

本文引用:陈万群,黄玉兰,杨小军.运脾清热除湿方治疗幽门螺杆菌相关性胃炎消化不良的临床观察及可能机制[J].湖南中医药大学学报, 2019,39(5):635-639.

运脾清热除湿方治疗幽门螺杆菌相关性胃炎消化不良的临床观察及可能机制

陈万群,黄玉兰,杨小军*

(重庆市中医院脾胃病科,重庆 400021)

〔摘要〕 **目的** 观察运脾清热除湿方治疗幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)相关性胃炎消化不良的疗效及可能机制。**方法** 将符合纳入标准的90例门诊患者按照随机数字表法分为3组各30例,中药组单纯口服运脾清热除湿方,中药合并Hp根除组在口服运脾清热除湿方基础上加Hp根除四联疗法,单纯Hp根除组采用Hp根除四联疗法,3组疗程均为2周。观察3组治疗前后中医证候评分及Hp根除率,并通过胃镜下病理活检后免疫组化比较治疗前后白介素-12(IL-12)、干扰素- γ (IFN- γ)的表达。**结果** 中药合并Hp根除组Hp根除率为96.7%,高于中药组的43.3%($P<0.05$),与单纯Hp根除组的90.0%之间差异无统计学意义($P>0.05$)。第2月及第6月随访中,中药合并Hp根除组中医证候改善均优于中药组及单纯Hp根除组($P<0.05$),中医证候疗效总有效率为90.0%,优于其余两组($P<0.05$)。3组IL-12、IFN- γ 表达较治疗前明显降低($P<0.05$),中药合并Hp根除组二者下降较中药组及单纯Hp根除组更显著($P<0.05$)。**结论** 运脾清热除湿方可有效缓解Hp相关性胃炎消化不良症状,联合Hp根除治疗远期疗效更佳,其机制可能为通过抑制IL-12、IFN- γ 的表达起作用。

〔关键词〕 幽门螺杆菌相关性胃炎;消化不良;运脾清热除湿方;白介素-12;干扰素- γ

〔中图分类号〕R256.3;R573.3

〔文献标志码〕B

〔文章编号〕doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2019.05.017

Clinical Efficacy of Spleen-Activating, Heat-Clearing, and Dampness-Removing Prescription in Treatment of Dyspepsia and *Helicobacter pylori*-Associated Gastritis and Its Possible Mechanism

CHEN Wanqun, HUANG Yulan, YANG Xiaojun*

(Department of Gastroenterology, Chongqing Traditional Chinese Medicine Hospital, Chongqing 400021, China)

〔Abstract〕 Objective To investigate the clinical efficacy of spleen-activating, heat-clearing, and dampness-removing prescription (SHDP) in the treatment of dyspepsia and *Helicobacter pylori* (Hp)-associated gastritis and its possible mechanism. **Methods** A total of 90 outpatients who met the inclusion criteria were equally and randomly divided into three groups using a random number table: traditional Chinese medicine (TCM) group, TCM combined with Hp eradication (TCM+Hp) group, and Hp eradication group (Hp group). The TCM group was orally given SHDP alone, the TCM+Hp group received quadruple therapy for Hp eradication in addition to the oral administration of SHDP, and the Hp group received quadruple therapy for Hp eradication alone. The course of treatment was two weeks for all the three groups. The following indices were compared between the three groups: TCM syndrome score before and after treatment, Hp eradication rate after treatment, and the

〔收稿日期〕2018-10-03

〔基金项目〕重庆市科技计划项目(cstc2017jxj1130019, cstc2018jcyjAX0756);重庆市卫计委项目(ZY201802063);重庆市中医院院内培育课题(2016-1-8)。

〔作者简介〕陈万群,女,博士,主治医师,研究方向:中西医结合治疗消化系统疾病。

〔通讯作者〕* 杨小军,男,博士,主任医师,Email:yangxj88@126.com。

expression of interleukin-12 (IL-12) and interferon- γ (IFN- γ) before and after treatment, which was measured by immunohistochemistry after gastroscopic biopsy. **Results** The TCM+Hp group had a significantly higher Hp eradication rate than the TCM group (96.7% vs 43.3%, $P<0.05$). However, there was no significant difference in Hp eradication rate between the TCM+Hp group and the Hp group (96.7% vs 90.0%, $P>0.05$). The TCM+Hp group had significantly more improvements in TCM syndromes and a significantly higher overall response rate for TCM syndromes (90.0%) compared with the other two groups at 2-month and 6-month follow-up (all $P<0.05$). After treatment, all the three groups showed significantly reduced expression of IL-12 and IFN- γ ($P<0.05$), and the TCM+Hp group had significantly greater reductions in the expression of IL-12 and IFN- γ compared with the other two groups ($P<0.05$). **Conclusion** SHDP can effectively alleviate dyspepsia in Hp-associated gastritis. SHDP combined with Hp eradication therapy has better long-time efficacy, possibly by inhibiting the expression of IL-12 and IFN- γ .

[**Keywords**] *Helicobacter pylori*-associated gastritis; dyspepsia; spleen-activating, heat-clearing, and dampness-removing prescription; interleukin-12; interferon- γ

目前,国际上统称的消化不良作为一个复杂症状而非临床诊断,其定义随着研究的深入已有所变化,现主要指中上腹症状(诸如上腹痛、上腹不适),而将烧心、反流排除出此定义。最近研究发现社区中超过20%的个体均体验过消化不良症状,严重降低了社区人群的生活质量^[1]。同时,2014年京都会议总结得出幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)感染对消化不良症状具有重要影响,建议Hp感染者即便无消化不良症状亦应根除Hp,提出将Hp相关性胃炎作为一种独立的疾病^[2]。但是,并非所有患者经根除Hp后消化不良症状均可得到改善,研究发现仅有60%的患者对此完全应答^[3]。由于消化不良疗效评估时间需要至少6个月以上,部分患者可能因消化不良症状而反复就诊,势必造成医疗资源的浪费。因此,探索Hp相关性胃炎的最佳优化方案仍然是值得深入研究的重点。随着抗生素耐药率逐年升高,运用常规四联Hp根除方案势必出现疗效降低趋势。因此,寻找杀灭Hp的新型制剂或改变应对策略将成为治疗Hp相关性胃炎的一个突破口。

根据国际有关消化不良的定义,该病属于中医学“胃痞”“胃脘痛”范畴。有研究通过Meta分析得出结论:中医作为主要措施治疗功能性消化不良的复发率较西医组低^[4];且随着现代医学对于消化不良症状内涵与外延的更新,以及侧重强调Hp根除治疗的重要性,因此,有必要从中医角度重新研究中药对消化不良的影响,为临床有效治疗Hp相关性胃炎提供可借鉴的依据。本课题组在总结前期研究基

础上,得出Hp寄居于胃内如邪气入侵,而Hp长期定植可使得正邪之间平衡失稳,正邪交蒸可导致脾胃湿热证,成为Hp相关性胃病常见证候^[5-6]。基于上述认识,总结本院杨小军主任医师临床经验基础上,得出运脾降浊为治疗Hp寄居所致脾胃失调的调理大法,由此设计了前瞻性的临床研究以观察运脾清热除湿方对Hp相关性胃炎消化不良的临床疗效及可能机制。

1 资料与方法

1.1 病例选择标准

参照2015年日本京都会议有关Hp相关性胃炎共识^[3]、2016年罗马IV功能性胃肠病^[7]的诊断标准,制定以下纳入标准和排除标准。

1.1.1 纳入标准 (1)具有上腹不适症状(疼痛或腹胀不适),持续时间为1月以上;(2)胃镜检查提示胃炎,可伴糜烂、萎缩、肠化、异型增生;(3)14C呼气试验提示Hp阳性;(4)符合脾胃湿热证诊断标准^[8],年龄为18~70周岁;(5)近1个月未使用过抗生素、质子泵抑制剂(PPI)、铋剂;(6)同意签署本实验知情同意书者。

1.1.2 排除标准 (1)年龄小于18岁或大于70岁;(2)胃镜检查提示消化性溃疡、肿瘤等;(3)阿莫西林过敏者或高过敏体质者;(4)具有心、肝、肾等器质性疾病,或血液、代谢等其他系统性疾病者(可引起消化不良症状);(5)具有精神疾病,不能决定自己意愿者;(6)具有重叠综合征者,如合并肠易激综合征或

胃食管反流病等。

1.1.3 脱落标准 随访周期中资料缺失或因患者自身原因自愿退出该研究者。

1.2 一般资料

纳入 2016 年 1 月至 2018 年 6 月在重庆市中医院就诊的门诊患者 90 例,受试者均符合纳入标准,经随访 6 个月无脱落病例,最后纳入统计的受试者仍为 90 例。将患者按照随机数字表法分为 3 组:中药组男性 14 例,女性 16 例,年龄(36±7.80)岁;中药合并 Hp 根除组男性 13 例,女性 17 例,年龄(38±6.53)岁;单纯 Hp 根除组男性 16 例,女性 14 例,年龄(34±7.56)岁;各组之间性别、年龄及中医症状评分(见表 2)均差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.3 治疗方法

中药组:给予运脾清热除湿方,药物组成:太子参 15 g,薏苡仁 30 g,白扁豆 15 g,炒白术 15 g,土茯苓 30 g,蒲公英 30 g,黄连 6 g,黄芩 10 g,炒大黄 5 g,广藿香 15 g,佩兰 15 g,石菖蒲 15 g,救必应 15 g。加减治疗:上腹疼痛加延胡索 15 g,川楝子 10g;上腹胀满加莱菔子 30 g,厚朴 15 g;情志不畅加柴胡 10 g,白芍 15 g;暖气呃逆加柿蒂 15 g,旋复花 10 g(包煎)。煎服方法:采用重庆市中医院中药房常规煎煮方法,每日 1 剂,分 3 次温服。疗程为 2 周。

单纯 Hp 根除组:结合有关 2014 年重庆地区 Hp 临床分离株耐药性分析结果^[9],给予四联疗法:雷贝拉唑肠溶胶囊(江苏济川制药有限公司,20 mg/粒)20 mg,2 次/d;阿莫西林胶囊(珠海联邦制药有限公司,0.5 g/粒)1 000 mg,2 次/d;呋喃唑酮(北京双鹤药业股份有限公司,100 mg/片)100 mg,2 次/d;胶体果胶铋胶囊(华北制药股份有限公司,50 mg/粒)150 mg,4 次/d。疗程为 2 周。

中药合并 Hp 根除组:同时在四联疗法基础上加服运脾清热除湿方,用药组成及具体加减同中药组。疗程为 2 周。

1.4 观察指标及方法

1.4.1 中医症状评分及证候疗效标准 记录纳入初始情况,干预实验第 2 周(即干预治疗结束后)、第 2 月(即停药后 60 d)、第 6 月(停药后半年)受试者症

状、舌苔、脉象,结合《慢性胃炎中西医结合诊疗共识意见》^[8]及《胃肠疾病中医症状评分表》^[10]有关诊断及疗效评判标准,对主要症状如痞满、胃脘疼痛、胸胁疼痛、少腹胀痛、食欲减退、饭后腹胀、早饱、多食易饥等进行综合分析,按无(0 分)、轻(3 分)、中(5 分)、重(7 分)计分,比较治疗前后 3 组患者证候积分变化。

根据积分减少情况分为临床痊愈、显效、有效和无效。即证候基本消失,积分减少 $\geq 95\%$ 为临床痊愈;证候积分减少 $\geq 75\%$ 为显效;证候积分减少 $\geq 50\%$ 为有效;证候积分减少 $<50\%$ 为无效。

1.4.2 Hp 根除情况及白介素-12(IL-12)、干扰素- γ (IFN- γ)检测 第 2 月随访 14C 呼气试验及胃镜检查,记录 14C 呼气实验结果;内镜下取胃黏膜进行病理活检及免疫组化,检测各组治疗前后 IL-12、INF- γ 的表达(显微镜下阳性细胞数目),方法同课题组前期实验^[9]。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 21.0 进行统计分析,两组之间计量资料用 t 检验,多组之间计量资料采用方差分析;计数资料采用 χ^2 检验,等级资料采用秩和检验; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组 Hp 根除率比较

中药组 Hp 根除率低于中药合并 Hp 根除组及单纯 Hp 根除组($P<0.05$),中药合并 Hp 根除组与单纯 Hp 根除组之间差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 3 组间 Hp 根除率比较(例)

组别	n	Hp 根除	根除率/%
中药组	30	13	43.3
单纯 Hp 根除组	30	27	90.0*
中药合并 Hp 根除组	30	29	96.7*

注:与中药组比较,* $P<0.05$

2.2 中医证候评分及疗效比较

治疗前 3 组中医证候评分基线水平差异无统计学意义($P>0.05$);治疗 2 周后 3 组中医证候评分均较治疗前明显改善($P<0.05$),中药组与中药合并 Hp 根除组之间证候评分改善差异无统计学意义($P>$

0.05),均优于单纯 Hp 根除组 ($P<0.05$)。2 月后随访,中药合并 Hp 根除组中医证候评分改善优于中药组及单纯 Hp 根除组 ($P<0.05$),中药组优于单纯 Hp 根除组 ($P<0.05$)。6 月后随访,中药合并 Hp 根除组中医证候评分改善优于中药组及单纯 Hp 根除组 ($P<0.05$),中药组和单纯 Hp 根除组之间差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 2。中药合并 Hp 根除组证候疗效优于中药组及单纯 Hp 根除组 ($P<0.05$),中药组与单纯 Hp 根除组证候疗效差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 3。

表 2 3 组间中医证候评分比较(分, $\bar{x}\pm s, n=30$)

组别	治疗前	第 2 周	第 2 月	第 6 月
中药组	40.76±4.99	16.38±4.35*	19.97±4.46*	25.38±5.05*
单纯 Hp 根除组	38.28±5.74	24.34±5.50*#	24.45±4.90*#	27.59±4.89*
中药合并 Hp 根除组	39.55±6.00	13.24±4.15* Δ	15.17±4.50* Δ	19.28±4.99* Δ

注:与治疗前比较,* $P<0.05$,与中药组比较,# $P<0.05$,与单纯 Hp 根除组比较, $\Delta P<0.05$

表 3 3 组间证候疗效比较(例, $n=30$)

组别	痊愈	显效	有效	无效	有效率/%
中药组	0	9	10	11	63.3
单纯 Hp 根除组	0	8	10	12	60.0
中药合并 Hp 根除组	1	12	14	3	90.0* Δ

注:与中药组比较,# $P<0.05$,与单纯 Hp 根除组比较, $\Delta P<0.05$

2.3 3 组治疗前后 IL-12、IFN- γ 表达比较

治疗前 3 组 IL-12、IFN- γ 的表达均差异无统计学意义 ($P>0.05$);治疗后 3 组 IL-12、IFN- γ 表达均较治疗前降低 ($P<0.05$),且中药合并 Hp 根除组较中药组、单纯 Hp 根除组下降更显著 ($P<0.05$),中药组、单纯 Hp 根除组之间下降差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 4。

表 4 3 组治疗前后 IL-12、IFN- γ 表达比较($\bar{x}\pm s, n=30$)

组别	IF-12 阳性表达		IFN- γ 阳性表达	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
中药组	2.05±0.67	1.32±0.32*	2.48±0.59	1.27±0.28*
单纯 Hp 根除组	2.10±0.81	1.29±0.41*	2.39±0.51	1.33±0.34*
中药合并 Hp 根除组	1.96±0.75	0.65±0.21* Δ	2.23±0.46	0.71±0.19* Δ

注:与治疗前比较,* $P<0.05$,与中药组比较,# $P<0.05$,与单纯 Hp 根除组比较, $\Delta P<0.05$

2.4 不良反应

治疗期间,3 组均未发生不良反应。

3 讨论

我国第四次全国幽门螺杆菌感染共识未推荐将 Hp 的检测及治疗作为消化不良处理的主要策略,第五次共识才提出幽门螺杆菌感染无论有无症状均要求根除治疗^[1]。但我国 Hp 感染人口基数量大, Hp 耐药率上升及再感染率高,传统治疗 Hp 方法受到挑战,因此研究中药在 Hp 相关性胃炎消化不良中的作用具有实际的临床意义。

本课题组经过临床观察发现:中药合并 Hp 根除组较单纯 Hp 根除组及中药组在 Hp 根除率及消化不良症状缓解方面均具有优势 ($P<0.05$),而在 2 周随访过程中发现中药组较单纯 Hp 根除组在疗效积分改善方面具有优势 ($P<0.05$),推测可能与运脾清热除湿中药在治疗 Hp 同时可缓解因抗生素治疗带来的不良反应有关,故而在第 2 周随访发现单纯 Hp 治疗在 3 组中并未表现明显优势。同时单纯使用中药对于消化不良症状的缓解具有一定的改善作用,且复查 Hp 发现单纯使用中药口服对 Hp 同样具有一定的根除率。但在第 2 月、第 6 月随访过程中发现,中药合并 Hp 根除组症状改善优于中药组及单纯 Hp 根除组 ($P<0.05$),第 6 月随访发现中药组与单纯 Hp 根除组症状改善方面差异无统计学意义 ($P>0.05$),这一结论间接证实运脾清热除湿方可起到改善 Hp 相关性胃炎消化不良的作用,其作用与根除 Hp 治疗疗效相当,但仍需进一步扩大样本量进行验证。

运脾清热除湿方乃本院杨小军主任的经验方,本方在古方参苓白术散化裁基础上,以顾护脾胃为根本,并用清热解毒之属如大黄、黄连、黄芩,佐以芳香化湿之类以醒脾运脾。此遣方组成与课题组前期总结的 Hp 感染特点不谋而合:即 Hp 寄居胃黏膜,正邪交蒸以呈脾胃湿热之征, Hp 久居必致脾胃渐虚之势。既往研究发现,大黄、黄连、黄芩等祛湿药物可破坏细菌细胞壁,抑制细菌 DNA、RNA、蛋白质合成及内毒素降解,抑制细菌生长及呼吸,对 Hp 及多耐药 Hp 具有治疗作用^[2]。运脾清热除湿方中包含上述药物,结合上述实验结果,得出根除 Hp 治疗可部分缓解消化不良症状,而单纯使用中药复方对

抑制 Hp 及缓解消化不良症状亦可起到重要作用。

有研究证实中药汤剂可调节小鼠胃组织中炎症因子如 NF- κ B、TLR2、IKK β 的表达根除 Hp,同时可减轻胃黏膜炎症反应而起作用^[13-14]。本课题组通过治疗前后胃黏膜免疫组化检测发现,各组治疗后 IL-12、IFN- γ 较治疗前表达水平明显降低($P<0.05$),而二者在中药组与单纯 Hp 根除组之间表达差异无统计学意义($P>0.05$)。结合课题组前期已经证实 IL-12、IFN- γ 在脾胃湿热证 Hp 阳性中高表达,通过系统性免疫应答损害胃黏膜^[5],通过此临床观察发现,经予运脾清热除湿方治疗后,二者表达均降低,且中药合并 Hp 根除组较其他两组下降程度更明显($P<0.05$)。由此推测以运脾清热除湿方为代表的中药治疗 Hp 相关性胃炎可能是通过调节 IL-12、IFN- γ 的表达实现,但具体机制及相关通路尚需进一步探讨,故课题组拟在下一步实验中构建动物模型进一步证实这一理论。

参考文献

- [1] FORD A C, MARWAHA A, SOOD R, et al. Global prevalence of, and risk factors for, uninvestigated dyspepsia: a meta-analysis[J]. *Gut*, 2015, 64(7):1049-1057.
- [2] SUGANO, K, TACK J, KUIPERS E J, et al. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis[J]. *Gut*, 2015, 64(9):1353-1367.
- [3] KIM S E, PARK Y S, KIM N, et al. Effect of Eradication on Functional Dyspepsia[J]. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, 2013, 19(2):233-243.
- [4] 陈苏宁,史业东,马 丽,等.中医为主要措施治疗功能性消化不良复发率的 Meta 分析[J].*世界华人消化杂志*, 2010, 18(27):2938-2941.
- [5] CHEN W, HU L, LI H, et al. Interleukin-12 and interferon- γ acting on damp-heat of spleen-stomach syndrome triggered by helicobacter pylori [J]. *Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2017, 37(6):827-834.
- [6] 胡 玲,劳绍贤,邝枣园,等.对幽门螺旋杆菌相关胃病脾胃湿热证发生机制的思考[J].*中西医结合学报*, 2008, 6(6):565-568.
- [7] DROSSMAN D A. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features, and Rome IV[J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(6): 1262-1279.e2.
- [8] 张万岱,李军祥,陈治水,等.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.
- [9] 冷佳源,袁桂林,唐 茜,等.重庆地区 2014 年幽门螺杆菌临床分离株耐药性分析[J].*中国药房*, 2016(11):1487-1490.
- [10] 杨春波,劳绍贤,危北海,等.胃肠疾病中医症状评分表(中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会,2010,苏州)[J].*中国中西医结合消化杂志*, 2011, 19(1):66-68.
- [11] 吕农华,谢 川.第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告的背景与亮点[J].*上海医学*, 2017, 40(12):717-719.
- [12] HUANG, Y Q, HUANG G R, WU M H, et al. Inhibitory effects of emodin, baicalin, schizandrin and berberine on hef A gene: treatment of Helicobacter pylori-induced multidrug resistance[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(14): 4225-4231.
- [13] 王小娟,尹 姣,郭建生,等.灭幽汤对幽门螺杆菌相关性胃炎小鼠胃黏膜组织 TLR2、NF- κ Bp65 的影响[J].*湖南中医药大学学报*, 2014, 34(7):18-22,65.
- [14] 施花锦,王小娟,伍参荣,等.灭幽汤对幽门螺杆菌感染性胃炎小鼠胃组织 IKK β 表达的影响[J].*湖南中医药大学学报*, 2011, 31(1): 33-35.

(本文编辑 马 薇)