

益气活血方联合四联疗法治疗幽门螺杆菌阳性的慢性萎缩性胃炎的疗效及对胃蛋白酶原的影响

王永增¹ 马艳荣² 刘玉生¹ 司雁菱¹ 张建博¹ 孙 岭³

(1 唐山工人医院分院消化内科,唐山,063000; 2 解放军第 255 医院肿瘤内科,唐山,063000;

3 唐山工人医院分院中医科,唐山,063000)

摘要 目的:探讨益气活血方联合四联疗法治疗中医辨证为脾胃气虚血瘀型的幽门螺杆菌(Hp)阳性胃体为主型慢性萎缩性胃炎(CAG)的疗效及对胃蛋白酶原(PG)、炎性反应因子的影响。方法:选取 2013 年 5 月至 2016 年 10 月唐山工人医院收治的 Hp 阳性 CAG 患者 87 例,随机分为观察组($n=45$)和对照组($n=42$)。对照组采用四联疗法治疗,观察组采用益气活血方联合四联疗法治疗,2 组分别于治疗前(第 0 天)及治疗后(第 40 天)进行 PG 检测。统计 2 组临床疗效,比较 2 组 PG 和炎性反应因子水平的变化。结果:治疗后,观察组治疗有效率 84.44%,显著高于对照组的 64.29%($P<0.05$);治疗后 2 组 PG I 含量和 PG I/PG II 均显著高于治疗前($P<0.05$ 或 $P<0.01$),且观察组显著高于对照组($P<0.05$ 或 $P<0.01$);治疗后 2 组 PG II 含量均较治疗前无明显变化($P>0.05$),且 2 组间差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后 2 组 IL-6、TNF- α 、CRP 均显著低于治疗前($P<0.01$),且观察组低于对照组($P<0.01$)。结论:益气活血方联合四联疗法能改善 Hp 阳性 CAG 患者的主要临床症状,增强胃黏膜的分泌功能,提高血清中 PG 的含量,降低炎性反应因子水平,安全有效,值得临床推广应用。

关键词 幽门螺杆菌阳性;慢性萎缩性胃炎;益气活血方;四联疗法;胃蛋白酶原

Clinical Effects of Yiqi Huoxue Fang Combined with Quadruple Therapy on Helicobacter

Pylori Positive Chronic Atrophic Gastritis and Its Effects on Pepsinogen

Wang Yongzeng¹, Ma Yanrong², Liu Yusheng¹, Si Yanling¹, Zhang Jianbo¹, Sun Ling³

(1 Department of Gastroenterology, Branch of Tangshan Workers' Hospital, Tangshan 063000, China; 2 Department of Digestive Oncology, People's Liberation Army No. 255 Hospital, Tangshan 063000, China; 3 Department of Traditional Chinese Medicine, Branch of Tangshan Workers' Hospital, Tangshan 063000, China)

Abstract **Objective:** To discuss the effects of Yiqi Huoxue Fang combined with quadruple therapy on chronic atrophic gastritis (CAG) of helicobacter pylori (HP) positive stomach body in the type of spleen and stomach qi deficiency and blood stasis type diagnosed by Chinese medicine discrimination and its effects on pepsinogen (PG) and inflammatory factors. **Methods:** A total of 87 cases of Hp positive CAG admitted and treated in Tangshan Workers' Hospital from May 2013 to October 2016 were randomly divided into experimental group ($n=45$) and control group ($n=42$). The control group was treated with quadruple therapy, and the experimental group treated by Yiqi Huoxue Fang combined with quadruple therapy. PG test was performed before treatment (day 0) and after treatment (day 40) in the two groups. The clinical curative effect of the two groups and the changes of PG and inflammatory factors were compared. **Results:** After treatment, the effective rate of the experimental group was 84.44%, which was significantly higher than 64.29% of the control group ($P<0.05$). After treatment, PG I content and PG I/PG II were significantly higher than those before treatment ($P<0.05$ or $P<0.01$), and the experimental group was significantly higher than the control group ($P<0.05$ or $P<0.01$); the contents of PG II in two groups had not significantly changed compared with those before treatment ($P>0.05$), and there was no difference between the two groups ($P>0.05$); after treatment, IL-6, TNF- α and CRP of the two groups were significantly lower than those before treatment ($P<0.01$), and the experiment group was lower than the control group ($P<0.01$). **Conclusion:** Yiqi Huoxue Fang combined with quadruple therapy can improve the main clinical symptoms of Hp positive CAG patients, enhance the secretion of gastric mucosa, improve the content of PG in serum and reduce the level of inflammatory factors, which was safe and effective and worthy of clinical application.

Key Words Helicobacter pylori positive; Chronic atrophic gastritis; Yiqi Huoxue Fang; Quadruple therapy; Pepsinogen

中图分类号: R256.3; R259 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2018.02.018

慢性萎缩性胃炎 (Chronic Atrophic Gastritis, CAG) 是一种常见的慢性消化系统难治性疾病, 发病因素复杂, 主要与幽门螺杆菌 (*Helicobacter Pylori*, Hp) 感染及自身机体免疫反应有关, 以胃黏膜慢性炎性反应, 腺体萎缩、数目减少, 或伴肠上皮化生, 或有异型增生病变为特征。CAG 被认为是一种癌前病变, 是胃癌发生的重要一环^[1], 而 Hp 感染是 CAG 发生及继续向肠化、癌变发展的主要因素, 目前尚无特效治疗方法, 中医药治疗慢性萎缩性胃炎具有独特的优势^[2]。国内外常用的治疗方法是根治 Hp 及补充消化酶等对症治疗, 但是随着 Hp 耐药性的增加及抗菌药物不良反应日益突出, Hp 根除率逐渐下降, 影响了对 CAG 的疗效。有研究表明^[3], 在三联疗法基础上加含铋剂的四联疗法对 Hp 阳性 CAG 疗效显著。中医学认为, CAG 属于“胃脘痛”“痞满”等范畴, CAG 患者病久入络, 外邪侵袭, 寒伤中阳, 致脾胃气虚, 气运无力, 瘀血内阻, 应以益气活血为治则。研究表明^[4], 益气活血能够改善患者的痞满、胃痛等主要症状, 能有效提高患者的临床治愈率, 缓解疾病进展。四联疗法联合用中药治疗, 能降低 Hp 耐药的发生率, 改善病变黏膜血液循环, 促进炎症反应吸收黏膜恢复。本研究采用益气活血方联合四联疗法治疗中医辨证为脾胃气虚血瘀型的 Hp 阳性胃体为主型 CAG, 疗效明显, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 5 月至 2016 年 10 月唐山工人医院收治的 Hp 阳性胃体为主型 CAG 患者 87 例, 将所有患者随机分为观察组 ($n=45$) 和对照组 ($n=42$), 观察组患者中男 25 例, 女 20 例, 平均年龄 (56.7 ± 11.9) 岁, 平均病程 (5.4 ± 2.3) 年, 胃黏膜萎缩程度: 轻度 11 例, 中度 24 例, 重度 10 例。对照组患者中男 23 例, 女 19 例, 平均年龄 (57.9 ± 13.6) 岁, 平均病程 (6.1 ± 2.1) 年, 胃黏膜萎缩程度: 轻度 11 例, 中度 22 例, 重度 9 例。2 组患者性别、年龄、病程和胃黏膜萎缩程度等一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 具有可比性。

1.2 诊断标准 符合中华医学会制定的《中国慢性胃炎共识意见 (2012 年, 上海)》CAG 诊断标准^[5]者; 经 13C-尿素呼气试验检测 Hp 阳性者; 均经胃镜和病理切片确诊者。

1.3 纳入标准 近 1 个月内未接受糖皮质激素、质子泵抑制剂 (Proton Pump Inhibitors, PPI) 及抗菌药物治疗者; 中医辨证为脾胃气虚血瘀者; 同意签署知情同意书者。

1.4 排除标准 以胃窦为主型的 CAG; 病理检查为癌变或疑似癌变者; 合并肝、肾等器官严重病变或精神病者; 妊娠及哺乳期妇女; 对本研究所用药物过敏者。

1.5 脱落与剔除标准 中途退出治疗者。

1.6 治疗方法 2 组均给予奥美拉唑肠溶胶囊 (山东罗欣药业集团股份有限公司, 国药准字 H20033444), 20 mg/次, 2 次/d; 枸橼酸铋钾颗粒剂 (丽珠集团丽珠制药厂, 国药准字 H10900086), 220 mg/次, 2 次/d; 阿莫西林胶囊 (广州白云山制药股份有限公司广州白云山制药总厂, 国药准字 H20067450), 1 000 mg/次, 2 次/d; 左氧氟沙星片 [第一三共制药 (北京) 有限公司, 国药准字 H20000655], 200 mg/次, 2 次/d。四联疗法口服 (1~10 d) 根治 Hp。对照组予以枸橼酸铋钾 220 mg/次, 2 次/d (第 11~40 天) 口服; 观察组采用益气活血方中药 (第 11~40 天) 口服。益气活血组方为: 黄芪 20 g、党参 10 g、炒白术 10 g、陈皮 12 g、炙甘草 6 g、焦三仙各 10 g、当归 10 g、丹参 20 g、延胡索 10 g、三七粉 3 g (所有中药均为江阴天江药业有限公司产小包装颗粒剂) 温水冲服, 1 剂/d, 分早晚 2 次。治疗前 (第 0 天) 及治疗后 (第 40 天) 均分别进行相关症状、体征评分, 检测胃蛋白酶原 PG I 和 PG II 含量及血常规、肝功、肾功等指标, 治疗期间禁止饮酒、禁止口服其他抗生素、其他胃药及影响实验结果的药物, 禁食生冷辛辣刺激性食物等。

1.7 观察指标 采集 2 组患者治疗前后晨起空腹静脉血 5 mL, 1 000 r/min 离心 10 min 分离血清待测, 采用乳胶增强免疫比浊法检测 2 组患者血清中胃蛋白酶原 (Pepsinogen, PG) PG I 和 PG II 含量; 采用全自动免疫分析仪检测 2 组血清中白介素-6 (Interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (Tumor Necrosis Factor- α , TNF- α)、C-反应蛋白 (C-reactive Protein, CRP) 等炎症反应因子水平。

1.8 疗效判定标准 参照《慢性胃炎中西医结合诊疗共识意见 (2011 年天津)》中医症候疗效判定标准^[6]评价患者的临床疗效, 临床痊愈: 主要症状、体征消失或基本消失, 疗效指数 $\geq 95\%$; 显效: 主要症状、体征明显改善, $95\% < \text{疗效指数} \leq 70\%$; 有效: 主要症状、体征明显好转, $70\% < \text{疗效指数} \leq 30\%$; 无效: 主要症状、体征无明显改善, 甚或加重, 疗效指数 $< 30\%$ 。所有症状均分为无、轻、中、重 4 级, 在主证分别记 0、2、4、6 分, 在次证分别记 0、1、2、3、4 分。疗效指数 = (治疗前积分 - 治疗后积分) / 治疗前积分

×100%。总有效率=(治愈+显效+有效)例数/总例数×100%。

1.9 统计学方法 采用 SPSS 18.0 软件对上述所测数据进行统计学分析,计数资料以百分比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组内治疗前后和组间比较分别采用配对 t 检验和独立 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组临床有效率比较 治疗后观察组治疗总有效率显著高于对照组($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 2 组临床有效率比较[例(%)]

组别	痊愈	显效	有效	无效	总有效率
观察组($n=45$)	7(15.55)	23(51.11)	8(17.78)	7(15.56)	38(84.44)*
对照组($n=42$)	4(9.52)	13(30.96)	10(23.81)	15(35.71)	27(64.29)
χ^2	—	—	—	—	4.673
P	—	—	—	—	0.031

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

2.2 2 组治疗前后胃蛋白酶原含量比较 治疗前 2 组间 PG I、PG II 含量和 PG I/PG II 比值差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后 2 组 PG I 含量和 PG I/PG II 均显著高于治疗前($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),且观察组显著高于对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);2 组 PG II 含量均较治疗前无明显变化,且 2 组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 2 组治疗前后胃蛋白酶原含量比较($\bar{x} \pm s$)

组别	PG I ($\mu\text{g/L}$)	PG II ($\mu\text{g/L}$)	PG I/PG II
观察组($n=45$)			
治疗前	55.37±10.16	15.01±3.29	3.71±1.49
治疗后	94.44±20.42** Δ	14.24±2.08	6.65±1.29** $\Delta\Delta$
对照组($n=42$)			
治疗前	58.64±10.02	14.87±3.09	3.96±1.61
治疗后	84.16±18.62**	15.15±3.19	5.59±1.35**
t	24.978	1.586	3.745
P	0.000	0.116	0.000

注:与治疗前比较,** $P < 0.01$;与对照组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

2.3 2 组治疗前后炎症反应因子水平比较 治疗前 2 组炎症反应因子水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后 2 组 IL-6、TNF- α 、CRP 均显著低于治疗前($P < 0.01$),且观察组低于对照组($P < 0.01$)。见表 3。

3 讨论

CAG 是胃黏膜腺体发生病变的一种慢性消化道疾病,主要由胃黏膜上皮遭到 Hp 反复损害导致,有报道^[7-8]慢性萎缩性胃炎 Hp 感染率高达 70%~

90% 以上, Hp 感染可加重胃黏膜的炎性反应,同时促进 CAG 向肠上皮化生、上皮内瘤变发展,与慢性胃炎的发生发展密切相关。CAG 主要表现为上腹部胀痛、嗝气、食欲减退、消瘦、乏力、贫血等,症状无特异性,病理表现多见于胃黏膜腺体萎缩、肠上皮化生和异型增生等。CAG 临床分为 2 个类型,以胃体黏膜萎缩为主型,主要表现为 PG I 降低或 PG I/PG II 降低,和以胃窦黏膜萎缩为主型,PG 可正常。我国 CAG 患病率较高,占有慢性胃炎 20% 以上^[9],CAG 病程长且症状反复发作,治疗难度大,目前国内外推荐使用奥美拉唑+阿莫西林+克拉霉素三联法根除 Hp,但是在我国, Hp 对克拉霉素的耐药性较高,常使用耐药性低且价格低廉的左氧氟沙星代替克拉霉素。由于 Hp 耐药性的出现,在三联疗法的基础上加用含铋剂减少抗生素的用量以降低 Hp 对三联药物的耐药性^[10]。

表 3 2 组治疗前后炎症反应因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	IL-6 (ng/mL)	TNF- α ($\mu\text{g/mL}$)	CRP (mg/L)
观察组($n=45$)			
治疗前	55.67±14.12	2.47±0.76	2.96±0.84
治疗后	24.84±8.54** $\Delta\Delta$	1.46±0.38** $\Delta\Delta$	1.28±0.46** $\Delta\Delta$
对照组($n=42$)			
治疗前	55.58±14.23	2.51±0.71	2.95±0.81
治疗后	37.39±9.83**	2.04±0.47**	2.31±0.75**
t	6.369	6.349	7.779
P	0.000	0.000	0.000

注:与治疗前比较,** $P < 0.01$;与对照组比较, $\Delta\Delta P < 0.01$

奥美拉唑可抑制 H⁺-K⁺-ATP 酶的作用,能快速抑制机体胃酸分泌,已经广泛应用于治疗慢性胃炎、胃泌素瘤等消化系统疾病中^[11];阿莫西林是一种 β -内酰胺类抗生素,能够与 Hp 胞质膜上靶分子蛋白结合,使细胞壁缺损,从而穿透细胞膜行使杀菌作用^[12];左氧氟沙星是喹诺酮类抗生素,通过抑制细菌 DNA 合成杀灭细菌^[13];枸橼酸铋钾为胃黏膜保护剂,同时具有杀灭 Hp 的作用^[14]。CAG 常伴有脾虚或胃阴虚,因虚致瘀,气滞血瘀,中医学中有“胃为腑,属阳,得阴始安,宜用甘平濡润;脾为脏,属阴,得阳始运,宜升宜运”的理论,宜以益气活血治疗 CAG^[15]。益气活血方由黄芪、党参、当归、丹参等组成,方中黄芪、党参、当归补益气血,活血通络;炙甘草益气滋阴,通阳复脉;焦三仙补脾益胃,消谷消痞;陈皮、白术健脾利水,健胃温中;延胡索行气止痛;丹参、三七活血化瘀止血;诸药合用,共奏补益脾胃、益气活血之功效。本研究结果表明,治疗后观察组治疗有效率显著高于对照组,治疗期间无明显相关不良反应发生。说明益气活血方联合四联疗法能有效

改善中医辨证为脾胃气虚血瘀型的 Hp 阳性 CAG 患者的主要临床症状,且小包装颗粒剂冲服,剂量易掌握,服用方便,患者依从性好,治疗 CAG 安全有效,经济方便。

PG 含有 PG I 和 PG II 2 个亚型,PG I 是由胃底和胃体部腺体的主细胞和黏液细胞分泌,PG II 主要由十二指肠后部幽门腺体分泌,其水平可反映胃黏膜状态^[16]。有研究表明^[17-18],CAG 患者胃黏膜腺体萎缩、肠化生等病变导致 PG 分泌量减少,尤其是 PG I 降低较明显,或 PG I/PG II 降低,所以 PG I、PG I/PG II 可作为治疗 CAG 疗效评价指标。本研究结果显示,治疗后 2 组 PG I 含量和 PG I/PG II 均显著高于治疗前,且观察组显著高于对照组;2 组 PG II 含量均较治疗前无明显变化。说明益气活血方联合四联疗法能改善 Hp 阳性胃体为主型 CAG 患者胃黏膜的分泌功能,促进胃黏膜修复,提高血清中 PG 的含量。CRP 是一种急性反应相关蛋白,IL-6 和 TNF- α 为炎症反应细胞因子,三者均参与各种慢性炎症反应疾病、肿瘤的发生发展,在 CAG 中可对患者胃黏膜内皮细胞的造成损伤。本研究结果显示,治疗后 2 组 IL-6、TNF- α 、CRP 均显著低于治疗前,且观察组低于对照组,说明益气活血方联合四联疗法能降低 Hp 阳性胃体为主型 CAG 患者炎症反应因子水平。

综上所述,益气活血方联合四联疗法能改善脾胃气虚血瘀型 Hp 阳性胃体为主型 CAG 患者的主要临床症状、体征,增强胃黏膜的分泌功能,提高血清中 PG 的含量,降低炎症反应因子水平,疗效显著,值得临床推广应用。由于本研究的设计及资料有限,尚不明确增加益气活血方服药时间是否会进一步增加疗效,长期口服是否会出现未知的不良反应,远期观察能否降低 CAG 的癌变发生率,值得我们进一步研究探讨。

参考文献

- [1] 张晓倩. 幽门螺杆菌感染、慢性萎缩性胃炎与胃癌[J]. 临床消化病杂志,2016,28(3):192-195.
- [2] 汪波,韦维. 中医药治疗慢性萎缩性胃炎的实验研究进展[J]. 湖

南中医杂志,2016,32(9):182-185.

- [3] 张健,李洪运. 四联疗法根治幽门螺杆菌感染疗效分析[J]. 中国病原生物学杂志,2014,14(8):747-749.
- [4] 翁方宇. 益气养阴活血方在慢性萎缩性胃炎中的临床效果研究[J]. 中外医疗,2016,35(30):183-185.
- [5] 中华医学会消化病学分会. 中国慢性胃炎共识意见(2012 年,上海)[J]. 中华消化杂志,2013,33(1):5-16.
- [6] 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 慢性胃炎中西医结合诊疗共识意见(2011 年天津)[J]. 中国中西医结合杂志,2012,32(6):738-743.
- [7] 黄曼玲,孙圣斌,徐丹,等. 幽门螺杆菌感染与胃镜下的不同胃炎及病理之间的关系[J]. 实用医学杂志,2014,30(14):2245-2247.
- [8] 闫春晓,张翠萍,戴素美. 幽门螺杆菌感染与慢性胃炎相关性[J]. 齐鲁医学杂志,2012,27(1):40-42.
- [9] 谢曙文,李树锦,胡召锁. 血清 G-17PG-I PG-II 水平与幽门螺杆菌感染的相关性分析[J]. 安徽医学,2015,36(8):954-956.
- [10] 卢丹,张堃芳,龚大范,等. 思连康联合三联疗法治疗幽门螺杆菌阳性慢性萎缩性胃炎的疗效观察[J]. 中国现代药物应用,2016,10(9):6-7.
- [11] Jin J, Li X, Xing L, et al. Addition of all-trans-retinoic acid to omeprazole and sucralfate therapy improves the prognosis of gastric dysplasia[J]. J Int Med Res, 2015, 43(2):204-16.
- [12] 林裕民. 阿莫西林联合果胶铋治疗慢性萎缩性胃炎临床探讨[J]. 当代医学,2011,17(21):144-145.
- [13] 陈金辉,徐莹钧. 联合使用雷贝拉唑、克拉霉素、左氧氟沙星治疗幽门螺杆菌所致相关性胃炎的效果探讨[J]. 当代医药论丛,2015,13(21):175-176.
- [14] 西娜,赵冠人,王雪明,等. CYP2 C19 基因分型指导下奥美拉唑四联治疗幽门螺杆菌阳性慢性胃炎的研究[J]. 实用药物与临床,2015,18(9):1027-1031.
- [15] 蔡积. 益气健脾活血通络法辨治慢性萎缩性胃炎经验[J]. 中医临床研究,2015,7(16):62-63.
- [16] PAN Ke, DU Xuanjiao, YIN Zhaolin, et al. The Research of Serum Pepsinogen Level in Patients with Gastric Diseases in Buyi and Han Groups in Guizhou Qiannan Region[J]. Journal of Guizhou Medical University, 2016, 12(9):52-58.
- [17] 李庆新,张振坤,李向莉,等. FICE 内镜、胃蛋白酶原 I、胃蛋白酶原 II 水平检测对胃癌及萎缩性胃炎的诊断价值[J]. 标记免疫分析与临床,2015,22(8):765-768.
- [18] 刘文佳,毛秋卉,张学俭,等. 血清胃蛋白酶原和胃泌素-17 筛选胃癌及癌前病变有效性[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2015,29(9):885-887.

(2017-03-24 收稿 责任编辑:王明)