

· 论 著 ·

## 幽门螺杆菌根除对肠易激综合征或慢传输型便秘的长短期疗效\*

杨 杰<sup>1</sup>, 北條麻理子<sup>2</sup>, 荻原正雄<sup>2</sup>, 李玉栋<sup>3△</sup>

(1. 贵阳医学院附属医院消化科, 贵阳 550004; 2. 日本东京顺天堂大学附属医院消化科 1130022; 3. 日本东京顺天堂大学附属医院感染防御及小兒科教研室 1130022)

**摘要:**目的 探讨幽门螺杆菌(Hp)根除对肠易激综合征(IBS)或慢传输型便秘(STC)的长短期疗效及 Hp 感染在 IBS 和 STC 病因中的地位。方法 收集伴随功能性消化不良及 Hp 感染(13C 或 14C 呼气试验阳性)的 IBS 或 STC 患者共 98 例,均给予 7 d Hp 根除治疗。治疗后 1 个月复查 13C 或 14C 呼气试验。依据呼气试验结果将患者分为 Hp 阳性组和 Hp 阴性组。分别对根除前、根除治疗后第 1 天、根除治疗后 1 个月的排便习惯、大便性状等进行评分并比较。结果 87 例患者 Hp 成功根除,11 例失败。在 Hp 阳性组,Hp 根除前、根除治疗后第 1 天、根除治疗后 1 个月之间比较,各型 IBS、STC 的总有效率降低( $P < 0.05$ )。在根除治疗后第 1 天 Hp 阴性组腹泻型 IBS 总有效率最高,STC 最低( $P < 0.05$ )。但根除治疗后第 1 天和根除治疗后 1 个月比较,各型 IBS、STC 总有效率均下降( $P < 0.05$ )。结论 Hp 根除不能对 IBS 或 STC 产生长期疗效,Hp 感染不是 IBS 或 STC 的主要病因。Hp 根除治疗可使部分患者的排便习惯、大便性状等短期改善,这可能是肠道菌群改变所致。

**关键词:** 螺杆菌, 幽门; 肠易激综合征; 慢传输型便秘

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.09.003

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)09-1031-03

The short and long influences of the helicobacter pylori eradication  
in the patients with the irritable bowel syndrome or slow transit constipation\*

Yang Jie<sup>1</sup>, Mariko Hojo<sup>2</sup>, Seo Ogiyama<sup>2</sup>, Li Yudong<sup>3△</sup>

(1. Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Guiyang Medical College, Guiyang, Guizhou 550004, China; 2. Department of Gastroenterology, the Juntendo University, Tokyo 1130022, Japan; 3. Department of Infection Prevention and Pediatrics, the Juntendo University, Tokyo 1130022, Japan)

**Abstract: Objective** To explore the short and long-term therapeutic effect of helicobacter pylori (Hp) eradication and pathogenic role of Hp infection in the irritable bowel syndrome (IBS) and slow transit constipation (STC). **Methods** 98 patients with positive Hp infection which determined by 13C or 14C breath test, suffered with either the IBS or STC and with concomitant dyspepsia, were treated with 7 days regimen of Hp eradication. All cases were re-examined with the 13C or 14C breath test one month after treatment and then divided into Hp positive group and Hp negative group according to the positive or negative Hp infection. And both groups were scored on the change of the habitual defecation and the stool consistency before one day and one month after Hp eradication. **Results** Hp infection in 87 cases was successfully eradicated, 11 cases failed. Among the Hp positive group, the total effective rate decreased in comparison with before, one day, one month after Hp treatment ( $P < 0.05$ ). And among the Hp negative group, the highest therapeutic effect was found in the diarrhea-IBS and lowest in the STC was found in the first day after treatment ( $P < 0.05$ ). Compared with the first day after treatment, both IBS and STC showed significantly decreased therapeutic effect one month after Hp treatment ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Hp eradication couldn't induce long term therapeutic effect in IBS and STC, which indicate Hp infection plays a minor role in the pathogenesis of both IBS and STC. The short term improvement of the defecation and the stool consistence in some patients may relate to the change of the gut microbiota.

**Key words:** helicobacter pylori; irritable bowel syndrome; slow transit constipation

幽门螺杆菌(Hp)感染与上消化道和部分消化道外疾病的发生、发展密切相关。根除 Hp 能够为糜烂性胃炎、消化性溃疡、胃癌、功能性消化不良、血小板减少性紫癜<sup>[1]</sup>、慢性荨麻疹<sup>[2]</sup>、非口腔源口臭<sup>[3]</sup>、缺铁性贫血<sup>[4]</sup>等带来良好的治疗效果。但是, Hp 与下消化道疾病的关系如何, 国内外研究较少。有研究认为, Hp 对于细菌性腹泻<sup>[5]</sup>、炎症性肠病有保护作用<sup>[6]</sup>。而对于肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS), 部分研究认为 Hp 感染与 IBS 发病有关, 并与其消化不良症状产生及分型相关<sup>[7-8]</sup>, 但另一些研究的结论却与之相反<sup>[9-10]</sup>。鉴于 Hp 人群普遍易感以及我国 Hp 平均感染率大于 50% 的现状, 通过调查 IBS 患者与普通人群的 Hp 感染率差异难以明确 Hp 与 IBS 间的因果关系。目前, 仅有极少数研究发现 Hp 根除对

IBS 治疗有增效作用<sup>[11]</sup>, 但未提及 Hp 根除后 IBS 疗效持续时间, 尚不能确定 Hp 感染在 IBS 发病中的地位。另外, Hp 感染与功能性便秘关系如何尚不清楚。本研究拟在伴有功能性消化不良的 IBS 及慢传输型便秘(slow transit constipation, STC)患者中根除 Hp, 以明确 Hp 感染在功能性排便习惯或大便性状改变中的作用, 现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 收集 2012 年 4~12 月中国贵阳医学院及日本东京顺天堂大学附属医院消化科门诊具有腹泻和便秘症状的患者 98 例, 其中腹泻型 IBS (DIBS) 39 例, 便秘型 IBS (CIBS) 18 例, 混合型 IBS (MIBS) 17 例, STC 24 例; 年龄 17~72 岁, 平均(43±12)岁; 男 51 例, 女 48 例。符合 Rome III 诊断

表 1 Hp 根除对 IBS 亚型及 STC 的长短期疗效[n(%)]

组别	n	Hp 根除治疗后第 1 天				Hp 根除治疗后 1 个月			
		显效	有效	无效	总有效	显效	有效	无效	总有效
DIBS 组	32	6(19)	22(68)	4(13)	28(87)	2(6)	11(34)	19(60)	13(40)
CIBS 组	17	0	9(53)	8(47)	9(53)	0	1(6)	16(94)	1(6)
MIBS 组	17	3(18)	11(64)	3(18)	14(82)	0	9(53)	8(47)	9(53)
STC 组	21	0	13(62)	8(38)	13(62)	0	3(14)	18(86)	3(14)

标准及以下纳入标准:(1)均伴有消化道不良症状。胃镜排除消化性溃疡、胃癌、糜烂性胃炎等。大肠镜检查正常,其中日籍患者 CT 肠道造影正常。STC 均经过肛管测压排除出口梗阻型便秘。(2)13C 或 14C 呼气试验阳性。排除标准:(1)治疗期间出现药物过敏。(2)观察期间要求加用根除 Hp 之外的其他消化道功能调整药,诸如促动力剂、泻剂、解痉剂、益生菌制剂。(3)既往有 Hp 根除治疗者。(4)明显精神心理障碍且经心理专科医师证实需专科治疗者。

## 1.2 方法

**1.2.1 治疗方法** 依据呼气试验将患者分为 Hp 阳性组和 Hp 阴性组。被观察者不改变工作方式,少食辛辣食物,戒除烟酒。中日患者均给予兰索拉唑 30 mg,每天 2 次;阿莫西林 1 g,每天 2 次;克拉霉素 0.5 g,每天 2 次,共 7 d。

**1.2.2 大便性状改变评分** 大便性状改变参照 Bristol 评分。(1)腹泻大便评分标准:0 分,粪便平滑柔软;1 分,有边缘清楚的柔软小块便团;2 分,软便、蓬松、边缘粗糙;3 分,无固体成分,完全液体。(2)便秘大便评分标准:0 分,粪便平滑柔软;1 分,表面有裂隙;2 分,稍感坚硬,呈块状;3 分,粪便坚硬,呈石块状。

**1.2.3 排便间隔评分** 1 分,超过既往排便习惯 1 d,或 3 d 排便 1 次;2 分,超过既往排便习惯 2 d,或目前每 4 天排便 1 次;3 分,超过既往排便习惯 3 d,或超过 5 d 排便 1 次。

**1.2.4 评判标准** 在 Hp 根除治疗后第 1 天、根除治疗后 1 个月对各个观察症状评分。显效:无症状或评分比根除前减少 2 分;有效:症状评分比根除前减少 1 分;无效:症状评分根除后无变化,或一度减轻但再次恢复到原来水平。总有效=显效+有效。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS18.0 统计软件进行分析。治疗效果以百分率表示;Hp 根除治疗后 1 个月,Hp 阴性组所有患者合并计算总有效率;Hp 阳性组,各型 IBS 或 STC 分别计算显效率、有效率、无效率、总有效率。组间比较采用  $\chi^2$  检验,组内比较采用 Ridit 分析。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 Hp 根除情况** 98 例患者复查 13C 或 14C 呼气试验,87 例阴性,11 例阳性,根除成功率为 88.8%。

**2.2 Hp 阳性组疗效变化** Hp 阳性者分布于 IBS 各亚型及 STC 中,其中 DIBS 7 例,CIBS 1 例,MIBS 0 例,STC 3 例。Hp 根除前、根除治疗后第 1 天、根除治疗后 1 个月之间比较,各型 IBS 或 STC 的总有效率降低( $P < 0.05$ );与 Hp 治疗后第 1 天比较,治疗后 1 个月的总有效率下降(72% vs. 29%, $P < 0.05$ )。

**2.3 Hp 阴性组疗效变化** 治疗后第 1 天,以便秘症状为主要表现的 CIBS 或 STC 患者的改善远低于以腹泻症状为主的 DIBS,即腹泻比便秘改善明显( $P < 0.05$ )。Hp 根除治疗后 1 个月,各型 IBS 或 STC 的腹泻、便秘总有效率明显下降( $P < 0.05$ )。见表 1。

## 3 讨论

Hp 作为主要在胃部定植的细菌,其感染能干扰胃泌素、

生长激素分泌<sup>[12]</sup>,也有研究发现 Hp 感染使 IBS 中的胃泌素升高,胃动素降低<sup>[13]</sup>。动物实验显示,慢性 Hp 感染可干扰肠轴功能<sup>[14]</sup>。无论脑肠轴功能异常,还是胃肠激素紊乱,均可能参与 IBS 或 STC 的主要发病机制,即肠道动力障碍和感觉异常的形成。

尽管如此,Hp 感染能否引发 IBS 或 STC 却尚无定论,即 Hp 感染仅是伴发现象还是主要病因并不清楚。针对 Hp 感染者的 IBS 和 STC,国内外并无需要根除 Hp 的共识。本研究仅收集合并有消化不良症状的 IBS 或 STC 患者,以治疗其功能性消化不良为契机,以排便习惯、大便性状改变为疗效观察指标,观察 Hp 根除治疗对 IBS 或 STC 的影响。本研究结果显示,Hp 根除治疗后第 1 天,无论是否根除 Hp,均有部分患者排便时间缩短,稀便改善,提示 IBS 或 STC 受益与 Hp 根除治疗成功与否无关。而在 Hp 根除患者中,腹泻患者有效率远高于便秘患者,说明对于已经无 Hp 感染的 IBS 或 STC,Hp 根除治疗可导致不同的短期疗效,提示 Hp 感染对大便性状改变或排便时间等症状发生的作用微小。

在治疗后 1 个月,全部患者均表现出 Hp 根除治疗后的有效性持续下降。在 Hp 阴性组,CIBS 或 STC 患者根除 Hp 所带来的效应几乎完全丧失,而腹泻患者仍有 40% 患者腹泻消失或减轻。即 Hp 根除对腹泻的有效时间更长,进一步说明 Hp 感染并非 IBS 或 STC 的主要病因。同时,Hp 根除所导致的有效性可能是 Hp 方案中的抗菌药物所致<sup>[15]</sup>。

有报道利福昔明治疗腹泻型 IBS 有效率为 69%,且再次治疗也有效,其治疗机制是控制小肠细菌过长<sup>[16]</sup>。需要注意的是,利福昔明和益生菌的有效率类似,疗效在 60%~70%<sup>[17]</sup>。且两者停药后 IBS 仍会复发,提示利福昔明或益生菌均可能通过影响肠道常驻菌群的比例而实现治疗 IBS,但两者均不能长久改变定值菌比例,故疗效是“暂时”的<sup>[18-19]</sup>。

与之类似,本文中 Hp 根除期间所包含的多种广谱抗菌药物对肠道菌群影响最大,故疗效也最明显。停药后药物效应逐渐消失,肠道菌群逐步恢复至“初始”状态而治疗有效性逐渐下降。本文中根除 Hp 的抗菌药物相同但对腹泻和便秘疗效不同,提示腹泻或便秘患者肠道菌群的“初始”状态存在差异,导致肠内细菌对抗菌药物的反应不同而临床疗效各异。同时,Hp 根除方案对于肠道菌群的“暂时性”有效提示长期纠正 IBS 和 STC 中肠道菌群异常“初始”状态可能是治疗 IBS 或 STC 的关键之一,值得深入研究。

值得一提的是,本研究中 Hp 根除后因 Hp 阳性患者数较少,不足与 Hp 阴性的患者作为对照行统计分析,要全面否定 Hp 感染在 IBS 或 STC 发病中的影响,尚需多中心收集更大样本研究。

总之,Hp 感染并非 IBS 或 STC 发生的主要原因。Hp 根除不能长期改善 IBS 或 STC 的症状,如无消化不良等推荐根除的情况,不必行根除治疗。Hp 根除治疗所致的 IBS 或 STC 患者暂时获益的原因可能是多种广谱抗菌药物作用对肠道菌群的影响所致。

## 参考文献:

- [1] Emilia G, Luppi M, Zucchini P, et al. Helicobacter pylori infection and chronic immune thrombocytopenic purpura: long-term results of bacterium eradication and association with bacterium virulence profiles [J]. *Blood*, 2007, 110(12):3833-3841.
- [2] 李晓丽, 林锐, 张江安. 幽门螺杆菌感染与慢性荨麻疹间关系的临床观察[J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2011, 25(4): 280-281.
- [3] 杨杰, 周力. 根除幽门螺杆菌与非口源性口臭的关系[J]. *贵阳医学院学报*, 2009, 34(5): 578-579.
- [4] 李彩丽, 左学兰. 幽门螺杆菌感染与缺铁性贫血的临床分析[J]. *临床血液学杂志*, 2006, 19(3): 150-152.
- [5] Cohen D, Shoham O, Orr N, et al. An inverse and Independent association between Helicobacter pylori infection and the incidence of shigellosis and other diarrheal diseases[J]. *Clin Infect Dis*, 2012, 54(4): e35-e42.
- [6] Luther J, Dave M, Higgins PD, et al. Association between Helicobacter pylori infection and inflammatory bowel disease: a meta-analysis and systematic review of the literature[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2010, 16(6): 1077-1084.
- [7] Su YC, Wang WM, Wang SY, et al. The association between Helicobacter pylori infection and functional dyspepsia in patients with irritable bowel syndrome[J]. *Am J Gastroenterol*, 2000, 95(8): 1900-1905.
- [8] 何慧敏, 陈光榆, 张敏红, 等. 肠易激综合征与幽门螺杆菌感染的关系[J]. *上海交通大学学报: 医学版*, 2009, 29(4): 389-390.
- [9] 于大海, 李奎栋, 高乃复. 腹泻型肠易激综合征与幽门螺杆菌感染的相关性研究[J]. *实用医技杂志*, 2006, 13(4): 653-655.
- [10] Kawamura A, Adachi K, Takashima T, et al. Prevalence of irritable bowel syndrome and its relationship with Helicobacter pylori infection in a Japanese population [J]. *Am J Gastroenterol*, 2001, 96(6): 1946.
- [11] 袁正平. 根除幽门螺杆菌治疗在肠易激综合征中的临床效果观察[J]. *中外医学研究*, 2011, 9(31): 104-105.
- [12] 吴波, 郑长青. 幽门螺杆菌、胃肠激素与糖尿病胃轻瘫的关系[J]. *世界华人消化杂志*, 2010, 18(15): 1616-1619.
- [13] 崔振芹. Hp 感染对肠易激综合征患者胃肠激素的影响—附 76 例报告[J]. *新医学*, 2009, 40(4): 239-240.
- [14] Bercik P, De Giorgio R, Blennerhassett P, et al. Immune-mediated neural dysfunction in a murine model of chronic Helicobacter pylori infection[J]. *Gastroenterology*, 2002, 123(4): 1205-1215.
- [15] Dahlqvist G, Piessevaux H. Irritable bowel syndrome; the role of the intestinal microbiota, pathogenesis and therapeutic targets[J]. *Acta Gastroenterol Belg*, 2011, 74(3): 375-380.
- [16] Pimentel M, Morales W, Chua K, et al. Effects of rifaximin treatment and retreatment in nonconstipated IBS subjects[J]. *Dig Dis Sci*, 2011, 56(7): 2067-2072.
- [17] Fan YJ, Chen SJ, Yu YC, et al. A probiotic treatment containing Lactobacillus, Bifidobacterium and Enterococcus improves IBS symptoms in an open label trial[J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2006, 7(12): 987-991.
- [18] Ghoshal UC, Shukla R, Ghoshal U, et al. The gut microbiota and irritable bowel syndrome: friend or foe? [J]. *Int J Inflam*, 2012, 2012: 151085.
- [19] Chassard C, Dapoigny M, Scott KP, et al. Functional dysbiosis within the gut microbiota of patients with constipated-irritable bowel syndrome[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2012, 35(7): 828-838.

(收稿日期: 2013-10-08 修回日期: 2013-12-29)

(上接第 1030 页)

作为诊疗结核的新靶点。Blimp1 在机体抗结核免疫反应的具体机制还有待于进一步深入研究。

## 参考文献:

- [1] Philips JA, Ernst JD. Tuberculosis pathogenesis and immunity[J]. *Annu Rev Pathol*, 2012, 7: 353-384.
- [2] Cooper AM. Cell-mediated immune responses in tuberculosis[J]. *Annu Rev Immunol*, 2009, 27: 393-422.
- [3] Ordway D, Palanisamy G, Henao-Tamayo M, et al. The cellular immune response to Mycobacterium tuberculosis infection in the guinea pig[J]. *J Immunol*, 2007, 179(4): 2532-2541.
- [4] Martins G, Calame K. Regulation and functions of Blimp-1 in T and B lymphocytes[J]. *Annu Rev Immunol*, 2008, 26: 133-169.
- [5] Nutt SL, Kallies A, Belz GT. Blimp-1 connects the intrinsic and extrinsic regulation of T cell homeostasis[J]. *J Clin Immunol*, 2008, 28(2): 97-106.
- [6] Kallies A, Hawkins ED, Belz GT. Transcriptional repressor Blimp-1 is essential for T cell homeostasis and self-tolerance[J]. *Nat Immunol*, 2006, 7(5): 466-474.
- [7] 中华医学会结核病学分会. 肺结核诊断和治疗指南[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2001, 24(2): 70-74.
- [8] John SA, Garrett-Sinha LA. Blimp1: a conserved transcriptional repressor critical for differentiation of many tissues[J]. *Exp Cell Res*, 2009, 315(7): 1077-1084.
- [9] Shaffer AL, Lin KI, Kuo TC. Blimp-1 orchestrates plasma cell differentiation by extinguishing the mature B cell gene expression program[J]. *Immunity*, 2002, 17(1): 51-62.
- [10] Martins GA, Cimmino L, Shapiro-Shelef M, et al. Transcriptional repressor Blimp-1 regulates T cell homeostasis and function[J]. *Nat Immunol*, 2006, 7(5): 457-465.
- [11] Cimmino L, Martins GA, Liao J, et al. Blimp-1 attenuates Th1 differentiation by repression of ifng, tbx21, and bcl6 gene expression[J]. *Immunol*, 2008, 181(4): 2338-2347.

(收稿日期: 2013-10-08 修回日期: 2013-12-10)