

双歧杆菌与胶体果胶铋联合三联疗法根除 幽门螺杆菌的临床研究

王珑玲, 梅丽娜, 宁启鹏

(湖州市妇女儿童医院 消化内科, 浙江 湖州 313000)

摘要:[目的]评估双歧杆菌与胶体果胶铋联合三联疗法根除 Hp 方案的根除率和治疗相关不良事件率的影响。[方法]选取我院 2016 年 8 月~2018 年 8 月确诊的 Hp 感染患者共 320 例(失访 10 例)进入研究队列,随机分成 4 组:A 组采用三联疗法、B 组采用胶体果胶铋联合三联疗法、C 组采用双歧杆菌(2 周)联合三联疗法、D 组采用双歧杆菌(4 周)联合三联疗法。比较各组中 Hp 根除率和治疗相关不良事件率的关系。[结果]与三联疗法比较,联合胶体果胶铋或双歧杆菌(2 周、4 周)均有较高的 Hp 根除率($\chi^2=6.05, 7.81, 4.59, P<0.01$),且不良事件发生率更低($\chi^2=4.27, 13.09, 15.24, P<0.05$)。与胶体果胶铋比较,双歧杆菌联合三联疗法的 Hp 的根除率差异无统计学意义($\chi^2=0.31, 0.25, P>0.05$),但不良事件发生率更低($\chi^2=4.02, 4.02, P<0.05$)。而使用双歧杆菌的时间长短对 Hp 根除率($\chi^2=1.11, P>0.05$)和治疗相关不良事件率($\chi^2=0.00, P>0.05$),差异无统计学意义。[结论]与传统三联疗法比较,联合双歧杆菌或胶体果胶铋的四联方案治疗 Hp 感染根除率更高,同时双歧杆菌联合三联方案相比胶体果胶铋方案有更低的不良事件发生率。

关键词:双歧杆菌;胶体果胶铋;幽门螺杆菌;根除率;不良事件

doi:10.3969/j.issn.1671-038X.2019.07.10

中图分类号:R573

文献标志码:A

The therapy in the eradication of helicobacter pylori by bifidobacterium and bismuth combined with standard triple therapy

WANG Long-ling, MEI Li-na, NING Qi-peng

(Department of Gastroenterology, Huzhou Maternity & Child Care Hospital, Huzhou 313000, China)

Corresponding author: WANG Long-ling, E-mail:275567418@qq.com

Abstract:[Objective]To investigate the effects of bifidobacteria and bismuth combined with triple therapy on the eradication rate and the rate of treatment-related adverse events in the Hp regimen. [Methods]A randomized controlled trial was performed between 320 patients who were diagnosed with Hp infection from 2016.8 to 2018.8 in our hospital(10 patients lost in follow-up)were enrolled in the study and randomly divided into four groups:group A with triple therapy,group B with bismuth and triple therapy,group C with bifidobacteria.(2 weeks)combined with triple therapy,group D with bifidobacteria(2 weeks)combined with triple therapy. The relationship between Hp eradication rate and treatment-related adverse event rates in each group was compared. [Results]Compared with triple therapy,the addition of bismuth or bifidobacteria(2 weeks,4 weeks)had better Hp eradication rate($\chi^2=6.05, 7.81, 4.59, P<0.01$),and the incidence of adverse events was lower($\chi^2=4.27, 13.09, 15.24, P<0.05$). Compared with bismuth,the eradication rate of Bifidobacterium combined with triple therapy showed no statistical difference($\chi^2=0.31, 0.25, P>0.05$),but the incidence of adverse events was lower($\chi^2=4.02, 4.02, P<0.05$). The length of time using Bifidobacteria had no statistically different in Hp eradication rate($\chi^2=1.11, P>0.05$)and treatment-related adverse event rate($\chi^2=0.00, P>0.05$). [Conclusion]Compared with traditional triple therapy,the quadruple regimen of Bifidobacterium or bismuth is more effective in eradicating Hp infection,and the

收稿日期:2019-05-10

基金项目:浙江省卫生和计划生育委员会立项项目(No:2016ZDA017)

作者简介:王珑玲,女,本科,研究方向:消化内科

通讯作者:王珑玲,E-mail:275567418@qq.com

Bifidobacterium combined triple therapy has lower adverse events than the bismuth regimen rate.

Key words: bifidobacterium; colloidal pectin bismuth; Helicobacter pylori; eradication rate; adverse events

幽门螺杆菌(H. pylori, Hp)是一种革兰阴性和微需氧菌,由澳大利亚科学家沃伦和马歇尔于 1983 年成功从慢性胃炎患者的胃黏膜中分离出来。据报道,全世界 Hp 的患病率约 50%。在发展中国家,患病率可升至 80%~90%。目前研究表明, Hp 感染与多种胃十二指肠疾病如 MALT 淋巴瘤、消化性溃疡、胃癌^[1]等密切相关。《Hp 胃炎京都全球共识》^[2]、《多伦多成人 Hp 感染治疗共识》^[3]和《Hp 感染处理的 Maastricht-5 共识》^[4]均强调了 Hp 在胃病发病机制中的重要性,建议根除 Hp 以预防胃癌,早期根除 Hp 存在重大价值。临床常用质子泵抑制剂、克拉霉素和阿莫西林等三联疗法治疗 Hp 感染^[2-4],但近年来传统三联疗法对 Hp 的根除率逐年下降,临床疗效欠佳。目前,多项指南推荐在传统三联方案中添加铋剂以降低 Hp 的耐药性^[2-4],该四联方案疗效较为显著,但其不良反应导致依从性下降^[5]。因此需要对标准方案进行改良或进行辅助治疗。近期研究报道益生菌菌株(尤其是乳酸杆菌,双歧杆菌和布拉氏酵母菌)对 Hp 具有抑制作用。补充益生菌作为辅助治疗可提高 Hp 根除率、降低不良反应发生率^[6],但尚未取得广泛共识。本研究对 Hp 患者分别采用含有胶体果胶铋、双歧杆菌三联活菌散(2 周或 4 周)的四联疗法和传统三联疗法进行治疗,并对不同疗法进行对照研究,报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 8 月~2018 年 8 月在我院消化内科门诊和病房进行胃镜检查的患者共 320 例,310 例完成研究,其中 A 组失访 3 例,B 组失访 2 例,C 组失访 1 例,D 组失访 4 例。明确有 Hp 感染的慢性胃炎或消化性溃疡(并发出血、穿孔除外),年龄 18~70 岁,平均(38.52±10.21)岁。纳入标准^[7]:①确诊 Hp 感染;②2 周内未使用过抗菌药物、铋

剂、益生菌或质子泵抑制剂。排除标准^[8]:①青霉素过敏;②4 周内使用过非甾体抗炎药;③曾行胃大部切除术;④合并有其他严重疾病;⑤妊娠或哺乳期存在用药禁忌;⑥患有精神疾病或不依从者。所有患者均签署知情同意书,研究符合人体试验伦理学标准。采用数字随机表法随机分为 A、B、C、D 4 组,每组完成研究例数分别为 77 例、78 例、79 例、76 例(见表 1)。A 组男 36 例,女 41 例;平均年龄(38.11±10.04)岁;吸烟 25 例、饮酒 30 例、饮茶 27 例;胃炎 56 例,消化性溃疡 24 例。B 组男 34 例,女性 44 例;平均年龄(38.17±9.11)岁;吸烟 23 例、饮酒 32 例、饮茶 24 例;胃炎 60 例,消化性溃疡 20 例。C 组男性 34 例,女性 45 例;平均年龄(38.95±9.08)岁;吸烟 30 例、饮酒 29 例、饮茶 26 例;胃炎 58 例,消化性溃疡 22 例。D 组男性 37 例,女性 39 例;平均年龄(39.17±9.85)岁;吸烟 28 例、饮酒 27 例、饮茶 29 例;胃炎 61 例,消化性溃疡 19 例。见表 1。

1.2 方法

4 组患者均给予埃索美拉唑、阿莫西林和克拉霉素三联疗法治疗。B 组联合使用胶体果胶铋,C 组及 D 组联合使用双歧杆菌三联活菌散具体使用方法见表 2。

1.3 观察指标

观察 4 组患者治疗后的 Hp 根除率;治疗前后胃肠道症状分级评分(GSRS)积分数值;以及治疗期间不良反应发生情况。Hp 感染及根除判定标准参照第 5 次全国 Hp 感染处理共识报告。Hp 感染判定标准:治疗前 1 周内镜下快速尿素酶实验结果阳性。Hp 根除标准:治疗结束后 4~8 周行¹⁴C(¹³C)-尿素呼气试验结果为阴性。胃肠症状采用 GSRS 积分,对比同组病例治疗前后情况,比较治疗后组间症状缓解情况。对比各组间治疗期间不良反应发生率。

表 1 各组患者的基本资料

例, $\bar{x} \pm s$

组别	例数	年龄/岁	男/女	吸烟	饮酒	饮茶	胃炎	消化性溃疡
A 组	77	38.11±10.04	36/41	25	30	27	56	24
B 组	78	38.17±9.11	34/44	23	32	24	60	20
C 组	79	38.95±9.08	34/45	30	29	26	58	22
D 组	76	39.17±9.85	37/39	28	27	29	61	19

表2 各组治疗幽门螺杆菌感染的用药剂量及疗程

组别	埃索美拉唑	克拉霉素	阿莫西林	胶体果胶铋	双歧杆菌三联活菌散
A组	20 mg, 2次/d×14 d	500 mg, 2次/d×14 d	1000 mg, 2次/d×14 d	—	—
B组	20 mg, 2次/d×14 d	500 mg, 2次/d×14 d	1 000 mg, 2次/d×14 d	100 mg, 3次/d×14 d	—
C组	20 mg, 2次/d×14 d	500 mg, 2次/d×14 d	1 000 mg, 2次/d×14 d	—	2 000 mg, 3次/d×14 d
D组	20 mg, 2次/d×14 d	500 mg, 2次/d×14 d	1 000 mg, 2次/d×14 d	—	2 000 mg, 3次/d×28 d

1.4 统计学处理

采用SPSS 23.0统计学软件包进行数据处理分析。计量资料采用 t 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。Hp根除率分别以意向处理分析(ITT,即将失访者归为Hp未根除)和方案分析(PP,仅统计获随访者)进行评估。计数资料采用 χ^2 检验,计量资料采用 t 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Hp根除率

ITT分析显示,HP总根除率为84.40%(270/320),各组根除率分别为67.50%(54/80),90.00%(72/80),92.50%(74/80),87.50%(70/80)。A组分别与B、C、D组比较差异均有统计学意义($\chi^2=6.05、7.81、4.59$,均 $P<0.05$);B组与C、D 2组比较差异均无统计学意义($\chi^2=0.31、0.25$,均 $P>0.05$);C、D组比较差异无统计学意义($\chi^2=1.11$, $P>0.05$)。PP分析显示,HP总根除率为87.10%(270/310),各组根除率分别为70.13%(54/77),92.31%(72/78),93.67%(74/79),92.11%(70/76)。A组分别与B、C、D组比较差异均有统计学意义($\chi^2=12.53、14.67、12.02$,均 $P<0.05$);B组与C、D 2组比较差异均无统计学意义($\chi^2=0.11、0.00$,均 $P>0.05$);C、D组比较差异无统计学意义($\chi^2=0.14$, $P>0.05$)。ITT分析及PP分析均显示B、C、D组的HP根除率均高于A组,且B、C、D组HP根除率无统计学差异。见表3。

2.2 治疗前后GSRs积分

A、B、C、D 4组间治疗前GSRs积分分别为(16.78±4.65)、(15.92±5.03)、(16.45±4.38)、(17.07±4.59),与A组相比,B、C、D组治疗前差异均无统计学意义($t=0.85、0.53、0.05$,均 $P>0.05$)。各组治疗后GSRs积分与治疗前比较差异均有统计学意义($t=9.53、9.02、10.89、14.21$,均

$P<0.05$)。与A组比较,另3组治疗后GSRs积分均更低,差异有统计学意义($t=3.97、7.13、6.83$,均 $P<0.05$)。与B组比较,C、D 2组治疗后GSRs积分均更低,差异有统计学意义($t=4.23、4.31$,均 $P<0.05$)。C、D 2组间治疗后GSRs积分差异无统计学意义($t=0.30$, $P>0.05$)。见表4。

表3 各组抗幽门螺杆菌治疗后效果比较

组别	例数	根除例数	根除率/%
A组	77	54	70.13
B组	78	72	92.31
C组	79	74	93.67
D组	76	70	92.11
总计	310	270	87.10

表4 GSRs积分 分, $\bar{x} \pm s$

组别	例数	治疗前积分	治疗后积分
A组	77	16.78±3.35	10.52±2.41
B组	78	15.92±4.03	8.45±2.29
C组	79	16.45±3.58	5.98±3.09
D组	76	17.07±3.59	5.87±2.84

2.3 治疗期间不良反应发生率

4组患者治疗过程中均未发生重大不良反应。4组中不良反应总发生例数分别为40例(51.95%)、22例(28.21%)、8例(10.13%)、8例(10.53%)。B、C、D组均少于A组($\chi^2=4.27、13.09、15.24$,均 $P<0.05$);与B组比较,C、D 2组不良反应率更低($\chi^2=4.02、4.02$,均 $P<0.05$);C、D 2组不良反应发生率差异无统计学意义($\chi^2=0.00$, $P>0.05$)。见表5。

表 5 4 组幽门螺杆菌感染患者治疗后不良反应发生率比较

例(%)

组别	不良反应/例							不良反应发生数
	恶心呕吐	腹泻	便秘	腹痛	食欲减退	腹胀	皮疹	
A 组	5	7	8	5	7	6	2	40(51.95)
B 组	3	5	2	5	3	3	1	22(28.21)
C 组	2	0	1	1	3	1	0	8(10.13)
D 组	1	2	1	1	2	1	1	9(11.84)

3 讨论

Hp 最初可以起胃黏膜炎症反应,随后进展为慢性胃炎从而导致上皮细胞损伤和胃壁萎缩^[9]。慢性炎症导致活性氧(ROS)的产生,造成 DNA 损伤,进而导致肠上皮细胞突变,肠上皮化生及不典型增生,随后进展为更高级别的病理学改变。随着传统抗 Hp 治疗方案广泛使用, Hp 感染的根治率逐年下降,主要原因之一是抗生素耐药性升高^[4,10-11]。文献报道 Hp 对甲硝唑的耐药率高达 75%~100%,对克拉霉素及喹诺酮的耐药率亦明显上升,四环素及呋喃唑酮有较大的不良反应,对青霉素过敏者清菌患者选择药物尤为困难,迫使人们探讨加用其他药物提高清菌成功率。1989 年,由 Borody 等将铋剂引入抗 Hp 治疗后,其根治率大幅度提高^[12]。但铋剂存在一定的毒性及不良反应^[13],导致患者依从性下降,影响治疗效果。根据 Graham 提出的抗 Hp 治疗方案评价标准,>95%为优秀,90%~95%为良好,<80%为不可接受。因此加入铋剂的三联方案治愈率欠佳。益生菌是宿主肠道菌群中天然存在的活共生微生物,对胃肠道具有保护作用。有研究报道胃内菌群可通过竞争性抑制作用抑制病原菌定植,具体机制包括占据相应位点、与病原菌竞争营养成分、自身产生以及刺激宿主产生抑制微生物的物质等,这也是益生菌辅助根除 Hp 的理论基础。研究者发现 Hp 阴性者胃内乳杆菌属为优势菌群, Hp 阳性无症状者和有症状者乳杆菌属数量和占比均降低,表明胃内菌群可能呈现一种此消彼长的状态^[14]。研究发现益生菌不仅能提高消化道内其他有益菌的数量和活性,避免清菌后带来的肠道菌群失调,而且也可抑制 Hp 在胃黏膜上的生长和繁殖,抑制炎症及免疫反应,稳定胃黏膜屏障,实现对胃黏膜保护作用^[15]。同时相关研究表明,加入益生菌的方案可以显著降低不良反应,提高患者依从性^[16]。依从性的提高可降低抗生素的使用量,进一步降低抗生素耐药性的产生^[6,17]。文献报道,仅使用单菌株益生菌的三联方案疗效大大小

于多菌株与三联方案结合使用时的效果,且部分研究结果表明,单菌株往往表现为无效^[18]。尽管使用辅助益生菌根除 Hp 的效果有所改善,但使用益生菌作为单一疗法已证明可以减少细菌负荷,且对根除 Hp 没有效果^[19-20]。

本研究结果显示在三联方案中加入铋剂或益生菌均能显著提高 Hp 清除率,且两者无明显统计学差异(表 3)。而治疗使用益生菌的 2 组(C 组、D 组)患者 GSRS 积分较三联方案组(A 组)及添加铋剂组(B 组)下降更为显著,且治疗期间 C、D 2 组不良反应发生率更低。C、D 2 组间 Hp 清除率、GSRS 积分改善情况及不良反应发生率均差异无统计学意义。

本研究结果显示,使用双歧杆菌三联活菌散的患者 Hp 清除率、GSRS 积分改善情况及不良反应发生率均明显改善,这与文献报道结果一致^[6,21]。益生菌作用机制尚不明确。目前可能存在的机制:①抗菌物质的产生:乳酸杆菌产生的细菌素对 Hp 有直接抑制作用。双歧杆菌和肠球菌可通过产生热稳定蛋白化合物来抑制 Hp 的活力^[22]。乳酸杆菌和双歧杆菌产生乳酸和乙酸以及过氧化氢以抑制 Hp。乳杆菌可以分泌抑制 Hp 尿素酶活性的代谢物^[23]。②抑制病原菌粘附到肠壁并与微生物病原体竞争表面上皮上存在的有限数量的受体,从而促进病原体排出体外^[23-24];③嗜酸乳杆菌通过 MAPK 和 NF-κB 信号传导减少炎症趋化因子表达、抑制淋巴细胞浸润、促进炎症/抗炎平衡从而调节免疫应答^[25-26],并通过抑制细胞因子信号传导(SOCS)促进抑制炎症反应^[27],从而抑制 Hp 定植;乳杆菌属通过降低炎症因子水平、刺激粘蛋白分泌、抑制细菌生长和抑制 Hp 对胃上皮的粘附来改变免疫反应^[28-29]。研究表明,萨拉瓦里乳酸杆菌可减少胃上皮细胞分泌白细胞介素-8(IL-8),保加利亚乳杆菌可抑制 TLR4 信号途径的激活和 IL-8 的产生,从而抑制炎症反应^[28]。④乳酸杆菌诱导的 sIgA 分泌和黏膜免疫功能增强,从而降低特异性抗幽门螺杆菌

IgG 抗体^[23];因此,益生菌有助于根除 Hp 感染。

综上所述,双歧杆菌三联活菌散加三联疗法治疗 Hp 感染,在提高 Hp 根除率的同时降低了药物治疗期间不良反应,明显提高患者依从性,但双歧杆菌三联活菌散的用药疗程需进一步研究明确。

参考文献

- [1] Liu D, He Q, Liu C. Correlations among Helicobacter pylori infection and the expression of cyclooxygenase-2 and vascular endothelial growth factor in gastric mucosa with intestinal metaplasia or dysplasia[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2010, 25(4): 795-799.
- [2] Sugano K, Tack J, Kuipers E J, et al. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis[J]. *Gut*, 2015, 64(9): 1353-1367.
- [3] Fallone C A, Chiba N, Van Zanten S V, et al. The Toronto Consensus for the Treatment of Helicobacter pylori Infection in Adults[J]. *Gastroenterology*, 2016, 151(1): 51-69. e14.
- [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] Ye J F, Hong J B, Zhu Y, et al. Evaluation of first-line bismuth-containing 7-day concomitant quintuple therapy for Helicobacter pylori eradication[J]. *J Dig Dis*, 2017, 18(12): 704-708.
- [6] Hauser G, Salkic N, Vukelic K, et al. Probiotics for standard triple Helicobacter pylori eradication: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Medicine(Baltimore)*, 2015, 94(17): e685.
- [7] 陆崇,王承党,刘霞. 双歧杆菌与胶体果胶铋四联法治疗幽门螺杆菌感染效果分析[J]. *中华消化杂志*, 2017, 37(12): 848-849.
- [8] 陈淑萍,王磊,余建奎. 益生菌联合三联疗法根除幽门螺杆菌的临床研究[J]. *中华临床感染病杂志*, 2012, 5(2): 98-100.
- [9] M G, R R, C P, et al. Pathogenesis of Helicobacter pylori infection[J]. *Helicobacter*, 2010, 14(s1): 15-20.
- [10] Graham DY, Dore M P. Helicobacter pylori therapy: a paradigm shift[J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2016, 14(6): 577-585.
- [11] Wang YH, Lv ZF, Zhong Y, et al. The internalization of Helicobacter pylori plays a role in the failure of H. pylori eradication[J]. *Helicobacter*, 2017, 22(1): 111.
- [12] Borody TJ, Cole P, Noonan S, et al. Recurrence of duodenal ulcer and Campylobacter pylori infection after eradication[J]. *Med J Aust*, 1989, 151(8): 431-435.
- [13] Graham DY, Lee SY. How to Effectively Use Bismuth Quadruple Therapy: The Good, the Bad, and the Ugly [J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2015, 44(3): 537-563.
- [14] 蒲瑞雪,郭红,廖亚玲,等. 幽门螺杆菌感染对胃内正常菌群结构的影响[J], 2010, 32(5): 450-453.
- [15] Parvez S, Malik K, Kang S, et al. Probiotics and their fermented food products are beneficial for health[J]. *J Applied Microbiol*, 2010, 100(6): 1171-1185.
- [16] Padilla Ruiz M, Fernandez Aguiar ME, Arce Nunez M, et al. Lactobacillus rhamnosus GG supplementation to reduce side-effects of anti-Helicobacter pylori treatment[J]. *Rev Gastroenterol Peru*, 2013, 33(2): 121-30.
- [17] 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.
- [18] Mcfarland LV, Huang Y, Wang L, et al. Systematic review and meta-analysis: Multi-strain probiotics as adjunct therapy for Helicobacter pylori eradication and prevention of adverse events[J]. *United European Gastroenterol J*, 2016, 4(4): 546-561.
- [19] KE, MZ, FB. Saccharomyces Boulardii in Helicobacter Pylori Eradication in Children: A Randomized Trial From Iran[J]. *Iran J Pediatr*, 2016, 26(1): e3768.
- [20] Wang Y H, Huang Y. Effect of Lactobacillus acidophilus and Bifidobacterium bifidum supplementation to standard triple therapy on Helicobacter pylori eradication and dynamic changes in intestinal flora[J]. *World J Microbiol Biotechnol*, 2014, 30(3): 847-853.
- [21] Lü M, Yu S, Deng J, et al. Efficacy of Probiotic Supplementation Therapy for Helicobacter pylori Eradication: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials [J]. *PLoS One*, 2016, 11(10): e0163743.
- [22] Collado MC, Gonzalez A, Gonzalez R, et al. Antimicrobial peptides are among the antagonistic metabolites produced by Bifidobacterium against Helicobacter pylori[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2005, 25(5): 385-391.
- [23] Organisation W G. World Gastroenterology Organisation Global Guideline: Helicobacter pylori in developing countries[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2011, 45(5): 383-388.
- [24] Mack DR, Michail S, Wei S, et al. Probiotics inhibit enteropathogenic E. coli adherence in vitro by inducing intestinal mucin gene expression [J]. *Am J Physiol*, 1999, 276(4 Pt 1): G941-G950.
- [25] Hwang S W, Kim N, Kim J M, et al. Probiotic suppression of the H. pylori-induced responses by conjugated linoleic acids in a gastric epithelial cell line[J]. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2012, 86(6): 225-231.

参考文献

- [1] Maeda C, Endo S, Mori Y, et al. The ability of positron emission tomography/computed tomography to detect synchronous colonic cancers in patients with obstructive colorectal cancer[J]. *Mol Clin Oncol*, 2019, 10(4): 425-429.
- [2] Liu D, Li J, He P, et al. Short-and long-term outcomes of totally robotic versus robotic-assisted right hemicolectomy for colon cancer: A retrospective study[J]. *Medicine(Baltimore)*, 2019, 98(13):15028-15029.
- [3] 阿布都克尤木江·阿布力孜, 努尔阿米娜·肉孜, 戴国朝, 等. CT 仿真结肠镜与电子结肠镜诊断结肠癌的对比如分析[J]. *影像研究与医学应用*, 2018, 2(17):199-200.
- [4] 李东言, 杜斌, 郑燕君, 等. 结肠癌经肠镜诊断及病理结果与 CEA、CA199 水平的相关性分析[J]. *中国实验诊断学*, 2018, 22(10):1744-1746.
- [5] 吴东, 周炜洵, 杨红, 等. 放大色素内镜联合窄带成像对炎症性肠病相关异型增生和结直肠癌的诊断价值[J]. *中华消化内镜杂志*, 2017, 34(3):163-168.
- [6] Bowles EJA, Yu O, Ziebell R, et al. Cardiovascular medication use and risks of colon cancer recurrences and additional cancer events: a cohort study[J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1):270-270.
- [7] Hirata H, Azuma K, Kasetani T, et al. Successful One-Stage Operation for Transverse Colon Cancer with Gastrocolic Fistula and Synchronous Rectal Cancer[J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2019, 46(3):598-600.
- [8] Yamamoto T, Suzuki N, Tanaka H, et al. A Case of Locally Re-Recurrent Colon Cancer Involving the Iliac Bone That Underwent Curative Resection[J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2019, 46(3):526-528.
- [9] 陈华. 腹部 CT 增强扫描在结肠癌患者术前病情分期评估中的应用[J]. *浙江中西医结合杂志*, 2018, 28(6):504-505.
- [10] 李东言, 杜斌, 郑燕君, 等. 经结肠镜标本取材及 CEA、CA125 水平与结肠癌的关系研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2019, 29(1):113-116.
- [11] 李建琦, 程梦华, 龚素琴, 等. 醋酸联合靛胭脂染色的 2 种方式对判别早期胃癌边界的比较[J]. *临床消化病杂志*, 2018, 30(5):271-275.
- [12] 何珈皓, 庞美志, 韦树理, 等. 内镜窄带成像技术联合靛胭脂染色对早期胃癌及癌前病变的诊断价值[J]. *微创医学*, 2018, 13(2):241-242.
- [13] 王蓉, 黄惠泉, 王富文, 等. 乙酸染色结合窄带成像内镜对早期结直肠癌和癌前病变的诊断价值[J]. *胃肠病学*, 2014, 24(11):655-660.
- [14] 张立卫, 刘云霞, 刘东国, 等. I-Scan 技术联合靛胭脂染色在结直肠息肉性质诊断中的临床应用[J]. *中国社区医师*, 2018, 34(20):124-126.
- [15] 祝志太, 徐月红, 熊艳艳, 等. 黏膜染色提高早期大肠癌的诊断率及内镜下治疗的临床研究[J]. *临床消化病杂志*, 2012, 24(3):170-171.
- [16] 颜琼, 吕沐瀚, 杨丹, 等. 智能分光比色技术与靛胭脂染色大肠镜检查随机对照试验 Meta 分析[J]. *中国内镜杂志*, 2016, 22(12):30-38.
- [17] 支杰华, 丁岩冰, 吴健, 等. 全结肠染色内镜与常规肠镜结肠息肉检出率的对比观察[J]. *中华消化内镜杂志*, 2013, 30(7):400-402.
- [18] 葛海锋, 卓冰雷, 施中华, 等. 靛胭脂染色结肠镜对早期结肠癌的诊断意义研究[J]. *中国内镜杂志*, 2015, 21(7):680-683.
- [19] 徐林生, 梁丁保. 靛胭脂染色在高危人群常规大肠镜中的临床应用价值[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2013, 24(3):1281-1282.
- [26] Mack DR, Ahrne S, Hyde L, et al. Extracellular MUC3 mucin secretion follows adherence of *Lactobacillus* strains to intestinal epithelial cells in vitro[J]. *Gut*, 2003, 52(6):827-833.
- [27] Lee JS, Paek NS, Kwon OS, et al. Anti-inflammatory actions of probiotics through activating suppressor of cytokine signaling (SOCS) expression and signaling in *Helicobacter pylori* infection: a novel mechanism[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2010, 25(1):194-202.
- [28] Matjaz, Homan, Orel. Are probiotics useful in *Helicobacter pylori* eradication? [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(37):10644-10653.
- [29] Paolo R. Use of probiotics in the fight against *Helicobacter pylori*[J]. *World J Gastrointest Pathophysiol*, 2014, 5(4):384-384.

(上接第 529 页)