

双歧杆菌三联活菌散联合四联疗法在 Hp 阳性消化性溃疡患儿中的应用

王红, 何英, 朱春, 顾信央

【关键词】 双歧杆菌三联活菌散; 四联疗法; 幽门螺杆菌; 儿童; 消化性溃疡

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.12.033

【中图分类号】 R725.7 【文献标志码】 A 【文章编号】 1671-0800(2024)12-1653-04

消化性溃疡 (PU) 是儿童常见的一种慢性消化系统疾病, 具有临床症状典型性差、病程长及易反复的特点。若病情得不到及时有效控制, 不仅会造成患儿食欲减退及消化功能障碍, 而且会诱发消化道穿孔、肠梗阻等并发症, 部分患儿在发生 PU 的同时, 还伴有幽门螺杆菌 (Hp) 感染, 进一步增加病情的复杂性及治疗难度^[1-2]。四联疗法是目前临床治疗 Hp 阳性 PU 的主要方法, 然而部分患儿对于抗生素产生耐药性, 导致疗效欠佳, 影响整体预后水平^[3-4]。因此, 结合 Hp 阳性 PU 患儿的病情特征, 探索科学性、系统性的治疗及护理方式, 逐渐成为临床的热点课题。本研究探讨双歧杆菌三联活菌散联合四联疗法治疗 Hp 阳性 PU 患儿的临床疗效, 并分析其对患儿 Th17/Treg 平衡及细胞因子水平的影响, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入 2020 年 11 月至 2023 年 12 月宁波大学附属妇女儿童医院收治的 Hp 阳性 PU 患儿 150 例, 采用计算机随机数字表法分为对照组和观察组, 各 75 例。对照组男 46 例, 女 29 例; 年龄 6~12 岁, 平均 (8.4±1.5) 岁; 病程 2~6 周, 平均 (3.46±0.86) 周; 包括胃溃疡 41 例, 十二指肠溃疡 25 例, 复合溃疡 9 例。观察组男 45 例, 女 30 例; 年龄 6~11 岁, 平均 (8.3±1.5) 岁; 病程 2~7 周, 平均 (3.53±0.91) 周; 包括胃溃疡 42 例, 十二指肠溃疡 23

例, 复合溃疡 10 例, 两组一般资料差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。本研究获得宁波市妇女儿童医院医学伦理委员会批准 (EC2020-070), 所有患儿均由监护人同意参加本研究并签署书面知情同意书。

1.2 纳入和排除标准 纳入标准: (1) 经胃镜检查证实存在 PU, 伴有腹痛、呕吐等临床症状; (2) ¹³C 尿素呼气试验和快速尿激酶试验结果均为阳性; (3) 年龄 6~12 岁; (4) 首次确诊, 前期未接受过其他治疗。排除标准: (1) 合并消化道梗阻或穿孔者; (2) 消化道畸形者; (3) 有消化道手术史者; (4) 其他系统或脏器基础性疾病者; (5) 对本研究药物成分过敏者; (6) 无法配合医师完成检查者。剔除标准: 中途更换其他治疗方案或未按既定治疗方案完成全程治疗者。

1.3 方法 对照组患儿予四联药物治疗: 奥美拉唑肠溶片餐前口服 (20 mg/片, 阿斯利康制药有限公司, 批准文号: 国药准字 J20130093) 0.4 mg·kg⁻¹·次⁻¹, 2 次/d; 克拉霉素颗粒口服 [0.25 g/袋, 新华制药 (高密) 有限公司, 批准文号: H20010698] 7.5 mg·kg⁻¹·次⁻¹, 2 次/d; 阿莫西林口服 [0.25 g/粒, 石药集团中诺药业 (石家庄) 有限公司, 批准文号: H13023964] 25 mg·kg⁻¹·次⁻¹, 2 次/d; 枸橼酸铋钾胶囊餐前口服 (0.3 g/粒, 辅仁药业集团有限公司, 批准文号: H20033441) 2 mg·kg⁻¹·次⁻¹, 3 次/d, 上述药物均连续服用 2 周。观察组患儿在四联药物治疗基础上, 增加双歧杆菌三联活菌口服 (1 g/包, 上海上药信谊药厂有限公司, 批准文号: 国药准字 s10970105) 1 g/次, 3 次/d, 连续服用 2 周。

1.4 观察指标 (1) 于治疗后 2 周评价 PU 疗效。

基金项目: 浙江省医药卫生科技计划项目 (2021KY1059)

作者单位: 315012 宁波, 宁波大学附属妇女儿童医院

通信作者: 王红, Email: lkwhong@163.com

痊愈：内镜检查提示溃疡病灶及周围炎性浸润完全消失；显效：内镜检查提示溃疡病灶完全消失，但病灶周围仍存在炎性浸润；有效：内镜检查提示溃疡病灶面积缩小 > 50%；无效：内镜检查提示溃疡病灶面积缩小 ≤ 50% 甚至扩大。总有效率=(痊愈+显效+有效)/总例数。(2) 于治疗前、治疗 2 周后，抽取患儿空腹静脉血，经 3 400 r/min 离心 12 min 取上层血清，采用化学发光法检测胃蛋白酶原 I (PG I)、PG II 和胃泌素(GAS) 含量。(3) 于治疗前、治疗 2 周后，抽取患儿空腹静脉血 1ml，通过密度梯度离心技术分离获得血清中单核细胞，使用美国 BD FACSCalibur 流式细胞仪测定辅助性 T 细胞 17 (Th17) 和调节性 T 细胞 (Treg) 在血清单核细胞中的占比，并计算 Th17/Treg。(4) 于治疗前、治疗 2 周后，抽取患儿空腹静脉血 1 ml，经 3 400 r/min 离心 12 min 取上层血清，采用酶联免疫法检测白细胞介素 17(IL-17) 和转化生长因子β(TGF-β) 含量。(5) 治疗结束后，对患儿进行 ¹³C 呼气试验，观察 Hp 转阴情况。(6) 治疗后 6 个月，对患儿随访内镜检查，溃疡消失后再次出现或者溃疡面积缩小后再次扩大视为复发。(7) 记录患儿在治疗期间药物不良反应情况。

1.5 统计方法 采用 SPSS 26.0 软件进行数据分析。计量资料以均数±标准差表示，采用 *t* 检验；计数资料比较采用 χ^2 检验。*P* < 0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 观察组痊愈 32 例，显效

23 例，有效 16 例，无效 4 例，总有效率 94.67%；对照组痊愈 24 例，显效 20 例，有效 16 例，无效 14 例，总有效率 81.33%。两组总疗效差异有统计学意义 ($\chi^2=6.31, P < 0.05$)。

2.2 两组血清 PG、GAS 水平比较 治疗前，两组患儿血清 PG I、PG II 和 GAS 含量差异均无统计学意义(均 *P* > 0.05)；治疗 2 周后，两组患儿血清 PG I、PG II 和 GAS 含量均较治疗前显著下降(均 *P* < 0.05)，且观察组均低于对照组(均 *P* < 0.05)，见表 1。

2.3 两组 Th17、Treg 水平及细胞因子含量比较 治疗前，两组患儿血清 Th17、Treg、Th17/Treg、IL-17 和 TGF-β 含量差异均无统计学意义均 *P* < 0.05)；治疗 2 周后，两组患儿血清 Th17、Treg、Th17/Treg、IL-17 和 TGF-β 含量均较治疗前下降(均 *P* < 0.05)，观察组血清各指标含量均低于对照组(均 *P* < 0.05)，见表 2。

2.4 两组 Hp 转阴率和 PU 复发情况比较 治疗结束后，观察组 67 例 Hp 转阴，对照组 57 例 Hp 转阴，两组 Hp 转阴率差异有统计学意义 ($\chi^2=4.65, P < 0.05$)。治疗后 6 个月，观察组 7 例出现 PU 复发，对照组 17 例出现 PU 复发，两组 PU 复发率差异有统计学意义($\chi^2=4.96, P < 0.05$)。

2.5 两组治疗期间药物不良反应情况比较 治疗期间，对照组出现恶心 5 例，便秘 2 例，食欲不振 2 例，头晕乏力 3 例，不良反应发生率 16.00%。观察组发生恶心 4 例，便秘 1 例，食欲不振 3 例，头晕乏力 2 例，不良反应发生率 13.33%。两组药物不良反应发

表 1 两组血清 PG、GAS 含量比较

组别	PG I (μg/L)		PG II (μg/L)		GAS(ng/L)	
	治疗前	治疗 2 周后	治疗前	治疗 2 周后	治疗前	治疗 2 周后
对照组	312.69±21.46	149.78±13.26 ^a	36.64±4.13	12.72±1.96 ^a	114.75±12.74	81.73±8.62 ^a
观察组	314.70±22.37	110.86±11.79 ^a	36.23±4.54	9.68±1.84 ^a	116.08±12.93	69.41±7.97 ^a
<i>t</i> 值	0.43	16.47	0.47	6.50	0.52	7.68
<i>P</i> 值	> 0.05	< 0.05	> 0.05	< 0.05	> 0.05	< 0.05

注:PG 为胃蛋白酶原,GAS 为胃泌素。与同组治疗前比较,at ≥ 21.53,均 *P* < 0.05

表 2 两组 Th17、Treg 水平及细胞因子含量比较

组别	Th17(%)		Treg(%)		Th17/Treg		IL-17(ng/L)		TGF-β(μg/L)	
	治疗前	治疗 2 周后	治疗前	治疗 2 周后	治疗前	治疗 2 周后	治疗前	治疗 2 周后	治疗前	治疗 2 周后
对照组	4.28±0.69	3.39±0.61 ^a	7.79±1.06	6.92±1.08 ^a	0.55±0.08	0.49±0.10 ^a	76.45±6.84	59.37±5.96 ^a	84.51±7.39	69.51±6.27 ^a
观察组	4.37±0.64	2.26±0.56 ^a	7.65±1.13	5.89±0.94 ^a	0.57±0.09	0.38±0.06 ^a	77.26±6.61	48.84±5.42 ^a	83.84±7.43	63.37±5.84 ^a
<i>t</i> 值	0.46	10.36	0.41	6.06	0.53	7.28	0.50	12.16	0.39	6.43
<i>P</i> 值	> 0.05	< 0.05	> 0.05	< 0.05	> 0.05	< 0.05	> 0.05	< 0.05	> 0.05	< 0.05

注:Th17 为辅助性 T 细胞 17,Treg 为调节性 T 细胞,IL-17 为白细胞介素 17,TGF-β 为转化生长因子β。与同组治疗前比较,at ≥ 12.96,均 *P* < 0.05

生率差异无统计学意义($\chi^2=0.21, P > 0.05$)。

3 讨论

PU的致病因素较为复杂,与神经内分泌功能、饮食状况、药物作用及生活环境等多种因素相关,且不同致病因素相互作用,导致病情不断加剧。Hp感染是PU的重要危险因素,流行病学研究显示,PU患者Hp感染高达60%以上,提示Hp感染在儿童PU的发病过程中发挥着更重要的致病作用^[5-8]。Hp感染后会诱发消化系统分泌高水平炎症因子及胃蛋白酶,是PU发病的主要机制。四联疗法是目前临床治疗Hp阳性PU的主要方案之一,质子泵抑制剂可以抑制胃酸分泌,铋剂可保护胃黏膜并促进溃疡病灶修复更新,两种抗生素可清除Hp^[9-10]。然而由于儿童胃肠道消化功能尚未发育完全,对于药物的敏感性和稳定性存在较大的个体差异,并且患儿自身不同时间阶段对于药物作用的反应程度亦存在较大波动,故常规四联疗法对于部分患儿的疗效欠佳,长期给药易导致患儿出现药物敏感性下降的情况^[11-13]。双歧杆菌三联活菌散是临床用于改善消化系统功能、调节肠道菌群状态、提高肠道免疫功能的常用生物制剂,其在治疗儿童消化不良中应用广泛。双歧杆菌三联活菌散可能会对消化系统免疫功能起到调节和改善作用,进而提高患者疗效水平^[14-15]。然而,双歧杆菌三联活菌散与四联疗法相结合用于治疗儿童PU的临床经验尚不丰富,其客观疗效及药理机制有待进行深入研究和探讨。

Th17和Treg是参与机体免疫应答调节的重要T细胞类型,正常情况下两者分化表达水平处于相对平衡状态,当消化道受到Hp感染后,Th17细胞作为促进免疫应答的T细胞类型,分化表达水平大幅上调,Th17细胞大量合成分泌IL-17加剧消化道炎症反应;与此同时,通过负反馈调节机制,导致可抑制免疫应答的Treg分化表达水平上调,并提高TGF- β 合成分泌水平,以抑制消化道炎症反应。但因Hp持续侵袭消化道黏膜而导致免疫应答持续处于亢进和应激状态,Th17与Treg的反馈调节机制功能减弱,其免疫平衡被打破,Th17分化表达和IL-17合成分泌逐渐处于优势和主导地位,而Treg分化表达和TGF- β 合成分泌逐渐处于劣势和被动随从地位,并随

着病程延长而造成该失衡状况逐渐加剧,具体表现为Th17/Treg数值持续增加,IL-17合成分泌水平持续上调而造成消化道黏膜发生炎症损伤,导致PU的发生及持续进展^[16-17]。本研究结果显示,观察组血清Th17、Treg、Th17/Treg、IL-17和TGF- β 含量不仅较治疗前水平显著下降,而且各指标显著低于对照组。这说明在四联疗法基础上增加双歧杆菌三联活菌散治疗,可有效调节肠道细胞免疫功能,恢复Th17/Treg平衡,进而抑制细胞因子分泌水平,缓解消化道炎症反应。同时,本研究观察组总体有效率、Hp转阴率均高于对照组,而PG I、PG II、GAS含量及PU复发率均低于对照组,也证实了上述结论。

在实施有效治疗方案的同时,针对儿童PU的临床特征予以科学合理的照护方式亦至关重要:(1)培养和建立患儿良好的卫生习惯,降低治疗期间及治疗后Hp再次感染风险;(2)科学搭配膳食营养结构,避免进食胃肠道刺激性食物,杜绝暴饮暴食,通过少食多餐减轻消化系统负担;(3)采取分餐制,注重患儿排泄物的消毒隔离,预防Hp交叉感染^[18-19]。

综上所述,双歧杆菌三联活菌散联合四联疗法可通过抑制PG及GAS分泌,调节肠道细胞免疫功能,缓解肠道炎症反应,以提高儿童Hp阳性PU疗效水平及Hp转阴率,降低PU复发风险,且安全性较高,值得临床运用。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] 吴婷婷,金忠芹.241例儿童消化性溃疡临床特点分析[J].中国血液流变学杂志,2022,32(2):285-288.
- [2] DE BRITO B B, DASILVA F A F, SOARES A S, et al. Pathogenesis and clinical management of Helicobacter pylori gastric infection[J]. World J Gastroenterol, 2019, 25(37): 5578-5589.
- [3] 郁燕,黄宇,周晓宇.序贯四联疗法治疗幽门螺杆菌阳性消化性溃疡患者的效果分析[J].中国现代药物应用,2023,17(13):16-19.
- [4] ALIHOSEINI S, GHOTASLOU R, HERAVI F S, et al. Management of antibiotic-resistant Helicobacter pylori infection: Current perspective in Iran[J]. J Chemother, 2020, 32(6): 273-285.
- [5] 高玲,封东进,周琦,等.儿童消化性溃疡临床特征及治疗分析[J].中国现代医药杂志,2021,23(8):69-71.
- [6] 王志红,赵丽菲,余爱红.儿童消化性溃疡的临床特征以及胃镜表现分析[J].临床消化病杂志,2022,34(2):79-81.
- [7] 何媛,林泳,聂玉强,等.消化性溃疡出血严重程度与幽门螺杆菌分型的相关性[J].中华消化杂志,2019,39(11):735-740.
- [8] 应晶晶,舒小莉,龙高,等.幽门螺杆菌毒力因子基因型和儿童胃十

- 二指肠疾病的关系[J].中华儿科杂志,2023,61(9):827-832.
- [9] SAITO H, NISHIKAWA Y, MASUZAWA Y, et al. Helicobacter pylori infection mass screening for children and adolescents: A systematic review of observational studies[J]. J Gastrointest Cancer, 2021, 52(2): 489-497.
- [10] 赵文星. 益胃汤联合四联疗法治疗 Hp 阳性消化性溃疡临床观察[J]. 光明中医, 2019, 34(4): 617-619.
- [11] 蒋明明, 高刘炯. 不同疗法治疗儿童幽门螺杆菌感染性消化性溃疡疗效对比[J]. 中国烧伤创疡杂志, 2023, 35(6): 492-496.
- [12] 崔艳艳, 柯希权, 王启之, 等. 安徽省皖北地区 120 例消化道疾病患者幽门螺杆菌耐药性研究[J]. 中华全科医学, 2022, 20(11): 1852-1855.
- [13] GUPTA N, MAURYA S, VERMA H, et al. Unraveling the factors and mechanism involved in persistence: Host-pathogen interactions in Helicobacter pylori[J]. J Cell Biochem, 2019, 120(11): 18572-18587.
- [14] 李小飞, 祁会娟. 双歧杆菌四联活菌片辅助治疗 HP 阳性消化性溃疡患儿的效果分析[J]. 医药论坛杂志, 2021, 42(18): 17-21.
- [15] 李要欢. 双歧杆菌四联活菌片联合四联疗法治疗 Hp 阳性消化性溃疡[J]. 实用中西医结合临床, 2021, 21(19): 21-22.
- [16] 王江鹏, 李锋同. 营养支持联合奥美拉唑三联疗法对消化性溃疡患儿血清 IL-18、IFN- γ 、TNF- α 水平及 Treg/Th17 免疫平衡的影响[J]. 临床误诊误治, 2019, 32(6): 27-32.
- [17] 美合日古丽·穆合塔尔, 迪亚尔·阿布都艾尼, 张新, 等. 幽门螺杆菌感染性胃溃疡患者 Th17/Treg 细胞平衡与胃黏膜形态的相关性[J]. 标记免疫分析与临床, 2020, 27(11): 1894-1898, 1933.
- [18] 何英, 王红, 顾信央. Teach-back 宣教模式在消化性溃疡伴幽门螺杆菌感染患儿饮食管理中的应用[J]. 中华现代护理杂志, 2023, 29(22): 3053-3057.
- [19] 郝婧, 阳柳柳, 韩优, 等. 循证护理在消化性溃疡护理中的效果观察[J]. 中华胃肠内镜电子杂志, 2020, 7(4): 202-204.

收稿日期: 2024-10-22

(本文编辑: 吴迪汉)

三维 CT 肺容积测定法对电视胸腔镜下肺癌切除术后残余肺功能的预测价值分析

胡炳川, 宋文杰, 周昱伟, 邵哲睿, 郑大为

【关键词】 电视胸腔镜手术; 肺段切除; 肺叶切除; 肺功能测定; 三维 CT 肺容积测定; 影响因素

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.12.034

【中图分类号】 R734.2; R655 【文献标志码】 A 【文章编号】 1671-0800(2024)12-1656-05

肺癌为呼吸道常见恶性肿瘤, 其发病率和死亡率已连续多年位居全球所有癌症之首, 外科的根治性切除手术是治疗早中期肺癌的首选标准策略。随着胸腔镜手术(video-assisted thoracoscopic surgery, VATS)技术的不断优化和发展, 通过 VATS 肺癌切除越来越受欢迎, 临床上主要通过肺叶组织切除及周围淋巴结清扫进行治疗^[1-2]。肺段切除是指根据肺部组织解剖性分段, 仅将累及病变的靶肺段切除而不伤及同肺叶的其他组织, 保留了更多的肺功能^[3]。但近年来的一些研究显示, 肺段切除术对于高度选择的早期肺腺癌患者, 与肺叶切除术效果相当。常规肺功能检查所得指标只能说明整体肺功能的水平,

在术式选择中的作用有限^[4-5]。肺功能的精确测量能详细考虑每个肺叶的肺功能变化, 对患者术式选择起着关键性作用。基于此, 本研究拟探究三维 CT 肺容积测定法对电视胸腔镜下肺癌切除术后残余肺功能的预测价值, 并分析术后残余肺功能的影响因素, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性选取 2021 年 2 月至 2023 年 12 月在宁波市医疗中心李惠利医院行 VATS 下肺癌根治术患者。纳入标准: (1)符合肺癌临床诊断标准^[6], 经临床病理诊断确诊, 且为单一肺段病变; (2)年龄 > 18 岁; (3)可行手术治疗; (4)肺功能良好[第 1 秒用力呼气容积(FEV1) > 1.5 L 或第 1 秒用力呼气容积占用力呼气容积的百分比(FEV1%) \geq 60%]。排除标准: (1)术前有化疗、放疗、分子靶向治疗等相

基金项目: 浙江省医药卫生科技计划项目(2023KY1026)

作者单位: 315040 宁波, 宁波市医疗中心李惠利医院(胡炳川、宋文杰、周昱伟、郑大为); 宁波大学医学部(邵哲睿)

通信作者: 胡炳川, Email: hbhbc_1205@163.com