

## 含枳术宽中胶囊的四联疗法治疗单纯幽门螺杆菌感染性胃炎的临床回顾性研究

李依洁<sup>1,2</sup>, 苏晓兰<sup>1</sup>, 史海霞<sup>1</sup>, 杨俭勤<sup>1</sup>, 郭宇<sup>1,2</sup>, 朱佳杰<sup>1,2</sup>, 王庆国<sup>2</sup>, 魏玮<sup>1\*</sup>

**[摘要]** 目的 观察含枳术宽中胶囊的四联疗法治疗单纯幽门螺杆菌(Hp)感染性胃炎的疗效。方法 治疗组 65 例,以含枳术宽中胶囊的四联疗法(枳术宽中胶囊+阿莫西林+泮托拉唑+胶体果胶铋)治疗;对照组 59 例,以四联疗法(阿莫西林+克拉霉素+泮托拉唑+胶体果胶铋)治疗。疗程为 2 周,分别观察 Hp 根除率和半年后复发率。结果 治疗组和对照组的总有效率分别为 89.23% 和 86.44%,两组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ );半年后复发率分别为 12.5% 和 30.56%,两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 含枳术宽中胶囊的四联疗法治疗单纯幽门螺杆菌感染性胃炎具有良好的疗效,可有效降低 Hp 根除率,并减少复发。

**[关键词]** 枳术宽中胶囊;四联疗法;幽门螺杆菌感染性胃炎

### Clinical retrospective study of Zhizhukuangzhong capsule-containing quadruple therapy for gastritis with Helicobacter pylori infection

LI Yi-jie<sup>1,2</sup>, SU Xiao-lan<sup>1</sup>, SHI Hai-xia<sup>1</sup>, YANG Jian-qin<sup>1</sup>, GUO Yu<sup>1,2</sup>, ZHU Jia-jie<sup>1,2</sup>, WANG Qing-guo<sup>2</sup>, WEI Wei<sup>1\*</sup> (1. Department of Gastroenterology, Wangjing Hospital, Chinese Academy of Traditional Chinese Medicine, Beijing Key Laboratory of Functional Gastrointestinal Disorders Diagnosis and Treatment of Traditional Chinese Medicine (no. BZ0374), Beijing 100102, China; 2. Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

**[Abstract]** **Objective** To evaluate the effect of Zhizhukuangzhong capsule-containing quadruple therapy on chronic gastritis with Helicobacter pylori (Hp) infection. **Methods** Patients in treatment group ( $n = 65$ ) were treated with quadruple therapy (Zhizhukuangzhong capsule + amoxicillin + pantoprazole + colloidal bismuth pectin) and patients in control group ( $n = 59$ ) were treated with quadruple therapy (maleic acid trimebutine maleate capsule + amoxicillin + pantoprazole + colloidal bismuth pectin) the treatment lasting for 2 weeks. The Hp eradication rate and recurrence rate after 6 months were evaluated. **Results** There was no significant difference in the total effective rate between treatment group and control group (89.23% vs. 86.44%  $P > 0.05$ ), while the recurrence rate in treatment group was lower than that of control group (12.5% vs. 30.56%  $P < 0.05$ ). **Conclusion** The Zhizhukuangzhong capsule-containing quadruple therapy has good curative efficacy in the treatment of gastritis with Hp infection and it can effectively reduce the HP eradication rate and recurrence rate.

**Key words:** Zhizhukuangzhong capsule; Quadruple therapy; Gastritis with Helicobacter pylori infection

## 0 引言

幽门螺杆菌(Helicobacter pylori, Hp)感染与慢性活动性胃炎、消化性溃疡病、胃黏膜相关淋巴瘤组织淋巴瘤、缺铁性贫血、特发性血小板减少性紫癜等疾病存在密切相关性。在世界范围内,50%以上人口存在 Hp 感染,而感染人群中 1%~3% 的患者甚至发展为胃腺癌<sup>[1]</sup>。2010 年,中国幽门螺杆菌科研协作组对我国 Hp 感染状况调查显示, Hp 总感染率为 56.22%,其危险因素可能与水源、职业、环境、生活条件、教育水平等有关<sup>[2]</sup>。质子泵

抑制剂联合 2 种抗生素的三联疗法及联用铋剂的四联疗法目前为全球 Hp 京都共识意见所推荐<sup>[3]</sup>,但应用抗生素后产生耐药性,导致根除失败、抗生素联用发生不良反应等一系列问题始终困扰着临床医生<sup>[4]</sup>。目前,临床已尝试中西医结合治疗 Hp 感染,以中药对机体的保护作用和对外邪(Hp)的清除作用来减少抗生素的不良反应,提高疗效,并取得显著效果<sup>[5]</sup>。魏玮教授临证治疗幽门螺杆菌感染多年,以枳术宽中胶囊联合单一抗生素、PPI、铋剂构成四联用药,疗效显著,积累了丰富的经验。本研究在临床治疗积累的前提下,回顾性分析了 2015 年 5 月至 2016 年 5 月该四联用药的疗效,并评估其复发率,现报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2015 年 5 月至 2016

收稿日期: 2016-08-22

作者单位: 1. 功能性胃肠病北京市重点实验室·中国中医科学院望京医院,北京 100102; 2. 北京中医药大学,北京 100029

基金项目: 国家自然科学基金青年基金(81403389); 中国中医科学院基本科研业务费自主选额项目(ZZ0708091)

\* 通信作者

DOI:10.14053/j.cnki.ppcr.201702008

年5月中国中医科学院望京医院幽门螺杆菌感染的门诊患者,患者就诊原因包括:胃痛、反酸烧心、口腔异味、腹胀呃逆、便秘等。治疗组 65 例,男 22 例,女 43 例,年龄 21 ~ 70 岁,平均 (41.14 ± 14.29) 岁,以枳术宽中胶囊组成的四联疗法进行治疗;对照组 59 例,男 21 例,女 38 例,年龄 20 ~ 67 岁,平均 (42.69 ± 12.41) 岁,采用京都共识意见推荐的四联用药治疗。两组患者的性别、年龄等比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),具有可比性。

### 1.2 诊断标准

1.2.1 纳入标准 ①经<sup>13</sup>C-呼气试验符合幽门螺杆菌感染诊断,胃镜示非萎缩性胃炎,无糜烂、胆汁反流、溃疡、息肉等病变;②年龄:18 ~ 70 岁;③治疗期结束后停药 1 个月如期复查者(日期差别在 3 d 范围内);④患者同意电话随访,知情同意。

1.2.2 排除标准 ①符合幽门螺杆菌感染但未行<sup>13</sup>C-呼气试验;②合并胃食管反流病、消化性溃疡、消化道出血、消化道肿瘤等其他需服用消化系统相关药物者;③合并严重心脑血管病变、肝脏病变、肺脏病变、肾脏病变、血液学及内分泌学病变等需长期服用相关药物者;④服药治疗前 2 周内服用过其他药物者;⑤拒绝电话随访者,精神病患者,智力、语言障碍者;⑥备孕、妊娠及哺乳期妇女;⑦对本治疗相关药物过敏者;⑧治疗后未如期进行首次复查者。

1.3 治疗方法 治疗组给予枳术宽中胶囊四联疗法:口服枳术宽中胶囊 (1.29 g, 3 次/d) + 阿莫西林 (0.5 g, 3 次/d) + 泮托拉唑 (40 mg, 2 次/d) + 胶体果胶铋 (100 mg, 3 次/d);对照组予四联用药口服:阿莫西林 (0.5 g, 3 次/d) + 克拉霉素 (0.25 g, 2 次/d) + 泮托拉唑 (40 mg, 2 次/d) + 胶体果胶铋 (100 mg, 3 次/d)。疗程为 2 周,停药 4 周后复查呼气试验。

1.4 观察指标 分别记录两组患者治疗前及治疗后停药 1 个月复查的呼气试验值,比较 Hp 根除率;随访半年后两组患者复查呼气试验情况,并在此基础上比较其复发率。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 18.0 统计学软件,计量资料比较采用 *t* 检验,计数资料比较采用卡方检验  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 Hp 根除率 见表 1。治疗后,治疗组阳性 7

例,根除率为 89.23%;对照组阳性 8 例,根除率为 86.44%,两组根除率比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

表 1 两组患者呼气值比较

组别	例数	治疗前	停药 1 个月
治疗组	65	12.94 ± 10.02	3.29 ± 2.82*
对照组	59	10.66 ± 4.55	3.73 ± 3.03

注:与对照组比较,\* $\chi^2 = 0.23$   $P = 0.63$

2.2 复发率 选取成功根除的患者,对半年后复查者的资料进行分析。治疗组有 48 例进行复查,阳性 6 例,复发率 5%;对照组有 36 例进行复查,阳性 11 例,复发率为 30.56%。两组复发率比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

表 2 两组 Hp 成功根除患者复查呼气值比较

组别	例数	呼气值
治疗组	48	2.68 ± 1.98*
对照组	36	4.30 ± 3.79

注:与对照组比较,\* $\chi^2 = 4.16$   $P = 0.04$

## 3 讨论

探索抗 Hp 的有效治疗方案一直是医学界的热门课题。针对 Hp 耐药,各国学者都在积极寻求根除率更高的疗法,研发抗 Hp 耐药的药物,评估并确定减少抗生素或不包含抗生素治疗方案的疗效与机制<sup>[6]</sup>。本研究基于魏玮教授临证经验,首创根除 Hp 的含枳术宽中胶囊的四联疗法,只选用了单一抗生素—阿莫西林进行抗菌。京都共识意见推荐克拉霉素联合阿莫西林抗菌<sup>[3]</sup>,但由于克拉霉素的耐药性问题较为普遍<sup>[7]</sup>,会增加患者机体代谢负担及医疗经费负担,遂未予使用。阿莫西林为青霉素类广谱  $\beta$ -内酰胺类抗生素,在酸性环境稳定的情况下,易被肠胃吸收,且杀菌效果较好,不良反应较少<sup>[8]</sup>,为提供稳定酸环境,配合泮托拉唑进行抑酸。泮托拉唑与奥美拉唑、兰索拉唑等常见质子泵抑制剂 (PPI) 类似,为苯并咪唑类衍生物,通过抑制  $H^+ / K^+ - ATP$  酶发挥抑酸作用<sup>[9]</sup>,其针对胃壁细胞的选择性较其他抑酸药物更强,且抑酸稳定性更高<sup>[10]</sup>,联合其他药物更为安全,适合用于 Hp 的治疗方案中<sup>[11]</sup>。1999 年至今,中华医学会消化病学分会共发布了 4 次根除 Hp 感染的共识报告,经历了根除方案从三联到四联、

疗程从 7 d 到 10 ~ 14 d 的演变过程<sup>[12-15]</sup>, 铋剂已成为根除治疗的常规用药<sup>[16]</sup>。胶体果胶铋可在胃内形成减少胃酸刺激的保护膜, 促进黏膜上皮细胞分泌, 加速受损细胞的自身修复, 并通过抑制细菌酶的活性、干扰细菌代谢, 对 Hp 产生杀灭作用<sup>[17]</sup>。

中医认为, 肝脾功能失常为 Hp 发病的基础病机, 脾胃湿热证、肝胃郁热证、肝气犯胃证为 Hp 最常见的证型<sup>[18]</sup>。枳术宽中胶囊系中医名方枳术丸加以柴胡、山楂衍化而来, 针对调理肝脾功能药专而效优。方中以君药炒白术健脾益气, 固护中焦; 以枳实为臣药, 下气消痞除满; 君臣配伍, 消补兼施。以柴胡为佐药, 疏解肝气, 抑木扶土; 以山楂佐助, 消食助运, 清化食积。四味相合, 补而不滞, 疏而不利。消化系统疾病患者, 多存在肝郁脾虚的病机根本, 而中医认为抗生素有“苦寒伤胃”之嫌<sup>[19]</sup>, 枳术宽中胶囊有疏肝健脾、益气助运之功, 可有效减少抗生素常见的消化道不良反应。此外, 有研究显示, Hp 相关性胃炎不影响胃排空时间, 但对空腹情况下胃、十二指肠动力有一定的影响<sup>[20]</sup>, 促进胃肠动力, 可提高患者症状的改善情况。作为纯中药的胃肠功能调节剂, 枳术宽中胶囊含理气助运之品, 提升人体中焦正气, “正气存内, 邪不可干”, 有助于缓解患者消化道不适<sup>[21]</sup>、降低 Hp 复发率。以上四药联用, 针对 Hp 根除的不同方面发挥作用, 临床根除率已达到 Graham 分级的可接受标准(85% ~ 89%)<sup>[22]</sup>。

京都共识意见推荐的四联疗法的临床根除率为 82.5%<sup>[23]</sup>, 而本研究中, 枳术宽中胶囊组成的四联疗法与共识意见推荐的四联疗法在根除率方面差异无统计学意义, 但前者复发率较低。由于本次研究样本量较小, 仍需进行大样本多中心的数据验证, 以明确本疗法的有效性。此外, 在用药安全性、患者症状改善程度等方面, 考虑本研究系回顾性分析, 患者对症状、不良反应等软指标记忆可能存在偏差, 数据真实性无法保证, 故未予评价, 在进一步研究中也应加以关注。

#### 参考文献:

- [1] Hagymási K, Tulassay Z. Helicobacter pylori infection: new pathogenetic and clinical aspects [J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(21): 6386-6399.
- [2] 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.

- [3] Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis [J]. Gut, 2015, 64(9): 1353-1367.
- [4] 胡伏莲. 幽门螺杆菌根除失败的原因分析和处理策略 [J]. 现代消化及介入诊疗, 2010, 15(2): 108-112.
- [5] 林根友, 肖兆群, 陆维宏. 中西医结合补救治疗幽门螺杆菌感染的临床研究 [J]. 中国现代医生, 2013, 51(18): 93-96.
- [6] 王峰. 幽门螺杆菌感染非抗生素治疗研究进展 [D]. 华中科技大学, 2013.
- [7] 刘文忠. “幽门螺杆菌胃炎京都全球共识”解读 [J]. 胃肠病学, 2015, 20(8): 449-456.
- [8] Tang JL. Clinical research on the standard triple therapy in Helicobacter pylori gastritis [J]. Chin J Clin Healthcare, 2011, 14(5): 498-499.
- [9] Horn J. The proton-pump inhibitors: similarities and differences [J]. Clin Ther, 2000, 22(3): 266-280.
- [10] Kromer W. Similarities and difference in the properties of substituted benzimidazoles: a comparison between pantoprazole and related compounds [J]. Digestion, 1995, 56(5): 443-454.
- [11] 崔梅花, 胡伏莲. 泮托拉唑与抗生素联合治疗幽门螺杆菌感染 [J]. 中国新药杂志, 2001, 10(8): 583-586.
- [12] 中华医学会消化病学分会. 幽门螺杆菌若干问题的共识意见 [J]. 中华消化杂志, 2000, 20(2): 117-118.
- [13] 中华医学会消化病学分会. 幽门螺杆菌共识意见 (2003, 安徽桐城) [J]. 中华消化杂志, 2004, 24(2): 126-127.
- [14] 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组/幽门螺杆菌科研协作组. 第三次全国幽门螺杆菌感染若干问题共识报告 (2007 年 8 月庐山) [J]. 胃肠病学, 2008, 13(1): 42-46.
- [15] 刘文忠, 谢勇, 成虹, 等. 第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告 [J]. 胃肠病学, 2012, 17(10): 618-625.
- [16] 蒋晓玲, 袁蕙芸. 我国幽门螺杆菌感染处理共识推荐的铋剂四联方案根除率分析 [J]. 胃肠病学, 2014, 19(9): 531-536.
- [17] 岂春风. 胶体果胶铋胶囊临床疗效及药理毒理研究 [J]. 黑龙江中医药, 2008, 37(4): 47.
- [18] 李哲. 幽门螺杆菌感染与中医证型及舌象的相关性研究 [D]. 北京中医药大学, 2011.
- [19] 肖红岩. 基于“苦寒伤胃”的抗生素相关性腹泻的发病学初探 [D]. 山东中医药大学, 2013.
- [20] 张焜和, 王崇文. 幽门螺杆菌相关性胃炎的胃肠动力改变 [J]. 世界华人消化杂志, 2001, 4(9): 422-426.
- [21] 许翠萍, 徐大毅, 寇秋爱, 等. 枳术宽中胶囊治疗功能性消化不良 403 例的 II 期临床试验 [J]. 中国新药与临床杂志, 2004, 23(8): 493-497.
- [22] Zheng Q, Chen WJ, Lu H, et al. Comparison of the efficacy of triple versus quadruple therapy on the eradication of Helicobacter pylori and antibiotic resistance [J]. J Dig Dis, 2010, 11(5): 313-318.
- [23] 宋琳琳, 姜力, 朱婷婷, 等. 幽门螺杆菌根除效果与中医证型相关性研究 [J]. 中国中医药信息杂志, 2013, 20(12): 7-9.