

健侧经气,达到经络互通、调和气血效果。本研究结果显示,治疗后两组 VAS,ODL 评分均明显降低,且观察组降低较对照组更明显,提示中药汤剂和平衡针联合治疗效果优于单一治疗,有利于缓解疼痛。生化汤是产后常用方,补血活血化瘀,本研究根据产妇体质调整用药。腰痛穴位于前额部,特定手法强刺激以调节督脉阳气,散寒止痛,温通经脉,改善腰部疼痛,回归日常生活。

综上所述,平衡针结合加味生化汤能缓解产妇产后腰痛,恢复产妇产后正常生活能力,提高临床疗效。

参考文献:

[1] Caputo EL et al. Physical Activity Before or During Pregnancy and Low Back Pain: Data From the 2015 Pelotas (Brazil) Birth Cohort Study [J]. J Phys Act Health, 2019, 16(10): 886.  
[2] 伍素科,张平. 平衡针治疗腰椎间盘突出症腰腿痛的疗效观察

[J]. 深圳中西医结合杂志,2021,31(20):79.

[3] 国家中医药管理局. 中医病症诊断疗效标准[M]. 南京:南京大学出版社,1994.  
[4] 国家药品监督管理局. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002:72.  
[5] 毛晶,吴建贤. 腰背痛患者康复功能评估方法学的研究和进展[J]. 安徽医药,2010,14(5):497.  
[6] Sandal D, et al. Reliability and validity of Punjabi version of Oswestry Disability Index in patients with mechanical low back pain[J]. J Clin Orthop Trauma, 2020.  
[7] 杜均能,周柔枝,黄聪敏,等. 温针灸联合子午捣臼法治疗产后腰痛的疗效观察[J]. 广州中医药大学学报,2022,39(4):837.  
[8] 凌伟,张存美,许庆磊. 中医针灸+中药热敷治疗颈肩腰腿痛的效果观察[J]. 双足与保健,2019,28(7):121.

连朴饮加味方联合四联补救治疗  
幽门螺杆菌感染的疗效及肠道微生态分析

黄超群<sup>1,2,3,4</sup>, 吕文亮<sup>4,5\*</sup>, 高清华<sup>4,6\*</sup>, 段妍君<sup>4,6</sup>, 魏沙<sup>6</sup>, 孙玉洁<sup>4,5</sup>,  
张思依<sup>4,5</sup>, 毛宁锋<sup>4,5</sup>, 胡运莲<sup>1</sup>, 苏成霞<sup>1</sup>, 陈建辉<sup>1</sup>, 张娟丽<sup>1</sup>, 章茜<sup>1</sup>

(1. 湖北省中医院,湖北 武汉 430061; 2. 湖北中医药大学附属医院,湖北 武汉 430061;  
3. 武汉市中医医院,湖北 武汉 430014; 4. 湖北中医药大学疫病研究所,湖北 武汉 430061;  
5. 湖北中医药大学中医临床学院,湖北 武汉 430061; 6. 湖北中医药大学基础医学院,湖北 武汉 430061)

**摘要:**目的 探究连朴饮加味方联合四联补救治疗幽门螺杆菌感染的疗效及对肠道微生态的影响。方法 选取 2021 年 7 月至 2021 年 12 月我院初次根除幽门螺杆菌失败的 76 例慢性非萎缩性胃炎(脾胃湿热证)患者作为观察对象,随机分为治疗组(38 例)和对照组(38 例),对照组采用雷贝拉唑+枸橼酸铋剂+阿莫西林+呋喃唑酮(14d)治疗,治疗组在对照组基础上加用连朴饮加味方(2 次/d×14d),后续连朴饮加味方(2 次/d×14d)治疗,观察两种方案的疗效及对肠道微生物群落的影响。结果 最终纳入统计分析的 70 例患者中治疗组 Hp 根除率的符合方案(PP)与意向治疗(ITT)分析分别为 89.19%、86.84%,对照组为 84.85%、73.68%,两组比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ );对照组在服药 2 周、停药 2 周、停药 4 周后中医证候疗效总有效率显著低于治疗组( $P<0.05$ );治疗组在改善口黏且苦、肢体困重、口臭、脘腹饱胀单向症状疗效上优于对照组( $P<0.05$ );两组无严重不良事件发生( $P<0.05$ )。对肠道菌群的影响:对照组物种丰度、多样性在停药 2 周时明显下降,停药 4 周、8 周、11 周均高于停药 2 周时,停药 11 周时高于根除前;在属水平,对照组在停药 8 周时罕见小球菌属(*Subdoligranulum*)、粪球菌属(*Coprococcus*)显著高于治疗组( $P<0.05$ )。治疗组停药 2 周时物种、多样性与根除前无明显差异,且在停药 2 周、4 周时物种丰度均高于根除前,同时有益菌属毛螺菌属(*Lachnospira*)相对丰度显著升高( $P<0.05$ );停药 2 周、4 周、8 周、11 周时拟杆菌门(*Bacteroidetes*)厚壁菌门(*Firmicutes*)相对丰度比值随时间延长逐渐升高。结论 连朴饮加味方联合四联可作为 Hp 根除失败有效的补救方案,安全性良好,值得临床推广。连朴饮加味方可能通过促进有益菌菌群生长,减少有害菌,提高 B:F 值调节肠道菌群失衡,以缓解胃肠道症状。

**关键词:**幽门螺杆菌; 连朴饮加味方; 补救治疗; 肠道微生态

DOI 标识:doi:10.3969/j.issn.1008-0805.2023.06.34

中图分类号:R256.3 文献标识码:A 文章编号:1008-0805(2023)06-1407-05

收稿日期:2023-01-15; 修订日期:2023-05-18

基金项目:湖北省科学技术厅重点研发计划项目(2020BCB015);  
湖北省武汉市卫生健康委员会中医类面上项目(WZ21A04);  
湖北省武汉市科学技术局知识创新专项曙光计划项目  
(2022020801020584)

**作者简介:**黄超群(1986-),女(汉族),湖北宜昌人,湖北省中医院(湖北中医药大学附属医院、湖北省中医药研究院)主治医师,博士学位,主要从事运用温病理论防治重大感染性疾病研究工作。

\* **通讯作者简介:**吕文亮(1963-),男(汉族),湖北武穴人,湖北中医药大学教授,博士研究生导师,博士学位,主要从事温病治则的临床运用研究;脾胃湿热证量化标准研究;病证结合模式下运用疫病理论防治重大感染性疾病的研究工作。

\* **通讯作者简介:**高清华(1968-),女(汉族),湖北黄陂人,湖北中医药大学基础医学院高级实验师,学士学位,主要从事实验教学及指导实验技术工作。

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)感染与慢性胃炎、消化性溃疡、胃 MALT 淋巴瘤及胃癌等消化系统疾病紧密相关<sup>[1]</sup>,与心血管、代谢性、神经系统疾病等胃肠外疾病也相关<sup>[2]</sup>,被世卫组织列为第 I 类致癌因子<sup>[3]</sup>,根除 Hp 是预防胃癌最重要且可控的危险因素<sup>[4]</sup>。现阶段推荐以含铋剂四联疗法为主<sup>[5]</sup>,大规模根除 Hp 对肠道菌群、人体代谢产生一定影响<sup>[6]</sup>,降低肠道屏障作用,打破肠道菌群稳态,引起罕见细菌出现及耐药性的增加<sup>[7]</sup>。抗生素耐药是当前 Hp 感染治疗聚焦问题,是根除失败的主要原因<sup>[8]</sup>,Hp 感染的补救治疗并无特异性,多为更换抗生素种类,其耐药性、副作用并未得到彻底解决,探寻提高 Hp 根除率,又可调节肠道微生态的新方案亟待解决。目前,中医药作为根除 Hp 新方向,连朴饮可调节免疫细胞因子分泌,改善细胞凋亡发挥

胃黏膜保护作用<sup>[9]</sup>。本研究将针对感染初次 Hp 根除失败者,采用连朴饮加味方联合四联作为补救方案,评估其疗效及对肠道微生态的影响,寻找理想的 Hp 补救根除方案,探寻中医药对 Hp 治疗的取效机理。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 7 月至 2021 年 12 月湖北省中医院脾胃病科门诊诊治的 Hp 感染初治失败的慢性非萎缩性胃炎(脾胃湿热证)患者,共纳入 76 例患者,所有入组者距离初次治疗时间大于 6 个月。本研究方案经湖北省中医院伦理委员会批准(HBZY2021-C40-01),入组患者签署知情同意书。入选标准:(1)18 岁≤年龄≤70 岁,男女均可;(2)慢性非萎缩性胃炎(脾胃湿热证)患者<sup>[10]</sup>,既往接受 1 次规范 Hp 根除治疗失败;(3)2 周内未使用质子泵抑制剂(PPI)、H<sub>2</sub>受体拮抗剂(H<sub>2</sub>RA),4 周内未使用抗生素、胃黏膜保护剂、微生态制剂、具有抗炎作用的中药者;(4)未合并其他危急重症及严重基础疾病者。排除标准:(1)存在青霉素或方案相关药物过敏者;(2)近 4 周使用抗生素、抑酸剂、胃黏膜保护剂、微生态制剂、具有抗炎作用的中药者;(3)严重心、肝、肺、肾功能不全、肿瘤、血液病等;(4)儿童、孕妇和哺乳期妇女。经排查,入院患者均符合纳入标准,最终纳入统计分析共 70 例,对照组 33 例,男性 15 例,女性 18 例,平均年龄(39.79±13.68)岁。治疗组 37 例,男性 16 例,女性 21 例,平均年龄(44.65±11.15)岁。对比分析两组的一般资料,两组在性别、年龄、中医证候总积分、主要症状总积分方面比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

1.2 方法 对照组采用雷贝拉唑+阿莫西林+呋喃唑酮+枸橼酸铋钾(14d)进行治疗,服用雷贝拉唑钠肠溶胶囊(珠海润都制药股份有限公司,国药准字 H20110076,20 mg/粒),2 次/d,20mg/次,口服;阿莫西林胶囊(珠海联邦制药股份有限公司,国药准字 H20003263,0.5g/粒),2 次/d,1.0g/次,口服;呋喃唑酮片(天津力生制药股份有限公司,国药准字 H12020160,0.1g/片),2 次/d,0.1g/次,口服;枸橼酸铋钾胶囊(丽珠集团丽珠制药厂,国药准字 H10920098,0.3g(含铋 110mg)/粒),2 次/d,0.6g/次,口服。治疗组在对照组基础上加用连朴饮加味方(2 次/d×14d),后续仅连朴饮加味方(2 次/d×14d)治疗。连朴饮加味方:黄连 10g、厚朴 10g、半夏 10g、石菖蒲 10g、淡豆豉 10g、芦根 10g、炒栀子 10g、炒白术 10g、煅瓦楞子 20g、甘草 6g。服用方法:每日 1 剂,水煎,200ml/次,2 次/日,餐后半小时温服。

1.3 观察指标与方法 观察两组患者的一般基本资料、Hp 根除率<sup>[5]</sup>、治疗前后(服药 2 周、停药 2 周、停药 4 周)主要症状及中医证候疗效评定<sup>[10]</sup>、不良反应。观察两种方案对肠道微生态的影响,在根除前、停药 2 周、停药 4 周、停药 8 周、停药 11 周时指导患者留取合格粪便标本,应用 16SrDNA 高通量测序技术。

1.4 统计学分析 应用 SPSS24.0 统计学软件对数据进行处理和分析, $P<0.05$  为差异有统计学意义。服从正态分布且方差齐的计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用  $t$  检验,治疗前后比较采用配对  $t$  检验,两组间治疗前后比较采用协方差分析,两组间多个时点测量数据比较采用两因素重复测量资料的方差分析,不服从正态分布或方差不齐则采用中位数和四分位数间距[M(Q)]表示,组间比较采用  $t$  检验;计数资料采用例数率(%)表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验及 Fisher 确切概率法;等级资料采用例数构成比表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 秩和检验。肠道菌群分析采用生物信息分析方法。

2 结果

2.1 疗效结果

2.1.1 两组 Hp 根除率比较

2.1.1.1 PP 分析 对照组共 33 例受试者, Hp 根除率 PP 分析为 84.85% (28/33);治疗组共 37 例受试者, Hp 根除率 PP 分析为

89.19% (33/37),两组比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 1。

表 1 两组 Hp 根除率 PP 分析比较

| 组别  | 例数 | 阴性/例 | 阳性/例 | 根除率/% | $\chi^2$ | $P$   |
|-----|----|------|------|-------|----------|-------|
| 对照组 | 33 | 28   | 5    | 84.85 | 0.293    | 0.588 |
| 治疗组 | 37 | 33   | 4    | 89.19 |          |       |
| 合计  | 70 | 61   | 9    | 87.14 |          |       |

经  $\chi^2$  检验, $P<0.05$  表示差异有统计学意义

2.1.1.2 ITT 分析 对照组 Hp 根除率 ITT 分析为 73.68% (28/38),治疗组为 86.84% (33/38),两组比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 2。

表 2 两组 Hp 根除率 ITT 分析比较

| 组别  | 例数 | 阴性/例 | 阳性/例 | 根除率/% | $\chi^2$ | $P$   |
|-----|----|------|------|-------|----------|-------|
| 对照组 | 38 | 28   | 5    | 73.68 | 2.077    | 0.150 |
| 治疗组 | 38 | 33   | 4    | 86.84 |          |       |
| 合计  | 76 | 61   | 9    | 80.26 |          |       |

经  $\chi^2$  检验, $P<0.05$  表示差异有统计学意义

2.1.2 中医证候疗效比较

2.1.2.1 服药 2 周中医证候疗效比较 服药 2 周时对照组总有效率 75.76%,治疗组总有效率 94.59%,两组对比,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 3。

表 3 服药 2 周中医证候疗效比较

| 组别  | 例数 | 治愈 |       | 显效 |       | 有效 |       | 无效 |       | 总有效率 |       |
|-----|----|----|-------|----|-------|----|-------|----|-------|------|-------|
|     |    | 例  | 率/%   | 例  | 率/%   | 例  | 率/%   | 例  | 率/%   | 例    | 率/%   |
| 对照组 | 33 | 4  | 12.12 | 3  | 9.09  | 18 | 54.55 | 8  | 24.24 | 25   | 75.76 |
| 治疗组 | 37 | 11 | 29.73 | 6  | 16.22 | 18 | 48.65 | 2  | 5.40  | 35   | 94.59 |
| Z   |    |    |       |    |       |    |       |    |       |      | 2.675 |
| P   |    |    |       |    |       |    |       |    |       |      | 0.007 |

经秩和检验, $P<0.05$  表示差异有统计学意义

2.1.2.2 停药 2 周中医证候疗效比较 停药 2 周时对照组总有效率 93.94%,治疗组总有效率 100%,两组比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 4。

表 4 停药 2 周中医证候疗效比较

| 组别  | 例数 | 治愈 |       | 显效 |       | 有效 |       | 无效 |      | 总有效率 |       |
|-----|----|----|-------|----|-------|----|-------|----|------|------|-------|
|     |    | 例  | 率/%   | 例  | 率/%   | 例  | 率/%   | 例  | 率/%  | 例    | 率/%   |
| 对照组 | 33 | 7  | 21.21 | 10 | 30.30 | 14 | 42.42 | 2  | 6.06 | 31   | 93.94 |
| 治疗组 | 37 | 16 | 43.24 | 14 | 37.84 | 7  | 18.92 | 0  | 0    | 100  | 100   |
| Z   |    |    |       |    |       |    |       |    |      |      | 2.714 |
| P   |    |    |       |    |       |    |       |    |      |      | 0.007 |

经秩和检验, $P<0.05$ ,表示差异有统计学意义

2.1.2.3 停药 4 周中医证候疗效比较 停药 4 周时对照组治愈 11 例(33.33%),显效 14 例(42.42%),有效 8 例(24.25%);治疗组痊愈 25 例(67.57%),显效 10 例(27.03%),有效 2 例(5.40%),两组中医证候疗效四分类对比,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 5。

表 5 停药 4 周中医证候疗效比较

| 组别  | 例数 | 治愈 |       | 显效 |       | 有效 |       | 无效 | 总有效率/% |
|-----|----|----|-------|----|-------|----|-------|----|--------|
|     |    | 例  | 率/%   | 例  | 率/%   | 例  | 率/%   |    |        |
| 对照组 | 33 | 11 | 33.33 | 14 | 42.42 | 8  | 24.25 | 0  | 100    |
| 治疗组 | 37 | 25 | 67.57 | 10 | 27.03 | 2  | 5.40  | 0  | 100    |
| Z   |    |    |       |    |       |    |       |    | 3.052  |
| P   |    |    |       |    |       |    |       |    | 0.002  |

经秩和检验, $P<0.05$ ,表示差异有统计学意义

2.1.2.4 两组间中医证候积分比较 两因素重复测量方差分析检验表明随时间延长,连朴饮加味方组在改善患者临床症状上优于铋剂四联组( $P<0.05$ )。见表 6、图 1。

2.1.3 中医证候及主要症状单项症状疗效比较 服药 2 周时两组主要症状及中医证候单项疗效积分比较,经  $t$  检验,连朴饮加

味方组在改善“口黏且苦”“肢体困重”“口臭”“脘腹饱胀”单项 症状疗效上明显优于铋剂四联组(\**P* < 0.05)。见表 7。

表 6 服药 2 周、停药 2 周、停药 4 周中医证候积分比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别  | 例数 | 治疗前               | 服药 2 周           | 停药 2 周           | 停药 4 周           | <i>P</i> |
|-----|----|-------------------|------------------|------------------|------------------|----------|
| 对照组 | 33 | 15.8485 ± 7.92985 | 7.4242 ± 5.27986 | 4.7576 ± 4.06225 | 3.3030 ± 3.37717 | 0.000 *  |
| 治疗组 | 37 | 18.0270 ± 8.90532 | 1.9459 ± 1.69879 | 0.6216 ± 0.89292 | 0.1892 ± 0.46175 | 0.002 #  |

经两因素重复测量的方差分析,时间:*F* = 191.433, \**P* < 0.05;两组比较:*F* = 10.677, #*P* < 0.05

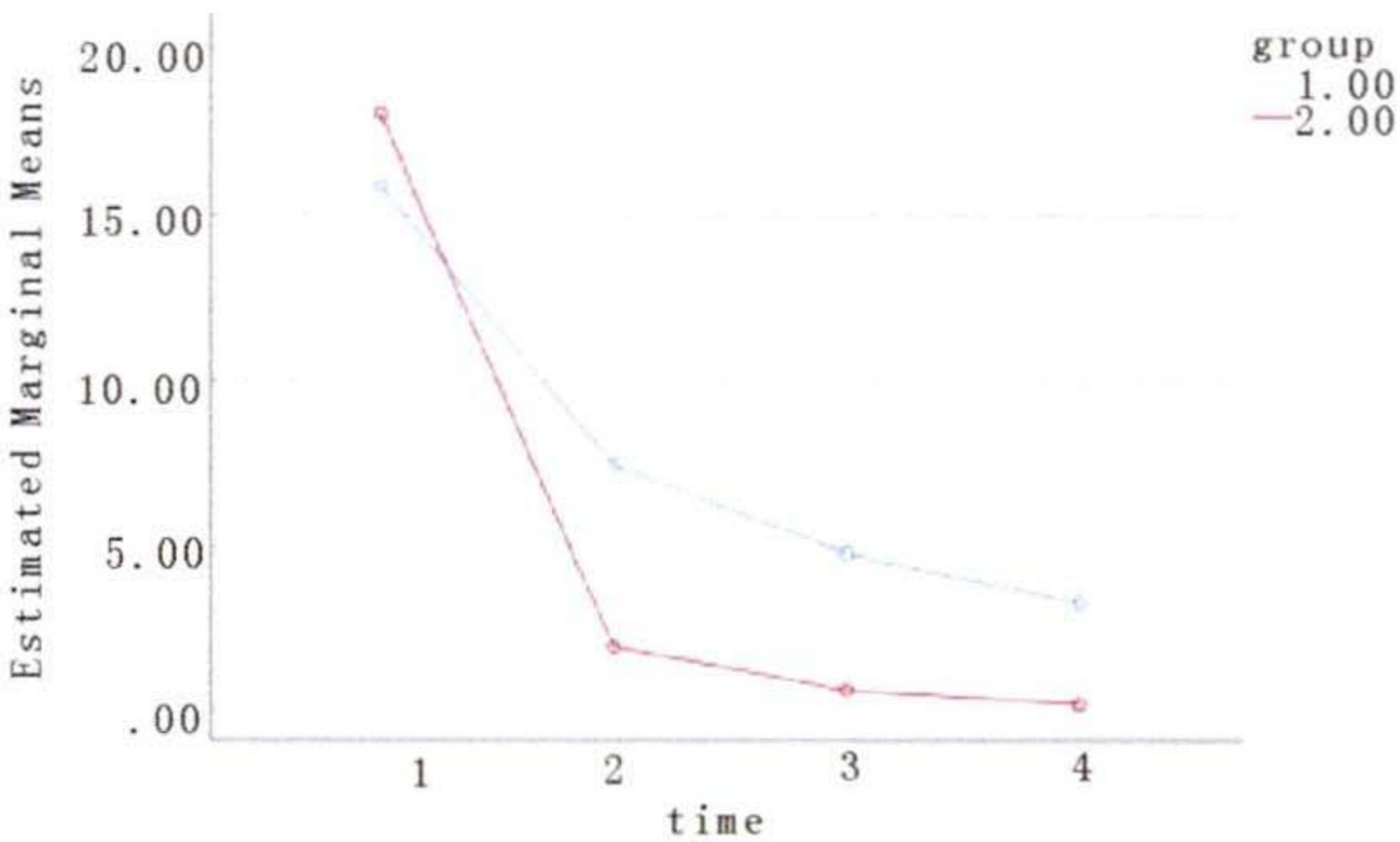


图 1 两因素方差分析

表 7 服药 2 周两组主要症状、中医证候单项症状评分比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 症状         |           | 评分               |                  | <i>t</i> | <i>P</i> |
|------------|-----------|------------------|------------------|----------|----------|
|            |           | 对照组              | 治疗组              |          |          |
| 证候主<br>要症状 | 胃脘痛       | 0.3636 ± 0.78335 | 0.5405 ± 0.90045 | -.872    | 0.386    |
|            | 脘腹痞胀      | 1.1515 ± 1.41689 | 0.8108 ± 1.28750 | 1.054    | 0.296    |
|            | 口黏且苦      | 1.0303 ± 1.66742 | 0.0541 ± 0.32880 | 3.306    | 0.002 *  |
|            | 嘈杂反酸      | 0.8485 ± 1.22783 | 0.4865 ± 0.86992 | 1.408    | 0.165    |
|            | 饥不欲食,食后胀甚 | 0.3636 ± 0.92932 | 0.3784 ± 0.92350 | 0.066    | 0.947    |
|            | 口臭        | 1.2727 ± 1.85864 | 0.0000 ± 0.00000 | 3.934    | 0.000 *  |
| 证候次<br>要症状 | 口渴不欲饮     | 0.0606 ± 0.24231 | 0.0811 ± 0.36350 | -.274    | 0.785    |
|            | 肢体困重      | 0.3333 ± 0.54006 | 0.0541 ± 0.22924 | 2.757    | 0.009 *  |
|            | 反酸        | 0.3939 ± 0.65857 | 0.2432 ± 0.54800 | 1.044    | 0.300    |
|            | 嘈杂        | 0.3030 ± 0.63663 | 0.2703 ± 0.60776 | .220     | 0.826    |
|            | 纳呆        | 0.2424 ± 0.56071 | 0.08110 ± .27672 | 1.498    | 0.141    |
|            | 呕恶        | 0.1212 ± 0.41515 | 0.1081 ± 0.31480 | 0.150    | 0.881    |
| 主要<br>症状   | 大便黏滞不爽    | 0.0606 ± 0.24231 | 0.0000 ± 0.00000 | 1.437    | 0.160    |
|            | 胃痛(胀痛或灼痛) | 1.1515 ± 1.41689 | 0.7568 ± 1.18803 | 1.267    | 0.209    |
|            | 脘腹饱胀      | 1.0303 ± 1.23705 | 0.3784 ± 0.79412 | 2.589    | 0.012 *  |
|            | 烧心、反酸     | 0.7273 ± 1.20605 | 0.3784 ± 0.92350 | 1.347    | 0.183    |
|            | 嗝气        | 1.0909 ± 1.58831 | 0.4865 ± 0.86992 | 1.942    | 0.058    |

经 *t* 检验,与对照组比较,\**P* < 0.05 表示差异有统计学意义

2.1.4 不良反应比较 对照组出现 1 例口苦、恶心,1 例头晕,1 例手腕部皮疹。治疗组 1 例大便次数增多,1 例头晕,两组患者停药后自行消失,未行特殊处理。经 Fisher's Exact 检验,两组比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05)。见表 8。

表 8 两组不良反应发生率比较

| 组别  | 例数 | 不良反应<br>例数 | 不良反应<br>发生率/% | <i>P</i> |
|-----|----|------------|---------------|----------|
| 对照组 | 33 | 3          | 9.1           | 0.661    |
| 治疗组 | 37 | 2          | 5.4           |          |

Fisher's Exact 检验,与对照组比较,*P* < 0.05 表示差异有统计学意义

2.2 不同根除 Hp 方案对肠道微生态的影响

2.2.1 铋剂四联方案对肠道微生态的影响

2.2.1.1 肠道菌群的 α、β 多样性 共收集 47 份合格粪便样本,本研究结果显示,与根除前相比,停药 2 周时 α 多样性指数(Chao、Simpson 指数)显著下降,即物种丰度、多样性明显下降,停药 4 周、8 周、11 周时肠道菌群 α 多样性高于停药 2 周时,停药 11 周时高于根除前。β 多样性在治疗前后各组之间存在差异(*P* < 0.5)。见图 2~3。

2.2.1.2 根除前、停药 2 周、4 周、8 周、11 周时肠道菌群的变化在门水平,与根除前相比,停药 2 周、4 周时厚壁菌门(*Firmicutes*)

下降,拟杆菌门(*Bacteroidetes*)相对丰度增加,拟杆菌门(*Bacteroidetes*)与厚壁菌门(*Firmicutes*)相对丰度比值(B:F)值在停药 2 周、4 周时逐渐呈升高趋势,停药 8 周时较根除前明显下降,停药 11 周时 B:F 值逐渐改善。在属水平,与根除前相比,停药 2 周时有益菌属布劳特氏菌属(*Blautia*)相对丰度减少,*Bacteroides* 菌、双歧杆菌属 *Bifidobacterium* 相对丰度增高;停药 4 周时肠道菌属的紊乱部分较前恢复,但有益菌粪杆菌属(*Faecalibacterium*)、双歧杆菌属(*Bifidobacterium*)相对丰度较根除前下降;停药 8 周、11 周时潜在具有益生功能菌属增多。见图 4、表 9。

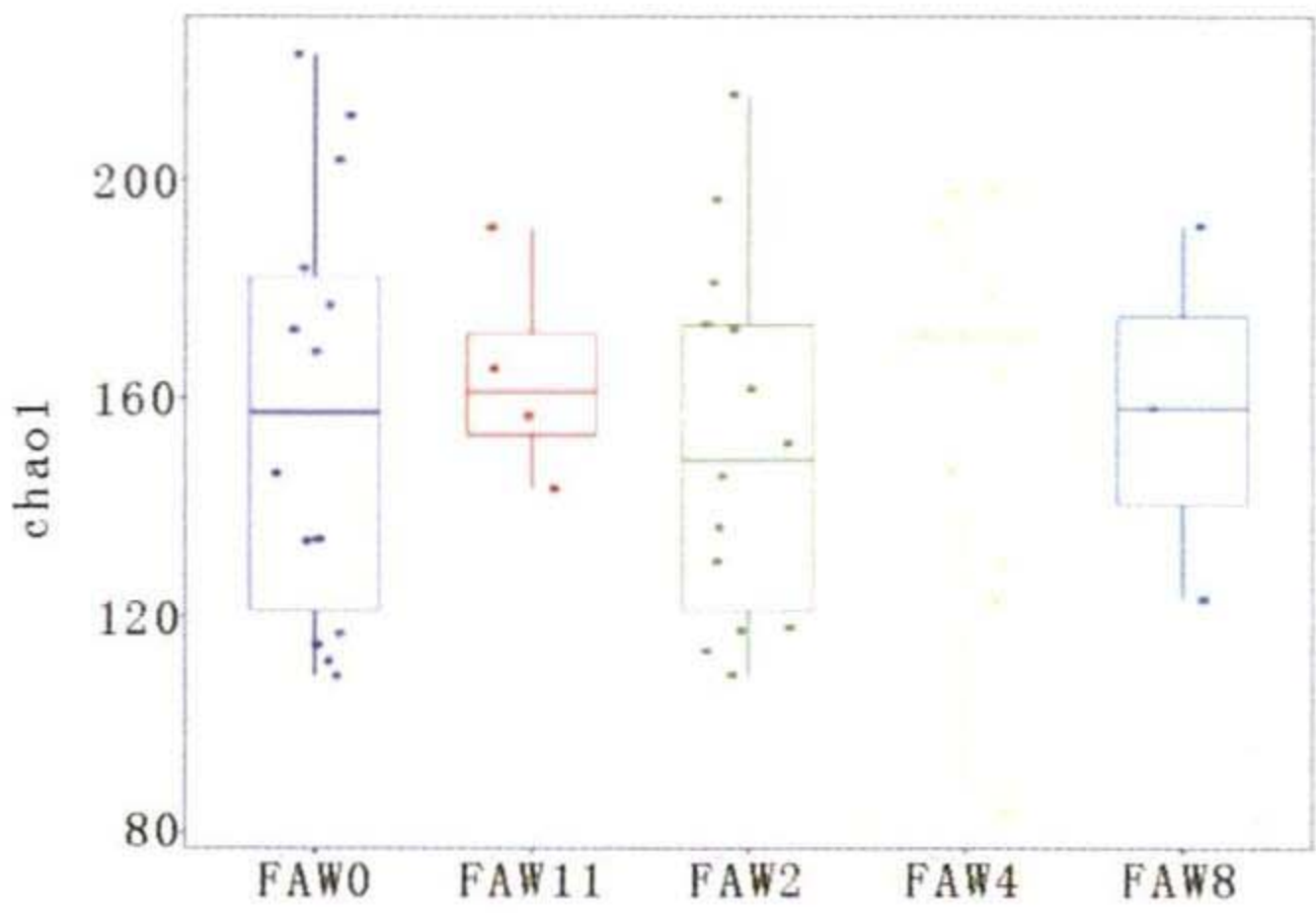


图 2 - A Chao 箱线图

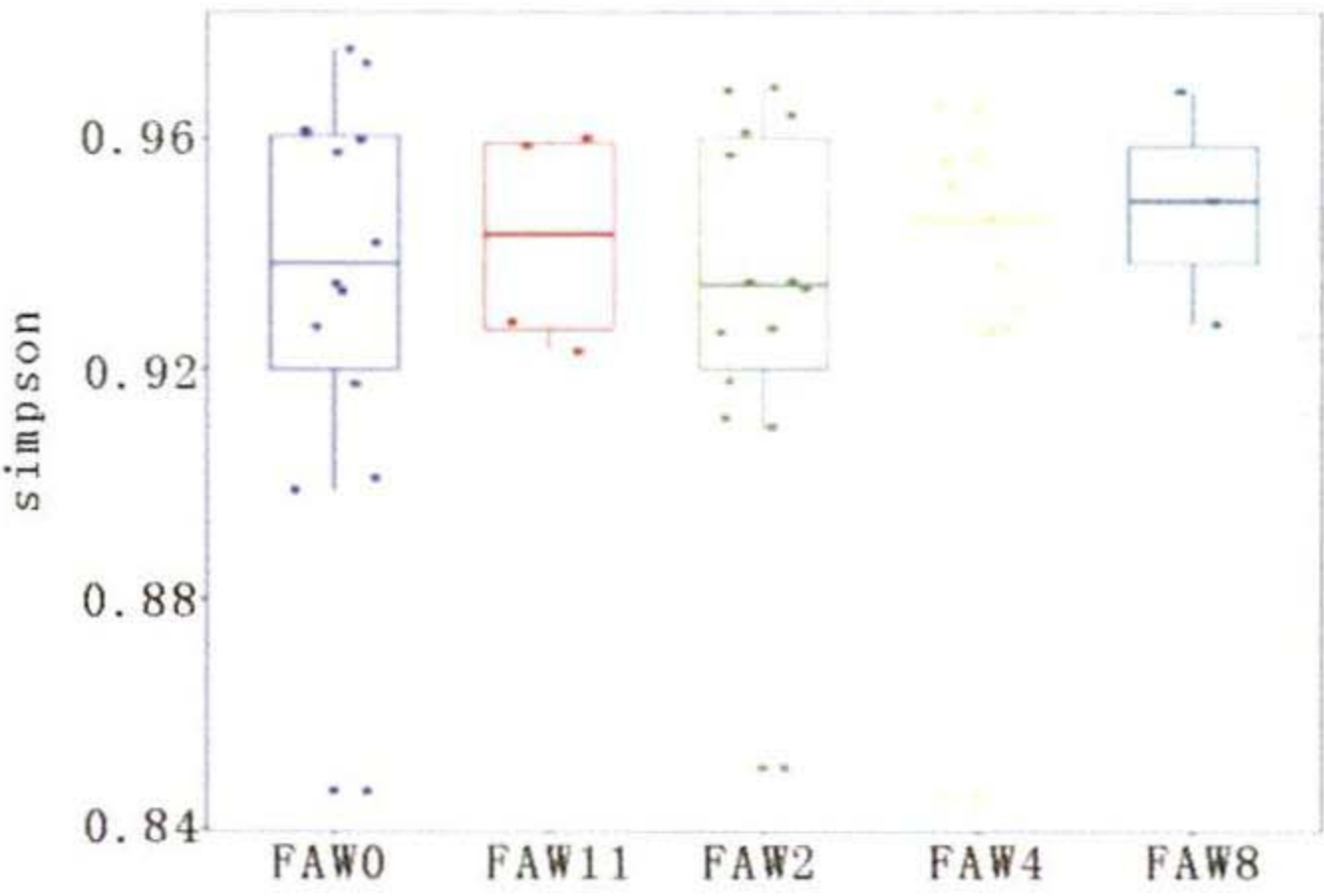
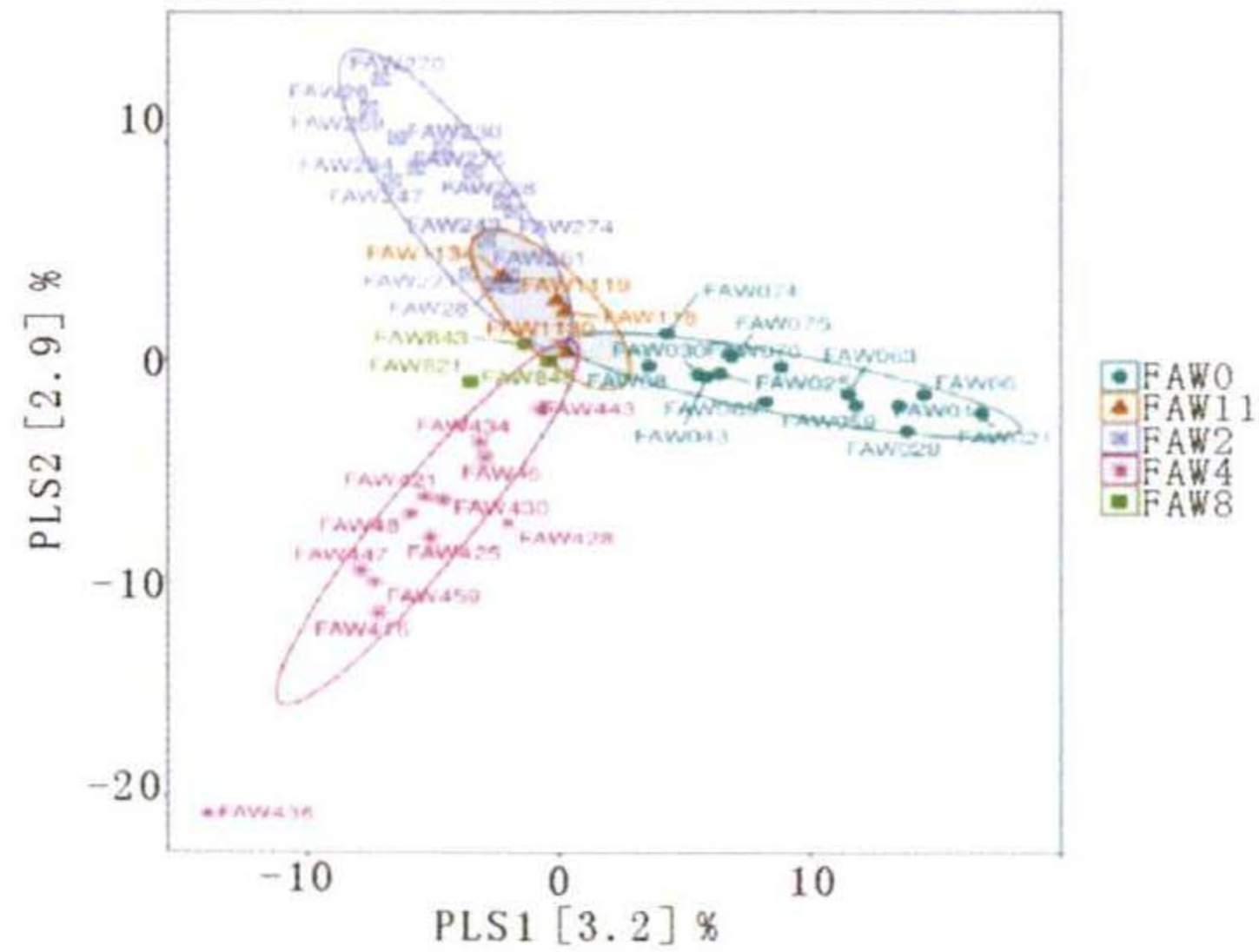


图 2 - B Simpson 指数箱线图



横坐标为分组名称,纵坐标为 Alpha 多样性指数数值,不同组别分别以蓝色、绿色、黄色、墨蓝色着色。  
Week\_0(根除前),Week\_2(停药 2 周),Week\_4(停药 4 周)、Week\_8(停药 8 周)、Week\_11(停药 11 周),粪便样本首字母 F,对照组为 A 组,即 FAW0,依次类推

图 3 β 多样性 PLS - DA 图

2.2.2 连朴饮加味方组方案对肠道微生态的影响

2.2.2.1 肠道菌群 α、β 多样性比较 共收集 54 份合格粪便样本,本研究结果显示,停药 2 周时物种多样性与根除前无明显差异,且在停药 2 周、4 周时物种丰度均高于根除前。β 多样性在治疗前后各组之间存在差异( $P < 0.5$ )。

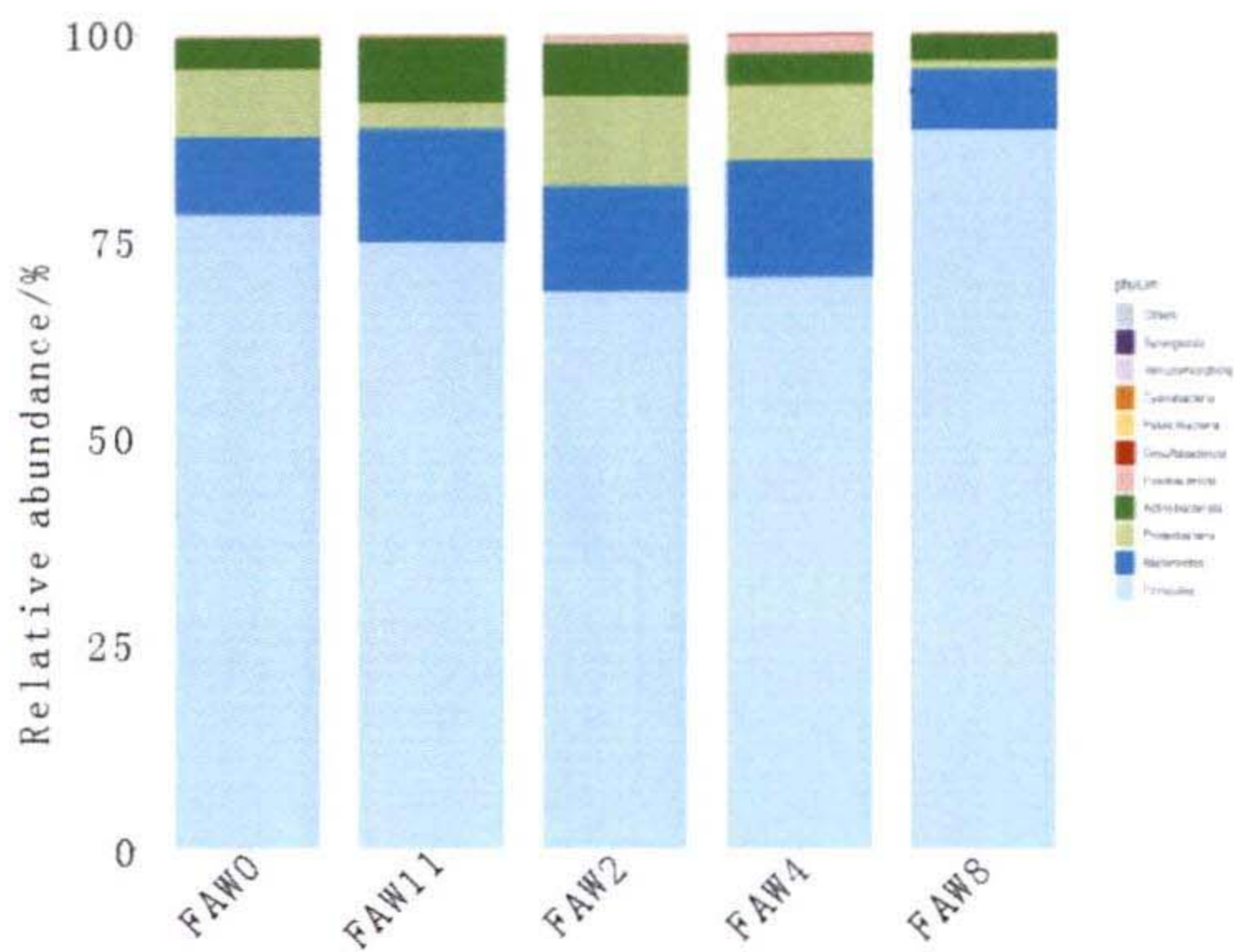


图 4 - A 门水平各组物种组成柱状图

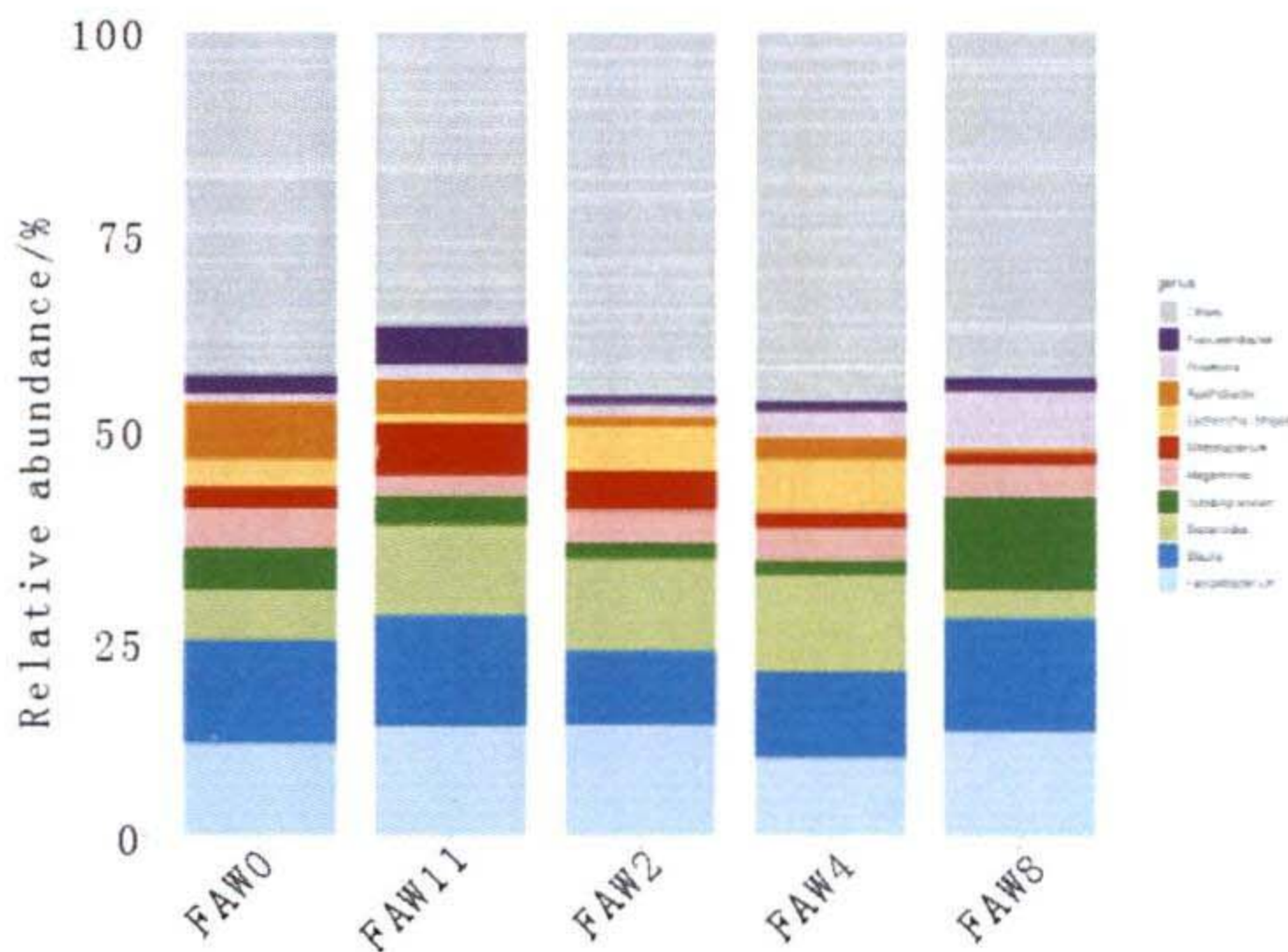


图 4 - B 属水平各组物种组成柱状图

表 9 铋剂四联根除前后五组门级别细菌比例

| 门级别菌比例           | W0       | W2       | W4       | W8       | W11      |
|------------------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Firmicutes       | 0.776564 | 0.682457 | 0.699046 | 0.879033 | 0.742775 |
| Proteobacteria   | 0.083236 | 0.110043 | 0.091709 | 0.011267 | 0.031425 |
| Bacteroidota     | 0.096357 | 0.130014 | 0.144964 | 0.074467 | 0.1402   |
| Actinobacteriota | 0.039043 | 0.065779 | 0.038473 | 0.032533 | 0.081975 |
| Fusobacteriota   | 0.003443 | 0.009786 | 0.023173 | 0.000367 | 0.0014   |
| B: F             | 0.12     | 0.19     | 0.21     | 0.08     | 0.19     |

B: F 值 = 拟杆菌门(*Bacteroidetes*)与厚壁菌门(*Firmicutes*)相对丰度比值

2.2.2.2 根除前、停药 2 周、4 周、8 周、11 周时肠道菌群的变化在门水平,与根除前相比,停药 2 周时厚壁菌门(*Firmicutes*)下降,拟杆菌门(*Bacteroidetes*)、变形菌门(*Proteobacteria*)相对丰度增加,停药 4 周、8 周、11 周时拟杆菌门(*Bacteroidetes*)相对丰度增加,厚壁菌门(*Firmicutes*)相对丰度下降,随时间延长其 B:F 值逐渐升高。见表 10。

表 10 连朴饮加味方组根除前后五组门级别细菌比例

| 门级别菌比例           | W0       | W2       | W4       | W8      | W11      |
|------------------|----------|----------|----------|---------|----------|
| Firmicutes       | 0.857689 | 0.740954 | 0.645146 | 0.65128 | 0.56825  |
| Proteobacteria   | 0.031239 | 0.092269 | 0.066815 | 0.07452 | 0.06615  |
| Bacteroidota     | 0.075744 | 0.121138 | 0.251446 | 0.25734 | 0.34705  |
| Actinobacteriota | 0.029683 | 0.037846 | 0.027262 | 0.01016 | 0.0156   |
| Fusobacteriota   | 0.003028 | 0.004185 | 0.006615 | 0.00198 | 0.002075 |
| B: F             | 0.09     | 0.16     | 0.39     | 0.4     | 0.61     |

B: F 值 = 拟杆菌门(*Bacteroidetes*)与厚壁菌门(*Firmicutes*)相对丰度比值

2.2.3 在相同时间段,两组方案根除 Hp 后肠道菌群变化对比分析 在属水平上,停药 2 周时连朴饮加味方组中有益菌毛螺菌属(*Lachnospira*)、真杆菌属(*Eubacterium*)、梭菌属(*Clostridium*)等有

益菌相对丰度升高( $P < 0.05$ );停药 4 周时有益菌毛螺菌属 *Lachnospiraceae* - *ND3007* - *group*、*Lachnospiraceae* - *NK4A136* - *group* 在连朴饮加味方组显著增加( $P < 0.05$ );停药 8 周时铋剂四联组罕见小球菌属(*Subdoligranulum*)、柯林斯菌属(*Collinsella*)、粪球菌属(*Coprococcus*)显著高于连朴饮加味方组( $P < 0.05$ )。见表 11。

2.2.4 两种方案根除 Hp 前后 B:F 值比较 铋剂四联组在根除后 B:F 值较根除前提升,但幅度较小,且在停药 8 周时比值降低。连朴饮加味组在根除后 B:F 值伴随时间延长呈逐步上升趋势,且在 W4 时高于铋剂四联组。见表 12。

3 讨论

Hp 感染是全球面临的重要公共卫生问题,是肠型胃癌发生模式“非萎缩性胃炎 → 萎缩性胃炎 → 肠化生 → 异型增生 → 胃癌”这一演变过程的始动因素<sup>[11]</sup>,根除治疗时胃黏膜萎缩范围及程度决定了 Hp 感染的风险程度<sup>[12]</sup>,是否根除 Hp、何时根除等问题应给予高度重视,当胃黏膜处于非萎缩阶段时根除 Hp 获益最大<sup>[13]</sup>,针对 Hp 初治失败者,若再次失败则进一步增加抗生素耐药、降低 Hp 根除率,影响肠道菌群紊乱等风险,因此,重视补救治疗尤为重要,基于此,本研究明确为 Hp 慢性非萎缩性胃炎(脾胃湿热证)复治患者,在非萎缩阶段进行 Hp 慢性,寻找理想的 Hp 补救根除方案、中医药取效机理,让患者获得最大利益。

表 11 在属水平,两组根除方案在相同时间段肠道菌群的变化比较

| 治疗时间   | 属水平                                 | 铋剂四联组      | 连朴饮加味方组     | P        |
|--------|-------------------------------------|------------|-------------|----------|
| 停药 2 周 | Megamonas                           | 0.040893   | 0.004584615 | 0.034147 |
|        | Lachnospira                         | 0.0003     | 0.01448462  | 0.019105 |
|        | Eubacterium_coprostanoligenes_group | 0.007386   | 0.013246154 | 0.009212 |
|        | Veillonella                         | 0.0197     | 0.0076      | 0.040919 |
|        | Eubacterium_ruminantium_group       | 0          | 0.001892308 | 0.030879 |
|        | Hungatella                          | 0.000436   | 0.000623077 | 0.039345 |
|        | Megasphaera                         | 0.002943   | 0.001369231 | 0.031087 |
|        | Clostridia                          | 0.00000714 | 0.003015385 | 0.045456 |
|        | Megamonas                           | 0.040355   | 0.004292308 | 0.022864 |
|        | Lachnospira                         | 0.000627   | 0.033792308 | 0.002777 |
| 停药 4 周 | Lachnospiraceae_ND3007_group        | 0.000691   | 0.009276923 | 0.009775 |
|        | Collinsella                         | 0.016309   | 0.002253846 | 0.013683 |
|        | Lachnospiraceae_NK4A136_group       | 0.000791   | 0.010684615 | 0.043756 |
|        | Flavonifractor                      | 0.002882   | 0.0035      | 0.033753 |
|        | Colidextribacter                    | 0.0004     | 0.002923077 | 0.007076 |
| 停药 8 周 | Subdoligranulum                     | 0.119      | 0.00432     | 0.03577  |
|        | Dorea                               | 0.022333   | 0.00216     | 0.03577  |
|        | Collinsella                         | 0.0152     | 0.00032     | 0.026179 |
|        | Coprococcus                         | 0.0171     | 0.00048     | 0.032473 |

表 12 两种根除方案根除 Hp 前后 B:F 值比较

| 分组      | W0   | W2   | W4   | W8   | W11  |
|---------|------|------|------|------|------|
| 铋剂四联    | 0.12 | 0.19 | 0.21 | 0.08 | 0.19 |
| 连朴饮加味方组 | 0.09 | 0.16 | 0.39 | 0.4  | 0.61 |

本团队前期对武汉地区现阶段抗生素耐药情况研究表明,以单一、双重耐药为主,对阿莫西林、呋喃唑酮、四环素耐药率低,且阿莫西林抗 Hp 作用强,不易产生耐药<sup>[5]</sup>,基于最新共识推荐和本地区抗生素耐药情况选择阿莫西林、呋喃唑酮。本研究结果显示,对照组 Hp 根除率 ITT 和 PP 分析分别为 73.68%、84.85%,虽未达到理想的 85% 以上,但考虑复治患者根除更为困难<sup>[14]</sup>,治疗组虽为 86.84%、89.19%,但两组比较无差异,可能与样本量相对不足、追踪观察时间短有关,后续我们在 1 年的时间节点继续再次作相关比较并分析,本研究组下一步拟开展多中心研究,扩大样本量,以期得出更有说服力的证据。

病证结合、辨证论治是当今中医药治疗 Hp 相关疾病的基本

原则<sup>[15]</sup>,中医药治疗具有提高根除率、改善胃黏膜病变优势,且同时减少不良反应发生<sup>[16]</sup>。Hp 为外来之邪,经口而入,临床表现以脾胃为中心,交相染异,病程较长、难以速愈均符合脾胃湿热证特点<sup>[17]</sup>,脾胃湿热证是 Hp 胃炎最常见的证型<sup>[18]</sup>。连朴饮本为治疗湿热霍乱而立<sup>[19]</sup>,全方由厚朴、川连(姜汁炒)、石菖蒲、制半夏、香豉、焦山栀、芦根七味药物组成,具有清热化湿,调理中焦气机功效。全方辛开苦降,寒温并用,共奏清化湿热,调畅气机之功,恢复机体平衡,灵活显现中医整体观、阴阳平衡观念。连朴饮的中医优势病种为脾胃病证,以胃痛、痞满为主<sup>[20]</sup>,可下调大鼠胃黏膜 P53、Bcl-2 及 COX-2 蛋白水平的表达,调节胃黏膜细胞增殖与凋亡两者平衡而起作用<sup>[21]</sup>,降低机体炎症反应,改善免疫状态作用<sup>[22]</sup>,改善模型大鼠胃内炎症微环境,修复胃黏膜形态<sup>[23]</sup>。Hp 慢性非萎缩性胃炎(脾胃湿热证)为湿热蕴阻中焦,气机不畅,脾胃运化功能失常则发病,病位在脾胃,其病情轻,病程短,因初治失败体内可能存在一定耐药因素,且缠绵不愈,另外四联药物可能损伤脾胃运化功能,故加用炒白术健脾扶正、煅瓦楞子制酸止痛,甘草调和诸药,且白术有效成分改善胃肠道功能、调节肠道菌群、抗炎、抑菌等多重药理作用<sup>[24]</sup>。本研究团队认为不应仅着眼于根除 Hp,更应重视对胃黏膜干预措施及胃内环境的改变,基于此,在联合用药结束后,继续单用连朴饮加味方进一步改善胃内环境,抑制细菌定植。

为进一步探讨两种方案对肠道菌群产生的影响,在不同时间段对两组肠道菌群进行比较分析,铋剂四联组减少物种相对丰度、多样性,减少有益菌属丰度,虽促进 B:F 比值增加,但增加幅度不大,可能存在肠道微生物群的短期扰动因素。连朴饮加味方组物种多样性在停药 2 周时与根除前无明显差异,在停药 2 周、停药 4 周时物种丰度高于根除前,表明该方案对维持肠道菌群多样性有一定优势,连朴饮加味方组停药 2 周、4 周时有益菌相对丰度显著升高,铋剂四联组在停药 8 周时罕见小球菌属(*Subdoligranulum*)、粪球菌属(*Coprococcus*)显著高于连朴饮加味方组。有益菌 Dorea 在连朴饮加味方组相对丰度更高,Dorea 是产生短链脂肪酸的一部分,具有免疫维持以及抗炎特性<sup>[25]</sup>,可促进人体内有有益菌生长,改善肠道菌群失调<sup>[26]</sup>。以上研究数据支持连朴饮加味方可能促进有益菌菌群生长,调节肠道菌群结构,促进肠道健康。B:F 比值是反映肠道菌群紊乱的重要参数,其值越低,表明肠道菌群紊乱情况加重,连朴饮加味方组 B:F 值伴随根除时间延长呈上升趋势,但因同时服用铋剂四联药物,连朴饮加味方的使用或许可抵消铋剂四联药物产生的肠道菌群短期不良影响,调节肠道菌群失衡,明显缓解胃肠道症状,同时为前期临床研究中,随时间延长在改善临床症状上优于铋剂四联进一步提供证据支持,以上方案可能对肠道菌群产生长远影响,但目前相关研究并不全面,本研究会进一步跟进。

基于此,连朴饮加味方联合四联补救治疗方案疗效肯定,安全性良好,值得临床推广应用,但研究存在单中心、样本量少、方法未双盲等不足,下一步应延长观察时限,追踪观察再次复发情况,仍需设计更为严密的多中心、随机对照试验予证实,更全面预测及分析肠道菌群的功能,进一步探索菌种的特性、菌种与宿主之间的相互作用,更深层次探讨中医经典名方潜在作用机理,在 Hp 相关疾病诊治中发挥中医药独特优势。

参考文献:

[ 1 ] Shichijo S, Hirata Y. Characteristics and predictors of gastric cancer after Helicobacter pylori eradication [ J ]. World J Gastroenterol, 2018; 24 ( 20 ): 2163.

[ 2 ] 胡伏莲. 幽门螺杆菌感染与临床疾病, 3 版[ M ]. 北京: 中国科技出版社, 2009: 367.

[ 3 ] Schistosomes, liver flukes and helicobacter pylori. IARC working group on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Lyon, 7 - 14 June 1994[ J ]. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum, 1994, 61: 1.

[ 4 ] 国家消化系疾病临床医学研究中心(上海), 国家消化道早癌防治中心联盟( GECA ), 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组, 等. 中国幽门螺杆菌根除与胃癌防控的专家共识意见( 2019 年, 上海 ) [ J ]. 中华消化杂志, 2019; 39 ( 5 ): 310.

[ 5 ] 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 ]. 中华内科杂志, 2017, 56 ( 7 ): 532.

[ 6 ] O'Connor A, O'Morain C A, Ford A C. Population screening and treatment of Helicobacter pylori infection [ J ]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2017, 14 ( 4 ): 230.

[ 7 ] 陈小锋, 邹清华. 幽门螺杆菌根除疗法对肠道微生态的影响 [ J ]. 微生物学通报, 2018, 45 ( 8 ): 1770.

[ 8 ] Basu PP, Rayapudi K, Pacana T, et al. A randomized study comparing levofloxacin, omeprazole, nitazoxanide, and doxycycline versus triple therapy for the eradication of Helico - bacter pylori [ J ]. Am J Gastroenterol, 2011, 106 ( 11 ): 1970.

[ 9 ] 张思依. Hp 感染对胃微生态影响的临床观察及连朴饮对 Hp 相关性胃炎脾胃湿热证模型大鼠的作用机制研究 [ D ]. 湖北中医药大学博士学位论文, 2021.

[ 10 ] 李军祥, 陈 諒, 胡 玲, 等. 慢性非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 ( 1 ): 1.

[ 11 ] Correa P. Human gastric carcinogenesis; a multistep and multifactorial process - first American cancer society award lecture on cancer epidemiology and prevention [ J ]. Cancer Res, 1992, 52 ( 24 ): 6735.

[ 12 ] Ford AC, Forman D, Hunt RH, et al. Helicobacter pylori eradication therapy to prevent gastric cancer in healthy asymptomatic infected individuals; systematic review and meta - analysis of randomised controlled trials [ J ]. BMJ, 2014, 348: g3174.

[ 13 ] 刘文忠. “第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告”解读 [ J ]. 胃肠病学, 2017, 22 ( 6 ): 321.

[ 14 ] 彭卫斌, 容海鹰, 沙卫红, 等. 不同添加时间、疗程及剂量益生菌根除幽门螺杆菌的临床疗效 [ J ]. 实用医学杂志, 2017, 33 ( 3 ): 395.

[ 15 ] 胡伏莲. 重视幽门螺杆菌感染治疗中抗生素的合理应用 [ J ]. 中华医学杂志, 2020, 100 ( 30 ): 2321.

[ 16 ] 张学智, 魏 玮, 蓝 宇. 成人幽门螺杆菌引起的胃炎中西医协作诊疗专家共识 [ J ]. 中医杂志, 2020, 61 ( 22 ): 2016.

[ 17 ] 杨闪闪, 王灼慧, 张学智等. 幽门螺杆菌感染与脾胃湿热证的相关性探讨 [ J ]. 北京中医药, 2018, 37 ( 10 ): 938.

[ 18 ] 金晨曦, 吴 琼, 陈海燕等. 幽门螺杆菌相关性胃炎患者中医病、证规律研究 [ J ]. 中医学报, 2018, 33 ( 3 ): 477.

[ 19 ] 盛增秀. 王孟英医学全书 [ M ]. 北京: 中国中医药出版社, 1999: 186.

[ 20 ] 刘之义. 王氏连朴饮的方证相关研究 [ D ]. 湖北中医药大学硕士学位论文, 2020.

[ 21 ] 黄 琴, 王 晶, 王和生, 等. 王氏连朴饮对脾胃湿热证模型大鼠胃黏膜 P53、Bcl-2 和 COX-2 蛋白表达的影响 [ J ]. 中药新药与临床药理, 2014, 25 ( 6 ): 694.

[ 22 ] 曹 路, 魏 岩, 尤 文, 等. 辛开苦降法对脾胃湿热证小鼠炎症因子和免疫功能的影响 [ J ]. 吉林中医药, 2020, 40 ( 12 ): 1625.

[ 23 ] 向 阳. 连朴饮加减方阻断慢性胃炎“炎癌转化”经验传承与作用机制研究 [ D ]. 湖北: 湖北中医药大学, 2021 博士学位论文.

[ 24 ] 柳 威, 邓林华, 赵英强. 白术及其有效成分药理作用概述 [ J ]. 中医药学报, 2021, 49 ( 10 ): 116.

[ 25 ] Chen J, Vitetta L. Inflammation - Modulating Effect of Butyrate in the Prevention of Colon Cancer by Dietary Fiber [ J ]. Clin Colorectal Cancer, 2018, 17 ( 3 ): e541.

[ 26 ] Serino M. SCFAs - the thin microbial metabolic line between good and bad [ J ]. Nat Rev Endocrinol, 2019, 15 ( 6 ): 318.