

托里消毒散加减辅助治疗Hp阳性消化性溃疡寒热错杂证的临床疗效

林力森^{1*}, 李国政¹, 符月敏¹, 宋曼²

(1. 海口市中医医院, 海口 570216; 2. 海南省人民医院, 海口 570311)

[摘要] 目的:观察托里消毒散加减辅助治疗幽门螺杆菌(Hp)阳性消化性溃疡(PU)寒热错杂证的临床疗效及对侵袭/保护因子的调节作用。方法:将136例患者随机分为对照组(68例,脱失4例,剔除3例,完成61例)和观察组(68例,脱失4例,剔除1例,完成6例)。两组均采用抑酸和根除Hp“四联”方案,对照组口服胃乃安胶囊,4粒/次,3次/d;观察组采用托里消毒散加减内服,1剂/d。两组均连续服用8周,并进行12个月的随访。进行治疗前后电子胃镜检查,评价溃疡的愈合情况、黏膜形态学评分和再生黏膜成熟度;评价治疗前后Hp感染情况和寒热错杂证评分;检测治疗前后血清胃泌素(GAS),前列腺素E₂(PGE₂),胃蛋白酶原(PG)-I,PG-II,表皮生长因子(EGF)和三叶因子-2(TFF-2)水平;记录Hp和PU复发情况;并进行安全性评价。结果:治疗后,观察组患者黏膜形态学评分和中医证候积分低于对照组($P<0.01$);观察组患者GAS,PG-I,PG-II水平低于对照组($P<0.01$),PGE₂,EGF和TFF-2水平高于对照组($P<0.01$);观察组HP根除率为95.24%(60/63),高于对照组的83.61%(51/61)($\chi^2=4.467, P<0.05$);观察组中医证候疗效总有效率为98.41%(62/63),高于对照组的81.97%(50/61)($\chi^2=9.589, P<0.01$);观察组胃镜下疗效总有效率为98.41%(62/63),高于对照组的86.89%(53/61)($\chi^2=4.525, P<0.05$);观察组再生黏膜成熟度优良率为92.06%(58/63),高于对照组的73.77%(45/61)($\chi^2=7.372, P<0.01$);经12个月随访,观察组PU复发率19.05%(12/63),低于对照组的37.70%(23/61)($\chi^2=5.325, P<0.05$);观察组Hp复发率15.00%(9/60),低于对照组的33.33%(17/51)($\chi^2=5.165, P<0.05$)。未发现中药相关不良反应。结论:托里消毒散加减辅助“四联”疗法治疗HP阳性PU寒热错杂证患者,近期临床疗效显著,HP根除率高,并能调节侵袭/保护因子水平,提高溃疡愈合质量,远期可降低HP和PU的复发率,临床使用安全。

[关键词] 消化性溃疡; 幽门螺杆菌; 寒热错杂证; 托里消毒散; 复发; 侵袭因子; 保护因子

[中图分类号] R242;R285.5;R2-031;R975+6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)05-0102-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20220594

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220105.1034.001.html>

[网络出版日期] 2022-01-05 14:34

Modified Tuoli Xiaodusan-assisted Treatment of Hp-positive Peptic Ulcer

LIN Li-sen^{1*}, LI Guo-zheng¹, FU Yue-min¹, SONG Man²

(1. Haikou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Haikou 570216, China;

2. Hainan General Hospital, Haikou 570311, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the clinical efficacy of modified Tuoli Xiaodusan (TLXDS) in adjuvant treatment of *Helicobacter pylori* (Hp)-positive peptic ulcer (PU) with cold-heat complex syndrome and explore its regulating effect on invasive/protective factors. **Method:** A total of 136 patients were randomly assigned into the control group (68 cases, including 4 cases missing, 3 cases eliminated, and 61 cases completed) and the TLXDS group (68 cases, including 4 cases missing, 1 case eliminated, and 63 cases completed). Both groups adopted the quadruple therapy of acid suppression and Hp eradication. The patients in the control group received Weinai'an capsules orally at 4 capsules/time and 3 times/day, and those in the TLXDS group took modified TLXDS orally at 1 dose/day. The administration of both groups lasted for 8 consecutive

[收稿日期] 20210520(005)

[基金项目] 海南省科技计划项目(ZDYF2019191)

[通信作者] *林力森, 硕士, 从事脾胃病中医治疗工作, E-mail: 343922500@qq.com

weeks and the follow-up lasted for 12 months. Electronic gastroscopy was carried out before and after treatment for evaluating the healing of ulcer, the score of mucosal morphology, and the maturity of regenerated mucosa. The Hp infection and the score of cold-heat complex syndrome were evaluated before and after treatment. The serum levels of gastrin (GAS), prostaglandin E₂ (PGE₂), pepsinogen (PG)-I, PG-II, epidermal growth factor (EGF), and trefoil factor 2 (TFF-2) were determined before and after therapy. The recurrence of Hp and PU was recorded, and the drug safety was evaluated. **Result:** After treatment, the mucosal morphology score and the traditional Chinese medicine (TCM) syndrome score in the TLXDS group were lower than those in the control group ($P<0.01$). The levels of GAS, PG-I, and PG-II in the TLXDS group were lower than those in the control group ($P<0.01$), whereas those of PGE₂, EGF, and TFF-2 showed an opposite trend ($P<0.01$). After treatment, the Hp eradication rate in the TLXDS group was 95.24% (60/63), higher than that (83.61%, 51/61) in the control group ($\chi^2=4.467$, $P<0.05$). The total effective rate of TCM syndromes in the TLXDS group was 98.41% (62/63), higher than that (81.97%, 50/61) in the control group ($\chi^2=9.589$, $P<0.01$). The total effective rate of the TLXDS group under gastroscopy was 98.41% (62/63), higher than that (86.89%, 53/61) in the control group ($\chi^2=4.525$, $P<0.05$). The excellent and good rate of regenerated mucosal maturity in the TLXDS group was 92.06% (58/63), also higher than that (73.77%, 45/61) in the control group ($\chi^2=7.372$, $P<0.01$). After 12 months of follow-up, the TLXDS group had lower PU recurrence rate [19.05% (12/63) vs 37.70% (23/61), $\chi^2=5.325$, $P<0.05$] and lower Hp recurrence rate [15.00% (9/60) vs 33.33% (17/51), $\chi^2=5.165$, $P<0.05$] than the control group. No adverse reactions related to TLXDS were detected. **Conclusion:** Modified TLXDS-assisted quadruple therapy demonstrates significant short-term clinical efficacy and high Hp eradication rate for Hp-positive PU (cold-heat complex syndrome) patients. Moreover, it can adjust the levels of invasive/protective factors to facilitate ulcer healing and reduce the recurrence rates of Hp and PU in a long term, with good clinical safety.

[Keywords] peptic ulcer; *Helicobacter pylori*; cold-heat complex syndrome; modified Tuoli Xiaodusan; recurrence; invasive factor; protective factor

消化性溃疡(PU)主要包括十二指肠球部溃疡和胃溃疡,有资料显示PU占国内胃镜检查人群的10.3%~32.6%,幽门螺杆菌(Hp)感染为发病原因和复发因素之一^[1],是导致PU活动的重要原因,也是引起胃恶性肿瘤的危险因素^[2]。Hp可增加胃窦部的高酸分泌状态引发PU,也可使胃黏膜防御能力下降,引起溃疡^[1]。Hp阳性的PU,临床常采用抑酸和根除Hp措施,但由于抗生素耐药性及PU发病机制的复杂性,使得PU根治难度大,黏膜愈合质量差,且复发率高,并发症多,严重影响患者生活质量^[3]。

根据PU不同特点,可归为中医“胃脘痛”“嘈杂”“胃疡”等范畴,其病位在胃,与肝脾密切相关^[4]。饮食不节,外感湿热邪毒,脾胃受损或素体脾虚,后天失养或久病入络,瘀血行不畅,均可致胃脘痛^[3-4]。其病机可概括为“虚”“毒”“瘀”,笔者认为Hp即为外感之湿热邪毒,留滞于胃肠,日久滋生瘀毒、热毒,损伤胃络,形成PU^[5]。结合胃镜下PU表现,笔者认为溃疡黏膜之“溃烂”“红”“肿”“热”“痛”的表

现是积毒于腑的内痈疽之证,在《黄帝内经·素问·病能篇》有“胃脘痛”一名,现代学者也普遍认为“胃疡”一名更符合PU的特点,因此可考虑从内疡进行论治^[4,6]。“托毒生肌”之法见于《外科正宗》,即“托里则气壮而脾胃盛,使脓秽自排,毒气自解,死肉自溃,新肉自生,饮食自进,疮口自敛”,名中医蔡淦教授也主张从内疡论治PU,以健脾益气、托毒生肌法治疗^[7]。《外科正宗》所载托里消毒散为托毒生肌之法的代表方,用于气血亏虚、邪毒滞留不去之疮疡、痈疽等病证,现代临床除了用于化脓性疾病外,还广泛用于久溃不愈溃疡、手术创口不愈合及溃疡性结肠炎和PU等内科疾病^[8]。对于Hp阳性PU患者,笔者以托毒生肌之法,采用托里消毒散化裁治疗,收到了较好的临床疗效,现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 经海口市中医医院医学伦理委员会批准后(BF201901012-01),共纳入2019年2月至2020年2月本院消化内科门诊的136例符合要求的患者作为观察对象。采用随机数字表分为对照组

(68例,脱失4例,剔除3例,完成61例)和观察组(68例,脱失4例,剔除1例,完成63例)。对照组,男44例,女24例,年龄24~64岁,平均(39.76±4.99)岁;胃溃疡19例,十二指肠溃疡49例;病程6个月~12年,平均(4.27±0.69)年。观察组,男45例,女23例,年龄23~62岁,平均(40.08±5.11)岁;胃溃疡17例,十二指肠溃疡41例;病程6个月~11年,平均(4.36±0.65)年。两组患者以上一般资料比较,差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 诊断标准 ①PU诊断标准参照《消化性溃疡诊断与治疗规范(2016年,西安)》^[1]制订,有中上腹痛、反酸表现,具有慢性、周期性、节律性特点,可伴有上消化道出血、穿孔、幽门梗阻等并发症,经胃镜检查进行确诊。②Hp确诊采用¹⁴C呼气试验^[1]。③寒热错杂证辨证标准参照《消化性溃疡中西医结合诊疗共识意见(2017年)》^[9]制订,主证为胃脘灼痛,喜温喜按;口干苦或吐酸水。次证为暖气时作;嘈杂泛酸;四肢倦怠;口淡流涎;大便时干时稀;纳少。舌脉为舌淡或淡红,体胖有齿痕,苔黄白相间或苔黄腻,脉弦细。证候诊断:主证必备,加次证2项以上即可诊断。

1.3 纳入标准 ①经胃镜确认为胃或十二指肠溃疡,胃镜下分期为活动期;②Hp检测(+);③符合寒热错杂证辨证;④年龄18~65岁,性别不限;⑤患者同意治疗方案,取得患者书面知情同意书。

1.4 排除标准 ①药物、胃泌素瘤、肝硬化等引起的PU者;②合并消化道出血、穿孔、幽门梗阻等严重并发症或经病理诊断为胃癌或癌前病变者;③近4周内使用过根除Hp措施治疗者;④有上消化道手术史者;⑤合并心血管、神经系统、血液系统等严重原发性疾病者,肝、肾功能严重异常者;⑥妊娠和计划妊娠的妇女、哺乳期妇女;⑦肿瘤患者、精神病患者、酒精依赖者、认知功能异常者;⑧复合型性溃疡者。

1.5 治疗方法 两组患者均给予抑酸和根除Hp“四联”方案^[1]。①对照组,口服胃乃安胶囊(广州白云山中一药业有限公司,国药准字Z44020043,0.3g/粒),4粒/次,3次/d。连续服用8周。②观察组,采用托里消毒散加减内服,药物组成为党参15g,黄芪30g,当归10g,延胡索10g,金银花15g,连翘10g,白芍15g,白芷10g,白及10g,甘草5g,丹参15g,砂仁5g^(后下),黄连5g,黄芩10g,海螵蛸20g。加减,暖气加佛手、香橼各10g;泛酸加瓦楞子、生牡蛎各20g^(先煎);口淡流涎加高良姜10g;疼痛

明显加生蒲黄、五灵脂各10g。1剂/d,饮片由医院中药房(海南寿南山参业有限公司)提供,并经本院黎健中药师鉴定为合格。由医院煎药机(DX20L/2+1A全自动双桶中药煎药机,广州大祥公司)煎成每剂400mL,分2袋真空包装。于早、晚餐后0.5h温服。连续服用8周。

1.6 观察指标

1.6.1 胃镜检查 进行治疗前后电子胃镜检查。

①根据溃疡发展过程及胃镜下表现,分为活动期(A1, A2),愈合期(H1, H2),瘢痕期(S1, S2)^[4,9]。②黏膜形态学评分,取病变部位的黏膜组织进行活检,对炎性细胞浸润、黏膜形态、黏膜厚度和腺体密度4个方面参照文献^[10]按无(0分),轻(1分),中(2分),重(3分)进行评分。③再生黏膜成熟度按文献^[11]分为优、良、差3级,比较治疗后两组患者的再生黏膜成熟度情况。

1.6.2 Hp感染情况 进行治疗前后¹⁴C呼气试验检查^[4],计算Hp清除率。

1.6.3 中医证候评分 各症状分级与评分标准如下^[4],0级,没有症状,积0分;Ⅰ级,症状轻微,不影响日常生活和工作,积1分;Ⅱ级,症状中等,部分影响日常生活和工作,积2分;Ⅲ级,症状严重,影响到日常生活,难以坚持工作,积3分。各症状评分相加为寒热错杂证积分,治疗前后各评价1次。

1.6.4 侵袭/保护因子 治疗前后清晨空腹抽静脉血4mL,以3500r·min⁻¹转速离心10min(离心半径为13.8cm),取上清液保存待测。采用放射免疫法检测血清胃泌素(GAS),前列腺素E₂(PGE₂)水平,采用酶联免疫吸附检测血清胃蛋白酶原(PG)-Ⅰ, PG-Ⅱ,表皮生长因子(EGF)和三叶因子-2(TFF-2)水平。武汉华联科生物公司试剂盒,批号分别为H3871, H1462, H0435, H1607, H2984, HS0216。

1.6.5 远期疗效 随访12个月,记录复发情况。临床痊愈患者出现中上腹痛、反酸,经胃镜证实出现溃疡,处于活动期,为PU复发;治疗后Hp阴性患者,在治疗后6,12个月进行¹⁴C呼气试验,阳性为Hp复发。

1.6.6 安全性评价 记录不良反应,评价血、尿常规,肝、肾功能和心电图等安全性指标。

1.7 疗效标准 参照《消化性溃疡中医诊疗专家共识意见(2017)》^[4]制订如下标准,①中医证候疗效标准。临床痊愈,中上腹痛、反酸消失或基本消失,中医证候积分减少≥95%;显效,中上腹痛、反酸明显减轻,70%≤中医证候积分减少<95%;有效,中上腹痛、

反酸明显好转, 30%≤中医证候积分减少<70%; 无效, 中上腹痛、反酸无明显改善, 甚或加重, 中医证候积分减少<30%。②胃镜下疗效标准。临床治愈, 溃疡瘢痕愈合或无痕迹愈合; 显效, 溃疡达愈合期(H2)或减轻2个级别; 有效, 溃疡达愈合期(H1)或减轻1个级别; 无效, 内镜检查无好转。

1.8 统计学方法 数据统计分析采用 SPSS 21.0 软件, 计数资料以例数或百分比(%)表示, 组间比较采用 χ^2 检验, 等级资料采用秩和检验, 计量资料

以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较和治疗前后比较均采用 *t* 检验, 均以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后黏膜形态学评分和中医证候积分比较 与本组治疗前比较, 两组患者黏膜形态学评分和中医证候积分均显著降低 ($P < 0.01$); 与对照组治疗后比较, 观察组患者黏膜形态学评分和中医证候积分低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表1。

表1 两组患者治疗前后黏膜形态学评分和中医证候积分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of mucosal morphology scores and traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scores of two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	黏膜形态学评分				中医证候积分
			炎性细胞浸润	黏膜形态	黏膜厚度	腺体密度	
对照	61	治疗前	2.12±0.27	2.07±0.24	1.94±0.23	1.68±0.21	16.94±2.73
		治疗后	0.68±0.16 ¹⁾	0.59±0.12 ¹⁾	0.52±0.11 ¹⁾	0.55±0.12 ¹⁾	5.83±1.01 ¹⁾
观察	63	治疗前	2.14±0.25	2.03±0.26	1.97±0.22	1.64±0.19	17.07±2.62
		治疗后	0.26±0.10 ^{1,2)}	0.21±0.08 ^{1,2)}	0.27±0.09 ^{1,2)}	0.31±0.11 ^{1,2)}	2.31±0.69 ^{1,2)}

注: 与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$, 与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.01$ (表2同)。

2.2 两组患者治疗前后 GAS, PG-I, PG-II, PGE₂, EGF 和 TFF-2 水平比较 研究结果显示, 与本组治疗前比较, 两组患者血清 GAS, PG-I, PG-II 水平下降 ($P < 0.01$), PGE₂, EGF 和 TFF-2 水平升高

($P < 0.01$); 与对照组治疗后比较, 观察组患者 GAS, PG-I, PG-II 水平低于对照组 ($P < 0.01$), PGE₂, EGF 和 TFF-2 水平高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表2。

表2 两组患者治疗前后 GAS, PGE₂, PG-I, PG-II, EGF 和 TFF-2 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of GAS, PGE₂, PG-I, PG-II, EGF and TFF-2 levels before and after treatment in two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	GAS/ng·L ⁻¹	PG-I /μg·L ⁻¹	PG-II /μg·L ⁻¹	PGE ₂ /mg·L ⁻¹	EGF/μg·L ⁻¹	TFF-2/ng·L ⁻¹
对照	61	治疗前	112.65±14.27	397.26±40.49	49.28±5.83	2.42±0.54	3.42±0.46	71.05±9.78
		治疗后	94.05±9.47 ¹⁾	368.25±37.42 ¹⁾	41.56±4.69 ¹⁾	4.63±0.88 ¹⁾	4.55±0.71 ¹⁾	104.86±13.59 ¹⁾
观察	63	治疗前	117.23±14.39	394.81±41.26	50.61±5.76	2.37±0.47	3.37±0.48	72.68±10.31
		治疗后	85.61±8.97 ^{1,2)}	333.71±35.83 ^{1,2)}	34.47±4.25 ^{1,2)}	5.58±0.91 ^{1,2)}	5.29±0.86 ^{1,2)}	118.45±15.70 ^{1,2)}

2.3 两组患者治疗后 Hp 清除率比较 治疗后, 观察组 HP 根除率为 95.24% (60/63), 高于对照组的 83.61% (51/61), 差异有统计学意义 ($\chi^2=4.467$, $P < 0.05$)。

2.4 两组患者中医证候疗效比较 治疗后, 观察组中医证候疗效总有效率为 98.41% (62/63), 高于对照组的 81.97% (50/61), 差异具有统计学意义 ($\chi^2=9.589$, $P < 0.01$), 见表3。

2.5 两组患者胃镜下疗效比较 治疗后, 观察组胃镜下疗效总有效率为 98.41% (62/63), 高于对照组的 86.89% (53/61), 差异具有统计学意义 ($\chi^2=4.525$, $P < 0.05$), 见表4。

2.6 两组患者再生黏膜成熟度比较 治疗后, 观察

表3 两组患者中医证候疗效比较

Table 3 Comparison of curative effect of TCM syndrome between two groups of patients cases

组别	例数	临床痊愈	显效	有效	无效	总有效
对照	61	20(32.79)	18(29.51)	12(19.67)	11(18.03)	50(81.97)
观察	63	31(49.21)	23(36.51)	8(12.69)	1(1.59)	62(98.41) ¹⁾

注: 与对照组比较¹⁾ $P < 0.01$ (表5同)。

组再生黏膜成熟度优良率为 92.06% (58/63), 高于对照组的 73.77% (45/61), 差异具有统计学意义 ($\chi^2=7.372$, $P < 0.01$), 见表5。

2.7 两组患者复发情况比较 经 12 个月随访, 观察组 PU 复发率 19.05% (12/63), 低于对照组的 37.70% (23/61), 差异有统计学意义 ($\chi^2=5.325$,

表4 两组患者胃镜下疗效比较

Table 4 Comparison of curative effect of two groups of patients under gastroscopy 例(%)

组别	例数	临床治愈	显效	有效	无效	总有效
对照	61	27(44.26)	14(22.95)	12(19.67)	8(13.11)	53(86.89)
观察	63	36(57.14)	19(30.16)	7(11.11)	1(1.59)	62(98.41) ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾P<0.05。

表5 两组患者再生黏膜成熟度比较

Table 5 Comparison of maturity of regenerative mucosa between two groups of patients 例(%)

组别	例数	优	良	差	优良率
对照	61	25(40.98)	20(32.79)	16(26.23)	45(73.77)
观察	63	36(57.14)	22(34.92)	5(7.94)	58(92.06) ¹⁾

P<0.05);观察组Hp复发率15.00%(9/60),低于对照组的33.33%(17/51),差异有统计学意义($\chi^2=5.165$, P<0.05)。

2.8 安全性评价 本研究没有发现与服用中药相关的不良反应。

3 讨论

PU病理特点是黏膜发生的炎性反应与坏死性病变,病变可深达黏膜肌层,临床以中上腹痛、反酸为主要典型表现^[1],活动期胃镜下表现为圆形或椭圆形的溃疡,中心覆盖厚白苔,可伴有渗血或血痂,周围潮红,充血水肿明显(A1期)或溃疡覆盖黄色或白色苔,无出血,周围充血水肿减轻(A2期),经治疗后炎症减轻,溃疡缩小(变浅、变小),并伴有新生毛细血管(愈合期),并逐渐过度至瘢痕愈合,包括红色瘢痕期、白色瘢痕期^[3]。笔者认为PU临床和胃镜表现、发病过程、愈合过程均符合中医“疮疡”范畴^[4,6]。

周学文教授认为PU多因饮食、情志、外感湿热邪毒,使胃、脾、肝等脏腑功能失调,气血凝滞而成毒,毒热不解,蕴结于胃,毒热盛则肉腐,从而成胃脘痛^[12]。引起PU“毒邪”包括酸毒、食积、外感湿热邪毒等,这与现代医学认为的胃酸分泌异常、药物、HP感染等引起的PU认识是一致的。中医认为HP为“邪毒”,具有湿、热、毒的属性,多乘虚(脾胃虚损)而入,湿热邪毒蕴结,脾胃功能受损,缠绵难愈,使脾气耗损伤,邪气缠留,反复么发作^[13]。刘绍能教授也指出PU为“内疡”,认为黏膜层属于表皮,属于“伤”和“疡”;平滑肌属于“创”和“疮”,并指出脾胃失和,脾气不足是发病之本,现代医学“好的黏膜屏障则无溃疡形成”与中医学“脾胃正气充足则无

溃疡的发生”的认识是一致的^[14]。PU迁延难愈,“久痛入络”“久病入络”,或脾气亏虚,难以托毒外出,则新肌不生,疮口难敛,或气虚推动乏力,因虚致瘀,气血循行阻碍,瘀从中生,形成毒瘀交争,使得病情更为复杂,治疗更为棘手^[6,13-14]。可见对于Hp感染PU患者可从“胃疡”进行论治,多为本虚标实,寒热错杂之证,治疗上可遵循《外科正宗》之“托毒生肌”之法,即健脾益气,托毒生肌,虚实并治,以平为期,正旺邪去,则溃疡自愈^[7]。

本组托里消毒散加减内服方中,以党参、黄芪健脾益气,补后天之本,补气生血、行血,白芍养血柔肝止痛,当归补血活血止痛,延胡索理气消滞、活血止痛,丹参活血化瘀、通络止痛,砂仁温脾开胃化湿毒,白芷燥湿止痛、消肿排脓,白及收敛止血、消肿生肌,黄连、黄芩清解毒热、燥湿泻火,金银花、连翘清热解毒,海螵蛸消痰化瘀、制酸止痛,甘草益气和中,调和诸药。全方标本兼治,共奏健脾益气,燥湿制酸、活血止痛、愈疡生肌之功。药理资料显示党参可增强机体免疫功能、抗应激、调整胃肠运动功能、抗溃疡、镇静及增强造血功能等作用^[15]。黄芪可提高免疫功能,调节胃肠功能,并通过抑制自由基对胃黏膜的氧化损伤起到抗胃溃疡的作用^[16]。白及有抗炎、抗氧化、改善胃黏膜血流量、促进细胞增生、止血等作用^[17]。黄连、黄芩可直接抑制HP,黄芪苷能抑制HP中的DNA,RNA,蛋白质合成与降解来杀灭幽,也可抑制HP的定值,还可抑制HP对胃黏膜的损伤^[18]。延胡索有镇痛、抑制胃酸分泌、抗溃疡、抑制HP感染、镇静、抗焦虑等作用^[19]。海螵蛸可中和胃酸、保护黏膜、抗溃疡,并有止血及清创作用^[20]。

胃乃安胶囊由黄芪、三七、人参粉、珍珠层粉、人工牛黄等组成,具有补气健脾,活血止痛、解毒生肌之功^[9],是治疗PU常用中成药,与本研究功能主治基本相同,因此选择作为对照药。本组料显示治疗后托里消毒散加减内服可改善黏膜形态学和中医症状,提高Hp根除率和再生黏膜成熟度,中医证候疗效总有效率和胃镜下疗效均优于对照组,远期还可降低PU和Hp的复发,且使用安全。

GAS和PG均具有促进胃酸分泌,加重局部炎性损伤,损害胃黏膜的屏障保护作用,是引起PU发生、发展的重要物质,血清GAS,PG-I,PG-II水平与Hp感染有关,也在一定程度上反映了胃黏膜的状态好坏,因此监测这些因子可反映疾病的治疗效果与预后^[21-22]。EGF可抑制胃酸分泌、增加黏膜血

流量,并具有耐酸和蛋白酶特点,从而促进溃疡的修复^[23]。TFF-2能使胃肠黏液层稳定,防止机械和化学的损伤,并有促进胃肠黏膜的修复作用,也可减少细胞凋亡及促进血管重建^[24]。PGE₂可抑制PG的分泌,增加黏膜血流和黏膜抵抗力,促进上皮的再生,从而有利于溃疡的修复^[25]。本组资料显示治疗后观察组GAS,PG-I和PG-II水平低于对照组,PGE₂,EGF和TFF-2水平高于对照组,提示了托里消毒散加减内服调节血清GAS,PG,PGE₂,EGF和TFF-2等侵袭/保护因子水平,从而起到保护胃黏膜、促进溃疡愈合、提高愈合质量的作用。

综上所述,托里消毒散加减辅助“四联”疗法治疗HP阳性PU寒热错杂证患者,近期临床疗效显著,Hp根除率高,并能调节侵袭/保护因子水平,提高溃疡愈合质量,远期可降低HP和PU的复发率,临床使用安全。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

[1] 中华消化杂志编委会. 消化性溃疡诊断与治疗规范(2016年,西安)[J]. 中华消化杂志, 2016, 36(8): 508-513.

[2] KHATOON J, PRASAD K N, PRAKASH RAI R, et al. Association of heterogeneity of *Helicobacter pylori* cag pathogenicity island with peptic ulcer diseases and gastric cancer[J]. Br J Biomed Sci, 2017, 74(3): 121-126.

[3] 王垂杰,郝微微,唐旭东,等. 消化系统常见病消化性溃疡中医诊疗指南(基层医生版)[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(10): 4721-4726.

[4] 中华中医药学会脾胃病分会. 消化性溃疡中医诊疗专家共识意见(2017)[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(9): 4089-4093.

[5] 林力森,李国政,符月敏. 养胃温脾汤辅助治疗脾胃虚弱型消化性溃疡患者的疗效[J]. 世界中医药, 2020, 15(21): 3323-3326.

[6] 林力森,李国政,符月敏. 疏肝和胃方联合四联疗法治疗胃溃疡肝胃气滞型的临床疗效观察[J]. 世界中西医结合杂志, 2020, 15(3): 402-405, 424.

[7] 凌江红,丛军,张正利,等. 全国名中医蔡淦教授治疗消化性溃疡经验[J]. 时珍国医国药, 2019, 30(6): 1497-1498.

[8] 王秋平,应光耀,张少军,等. 托里消毒散源流探讨[J]. 环球中医药, 2017, 10(5): 590-592.

[9] 李军祥,陈諝,肖冰,等. 消化性溃疡中西医结合诊疗专家共识意见(2017年)[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2018, 26(2): 112-120.

[10] 邓嫦,罗伟生,李桂贤,等. 七方胃痛散联合奥美拉唑

对胃溃疡患者胃黏膜形态学的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2007, 27(7): 610-612.

[11] 李淑红,刘华一,唐艳萍. 香砂六君子汤联合四联疗法治疗幽门螺杆菌感染致脾胃虚弱型消化性溃疡48例临床观察[J]. 中医杂志, 2016, 57(21): 1854-1857, 1863.

[12] 季顺欣,陈欢雪,陈民,等. 周学文教授以痛论治消化性溃疡学术渊源[J]. 中华中医药学刊, 2010, 28(5): 1001-1002.

[13] 陈瑶,叶晖,刘宇,等. 从脾胃湿热论治幽门螺杆菌感染[J]. 中国中医基础医学杂志, 2019, 25(2): 195-197.

[14] 丁佳媛,刘绍能. 刘绍能按疮疡论治消化性溃疡经验摘要[J]. 江苏中医药, 2018, 50(9): 21-23.

[15] 朱天碧,张钊,罗飘,等. 党参药理学作用的相关研究进展[J]. 神经药理学报, 2018, 8(6): 46.

[16] 黄志远. 黄芪多糖对大鼠实验性胃溃疡的影响[J]. 中国医药导报, 2015, 12(15): 16-19.

[17] 蒋颖,蒋红心,乔明,等. 白芨治疗消化性溃疡的研究进展[J]. 实用临床医药杂志, 2020, 24(19): 129-132.

[18] 郭颖媛,冯强,杨运霞,等. 黄连素对感染幽门螺杆菌小鼠胃黏膜上皮细胞损伤的影响[J]. 世界中医药, 2021, 16(18): 2702-2705, 2713.

[19] 尚坤,李敬文,常美月,等. 延胡索药理作用研究[J]. 吉林中医药, 2019, 39(1): 108-110.

[20] 范慧淇,赵嫣虹. 海螵蛸的研究进展[J]. 中国民族民间医药, 2016, 25(4): 47-48.

[21] 陈瑾,丁希云,王国平,等. 消化性溃疡患者Hp感染影响因素及胃蛋白酶水平[J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(19): 2970-2974.

[22] FORSYTH C, KOUVARI M, et al. The effects of the Mediterranean diet on rheumatoid arthritis prevention and treatment: a systematic review of human prospective studies[J]. Rheumatol Int, 2018, 38(5): 737-747.

[23] MAGIEROWSKA K, BAKALARZ D, WÓJCIK D, et al. Time-dependent course of gastric ulcer healing and molecular markers profile modulated by increased gastric mucosal content of carbon monoxide released from its pharmacological donor [J]. Biochem Pharmacol, 2019, 163: 71-83.

[24] MATTHIS A L, KAJI I, ENGEVIK K A, et al. Deficient active transport activity in healing mucosa after mild gastric epithelial damage[J]. Dig Dis Sci, 2020, 65(1): 119-131.

[25] TAKEUCHI K, AMAGASE K. Roles of cyclooxygenase, prostaglandin E2 and EP receptors in mucosal protection and ulcer healing in the gastrointestinal tract [J]. Curr Pharm Des, 2018, 24(18): 2002-2011.

[责任编辑 王鑫]