

幽门螺杆菌根除与灭幽门螺杆菌煎剂对慢性胃炎病变和胃黏膜屏障的影响

姚洪森, 王天轶, 姚希贤, 刘蕾

姚洪森, 中国人民武装警察部队总医院门诊部 河北省石家庄市 050051
王天轶, 中国人民解放军白求恩国际和平医院急诊科
河北省石家庄市 050082
姚希贤, 刘蕾, 河北医科大学第二医院消化内科 河北省石家庄市 050000
姚洪森, 男, 1959-05-01 生, 河北省石家庄市人, 汉族, 1993年毕业于安徽
医科大学, 学士, 副主任医师。
河北省中医管理局资助课题, No. 200335
项目负责人: 姚希贤, 050000, 河北省石家庄市, 河北医科大学第二医院消
化内科。 yaoxixian@163.com
电话: 0311-7814356
收稿日期: 2005-01-24 接受日期: 2005-01-28

Effect of *Helicobacter pylori* eradication therapy and *H pylori*-killing Decoction on chronic gastritis and gastric mucosa barrier

Hong-Sen Yao, Tian-Yi Wang, Xi-Xian Yao, Lei Liu

Hong-Sen Yao, Outpatient Clinic of Hebei Provincial Corps, Chinese People's Armed Police Forces, Shijiazhuang 050051, Hebei Province, China
Tian-Yi Wang, Department of Emergency, Bethune International Peace Hospital, Shijiazhuang 050082, Hebei Province, China
Xi-Xian Yao, Lei Liu, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China
Supported by Hebei Administration for Traditional Chinese Medicine, No.200335
Correspondence to: Dr. Xi-Xian Yao, Department of Gastroenterology, Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China. yaoxixian@163.com
Received: 2005-01-24 Accepted: 2005-01-28

Abstract

AIM: To investigate the effect of *Helicobacter pylori* (*H pylori*) eradication therapy and *H pylori*-Killing Decoction on chronic pathological mucosal changes.

METHODS: Forty-six chronic gastritis patients with positive *H pylori* were orally administered with Livzon Weisanlian (Bismuth agent 0.22 g, b.i.d. + Tinidazole 0.5 g, b.i.d. + Clarithromycin 0.25 g, b.i.d) for 7 days for eradication of *H pylori*. The patients were then randomly divided into 3 groups, treated with *H pylori*-Killing Decoction, Weifuchun and Gastropine respectively. After 3-month treatment, gastroscopy and histopathological biopsy of antrum and corpus were performed to assess the pathological changes of gastric mucosa. Meanwhile, the serum concentration of epidermal growth factor (EGF), the mucosal content of phospholipid and epidermal growth factor receptor (EGFR) was also detected.

RESULTS: After the eradication treatment of *H pylori*, the acute inflammation of gastric mucosa was reduced obviously, but no evident influence on chronic pathological changes was observed. After 3-month treatment with *H pylori*-Killing Decoction and Weifuchun, the chronic pathological changes of gastric mucosa were improved significantly. The mucosal content of phospholipid was increased remarkably, and the serum levels of EGF were decreased significantly in both groups. However, the mucosal EGFR expression was significantly increased in *H pylori*-killing decoction group, but not Weifuchun group.

CONCLUSION: *H pylori*-killing Decoction has therapeutic effect on the chronic pathological changes of *H pylori*-related gastritis and protective effect on gastric mucosa barrier.

Key Words: *Helicobacter Pylori*; Chronic gastritis; *H pylori*-Killing Decoction; Epidermal growth factor/Epidermal growth factor receptor; Phospholipid

Yao HS, Wang TY, Yao XX, Liu L. Effect of *Helicobacter pylori* eradication therapy and *H pylori*-killing Decoction on chronic gastritis and gastric mucosa barrier. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2005;13(5):631-634

摘要

目的: 观察幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H pylori*)根除与灭*H pylori*煎剂对慢性胃炎慢性黏膜病变和胃黏膜屏障的影响。

方法: 46例幽门螺杆菌阳性慢性胃炎患者应用丽珠胃三联行*H pylori*根除治疗后, 随机分成三组;分别予以灭*H pylori*煎剂、胃复春(阳性对照)、胃舒平(阴性对照)治疗3 mo, 治疗前后行胃镜检查, 观察对慢性胃黏膜病变的治疗情况, 同时测定血清EGF和胃窦黏膜磷脂含量以及胃黏膜EGFR表达情况。

结果: 单纯*H pylori*根除后胃黏膜急性炎症明显消退, 但对慢性胃黏膜病变无明显影响。经“灭*H pylori*煎剂”与“胃复春”治疗后慢性胃黏膜病变明显消退, 磷脂含量显著增加, 血清EGF含量下降, 但前者可使EGFR表达增加, 而胃复春则无影响。

结论:“灭*H pylori*煎剂”对*H pylori*相关性慢性胃炎胃

黏膜慢性炎症具有良好治疗作用,能够增加胃黏膜表面磷脂和血清EGF含量,有增强胃黏膜屏障作用的功能。

关键词: 幽门螺杆菌;慢性胃炎;灭 *H pylori* 煎剂;表皮生长因子/表皮生长因子受体;磷脂

姚洪森, 王天轶, 姚希贤, 刘蕾. 幽门螺杆菌根除与灭幽门螺杆菌煎剂对慢性胃炎病变和胃黏膜屏障的影响. 世界华人消化杂志 2005;13(5):631-634
http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/631.asp

0 引言

H pylori 相关性胃炎 (*H pylori*-associated gastritis, HPAG) 在我国常见, 近年研究表明根除 *H pylori* 可使慢性胃炎的急性炎症消退, 但对慢性胃黏膜病变迄无明显疗效, 为此, 我们在以往对 HPAG 根除 *H pylori* 联用灭 *H pylori* 煎剂取得良好临床疗效基础上, 对比观察单纯根除 *H pylori* 后采用本药及胃舒平 (安慰剂对照组) 与胃病中药一胃复春 (阳性对照组) 对胃黏膜慢性病变和胃黏膜屏障的影响。

1 材料和方法

1.1 材料 2003-01/2003-12 河北医科大学第二医院 *H pylori* 阳性慢性胃炎患者 51 例, 46 例完成治疗及 3 mo 随访并经胃镜复查; 男 30 例, 女 16 例, 年龄 18-69 (平均 47.0 ± 13.1) 岁; 胃镜活检证实为慢性浅表性胃炎 (CSG) 29 例, 慢性萎缩性胃炎 (CAG) 17 例。 *H pylori* 根除者分为 A 组 (19 例): 口服灭 *H pylori* 煎剂 1 袋, 2 次/d (由党参, 白术, 丹参, 当归, 川朴, 白芍, 乌梅等组成, 由河北省消化病研究所采用韩国中药煎药包装机制备.); B 组 (13 例): 服用胡庆余堂胃复春 4 片, 3 次/d (主要成分: 红参、香茶菜、枳壳, 杭州胡庆余堂); C 组 (14 例): 服用胃舒平 3-5 片, 2 次/d (245 mg/片, 郑州化学制药)。

1.2 方法 *H pylori* 阳性慢性胃炎患者服用丽珠胃三联 (铋剂 0.22 g+替硝唑 0.5 g+克拉霉素 0.25 g, 2 次/d) 7 d, 停药 4 wk 后检测 *H pylori*, 根除者分为 A、B、C 三组, 服用相应药物治疗 3 mo; 分别在根除治疗前后及药物治疗 3 mo 后行胃镜检查, 于胃窦和胃体分别取材进行组织病理活检。依据症状 (上腹痛、胃胀满、食欲不振) 改善情况分为痊愈: 症状

消失; 显效: 症状基本消失; 有效: 症状减少或减轻; 无效: 症状无变化或加重。活检标本 HE 染色, 参照悉尼分类标准^[2], 将慢性炎症、活动性、萎缩、肠化、不典型增生分别分成无、轻、中、重度, 计 0, 1, 2, 3 分。分别由 2 位病理专业医师盲法进行判定, 取其平均分。磷脂测定采用酶试剂法, 石英砂将洗净胃窦黏膜研磨成匀浆, 离心取上清液。考马斯亮蓝 G 250 试剂 500 μL, 600 nm 波长, CobasMira 全自动生化分析仪测定上清液蛋白含量。取黏膜匀浆上清液 90 μL, 复合酶试剂 45 μL, 全自动生化分析仪测定, 结果以 mg/g 上清液蛋白表示。血清表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF) 测定采用 RIA 法同批测定全部血清标本, EGF 放免药盒由北京海科锐生物技术中心提供, 严格按药盒说明书操作, 血清 EGF 含量以 μg/L 表示。血清表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 免疫组化染色采用链霉卵白素蛋白-过氧化物酶连结法, EGFR mAb 购自北京中山生物技术公司。

统计学处理 计量资料采用配对 *t* 检验, 等级资料使用符号秩和检验。组间计量资料采用单因素随机区组方差分析, 计数资料采用 Ridit 分析或 Wilcoxon 法。所有数据经计算机处理。

2 结果

2.1 *H pylori* 根除对胃黏膜病变影响 *H pylori* 根除后各组均出现急性炎症明显消退, 胃窦和胃体中性粒细胞浸润程度减轻, A、B、C 三组胃窦胃体和急性炎症 *Willcoxon* 均分在根除前 23.42 (23.52), 16.46 (16.32), 17.71 (17.04), 后 15.58 (15.47), 10.54 (10.54), 11.29 (11.96) 比较存在统计学差异 ($P < 0.05$); 而胃窦 (18.34, 13.15, 15.29 vs 20.66, 13.84, 13.71) 和胃体 (17.63, 13.5, 14.1 vs 17.63, 13.5, 14.85) 慢性炎症 *Willcoxon* 均分在根除前后比较无显著性差异。

2.2 “灭 *H pylori* 煎剂” 治疗 3 mo 对胃黏膜慢性病变影响 症状缓解率灭 *H pylori* 煎剂组为 89.5%, 胃复春组为 84.6%, 两组与胃舒平组 (50%) 比较存在显著差异 ($P < 0.05$), 而 A、B 两组间不存在显著差异。“灭 *H pylori* 煎剂” 治疗 3 mo 对胃黏膜慢性炎症具有明显疗效, 慢性炎症细胞浸润程度明显减轻,

表1 药物治疗对胃黏膜慢性炎症影响

	A组 n=19		B组 n=13		C组 n=14	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
胃窦	23.62	15.37 ^a	16.81	16.81	13.71	13.14
胃体	24.23	14.76 ^a	10.19	10.83 ^a	15.86	15.29

^a $P < 0.05$ vs 药物治疗前。

表2 药物治疗对 EGF, 磷脂含量比较

分组	磷脂(mg/g)		血清 EGF		EGFR 平均阳性细胞率	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A组	78.04 ± 9.18	81.38 ± 8.08 ^a	0.4 453 ± 0.0 755	0.3 563 ± 0.0 513 ^a	35.2 ± 4.95%	48.8 ± 5.19% ^a
B组	77.21 ± 11.29	80.02 ± 11.26 ^a	0.4 208 ± 0.0 791	0.3 720 ± 0.0 484 ^a	37.6 ± 4.37%	39.2 ± 5.03%
C组	76.26 ± 11.79	78.09 ± 8.97 ^a	0.4 307 ± 0.0 497	0.4 086 ± 0.0 565 ^a	36.4 ± 5.86%	38.2 ± 6.21%

^a $P < 0.05$ vs 药物治疗前.

胃复春组与治疗前比较也呈现慢性炎症的缓解;胃舒平组无明显改善(表1, 图1).

2.3 胃黏膜磷脂、血清 EGF 含量变化 本研究证实 *H pylori* 感染者黏膜总磷脂含量低于正常对照组, 而血清 EGF 含量较正常组增加. 经根除治疗及 3 mo 药物干预后各组均呈现磷脂含量增加, 但组间比较发现 A、B 两组磷脂含量高于 C 组. 而血清 EGF 在根除治疗后仍呈上升趋势, 经 3 mo 药物治疗, A 组和 B 组 EGF 含量降低. 而胃舒平治疗组尽管血清 EGF 含量也出现下降, 但与药物治疗前比较无统计学差异 ($P < 0.05$) (表2).

2.4 胃黏膜 EGFR 表达变化 *H pylori* 感染者胃窦黏膜 EGFR 的表达显著增强, 单纯 *H pylori* 根除后黏膜 EGFR 表达仍呈上升趋势, 与治疗前比较无统计学差异; 而经 3 mo 药物治疗, 灭 *H pylori* 煎剂组较 B 组、C 组显著增加胃黏膜 EGFR 的表达(表2, 图2).

3 讨论

幽门螺杆菌感染是慢性胃炎的常见重要病因, 单纯根除治疗可以使胃黏膜急性炎症消退, 但对慢性炎症并无明显疗效^[3-5]; 对慢性胃炎的萎缩性病变迄无良策^[5-9], 单纯 *H pylori* 根除并不能逆转肠化、不典型增生等萎缩性病变^[10-13]. 近年来, 中医治疗 HPAG 取得一定成效,^[14-16] 我们以往的研究表明 *H pylori* 根除后应用灭 *H pylori* 煎剂能够改善胃部微循环、促进黏膜病变恢复, 在缓解临床症状方面具有明显疗效; 对慢性病变亦有一定作用^[17-19]. 为了进一步证明灭 *H pylori* 煎剂对 HPAG 慢性病变的治疗作用, 我们观察了中药灭 *H pylori* 煎剂对 HPAG 胃黏膜病变的疗效, 结果表明灭 *H pylori* 煎剂和胃复春均能够明显减轻胃部慢性炎症浸润, 治疗前后胃窦 (23.62 vs 15.37, $P < 0.05$)、胃体 (24.23 vs 14.76, $P < 0.01$) 慢性炎症 Wilcoxon 均分都有明显下降. 二者在缓解慢性炎症、促进黏膜磷

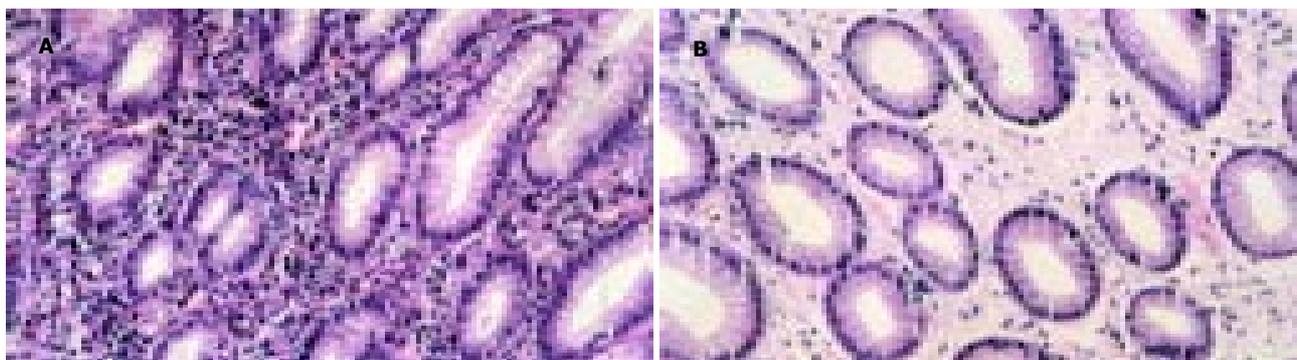


图1 灭 *H pylori* 煎剂治疗前后胃黏膜慢性炎症细胞浸润变化. A: 治疗前; B: 治疗后.

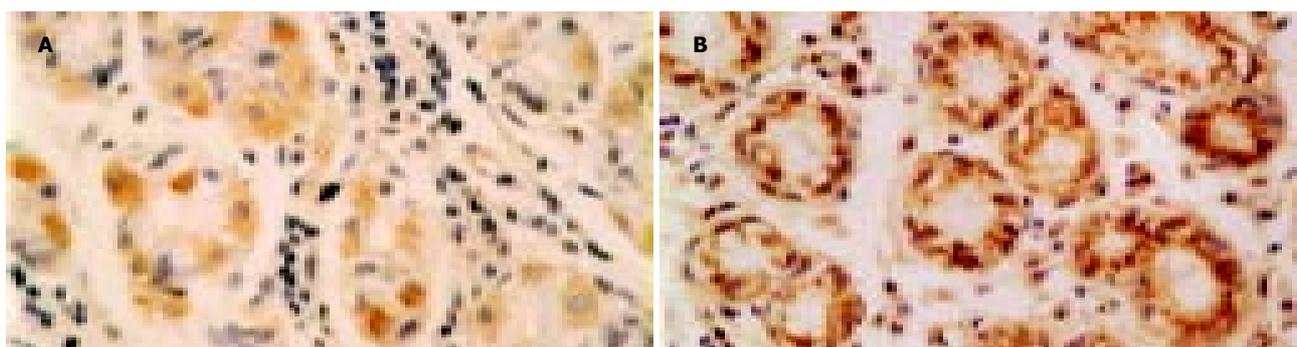


图2 灭 *H pylori* 煎剂治疗前后胃窦黏膜 EGFR 表达变化. A: 治疗前; B: 治疗后.

脂含量增加等方面有相似作用,均优于胃舒平组(表1)。灭 *H pylori* 煎剂能够促进胃黏膜 EGFR 表达,平均阳性细胞率从单纯 *H pylori* 根除后的(35.2 ± 4.95)% 上升至(48.8 ± 5.2)% ($P < 0.05$), EGFR 平均免疫吸光度从 0.0689 ± 0.0384 上升至 0.0847 ± 0.0275 ($P < 0.05$); 表明本药在增强胃黏膜屏障功能,促进黏膜病变修复方面具有一定作用,而胃复春对 EGFR 表达并无影响。上述结果表明灭 *H pylori* 煎剂、胃复春均可增加胃黏膜表面上皮磷脂厚度,促进黏膜病变修复,反馈性降低循环中 EGF 含量,二者在缓解 HPAG 慢性炎症方面均有明显功效,但灭 *H pylori* 煎剂还能使黏膜 EGFR 表达上调,有利于黏膜修复,增强黏膜屏障功能,因此具有更为良好的治疗作用。基于上述结果,我们认为对 HPAG 首先应对 *H pylori* 进行根治,并应对其慢性病变继续进行治疗。值得提出的是本次研究肠化、不典型增生病例数量较少,不能就药物对肠化、不典型增生等萎缩性病变的疗效进行比较,有待于进一步研究。

本方剂系在治疗慢性胃病(包括消化性溃疡与慢性胃炎)有效药物胃忧愈^[20]基础上,经临床实践、实验研究反复改进而成。其组成特点是以沉香为君,功能温中散寒、行气、降逆、止痛,对本病常见的呃逆、反胃有明显疗效;辅以白术、云苓、厚朴等药健脾燥湿、养胃、宽中。实验研究证实本药具有促进胃黏液分泌,加强黏液-碳酸氢盐屏障作用^[21-22]。为了增强对本病常见病原菌 *H pylori* 的杀灭作用根据实验研究^[23]方中加入清热解毒-黄连等药。本试验为系列研究^[1,19]中一部分,从促进胃黏膜屏障恢复的角度证实灭 *H pylori* 煎剂对 HPAG,尤其对慢性病变具有较对照组更为良好的治疗作用,为以往研究提供了进一步的佐证。

4 参考文献

- 1 姚希贤,张琳,王娜,姚冬梅,白文元,冯丽英. *H pylori* 根除加中药疗胃煎剂对鼠慢性胃炎病变影响. 世界华人消化杂志 2004; 12:97-100
- 2 Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol* 1996;20:1161-1181
- 3 Sung JJ, Lin SR, Ching JY, Zhou LY, To KF, Wang RT, Leung WK, Ng EK, Lau JY, Lee YT, Yeung CK, Chao W, Chung SC. Atrophy and intestinal metaplasia one year after cure

- of *H pylori* infection: a prospective, randomized study. *Gastroenterology* 2000;119:7-14
- 4 Schenk BE, Kuipers EJ, Nelis GF, Bloemena E, Thijs JC, Snel P, Luckers AE, Klinkenberg-Knol EC. Festen *H pylori*, Viergever PP, Lindeman J, Meuwissen SG. Effect of Helicobacter pylori eradication on chronic gastritis during omeprazole therapy. *Gut* 2000;46:615-621
- 5 Gisbert JP, Blanco M, Pajares JM. Effect of Helicobacter pylori eradication on histological lesions of gastric mucosa. An 18-month follow-up study. *Rev Clin Esp* 2000;200:480-484
- 6 Basso D, Gallo N, Zambon CF, Baron M, Navaglia F, Stockreiter E, Di Mario F, Rugge M, Plebani M. Antigastric autoantibodies in Helicobacter pylori infection: role in gastric mucosal inflammation. *Int J Clin Lab Res* 2000;30:173-178
- 7 Ruiz B, Garay J, Correa P, Fontham ET, Bravo JC, Bravo LE, Realpe JL, Mera R. Morphometric evaluation of gastric antral atrophy: improvement after cure of Helicobacter pylori infection. *Am J Gastroenterol* 2001;96:3281-3287
- 8 Perri F, Qasim A, Marras L, O'Morain C. Treatment of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter* 2003;8(Suppl 1): 53-60
- 9 Mones J, Rodrigo L, Sancho F, Martin L, Boixeda D, Artes MT, Garcia-Cases C. Helicobacter pylori eradication versus one-year maintenance therapy: effect on relapse and gastritis outcome. *Rev Esp Enferm Dig* 2001;93:372-389
- 10 武志娟, 黄业芳. 中医药治疗慢性萎缩性胃炎的近况. 河北中医 2004;26:393-395
- 11 McColl KE, el-Omar EM, Gillen D. Alterations in gastric physiology in Helicobacter pylori infection: causes of different diseases or all epiphenomena? *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1997;29:459-464
- 12 Zerbib F, Lenk C, Sawan B, Cayla R, Broutet N, Carles B, de MA, Megraud F, Lamouliatte H. Long-term effects of Helicobacter pylori eradication on gastric antral mucosa in duodenal ulcer patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12:719-725
- 13 Satoh K, Kimura K, Takimoto T, Kihira K. A follow-up study of atrophic gastritis and intestinal metaplasia after eradication of Helicobacter pylori. *Helicobacter* 1998;3:236-240
- 14 熊红萍, 吴和木. 幽门螺杆菌相关性胃炎中医药防治的实验研究进展. 中华现代中西医杂志 2003;1:596-597
- 15 危北海, 张占海, 杨丽彩, 刘晋生, 赵敏, 赵荣来, 李乾构. 胃安素治疗慢性萎缩性胃炎的临床与实验研究. 华人消化杂志 1998; 6:114-117
- 16 危北海. 中医和中西医结合治疗慢性胃炎的现状和展望. 中华消化杂志 2000;20:295-296
- 17 姚希贤, 蒋树林. 灭幽门螺杆菌胶囊结合低剂量标准三联法治疗慢性胃炎作用的研究. 中国中西医结合脾胃杂志 1997;5:131-133
- 18 姚希贤, 冯丽英, 白文元, 王丽华, 张辉, 齐富存. 灭 *H pylori* 胶囊多联治疗 *H pylori* 阳性消化性溃疡. 世界华人消化杂志 1999;7: 766-769
- 19 王娜, 姚希贤, 张琳, 白文元, 冯丽英. 根除 *H pylori* 后应用灭 *H pylori* 煎剂对慢性胃炎病变的影响. 世界华人消化杂志 2003; 11:558-561
- 20 姚希贤, 崔东来, 李兰更. “胃忧愈”治疗消化性溃疡的临床与实验研究. 胃肠病学和肝病杂志 1993;2:16-18
- 21 崔东来, 陈卫, 高国庭, 姚希贤. 胃黏膜保护方治疗消化性溃疡 80 例临床及实验研究. 新消化病学杂志 1994;2:234-235
- 22 姚金锋, 姚希贤, 郝桂敏, 宫心鹏, 张新暖. “疗胃煎剂”胃黏膜保护作用的实验研究. 中国中西医结合脾胃杂志 2000;8:330-333
- 23 姚希贤, 王丙信, 李仲兴, 白文元. 对幽门螺杆菌有效中西药物筛选的实验研究. 胃肠病学和肝病杂志 1995;4:267-270