

加味三仁汤对慢性胃炎首次根除幽门螺杆菌失败后的治疗

洪海洲^{1*}, 刘天易²

(1. 胜利石油管理局胜利医院胜利中医分院, 山东东营 257000;
2. 山东中医药大学附属医院, 济南 250010)

[摘要] **目的:**观察加味三仁汤对慢性胃炎首次根除幽门螺杆菌(Hp)失败后补救治疗的临床疗效及对血清核因子- κ B(NF- κ B)和热休克蛋白70(HSP70)水平的影响。**方法:**本组研究共135例,均为Hp首次根除治疗失败患者,随机按就诊顺序分为对照组67例和治疗组68例。对照组给予四联方案治疗,包括胶体果胶铋胶囊400 mg,2次/d,于餐后口服;雷贝拉唑钠肠溶片10 mg,2次/d,餐前口服;呋喃唑酮片100 mg,2次/d;阿莫西林胶囊1 000 mg,2次/d。治疗组在四联方案治疗的基础上给予加味三仁汤内服治疗,1剂/d,常规早晚水煎服用。两组疗程均为10 d。检测两组患者Hp根除率;比较两组中医证候(TCM)积分和临床疗程;检测两组血清核因子- κ B(NF- κ B)和热休克蛋白70(HSP70)水平。**结果:**治疗组Hp根除率为87.69%,对照组根除率为72.31%,治疗组优于对照组($P < 0.05$);对照组总有效率为80%,治疗组总有效率为93.85%;治疗组优于对照组($P < 0.05$);治疗组治疗后上腹痛、上腹胀、胃脘灼热、口苦口臭和恶心呕吐症状及总积分均明显低于对照组($P < 0.01$);治疗组治疗后血清NF- κ B水平明显低于对照组,而血清HSP70水平明显高于对照组,比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。**结论:**在西医四联方案治疗基础上,加味三仁汤治疗首次Hp根除失败后患者,能明显提高Hp根除率和临床疗效,改善中医临床证候,其作用可能与其降低患者血清NF- κ B水平和升高HSP70水平有关。

[关键词] 幽门螺杆菌; 三仁汤; 慢性胃炎; 核因子- κ B; 热休克蛋白70

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)23-0164-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015230164

Modified Sanren Tang as Rescue Treatment After Failed Eradication of Helicobacter Pylori in Chronic Gastritis HONG Hai-zhou^{1*}, LIU Tian-yi² (1. Shengli Petroleum Administration Bureau Hospital of Traditional Chinese Medicine (TCM) Branch of Victory, Dongying 257000, China; 2. Subsidiary Hospital of Shandong TCM University, Ji'nan 250010, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the clinical efficacy of modified Sanren Tang in rescue treatment after failed eradication of helicobacter pylori (Hp) and its effect on nuclear factor kappa B (NF- κ B) and heat shock protein70 (HSP70). **Method:** One hundred and thirty-five patients with previous failed eradication of Hp were randomly divided into control group (67 cases) and treatment group (68 cases) according to visiting sequence. Control group received quadruple regimen treatment, including Colloidal bismuth pectincapsule 400 mg (*bid*), orally taken after meals. Sodium Rabepazole Enteric-coated Tablets, 10 mg (*bid*), orally taken before meals. furazolidone tablets 100 mg (*bid*), and amoxicillin capsule 1 000 mg (*bid*). Based on control group, the treatment group also received modified Sanren Tang treatment, 1 dose/d and *bid*, in conventional decoction form in the morning and evening. The treatment course was 10 days for both groups. Hp eradication rate was detected in both groups. Scores of traditional Chinese medicine (TCM) syndrome and clinical efficacy were compared between two groups. Serum levels of NF- κ B and HSP70 were measured in both groups. **Result:** Hp eradication rate was 87.69% in treatment group, which was superior to 72.31% in control group ($P < 0.05$). The total effective rate was 93.85% in treatment group and 80% in control group, and there was statistical difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, scores of epigastric pain, epigastric distention, epigastric burning, fetid oris, nausea and vomiting as well as the total scores in treatment group were obviously lower than those of control group ($P <$

[收稿日期] 20150512(170)

[基金项目] 山东省科技发展计划项目(20130415)

[通讯作者] *洪海洲,副主任医师,从事中西医结合消化内科的临床工作,Tel:15066022966,E-mail:hxtbn@sohu.com

0.01)。After treatment, serum level of NF- κ B in treatment group was significantly lower than that in control group, while HSP70 was significantly higher than that in control group, with statistically significant difference between two groups ($P < 0.01$). **Conclusion:** Based on quadruple regimen treatment, modified Sanren Tang in treatment of failed eradication of Hp could obviously enhance Hp eradication rate and clinical efficacy, improve TCM syndrome, and its mechanism may be associated with decreased NF- κ B level and increased HSP70 level.

[**Key words**] helicobacter pylori; modified Sanren Tang; chronic gastritis; nuclear factor-kappa B; heat shock protein70

近年,临床对幽门螺杆菌(Hp)常采取多种抗菌药进行根除治疗,引起Hp耐药率逐渐上升,导致部分患者Hp根除失败。而Hp感染是其他胃病如慢性胃炎、消化性溃疡等的重要致病因素^[1],也与胃癌、原发性肝癌的发生密切相关^[2]。Hp根除治疗失败的相关因素有Hp菌株因素、环境因素、宿主因素以及临床治疗不当等,其中Hp对抗生素存在耐药性被认为是根除治疗失败的主因。目前,临床治疗常采取中华医学会消化分会和Maastricht III推荐的补救治疗方案^[3,4],即本研究中对照组采取四联疗法;然而单纯西医治疗存在不良反应和患者依从性差等问题。

中医药对Hp感染引起的相关胃病具有良好的治疗效果^[3,5],而关于中医药对Hp首次根除失败后的补救治疗报道尚少。三仁汤源于《温病条辨》,功用清热利湿,宣畅湿浊,对慢性胃炎脾胃湿热证疗效显著^[6]。针对Hp首次根除失败后患者的病证特点,本研究在常规西医四联方案治疗的基础上,采取加味三仁汤治疗Hp首次根除失败后的治疗效果,并对其作用机制进行了初步探讨。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本组研究对象共135例,其中胜利石油管理局胜利医院中医分院65名,山东中医药大学附属医院消化科70名,为2012年2月—2014年7月期间收治病例,均为首次Hp根除失败后进行补救治疗患者。将上述135名患者随机按就诊顺序分为对照组67例和治疗组68例;对照组在治疗期间脱落2例,实际研究65例,其中男39例,女26例;年龄31~75岁,平均(49.78±6.49)岁;病程2~5年,平均(3.16±1.24)年;治疗组68例,在研究期间脱落3例,实际研究65例,其中男37例,女28例;年龄33~73岁,平均(50.22±6.60)岁;病程1~5年,平均(3.05±1.18)年。两组患者一般资料比较差异均无统计学意义,具有可比性。

1.2 诊断标准 ①慢性胃炎诊断标准参照《中国慢性胃炎共识意见》^[7]制定,所有患者均经胃镜确

诊。②Hp感染的诊断标准^[8],采用碳14(C¹⁴)或碳13(C¹³)呼气试验诊断。③脾胃湿热证诊断标准,参照《中药新药临床研究指导原则》制定。主证:胃脘痞胀或疼痛,舌质红,苔黄厚或黄腻。次证:胃脘灼热,口臭口苦,恶心,呕吐,大便黏滞,脉濡数或滑数。

1.3 纳入标准 ①符合上述西医诊断标准,且Hp阳性者;②符合脾胃湿热证诊断者;③年龄>30岁;④近期未采取相关抗生素等治疗;⑤征求患者或患者家属知情且签署自愿协议书。

1.4 排除标准 ①伴有其他胃病如胃溃疡、胃癌者;②伴有心、肝、肾等其他系统严重疾病者;③哺乳期或妊娠妇女;④过敏体质或对本治疗方案过敏者;⑤治疗过程中依从性差者。

1.5 治疗方法 对照组参照《中国幽门螺杆菌感染治疗共识意见》^[3]标准,采取四联方案治疗,包括胶体果胶铋胶囊(天津药业集团新郑股份有限公司,国药准字H20103589)400 mg,2次/d,餐后口服;雷贝拉唑钠肠溶片(山东新华制药股份有限公司,国药准字H20080699)10 mg,2次/d,餐前口服;呋喃唑酮片(山西太原药业有限公司,国药准字H14020588)100 mg,2次/d;阿莫西林胶囊(海南三叶美好制药有限公司,国药准字H46020281)1 000 mg,2次/d。治疗组在四联方案治疗的基础上给予加味三仁汤内服。药物组成:苦杏仁15 g,滑石18 g,通草6 g,豆蔻6 g,淡竹叶6 g,厚朴6 g,薏苡仁18 g,法半夏15 g,人参15 g,黄连30 g。1剂/d,常规水煎早晚服用。两组疗程均为10 d。

1.6 观察指标 ①Hp检测,采取C¹⁴或C¹³呼气试验,在停药1个月后进行检测,呼气试验阴性者为Hp根除成功,阳性为补救治疗失败。②脾胃湿热证评分,按照《中药新药临床研究指导原则》标准进行,包括上腹胀、上腹痛、胃脘灼热、口苦口臭、恶心呕吐和总分;主证按4级计分为:无(0分),轻(2分),中(4分)和重(6分);次证按4级计分为:无(0分),轻(1分),中(2分)和重(3分)。③血清核因子- κ B(NF- κ B)和热休克蛋白70

(HSP70)水平检测,两组均采用酶联免疫法,NF- κ B 试剂盒(上海科敏生物科技有限公司,批号 BH6349);HSP70 试剂盒(北京群晓科苑生物技术有限公司,批号 KT-17235)。

1.7 疗效评定标准 参照《中国慢性胃炎共识意见》^[7]制定。临床治愈:临床症状消失,胃镜检测结果显示胃功能良好,Hp 消失。显效:临床症状基本消失,胃镜检测显示无明显异常,Hp 消失。有效:主要临床症状基本消失,胃镜检测结果显示胃黏膜有紊乱、充血,但无反流,Hp 消失或未消失。无效:临床症状、胃镜检测显示无明显改善,Hp 未消失。

1.8 统计学方法 数据采用 SPSS 16.0 统计软件进行分析,计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用 t 检验,用 χ^2 检验对计数资料进行分析,以 $P < 0.05$ 为比较差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床治疗后 Hp 根除率比较 治疗组临床治疗后 Hp 根除率为 87.69%,对照组根除率为 72.31%;治疗组优于对照组,比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组临床疗效比较 对照组临床疗效总有效

表 1 两组患者临床治疗后 Hp 根除率比较

Table 1 Comparison of Hp eradication rate between both groups after treatment

组别	Hp 阳性 /例	Hp 阴性 /例	根除率 /%
对照	18	47	72.31
治疗	8	57	87.69 ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ (表 2 同)。

率为 80%,治疗组总有效率为 93.85%;治疗组优于对照组($P < 0.05$),见表 2。

表 2 两组患者临床疗效比较

Table 2 Comparison of clinical efficacy between both groups

组别	临床治愈 /例	显效 /例	有效 /例	无效 /例	总有效率 /%
对照	23	16	13	13	80.00
治疗	33	13	15	4	93.85 ¹⁾

2.3 两组临床症状评分比较 两组治疗后上腹痛、上腹胀、胃脘灼热、口苦口臭和恶心呕吐症状及总积分均明显降低($P < 0.01$);治疗组治疗后上述症状积分均明显低于对照组,比较差异具有统计学意义($P < 0.01$),见表 3。

表 3 两组患者治疗前后临床症状评分比较($\bar{x} \pm s, n = 65$)

Table 3 Comparison of clinical symptoms between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s, n = 65$)

分
score

组别	时间	上腹痛	上腹胀	胃脘灼热	口苦口臭	恶心呕吐	总分
对照	治疗前	3.88 \pm 0.71	3.35 \pm 0.75	1.81 \pm 0.39	1.88 \pm 0.41	1.73 \pm 0.46	14.27 \pm 2.43
	治疗后	1.91 \pm 0.44 ¹⁾	1.35 \pm 0.40 ¹⁾	0.72 \pm 0.22 ¹⁾	1.03 \pm 0.26 ¹⁾	0.69 \pm 0.24 ¹⁾	4.87 \pm 1.02 ¹⁾
治疗	治疗前	3.94 \pm 0.69	3.32 \pm 0.66	1.84 \pm 0.33	1.84 \pm 0.37	1.77 \pm 0.43	14.34 \pm 2.50
	治疗后	1.10 \pm 0.35 ^{1,2)}	0.98 \pm 0.27 ^{1,2)}	0.31 \pm 0.18 ^{1,2)}	0.51 \pm 0.21 ^{1,2)}	0.31 \pm 0.22 ^{1,2)}	2.49 \pm 0.57 ^{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 4 同)。

2.4 两组血清 NF- κ B 和 HSP70 水平比较 两组治疗后血清 NF- κ B 水平均明显下降,而 HSP70 水平均明显升高($P < 0.01$);治疗组治疗后血清 NF- κ B 水平明显低于对照组,而血清 HSP70 水平明显高于对照组,比较差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 4。

表 4 两组血清 NF- κ B 和 HSP70 水平比较($\bar{x} \pm s, n = 65$)

Table 4 Comparison of serum levels of NF- κ B and HSP70 between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 65$)

组别	时间	NF- κ B/ $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$	HSP70/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$
对照	治疗前	60.58 \pm 6.58	217.67 \pm 16.77
	治疗后	49.62 \pm 5.75 ¹⁾	314.97 \pm 24.03 ¹⁾
观察	治疗前	61.27 \pm 6.39	224.15 \pm 17.68
	治疗后	39.15 \pm 4.66 ^{1,2)}	411.52 \pm 30.27 ^{1,2)}

3 讨论

根除 Hp 是临床治疗慢性活动性胃炎的关键环节,慢性活动性胃炎在中医学属于“胃脘痛”、“吞酸”、“嘈杂”范畴,其中脾胃湿热是其常见证型^[9]。《丹溪心法》曰“郁而生热,或素有热,虚热相搏,结郁于胃院而痛”;“若内有积热,外遇湿热,两热蒸酿,则热壅胃口,亦成胃痛之证”。此外,研究发现, Hp 具有类似湿热病邪的致病特点,如隐匿性、反复性、渐进性和迁延性,胃内湿热环境 Hp 的生存极为有利^[10]。因此,笔者提出治疗 Hp 首次根除失败当以健脾益气、清热化湿为主。

三仁汤为《温病条辨》重要方药,具有清热利湿、宣畅湿浊之功效,笔者根据 Hp 首次根除失败后

患者病证特点,采取加味三仁汤治疗。方用苦杏仁宣通上焦肺气,使气化有助于湿化;豆蔻开发中焦湿滞,化浊宜中;薏苡仁益脾渗湿,使湿热从下而去;法半夏、厚朴除湿消痞,行气散满;通草、滑石、淡竹叶清利湿热。诸药合用,共成宣上、畅中、渗下之功。由于患者病程日久,加之首次根除失败,患者难免有脾胃虚弱之证,故宜补益中焦脾胃之气,以恢复其运化受纳之功;在三仁汤原方基础上加入人参甘温益气,健脾养胃;同时加黄连以增强清热燥湿,泻火解毒之功。

近年研究发现,NF- κ B 和 HSP70 与慢性胃炎脾胃湿热证病情发生发展密切相关^[11]。在 Hp 相关慢性胃炎炎症疾病中,NF- κ B 能够启动和促进炎症因子表达,并使其发生级联反应,导致炎症反应持续和放大^[12]。HSP70 对被损伤的前核糖体具有修复作用,同时防止溶酶体破坏,在减轻胃黏膜炎症、减少 Hp 定植以及保护胃黏膜完整等方面发挥了重要作用^[13]。因此,对于 Hp 首次根除失败的脾胃湿热证患者,NF- κ B 和 HSP70 的检测是提示该病预后的重要指标。

本研究结果显示,在常规四联疗法基础上,加味三仁汤治疗能明显提高 Hp 的根除率及临床治疗总有效率,显著改善患者上腹痛、上腹胀、胃脘灼热、口苦口臭和恶心呕吐的中医临床症状;以上均提示本治疗方案对 Hp 首次根除失败患者补救治疗的有效性。此外,本研究也发现加味三仁汤治疗后血清 NF- κ B 水平明显低于对照组,而血清 HSP70 水平明显高于对照组,比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。结合以往研究,提示加味三仁汤对 Hp 首次根除失败的脾胃湿热证患者的治疗效果,可能与其调节患者血清 NF- κ B 和 HSP70 水平相关。因此,本研究为临床再次根除 Hp 的治疗方案提供了新的思路。

[参考文献]

[1] 郑小丽,许乐. 含呋喃唑酮四联疗法对幽门螺杆菌多次根除失败患者的效果[J]. 中华医学杂志,2013,93

(44):3496-3499.

[2] 石玲,刘立义,龚敏勇,等. 幽门螺杆菌感染与原发肝癌发生发展的关系[J]. 世界华人消化杂志,2014,22(34):5266-5272.

[3] 田雨,王蔚虹,胡伏莲. 中国幽门螺杆菌感染治疗共识意见[J]. 中国医药导刊,2007,9(2):104-105.

[4] Malfertheiner P, Megraud F, Morain C A, et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection; the maastricht III consensus report [J]. Gut, 2007,56(6):772-781.

[5] 崔梅花,乙国兴,牟方宏,等. 中药荆花胃康联合质子泵抑制剂三联疗法根除幽门螺杆菌感染的研究[J]. 中华临床医师杂志:电子版,2011,5(8):2422-2424.

[6] 廖圣银,曾俊,王爱瑶,等. 慢性胃炎脾胃湿热证大鼠胃黏膜蛋白质组与三仁汤治疗的实验研究[J]. 中国中西医结合杂志,2013,33(1):76-80.

[7] 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)[J]. 中国中西医结合杂志,2012,32(6):738-743.

[8] 张万岱,徐智民. 幽门螺杆菌感染诊断方法的评价与诊断标准[J]. 中华全科医师杂志,2004,3(6):11-12.

[9] 王忆勤,郎庆波,李果刚,等. 慢性胃炎中医湿证证候诊断标准研究[J]. 中国中西医结合杂志,2005,25(11):975-979.

[10] 吕文亮,周慧敏,高清华,等. 病证结合模式下慢性胃炎脾胃湿热证与血清胃泌素及 Hp 感染的相关性探讨[J]. 辽宁中医杂志,2010,37(10):1904-1905.

[11] 崔娜娟,胡玲,劳绍贤,等. 慢性胃炎脾胃湿热证与核因子- κ B, mRNA, 热休克蛋白 70 mRNA 关系的研究[J]. 中国中西医结合杂志,2010,30(1):18-21.

[12] Ritter B, Kilian P, Rebol M R, et al. Differential effects of multiplicity of infection on helicobacter pylori-induced signaling pathways and interleukin-8 gene transcription [J]. J Clin Immunol, 2011,31(1):60-68.

[13] deFoneska A, Kaunitz J D. Gastroduodenal mucosal defense [J]. Curr Opin Gastroenterol, 2010,26(6):604-610.

[责任编辑 何希荣]