

兰索拉唑三联疗法用于幽门螺杆菌相关性胃溃疡的临床观察

杜方杰*, 刘勇, 卢贤敏, 袁智莉(贵州省习水县人民医院, 贵州 习水 564600)

中图分类号 R453 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)24-3354-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.24.11

摘要 目的:观察兰索拉唑三联疗法用于幽门螺杆菌(Hp)相关性胃溃疡的疗效和安全性。方法:80例Hp相关性胃溃疡患者随机分为对照组(40例)和联合组(40例)。对照组患者口服兰索拉唑胶囊30 mg,晨起或睡前服用1次,连用6周。联合组患者口服兰索拉唑胶囊(用法用量同对照组)+克拉霉素片0.5 g,每日2次+阿莫西林分散片1 g,每日2次,连用1周后,仅服用兰索拉唑胶囊30 mg,晨起或睡前服用1次,连用5周;阿莫西林过敏者则改用甲硝唑片0.4 g,口服,每日2次。观察两组患者Hp根除率,治疗6、12个月后Hp阴性患者复燃率及治疗总有效患者的复发情况,治疗前后Th1型细胞因子[干扰素- γ (IFN- γ)、白细胞介素2(IL-2)、IL-12]、Th2型细胞因子(IL-4、IL-6、IL-10)水平,并记录不良反应发生情况。结果:两组患者溃疡愈合总有效率、Hp根除率、不良反应发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗6个月后,两组患者复发率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗12个月后联合组患者复发率和治疗6、12个月后联合组患者复燃率均显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗前,两组患者Th1型、Th2型细胞因子水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗1周及6、12个月后,两组患者INF- γ 、IL-2、IL-12、IL-6水平均显著低于同组治疗前,且治疗12个月后联合组INF- γ 、IL-2、IL-12水平显著低于对照组同期;治疗1周及6、12个月后,两组患者IL-4、IL-10水平均显著高于同组治疗前,且治疗12个月后联合组显著高于对照组同期,差异均有统计学意义($P<0.05$);但两组间IL-6水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论:兰索拉唑三联疗法用于Hp相关性胃溃疡的疗效显著,可改善细胞因子水平,降低复发率和复燃率,且未增加不良反应的发生。

关键词 兰索拉唑;克拉霉素;阿莫西林;三联疗法;幽门螺杆菌;胃溃疡;复发;安全性

Clinical Observation of Lansoprazole Triple Therapy in the Treatment of Hp Associated Gastric Ulcer

DU Fangjie, LIU Yong, LU Xianmin, YUAN Zhili(Xishui County People's Hospital of Guizhou Province, Guizhou Xishui 564600, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To observe therapeutic efficacy and safety of lansoprazole triple therapy in the treatment of Helicobacter pylori (Hp) associated gastric ulcer. **METHODS:** A total of 80 patients with Hp associated gastric ulcer were randomly divided into control group (40 cases) and combination group (40 cases). Control group was given Lansoprazole capsules 30 mg once in the morning or before bedtime, for 6 weeks. Combination group was given Lansoprazole capsules (same usage and dosage as control group)+Clarithromycin tablets 0.5 g, twice a day+Amoxicillin dispersible tablets 1 g, twice a day, for consecutive 1 week, and then given Lansoprazole capsules 30 mg once in the morning or before bedtime, for 5 weeks. Patients with amoxicillin allergy were switched to Metronidazole tablets 0.4 g, twice a day. Hp eradication rate of 2 groups were observed; recrudescence rate of Hp negative patients and the recurrence of effective patients were observed after 6, 12 months of treatment. The levels of Th1 cytokines (IFN- γ , IL-2, IL-12) and Th2 cytokines (IL-4, IL-6, IL-10) were observed before and after treatment, and the occurrence of ADR was recorded. **RESULTS:** There was no statistical significance in total response rate of ulcer healing, Hp eradication rate or the incidence of ADR between 2 groups ($P>0.05$). After 6 months of treatment, there was no statistical significance in recurrence rate between 2 groups ($P>0.05$). The recurrence rate of combination group after 12 months of treatment and recrudescence rate of combination group after 6, 12 months of treatment were significantly lower than those of control group, with statistical significance ($P<0.05$). Before treatment, there was no statistical significance in Th1 type cytokines and Th2 cytokines between 2 groups ($P>0.05$). After 1 week and 6, 12 months of treatment, the levels of INF- γ , IL-2, IL-12 and IL-6 in 2 groups were significantly lower than before; the levels of INF- γ , IL-2 and IL-12 in combination group were significantly lower than control group after 12 months of treatment. After 1 week and 6, 12 months of treatment, the levels of IL-4 and IL-10 in 2 groups were significantly higher than before; those indexes of combination group were significantly higher than those of control group after 12 months of treatment, with statistical significance ($P<0.05$); but there was no statistical significance in the level of IL-6 between 2 groups ($P>0.05$). **CONCLUSIONS:** Lansoprazole triple therapy shows significant therapeutic efficacy for Hp associated gastric ulcer, improve cytokines level and reduces recurrence rate and recrudescence rate without increasing the incidence of ADR.

KEYWORDS Lansoprazole; Clarithromycin; Amoxicillin; Triple therapy; Helicobacter pylori; Gastric ulcer; Recurrence; Safety

胃溃疡是消化科最常见的胃部疾病之一,其发病率

较高^[1];该病的发生与幽门螺杆菌(Hp)感染、胃酸分泌过多等因素有关^[2-3]。近年来有研究证实,辅助性T细胞1(Th1)和Th2型细胞因子水平可间接反映病情的严重

*副主任医师。研究方向:耐药幽门螺杆菌的诊治。电话:0851-33636933。E-mail:63078941@qq.com

程度,并与其发病、预后和复发密切相关^[4]。兰索拉唑为新一代质子泵抑制剂(PPI),能有效抑制胃酸的分泌,对Hp有抑制作用,已被广泛用于消化性溃疡的治疗^[5-6]。已有文献报道,Hp相关性溃疡中可能存在Th1型细胞因子水平升高、Th2型细胞因子水平降低的现象^[7-8]。有研究发现,PPI可降低消化性溃疡患者血清肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、转化生长因子 β (TGF- β)等致炎细胞因子水平^[6-9]。为此,在本研究中笔者观察了兰索拉唑三联疗法用于Hp相关性胃溃疡的疗效和安全性,旨在为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2015年6月—2016年6月我院门诊或住院治疗的80例Hp相关性胃溃疡患者,按随机数字表法将所有患者分为对照组(40例)和联合组(40例)。两组患者性别、年龄、溃疡直径、病程等基本资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,所有患者及其家属均签署了知情同意书。

表1 两组患者基本资料比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Comparison of general information of patients between 2 groups($\bar{x}\pm s$)

组别	n	男性/女性,例	年龄,岁	溃疡直径,mm	病程,年
对照组	40	28/12	51.4±13.3	10.5±2.2	3.5±1.2
联合组	40	24/16	52.0±14.7	9.8±3.1	3.7±0.8

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)经内镜检查确诊为活动性胃溃疡;(2)入组前24 h内未使用过抑酸药、铋剂和抗菌药物;(3)经¹⁴C尿素呼气试验确证Hp为阳性。排除标准:(1)患严重实质性脏器疾病者;(2)有胃部手术史或伴溃疡穿孔、胃癌者。

1.3 治疗方法

对照组患者口服兰索拉唑胶囊(湖北华世通潜龙药业有限公司,规格:15 mg/粒,批准文号:国药准字H20084570)30 mg,晨起或睡前服用1次,连用6周。联合组患者口服兰索拉唑胶囊(用法用量同对照组)+克拉霉素片(江西汇仁药业股份有限公司,规格:0.25 g/片,批准文号:国药准字H20033513)0.5 g,每日2次+阿莫西林分散片(华北制药股份有限公司,规格:0.25 g/片,批准文号:国药准字H19991028)1 g,每日2次,连用1周后,仅服用兰索拉唑胶囊30 mg,晨起或睡前服用1次,连用5周;阿莫西林过敏者则改用甲硝唑片[重庆科瑞制药(集团)有限公司,规格:0.2 g/片,批准文号:国药准字H50020321]0.4 g,口服,每日2次。用药期间所有患者戒烟、酒,忌食生、冷、辛、辣等刺激性食物及其他抗溃疡药物或抗菌药物,并保持情绪稳定^[6,9]。

1.4 观察指标

观察两组患者Hp根除率,治疗6、12个月后Hp阴性

患者复燃率及治疗总有效患者的复发情况;治疗前后血清Th1型细胞因子[干扰素- γ (IFN- γ)、白细胞介素2(IL-2)、IL-12]、Th2型细胞因子(IL-4、IL-6、IL-10)水平,并记录不良反应发生情况。复燃标准:阴性转为阳性。根除标准:Hp为阴性。复发标准:症状体征较停药时明显加重,胃镜检查显示溃疡面积较治疗结束1周时明显增大。采用酶联免疫吸附(ELISA)法(试剂盒购自江苏晶美生物科技有限公司)测定IFN- γ 、IL-2、IL-12、IL-4、IL-6、IL-10水平。

1.5 溃疡愈合疗效判定标准

治愈:溃疡面完全愈合,症状体征消失;显效:溃疡面基本愈合,仅见局部少量充血、水肿,症状体征基本消失;有效:溃疡面较治疗前缩小 $\geq 50\%$,症状体征明显减轻;无效:溃疡面较治疗前缩小 $< 50\%$,症状体征无改善。总有效率=(治愈例数+显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.6 统计学方法

采用SPSS 18.0统计软件对数据进行分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用单因素方差分析和t检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者溃疡愈合疗效比较

两组患者溃疡愈合总有效率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),详见表2。

表2 两组患者溃疡愈合疗效比较[例(%)]

Tab 2 Comparison of therapeutic efficacy of ulcer healing between 2 groups [case(%)]

组别	n	治愈	显效	有效	无效	总有效率,%
对照组	40	15(37.50)	12(30.00)	9(22.50)	4(10.00)	90.00
联合组	40	21(52.50)	13(32.50)	6(15.00)	0	100
χ^2						2.368
P						0.124

2.2 两组患者Hp根除率

对照组有36例患者根除,根除率为90.00%;联合组有39例患者根除,根除率为97.50%;两组患者Hp根除率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.3 两组治疗6、12个月后Hp阴性患者复燃率比较

治疗6、12个月后,联合组患者复燃率均显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表3(注:治疗12个月后,两组均有1例患者失访)。

2.4 两组治疗6、12个月后总有效患者复发率比较

治疗6个月后,两组患者复发率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗12个月后,联合组患者复发率显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表4(注:治疗12个月后,两组均有1例患者失访)。

2.5 两组患者治疗前后血清Th1型细胞因子水平比较

治疗前,两组患者INF- γ 、IL-2、IL-12水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗1周及6、12个月后,两组患者INF- γ 、IL-2、IL-12水平均显著低于同组治疗

前,且治疗12个月后联合组显著低于对照组同期,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表5。

表3 两组治疗6、12个月后Hp阴性患者复燃率比较(例)

Tab 3 Comparison of recrudescence rate of Hp negative patients between 2 groups after 6, 12 months of treatment (case)

组别	治疗6个月后			治疗12个月后		
	n	阳性	复燃率, %	n	阳性	复燃率, %
对照组	36	7	19.44	35	12	34.28
联合组	39	1	2.56	38	2	5.26
χ^2			3.967			5.153
P			0.046			0.023

表4 两组治疗6、12个月后总有效患者复发率比较(例)

Tab 4 Comparison of recurrent rate of effective patients between 2 groups after 6, 12 months of treatment (case)

组别	治疗6个月后			治疗12个月后		
	n	复发	复发率, %	n	复发	复发率, %
对照组	36	4	11.11	35	9	25.71
联合组	40	1	2.50	39	1	2.56
χ^2			0.853			6.594
P			0.356			0.010

表5 两组患者治疗前后血清Th1型细胞因子水平比较($\bar{x} \pm s, \text{ng/L}$)

Tab 5 Comparison of serum Th1 cytokines levels between 2 groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s, \text{ng/L}$)

组别	n	时段	INF- γ	IL-2	IL-12
对照组	40	治疗前	189.21 \pm 13.01	139.48 \pm 22.25	69.85 \pm 9.25
		治疗1周后	115.45 \pm 10.78*	88.29 \pm 15.62*	34.43 \pm 8.67*
		治疗6个月后	124.21 \pm 17.25*	97.25 \pm 13.74*	38.34 \pm 10.16*
		治疗12个月后	155.06 \pm 32.78*	112.06 \pm 36.02*	60.63 \pm 18.23*
联合组	40	治疗前	186.65 \pm 15.37	132.13 \pm 20.39	70.23 \pm 12.14
		治疗1周后	107.13 \pm 13.64*	82.72 \pm 14.45*	36.71 \pm 8.95*
		治疗6个月后	113.45 \pm 10.09*	86.14 \pm 11.23*	38.17 \pm 9.24*
		治疗12个月后	122.36 \pm 9.56**	87.25 \pm 10.35**	39.34 \pm 8.18**

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, ** $P < 0.05$

2.6 两组患者治疗前后血清Th2型细胞因子水平比较

治疗前,两组患者IL-4、IL-6、IL-10水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗1周及6、12个月后,两组患者IL-4、IL-10水平均显著高于同组治疗前,且治疗12个月后联合组显著高于对照组同期;治疗1周及6、12个月后,两组患者IL-6水平显著低于同组治疗前,差异均有统计学意义($P < 0.05$),但两组间IL-6水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),详见表6。

2.7 不良反应

对照组有2例患者出现恶心,1例低血钙,不良反应发生率为7.50%;联合组有1例患者出现恶心,1例低血钙,1例肾功能衰竭,不良反应发生率为7.50%;两组患

者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表6 两组患者治疗前后血清Th2型细胞因子水平比较($\bar{x} \pm s, \text{ng/L}$)

Tab 6 Comparison of serum Th2 cytokines levels between 2 groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s, \text{ng/L}$)

组别	n	时段	IL-4	IL-6	IL-10
对照组	40	治疗前	41.21 \pm 10.31	139.17 \pm 13.43	175.46 \pm 20.32
		治疗1周后	66.55 \pm 8.76*	112.36 \pm 12.25*	237.36 \pm 21.07*
		治疗6个月后	61.16 \pm 10.12*	109.73 \pm 10.09*	230.02 \pm 18.75*
		治疗12个月后	48.04 \pm 9.83*	115.21 \pm 21.32*	190.53 \pm 33.48*
联合组	40	治疗前	40.36 \pm 11.53	138.45 \pm 10.47	176.32 \pm 18.36
		治疗1周后	68.13 \pm 13.54*	109.52 \pm 13.25*	233.62 \pm 21.75*
		治疗6个月后	68.44 \pm 10.71*	110.21 \pm 15.16*	230.14 \pm 25.17*
		治疗12个月后	69.27 \pm 8.37**	117.73 \pm 24.35*	232.53 \pm 19.56**

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, ** $P < 0.05$

3 讨论

大量研究证实, Hp感染是发生消化性溃疡和引起溃疡复发的主要原因之一,超过80%~100%的消化性溃疡患者Hp为阳性,而临床上可通过药物根除Hp,明显提高治愈率,降低复发率^[10-11]。因此,抗Hp已成为目前临床公认的治疗消化性溃疡的重要途径。

Th1、Th2两个细胞亚群在人体的免疫应答中起着重要作用^[12]。Th1型细胞通过分泌IL-2、IFN- γ 、TNF- β 和IL-12等因子,而参与细胞免疫和迟发性超敏性炎症反应;Th2型细胞主要分泌IL-4、IL-5、IL-6和IL-10等因子,可辅助B细胞增殖分化并产生免疫球蛋白(Ig);二者交叉调节,相互抑制,维持Th1/Th2细胞平衡状态^[12-13]。Hp感染时,IL-2、IFN- γ 等Th1型细胞因子分泌增多,引起胃黏膜上皮损害,加重消化性溃疡,同时抑制Th2型细胞因子功能,使黏膜局部的B细胞不能分泌足够的Ig来清除Hp,导致Hp感染持续存在^[14]。因此, Hp感染时Th1/Th2平衡失调可能与Hp持续感染和溃疡复发密切相关。

PPI+克拉霉素+阿莫西林/甲硝唑的“标准三联”疗法是目前国内外根除Hp的主要推荐方案^[15-16]。兰索拉唑为第二代PPI,通过作用于胃壁细胞质子泵即H⁺-K⁺-ATP酶,来显著抑制胃酸的分泌,同时对Hp也有抑制作用,临床上主要用于十二指肠溃疡、胃溃疡、反流性食管炎、佐-艾综合征(胃泌素瘤)的治疗;此外,该药为苯并咪唑衍生物,由于在其侧链中导入氟元素,使其生物利用度较第一代的奥美拉唑提高了30%以上,且对Hp的抑菌活性也比奥美拉唑约强4倍^[17]。克拉霉素属于大环内酯类抗菌药物,其机制是通过阻碍细胞核蛋白50S亚基的联结,抑制蛋白质的合成而产生抑菌作用。阿莫西林是广谱 β -内酰胺类抗菌药物,杀菌作用及穿透细胞膜的能力均较强,是目前应用较为广泛的口服半合成青霉素之一。甲硝唑为硝基咪唑衍生物,其作用机制为抑制细菌脱氧核糖核酸的合成,从而干扰细菌的生

长、繁殖。

本研究结果显示,两组患者溃疡愈合总有效率比较,差异无统计学意义;治疗6个月后,两组患者复发率比较,差异无统计学意义;治疗12个月后,联合组患者复发率显著低于对照组,差异有统计学意义。这提示,兰索拉唑虽可促进溃疡愈合,但三联疗法可有效降低复发率。两组患者Hp根除率比较,差异无统计学意义;治疗6、12个月后,联合组患者复燃率均显著低于对照组,差异均有统计学意义。这提示,兰索拉唑三联疗法可有效降低复燃率。治疗1周及6、12个月后,两组患者INF- γ 、IL-2、IL-12水平均显著低于同组治疗前,且联合组治疗12个月后显著低于对照组同期,差异均有统计学意义。上述结果与文献报道基本一致^[18-19]。治疗1周及6、12个月后,两组患者IL-4、IL-10水平均显著高于同组治疗前,且联合组治疗12个月后显著高于对照组同期;治疗1周及6、12个月后,两组患者IL-6水平显著低于同组治疗前,差异均有统计学意义。IL-6被认为是一种晚期细胞因子,其水平升高常常继发于TNF- α 等细胞因子水平的变化,因此IL-6水平变化趋势可能是继发于Th1型细胞因子而发生,故IL-6水平与Hp相关性胃溃疡的复发无明显相关性。在本研究中,IL-6的变化与IL-4、IL-10并不一致,提示并非所有的Th1、Th2型细胞因子均与溃疡的复发有关。安全性方面,两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义。这提示,兰索拉唑三联疗法未增加不良反应的发生。

综上所述,兰索拉唑三联疗法用于Hp相关性胃溃疡的疗效显著,可改善细胞因子水平,降低复发率和复燃率,且未增加不良反应的发生。由于本研究纳入的样本量较小,故此结论有待大样本、多中心研究进一步证实。

参考文献

[1] Khoder G, Al-Menhali AA, Al-Yassir F, et al. Potential role of probiotics in the management of gastric ulcer[J]. *Exp Ther Med*, 2016, 12(1):3-17.

[2] Venerito M, Vasapolli R, Malfertheiner P. Helicobacter pylori and gastric cancer: timing and impact of preventive measures[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2016, doi: 10.1007/978-3-319-41388-4_20.

[3] O'Connor A, Fischbach W, Gisbert JP, et al. Treatment of helicobacter pylori infection: 2016[J]. *Helicobacter*, 2016, 21 (Suppl 1):55-61.

[4] 李林艳.三联法治疗幽门螺杆菌消化性溃疡患者临床疗效及Th1/Th2细胞因子的变化[J]. *中国医药导刊*, 2014, 16(11):1393-1394.

[5] Nishida T, Tsujii M, Tanimura H, et al. Comparative study of esomeprazole and lansoprazole in triple therapy for eradication of helicobacter pylori in Japan[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(15):4362-4369.

[6] 钟文洲,陈正义,黄晓曦,等.兰索拉唑对糜烂性胃炎患者血清白细胞介素4、干扰素- γ 水平的变化影响研究[J].中

国生化药物杂志,2014,34(6):145-147.

[7] 游海梅,胡团敏. IL-10、TNF- α 在不同菌型幽门螺杆菌感染消化性溃疡中的表达[J]. *世界华人消化杂志*, 2014, 22(5):742-746.

[8] 黄汉忠,易星航.慢性消化性溃疡与胃癌患者血清TGF- β 1和胃泌素水平的表达及意义[J]. *南昌大学学报(医学版)*, 2015, 55(1):51-55.

[9] 宋海霞.奥美拉唑治疗消化性溃疡对患者血清IL-6和IL-8水平的影响[J]. *临床医药文献杂志*, 2016, 3(10):1969-1969.

[10] Iwańczak BM, Borys-Iwanicka A, Biernat M, et al. Assessment of sequential and standard triple therapy in treatment of helicobacter pylori infection in children dependent on bacteria sensitivity to antibiotics[J]. *Adv Clin Exp Med*, 2016, 25(4):701-708.

[11] Safavi M, Sabourian R, Foroumadi A. Treatment of helicobacter pylori infection: current and future insights[J]. *World J Clin Cases*, 2016, 4(1):5-19.

[12] 肖玲莉,杨毅.Th1/Th2免疫应答失衡及其影响因素[J]. *国际儿科学杂志*, 2006, 33(6):399-402.

[13] Rezaei N, Amirghofran Z, Nikseresht A, et al. In vitro effects of sodium benzoate on Th1/Th2 deviation in patients with multiple sclerosis[J]. *Immunol Invest*, 2016, 45(7):679-691.

[14] Kayhan B, Arasli M, Eren H, et al. Analysis of peripheral blood lymphocyte phenotypes and Th1/Th2 cytokines profile in the systemic immune responses of Helicobacter pylori infected individuals[J]. *Microbiol Immunol*, 2008, 52(11):531-538.

[15] Takeuchi T, Umegaki E, Takeuchi N, et al. Strategies for peptic ulcer healing after 1 week proton pump inhibitor-based triple helicobacter pylori eradication therapy in Japanese patients: differences of gastric ulcers and duodenal ulcers [J]. *J Clin Biochem Nutr*, 2012, 51(3):189-195.

[16] Silva FM, Queiroz EC, Navarro-Rodriguez T, et al. Efficacy of levofloxacin, amoxicillin and a proton pump inhibitor in the eradication of helicobacter pylori in brazilian patients with peptic ulcers [J]. *Clinics (Sao Paulo)*, 2015, 70(5):318-321.

[17] Yasu T, Konuma T, Kato S, et al. Different effects of lansoprazole and rabeprazole on the plasma voriconazole trough levels in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients[J]. *Ann Hematol*, 2016, 95(11):1845-1851.

[18] 王剑,郝海涛,李淑霞,等.三联疗法对Hp(+)慢性浅表性胃炎的疗效及其对IL-4、IFN- γ 水平变化的影响[J]. *现代消化及介入诊疗*, 2015, 20(4):425-427.

[19] 李定坤.胃溃疡应用兰索拉唑前后血浆多种因子表达变化及意义[J]. *大家健康*, 2015, 9(1):121-122.

(收稿日期:2016-10-27 修回日期:2017-06-20)

(编辑:陈宏)