

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2023.10.025

❖ 临床研究 ❖

# 胃苏颗粒联合四联法治疗 Hp 阳性慢性萎缩性胃炎患者的疗效

郑秀金, 陈长旦, 张炜

(宁德师范学院附属宁德市医院消化内科, 福建 宁德 352100)

**【摘要】目的:** 探究胃苏颗粒联合四联法治疗幽门螺旋杆菌(Hp)(+)慢性萎缩性胃炎(CAG)的临床疗效。**方法:** 将 119 例 Hp(+)CAG 患者根据治疗方法不同分为观察组( $n=58$ )和对照组( $n=61$ )。对照组患者采用四联法治疗;观察组在其基础上联合胃苏颗粒治疗。治疗前后,检测所有患者胃粘膜病理评分、血清炎症因子[白细胞介素 32(IL-32)、白细胞介素 6(IL-6)]水平、缺氧诱导因子 1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ )、降钙素基因相关肽(CGRP)、胃蛋白酶原 I(PG I)及 PG II 血清水平。同时记录所有患者治疗期间不良反应发生情况以及 Hp 清除率。**结果:** 治疗后,观察组胃粘膜炎症、肠上皮化生腺体萎缩、病变活动度评分、血清 IL-32、IL-6、HIF-1 $\alpha$ 、PG II 水平均低于对照组( $P<0.05$ );PG I、CGRP 水平均高于对照组( $P<0.05$ )。两组患者不良反应总发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );观察组 Hp 清除率高于对照组( $P<0.05$ )。**结论:** 胃苏颗粒联合四联法可有效改善 Hp(+)CAG 患者胃粘膜病变程度以及胃肠功能,缓解机体炎症,降低血清中 HIF-1 $\alpha$  表达水平,促进 CGRP 表达,且安全可靠。

**【关键词】** 慢性萎缩性胃炎;幽门螺旋杆菌(+);胃苏颗粒;胃粘膜病变;胃肠功能;安全性

**【中图分类号】** R573.3+2 **【文献标志码】** A

## Therapeutic effect of Weisu granules combined with quadruple therapy on Hp (+) chronic atrophic gastritis patients

ZHENG Xiu-jin, CHEN Chang-dan, ZHANG Wei

(Department of Gastroenterology, Ningde Municipal Hospital of Ningde Normal University, Ningde 352100, Fujian, China)

**【Abstract】Objective:** To explore the clinical efficacy of Weisu Granules combined with quadruple therapy in the treatment of Helicobacter pylori (Hp) (+) chronic atrophic gastritis (CAG). **Methods:** 119 patients with Hp (+) CAG were divided into an observation group ( $n=58$ ) and a control group ( $n=61$ ) according to the treatment methods. The control group patients were treated with the quadruple therapy, while the observation group was treated with Weisu Granules on the bases of the control group. Before and after treatment, all patients were tested for gastric mucosal pathological score, serum inflammatory factors [interleukin-32 (IL-32), interleukin-6 (IL-6)] levels, and hypoxia inducible factor 1  $\alpha$  (HIF-1  $\alpha$ ), Serum expression levels of Calcitonin gene related peptide (CGRP), pepsinogen I (PG I) and PG II. Simultaneously recorded the occurrence of adverse reactions and Hp clearance rate during treatment for all patients. **Results:** After treatment, the scores of gastric mucosal inflammation, intestinal metaplasia gland atrophy, and lesion activity, serum levels of IL-32 and IL-6, HIF-1  $\alpha$ , and PG II in the observation group were lower than those in the control group ( $P<0.05$ ), and the levels of PG I and CGRP were higher than those of the control group ( $P<0.05$ ). There was no statistically significant difference in the total incidence of adverse reactions between the two groups of patients ( $P>0.05$ ), and the Hp clearance rate in the observation group was higher than that in the control group ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** The combination of Weisu granules and quadruple therapy can effectively improve the degree of gastric mucosal lesions and gastrointestinal function in Hp (+) CAG patients, alleviate inflammation, and reduce serum HIF-1 levels  $\alpha$  The expression level promotes CGRP expression and is safe and reliable.

**【Key words】** Chronic atrophic gastritis; Helicobacter pylori (+); Weisu granules; Gastric mucosal lesions; Gastrointestinal function; Safety

慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)是一种常见的消化系统疾病,其主要特征为黏膜腺体萎缩、破坏和不典型增生<sup>[1]</sup>,已被临床证实为胃

癌前疾病<sup>[2]</sup>。临床中以根除幽门螺旋杆菌(helicobacter pylori, Hp)、改善胃肠蠕动以及抑酸治疗为主,但受抗生素耐药性、饮食约束等因素影响,西医

治疗效果普遍不理想<sup>[3]</sup>。近年来, Hp(+) CAG 的发病率逐渐增长,且呈年轻化趋势<sup>[4]</sup>,提高 Hp(+) CAG 治疗疗效十分重要。随着中医学发展,中医对胃肠疾病的治疗逐渐得到重视。中医认为 CAG 属“胃脘痛”“嘈杂”范畴,因饮食痰积、气机壅滞导致,应给予和胃止痛、消胀理气治疗<sup>[5-6]</sup>。胃苏颗粒由紫苏梗、陈皮、香附等中药制成,可有效健脾和胃、化痰消肿<sup>[7]</sup>。目前临床中虽存在中药辅助治疗 Hp(+) CAG 的相关研究,但如何进一步提高 CAG 治疗疗效仍是临床研究热点。本研究拟探讨胃苏颗粒联合四联法治疗对 Hp(+) CAG 患者机体炎症、胃肠功能及血清缺氧诱导因子 1 $\alpha$  (hypoxia inducible factor 1  $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )、降钙素基因相关肽 (calcitonin gene related peptide, CGRP) 的影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2021 年 1 月至 2022 年 12 月宁德师范学院附属宁德市医院收治的 119 例 Hp(+) CAG 患者作为研究对象。根据治疗方法不同分为观察组 ( $n=58$ ) 与对照组 ( $n=61$ )。纳入标准: (1) 符合 CAG 的诊断标准<sup>[8]</sup>, 结合患者体征、症状、消化内镜以及病理组织检查确诊; (2) 具有 Hp 感染; (3) 无过敏反应; (4) 具备一定的理解能力, 可正常沟通; (5) 自愿参与本研究。排除标准: (1) 合并有其他消化系统疾病或其他器质性疾病; (2) 合并有心脏疾病、肝肾功能疾病、恶性肿瘤或精神疾病; (3) 入组前一个月进行过其他相关治疗; (4) 不配合治疗者; (5) 合并重度肠上皮化生或不典型增生, 怀疑癌变者。本研究经医院伦理委员会审批通过。两组患者一般资料比较, 差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ )。见表 1。

### 1.2 方法

(1) 对照组: 采用四联法治疗。给予口服阿莫西林克拉维酸钾分散片 (7:1) (盛西凯) (陕西恒诚制药有限公司), 2 片/次, 3 次/d; 艾司奥美拉唑镁肠溶片 (石药集团欧意药业有限公司), 20 mg/次, 2 次/d; 克拉霉素分散片 (宁夏启元国药有限公司) 500 mg/次, 2 次/d; 枸橼酸铋钾胶囊 (济南恒基制药有限公司) 300 mg/次, 4 次/d, 于三餐前 0.5 h 及睡前口服。持续治疗 10 d。(2) 观察组: 采用胃苏颗粒联合四联法治疗。四联法方案同对照组, 同时给予胃苏颗粒扬子江药业集团江苏制药股份有限公司) 口服治疗, 15 g/次, 3 次/d。持续治疗 10 d。

### 1.3 观察指标

1.3.1 胃粘膜病理严重程度评估 治疗前后对所有患者进行胃镜检查, 根据炎症、肠上皮化生、腺体萎缩、病变活动度 4 个方面评估疾病进展。每项分

表 1 两组患者一般资料的比较 [ $\bar{x} \pm s, n(\%)$ ]

资料	观察组 ( $n=58$ )	对照组 ( $n=61$ )	$t/\chi^2$ 值	$P$ 值
性别			0.964	0.326
男	30 (51.72)	37 (60.66)		
女	28 (48.28)	24 (39.34)		
病理分级			1.362	0.508
轻度	19 (32.76)	15 (24.59)		
中度	22 (37.93)	29 (47.54)		
重度	17 (29.31)	17 (27.87)		
年龄 (岁)	46.80 $\pm$ 12.27	50.02 $\pm$ 6.88	1.777	0.078
病程 (年)	2.05 $\pm$ 0.47	2.19 $\pm$ 0.60	1.412	0.161
镜下分级			0.361	0.835
0 级	10 (17.24)	13 (21.31)		
1 级	29 (50.00)	30 (49.18)		
2 级	19 (32.76)	18 (29.51)		
疾病类型			3.490	0.175
胃窦萎缩	30 (51.72)	25 (40.98)		
胃体萎缩	18 (31.03)	29 (47.54)		
全胃多灶萎缩	10 (17.24)	7 (11.48)		
不良习性				
抽烟	21 (36.21)	30 (49.18)	2.043	0.153
喝酒	34 (58.62)	29 (47.54)	1.465	0.226

值均为 0~3 分, 表示无、轻度、中度及重度。最终得分越高, 患者疾病越严重。

1.3.2 血清指标 治疗前后, 采集所有患者晨起外周静脉血 3.0~5.0 mL, 离心、取上层清液处理, 再利用生化分析仪检测血气中炎症指标白细胞介素 32 (IL-32)、白细胞介素 6 (IL-6)、HIF-1 $\alpha$ 、CGRP、胃蛋白酶原 I (pepsinogen I, PG I) 及 PG II 表达水平。

1.3.3 不良反应 观察记录两组患者治疗后不良反应的发生情况, 并计算总发生率。

1.3.4 C-UBT 对患者行尿素呼吸试验 (urea breath test, C-UBT) 检查, C-UBT 检查步骤: 采用集气袋收集第 1 次气体 (维持正常呼吸后屏住呼吸 10 s, 将末段气体吹进袋内); 后马上服用尿素 13C 试剂, 后应保持静坐, 禁食, 禁烟等待 30 min; 收集第 2 次气体 (方法同第 1 次), 采用尿素呼气试验检测仪 (江苏德朗电子设备有限公司) 检测。

### 1.4 统计学分析

采用 SPSS20.0 软件进行统计分析。计量资料以 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 组间比较使用独立样本  $t$  检验, 组内比较采用配对样本  $t$  检验; 计数资料以 [ $n(\%)$ ] 表示, 组间比较使用独立样本  $\chi^2$  检验。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组胃粘膜病理评分比较

治疗前, 两组胃粘膜病变活动度、炎症、腺体萎

缩、肠上皮化生评分比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。治疗后, 两组胃粘膜病理指标得分均

降低, 且观察组低于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 两组胃粘膜病理评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ , 分)

组别	炎症		腺体萎缩		病变活动度		肠上皮化生	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 ( $n = 58$ )	2.36 ± 0.65	1.20 ± 0.33*	2.46 ± 0.81	0.93 ± 0.27*	2.83 ± 0.50	1.40 ± 0.28*	1.95 ± 0.28	0.63 ± 0.18*
对照组 ( $n = 61$ )	2.20 ± 0.19	1.76 ± 0.28*	2.31 ± 0.10	1.25 ± 0.39*	2.70 ± 0.36	1.63 ± 0.51*	2.04 ± 0.51	1.02 ± 0.09*
$t$ 值	1.842	9.999	1.435	5.179	1.634	3.028	1.185	15.060
$P$ 值	0.068	<0.001	0.154	<0.001	0.105	0.003	0.239	<0.001

\*  $P < 0.05$ , 与同组治疗前比较。

## 2.2 两组机体炎症水平比较

治疗前, 两组患者的 IL-32、IL-6 浓度比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。治疗后, 两组血清 IL-32、IL-6 水平均降低, 且观察组低于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 两组患者血清炎症指标水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	IL-32 (pg/mL)		IL-6 (ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 ( $n = 58$ )	78.60 ± 10.59	40.36 ± 6.80*	70.04 ± 5.06	35.04 ± 1.95*
对照组 ( $n = 61$ )	76.38 ± 7.11	51.29 ± 3.74*	72.69 ± 10.52	43.75 ± 8.10*
$t$ 值	1.349	10.936	1.737	7.971
$P$ 值	0.180	<0.001	0.085	<0.001

\*  $P < 0.05$ , 与同组治疗前比较。

表 4 两组治疗前后 HIF-1 $\alpha$ 、CGRP 以及 PG I/PG II 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	HIF-1 $\alpha$ (pg/mL)		CGRP (ng/L)		PG I ( $\mu$ g/L)		PG II ( $\mu$ g/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 ( $n = 58$ )	50.36 ± 6.79	25.30 ± 6.87*	26.04 ± 3.81	40.69 ± 10.11*	54.99 ± 7.92	105.73 ± 10.54*	18.90 ± 3.24	11.69 ± 0.38*
对照组 ( $n = 61$ )	53.60 ± 10.28	29.71 ± 4.10*	25.73 ± 6.25	36.47 ± 6.49*	58.26 ± 10.50	87.74 ± 2.90*	17.54 ± 4.88	13.05 ± 2.64*
$t$ 值	2.018	4.277	0.325	2.723	1.911	12.832	1.782	3.884
$P$ 值	0.046	<0.001	0.746	0.007	0.059	<0.001	0.077	<0.001

\*  $P < 0.05$ , 与同组治疗前比较。

表 5 两组患者不良反应的对比 [ $n$  (%) ]

组别	头昏	失眠	皮疹	便秘	轻微腹胀	恶心呕吐	合计
观察组 ( $n = 58$ )	2(3.45)	0(0.00)	0(0.00)	4(6.9)	0(0.00)	5(8.62)	11(18.97)
对照组 ( $n = 61$ )	1(1.64)	1(1.64)	0(0.00)	3(4.92)	1(1.64)	3(4.92)	9(14.75)
$\chi^2$ 值							0.377
$P$ 值							0.539

## 2.5 两组 Hp 清除率比较

观察组 Hp 清除率为 96.55% (56/58), 对照组为 83.61% (51/61)。观察组高于对照组, 差异具有统计学意义 ( $t = 5.495, P < 0.05$ )。

## 3 讨论

Hp(+)CAG 患者胃粘膜上皮受到反复损伤, 固有腺体数量减少, 因此病程易于迁延, 难以治愈<sup>[9]</sup>。患者可能存在胃部胀满不适, 胃出血, 胃溃

## 2.3 两组血清 HIF-1 $\alpha$ 、CGRP 以及 PG I/PG II 水平比较

治疗前, 两组 HIF-1 $\alpha$ 、CGRP、PG I 及 PG II 均无统计学差异 ( $P > 0.05$ )。治疗后, 两组 HIF-1 $\alpha$ 、PG II 均下降, 且观察组低于对照组; PG I、CGRP 均升高, 且观察组高于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 4。

## 2.4 两组不良反应发生情况比较

观察组不良反应总发生率为 18.97%, 对照组为 14.75%, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 5。

疡, 贫血及心理障碍等症状, 严重影响其生活质量。虽然采用促进胃肠动力的药物和抗生素, 可以改善胃肠道蠕动, 但该治疗方案易出现复发和耐药性等问题<sup>[10]</sup>。因此, 本研究引入胃苏颗粒和四联法联合治疗方案, 旨在探索更为有效的 Hp(+)CAG 治疗方案。

本研究显示, 两组患者治疗后胃粘膜病变活动度、肠上皮化生以及腺体萎缩均较治疗前改善, 且观察组改善程度大于对照组。由此可见, 胃苏颗粒辅助治疗可进一步改善 Hp(+)CAG 患者的机体功能。分析其原因可能是因为胃苏颗粒的主要成分为紫苏梗、香橼、香附、陈皮、佛手、枳壳、槟榔以及炒鸡内金<sup>[11]</sup>, 其中紫苏梗归肺、脾经, 性温, 属于理气药, 可理气宽中、止痛; 香橼舒肝理气、宽中化痰, 现代医学发现香橼挥发油(香叶醛、柠檬烯等)对胃肠道有温和刺激作用, 促进胃肠蠕动和消化液分泌, 排除积

气<sup>[12]</sup>;香附行气化湿、活血化瘀,陈皮理气开胃,燥湿化痰,可治脾胃病,调节消化系统功能;佛手、枳壳合用可疏肝理气、和胃止痛,槟榔降气行滞、行水化湿,炒鸡内金消食化积,健运脾胃,以上诸多药材共奏和胃理气之效。此外,阿莫西林克拉维酸钾、枸橼酸铋钾胶囊、克拉霉素分散片等为 CAG 的常用治疗药物,如阿莫西林克拉维酸钾有效抑制 Hp 的生长,有助于抑制炎症;艾司奥美拉唑镁肠溶片可以调节肠道功能,缓解恶心、消化不良等症状,同时也可以抑制 Hp 繁殖<sup>[13]</sup>。因而中西医结合治疗可从不同层面改善 Hp(+)CAG 疾病症状,有效促进患者胃肠功能恢复。本研究还显示,观察组治疗后外周血炎症因子 IL-32、IL-6 均低于对照组,提示联合方案对 Hp(+)CAG 患者机体炎症改善作用更为显著。炎症因子参与胃粘膜内皮细胞损伤过程,对于慢性炎症性疾病而言,血清炎症因子表达水平与其疾病进展相关。联合方案对 Hp(+)CAG 患者炎症水平的改善,可能与该组患者胃肠功能修复、免疫功能增强有关。

本研究中,观察组 HIF-1 $\alpha$  较对照组降低,同时 CGRP 水平较后者显著升高。HIF-1 $\alpha$  属于促血管生成因子,可通过编码血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)基因而刺激机体 VEGF 表达,可刺激血管新生、增加血管通透性。王坤等<sup>[14]</sup>表示,HIF-1 $\alpha$  在胃癌患者中高度表达,且其血清浓度与 CAG 病变进展相关。同时,CGRP 是一种小分子肽脂蛋白,可以发挥微血管扩张和保护血管的作用,调节血压、排钠元素、抗炎作用、促进新陈代谢和减少氧化应激,并减少心脑血管病发作及发展。CGRP 可作为舒血管活性肽以介导一氧化氮、前列腺素合成分泌,同时还能调节胃肠激素和胃酸的分泌,保护胃粘膜<sup>[15]</sup>。胃苏颗粒联合四联法可显著促进 Hp(+)CAG 患者胃肠功能改善,这可能与香橼、陈皮和炒鸡内金等可调节胃肠功能的药物作用有关。本研究还显示,观察组治疗后 PG I 高于对照组、PG II 低于对照组。PG I、PG II 具备多种生理功能,可帮助身体维持正常的胃酸分泌水平、保护胃黏膜免受粘液内细菌的侵害,以及保护胃壁免受消化液的腐蚀。同时还能增强消化系统的免疫反应,促进消化和吸收营养物质,联合方案对消化系统功能的改善作用可见一斑。此外,本研究还表明,两组患者的不良反应发生率无明显差异,且均为轻微症状,在得到及时救治后均缓解,两种治疗方案的安全性均较高。同时观察组治疗后 Hp 转阴率高于对照组,这可能与机体免疫功能增强有关。

综上,胃苏颗粒联合四联法可有效改善 Hp(+)CAG 患者临床症状,下调血清 HIF-1 $\alpha$ 、CGRP 及炎症因子表达,有利于提高 Hp 转阴率,改善患者预后。

#### 参考文献

- [1] 张帆,唐友明,郑景辉,等.安胃汤对慢性萎缩性胃炎大鼠 YTHDF1 和 YTHDF2 表达的影响[J].重庆医学,2023,52(1):1-5.
- [2] Goldenring JR, Mills JC. Cellular plasticity, reprogramming, and regeneration: Metaplasia in the stomach and beyond[J]. Gastroenterology, 2022, 162(2): 415-430.
- [3] Di Mario F, Rodriguez-Castro KI, Franceschi M, et al. Improvement of symptoms in patients affected by chronic atrophic gastritis using L-cysteine (acetium®) [J]. Digestive Diseases, 2023, 41(2): 198-205.
- [4] 张铁斐,于森,杨乔瑞,等.从伏邪理论探讨幽门螺旋杆菌感染与慢性萎缩性胃炎的关系[J].中国中医基础医学杂志,2022,28(4):562-564,629.
- [5] 方慧,刘俊宏,符博雅,等.经方对慢性萎缩性胃炎的病名、病机和治法探讨[J].陕西中医,2022,43(11):1625-1627.
- [6] 宋增杰,王斌,林吉品.林吉品辨治慢性萎缩性胃炎案3则[J].江苏中医药,2022,54(7):54-56.
- [7] 梁秋,兰鹏,杨闯,等.胃苏颗粒联合四联疗法治疗慢性萎缩性胃炎临床研究[J].国际中医中药杂志,2019,41(7):688-691.
- [8] 李军祥,陈諳,吕宾,等.慢性萎缩性胃炎中西医结合诊疗共识意见(2017年)[J].中国中西医结合消化杂志,2018,26(2):121-131.
- [9] Botezatu A, Bodrug N. Chronic atrophic gastritis: an update on diagnosis [J]. Medicine and Pharmacy Reports, 2021, 94(1): 7-14.
- [10] 秦文彪,胡金鑫,周秋兵,等.慢性萎缩性胃炎中医证候分型与血清同型半胱氨酸指标分布规律的研究及 OLGA 风险分期因素分析[J].中国中医基础医学杂志,2022,28(12):2007-2010.
- [11] 王鸣,吴丽丽,周庆,等.胃苏颗粒联合四联疗法对 Hp 阳性慢性萎缩性胃炎患者血清胃肠激素和胃黏膜 COX-2、NF- $\kappa$ B 表达的影响[J].现代生物医学进展,2022,22(10):1856-1859,1864.
- [12] 唐承璐,吕小红.胃苏颗粒联合维酶素治疗慢性萎缩性胃炎的临床研究[J].现代药物与临床,2019,34(7):2002-2005.
- [13] 傅岩,许超,杨淑玲.胃苏颗粒联合含铋剂四联方案对消化性溃疡患者的临床疗效[J].中成药,2021,43(12):3351-3354.
- [14] 王坤,马林,汪花,等.基于缺氧诱导因子-1 $\alpha$ 和血管内皮生长因子探讨穴位埋线改善慢性萎缩性胃炎胃黏膜淤血的机制[J].针刺研究,2020,45(5):384-388.
- [15] 朱春花,吕国强.益气化痰解毒法对老年 Hp 相关慢性萎缩性胃炎患者血清 PG I/PG II、HIF-1 $\alpha$ 、VEGF 水平的影响[J].中国老年学杂志,2022,42(3):573-577.

(收稿日期:2023-03-21

修回日期:2023-05-02)