

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.05.018

黄连素治疗非甾体抗炎药相关性溃疡合并 幽门螺杆菌感染疗效研究*

石 鹏,姚 洁[△],范小云,欧 珊

(重庆市第六人民医院消化内科,重庆 400060)

摘要:目的 探讨黄连素治疗消化道非甾体抗炎药(NSAIDs)相关性溃疡合并幽门螺杆菌的疗效。方法 选取医院2015年12月至2017年2月收治的幽门螺杆菌(HP)阳性的消化性溃疡患者56例,均于治疗前已至少服用NSAIDs 4周且治疗过程中不停用,按随机数字表法分为对照组(30例)和观察组(26例)。对照组患者给予雷贝拉唑钠肠溶片10 mg、枸橼酸铋钾颗粒220 mg、阿莫西林胶囊1 000 mg及呋喃唑酮片100 mg,均每日2次治疗;观察组患者在对照组基础上加用黄连素片(每次300 mg,每日3次)。结果 两组患者症状缓解率(86.67%比96.15%)及不良反应发生率(26.67%比11.54%)均相当($P>0.05$),但观察组HP根除率及消化性溃疡治疗总有效率均为100.00%,显著高于对照组的83.33%和80.00%($P<0.05$)。结论 黄连素联合铋剂四联疗法可显著提高HP根除率,促进消化性溃疡的愈合,效果优于单纯铋剂四联疗法。

关键词:黄连素;消化性溃疡;非甾体抗炎药;幽门螺杆菌;临床疗效

中图分类号:R932;R285.6;R2-031

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)05-0052-03

Clinical Effect of Berberine in the Treatment of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs Associated Peptic Ulcer Complicated with *Helicobacter Pylori* Infection

SHI Peng, YAO Jie, FAN Xiaoyun, OU Shan

(Department of Gastroenterology, The Sixth People's Hospital of Chongqing, Chongqing, China 400060)

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of berberine in the treatment of non-steroidal anti-inflammatory drugs(NSAIDs) associated peptic ulcer and *Helicobacter pylori*(HP) infection. **Methods** Totally 56 HP-positive patients with peptic ulcer admitted to our hospital from December 2015 to February 2017 were selected, all the patients were treated with NSAIDs for at least 4 weeks, and the NSAIDs were not stopped during the treatment. All the patients were divided into the control group($n=30$) and the observation group($n=26$) by the random number table method. The patients in the control group were given 10 mg Rabeprazole Sodium Enteric-Coated Tablets, 220 mg Bismuth Potassium Citrate Granules, 1 000 mg Amoxicillin Capsules and 100 mg Furazolidone Tablets, all drugs were administered twice a day, on this basis, the patients in the observation group were given berberine(300 mg per time, three times a day). **Results** The remission rate of symptoms(86.67% vs. 96.15%) and the incidence rate of adverse reactions(26.67% vs. 11.54%) were similar between the two groups($P>0.05$), but the eradication rate of HP and the total effective rate for the treatment of peptic ulcer in the observation group were 100.00%, which were significantly higher than 83.33% and 80.00% in the control group($P<0.05$). **Conclusion** Berberine combined with bismuth quadri-combination therapy can significantly improve the eradication rate of HP and promote the healing of peptic ulcer, its effect is superior to the effect of bismuth quadri-combination therapy alone.

Key words: berberine; peptic ulcer; non-steroidal anti-inflammatory drugs; *Helicobacter pylori*; clinical effect

非甾体抗炎药(NSAIDs)具有解热、镇痛、消炎、抗血栓等作用,临床广泛用于类风湿关节炎、骨关节炎及多种原因导致的疼痛的治疗。NSAIDs可抑制病理状态下环氧合酶2(COX-2)的生成,导致前列腺素(PGs)合成减少,起到抗炎作用,同时还可通过抑制体内COX-1导致PGs的合成减少,后者中的前列腺E₂(PGE₂)具有扩张血管、促进黏液分泌并增加胃肠黏膜血流量的作用,从而参与溃疡的发生和发展。幽门螺杆菌(HP)可增

加NSAIDs相关性溃疡的发生概率,故根除HP十分必要。本研究在四联疗法(雷贝拉唑+阿莫西林+呋喃唑酮+枸橼酸铋钾)基础上加用黄连素治疗NSAIDs相关性溃疡合并HP感染,HP根除效果显著。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:年龄不小于18岁;¹³C或¹⁴C-UBT检测结果HP阳性;胃镜检查有消化性溃疡;治疗前至少已

*基金项目:重庆市卫生计生委医学科研项目[2016MSXM082]。

第一作者:石鹏,男,大学本科,主治医师,研究方向为幽门螺杆菌的治疗,(电话)023-61929194(电子信箱)fqhwh81@sina.com。

[△]通信作者:姚洁,女,大学本科,副主任医师,研究方向为消化内科学,(电话)023-61929194(电子信箱)m15823055058@163.com。

服用 NSAIDs 4 周,治疗过程中不停用 NSAIDs;本研究方案经医院医学伦理委员会批准,患者均签署知情同意书。

排除标准:近 4 周内使用过抗生素、抑酸剂、铋剂;本研究涉及药物过敏;肺源性心脏病或严重肝、肾功能损害;哺乳期妇女或孕妇;胃及十二指肠手术史;其他原因引起的消化性溃疡;病例资料不完整;肝肾功能不全;合并 HBV/HIV 感染。

病例选择与分组:收集我院 2015 年 12 月至 2017 年 2 月就诊的 HP 阳性的消化性溃疡患者 56 例,其中男 33 例,女 23 例;年龄 23~69 岁,平均 (38.5 ± 13.9) 岁。采用随机数字表法分为对照组(30 例)和观察组(26 例)。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较

组别	男/女 (例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$, 岁)	病程 ($\bar{X} \pm s$, 年)	症状程度分级(例)	
				I~II 级	III 级
对照组($n=30$)	19/11	38.8 ± 11.8	5.4 ± 2.3	24	6
观察组($n=26$)	17/9	38.2 ± 12.4	5.3 ± 2.5	20	6
t/χ^2 值	0.026	0.034	0.125	0.078	
P 值	0.873	0.826	0.582	0.078	

1.2 方法

对照组患者给予四联疗法,即雷贝拉唑钠肠溶片(江苏豪森药业集团有限公司,国药准字 H20020330,规格为每片 10 mg)每次 10 mg,每日 2 次;枸橼酸铋钾颗粒(丽珠集团丽珠制药厂,国药准字 H10900086,规格为每袋 1.0 g:110 mg)每次 220 mg,每日 2 次;阿莫西林胶囊(华北制药股份有限公司,国药准字 H13020726,规格为每粒 0.25 g)每次 1 000 mg,每日 2 次;呋喃唑酮片(天津力生制药股份有限公司,国药准字 H12020160,规格为每片 0.1 g)每次 100 mg,每日 2 次。观察组患者在对照组基础上加用复方黄连素片(通化仁民药业股份有限公司,国药准字 Z22026197,规格为每片含盐酸小檗碱 30 mg)每次 300 mg,每日 3 次。疗程均为 10 d。治疗结束 1 个月后,观察两组患者 HP 根除情况及 NSAIDs 相关性消化道溃疡的愈合情况。

1.3 观察指标与疗效判定标准

HP 的检测及根除标准:采用 ^{13}C 或 ^{14}C -UBT 检测,结果为阳性则考虑存在 HP 感染,首次根除治疗失败;阴性则考虑 HP 已被根除。

症状及不良反应评定:通过询问,对患者症状改善程度进行评定,症状缓解定义为治疗后症状消失或程度/频率减轻 1 级及以上。症状程度分级为,0 级,无任何症状;I 级,症状不明显,不影响工作和生活;II 级,症状明显,干扰正常活动;III 级,症状严重,完全不能从事

任何活动。症状频率分级为 I 级,间断发作,每次持续数分钟后缓解;II 级,每天发作,每次持续数分钟后缓解;III 级,每天反复发作,每次持续数小时。

疗效评定标准^[1]:痊愈为溃疡消失,炎症消失;显效为溃疡消失,炎症未完全消失;有效为溃疡面缩小 50% 以上;无效为溃疡面缩小不及 50%。以前三者合计为总有效。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 23.0 统计软件分析。计数资料用率表示,行 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 和表 3。

表 2 两组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	痊愈	显效	有效	无效	总有效
对照组($n=30$)	4(15.33)	16(53.33)	4(13.33)	6(20.00)	24(80.00)
观察组($n=26$)	9(34.62)	15(57.69)	2(7.69)	0(0)	26(100.00)
χ^2 值	3.539	0.107	0.463	5.824	5.824
P 值	0.060	0.743	0.496	0.016	0.016

表 3 两组患者临床观察指标比较[例(%)]

组别	HP 根除情况		症状缓解	不良反应
	阳性	阴性		
对照组($n=30$)	5(16.67)	25(83.33)	26(86.67)	11(26.67)
观察组($n=26$)	0(0)	26(100.00)	25(96.15)	3(11.54)
χ^2 值		4.758	1.542	2.020
P 值		0.029	0.214	0.155

3 讨论

HP 感染是慢性胃炎、胃及十二指肠溃疡的重要病因,且与胃癌的发生密切相关^[2-3]。目前,全球有 50% 以上的人感染 HP,而在发展中国家高达 90%^[4]。我国成人 HP 感染率为 40%~60%^[5]。而消化性溃疡是根除 HP 最重要的适应证^[6],根除 HP 可促进溃疡的愈合,降低溃疡复发率及并发症发生率,故根除 HP 十分必要。

NSAIDs 在生理条件下可通过抑制体内 COX-1 导致 PGs 的合成减少,后者中的 PGE₂ 具有扩张血管,增加消化道黏膜血流量,促进黏液分泌的作用,从而参与溃疡的发生和发展。同时,HP 可增加 NSAIDs 相关性溃疡的发生率,故认为治疗 NSAIDs 相关性溃疡前必先根除 HP。

根除 HP 常用经典的三联疗法,即选择对 HP 有作用的 2 种抗生素联合抑酸剂治疗,但随着抗生素的广泛应用,HP 耐药问题日益突出,且不同国家和不同地区具有显著差异,由此导致标准三联疗法的根除率低于 80%^[7],根据本地区的 HP 耐药情况寻求新治疗方案尤

为重要。吕琳等^[8]调查 HP 耐药性情况发现,重庆地区 HP 对阿莫西林、呋喃唑酮敏感性较好,对甲硝唑和克拉霉素的耐药率分别达 91.67% 和 29.17%,未发现对四环素耐药。我国第 4 次“全国幽门螺杆菌感染处理共识报告”将以铋剂为基础的四联疗法再次提升到重要位置,且放弃 7 d 疗程,推荐 10 d 和 14 d。同时,根据 Maastricht IV 共识意见^[9],在克拉霉素高耐药率(15%~20%)地区,根除 HP 首推铋剂四联疗法。而在我国可普遍获得铋剂,临床常用枸橼酸铋钾,应充分利用这一优势。目前,治疗 HP 的质子泵抑制剂(PPI)主要有雷贝拉唑、奥美拉唑、兰索拉唑等。陈莉华等^[10]研究发现,雷贝拉唑有效率和根除率更好。

由于以抗生素为主的西药治疗本身具有难以避免的不良反应,而耐药问题使西药根治 HP 越来越局限。有研究表明,某些中药有提高 HP 根除率的作用,并逐渐成为抗 HP 新药探究的领域^[11]。其中,黄连具有清热燥湿、泻火解毒功效,有效成分为黄连素(又名小檗碱),具有较强的抑制 HP 作用,由于其价格低廉且抗菌疗效确切,因此临床广泛用于细菌性痢疾或胃肠炎的治疗^[12-13]。HP 感染后,机体会产生过氧化物歧化酶(SOD),通过 SOD 上调起到抗 HP 作用。据报道,黄连素具有抗氧化损伤作用,可能通过其抗氧化作用参与抗 HP 感染^[14-15]。黄连素可在胃内长时间维持较高浓度,有利于 HP 的根除^[16]。LI 等^[17]研究发现,黄连素还可通过调控花生四烯酸信号通路抑制 COX-2 的表达,从而诱导肝癌细胞凋亡。GIRI 等^[18]报道,黄连素可与 mRNA 及 tRNA 等反应,从而抑制 DNA 转录及 RNA 翻译,抑制 COX-2 mRNA 及蛋白的水平。COX-2 参与了 NSAIDs 相关性消化性溃疡的进展,COX-1 作为 COX-2 的同工酶,黄连素对 COX-1 的作用暂未报道,推测黄连素可能通过抑制 COX-2 的表达发挥抗炎作用,干预溃疡的进一步发展,降低 HP 增加损伤部位组织溃疡发生率,减少 NSAIDs 相关性消化性溃疡的发生及促进其愈合。

综上所述,黄连素联合铋剂四联疗法根除 HP 对 NSAIDs 相关性消化性溃疡的愈合效果优于单用铋剂四联疗法。黄连素可能通过抑制 COX-2 的表达促进 NSAIDs 相关性消化性溃疡的愈合。本研究拓展了根除 HP 的思路,为传统中药黄连素治疗 HP 提供了参考。

参考文献:

- [1] 叶任高,陆再英. 内科学[M]. 第6版. 北京:人民卫生出版社, 2004:387-395.
- [2] KUCUKAZMAN M, YENIOVA O, DAL K, et al. *Helicobacter pylori* and cardiovascular disease[J]. European Review for Medical

and Pharmacological Sciences, 2015, 19(19): 3731-3741.

- [3] ISHAQ S, NUNN L. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: a state of the art review[J]. Gastroenterology and Hepatology From Bed to Bench, 2015, 8(Suppl 1): S6-S14.
- [4] 欧阳艳君, 张艳梅, 李炳东, 等. 雷贝拉唑三联疗法对活动期胃溃疡患者组织学愈合质量及溃疡复发的作用分析[J]. 现代中西医结合杂志, 2014, 23(20): 2196-2198.
- [5] 张万岱, 胡伏莲, 萧树东, 等. 中国自然人群幽门螺杆菌感染的流行病学调查[J]. 现代消化及介入诊疗, 2010, 15: 265-270.
- [6] 刘文忠, 谢勇, 成虹, 等. 第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告[J]. 中华消化杂志, 2012, 32(10): 655-661.
- [7] YAN X, ZHOU L, SONG Z, et al. Sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication in adults compared with triple therapy in china: a multicenter, prospective, randomized, controlled trial[J]. Helicobacter, 2011, 16: 87.
- [8] 吕琳, 罗红春, 杨致邦, 等. 重庆地区幽门螺杆菌临床株耐药性研究[J]. 重庆医学, 2009, 38(6): 669-671.
- [9] MALFERTHEINER P, MEGRAUD F, OMORAIN CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection - the Maastricht IV / Florence Consensus Report[J]. Gut, 2012, 61: 646-664.
- [10] 陈莉华, 黄文珍. 两种 PPI 治疗幽门螺杆菌阳性十二指肠溃疡的成本-效果分析[J]. 中国医药指南, 2013, 11(14): 429-430.
- [11] 张万岱. 中西医结合提高幽门螺杆菌根除率的探讨[J]. 医学与哲学: 临床决策论坛版, 2012, 33(5B): 12-13.
- [12] 李娟, 傅颖媛. IgY、黄连、太子参影响幽门螺杆菌感染小鼠胃黏膜的变化[J]. 中国临床康复, 2006, 10(31): 78-80.
- [13] YANG P, SONG DQ, LI YH, et al. Synthesis and structure-activity relationships of berberine analogues as a novel class of low-density-lipoprotein receptor up-regulators[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2008, 18(16): 4675-4677.
- [14] 李海东, 秦刚, 徐苏洋, 等. 黄连及其活性成分对缺血-再灌注损伤保护机制[J]. 国际骨科学杂志, 2011, 32(5): 321-323.
- [15] GERMOUSH MO, MAHMOUD AM. Berberine mitigates cyclophosphamide-induced hepatotoxicity by modulating antioxidant status and inflammatory cytokines[J]. Journal of cancer research and clinical oncology, 2014, 140(7): 1103-1109.
- [16] 姚希贤, 姚冬梅. 中药联合“三联疗法”治疗幽门螺杆菌感染[J]. 现代消化及介入治疗, 2010, 15(2): 104-107.
- [17] LI J, LI O, KAN M, et al. Berberine induces apoptosis by suppressing the arachidonic acid metabolic pathway in hepatocellular carcinoma[J]. Molecular Medicine Reports, 2015, 12(3): 4572-4577.
- [18] GIRI P, SURESH KUMAR G. Molecular recognition of poly(A) targeting by protoberberine alkaloids: *in vitro* biophysical studies and biological perspectives[J]. Mol Biosyst, 2010, 6(1): 81-88.

(收稿日期:2018-04-09;修回日期:2018-07-15)