

临床研究

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2016.02.012

抗幽合剂联合四联疗法治疗慢性胃炎合并幽门螺杆菌阳性患者 25 例临床观察

汪楠¹, 王垂杰^{2*}, 李玉锋²

(1. 辽宁中医药大学, 辽宁省沈阳市皇姑区崇山东路 79 号, 110032; 2. 辽宁中医药大学附属医院)

摘要 目的 评价抗幽合剂联合四联疗法对慢性胃炎合并幽门螺杆菌 (Hp) 阳性患者 Hp 根除率的影响。方法 将 75 例慢性胃炎合并 Hp 阳性患者随机分为对照组、辨证组、抗幽组各 25 例。对照组给予西药四联疗法 (奥美拉唑肠溶胶囊每次 20 mg, 阿莫西林胶囊每次 1 g 或克拉霉素胶囊每次 500 mg, 左氧氟沙星片每次 200 mg, 枸橼酸铋钾冲剂每次 220 mg 口服, 均每日 2 次); 辨证组给予西药四联疗法加中医辨证论治汤剂口服, 每日 1 剂, 每日 2 次; 抗幽组给予西药四联疗法加抗幽合剂口服, 每日 1 剂, 每日 2 次。各组均治疗 14 天。分别于治疗前后评价各组患者主要症状评分、中医脾胃疾病患者报告临床结局 (PRO) 量表评分, 以及血、尿、便常规和肝功能、肾功能等安全性指标, 并于停药 30 天后检测各组患者 Hp 转阴情况。结果 对照组 Hp 转阴 17 例、Hp 根除率为 68.0%, 抗幽组为 23 例、95.8%, 辨证组为 19 例、76.0%, 抗幽组与辨证组 Hp 根除率均高于对照组 ($P < 0.01$)。治疗后各组患者主要症状积分与 PRO 量表各症状、维度、总分均较治疗前显著明显降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 治疗后各组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗前后各组安全性指标比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论 抗幽合剂联合西药四联疗法能够提高慢性胃炎合并 Hp 阳性患者的 Hp 根除率, 并能安全有效地改善患者临床症状。

关键词 慢性胃炎; 幽门螺杆菌; 抗幽合剂; 四联疗法

幽门螺杆菌 (Hp) 是定植于胃黏膜上皮表面的一种微需氧革兰氏阴性菌, 与慢性胃炎、消化性溃疡、胃癌、胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤的发病均密切相关^[1]。Hp 感染是目前世界上最常见的致病菌感染, 我国 Hp 感染率高达 42% ~ 90%, 其中成人达 40% ~ 60%^[2]。Hp 感染者中, 85% 以上最终会发展成胃炎, 15% ~ 20% 会发展成消化性溃疡, 少于 1% 的患者会发展成胃癌^[3]。研究证实, Hp 根除治疗可使慢性胃炎得到明显改善, 炎性细胞显著降低^[4]。所以临床上采取有效的治疗措施根除 Hp, 对于预防和治疗因 Hp 感染所致的慢性胃炎及其他相关性疾病具有重要的实际意义。

目前根除 Hp 的治疗方案主要有三联疗法、四联疗法、序贯疗法和伴同疗法等四种, 方案中常用的抗生素包括甲硝唑、克拉霉素、阿莫西林、左氧

氟沙星等, 随着抗生素的广泛应用, Hp 对这些抗生素耐药率正逐年上升, 成为根除 Hp 失败的主要原因, 同时以上根除方案还存在副作用大、治疗费用高等诸多缺点^[5-8]。中药在临床治疗 Hp 感染中的作用突出, 不仅可以直接抑杀 Hp, 还能通过对机体的整体调节创造不利于 Hp 生长或繁殖的内环境, 两者相辅相成, 从而达到治疗 Hp 感染的目的^[9]。本研究应用抗幽合剂联合四联疗法进行 Hp 根除治疗, 对 Hp 根除率、症状及不良反应发生情况进行评价, 报告如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准及中医辨证标准

慢性胃炎西医诊断标准参照《中国慢性胃炎共识意见》^[10]。

中医辨证标准参照《慢性浅表性胃炎中医诊疗共识意见》^[11]制定, 分为肝胃不和证、脾胃虚弱 (寒) 证、脾胃湿热证、肝胃郁热证、胃阴不足证。

基金项目: 国家科技重大专项 (2010ZX09401-304); 2012 年辽宁省中医药临床学 (专科) 能力建设项目 (2012-Lnzyxhk-03)

* 通讯作者: lnzyxhk@163.com

1.2 纳入标准

符合上述诊断及中医辨证标准; 年龄 18 ~ 65 岁, 沈阳市常住人口; ^{13}C 尿素呼气试验 Hp 阳性, 且检查前两周内均未使用质子泵抑制剂 (PPI)、 H_2 受体拮抗剂 (H_2RA)、铋剂及抗生素药物; 签署知情同意书。

1.3 排除标准

慢性萎缩性胃炎伴中重度异型增生, 和 (或) 中重度肠上皮化生者; 合并严重心血管、脑血管疾病, 肝、肾功能不全, 造血系统等严重原发性疾病及精神病患者; 丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、尿素氮 (BUN)、血肌酐 (Cr) 超过正常值 1.5 倍者; 有其他并发症影响疗效观察及对试验药物有禁忌的疾病患者; 妊娠及哺乳期妇女; 过敏体质及对多种药物过敏者; 正在参加其他临床试验者。

1.4 脱落标准

受试者依从性差, 影响有效性评价者; 试验过程中自行退出或联合用药, 特别是合用对试验药物影响较大的药物, 影响有效性判断者; 因其他各种原因疗程未结束退出试验、失访或死亡的病例; 资料不全, 影响有效性判断者。

1.5 一般资料

收集 2014 年 4 ~ 7 月辽宁中医药大学附属医院门诊慢性胃炎合并 Hp 阳性患者 75 例。应用 SPSS17.0 软件, 采用整体分层区组随机化方法分为辨证组、抗幽组与对照组各 25 例。辨证组中男 10 例, 女 15 例; 平均年龄 (46.56 ± 13.38) 岁; 平均病程 (3.16 ± 0.83) 年。抗幽组中男 5 例, 女 20 例; 平均年龄 (41.35 ± 12.28) 岁; 平均病程 (2.48 ± 0.89) 年。对照组中男 3 例, 女 22 例; 平均年龄 (47.84 ± 13.09) 岁; 平均病程 (3.07 ± 0.92) 年。各组患者一般资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

本研究遵循赫尔辛基宣言 (1996 年版) 和中国有关临床试验研究规范、法规进行, 通过辽宁中医药大学附属医院伦理委员会批准 [审查批件号: 2013CS (KT) -013-01]。

2 方法

2.1 治疗方法

对照组给予西药四联疗法, 口服奥美拉唑肠溶胶囊每次 20 mg (常州四药制药有限公司, 国药准字 H10950086), 阿莫西林胶囊每次 1.0 g (山东鲁抗医药股份有限公司, 国药准字 H19993034) 或克

拉霉素胶囊每次 500 mg (浙江亚太药业股份有限公司, 国药准字 H20058223), 左氧氟沙星片每次 200 mg (湖南迪诺制药股份有限公司, 国药准字 H20057425), 枸橼酸铋钾冲剂每次 220 mg (丽珠集团丽珠制药厂, 国药准字 H10900086), 均每日 2 次, 共 14 天。

辨证组在对照组基础上加中药辨证方剂水煎口服, 每日 1 剂, 每日 2 次, 共 14 天。中药辨证用药方案及剂量参照《慢性浅表性胃炎中医诊疗共识意见》^[8]: 肝胃不和证采用柴胡疏肝散加减, 脾胃虚弱 (寒) 证采用六君子汤加减, 脾胃湿热证采用连朴饮加减, 肝胃郁热证采用化肝煎加减, 胃阴不足证采用沙参麦冬汤加减。

抗幽组在对照组基础上加抗幽合剂水煎剂口服, 每日 1 剂, 每日 2 次, 共 14 天。抗幽合剂组成: 黄芪 8 g, 蒲公英 20 g, 苦参 6 g, 黄芩 4 g, 黄连 5 g。本研究中所有中药均由辽宁中医药大学附属医院中药局煎制。

2.2 观察指标及方法

停药 30 天后各组患者均在辽宁中医药大学附属医院门诊部呼气试验中心进行 ^{13}C 尿素呼气试验检测 Hp (HG-4RIS300 ^{13}C 红外光谱仪, 北京华亘安邦科技有限公司)。

治疗前后评价患者主要症状包括胃胀、胃痛、恶心呕吐、嗝气、反酸、烧心积分^[9]及中医脾胃疾病患者报告临床结局 (PRO) 量表^[10]评分。

治疗前后检测患者血、尿、便常规及大便潜血, 肝、肾功能, 心电图, 并记录不良事件。

2.3 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计分析软件, 计数资料采用 χ^2 检验, 计量资料采用 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 正态分布且方差齐的两组比较采用独立样本资料的 t 检验、多组比较采用方差分析, 等级资料用秩和检验。

3 结果

治疗结束时抗幽组脱落 1 例, 纳入分析 24 例, 其他两组纳入患者均完成治疗。

3.1 各组患者 Hp 根除率比较

停药 30 天后 Hp 转阴患者分别为对照组 17 例 (68.0%), 辨证组 19 例 (76.0%), 抗幽组 23 例 (95.8%), 抗幽组 Hp 根除率显著高于对照组 ($P < 0.01$), 其他组间比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 1 各组慢性胃炎合并幽门螺杆菌阳性患者治疗前后患者报告临床结局量表评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	消化不良	反流	排便	总体状态	精神状态	社会功能	健康满意	总分
对照组	治疗前	25	19.72 ± 8.11	5.96 ± 4.30	1.60 ± 1.47	2.80 ± 1.83	6.96 ± 3.01	2.40 ± 2.48	5.64 ± 3.28	47.84 ± 13.09
	治疗后	25	8.44 ± 3.18**	1.16 ± 1.38**	0.12 ± 0.44**	1.80 ± 1.12**	3.28 ± 1.93**	1.36 ± 1.11	2.68 ± 1.28**	18.76 ± 7.36**
辨证组	治疗前	25	17.64 ± 8.11	6.80 ± 3.91	1.84 ± 1.65	2.48 ± 1.90	6.08 ± 3.16	1.76 ± 1.99	3.79 ± 3.44	46.56 ± 13.38
	治疗后	25	7.88 ± 2.88**	1.12 ± 1.72**	0.04 ± 0.20**	1.60 ± 1.12*	3.12 ± 1.90**	1.72 ± 1.31	3.13 ± 1.51**	17.48 ± 6.83**
抗幽组	治疗前	25	18.79 ± 8.58	6.33 ± 4.58	1.42 ± 1.59	2.00 ± 1.50	5.92 ± 3.16	2.21 ± 1.96	4.38 ± 3.05	46.91 ± 13.38
	治疗后	24	8.21 ± 6.00**	1.83 ± 2.43**	0.25 ± 0.61**	1.46 ± 1.18	3.04 ± 2.65**	1.46 ± 1.74*	2.96 ± 2.61**	17.00 ± 7.67**

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

3.2 各组患者治疗前后 PRO 量表评分比较

表 1 示, 治疗后各组患者 PRO 量表中消化不良、反流、排便、精神状态、健康满意及总分均较本组治疗前下降, 对照组和辨证组总体状态以及抗幽组的社会功能评分亦较治疗前下降 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。各组治疗后 PRO 量表各症状、维度及总分比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3.3 各组患者治疗前后症状积分比较

表 2 示, 各组患者治疗后症状积分均较本组治疗前显著降低 ($P < 0.01$), 治疗后各组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 2 各组慢性胃炎合并幽门螺杆菌阳性患者治疗前后症状积分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	症状积分
对照组	治疗前	25	13.60 ± 5.38
	治疗后	25	5.72 ± 2.30*
辨证组	治疗前	25	12.48 ± 4.07
	治疗后	25	5.00 ± 4.50*
抗幽组	治疗前	25	12.88 ± 4.44
	治疗后	24	5.00 ± 4.09*

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.01$

3.4 不良反应

表 3 示, 各组患者肝肾功能相关指标治疗前后比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。本研究过程中各组患者均未发生不良反应。各组患者安全性指标均在正常范围内。

表 3 各组慢性胃炎合并幽门螺杆菌阳性患者治疗前后肝肾功能相关指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	丙氨酸氨基转移酶 (U/L)	血尿素氮 (mmol/L)	血肌酐 ($\mu\text{mol/L}$)
对照组	治疗前	25	8.72 ± 3.16	5.12 ± 2.04	52.76 ± 14.92
	治疗后	25	8.13 ± 2.51	4.98 ± 1.67	51.06 ± 13.42
辨证组	治疗前	25	9.12 ± 3.05	6.36 ± 2.58	56.21 ± 15.37
	治疗后	25	8.62 ± 3.16	5.12 ± 2.04	52.76 ± 14.92
抗幽组	治疗前	25	9.36 ± 2.95	6.15 ± 2.12	57.35 ± 15.64
	治疗后	24	9.18 ± 2.43	5.53 ± 1.94	54.43 ± 14.68

4 讨论

Hp 感染是目前世界上最常见的致病菌感染, 四联疗法作为一线治疗已逐渐被临床认可, 铋剂可以提高 Hp 对抗生素的敏感性, 从而提高其根除率^[1]。然而, 单纯西药根除 Hp 的方法仍存在副作用大、治疗费用高等诸多缺点^[2]。中药复方抗 Hp 主要有三大特点: 一是能直接抑制 Hp, 二是能削弱 Hp 的毒性, 三是能提高远期疗效减少复发^[3]。

本研究结果显示, 抗幽合剂联合四联疗法对 Hp 根除率明显高于单纯应用西药四联疗法。抗幽合剂方中黄芪、蒲公英为君药, 蒲公英清热解毒、散结消肿; 黄芪甘温, 具有补益脾气、托毒排脓、敛疮生肌之效。黄连、苦参为臣药, 黄连苦寒, 清热燥湿、泻火解毒, 为胃肠湿热之要药; 苦参善降泄, 有清热燥湿之功。黄芩为佐使之药, 清热燥湿、泻火解毒, 尤善清中上焦之湿热。五药相合, 共奏清热解毒、护脾和胃之效。中药复方抗幽合剂相对于中药辨证汤剂具有药物种类少的特点, 抗幽组患者 Hp 转阴率明显高于对照组, 在 PRO 量表及症状积分比较中与辨证组组间比较未见差异, 此结果可能与病例数量较少有一定关系, 应进一步采用多中心研究以增加研究病例数量。

本研究结果表明, 抗幽合剂联合四联疗法对 Hp 根除率明显高于单纯应用西药四联疗法, 但复查时没有胃镜及病理的相关检查, 无法得知胃黏膜的改善情况, 对于慢性胃炎的疗效评价方面尚有欠缺。此外, 受试者均为北方人, 地域差异对本试验的影响尚无法得出确切结论。目前 Hp 治疗的难点主要是耐药性, 而中医药在治疗耐药性 Hp 方面有优势, 值得进一步研究。

参考文献

- [1] CORREA P. Helicobacter pylori as a pathogen and carcinogen [J]. J Physiol Pharmacol, 1997, 48(4): 19-24.
- [2] 张万岱, 胡伏莲, 萧树东, 等. 中国自然人群幽门螺杆菌

- 菌感染的流行病学调查 [J]. 现代消化及介入诊疗, 2010, 15(5): 265-270.
- [5] HUNT RH, FEDAIL S, XIAO SD, 等. 世界胃肠病学组织(WGO-OMGE) 临床指南: 发展中国家幽门螺杆菌感染 [J]. 胃肠病学, 2007, 12(1): 40-52.
- [6] 黄宝根, 龙林玉. 左氧氟沙星替代标准三联中的克拉霉素治疗幽门螺杆菌感染 93 例 [J]. 中国现代医生, 2012, 50(26): 151-152.
- [7] ZHENG Q, CHEN WJ, LU H, et al. Comparison of the efficacy of triple versus quadruple therapy on the eradication of *Helicobacter pylori* and antibiotic resistance [J]. J Dig Dis, 2010, 11(5): 313-318.
- [8] MALFERTHEINER P, BAZZOLI F, DELCHIER JC, et al. *Helicobacter pylori* eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple therapy: a randomised, openlabel, non-inferiority, phase 3 trial [J]. Lancet, 2011, 377(9805): 905-913.
- [9] 张国荣, 刘化作. 中药联合三联治疗 Hp 感染的相关性胃病临床观察 [J]. 海峡药学, 2011, 23(7): 124-125.
- [10] 中华医学会消化病学分会. 中国慢性胃炎共识意见 [J]. 胃肠病学, 2013, 18(1): 24-36.
- [11] 张声生, 李乾构, 黄穗平, 等. 慢性浅表性胃炎中医诊疗共识意见 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2010, 18(3): 207-209.
- [12] 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 胃肠疾病中医症状评分表 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2011, 19(1): 66-68.
- [13] 王维琼, 刘凤斌. 中医脾胃系疾病 PRO 量表理论结构模型的构建思路 [J]. 广州中医药大学学报, 2008, 25(1): 12-14.
- [14] 罗一冲, 吕亚萍, 普燕芳. 铋剂四联疗法对幽门螺杆菌的根除 [J]. 中国民族民间医药, 2014, 5(3): 34-36.
- [15] 徐莎, 阳惠湘. 幽门螺杆菌感染治疗的进展 [J]. 中南大学学报, 2014, 39(9): 981-988.
- [16] 潘虹. 中药根除幽门螺旋杆菌的研究: 体外耐药反应实验 [J]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2011.

Clinical Observation on *Kangyou Heji* (抗幽合剂) Combined with Quadri-combination Therapy Treating 25 Patients with Chronic Gastritis with Positive *Helicobacter Pylori*

WANG Nan¹, WANG Chuijie², LI Yufeng²

(1. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang, Liaoning, 110032; 2. The First Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine)

ABSTRACT Objective To evaluate the effects of *Kangyou Heji* (抗幽合剂) combined with quadri-combination therapy on *helicobacter-pylori* (Hp) eradication rate in patients with chronic gastritis combined with positive Hp. **Methods** Seventy-five patients with chronic gastritis with positive Hp were randomly divided into a control group, a syndrome differentiation group, and an anti-Hp group (25 cases in each group). The control group was given the quadruple therapy (omeprazole enteric capsules 20mg each time, amoxil capsules 1g each time or clarithromycin capsules 500mg each time, levofloxacin tablets 200mg each time, bismuth potassium citrate electuary 220mg each time) twice a day. The syndrome differentiation group was given the quadruple therapy combined with Chinese medical syndrome differentiation decoction, one dose a day, take half dose each and twice a day. The anti-Hp group was given the quadruple therapy combined with *Kangyou Heji* one dose a day, take half dose each and twice a day. Each group was treated for 14 days. The researchers respectively evaluated The main symptom scores, scores of patient-reported outcome (PRO) in Chinese medicine for patients with spleen and stomach disease, and safety indexes such as routine of blood, urine, and stool, and liver and renal function of each group before and after the treatments. On the 30th day after stopping medication, Hp turning-negative rate of patients was tested in each group. **Results** After treatment, result of Hp test was negative in 17 cases in the control group, with the rate of Hp eradication of 68.0%. And there were 23 cases (95.8%) with Hp negative in the anti-Hp group and 19 cases (76.0%) in the syndrome differentiation group. The rates of Hp eradication in the anti-Hp group and in the syndrome differentiation group were much higher than that in the control group ($P < 0.01$). After treatment, the main symptom scores, as well as each symptom score, dimensionality, and total scores in PRO scale of patients in each group significantly decreased ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). After treatment, there was no statistically significant difference between the each two groups ($P > 0.05$). There was no significant difference in safety indexes before and after treatment in each group ($P > 0.05$). **Conclusion** *Kangyou Heji* combined with quadri-combination therapy may improve Hp eradication rate of patients with chronic gastritis and positive Hp, and may safely and effectively improve clinical symptoms of patients. **Keywords** chronic gastritis; *helicobacter pylori*; *Kangyou Heji*; quadri-combination therapy

(收稿日期: 2015-04-27; 修回日期: 2015-07-28)

编辑: 焦爽