DOI:10.16016/j.1000-5404.1995.05.001

幽门螺杆菌相关性胃炎及消化性溃疡治疗研究*

论著

徐采朴 陈洁平 徐 辉 胡文华 (第三军医大学附属西南医院消化内科)重庆,630038

提 要 采用随机对照的方法研究了中药(胃病冲剂)和小剂量三联疗法对慢性胃炎(CG)、消化性溃疡(PU)的疗效及幽门螺杆菌(Hp)清除和根除率,并进行了6～18月随访的远期疗效观察,206例CG,98例DU及91例GU,均随机分为胃病冲剂、三联疗法及对照组;疗程四周。81例PU获6～18月随访结果Hp根除率:胃病冲剂组53.85%,三联组69.83%,显著高于对照组($P<0.01$)。DU及GU愈合率:胃病冲剂组79.31%、68.18%;三联组88.89%、81.81%;对照组72.08%、65.30%。胃病冲剂及三联疗法根除Hp后溃疡复发率:6个月后根除者12.50%,未根除者50.00%;12月后根除者10.53%;12月后根除者10.53%,未根除者为55.00%($P<0.01$);18月后根除者1/8例,未根除者5/12例。冲剂组未发现副作用,三联组副作用少且轻微(8.96%)。本组资料表明:胃病冲剂和三联疗法均为安全、有效的抗Hp治疗方法。

关键词 幽门螺杆菌感染;慢性胃炎;消化性溃疡

中图法分类号 R573.3

自从1983年Warren和Marshall分离出幽门螺杆菌(Hp)后,10年来,Hp与慢性胃炎(CG)及消化性溃疡(PU)的关系业已确立。跨入第二个10年,提高抗Hp治疗的效果是当前研究的重要课题之一。传统的三联疗法对Hp根除率有了提高,但耐药性及副作用高、价昂等使期受到了一定的限制。因此,在中西药物中寻求高效、低毒、价廉,适合我国国情的疗法确有重要的实际意义。笔者采用中药(胃病冲剂)及小剂量三联疗法,对395例CG及PU进行近期及远期疗效研究,以期探索新的抗Hp疗法。

1 材料与方法

1.1 病例选择

1992年3月到1994年12月,因上消化道症状行胃镜检查的门诊病人595例,随机分组治疗,其中完成Hp根除治疗者395例。男259例,女136例,年龄19～74岁,平均41.4岁。慢性浅表性胃炎(CSG)139例,慢性萎缩性胃炎(CAC)67例,十二指肠溃疡(DU)98例,胃溃疡(GU)31例。凡有胃大部切除史、近期使用过抗生素、铋剂或制酸药者,或有上消化道大出血、幽门梗阻等严重并发症者、肝肾功能不全、肿瘤病人及孕妇均不列入研究。

1.2 实验方法及内容

1.2.1 分组与治疗方案 对接受治疗的CG和PU395例病人随机分组。CG分三组:①三联组(77例)、服且CBS(德诺)120 mg,4/d、四环素250 mg,4/d、呋喃唑酮10 mg,4/d;②中药组(74例),服胃病冲剂(以大黄、黄连等中药为主)17 g,2/d;③对照组(55例),服维酶素5片3/d。PU分三组:①三联组(67例),与CG三联组相同;②中药组(60例),与CG中药组相同;③对照组(62例),服雷尼替丁150 mg,2/d。治疗期间停服其他药物,疗程4周,于治疗前、治疗结束时及停药1月后进行胃镜和活检。胃镜检查5 d内作^{14}C－尿素呼气试验(^{14}C－UBT)。对其中81例PU病人进行6～18个月胃镜随访。

1.2.2 临床及内镜检查 记录每例病人治疗前后上腹痛、反酸、嗳气、腹胀等症状变化,每次常规胃镜检查,记录胃、十二指肠粘膜镜下表现,溃疡者以活检钳测定溃疡大小。在距幽门口5 cm处钳取胃粘膜4块作检查。

1.2.3 微生物学Hp检查 将每例2块送检标本分别作压印片法Gimesa、染色镜检Hp及改良Skirrow法作Hp培养。

1.2.4 病理检查 HE染色分为慢性活动性胃炎及慢性非活动性胃炎。慢性胃炎采用Sipponen计分:正常0分,浅表性胃炎轻度0.5分,中度1分,重度1.5分;萎缩性胃炎轻度2分、中、重度3分。用改良W－S银染色判断Hp感染。

^{14}C－尿素呼气试验(^{14}C－UBT)采用2.5μCi ^{14}C－UBT[1]或胶囊微量法^{14}C－UBT[2]分别以20、25 min Hp阴性$\bar{x}\pm 3s$作为判断阳性的标准,前者以dpm值>110,后者以25 min dpm值>280为呼气试验阳性标准。

1.3 结果判断标准

Hp阳性:细菌培养、压印片Gimesa染色、W－S银染色、^{14}C－UBT四项中任意二项阳性即Hp阳性;Hp清除法:治疗结束时Hp消失;Hp根除:停药4周仍保持阴性。PU疗效:溃疡消失或仅留疤痕者为愈合;溃疡面积缩小1/2以上者为好转;溃疡面积缩小少于1/2或扩大者为无效。

CG疗效:以活动性改善、Sipponen计分下降及反酸症状缓解为指标。

* 全军"八五"攻关项目

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

1.4 统计学分析

所得结果采用本校数学教研室编制的计算机统计程序包中的"PDA-2"进行差异显著性检验，显著水平为 $P<0.05$，$P<0.01$。

2 结果

2.1 三种疗法对 Hp 相关性活动性慢性胃炎(Hp ACG)的影响

活动性慢性胃炎 Hp 检出率(87.34%)显著高于非活动性慢性胃炎 60.63%($P<0.01$)。三种疗法根除 Hp 与否对胃炎计分的影响见表1。未根除 Hp 者胃炎计分治疗前、治疗结束及停药1月后三组间无显著差异。胃病冲剂和三联疗法根除 Hp 后胃炎计分降低，与自身治疗前及维酶素组比较差异显著($P<0.05$，$P<0.01$)。说明根除 Hp 可使 HpACG 胃粘膜炎症程度减轻。胃病冲剂与三联疗法组治疗根除 Hp 后，胃炎计分无显著性差异，三种疗法对 HpACG 的疗效见表2。胃病冲剂及三联疗法抗 Hp 疗效(清除率分别为58.49%，75.86%，根除率分别为 52.83%和 70.69%，显著高于维酶素 $P<0.01$(清除率及根除率均为0)。胃病冲剂及三联疗法组治疗根除 Hp 后，CG 活动性改善为 61.90%，80.00%，维酶素组 CG 活动性无改善，前两者与后者比较差异显著($P<0.01$)。胃病冲剂组与三联疗法组 Hp 根除率差异不显著。胃病冲剂和三联疗法对胃炎病人临床症状缓解作用显著优于维酶素，前两者治疗结束时病人临床症状缓解率分别为64.15%、75.86%，与自身治疗前及维酶素组比较均有显著性差异($P<0.01$)。

表 1 三种疗法对 206 例慢性胃炎计分的影响($\bar{x}\pm s$)

Tab 1 The therapeutic effects on sipponen count for CG

Groups	Cases	Sipponen count ($\bar{x}\pm s$)		
		Pretreatment	After treatment	1 mon after stopping treatment
Control				
Hp^+	55	2.043±0.871	2.146±0.768	2.421±0.964
Hp^-	0			
Weibincunji				
Hp^+	25	2.101±0.743	2.245±0.981	2.347±0.582
Hp^-	28	2.186±0.785	1.406±0.821*○	0.893±0.741**○○
Triple				
Hp^+	17	1.967±0.945	2.045±0.683	2.591±0.846
Hp^-	41	2.208±0.842	1.247±0.916*○	0.913±0.542**○○

*：$P<0.05$，**：$P<0.01$ *vs* pretreatment；○：$P<0.05$，○○：$P<0.01$ *vs* control group

表 2 三种疗法对206例 Hp ACG 的疗效比较

Tab 2 The effects on Hp ACG patients in 3 groups

Groups	Hp	Cases	Active	Active improved (%)	Clearance (%)	Eradication (%)
Control	−	20	2	0		
	+	35	16	0	0	0
Weibircunji	−	21	5	1		
	+	53	21	73 (61.90)※	31 (58.49)※	28 (52.83)※
Tripple	−	19	5	1		
	+	58	30	24 (80.00)※	44 (75.86)※	41 (70.69)※

※：$P<0.01$ *vs* control group

2.2 三种疗法对 DU 的疗效

三种疗法对 Hp 相关性十二指肠溃疡(Hp ADU)的愈合率及有效率均无显著性差异。但胃病冲剂及三联疗法抗 Hp 疗效显著优于雷尼替丁($P<0.01$)见表3。

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

表 3　98例 Hp 阳性反阴性 DU 的疗效比较

Tab 3　The therapeutic effects on 98 patients with DU

Groups	Hp	Cases	Healed (%)	Improved (%)	Uneffect (%)	Total effects (%)	Clearance (%)	Eradicated (%)
Ranitidine	−	2	2	1	0	0		
	+	26	19 (73.08)	4 (15.38)	3 (11.54)	88.46	2(7.69)	0
Weibincunji	−	2	2	0	0			
	+	29	23 (73.31)	3 (10.34)	3 (10.34)	89.66	17(58.62)※	16 (55.17)※
Tripple	−	3	2	1	0			
	+	36	32 (88.89)	2 (5.55)	2 (5.55)	94.44	27 (75.00)※	25 (69.44)※

※：$P<0.01$ *vs* ranitidine

三种疗法在服药1月后 DU 的症状缓解率雷尼替丁为85.71%(24/28)，胃病冲剂87.10%(27/31)，三联疗法89.74%(35/39)，三者间无显著差异($P>0.05$)。

2.3　三种疗法对 GU 的疗效

三种疗法对 Hp 相关性胃溃疡(Hp AGU)及 Hp 阴性 GU 的治愈率及有效率均无显著性差异，但胃病冲剂和三联疗法清除及根除 Hp 的作用均显著优于雷尼替丁($P<0.01$)见表4。三种疗法治疗 GU 一月后，症状缓解率分别为：雷尼替丁64.7%(22/34)，胃病冲剂82.76%(24/29)，三联法85.71%(24/28)，三组间差异不显著($P>0.05$)。

表 4　91例 Hp 阳性与阴性 GU 的治疗结果

Tab 4　The therapeutic effects on 91 patients with GU

Groups	Hp	Cases	Healed (%)	Improved (%)	Uneffect (%)	Total effects (%)	Clearance (%)	Eradicated (%)
Ranitidine	−	8	4	1	3			0
	+	26	17 (65.38)	2 (7.69)	3 (26.92)	73.08	3 (11.54)	
Weibincunji	−	7	4	2	1			
	+	22	15 (68.18)	3 (13.63)	4 (18.18)	81.82	13 (59.09)※	12(54.35)※
Tripple	−	6	4	1	1			
	+	22	18 (81.81)	1 (4.55)	3 (13.64)	86.36	16(72.72)※	15 (68.18)※

※：$P<0.01$ *vs* ranitidine

307例 Hp 阳性病人的临床治疗显示胃病冲剂及三联疗法的 Hp 清除率(58.65%、75.00%)及根除率(53.85%及69.83%)均显著高于对照组($P<0.01$)。而治疗两组间无显著性差异($P>0.05$)。

2.4　三种疗法治疗后6～18个月随访

三种疗法治疗81例 DU 愈合后随访6、12、18个月胃病冲剂组及三联疗法组溃疡复发率均有明显低于雷尼替丁组($P<0.05$)见表5。经胃病冲剂及三联疗法根除 Hp 后，随访6、12、18个月，PU 复发率为12.5%、10.53%及12.5%，显著低于未根除组(50.00%)、55.00%及41.67%)($P<0.01$)见表6，Hp 根除后6～18月随访另再现情况为：胃病冲剂组3例，占17.65%(3/17)，2例 DU 伴溃疡复发，1例 GU；三联组5例，占29.41%(5/17)，2例 DU，其中1例伴溃疡复发，1例 GU 伴溃疡复发。

表 5　81例 DU 愈合后随访6～18个月 Hp 状态与复发

Tab 5　The follow－up (6～17 mon) in 81 patients with healed DU

Groups	6 mon			12 mon			18 mon		
	Cases			Cases			Cases		
Ranitidine	15	10	66.67	9	5	5/9 (55.6)	5	4	4/5 (80)
Hp－(5)	5	2		4	2		2	1	
Hp＋(10)	10	8		5	3		3	3	
Weibincunji	31	9	29.03※	18	6	6/18 (33.3)	10	3	3/10 (30)
Hp－(17)	16	2		9	1		4	1	
Hp＋(17)	15	9		9	5		6	2	
Tripple	31	8	25.81※	21	7	7/21 (33.3)	10	3	3/10 (30)
Hp－(19)	16	2		10	1		4	0	
Hp＋(15)	15	6		11	6		6	3	

※：$P<0.05$ *vs* eradication group

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

表 6 随访6～18个月胃病冲剂与三联疗法根除 Hp 与否和 PU 复发

Tab 6 The corelation between Hp eradication and DU relapse

Groups	6 mon			12 mon			18 mon		
	Cases			Cases			Cases		
Hp－(34)	32	4	12.50	19	2	10.53	8	1	1/8
Hp＋(32)	30	15	50.00※	20	11	55.00	12	5	5/12

※：$P<0.01$ *vs* eradication group

2.5 药物毒副作用

三联组6例病人(8.96%)出现药物副作用，CG 组2例，DU 组3例，GU 组1例，3例为便秘，食欲减退，2例恶心、呕吐，1例嘴痛，便秘，停药3～7 d 后症状消失。其余治疗组未见毒副作用发生。

3 讨论

本组三联疗法取 CBS 是基于该药对 Hp 有高度敏感性及保护胃十二指肠粘膜和降低 DU 复发率的作用[3,4]，且 CBS 也是多数三联疗法组合中的主要药物。而选用四环素是依据它在低 pH 环璋下仍有活性，不易产生耐药性及体外药敏试验 Hp 对其高度敏感，且与 CBS 联用尚有协同作用。选择呋喃唑酮是因为 Hp 对之敏感性高、耐药性低，并据文献[5,6]报道 Hp 对小剂量呋喃唑酮敏感性高、疗效好、毒副作用少。由上述药物组成的小剂量三联疗法有其特点：由于量小、毒副作用少、耐药性不像甲硝唑常见，且费用低廉，适于国情，患者易于接受。经本组较大系列，长期治疗观察表明，三种治疗对 Hp 感染的根除率高达69.83%。本组三联药物中无一抗酸制剂，而溃疡愈合率高达83.58%，尤其是根除 Hp 后复发率低，副作用又很少。与国外三篇报告[7～9]"CBS＋灭滴灵＋羟氨苄青霉素" Hp 根除率分别为55%、79%、74%，另报告[10]"BSS＋灭滴灵＋四环素"的根除率88%，而副作用多、患者不耐受高达39%，并且30%的病人常出现恶心、不适、腹泻、嘴痛和真菌感染相比，本组小剂量三联疗法 Hp 根除率与之相近，具价廉而副反应少之优点。

至于胃病冲剂以黄连、大黄为主组成复方配方、依据我们体外药敏试验[11]及文献[12]报道 Hp 对黄连高度敏感，对大黄中度敏感，两者最低抑菌、杀菌浓度为0.8%，配伍有协同作用。黄连主要成分为小檗碱，抗菌谱广，对 Hp 抑菌最强，并能对抗乙酰胆碱，有解疼作用。大黄[13]能减少胃液分泌，降低游离酸及胃蛋白的酶活性，有清除 Hp 作用，可减轻炎症程度，改善溃疡部位微循环，促进胃粘膜前列腺素 E_2 生成，有利于溃疡愈合。经对 CG、PU 134例的治疗研究表明，该药 Hp 根除率达53.85%，在消除 CG 的炎症、根除 Hp 后 CG 活动性改善及临床症状缓解方面均显著优于对照组($P<0.01$)，在 PU 治疗上，Hp 根除率显著高于对照组($P<0.01$)，而溃疡愈合率及症状缓解率均与雷尼替丁同样高。中药治疗组经较长期随访，未见毒副作用，费用更为低廉，病人服药率高，效果满意。

溃疡病复发率高是临床上的难题。我们对81例 PU 随访6～18个月的研究表明，6、12、18个月溃疡复发率胃病冲剂组和三联组显著低于雷尼替丁组。用胃病冲剂与三联疗法根除 Hp 后随访6月、12月复发率分别为12.5%，10.53%，显著低于未根除组(50.00%及55.00%) $P<0.01$。随访18个月，根除组复发为1/8，未根除组为5/12。Coghlan[14]报告 DU 愈合后随访一年复发率为59%，Hp 持续阳性者复发率为79%，Hp 阴性者为27%，与我们观察的结果一致。上述研究结果表明胃病冲剂、小剂量三联疗法 PU 复发率明显低于雷尼替丁，在治疗 CG、PU 及防止 PU 复发方面，胃病冲剂及小剂量三联疗法可与传统三联相媲美，前两者复发率低与其具有杀灭 Hp 的作用有关。根除 Hp 感染已经成为治疗 PU 的主要手段。根除 Hp 不仅可以加速 PU 愈合，而且能减少复发。本组资料，尤其是长期随访的资料，有力的证明 Hp 在溃疡复发上起着重要作用，根除 Hp 是防止溃疡复发的有效措施，给 Hp 为 PU 的病因提供了有力的证据。

胃病冲剂及小剂量三联疗法具有 Hp 根除率高，治疗 CG、PU 疗效肯定，价廉、副作用少，病人易于接受等优点，并可减少 PU 复发率，我们认为对根除 Hp、CG 及 PU 远期治疗效果方面具有很好的应用前景。

参考文献

1 徐采朴，徐 辉，程绍钧等. ^{14}C－尿素呼吸试验诊断幽门螺杆菌感染的研究. 中华内科杂志，1995；34(4)：1

2 陈洁平，徐采朴，程绍钧等. 胶囊微量法 ^{14}C－尿素呼气试验检测幽门螺杆菌感染的初步研究. 中华消化杂志，1995；18(8)：

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

47
3 Marshall BJ, Goodwin CS, Warren JR et al. Prospective double-blind trial of duodenal ulcer relaps after eradication of Campylobacter pylori. Lancet,1988;11:1437
4 徐采朴，潘绍武，王振华等.幽门弯曲菌的药物敏感试验.中华内科杂志，1989;28(9):525
5 Graham DY,Klein PK,Opekum AR et al. In vivo susceptibility of campylobacter pylori. Am J Gastroenterol,1989;84:233
6 徐采朴，刘金华，谭龙益等.小剂量呋喃酮对溃疡病的疗效及对幽门螺杆菌清除率的初步研究.第三军医大学学报，1992;14(5):452
7 Patchett S,Beattie S,Leen E et al. Eradicating Helicobacter pylori and symptoms of non-ulcer dyspepsia. Br Med J,1991;303:1238
8 Rauws EAJ, Tytgal GNJ. Cure of duodenal ulcer associated with eradication of helicobacter pylori. Lancet,1990;335:1233
9 O'Riordan T, Mathai E, Tobin E et al. Adjuvant antibiotic therapy in duodenal ulcers treated with colloidal bismuth subcitrate. Gut,1990;31:999
10 Truesdale RA, Chamberlain CE, Martin DF et al. Long-term follow-up and antibody response to treatment of patients with Helicobacter pylori. Gastroenterology,1990;98(5,part)27:A140
11 Glupczynski Y,Burette A. Drug therapy for helicobacter pylori infection: problems and pitfalls. Am J Gastroenteral,1990;85:1545
12 徐 州，周德端，段国勋等.中药对幽门螺杆菌抑杀作用的实验研究.中国医药学报，1993;8(5):25
13 施雅芳，孙振兴，张庆诚.精制大黄片对幽门螺旋菌阳性慢性胃炎和消化性溃疡疗效观察.上海医学，1992;15(4):218
14 Coghlan JG, Gilligan D, Humphries H et al. Campylobacter pylori and recurence of duodenal ulcers—a 12 months follow-up study. Lancet,1987;11:1109

(收稿:1995-06-29;修回:1995-10-05)

Study of the treatments for Helicobactor pulori-associated gastrictis and peptic ulcer

Xu Caipu, Chen Jieping, Xu Hui, Hu Wenhua (Deparement of Gastroenterology, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 630038)

Abstract The therapeutic effects of a mixture of Chinese traditional herb medicines (Berberinum, Rheum etc.) and triple therapy (CBS tetracycline and furanzolidone in small dosage) on 206 cases of chronic gastritis,98 cases of duodenal ulcer and 91 cases of gastric ulcer were compared and their effects to clear up Helicobactor pylori in these cases were also observed. A course of treatment consisted of 4 weeks. 81 cases of peptic ulcer were followed up for 6 to 18 months. It was found that the clearance rate of H pylori was 53.85% in Chinese Herb Medicine (CHM) group, 69.83% in triple therapy (TT) group and 0% in the control. The healing rate was 79.31% for duodenal ulcer (DU) and 68.18% for gastric ulcer (GU) in CHM group, 88.89% (DU) and 81.81% (GU) in TT group and 73.03% (DU) and 65.30% (GU) in the control. In the group with the clearance of H. pylori,the relapse rate of peptic ulcer was 12.50%, 10.53% and 12.5% in the 6th,12th and 18th month of follow up. While that in the group without H pylori clearance was 50.00%, 55.00% and 41.67% in the 6th,12th and 18th month of followup. No obvious side effects were observed in CHM group and a few and mild side effects in TT group. Our findings indicate that both the treatments with Chinese herb medicines and a combination of 3 western drugs are safe and efficient for gastritis and peptic ulcer.

Key words Helicobactor pyroli infection; chronic gastritis; peptic ulcer

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net