

## 根除儿童口腔幽门螺杆菌预防胃内幽门螺杆菌感染的多中心研究

黄超<sup>1</sup>, 彭伟强<sup>2</sup>, 吴海涛<sup>3</sup>, 程水颖<sup>2</sup>, 陈姣姣<sup>4</sup>, 赵庆波<sup>5</sup>, 钟海彬<sup>6</sup>, 马健<sup>7</sup>, 赵莉<sup>4</sup>

1. 广州医科大学附属深圳沙井医院(深圳市中西医结合医院)脾胃病科, 广东 深圳 518104; 2. 东莞口腔医院综合科, 广东 东莞 523000; 3. 东莞口腔医院种植科, 广东 东莞 523000; 4. 东莞口腔医院牙周科, 广东 东莞 523000; 5. 广东医创时代科技发展有限公司, 广东 广州 511442; 6. 五华县中医医院内科II区, 广东 梅州 514400; 7. 青海省黄南藏族自治州人民医院, 青海 黄南 811300

**【摘要】目的:**探讨根除儿童口腔幽门螺杆菌(*Hp*)预防胃内*Hp*感染的可能性。**方法:**采用多中心前瞻随机研究,选取口腔*Hp*阳性但胃内*Hp*阴性的幼儿园儿童共计427例,随机分为使用“无幽梅”牙膏组与普通牙膏组,分别接受“无幽梅”牙膏和普通牙膏。疗程结束后,再次检测口腔*Hp*,将口腔*Hp*阳性及阴性患者各分为一组,1年后行C<sup>13</sup>呼气试验检查,分析两组患者胃内*Hp*感染情况。口腔*Hp*检测方法采用特异度及敏感度双高的套式PCR方法。**结果:**随访1年,口腔*Hp*阴性组胃内*Hp*感染率为0.51%,口腔*Hp*阳性组胃内*Hp*感染率为6.51%,两组统计差异具有显著性( $P<0.01$ )。**结论:**儿童根除口腔*Hp*可以降低胃内*Hp*感染的发生。

**【关键词】**口腔;胃;儿童;幽门螺杆菌感染

**【中图分类号】**R37;R573

**【文献标志码】**A

**【文章编号】**1005-202X(2021)06-0785-03

## A multicenter study on eradication of oral *Helicobacter pylori* in children to prevent gastric *Helicobacter pylori* infection

HUANG Chao<sup>1</sup>, PENG Weiqiang<sup>2</sup>, WU Haitao<sup>3</sup>, CHENG Shuiying<sup>2</sup>, CHEN Jiaojiao<sup>4</sup>, ZHAO Qingbo<sup>5</sup>, ZHONG Haibin<sup>6</sup>, MA Jian<sup>7</sup>, ZHAO Li<sup>4</sup>

1. Department of Spleen and Stomach, Shenzhen Shajing Hospital Affiliated to Guangzhou Medical University (Shenzhen Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine), Shenzhen 518104, China; 2. General Department, Dongguan Dental Hospital, Dongguan 523000, China; 3. Department of Dental Implantation, Dongguan Dental Hospital, Dongguan 523000, China; 4. Department of Periodontology, Dongguan Dental Hospital, Dongguan 523000, China; 5. Guangdong Etron Technology Development Co., Ltd, Guangzhou 511442, China; 6. Internal Medicine Area II, Wuhua Hospital of Traditional Chinese Medicine, Meizhou 514400, China; 7. People's Hospital of Huangnan Tibetan Autonomous Prefecture of Qinghai Province, Huangnan 811300, China

**Abstract: Objective** To investigate the possibility of preventing gastric *Helicobacter pylori* (*Hp*) infection by eradicating oral *Hp* in children. **Methods** A multicenter prospective randomized study was conducted on 427 kindergarten children who had *Hp* positive expression in oral cavity but *Hp* negative expression in stomach. According to the treatment, the children were randomly divided into two groups, namely wuyoumei toothpaste group and ordinary toothpaste group. After the completion of treatment course, oral *Hp* was detected again, and according to the detection results, the children were grouped into oral *Hp* positive expression group and negative expression group. One year later, C<sup>13</sup> breath test was performed to analyze the gastric *Hp* infection in two groups. In the study, oral *Hp* was detected by nested PCR with high specificity and high sensitivity. **Results** One-year follow-up showed that the gastric *Hp* infection rate was 0.51% in oral *Hp* negative expression group and 6.51% in oral *Hp* positive expression group, with significant differences between two groups ( $P<0.01$ ). **Conclusion** Eradication of oral *Hp* in children can reduce the incidence of gastric *Hp* infection.

**Keywords:** oral cavity; stomach; children; *Helicobacter pylori* infection

### 前言

大多数幽门螺杆菌(*Hp*)患者是在体检中发现的,有70%的人感染*Hp*后没有症状,10%的人可能存在消化不良,10%~20%的人可能有消化道溃疡。很多无症状感染患者会发生*Hp*相关性胃炎,尽管无

**【收稿日期】**2021-04-19

**【基金项目】**广东省医学科研基金(B2019242)

**【作者简介】**黄超,硕士,副主任医师,研究方向:胃粘膜保护及内镜下微创治疗, E-mail: hc2558@126.com

**【通信作者】**赵莉,博士,科主任, E-mail: zhaoli790@126.com

症状,但胃粘膜已经发生炎症,不进行干预治疗,部分患者在炎症基础上发生萎缩或肠上皮化生,进一步导致低级别乃至高级别上皮内瘤变等癌前病变,最后甚至恶变为癌。目前国际共识是,不管有没有症状和并发症,*Hp*感染性胃炎都是一种传染性疾病,一旦发现,必须根除*Hp*。但目前根除*Hp*的主要方法为PPI联合铋剂及两种抗生素,这一方法不适用于患儿,且不少患儿采用不规范治疗导致*Hp*耐药<sup>[1]</sup>。另外,中国人平均*Hp*感染率高达59%,其中儿童的感染率平均为40%,即便是无症状儿童感染率也非常高,如四川省南充市无症状儿童*Hp*感染的流行病学调查显示*Hp*阳性率为18.16%(223/1 228)<sup>[2]</sup>。我国各地区*Hp*感染率差异显著<sup>[3]</sup>。这么高的感染率和地区差异性是因为*Hp*存在于口腔中,主要传播途径为“口-口”传播,中国口腔卫生及使用公筷习惯差异是导致上述情况的主要原因。可否通过杀灭口腔中的*Hp*对

传染源和传播途径加以控制,从而降低胃内*Hp*感染率呢?本研究针对这个设想进行探讨。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

本研究选取2019年11月~2020年12月间在广东省深圳市2所幼儿园、广东省东莞市2所幼儿园、广东省梅州市1所幼儿园以及青海省黄南藏族自治州2所幼儿园就读的儿童,口腔*Hp*阳性,但血清*Hp*抗体阴性并C<sup>13</sup>呼气试验阴性儿童共计427例,平均年龄(4.6±1.2)岁。将患者随机分为“无幽梅”抗*Hp*牙膏治疗试验组与普通牙膏治疗对照组。两组患儿性别、年龄、牙菌斑指数、父母亲口腔保健态度指数、儿童口腔清洁能力、少数民族占比以及生活质量指数等一般资料见表1。两组开始治疗前各项基本状况指标均无统计学差异( $P>0.05$ ),具有可比性。

表1 两组对象基本资料比较  
Tab.1 Comparison of basic information between two groups

组别	性别(男/女)	年龄/岁	牙菌斑指数	父母亲口腔保健态度指数	儿童口腔清洁能力指数	民族(少数民族占比)	生活质量指数
普通牙膏组( $n=213$ )	112/101	4.60±1.20	4.43±3.32	29.78±12.88	4.28±4.45	32.86%	63.08±4.58
“无幽梅”牙膏组( $n=214$ )	112/102	4.60±1.23	4.45±3.42	29.67±12.56	4.19±4.53	33.18%	63.08±4.57
$P$ 值	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

### 1.2 纳入和排除标准

纳入标准:①年龄3周岁(含)至6周岁(含)儿童,性别不限;②口腔*Hp*检测阳性:采用套式PCR技术对*Hp*基因组DNA 860 bp片段的两套引物进行分析,这些引物已被其他研究人员报道为高度敏感和特异的;③血清*Hp*抗体阴性及C<sup>13</sup>呼气试验阴性;④1个月内未服用抗生素。

排除标准:①对黄芩、金银花、乌梅过敏的儿童;②不能按照要求刷牙的儿童;③不愿意参与研究的儿童。

### 1.3 方法

研究对象按照1:1比例,随机分为使用“无幽梅”牙膏试验组与使用普通牙膏对照组。试验组和对照组每天早晚各刷牙1次,每次不少于3 min,连续3个月,疗程结束后采用套式PCR技术对*Hp*基因组DNA 860 bp片段的两套引物进行分析。口腔*Hp*根除率是指疗程结束后,套式PCR复查口腔*Hp*阴性所占的比例。之后,重新分组,将口腔*Hp*阳性及阴性的患者各分为一组,分别为口腔*Hp*阳性组及口腔*Hp*阴性组,1年后,行C<sup>13</sup>呼气试验检查,分析两组患者胃内*Hp*感染情况。

### 1.4 质量控制

为防止偏倚的发生:①严格执行随机双盲试验,分组符合均衡性检验标准;②两种牙膏均由广东医创时代科技发展有限公司赠送,普通牙膏除未添加3种天然药物外,其余包括外包装、膏体成分、膏质色泽与“无幽梅”牙膏保持一致;③采用儿童圆弧刷牙法:刷前牙时上下牙齿相对,选择直径较细的小头软毛牙刷(由广东医创时代科技发展有限公司赠送),放在上颌最后一颗磨牙的颊侧,以圆弧的动作从上颌牙龈拖拉到下颌牙龈。

### 1.5 统计学方法

运用SPSS 22.0进行数据分析。计量资料用均数±标准差描述,采用成组*t*检验;计数资料采用卡方检验。 $P<0.05$ 认为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 使用“无幽梅”牙膏的试验组与使用普通牙膏的对照组口腔*Hp*根除率比较

3个月疗程结束后,普通牙膏组未完成试验12人,口腔*Hp*根除例数25例,根除率为12.43%(25/201)。“无幽梅”牙膏组未完成试验11人,口腔*Hp*根除例数为192

例,根除率为94.58%(192/203),两组牙膏口腔 $Hp$ 根除率比较差异具有统计学意义( $P<0.01$ )。

## 2.2 口腔 $Hp$ 阳性组与口腔 $Hp$ 阴性组胃内 $Hp$ 感染率比较

口腔 $Hp$ 阴性组合计217人,口腔 $Hp$ 阳性组合计187人。1年后口腔 $Hp$ 阴性组未进行 $C^{13}$ 呼气试验21人,未完成试验率为9.68%(21/217),经 $C^{13}$ 呼气试验证实胃内 $Hp$ 阳性患者1人,感染率为0.51%(1/196);口腔 $Hp$ 阳性组失访18人,失访率为9.63%(18/187),经 $C^{13}$ 呼气试验证实胃内 $Hp$ 阳性患者11人,感染率为6.51%(11/169)。两组胃内 $Hp$ 感染率具有统计学差异( $P<0.01$ )。

## 3 讨论

口腔内存在 $Hp$ 且与多种口腔疾病密切相关<sup>[4]</sup>。Leimola-Virtanen等<sup>[5]</sup>对发生在颊粘膜(11例)、唇粘膜(6例)、唇沟处粘膜(4例)、舌部(4例)、颊侧附着龈(2例)以及腭侧牙龈(2例)共29例口腔溃疡作活体检查,病程1月~10年不等,粘膜损害表现为周围绕以苔藓样改变的溃疡16例,单个萎缩性溃疡者7例,阿弗它溃疡6例,所有活检标本均行 $Hp$  DNA原位检测,其中6例 $Hp$  DNA阳性, $Hp$  DNA定位于溃疡的表面或靠近溃疡面的上皮细胞中,甚至在肉芽组织中亦见到 $Hp$  DNA,且发现 $Hp$  DNA阳性的溃疡均位于颊粘膜,由此可见口腔溃疡的发生可能与 $Hp$ 感染相关。Desai等<sup>[6]</sup>对牙菌斑和胃中 $Hp$ 的相关性研究发现,24例消化不良患者的 $Hp$ 检测,牙菌斑为98%,胃体部为70%,胃窦部为67%,抗 $Hp$ 治疗后,患者胃粘膜中 $Hp$ 均根除,而牙菌斑中则持续存在,故 $Hp$ 再感染可能来源于牙菌斑中的 $Hp$ 。Shames等<sup>[7]</sup>研究发现牙菌斑中的 $Hp$ 酶切图谱与胃粘膜标本中一致,证实不同部位感染相同菌株的 $Hp$ 。Schein等<sup>[8]</sup>发现 $Hp$ 的自然“居住地”是牙周袋,这样一个良好的微需氧环境适合 $Hp$ 生存。Shimada等<sup>[9]</sup>用PCR检测胃炎患者唾液中的 $Hp$ ,结果发现阳性率为24.3%,说明口腔是 $Hp$ 的一个寄居部位。上述研究提供了以下科学论据,包括口腔内存在 $Hp$ , $Hp$ 可存在口腔粘膜、牙菌斑、牙周袋以及唾液中,口腔 $Hp$ 与多种口腔疾病密切相关,口腔 $Hp$ 与胃内 $Hp$ 同源,根除胃内 $Hp$ 的方法不能根除口腔 $Hp$ 。但可否通过根除口腔 $Hp$ 降低胃内 $Hp$ 感染率,如果可能,将有重要意义,特别是针对儿童胃内 $Hp$ 感染的预防有重要意义。 $Hp$ 被列为一类

致癌因子,其重要原因之一就是儿童期感染 $Hp$ ,导致 $Hp$ 长期存在于人体内,进而有发生胃癌的可能性。事实上,Berkowicz等<sup>[10]</sup>研究某个弱智学校学员的 $Hp$ 感染率,该校学员通过“口-口”传播 $Hp$ 相关疾病的机率很高,对该校的进一步调查发现学员血清中 $Hp$ 抗体阳性率达60%~80%。因此根除口腔 $Hp$ 可能是防止胃 $Hp$ 感染的重要措施。为此,本研究从儿童角度出发,采用前瞻随机研究,口腔 $Hp$ 阳性及阴性儿童随访1年,结果表明胃内感染率存在统计学差异。其次,本研究再次证实“无幽梅”中药牙膏根除口腔 $Hp$ 的可行性,也为挖掘中国传统医学,从中医药角度出发研制抗 $Hp$ 方法提供了全新思路<sup>[11]</sup>,更为重要的是本研究为从儿童出发预防 $Hp$ 感染提供了新手段。

## 【参考文献】

- [1] 刘洋,雷琴.重庆市幽门螺杆菌感染儿童社会特征和耐药性分析[J].现代消化及介入诊疗,2020,25(11):1501-1504.  
LIU Y, LEI Q. Analysis of social characteristics and drug resistance of children with *Helicobacter pylori* infection in Chongqing [J]. Modern Digestion & Intervention, 2020, 25(11): 1501-1504.
- [2] 杨雪利,何刚,田鹏,等.四川省南充市无症状儿童幽门螺杆菌感染的流行病学调查[J].现代消化及介入诊疗,2020,25(11):1460-1463.  
YANG X L, HE G, TIAN P, et al. Epidemiological investigation of *Helicobacter pylori* infection in asymptomatic children in Nanchong City, Sichuan Province [J]. Modern Digestion & Intervention, 2020, 25(11): 1460-1463.
- [3] 牛海静,苏秉忠.内蒙古地区幽门螺杆菌感染的流行病学研究现状[J].现代消化及介入诊疗,2019,24(2):216-218.  
NIU H J, SU B Z. Epidemiological study on *Helicobacter pylori* infection in Inner Mongolia [J]. Modern Digestion & Intervention, 2019, 24(2): 216-218.
- [4] EL BATAWI H Y, VENKATACHALAM T, FRANCIS A, et al. Dental caries-a hiding niche for *Helicobacter pylori* in children [J]. J Clin Pediatr Dent, 2020, 44(2): 90-94.
- [5] LEIMOLA-VIRTANEN R E, HAPPONEN R P, SYJANEN S M. Cytomegalovirus (CMV) and *Helicobacter pylori* ( $Hp$ ) found in oral mucosal ulcers [J]. J Oral Pathol Med, 1995, 24(1): 14-17.
- [6] DESAI H G, GILL H H, SHANKARAN K, et al. Dental plaque: a permanent reservoir of *Helicobacter pylori*? [J]. Scand J Gastroenterol, 1991, 26(11): 1205-1208.
- [7] SHAMES B, KRAJDEN S, FUKSA M, et al. Evidence for the occurrence of the same strain of *campylobacter pylori* in the stomach and dental plaque [J]. J Clin Microbiol, 1989, 12(27): 2849-2850.
- [8] SCHEIN W, MERYN S. *Helicobacter pylori* and the mouth cavity-overview and perspectives [J]. Wien Klin Wochenschr, 1994, 106(17): 547-549.
- [9] SHIMADA T, OGURA K, OTA S I, et al. Identification of *Helicobacter pylori* in gastric specimens, gastric juice, saliva, and faeces of Japanese patients [J]. The Lancet, 1994, 343(8913): 1636-1637.
- [10] BERKOWICZ J, LEE A. Person-to-person transmission of *Campylobacter pylori* [J]. Lancet, 1987, 2(8560): 680-681.
- [11] 吴伟浩,张万岱.中医药防治幽门螺杆菌[J].现代消化及介入诊疗,2020,25(5):557-560.  
WU W H, ZHANG W D. Prevention and treatment of *Helicobacter pylori* with traditional Chinese Medicine [J]. Modern Digestion & Intervention, 2020, 25(5): 557-560.

(编辑:黄开颜)