

夏连抑幽胶囊治疗幽门螺杆菌感染性胃炎的临床及实验研究*

冀爱英¹ 赵文霞¹ 王智慧² 杨国红¹ 陈天朝¹ 贾士奇³ 张玉洁¹

内容提要 目的:观察夏连抑幽胶囊治疗幽门螺杆菌(HP)感染性胃炎的疗效,系统地开发研究“经方”。方法:将 HP 感染性胃炎患者随机分为两组,治疗组 136 例,用夏连抑幽胶囊治疗,对照组 90 例,用丽珠得乐胶囊治疗,均治疗 4 周,观察临床疗效,并作相应的动物实验。结果:临床结果显示夏连抑幽胶囊在改善临床症状,消除粘膜炎症,清除 HP 方面均较对照组为优($P < 0.05$, $P < 0.01$)。动物实验结果表明,夏连抑幽胶囊对抗炎、镇痛、胃溃疡模型的影响均有显著作用,与对照组比较有显著性差异($P < 0.05$, $P < 0.01$)。结论:夏连抑幽胶囊治疗幽门螺杆菌感染性胃炎疗效肯定。

关键词 夏连抑幽胶囊 幽门螺杆菌 胃炎 抗炎 镇痛

Clinical and Experimental Study on Treatment of Helicobacter Pylori Infected Gastritis by Xialian Yiyon Capsule Ji Aiyang, Zhao Wenxia, Wang Zhihui, et al *The First Affiliated Hospital of Henan College of TCM, Zhengzhou (450000)*

Objective: To observe the therapeutic effect of Xialian Yiyon Capsule (XLYYC) on helicobacter pylori (HP) infected gastritis to develop the serial Chinese classical recipe. **Methods:** HP infected patients were divided into two groups, 136 patients in the XLYYC group treated with XLYYC and 90 patients in the control group treated with Lizhu Dele Capsule, for 4 weeks as one therapeutic course, the clinical therapeutic effect was observed, and corresponding animal experiments were done. **Results:** Clinical effect of the XLYYC group was better than that of the control group in improving clinical symptoms, relieving inflammation of gastric mucosa and eliminating HP ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Results of animal experiment showed that XLYYC was superior than the control significantly in anti-inflammation, analgesia, stomach emptying and curing gastric ulcer model ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Without any adverse reaction has been found in acute toxicologic study. **Conclusion:** The therapeutic effect of XLYYC in treating HP infected gastritis was definite and safe, non-toxic.

Key words Xialian Yiyon Capsule, helicobacter pylori, gastritis, anti-inflammation, analgesic

夏连抑幽胶囊为《伤寒论》半夏泻心汤加厚朴制成的胶囊剂型,具有辛开苦降、消痞化滞、助胃运化的作用。为系统地开发“经方”,1995 年 3 月~1997 年 12 月我们观察了该药治疗幽门螺杆菌(HP)感染性胃病,同时对该制剂也进行了抗炎、镇痛、胃排空及对胃溃疡模型影响的动物实验及急性毒理实验。现将结果报道如下。

临床研究

1 临床资料 全部病例均作胃镜检查,根据《慢

性胃炎的分类及纤维胃镜诊断标准》⁽¹⁾,病理报告及快速尿素酶试验,确诊为 HP 阳性的慢性胃炎患者。临床症状符合《中药新药临床研究指导原则》⁽²⁾脾虚胃热型者为观察对象,按就诊顺序随机分为两组。

治疗组 136 例,男 91 例,女 45 例;年龄 18~65 岁,平均 32.2 岁;病程 0.6~5 年,平均 3.5 年;其中浅表性胃炎 97 例,胆汁反流性胃炎 9 例,萎缩性胃炎 7 例,消化性溃疡 23 例。对照组 90 例,男 61 例,女 29 例;年龄 18~65 岁,平均 33.1 岁;病程 0.6~5 年,平均 3.4 年;其中浅表性胃炎 64 例,胆汁返流性胃炎 6 例,萎缩性胃炎 4 例,消化性溃疡 16 例;两组临床症状表现见表 1。两组资料经统计学处理无显著性差异,具有可比性。

* 河南省教委资助项目部分内容

1. 河南中医学院第一附属医院(郑州 450000);2. 河南医科大学第一附属医院;3. 河南省中医药研究所

表 1 两组临床症状、胃粘膜炎症分级及 HP 阳性程度分级比较 (例)

组别	例数	胃脘痞满			胃脘痛			暖气泛酸			纳差			乏力			胃粘膜炎症分级			HP 阳性		
		轻	中	重	轻	中	重	轻	中	重	轻	中	重	轻	中	重	轻	中	重	+	++	+++
治疗	136	34	52	15	21	36	12	20	34	13	29	47	19	20	34	13	24	68	44	28	51	57
对照	90	22	36	10	14	25	7	12	24	8	18	32	13	13	23	8	18	44	28	19	32	39

表 2 两组治疗前后主要症状积分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数		胃脘痞满	胃脘痛	暖气泛酸	纳差	乏力
治疗	136	治前	1.95 ± 0.68	1.96 ± 0.70	1.96 ± 0.71	1.89 ± 0.71	1.90 ± 0.70
		治后	1.04 ± 0.85* ^{△△}	0.90 ± 0.88* [△]	0.88 ± 0.90* ^{△△}	0.93 ± 0.87* ^{△△}	0.93 ± 0.88* ^{△△}
对照	90	治前	1.96 ± 0.68	1.98 ± 0.68	1.98 ± 0.70	1.92 ± 0.70	1.89 ± 0.69
		治后	1.44 ± 0.82*	1.26 ± 0.91*	1.39 ± 0.84*	1.38 ± 0.94*	1.48 ± 0.88*

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.01$;与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

2 治疗方法 治疗组用夏连抑幽胶囊,对照组用丽珠得乐胶囊。夏连抑幽胶囊由河南中医学院第一附属医院制剂中心提供(批号 950304),由半夏、黄芩、黄连、党参、干姜、厚朴、大枣、甘草组成。每粒重 0.42g,含生药 1.9g,每次 4 粒,1 日 3 次口服。丽珠得乐胶囊,由珠海丽珠制药厂生产,批号 951207(每粒含枸橼酸铋钾以铋计算为 110mg),每次 1 粒,1 日 4 次口服,均为 4 周 1 个疗程。分别在治疗前 1 天及治疗后停药 2 天空腹做胃镜检查(胃镜为日产 QX30 型),在距幽门 3cm 胃窦处取两块粘膜组织,一块作快速尿素酶试验(试剂由福建省三强生物化工有限公司提供, H104 半定量检查),另一块行组织切片染色(Warthin-starry 银染色)。

3 统计学处理 分别采用 t 检验、方差分析及 χ^2 检验。

4 结果

4.1 疗效标准 参照 1989 年 11 月南昌会议制定的“慢性胃炎中西医结合诊断、辨证和疗效标准”⁽³⁾。临床痊愈:临床症状消失或基本消失,胃镜复查活动性炎症消失,慢性炎症达轻度,胆汁返流消失,HP 阴转;显效:症状改善 II 个级度以上,胃镜和活检提示急性炎症消失,慢性炎症程度好转 I 个级度,HP 降 II 个级度;有效:症状及炎症程度改善 I 个级度以上,HP 降 I 个级度;无效:症状及粘膜炎症改善或改善不明显,HP 无改变。症状积分标准:轻度 1 分,中度 2 分,重度 3 分。

4.2 疗效分析

4.2.1 两组治疗前后主要临床症状改善情况:治疗组明显优于对照组。治疗组痊愈 62 例,显效 41 例,有效 28 例,无效 5 例,总有效率 96.3%,对照组痊愈 13 例,显效 23 例,有效 20 例,无效 34 例,总有效率 62.2%, $P < 0.01$ 。两组治疗前后主要症状积分比较见表 2。

4.2.2 两组治疗后镜下及病理检查炎症改善比较 治疗组 136 例,痊愈 25 例(18.4%),显效 51 例(37.5%),有效 32 例(23.5%),无效 28 例(20.6%),总有效率 79.4%;对照组 90 例,痊愈 10 例(11.1%),显效 21 例(23.3%),有效 16 例(17.8%),无效 43 例(47.8%),总有效率 52.2%,两组比较有显著性差异($P < 0.01$)。

4.2.3 两组治疗后抑杀 HP 疗效比较 治疗组 136 例,阴转 38 例(27.9%),显效 40 例(29.4%),有效 25 例(18.4%),无效 33 例(24.3%),总有效率 75.7%;对照组 90 例,阴转 18 例(20.0%),显效 16 例(17.8%),有效 14 例(15.5%),无效 42 例(46.7%),总有效率 53.3%,两组比较有显著性差异($P < 0.01$)。

实验研究

1 材料与方法

1.1 药物 夏连抑幽胶囊实验时用 0.5% 羧甲基纤维素钠配成含生药 1.20g/ml 和 0.60g/ml 两种浓度的混悬液(每克药粉相当于 4.75g 生药);丽珠得乐胶囊实验时用 0.5g 羧甲基纤维素钠配成含药粉 0.051g/ml 浓度的混悬液;气滞胃痛冲剂,大连长白山制药有限公司生产,批号:970509(主要成分有柴胡、枳壳、甘草、香附等组成),实验时用 0.5% 羧甲基纤维素钠配成含药粉 0.63g/ml 浓度的溶液;阿斯匹林肠溶片,济南永宁制药股份有限公司生产,批号:970502,3.25mg/片,实验用 0.5% 羧甲基纤维素钠配成 13mg/ml 的浓度。

1.2 主要试剂 盐酸氨胺酮注射液,上海中西药业股份有限公司生产,批号:961101;甲醛,洛阳市化学试剂厂生产,批号:970924;醋酸氢化泼尼松注射液,仙居制药有限公司生产,批号:961102;二甲苯,北京化工厂生产,批号:960222;冰醋酸,开封化学试剂总厂生

产,批号:960612。

1.3 动物 SD 大鼠,体重 220~300g,雌雄各半;雄性昆明种小鼠,26~30g,均由河南医科大学实验动物中心提供。

1.4 方法

1.4.1 夏连抑幽胶囊对幽门结扎大鼠胃溃疡模型的影响 取健康大鼠 61 只,随机分成 6 组,模型对照组大鼠 11 只,其余每组 10 只。按《新药(西药)临床前研究指导原则汇编·药理学》⁽⁴⁾方法造模,观测指标按 Okabe 改良法⁽⁵⁾评定溃疡指数,并计算溃疡指数和溃疡抑制率。[溃疡抑制百分率(%)=(对照组溃疡指数-给药组溃疡指数)/对照组溃疡指数×100%]

1.4.2 夏连抑幽胶囊抗炎实验 取健康小鼠 60 只,随机分为 6 组,每组 10 只。按照《中药新药研究指南·药理学》⁽⁶⁾造模,观察对小鼠耳廓肿胀模型的影响。取大鼠 60 只,随机分为 6 组,每组 10 只,按照《中药药理研究方法学》⁽⁷⁾造模,观察对大鼠棉球肉芽肿实验的影响。

1.4.3 夏连抑幽胶囊镇痛实验 取小鼠 72 只,随机分为 6 组,每组 12 只。应用小鼠扭体法,观察对疼痛的抑制作用⁽⁷⁾。

1.5 统计学方法 采用 *t* 检验

2 结果

2.1 对幽门结扎大鼠胃溃疡模型影响比较 见表 3。夏连抑幽胶囊高剂量和阳性对照丽珠得乐胶囊均能显著缩小溃疡面积,降低溃疡指数,与模型对照组比较有统计学差异($P<0.05$)。

2.2 夏连抑幽胶囊抗炎实验结果 见表 4、5。夏连抑幽胶囊高剂量、阿斯匹林及气滞胃痛冲剂对二甲苯所致的鼠耳肿胀具有明显的抑制作用($P<0.01$);夏连抑幽胶囊高、低剂量对棉球肉芽组织增生无明显影响。

2.3 镇痛实验比较 见表 6。夏连抑幽高、低剂量和阳性对照阿斯匹林均能明显减少腹腔注射醋酸引起的小鼠扭体次数,延长扭体反应潜伏期,与空白对照组比较有统计学差异($P<0.05$, $P<0.01$)。

表 3 夏连抑幽胶囊对幽门结扎大鼠胃溃疡的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数	剂量(/kg)	溃疡指数	抑制率(%)
正常对照	10	12ml	0	—
模型对照	11	12ml	3.64±0.81	—
丽珠得乐	10	0.61g	2.50±1.43*	31.3
气滞胃痛	10	7.5g	2.90±0.99	20.3
夏连高剂量	10	3.0g	2.70±1.16*	25.8
夏连低剂量	10	1.5g	3.10±0.88	14.8

注:与模型对照组比较,* $P<0.05$

表 4 夏连抑幽胶囊对二甲苯致小鼠耳廓肿胀的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数	剂量(/kg)	肿胀度(mg)
空白对照	10	1.5ml	13.66±4.87
阿斯匹林	10	0.2g	8.26±3.13*
丽珠得乐	10	0.92g	12.21±4.43
气滞胃痛	10	10.0g	7.36±2.79*
夏连高剂量	10	4.0g	4.68±2.48*
夏连低剂量	10	2.0g	9.72±4.72

注:与空白对照组比较,* $P<0.01$

表 5 夏连抑幽胶囊对大鼠棉球肉芽增生的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数	剂量(/kg)	肉芽肿干重(mg/100g)
空白对照	10	12ml	35.82±7.19
泼尼松	10	30ml	28.71±6.06*
丽珠得乐	10	0.61g	34.85±3.52
气滞胃痛	10	7.5g	34.91±4.32
夏连高剂量	10	3.0g	35.14±7.53
夏连低剂量	10	1.5g	32.14±7.27

注:与空白对照组比较,* $P<0.05$

表 6 夏连抑幽胶囊对扭体反应的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数	剂量(/kg)	扭体反应潜伏期(s)	扭体次数(次/15min)
空白对照	12	1.5ml	389.25±196.86	18.92±10.92
阿斯匹林	12	0.2g	619.92±176.22**	4.50±3.55**
丽珠得乐	12	0.92g	455.92±140.00	16.50±12.78
气滞胃痛	12	10.0g	393.50±254.52	13.33±9.71
夏连高剂量	12	4.0g	603.58±272.92*	9.17±10.17*
夏连低剂量	12	2.0g	649.83±288.03*	7.92±8.63*

注:与空白对照组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$

讨 论

自 1983 年 Warren 和 Marshall 从胃粘膜组织中发现 HP 以来,HP 感染与慢性胃炎、消化性溃疡及癌前病变的形成、胃癌的发生关系引起了广泛重视。1990 年悉尼会议正式将 HP 定为慢性胃炎的致病菌,据流行病学调查 HP 感染率为 42.9%~80.7%,因此根除 HP 是治疗慢性胃病的重要途径。西医选用铋剂和抗生素主张三联至四联用药,其根除率可达 90%,但副作用达 30%,1 年后复发率达 80%⁽⁸⁾。且药物价格昂贵,易引起肠道菌群紊乱。选择疗效好、毒性低、价格廉、携带方便的中成药进行治疗显得非常重要。

半夏泻心汤是张仲景《伤寒论》治疗“心下痞”的代表方。临床汤剂应用多年疗效显著。现代药理研究证实,黄芩、黄连对 HP 具有显著抑杀作用,厚朴、党参对 HP 亦有抑菌作用⁽⁹⁾,故应用半夏泻心汤加厚朴制成的夏连抑幽胶囊治疗 HP 感染性胃病,在改善症状、消除炎症、清除 HP 方面明显优于对照药物。经动物试验研究证明,该药具有明显的抗溃疡、镇痛及抗炎作用。急性毒性试验未发现毒性反应及死亡情况,临床应用无不良反应。今后需在与三联药物作对照观察方面作

更进一步研究。

参 考 文 献

1. 李益农, 萧树东, 张锦坤, 等. 慢性胃炎的分类及纤维胃镜诊断标准. 中华内科杂志 1983;22(5):261—262.
2. 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床指导原则. 第 1 辑. 1993:88—90.
3. 周建中. 慢性胃炎中西医结合诊断辨证和疗效标准. 中西医结合杂志 1990;10(5):318—319.
4. 中华人民共和国卫生部药政局. 新药(西药)临床前研究指导原则汇编·药理学. 1993:88—89.
5. 薛淑英, 陈思维, 吴静生. 鸦胆子油乳颗粒剂抗胃溃疡及抗慢性胃炎的作用. 沈阳药科大学学报 1996;13(1):13—14.
6. 中华人民共和国卫生部药政局. 中药新药研究指南·药理学. 1993:132—133.
7. 陈 奇主编. 中药药理研究方法学. 北京:人民卫生出版社, 1994:132, 378—379.
8. 姚希贤, 蒋树林. 灭幽门螺杆菌胶囊结合低剂量标准三联法治疗慢性胃炎作用的研究. 中国中西医结合脾胃杂志 1997;5(3):131—133.
9. 张存钧, 蒋振明, 张镜人. 中药对幽门螺杆菌抑菌作用的体外研究. 中国中西医结合脾胃杂志 1997;5(3):168—169.

(收稿:1998-09-07 修回:1999-01-15)

· 病例报告 ·

中西医结合治疗急性单核细胞白血病缓解 7 年 1 例

夏小军 张鑫智

病历简介 患者男, 17 岁。以头痛、头晕 7 个月, 于 1991 年 7 月 9 日收住我院。该患者于 1990 年 12 月底出现上述症状并伴左眼球突出, 右侧耳聋, 在某医院经骨髓穿刺等确诊为急性单核细胞白血病(M_5b)合并中枢神经系统白血病(CNSL)。治疗曾用 DA、HOAP 方案分别化疗 2 个疗程, 氨甲喋呤(MTX)加地塞米松(Dex)各 10mg 鞘内注射共 6 次, 并输血 3200ml, 均未缓解, 又并发肛周脓肿而转我院。入院检查: T 37.0℃, P 70 次/min, R 18 次/min, BP 14.0/9.0kPa。贫血貌, 毛发稀疏, 左眼球突出, 右耳听力丧失, 全身皮肤无黄染及出血, 浅表淋巴结无肿大, 胸骨无压痛, 心肺正常, 肝脾肋下未触及, 神经系统未引出阳性体征, 肛门左侧可见 3cm×5cm 肿块已溃破, 并有脓液渗出。舌质淡, 苔白, 脉细。实验室检查: Hb 75g/L, RBC $2.3 \times 10^{12}/L$, WBC $11.8 \times 10^9/L$, N 0.67, L 0.15, M 0.18, BPC $95 \times 10^9/L$ 。骨髓象: 增生极度活跃, 红系增生明显受抑, 单核细胞明显增生, 原单核细胞 0.26, 幼单核细胞 0.34, 过氧化物酶染色阳性。脑脊液化验正常。诊断: 急性单核细胞白血病(M_5b), 合并肛周脓肿。

治疗经过 根据入院时症状、体征及实验室所见, 中医辨证为邪毒炽盛、痰瘀互结, 治以清热败毒、活血化痰、化痰散结, 处方: 天蓝苜蓿 30g 墓头回 30g 龙葵 20g 虎杖 20g 半枝莲 20g 白花蛇舌草 20g 夏枯草 15g 赤芍 10g 山豆根 15g 白茅根 15g 仙鹤草 15g 青黛 3g(冲服) 紫河车粉 3g(装空心胶囊冲服) 炙鳖甲 10g(先煎), 每日 1 剂, 水煎服。肛周脓

肿局部清洁后外敷消肿止痛膏(我院制剂), 每日 1 次, 同时根据脓液细菌培养结果选用有效抗生素, 鞘内注射 MTX 加 Dex 各 10mg 治疗 CNSL, 共 4 次。治疗 32 天肛周脓肿已愈, 复查: Hb 80g/L, RBC $2.75 \times 10^{12}/L$, WBC $4.0 \times 10^9/L$, N 0.55, L 0.41, M 0.04, BPC $125 \times 10^9/L$ 。骨髓增生活跃, 单核细胞 0.02, 幼稚单核 0.06, 达部分缓解(PR)。中医辨证为邪毒渐退、气阴两虚, 治以益气养阴、解毒化痰, 处方: 天蓝苜蓿 20g 墓头回 20g 龙葵 20g 半枝莲 20g 白花蛇舌草 20g 太子参 20g 黄芪 20g 当归 20g 女贞子 15g 旱莲草 15g 生地 15g 茯苓 10g 白术 10g 紫河车粉 3g(装空心胶囊冲服), 每日 1 剂, 水煎服。服药 21 剂诸症皆愈, 经血象、骨髓象复查达完全缓解(CR)。此后交替服用以上两方, 0.5 年后将原方浓缩为蜜丸剂, 每次 18g, 每日 2 次持续交替服用。5 年后减半量服用, 6 年后停药。其间用 MTX 加 Dex 各 10mg 鞘内注射共 6 次, 并定期复查临床症状、血象及骨髓象均达 CR。1998 年毕业于某大学, 随访至今已无病生存 7 年。

体 会 (1)联合化疗作为治疗急性白血病的主要手段, 目前已被广泛采用。但化疗祛邪亦伤正, 对于部分对化疗药物不敏感或者有严重合并症者, 可在严密观察病情下采用中药治疗而达 CR。(2)根据急性白血病的特异性病理变化是白血病细胞的增生与浸润, 经治疗达 CR 后体内仍存在微小残留白血病细胞的特点, 清热解毒的中药可用于疾病治疗的始末, 以期最大程度地杀灭白血病细胞。(3)处方中主药天蓝苜蓿(*Medicago lupulina* L.)及墓头回(*Patrinia heterophylla* Bunge)经我们体外药敏试验, 表明均具有抗急性白血病细胞的作用, 对其药理作用机制有待进一步研究。

(收稿:1999-04-02 修回:1999-06-15)