated in an interferon-gamma-independent manner by a JNK signaling pathway in primary murine microglia[J]. *Brain Behav Immun*, 2010, 24(2):201-209.
- [18] Yin YN, Wang CL, Liu XW, *et al*. Gastric and duodenum microflora analysis after long-term Helicobacter pylori infection in Mongolian gerbils[J]. *Helicobacter*, 2011, 16(5):389-397.
- [19] 蒲瑞雪, 郭红, 廖亚玲, 等. 幽门螺杆菌感染对胃内正常菌群结构的影响[J]. *第三军医大学学报*, 2010, 32(5): 450-453.
- [20] Zaman C, Osaki T, Hanawa T, *et al*. Analysis of the microflora in the stomach of Mongolian gerbils infected with Helicobacter pylori[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2010, 25(Suppl 1):S11-S14.
- [21] Marco ML, Pavan S, Kleerebezem M. Towards understanding molecular modes of probiotic action[J]. *Curr Opin Biotechnol*, 2006, 17(2):204-210.
- [22] Chenoll E, Casinos B, Bataller E, *et al*. Novel probiotic Bifidobacterium bifidum CECT7366 strain active against the pathogenic bacterium Helicobacter pylori[J]. *Appl Environ Microb*, 2011, 77(4):1335-1343.
- [23] 王胜球, 陈柏荣, 梁子彬, 等. 益生菌联合序贯疗法治疗幽门螺旋杆菌相关性慢性萎缩性胃炎的疗效与安全性分析[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2015, 23(2):88-90.
- [24] Chapman CM, Gibson GR, Rowland I. Health benefits of probiotics: are mixtures more effective than single strains? [J]. *Eur J Nutr*, 2011, 50(1):1-17.
- [25] 罗宜辉, 刘代华, 潘美云, 等. 不同疗程益生菌根除幽门螺旋杆菌的疗效[J]. *世界华人消化杂志*, 2013, 21(28): 3037-3040.
- [26] Gareau MG, Wine E, Rodrigues DM, *et al*. Bacterial infection causes stress-induced memory dysfunction in mice [J]. *Gut*, 2011, 60(3):307-317.
- [27] Yang YJ, Sheu BS. Probiotics-containing yogurts suppress Helicobacter pylori load and modify immune response and intestinal microbiota in the Helicobacter pylori-infected children[J]. *Helicobacter*, 2012, 17(4):297-304.
- [28] Schmulson M, Chang L. Review article: the treatment of functional abdominal bloating and distension[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011, 33(10):1071-1086.
- [29] Desbonnet L, Garrettl L, Clarke G, *et al*. Effects of the probiotic Bifidobacterium infantis in the maternal separation model of depression[J]. *Neuroscience*, 2010, 170(4): 1179-1188.

(收稿日期:2016-06-27 修回日期:2016-09-02)

(编辑:黄 欢)