

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2024.12.015

❖ 临床研究 ❖

补中益气方联合四联疗法对幽门螺旋杆菌阳性慢性萎缩性胃炎患者的疗效及作用机制

陈思宇, 蔡红旋, 张双喜

(广州中医药大学顺德医院消化内科, 广东 佛山 528300)

【摘要】目的: 探讨补中益气方联合四联疗法对幽门螺旋杆菌(HP)阳性(+)慢性萎缩性胃炎(CAG)患者的疗效及作用机制。**方法:** 选取 60 例 Hp(+)CAG 患者为研究对象,按照治疗方案不同分为对照组与观察组,每组各 30 例。对照组患者给予四联疗法(2 周)+胃复春片治疗;观察组患者给予四联疗法(2 周)+补中益气方治疗,疗程均为 3 个月。比较两组患者临床疗效、临床症状评分(中医证候积分及胃镜黏膜评分)、血清前列腺素 E₂(PGE₂)、降钙素基因相关肽(CGRP)和炎症因子[核因子-κB(NF-κB)、白细胞介素 6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α(TNF-α)]水平及不良反应发生情况。**结果:** 观察组患者总有效率高于对照组(93.33% vs. 73.33%, $P < 0.05$)。治疗 3 个月后,观察组患者中医证候积分、胃镜黏膜评分及血清 IL-6、TNF-α 水平均低于对照组($P < 0.05$);血清 PGE₂、CGRP 水平高于对照组($P < 0.05$)。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论:** 四联疗法基础上联用补中益气方治疗 Hp(+)CAG 患者疗效较好,机制可能与上调胃黏膜保护因子水平、降低炎症因子水平有关。

【关键词】 慢性萎缩性胃炎;四联疗法;补中益气方;炎症因子;幽门螺旋杆菌;前列腺素 E₂

【中图分类号】 R245.9 **【文献标志码】** A

Effect and mechanism of Buzhong Yiqi Decoction combined with quadruple therapy on helicobacter pylori (+) chronic atrophic gastritis

CHEN Si-yu, CAI Hong-xuan, ZHANG Shuang-xi

(Department of Gastroenterology, Shunde Hospital of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Foshan 528300, Guangdong, China)

【Abstract】Objective: To observe the effect of Buzhong Yiqi Decoction on helicobacter pylori (Hp) (+) chronic atrophic gastritis (CAG) on the basis of quadruple therapy, and to explore the possible mechanism. **Methods:** 60 patients with Hp (+) CAG were divided into control group and observation group according to the different treatment options received, with 30 cases in each group. Both groups were treated with quadruple therapy. In addition, the control group was treated with Weifuchun Tablets + quadruple therapy, and the observation group was treated with Buzhong Yiqi Decoction + quadruple therapy. Both groups were treated for 3 months. The clinical efficacy, clinical symptom score (TCM syndrome scores, gastroscopy mucosal scores), serum prostaglandin E₂ (PGE₂), calcitonin gene-related peptide (CGRP), inflammatory indexes [NF-κB, interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor-α (TNF-α)] levels, and adverse reactions were compared between the two groups. **Results:** The total effective rate of the observation group was higher than that of the control group (93.33% vs. 73.33%, $P < 0.05$). After 3 months of treatment, the TCM syndrome score, gastroscopic mucosal score, and the levels of serum IL-6 and TNF-α of the observation group were lower than those of the control group ($P < 0.05$). The levels of serum PGE₂ and CGRP in the observation group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** On the basis of quadruple therapy, Buzhong Yiqi Recipe is effective in the treatment of Hp (+) CAG patients, the mechanism may be related to the up-regulation of gastric mucosal protective factors and the reduction of inflammation.

【Key words】 Chronic atrophic gastritis; Quadruple therapy; Buzhong Yiqi Formula; Inflammatory factors; Helicobacter pylori; Prostaglandin E₂

慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)是常见的慢性炎症性胃病,主要病理特征为胃

黏膜萎缩性病变,可引起反酸、胃脘疼痛等症状,给患者造成极大痛苦。CAG 还被认为是癌前病变,可

基金项目:广东省中医药局科研项目(20212225);广东省佛山市自筹经费类科技创新项目入库培育项目(20220001004385)

作者简介:陈思宇(1998-),女,硕士研究生。E-mail:1046972043@qq.com

通讯作者:张双喜。E-mail:zhangsx81@163.com

进展为胃癌。研究^[1]显示,约 2% 的 CAG 患者会出现癌变,对患者身心健康构成严重威胁。因此,早期积极治疗 CAG,对于改善患者预后具有重要意义。幽门螺杆菌(helicobacter pylori, Hp)感染在 CAG 的发病中有关键作用^[2]。目前, Hp(+)CAG 的治疗以根治四联疗法为主,能有效改善临床症状,但对胃黏膜病理改变的修复效果有限,且不良反应明显^[3]。中医药对慢性胃炎在减轻症状、保护胃黏膜、预防复发等方面有独特优势,且不良反应少,受到广泛认可。中医认为, CAG 归属为“胃痞”“胃脘痛”等范畴,病位在胃,由于脾胃损伤,使气血生化不足,日久出现脾胃虚弱证,故应注重脾胃的调治^[4]。补中益气方是治疗脾虚气陷证的中医经典方,对脾胃功能恢复有良好促进作用^[5],但关于其对 Hp(+)CAG 的治疗研究尚少。本研究旨在探讨补中益气方联合四联疗法对 Hp(+)CAG 患者的疗效及作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2022 年 1 月至 2023 年 12 月广州中医药大学顺德医院收治的 60 例 Hp(+)CAG 患者为研究对象,按照治疗方案不同分为对照组与观察组,每组各 30 例。本研究经院伦理委员会审核批准,患者知情同意。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。纳入标准:(1) 满足指南^[6]中关于 CAG 诊断标准;(2) 经 13C 呼气试验确诊为 Hp(+);(3) 满足脾胃虚弱中医辨证标准^[7],具备主症(胃脘胀满或胃隐痛,嗝气吐酸),具备至少两项次症(食少纳呆,倦怠乏力,便溏、气短懒言),舌脉表现为舌质淡、脉细缓;(4) 年龄 ≥ 18 岁。排除标准:(1) 伴有其他严重胃肠道疾病;(2) 严重心肝肾功能不全;(3) 孕妇或哺乳期女性;(4) 严重精神障碍;(5) 严重感染;(6) 过敏体质。

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

组别	男/女	年龄(岁)	体质量指数(kg/m ²)	病程(月)	胃体萎缩/胃窦萎缩
观察组(n=30)	16(53.33)/14(46.64)	45.69 \pm 6.36	23.54 \pm 2.76	10.26 \pm 2.34	16(53.33)/14(46.64)
对照组(n=30)	18(60.00)/12(40.00)	46.12 \pm 5.97	23.12 \pm 2.49	10.78 \pm 2.19	17(56.67)/13(43.33)
t/ χ^2 值	0.272	0.270	0.619	0.889	0.067
P 值	0.602	0.788	0.538	0.378	0.795

1.2 方法

两组患者均给予四联疗法,即艾司奥美拉唑(青岛百洋制药有限公司)40 mg + 克拉霉素分散片(哈药集团制药六厂)0.5 g + 阿莫西林胶囊(哈药集团制药总厂)1 g + 枸橼酸铋钾(广东岭南制药有限公司)0.3 g, 2 次/d, 连续服用两周。在此基础上,对照组患者给予胃复春片(杭州胡庆余堂药业有限公司)治疗,4 片/次,3 次/d;观察组患者给予补中益气方治疗(汤方组成:黄芪 30 g,党参、白术、赤芍、蒲公英、薏苡仁、石菖蒲各 15 g,柴胡、升麻、陈皮、半夏各 10 g,甘草 3 g,乏力甚者,加太子参 10 g,茯苓 10 g;食欲低下明显者,加砂仁 6 g,反酸甚者,加瓦楞子 10 g),1 剂/d,水煎取汁 300 mL,分两次服用。两组患者均治疗 3 个月。

1.3 观察指标

(1) 临床疗效:治疗后,中医证候积分下调 $\geq 95\%$,且内镜检查显示正常为治愈; $75\% \leq$ 中医证候积分下调 $< 90\%$,且胃黏膜病变范围减小 $\geq 75\%$ 为显效; $30\% \leq$ 中医证候积分下调 $< 75\%$,且胃黏膜病变范围减小 $\geq 50\%$ 为有效;未达到以上标准为无效。总有效率 = (治愈 + 显效 + 有效) 例数 / 总例数 $\times 100\%$ 。(2) 临床症状评分^[8]:治疗前及治疗 3 个月

后分别对患者主症(胃脘胀满或胃隐痛,嗝气吐酸)、次症(食少纳呆,倦怠乏力,便溏、气短懒言等)程度进行评估,主症按无、轻、中、重度计 0、2、4、6 分,次症按无、轻、中、重度计 0、1、2、3 分,各项得分之和为中医证候积分;胃黏膜胃镜病理评分包括腺体萎缩、异型增生、肠上皮化生等,按无、轻、中、重度计 0、1、2、3 分,各项得分之和即为胃镜黏膜评分。(3) 胃黏膜保护因子水平:治疗前及治疗 3 个月后采集患者空腹静脉血 3 mL,离心取血清,采用酶联免疫吸附法测定前列腺素 E₂(PGE₂)及降钙素基因相关肽(CGRP)水平。(4) 炎症因子水平:治疗前及治疗 3 个月后采用酶联免疫吸附法测定血清核因子 κ B(NF- κ B)、白细胞介素 6(IL-6)及肿瘤坏死因子 α (TNF- α)水平。(5) Hp 根除率:治疗 3 个月后,通过 13C 呼气试验评估 Hp 根除情况, Hp-DOB 值阴性则判定为转阴。(6) 不良反应发生情况:包括恶性、呕吐、腹泻等。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 24.0 软件对数据进行处理与分析。计量资料符合正态分布且方差齐性,以 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较行独立样本 t 检验,组内比较行配对样本 t 检验;计数资料以 [$n(\%)$] 表示,组间比较行独

立样本 χ^2 检验或校正 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

观察组患者临床总有效率高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2 = 4.320, P = 0.038$)。见表2。

表2 两组患者临床疗效比较[n(%)]

组别	治愈	显效	有效	无效	总有效
观察组(n=30)	9(30.00)	12(40.00)	7(23.33)	2(6.67)	28(93.33)
对照组(n=30)	4(13.33)	8(26.67)	10(33.33)	8(26.67)	22(73.33)

2.2 两组患者临床症状评分比较

治疗前,两组患者中医证候积分及胃镜胃黏膜评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗3个月后,两组患者中医证候积分及胃镜胃黏膜评分均降低($P < 0.05$),且观察组低于对照组($P < 0.05$)。见表3。

表3 两组患者临床症状评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	中医证候积分		胃镜黏膜评分	
	治疗前	治疗3个月后	治疗前	治疗3个月后
观察组(n=30)	17.84 \pm 2.34	5.23 \pm 0.84*	5.42 \pm 1.05	2.19 \pm 0.62*
对照组(n=30)	17.61 \pm 2.29	7.26 \pm 1.57*	5.37 \pm 0.95	3.24 \pm 0.73*
t值	0.385	6.244	0.193	6.005
P值	0.702	<0.001	0.847	<0.001

* $P < 0.05$,与同组治疗前比较。

2.3 两组患者胃黏膜保护因子水平比较

治疗前,两组患者PGE₂及CGRP水平比较,差

异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗3个月后,两组患者血清PGE₂及CGRP水平均升高($P < 0.05$),且观察组高于对照组($P < 0.05$)。见表4。

表4 两组患者胃黏膜保护因子水平比较($\bar{x} \pm s$,ng/L)

组别	PGE ₂		CGRP	
	治疗前	治疗3个月后	治疗前	治疗3个月后
观察组(n=30)	28.26 \pm 4.38	42.64 \pm 6.12*	22.36 \pm 4.35	38.41 \pm 5.62*
对照组(n=30)	29.17 \pm 5.21	35.74 \pm 5.69*	21.87 \pm 4.46	29.74 \pm 5.17*
t值	0.732	4.523	0.431	6.219
P值	0.467	<0.001	0.668	<0.001

* $P < 0.05$,与同组治疗前比较。

2.4 两组患者炎症因子水平比较

治疗前,两组患者血清IL-6、NF- κ B和TNF- α 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗3个月后,两组患者血清IL-6、NF- κ B和TNF- α 水平均下降($P < 0.05$),且观察组低于对照组($P < 0.05$)。见表5。

2.5 两组患者Hp转阴率比较

治疗3个月后,观察组患者Hp转阴28例(93.33%),对照组Hp转阴23例(76.67%)。两组患者Hp转阴率比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 3.268, P = 0.071$)。

2.6 两组患者不良反应情况比较

治疗期间,观察组患者发生恶心3例,呕吐、腹泻各1例;对照组患者发生恶心2例,呕吐1例。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义(16.67% vs. 10.00%, $\chi^2_{校正} = 0.144, P = 0.704$)。

表5 两组患者炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	NF- κ B (ng/mL)		IL-6 (pg/mL)		TNF- α (pg/mL)	
	治疗前	治疗3个月后	治疗前	治疗3个月后	治疗前	治疗3个月后
观察组(n=30)	15.21 \pm 3.24	7.25 \pm 2.16*	72.54 \pm 9.34	45.25 \pm 7.12*	52.36 \pm 7.25	23.69 \pm 4.18*
对照组(n=30)	14.89 \pm 2.94	9.11 \pm 2.31*	70.76 \pm 9.21	51.45 \pm 8.27*	51.87 \pm 8.41	32.69 \pm 5.27*
t值	0.401	3.221	0.743	3.112	0.242	7.329
P值	0.690	0.002	0.460	0.003	0.810	<0.001

* $P < 0.05$,与同组治疗前比较。

3 讨论

CAG在中医归属于“胃痞”“胃脘痛”等范畴。关于该病病因,中医古籍有相关记载,《医学正传·胃脘痛篇》云:“胃病者,胃脘当心而痛……情志不舒,七情九气触于内而所致”;《景岳全书》中曰:“胃脘痛证,多因气不顺所致”;《杂病源流犀浊》中曰:“痞满,乃脾病也,本为脾气虚,加之气郁运化,而致病”。现代中医学者对CAG也有较多研究,对其病因病机也有深刻认识,多认为饮食不节、情志不畅、

起居无时等所致的脾胃虚弱与CAG发病密切相关。郝海蓉等^[9]认为,脾胃气虚是CAG的发病基础,气虚贯穿于CAG的整个发病过程。马丹等^[10]也指出,脾虚和气滞是CAG的基本病机。CAG属于本虚标实之证,本为脾胃气虚,标为痰湿、血瘀等,脾胃虚弱使得水谷精微运化失司,气机郁致,气血生化不足,日久则致病,故治宜以健脾益气为主。

补中益气方中,黄芪、党参能够补气健脾,白术、薏苡仁健脾化湿,赤芍清热凉血、祛瘀止痛,蒲公英能够清热解毒,石菖蒲化湿和胃,柴胡能够疏肝解

郁,升麻、陈皮健脾理气、燥湿化痰,半夏祛痰燥湿、降逆止呕,并以甘草调和诸药,全方共奏健脾和胃、益气宽中的功效,契合 CAG 之病机。药理研究^[11-13]发现,黄芪有免疫调节、抗菌、抗炎的作用,可通过抑制炎症反应和促进胃肠激素的分泌而对 CAG 产生治疗作用;党参中糖类成分能够促进胃肠功能的恢复;白术中多糖物质具有抗炎镇痛作用,白术内酯对胃黏膜有保护作用;蒲公英抗菌、抗炎,对胃黏膜修复有促进作用。

PGE₂ 是一种胃黏膜保护因子,能通过增强胃黏膜的屏障防御功能,使血液灌注量增加,进而对胃黏膜功能产生保护作用^[14-16]。本研究结果显示,应用补中益气方四联疗法治疗 CAG 能够上调患者血清 PGE₂、CGRP 水平,提示保护胃黏膜损伤可能是联用补中益气方改善胃黏膜病理状况和提高疗效的相关机制。

在 CAG 发生发展中,炎症反应发挥着重要作用^[17]。NF- κ B 作为一种转录因子,在介导着炎症反应过程,能够通过调控 IL-6、TNF- α 等炎症因子的表达,促进炎症反应,并参与胃炎黏膜病变的加重及进展为胃癌的过程^[18]。IL-6、TNF- α 均为重要的促炎因子,能介导机体损伤,促进胃黏膜炎症的发展,诱导胃黏膜固有腺体凋亡,进而使腺体萎缩加重^[19]。本研究结果显示,应用补中益气方联合四联疗法治疗能够降低 CAG 患者血清 NF- κ B、IL-6、TNF- α 水平,减轻炎症,可能是其提高疗效的重要原因。Hp (+) 是 CAG 的重要病因,伴 Hp (+) 的 CAG 患者炎症反应、胃黏膜萎缩往往更严重^[20],故有效根除 Hp 尤为重要。本研究中,应用补中益气方联合四联疗法治疗的患者转阴率达到 93.33%,但与对照组比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),可能与研究样本量较少有关。此外,应用补中益气方联合四联疗法治疗不会使不良反应增加,安全性有保障。

综上,脾胃虚弱型 Hp (+) 的 CAG 患者使用补中益气方联合四联疗法治疗,能有效调节胃黏膜保护因子表达,降低炎症水平,改善临床症状和胃黏膜病理状况,提高疗效。

参考文献

[1] Song H, Ekhedden IG, Zheng Z, et al. Incidence of gastric cancer among patients with gastric precancerous lesions: observational cohort study in a low risk western population[J]. *BMJ*, 2015, 351: h3867.

[2] 胡艳霞, 山韦喜, 丁建红, 等. 幽门螺杆菌感染导致功能性消化不良的分子机制研究[J]. *遵义医科大学学报*, 2022, 45(5): 586-590.

[3] 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- κ B 表达的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2022, 22(10): 1856-1859, 1864.

[4] Weng J, Wu XF, Shao P, et al. Medicine for chronic atrophic gastritis: a systematic review, meta- and network pharmacology analysis [J]. *Annals of Medicine*, 2023, 55(2): 2299352.

[5] 孔维枝, 相宏杰, 张海东, 等. 名中医曹志群基于“虚、瘀、毒”理论防治慢性萎缩性胃炎“炎、癌”转化经验[J]. *陕西中医*, 2023, 44(10): 1443-1447.

[6] 史琳琳, 郑嫻. 基于古代文献分析补中益气汤的主治疾病[J]. *中成药*, 2023, 45(2): 652-656.

[7] 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.

[8] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准: ZY/T001. 1-001. 9-94[M]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 9.

[9] 郝海蓉, 吕国泰. 吕国泰教授治疗慢性萎缩性胃炎的临床经验[J]. *时珍国医国药*, 2020, 31(3): 723-725.

[10] 马丹, 周斌. 周斌应用胆气春升理论治疗慢性萎缩性胃炎经验撷英[J]. *中华中医药杂志*, 2020, 35(10): 4989-4992.

[11] 董天雄, 余壮明. 黄芪多糖对慢性萎缩性胃炎大鼠蛋白酪氨酸激酶 1/信号转导子与激活子 3 信号传导通路的影响[J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(22): 3764-3768.

[12] 李多, 于永强, 高会斌, 等. 白术内酯 I 对慢性萎缩性胃炎大鼠胃黏膜保护作用[J]. *河北中医药学报*, 2016, 31(3): 5-8.

[13] 王浩, 方芳, 王杰鹏, 等. 芍药八味汤对慢性萎缩性胃炎大鼠胃黏膜保护作用的机制研究[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2021, 27(4): 570-572, 663.

[14] 马玉红, 唐媛媛, 李玉珍, 等. 前列腺素 E₂ 和还原型谷胱甘肽在慢性萎缩性胃炎胃黏膜中动态变化的临床研究[J]. *宁夏医学杂志*, 2020, 42(10): 892-894.

[15] 金佳燕, 钟欢, 刘倩, 等. 不同针灸方法对慢性萎缩性胃炎大鼠“足三里”穴区局部梅克尔细胞标记物及神经肽表达的影响[J]. *针刺研究*, 2022, 47(3): 203-208.

[16] 徐雨璇, 严展鹏, 徐婷婷, 等. 健脾益气方对慢性萎缩性胃炎脾虚证大鼠胃组织的影响[J]. *中国医药导报*, 2021, 18(21): 4-7, 32, 197-198.

[17] Shi Y, Wei N, Wang K, et al. Diagnostic value of artificial intelligence-assisted endoscopy for chronic atrophic gastritis: a systematic review and meta-analysis [J]. *Frontiers in Medicine*, 2023, 10: 1134980.

[18] Zhang J, Huang K, Zhong G, et al. Acupuncture Decreases NF- κ B p65, miR-155, and miR-21 and Increases miR-146a Expression in Chronic Atrophic Gastritis Rats [J]. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2016, 2016: 9404629.

[19] 李学永, 康维娜, 温进平, 等. 白芍总苷对慢性萎缩性胃炎大鼠胃黏膜的保护作用及机制[J]. *现代中西医结合杂志*, 2023, 32(12): 1638-1644, 1740.

[20] Zhu F, Zhang X, Li P, et al. Effect of Helicobacter pylori eradication on gastric precancerous lesions: a systematic review and meta-analysis [J]. *Helicobacter*, 2023, 28(6): e13013.

(收稿日期: 2024-05-26

修回日期: 2024-07-25)