六君子汤加减方联合质子泵抑制剂治疗消化性溃疡活动期临床研究

郑菲，兰强芳，顾佳鲁

舟山市普陀区人民医院消化内科，浙江 舟山 316100

［摘要］**目的：**观察六君子汤加减方联合质子泵抑制剂治疗消化性溃疡活动期临床疗效。**方法：**选取94例消化性溃疡活动期患者，按随机数字表法分为对照组及观察组各47例。对照组给予质子泵抑制剂治疗，观察组在对照组基础上给予六君子汤加减方治疗。比较2组临床疗效及治疗后1年复发率，比较2组治疗前后中医证候积分、疼痛视觉模拟评分法（VAS）评分、临床症状、胃黏膜组织学评分及炎症因子水平［C-反应蛋白（CRP）、肿瘤坏死因子-α（TNF-α）、白细胞介素-6（IL-6）］的变化，观察2组不良反应发生情况。**结果：**观察组临床疗效总有效率为93.62%，对照组临床疗效总有效率为78.72%，2组比较，差异有统计学意义（$P<0.05$）。治疗后，2组中医证候积分及VAS评分均较治疗前下降（$P<0.05$），观察组中医证候积分及VAS评分均低于对照组（$P<0.05$）。观察组胃痛消失时间及溃疡愈合时间均早于对照组，差异均有统计学意义（$P<0.05$）。治疗后，2组炎性细胞浸润、炎症活动性、黏膜厚度、腺体密度、腺体形态的胃黏膜组织学评分均较治疗前下降（$P<0.05$），观察组各胃黏膜组织学评分均低于对照组（$P<0.05$）。治疗后，2组CRP、TNF-α、IL-6水平均较治疗前下降（$P<0.05$），观察组上述3项水平均低于对照组（$P<0.05$）。观察组复发率为9.30%，对照组复发率为34.29%，2组比较，差异有统计学意义（$P<0.05$）。**结论：**六君子汤加减方联合质子泵抑制剂治疗消化性溃疡活动期的临床疗效较好，能缓解患者临床症状，改善胃黏膜功能，降低机体炎症反应，且复发率低。

［关键词］消化性溃疡活动期；六君子汤；质子泵抑制剂；视觉模拟评分法；复发率

［中图分类号］R573.1 ［文献标志码］A ［文章编号］0256-7415（2023）03-0041-05

DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2023.03.007

Clinical Study on Modified Liujunzi Decoction Combined with Proton Pump Inhibitor for Peptic Ulcer Disease in Active Stage

ZHENG Fei, LAN Qiangfang, GU Jialu

Abstract: Objective: To observe the clinical effect of the therapy of modified Liujunzi Decoction combined with proton pump inhibitor on peptic ulcer disease in the active stage. **Methods:** A total of 94 patients with peptic ulcer disease in the active stage were selected and divided into the control group and the observation group according to the random number table method, with 47 cases in each group. The control group was treated with proton pump inhibitor, and the observation group was additionally treated with modified Liujunzi Decoction on the basis of the treatment of the control group. The clinical effects and recurrence rate one year after treatment were compared between the two groups. The changes in the traditional Chinese medicine(TCM) syndrome scores, scores of Visual Analogue Scale (VAS), clinical symptoms, gastric mucosal histological scores and inflammatory factors, including C- reactive protein

［收稿日期］2022-02-18
［修回日期］2022-11-25
［作者简介］郑菲（1987-），女，主治医师，E-mail：zf18058025739@163.com。

(CRP), tumor necrosis factor–α (TNF–α) and interleukin–6 (IL–6), before and after treatment were compared between the two groups. The incidence of adverse reactions in the two groups was also observed. **Results**: The total effective rate was 93.62% in the observation group and 78.72% in the control group, the difference being significant ($P<0.05$). After treatment, the TCM syndrome scores and VAS scores in both groups were decreased when compared with those before treatment ($P<0.05$), and the two scores in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.05$). The disappearance time of stomachache and ulcer healing time in the observation group were shorter than those in the control group, differences being significant ($P<0.05$). After treatment, the levels of inflammatory cell infiltration, inflammatory activity, mucosal thickness, glandular density as well as the histological scores of gastric mucosae of glandular morphology in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P<0.05$), and the above gastric mucosal histological scores in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.05$). After treatment, the levels of CRP, TNF–α and IL–6 in both groups were decreased when compared with those before treatment ($P<0.05$); the above 3 indexes in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.05$). The recurrence rate was 9.30% in the observation group and 34.29% in the control group, the difference being significant ($P<0.05$). **Conclusion**: The therapy of modified Liujunzi Decoction combined with proton pump inhibitor has a sound clinical effect on peptic ulcer disease in the active stage, which can relieve the clinical symptoms, improve the gastric mucosal function, and reduce the inflammatory responses, with a low recurrence rate.

Keywords: Peptic ulcer disease in the active stage; Liujunzi Decoction; Proton pump inhibitor; Visual Analogue Scale; Recurrence rate

消化性溃疡是一种常见的慢性、复发性疾病，胃酸分泌过多、胃黏膜保护力下降是其主要原因，如不及时治疗，可出现上消化道出血等严重并发症，甚至会导致胃溃疡癌变的发生。抑酸剂是治疗该疾病的基础方法，质子泵抑制剂因对胃壁细胞具有较好的胃酸分泌抑制作用，而成为该疾病的主要现代医学疗法[1]。相关报道指出，采用质子泵抑制剂治疗消化道溃疡虽具有较好的临床疗效，但存在复发率高的缺点[2]。六君子汤出自《医学正传》，主要功效为补脾健胃，理气化痰，可用于治疗脾胃虚弱症[3]。六君子汤加减应用得当，可治疗消化道溃疡患者各种伴随症状。本研究将六君子汤加减方与质子泵抑制剂联合应用于消化性溃疡活动期患者的临床治疗，观察对患者预后的影响，报道如下。

1 临床资料

1.1 纳入标准 符合《消化性溃疡中医诊疗专家共识意见(2017)》[4]中有关消化性溃疡活动期的诊断标准；符合《消化系统常见病消化性溃疡中医诊疗指南(基层医生版)》[5]中脾胃虚寒证辨证标准，症见胃脘隐痛、喜暖喜按、空腹痛重、得食痛减，畏寒肢冷、倦怠乏力、泛吐清水、纳呆食少、便溏腹泻，舌淡胖、边有齿痕，舌苔薄白，脉沉细或迟；年龄21～60岁；病程2个月～6年；患者及其家属均知情并签署同意书。

1.2 排除标准 严重肝肾功能异常；既往有胃肠道手术史；对本研究所用药物过敏；存在幽门梗阻等严重并发症；恶性肿瘤疾病；妊娠或哺乳期妇女；合并其他炎症疾病。

1.3 一般资料 选取2019年5月—2021年5月在舟山市普陀区人民医院收治的94例消化性溃疡活动期患者为研究对象，按随机数字表法分为对照组及观察组各47例。对照组男25例，女22例；年龄23～59岁，平均(45.09±6.83)岁；病程2个月～6年，平均(1.13±0.21)年；溃疡部位：胃溃疡12例，十二指肠溃疡29例，复合性溃疡6例。观察组男27例，女20例；年龄21～57岁，平均(45.15±6.90)岁；病程3个月～6年，平均(1.16±0.23)年；溃疡部位：胃溃疡14例，十二指肠溃疡28例，复

合性溃疡5例。2组一般资料比较，差异无统计学意义（$P>0.05$），具有可比性。

2 治疗方法

2.1 对照组 给予质子泵抑制剂治疗。雷贝拉唑[卫材（中国）药业有限公司，国药准字J20080040]每次20 mg，每天1次；阿莫西林（哈药集团三精明水药业有限公司，国药准字H23023294）每次1.0 g，每天2次；克拉霉素（丽珠集团丽珠制药厂，国药准字H10960227）每次0.5 g，每天2次，共治疗2周。

2.2 观察组 在对照组基础上给予六君子汤加减方联合治疗。处方：陈皮、甘草（蜜炙）各5 g，半夏6 g，党参、白术、茯苓各10 g。虚寒腹痛者，加白芍10 g；脘腹痞满者，加枳壳9 g；脘痞吐泻者，加厚朴9 g；脘腹疼痛者，加延胡索10 g。每天1剂，水煎，分2次服用，共治疗2周。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①临床疗效。②中医证候积分。根据2组治疗前及治疗2周后的主症（0～6分）、次症（0～3分）严重程度进行评价，中医证候积分为主次症得分相加之和。③疼痛程度。采用疼痛视觉模拟评分法（VAS）评价2组治疗前及治疗2周后的腹部疼痛程度，用一根两端分别标注0、10的游动标尺进行评价，分值范围为0～10分，得分越高表示患者疼痛越严重。④临床症状。比较2组胃痛消失时间、溃疡愈合时间。⑤胃黏膜功能。治疗前及治疗2周后于胃镜下进行评价胃黏膜组织学评分。胃黏膜炎性细胞浸润及炎症活动性：正常为0分，轻度为1分，中度为2分，重度为3分；黏膜厚度：厚度正常或接近正常为0分，厚度减少小于1/2为1分，厚度减少大于1/2为2分；腺体密度：正常为0分，轻度减少为1分，中度减少为2分，重度减少为3分；腺体形态：腺体排列聚集均衡为0分，部分腺体呈轻度扩张状态或形态略不规整为1分，腺体形态不规整但未达到3分为2分，管腔大小不均、腺体形态不规整并存在明显扩张状态为3分。⑥炎症因子。采用酶联免疫吸附法检测患者治疗前及治疗2周后的C-反应蛋白（CRP）、肿瘤坏死因子-α（TNF-α）、白细胞介素-6（IL-6）水平，试剂盒由上海晶抗生物工程有限公司提供。⑦预后。于治疗后1年对患者溃疡复发情况进行随访。⑧不良反应。统计2组治疗期间腹泻等不良反应发生情况。

3.2 统计学方法 应用SPSS22.0统计学软件进行分析处理。计量资料以均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，组间比较用独立样本t检验，组内治疗前后比较用配对样本t检验；计数资料以百分比（%）表示，采用χ^2检验。$P<0.05$表示差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 于治疗2周后根据患者溃疡恢复情况及症状改善情况判断治疗疗效。治愈：腹痛、反胃、恶心呕吐等症状消失，胃镜显示溃疡完全消失或转为瘢痕；好转：腹痛、反胃等症状好转，溃疡面积缩小率≥50%；无效：腹痛、反胃等症状未改善，溃疡面积无变化或缩小率≤50%[6]。

4.2 2组临床疗效比较 见表1。观察组临床疗效总有效率为93.62%，对照组临床疗效总有效率为78.72%，2组比较，差异有统计学意义（$P<0.05$）。

表1 2组临床疗效比较 例

组别	例数	治愈	好转	无效	总有效[例（%）]
观察组	47	16	28	3	44（93.62）①
对照组	47	13	24	10	37（78.72）

注：①与对照组比较，$P<0.05$

4.3 2组治疗前后中医证候积分及VAS评分比较 见表2。治疗前，2组中医证候积分及VAS评分比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。治疗后，2组中医证候积分及VAS评分均较治疗前下降（$P<0.05$），观察组中医证候积分及VAS评分均低于对照组（$P<0.05$）。

表2 2组治疗前后中医证候积分及VAS评分比较（$\bar{x}\pm s$） 分

组别	例数	中医证候积分		VAS评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	47	20.59±3.78	9.80±1.37①②	4.82±0.81	2.31±0.37①②
对照组	47	21.31±3.84	12.13±1.51①	4.64±0.76	2.59±0.39①

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

4.4 2组胃痛消失时间、溃疡愈合时间比较 见表3。观察组胃痛消失时间及溃疡愈合时间均早于对照组，差异均有统计学意义（$P<0.05$）。

4.5 2组治疗前后胃黏膜组织学评分比较 见表4。治疗前，2组胃黏膜组织学评分比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。治疗后，2组炎性细胞浸润、炎症活动性、黏膜厚度、腺体密度、腺体形态的胃黏膜

组织学评分均较治疗前下降（$P<0.05$），观察组各胃黏膜组织学评分均低于对照组（$P<0.05$）。

4.6　2组治疗前后炎症因子水平比较　见表5。治疗前，2组CRP、TNF-α、IL-6水平比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。治疗后，2组CRP、TNF-α、IL-6水平均较治疗前下降（$P<0.05$），观察组上述3项水平均低于对照组（$P<0.05$）。

表3　2组胃痛消失时间、溃疡愈合时间比较（$\bar{x}\pm s$）　d

组　别	例数	胃痛消失时间	溃疡愈合时间
观察组	47	7.92±1.12①	8.90±1.42①
对照组	47	10.83±1.74	10.83±1.36

注：①与对照组比较，$P<0.05$

表4　2组治疗前后胃黏膜组织学评分比较（$\bar{x}\pm s$）　分

组　别	例数	炎性细胞浸润		炎症活动性		黏膜厚度		腺体密度		腺体形态	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	47	2.39±0.38	1.27±0.19①②	1.80±0.27	0.25±0.05①②	1.51±0.21	0.18±0.04①②	1.70±0.23	1.06±0.17①②	1.58±0.23	0.81±0.12①②
对照组	47	2.31±0.35	1.42±0.20①	1.76±0.28	0.29±0.05①	1.54±0.19	0.27±0.05①	1.76±0.25	1.21±0.15①	1.51±0.20	0.95±0.14①

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

表5　2组治疗前后炎症因子水平比较（$\bar{x}\pm s$）

组　别	例数	CRP（mg/L）		TNF-α（ng/L）		IL-6（ng/L）	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	47	8.94±1.42	3.25±0.53①②	30.42±3.26	24.98±2.74①②	68.02±3.83	63.83±3.09①②
对照组	47	9.02±1.56	4.23±0.71①	31.08±3.31	26.85±2.61①	68.94±3.75	65.64±3.14①

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

4.7　2组不良反应发生率及复发率比较　见表6。2组不良反应发生率比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。随访1年时间，观察组失访1例，对照组失访2例，剔除无效病例及失访病例，观察组复发率为9.30%，对照组复发率为34.29%，2组比较，差异有统计学意义（$P<0.05$）。

表6　2组不良反应发生率及复发率比较　例

组　别	例数	头痛	便秘	腹泻	不良反应发生［例（%）］	复发［例（%）］
观察组	47	0	0	1	1（2.13）	4（9.30）①
对照组	47	1	1	0	2（4.26）	12（34.29）

注：①与对照组比较，$P<0.05$

5　讨论

消化性溃疡归属于中医胃脘痛、嘈杂、痞满等范畴，其病位在胃，与肝脾关系密切。外受寒湿、饮食不节、劳倦内伤、禀赋不足等均可导致脾胃受损、气机阻塞、升降失调，进而使患者出现腹痛、纳呆等症状，故需采用健脾益胃类药物进行治疗[6-8]。六君子汤加减方是以四君子汤加成而来。《医方集解》中认为四君子汤可治一切阳虚气弱、脾衰肺损、饮食少思[9-10]。故本研究将六君子汤加减方与质子泵抑制剂联合应用于脾胃虚寒证消化道溃疡的治疗中，旨在探讨联合治疗对患者预后的影响。

六君子汤加减方组成为陈皮、半夏、党参、白术、茯苓、甘草6种标准配方及杭白芍、枳壳、厚朴、延胡索4种加味配方。其中陈皮可理气散逆、调中开胃、燥湿化痰，半夏可降逆止呕，白术可健脾益气、燥湿利水，茯苓可益脾和胃，党参可补脾益肺、安神益智，诸药联用健脾益胃之效更佳[11-12]。六君子汤加减方针对患者不同伴随症状，加入了可止痛柔肝的杭白芍，可破气除痞的枳壳，可健脾止泻的厚朴和可活血镇痛的延胡索。现代药理研究表明，陈皮所含挥发油对胃肠道有温和的刺激作用，可促进消化液的分泌，排除肠管积气；陈皮能明显抑制溃疡发生，并能抗病理性胃液分泌增多；半夏能抑制胃窦分泌，降低胃液的游离酸度，抑制蛋白酶活性和促进胃黏膜修复作用；党参能抑制胃酸分泌，降低胃液酸度，还能促进胃黏液分泌，增强胃黏液-碳酸氢盐屏障，并可促进内源性前列腺素分泌，对胃黏膜有较好的保护作用；白术煎剂能促进胃肠运动；甘草中甘草次酸不仅能抑制胃酸分泌，还能促进溃疡愈合[13-15]。故笔者认为应用该方治疗，或有改善患者临床症状的作用，本研究发现，观察组总有效率高于对照组，治疗后中医证候积分、VAS

评分及胃黏膜组织学评分低于对照组，胃痛消失时间及溃疡愈合时间短于对照组，说明联合治疗的临床疗效较好，且能缓解患者临床症状。

消化道溃疡是指发生在胃和十二指肠的慢性溃疡，是消化道系统常见的慢性疾病之一，患者多表现为慢性、周期性上腹疼痛、反酸等症状，目前抑制胃酸分泌和根除幽门螺杆菌是消化性溃疡的主要治疗方案，虽可缓解患者症状，但疾病易反复，复发率较高。相关报道指出，在西药的基础上给予中药联合治疗，可从根源上缓解病症[16]。本研究结果显示，观察组复发率低于对照组，表明联合治疗可降低复发率，这主要与该方剂治疗可抑制酸分泌，且能提高胃黏膜保护力有关。

消化道溃疡患者消化道黏膜浅层或深层组织由于受到不正常的刺激，消化道黏膜发生水肿和充血而引发炎症反应。既往研究发现，局部炎症反应的发生可加重消化道溃疡炎症反应，并可影响疾病康复[17]。故降低炎症反应对于该疾病的治疗至关重要。本研究发现，观察组治疗后 CRP、TNF-α、IL-6 水平低于对照组，说明联合治疗可减轻机体炎症反应。其原因在于，陈皮中川陈皮素可拮抗人体滑膜纤维细胞和嗜酸性粒细胞作用，橙皮苷具有维生素 P 样作用，可降低毛细血管通透性，防止微血管出血，并能抑制透明质酸酶的作用；党参可抑制脂多糖诱发的炎症反应；白术、茯苓可降低血管通透性；甘草中甘草甜素等成分可抑制前列腺素 2 生成及内源性前列腺素 2 活性，诸药联用可进一步降低患者炎症反应[18]。另外陈皮中黄酮化合物具有较强的羟自由基和有机自由基 DPPH 清除能力，可降低机体氧化应激反应，这或也是该方剂及质子泵抑制剂联合治疗能减轻炎症反应的原因。另外，本研究发现，在质子泵抑制剂的基础上给予六君子汤加减方联合治疗，2 组不良反应发生率比较，差异无统计学意义，说明联合治疗的安全性较高，这与方中甘草具有缓和药性的作用有关。

综上，六君子汤加减方联合质子泵抑制剂治疗消化性溃疡活动期的临床疗效较好，能缓解患者临床症状，改善胃黏膜功能，降低机体炎症反应，且复发率低。

［参考文献］

[1] SEO S I，KIM S J，KIM H S，et al. Is There Any Difference in the Eradication Rate of Helicobacter pylori Infection According to the Endoscopic Stage of Peptic Ulcer Disease?[J]. Helicobacter，2015，20(6)：424-430.

[2] SCARPIGNATO C，GATTA L，ZULLO A，et al. Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid- related diseases- A position paper addressing benefits and potential harms of acid suppression[J]. BMC Medicine，2016，14(1)：179.

[3] 朱慧，丁培. 银芍六君汤结合针刺四缝穴治疗儿童脾虚厌食临床疗效及安全性观察[J]. 四川中医，2020，38(11)：86-88.

[4] 张声生，王垂杰. 消化性溃疡中医诊疗专家共识意见(2017)[J]. 中华中医药杂志，2017，32(9)：4089-4093.

[5] 王垂杰，郝微微，唐旭东，等. 消化系统常见病消化性溃疡中医诊疗指南(基层医生版)[J]. 中华中医药杂志，2019，34(10)：4721-4726.

[6] 陈小娟，曾梅艳，宋厚盼，等. 消化性溃疡的中医病机及辨证论治研究概述[J]. 环球中医药，2019，12(7)：1118-1124.

[7] 吴晓颖. 中医辨证施护结合饮食干预对幽门螺杆菌感染消化性溃疡患者的影响[J]. 实用临床医药杂志，2019，23(14)：25-28.

[8] 孙静晶，周斌. 胃溃疡，十二指肠溃疡虚实证型研究[J]. 中华中医药杂志，2019，34(3)：1243-1245.

[9] 王昆，张莹. 黄芪建中汤联合质子泵抑制剂四联序贯疗法防治胃溃疡的疗效及对金属蛋白酶-3，Ghrelin 表达的影响[J]. 中医药信息，2018，35(5)：86-90.

[10] 吴丽霞，董志霞，余利华，等. 柴平汤联合加味枳术汤治疗肝胃不和型消化性溃疡对预后反酸，情志不畅及肋痛的影响[J]. 四川中医，2020，38(5)：110-112.

[11] 马艳，毛志田. 香砂六君子汤联合西药治疗 HP 阳性脾胃虚弱型消化性溃疡临床研究[J]. 陕西中医，2020，16(3)：172-175.

[12] 寇侃曹. 黄芪建中汤联合质子泵抑制剂三联疗法治疗幽门螺杆菌感染消化性胃溃疡的效果观察[J]. 山西医药杂志，2018，47(17)：2063-2065.

[13] 王媛媛，杨小春，盖银玲. 消溃愈疡汤联合三联疗法治疗 Hp 阳性消化性溃疡 45 例[J]. 环球中医药，2018，2(11)：151-154.

[14] 袁元. 自拟白术益脾汤联合四联疗法治疗幽门螺杆菌(Hp)阳性消化性溃疡的效果及对创面愈合、胃酸分泌功能的影响[J]. 四川中医，2018，36(12)：93-95.

[15] 林化冰，宋海英. 柴胡桂枝汤对消化性溃疡患者治疗后复发的影响分析[J]. 辽宁中医药大学学报，2015，17(11)：155-157.

[16] 邬政，邬志奇，张敏. 柴芍六君汤对胃食管反流病患者有效性及患者食管运动功能的影响[J]. 检验医学与临床，2019，16(20)：3040-3042.

[17] 翟新影，刘冬，高宏平. 疏肝葆胃汤联合 PPI 三联疗法治疗幽门螺杆菌阳性消化性溃疡疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志，2019，18(28)：3450-3451.

[18] 巩子汉，成映霞，付晓艳，等. 香砂六君子汤化裁治疗萎缩性胃炎及验案举隅[J]. 西部中医药，2020，33(2)：86-88.

（责任编辑：吴凌，郭雨驰）