

doi:10.3969/j.issn.1674-4616.2021.05.002

温阳愈溃汤治疗脾胃虚寒型幽门螺杆菌 感染性胃溃疡临床研究^{*}

余二伟 张连贵 张毅 夏雨

驻马店市中医院消化内科,河南驻马店 463000

摘要 **目的** 探讨温阳愈溃汤治疗脾胃虚寒型幽门螺杆菌感染性胃溃疡的临床疗效。**方法** 将 100 例脾胃虚寒型幽门螺杆菌感染性胃溃疡患者按照随机数字表法分为观察组和对照组,每组 50 例。对照组采用四联疗法(胶体果胶铋+阿莫西林+奥美拉唑+克拉霉素)治疗,观察组在对照组基础上采用温阳愈溃汤治疗。治疗 6 周后,比较 2 组胃镜下溃疡直径、底部厚苔面积、再生上皮面积和溃疡周围黏膜充血面积等变化;检测 2 组血清白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、 γ 干扰素(interferon- γ , IFN- γ)、C 反应蛋白(C-reaction protein, CRP)等炎症因子水平,以及胃黏膜表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)及表皮生长因子受体(epithelial growth factor receptor, EGFR)等溃疡相关因子水平;根据胃镜检查情况评价 2 组临床疗效。**结果** 治疗后,观察组溃疡直径、底部厚苔面积、溃疡周围黏膜充血面积较治疗前缩小($P < 0.05$),且明显小于对照组($P < 0.05$);再生上皮面积较治疗前增大($P < 0.05$),且明显大于对照组($P < 0.05$)。观察组血清 IL-6、IFN- γ 、CRP 水平较治疗前降低($P < 0.05$),且明显低于对照组($P < 0.05$);胃黏膜 EGF、EGFR 水平较治疗前升高($P < 0.05$),且明显高于对照组($P < 0.05$)。观察组临床总有效率为 98.00%,明显高于对照组($P < 0.05$);观察组 Hp 根除率为 100.00%,明显高于对照组($P < 0.05$)。**结论** 温阳愈溃汤联合四联疗法治疗脾胃虚寒型幽门螺杆菌感染性胃溃疡能够明显促进溃疡愈合,提高治愈率,这可能与调节血清炎症因子水平,改善溃疡相关因子有关。

关键词 胃溃疡;温阳愈溃汤;炎症因子;表皮生长因子

中图分类号 R259 **文献标志码** A

Clinical Study on the Treatment of Deficient Cold of Spleen and Stomach Helicobacter Pylori Infectious Gastric Ulcer with Wenyang Yukui Decoction

YU Erwei, ZHANG Liangui, ZHANG Yi, XIA Yu

Department of Gastroenterology, Zhumadian City Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhumadian 463000, China

Abstract **Objective** To explore the clinical efficacy of Wenyang Yukui decoction in the treatment of gastric ulcer caused by helicobacter pylori(Hp)with syndrome of deficient cold of spleen and stomach. **Methods** A total of 100 cases of Hp infective gastric ulcer patients with deficient cold of spleen and stomach were randomly divided into observation group and control group, with 50 cases in each group. The control group was treated with quadruple therapy(colloidal pectin bismuth + amoxicillin + omeprazole + clarithromycin), and the observation group was treated with Wenyang Yukui decoction on the basis of the control group. After six weeks of treatment, the changes of gastroscopic ulcer(diameter of ulcer, area of thick moss at the bottom, area of regenerated epithelium, and area of mucosal hyperemia around the ulcer)in the two groups were compared. The levels of serum interleukin-6(IL-6), interferon- γ (IFN- γ), C-reaction protein(CRP)and ulcer-related factors such as epidermal growth factor(EGF)and

^{*} 河南省中医药科学研究专项课题(No. 2019ZY3043);河南省中医药青苗人才培养项目(No. 豫卫中医函[2020]67 号)

epithelial growth factor receptor (EGFR) in the gastric mucosa were detected. The clinical efficacy of the two groups were evaluated according to the gastroscopy situation. **Results** After treatment, the diameter of the ulcer, the area of thick moss at the bottom, and the area of hyperemia around the ulcer in the observation group were significantly smaller than those before treatment ($P < 0.05$), which were significantly smaller than those in the control group ($P < 0.05$). The area of regenerated epithelium was larger than that before treatment ($P < 0.05$), which was significantly larger than that in the control group ($P < 0.05$). The serum levels of IL-6, IFN- γ , and CRP in the observation group were lower than those before treatment ($P < 0.05$), which were significantly lower than those of the control group ($P < 0.05$). The level of EGF and EGFR in the gastric mucosal of the observation group were higher than those before treatment ($P < 0.05$), which were significantly higher than those of the control group ($P < 0.05$). The total clinical effective rate in the observation group was 98.00%, which was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). The Hp eradication rate in the observation group was 100.00%, which was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Wenyang Yukui decoction combined with quadruple therapy could significantly promote ulcer healing and improve healing rate in patients with Hp-infected gastric ulcer with syndrome of deficient cold of spleen and stomach. This may be related to the regulation of serum levels of inflammatory factors and improvement of ulcer-related factors.

Key words gastric ulcer; Wenyang Yukui decoction; inflammatory factor; epidermal growth factor

胃溃疡是临床常见的消化系统疾病,幽门螺杆菌(Hp)感染为其主要诱因。Hp 促进胃泌素分泌,导致胃黏膜上皮细胞发生炎症及免疫反应,损伤胃黏膜,从而诱发胃溃疡。四联疗法对胃溃疡虽有一定的治疗效果,但 Hp 根除率低、复发率高,原因可能与 Hp 对抗菌药物的耐药性增强有关^[1]。本课题组采用温阳愈溃汤治疗脾胃虚寒型 Hp 感染性胃溃疡取得了较好的临床疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 10 月—2020 年 12 月于驻马店市中医院就诊的脾胃虚寒型 Hp 感染性胃溃疡患者 100 例,按照随机数字表法分为观察组和对照组,每组 50 例。其中,观察组男 25 例,女 25 例;年龄 23~50 岁,平均年龄(38.45±9.56)岁;病程 3~21 个月,平均病程(13.81±8.26)个月。对照组男 24 例,女 26 例;年龄 24~50 岁,平均年龄(38.50±5.37)岁;病程 3~20 个月,平均病程(14.06±8.56)个月。2 组患者性别、年龄、病程等资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准

西医诊断标准:①符合《消化性溃疡诊断与治疗规范(2016 年,西安)》^[2]对胃溃疡的诊断,症状表现为上腹隐痛、灼痛,餐后伴发反酸、嗝气等症状;②经胃镜检查发现胃溃疡;③X 线钡餐检查可见龛影及黏膜皱襞集中等直接征象。

中医诊断及辨证标准:符合《消化性溃疡中医诊疗专家共识意见(2017)》^[3]中的诊断标准,主症:①胃脘疼痛,喜暖喜按;②得食痛减,得温后舒。次症:①四肢乏力;②肢冷畏寒;③口淡流涎;④大便溏稀;⑤纳呆食少。舌脉:舌淡且胖,边缘留有齿痕;舌苔薄白;脉虚弱或迟缓。以上主症①必需具备,并且具有其他主症之一和次症中的任意 2 项,结合舌脉表现,即可将其诊断为脾胃虚寒型胃溃疡。

1.3 纳入标准

①符合胃溃疡的中、西医诊断标准,经胃镜检查发现胃溃疡, Hp 检查为阳性;②年龄 18~65 岁;③中医辨证为脾胃虚寒型;④治疗前 3 个月未使用抗菌药物,未进行根治 Hp 治疗;⑤患者知情同意并经医院伦理委员会审查通过。

1.4 排除标准

①年龄<18 岁或>65 岁;②胃肠手术术后患者;③消化系统肿瘤患者;④妊娠期或哺乳期妇女。

1.5 治疗方法

对照组采用四联疗法:①胶体果胶铋胶囊(江西药都仁和制药有限公司,国药准 H20173034),0.2 g/次;②阿莫西林胶囊(石药集团中诺药业有限公司,国药准字 H13023964),1.0 g/次;③奥美拉唑肠溶片(郑州泰丰制药有限公司,国药准字 H20084515),20 mg/次;④克拉霉素片(上海雅培制药有限公司,国药准字 H20033044),0.5 g/次;上述药物均口服,2 次/d,连续服用 2 周。2 周后只服用奥美拉唑和胶体果胶铋,疗程共 6 周。

观察组在对照组基础上应用温阳愈溃汤。温阳愈溃汤由黄芪 30 g, 炮姜 15 g, 桂枝 12 g, 白芍 12 g, 党参 20 g, 白术 12 g, 陈皮 9 g, 砂仁 5 g, 延胡索 15 g, 丹参 12 g, 乌贼骨 15 g, 生姜 9 g, 甘草 6 g 组成。由医院煎药房熬制成汤剂, 1 付/d, 每付煎成 2 包, 150 mL/包, 早晚分服, 疗程共 6 周。

1.6 观察指标与疗效评价标准

胃溃疡的内镜检查: 观察 2 组治疗前后胃镜检查变化, 记录胃镜下溃疡直径、底部厚苔面积、再生上皮面积和溃疡周围黏膜充血面积。溃疡分期为活动期(A 期)、愈合期(H 期)和疤痕期(S 期, 包括 S1 期和 S2 期), S1 期指红色再生上皮完全覆盖溃疡缺损区, 黏膜皱襞平滑向中心集中; S2 期指再生上皮明显增厚, 与正常胃黏膜大体相同, 可见黏膜集中像^[4]。

溃疡相关因子水平: 采用免疫组化法检测胃黏膜表皮生长因子受体(epithelial growth factor receptor, EGFR)的表达。

炎症因子水平: 采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清胃黏膜表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、 γ 干扰素(interferon- γ , IFN- γ)、C 反应蛋白(C-reaction protein, CRP)水平。

根据胃镜检查情况制定疗效评价标准^[5]: 溃疡及周围炎症消失, 获得疤痕 S1 期为治愈; 溃疡面愈合, 但周围有轻度炎症反应, 获得疤痕 S2 期为显效; 溃疡

面减小 $\geq 50\%$, 处于 H 期为有效; 溃疡面减小 $< 50\%$ 为无效。总有效率=[(治愈+显效+有效)例数/总例数] $\times 100\%$ 。Hp 根除率=Hp 根除例数/总例数 $\times 100\%$ 。

1.7 统计学分析

数据采用 SPSS 18.0 软件进行统计学分析, 计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 采用 t 检验; 计数资料以率($\%$)表示, 采用 χ^2 检验; 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组胃镜检查指标比较

治疗后, 2 组患者溃疡直径、底部厚苔面积、溃疡周围黏膜充血面积明显减小($P < 0.05$), 再生上皮面积明显增大($P < 0.05$); 且观察组溃疡直径、底部厚苔面积、溃疡周围黏膜充血面积明显小于对照组($P < 0.05$), 再生上皮面积明显大于对照组($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 2 组炎症因子水平比较

治疗后, 2 组血清 IL-6、IFN- γ 、CRP 水平均较前降低($P < 0.05$), 且观察组明显低于对照组($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 2 组溃疡相关因子水平比较

治疗后, 2 组患者胃黏膜 EGF、EGFR 水平较前升高($P < 0.05$), 且观察组明显高于对照组($P < 0.05$)。见表 3。

表 1 2 组患者胃镜检查指标比较($n=50, \bar{x} \pm s$)

组别	时间	溃疡直径(cm)	底部厚苔面积(cm ²)	黏膜充血面积(cm ²)	再生上皮面积(cm ²)
对照组	治疗前	1.44 $\pm$ 0.29	3.43 $\pm$ 0.55	3.76 $\pm$ 0.87	0.49 $\pm$ 0.14
	治疗后	0.53 $\pm$ 0.16*	1.63 $\pm$ 0.29*	1.28 $\pm$ 0.39*	2.46 $\pm$ 0.51*
观察组	治疗前	1.46 $\pm$ 0.35	3.49 $\pm$ 0.49	3.82 $\pm$ 1.01	0.45 $\pm$ 0.13
	治疗后	0.33 $\pm$ 0.09* Δ	1.06 $\pm$ 0.26* Δ	0.59 $\pm$ 0.19* Δ	3.64 $\pm$ 0.69* Δ

与治疗前比较* $P < 0.05$; 与对照组比较 $\Delta P < 0.05$

表 2 2 组患者炎症因子水平比较($n=50, \text{ng/L}, \bar{x} \pm s$)

组别	时间	IL-6	IFN- γ	CRP
对照组	治疗前	62.28 $\pm$ 7.89	206.36 $\pm$ 47.18	9.33 $\pm$ 1.34
	治疗后	34.82 $\pm$ 6.42*	175.12 $\pm$ 36.17*	2.68 $\pm$ 0.51*
观察组	治疗前	62.31 $\pm$ 9.16	209.53 $\pm$ 39.67	9.31 $\pm$ 2.22
	治疗后	21.52 $\pm$ 7.71* Δ	139.24 $\pm$ 31.09* Δ	2.38 $\pm$ 0.81* Δ

与治疗前比较* $P < 0.05$; 与对照组比较 $\Delta P < 0.05$

表 3 2 组患者溃疡相关因子水平比较($n=50, \bar{x} \pm s$)

组别	时间	EGF(pg/mL)	EGFR($\%$)
对照组	治疗前	157.27 $\pm$ 32.33	15.83 $\pm$ 3.16
	治疗后	265.15 $\pm$ 40.16*	20.84 $\pm$ 4.13*
观察组	治疗前	158.63 $\pm$ 30.24	16.04 $\pm$ 3.46
	治疗后	415.15 $\pm$ 51.13* Δ	28.22 $\pm$ 4.05* Δ

与治疗前比较* $P < 0.05$; 与对照组比较 $\Delta P < 0.05$

2.4 2 组临床总有效率和 Hp 根除率比较

治疗后,观察组临床总有效率为 98.00%,明显大于对照组的 84.00%($P<0.05$);观察组 Hp 根除率为

100.00%,明显大于对照组的 84.00%($P<0.05$)。见表 4。

表 4 2 组患者临床总有效率及 Hp 根除率比较($n=50$,例,%)

组别	治愈	显效	有效	无效	总有效率	Hp 根除率
对照组	15	10	17	8	42(84.00)	42(84.00)
观察组	20	25	4	1	49(98.00) [△]	50(100.00) [△]

与对照组比较[△] $P<0.05$

3 讨论

有研究^[6]显示,胃溃疡的发生与 EGF 水平的降低密切相关,在溃疡瘢痕的再上皮化和腺结构重建过程中,EGF 能够抑制胃酸分泌,促进胃肠道黏膜上皮细胞合成、再生与修复,维持胃肠黏膜完整性。EGF 发挥修复胃肠黏膜的作用需要与靶细胞表面的细胞膜受体 EGFR 结合,进而诱导和促进细胞内脱氧核糖核酸、核糖核酸和蛋白质合成,促进黏膜细胞增殖、修复。另有研究发现, Hp 感染可激活机体炎性应激反应,释放大 量 IL-6、IFN- γ 、CRP 等炎症因子,促进胃溃疡的发生发展。IL-6 是 B 淋巴细胞、上皮细胞、角质细胞等多种细胞产生的炎症因子,能刺激参与免疫反应的细胞增殖和分化,参与慢性胃溃疡的发生、发展; IFN- γ 是活化的 T 细胞、自然杀伤细胞产生的细胞因子,可刺激炎症因子的分泌,加重病情;CRP 是灵敏度极高的五聚体蛋白,其水平的高低可以反映患者病情的加剧或缓解^[7]。

胃溃疡属中医学“胃脘痛”“痞满”范畴,脾胃虚弱为胃溃疡发病基础。本病多由饮食不节、外邪入侵导致脾胃虚寒,脾失健运;胃气郁滞,脏腑失养,不荣则痛;主要病机为脾气亏虚、气血不畅,证型以脾胃虚寒证多见,临床常以温胃健脾、和中止痛为治疗原则。温阳愈溃汤由本院名老中医、驻马店市十大名医、河南省青苗人才指导老师、学术学科带头人张连贵主任医师根据临床经验在黄芪建中汤基础上加减而来,黄芪建中汤源自《金匱要略》,是治疗虚寒型胃脘痛的代表方剂。方中以黄芪为君,可补中益气,健脾生肌;炮姜温中止痛;桂枝温通经脉、建中焦阳气,白芍敛阴止痛,与桂枝一凉一温,可调 and 肝气,使中气自生;党参、白术健脾燥湿,陈皮、砂仁理气健脾;延胡索、丹参可活血散瘀、理气止痛;生姜温中止呕,助桂枝温脾暖胃之效;乌贼骨收敛止血,制酸敛疮;甘草调和诸药;诸

药合用,共奏温胃健脾、和中止痛之效。本研究结果发现,采用温阳愈溃汤结合四联疗法治疗脾胃虚寒型幽门螺杆菌感染性胃溃疡,患者溃疡直径、底部厚苔面积、溃疡周围黏膜充血面积和再生上皮面积的改善程度明显优于单用四联疗法;且观察组患者胃黏膜 EGF、EGFR 水平明显升高,血清 IL-6、IFN- γ 、CRP 水平均明显降低,且改善程度均优于单用四联疗法;另外,温阳愈溃汤结合四联疗法总有效率和 Hp 根除率明显高于单用四联疗法。

综上所述,在联合应用胶体果胶铋、阿莫西林、奥美拉唑、克拉霉素等四联疗法基础上应用温阳愈溃汤治疗胃溃疡,能够明显提高临床疗效和 Hp 根除率,同时有助于降低血清炎症因子水平,促进溃疡修复。

参 考 文 献

[1] 王刚. 四联疗法治疗幽门螺杆菌阳性胃溃疡临床效果分析[J]. 深圳中西医结合杂志, 2020, 30(19): 171-172.
[2] 中华消化杂志编委会. 消化性溃疡诊断与治疗规范(2016 年, 西安)[J]. 中华消化杂志, 2016, 36(8): 508-513.
[3] 中华中医药学会脾胃病分会. 消化性溃疡中医诊疗专家共识意见(2017)[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(9): 4089-4093.
[4] 张丽娟. 内镜检查在诊断胃溃疡中的应用价值[J]. 当代医药论丛, 2020, 18(9): 168-169.
[5] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 151-155.
[6] 程晓华, 张秋丽, 巩小琳, 等. 血清胃蛋白酶原、表皮生长因子水平变化与活动性胃溃疡患者炎症活动性评分的相关性[J]. 中国卫生工程学, 2018, 17(6): 945-947.
[7] 吴坚. 克拉霉素和阿莫西林与雷贝拉唑联用对胃溃疡患者的临床疗效及其对炎症因子水平的影响[J]. 抗感染药学, 2017, 14(1): 224-226.

(收稿日期: 2021-03-20)