

· 临床论著 ·

中药联合“四联疗法”治疗 *Hp* 阳性慢性胃炎疗效观察

汪楠¹ 王垂杰² 李玉锋²

摘要 **目的** 观察中药联合“四联疗法”治疗 *Hp* 阳性慢性胃炎疗效。**方法** 选择 375 例 *Hp* 阳性慢性胃炎患者,随机分为对照组(A组)、辨证组(B组)、抗幽合剂组(C组)。各组给予西药四联疗法;B组加中医辨证论治汤剂;C组加抗幽合剂。每组疗程均为 14 天,记录患者治疗前后症状积分,停药 1 个月后复查 *Hp* 阳性情况。**结果** 与 A 组比较,B、C 组 *Hp* 根除率升高($P < 0.01$, $P < 0.05$)。与本组治疗前比较,各组治疗后各症状积分及总积分均降低($P < 0.01$)。与 A 组同期比较,B、C 组治疗后总积分改善率明显升高($P < 0.05$)。**结论** 辨证应用中药汤剂、中药固定方剂联合“四联疗法”可有效提高 *Hp* 根除率。

关键词 幽门螺杆菌;中西医结合;辨证;抗幽合剂

Efficacy of Chinese Medicine Combined with Fixed Quadruple Therapy on *Hp* Positive Chronic Gastritis WANG Nan¹, WANG Chui-jie² and LI Yu-feng² 1 First Clinical College, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang (110032); 2 Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang (110032)

ABSTRACT **Objective** To study the efficacy of Chinese medicine combined with fixed "quadruple therapy" on *Hp* positive chronic gastritis. **Methods** Totally 375 patients with *Hp* positive chronic gastritis were assigned to the control group (group A), syndrome differentiation group (group B) and Kangyou Mixture group (group C). All the patients received quadruple therapy; patients in group B took TCM Decoction; patients in group C took Kangyou Mixture. The treatment lasted for 14 days in total. The symptom scores were observed before and after treatment. The positive rate of *Hp* was reviewed at 1 month after treatment. **Results** The eradication rates of *Hp* in group B and C were increased compared with group A ($P < 0.01$, $P < 0.05$). The symptom scores of each group were decreased after treatment ($P < 0.01$). Compared with group A, the improvement rate of symptom scores were increased in both Group B and Group C after treatment ($P < 0.05$). **Conclusion** Chinese medicine combined with fixed "quadruple therapy" could improve the eradication rate of *Hp*.

KEYWORDS *Helicobacter pylori*; Integrated Chinese and Western Medicine; Syndrome differentiation; Kangyou Mixture

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *Hp*)为一种微需氧革兰氏阴性菌,定植于胃黏膜上皮表面,早在 1985 年和 1987 年,Barry Marshall 等^[1]和 Arthur Morris 等^[2]分别证实 *Hp* 感染与慢性胃炎、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,为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%^[3]。感染者中,最终发展成胃炎者占 85% 以上,发展成消化性溃疡者占 15% ~ 20%,少于 1% 的患者会发展成胃癌^[4],1994 年世界卫生组织癌症研究机构(International Agency for Research on Cancer, IARC)将 *Hp* 定为 I 类致癌原^[5]。现研究已证实,*Hp* 根除治疗后可使慢性胃炎得到明显改善,并且炎性细胞显著降低^[6]。所以临床采取有效治疗措施,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,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

基金项目:国家科技重大专项(No.2010ZX09401-304);2012 年辽宁省中医药临床学(专科)能力建设项目(No.2012-lnzyzk-03)

作者单位:1.辽宁中医药大学第一临床学院(沈阳 110032);2.辽宁中医药大学附属医院消化内科(沈阳 110032)

通讯作者:王垂杰, Tel:024-86909114 转 2027, E-mail:lnzyxhk@163.com

DOI: 10.7661/j.cjtm.20170203.002

生素的广泛应用, *Hp* 对其耐药率正逐年上升, 成为根除 *Hp* 失败的主要原因, 同时根除方案还存在副作用大、治疗费用高等诸多缺点^[7,8]。中药作为临床常用的天然药物, 在治疗 *Hp* 感染过程中显现出突出优势^[9,10]。先前理论研究表明, 中药扶正祛邪之功不仅可以直接抑杀 *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^[11]。本研究应用中药联合“四联疗法”根除率临床研究, 对 *Hp* 根除率、症状及不良反应发生情况进行评价, 报告如下。

资料与方法

1 诊断标准及中医辨证分型标准 慢性胃炎诊断参照《中国慢性胃炎共识意见》^[12]。*Hp* 感染检测¹³C或¹⁴C 尿素呼气试验(入组时需为阳性)。中医辨证分型参照《慢性浅表性胃炎中医诊疗共识意见》^[13], 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。

2 纳入、排除及脱落标准 纳入标准:符合诊断标准及中医辨证标准;年龄 18~65 岁;¹³C 呼气试验 *Hp* 阳性, 且检查前两周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;常住本地, 患者知情同意并愿意接受相应治疗, 签署知情同意书。排除标准:慢性萎缩性胃炎伴中重度异型增生, 和(或)中重度肠化者;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;ALT、BUN、Cr 超过正常值 1.5 倍者(正常值: ALT: 5~35 U/L、BUN: 2.9~8.2 mmol/L、Cr: 45~84 μ mol/L);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;正在参与其他相关临床试验的患者和受试者。脱落标准:在非正常情况下破盲的个别受试者和病例;试验过程中自行退出者;在联合用药过程中, 尤其是合用对相关试验用药影响较大的药物或者其他物质, 影响对试验药物的有效性评价者;由于其他各种原因在疗程未结束前退出试验、死亡或失访的病例。

3 一般资料(表 1) 选择 2014 年 4—12 月各分中心(辽宁中医药大学附属医院, 辽宁中医药大学附属四院, 盘锦市中医医院, 朝阳市中医院, 朝阳县第三医院)门诊部患者共 375 例(共 5 个分中心, 每中心 75 例)。采用随机、对照、单盲、多中心临床试验设计方法, 整体分层区组随机化分为对照组(A 组)、辨证组(B 组)、抗幽组合剂(C 组), 每组各 125 例。试验中 B、C 组各脱落 1 例。各组一般资料比较, 差异无统

计学意义($P > 0.05$)。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。研究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]。结局评价者不清楚干预措施的分配, 并试验前对试验参与者均进行了培训, 即采用不参与治疗的第三方进行结局评价(结局评价者盲法)。

表 1 两组一般资料比较

组别	例数	男/女 (例)	年龄 (岁)	既往史及合并病 (例)		合并用药 (例)	
				有	无	有	无
A	125	49/76	46 ± 11	4	121	4	121
B	124	57/67	48 ± 12	2	122	1	123
C	124	61/63	47 ± 12	4	120	2	122

4 治疗方法 三组均给予西药四联疗法, 奥美拉唑片 20 mg/次(20 mg, 常州四药制药有限公司, 批号:H10950086)、阿莫西林片 1.0 g/次(0.25 g, 山东鲁抗医药股份有限公司, 批号:H19993034)或克拉霉素片 500 mg/次(0.25 g, 浙江亚太药业股份有限公司, 批号:H20058223)、左氧氟沙星片 200 mg/次(0.1 g, 湖南迪诺制药股份有限公司, 批号:H20057425)、枸橼酸铋钾胶囊 220 mg/次(110 mg, 丽珠集团丽珠制药厂, 批号:H10900086), 均每日 2 次, 共 14 日。

B 组加用中药辨证汤剂, 中药辨证用药方案及参考剂量参照《慢性浅表性胃炎中医诊疗共识意见》^[13]: 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等。每日 1 剂分 2 次口服, 连续服药 14 日。

C 组加用抗幽合剂(组成:黄芪 8 g 蒲公英 20 g 苦参 6 g 黄芩 4 g 黄连 5 g), 每日 2 次, 连续 14 日。本研究所有中药汤剂均由各分中心中药局煎制。

5 观察指标及方法

5.1 依从性观察 采用药物计数法, 监控受试者依从性。在每次随访时, 都要求患者或受试者必须携带全部剩余试验用药, 并且由主治医师亲自清点剩余药物的数量, 同时要在病例上记录并计算相关受试者的依从性情况。试验用药的依从性 = [(发药量 - 剩余量) / 处方量] × 100%。本次试验患者均按时按量用药, 故依从性为 100%。

5.2 疗效性评价指标 主要疗效指标: *Hp* 根除

率 = 治疗后 Hp 阴性患者数/总患者数(以¹³C 或¹⁴C 尿素呼气试验为检测手段,停药 30 天后检测);次要疗效指标:主要症状积分^[14],中医脾胃疾病 PRO 量表(包含消化不良、反流、排便、总体状态、精神状态、社会功能、健康满意)^[15],治疗前后各 1 次。

5.3 安全性评价指标 实验室指标(血、尿、便常规及潜血、肝功能、肾功能、心电图);试验过程中的不良事件以及严重不良事件的发生率。

6 统计学方法 采用 SPSS 17.0 软件。计量资料采用方差分析、计数资料采用 χ^2 检验,等级资料用秩和检验评估有效性指标。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 病例脱落情况(表 2) B、C 组各失访 1 例。

表 2 病例分析数据集分布 (例)

分析集	A	B	C
FSS	125	125	124
PPS	125	124	124
SS	125	124	124

2 两组 Hp 根除率比较(表 3) 与 A 组比较, B、C 组 Hp 根除率升高($P < 0.01$, $P < 0.05$)。

表 3 两组 Hp 根除率比较 [SS, 例(%)]

组别	例数	Hp +	Hp -
A	125	28(22.4)	97(77.6)
B	124	16(12.9)	108(87.1)*
C	124	12(9.7)	112(90.3)**

注:与 A 组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

3 治疗前后各症状积分比较(表 4) 与本组治疗前比较,各组治疗后各症状积分均降低($P < 0.01$)。

4 两组症状积分及改善率比较(表 5) 与本组治疗前比较,各组治疗后各症状总积分均降低($P < 0.01$)。与 A 组同期比较,B、C 治疗后各症状总积分改善率明显升高($P < 0.05$)。

5 不良反应情况 本研究 375 例患者临床治疗过程中均无不良反应事件发生。

表 4 两组治疗前后各症状积分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	消化不良	反流	排便	总体状态	精神状态	社会功能	健康满意
A	125	治疗前	18 ± 8	6.9 ± 3.8	1.3 ± 1.2	2.3 ± 1.9	5.3 ± 3.2	1.9 ± 2.3	4.2 ± 3.1
		治疗后	7 ± 7*	2.1 ± 2.9*	0.5 ± 0.8*	1.2 ± 1.4*	2.5 ± 2.5*	0.9 ± 1.4*	2.5 ± 2.2*
B	124	治疗前	18 ± 7	6.5 ± 3.8	1.4 ± 1.4	2.0 ± 1.7	5.2 ± 2.9	1.9 ± 1.7	3.9 ± 2.6
		治疗后	7 ± 7*	1.8 ± 2.8*	0.5 ± 0.8*	0.9 ± 1.2*	2.6 ± 2.7*	1.1 ± 1.4*	2.1 ± 2.2*
C	124	治疗前	18 ± 7	6.6 ± 3.7	1.4 ± 1.3	2.1 ± 1.7	5.3 ± 3.0	1.8 ± 1.7	3.7 ± 2.8
		治疗后	7 ± 7*	1.9 ± 2.8*	0.5 ± 0.8*	1.1 ± 1.2*	2.6 ± 2.7*	1.0 ± 1.3*	2.2 ± 2.2*

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.01$

表 5 两组治疗前后各症状总积分比较

组别	例数	症状总积分(分, $\bar{x} \pm s$)		症状总积分改善[例(%)]	
		治疗前	治疗后	有效	无效
A	125	14 ± 6	6 ± 5*	116(92.8)	9(7.2)
B	124	15 ± 6	6 ± 5*	121(97.6) [△]	3(2.4)
C	124	15 ± 6	5 ± 5*	120(96.8) [△]	4(3.2)

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.01$;与 A 组比较,[△] $P < 0.05$

讨 论

慢性胃炎是指由各种病因引起的胃黏膜慢性炎症,属中医学“胃痛”、“胃痛”、“嘈杂”等范畴, Hp 感染是目前世界上最常见的致病菌感染,也是慢性胃炎的重要病因。目前大量研究资料表明: Hp 可引起多种消化道疾病,尤其与胃癌的发病密切相关。因此,临床上采取有效的治疗措施根除 Hp 对于预防和治疗 Hp 感染相关性疾病具有重要的实际意义。目前针对 Hp 根除主要有三联疗法、四联疗法、序贯疗法和伴同疗法等四种治疗方案,但是随着 Hp 耐药率上升,标准三联疗法根除率已低于或远低于 80%,距离理想的 Hp 根除率相差甚远,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 Hp 根除率^[9]。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,中医的特色是辨证论治,整体调节机体功能,从而降低 Hp 根除率。随着研究不断深入,针对 Hp 根除的复方汤剂逐渐被临床治疗所认可和应用。文献研究表明,中药复方抗 Hp 能够直接抑制 Hp 存活,削弱 Hp 引起的毒性,提高长期疗效并减少复发^[11]。因此,充分利用中西医结合,使中药汤剂配合西医四联疗法,成为治疗 Hp 感染慢性胃炎的优势。

本研究显示,中药辨证汤剂、抗幽合剂联合四联疗法对 Hp 根除率均明显高于单纯应用西药四联疗法。中药联合西医四联疗法对于 Hp 根除率及临床症状改善情况均优于单用西药四联。相应症状和 Hp 的根除并没有产生与之对应的效果,因此只考虑已选用的症状量表来评价试验结果还不够全面,并且这些临床症状的

发生与受试者的心理因素关系密切,这结果和慢性胃炎的严重程度与临床症状一直不完全对等的理论相吻合。*Hp* 根除情况比较,中医辨证组、抗幽合剂组转阴率均高于对照组。中医治疗尤善辨证求本,运用中医治疗手段与现代医学成果相结合,辨证与辨病相结合,根据患者不同证型给予对应方剂。前期研究已证明抗幽合剂对 *Hp* 根除治疗具有很好的疗效^[11],其处方精简,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。

在使用治疗 *Hp* 过程中,西药表现出耐药性高、用药后毒副作用大等,已经成为现阶段 *Hp* 治疗中的重大问题以及有待于解决的难题。有文献曾报道,中药可显著提高 *Hp* 根除率,降低和缓解由于服用西药引起的不良反应^[16]。在本研究中,试验各组在服药后均无不良事件产生,这是因为在试验方案中,严格规定了受试者的服药时间和服药剂量,每位受试者都会配备一份药物服用说明,附有医师电话以便随时咨询。此外,受试者不良反应的产生在一定程度上,与患者自身因素也有关系。

本试验是以慢性胃炎为疾病研究对象,进行中药联合四联疗法治疗 *Hp* 的研究,结果表明,中药辨证汤剂、抗幽合剂联合四联疗法对 *Hp* 根除率均明显高于单纯应用西药四联疗法,与本试验单中心研究结果^[17]相比,患者样本量大,结果更具普遍性和说服力。但在复查时无病理及胃镜的相关指标检查,使试验无法得知患者胃黏膜的改善情况,这对慢性胃炎疗效的评价尚有欠缺;受试者均为北方人,地域差异对本试验的影响无从考证;现阶段西医关于 *Hp* 治疗的难点的主要表现是耐药性患者的增多,而中医药在治疗耐药性 *Hp* 方面具有明显优势,这为今后中药联合四联疗法治疗 *Hp* 的临床科学研究加大力度。

参 考 文 献

[1] Marshall BJ, Armstrong JA, Mcgechie DB, et al. Attempt to fulfil Koch's postulates for pyloric *Campylobacter*[J]. *Med J Aust*, 1985, 142(8): 436-439.

- [2] Morris A, Nicholson G. Ingestion of *Campylobacter pyloridis* causes gastritis and raised fasting gastric pH[J]. *Am J Gastroenterol*, 1987, 82(3): 192-199.
- [3] 张万岱, 胡伏莲, 萧树东, 等. 中国自然人群幽门螺杆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.
- [4] 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.
- [5] 徐莎, 阳惠湘. 幽门螺杆菌感染治疗的进展[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2014, 39(9): 981-988.
- [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] 丁媛媛. 不同疗程含埃索美拉唑三联疗法根除幽门螺旋杆菌的临床研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2013.
- [8] 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.
- [9] 黎玉容. 不同治疗方案根除幽门螺杆菌的疗效观察[D]. 长沙: 中南大学, 2009.
- [10] 汪红兵, 李帷, 王薇, 等. 健脾清化方联合补救三联治疗耐药幽门螺杆菌感染性胃炎脾虚湿热证的临床研究[J]. *北京中医药*, 2015, 34(7): 536-540.
- [11] 潘虹. 中药根除幽门螺旋杆菌的研究(体外耐药反应实验)[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2011.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] 林瑞芳. 荆花胃康胶丸联合西药治疗 *Hp* 感染 40 例效果观察[J]. *中医临床研究*, 2016, 8(1): 81-83.
- [17] 汪楠, 王垂杰, 李玉锋. 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[J]. *中医杂志*, 2016, 57(2): 136-139.

(收稿: 2016-02-01 修回: 2016-12-31)

责任编辑: 赵芳芳