

除幽愈疡免煎颗粒联合含铋剂四联疗法对 Hp 感染相关慢性胃炎患者 Hp 根除率及炎症因子的影响^Δ

葛桂萍*, 姜新林, 沈文, 吴燕华(南京中医药大学附属南通医院脾胃病科, 江苏 南通 226000)

中图分类号 R932;R978.1

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2023)08-0949-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.08.012



摘要 目的:探讨除幽愈疡免煎颗粒联合含铋剂四联疗法对幽门螺杆菌(Hp)感染相关慢性胃炎患者 Hp 根除率及炎症因子的影响,为促进患者病情转归提供参考依据。方法:本研究为前瞻性随机对照研究,以 2020 年 3 月至 2022 年 2 月该院收治的 Hp 感染相关慢性胃炎患者 96 例作为研究对象,按照随机数字表法将患者平均分为观察组和对照组,各 48 例。对照组患者接受含铋剂四联疗法治疗,观察组患者在对照组基础上联合除幽愈疡免煎颗粒治疗,两组患者均以 14 d 为 1 个疗程。评估项目包括治疗 1 个疗程时的临床疗效,治疗前后的炎症因子[血清白细胞介素(IL)1 β 、IL-6、IL-8、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)和核因子 κ B(NF- κ B)]水平、不良反应及 Hp 根除率。结果:治疗期间,观察组 2 例患者因未遵医嘱按时服药被剔除,对照组 1 例患者使用非研究药物治疗被剔除,以观察组 46 例、对照组 47 例为实际研究对象。观察组、对照组患者的总有效率比较[89.13%(41/46) vs. 80.85%(38/47)],差异无统计学意义($P>0.05$);在病情好转程度方面,观察组患者的临床痊愈率为 39.13%(18/46),明显高于对照组的 23.40%(11/47),差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗 1 个疗程时,两组患者血清 IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 和 NF- κ B 水平均较治疗前明显降低,观察组患者各指标水平较对照明显降低,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者安全性指标、不良反应发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。¹⁴C-尿素呼气试验结果提示,观察组患者的 Hp 根除率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:Hp 感染相关慢性胃炎患者接受除幽愈疡免煎颗粒联合含铋剂四联疗法治疗后,炎症反应得以有效抑制, Hp 根除率得以有效提高,且不良反应未增加,有助于促进病情转归。

关键词 幽门螺杆菌;慢性胃炎;除幽愈疡免煎颗粒;含铋剂四联疗法;炎症因子

Effects of Chuyou Yuyang Mianjian Granules Combined with Bismuth Quadruple Therapy on HP Eradication Rate and Inflammatory Factors in Patients with Hp Infection-Associated Chronic Gastritis^Δ

GE Guiping, JIANG Xinlin, SHEN Wen, WU Yanhua (Dept. of Gastroenterology, Nantong Hospital, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Jiangsu Nantong 226000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the effects of Chuyou Yuyang Mianjian granules combined with bismuth quadruple therapy on *Helicobacter pylori* (Hp) eradication rate and inflammatory factors in patients with HP infection-associated chronic gastritis, so as to provide reference for promoting the outcome of Hp infection-associated chronic gastritis. **METHODS:** In this prospective randomized controlled study, 96 patients with Hp infection-associated chronic gastritis admitted into the hospital from Mar. 2020 to Feb. 2022 were extracted to be equally divided into the observation and control groups via the random number table method, with 48 cases each group. The control group received bismuth quadruple therapy, while the observation group was additionally treated with Chuyou Yuyang Mianjian granules on the basis of the control group, with 14 d as a course of treatment for both groups. The evaluation items included the clinical effect, inflammatory factors [serum interleukin (IL)-1 β , IL-6, IL-8, tumor necrosis factor α (TNF- α), nuclear transcription factor κ B (NF- κ B)], adverse drug reactions and HP eradication rate during one course of treatment. **RESULTS:** During the treatment period, two patients in the observation group were excluded due to did not follow the medical orders, and one patient in the control group was excluded due to the use of non-research drugs. Totally 46 cases in the observation group and 47 cases in the control group were enrolled as the actual study subjects. There was no significant difference in the total effective rate between the observation group and the control

^Δ 基金项目:江苏省中医药科技发展计划项目(No. YB2020066)

* 主任中医师。研究方向:中西医结合治疗消化系统疾病。E-mail:ggp3205@126.com

group [89.13% (41/46) vs. 80.85% (38/47), $P>0.05$]. In terms of improvement degree, the clinical recovery rate of the observation group was 39.13% (18/46), significantly higher than 23.40% (11/47) of the control group, with statistically significant differences ($P<0.05$). During one course of treatment, the serum levels of IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α and NF- κ B in two groups were lower than those before treatment, and the above indexes in the observation group were significantly lower than those in the control group, with statistically significant differences ($P<0.05$). There was no statistical significant difference between two groups in terms of safety indexes and adverse drug reactions ($P>0.05$). Results of 14 C-UBT test showed that the Hp eradication rate in the observation group was higher than that in the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). CONCLUSIONS: Chuyou Yuyang Mianjian granules combined with bismuth quadruple therapy in the treatment of patients with Hp infection-associated chronic gastritis can effectively inhibit the inflammatory response and improve the Hp eradication rate without increasing adverse drug reactions, which is helpful to promote the outcome of the disease.

KEYWORDS *Helicobacter pylori*; Chronic gastritis; Chuyou Yuyang Mianjian granules; Bismuth quadruple therapy; Inflammatory factors

幽门螺杆菌(Hp)感染是慢性胃炎发病的危险因素之一,同时Hp感染也是导致慢性胃炎反复发作、迁延不愈的危险因素^[1]。根除Hp的治疗方案由二联疗法已发展至目前的含铋剂四联疗法,在Hp根除率方面不断取得突破,目前以含铋剂四联疗法为主的治疗方案的Hp根除率最高可达到90%^[2]。然而,在含铋剂四联疗法不断普及的同时,抗菌药物耐药性不断加重。一项调查结果发现,对于未曾接受Hp根除的患者,常用的抗菌药物克拉霉素、左氧氟沙星和甲硝唑的耐药率分别高达38.81%、29.72%和89.33%^[3]。同时,长期服用4种药物对于胃肠功能易造成影响,对于正在接受Hp根除治疗的患者而言,无疑会影响慢性胃炎的病情转归^[4]。针对该现象,临床常以联合治疗的方式弥补Hp耐药对治疗结果造成的影响和多种药物对胃肠功能造成的损伤。中西医结合治疗方案已被广泛用于慢性胃炎的治疗,中医认为脾胃虚弱为慢性胃炎的根本病因,脾胃虚弱常夹湿、夹瘀,导致胃痛日久不愈^[5]。除幽愈疡免煎颗粒是由南通市中医院葛桂萍教授博采众方所拟制的中药汤剂,组方基于健脾和胃、解毒化瘀的特点,与慢性胃炎病机相贴切,临床应用中证实其能够缓解消化性溃疡症状^[6]。迄今为止,国内少有研究用其治疗Hp感染相关慢性胃炎。近年来,我院脾胃专科在Hp感染相关慢性胃炎的诊治中,大力推广以除幽愈疡免煎颗粒为主的联合治疗方案,且取得了良好的效果,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

本研究为前瞻性随机对照研究,以2020年3月至2022年2月于我院脾胃专科接受诊治的慢性胃炎患者96例作为研究对象。(1)纳入标准:慢性胃炎需符合《慢性胃炎基层诊疗指南(实践版·2019)》^[7]中的诊断依据;中医辨证符合《慢性胃炎中医诊疗专家共识意见(2017)》^[8]中脾胃虚弱证的诊断依据;Hp检测结果为阳性;年龄为18~70岁;从未接受过规范的Hp治疗。(2)排除标准:仍诊断为胃、十二指肠溃疡者;肝肾功能异常,患有严重心脏病、颅脑疾病等严重原发疾病者;有恶性肿瘤病史者;入组前1个月服用过任何抗菌药物、抑酸剂

和铋剂的患者;有严重精神疾病,不能配合完成研究者;妊娠期或哺乳期女性;正在参与或既往3个月内参与其他药物研究者;有铋剂禁忌证者。(3)剔除标准:随机化后没有任何数据者;未使用研究中药物或使用非研究中药物治疗者。(4)脱落标准:进入随机对照研究后,未完成疗程及观察周期,作为脱落病例。

患者及家属自愿参与研究,并签署知情同意书。按照随机数字表法将96例患者平均分为观察组和对照组,每组48例。观察组患者中,男性22例,女性26例;年龄42~67岁,平均(54.31 $\pm$ 5.15)岁;疾病类型:慢性浅表性胃炎17例,慢性萎缩性胃炎31例;病程2~6年,平均4.00(3.00,4.00)年。对照组患者中,男性19例,女性29例;年龄48~64岁,平均(55.54 $\pm$ 3.83)岁;疾病类型:慢性浅表性胃炎12例,慢性萎缩性胃炎36例;病程2~6年,平均4.00(4.00,4.50)年。两组患者一般资料相似,具有可比性。本研究由我院伦理委员会审批通过[No. 2020 伦字第(N-016)号]。

1.2 方法

(1)对照组患者接受含铋剂四联疗法治疗:艾司奥美拉唑镁肠溶片(规格:20 mg)1次20 mg,1日2次,餐前30 min口服;阿莫西林分散片(规格:0.25 g)1次1 g,1日2次,餐后口服;克拉霉素缓释胶囊(规格:0.25 g)1次0.5 g,1日2次,餐后口服;枸橼酸铋钾胶囊(规格:0.3 g)1次0.6 g,1日2次,餐后口服,以14 d为1个疗程。(2)观察组患者在对照组基础上口服除幽愈疡免煎颗粒,除幽愈疡免煎颗粒组方包含黄连3 g,厚朴、陈皮各6 g,白及9 g,党参、黄芪、白术、丹参、莪术和知母各10 g,蒲公英、白花蛇舌草各15 g;以温水冲服除幽愈疡免煎颗粒,1次1包,1日2次,以14 d为1个疗程。

1.3 观察指标

(1)炎症因子:分别于治疗前、治疗1个疗程后,常规采集两组患者空腹外周静脉血3 mL,使用酶联免疫吸附试验检测血清白细胞介素(IL)1 β 、IL-6和IL-8,肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、核因子 κ B(NF- κ B)水平。(2)Hp根治率:停药1个月,两组患者均返诊接受 14 C-尿素呼气试验(14 C-UBT),测试

结果阴性视为Hp 转阴,即定义为Hp 根除,测试结果阳性则视为Hp 根除无效。(3)安全性指标:治疗1个疗程后进行安全性评价,评估项目包括血常规、肝肾功能及药品不良反应,不良反应主要包括过敏反应(皮疹、关节疼痛等)、消化道反应(腹泻、腹痛和便秘等)。

1.4 疗效评定标准

在治疗1个疗程时对两组患者进行疗效评价,根据《慢性胃炎中医诊疗专家共识意见(2017)》^[8]中证候疗效评价标准,使用尼莫地平法计算方法:疗效指数=(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分×100%。临床痊愈:主要症状、体征消失或基本消失,疗效指数≥95%;显效:主要症状、体征明显改善,疗效指数≥70%;有效:主要症状、体征好转,疗效指数≥30%;无效:主要症状、体重改善不明显,甚至加重,疗效指数<30%。(临床痊愈病例数+显效病例数+有效病例数)/总病例数×100%=总有效率。

1.5 统计学方法

研究中数据均使用SPSS 25.0软件进行分析,计数资料均使用率(%)和例表示,使用 χ^2 检验或连续修正 χ^2 检验,等级资料采用秩和检验;计量资料均接受正态性检验,服从正态分布使用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较使用独立样本 t 检验,治疗前后比较使用配对样本 t 检验;偏态分布则使用 $[M(P_{25},P_{75})]$ 表示,

表2 两组患者治疗前后炎症因子水平比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 2 Comparison of inflammatory factors between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)						
组别	IL-1 β /(ng/L)		IL-6/(pg/mL)		IL-8/(μ g/L)	
	治疗前	治疗1个疗程	治疗前	治疗1个疗程	治疗前	治疗1个疗程
观察组($n=46$)	89.71 $\pm$ 6.79	52.96 $\pm$ 5.13 [#]	62.25 $\pm$ 7.20	35.57 $\pm$ 3.51 [#]	32.08 $\pm$ 2.58	12.37 $\pm$ 1.27 [#]
对照组($n=47$)	88.65 $\pm$ 9.56	59.96 $\pm$ 6.60 [#]	59.78 $\pm$ 8.37	42.16 $\pm$ 4.51 [#]	33.15 $\pm$ 3.18	16.90 $\pm$ 1.47 [#]
t	0.614	5.697	1.522	7.871	1.784	16.003
P	0.541	<0.001	0.131	<0.001	0.078	<0.001
组别	TNF- α /(μ g/L)		NF- κ B/(ng/mL)			
	治疗前	治疗1个疗程	治疗前	治疗1个疗程		
观察组($n=46$)	8.62 $\pm$ 1.15	3.32 $\pm$ 0.66 [#]	15.06 $\pm$ 1.59	8.12 $\pm$ 0.90 [#]		
对照组($n=47$)	8.54 $\pm$ 0.90	4.16 $\pm$ 0.55 [#]	14.79 $\pm$ 1.58	9.32 $\pm$ 0.82 [#]		
t	0.356	6.679	0.809	6.784		
P	0.720	<0.001	0.421	<0.001		

注:较同组治疗前比较,[#] $P<0.05$ 。
Note:vs. the same group before treatment, [#] $P<0.05$.

2.3 安全性指标和不良反应发生情况比较

治疗期间,观察组1例患者发生轻微皮疹,给予抗过敏药物后缓解;观察组和对照组各发生1例腹泻症状,可能是由于长期服用抗菌药物导致,给予止泻药物后缓解。两组患者的安全性指标及不良反应发生情况比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表3。

表3 两组患者安全性指标和不良反应发生情况比较[例(%)]
Tab 3 Comparison of safety indexes and adverse drug reactions between two groups [cases (%)]

组别	血常规异常	肝肾功能异常	不良反应		
			过敏反应	消化道反应	合计
观察组($n=46$)	0 (0)	0 (0)	1 (2.17)	1 (2.17)	2 (4.35)
对照组($n=47$)	0 (0)	0 (0)	0	1 (2.13)	1 (2.13)
χ^2			0.000 ^a	0.000 ^a	0.000 ^a
P			0.991 ^a	1.000 ^a	0.985 ^a

注:“a”表示使用连续修正 χ^2 检验。
Note:“a” means continuous correction chi-square test.

组间比较使用非参数 Mann-Whitney U 检验; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效比较

治疗期间,观察组2例患者因未遵医嘱按时服药被剔除,对照组1例患者使用非研究药物治疗被剔除,以观察组46例、对照组47例为实际研究对象。观察组、对照组患者的总有效率比较(89.13% vs. 80.85%),差异无统计学意义($P>0.05$);在病情好转程度方面,观察组患者的临床痊愈率为39.13%,高于对照组的23.40%,差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。

表1 两组患者临床疗效比较[例(%)]
Tab 1 Comparison of clinical efficacy between two groups [cases (%)]

组别	临床痊愈	显效	有效	无效	总有效
观察组($n=46$)	18 (39.13)	20 (43.48)	3 (6.52)	5 (10.87)	41 (89.13)
对照组($n=47$)	11 (23.40)	19 (40.43)	8 (17.02)	9 (19.15)	38 (80.85)
Z/χ^2		2.096			1.246
P		0.036			0.264

2.2 炎症因子水平比较

治疗1个疗程时,两组患者血清IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 和NF- κ B水平均较治疗前降低,观察组患者各指标水平较对照组显著降低,差异有统计学意义($P<0.05$),见表2。

2.4 Hp 根治率比较

停药随访期间,观察组患者1例失访尚未完成复查,对照组患者1例因治疗无效退出研究,以观察组45例、对照组46例为实际复查对象。¹⁴C-UBT测试结果提示,观察组患者的Hp根除率为93.33%(42/45),高于对照组的76.09%(35/46),差异有统计学意义($\chi^2=5.197,P=0.023$)。

3 讨论

中医学认为,慢性胃炎属于“胃脘痛”范畴,是以上腹胃脘部近心窝处疼痛为主的病症,该病最早记载于《黄帝内经》中,认为胃脘痛的发生与肝、脾有关,尤其脾为“后天之本,气血生化之源”,脾胃同居中州,以膜相连,脾宜升则健,胃宜降则和,脾胃健运,则正气充沛,外邪则难以侵入^[9]。若脾胃虚弱,运化失职,气血生化乏源,则导致正气亏虚,胃失温养而发生疼痛,脾胃虚弱乃慢性胃炎的基本病机^[10]。脾胃运化失

职,导致痰湿内生,日久化热,湿热内蕴,气机升降失调,导致脘腹胀满、嗝气、恶心、反酸之症^[11]。因此,治疗慢性胃脘痛应以补益脾胃为主,清热除湿为辅,方能起到标本兼顾的治疗目的。

除幽愈疡免煎颗粒是从脾气亏虚、湿热留恋、气滞血瘀的病机特点出发,以健脾益气、清热解毒、祛邪除湿为基本原则而组成的免煎中药^[12]。方中党参乃健脾补气之良药,《蒙药》中记载,党参能够根治脾胃虚弱,体倦乏力、食少和久泻等诸多病症,其作用与胃脘痛之病机相贴切;黄芪、白术兼具健脾补中、益卫固表,黄芪长于益气补虚,白术善于健脾益气,两药配伍以增强健脾补气,适用于脾气虚所致的诸多病症;黄连可清热除湿、泻火解毒,《本草纲目》记载“黄连大苦大寒,用之降火燥湿,中病即当止”,《开宝本草》记载黄连“味苦,微寒,无毒……止消渴……调胃”;丹参具有强劲的活血止痛药效,常用于脘腹肋痛、症瘕积聚、疮疡肿痛等病症,《神农本草经》中记载丹参“治心腹邪气,寒热,积聚……止烦满”,《本草纲目》中记载丹参“活血,通心包络,治疝痛”;厚朴以调理脾胃为主治功效,能够化湿导滞,化食消积,配伍陈皮能够燥湿消痰,调节气机升降,达到祛除疾病的作用;诸药合用,共奏健脾和胃、清热燥湿、行气止痛之功效,可用以标本兼治胃脘痛。本研究以中医疗效指数为评估标准,在总有效率方面尚未突出联合用药的优势,但在病情转归程度方面,联合用药的临床治愈率和显效率高达 39.13% 和 43.48%,表明除幽愈疡免煎颗粒辅助含铋剂四联疗法能够促进 Hp 感染相关慢性胃炎患者的病情转归。

现代医学认为,慢性胃炎的发病机制与 NF- κ B 信号通路有关,NF- κ B 是一类具有多向活性的转录调节因子,NF- κ B 被激活后能够释放趋化因子、炎症因子等多种细胞因子,其中 IL-1 β 、IL-6、IL-8 和 TNF- α 在 NF- κ B 位点上均有表达,共同参与胃黏膜病变,加重炎症反应,导致慢性胃炎病情进展^[13-14]。本研究中,治疗 1 个疗程后,观察组患者上述细胞因子水平的改善更为显著,表明除幽愈疡免煎颗粒能够辅助含铋剂四联疗法增强抗炎作用。在除幽愈疡免煎颗粒的组方中,黄芪的

有效成分黄芪多糖能够调控 NF- κ B 活性,通过抑制 NF- κ B 通路激活和黏附分子表达,减少炎症因子释放,发挥抗炎作用^[15];白术内酯作用于白细胞膜及膜受体的活性成分,能够减少白细胞及其受体释放炎症因子,发挥抑制炎症的作用^[16];陈皮能够调控缺氧诱导因子-1(HIF-1)信号通路,研究结果指出,HIF-1 信号通路与 NF- κ B 有关,为干预炎症损伤的重要通路,陈皮通过抑制 HIF-1 信号通路激活,减少 NF- κ B 释放,能够发挥抗炎作用^[17]。本研究使用除幽愈疡免煎颗粒辅助含铋剂四联疗法治疗 Hp 感染相关慢性胃炎患者,其炎症因子的表达均得以改善,综合验证上述机制,证实除幽愈疡免煎颗粒的抗炎作用。

根除 Hp 在治疗慢性胃炎中一直是临床优先考虑的方向,Hp 感染能够释放抗原类物质,刺激炎症趋化因子分泌,还能够促进胃酸分泌,导致胃黏膜损伤,从而导致病情迁延不愈^[18]。现阶段,Hp 的根除仍是临床一大难点,本研究考虑到其重要性,特使用中西医联合治疗,结果表明,单纯含铋剂四联疗法的 Hp 根除率仅为 76.09%,低于前期研究统计结果,可能与本研究的样本量较少、使用的抗菌药物耐药性较高有关,但观察组患者的 Hp 根除率高达 93.33%。分析原因,可能为除幽愈疡免煎颗粒中白花蛇舌草、黄连等均具有抗菌作用,白花蛇舌草的有效成分总黄酮具有广谱抗菌作用,主要通过抑制细胞的有丝分裂,抑制细菌生长和繁殖;还能够调控淋巴细胞增殖,发挥免疫调节作用,增强机体抗感染能力^[19]。这一机制对于抗菌药物抗菌活性的发挥有良好的辅助作用。黄连具有广谱抗菌作用,不仅能抑制细菌活性,还能降低细菌耐药性,在发挥抗菌作用的同时能够增强抗菌药物的作用^[20]。

本研究以 14 d 为 1 个疗程,在长期应用抗菌药物的情况下联合中药治疗,其安全性是本研究的重点观察方向。本研究中,两组患者均发生不良反应,但尚未累及肝肾功能,在接受规范干预后能够继续完成服药,表明除幽愈疡免煎颗粒联合含铋剂四联疗法具有一定的安全性,除幽愈疡免煎颗粒能够作为

(下转第 958 页)

(上接第 948 页)

[12] 李晨萌,田金洲,魏明清,等. 补肾平肝方联合盐酸多奈哌齐治疗阿尔茨海默病精神行为症状的有效性观察[J]. 天津中医药, 2019, 36(10): 951-954.

[13] 王晶,江秀丽,雷小晶,等. 益生菌制剂联合盐酸多奈哌齐治疗轻、中度阿尔茨海默病的研究[J]. 神经损伤与功能重建, 2022, 17(7): 378-383.

[14] 陈玮,罗洪斌,陈娟,等. 谷氨酸神经元受损与阿尔茨海默病的相关性研究[J]. 湖北民族学院学报(医学版), 2017, 34(1): 60-63.

[15] 李瑞天,赵园园,蔡灵钰,等. 盐酸多奈哌齐对阿尔茨海默病患者认知功能及氧化应激水平的影响[J]. 中国医药, 2020, 15(3): 382-385.

[16] 张建强,高红安,宋程光,等. 酒石酸卡巴拉汀联合盐酸多奈哌齐对阿尔茨海默病病人轻度认知功能障碍的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15(3): 368-370.

[17] 许力挺. 针刺配合盐酸多奈哌齐片治疗阿尔茨海默病的疗效及对炎症因子、脑电图的影响[J]. 中国民间疗法, 2021, 29(15): 67-69.

[18] 薛延华,李定安,李晶. 补肾化痰祛瘀方联合盐酸多奈哌齐对阿尔茨海默病病人认知功能、脑神经递质及生活质量的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(19): 2910-2913.

[19] 吴钰凤,徐莉莉,狄斌,等. Nrf2 激活剂在阿尔茨海默病治疗中的应用[J]. 中国药科大学学报, 2019, 50(6): 648-658.

(收稿日期:2022-07-27 修回日期:2023-04-25)