

中药四联治疗难治性幽门螺旋杆菌感染一例

张洪天¹, 王秀娟^{2*}

¹天津中医药大学, 天津

²天津市中医药研究院附属医院, 天津

收稿日期: 2024年4月15日; 录用日期: 2024年5月21日; 发布日期: 2024年5月31日

摘要

幽门螺旋杆菌感染为临床常见疾病, 可以导致慢性活动性胃炎, 产生多种致病因子以发生胃黏膜的损害, 一般病程较长。目前由于抗生素耐药性增加, 近20年来幽门螺旋杆菌根除率持续下降, 王秀娟教授以蒿芩清胆汤为基础加减, 联合抗生素四联疗法, 以益生菌、中成药为辅助, 分期联合治疗幽门螺旋杆菌感染一例, 治疗效果明显, 值得借鉴使用。

关键词

幽门螺旋杆菌感染, 四联疗法, 蒿芩清胆汤

A Case of Refractory *Helicobacter pylori* Infection Treated with Traditional Chinese Medicine Quadruple Therapy

Hongtian Zhang¹, Xiujuan Wang^{2*}

¹Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin

²Affiliated Hospital of Tianjin Research Institute of Traditional Chinese Medicine, Tianjin

Received: Apr. 15th, 2024; accepted: May 21st, 2024; published: May 31st, 2024

Abstract

Helicobacter pylori infection is a clinically common disease that can lead to chronic active gastritis, producing various pathogenic factors that cause gastric mucosal damage. The disease course is generally prolonged. Due to increasing antibiotic resistance, the eradication rate of *Helicobacter*

*通讯作者。

pylori has continued to decline over the past 20 years. Based on Haoqin Qingdan Decoction, Professor Xiujuan Wang used a modified version in combination with antibiotic quadruple therapy, supplemented with probiotics and proprietary Chinese medicines, to treat a patient with refractory *Helicobacter pylori* infection. The treatment effect was significant and worthy of reference.

Keywords

Helicobacter pylori Infection, Quadruple Therapy, Haoqin Qingdan Decoction

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

王秀娟为天津市中医药研究院附属医院主任医师, 中华中医药学会脾胃分会委员。从事内科临床、科研及教学工作近 30 年, 在脾胃病的临床及科研方面均有丰富的经验, 在治疗幽门螺旋杆菌感染有着独到的见解, 现将治疗经验介绍如下。

2. HP 现代医学研究

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染与多种上胃肠道疾病密切相关, 在萎缩性胃炎发生之前根除 *H. pylori* 可以明显降低肠型胃癌的发生风险。2022 年, HP 感染共识报告[1]中指出, 感染 HP 导致慢性活动性胃炎, 根除 HP 可显著改善 HP 胃炎患者胃黏膜炎症, 延缓或阻止胃黏膜萎缩、肠上皮化生的发生和发展, 在部分患者可逆转萎缩, 甚至可能逆转肠上皮化生, 降低胃癌发生风险。放眼国际 20 年, 幽门螺旋杆菌根除率持续下降, 其中主要原因是耐药性增加[2] [3], 研究表明, 除呋喃唑酮、阿莫西林、四环素耐药性较低外, 甲硝唑的耐药性从 2000~2006 年的 68.7% 迅速升至 2010~2016 年的 81.3%, 左氧氟沙星的耐药性从 2000~2006 年的 8.0% 升至 2021~2023 年的 33.1%, 克林霉素从 2000~2006 年的 13.7% 升至 2016~2021 年的 31.0% [4]。

难治性幽门螺旋杆菌感染很难下确切定义[5], 整体而言必须遵循以下原则: ① 在 3 年内连续“铋剂四联疗法”治疗失败 ≥ 3 次; ② 每次疗程 10~14 d (其中 14 d 疗程 ≥ 1 次); ③ 每次治疗都完成全程; ④ 符合治疗适应证。

3. 病例探讨

患者时某, 男, 52 岁, 初诊于 2022 年 11 月 14 日, 主诉: 反酸呕恶十余年, 加重半月余。现病史: 反酸烧心, 呕恶, 口中黏腻, 上腹部胀满不适, 饮食后有不消化感, 心中烦闷, 舌红苔黄腻, 脉濡数。随即行 c13 检查及无痛胃镜检查, c13 结果示: HP(+). 胃镜示: 慢性萎缩性胃炎。经问诊患者无青霉素过敏史, 遂开具处方: 阿莫西林胶囊(国药准字 H20043535) 1 g bid 饭后, 克拉霉素片(国药准字 H20033044) 500 mg bid 饭后, 雷贝拉唑肠溶胶囊(国药准字 H20040916) 20 mg bid 饭前, 胶体果胶铋胶囊(国药准字 H20058476) 100 mg tid 饭前, 荆花胃康胶丸(国药准字 Z10970067) 160 mg tid 饭前, 治疗 14 天。患者复诊于 2023 年 2 月 6 日, 患者自述症状无缓解, 幽门螺旋杆菌根除治疗期间呕恶症状加重, 且食后不消化感症状加重, c13 检查阳性。嘱患者注意饮食调节, 开具处方: 米曲菌胰酶片(国药准字 HJ20170092) 488 mg tid 饭中。此时暂停抗幽门螺旋杆菌治疗, 以恢复活性。

2023年6月25日行第二次四联杀菌, 处方: 阿莫西林胶囊(国药准字 H20043535) 1 g bid 饭后, 盐酸米诺环素胶囊(国药准字 H20174081) 100 mg bid 饭后, 胶体果胶铋胶囊(国药准字 H20058476) 100 mg tid 饭前, 艾司奥美拉唑肠溶胶囊(国药准字 H20130095) 20 mg bid 饭前, 荆花胃康胶丸(国药准字 Z10970067) 160 mg tid 饭前, 治疗 14 天。患者于 2023 年 9 月 19 日再次复诊, 行 c13 检查示: HP(+). 第二次 HP 根除治疗失败。

经过问诊得知, 患者生活在天津蓟县农村, 无既往 HP 根除治疗史, 无长期滥用抗生素史, 水源及饮食洁净, 无吸烟饮酒不良嗜好, 其爱人 HP(+)根除治疗后效果佳, 经 c13 示: HP(-)。

患者主诉: 反酸呕恶十余年, 加重半月余。现病史: 反酸烧心, 呕恶, 口中黏腻, 上腹部胀满不适, 饮食后有不消化感, 心中烦闷, 舌红苔黄腻, 脉濡数。

王教授决定中西医结合, 病 - 症结合, 中药处方以蒿芩清胆汤加减:

清半夏 15 g	陈皮 20 g	海螵蛸 15 g	浙贝母 10 g
麸炒枳实 10 g	黄芩 20 g	焦山楂 15 g	醋莪术 10 g
车前子 15 g	竹茹 20 g	连翘 20 g	青蒿 30 g
鸡内金 15 g	石菖蒲 15 g	姜厚朴 15 g	麸炒苍术 15 g
黄连 10 g	制吴茱萸 3 g	熟大黄 10 g	佩兰 20 g

14 付, 水煎服, 日一剂, 饭后温服。

服中药期间未使用抗生素、PPI 等药物, 以避免 HP 发生球形变而影响后续根除治疗效果。

服中药两月后, 于 2023 年 12 月 18 日予患者第三次根除治疗: 甲硝唑片(国药准字 H42021947) 400 mg qid 饭后, 阿莫西林胶囊(国药准字 H20043535) 0.5 g qid 饭后, 胶体果胶铋胶囊(国药准字 H20058476) 100 mg tid 饭前, 艾司奥美拉唑肠溶片(耐信)(国药准字 H20046379) 20 mg bid 饭前, 荆花胃康胶丸(国药准字 Z10970067) 160 mg tid 饭前, 治疗 14 天。患者于 2024 年 2 月 19 日就诊, c13 示: HP(-), 胃镜示: 慢性萎缩性胃炎, 快速尿素酶试验: HP(-)。

HP 根除治疗成功, 患者述近期消化不良, 腹胀, 予枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊(国药准字 S20030087) 500 mg tid, 饭中温水服。

4. 病例思考

1) CYP2C19 基因多态性[6] [7]对 PPI 的影响, 进而影响 HP 根治的疗效, 故本患者使用二代 PPI 类药物: 雷贝拉唑、艾司奥美拉唑。但患者前两次根除治疗期间症状多表现为口酸, 反酸呕恶, 考虑为抑酸效果不佳, 抑酸治疗是影响 HP 根除的重要因素。故第三次根除治疗中使用艾司奥美拉唑肠溶片(耐信)(国药准字 H20046379)。从根除结果来看, 此药物疗效强于艾司奥美拉唑肠溶胶囊(国药准字 H20130095)和雷贝拉唑肠溶胶囊(国药准字 H20040916)。

2) 反复杀菌失败的患者, 应暂停抗幽门螺旋杆菌治疗即“踩刹车”。在幽门螺旋杆菌恢复活性的期间, 可以使用中药调节人体体质, 本病例中患者主要表现为反酸、烧心、呕恶, 为胃气上逆之象, 故病位在中焦, 又诉口中黏腻, 腹部胀满不适, 为痰热中阻之证, 且舌红苔黄腻, 脉缓, 说明患者虽有痰热内扰, 但见虚像。患者饮食后有不消化之感, 说明可能有脾胃虚弱, 脾虚湿停, 聚而成痰, 留于中焦胃脘, 脾虚不运, 水谷不化, 胃受纳腐熟能力减弱, 宿食停滞, 与痰搏结, 日久化热, 则成本病之证, 见口苦胸闷, 呕吐酸水, 干呕吐逆。治当以和解清胆, 透达分消, 方用蒿芩清胆汤加减。蒿芩清胆汤出自《重订通俗伤寒论》, 主治暑湿症: “暑湿症……当辨其暑重于湿者为暑症……暑症, 先与蒿芩清胆汤清其暑。”方中以青蒿、黄芩为君, 一清虚热, 一清热燥湿, 共达清泄之功; 竹茹清热利湿, 佩兰芳香

化湿, 石菖蒲化湿开胃, 苍术燥湿健脾, 四药同为臣, 共助中焦湿运, 湿得化则脾胃得运, 水道通则津液行, 与君药共达除湿之功; 痰湿必然阻滞气机, 气机不畅必然导致痰湿留聚, 因此治痰、治湿必得兼顾治气, 气行则津行, 故方以陈皮、半夏燥湿化痰, 枳实、厚朴、大黄畅通腑气, 车前子清利湿热之功以畅下焦, 诸药共为佐以透达分消, 中化痰湿, 下利湿热, 邪去则正安; 患者还兼有萎缩性胃炎, 病程较长, 故加醋莪术、浙贝母以活血软坚, 以减缓病情发展, 《本草经疏》言“蓬莪术行气破血散结……有血气凝结、饮食积滞, 亦当与健脾开胃, 补益元气药同用。”《本草汇言》言“贝母, 开郁, 下气, 化痰之药也。”故方中以焦山楂、鸡内金健脾开胃消食, 配合莪术、贝母散结之功, 泻必兼补, 使正气无所耗伤; 以少量吴茱萸、黄连为使药, 专治肝胃不和, 以防肝气横逆犯胃、肝郁乘脾, 吴茱萸辛温之性也可防诸药寒凉之性太过以败胃伤中。Shi YT [8]的研究表明黄连、黄芩、大黄等所含的黄芩苷, 具有抗 HP 活性的功效, 可能的抗菌机制是抑制 HP 诱导的 COX-2 合成和 NF- κ B 降解, 以及抑制 iNOS、IL-8 mRNA 表达, 减少 NO 和 IL-8 合成。

3) 在不改变总药量的前提下, 合理分配给抗生素时间和单次剂量。

本病例中, 成功杀菌的阿莫西林胶囊(国药准字 H20043535) 0.5 g qid, 14 天的治疗期间, 总药量不变。为了使阿莫西林达到治疗效果, 需要保持合适的抗菌浓度, 而药物浓度高于最小抑菌浓度的时间是很重要的。卢俊丽[9]的研究表明, 服药后 6 h~12 h 期间, 血中阿莫西林有效成分很低。故将 1 g bid 改为 0.5 g qid。

4) 中西医结合治疗 HP 感染过程中也使用了中成药荆花胃康胶丸, 周飞燕等的实验[10] [11] [12]中印证了其具有杀灭幽门螺旋杆菌、增加胃粘膜修复、减轻胃部炎症、降低抗生素的不良反应的功效。

5) 根除治疗结束后, 使用益生菌, 帮助患者治疗杀菌期间的肠道菌群失调。

益生菌是活性微生物, 肠道益生菌可以维持肠粘膜的屏障功能, 还在调节免疫及促进代谢吸收等方面有重要作用[13]。研究显示, 益生菌可在多种胃肠道疾病中发挥作用, 如肠道菌群紊乱、功能性消化不良、肠胃炎、腹泻、便秘、肠绞痛、肠易激综合征、炎症性肠病以及幽门螺杆菌感染等[14]。乔婕等[15]采用益生菌联合奥美拉唑治疗 HP + 慢性胃炎小儿, 治疗结果显示益生菌联合奥美拉唑可以通过调节炎症因子如肿瘤坏死因子、白细胞介素、C 反应蛋白的分泌、恢复胃肠道的功能来治疗胃炎。中药联合益生菌对 HP + 慢性胃炎患者也有显著疗效, 刘小静等[16]的研究证实, 益生菌联合越鞠方加减可以显著提高患者的 HP 根除率, 下调患者血清血管活性肠肽水平、促进生长激素释放肽的合成、抑制肠道炎症反应以促进患者临床症状的改善, 且安全性也较高。因此本病案中使用益生菌来改善患者抗生素使用期间可能出现的肠道菌群失调, 促进胃肠道蠕动, 以促进疾病恢复。

参考文献

- [1] 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组. 第六次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告(非根除治疗部分) [J]. 胃肠病学, 2022, 27(5): 289-304.
- [2] Thung, I., Aramin, H., Vavinskaya, V., et al. (2016) Review Article: The Global Emergence of *Helicobacter pylori* Antibiotic Resistance. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 43, 514-533. <https://doi.org/10.1111/apt.13497>
- [3] 黄超群. 连朴饮加味方联合四联疗法治疗 Hp 相关性胃炎的疗效评价及与肠道微生态相关性的机理研究[D]: [博士学位论文]. 武汉: 湖北中医药大学, 2022.
- [4] 邝玉, 杨远, 李婉宜, 等. 幽门螺杆菌体外培养影响因素探讨[J]. 中国病原生物学杂志, 2013, 8(7): 595-597.
- [5] 胡伏莲, 张声生. 全国中西医整合治疗幽门螺杆菌相关“病-证”共识[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2018, 27(9): 1008-1016.
- [6] 吴婧, 沈丽霞, 谷晓策, 等. CYP2C19 基因多态性指导质子泵抑制剂精准用药研究进展[J]. 中国药业, 2022, 31(18): 129-133.
- [7] 胡伏莲. 从整合医学角度诠释幽门螺杆菌感染处理中的某些问题[J]. 中国医药导刊, 2023, 25(2): 123-126.

- [8] Shih, Y.T., Wu, D.C., Liu, C.M., *et al.* (2007) San-Huang-Xie-Xin-Tang Inhibits *Helicobacter pylori*-Induced Inflammation in Human Gastric Epithelial AGS Cells. *Journal of Ethnopharmacology*, **112**, 537-544.
<https://doi.org/10.1016/j.jep.2007.04.015>
- [9] 卢俊丽, 刘婉莹, 李灿霞, 等. 阿莫西林胶囊在中国健康人体内的生物等效性研究[J]. 广西医科大学学报, 2024, 41(1): 98-103.
- [10] 周飞燕, 郁丽洁, 沈中卫, 等. 荆花胃康胶丸四联疗法治疗慢性胃炎及根除幽门螺杆菌的有效性及安全性探讨[J]. 世界复合医学, 2022, 8(10): 91-93+97.
- [11] 杨亚莉, 张志强, 魏毅强, 等. 荆花胃康胶丸联合益生菌治疗胃幽门螺杆菌阳性慢性胃炎及对胃幽门螺杆菌根除率的效果[J]. 西北药学杂志, 2023, 38(3): 167-171.
- [12] 袁建, 曾薇, 钟冬香, 等. 敏感四联方案联合荆花胃康胶丸治疗幽门螺杆菌感染的效果评价[J]. 赣南医学院学报, 2023, 43(11): 1111-1113.
- [13] 岳娟. 半夏泻心汤对肠道菌群失调幼鼠结肠黏膜免疫屏障的保护作用研究[D]: [硕士学位论文]. 兰州: 甘肃中医药大学, 2022.
- [14] 屈定武. 两歧双歧杆菌对 TNBS 诱导型结肠炎的缓解作用及机制探究[D]: [博士学位论文]. 无锡: 江南大学, 2023.
- [15] 乔婕, 杨新军, 彭亮, 等. 奥美拉唑联合益生菌对小儿幽门螺杆菌阳性慢性胃炎的疗效及对炎症反应和胃肠道功能的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2023, 31(10): 793-797.
- [16] 刘小静, 曲萌, 赵微. 越鞠方加减联合益生菌对幽门螺杆菌阳性慢性胃炎患者的疗效[J]. 中国微生态学杂志, 2021, 33(7): 797-802.