

## · 临床论著 ·

# 大蒜素治疗幽门螺旋杆菌阴性慢性萎缩性胃炎的疗效评价

李文利 解祥军 姜大磊 张爱军 高玉强 战淑慧

**【摘要】目的** 探讨大蒜素对幽门螺旋杆菌(HP)阴性慢性萎缩性胃炎的治疗作用。**方法** 采用前瞻性、自身对照方法,选择2010年1月至2012年6月于本院经胃镜加病理确诊的慢性萎缩性胃炎并HP阴性患者,共69例,所有患者常规服用大蒜素24周。对治疗前、治疗12、24周分别进行临床症状评分,治疗前、治疗24周分别行胃镜检查并取标本行组织病理检查,比较治疗前后的变化。**结果** 治疗12、24周患者较治疗前临床症状评分下降,差异均具有统计学意义( $P$ 均 $< 0.05$ );治疗24周后较治疗前内镜下表现、组织病理评分均有明显改善,差异具有统计学意义( $P$ 均 $< 0.05$ )。**结论** 大蒜素可显著改善HP阴性慢性萎缩性胃炎患者的临床症状、内镜下表现及组织病理情况,值得临床进一步研究。

**【关键词】** 大蒜素;慢性萎缩性胃炎;疗效

## Efficacy of allicin in treatment of chronic atrophic gastritis without *Helicobacter pylori* infection

LI Wen-li, XIE Xiang-jun, JIANG Da-lei, ZHANG Ai-jun, GAO Yu-qiang, ZHAN Shu-hui. The 1st Department of Gastroenterology, The Qingdao Municipal Hospital, Qingdao 266011, China

Corresponding author: ZHAN Shu-hui, Email: zhandoctor@126.com

**【Abstract】 Objective** To explore the therapeutic effects of the allicin on patients with chronic atrophic gastritis (CAG) of *Helicobacter pylori* (HP) negative. **Methods** By prospective, self-control study, total of 69 patients with HP negative CAG diagnosed by the gastroscopy and pathological examination were investigated in Qingdao Municipal Hospital during January 2010 to June 2012, and all the patients took allicin for 24 weeks. The clinical symptoms before treatment and 12, 24 weeks after therapy were evaluated, and findings of gastroscopy and histology of gastric mucosa were recorded and compared before and after the treatment. **Results** Clinical symptom scores decreased after 12 and 24 weeks of treatment than before, with significant difference ( $P < 0.05$ ). The endoscopic performance, the pathology score were all improved before and after therapy, with significant difference ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** Allicin could significantly improve the clinical symptoms, endoscopic performance and pathological situation of CAG patients with HP negative, worthy of further clinical research.

**【Key words】** Allicin; Atrophic gastritis, chronic; Curative effect

慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)已被WHO定义为胃癌前状态。1990年世界胃肠病学学会大会报道慢性胃炎伴严重萎缩者胃癌十年累计危险率4%~30%,该比率在慢性胃炎伴严重萎缩者胃1%~9%,而正常胃黏膜者 $< 1\%$ <sup>[1]</sup>。2011年,我国一项横断面调查表明,经胃镜证实的慢性胃炎患者中CAG比例高达23.2%<sup>[2]</sup>;

逆转CAG的发生、发展及阻断其向胃癌演变已逐渐引起重视,但目前国内外尚缺乏有效逆转CAG病理改变的有效方法。大蒜素是指从大蒜中提取的一类与水不相混溶的有效成分的总称,乃大蒜中有效成分的精华,具有多种生物学功效。目前,国内外对大蒜素的研究多局限于其抗肿瘤<sup>[3-5]</sup>和抗菌作用<sup>[6-7]</sup>,大蒜素对CAG作用方面全面深入的研究报道较为少见。本课题组自2011年开始进行大蒜素治疗CAG疗效的研究,先期进行的是为期6个月的大蒜素治疗69例HP阴性CAG患者的疗效观察,结果报道如下。

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2013.06.017

基金项目: 2011年青岛市科技计划基础研究项目[No. 12-1-4-16-(4)-jch]

作者单位: 266011 青岛市, 青岛市市立医院消化内一科

通讯作者: 战淑慧, Email: zhandoctor@126.com

## 资料和方法

### 一、资料

参照2006年9月中华医学会消化分会制定的中国慢性胃炎共识意见<sup>[8]</sup>,选择2010年1月至2012年6月于本院门诊经胃镜和病理诊断为CAG且HP阴性的患者,共69例,其中男性36例,女性33例,年龄38~68岁,平均(52±5)岁;病程1~18年,平均5.4年。患者具有上腹痛、腹胀、反酸、嗝气和纳差等症状中的两个以上症状,症状积分≥4分。剔除标准:伴有其它消化道病变、心肝肾功能不全、恶性肿瘤、糖尿病、既往有腹部手术史者、妊娠或哺乳期妇女、自身免疫性疾病及HP检测阳性者。本研究方案经本院伦理委员会批准,所有患者对该方案均知情同意。

HP阴性确定标准需病理检查和C<sup>13</sup>呼气试验同时阴性。经追问病史,69例HP阴性CAG患者中有36例曾经检测HP阳性,并至少于1个月前已经完成HP根治治疗。入选前4周停用抑制胃酸药物、黏膜保护剂、抗菌药物等可能影响本试验观察的药物。大蒜素软胶囊(400 mg/粒):新疆华世丹药业生产。服用方法:400 mg/次,2次/d,每日早、晚餐后服用,疗程24周。检查胃镜主机为奥林巴斯CV-260SL、内镜GIFH260。

### 二、方法

采用前瞻、自身对照方法。对入选患者作治疗前后的症状(上腹痛、腹胀、反酸、嗝气和纳差5项慢性萎缩性胃炎典型症状)及胃镜及胃黏膜组织学检查结果进行比较,治疗前和服药12、24周对患者进行评分,治疗前及治疗后24周分别行胃镜及胃黏膜组织学检查。根据慢性胃炎共识意见取组织活检;病理下同一部位的1块活检示固有腺体萎缩,即可诊断为萎缩性胃炎。标本经40 g/L甲醛固定,常规包埋、切片、嗜伊红染色、黏膜组织学分型。

1. 疗效观察指标及评估标准:密切观察患者的临床症状,2周门诊复诊1次,根据上腹痛、腹胀、反酸、嗝气和纳差等5项症状的严重程度,分为4级,评分标准:0分:无症状;1分:偶有症状或症状较轻,但不影响日常生活;2分:经常发生,部分影响日常工作及生活;3分:重度,严重影响日常工作及生活。根据症状发生频率分为5级:0分:无;1分:1 d/周;2分:2~4 d/周;3分:5~6 d/周;4分:每天都有症状。每种症状程度、频率分数乘积作为该症状积分。比较患者治疗前后症状的积

分,并观察有无不良反应。

根据积分变化率进行三级疗效评估标准:显效:临床症状消失或基本消失;有效:临床症状有所改善或明显减轻,积分减少50%以上;无效:临床症状无改善或加重,积分减少不足50%;总有效率=显效率+有效率。

2. 胃镜下疗效评估:胃镜下CAG胃黏膜萎缩病变程度评价参考中华医学会消化内镜学分会2003大连全国慢性胃炎专题分类标准。黏膜萎缩内镜下特征为:黏膜呈颗粒状,皱襞变平,血管透见,可有灰色肠上皮化生结节。萎缩性胃炎内镜下分级标准如下,0分:黏膜正常;I级(1分):细颗粒,血管部分透见,单发灰色肠上皮化生结节;II级(2分):中等颗粒。血管连续均匀透见,多发灰色肠上皮化生结节;III级(3分):粗大颗粒,皱襞消失,血管达表层,弥漫灰色肠上皮化生结节。胃镜疗效评估标准:痊愈:积分降至0;显效:积分降至1或降低2分;有效:积分降低1分;无效:积分无变化或增加,总有效率=显效率+有效率。

3. 胃黏膜病理组织变化:采用2000年全国慢性胃炎会议标准<sup>[9]</sup>与新悉尼评分法<sup>[10]</sup>,病理检查要报告每块活检标本的组织学变化。观察并对下述组织学变化:黏膜炎症、炎症活动度、萎缩和肠上皮化生进行分级,分成无、轻度、中度和重度四级,并分别记为0分、1分、2分和3分。有异型增生(上皮内瘤变)时要注明,分轻度和重度(或低级别和高级别)两级,低级别上皮内瘤变相当于轻度和中度异型增生,分别记为1分和2分,高级别上皮内瘤变相当于重度异型增生和原位癌,记为3分。病理疗效评估:显效:活动性炎症消失或炎症级别改善2分;黏膜萎缩改善2分以上,或改善2分同时伴肠化生和异型增生轻度改善以上,或黏膜萎缩改善1分同时伴肠化生和异型增生的改善和消失。有效:活动性炎症级别改善1分,黏膜萎缩、伴肠化生和异型增生三者之一有轻度改善。无效:病理无改善或加重。总有效率=显效率+有效率。

4. 临床安全评估:用药过程中记录所有不良反应,并进行不良反应与药物的相关性分析。

### 三、统计学处理

采用SPSS 11.0软件进行统计学分析,正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,治疗前后比较采用 $t$ 检验,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义,以 $P < 0.01$ 为差异具有显著统计学意义。

## 结 果

### 一、患者的疗效评估

69例CAG患者上腹痛、腹胀、反酸、嗝气和纳差等5项症状积分在治疗前、治疗12周后、治疗24周后如表1所示。经过统计分析, 计量资料符合正态分布,  $t$ 检验结果显示, 治疗12周和治疗24周后各项临床症状积分均较治疗前降低, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

以每个患者治疗前后症状积分差别大小评估临床疗效, 治疗12周后上腹痛、腹胀、反酸、嗝气和纳差等5项症状的总有效率分别为55.07%、57.97%、62.31%、59.42%和49.27%; 治疗24周后上腹痛、腹胀、反酸、嗝气和纳差等5项症状的总有效率分别为84.05%、86.95%、76.81%、88.41%和85.51%。

### 二、胃镜下疗效评估

治疗前CAG患者内镜下评分为 ( $2.10 \pm 0.62$ ) 分; 治疗24周后内镜下评分为 ( $1.24 \pm 0.57$ ) 分; 治疗后较治疗前内镜下评分显著下降, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗24周后进行胃镜复查, 显效者41例, 有效者21例, 无效者7例, 总有效率为89.9%。

### 三、胃黏膜组织病理变化

慢性萎缩性胃炎患者大蒜素治疗前后病理积分如表2所示, 经统计分析发现, 治疗24周后比治疗前炎症、活动性、腺体减少、肠化和异型增生等5个方面病理特征均有改善, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表2。胃黏膜活检病理结果显示, 治疗组显效38例, 有效19例, 无效12例, 总有效率为82.6%。

## 四、不良反应

在用药过程中有1例患者有口干现象, 无明显不良反应; 治疗前后肝肾功能、血常规等检查显示该药无肝肾功和血液系统损害, 说明该药长期安全性良好。

## 讨 论

慢性萎缩性胃炎 (CAG) 的治疗要兼顾缓解症状、改善胃黏膜炎症和预防胃癌等原则。但目前临床缺乏满足上述治疗原则的有效药物。大蒜素是大蒜中主要生物活性成分的总称, 为多种烯丙基有机硫化物复合体, 主要成分含50%~80%二烯丙基三硫化合物 (DADS)、20%~50%二丙烯二硫化合物 (DAS)。近年来国内外的研究发现<sup>[11-12]</sup>, 长期摄入大蒜可以降低胃癌的发病率和病死率。因此, 推测大蒜素可能具有潜在的预防CAG向胃癌发展的作用, 同时, 大蒜素在CAG症状改善、内镜下及病理改善等几个方面的作用如何, 也尚待阐明。因此, 本课题组自2011年开始进行大蒜素对CAG治疗作用的研究, 首先进行了大蒜素对HP阴性包括HP根治成功的CAG患者的疗效观察。

本研究结果显示, 大蒜素可显著改善HP阴性慢性萎缩性胃炎患者的典型症状, 如上腹痛、上腹胀、反酸、嗝气和纳差, 内镜下肉眼可见黏膜炎症区域和程度减轻或消退, 能有效的改善黏膜萎缩的程度和区域、使黏膜皱襞变大、黏膜结节感变细, 透见的血管减少, NBI下灰色肠上皮化生结节变小和 (或) 变少; 同时, 病理学检查发现, 大蒜素治疗后的CAG患者胃黏膜病理的炎症、炎症活动度、腺体数目、肠上皮化生及轻-中度不典型增

表1 慢性萎缩性胃炎患者大蒜素治疗前后各种症状总积分比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

时间	腹痛	腹胀	反酸	嗝气	纳差
治疗前	9.50 ± 3.43	8.60 ± 4.3	7.74 ± 2.45	9.10 ± 2.54	8.92 ± 3.24
治疗12周	7.12 ± 2.21	6.40 ± 3.16	5.96 ± 2.12	4.97 ± 2.31	6.26 ± 2.73
治疗24周	4.25 ± 2.07	3.79 ± 1.68	2.65 ± 1.11	2.75 ± 1.21	2.84 ± 1.27
$t_1$	4.86	3.43	3.03	10.07	5.22
$P_1$	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05
$t_2$	10.89	8.59	15.74	38.07	14.44
$P_2$	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05

注:  $t_1, P_1$ : 治疗12周后比治疗前相比;  $t_2, P_2$ : 治疗24周后比治疗前相比

表2 慢性萎缩性胃炎患者大蒜素治疗前后病理积分比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

时间	炎症	活动性	腺体减少	肠化生	异型增生
治疗前	2.18 ± 0.60	2.08 ± 0.63	2.2 ± 0.55	1.74 ± 0.65	1.26 ± 0.52
治疗24周	1.10 ± 0.45	1.16 ± 0.43	1.74 ± 0.69	1.16 ± 0.45	0.66 ± 0.30
$t$	13.11	10.02	4.33	6.10	8.30
$P$	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05



生等均显著改善,但对重度不典型增生未发现有明显改善作用。总之,本研究表明大蒜素对HP阴性CAG无论从症状学,还是在内镜下表现及病理分级等方面均具有良好的作用。

大蒜素治疗HP阴性慢性萎缩性胃炎的作用机制可能有如下几点:①大蒜素具有抗氧化、消除自由基的作用,进而推测大蒜素可以减轻各种原因导致的CAG胃黏膜的损害。大蒜素有效成分含有的巯基和亲电子基团具有清除活性氧自由基作用,通过调整细胞内的氧化还原状态进而调整细胞的增殖与凋亡,从而防止组织细胞的氧化损伤<sup>[13-14]</sup>。②亚硝酸盐是强致癌物亚硝胺的前体,人体对亚硝酸盐的合成和吸收是慢性萎缩性胃炎发展至胃癌的重要机制之一。王美岭等<sup>[15]</sup>研究证明,大蒜可降低胃内亚硝酸盐含量,从而影响亚硝胺的合成,降低胃癌的发生机率。③大蒜素通过诱导肿瘤细胞凋亡等多种机制抑制肿瘤<sup>[16]</sup>,达到预防胃癌的作用。在肿瘤发生早期,大蒜素能有效增强机体免疫力、协同杀伤肿瘤细胞;大蒜素能有效刺激体内抗肿瘤干扰素的产生,增强抗肿瘤免疫力。

本课题组在国内开展大蒜素治疗CAG方面的疗效研究,经检索国内外文献发现相关领域全面深入研究报道非常罕见。大蒜素在治疗HP阴性CAG及预防胃癌方面是有理论依据的。而且大蒜素长期应用无毒副作用,为临床CAG的预防及治疗开辟新的思路。本课题组将继续开展大蒜素治疗HP阳性CAG研究,并继续增加大蒜素治疗HP阴性CAG患者的例数,以期更全面评估大蒜素对CAG的疗效。

## 参 考 文 献

- 1 郑芝田主编. 胃肠病学. 3版. 北京: 人民卫生出版社, 2000: 328.
- 2 中华医学会消化病学分会. 中国慢性胃炎共识意见(2012年, 上海). 中华消化杂志, 2013, 33(1): 5-16.
- 3 段建华, 钱燕敏, 陈鉴. 大蒜油对人胃癌细胞血管内皮生长因子及其受体表达的影响. 中华消化杂志, 2012, 32(3): 192-194.
- 4 苏丽娜, 陈琳琳, 张智龙, 等. 大蒜素抗胃癌机制的研究进展. 吉林医药学院学报, 2010, 31(2): 112-115.
- 5 夏磊, 周玲, 崔淑香, 等. 大蒜素诱导胃肿瘤细胞凋亡机制的探讨. 中华肿瘤防治杂志, 2010, 17(16): 1266-1269.
- 6 宛永华, 彭娜娜. 大蒜素、阿莫西林、埃索美拉唑、呋喃唑酮四联疗法治疗Hp阳性十二指肠溃疡效果观察. 山东医药, 2013, 53(10): 63-64.
- 7 郭文虎. 以雷贝拉唑为基础治疗幽门螺杆菌阳性十二指肠溃疡及根除幽门螺杆菌疗效观察. 中国实用医刊, 2012, 39(8): 56-57.
- 8 房静远, 萧树东. 中国慢性胃炎共识意见(2006, 上海)解读. 中华消化杂志, 2007, 27(3): 182-184.
- 9 中华医学会消化病学分会. 全国慢性胃炎研讨会共识意见. 中华消化杂志, 2000, 20(3): 199-201.
- 10 杉山, 敏郎, 姚楨. 慢性胃炎的新分类--悉尼系统与改订悉尼系统. 日本医学介绍, 1997, 18(12): 536-539.
- 11 周涛, 樊薇, 韩炜, 等. 谷胱甘肽转硫酶M1基因型与胃癌易感性的研究. 中国现代普通外科进展, 2006, 9(6): 355-358.
- 12 Arivazhagan S, Velmurugan B, Bhuvaneswari V, et al. Effects of aqueous extracts of garlic (*Allium sativum*) and neem (*Azadirachta indica*) leaf on hepatic and blood oxidant-antioxidant status during experimental gastric carcinogenesis. J Med Food, 2004, 7(3): 334-339.
- 13 张久亮, 史载祥, 黄力. 大蒜素清除氧自由基的实验研究. 中日友好医院学报, 2002, 16(56): 298-300.
- 14 Pinto JT, Krasnikov BF, Cooper AJ, et al. Redox-sensitive proteins are potential targets of garlic-derived mercaptocysteine derivatives. J Nutr, 2006, 136(Suppl 3): S835-S841.
- 15 王美岭. 大蒜在体内外抑制亚硝胺合成的研究. 实用肿瘤学杂志, 1990, (4): 26-29.
- 16 Zhang ZM, Yang XY, Deng SH, et al. Anti-tumor effects of polybutylcyanoacrylate nanoparticles of diallyl trisulfide on orthotopic transplantation tumor model of hepatocellular carcinoma in BALB/c nude mice. Chin Med J(En91), 2007, 120(15): 1336-1342.

(收稿日期: 2013-10-09)

(本文编辑: 孙荣华)

李文利, 解祥军, 姜大磊, 等. 大蒜素治疗幽门螺杆菌阴性慢性萎缩性胃炎的疗效评价[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2013, 7(6): 869-872.