species in prevention of necrotizing enterocolitis in very-low birth weight infants: a systematic review [J]. J Pediatr Pharmacol Ther, 2019, 24(1): 10-15.
[59] KATAKURA Y, SANO R, HASHIMOTO T, et al. Lactic acid bacteria display on the cell surface cytosolic proteins that recognize yeast mannan [J]. Applied microbiology and biotechnology, 2010, 86(1): 319-326.
[60] 郭明, 唐晓宇, 叶远, 等. 益生菌预防早产儿坏死性小肠结肠炎的系统评价和 Meta 分析[J]. 中国循证儿科杂志, 2016, 11(6): 401-409.
[61] WANG Q, DONG J, ZHU Y. Probiotic supplement reduces risk of necrotizing enterocolitis and mortality in preterm very low-birth-weight infants: an updated meta-analysis of 20 randomized, controlled trials [J]. J Pediatr Surg, 2012, 47(1): 241-248.

(编辑:刘雄志)
(收稿日期:2023-02-23　修回日期:2023-03-11)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.06.012

· 论著 ·

不同益生菌辅助治疗幽门螺杆菌感染疗效比较

韦依伶,韦丹丽,金伶 (柳州市人民医院,广西柳州　545000)

[摘要]**目的**:优选儿童幽门螺杆菌(Hp)感染的益生菌辅助治疗方案。**方法**:选取我院 2020 年 8 月至 2022 年 8 月收治的 Hp 感染患儿 120 例,按随机数表法分为试验组 1、试验组 2、试验组 3 和对照组各 30 例。四组患儿均采用常规三联疗法:口服克拉霉素(15 mg/kg,bid)+奥美拉唑肠溶胶囊(0.6~0.8 mg/kg,清晨顿服)+阿莫西林胶囊(25 mg/kg,大剂量 1 g,bid);另外,试验组 1 加用复合乳酸菌胶囊(1 粒,tid),试验组 2 加用双歧杆菌三联活菌胶囊(1 粒,tid),试验组 3 加用布拉酵母菌散(1 袋,bid)。三联疗法治疗 14 d,益生菌连续治疗 1 个月。比较四组患儿临床疗效、炎性因子水平、胃蛋白酶水平、临床症状评分及不良反应发生情况。**结果**:治疗 1 个月后,四组患儿白细胞介素(IL)-6、肿瘤坏死因子(TNF)-α、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、胃蛋白酶原Ⅰ(PGⅠ)及临床症状评分均降低,且试验组(尤其试验组 2)低于对照组(P 均<0.05);胃蛋白酶原Ⅱ(PGⅡ)和胃蛋白酶原比值(PGR)均升高,且试验组(尤其试验组 2)高于对照组(P 均<0.05)。试验组(尤其试验组 2)总有效率高于对照组(P<0.05)。四组患儿不良发生率为 6.67%~13.33%,差异无统计学意义(P>0.05)。**结论**:采用双歧杆菌三联活菌辅助三联疗法治疗儿童 Hp 感染临床效果显著,可有效减轻炎性反应,调节胃蛋白酶平衡。

[关键词]益生菌;幽门螺杆菌;三联疗法;双歧杆菌三联活菌
[中图分类号]R725.7　　[文献标识码]A　　[文章编号]1672-108X(2023)06-0046-04

Comparison of Efficacy of Different Probiotics in the Treatment of Children with *Helicobacter Pylori* Infection

Wei Yiling, Wei Danli, Jin Ling (*People's Hospital of Liuzhou, Guangxi Liuzhou*　545000, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To optimize the adjuvant therapy of probiotics in the treatment of *Helicobacter pylori* (Hp) infection in children. **Methods**: A total of 120 children with Hp infection admitted into the hospital from Aug. 2020 to Aug. 2022 were extracted to be divided into the control group, experimental group 1, experimental group 2, and experimental group 3, with 30 cases in each group. All groups received conventional triple therapy: oral clarithromycin (15 mg/kg, bid) + omeprazole enteric-dissolved capsules (from 0.6 to 0.8 mg/kg, morning meal) + amoxicillin capsules (25 mg/kg, maximum dose 1 g, bid). Meanwhile, experimental group 1 was given compound *Lactobacillus* capsules (1 capsule, tid) based on conventional triple therapy, experimental group 2 was given *Bifidobacterium* triple viable bacteria capsules (1 capsule, tid), and experimental group 3 was given *Saccharomyces boulardii* sachets (1 bag, bid). All patients were treated with triple therapy for 14 d and probiotics for 1 month. The clinical efficacy, levels of inflammatory factors, pepsin levels, clinical symptom scores and incidence of adverse drug reactions among 4 groups were compared. **Results**: After 1 month of treatment, the levels of interleukin (IL)-6, tumor-necrosis factor (TNF)-α, hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP), pepsinogen Ⅰ (PGⅠ) and clinical symptoms scores in 4 groups decreased significantly, and the experimental groups (especially the experimental group 2) were lower than those of the control group (P<0.05); the levels of pepsinogen Ⅱ (PGⅡ) and pepsinogen ratio (PGR) in 4 groups increased significantly compared with those before treatment, and the experimental groups (especially the experimental group 2)

作者简介:韦依伶(1987.03-),女,大学本科,主治医师,主要从事儿童消化系统疾病研究,E-mail: 31307218@qq.com。
通信作者:金伶(1978.11-),女,硕士,主任医师,主要从事儿童内分泌系统疾病研究,E-mail: 409751070@qq.com。

were higher than those of the control group ($P<0.05$). The total effective rates of experimental groups (especially experimental group 2) was higher than those of the control group ($P<0.05$). The total incidence of adverse drug reactions in experimental groups was from 6.67% to 13.33%, without significant difference ($P>0.05$). **Conclusion**: The clinical effects of *Bifidobacterium* triple viable bacteria combined with triple therapy on children with Hp infection is significant, which can effectively reduce inflammatory reaction and regulate the balance of pepsin.

[**Keywords**] probiotics; *Helicobacter pylori*; triple therapy; *Bifidobacterium* triple viable bacteria

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, HP)感染会诱发胃黏膜炎性反应,改变胃内微环境,导致胃内菌群失调、肠道菌群改变,进而导致各种疾病的发生和发展[1]。儿童由于身体尚未发育成熟,极易受 Hp 感染,故对儿童 Hp 感染的治疗是目前儿科临床研究的重点[2]。现阶段,临床常用的治疗药物为奥美拉唑、克拉霉素及阿莫西林三联治疗[3]。但由于抗生素的广泛使用,Hp 耐药性上升,患儿 Hp 根除率持续下降,而益生菌可起到良好的胃肠道菌群调节、胃肠道功能改善等作用。因此,较多医院开始采用益生菌进行辅助治疗[4]。临床常用的益生菌有乳杆菌、双歧杆菌、布拉酵母菌等。本研究比较不同益生菌辅助治疗 Hp 感染的疗效,优选儿童 Hp 感染的益生菌辅助治疗方案,旨在为临床根除 Hp 提供更好的思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究经过医院伦理委员会批准,所有患儿及其家属均签署知情同意书。选取我院 2020 年 8 月至 2022 年 8 月收治的 Hp 感染患儿 120 例。纳入标准:(1)符合“第十届全国儿童消化系统疾病学术会议”制订的 Hp 感染相关诊断标准[5];(2)经胃镜诊断为消化性溃疡、慢性胃炎等,且经^{14}C 呼气试验及内镜活检确认 Hp 阳性[6-7];(3)首次发病;(4)入院前未接受任何相关治疗;(5)意识清晰,神经功能无异常。排除标准:(1)合并肾功能障碍;(2)严重焦虑、抑郁等精神疾病;(3)近 1 个月内使用过抗生素、抑酸药及益生菌制剂。按随机数表法分为试验组 1、试验组 2、试验组 3 和对照组各 30 例。对照组男 14 例,女 16 例,年龄 4~11(8.18±1.16)岁,病程 1~5(2.46±1.03)个月;试验组 1 男 17 例,女 13 例,年龄 3~12(8.33±1.69)岁,病程 1~6(2.50±0.62)个月;试验组 2 男 11 例,女 19 例,年龄 4~13(8.25±1.80)岁,病程 1~6(1.81±0.33)个月;试验组 3 男 17 例,女 13 例,年龄 3~14(8.33±1.52)岁,病程 1~6(1.50±0.61)个月。四组患儿性别、年龄、病程等一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方法

四组患儿均采用常规三联疗法:口服克拉霉素(15 mg/kg, bid)+奥美拉唑肠溶胶囊(0.6~0.8 mg/kg,清晨顿服)+阿莫西林胶囊(25 mg/kg,大剂量 1 g, bid);另外,试验组 1 加用复合乳酸菌胶囊(1 粒, tid),试验组 2 加用双歧杆菌三联活菌胶囊(1 粒, tid),试验组 3 加用布拉酵母菌散(1 袋, bid)。三联疗法治疗 14 d,益生菌连续治疗 1 个月,注意与抗生素服药时间间隔 2 h。

1.3 观察项目

1.3.1 血清学指标 治疗前、治疗 1 个月后分别采集患儿空腹静脉血 5 mL,以 3 000 r/min 离心 10 min,分离血清储存于-80 ℃冰箱。采用全自动生化分析仪(美国西门子)以酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测血清白细胞介素(IL)-6、肿瘤坏死因子(TNF)-α、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、胃蛋白酶原Ⅰ(PGⅠ)、胃蛋白酶原Ⅱ(PGⅡ)和胃蛋白酶原比值(PGR)。其中,检测 IL-6、TNF-α、hs-CRP 的试剂盒购自北京佳科生物技术公司,PGⅠ、PGⅡ试剂盒购自上海透景生命科技股份有限公司。

1.3.2 临床症状评分 治疗前、治疗 1 个月后分别记录患儿的临床症状评分[6],包括上腹部疼痛、反酸、呕吐三项,每项 0~3 分。其中,影响日常生活计 3 分,症状明显计 2 分,症状偶尔出现计 1 分,无症状计 0 分;三项评分之和为总评分,评分越高,症状越严重。

1.3.3 临床疗效 治疗 1 个月后进行^{13}C 尿素呼气试验,患儿空腹状态下口服检查胶囊,25 min 后向二氧化碳集气卡吹气,卡内指示剂变黄时即可停止吹起,结果显示阴性代表 Hp 已根除。痊愈为临床症状消失,^{13}C 尿素呼气试验为 Hp 阴性;有效为临床症状减轻,^{13}C 呼气试验阴性或阳性;否则为无效[7]。总有效率=痊愈率+有效率。

1.3.4 不良反应 观察患儿治疗期间胃肠道反应、腹泻及药物过敏情况。

1.4 统计学方法

应用 SPSS 26.0 较件,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以百分比表示,采用 χ^2 检验;等级资料采用秩和检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 四组患儿血清学指标水平及临床症状评分比较

治疗前,四组患儿 IL-6、TNF-α、hs-CRP、胃蛋白酶原水平及临床症状评分比较,差异均无统计学意义(P 均>0.05)。治疗 1 个月后,四组患儿 IL-6、TNF-α、hs-CRP、PGⅠ及临床症状评分均降低,且试验组(尤其试验组 2)低于对照组(P 均<0.05);PGⅡ和 PGR 均升高,且试验组(尤其试验组 2)高于对照组(P 均<0.05)。见表 1。

表 1　四组患儿血清学指标水平及临床症状评分比较

项目	检测时间	试验组 1	试验组 2	试验组 3	对照组	*F*	*P*
IL-6/(ng/mL)	治疗前	51. 70±4. 55	51. 72±5. 52	52. 82±3. 93	51. 94±3. 71	0. 813	>0. 05
	治疗后	24. 56±3. 37	20. 80±5. 57	25. 79±3. 43	33. 40±8. 18	27. 703	<0. 05
TNF-α/(μg/mL)	治疗前	4. 02±0. 29	4. 08±0. 24	4. 05±0. 40	4. 20±0. 39	1. 646	>0. 05
	治疗后	2. 58±0. 60	1. 64±0. 46	2. 20±0. 51	3. 15±0. 56	42. 339	<0. 05
hs-CRP/(mg/L)	治疗前	26. 10±2. 04	27. 01±3. 48	25. 57±3. 71	26. 87±4. 11	1. 169	>0. 05
	治疗后	17. 36±2. 22	12. 35±2. 48	16. 04±2. 20	20. 40±2. 54	59. 683	<0. 05
PGⅠ/(μg/L)	治疗前	135. 97±21. 35	134. 51±19. 21	137. 95±18. 66	132. 91±20. 64	0. 345	>0. 05
	治疗后	103. 61±23. 64	102. 73±18. 12	103. 26±16. 70	126. 31±23. 26	9. 395	<0. 05
PGⅡ/(μg/L)	治疗前	10. 18±1. 64	10. 03±1. 24	9. 92±1. 32	9. 77±1. 58	0. 426	>0. 05
	治疗后	11. 71±0. 80	12. 84±1. 08	11. 47±0. 83	10. 63±1. 84	16. 949	<0. 05
PGR	治疗前	5. 46±1. 00	5. 19±0. 92	5. 27±1. 14	5. 38±1. 06	0. 398	>0. 05
	治疗后	6. 83±0. 74	6. 95±0. 82	6. 68±0. 52	6. 09±0. 81	8. 130	<0. 05
上腹部痛/分	治疗前	5. 73±1. 08	5. 75±1. 22	5. 70±1. 24	5. 64±1. 31	0. 047	>0. 05
	治疗后	4. 27±1. 26	2. 88±1. 21	3. 37±1. 16	4. 25±1. 14	9. 889	<0. 05
反酸/分	治疗前	5. 43±1. 28	5. 16±1. 37	4. 77±1. 20	4. 84±0. 88	1. 948	>0. 05
	治疗后	4. 23±1. 25	2. 81±1. 13	3. 30±1. 12	3. 36±1. 03	8. 118	<0. 05
呕吐/分	治疗前	4. 50±1. 14	4. 44±1. 08	4. 32±1. 17	4. 21±1. 13	0. 390	>0. 05
	治疗后	3. 50±1. 07	2. 38±0. 83	3. 23±1. 10	3. 89±1. 25	10. 676	<0. 05

2. 2　四组患儿临床疗效比较

试验组(尤其试验组 2)总有效率高于对照组(Z = 2. 874, P<0. 05),见表 2。

表 4　四组患儿临床疗效比较

组别	例数	痊愈/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
试验组 1	30	20	8	2	93. 33
试验组 2	30	22	7	1	96. 67
试验组 3	30	16	11	3	90. 00
对照组	30	12	10	8	73. 33

2. 3　四组患儿不良反应比较

试验组 1 发生恶心 1 例,头晕 1 例,不良反应发生率为 6. 67%(2/30);试验组 2 发生恶心 1 例,头晕 1 例,嗜睡 1 例,不良反应发生率为 10. 00%(3/30);试验组 3 发生恶心 1 例,嗜睡 1 例,不良反应发生率为 6. 67%(2/30);对照组发生头晕 1 例,恶心 2 例,嗜睡 1 例,不良反应发生率为 13. 33%(4/30)。四组患儿不良反应发生率比较差异无统计学意义(χ^2 = 0. 312, P>0. 05)。

3　讨论

Hp 感染危害发展中国家儿童健康,中国为 Hp 感染率较高的国家,感染大多在儿童期获得。Hp 感染后不仅可引起多种胃肠道病变,与肠道外疾病的发病可能也有一定关系,严重影响儿童身心健康[8]。因此,寻找安全有效的抗 Hp 感染治疗方法具有重要的临床意义。Hp 根除治疗过程中,患者常常会出现抗菌药物相关胃肠道不良反应,如腹泻、恶心、呕吐、腹胀、腹痛、食欲下降等,有些患者不能耐受从而导致根除 Hp 治疗失败[9]。近年来治疗感染 Hp 的方法以三联疗法为主,但随着广泛应用,该方案的耐药性逐渐增加,且有报道指出,克拉霉素在我国 Hp 感染治疗中的耐药率高达 80%[10]。

益生菌是一大类对人体有益的微生物的总称,常见类型包括乳酸杆菌、双歧杆菌以及酵母菌,它们可以调节细胞因子,提高抗原呈递作用,产生细菌素进而对致病菌进行抑制,提高机体肠道屏障功能[11]。目前已有研究[12]表明,益生菌对治疗儿童 Hp 感染有益。本研究比较了不同益生菌辅助三联疗法治疗 Hp 感染的疗效。结果显示,双歧杆菌三联活菌与三联疗法联合能够显著降低 IL-6、TNF-α、hs-CRP 及 PGⅠ水平,提高 PGⅡ和 PGR 水平,降低临床症状评分,疗效显著,且治疗期间不良反应发生率较低。提示双歧杆菌三联活菌可以调节免疫反应,降低炎性细胞因子水平,改善胃蛋白酶平衡[13]。朱珍妮等[14]研究表明,益生菌加入儿童 Hp 的标准根除治疗方案后可以明显减少患儿腹泻、食欲下降的发生率。此外,双歧杆菌三联活菌散联用四联疗法可以调节机体肠道微生物种群,改善患儿胃微生态平衡[15],也可以与 Hp 竞争性的在胃黏膜结合位点受体上粘附,与 Hp 直接接触,抑制 Hp 的在胃黏膜表明繁殖,产生屏障作用,从根源治疗[16]。但是,本研究样本量较小,具有一定局限性。

综上所述,采用双歧杆菌三联活菌与三联疗法联合对 Hp 感染患儿临床效果更好,能显著减轻炎性反应,降低 IL-6、TNF-α 及 hs-CRP 水平,调节胃蛋白酶平衡,安全性较高,值得临床推广应用。

参考文献:

[1] 孙莹莹, 靖大道. 幽门螺杆菌感染与胃肠道微生态的关系[J]. 世界华人消化杂志, 2020, 28(24): 1261-1265.

[2] GUILLEMARD E, POIREL M, SCHAFER F, et al. A randomized, controlled trial: effect of a multi-strain fermented milk on the gutmicrobiota recovery after helicobacter pylori therapy [J]. Nutrients, 2021, 13(9): 3171.

[3] 雷雅莉, 王宁. 益生菌联合四联疗法治疗幽门螺杆菌感染效果观察[J]. 人民军医, 2018, 61(11): 3-4.

[4] 于婷, 张丽红, 翟玉香, 等. 乳杆菌抑制幽门螺杆菌感染的分

子机制[J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(14): 60-65.
[5] 张万岱, 徐智民. 幽门螺杆菌感染诊断方法的评价与诊断标准[J]. 中华全科医师杂志, 2004, 3(6): 11-13.
[6] 王仲征, 周雄杰. 半夏泻心汤加味治疗 Hp 阳性型消化道溃疡的临床疗效及对炎性因子、胃泌素的影响[J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(6): 1613-1616.
[7] 张睿祺, 张哲, 陈东, 等. 荧光定量 PCR 法与免疫组织化学法检测胃黏膜活检标本中幽门螺杆菌感染的比较[J]. 中华病理学杂志, 2020, 49(9): 934-937.
[8] 肖欢庆, 陆田田, 王春莉, 等. 三种检测方法在儿童幽门螺杆菌现症感染率检测中的比较[J]. 儿科药学杂志, 2018, 24(12): 19-22.
[9] 范霖. 复方嗜酸乳杆菌片联合四联疗法治疗幽门螺杆菌(Hp)阳性的消化性溃疡患者的临床疗效与安全性分析[J]. 现代消化及介入诊疗, 2019, 24(1): 1305-1306.
[10] 汪慧霞, 张彩凤, 常勇生, 等. 益生菌联合铋剂四联疗法治疗幽门螺杆菌感染消化性溃疡的疗效分析[J]. 现代消化及介入诊疗, 2021, 26(9): 1158-1161.
[11] 张响玲, 马旺生, 陈向忠, 等. 益生菌对小儿幽门螺旋杆菌感染根除率及对患儿营养和发育的影响[J]. 川北医学院学报, 2019, 34(1): 130-133.
[12] 彭卫斌, 杨元生, 容海鹰, 等. 联合益生菌根除幽门螺杆菌对 IL-8、IL-10、IL-17 的调节效应[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2020, 29(7): 789-793.
[13] 张志华, 巩晓欢, 马进福, 等. 双歧杆菌联合幽门螺杆菌根除四联疗法治疗青少年人群幽门螺旋杆菌感染的临床研究[J]. 实用临床医药杂志, 2018, 22(3): 48-50.
[14] 朱珍妮, 胡赤军, 鲁明, 等. 益生菌联合标准治疗方案根除儿童幽门螺旋杆菌的疗效分析[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2019, 34(19): 1454-1457.
[15] 贾真, 袁雪晶. 儿童幽门螺杆菌感染治疗进展[J]. 儿科药学杂志, 2019, 25(6): 58-61.
[16] 马一菡, 陈薇, 陈瑶, 等. 益生菌联合铋剂四联疗法根除幽门螺杆菌的疗效分析[J]. 中华消化杂志, 2019, 39(1): 47-50.

(编辑:刘雄志)
(收稿日期:2023-01-06 修回日期:2023-02-23)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.06.013

· 论著 ·

1 例儿童耐锑剂黑热病治疗分析并文献复习

刘锦,丁瑛雪(首都医科大学附属北京友谊医院,北京 100050)

[摘要]**目的**:探讨两性霉素 B 脂质体治疗儿童耐锑剂黑热病的有效性及安全性。**方法**:回顾性分析 1 例耐锑剂黑热病患儿给予两性霉素 B 脂质体治疗的病例资料,并进行相关文献复习。**结果**:患儿,女,1 岁 10 个月,主因"间断发热伴脾大 1 年余"入院。生后 10 个月首次发病,表现为高热、贫血、肝脾肿大,抗感染效果欠佳,骨髓细胞学检查确诊黑热病,予多次锑剂治疗,出现复发及锑剂耐药,给予两性霉素 B 脂质体治疗,监测外周血及骨髓微生物宏基因组测序利什曼原虫转阴,获得临床及病原学治愈,目前随访 8 个月未见复发。**结论**:两性霉素 B 脂质体可治疗儿童耐锑剂黑热病,安全有效,不良反应少。

[关键词]两性霉素 B 脂质体;耐锑剂黑热病;儿童
[中图分类号]R725.1 [文献标识码]A [文章编号]1672-108X(2023)06-0049-04

Kala-Azar with Antimonial Resistance in Children: A Case Report and Literature Review

Liu Jin, Ding Yingxue (*Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing* 100050, *China*)

[**Abstract**]**Objective**: To explore the effectiveness and safety of liposomal amphotericin B in the treatment of Kala-Azar with antimonial resistance in children. **Methods**: Clinical data of Kala-Azar with antimonial resistance in a child treated by liposomal amphotericin B were analyzed retrospectively, and the related literature were reviewed. **Results**: A 1-year-and-10-month-old girl with the main reason of admission for "intermittent fever accompanied by spleen enlargement for more than 1 year". The first onset of the disease was 10 months after birth, manifested by high fever, anemia, hepatosplenomegaly, poor anti-infection effect, bone marrow cytology confirmed the diagnosis of Kala-Azar. The child was treated with antimonials for several times, yet recurrence and antimonial resistance occurred and then given amphotericin B liposome treatment. Peripheral blood and bone marrow microbial metagenomic sequencing results showed that leishmania was not found. The child was improved without recurrenc in eight-month follow-up. **Conclusion**: Liposomal amphotericin B can be used as an effective drug in the treatment of Kala-Azar with antimonial resistance in children.

[**Keywords**]liposomal amphotericin B; Kala-Azar with antimonial resistance; child

作者简介:刘锦(1989.06-),女,硕士,医师,主要从事儿童感染性疾病研究,E-mail:775969419@qq.com。
通信作者:丁瑛雪(1976.11-),女,博士,主任医师,主要从事儿童感染性疾病及神经系统疾病研究,E-mail:d-yingxue@126.com。