

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2019.12.013

胃康安对幽门螺杆菌相关性胃炎患者血清胃泌素-17 及胃蛋白酶原的影响

杜艳茹¹, 章蒙², 任玉青², 狄紫蕊², 任雪童², 王彦刚^{*}

(1. 河北中医学院附属医院, 河北省石家庄市中山路 389 号, 050011; 2. 河北中医学院研究生学院)

摘要 目的 观察胃康安联合四联杀菌疗法治疗幽门螺杆菌 (Hp) 相关性胃炎的临床疗效及可能作用机制。方法 将 220 例 Hp 相关性胃炎患者随机分为胃康安组、安慰剂组各 110 例。两组均给予标准四联杀菌疗法: 奥美拉唑肠溶片每次 20 mg, 每日 2 次; 奥硝唑分散片每次 0.5 g, 每日 2 次; 阿莫西林分散片每次 1.0 g, 每日 2 次; 枸橼酸铋钾颗粒每次 1.0 g, 每日 4 次, 以上药物均口服 2 周。胃康安组予胃康安中药方每日 1 剂, 安慰剂组予安慰剂每日 1 剂, 两组均治疗 1 个月。分别于治疗前和停药 1 个月后比较两组患者中医症状 (包括胃脘胀满或疼痛、恶心呕吐、饮食减少、嗳气泛酸、口干口苦) 积分、胃黏膜改变情况 (包括充血、水肿、糜烂和出血点), 计算症状缓解时间、Hp 根除率, 检测血清胃泌素-17、胃蛋白酶原 I (PGI)、胃蛋白酶原 II (PG II) 水平, 并计算症状缓解时间、Hp 根除率, 判定临床疗效。结果 胃康安组治愈 30 例, 显效 41 例, 有效 34 例, 无效 5 例, 总有效率 95.45%。安慰剂组治愈 20 例, 显效 32 例, 有效 38 例, 无效 20 例, 总有效率 81.81%, 治疗组总有效率高于安慰剂组 ($P < 0.05$)。治疗后两组间比较, 胃康安组各中医症状积分及血清 PGI、PG II 水平均低于安慰剂组, 血清胃泌素-17 水平高于安慰剂组 ($P < 0.05$)。胃康安组症状缓解的时间为 (9.0 ± 3.7) 天, 安慰剂组为 (16.1 ± 5.1) 天, 胃康安组症状缓解早于安慰剂组 ($P < 0.05$)。胃康安组患者胃黏膜充血、水肿、糜烂和出血点好转例数均明显多于安慰剂组 ($P < 0.05$)。胃康安组、安慰剂组 Hp 根除率分别为 64.55%、47.22%, 胃康安组根除率明显高于安慰剂组 ($P < 0.05$)。结论 胃康安联合四联杀菌疗法治疗 Hp 相关性胃炎在提高临床疗效、缓解症状、促进胃黏膜修复、提高根除 Hp 率方面优于单用四联杀菌疗法, 升高血清胃泌素-17 水平和降低血清 PGI、PG II 水平可能是其机制之一。

关键词 慢性胃炎; 幽门螺杆菌; 胃康安; 胃泌素-17; 胃蛋白酶原

幽门螺杆菌 (helicobacter pylori, Hp) 相关性胃炎多表现为胃窦炎症, 随着炎症的发展, 可导致肠上皮化生、黏膜萎缩, 最终导致胃癌的形成^[1]。根据《第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告》^[2], Hp 是胃癌的高危发病因素之一^[3], 对于根除 Hp 的治疗, 目前推荐四联杀菌疗法, 但病情容易反复, 且同时因应用大量抗生素, 易产生不良反应及耐药。根据 Hp 相关性胃炎的临床表现可将其归属于中医学“胃脘痛”“胃痞病”“呕吐”等病症范畴, 我们在临床中发现, Hp 相关性

胃炎与“浊毒”密切相关。胃康安是在李佃贵教授化浊解毒方基础上加减化裁产生的, 前期研究显示, 化浊解毒方对于治疗慢性萎缩性胃炎等脾胃病具有一定的优势^[3-4]。本研究观察胃康安辅助四联杀菌疗法治疗 Hp 相关性胃炎的临床疗效及可能作用机制, 现报告如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准

西医诊断标准参照《中国慢性胃炎共识意见 (2017 年)》^[5]。中医诊断标准参照《中药新药临床指导研究原则 (试行)》^[6]并结合本病临床特征制定, 主要症状: 胃脘胀满或疼痛, 恶心呕吐, 饮食减少, 嗳气泛酸, 口干口苦。

基金项目: 河北省科技计划项目 (13277759D); 河北省中医药管理局科研计划 (2013038); 第三届国医大师传承工作室及全国名中医传承工作室建设项目

* 通讯作者: peiwei001@163.com, (0311) 69095117

1.2 纳入标准

1) 符合上述诊断标准, 且 ^{14}C 尿素呼气试验示 Hp 阳性; 2) 年龄 20 ~ 70 岁; 3) 签署知情同意书。

1.3 排除标准

1) 妊娠期或哺乳期妇女; 2) 交流障碍或有精神类疾病者; 3) 近 1 年内使用四联杀菌疗法失败者; 4) 合并严重心、脑、肾等脏器功能损害者; 5) 过敏体质, 对奥硝唑、阿莫西林过敏者。

1.4 一般资料

选取 2018 年 1—6 月收治于河北中医学院附属医院的 220 例 Hp 相关性胃炎患者作为研究对象。将 220 例患者采用随机数表法分为安慰剂组和胃康安组各 110 例, 其中胃康安组中男 65 例, 女 45 例; 年龄 25 ~ 70 岁, 平均 (48.78 ± 12.45) 岁; 病程 0.5 ~ 12 个月, 平均 (6.10 ± 1.38) 个月。安慰剂组中男 67 例, 女 43 例; 年龄 29 ~ 66 岁, 平均 (49.79 ± 10.36) 岁; 病程 0.2 ~ 12 个月, 平均 (5.98 ± 0.97) 个月。两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。本研究经河北省中医院伦理委员会批准。

2 方法

2.1 治疗方法

两组均给予标准四联杀菌药物^[4]: 奥美拉唑肠溶片 (山东新时代药业有限公司, 国药准字 H20044871, 规格: 10 mg × 28 片) 每次 20 mg, 每日 2 次; 奥硝唑分散片 (湖南九典制药有限公司, 国药准字 H20040460, 规格: 0.25 g × 24 片) 每次 0.5 g, 每日 2 次; 阿莫西林分散片 (山西同达药业有限公司, 国药准字 H20000492, 规格: 500 mg × 24 片) 每次 1.0 g, 每日 2 次; 枸橼酸铋钾颗粒 (丽珠集团丽珠制药厂, 国药准字 H10900086, 规格: 1.0 g × 56 片) 每次 1.0 g, 每日 4 次, 服用 2 周。

在此基础上, 胃康安组加服胃康安方, 药物组成: 藿香 12 g, 佩兰 12 g, 砂仁 12 g (打碎、后下), 白花蛇舌草 15 g, 半枝莲 15 g, 半边莲 15 g, 枳实 12 g, 香附 9 g, 全蝎 9 g。安慰剂组予胃康安安慰剂 (大米 200 g 加原方 1/20 熬制而成), 均由河北省中医院煎药室统一提供。每日 1 剂, 分 2 次, 两组均治疗 1 个月。

2.2 观察指标及方法

2.2.1 中医症状积分 按照《中药新药临床研究

指导原则 (试行)》^[5] 拟定, 症状包括胃脘胀满或疼痛、恶心呕吐、饮食减少、嗝气泛酸、口干口苦, 根据严重程度分为重、中、轻、无, 分别计 3、2、1、0 分。治疗前后及治疗期与观察期每天记录各症状积分。

2.2.2 症状缓解时间 当症状总积分减少 $\geq 30\%$, 认为临床症状缓解, 该日则记为症状缓解时间。

2.2.3 ^{14}C 呼气试验 采用深圳中核海得威生物科技有限公司的 HUBT-01 型 Hp 检测仪检测, 分别于治疗前和停药 1 个月后进行检测。根除率 = Hp 转阴例数 / 总人数 $\times 100\%$ 。

2.2.4 胃黏膜情况 由专职医师操作, 采用日本 Olympus 公司生产的 GIF-H260 型胃镜, 分别于治疗前和停药 1 个月后, 记录患者胃黏膜充血、水肿、糜烂、出血点情况。

2.2.5 血清胃泌素-17、胃蛋白酶原 I (PG I)、胃蛋白酶原 II (PG II) 变化 胃泌素-17 采用上海市赛默飞世尔仪器有限公司生产的 Multiskan FC 型酶标仪检测, PG I、PG II 采用厦门天中达生物科技有限公司的 TZD-CL-2005 型号的化学发光免疫分析仪检测, 分别于治疗前和治疗后停药 1 个月检测。

2.3 疗效判定标准

参考《中药新药临床指导研究原则 (试行)》^[5] 拟定, 治愈: 症状、体征消失或基本消失, 症状总积分减少 $\geq 95\%$, ^{14}C 呼气试验转阴, 胃镜下示黏膜恢复正常; 显效: 症状、体征明显改善, 症状总积分减少 $\geq 70\%$ 但 $< 95\%$, ^{14}C 呼气试验转阴, 胃镜下病变黏膜范围较前减少 $2/3$; 有效: 症状、体征均有好转, 症状总积分减少 $\geq 30\%$ 但 $< 70\%$, ^{14}C 呼气试验阳性, 胃镜下病变黏膜范围较前减少 $1/2$; 无效: 临床症状未见缓解或加重, 积分未下降或上升, ^{14}C 呼气试验阳性, 胃镜下病变黏膜范围未较前缓解 $1/2$, 症状总积分较前减少 $< 30\%$ 。总有效率 = (治愈例数 + 显效例数 + 有效例数) / 总例数 $\times 100\%$ 。

2.4 统计学方法

采用 SPSS 19.0 软件进行统计分析。计量资料符合正态分布的以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组内治疗前后采用配对 t 检验, 组间比较选用两独立样本 t 检验; 不符合正态分布则选用秩和检验; 等级疗效评估资料采用秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

表 1 两组 Hp 相关性胃炎患者治疗前后中医症状积分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	胃脘胀满或疼痛	恶心呕吐	饮食减少	暖气泛酸	口干口苦
胃康安组	治疗前	110	1.42 ± 0.21	1.30 ± 0.86	1.23 ± 0.45	1.01 ± 0.34	0.60 ± 0.69
	治疗后	110	0.87 ± 0.25 ^{*△}	0.84 ± 0.13 ^{*△}	0.58 ± 0.11 ^{*△}	0.57 ± 0.09 ^{*△}	0.22 ± 0.45 ^{*△}
安慰剂组	治疗前	110	1.41 ± 0.19	1.29 ± 0.91	1.20 ± 0.51	0.98 ± 0.37	0.61 ± 0.70
	治疗后	110	1.12 ± 0.27 [*]	1.05 ± 0.19 [*]	0.92 ± 0.11 [*]	0.91 ± 0.13 [*]	0.59 ± 0.49 [*]

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$; 与安慰剂组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

3 结果

3.1 两组患者临床疗效比较

胃康安组治愈 30 例, 显效 41 例, 有效 34 例, 无效 5 例, 总有效率 95.45%。安慰剂组治愈 20 例, 显效 32 例, 有效 38 例, 无效 20 例, 总有效率 81.81%。两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

3.2 两组患者治疗前后中医症状积分比较

表 1 示, 两组治疗前各症状积分差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后两组各症状积分均较本组治疗前明显降低 ($P < 0.05$), 且治疗后胃康安组各症状积分均低于安慰剂组 ($P < 0.05$)。

3.3 两组患者症状缓解时间比较

胃康安组症状缓解的时间为 (9.0 ± 3.7) 天, 安慰剂组症状缓解时间为 (16.1 ± 5.1) 天, 胃康安组症状缓解早于安慰剂组 ($P < 0.05$)。

3.4 两组患者治疗前后胃镜下黏膜情况及 Hp 根除率比较

表 2 示, 胃康安组患者胃黏膜充血、水肿、糜烂和出血点好转例数均明显多于安慰剂组 ($P < 0.05$)。胃康安组治疗后有 71 例 Hp 转阴, Hp 根除率为 64.55%; 安慰剂组有 52 例 Hp 转阴, Hp 根除率为 47.27%, 胃康安组 Hp 根除率明显高于安慰剂组 ($P < 0.05$)。

表 2 两组 Hp 相关性胃炎患者治疗前后胃黏膜情况比较 (例)

组别	时间	例数	充血	水肿	糜烂	出血点
胃康安组	治疗前	110	110	110	84	51
	治疗后	110	12	17	14	9
安慰剂组	治疗前	110	110	110	87	48
	治疗后	110	33	30	27	17

表 3 两组 Hp 相关性胃炎患者治疗前后胃泌素-17、PG I、PG II 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	胃泌素-17 (pg/L)	PG I (μg/L)	PG II (μg/L)
胃康安组	治疗前	110	40.87 ± 14.47	159.60 ± 12.26	17.13 ± 3.71
	治疗后	110	91.18 ± 5.24 ^{*△}	73.09 ± 10.83 ^{*△}	4.88 ± 2.02 ^{*△}
安慰剂组	治疗前	110	40.97 ± 15.21	160.11 ± 12.41	16.97 ± 3.96
	治疗后	110	52.48 ± 13.76 [*]	103.89 ± 10.83 [*]	15.83 ± 4.16 [*]

注: PG I, 胃蛋白酶原 I; PG II, 胃蛋白酶原 II; 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$; 与安慰剂组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

3.5 两组患者治疗前后血清胃泌素-17、PG I、PG II 水平比较

表 3 示, 两组治疗后血清胃泌素-17 水平均较本组治疗前升高, 血清 PG I、PG II 水平均较本组治疗前降低 ($P < 0.05$)。治疗后胃康安组血清胃泌素-17 水平较安慰剂组明显升高, 血清 PG I、PG II 水平较安慰剂组明显降低 ($P < 0.05$)。

4 讨论

西医对于根除 Hp 的治疗, 目前临床中多采用四联杀菌方法, 但此方法易产生不良药物反应。有研究显示, 我国 Hp 对克拉霉素、甲硝唑和左氧氟沙星 (氟喹诺酮类) 的耐药率呈上升趋势, 临床上大部分患者需要二次杀菌, 甚至出现耐药现象^[7]。根据中医学整体观念、辨证论治的思想, 我们认为 Hp 相关性胃炎患者正气不足, 邪自外来或内生, 导致浊毒之邪胶结于中焦脾胃, 导致中焦脾胃功能紊乱, 出现相应的临床症状, 胃镜下可见不同程度的充血、水肿、糜烂、出血点等炎症性反应。李佃贵教授浊毒理论认为, 浊毒既是一种病理因素, 也是一种致病产物, 既可由表侵里, 也可由内而生, 循人体脉络体系由表入里, 由局部至全身, 浊毒之邪胶结, 可导致人体细胞、组织和器官的浊化^[8]。

胃康安中以藿香、佩兰、砂仁为君, 功在芳香化湿, 化浊解毒; 白花蛇舌草、半枝莲、半边莲为臣, 清热解毒, 以助君药之功效; 枳实、香附佐以理气, 全蝎用其走窜之性, 攻克胶结之浊毒。全方共奏化浊解毒之效。现代药理研究显示, 藿香具有抗 Hp 相关性胃炎的作用, 并且能减轻胃黏膜炎症

反应^[8]；白花蛇舌草、半边莲、半枝莲具有抗肿瘤的作用^[10-12]。本研究结果显示，两组治疗后胃脘胀满或疼痛、恶心呕吐、饮食减少、嗝气泛酸、口干口苦症状积分均有下降，但胃康安组在降低各症状积分上更具有优势。胃镜结果亦显示，胃康安可减少胃黏膜充血、水肿、糜烂和出血点，促进胃黏膜修复。两组患者 Hp 根除率均在 80% 以上，证实四联杀菌疗法对 Hp 根除有效，并且胃康安组 Hp 根除率更高，说明胃康安联合四联杀菌疗法清除 Hp 效果优于单纯四联杀菌疗法。

胃泌素是一种胃肠激素，当胃窦部萎缩时，可引起胃泌素-17 血清水平下降^[13]。PG I、PG II 是胃蛋白酶原的一种前体，研究表明，胃窦部的炎症如 Hp 感染以及胃癌前病变可引起 PG I、PG II 水平上升^[14]。本研究结果显示，胃康安组可提高患者血清胃泌素-17 水平，降低血清 PG I、PG II 水平，可能是其提高 Hp 根除率、改善胃黏膜的机制之一。

综上，在四联杀菌同时应用胃康安可明显提高 Hp 根除率，并可明显改善临床症状，其机制可能与提高血清胃泌素-17 水平，降低血清 PG I、PG II 水平相关，为治疗 Hp 相关性胃炎提供新的临床治疗思路。

参考文献

- [1] 魏茜,余树林,黄宜峰,等. 胃癌组织中 P53、IL-1 β 、NF- κ B 的表达及与幽门螺杆菌感染的相关性分析 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2019, 27(3): 228-231.
- [2] 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组, 全国幽门螺杆菌研究协作组. 第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告 [J]. 胃肠病学, 2017, 26(6): 346-360.
- [3] 杜艳茹,李佃贵,王春浩,等. 化浊解毒方治疗慢性萎缩性胃炎胃癌前病变浊毒内蕴证患者 119 例临床观察 [J]. 中医杂志, 2012, 53(1): 31-37.
- [4] 杜艳茹,李佃贵,王邵坡,等. 化浊解毒方对慢性萎缩性胃炎大鼠胃动力影响的研究 [J]. 时珍国医国药, 2015, 26(4): 852-853.
- [5] 中华医学会消化病学分会. 中国慢性胃炎共识意见 (2017 年) [J]. 胃肠病学, 2017, 22(11): 670-687.
- [6] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 124-159.
- [7] ZHANG YX, ZHOU LY, SONG ZQ, et al. Primary antibiotic resistance of Helicobacter pylori strains isolated from patients with dyspeptic symptoms in Beijing: a prospective serial study [J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(9): 2786-2792.
- [8] 李佃贵. 中医浊毒论 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2016: 6-17.
- [9] 谢建辉. 广藿香醇抗幽门螺杆菌相关性胃炎机理研究 [J]. 广州: 广州中医药大学, 2014: 1-7.
- [10] 吴晓龙,崔思远,王琰,等. 中药半枝莲有效成分抗肿瘤作用机制研究进展 [J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(4): 1459-1462.
- [11] 毛宇,徐芳,徐小娟,等. 白花蛇舌草抗肿瘤成分及其作用机理研究进展 [J]. 现代预防医学, 2015, 42(17): 3128-3132.
- [12] 韩佳颖. 半边莲抗肿瘤作用研究进展 [J]. 山西中医学院学报, 2016, 17(2): 71-72.
- [13] 朱琦,俞文,薛莱提·艾孜木,等. 新疆维吾尔族、汉族胃癌血清胃蛋白酶原、胃泌素-17 水平及其与幽门螺杆菌感染相关性的临床研究 [J]. 胃肠病学, 2016, 21(6): 348-352.
- [14] 杨建华,王炳华,林勇. 血清胃蛋白酶原和胃泌素-17 对萎缩性胃炎及胃癌患者诊断价值 [J]. 现代检验医学杂志, 2016, 31(3): 51-54.

Effects of *Weikangan* (胃康安) on Serum Gastrin-17 and Pepsinogen in Patients with *Helicobacter Pylori*-associated Gastritis

DU Yanru¹, ZHANG Meng², REN Yuqing², DI Zirui², REN Xuetong², WANG Yangang¹

(1. Affiliated Hospital of Hebei University of Chinese Medicine, Shijiazhuang, 050011; 2. Graduate School, Hebei University of Chinese Medicine)

ABSTRACT Objective To observe the clinical efficacy and possible mechanism of *Weikangan* (胃康安) combined with quadruple sterilization in the treatment of *Helicobacter pylori* (Hp)-associated gastritis. **Methods** A total of 220 patients with Hp-associated gastritis were randomly divided into a *Weikangan* group and a placebo group, with 110 cases in each group. Both groups were given standard quadruple sterilization: omeprazole enteric tablets 20 mg each time, twice a day; ornidazole dispersible tablets 0.5 g each time, twice a day; amoxicillin dispersible tablets 1.0 g each time, twice a day; bismuth potassium citrate particles 1.0 g each time, 4 times a day. The above drugs are taken orally for 2 weeks. The *Weikangan* group was given one dose of *Weikangan* Chinese herbal medicine daily, and the placebo group was given a placebo once a day. Both groups were treated for 1 month. Traditional

Chinese medicine (TCM) symptoms (including stomach distension or pain, nausea and vomiting, diet reduction, eructation and acid regurgitation, dry mouth and bitter mouth) scores, gastric mucosal changes (including congestion, edema, erosion and bleeding point) were compared before treatment and 1 month after drug withdrawal. The symptom relief time, Hp eradication rate was calculated. The serum gastrin-17, pepsinogen I (PG I), pepsinogen II (PG II) levels were detected. The clinical efficacy was determined. **Results** In the *Weikangan* group, 30 cases were cured, 41 cases markedly effective, 34 cases effective, and 5 cases ineffective. The total effective rate was 95.45%. In the placebo group, 20 cases were cured, 32 cases markedly effective, 38 cases effective, 20 cases ineffective, and the total effective rate was 81.81%. The total effective rate of the treatment group was higher than that of the placebo group ($P < 0.05$). After treatment, the TCM symptom scores and serum PG I and PG II levels in the *Weikangan* group were lower than those in the placebo group, and serum gastrin-17 level was higher than that in the placebo group ($P < 0.05$). The time of symptom relief in the *Weikangan* group was (9.0 ± 3.7) days, and that in the placebo group was (16.1 ± 5.1) days. The symptom relief in the *Weikangan* group was earlier than that in the placebo group ($P < 0.05$). The cases of gastric mucosal hyperemia, edema, erosion and bleeding point improvement in the *Weikangan* group were significantly greater than those in the placebo group ($P < 0.05$). The eradication rates of Hp in the *Weikangan* group and the placebo group were 64.55% and 47.22%, respectively. The eradication rate of the *Weikangan* group was significantly higher than that of the placebo group ($P < 0.05$). **Conclusion** *Weikangan* combined with quadruple bactericidal therapy for Hp-related gastritis is superior to single use of quadruple bactericidal therapy in improving clinical efficacy, relieving symptoms, promoting gastric mucosal repair and improving eradication rate of Hp. Elevated serum gastrin-17 level and lowering serum PG I and PG II levels may be one of its mechanisms.

Keywords chronic gastritis; *Helicobacter pylori*; *Weikangan* (胃康安); gastrin-17; pepsinogen

(收稿日期: 2018-12-07; 修回日期: 2019-04-17)

编辑: 邓 媛