

加味三黄泻心汤联合艾司奥美拉唑、阿莫西林及铋剂治疗 Hp 的临床研究

徐珊¹ 李岩¹

[摘要] 目的:比较加味三黄泻心汤联合艾司奥美拉唑、阿莫西林、枸橼酸铋钾与含克拉霉素标准四联疗法治疗 Hp 的疗效。方法:选取消化内科门诊 85 例经¹³C-尿素呼气试验(¹³C-UBT)证实 Hp 感染并伴有相关临床症状的患者。随机分成 2 组,A 组予加减三黄泻心汤联合艾司奥美拉唑、阿莫西林、枸橼酸铋钾方案;B 组予含克拉霉素标准四联方案,予以 Hp 根除治疗。结果:A 组 Hp 根除率为 82.22%,B 组 Hp 根除率为 82.50%,2 组差异无统计学意义($P>0.05$)。A 组临床症状改善率为 81.85%,优于 B 组(63.44%),差异有统计学意义($P<0.05$)。A 组不良反应发生率为 6.67%,低于 B 组(52.50%),差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:加味三黄泻心汤替代传统铋剂四联艾司奥美拉唑、阿莫西林、克拉霉素及枸橼酸铋钾中克拉霉素在根除 Hp 治疗方面与含克拉霉素效果相当,并能更好地改善患者的临床症状,且不良反应发生率低,患者依从性好,特别对克拉霉素高耐药地区 Hp 的根除治疗提供了新的根除治疗方案。

[关键词] 三黄泻心汤;克拉霉素;幽门螺杆菌

DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2021.05.08

[中图分类号] R573.6 **[文献标志码]** A

Clinical study of modified Sanhuang Xiexin decoction combined with esomeprazole, amoxicillin and Potassium bismuth citrate in the treatment of Helicobacter pylori

XU Shan LI Yan

(Department of Gastroenterology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang, 110004, China)

Corresponding author: LI Yan, E-mail: yanli0227@126.com

Abstract Objective: To compare the efficacy of modified Sanhuang Xiexin decoction combined with esomeprazole, amoxicillin, Potassium bismuth citrate with clarithromycin standard quadruple regimen in the treatment of Helicobacter pylori(Hp). **Methods:** Eighty-four patients with Hp infection confirmed by ¹³C-urea breath test (¹³C-UBT) and associated clinical symptoms were selected. Group A was treated with modified Sanhuang Xiexin decoction combined with esomeprazole, amoxicillin and Potassium bismuth citrate, Group B was treated with clarithromycin standard quadruple regimen, Hp eradication treatment was given. **Results:** Hp eradication rate of group A(82.22%), group B(82.50%), and the difference was not statistically significant($P>0.05$). The improvement rate of clinical symptoms in group A(81.85%) was better than that in group B(63.44%), and the difference was statistically significant($P<0.05$). The incidence of adverse reactions in group A(6.67%) was lower than that in group B(52.50%), and the difference was statistically significant($P<0.05$). **Conclusion:** Modified Sanhuang Xiexin decoction can replace clarithromycin in the standard quadruple regimen, which has the same effect as clarithromycin in the eradication of Hp, and can better improve the clinical symptoms of patients, with low incidence of adverse reactions and good patient compliance, especially for the eradication of Hp in clarithromycin resistant areas Treatment provides a new eradication treatment.

Key words modified Sanhuang Xiexin decoction; clarithromycin; Helicobacter pylori

研究证实, Hp 与胃炎、消化性溃疡、胃癌及多种胃外疾病密切相关^[1]。目前 Hp 对克拉霉素的耐药率呈逐年上升趋势, WHO 将需要开发新抗生素的耐药细菌分为 3 个层次(关键、高优先级和中

等优先级),其中耐克拉霉素的 Hp 位列高优先级^[2],本研究旨在探索出一种可以替代克拉霉素根除 Hp 的药物。三黄泻心汤出自《金匱要略》,主要作用为清热解暑。现代研究证明,该方具抗菌、抗炎、保护黏膜等作用^[3]。本研究观察了加味三黄泻心汤联合艾司奥美拉唑、阿莫西林、枸橼酸铋钾治疗 Hp 的疗效,现报道如下。

¹ 中国医科大学附属盛京医院消化内科(沈阳,110004)
通信作者:李岩, E-mail: yanli0227@126.com

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取2019年2月—2020年9月于中国医科大学附属盛京医院消化内科门诊就诊,胃镜检查诊断为慢性胃炎或消化性溃疡并存在消化不良症状,经¹³C-尿素呼气试验(¹³C-UBT)检查存在Hp感染的85例患者为研究对象。男40例,女45例;年龄18~75岁。所有入选者均为初次接受正规Hp根除治疗。

将符合入组标准的患者随机分为A组(45例)、B组(40例),2组患者年龄、性别、地域等临床资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表1。

表1 2组患者临床资料比较

| 组别 | 例数 | 年龄 | 性别 | | 地域 | |
|----------|----|-------------|-------|----|-------|---|
| | | | 男 | 女 | 城 | 乡 |
| A组 | 45 | 51.08±11.73 | 24 | 21 | 38 | 7 |
| B组 | 40 | 52.89±12.22 | 16 | 24 | 34 | 6 |
| χ^2 | | | 1.511 | | 0.005 | |
| <i>P</i> | | 0.488 | 0.219 | | 0.943 | |
| <i>t</i> | | -0.696 | | | | |

1.2 入选与排除标准

入选标准:①¹³C-UBT检查提示Hp感染阳性;②胃镜检诊断为慢性胃炎或消化性溃疡并存在消化不良症状;③年龄18~75岁;④初次接受正规Hp根除治疗。

排除标准:①在治疗前2周内使用过抗生素、铋剂、H₂受体拮抗剂(H₂RA)和PPI;②患有恶性溃疡及其他恶性肿瘤;③孕妇或哺乳期妇女;④存在其他影响本研究评价的严重疾病,如严重的肝病、心脏病、精神病、严重神经官能症以及不能合作者等;⑤对本研究所用药物过敏者。

1.3 方法

1.3.1 治疗方法 2组患者给予不同的根除Hp治疗方案。

A组(加味三黄泻心汤+EAB方案):艾司奥美拉唑(Esomeprazole,E)20 mg/次+阿莫西林(amoxicillin,A)1000 mg/次+枸橼酸铋钾(bismuth potassium citrate,B)600 mg/次口服。同时加用加味三黄泻心汤(大黄、黄连、黄芩等)每日1剂,分成2份,1份/次,冲服。

B组(EACB方案):艾司奥美拉唑20 mg/次+阿莫西林1000 mg/次+克拉霉素(Clarithromycin,C)500 mg/次+枸橼酸铋钾600 mg/次口服。所有药物均口服,2次/d,阿莫西林及克拉霉素为餐后0.5 h口服,其他药物均餐前0.5 h口服。疗程为14 d。

1.3.2 评价方法 所有患者于治疗前、疗程结束后4周行¹³C-UBT检查,根据罗马IV评分标准评价临床症状改善率。比较各组治疗后Hp根除率、症状积分改善率和不良反应发生情况。

1.3.3 评价标准 ①症状评分标准:主要对上腹痛程度、上腹胀、反酸、嗝气、恶心5个症状进行评分。评分标准:无症状计0分,偶有发作且程度轻微计1分,时有发作且症状较明显计2分,频繁发作且症状明显,以致影响日常工作及生活计3分。对5项不适症状积分的总和进行统计。②主要疗效指标:治疗结束后1个月(入组6周时)各组的症状总积分改善百分率。③症状总积分改善百分率=(治疗前分值-治疗后分值)/治疗前分值×100%。

1.4 统计学处理

采用SPSS 20.0软件进行分析,计数资料比较采用 χ^2 检验,计量资料比较采用秩和检验、*t*检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者治疗后Hp根除率比较

结果显示,2组患者根除率相当,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表2。

表2 2组患者治疗后Hp根除情况比较

| 组别 | 例数 | 根除成功/例 | 根除率/% |
|----------|----|--------|-------|
| A组 | 45 | 37 | 82.22 |
| B组 | 40 | 33 | 82.50 |
| χ^2 | | | 0.001 |
| <i>P</i> | | | 0.973 |

2.2 2组患者治疗前后症状改善情况比较

①2组患者治疗前症状评分差异无统计学意义($P>0.05$);②2组患者治疗6周后症状评分均低于治疗前症状评分($P<0.05$);③治疗6周后,A组症状改善率明显优于B组($P<0.05$)。见表3、表4。

表3 2组患者治疗前后症状评分

| 组别 | 例数 | 上腹痛 | | 上腹胀 | | 反酸 | | 嗝气 | | 恶心 | |
|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | | 治疗前 | 治疗后 |
| A组 | 45 | 50 | 8 | 68 | 14 | 38 | 4 | 35 | 7 | 7 | 0 |
| B组 | 40 | 51 | 22 | 44 | 20 | 33 | 12 | 33 | 15 | 8 | 3 |

表 4 2 组患者治疗前后症状总积分改善情况比较

| 组别 | 例数 | 治疗前评分/分 | 治疗 6 周后评分/分 | 治疗后症状改善率 % |
|-----|----|-----------|-------------|-------------|
| A 组 | 45 | 4.40±2.44 | 0.73±0.99 | 81.85±25.81 |
| B 组 | 40 | 4.23±2.34 | 1.88±1.94 | 63.44±34.39 |
| Z | | -0.280 | -2.574 | -2.576 |
| P | | 0.779 | 0.01 | 0.01 |

2.3 2 组患者治疗期间不良反应发生情况

A 组出现恶心、口苦、便秘的患者各 1 例,不良反应发生率为 6.67%(3/45)。B 组 11 例患者出现口苦,4 例患者出现便秘,3 例患者出现恶心,2 例患者出现头痛及腹泻,1 例患者腹痛症状较前略加重,不良反应发生率为 52.50%(21/40);2 组患者间不良反应发生率差异有统计学意义($P < 0.05$)。2 组患者不良反应症状轻微,可以耐受,继续服药后上述症状未加重,停药后上述症状均减轻。

3 讨论

《第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告》中推荐铋剂四联疗法为 Hp 根除治疗首选方案,在可以用于 Hp 根除治疗的抗生素中,Hp 对甲硝唑的耐药率为 40%~70%,对左氧氟沙星的耐药率为 20%~50%,虽然对呋喃唑酮及四环素的耐药率低,但是其不良反应较大,因此,克拉霉素在根除 Hp 的治疗中仍作为最主要的抗生素之一^[4]。然而,我国不同地区多项研究表明,Hp 对克拉霉素的耐药率呈逐年上升趋势^[5-7]。随着 Hp 对克拉霉素耐药率的增加,含克拉霉素铋剂四联疗法对 Hp 的根除率也在下降^[8-10]。在克拉霉素耐药率高达 15%~20%的地区,Hp 的耐药检测十分重要。宋函懿等^[11]对 Hp 根除治疗失败 1 次的患者行耐药检测,发现 Hp 对克拉霉素的耐药率高达 83.1%,通过耐药检测后给予个体化治疗对 Hp 的根除率明显高于经验性治疗。但是,由于耐药检测的特殊性,在实际临床工作中的开展有一定局限,我们的研究旨在为克拉霉素高耐药地区提供一种可以替代传统四联疗法的 Hp 根除治疗方案。

克拉霉素不仅耐药率逐年升高,其不良反应发生率也相对较高,主要是消化道反应,表现为腹痛、腹泻、恶心、消化不良等,严重影响患者的依从性。此外,尚有一些严重不良反应发生,国外关于克拉霉素不良反应有诸多案例报道。Lee 等^[12]报道了 2 例接受克拉霉素治疗后出现 QT 延长和尖端扭转性心动过速。Abouesh 等^[13]报道了 6 例患者应用克拉霉素后出现躁狂症。Fox 等^[14]报道了 1 例患者应用克拉霉素导致急性肝损害。Gangemi 等^[15]报道了应用克拉霉素发生超敏反应,致呼吸困难、支气管痉挛的病例。我国亦有此类报道。王莞英等^[16]报道了 1 例患者应用克拉霉素出现剥脱性皮炎。牟海娟等^[17]报道了 1 例患者应用克拉霉

素出现药物性肝炎。本研究中,我们发现含克拉霉素铋剂四联组有 11 例患者出现口苦,4 例患者出现便秘,3 例患者出现恶心,2 例患者出现头痛及腹泻,1 例患者腹痛症状较前略加重,而加味三黄泻心汤替代克拉霉素组的不良反应则明显少于前者。

三黄泻心汤为临床经典方剂,由黄连、黄芩、大黄三味药组成,其抗菌活性与化学成分有关^[18]。高峰等^[19]发现黄芩素、小檗碱、大黄酸、大黄素能够降低阿莫西林的最小抑菌浓度,显著增加对 Hp 的抗菌活性。本课题组的一项体外研究发现,黄连、大黄及黄芩的联合用药对 Hp 的抑制有相加及协同作用^[20]。黄衍强等^[21]发现大黄素、黄连素、黄芩苷对多重耐药的 Hp 有抑制作用。此外,尚有研究发现黄连碱在酸性环境中仍可有效抑制 Hp^[22]。复方配伍是中医遣方用药以达“增效减毒”的核心指导思想,目前关于三黄泻心汤临床应用的不良反应鲜有报道^[23]。综上所述,三黄泻心汤应用于抗 Hp 治疗,可以提高抗菌疗效,减少耐药性及不良反应。

目前除了诸多关于三黄泻心汤主要成分的体外研究,尚有相关临床研究证实三黄泻心汤中的成分有助于根除 Hp。王革丽等^[24]研究发现中成药大黄、黄连加标准三联对 Hp 的根除率与含铋剂四联相当,其根除率及临床症状改善率均明显高于标准三联。竺洪冬^[25]发现 Hp 阳性慢性胃炎患者在接受西药治疗期间,配合三黄泻心汤药物的应用可有效提升患者用药有效率、Hp 根除率以及症状改善率。马天恒等(2011)发现三联疗法联合黄连素应用能提高 Hp 根除率,不良反应轻微。本研究中,我们对三黄泻心汤加以改良,增加改善消化不良症状及保护胃黏膜功效的药物,组成加味三黄泻心汤。方剂中,延胡索、白芍、陈皮、砂仁为君药,以疏肝解郁;黄连、黄芩、大黄为臣药,消热燥湿,抑杀 Hp;炒白术、焦山楂、炒鸡内金为佐药,以消食健脾,增加胃动力,改善患者腹胀、嗝气等症状;炙甘草为使药,调和诸药,并益气健脾。现代药理研究表明,延胡索对胃溃疡治疗有较好的临床效果^[26];白芍和炙甘草均有抗炎作用^[27-28]。以上药物相辅相成,在抗 Hp 的同时,增加了胃动力,改善了临床症状,不良反应减少。

本课题组在前期完成了加味三黄泻心汤联合标准三联疗法与传统铋剂四联疗法的对比,结果显

示,两者对 Hp 的根除率相当,前者的临床症状改善率明显优于后者^[29]。加味三黄泻心汤替代铋剂四联中克拉霉素对 Hp 根除疗效的临床研究笔者尚未见报道。本研究中,从对 Hp 的根除率方面分析,加味三黄泻心汤+EAB 方案与 EACB 方案相当,差异无统计学意义($P>0.05$)。从消化不良症状的改善率方面,加味三黄泻心汤+EAB 方案明显优于 EACB 方案,差异有统计学意义($P<0.05$)。从不良反应方面,加味三黄泻心汤+EAB 方案明显低于 EACB 方案($P<0.05$)。

因此,我们以加味三黄泻心汤替代传统铋剂四联艾司奥美拉唑、阿莫西林、克拉霉素及枸橼酸铋钾中克拉霉素在根除 Hp 治疗方面与含克拉霉素效果相当,并能更好地改善患者的临床症状,且不良反应发生率低,患者依从性好,特别对克拉霉素高耐药地区 Hp 的根除治疗提供了新的根除治疗方案。

参考文献

- [1] Bertzbach K. Are Bruno's theories about stress on front teeth correct? (reply to G. Bruno's article published in No. 8-71 p. 841: Are our Concepts of Front Teeth Stress Correct?) [J]. Dtsch Zahnarzt Z, 1972, 27(5):428-429.
- [2] Uwimana A, Umulisa N, Venkatesan M, et al. Association of Plasmodium falciparum kelch13 R561H genotypes with delayed parasite clearance in Rwanda: an open-label, single-arm, multicentre, therapeutic efficacy study [J]. Lancet Infect Dis, 2021, S1473-3099(21) 00142-0.
- [3] 傅丹青. 三黄泻心汤主要有效成分溶出规律研究 [J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(10):16-19.
- [4] 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌和消化性溃疡学组, 刘文忠, 谢勇, 等. 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):346-360.
- [5] Erratum for the Research Article "Recent global decline of CO₂ fertilization effects on vegetation photosynthesis" by S. Wang, Y. Zhang, W. Ju, et al [J]. Science, 2021, 371(6529): eabg8637.
- [6] 姜宗丹, 张振玉, 王志, 等. 南京地区幽门螺杆菌耐药现状及近 5 年变化趋势 [J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2020, 29(2):168-171.
- [7] 王国平, 张忠臣, 金玲肖, 等. 2009-2019 年浙江省温岭地区幽门螺杆菌耐药情况分析 [J]. 疾病监测, 2020, 35(11):1036-1041.
- [8] 王江源, 刘玉兰. 幽门螺旋杆菌根除治疗现状及影响因素分析 [J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(14):80-83.
- [9] 王雪, 沈剑华, 陈莫耶, 等. 不同抗生素组合的 14 天含铋剂四联疗法根除幽门螺杆菌 222 例疗效比较: 前瞻性研究 [J]. 中国实用内科杂志, 2019, 39(4):371-374.
- [10] 杨琼, 尚琪, 魏国强, 等. 含铋剂四联方案联合荆花胃康胶丸治疗幽门螺杆菌感染的前瞻性多中心随机对照研究 [J]. 中华医学杂志, 2019, 99(4):295-300.
- [11] 宋函憶, 姚鑫洁, 郑宇芪, 等. 幽门螺杆菌药敏检测方
- [12] Lee KL. QT prolongation and Torsades de Pointes associated with clarithromycin [J]. Am J Med, 1998, 104(4):395-396.
- [13] Abouesh A, Stone C, Hobbs WR. Antimicrobial-induced mania (antibiomania): a review of spontaneous reports [J]. J Clin Psychopharmacol, 2002, 22(1):71-81.
- [14] Fox JC. Progressive cholestatic liver disease associated with clarithromycin treatment [J]. J Clin Pharmacol, 2002, 42(6):676-680.
- [15] Gangemi S, Ricciardi L, Fedele R, et al. Immediate reaction to clarithromycin [J]. Allergol Immunopathol (Madr), 2001, 29(1):31-32.
- [16] 王莞英, 李贤英, 薛立群. 克拉霉素致剥脱性皮炎 1 例 [J]. 中国医院药学杂志, 2001(3):61-62.
- [17] 牟海娟, 苏芸. 克拉霉素致药物性肝炎 1 例 [J]. 现代中西医结合杂志, 2005, 14(2):277-278.
- [18] 刘晶晶, 胡晓茹. 三黄泻心汤质量标志物抑菌生物活性测定 [J]. 药物分析杂志, 2019, 39(5):852-858.
- [19] 高峰, 周培根, 余鹏, 等. 黄芩素、小檗碱、大黄酸、大黄素与阿莫西林联合抗幽门螺杆菌的药敏实验研究 [J]. 四川中医, 2017, 35(10):141-144.
- [20] 耿聪, 李岩, 姚鑫洁. 三黄泻心汤三味药联合抗生素对幽门螺杆菌的体外抑菌实验研究 [J]. 实用药物与临床, 2021, 24(4):307-311.
- [21] 黄衍强, 黄干荣, 李晓华, 等. 中药提取物对耐药幽门螺杆菌生物膜形成的影响 [J]. 医药导报, 2013, 32(11):1407-1409.
- [22] Li C. Coptisine-induced inhibition of Helicobacter pylori: elucidation of specific mechanisms by probing urease active site and its maturation process [J]. J Enzyme Inhib Med Chem, 2018, 33(1):1362-1375.
- [23] 陈哲杰, 李文, 林美斯, 等. 三黄泻心汤研究现状及其关键技术与核心问题分析 [J]. 中草药, 2016, 47(22):4111-4117.
- [24] 王革丽, 李岩. 标准三联加大黄、黄连及黄芩根除幽门螺杆菌疗效的比较 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2015, 23(12):856-858.
- [25] 竺洪冬. 三黄泻心汤治疗幽门螺杆菌阳性慢性胃炎的临床效果观察 [J]. 医学理论与实践, 2020, 33(13):2119-2120.
- [26] 方冬杰, 夏桂阳, 王玲燕, 等. 醋制延胡索中一个新的原小檗碱型二聚体生物碱 [J/OL]. 药学报: 1-10. [2021-04-27].
- [27] 张燕丽, 田园, 付起凤, 等. 白芍的化学成分和药理作用研究进展 [J]. 中医药学报, 2021, 49(2):104-109.
- [28] 杨永菊, 闵冬雨, 张江, 等. 芍药甘草汤镇痛抗炎实验研究 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2018, 20(4):42-44.
- [29] 陈彦, 杨毅军, 黄破. 持续血滤抢救流行性出血热急性肾功能衰竭 6 例临床体会 [J]. 实用医学杂志, 2001, 17(8):757-758.

(收稿日期:2021-01-31 修回日期:2021-04-28)