

四联疗法加用瑞巴派特联合益生菌治疗幽门螺旋杆菌阳性胃溃疡的疗效研究

韩爱娜¹, 王明¹, 吴美英², 崔红霞²
(青岛市胶州中心医院, 1. 药学部; 2. 消化内科, 山东 青岛 266300)

【摘要】目的: 观察四联疗法加用瑞巴派特联合益生菌治疗对幽门螺旋杆菌(Hp)阳性胃溃疡的治疗效果。**方法:** 选取 120 例 Hp 阳性胃溃疡患者为研究对象, 按照治疗方式不同分为对照组(常规四联治疗, $n=60$)和联合组(常规治疗基础上加用瑞巴派特联合益生菌治疗, $n=60$)。对比两组患者治疗总有效率, 治疗前后血清肽类胃肠激素[胃动素(MTL)、胃泌素(Gas)、生长抑素(SS)、肾上腺髓质素(AM)]、T 淋巴细胞亚群水平变化情况, 并对比胃镜下组织病理学情况及不良反应发生情况。**结果:** 治疗后, 联合组总有效率高於对照组($P<0.05$), MTL、Gas 及 AM 水平均低于对照组($P<0.05$), SS 高于对照组($P<0.05$); 联合组患者 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 水平均高于对照组($P<0.05$), $CD8^+$ 水平低于对照组($P<0.05$); 联合组患者胃黏膜表皮损伤评分低于对照组($P<0.05$), Hp 根除率高于对照组($P<0.05$)。**结论:** Hp 阳性胃溃疡患者接受瑞巴派特联合益生菌治疗可提高 Hp 根除率, 并改善胃肠激素、T 淋巴细胞亚群水平, 减轻胃黏膜表皮损伤, 且不增加不良反应。

【关键词】 瑞巴派特; 益生菌; 幽门螺旋杆菌; 胃溃疡; T 淋巴细胞亚群
【中图分类号】 R975+.6 **【文献标志码】** A

The therapeutic effect of quadruple therapy combined with Rebamipide and probiotics in the treatment of Helicobacter pylori positive gastric ulcer

HAN Ai-na¹, WANG Ming¹, WU Mei-ying², CUI Hong-xia²
(1. Department of Pharmacy; 2. Department of Gastroenterology, Jiaozhou Central Hospital of Qingdao, Qingdao 266300, Shandong, China)

【Abstract】Objective: To observe the therapeutic effect of quadruple therapy combined with Rebamipide and probiotics in the treatment of Helicobacter pylori (Hp) positive gastric ulcers. **Methods:** 120 patients with Hp-positive gastric ulcer were divided into control group ($n=60$, conventional quadruple therapy) and combined group ($n=60$, addition of rebamipide combined with probiotics) according to different treatment methods. The two groups were compared in terms of total effective rate of treatment and changes of serum peptide gastrointestinal hormones [motilin (MTL), gastrin (Gas), somatostatin (SS), adrenomedullin (AM)] and T lymphocyte subsets before and after treatment, and the histopathological conditions under gastroscopy and adverse reactions were compared. **Results:** Compared with the control group, the combined group had higher total treatment effective rate ($P<0.05$). The MTL, Gas and AM in the combined group after treatment were lower ($P<0.05$) while the SS was higher compared to the control group ($P<0.05$), and the $CD3^+$ and $CD4^+$ levels were higher ($P<0.05$) while the $CD8^+$ level was lower ($P<0.05$). Compared with the control group, the gastric mucosal epidermal injury score was lower in the combined group after treatment ($P<0.05$), and the Hp eradication rate was higher ($P<0.05$). **Conclusion:** Rebamipide combined with probiotics for patients with Hp-positive gastric ulcer can enhance the Hp eradication rate, improve the levels of gastrointestinal hormones and T lymphocyte subsets, and relieve the gastric mucosal epidermal injury, and it will not increase adverse reactions.

【Key words】 Rebamipide; Probiotics; Helicobacter pylori; Gastric ulcer; T lymphocyte subsets

胃溃疡幽门螺旋杆菌(helicobacter pylori, Hp) 的胃溃疡, 主要表现为节律性腹痛、反酸、嗝气等, 根除 Hp 治疗是该病治疗原则^[1-2]。临床常采用“四阳性是胃溃疡伴有 Hp 感染, 或者是 Hp 感染引起

联”疗法,即 1 种抑酸药物+2 种抗生素+1 种胃黏膜保护剂,如奥美拉唑、克拉霉素、阿莫西林和枸橼酸铋钾根除 Hp。短期治疗可获得较好效果,但长期使用易产生耐药。此外,大量使用抗生素易导致患者内分泌失调^[3-4]。瑞巴派特作为一种新型胃黏膜保护剂,可促进溃疡愈合,保护胃黏膜^[5-6]。益生菌是一种可调节宿主肠道微生物平衡的食物补充剂,近年来许多学者^[7-8]证明,其对 Hp 具有潜在抑制作用。本研究旨在分析瑞巴派特联合益生菌治疗 Hp 阳性胃溃疡患者的治疗效果,并探讨其对 T 淋巴细胞亚群水平及胃黏膜病理学的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2023 年 1 月至 2024 年 6 月青岛市胶州中心医院收治的 Hp 阳性胃溃疡患者为研究对象。按照治疗方法不同分为对照组(常规四联治疗, $n=60$)和联合组(常规治疗基础上加用瑞巴派特联合益生菌治疗, $n=60$)。纳入标准:(1)确诊为 Hp 感染;(2)年龄 ≥ 18 岁;(3)肝、肾功能正常;(4)入组前 1

个月内未接受相关治疗;(5)自愿参与。排除标准:(1)伴有活动性出血、幽门梗阻、出血;(2)疑似恶性病变者;(3)伴有血液系统疾病、心脑血管疾病、肝肾功能障碍者;(4)妊娠期、哺乳期;(5)对本研究药物过敏者。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

1.2 方法

对照组接受标准四联治疗,具体如下:餐前半小时口服奥美拉唑肠溶胶囊(罗欣恩康,山东罗欣药业集团股份有限公司)20 mg,2 次/d,枸橼酸铋钾胶囊(丽珠集团丽珠制药厂),240 mg/次,2 次/d;餐后即服克拉霉素片(广东东阳光药业有限公司)治疗,0.5 g/次,2 次/d;阿莫西林胶囊(山东鲁抗医药股份有限公司)1 g/次,2 次/d。

联合组在常规治疗基础上加用瑞巴派特联合益生菌治疗,饭后口服瑞巴派特片(浙江远力健药业有限公司)0.1 g/次,3 次/d;双歧杆菌活菌胶囊(丽珠肠乐,丽珠集团丽珠制药厂)700 mg/次,2 次/d。连续治疗 2 周后评估疗效。

表 1 两组患者一般资料比较 $[\bar{x}\pm s, n(\%)]$

组别	性别		年龄(岁)	病程(年)	受教育程度		溃疡直径(cm)
	男	女			初中及以下	高中及以上	
联合组($n=60$)	36(60.00)	24(40.00)	44.89 $\pm$ 5.11	4.18 $\pm$ 0.67	28(46.67)	32(53.33)	0.49 $\pm$ 0.07
对照组($n=60$)	35(58.33)	25(41.67)	45.01 $\pm$ 5.27	4.22 $\pm$ 0.72	30(50.00)	30(50.00)	0.52 $\pm$ 0.10
χ^2/t 值	0.035		0.127	0.315	0.134		1.904
P 值	0.853		0.900	0.753	0.715		0.059

1.3 观察指标

1.3.1 疗效 疗效判定标准^[9]:(1)显效:临床症状消失/基本消失,溃疡面愈合且周围炎症反应消失,相关指标均恢复正常,Hp 检查呈阴性;(2)有效:症状改善,溃疡缩小 50%,Hp 检查呈阴性;(3)无效:症状无改善甚至加重,溃疡未缩小,Hp 仍呈阳性。总有效率=(显效+有效)例数/总例数 $\times 100\%$ 。

1.3.2 血清肽类胃肠激素 采集所有患者治疗前后晨起空腹静脉血,常规离心分离后取上层清液,用放射免疫法测定血清胃动素(motilin,MTL)、胃泌素(gastrin,Gas)、生长抑素(somatostatin,SS)、肾上腺髓质素(adrenomedullin,AM)水平。

1.3.3 T 淋巴细胞亚群水平检测 血清采集同 1.3.2,用流式细胞仪检测外周血中 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺水平。

1.3.4 胃黏膜表皮损伤评分、Hp 根除率 所有患者治疗前后均接受胃镜观察,对比胃黏膜组织形态学:按照正常黏膜、黏膜表层细胞受损、腺体细胞参与损伤、黏膜糜烂、出血或溃疡分别计为 1、2、3、4

分。Hp 根除率:停药后 1 个月进行 14C 呼气试验。

1.3.5 不良反应 记录患者治疗期间头疼、腹泻、恶心等发生情况。

1.4 统计学分析

用 SPSS 22.0 软件进行数据分析。计数资料用 $[n(\%)]$ 进行描述,组间比较用独立样本 χ^2 检验;计量资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,组间比较用独立样本 t 检验,组内比较采用配对样本 t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效

联合组 Hp 阳性胃溃疡患者总有效率高于对照组($\chi^2=4.821, P=0.028$)。见表 2。

表 2 两组患者治疗后疗效对比 $[n(\%)]$

组别	显效	有效	无效	总有效
联合组($n=60$)	33(55.00)	26(43.33)	1(1.67)	59(98.33)
对照组($n=60$)	29(48.33)	24(40.00)	7(11.67)	53(88.33)

2.2 两组患者血清肽类胃肠激素比较

治疗前,两组患者 MTL、Gas、SS 及 AM 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者 MTL、Gas 及 AM 水平均降低,且联合组患者均低于对照组($P<0.05$);两组患者 SS 水平均升高,且联合组高于对照组($P<0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者血清肽类胃肠激素水平比较($\bar{x}\pm s$,pg/mL)

组别	MTL		Gas		SS		AM	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组($n=60$)	562.42±60.23	312.42±33.23 ^①	121.12±13.78	60.78±7.24 ^①	7.83±1.30	14.38±2.24 ^①	116.77±12.43	49.68±5.31 ^①
对照组($n=60$)	563.01±60.75	376.12±40.18 ^①	122.06±13.81	75.14±9.18 ^①	7.79±1.22	10.96±1.38 ^①	117.05±12.39	58.46±6.18 ^①
t 值	0.053	9.463	0.373	12.011	0.174	14.859	0.124	8.347
P 值	0.958	<0.001	0.710	<0.001	0.862	<0.001	0.902	<0.001

① $P<0.05$,与同组治疗前比较。

2.3 两组患者 T 淋巴细胞亚群水平比较

治疗前,两组患者 T 淋巴细胞亚群水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 水平均升高,且联合组均高于对照组($P<0.05$); $CD8^+$ 水平均降低,且联合组低于对照组($P<0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者 T 淋巴细胞亚群水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	$CD3^+$ (%)		$CD4^+$ (%)		$CD8^+$ (%)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组($n=60$)	31.74±4.34	40.16±4.81 ^①	26.30±3.06	34.57±4.41 ^①	33.85±4.30	25.46±3.12 ^①
对照组($n=60$)	32.01±4.17	38.08±4.18 ^①	27.19±3.18	31.44±3.88 ^①	33.92±4.32	28.38±3.39 ^①
t 值	0.347	2.528	1.562	4.128	0.089	4.909
P 值	0.729	0.013	0.121	<0.001	0.929	<0.001

① $P<0.05$,与同组治疗前比较。

2.4 两组胃黏膜表皮损伤评分、Hp 根除率比较

治疗前,两组患者胃黏膜表皮损伤评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,联合组患者胃黏膜表皮损伤评分低于对照组($P<0.05$),Hp 根除率高于对照组($P<0.05$)。见表 5。

表 5 两组患者胃黏膜表皮损伤评分及 Hp 根除率比较
[$\bar{x}\pm s$, n (%)]

组别	胃黏膜表皮损伤评分(分)		Hp 根除率
	治疗前	治疗后	
联合组($n=60$)	3.05±0.48	1.15±0.18	50(83.33)
对照组($n=60$)	3.11±0.45	1.81±0.25	40(66.67)
t/χ^2 值	0.706	16.595	4.444
P 值	0.481	<0.001	0.035

2.5 两组患者不良反应比较

两组患者的不良反应总发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.100$, $P=0.752$)。见表 6。

表 6 两组患者不良反应发生情况比较[n (%)]

组别	头疼	腹泻	恶心	合计
联合组($n=60$)	2(3.33)	2(3.33)	1(1.67)	5(8.33)
对照组($n=60$)	1(1.67)	3(5.00)	2(3.33)	6(10.00)

3 讨论

胃溃疡是消化系统常见疾病,严重者可引起消化道出血、穿孔,甚至引发癌变^[10-11]。Hp 感染是引起胃溃疡的常见损伤因素,常规四联标准治疗短时间内效果较好,但易产生耐药性^[12]。

瑞巴派特可促进胃溃疡愈合^[13]。肠道菌群组成、结构的变化将导致器官的功能失调、实质改变,从而诱发疾病^[14-15]。胃溃疡患者愈合过程涉及细胞分化、迁移、增殖、组织重构等,多种细胞因子也参与其中,而益生菌则可通过影响多种途径促进胃溃疡愈合^[16]。本研究发现:联合组治疗总有效率较高,这表明瑞巴派特联合益生菌治疗可提高 Hp 阳性胃溃疡患者治疗效果。

SS 是抑制 Gas、胃酸分泌的重要胃肠激素;MTL 可增加下食管括约肌压力的作用^[17];当机体胃酸分泌过多时可刺激 Gas 分泌;AM 广泛存在肠道组织中,可拮抗内皮素血管收缩^[18]。结果发现:与对照组比,联合组治疗后 MTL、Gas 及 AM 水平较低,SS 较高,胃黏膜表皮损伤评分较低,Hp 根除率较高。这表明瑞巴派特联合益生菌可较好的调节胃肠激素水平。瑞巴派特可清除自由基、降低脂质过氧化作用,抑制 Hp 促进溃疡愈合,保护胃黏

膜^[19]。益生菌可促进 Hp 阳性胃溃疡患者愈合,改善胃肠激素水平,减轻胃黏膜表皮损伤。

淋巴细胞分化中产生的 T 细胞的总数量一般为常数,当免疫平衡紊乱时,疾病发生。Hp 感染后可削弱消化道黏膜的免疫保护机制,研究^[20]发现,提升胃溃疡患者免疫功能可促进溃疡愈合、病情恢复。与对照组比,联合组治疗后 CD3⁺、CD4⁺ 水平均较高,CD8⁺ 水平较低。这提示瑞巴派特联合治疗可改善免疫功能。分析原因,可能是瑞巴派特可加大胃黏液糖蛋白复合物含量,增强胃黏膜保护能力^[21]。益生菌可补充正常生理菌丛,增强免疫力,提高对病菌抑杀效果^[22]。本研究中,两组不良反应总发生率相当,提示瑞巴派特联合益生菌治疗用药安全。

综上,给予 Hp 阳性胃溃疡患者瑞巴派特联合益生菌治疗可促进患者 Hp 根除,在胃肠激素、T 淋巴细胞亚群、胃黏膜表皮损伤方面均可发挥较好的改善效果,且用药安全。

参考文献

- [1] 龙秀珍,黎颖然,董勤,等. 临床药师参与 1 例干酪乳杆菌腹腔及血流感染的治疗实践[J]. 中国药物应用与监测, 2023, 20(6): 458—461.
- [2] Martinez-Domínguez SJ, Nyssen OP, Lanas á, *et al.* Indications of *Helicobacter pylori* eradication treatment and its influence on prescriptions and effectiveness (hp-EuReg)[J]. *Helicobacter*, 2024, 29(4): e13111.
- [3] 陈珊珊,张延祺,刘建清,等. 芪苓乌贝清化饮联合常规西药治疗幽门螺杆菌感染慢性胃炎脾胃湿热证患者的疗效观察[J]. 世界中西医结合杂志, 2023, 18(10): 2055—2059, 2064.
- [4] Wang H, Kong QZ, Li YY, *et al.* High-dose dual therapy versus bismuth-containing quadruple therapy for the eradication of *Helicobacter pylori*: a systematic review and meta-analysis[J]. *Journal of Digestive Diseases*, 2024, 25(3): 163—175.
- [5] 王笑晗,杨冰心,于泳. 基于网络药理学及实验验证瑞巴派特对慢性萎缩性胃炎的作用机制[J]. 现代药物与临床, 2023, 38(3): 531—539.
- [6] 陈波,张庆团,黄克锋,等. 瑞巴派特四联疗法对幽门螺杆菌阳性消化性溃疡患者血清氧化应激指标和胃蛋白酶原的影响[J]. 现代生物医学进展, 2023, 23(11): 2168—2172.
- [7] Awolola NA, Akinjo D, Cookey KC, *et al.* Concurrent *Sarcina ventriculi* infection in a patient with *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis: a case report[J]. *Nigerian Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2023, 15(1): 20—22.
- [8] Al-Khazraji KA, Abbas KK, Mohammed AE, *et al.* The efficacy of probiotics in treatment of *Helicobacter*[J]. *Global Journal*

of Health Science, 2022, 14(4): 24—28.

- [9] 叶任高,陆再英. 内科学[M]. 第 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 2004.
- [10] Gong BY, Xu Z, Wang Y, *et al.* Efficacy and safety of Banxia Xiexin Decoction in the treatment of gastric ulcer: a systematic review and meta-analysis of twenty-seven randomized controlled trials[J]. *Gastroenterology and Hepatology Research*, 2023, 5(2): 21—31.
- [11] Idris S, Mishra A, Khushtar M. Phytochemical estimation and therapeutic amelioration of *Aesculus hippocastanum* L. seeds ethanolic extract in gastric ulcer in rats possibly by inhibiting prostaglandin synthesis[J]. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, 2023, 29(9): 818—824.
- [12] Qiao Y, Zhou Y, Zhao L, *et al.* Sex differences in *Helicobacter pylori* infection and recurrence rate among 81,754 Chinese adults: a cross-sectional study[J]. *BMC Gastroenterology*, 2024, 24(1): 23—27.
- [13] 李雪梅,刘焰东. 香砂六君子汤联合瑞巴派特对胃溃疡疗效及胃黏膜蛋白的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2023, 27(19): 84—88.
- [14] 邹济源,武琛,谭海成,等. 半夏泻心汤联合四联疗法对急性胃溃疡患者胃黏膜保护作用、胃肠道菌群分布及氧化应激反应的影响[J]. 中国中医急症, 2024, 33(2): 284—287.
- [15] 韩瑞瑞,穆亚娟,张璞,等. 益生菌联合抗幽门螺杆菌治疗老年胃溃疡患者的临床疗效及对胃功能和肠道菌群的影响[J]. 贵州医药, 2024, 48(8): 1218—1220.
- [16] 景艳红. 益生菌联合四联疗法根除幽门螺杆菌的临床评价[J]. 中国药物与临床, 2021, 21(13): 2356—2357.
- [17] Feng X, Zhao X, Cao L, *et al.* Clinical effects of anweiyang capsule and Pinellia decoction for eradication of *Helicobacter pylori* and healing of peptic ulcers[J]. *AMB Express*, 2024, 14(1): 123.
- [18] 金麟,褚云香,翁艳,等. 复方猴头胶囊联合替普瑞酮对胃溃疡患者胃肠激素、炎症因子及胃窦黏膜 TGF- β 、Smad3 表达的影响[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(9): 1781—1785.
- [19] 韩芳,张利娟,杜勇. 奥美拉唑四联疗法联合瑞巴派特对幽门螺杆菌阳性胃溃疡患者胃肠激素水平、溃疡愈合情况及幽门螺杆菌根除率的影响[J]. 临床内科杂志, 2023, 40(5): 346—347.
- [20] Liuzzo G, Patrono C. *Helicobacter pylori* eradication as a gastroprotective strategy in elderly aspirin-treated subjects: established facts and unanswered questions[J]. *European Heart Journal*, 2023, 44(9): 711—712.
- [21] 朱淑娜,苏红娟. 四君子汤加減联合瑞巴派特对慢性萎缩性胃炎患者的疗效及胃黏膜保护作用研究[J]. 世界中西医结合杂志, 2019, 14(7): 1003—1006.
- [22] Xu H, Lu Y, Li D, *et al.* Probiotic mediated intestinal microbiota and improved performance, egg quality and ovarian immune function of laying hens at different laying stage[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2023, 13: 23—27.

(收稿日期: 2025—03—19

修回日期: 2025—05—20)