

学校代码: 10063
专业代码: 105701



二〇二〇届硕士研究生毕业暨学位论文

半夏泻心汤治疗 Hp 相关性慢性萎缩性胃炎（寒热错杂证）的临床观察与实验研究

Clinical observation and Experimental Study on the Treatment
of Helicobacter Pylori-associated Chronic Atrophic Gastritis
of BanxiaXiexin Decoction

专 业: 中医内科学

学位类型: 专业学位

研 究 生: 张可欣

指导教师: 李慧臻 教授

天 津 中 医 药 大 学

二〇二〇年五月

天津中医药大学学位论文原创性声明及学术诚信承诺

本人郑重声明：所呈交的学位论文是本人在导师指导下独立进行的研究工作和取得的研究成果。除了文中特别加以标注引用和致谢之处外，论文中不包含其他个人或集体已经发表或撰写的研究成果。也不包含获得天津中医药大学或其他教育机构的学位、学历使用过的材料。对本文的研究做出重要贡献的个人和集体，均已在文中作了明确的说明并表示了谢意。

本人郑重承诺：所呈交的学位论文不存在学术不端行为，文责自负。

学位论文作者签名：张明

日期：2020年5月27日

学位论文版权使用授权书

本学位论文作者完全了解天津中医药大学有关保留、使用学位论文的规定，特授权天津中医药大学可以将本学位论文的全部或部分内容编入有关数据库进行检索，可以采用影印、缩印或扫描等复制手段保存、汇编以供查阅和借阅。同意学校保留并向国家有关部门或机构送交论文的复印件和电子版。

本学位论文属于（请在以下相应方框内打“√”）：

☐ 保密论文，在____年解密后适用本授权书。

☒ 不保密。

学位论文作者签名：张明

导师签名：张明

日期：2020年5月27日

日期：2020年5月27日

目录

中文摘要.....	1
ABSTRACT.....	4
英文缩略词表.....	8
前言.....	9
研究一 半夏泻心汤加减治疗 Hp 相关 CAG（寒热错杂证）的临床疗效观察.....	11
1 临床资料.....	11
1.1 病例来源.....	11
1.2 诊断标准.....	11
1.3 纳入标准.....	13
1.4 排除标准.....	13
1.5 剔除标准.....	13
2 研究方法.....	14
2.1 分组方法.....	14
2.2 干预方法.....	14
2.3 观察指标.....	14
2.4 疗效判定标准.....	15
2.5 统计方法.....	15
3 实验结果.....	16
3.1 一般资料分析.....	16
3.2 疗前胃镜结果分析.....	18
3.3 疗前病理结果分析.....	19
3.4 疗前中医证候分析.....	21
3.5 疗效分析.....	22
3.6 药物干预安全性分析.....	28
4 小结.....	29
研究二 半夏泻心汤干预 CagA ⁺ Hp 感染 CAG 小鼠模型的实验研究.....	30
1 实验材料.....	30
1.1 实验动物.....	30

1.2 实验药物.....	30
1.3 Hp 菌株.....	30
1.4 主要设备	30
2 实验方法.....	30
2.1 分组方法.....	30
2.2 造模及评估方法.....	30
2.3 给药方法.....	31
2.4 标本提取.....	31
2.5 检测指标.....	32
2.6 统计方法.....	32
3 实验结果.....	32
3.1 整体行为学观察.....	32
3.2 胃黏膜形态病理学改变.....	33
3.3 胃组织内效应因子 IL-10、IL-17A 检测结果.....	33
4 小结.....	36
讨论.....	37
1 祖国医学对 Hp 相关 CAG 的认识.....	37
1.1 病名.....	37
1.2 病因病机.....	37
1.3 治则治法.....	38
1.4 半夏泻心汤组方分析.....	38
2 半夏泻心汤作用机制.....	38
3 半夏泻心汤治疗 Hp 相关 CAG 临床疗效及安全性评价.....	39
3.1 临床症状疗效评价.....	39
3.2 Hp 根除疗效评价.....	40
3.3 胃镜及病理组织学疗效评价.....	40
3.4 安全性评价.....	40
4 半夏泻心汤干预 CagA ⁺ Hp 感染 CAG 小鼠模型实验结果评价.....	41
4.1 造模安全性评价.....	41
4.2 整体行为学、胃黏膜外观及病理组织学改变.....	41

4.3 胃组织 IL-10、IL-17A 水平变化.....	41
5 本研究存在的不足与展望.....	42
结论.....	43
附录.....	47
综述一.....	48
幽门螺杆菌相关性慢性萎缩性胃炎的中医药治疗研究进展.....	48
1 祖国医学对 Hp 相关性 CAG 的认识.....	49
1.1 病因病机.....	49
1.2 辨证分型.....	49
2 中医药抗 Hp 实验研究.....	50
2.1 单味药抗 Hp 实验研究.....	50
2.2 复方煎剂及成药抗 Hp 实验研究.....	50
3 中医药治疗 Hp 相关性 CAG 临床研究.....	51
3.1 中药复方治疗 Hp 相关性 CAG.....	51
3.2 中西医结合治疗 Hp 相关性 CAG.....	51
4 小结.....	53
参考文献.....	54
致谢.....	58
个人简历.....	59

中文摘要

目的:

1. 观察半夏泻心汤联合四联疗法治疗 Hp 相关性慢性萎缩性胃炎（寒热错杂证）的临床疗效及安全性。

2. 研究半夏泻心汤对 CagA⁺Hp 感染慢性萎缩性胃炎小鼠模型整体行为、胃黏膜形态、效应因子水平影响，探究半夏泻心汤作用机制。

方法:

1. 临床观察

纳入符合标准研究对象共 60 例，采用分层随机法分为治疗组、对照组各 30 例。对照组给予四联疗法（复方铝酸铋颗粒 2.6g+雷贝拉唑肠溶胶囊 20mg，2 次/天，早晚餐前 30 分钟口服；阿莫西林胶囊 1000mg+克拉霉素分散片 500mg，2 次/天，早晚餐后 30 分钟口服；疗程 14 天）；治疗组在四联疗法基础上加予半夏泻心汤加减（2 次/天，早晚餐后 30 分钟温服，疗程 12 周）治疗。疗前及疗后分别进行中医证候积分评价、¹³C 尿素呼气试验检测、电子胃镜及病理检查，比较患者临床症状改善情况、胃镜及病理疗效、Hp 根除率及不良反应发生情况。

2. 实验研究

48 只 SPF 级健康 C57BL/6 小鼠，随机抽选 10 只作为正常组，其余 38 只作为造模组，先后予 Hp 菌液灌服 2 周及 MNNG 自由饮用 8 周进行造模，期间随机抽选 8 只小鼠处死检测，确认造模成功。将 30 只模型小鼠随机分为四联杀菌组、半夏泻心组、模型组，每组各 10 只，四联杀菌组予四联药物溶液，半夏泻心组予半夏泻心汤浓煎剂，正常组及模型组小鼠予盐水代替，各组按照 10ml/kg 灌胃，1 次/天，给药 14d。动态观察小鼠整体行为学变化，干预结束处死小鼠，肉眼观察胃黏膜外观形态，取胃组织 HE 染色，光镜下观察组织病理变化，部分胃组织制备匀浆，双抗体夹心酶标免疫法（ELISA）检测细胞因子 IL-10、IL-17A 含量。

结果:

1. 临床研究

（1）一般资料：两组患者在病程、性别、年龄方面无统计学差异（ $P>0.05$ ）；疗前胃镜检查、病理检查、中医证候积分资料均无统计学差异（ $P>0.05$ ），具有可比性。

（2）疗效分析：中医证候积分方面，除对照组胃脘疼痛（ $P=0.059$ ）、口干口苦

($P=0.056$) 症状改善不显著外 ($P>0.05$)，两组临床各症状均较疗前显著改善 ($P<0.05$)；其中治疗组胃脘疼痛、嗳气、乏力、遇冷加重、大便溏稀及总症状改善改善程度优于对照组， $P<0.05$ ；证候疗效方面，治疗组明显优于对照组， $P=0.009$ ($P<0.05$)；胃镜疗效方面，治疗组优于对照组， $P=0.042$ ($P<0.05$)；病理疗效方面，治疗组优于对照组 $P=0.046$ ($P<0.05$)；Hp 根除率方面，治疗组达到 93.33%，高于对照组 (80.00%)，差异无明显统计学意义 ($P>0.05$)，提示半夏泻心汤有提高 Hp 根除率趋势，有待进一步大样本研究。

(3) 安全性评价：对照组出现轻微不良反应事件 2 例，发生率 6.67%，治疗组出现 1 例，发生率 3.33%，差异无统计学意义 ($P>0.05$)，提示半夏泻心汤临床长期应用安全。

2. 实验研究

(1) 整体行为学：造模阶段，造模组小鼠出现形体消瘦，精神萎靡，不喜活动，进食减少，大便不成形，部分腹部胀气膨隆等改变。药物干预阶段，半夏泻心组及四联杀菌组小鼠体重及体型均较前增长，半夏泻心组小鼠皮毛光泽度、反应灵敏度提高，活动量、进食量增长，大便成形。

(2) 胃黏膜表现及组织病理变化：肉眼观察及 HE 染色光镜下均见模型组小鼠胃黏膜及组织病理性改变，四联杀菌组与半夏泻心组小鼠在胃壁弹性、厚度、黏膜色泽、颗粒样增生、细胞形态、腺体结构等方面，病变程度均较模型组轻。

(4) 效应因子 IL-10、IL-17A 水平：模型小鼠胃组织内 IL-10、IL-17A 含量均较正常组小鼠显著升高，四联杀菌组及半夏泻心组较模型组显著降低，但均未低至正常组水平，半夏泻心组含量高于四联组，以上各组间差异均有显著统计学意义 ($P<0.01$)。

结论：

1. 临床研究

半夏泻心汤联合四联疗法能够明显改善 Hp 相关 CAG 患者的临床症状，尤其在改善胃脘疼痛、嗳气、乏力、遇冷加重、大便溏稀症状上，疗效优于单独应用四联疗法，能有效控制及逆转胃黏膜炎性改变及组织学病理改变，提高四联疗法胃镜、病理疗效；临床应用安全。半夏泻心汤在提高 Hp 根除率方面有一定趋势，考虑本实验样本量较小，差异无明显统计学意义。

2. 实验研究

半夏泻心汤能有效改善 Hp 感染 CAG 小鼠模型的一般状态及行为，包括皮毛光

泽度、活动量、进食量、体重、粪便性状等；能够改善胃黏膜微观状态及病理；可通过下调胃组织内 Treg 及 Th17 效应因子 IL-10、IL-17A 水平，降低体内应激性免疫反应及炎症程度，从而发挥疗效。

关键词：半夏泻心汤；四联疗法；临床观察；动物实验；Hp 相关慢性萎缩性胃炎；IL-10；IL-17A

ABSTRACT

Objectives:

1. To explore the clinical efficacy and safety of Banxia Xiexin Decoction combined with quadruple therapy in the treatment of Hp-related CAG(Cold-Heat Complication).
2. To study the effects of Banxia Xiexin Decoction on the overall behavior, gastric mucosa morphology, and effect factor levels of CagA+Hp-infected chronic atrophic gastritis mouse model, and to explore the mechanism of Banxia Xiexin Decoction.

Methods:

1. Clinical research

Sixty patients met the diagnostic criteria for Hp-related CAG (Cold-Heat Complication), were divided into a treatment group and a control group by using stratified block randomization. The control group was given quadruple therapy (Rabeprazole Enteric-coated Capsules 20 mg + Compound Bismuth Aluminate Granules 2.6 g, two times a day, orally half an hour before meals; Amoxicillin Capsules 1000 mg + Clarithromycin Dispersible Tablets 500 mg, 2 times a Day, oral administration half an hour after meals; Course for 14 days); The treatment group was treated with quadruple therapy+Banxia Xiexin Decoction (2 times a day, half an hour after meals; Course for 12 weeks). TCM symptom score evaluation, ¹³C urea breath test, electronic gastroscopy and pathological examination were performed before and after treatment. Compared the clinical symptom improvements, gastroscopy pathological efficacy, H.pylori eradication rate and medication safety after the course of treatment. SPSS23.0 was used for all data for statistical analysis.

2. Animal experiment

10 of the 48 SPF-grade healthy C57BL/6 mice were randomly selected as the normal group, the other 38 mice were given Hp bacteria solution for 2 weeks and MNNG solution freely consumed for 8 weeks for modeling. At the end of each stage of modeling, 4 mice were randomly selected and sacrificed, a total of 8 mice, were killed to confirm the successful modeling. 30 Hp-related CAG model mice were randomly divided into a quadruple therapy group, a Banxia Xiexin group, and a model group, 10 mice in each group. The quadruple therapy group was given quadruple therapy drug solution; The Banxia Xiexin group was

treated with Banxia Xiexin Decoction and decoction;The mice in the normal group and the model group were given physiological saline;Each group was administrated with gavage at 10ml/kg once a day for 14 days.Observing of behavior and general condition in mice, sacrificing mice at the end and observing the mucosal appearanceshape, taking HE staining of gastric tissue, observing histopathological changes under light microscope,gastric tissue IL-10 and IL-17A were measured by enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA).All the data were statistically analyzed using SPSS 23.0.

Results:

1. Clinical research

(1)General information: According to the date analysis,there were no statistical differences in gender, age, and course of disease between the two groups ($P>0.05$);Before treatment, there were no statistical differences in gastroscopy, pathological examination,and TCM symptom scores between the two groups,which had comparability($P>0.05$).

(2) Efficacy analysis: In terms of TCM symptom score,excepte the symptom scores ofstomachache($P=0.059$) and dry-bitter mouth($P=0.056$) of control group showed no significant improvement after treatment($P>0.05$),two groups had significantly improved before treatment($P<0.05$).The symptom scores of stomachache, belching,fatigue, exacerbationof cold, diarrhea, and general symptom were improve better in the treatment group than in the control group($P<0.05$).In terms of syndrome efficacy($P=0.009$), gastroscopic efficacy($P=0.042$),pathological efficacy($P=0.046$),the treatment group was significantly better than the control group($P<0.05$).In terms of Hp eradication rate, the treatment group(93.33%) was higher than the treatment group(80%),and the difference was not statistically significant ($P>0.05$),suggesting that Banxia Xiexin Decoction could increase the Hp eradication ratetrend,which needs a large sample research.

(3) Safety evaluation: 2 cases of adverse events occurred in the control group, with an incidence of 6.67%, and 1 case in the treatment group, with an incidence of 3.33%.The difference was not statistically significant ($P>0.05$).The data suggest Banxia Xiexin Decoction and quadrupletherapy did not cause obvious adverse reactions during the test.

2. Experimental research

(1) Overall behavior: In the modeling stage, the mice in the model group lost weight,

somasthenia, reduce activity, loss of appetite, diarrhea, and had partial abdominal distension. At the drug intervention stage, the weight and body size of the mice in both groups increased compared with the previous ones. The mice in the Banxi Xiexin group had increased fur gloss, sensitivity, activity and food intake, and formed the stool.

(2) Pathological indexes of gastric mucosa: Observation under the naked eye and light microscope showed pathological changes of gastric mucosa and gastric tissue in the model group mice. The mucosal color, granular hyperplasia, cell morphology, glandular structure, etc., the degree of lesions in two medication administration groups were lighter than the model group.

(3) Contents of IL-10 and IL-17A: The contents of IL-10 and IL-17A in gastric tissues of model mice were significantly higher than those in the normal group. The contents of two medication administration groups were significantly lower than the model group, but higher than the normal group. The levels of IL-10 and IL-17A in the Banxia Xiexin group were higher than those in the quadruple therapy group, and the differences between all above groups were statistically significant ($P < 0.01$).

Conclusions:

1. Clinical research

Banxia Xiexin Decoction combined with quadruple therapy can significantly improve the clinical symptoms of patients with Hp-related CAG, especially in the improvement of stomachache, belching, fatigue, exacerbation of cold and diarrhea, the curative effect was better than using the quadruple therapy alone. Concomitant therapy can effectively control and reverse the gastric mucosal inflammatory and histological pathological changes, and improve the efficacy of gastroscopy and pathology on the basis of quadruple therapy; Banxia Xiexin Decoction has a certain trend in improving the eradication rate of Hp and reducing the incidence of adverse reactions. Due to the small sample size in this experiment, the difference of data was not statistically significant.

2. Experimental research

Banxia Xiexin Decoction can effectively improve the general conditions of Hp-infected CAG mice, including weight, food intake, activity, fur gloss, fecal traits, etc., and the effect is better than quadruple therapy. Banxia Xiexin Decoction and quadruple therapy are effective in

improving gastric mucosal lesions.Both two therapies significantly down-regulate the content of immunosuppressive factor IL-10 and proinflammatory factor IL-17A in the gastric tissue of mice,and the effect of quadruple therapy is lower than that of Banxia Xiexin Decoction. It is considered that the efficacy of the drug is related to this regulation mechanism.

Key words: Banxia Xiexin Decoction;quadruple therapy; Hp-relatedchronicatrophic gastritis;clinical observation;animal experiment;IL-10; IL-17A

英文缩略词表

英文缩写	英文全称	中文全称
CAG	Chronic atrophic gastritis	慢性萎缩性胃炎
CagA	Cytotoxin-associated gene A	携带细胞毒素相关基因 A
CG	Chronic superficial gastritis	慢性浅表性胃炎
Dys	Dysplasia	异型增生
GC	Gastric cancer	胃癌
Hp	Helicobacter pylori	幽门螺旋杆菌
IL-10	Interleukin-10	白细胞介素-10
IL-17A	Interleukin-17A	白细胞介素-17A
IM	Intestinal metaplasia	肠上皮化生
PLGC	Precancerous lesions of gastric	胃癌前病变
Th17	T helper cell 17	辅助性 T 细胞
Treg	Regulatory T cells	调节性 T 细胞

前言

慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)系以胃黏膜上皮受到反复侵害,致使固有腺体减少或萎缩,或伴肠腺化生、上皮内瘤变(异型增生)为病理特点的一种消化系统疾病,具有临床无特异性症状、病程长且易反复、有癌变风险等特点^[1]。幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)是引起胃黏膜萎缩的主要病因,其通过诱发并推动 Correa 联级反应致慢性浅表性胃炎(chronic gastritis, CG)-慢性萎缩性胃炎-肠上皮化生(intestinal metaplasia, IM)-异型增生(dysplasia, dys),最终导致胃癌(gastric cancer, GC)发生,为 WHO 癌症研究中心(IARC)认定的 I 类胃癌致癌原。

《中国慢性胃炎共识意见(2017)》^[2]指出,我国目前 Hp 感染率 52.2%左右, Hp 侵袭胃黏膜后,在细胞分子水平可引起调节性 T 细胞中 CD4⁺、CD25⁺、Foxp3⁺ T 细胞(regulatory T cells, Treg)和辅助性 T 细胞 17(T helper cell 17, Th17)失衡^[3]。其中 Treg 细胞通过分泌抑制性细胞因子白细胞介素 10(IL-10),和细胞转化因子 β (TGF- β)共同介导免疫抑制^[4-5]; Th17 细胞通过分泌具有强烈促炎作用的白细胞介素-17A(IL-17A),与少量其他细胞因子共同介导炎症反应^[6], Treg/Th17 彼此拮抗,共同维持免疫平衡。当胃黏膜长期存在以 Treg/Th17、IL-10/IL-17A 等高水平失衡为特征的免疫微环境状态时,将介导 Hp 免疫耐受,并逃离宿主清除^[7],使得胃黏膜局部免疫抑制,活动性炎症长期存在^[8]。长期慢性炎症促使细胞腺体萎缩,进而表层上层细胞和腺上皮细胞被杯状细胞和幽门腺细胞所取代,发生由“炎”向“癌”的转变^[9],故防治 CAG 进展应为预防胃癌的重点阶段。《Maastricht V / Florence Consensus Report》^[10]、《幽门螺杆菌胃炎京都共识》^[11]及《第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告(2017)》^[12]中共同提出,根除 Hp 可长期显著改善患者临床消化不良症状,终止胃黏膜活动性炎性变,从而改善及逆转胃黏膜部分萎缩,抑制其向肠化发展,为预防胃癌一级措施。

在治疗方面,欧洲的多学科合作指南侧重对 Hp 相关性 CAG 的筛查与分级监测^[13]。各国指南及共识建议,除外抗衡因素外,首选 Hp 根除治疗^[10-12];我国共识推荐铋剂四联疗法^[12],联合维生素、叶酸、益生菌^[14],及抑酸、护胃、促动力药物对症处理,配合饮食调摄,此外尚无治疗 CAG 的特效药物。我国抗生素 Hp 耐药率始终呈上升趋势^[15], Hp 根除率呈下降趋势,且根除后易复发,应用过程中可能出现腹泻、腹胀、过敏反应、皮疹等不良反应。研究证实,中医药具有协同根除 Hp 的作用,因其具有整体调节、辨证论治、潜药灵活的特点,在抗 Hp、改善本病临床症状,延缓及逆转腺体萎缩、减少

药物不良反应、提高生活质量方面有独到优势。慢性萎缩性胃炎归属于祖国医学“胃脘痛”、“痞满”等病范畴，病位在胃，与肝、脾密切相关，Hp 相关 CAG 主因为外邪（Hp）侵袭，脾胃素虚，加之情志失调、饮食不节或药物所伤等因素，致中焦枢机不利，气机升降失调，日久清阳不升、浊阴不降，故以寒热错杂、虚实夹杂为其关键病机，临床较为多见寒热错杂证，治当以仲景之半夏泻心汤寒热平调、消痞散结，复脾胃升降之职。

本研究分为临床试验及动物实验两部分，临床研究目的在于探究半夏泻心汤加减联合铋剂四联疗法治疗 Hp 相关性 CAG 临床疗效及安全性；动物实验研究依托国家自然科学基金课题“半夏泻心汤调节胃癌前病变‘菌-炎-癌’致病途径的 Treg/Th17 免疫失衡的分子机制”（项目编号：81573889），通过观察半夏泻心汤与铋剂四联疗法对 Hp 感染 CAG 小鼠模型整体行为学、胃黏膜病变及胃组织中 IL-10、IL-17A 含量的影响，探寻疗效机制。

研究一 半夏泻心汤加减治疗 Hp 相关 CAG（寒热错杂证）的临床疗效观察

1 临床资料

1.1 病例来源

纳入研究患者 60 例均为 2018 年 6 月-2019 年 12 月于天津中医药大学第二附属医院脾胃病科确诊的 Hp 阳性 CAG 患者，证属寒热错杂。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准

1.2.1.1 Hp 感染诊断标准

参照《第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告（2017）》^[12]拟定。

¹³C 尿素呼气试验结果阳性。

1.2.1.2 慢性萎缩性胃炎诊断标准

临床结合内镜下表现和病理学活检进行诊断。当内镜与病理诊断结果有差异时，以病理诊断作为确诊依据。

（1）胃镜诊断及分级标准

参照中华医学会消化病学分会《中国慢性胃炎共识意见（2017，上海）》^[2]拟定诊断标准，参照《中药新药临床研究指导原则（试行）》^[16]拟定分级标准。

胃镜诊断标准：镜下见黏膜红白相间，以白相为主，皱襞变平甚至消失，部分黏膜血管显露；可伴有黏膜颗粒或结节状等表现。

胃镜分级标准：

正常：镜下未见黏膜颜色改变及血管显露，未见黏膜颗粒、结节形成表现。

轻度：红白相间，白相为主，血管网透见，常呈局灶性；

中度：红白相间，白相为主，血管网明显可见，常呈弥漫性，黏膜皱襞变平、变浅；

重度：除上述表现外，并见黏膜呈颗粒状或结节状等过度形成表现。

（2）病理诊断及分级标准

参照中华医学会消化病学分会《中国慢性胃炎共识意见（2017，上海）》^[2]、中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会《慢性萎缩性胃炎中西医结合诊疗共识意见（2017）》^[1]拟定。

病理诊断标准：病理活检示固有腺体萎缩或肠化，即可诊断为慢性萎缩性胃炎。

病理分级标准:

①炎症

正常: 单个核细胞每高倍视野不超过 5 个, 若数量略超过正常而内窥镜下显示无明显异常, 病理可诊断为基本正常;

轻度: 慢性炎性细胞较少并局限于黏膜浅层, 不超过黏膜层的 1/3;

中度: 慢性炎性细胞较密集, 不超过黏膜层的 2/3;

重度: 慢性炎性细胞密集, 占据黏膜全层。

注: 计算密集程度时应避开淋巴滤泡及周围的小淋巴细胞区。

②活动性

正常: 慢性炎症基础上无中性粒细胞浸润;

轻度: 黏膜固有层少数中性粒细胞浸润;

中度: 中性粒细胞多在黏膜层, 可见于表面上皮细胞、小凹上皮细胞、腺管上皮内;

重度: 中性粒细胞较密集, 或除中度所见外还可见小凹脓肿。

③萎缩

正常: 固有腺体数量未见减少;

轻度: 固有腺体数减少不超过原有腺体的 1/3;

中度: 固有腺体数减少介于原有腺体的 1/3 -2/3;

重度: 固有腺体数减少超过 2/3, 仅残留少数腺体, 甚至完全消失。

④肠化

正常: 未见肠化;

轻度: 肠化区占腺体和表面上皮总面积小于 1/3;

中度: 肠化区占腺体和表面上皮总面积的 1/3-2/3;

重度: 肠化区占腺体和表面上皮总面积超过 2/3。

⑤异型增生:

正常: 未见异型增生;

轻度: 炎症性和再生性良性异型增生病变;

中度: 异型增生病变组织学和细胞学异型性明显;

重度, 异型增生异型性更为明显, 形态上难以和分化型癌相区别。

1.2.2 中医诊断标准

参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[16]、《中医内科学(第二版)》^[17]、

中华中医药学会脾胃病分会《慢性胃炎中医诊疗专家共识意见（2017）》^[18]及中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会《慢性萎缩性胃炎中西医结合诊疗共识意见（2017）》^[1]中“痞满”、“寒热错杂证”相关诊断标准拟定。

①自觉胃脘部胀满、痞塞、胀痛不适

②发病迟缓，偶有轻重，反复发作超过 2 个月

③多诱因致病，如情志、饮食、寒温、起居等

凡具备以上①、②项,参考③项及其他临床症状、脉象、舌苔等即可诊断为“痞满”。

证候诊断标准:

主症: ①胃脘痞塞胀满②胃脘疼痛不适③胃中嘈杂

次症: ①暖气②纳呆③乏力④遇冷加重（喜温喜按）⑤反酸⑥口干口苦⑦大便溏稀

舌脉: 舌淡，苔薄白或薄黄，脉弦数或弦细。

具备以上主症二项，同时具备次症二项以上，参照舌象、脉象可做出诊断。

1.3 纳入标准

（1）Hp 感染阳性，符合慢性萎缩性胃炎诊断标准；

（2）符合寒热错杂证候中医诊断标准；

（3）年龄在 18-70 周岁之间；

（4）无药物过敏史；

（5）依从性好，配合诊断及相关治疗。

1.4 排除标准

（1）胃镜或病理检查黏膜高级别上皮内瘤变及疑有消化道可疑恶变者；

（2）疑似外科疾病症状者；

（3）曾行 Hp 根除治疗失败者；

（4）合并有心、脑、肝、肾和造血系统等严重原发性疾病、精神病患者；

（5）年龄在 18 岁以下或 70 周岁以上者；

（6）妊娠或哺乳期妇女；

（7）过敏体质或对多种药物过敏者。

1.5 剔除标准

（1）未按规定服药者；

（2）病情恶化或出现其他疾病，经医师判定终止临床试验者；

（3）服药后未配合相关检查及无相关检查记录者；

(4) 试验期间服用其他影响疗效判定的药物，导致无法做有效性评价者。

2 研究方法

2.1 分组方法

符合随机对照原则，将通过上述纳排标准的 60 例患者按就诊顺序，采用分层随机化方法分为 2 组，治疗组和对照组各 30 例。

2.2 干预方法

(1) 对照组：给予铋剂四联杀菌疗法。

四联杀菌疗法药品用量及服用方法：雷贝拉唑肠溶胶囊（济川药业集团有限公司国药准字 H20061220）20mg+复方铝酸铋颗粒（辽宁奥达制药有限公司国药准字 H10950319）2.6g，2 次/天，餐前半小时口服；阿莫西林胶囊（珠海联邦制药股份有限公司中山分公司国药准字 H2000263）1000mg+克拉霉素分散片（扬子江药业集团有限公司国药准字 H19990376）500mg，2 次/天，餐后半小时口服。疗程共 14 天。

(2) 治疗组：给予半夏泻心汤+铋剂四联杀菌疗法。

半夏泻心汤组成：清半夏 12g、黄芩 9g、黄连 3g、干姜 9g、党参 9g、大枣 4 枚、炙甘草 9g，并根据导师经验加减：肝郁气滞者加柴胡、佛手、郁金等，畏寒喜暖者加高良姜、干姜、吴茱萸、砂仁等，反酸烧心者加海螵蛸、浙贝母等，乏力纳差者加黄芪、白术、党参等，饮食不化者加焦山楂、焦神曲、鸡内金等，大便溏稀者加山药、白芨等，舌紫暗、有瘀点瘀斑者加丹参、檀香等。饮片由天津中医药大学第二附属医院中药房提供，煎煮方法参照《方剂学》^[19]。2 次/日，嘱患者早晚餐后温服，与四联疗法餐后用药间隔半小时以上。四联杀菌疗法疗程终止后，继予半夏泻心汤加减，疗程共 12 周。

2.3 观察指标

2.3.1 一般资料

受试者性别、年龄，及病程等。

2.3.2 疗效性观察指标

(1) Hp 检测：入组前及治疗结束 4-6 周后各评价一次，行 ¹³C 尿素呼气试验，评价 Hp 转阴率。

(2) 症状评价：治疗前、后各评价一次。参照《中药新药临床研究指导原则（试行）》^[16]及《慢性萎缩性胃炎中西医结合诊疗共识意见（2017）》^[1]制作中医证候积分表，症状均分为无、轻、中、重 4 级，主症分别记 0、3、6、9 分，次症分别记 0、1、2、3 分，舌脉不计入分值。分别计算治疗前后的积分，评价证候疗效。

(3) 胃镜检查：入组前及治疗后各评价一次，行电子胃镜检查，评价胃镜疗效。

(4) 病理组织学检查：入组前及治疗后各评价一次，取材部位为距幽门 2~3 cm 处胃窦大、小弯各一块，距贲门 8 cm 处的胃体大弯及胃角近侧 4cm 处小弯各 1 块，胃角一块。镜下可疑或确定存在病灶另取，取材达黏膜肌层，不同部位标本分开装瓶标记，评价病理疗效。

2.3.3 安全性评价指标

(1) 生命体征。

(2) 可能出现的特异性不良反应。

2.4 疗效判定标准

2.4.1 中医证候疗效判定标准

临床痊愈：症状、体征消失或基本消失，疗效指数 $\geq 95\%$ ；

显效：症状、体征均有好转， $70\% \leq$ 疗效指数 $< 95\%$ ；

有效：症状、体征均有好转， $30\% \leq$ 疗效指数 $< 70\%$ ；

无效：症状、体征均无明显改善，甚或加重，疗效指数 $< 30\%$ 。

注：疗效指数 = $[(\text{治疗前积分} - \text{治疗后积分}) / \text{治疗前积分}] \times 100\%$ ，根据尼莫地平法。

2.4.2 Hp 根除判定标准

所有疗程结束 4 周后行 ^{13}C 尿素呼气试验，检测结果为阴性者判定为 Hp 根除成功。

2.4.3 胃镜疗效判定标准

临床痊愈：胃镜下黏膜表现明显好转，接近正常表现；

显效：胃镜下黏膜表现好转达轻度；

有效：胃镜下黏膜病变范围缩小 1/2 以上，炎症减轻；

无效：达不到上述有效标准，或恶化者。

2.4.4 病理疗效判定标准

临床痊愈：腺体萎缩、肠化生和异型增生恢复正常或消失；

显效：腺体萎缩、肠化生和异型增生恢复或改善 2 个级度；

有效：腺体萎缩、肠化生和异型增生改善 1 个级度，但未达到 2 个级度；

无效：达不到上述有效标准，或恶化者。

2.5 统计方法

所有数据采用 SPSS23.0 软件进行统计学分析，计量资料正态分布采用均数 \pm 标准差

($\bar{x} \pm s$)表示, 偏态分布采用 $M(Q1, Q3)$ 表示。正态分布且方差齐者, 采用独立样本 t 检验, 方差不齐者, 采用非参数检验。计数资料采用 χ^2 检验或秩和检验。 $P < 0.05$ 认为有统计学意义。

3 实验结果

3.1 一般资料分析

本研究共纳入患者 60 例, 根据分层随机化法分为治疗组、对照组各 30 例。入组前均详细告知用药周期、相关检查及注意事项, 患者依从性良好, 本次研究无脱落病例。

3.1.1 性别资料分析

治疗组中男性患者 14 例, 女性 16 例, 对照组中男性患者 16 例、女性 14 例。经卡方检验, 治疗组、对照组性别资料均无统计学差异 ($P > 0.05$), 具有可比性 (见表 1, 图 1)。

表 1 两组患者性别比较

组别	例数 (n)	性别		χ^2	P
		男	女		
治疗组	30	14	16	0.267	0.606
对照组	30	16	14		

注: 经 χ^2 检验, 治疗组与对照组患者性别构成无统计学差异 ($P > 0.05$), 具有可比性。

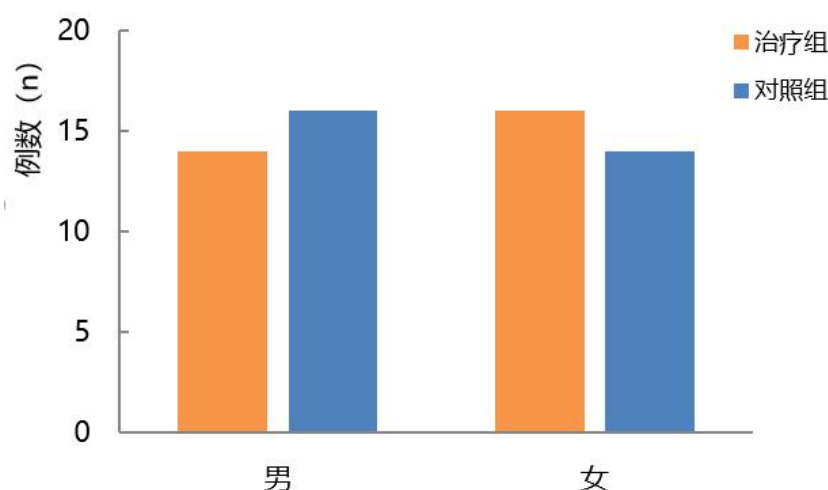


图 1 两组患者性别比较

3.1.2 年龄资料分析

两组患者年龄资料经统计学检验均服从正态分布 (治疗组 $P = 0.065$, 对照组 $P = 0.195$,

均 $P>0.05$), 方差齐 ($P=0.958$, $P>0.05$)。采用两独立样本 t 检验分析显示, 两组间年龄资料无统计学差异 ($P>0.05$), 具有可比性 (见表 2, 图 2)。

表 2 两组患者年龄比较 ($\bar{X} \pm S$)

组别	例数 (n)	年龄 (y)	t	P
治疗组	30	49.03 \pm 10.44	-0.318	0.958
对照组	30	48.70 \pm 10.72		

注: 经两独立样本 t 检验, 治疗组与对照组患者年龄资料无统计学差异 ($P>0.05$), 具有可比性。

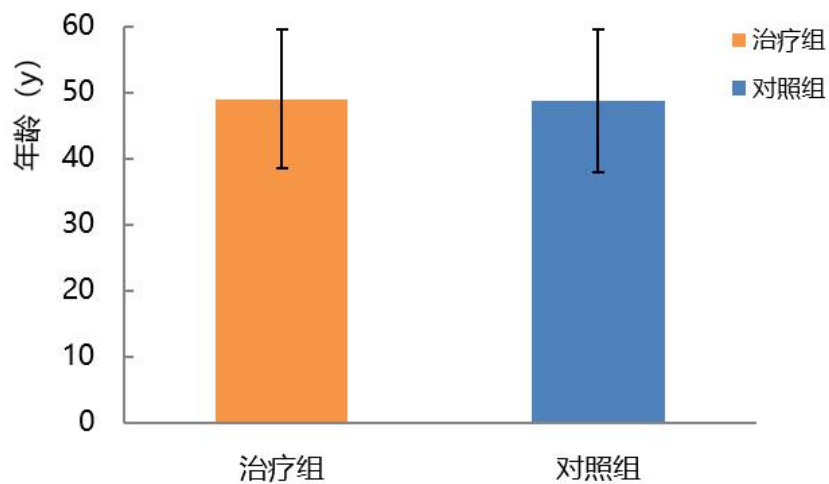


图 2 两组患者年龄比较

3.1.3 病程资料分析

两组患者病程资料经统计学检验均服从正态分布 (治疗组 $P=0.07$, 对照组 $P=0.12$, 均 $P>0.05$), 方差齐 ($P=0.414$), 采用两独立样本 t 检验分析显示, 两组间病程资料无统计学差异 ($P>0.05$), 具有可比性 (见表 3, 图 3)。

表 3 两组患者病程比较 ($\bar{X} \pm S$)

组别	例数 (n)	病程 (y)	t	P
治疗组	30	4.92 \pm 1.13	-0.118	0.906
对照组	30	4.95 \pm 1.05		

注: 经两独立样本 t 检验, 治疗组与对照组病程资料无统计学差异 ($P>0.05$), 具有可比性。

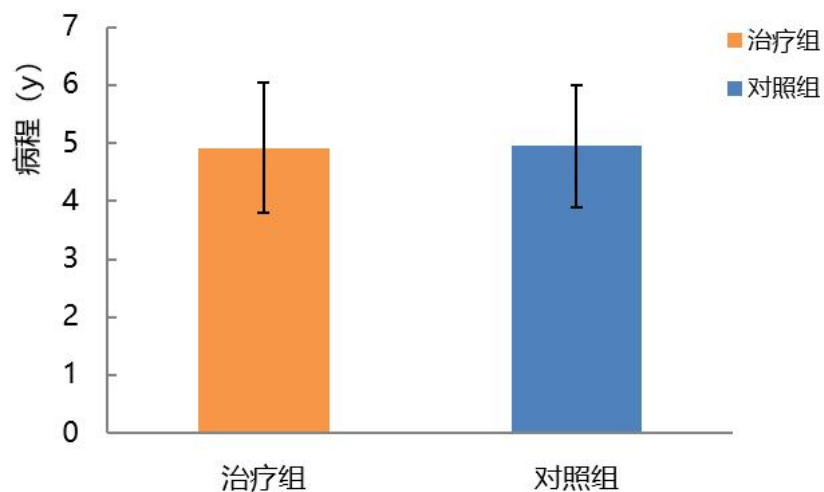


图3 两组患者病程比较

3.2 疗前胃镜结果分析

评价两组患者疗前胃镜结果，治疗组中轻度4例，中度16例，重度10例；对照组中轻度5例，中度14例，重度11例。经 Mann-WhitneyU 检验，两组患者治疗前胃镜结果无统计学差异 ($P>0.05$)，具有可比性。（见表4，图4）

表4 治疗前两组患者胃镜结果比较

组别	例数 (n)	轻度	中度	重度	Z	P
治疗组	30	4	16	10	-0.049	0.961
对照组	30	5	14	11		

注：经 Mann-WhitneyU 检验，两组患者治疗前胃镜结果无统计学差异 ($P>0.05$)，具有可比性。

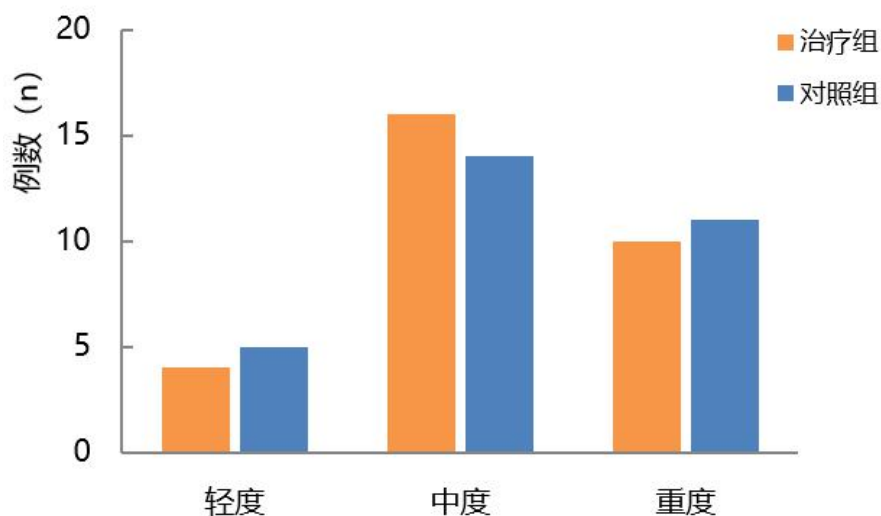


图4 治疗前两组患者胃镜结果比较

3.3 疗前病理结果分析

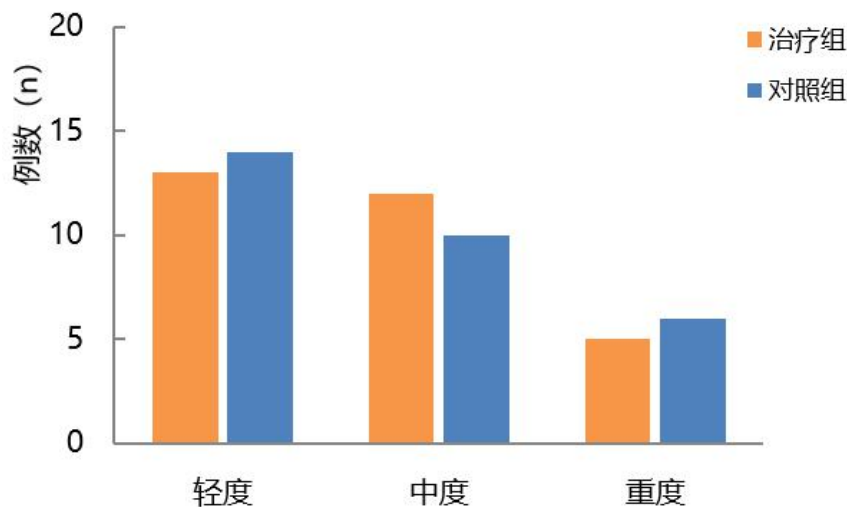
统计两组患者疗前胃黏膜病理组织学 5 项指标分级程度, 经 Mann-WhitneyU 检验, 治疗前两组患者在慢性炎性改变、活动性、萎缩、肠化、异型增生方面均无统计学差异 ($P>0.05$), 病理检查结果具有可比性 (见表 5, 图 5)。

表 5 治疗前两组患者病理组织学结果比较

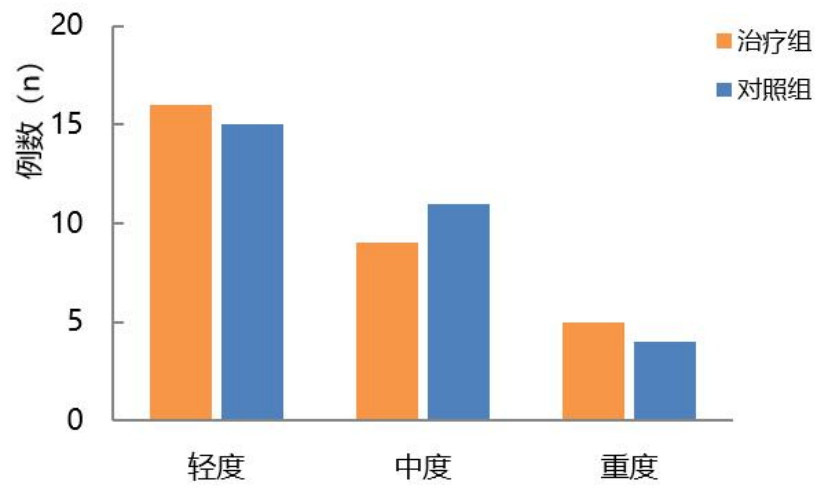
指标	组别	例数(n)	正常	轻度	中度	重度	Z	P
炎性反应	治疗组	30	-	13	12	5	-0.064	0.949
	对照组	30	-	14	10	6		
活动性	治疗组	30	-	16	9	5	-0.090	0.929
	对照组	30	-	15	11	4		
萎缩	治疗组	30	-	15	10	5	-0.202	0.840
	对照组	30	-	14	11	5		
肠化	治疗组	30	10	11	7	2	-0.538	0.590
	对照组	30	12	9	8	1		
异型增生	治疗组	30	24	3	3	0	-0.339	0.734
	对照组	30	23	4	3	0		

注: 经 Mann-WhitneyU 检验, 两组患者治疗前胃黏膜病理结果无统计学差异 ($P>0.05$), 具有可比性。

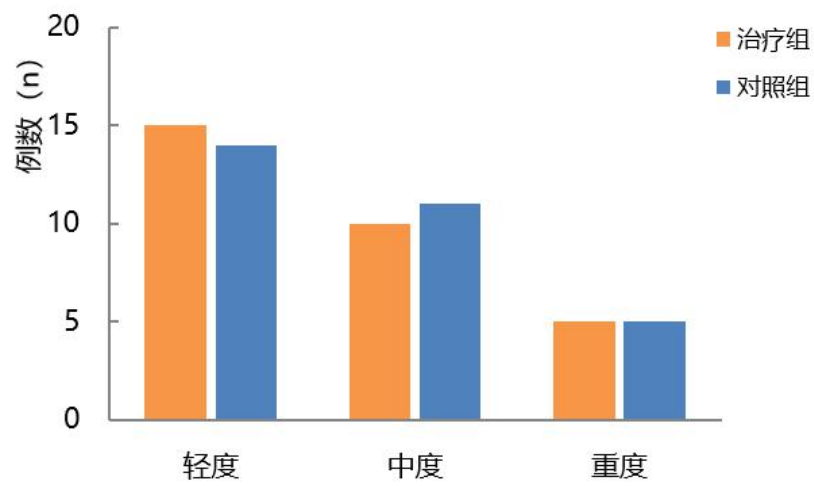
黏膜层炎性反应分级情况



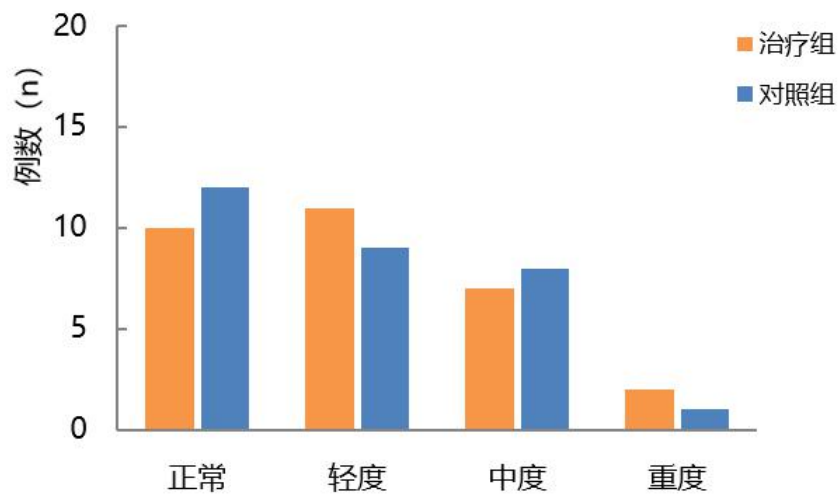
黏膜层活动性分级情况



固有腺体萎缩分级情况



腺体肠化生分级情况



腺体异型增生反应分级情况

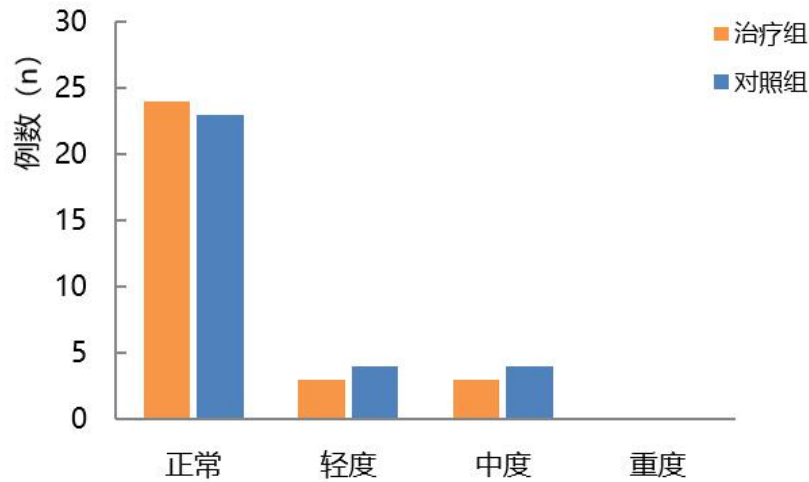


图 5 治疗前两组患者病理结果比较

3.4 疗前中医证候分析

两组患者各项中医证候积分及总分经正态性检验符合偏态分布，用 $M(Q1, Q3)$ 表示。经非参数 Wilcoxon 检验，治疗组与对照组疗前各项证候积分及总分均无统计学差异 ($P>0.05$)，治疗前两组患者单项及总积分均具有可比性。（见表 6，图 6）

表 6 治疗前两组患者中医症候积分比较 ($M(Q1, Q3)$)

症状	治疗组	对照组	Z	P
胃脘痞胀	3.00 (3.00,6.00)	3.00 (3.00,6.00)	-1.261	0.207
胃脘疼痛	3.00 (0.00,3.00)	3.00 (0.00,3.00)	-0.577	0.564
嘈杂	3.00 (3.00,6.00)	3.00 (3.00,6.00)	-0.816	0.414
嗳气	1.00 (1.00,2.00)	1.00 (1.00,2.00)	-0.447	0.655
反酸	1.00 (0.00,1.00)	1.00 (0.00,1.25)	-1.414	0.157
纳呆	1.00 (0.75,1.00)	1.00 (0.00,1.00)	-0.115	0.909
乏力	1.00 (1.00,1.25)	1.00 (0.75,1.25)	-1.342	0.180
遇冷加重	1.00 (0.00,2.00)	1.00 (1.00,2.00)	-0.257	0.797
大便溏稀	1.00 (1.00,2.00)	1.00 (1.00,2.00)	-0.094	0.925
口干口苦	0.00 (0.00,1.00)	0.00 (0.00,1.00)	-2.121	0.034
总分	15.00 (13.00,18.25)	16.00 (13.00,20.00)	-1.243	0.214

注：经 Wilcoxon 检验，治疗组与对照组疗前中医证候积分差异无统计学意义 ($P>0.05$)，具有可比性。

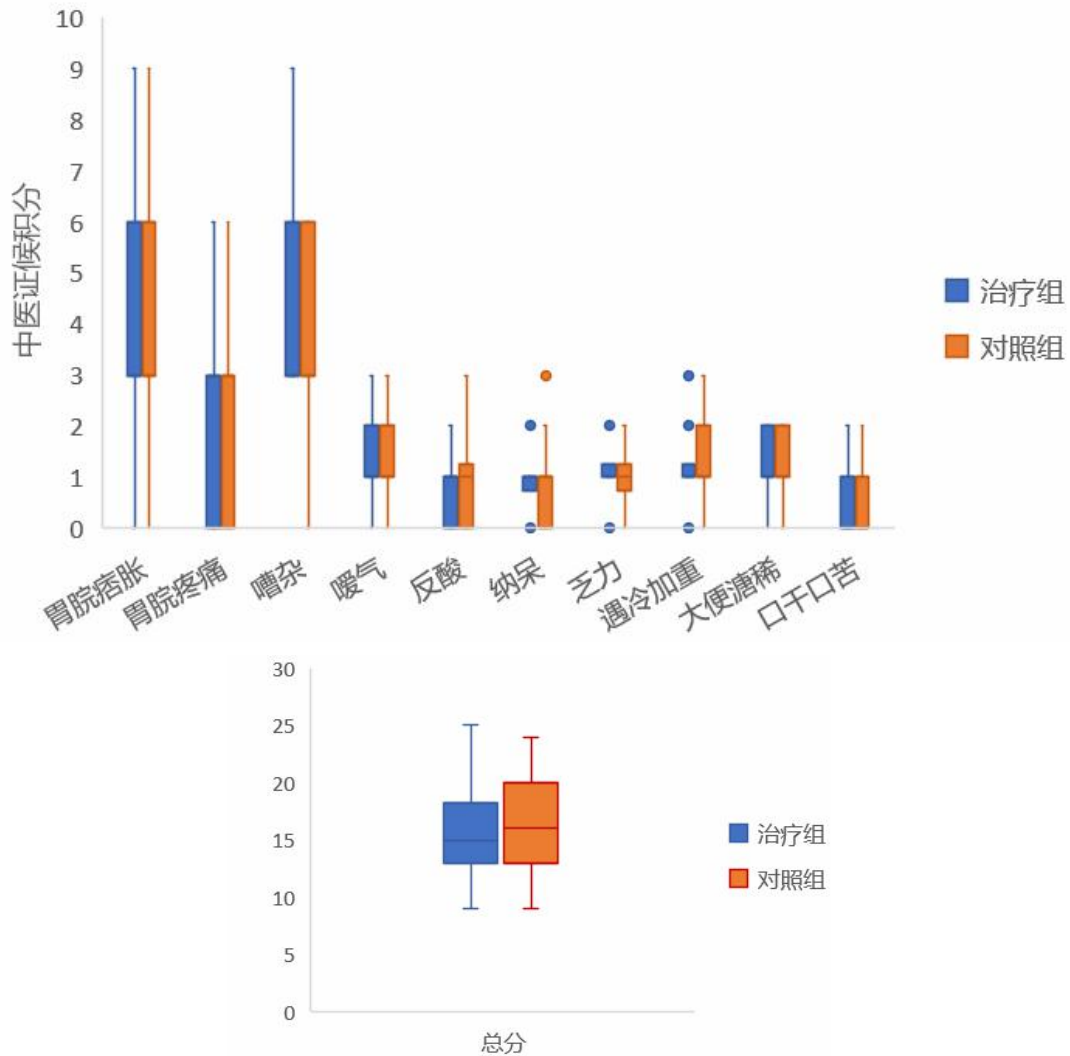


图 6 治疗前两组患者中医证候积分比较

3.5 疗效分析

3.5.1 疗后中医证候积分比较

经正态性检验，治疗组与对照组疗后单项证候积分及对照组疗后总积分均符合偏态分布，用 $M(Q1, Q3)$ 表示，治疗组疗后总积分符合正态分布，用 $\bar{X} \pm S$ 表示。

经 Wilcoxon 检验，治疗组疗后各项证候积分较疗前有明显下降，差异具有统计意义 ($P < 0.05$) (见表 7, 图 7)，对照组疗后各项症状评分均较疗前下降，除胃脘疼痛 ($P = 0.059$, $P > 0.05$)、口干口苦 ($P = 0.056$, $P > 0.05$) 评分外，其余差异均有统计学意义 ($P < 0.05$) (见表 8, 图 8)，两疗法均能有效改善 Hp 相关 CAG 患者中医症状。

治疗组疗后症状总积分与对照组相比，改善程度更优，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，说明半夏泻心汤+四联杀菌在改善 HP 相关 CAG 患者中医症状方面明显优于单独使用四联杀菌西药；比较治疗后两组间单项证候积分，治疗组各单项中医证候积

分改善均优于对照组，其中在胃脘疼痛、暖气、乏力、遇冷加重、大便溏稀症状改善方面优势具有统计学意义 ($P<0.05$)，在胃脘痞胀、嘈杂、反酸、纳呆、口干口苦方面差异不明显 ($P>0.05$)，提示半夏泻心汤在改善 HP 相关 CAG 患者胃脘疼痛、暖气、乏力、遇冷加重、大便溏稀症状方面疗效明显（见表 9，图 9）。

表 7 治疗组治疗前、后单项中医证候积分比较 (M (Q1,Q3)，分)

症状	治疗前	治疗后	Z	P
胃脘痞胀	3.00 (3.00,6.00)	0.00 (0.00,3.00) *	-5.014	0.000
胃脘疼痛	3.00 (0.00,3.00)	0.00 (0.00,0.00) *	-3.742	0.000
嘈杂	3.00 (3.00,6.00)	3.00 (0.00,3.00) *	-4.082	0.000
暖气	1.00 (1.00,2.00)	0.00 (0.00,1.00) *	-5.014	0.000
反酸	1.00 (0.00,1.00)	0.00 (0.00,0.25) *	-4.000	0.000
纳呆	1.00 (0.75,1.00)	0.00 (0.00,1.00) *	-3.464	0.000
乏力	1.00 (1.00,1.25)	0.00 (0.00,1.00) *	-4.066	0.000
遇冷加重	1.00 (0.00,2.00)	1.00 (1.00,1.25) *	-1.732	0.000
大便溏稀	1.00 (1.00,2.00)	0.00 (0.00,1.00) *	-4.690	0.000
口干口苦	0.00 (0.00,1.00)	0.00 (0.00,0.00) *	-1.000	0.000

注：经 Wilcoxon 检验，治疗组疗后证候积分与疗前相比，* $P<0.05$ ，差异具有统计学意义。

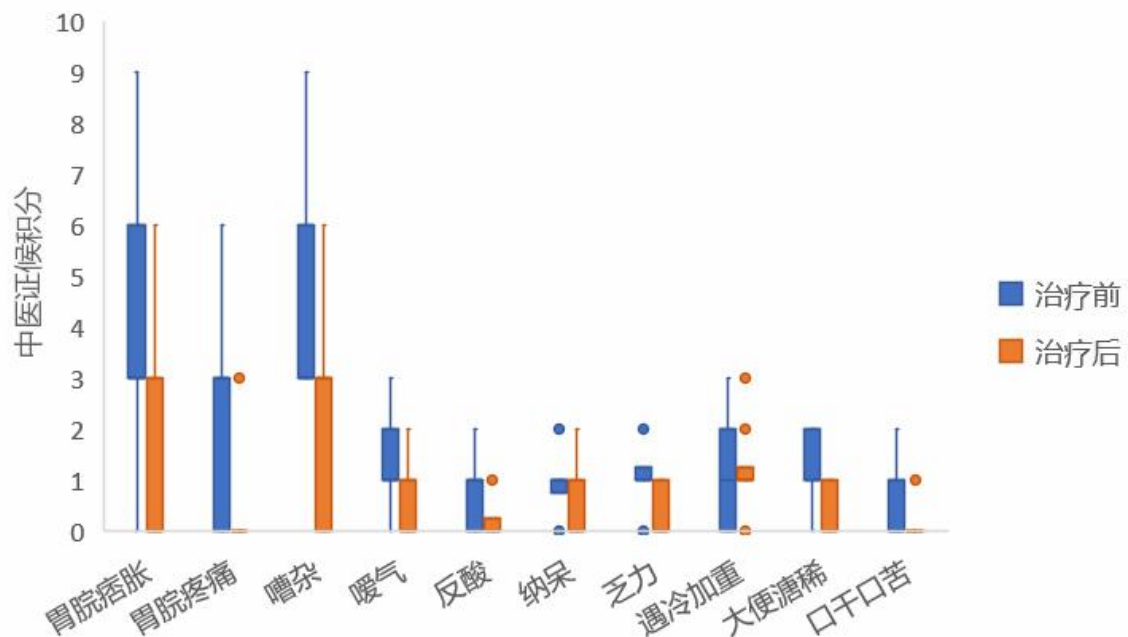


图 7 治疗组治疗前、后单项中医证候积分比较

表 8 对照组治疗前、后单项中医证候积分比较 (M (Q1,Q3), 分)

症状	治疗前	治疗后	Z	P
胃脘痞胀	3.00 (3.00,6.00)	3.00 (0.00,3.00) *	-4.066	0.000
胃脘疼痛	3.00 (0.00,3.00)	0.00 (0.00,3.00)	-1.890	0.059
嘈杂	3.00 (3.00,6.00)	3.00 (0.00,3.00) *	-4.264	0.000
嗳气	1.00 (1.00,2.00)	1.00 (0.00,1.00) *	-4.025	0.000
反酸	1.00 (0.00,1.25)	0.00 (0.00,1.00) *	-3.494	0.000
纳呆	1.00 (0.00,1.00)	0.00 (0.00,1.00) *	-2.887	0.004
乏力	1.00 (0.75,1.25)	1.00 (0.00,1.00) *	-2.530	0.011
遇冷加重	1.00 (1.00,2.00)	1.00 (0.00,1.00) *	-3.606	0.000
大便溏稀	1.00 (1.00,2.00)	1.00 (0.00,1.00) *	-2.982	0.003
口干口苦	0.00 (0.00,1.00)	0.00 (0.00,1.00)	-2.000	0.056

注：经 Wilcoxon 检验，对照组疗后证候积分与疗前相比，* $P < 0.05$ ，差异具有统计学意义。

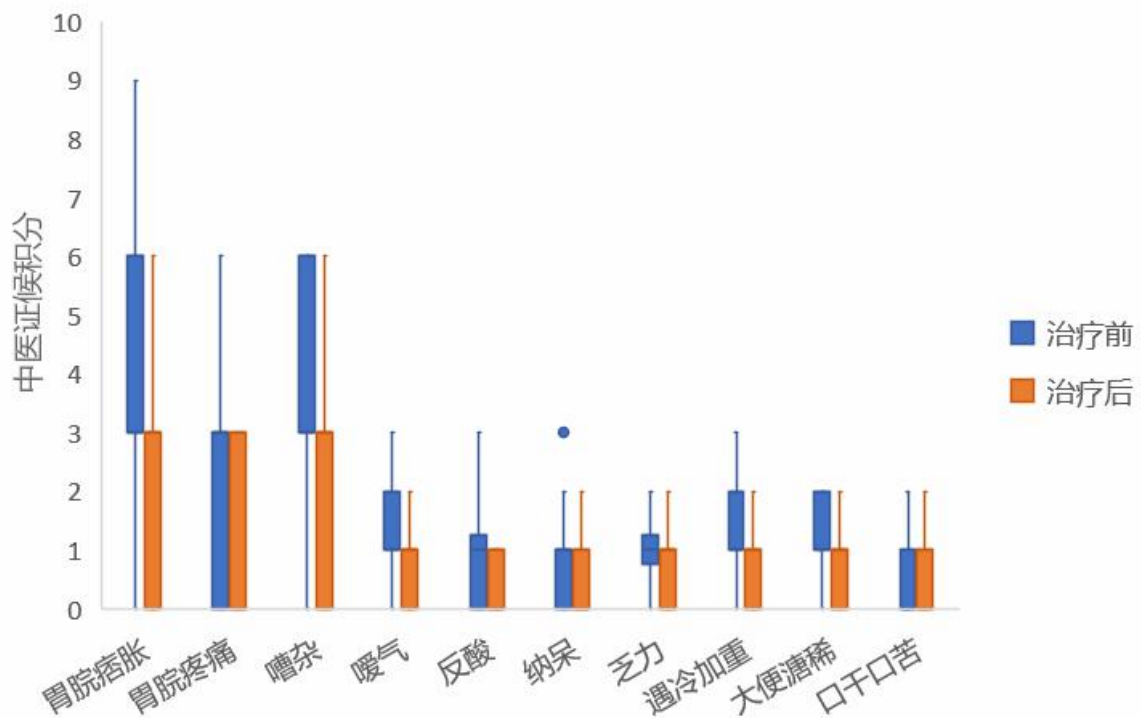


图 8 对照组治疗前、后单项中医证候积分比较

表 9 疗后两组患者中医症候积分比较 ($M(Q1, Q3) / \bar{X} \pm S$, 分)

症状	治疗组	对照组	Z	P
胃脘痞胀	0.00 (0.00, 3.00)	3.00 (0.00, 3.00)	-1.500	0.134
胃脘疼痛	0.00 (0.00, 0.00) *	0.00 (0.00, 3.00)	-2.887	0.004
嘈杂	3.00 (0.00, 3.00)	3.00 (0.00, 3.00)	-0.302	0.763
暖气	0.00 (0.00, 1.00) *	1.00 (0.00, 1.00)	-2.309	0.021
反酸	0.00 (0.00, 0.25)	0.00 (0.00, 1.00)	-0.905	0.336
纳呆	0.00 (0.00, 1.00)	0.00 (0.00, 1.00)	-0.378	0.705
乏力	0.00 (0.00, 1.00) *	1.00 (0.00, 1.00)	-2.995	0.003
遇冷加重	1.00 (1.00, 1.25) *	1.00 (0.00, 1.00)	-2.138	0.033
大便溏稀	0.00 (0.00, 1.00) *	1.00 (0.00, 1.00)	-3.357	0.001
口干口苦	0.00 (0.00, 3.00)	0.00 (0.00, 1.00)	-1.732	0.083
总分	6.67 \pm 3.34 *	9.00 (7.00, 11.25)	-3.648	0.000

注：经 Wilcoxon 检验，疗后两组间证候积分比较，* $P < 0.05$ ，差异有统计学意义。

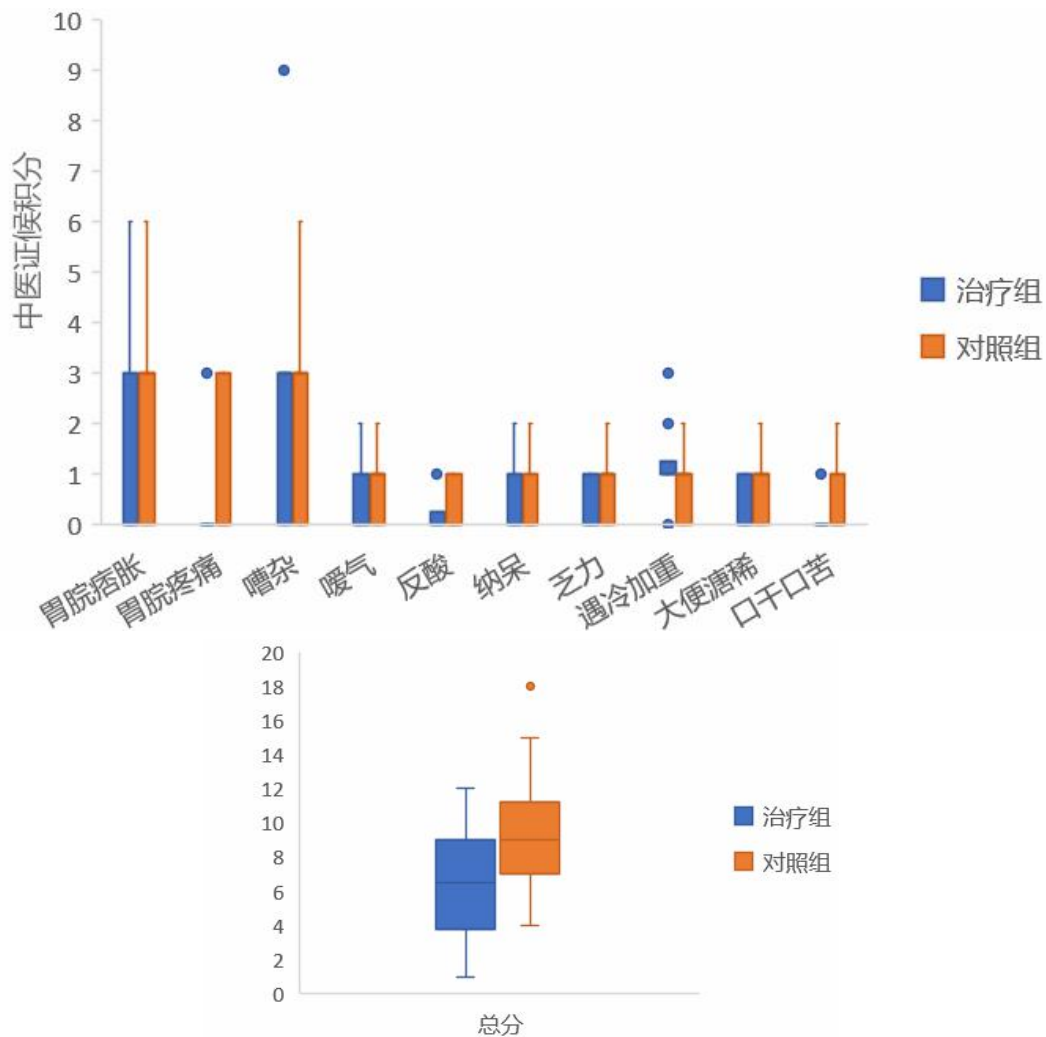


图 9 疗后两组患者中医症候积分比较

3.5.2 中医证候疗效分析

根据中医证候疗效判定标准，治疗组患者疗后达到临床痊愈标准 2 例，显效 8 例，有效 19 例，无效 1 例，总有效率 96.67%；对照组患者疗后达到临床痊愈患者 0 例，显效 5 例，有效 16 例，无效 9 例，总有效率 70.00%，治疗组疗效优于对照组。对两组疗效分级行秩和检验， $P=0.009<0.05$ ，差异具有统计学意义，提示半夏泻心汤可提高 Hp 相关 CAG 患者中医证候疗效（见表 10，图 10）。

表 10 中医证候疗效比较

组别	例数 (n)	临床痊愈	显效	有效	无效	有效率	Z	P
治疗组	30	2	8	19	1	96.67%*	-2.625	0.009
对照组	30	0	5	16	9	70.00%		

注：经 Mann-WhitneyU 检验，两组证候疗效比较，* $P<0.05$ ，差异有统计学意义。

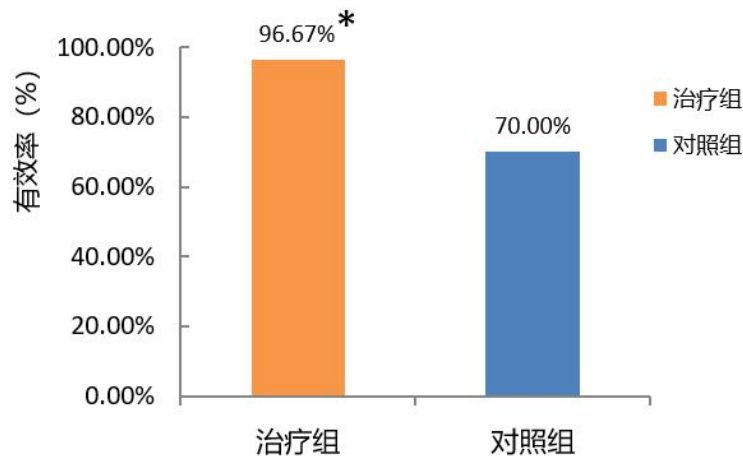


图 10 中医证候疗效比较

3.5.3 Hp 根除疗效分析

疗后 ^{13}C 呼气试验结果，治疗组 Hp 转阴 28 例，根除率 93.33%；对照组 Hp 转阴 24 例，根除率 80.00%。经连续校正 χ^2 检验，治疗组和对照组在根除 Hp 疗效上无显著差异 ($P>0.05$)，提示半夏泻心汤提高 Hp 根除率趋势无统计学意义（见表 11，图 11）。

表 11 Hp 根除疗效比较

组别	例数 (n)	转阴	阳性	根除率	χ^2	P
治疗组	30	28	2	93.33%	1.298	0.255
对照组	30	24	6	80.00%		

注：经连续校正 χ^2 检验，两组 Hp 根除率比较，* $P>0.05$ ，差异无统计学意义。

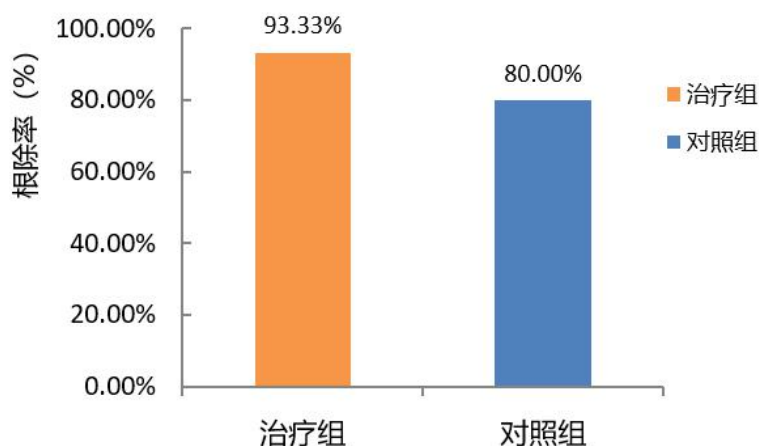


图 11 Hp 根除疗效比较

3.5.4 胃镜疗效分析

根据胃镜疗效标准, 治疗组疗后符合临床痊愈标准患者 4 例, 显效 7 例, 有效 8 例, 无效 11 例, 总有效率 63.33%; 对照组疗后符合临床痊愈标准患者 1 例, 显效 4 例, 有效 7 例, 无效 18 例, 总有效率 40.00%, 治疗组疗效优于对照组。对两组胃镜疗效分级行秩和检验, $P=0.039<0.05$, 差异具有统计学意义, 提示半夏泻心汤可提高 Hp 相关 CAG 患者胃镜疗效 (见表 12, 图 12)。

表 12 胃镜疗效比较

组别	例数 (n)	临床痊愈	显效	有效	无效	有效率	Z	P
治疗组	30	4	7	8	11	63.33%*	-2.035	0.042
对照组	30	1	4	7	18	40.00%		

注: 经 Mann-WhitneyU 检验, 两组胃镜疗效比较, $*P<0.05$, 差异有统计学意义。

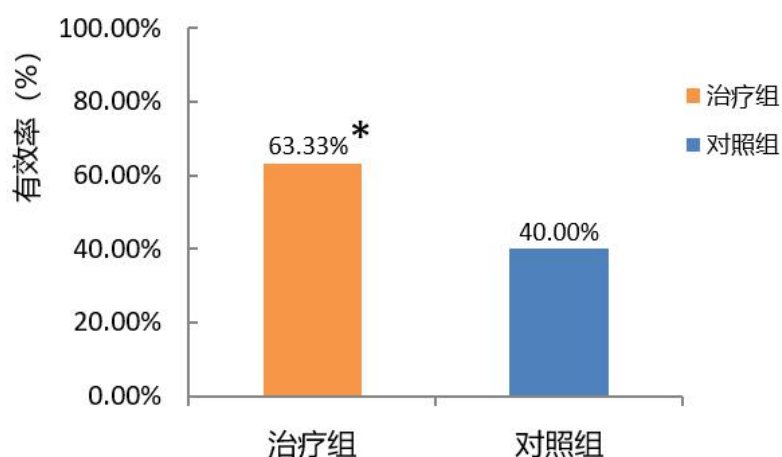


图 12 胃镜疗效比较

3.5.5 病理疗效分析

根据病理疗效标准，治疗组疗后符合临床痊愈标准患者 2 例，显效 4 例，有效 8 例，无效 16 例，总有效率 46.67%；对照组疗后符合临床痊愈标准患者 0 例，显效 2 例，有效 5 例，无效 23 例，总有效率 23.33%，治疗组病理疗效优于对照组。对两组病理疗效分级行秩和检验 $P=0.001<0.05$ ，差异具有统计学意义，提示半夏泻心汤可提高 Hp 相关 CAG 患者病理疗效（见表 13，图 13）。

表 13 病理疗效分析

组别	例数 (n)	临床痊愈	显效	有效	无效	有效率	Z	P
治疗组	30	2	4	8	16	46.67%*	-1.994	0.046
对照组	30	0	2	5	23	23.33%		

注：经 Mann-WhitneyU 检验，两组病理疗效比较，* $P<0.05$ ，差异有统计学意义。

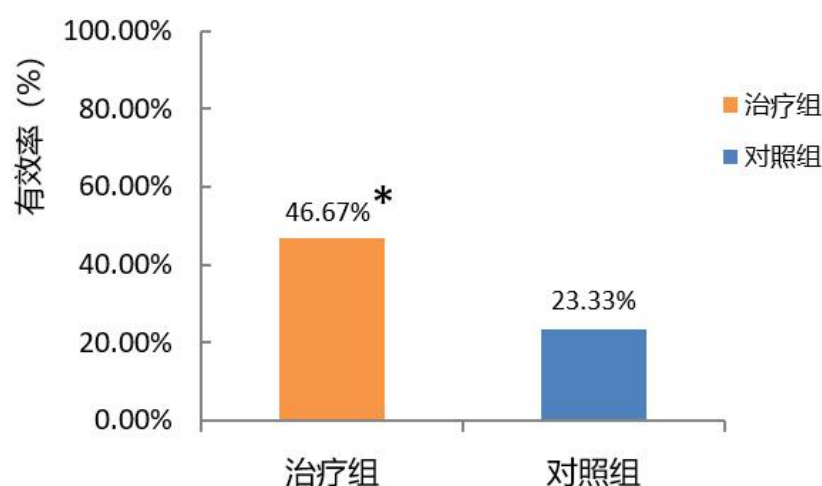


图 13 病理疗效比较

3.6 药物干预安全性分析

临床观察过程中，两组患者生命体征稳定；药物干预阶段，治疗组出现反酸 1 例，不良反应发生率 3.33%，对照组出现胃痛、恶心 2 例，不良反应发生率 6.67%，均未予特殊处理后自行缓解，未影响临床研究。经连续校正 χ^2 检验，两组在不良反应发生率上无明显差异 ($P>0.05$)，提示半夏泻心汤伴同疗法及单用四联疗法均未造成明显不良反应。（见表 14，图 14）。

表 14 用药安全性评价

组别	例数 (n)	不良反应例数	不良反应发生率	χ^2	P
治疗组	30	1	3.33%	0.000	1.000
对照组	30	2	6.67%		

注：经连续校正 χ^2 检验，两组在不良反应发生率方面，差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）。

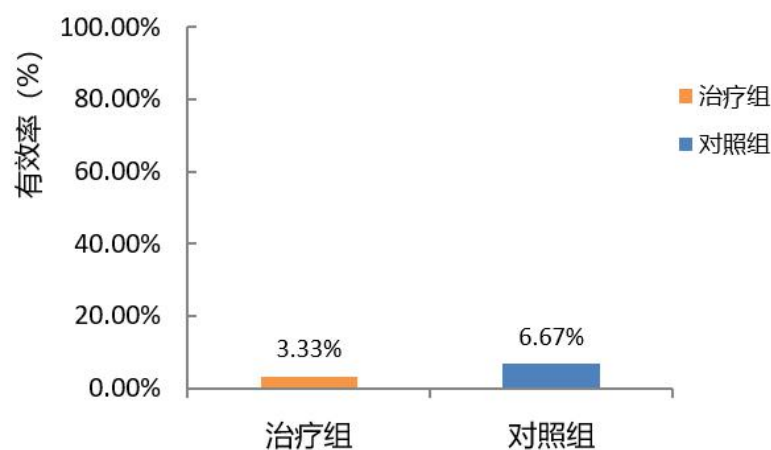


图 14 药物干预安全性评价

4 小结

（1）半夏泻心汤可提高 Hp 相关性 CAG 患者中医证候疗效，尤其在改善胃脘疼痛、嗳气、乏力、遇冷加重、大便溏稀症状方面疗效显著。

（2）半夏泻心汤可有效改善 Hp 相关性 CAG 患者胃镜及病理疗效。

（3）半夏泻心汤在提高四联疗法 Hp 根除率方面有一定趋势，由于本实验样本量较小，差异未见明显统计学意义。

（4）半夏泻心汤治疗 Hp 相关性 CAG 临床长期应用安全。

研究二 半夏泻心汤干预 CagA⁺Hp 感染 CAG 小鼠模型的实验研究

1 实验材料

1.1 实验动物

48 只 SPF 级健康雄性 C57BL/6 小鼠，6-8 周，体重 $20\pm 2\text{g}$ ，因 ♂ 较 ♀ 经 MNNG 诱发造模成功率高^[20]，实验结果受激素水平波动影响小，故本实验选用雄性小鼠进行造模。实验动物购自北京维通利华公司，饲养于中国医学科学院放射医学研究所。

1.2 实验药物

N-甲基-N' 硝基-N 甲硝基胍 (MNNG, TCI 公司)。铋剂四联疗法：雷贝拉唑肠溶胶囊(江苏济川制药有限公司)、阿莫西林胶囊(哈药集团制药总厂)、克拉霉素分散片(扬子江药业集团有限公司)、复方铝酸铋颗粒(辽宁奥达制药有限公司)。半夏泻心汤(清半夏 12g、黄芩 9g、干姜 9g、党参 9g、炙甘草 9g、黄连 3g、大枣 4 枚)，饮片一次性购于天津中医药大学第二附属医院药房。

1.3 Hp 菌株

Hp 菌株由上海北诺科技有限公司提供(货号 atcc43504)，于天津医科大学微生物实验室进行传代培养。

1.4 主要设备

IL-10、IL-17A 酶联免疫试剂盒(武汉华美生物工程有限公司)。

2 实验方法

2.1 分组方法

48 只小鼠当中随机抽选 10 只作为正常组，其余 38 只造模。造模过程共两阶段，每阶段结束，均随机抽选 4 只小鼠处死、检测以确认造模成功，将剩余 30 只 Hp 感染 CAG 模型小鼠分为半夏泻心组、四联杀菌组、模型组各 10 只，分别进行药物干预。

2.2 造模及评估方法

2.2.1 Hp 菌株接种及评估方法

Hp 菌株接种采用 Hp 菌液灌服法^[21]，接种操作前，予造模组小鼠 2%NaHCO₃ 溶液 0.2ml(有益于菌株定植)灌胃，1h 后灌服 Hp 菌液(浓度： $1\times 10^9\text{CFU/ml}$) 1ml，每次接种间隔 1d，共感染 5 次，正常组以 1ml 灭菌 PBS 代替 Hp 菌液。所有小鼠灌胃前禁食 12h，禁饮水 4h，灌胃后继续禁食、禁饮水 4h，接种后正常喂养。

2 周后造模组随机抽取 4 只小鼠处死，取胃组织以 10%中性甲醛固定，用于 Giemsa 染色检测。以快速尿素酶实验和 Giemsa 染色同阳性判定 Hp 接种成功。

2.2.2 CAG 模型造模及评估方法

MNNG 每周用双蒸水配成 1g/L 母液，4℃避光保存，临用时用双蒸水配成 100ug/ml 的 MNNG 溶液，造模组小鼠 Hp 菌株接种成功后，予 MNNG 溶液代替饮用水供小鼠自由饮用，饮水瓶用油漆涂黑避光。

8 周后^[22]，造模组随机抽取 4 只小鼠点眼处死，取胃组织以 10%中性甲醛固定，用于 HE 染色、制片，进行胃黏膜病理组织学检测，确认黏膜固有层腺体数量减少及萎缩。

2.3 给药方法

2.3.1 药物制备方法及给药剂量

半夏泻心汤方制备：饮片纱布包裹后，加入蒸馏水浸泡 20min，参照邓中甲主编第七版《方剂学》^[18]教材所载原方比例及煎药方法煎煮。浓度参照徐叔云《药理实验方法学》^[22]中“人和动物间按体表面积折算的等效剂量比值表”将水煎剂浓缩至 1ml 含生药 0.715g，药液高压高温灭菌后，瓶装 4℃冷藏保存，以 10 ml/kg 给小鼠灌胃。

四联疗法给药剂量：参照徐叔云《药理实验方法学》^[23]中“人和动物间按体表面积折算的等效剂量比值表”，其中人（70kg）与小鼠（20g）间系数为 0.0026，等效剂量比值 9.1，算得雷贝拉唑肠溶胶囊：6.1mg/kg、阿莫西林胶囊：303.3mg/kg、克拉霉素分散片：151.7mg/kg、复方铝酸铋颗粒：788.7mg/kg，将药物分别溶于生理盐水，按照 10 ml/kg 灌胃。

2.3.2 分组给药

确认造模成功后，将剩余 30 只模型小鼠随机分为 3 组，分别为四联杀菌组、半夏泻心组、模型组，每组各 10 只。四联杀菌组予四联杀菌药物，半夏泻心组予 0.715g/ml 半夏泻心汤浓煎剂，正常组、模型组小鼠均以生理盐水替代，各组均以 10ml/kg 标准灌胃，给药 1 次/d，给药 14d。

2.4 标本提取

各组小鼠于给药 14d 后眼球放血处死，于超净工作台打开腹腔，取出全胃，将胃沿胃大弯切开，用灭菌的 PBS 洗去胃内残留物，充分暴露胃黏膜，肉眼观察小鼠胃黏膜大体特征，将后胃沿着前后交界向幽门口方向平均剪成 4 等份，编号为①、②、③、④。取①号组织块，以 10%中性甲醛固定、梯度酒精脱水、石蜡包埋、切片、HE 染色、封片后，用于组织学病理检测；④号组织块立即放入液氮，然后于-80℃冰箱保存，提取

组织匀浆液，用于 ELISA 检测；其中②、③组织块用于本课题其他指标检测。

2.5 检测指标

2.5.1 一般情况观察

动态观察各组小鼠皮毛光泽度、活动量、进食量、体重、粪便性状等一般情况。

2.5.2 胃黏膜形态及病理组织学观察

(1) 胃黏膜形态观察

各组小鼠眼球放血处死后，超净工作台下取全胃，沿胃大弯切开，用灭菌 PBS 溶液清洗胃内残留物，充分暴露胃黏膜，肉眼观察小鼠胃壁厚度、弹性，胃黏膜颜色、光泽、是否光滑、有无隆起、溃疡、血管透见等改变。

(2) 病理组织学观察

通过光学显微镜，观察切片中小鼠胃组织黏膜上皮细胞、黏膜固有层腺体、黏膜肌层等组织形态结构。

2.5.3 双抗体夹心酶标免疫法 (ELISA) 检测小鼠胃组织内因子 IL-10、IL-17A 含量

将试剂盒和待测胃组织匀浆液平衡至室温，用 BCA 蛋白浓度测定法进行蛋白浓度检测；准备 IL-10、IL-17A ELISA 试剂盒，用纯化的抗体包被微孔板，制成固相载体，分别在包被抗 IL-10、IL-17A 抗体的微孔中依次加入标本或标准品、生物素化抗体、HRP 标记的亲合素，经过彻底洗涤后用底物 TMB 显色。TMB 在过氧化物酶的催化下转化成蓝色，并在酸的作用下转化成最终的黄色。颜色的深浅和样品中的细胞因子浓度呈正相关。用酶标仪在 450nm 波长下测定吸光度 (OD 值)，计算样品浓度。

2.6 统计方法

采用 SPSS23.0 软件进行统计学分析，数据满足正态分布，以均数±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，方差齐采用单因素 ANOVA 分析，认为 $P < 0.01$ 具有显著统计学意义。

3 实验结果

3.1 整体行为学观察

造模阶段，与正常对照组相比，造模组小鼠出现形体消瘦、皮毛毛躁易脱、光泽度差、喜蜷缩扎堆、萎靡、迟钝、进食少、大便质稀、肛口欠清洁等行为学改变，部分小鼠出现腹部胀气膨隆。

药物干预阶段，四联杀菌组小鼠体重体型、活动度较前增加，皮毛无光泽、萎靡、进食减少、腹胀、大便不成形、肛口欠清洁等症状较前改善不明显；半夏泻心组小鼠体重及体型较前增长，皮毛较前顺滑，光泽度增加，反应灵敏度提高，活动量增加，进食

量增加，大便成形。提示半夏泻心汤可明显改善小鼠一般状态。

3.2 胃黏膜形态学改变

取胃时，造模组可见胃内水液潴留明显。肉眼观察各组小鼠胃黏膜形态，正常组小鼠后胃胃壁弹性好，黏膜呈粉红色，表面光泽，被覆较多粘液，皱襞平整光滑，走向规则。模型组小鼠胃中可见大量水液潴留，后胃胃壁明显变薄，弹性差，黏膜色淡白或暗，表面黏液减少，皱襞低平、紊乱，偶见增生小结节。半夏泻心组小鼠后胃壁厚度、光泽度及弹性较好，黏膜颜色淡红，有黏液附着，皱襞可见，较光滑。四联杀菌组小鼠后胃胃壁厚度大致正常，弹性略差，色淡或暗红，黏液附着少，皱襞不清。

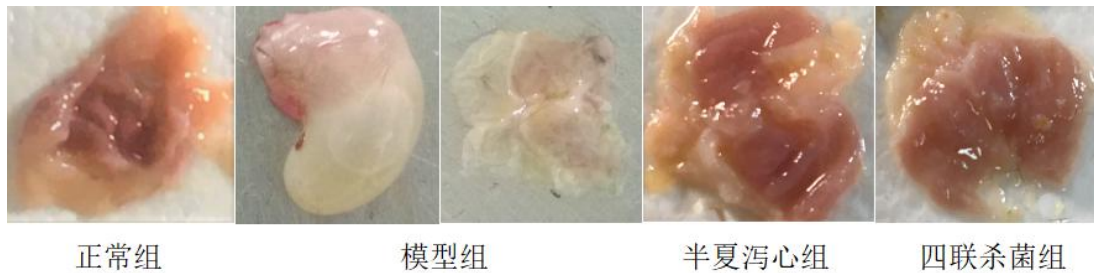


图 15 各组小鼠胃黏膜表现

光镜下观察小鼠胃组织切片，正常组小鼠胃黏膜腺体形态规则，排列整齐，未见减少，未见肠上皮化生及不典型增生等异常表现，胃黏膜上皮细胞形状规则、大小均匀，呈嗜碱性，核浆比及细胞极性正常。模型组小鼠可见黏膜层变薄，上皮腺体数量减少多超过 2/3，腺体结构紊乱，排列形态扭曲，或见肠化、异型增生改变，上皮细胞形状改变，胞核增大、深染、异型，极性降低，可见中性粒细胞等。半夏泻心组、四联杀菌组小鼠黏膜层厚度多数正常，可见胃黏膜腺体排列紊乱，数量减少，偶见肠化、异型增生改变，上皮细胞形状多正常，胞核增大、深染。

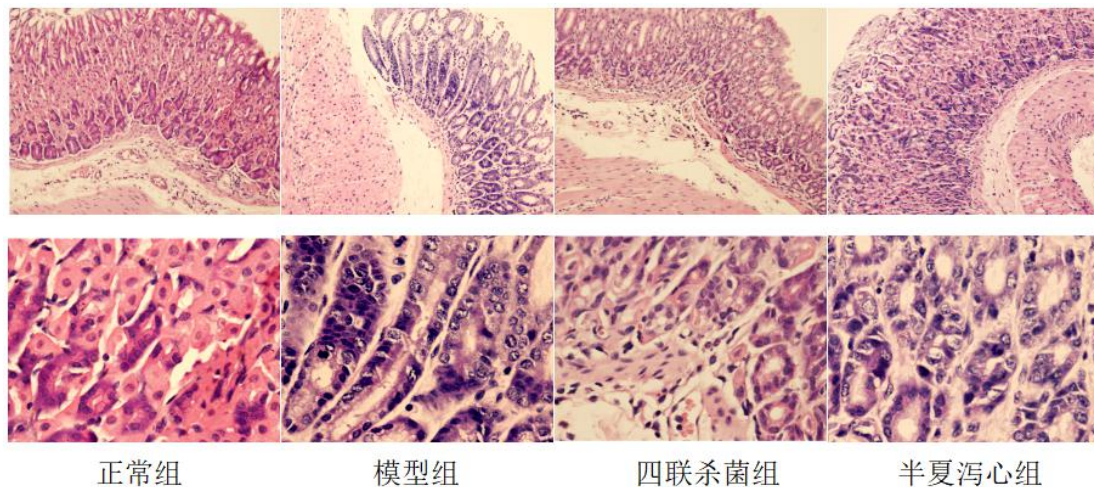


图 16 各组小鼠胃黏膜 HE 染色结果（上排×100，下排×400）

结果表明，模型组小鼠胃黏膜在肉眼及光镜观察下，均符合萎缩性胃炎改变，半夏泻心汤与四联疗法干预均可改善小鼠胃黏膜状态及病理组织学改变（见图 15、16）。

3.3 胃组织内效应因子 IL-10、IL-17A 检测结果

（1）各标准样本浓度及 OD 值（见表 15、16）

表 15 效应因子 IL-10 标准样本浓度及 OD 值（pg/ml）

标准浓度（pg/ml）	12.5	25	50	100	200
IL-10 OD 值	0.292	0.485	0.826	1.384	2.105

表 16 效应因子 IL-17A 标准样本浓度及 OD 值（pg/ml）

标准浓度（pg/ml）	187.5	375	750	1500	3000
IL-17A OD 值	0.441	0.756	1.374	1.815	2.378

（2）各标准样本浓度曲线（见图 17、18）

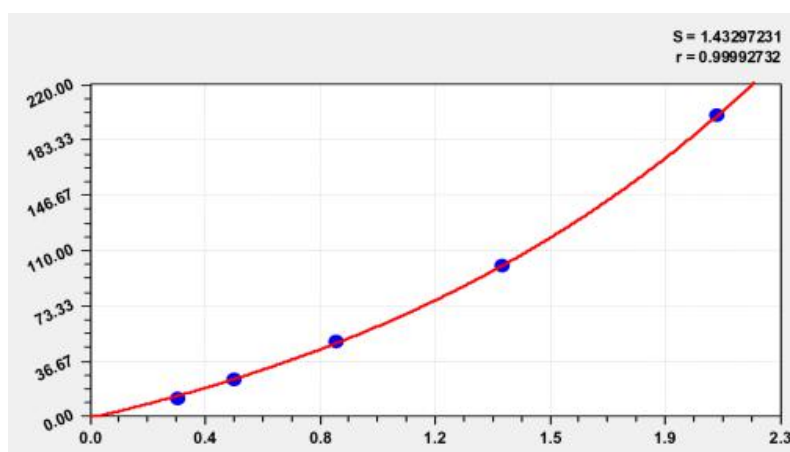


图 17 效应因子 IL-10 标准样本浓度曲线

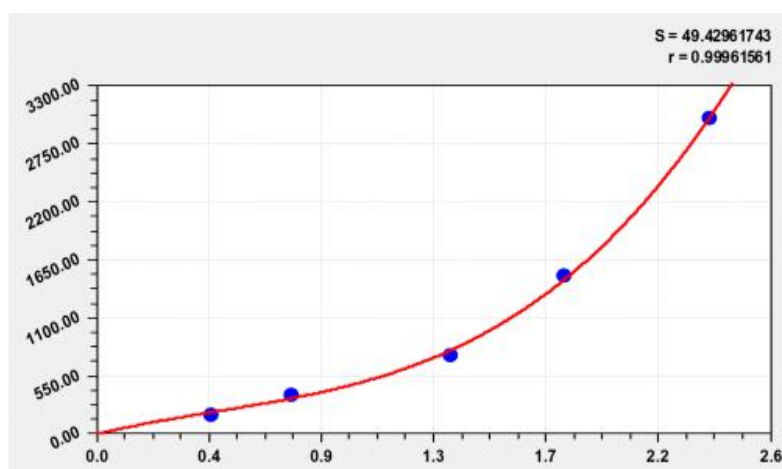


图 18 效应因子 IL-17A 标准样本浓度曲线

(3) 各组小鼠胃组织标本中 IL-10、IL-17A 含量测定

各造模组小鼠胃组织内 IL-10、IL-17A 含量均较正常组小鼠显著升高, 差异有统计学意义 ($P<0.01$); 四联杀菌组与半夏泻心汤组小鼠胃黏膜内 IL-10、IL-17A 含量与模型组相比显著降低, 但未低至正常组水平, 组间差异均有统计学意义 ($P<0.01$); 半夏泻心汤组 IL-10、IL-17A 水平高于四联组, 差异均有统计学意义 ($P<0.01$) (见表 17, 图 19、20)。

表 17 效应因子 IL-10、IL-17A 浓度测定结果 ($\bar{X} \pm S$, pg/ml)

组别	例数(n)	IL-10	IL-17A
正常组	10	12.827 \pm 2.096	208.116 \pm 13.780
模型组	10	23.327 \pm 2.482*	350.040 \pm 12.085*
四联杀菌组	10	15.618 \pm 1.180*#	269.393 \pm 11.013*#
半夏泻心组	10	19.802 \pm 1.364*# Δ	304.421 \pm 10.770*# Δ

注: 经单因素方差分析, 与正常组相比* $P<0.01$, 与模型组相比# $P<0.01$, 与四联杀菌组相比 $\Delta P<0.01$, 各组间差异具有显著统计学意义。

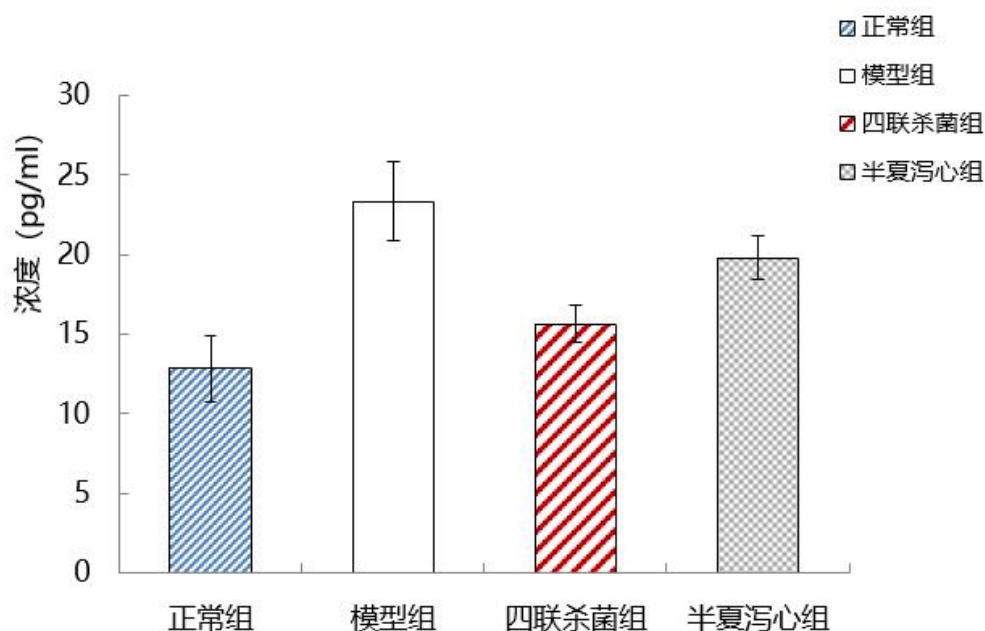


图 19 效应因子 IL-10 浓度比较

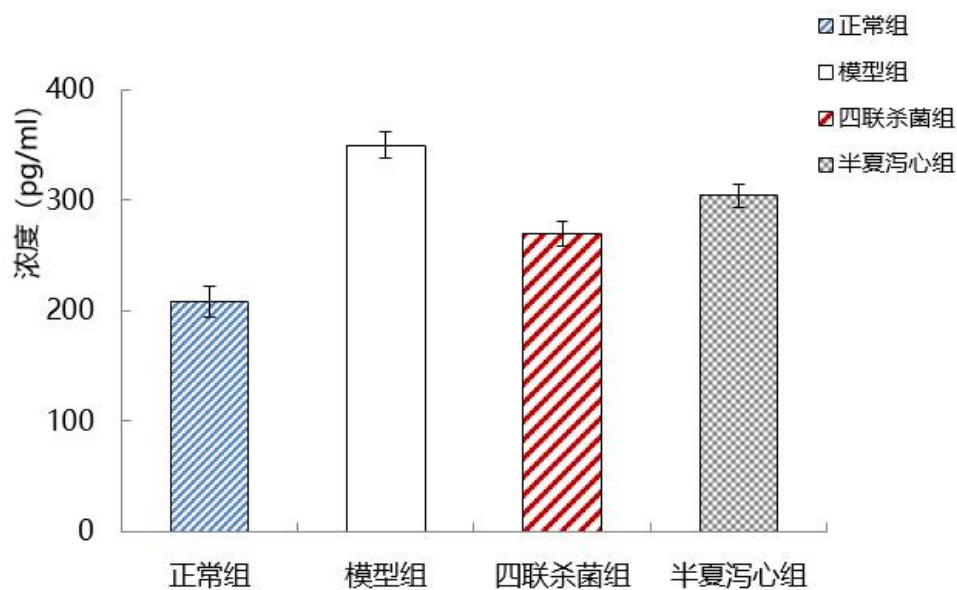


图 20 效应因子 IL-17A 浓度比较

4 小结

(1) atcc43504Hp 菌株与 MNNG 复合造模法制造 Hp 感染 CAG 小鼠模型安全有效，造模时间短，成功率高。

(2) 半夏泻心汤能有效改善 Hp 感染 CAG 小鼠模型的一般状态，包括皮毛光泽度、活动量、进食量、体重、粪便性状等。

(3) 半夏泻心汤能有效改善 Hp 感染 CAG 小鼠模型胃黏膜的形态及病理组织学改变。

(4) 半夏泻心汤及四联疗法干预均可显著降低小鼠胃组织内 IL-10、IL-17A 因子浓度，其中半夏泻心汤下调幅度较四联疗法低。

讨论

慢性萎缩性胃炎(CAG)系胃黏膜上皮受到反复侵害,致使固有腺体减少或萎缩,或伴肠腺化生、异型增生的慢性消化系统疾病。幽门螺旋杆菌(Hp)是引起胃黏膜萎缩的最主要病因^[1],其诱发并推动 Correa 联级反应,先致慢性浅表性胃炎(CG)-慢性萎缩性胃炎-肠上皮化生(IM)-异型增生(dys)-胃癌(GC),其中IM与dys统称为胃癌前病变(PLGC),系CAG胃黏膜因长期活动性炎症因素存在,表层细胞和腺上皮细胞进一步肠化、异型增生而来。该致病途径以Hp感染作为起始点及推动因素,CAG时期为关键转折环节^[24],故而临床将根除Hp、控制及逆转CAG进展作为这一时期预防胃癌的重点。

临床医学对于Hp相关CAG尚无针对性强且疗效确切的治疗方案,目前多从根除Hp、饮食调摄、对症予抑酸、促动力、保护胃黏膜等处理方面入手。最新共识指出^[12],我国现阶段Hp根除率呈下降趋势,抗生素Hp耐药率呈上升趋势,临床应用过程中常见不良反应如腹泻、腹胀、过敏反应、皮疹等。中医从整体观念辨证论治出发,在改善Hp相关CAG患者临床症状、调整胃内微环境、抑制甚至逆转腺体萎缩进展、减少药物不良反应、提高生活质量方面应当发挥其优势,与之相关的临床、动物实验研究意在为临床应用中西医结合治疗Hp相关CAG提供思路与依据。

1 祖国医学对Hp相关性CAG的认识

1.1 病名

传统医学中并无“慢性萎缩性胃炎”病名,主要归属祖国医学“痞满”、“胃脘痛”、“嘈杂”等病范畴。《素问·至真要大论篇》已载“太阳之复,厥气上行,心胃生寒,胸膈不利,心痛痞满”,《黄帝内经》时期已有“痞满”病名,《素问·五常政大论篇》载“卑监之纪,其脏脾,其病留满痞塞”,亦称之“痞塞”,提示本病位在胃,在脏与脾关联。《伤寒论》“但满而不痛者,此为痞”、“心下痞,按之濡”,言其以自觉心下(胃脘)痞塞满闷,按之无形,胃中似饥非饥,似痛非痛为主要临床表现。

1.2 病因病机

关于本病病因、病机,《素问·异法方宜论篇》言“脏寒生满病”、《灵枢·经脉篇》载“气不足则身以前皆寒栗,胃中寒则胀满”,皆言脾胃虚弱、虚寒则致痞满;东垣《脾胃论》载“下之太过,亦作痞满,故胸中之气,因虚而下陷于心之分野,故致心下痞”,言过下易致气机内陷于心下(胃),亦致痞满;《素问·太阴阳明论篇》载“饮食不节,起居不时者,阴受之,则入五藏,则膜满闭塞,下为飧泄”,言饮食不节致膜

满闭塞，发为痞满，在症可见泄泻便溏；《诸病源候论·八痞候》中“痞者，塞也，……由忧恚气积，或坠堕内损所致”，与张从正“思气所至，为不眠，为嗜卧，为昏瞢，为中痞三焦闭塞，为咽嗑不利，为胆痺呕苦，……，为不嗜食”皆言情志不遂致气机阻塞，发为痞病，在症多见乏力、纳呆、暖气、口苦等；《素问·气交变大论》“岁土太过，雨湿流行，民病腹痛，清厥，意不乐，体重烦冤，……饮发中满，食减，四支不举”言外受湿邪，停滞中焦不化，肝气调达受累而共同致痞，在症亦可见纳呆、疲乏无力；《素问·阴阳应象大论》“浊气在上，则生膜胀”、《素问·厥论》“阴气盛于上，则下虚，下虚则腹胀满”，皆言脾胃失升降清降浊之能则生中满膜胀之病机关键。综上所述，中医认为本病病位在胃，与肝、脾密切关联，因脾胃虚弱、饮食失节、情志失调、感受外邪、药物所伤等病因损伤脾胃，脾胃虚弱为本；脾胃运化失司，升降失常，中焦壅滞，正虚邪停，久病郁而化生湿、热、痰、瘀等病理产物为标，形成本虚标实、寒热错杂之病机。

1.3 治则治法

《灵枢·本神篇》有言，治法确立“必审五藏之病形，以知其气之虚实，谨而调之也。”首先要辨五脏、阴阳、气血、虚实，把握病机。本病病位在胃，病因病机寒热错杂、本虚标实，符合柯琴《伤寒附翼》中所言半夏泻心汤证“寒热之气互结于心下”，故治当用其寒热同调、辛开苦降之功，其治法属“八法”中“和法”范畴，以辛、苦、甘同用，辛开清阳，苦降浊阴，斡旋气机，甘以补中，以复脾胃升降之职，本虚得补，标实得除，沉疴得起。

1.4 半夏泻心汤组方分析

张仲景首创的半夏泻心汤为辛开苦降法的代表方剂，《伤寒论·辨太阳病脉证并治下》载“若心下……但满而不痛者，此为痞，柴胡不中与之，宜半夏泻心汤。”本方由半夏、黄芩、黄连、干姜、甘草、人参、大枣七味药组成，集辛热苦寒甘平于一体，功用寒热平调，消痞散结，用于治疗虚实夹杂于内，寒热错杂于中之痞证。本方辛、苦、甘药味 2:2:3，其配伍功效如刘渡舟先生言“半夏、干姜辛开而温，散脾气之寒；黄芩、黄连苦泻而降，降胃气之热；人参、甘草、大枣甘温调补，和脾胃，补中气，复中焦升降功能，此即辛开苦降甘调之法。”亦应《素问·至真要大论篇》云“阳明之复，治以辛温，佐以苦甘，以苦泄之，以苦下之”之理，辛温之半夏、干姜散寒运脾，苦寒之芩连泄热逐邪，甘补之参、枣、草补脾健脾调脾，全方药味虽少，但配伍严谨，寒热辛苦攻补并用，和脾胃之阴阳，复气机之升降，调脾胃之虚实。

2 半夏泻心汤作用机制

现代学者致力于研究半夏泻心汤治疗 Hp 相关性 CAG 作用机制, 其主要包括抑杀 Hp、保护胃黏膜、提高免疫力、调节胃肠动力、抑制肿瘤细胞增殖等方面^[25]。半夏泻心汤能削弱 Hp 主要毒力因子 CagA、VacA、 γ -GGT^[26], 直接抑杀 Hp, 同时通过增加 Hp 胃炎模型小鼠胃内双歧杆菌及乳酸菌数量, 影响 Hp 增殖, 从而间接发挥杀灭作用^[27]; 可通过上调胃黏膜 Bcl-2 mRNA 表达, 下调活化的 caspase-3 的表达, 抑制上皮细胞过度凋亡^[28], 减轻应激性胃黏膜损伤; 调低巨噬细胞 HSP70 应激因子分泌水平^[29], 减少上皮细胞的炎性损伤; 通过调节巨噬细胞内 MAPK 炎症通路中信号分子 ERK、P38 磷酸化水平, 抑制炎症因子 TNF- α 和 IL-1 β 、IL-8 表达^[30], 阻断胃黏膜病理改变, 促进胃黏膜组织修复; 通过调节胃黏膜 CD4⁺和 CD8⁺细胞平衡, 增加 Hp 感染小鼠模型血清 CD4⁺T 淋巴细胞比例, 降低 CD8⁺T 淋巴细胞比例, 减轻胃黏膜炎症反应, 提高免疫应答^[31]; 因 Hp 定植具有明显抑制胃上皮细胞增殖的作用, 该作用呈现量效关系, 是细胞凋亡的早期现象, 半夏泻心汤可下调 Bax 基因^[32], 从而抑制 Hp 感染的胃黏膜上皮细胞凋亡, 防止黏膜萎缩及化生进展。李慧臻教授等^[33]采用半夏泻心汤干预 PLGC 大鼠, 检测大鼠黏膜与 Hp 感染情况, 结果提示半夏泻心汤使 Hp 感染率显著降低, 胃黏膜病理具有明显逆转作用。综上所述, 半夏泻心汤可通过多途径、多靶点治疗 Hp 感染相关性 CAG, 对于 Hp 根除及抑制、逆转胃黏膜炎症及病理疗效确切, 但目前尚缺乏 Treg/Th17 介导的免疫抑制与炎症反应平衡机制方面的研究, 本研究动物实验部分依托导师国家自然科学基金课题, 对两组细胞主要效应因子水平进行初步观察。

3 半夏泻心汤治疗 Hp 相关 CAG 临床疗效及安全性评价

3.1 临床症状疗效评价

通过比较中医症状评分结果可知, 半夏泻心汤联合四联疗法治疗组患者疗后各单项症状评分和总积分均较疗前显著降低, 差异具有统计意义 ($P<0.05$), 四联疗法对照组疗后单项症状评分均和总积分亦较疗前下降, 除胃脘疼痛 ($P=0.059$, $P>0.05$)、口干口苦 ($P=0.056$, $P>0.05$) 外, 其余差异均有统计学意义 ($P<0.05$), 说明两组药物对于改善 HP 相关 CAG 患者中医症状均有疗效。与对照组相比, 治疗组疗后症状总积分改善程度更优, 且在胃脘疼痛、嗝气、乏力、遇冷加重、大便溏稀症状改善方面优势显著, 以上差异具有统计学意义 ($P<0.05$), 在胃脘痞胀、嘈杂、反酸、纳呆、口干口苦方面优势不明显 ($P>0.05$); 临床症状改善总有效率治疗组 96.67%, 疗效优于对照组总有效率 70.00%, 差异具有统计学意义 ($P<0.05$), 提示临床应用半夏泻心汤可显著提升四联疗法的临床症状疗效, 其中在改善 HP 相关 CAG 患者胃脘疼痛、嗝气、乏力、遇

冷加重、大便溏稀症状方面疗效显著。对此结果进行分析，因上述症状多责之于脾胃虚弱（寒），《内经》言“邪之所凑，其气必虚”，脾胃虚弱本就是本病的关键病因，且抗生素在药性当属“苦寒”之品，单用易损伤脾胃之阳，虚者更虚，症见乏力、遇冷加重，更致清气不升，浊气不降，气机阻滞而发暖气，湿浊内生、清浊相混而致便溏，《内经》谓“脾病者，虚则腹痛肠鸣，飧泻食不化”，故临床应用半夏泻心汤可凸显其在“辛开清阳、甘缓和中”方面的疗效优势，升清健脾、温阳益胃、扶助正气，中西医结合在临床症状疗效方面显著提升。

3.2 Hp 根除疗效评价

比较两组疗后 Hp 根除率可知，半夏泻心汤联合四联疗法的 Hp 根除率 93.33% 高于四联疗法 Hp 根除率 80.00%，经统计学比较 $P>0.05$ ，差异无明显统计学意义。现代研究证实，半夏泻心汤具有削弱 Hp 主要毒力因子，直接抑杀 Hp 作用^[26]，以及通过促进 Hp 胃炎小鼠胃肠道内益生菌增殖^[27]、抢夺 Hp 生长环境等，间接清除 Hp。本次临床研究结果提示半夏泻心汤在提高 Hp 根除率方面有一定趋势，由于本研究样本量较小，未体现出统计学意义。

3.3 胃镜及病理组织学疗效评价

比较两组疗后胃镜、病理疗效可知，半夏泻心汤联合四联疗法治胃镜结果总有效率 63.33%，疗效优于四联疗法 40.00%，差异具有统计学意义（ $P<0.05$ ）；半夏泻心汤联合四联疗法病理改善总有效率 46.67%，疗效优于四联疗法总有效率 23.33%，差异具有统计学意义（ $P<0.05$ ），提示半夏泻心汤在提高 Hp 相关 CAG 患者胃镜、病理疗效方面均有显著优势。本研究表明，半夏泻心汤在改善 Hp 相关 CAG 患者胃黏膜活动性炎性变，及胃镜下黏膜苍白、血管透见、颗粒样增生方面疗效明显，同时在改善及逆转胃黏膜萎缩、腺体化生等病理性变化方面有一定疗效。现有研究证实，半夏泻心汤可通过多途径、多靶点对抗胃黏膜组织病理改变，包括抑制巨噬细胞分泌 HSP70 应激因子及 IL-8、IL-18/TNF- α 等促炎因子，减轻 Hp 诱导下的黏膜炎症^[29]；降低 Bcl-2 以及表皮生长因子的蛋白表达水平，加速病态细胞调亡，逆转胃癌前病变等^[34]。未来应进一步开展大样本、长周期临床研究，进行相关作用机制探索，为中西医结合临床应用提供更为可靠的理论依据。

3.4 安全性评价

临床观察过程中，两组患者生命体征稳定，药物干预阶段，四联疗法对照组出现轻度胃痛、恶心 2 例，不良反应发生率 6.67%，；半夏泻心汤联合四联疗法治疗组出现轻

度反酸 1 例，不良反应发生率 3.33%，均未予特殊处理后自行缓解，经统计学分析，差异无统计学意义（ $P>0.05$ ），提示两种疗法临床用药安全。

4 半夏泻心汤干预 CagA⁺Hp 感染 CAG 小鼠模型实验结果评价

4.1 造模安全性评价

本实验证实，atcc43504CagA⁺Hp 菌株与 MNNG 复合造模法制造 CagA⁺Hp 相关 CAG 小鼠模型期间无小鼠死亡，经造模间期随机抽样检测，证实该复合造模法安全有效，造模时间短，成功率高。

4.2 整体行为学、胃黏膜外观及病理组织学改变

实验结果表明，半夏泻心汤和四联疗法均能有效改善 CagA⁺Hp 感染 CAG 小鼠模型的体重、活动度等一般情况，半夏泻心汤可有效改善小鼠皮毛光泽度、萎靡状态、腹胀、粪便不成型等症状，四联杀菌改善作用不明显。

半夏泻心汤能有效改善小鼠模型胃黏膜的病理状态，包括肉眼观察胃壁厚度、弹性，黏膜色泽、有无血管透见、黏膜隆起、皱襞等改变，及光镜下观察胃黏膜的活动性炎性、萎缩、肠化等，半夏泻心组整体结果优于四联疗法组。提示半夏泻心汤与四联疗法均对 CagA⁺Hp 感染 CAG 胃黏膜组织炎症、病理组织改变有明显改善和逆转作用。

4.3 胃组织 IL-10、IL-17A 水平变化

Hp 感染介导胃黏膜免疫性炎性反应，造成胃黏膜炎损伤，进一步发展引起胃黏膜萎缩。CagA⁺Hp 感染的胃黏膜存在 Treg 偏倚的 Treg/Th17 高水平失衡免疫微环境^[4]，Treg 细胞负责调控免疫应答，IL-10 是 Treg 细胞分泌的抑制性细胞因子，可与多种细胞因子共同介导免疫抑制作用，IL-17A 是由 Th17 细胞分泌的促炎效应因子，在胃黏膜局部炎性反应过程中，通过 NF- κ B 通路促使机体分泌 CXCL-9、CXCL-10 等趋化因子，促进炎性细胞迅速增多，增强局部炎性反应。Treg/Th17、IL-10/IL-17A 通过介导免疫抑制与炎症反应，从而维持机体免疫平衡。

本课题前期实验阶段，通过测定抑菌环直径证实半夏泻心汤及单药黄芩、黄连、甘草等对 CagA⁺Hp 菌株有较强的体外抑菌作用；通过应用半夏泻心汤干预 CagA⁺Hp 感染小鼠模型 2 周，证实本方剂具有体内抑菌作用。本实验结果表明，CagA⁺Hp 感染 CAG 小鼠胃黏膜内 IL-10、IL-17A 含量均较正常小鼠显著升高，差异有显著统计学意义

（ $P<0.01$ ），半夏泻心汤干预组小鼠胃内 IL-10、IL-17A 含量，与模型组相比显著降低，但未低至正常组水平，差异均有统计学意义（ $P<0.01$ ）。提示 CagA⁺Hp 感染造成细胞免疫机制应激性异常、炎症反应开始，胃组织内 IL-10、IL-17A 水平同时升高。半夏泻心

汤可能通过其抑制 Hp 毒素活性抗原、降低炎症水平、修复及逆转胃黏膜病理改变、调节免疫平衡等作用，下调胃组织内 IL-10、IL-17A 水平，使得体内应激性免疫反应及炎症程度降低，发挥疗效。

5 本研究存在的不足与展望

本人在跟随导师李慧臻临床学习过程中，观察到门诊中医诊断为“胃痞-寒热错杂证”、Hp 阳性、胃镜病理诊断为萎缩性胃炎的患者中，30-45 岁中青年逐渐增多；而 50-70 岁中老年患者易出现 Hp 首次根除失败、根除后复发、根除中严重不良反应等。受时间因素影响及个人能力约束，未体现发病特点、疗效与年龄的相关性；本次临床研究样本量较小，未能进行远期疗效随访，期待日后继续深入研究。

动物实验对胃黏膜病理组织学观察部分，可参照临床胃黏膜病理分级法，对观察结果进行客观分级及统计分析，使疗效体现更为直观，为同类型实验设计提供思路。效应因子水平观察部分，仅针对 IL-10、IL-17A 两种效应因子进行微观分子学水平分析，希望日后继续深入探究半夏泻心汤对 Treg/Th17 细胞及其他相关效应因子针对免疫平衡调节的作用机理，为临床中西医结合治疗 Hp 相关 CAG 提供确切理论依据。

结论

1. 临床研究

半夏泻心汤联合四联疗法能够显著提高 Hp 相关 CAG 患者临床症状疗效，在改善胃脘疼痛、暖气、乏力、遇冷加重、大便溏稀症状方面疗效尤著；同时提高胃镜、病理疗效，有效减缓及逆转黏膜炎症及病理；半夏泻心汤在提高四联杀菌药物 Hp 根除率方面有一定趋势，临床长期用药安全，猜想由于本实验样本量较小，故差异无明显统计学意义。

2. 实验研究

半夏泻心汤能有效改善 Hp 感染 CAG 小鼠模型的行为及状态，包括皮毛光泽度、活动量、进食量、体重、粪便性状等，能有效改善 Hp 感染 CAG 小鼠胃黏膜病理状态，包括肉眼观察的黏膜外观改变及光镜下观察的病理组织学改变；通过下调胃组织内 Treg/Th17 效应因子 IL-10/IL-17A 水平，降低体内应激性免疫反应及炎症程度，从而发挥疗效。

参考文献

- [1] 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(02):121-131.
- [2] 房静远,杜奕奇,刘文忠,等.中国慢性胃炎共识意见(2017 年,上海)[J].胃肠病学,2017,22(11):670-687.
- [3] Zhang H, Dai Y, Liu Y, et al. Helicobacter pylori Colonization Protects Against Chronic Experimental Colitis by Regulating Th17/Treg Balance[J]. Inflamm Bowel Dis,2018,24(7):1481-1492.
- [4] Wei X,Zhang J,Gu Q,et al.Reciprocal expression of IL-35and IL-10 defines two distinct effector Treg subsets that are required for maintenance of immune tolerance[J].Cell Rep,2017,21(7):1853-1869.
- [5] Liu M,Li S,Li M O.TGF- β Control of adaptive immune tolerance:A break from Treg cells[J].Bioessays,2018,40(11):e1800063.
- [6] Li Q,Chen J,Liu Y,et al.Prevalence of Th17 and Treg cells in gastric cancer patients and its correlation with clinical parameters[J].Oncol Rep,2013,30(3):1215-1222.
- [7] 苏国娟,郭彦言.胃黏膜细胞中 Foxp3、TGF- β 1、IL-10 的表达及其与幽门螺杆菌感染的关系[J].世界华人消化杂志,2014,22(32):4964-4968.
- [8] Gil JH,Seo JW,Cho MS,et al.Role of Treg and TH17 Cells of the Gastric Mucosa in Children With Helicobacter pylori Gastritis[J].Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition,2014,58(2):245-251.
- [9] Maruyama T,Kono K,Mizukami Y,et al.Distribution of Th17 cells and FoxP3(+) regulatory T cells in tumor-infiltrating lymphocytes,tumor-draining lymph nodes and peripheral blood lymphocytes in patients with gastric cancer[J].Cancer Sci,2010,101(9):1947-1954.
- [10] Malfertheiner P,Megraud F,O'Morain CA,et al.European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel.Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report[J].Gut,2017,66(1):6-30.
- [11] Sugano K,Tack J,Kuipers EJ,et a. faculty members of Kyoto Global Consensus

- Conference.Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis[J].
Gut,2015,64(9):1353-1367.
- [12] 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌和消化性溃疡学组,全国幽门螺杆菌研究协作组.第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告[J].胃肠病学,2017,22(6):346-378.
- [13] 曲娟,杨继志,陈明.益生菌在幽门螺杆菌根除治疗中的应用[J].中国微生态学杂志,2019,31(06):734-737.
- [14] 李世通,杨兵.幽门螺杆菌流行病学及耐药性研究现状[J].临床医药实践,2016,25(01):53-55.
- [15] Pimentel-Nunes Pedro,Libânio Diogo,Marcos-Pinto Ricardo,et al.Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European *Helicobacter* and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019.[J].
Endoscopy,2019,51(4).
- [16] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则（试行）[M].北京:中国中医药科技出版社,2002:134-139.
- [17] 周仲英.中医内科学[M].北京:中国中医药出版社.2007:197.
- [18] 张声生,唐旭东,黄穗平,等.慢性胃炎中医诊疗专家共识意见(2017)[J].中华中医药杂志,2017,32(07):3060-3064.
- [19] 邓中甲.方剂学[M].北京:中国中医药出版社.2003:87.
- [20] 李琦,刘宁宁,赵成根,等.幽门螺杆菌长期诱发 C57BL/6 小鼠胃癌模型的建立及对血管新生的影响[J].世界华人消化杂志,2010,18(6):1637-1642.
- [21] 冷秀梅,魏睦新.慢性萎缩性胃炎实验动物模型的建立和研究进展[J].世界华人消化杂志,2013,21(20):1901-1906.
- [22] Isabelle Arnold,etc.Tolerance rather than immunity protects from *Helicobacter pylori* -induced gastric preneoplasia[J].Gastroenterology,2011,140(1):199-209.
- [23] 徐叔云.药理实验方法学[M].北京:人民卫生出版社.2002:1861.
- [24] Song H.Ekheden I G 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, 351:3867.

- [25] 许爱丽,苏晓兰,刘涛,等.半夏泻心汤治疗慢性萎缩性胃炎循证证据研究与临证发微[J].世界中西医结合杂志,2017,12(08):1053-1055+1076.
- [26] 赵梁,谭达全,尹抗抗,等.半夏泻心汤对幽门螺杆菌毒力因子影响的实验研究[J].湖南中医杂志,2014,(30)3:114-116.
- [27] 尹抗抗,曹蓉,唐标,等.半夏泻心汤对幽门螺杆菌感染胃炎小鼠胃内微生物及酶的影响[J].世界华人消化杂,2014.22(21) :3067-3071.
- [28] 刘余,谭达全,罗桂香,等.半夏泻心汤预防应激性胃黏膜损伤及对 Bcl-2 和 Caspase-3 的影响[J].湖南中医药大学学报,2015,35(5):17-20.
- [29] 杨贵珍,郑月娟,姜昕,等.半夏泻心汤调控巨噬细胞分泌 HSP70 抗 Hp 性胃炎作用机制研究[J].中国中西医结合消化杂志,2016,24(01):1-5.
- [30] 杨贵珍,孙锦霞,王莉新,等.半夏泻心汤通过介导 MAPK 信号通路抑制巨噬细胞炎症因子的分泌[J].上海中医药大学学报,2018,32(05):67-72.
- [31] 陈永灿,杨汐茵,陈宇,等.半夏泻心汤对慢性萎缩性胃炎大鼠炎症因子的影响[J].浙江中医杂志,2019,54(12):876-877.
- [32] 姜成,刘芬,鄢春锦,等.半夏泻心汤对幽门螺杆菌诱导 GES-1 细胞凋亡及 Bax 表达的影响[J].中华中医药杂志,2013.40 (2):351-352.
- [33] 李慧臻,刘琳,刘华一,等.半夏泻心汤对 PLGC 大鼠胃黏膜组织病理学及 HP 的影响研究[J].中国中西医结合消化杂志,2017,25(1):35-39.
- [34] 符娇文,韩平,符贵超.半夏泻心汤对胃癌前病变大鼠胃黏膜中 B 细胞淋巴瘤-2 与表皮生长因子受体表达影响[J].四川中医,2018,36 (12):50-53.

附录

附录一 中医症状评分表

姓名:

性别:

年龄:

	症状	无(0分)	轻(3分)	中(6分)	重(9分)	治疗前	治疗后
主症	胃脘痞塞 胀满	无	轻微胃 胀, 时作 时止, 不 影响工作 及休息	胃胀可 忍, 发作 频繁, 影 响工作及 休息	胃胀难 忍, 持续 不止, 常 需服药缓 解		
	胃脘疼痛		轻微胃 痛, 时作 时止, 不 影响工作 及休息	胃痛可 忍, 发作 频繁, 影 响工作及 休息	胃痛难 忍, 持续 不止, 常 需服药缓 解		
	胃中嘈杂		偶有胃中 嘈杂	时有胃中 嘈杂	频频胃中 嘈杂		
次症	症状	无(0分)	轻(1分)	中(2分)	重(3分)	治疗前	治疗后
	纳呆		食量减少 1/4	食量减少 1/3	食量减少 1/2		
	嗳气		偶有嗳气	经常嗳气	频频嗳气		
	反酸		偶有反酸	经常反酸	频频反酸		
	疲乏无力		肢体稍 倦, 可坚 持轻体力 工作	四肢乏 力, 勉强 坚持日常 活动	全身无 力, 终日 不愿活动		
	遇冷加重		多食冷感 寒则发	少食冷感 寒则发	遇寒则发		
	口干口苦		偶有口干 口苦, 不 影响进食	经常口干 口苦, 影 响进食	持续口干 苦, 影响 进食		
	大便溏稀		大便不成 型	每日 2-3 次, 便溏,	每日 4 次 及以上, 便溏		

签名:

时间:

综述一

幽门螺杆菌相关性慢性萎缩性胃炎的中医药治疗研究进展

幽门螺旋杆菌（Hp）系由 BarryJ.Marshall 与 J.RobinWarren 在人胃黏膜表面发现并分离培养的一种革兰阴性杆菌，经后世学者研究，该菌主要通过人-人“口-口”途径传播^[1]，我国目前感染率约 50%^[2]。Hp 定植后，可诱发胃黏膜活动性炎性变及病理改变，存在免疫逃逸^[3]，机体无法自行清除，长期感染可致胃黏膜萎缩，与胃癌发生密切相关^[4]，世界卫生组织（WHO）将其认定为胃癌 I 类致癌元。Plummer 等^[5]在 Western blot 检测基础上，进行多地区胃癌与 Hp 感染相关性研究荟萃分析，结果 Hp 感染患者中胃癌发病率约 1%，Hp 阴性者胃癌发生率为 0；Honda 等^[6]用 Hp 菌株感染沙鼠，发现其经历了萎缩、肠化等病变，40%于 18 周时发展为胃癌。

慢性萎缩性胃炎(CAG)系由 SchindlerR 命名，以胃黏膜固有腺体数量减少、萎缩甚至消失，或伴肠上皮化生、异型增生为病理特点的疾病，临床表现多见非特异的消化不良症状，内镜下可见胃黏膜红白相间，以白相为主、网状血管显露、黏膜颗粒或结节状、胃皱襞变平甚至消失等^[7]。因临床及内镜下表现无明显特异性，不利于早期诊断。

萎缩性胃炎在 20 年内有约 2%癌变风险^[8]，在“菌-炎-癌”致病联级中，CAG 为最主要的癌前状态，Hp 感染为其主要病因^[9]，研究显示，Hp 阳性患者胃黏膜发生萎缩及肠化的概率及速度远高于阴性患者，Hp 阴性患者 CAG 发病率仅为 1%^[10]。国内外共识指出^[9,11]，Hp 相关性 CAG 作为高癌变风险传染性疾病，西医尚无针对性强的治疗药物及方案，除抗衡因素存在外优先行 Hp 根除治疗，伴同抑酸、保护胃黏膜、促胃肠动力、补充益生菌等药物对症治疗。根除 Hp 可确实改善胃黏膜活动性炎症，改善免疫微环境，缓解消化不良症状，延缓胃黏膜萎缩、肠化生进展，在胃癌预防中获益。我国共识推荐的首选杀菌方案为 PPI+铋剂+2 种抗生素组成的铋剂四联疗法，按照标准剂量（质子泵抑制剂+铋剂）（2 次/d，餐前半小时口服）+2 种抗生素（餐后口服），疗程 14 天^[9]，初始根除率可达 90%。现阶段，由于抗生素耐药等原因，Hp 菌株耐药性增加，导致 Hp 根除率降低、易复发^[12]。同时，西药治疗存在不良反应多、费用昂贵、患者依从性差等弊端。中医药具备整体观念、辨证论治的理论体系，治疗手段灵活多样，治疗 Hp 感染相关脾胃疾病方面疗效确切^[13]，有望为 Hp 相关性萎缩性胃炎临床治疗开辟新思路。本文对近年来关于本病的中医证候分型、中医药疗效相关实验及临床研究所取得的进展总

结如下。

1 祖国医学对 Hp 相关性 CAG 的认识

1.1 病因病机

祖国医学无“Hp 相关性慢性萎缩性胃炎”病名，临床可见上腹痞胀、隐痛、饥嘈不适等，多归属传统医学中“胃脘痛”、“痞满”、“嘈杂”等病范畴。本病病位在胃，与肝、脾密切相关，脾主升清，喜润恶燥，胃主降浊，喜燥恶湿，二者同居中焦，升降相因，燥湿相济，斡旋中焦气机；肝主疏泄，肝气调达则脾升胃降，气机调畅。本病主要病因为外邪侵袭(Hp 感染)所致，研究显示 Hp 感染与湿热之邪与在病因学中相通^[14]，湿热外邪脾胃受累，脾胃功能失调而生内湿，内外合邪同困中焦，清阳不升、浊阴不降。如章虚谷所言“湿土之气，同气相召，故湿热之邪，始虽外受，终归脾胃”，此外加之脾胃虚弱、情志失调、饮食失节或药物所伤等因素，加重脾胃损伤，致中焦气机阻滞，如《医碥》中云“痞者，皆由中气不运，而所以致不运者，则或寒而凝闭，或热而胀，或食滞痰停，或气结努郁，或脾湿不化，或血瘀不行皆能致之。”因本病病程迁延日久、反复发作，临床中不乏进展至病机复杂、寒热错杂、虚实夹杂患者，本虚多见脾胃虚寒，胃阴亏虚，邪实多见于气滞、血瘀、湿热等^[15]。

1.2 辨证分型

Hp 相关性 CAG 病机复杂多样，临床辨证分型尚未统一，相关研究显示其发病率与证候类型联系紧密。程若东^[16]等将 CAG 中医证型作为自变量，胃黏膜病理改变作为应变量，对 1056 例患者资料进行 Logistic 回归分析，结果显示脾胃虚弱对萎缩及肠化生的影响较大，胃络瘀血则对异型增生影响较大，差异均具有显著性意义 ($P<0.01$)。李培彩等^[17]统计多数据库 10 年间 Hp 感染相关疾病文献的中医证候分布特点，共纳病例 14398 例、证候类型文献 69 篇，显示脾胃湿热证占比最高，其次为肝胃不和及脾胃虚弱证，指出 Hp 相关性 CAG 证型分布符合上述规律。黄雅慧^[18]、邓少珍等^[19]等分别探讨 317 例及 212 例慢性萎缩性胃炎患者证型与 Hp 感染相关性，其中各证型 Hp 感染率及 Hp 阳性患者证型分布从高到低均为脾胃湿热、肝胃不和、脾胃虚弱、胃络瘀阻、胃阴不足证，各证型 Hp 感染率分析中，脾胃湿热证与其他证型间差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。慢性萎缩性胃炎患者在证多见气虚(寒)、血瘀证候，而 Hp 相关者则多见脾胃湿热之证，笔者认为这与 Hp 邪气病性偏于湿热有关，湿热之邪侵袭脾胃，脾胃湿热又为 Hp 提供了有利定植环境，在证以脾虚、气滞、血瘀等本虚标实、寒热错杂证候为主，提示脾胃虚弱或脾胃湿热者更易感 Hp，邪气稽留日久，亦能致虚致郁^[20]。

2 中医药抗 Hp 实验研究

2.1 单味药抗 Hp 实验研究

大量研究表明,部分单味中药具有抗 Hp 作用。史彬^[21]等研究中药抗 Hp 作用机制,包括直接抑杀、降低毒力、抑制黏附能力、改变生存环境以及抑制耐药性 5 方面。姜成等^[22]测定中药对 Hp 抑菌环直径和 MIC,显示黄连、黄柏、黄芩、大黄和乌梅对 Hp 抑杀作用显著;虎杖、紫花地丁、高良姜和厚朴作用次之。周红祖^[23]通过测定单味中药煎剂对 Hp 的 MIC 值,证实黄连、吴茱萸可有效体外抑制 Hp 生长。连大卫等^[24]体外应用广藿香醇干预 Hp 菌株,证实广藿香醇在酸性条件和中性条件下可抑制幽门螺杆菌脲酶的活性,从而发挥抗 Hp 功效。单味中药抑杀 Hp 作用机制经实验探究显示,黄芪可通过抑制 Bcl-2、p53 的表达,降低 Hp 对胃黏膜上皮细胞损伤,减轻胃黏膜的炎性渗出,提高 Hp 转阴率^[25];黄芩可下调 Hp 菌株的 VacA 表达,主要成分黄芩苷可抑制 Hp 的 DNA、RNA、蛋白质合成与降解,从而发挥清除 Hp 作用^[26];黄连的主要成分盐酸小檗碱主要通过抑制糖代谢中的脱氧反应抑制 Hp 生长与呼吸,通过下调 IFN- γ 、TNF- α 、IL-2 表达抵抗胃黏膜炎症性损伤^[27];大黄的主要成分大黄素可抑制 Hp 核酸的合成^[28]实现对 Hp 的抑杀;此外,上述中药有效成分均可破坏 Hp 荚膜,降低多糖分泌水平,削弱其黏附作用,间接发挥清除 Hp 作用^[29]。张梦薇等^[30]通过动物体内实验证明中药头花蓼具有较强的抗 Hp 和抗炎作用,可通过多路径调控 Hp 生长代谢及细胞周期、改善 Hp 相关性胃炎症状。不仅如此,中药单药对于 Hp 耐药菌株也有较好抑制作用,高承霞等^[31]对 42 株甲硝唑和克拉霉素耐药 Hp 菌株进行体外实验,显示苦豆子提取物对其有明显的抑制作用;吴明慧等^[29]、李江等^[32]探究中药提取物对 Hp 耐药菌株体外抗菌作用,显示大黄、黄连、作用显著,黄芩次之。

上述研究表明,单味中药中以清热解毒类抑杀 Hp 作用较强,少量温中、行气药物也有一定作用,可通过多途径、多靶点起效,为临床应用提供证据。

2.2 复方煎剂及成药抗 Hp 实验研究

莫莉等^[33]、黄彦平等^[34]、尹抗抗等^[35]通过半夏泻心汤及其拆方干预 Hp 感染小鼠模型,发现半夏泻心汤可通过调节体内致炎因子 IL-2、IL-8 及细胞 CD3⁺、CD4⁺水平、调控 TGF- β /Smad 信号通路,下调 Hp 诱导的 GES-1 细胞损伤,促进 GES-1 细胞增殖,调节胃内微生物及酶活性、改善胃内微环境等,直接及间接清除 Hp,修复胃黏膜炎性损伤。余惠旻等^[36]、周红祖等^[23]分别探究左金方在小鼠体内及体外清除 Hp 作用,结果显示左金方高、中、低剂量对小鼠体内 Hp 清除率分别为 80%、50%、30%,体外测定

MIC 值 $1.800 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ ，均提示左金方有良好的抑制 Hp 作用。喻斌等^[37]探究灭幽汤对 Hp 感染小鼠的作用机制，结果表明灭幽汤高、低剂量均可通过干预 TLR4/NF- κ B65 信号通路、抑制相关因子表达发挥清除 Hp 作用，高剂量组与胃三联组比较无显著差异 ($P<0.05$)。刘东升等^[38]探究小建中胶囊体外抑制 Hp 作用，显示其除对 Hp 标准菌株有良好抑制作用外，对多重耐药及敏感 Hp 菌株 MIC 值相当，均有一定抑制作用。叶晖等^[39]运用荆花胃康胶丸干预 Hp 感染小鼠，结果显示该中成药联合三联疗法对照单纯应用三联疗法可提高 Hp 根除率，差异有统计学意义 ($P<0.05$)，同时有效促进胃黏膜上皮细胞形态结构修复。

大量动物模型体内、外实验研究显示部分中药复方可显效抑杀 Hp，保护及修复作用胃黏膜，改善胃内微生态，相关作用机制亦在不断探索当中，对临床应用提供指导。

3 中医药治疗 Hp 相关性 CAG 临床研究

3.1 中药复方治疗 Hp 相关性 CAG

张雅丽等^[40]运用丹芪祛瘀止痛方治疗 43 例 HPAAG 患者，疗程 28 天，疗后症状、病理积分均较疗前明显降低，Hp 根除率达 83.72%，各项结果与三联杀菌对照组比较均无统计学差异 ($P>0.05$)。刘茂先^[41]运用半夏泻心汤加减治疗 Hp 感染 CAG 患者 45 例，疗程 6 个月，症状有效率达 86.84%，Hp 根除率 67.5%，无明显不良反应发生，症状疗效及用药安全性显著优于维酶素+四联对照 ($P<0.05$)。白海燕等^[42]运用归连胃康方治疗脾胃湿热证、胃络瘀血证 Hp 相关性 CAG 患者，疗程 6 个月，临床症状、胃镜、病理疗效均优于中药四联对照组，在疗程第 41、101、191 天分别行 ^{13}C 检测，观察到中药方剂辨证论治远期 Hp 根除疗效优于同周期应用胃复春片联合 10 天三联杀菌药物治疗，以上差异均具有统计学意义 ($P<0.05$)，且无不良反应发生。王震等^[43]应用根幽方合四君子汤治疗耐药 Hp 感染 CAG 患者 60 例，在临床证候、病理、Hp 清除方面疗效均显著优于标准铋剂四联疗法对照组，同时显著下调 COX-2 和 Ki-67 水平，提升该中药合剂可减轻炎症程度、阻止萎缩向肿瘤进展。

以上研究显示，单纯应用中药复方治疗 Hp 相关性 CAG，具有疗程长、一般症状及胃黏膜情况改善显著、远期 Hp 根除疗效优于三联疗法、临床应用安全等特点。

3.2 中西医结合治疗 Hp 相关性 CAG

我国最新 Hp 治疗共识推荐 14 天铋剂四联疗法为首选 Hp 根除方案，Hp 根除率可达 90%，现阶段需要中医发挥其辨证施治、潜药灵活、整体改善症状、局部逆转萎缩、用药安全等优势，寻求以中西医结合为主流的临床治疗方案，相关临床研究已经开展。

沿用至今的经典方剂因组方巧妙、配伍精当，在临床疗效中显现出优势。戴金锋^[44]等临床应用郁金、三七单药颗粒加叶酸结合四联疗法治疗 Hp 相关 CAG，对照叶酸伴同四联疗法，结果显示郁金单药在逆转胃黏膜萎缩方面疗效突出 ($P<0.05$)；吴拓生^[45]运用半夏泻心汤加味联合 14d 铋剂四联疗法干预脾胃湿热型 Hp 感染 CAG 患者 57 例，完成中药疗程 4 周后，两组胃泌素水平升高，治疗组 Hp 根除率、临床总有效率、胃泌素水平均优于四联对照组，差异具有统计学意义 ($P<0.05$)，提示中西医联合针对 Hp 根除、萎缩程度减轻、临床症状均有良好疗效，治疗期间治疗组无不良反应，对照组 4 例，用药安全性优。刘祥树^[46]临床应用一贯煎联合 14d 三联疗法治疗 84 例胃阴不足证 Hp 相关性 CAG 患者，中药疗程 4 周，治疗组疗后 Hp 转阴率 93.1%，总有效率 95.4%，均显著高于对照组，不良反应发生率、1 年内随访复发率及 PLGC-PRO 生存质量评分均低于对照组，具有统计学差异 ($P<0.05$)，提示中西药联合应用可提高临床疗效、Hp 根除率及安全性，具有降低疾病复发率，提高患者生存质量。张静等^[47]、何智超等^[48]应用血府逐瘀汤联合杀菌药物治疗血瘀证型 Hp 阳性 CAG 患者 40 例、59 例，中药疗程 12 周，疗后治疗组 Hp 转阴率、胃镜疗效、症状疗效、用药安全性均优于单纯杀菌对照组

($P<0.05$)，疗后患者血清 SOD、CAT 水平升高，MAD、EGF 水平下降，治疗组程度优于对照组 ($P<0.05$)，提示加予中医治疗使疗效提升，其机制可能与抑制 EGF 生成、平衡氧化-抗氧化平衡系统有关。朱剑锋^[49]应用化肝煎加减伴同四联疗法治疗 Hp 相关 CAG 患者 27 例，疗程 3 个月后，总有效率达 88.89%，血清 PG II、IL-1 β 、IL-6、IL-17 及 MDA 因子水平下调，血清 PG I 及 SOD 水平上调，改善均优于叶酸+四联对照组

($P<0.05$)，提示该疗法可减轻炎症和氧化应激反应，改善胃黏膜腺体细胞抗氧化能力，提高临床疗效。陈小云等^[50]等应用参苓白术散联合四联疗法治疗脾胃虚弱证 Hp 感染 CAG 患者 30 例，疗程 8 周后 Hp 根除率 96.67%，总有效率 93.33%，均优于对照组 ($P<0.05$)，患者的临床症状疗效及胃镜下黏膜血运改善显著，用药安全。

除此之外，专家自拟经验方亦在诸多研究中显示出不俗的临床疗效，韩冬^[51]、郭敏等^[52]分别运用自拟益气化瘀解毒方、化浊解毒治萎方联合 14d 四联疗法治疗 Hp 相关性 CAG 患者 59 例、54 例，中药疗程均为 3 个月，结果提示两种伴同疗法在 Hp 根除力、临床疗效、提升胃蛋白酶原水平方面（以 PG I 显著）均较四联疗法力优，以上比较均具有统计学差异 ($P<0.05$)。张伟等^[53]运用自拟丹参合剂联合铋剂四联疗法干预 Hp 感染 CAG 患者 40 例，除不良反应极少、临床及病理疗效显著外，疗后患者血清 IL-2 较疗前升高，IL-6、IL-8 降低，各项差异具有统计学意义 ($P<0.05$) 提示疗法对于减少过

氧化损害及胃黏膜损伤均具有积极的意义。

中成药因其简便效廉的特性，大众接受度较高，针对本病，亦有相关报道证实其疗效。吕宾^[54]进行了一项多中心 RCT 探究荆花胃康胶丸联合铋剂四联疗法治疗 Hp 阳性 CAG 患者 471 例，结果显示该伴同疗法有提升 Hp 根除率及临床症状疗效并降低不良反应发生率的趋势，差异无统计学意义（ $P>0.05$ ），值得进一步研究。卢岱魏等^[55]评价胃复春片联合三联疗法治疗 Hp 感染 CAG 患者 100 例临床疗效，中药疗程 4 周后提示联合疗法较三联疗法在提高 Hp 根除率、病理疗效、胃液 PH 及胃蛋白酶原水平方面均有优势，比较有统计学意义（ $P<0.05$ ）。

4 小结

我国是胃癌的高发国家，胃癌在我国居恶性肿瘤发病率第 3 位、死亡率第 2 位^[56]，根据幽门螺旋杆菌-慢性浅表性胃炎-慢性萎缩性胃炎-肠化-异型增生-胃癌的 Correa 联级途径，目前根除幽门螺旋杆菌、防治胃黏膜萎缩进展为癌前病变是预防胃癌的关键。现阶段诸多研究表明，中药针对 Hp 相关 CAG，在改善患者病灶局部及全身症状、提高 Hp 敏感及耐药菌株根除率等方面有显著优势；与 Hp 根除疗法联合应用，可提升 Hp 根除率，疗效方面具有显著改善临床症状，控制及逆转胃黏膜萎缩，增强远期疗效，减少复发，提高患者生活质量的趋势，值得临床推广应用。目前中医药治疗 Hp 相关性萎缩性胃炎的辨证体系及治疗标准尚未建立，作用机制研究仍不完善，盼望今后工作中继续从事相关研究，向 Hp 相关性萎缩性胃炎的中医药治疗规范化不懈努力。

参考文献

- [1] Nagy P, Johansson S, Molloy-Bland M. Systematic review of time trends in the prevalence of *Helicobacter pylori* infection in China and the USA[J]. *Gut Pathog*, 2016, 8:8.
- [2] Leja M, Axon A, Brenner H. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection[J]. *Helicobacter*, 2016, 21(1):3-7.
- [3] Taslima T L, Shatha A, Jazmin G, et al. Immune evasion strategies used by *Helicobacter pylori*[J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2015, 20(36):12753-12766.
- [4] Magdalena C, Zuzanna K, Weronika G, et al. Host pathogen interactions in *Helicobacter pylori* related gastric cancer[J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2017, 23(09):1521-1540.
- [5] Plummer M, Franceschi S, Vignat J, et al. Global burden of gastric cancer attributable to *Helicobacter pylori*[J]. *Int J Cancer*, 2015, 136 (2) :487-490.
- [6] Honda S, Fujioka T, Tokieda M, et al. Development of *Helicobacter pylori*-induced gastric carcinoma in Mongolian gerbils[J]. *Cancer Res*, 1998, 58(19):4255-4259.
- [7] 房静远, 杜奕奇, 刘文忠, 等. 中国慢性胃炎共识意见(2017 年, 上海)[J]. *胃肠病学*, 2017, 22(11):670-687.
- [8] Song H, Ekhedden I G, 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, 351:3867.
- [9] 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌和消化性溃疡学组, 全国幽门螺杆菌研究协作组. 第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告[J]. *胃肠病学*, 2017, 22(6):346-378.
- [10] Mariam A A, Melanie N W, Lei G, et al. Incidence of chronic atrophic gastritis: systematic review and meta-analysis of follow-up studies[J]. *European Journal of Epidemiology*. 2010 (7):439-448.
- [11] Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al. faculty members of Kyoto Global Consensus Conference. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis[J]. *Gut*, 2015, 64(9):1353-1367.
- [12] 李世通, 杨兵. 幽门螺杆菌流行病学及耐药性研究现状[J]. *临床医药实践*, 2017, 25(01):53-55.

- [13]姜立根,卢增珍,杨柳,等.中药辅助治疗幽门螺杆菌感染的 Meta 分析[J].世界华人消化杂志,2020,28(05):172-183.
- [14]陈瑶,叶晖,刘宇,等.从脾胃湿热论治幽门螺杆菌感染[J].中国中医基础医学杂志,2019,25(02):195-197.
- [15]李军祥,陈諲,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(02):121-131.
- [16]程若东,崔一鸣,陈璐,等.基于 Logistic 回归模型的慢性萎缩性胃炎癌前病变中医证型规律研究[J].中华中医药杂志,2018,33(08):3623-3626.
- [17]李培彩,吴震宇,卢小芳,等.幽门螺杆菌感染相关疾病中医证候分布的文献研究[J].北京中医药,2016,35(01):21-24.
- [18]黄雅慧,郭菊清,刘越洋,等.慢性萎缩性胃炎胃黏膜癌前病变病理变化与中医证型及 Hp 的相关性研究[J].中华中医药学刊,2016,32(06):1381-1383.
- [19]邓少珍,莫秀清.慢性萎缩性胃炎中医证型与幽门螺杆菌感染、病理分级的相关性研究[J].中国现代药物应用,2015,9(14):249-250.
- [20]邹文静,张秋萍,金静,等.慢性胃炎患者中医体质及中医证型与幽门螺杆菌感染情况分布分析[J].陕西中医,2018,39(10):1402-1404.
- [21]史彬,刘楠洋,毕红岩,等.中医药治疗幽门螺杆菌感染研究进展[J].中国中西医结合杂志,2017,37(04):507-511.
- [22]姜成,鄢春锦,刘蔚雯,等.15 味中药抑制幽门螺杆菌的体外实验[J].福建中医学院学报,2003,13(6):30-32.
- [23]周红祖,陈永恒,邱裕豪,等.黄连与吴茱萸药对配方颗粒、单煎与共煎对幽门螺杆菌抑制作用的研究[J].中南药学,2019,17(01):48-53.
- [24]连大卫,许艺飞,任文康,等.广藿香醇抑制幽门螺杆菌脲酶活性及其机制[J].中国中药杂志,2017,42(03):562-566.
- [25]陆为民,吴静,沈洪,等.益气清热方对 I 型幽门螺杆菌感染裸鼠胃黏膜 p53、bcl-2 表达的影响[J].中医杂志,2012,53(4):324-326.
- [26]Chang C H,Huang W Y,et al.Development of novel nanoparticles shelled with heparin for berberine delivery to treat Helicobacter pylori[J].ActaBiomater,2011,7(2):593-603.
- [27]郭丽坤,岑戎.小檗碱对幽门螺杆菌感染大鼠胃黏膜 IFN- γ 、TNF- α 、IL-2 表达的影响[J].上海中医药杂志,2020,54(S1):159-161+166.

- [28] Hsu S C, Chung J G. Anticancer potential of emodin[J]. Biomedicine, 2012, 2(3) : 108-116.
- [29] 吴明慧, 黄衍强, 黄赞松, 等. 黄连素、大黄素、五味子及黄芩苷对幽门螺杆菌多重耐药株的体外抑菌作用[J]. 世界华人消化杂志, 2013, 21(30) : 3247-3251.
- [30] 张梦薇, 罗昭逊, 孙朝琴, 等. 头花蓼灌胃对大鼠幽门螺杆菌相关性胃炎的治疗作用及其机制[J]. 山东医药, 2018, 58(15): 35-38
- [31] 高承霞, 严祥, 韩俭, 等. 苦豆子总碱及 4 种单体生物碱对幽门螺杆菌耐药株的体外抑菌研究[J]. 第三军医大学学报, 2012, 34(11): 1126 - 1127
- [32] 李江, 成虹, 高文, 等. 不同中药提取物对幽门螺杆菌耐药菌株体外抗菌活性研究[J]. 现代中医临床, 2016, 22(02): 21-23+28.
- [33] 莫莉, 皮明钧, 伍参荣, 等. 半夏泻心汤及其拆方对幽门螺杆菌感染小鼠胃黏膜 CD4、CD8 表达的影响. 湖南中医学院学报 2006, 26: 8-10, 15.
- [34] 黄彦平, 詹达法, 黄海, 等. 半夏泻心汤人含药血清对 HP 感染 GES-1 细胞 TGF- β /Smad 信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(14): 91-96.
- [35] 尹抗抗, 曹蓉, 唐标, 等. 半夏泻心汤对幽门螺杆菌感染胃炎小鼠胃内微生物及酶的影响[J]. 世界华人消化杂志, 2014, 22(21): 3067-3071.
- [36] 余惠旻, 侯梅轩, 林敬斌, 等. 左金方体内外抑制幽门螺杆菌的实验研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2017, 23(3): 405-407, 422.
- [37] 喻斌, 罗燕, 王小娟, 等. 灭幽汤对幽门螺杆菌相关性胃炎脾胃湿热证模型小鼠 TLR4/NF- κ B65 信号通路的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2014, 22(07): 369-373+376.
- [38] 刘东升, 王友华, 王犇, 等. 小建中胶囊对幽门螺杆菌体外抑菌作用的研究[J]. 实用药物与临床, 2017, 20(03): 262-264.
- [39] 叶晖, 李宁, 张学智, 等. 荆花胃康胶丸对小鼠体内 H.pylori 的根除作用及对胃黏膜上皮细胞形态的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2014, 22(07): 351-354.
- [40] 张雅丽, 刘长发. 丹芪祛瘀止痛颗粒治疗幽门螺杆菌相关性萎缩性胃炎 43 例[J]. 中国中医药科技, 2014, 21(05): 575-576.
- [41] 刘茂先. 加味半夏泻心汤治疗 Hp 阳性慢性萎缩性胃炎临床观察[J]. 光明中医, 2018, 33(23): 3520-3523.
- [42] 白海燕, 王维, 陈国会, 等. 归连胃康方治疗慢性萎缩性胃炎伴幽门螺杆菌感染患者 117 例临床研究[J]. 中药药理与临床, 2015, 31(02): 105-107.

- [43]王震,孙理军,党照丽,等.根幽方合四君子汤治疗耐药幽门螺杆菌感染慢性萎缩性胃炎脾虚湿热证疗效及对 COX-2、Ki-67 水平的影响[J].现代中西医结合杂志,2017,26(34):3846-3849.
- [44]戴金锋,金海峰,孟立娜,等.郁金及三七治疗慢性萎缩性胃炎的多中心随机临床研究[J].现代中医临床,2017,24(06):15-19.
- [45]吴拓生.半夏泻心汤联合西药治疗慢性萎缩性胃炎的效果和安全性[J].中外医学研究,2018,16(35):33-35.
- [46]刘祥树.一贯煎联合三联疗法治疗幽门螺杆菌相关性萎缩性胃炎疗效观察[J].现代中西医结合杂志,2018,27(20):2214-2217.
- [47]张静,阎晓悦,刘永,等.血府逐瘀汤联合四联疗法治疗 Hp 阳性慢性萎缩性胃炎的临床观察[J].现代生物医学进展,2019,19(14):2751.
- [48]何智超,尹丕发,林楠.血府逐瘀胶囊对幽门螺杆菌阳性慢性萎缩性胃炎患者氧化-抗氧化系统及血清表皮生长因子的影响[J].现代中西医结合志,2017,26(15):1617-1620.
- [49]朱剑峰.化肝煎加减联合叶酸对 HP 阳性慢性萎缩性胃炎患者胃蛋白酶原、白介素族及 MDA 水平影响研究[J].中华中医药学刊,2017,35(06):1580-1582.
- [50]陈小云,王维,李杭.参苓白术散辅助治疗伴幽门螺杆菌感染的慢性萎缩性胃炎的疗效及安全性分析[J].世界华人消化杂志,2018,26(08):488-493.
- [51]韩冬.益气化瘀解毒方对 HP 相关性慢性萎缩性胃炎临床疗效及胃蛋白酶原的影响[J].中国中西医结合消化杂志,2017,25(01):23-26.
- [52]郭敏,李墨航,刘明磊,等.萎胃康颗粒对幽门螺旋杆菌阳性慢性萎缩性胃炎患者血清 GH、PG I /PG II 的影响[J].辽宁中医杂志,2017,44(11):2324-2326.
- [53]张伟,张振榆.丹参合剂联合四联疗法治疗慢性萎缩性胃炎伴幽门螺杆菌感染 48 例[J].西部中医药,2018,31(10):91-94.
- [54]吕宾.荆花胃康胶丸联合铋剂四联治疗幽门螺杆菌阳性慢性胃炎多中心随机对照研究[C].中国中西医结合学会.2017 年第五次世界中西医结合大会论文摘要集(下册).中国中西医结合学会:中国中西医结合学会,2017:70.
- [55]卢岱魏,陈昱倩,刘沈林,等.胃复春治疗幽门螺杆菌阳性慢性萎缩性胃炎的疗效及对胃液 pH、胃蛋白酶原的影响[J].世界中医药,2018,13(09):2182-2185.
- [56]彭智.GLOBCAN 胃癌流行病学数据解读[J].肿瘤综合治疗电子杂志,2018,4(04):63-

致谢

时光荏苒，3 年的研究生时光是我学业生涯中最珍贵的经历，感谢老师同学们陪我共同度过，这段时光因有你们的帮助与陪伴而美丽多彩。

值此论文收笔之际，首先要感谢我最敬爱的导师李慧臻教授，感谢您一直以来对我学业的无私指导与生活的殷切关怀。本篇论文从选题、着手研究、到撰写润色，全程都是在恩师的悉心指导下完成的，我所取得的成绩当中倾注了您大量的心血与精力，再次向您致以最诚挚的敬意！三年当中，恩师渊博的专业知识、严谨的学术态度、平易近人的人格魅力、精益求精臻于至善的工作作风，对我未来的每一步都将产生深远的影响。如高山仰止，景行行止，吾虽不能至，心向往之。

感谢天津中医药大学第二附属医院脾胃病科以及内窥镜检查中心的全体老师，感谢曾给予我指导的所有老师，感谢您们对我研究工作给予的帮助与支持。

感谢亲爱的同门师兄姐弟们在生活中和工作中给予的关心与帮助。感谢家人在异乡的默默付出与理解。感谢同学、朋友们长期以来的陪伴与鼓励。

最后我要向各位百忙之中抽出时间，参与论文评审、答辩工作的专家们致以由衷的谢意，感谢您们宝贵的意见与建议！今后我一定会继续努力，向人生的新阶段迈进。

个人简历

一、教育经历

2012/09-2017/07，天津中医药大学，中医学，学士学位；

2017/09-至今，天津中医药大学，中医内科学，硕士在学；

二、学术成绩或成就

1. 攻读学位期间发表论文情况

[1] 张可欣,李慧臻.中医药治疗幽门螺杆菌相关性胃炎研究进展[J].云南中医中药杂志,2019,40(11):83-85.

[2]纪越,王拓然,张可欣,周子钧,刘玉璇.肉桂成方制剂用药规律及不良反应文献分析[J].中国药物警戒,2018,15(03):163-168.

2.参与课题情况

参与国家自然科学基金面上项目，半夏泻心汤调节胃癌前病变“菌-炎-癌”致病途径的Treg/Th17免疫失衡的分子机制（项目编号：81573889）。