

岩藻多糖联合标准四联疗法根除幽门螺杆菌的临床疗效观察

王姝¹ 于亚男¹ 丁雪丽¹ 田字彬¹ 孙占一² 姜进举²

(1 青岛大学附属医院消化内科, 山东 青岛 266003; 2 青岛明月海藻集团有限公司, 海藻活性物质国家重点实验室)

[摘要] **目的** 观察岩藻多糖联合标准四联疗法根除幽门螺杆菌(HP)的疗效。**方法** 选取 2019 年 6 月—2020 年 1 月于青岛大学附属医院就诊 HP 感染患者 90 例, 随机分为标准四联疗法组(I 组)30 例, 标准四联疗法+岩藻多糖组(II 组)30 例, 岩藻多糖+标准四联序贯组(III 组)30 例。I 组给予标准剂量的兰索拉唑、阿莫西林、克拉霉素、枸橼酸铋钾(标准四联)治疗 2 周; II 组给予岩藻多糖联合标准四联治疗 2 周以后, 再仅给予岩藻多糖继续治疗 4 周; III 组先给予岩藻多糖治疗 6 周, 复查¹³C-尿素呼气试验(¹³C-UBT), 阳性者再给予标准四联治疗 2 周。在 I 组治疗结束后 4 周、II 组治疗结束后立即、III 组标准四联治疗结束后 4 周时复查¹³C-UBT, 分析比较 3 组患者治疗前后 HP 根除、不良反应发生情况以及临床疗效。**结果** 治疗后 3 组患者的 HP 阴性比例差异无显著性($P > 0.05$); II 组、III 组患者治疗前后症状积分差值显著高于 I 组($F = 3.84, P < 0.05$); II、III 组临床疗效优于 I 组($Hc = 13.39, q = 4.29, 5.63, P < 0.05$)。**结论** 岩藻多糖联合标准四联疗法可有效根除 HP, 在进行标准四联治疗前或治疗同时添加岩藻多糖均可显著改善 HP 感染者临床症状, 为充分开发岩藻多糖的潜在治疗价值提供了数据支持。

[关键词] 岩藻多糖; 幽门螺杆菌; 螺杆菌感染; 标准四联疗法; 药物治疗, 联合; 疾病消除; 治疗结果

[中图分类号] R573; R343.9 **[文献标志码]** A

CLINICAL EFFICACY OF FUCOIDAN COMBINED WITH STANDARD QUADRUPLE THERAPY IN ERADICATING *HELICOBACTER PYLORI*

WANG Shu, YU Yanan, DING Xueli, TIAN Zhibin, SUN Zhanyi, JIANG Jinju (Department of Gastroenterology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266003, China)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the clinical efficacy of fucoidan combined with standard quadruple therapy in eradicating *Helicobacter pylori* (HP). **Methods** A total of 90 patients with HP infection who attended The Affiliated Hospital of Qingdao University from June 2019 to January 2020 were enrolled and randomly divided into standard quadruple therapy group (group I), standard quadruple therapy+fucoidan group (group II), and sequential fucoidan+standard quadruple therapy group (group III), with 30 patients in each group. The patients in group I were given standard doses of lansoprazole, amoxicillin, clarithromycin, and bismuth potassium citrate (standard quadruple therapy) for 2 weeks; the patients in group II were given fucoidan combined with standard quadruple therapy for 2 weeks, followed by fucoidan alone for 4 weeks; the patients in group III were first treated with fucoidan for 6 weeks, and those with positive results of the ¹³C-urea breath test (¹³C-UBT) were given standard quadruple therapy for another 2 weeks. ¹³C-UBT was reexamined at 4 weeks after treatment in group I, immediately after treatment in group II, and at 4 weeks after standard quadruple therapy in group III. The three groups were compared in terms of HP eradication, adverse reactions, and clinical outcome after treatment. **Results** There was no significant difference in the proportion of patients with negative HP between the three groups ($P > 0.05$). Groups II and III had a significantly greater change in symptom score after treatment than group I ($F = 3.84, P < 0.05$). Groups II and III had a significantly better clinical outcome than group I ($Hc = 13.39, q = 4.29, 5.63, P < 0.05$). **Conclusion** Fucoidan combined with standard quadruple therapy can effectively eradicate HP, and the addition of fucoidan before or at the same time with standard quadruple therapy can significantly improve the clinical symptoms of patients with HP infection, which provides data for full exploitation of the potential therapeutic value of fucoidan.

[KEY WORDS] Fucoidan; *Helicobacter pylori*; Helicobacter infections; Standard quadruple therapy; Drug therapy, combination; Disease eradication; Treatment outcome

幽门螺杆菌(HP)是 1984 年由澳大利亚科学家 MARSHALL 等^[1]首次从胃黏膜中成功分离并培养出的一种革兰阴性杆菌, 直至 1994 年 WHO 将其定义为 I 类致癌因子^[2]。最新的《HP 京都共识

(2015)》^[3]以及《马斯特里赫特 V/佛罗伦萨共识(2016)》^[4]均认为 HP 感染是一种感染性疾病, 并与胃癌的发生密切相关。HP 通常在人类儿童时期就侵入并定植在胃黏膜中, 可持续存在数十年甚至一生^[5]。成人感染者中的一部分易感人群可随 HP 定植时间的延长, 而进展成为慢性胃炎、萎缩性胃炎或者消化性溃疡, 甚至发展成为胃癌和胃 MALT 淋巴瘤^[6]。此外, HP 感染可能与特发性血小板减少性

[收稿日期] 2021-02-19; **[修订日期]** 2021-03-16

[基金项目] 海藻活性物质国家重点实验室开放基金项目 (SKL-BASS1801)

[通讯作者] 于亚男, Email: yananyu1985@163.com

紫癜、不明原因缺铁性贫血、维生素 D 和 B₁₂ 缺乏症等其他系统疾病也具有相关性^[7]。目前,国际共识指出在没有抗衡因素(如高龄、伴有严重的系统性疾病、其他部位恶性肿瘤、精神类疾病等)情况下,在胃黏膜萎缩发生之前尽早根除 HP 收益最大,可减少消化性溃疡的复发,治愈 2/3 的胃 MALT 淋巴瘤患者,甚至可以降低患胃癌的风险^[8-12]。现阶段,国际共识推荐含铋剂标准四联疗法作为根除 HP 的一线治疗方案^[4],但长期应用抗生素及质子泵抑制剂所导致的胃肠功能紊乱及肠道菌群失调等不良反应,降低了患者的依从性,影响了 HP 根除成功率。近年新兴益生元制剂及益生菌辅助标准四联疗法的研究为根除 HP 提供了新思路,本研究通过观察岩藻多糖辅助标准四联疗法根除 HP 的临床疗效,探讨岩藻多糖在辅助根除 HP 方面的有效性和安全性,以及补充岩藻多糖的最佳时机。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 6 月—2020 年 1 月于青岛大学附属医院就诊的 HP 感染患者 90 例,入选标准:初次经¹³C/¹⁴C-尿素呼气试验(¹³C/¹⁴C-UBT)或行胃镜检查病理结果提示为 HP 感染且未经治疗者;患者年龄 18~70 岁,性别不限;入组前患者对研究方案知情并同意配合治疗和完成后续随访。排除标准:并发消化道穿孔、出血、梗阻及任何不稳定的心血管系统疾病、血液病、肿瘤及肝肾功能障碍者;治疗前 4 周应用过抗生素、铋剂、质子泵抑制剂(PPI)和 H₂受体拮抗剂治疗者;对本研究中任一药物过敏者;妊娠、哺乳期患者。所有患者随机分为标准四联疗法组(I组)、标准四联疗法+岩藻多糖组(II组)及岩藻多糖+标准四联序贯组(III组)3组,每组各 30 例,其中 I 组男 10 例,女 20 例,平均年龄(38.53±13.02)岁;II 组男 12 例,女 18 例,平均年龄(38.17±11.33)岁;III 组男 12 例,女 18 例,平均年龄(44.07±12.97)岁。3 组患者年龄、性别比较差异均无显著性($P>0.05$)。本研究通过青岛大学附属医院伦理委员会审批(QYFYKYLL 271311920),患者或家属均签署知情同意书,并于中国临床试验注册中心注册(ChiCTR1900023981)。

1.2 治疗方法

I 组患者采用兰索拉唑(天津武田药业有限公司,达克普隆,国字准号 H10980035)+枸橼酸铋钾(丽珠集团丽珠制药厂生产,丽珠得乐,国字准号

H10900084)+阿莫西林(瑞阳制药有限公司,瑞阳,国字准号 H37021926)+克拉霉素(江苏恒瑞医药股份有限公司,诺邦,国字准号 H20031041)的标准四联疗法,疗程 2 周。其中兰索拉唑 30 mg,每日 2 次,餐前 30~60 min 口服;枸橼酸铋钾 300 mg,每日 2 次,餐前 30~60 min 口服;阿莫西林 1 000 mg,每日 2 次,餐后 30~60 min 口服;克拉霉素 500 mg,每日 2 次,餐后 30~60 min 口服。II 组患者在经标准四联疗法治疗 2 周以后,再仅给予岩藻多糖(褐藻浓缩粉胶囊,青岛明月海藻生物健康科技集团有限公司,食品生产许可证编号为 SC12237021101750) 1 000 mg,每日 2 次,餐前 30~60 min 口服,继续 4 周。III 组患者首先给予岩藻多糖 1 000 mg,每日 2 次,餐前 30~60 min 口服,治疗 6 周以后,立即复查¹³C-UBT,阳性者再继续 2 周的标准四联疗法,阴性患者后续仅进行相关检查和症状指标的观察。

1.3 观察指标

①分别于 I 组患者标准四联疗法治疗后停药 4 周、II 组患者岩藻多糖治疗 4 周、III 组患者标准四联疗法治疗结束再停药 4 周时进行¹³C-UBT 检查,观察 HP 根除情况。②3 组患者不良反应的发生情况:对 3 组患者治疗前后上腹痛、腹胀、反酸、烧心、嗝气、口臭症状进行评分,分为 0~3 分,以症状总积分(上述症状评分总和)表示症状严重程度,评分越高,症状越重;其他药物不良反应还包括腹泻、腹胀等。③临床疗效:上述临床症状消失或症状总积分减少 $>75\%$ 为显效,症状总积分减少 50%~75%为有效,临床症状无好转或者加重或者症状总积分减少 $<50\%$ 为无效。

2 结果

2.1 3 组患者 HP 根除情况比较

I、II 组患者 HP 阴性比例分别为 80.00%(24/30)、76.67%(23/30),III 组患者预先服用岩藻多糖 6 周后,4 例患者转为 HP 阴性,剩余 26 例阳性患者经标准四联疗法治疗 2 周,停药 4 周时,19 例患者转为 HP 阴性,III 组患者总阴性比例为 76.67%(23/30)。3 组患者最终治疗后 HP 阴性比例比较差异无显著性($P>0.05$)。

2.2 3 组患者症状总积分及治疗前后不良反应情况比较

3 组患者治疗前症状总积分比较差异无统计学意义($P>0.05$);3 组患者治疗后症状总积分较治疗前均明显降低($t=4.74\sim 8.80, P<0.05$);3 组患者

治疗前后症状总积分差值比较差异具有显著意义,其中Ⅱ组和Ⅲ组患者显著高于Ⅰ组患者($F=3.84, P<0.05$)。见表 1。Ⅰ组患者发生腹泻 3 例,Ⅱ组患者发生腹泻 3 例,腹胀 1 例,Ⅲ组患者发生腹泻 1 例,腹胀 1 例,3 组患者药物不良反应发生情况比较差异无显著性($P>0.05$)。

2.3 3 组患者的临床疗效比较

3 组患者临床疗效比较差异具有统计学意义($H_c=13.39, P<0.05$),其中Ⅱ、Ⅲ组患者的临床疗效优于Ⅰ组($q=4.29, 5.63, P<0.05$)。见表 2。

表 1 3 组患者治疗前后症状总积分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	治疗前	治疗后	治疗前后差值
Ⅰ组	30	5.03±4.11	2.63±2.59	2.40±2.77
Ⅱ组	30	5.83±3.33	1.10±1.13	4.73±2.95
Ⅲ组	30	5.43±4.22	1.17±1.64	4.27±4.40

表 2 3 组患者的临床疗效比较 [例(%)]

组别	n	显效	有效	无效
Ⅰ组	30	8(26.67)	13(43.33)	9(30.00)
Ⅱ组	30	21(70.00)	6(20.00)	3(10.00)
Ⅲ组	30	19(63.33)	8(26.67)	3(10.00)

3 讨论

HP 感染是慢性胃炎和消化性溃疡的主要病因^[13],也是胃癌的最强危险因素。目前研究证明,HP 感染导致胃癌的可归因风险已超过 90%^[14]。因此 HP 感染及早确诊和进行根除治疗可促进溃疡愈合,是胃癌的一级预防措施。随着我国抗生素耐药率逐渐升高,过去标准三联的治疗方案的根除率逐渐降低,马斯特里赫特 V/佛罗伦萨共识(2016)推荐采用标准的铋剂四联方案(10 d 或 14 d)进行根除治疗^[4]。但为预防胃癌而进行 HP 根除治疗也存在其他问题,如会导致抗生素耐药性、干扰胃肠道正常菌群以及对机体代谢产生不利影响等^[15-17]。因此,能否寻找到新的方法辅助标准四联疗法,既可提高 HP 根除率,又能减轻患者胃肠道症状,并且还能不破坏肠道微生态平衡,是值得临床探索的问题。

临床试验已经证实,益生菌可在一定程度上调节肠道菌群,降低 HP 根除治疗引起的胃肠道不良反应^[18]。但其在根除 HP 治疗中的辅助作用仍然存在争议,关于益生菌种类的选择及其剂量的 Meta 分析结果并不完全一致,共识报告中的观点也不统一^[19],有研究建议在标准四联疗法根除 HP 治疗之前或根除治疗同时使用益生菌,可以提高临床疗

效^[20]。原因为在治疗前给予益生菌辅助治疗,可减少 HP 的负荷量,治疗后给予可继续去除残留的 HP^[21]。与益生菌类似,益生元同样也是人体微生物生态调节剂,其可通过促进有益菌生长、抑制有害细菌生长来增强人体健康。岩藻多糖是由含硫酸基的岩藻糖所构成的海洋复合多糖物质,主要存在于海带、海蕴及裙带菜等褐藻表面的黏液中^[22],是一种新兴的益生元制剂,动物及细胞实验研究表明岩藻多糖具有抑制 HP 粘附、调节肠道菌群等多种作用,但尚未见其辅助 HP 根除治疗的相关临床报道。本研究主要是对标准四联疗法治疗中给予岩藻多糖的时机进行探讨,比较不同辅助治疗方案根除 HP 的临床疗效。

既往研究结果显示,喂饲岩藻多糖的小鼠胃炎症状减轻,原因为岩藻多糖抑制了 HP 与胃黏膜黏蛋白的结合^[23-24]。WANG 等^[25]研究表明,岩藻多糖对酒精性胃损伤具有保护作用,能有效保护胃黏膜。KAN 等^[26]进一步研究发现,岩藻多糖与小麦多肽的新型组合物可通过增加胃黏膜上皮细胞中超氧化物歧化酶、前列腺素 E-2、上皮生长因子及其受体的表达,降低白细胞介素-8 和血小板活化因子表达,进而产生抗氧化、抗炎症及保护胃黏膜的作用。JUFFRIE 等^[27]则进一步研究显示,岩藻多糖组患者的溃疡评分、上腹痛症状较安慰剂组均有显著改善。以上研究表明,岩藻多糖在根除 HP 及保护胃黏膜等方面具有多种功效。此外,岩藻多糖还具有抗肿瘤、抑制炎症因子分泌、有效缓解肠炎症状、改善便秘和调节肠道菌群等作用^[28-29]。本研究结果提示,在标准四联疗法根除 HP 治疗前或治疗同时添加岩藻多糖均可显著改善患者上腹痛、腹胀、反酸、烧心、嗝气、口臭等临床症状,这可能与上述既往研究所述及的岩藻多糖可降低 HP 负荷量、保护胃黏膜、降低炎症反应等机制相关,也为岩藻多糖辅助根除 HP 提供了更多临床水平的数据支持。此外,本研究未观察到 3 组患者的 HP 阴性率具有显著性差异,而且Ⅱ、Ⅲ组患者的临床疗效也未见显著差异,即在治疗过程中的不同时间给予岩藻多糖,临床疗效并没有显著不同,可能与本研究的样本量较小,或岩藻多糖给药时间不足等有关,有待下一步扩大样本量及延长给药时间等深入研究,从而综合评判岩藻多糖的剂量、给药时机和疗程,制定规范化的治疗方案。

综上所述,岩藻多糖联合标准四联疗法可有效根除 HP,根除 HP 治疗前及治疗同时添加岩藻多

糖均可显著改善 HP 感染者临床症状,且没有增加不良反应,在一定程度上提高了患者服药的依从性,对于充分发掘岩藻多糖的潜在治疗价值提供了数据支持。

[参考文献]

- [1] MARSHALL B J, WARREN J R. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration [J]. *Lancet*, 1984,1(8390):1311-1315.
- [2] 刘文忠,谢勇,陆红,等. 第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告[J]. *胃肠病学*, 2017,22(6):346-360.
- [3] SUGANO K, TACK J, KUIPERS E J, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis [J]. *Gut*, 2015,64(9):1353-1367.
- [4] MALFERTHEINER P, MEGRAUD F, O'MORAIN C A, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the maastricht V/Florence consensus report[J]. *Gut*, 2017,66(1):6-30.
- [5] 贾真,袁雪晶. 儿童幽门螺杆菌感染治疗进展[J]. *儿科药理学杂志*, 2019,25(6):58-61.
- [6] ZHANG X Y, ZHANG P Y, ABOUL-SOUD M A. From inflammation to gastric cancer: Role of *Helicobacter pylori* [J]. *Oncol Lett*, 2017,13(2):543-548.
- [7] CHMIELA M, GONCIARZ W. Molecular mimicry in *Helicobacter pylori* infections [J]. *World J Gastroenterol*, 2017,23(22):3964-3977.
- [8] YANG J C, LU C W, LIN C J. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: Current status and future concepts [J]. *World J Gastroenterol*, 2014,20(18):5283-5293.
- [9] CHOI I J, KOOK M C, KIM Y I, et al. *Helicobacter pylori* therapy for the prevention of metachronous gastric cancer [J]. *N Engl J Med*, 2018,378(12):1085-1095.
- [10] LEE Y C, CHIANG T H, CHOU C K, et al. Association between *Helicobacter pylori* eradication and gastric cancer incidence: A systematic review and meta-analysis [J]. *Gastroenterology*, 2016,150(5):1113-1124.e5.
- [11] CHEN L T, LIN J T, TAI J J, et al. Long-term results of anti-*Helicobacter pylori* therapy in early-stage gastric high-grade transformed MALT lymphoma [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2005,97(18):1345-1353.
- [12] LIU J M, LEE Y C, EL-OMAR E M, et al. Efficacy and long-term safety of *H. pylori* eradication for gastric cancer prevention [J]. *Cancers (Basel)*, 2019,11(5):E593.
- [13] PATEL A, SHAH N, PRAJAPATI J B. Clinical application of probiotics in the treatment of *Helicobacter pylori* infection: A brief review [J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2014,47(5):429-437.
- [14] PEEK R M, KUIPERS E J. Gained in translation: The importance of biologically relevant models of *Helicobacter pylori*-induced gastric cancer [J]. *Gut*, 2012,61(1):2-3.
- [15] O'CONNOR A, O'MORAIN C A, FORD A C. Population screening and treatment of *Helicobacter pylori* infection [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017,14(4):230-240.
- [16] BLASER M J. Antibiotic use and its consequences for the normal microbiome [J]. *Science*, 2016,352(6285):544-545.
- [17] SJÖLUND M, WREIBER K, ANDERSSON D I, et al. Long-term persistence of resistant *Enterococcus* species after antibiotics to eradicate *Helicobacter pylori* [J]. *Ann Intern Med*, 2003,139(6):483-487.
- [18] DUMAN D G, BOR S, OZÜTEMİZ O, et al. Efficacy and safety of *Saccharomyces boulardii* in prevention of antibiotic-associated diarrhoea due to *Helicobacter pylori* eradication [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2005,17(12):1357-1361.
- [19] ZOU J, DONG J, YU X F. Meta-analysis: *Lactobacillus* containing quadruple therapy versus standard triple first-line therapy for *Helicobacter pylori* eradication [J]. *Helicobacter*, 2009,14(5):97-107.
- [20] 石晓光. 益生菌辅助根除幽门螺杆菌有效性及安全性的 Meta 分析 [D]. 南宁:广西医科大学, 2019.
- [21] SONG H Y, ZHOU L, LIU D Y, et al. What roles do probiotics play in the eradication of *Helicobacter pylori*? Current knowledge and ongoing research [J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2018,2018:9379480.
- [22] 王芸,张淑平. 岩藻多糖制备及结构研究进展 [J]. *应用化工*, 2015,44(1):146-149.
- [23] SHIBATA H, KIMURATAKAGI I, NAGAOKA M, et al. Inhibitory effect of *Cladosiphon fucoidan* on the adhesion of *Helicobacter pylori* to human gastric cells [J]. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*, 1999,45(3):325-336.
- [24] CAI J, KIM T S, JANG J Y, et al. Erratum: In vitro and in vivo anti-*Helicobacter pylori* activities of FEMY-R7 composed of fucoidan and evening primrose extract [J]. *Lab Anim Res*, 2015,31(2):99.
- [25] WANG Y C, SU W, ZHANG C Y, et al. Protective effect of sea cucumber (*Acaudina molpadioides*) fucoidan against ethanol-induced gastric damage [J]. *Food Chem*, 2012,133(4):1414-1419.
- [26] KAN J T, HOOD M, BURNS C, et al. A novel combination of wheat peptides and fucoidan attenuates ethanol-induced gastric mucosal damage through anti-oxidant, anti-inflammatory, and pro-survival mechanisms [J]. *Nutrients*, 2017,9(9):E978.
- [27] JUFFRIE M, ROSALINA I, DAMAYANTI W, et al. The efficacy of fucoidan on gastric ulcer [J]. *Indonesian Journal of Biotechnology*, 2006,11(2):908-913.
- [28] CHEN S, ZHAO Y, ZHANG Y, et al. Fucoidan induces cancer cell apoptosis by modulating the endoplasmic reticulum stress cascades [J]. *PLoS One*, 2014,9(9):e108157.
- [29] O'SHEA C J, O'DOHERTY J V, CALLANAN J J, et al. The effect of algal polysaccharides laminarin and fucoidan on colonic pathology, cytokine gene expression and *Enterobacteriaceae* in a dextran sodium sulfate-challenged porcine model [J]. *J Nutr Sci*, 2016,5:e15.