

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.10.012

胃苏颗粒联合四联疗法对 Hp 阳性慢性萎缩性胃炎患者血清胃肠激素和胃黏膜 COX-2、NF- κ B 表达的影响*

王 鸣 吴丽丽 周 庆 吴 诚 石 卉^Δ

(中国人民解放军总医院第二医学中心消化内科 北京 100853)

摘要 目的:观察胃苏颗粒联合四联疗法对幽门螺杆菌(Hp)阳性慢性萎缩性胃炎(CAG)患者血清胃肠激素和胃黏膜氧化酶-2(COX-2)、核转录因子- κ B(NF- κ B)表达的影响。**方法:**选取2017年7月~2019年6月期间中国人民解放军总医院第二医学中心消化内科收治的Hp阳性CAG患者120例,根据信封抽签法将患者分为观察组(60例,胃苏颗粒联合四联疗法)、对照组(60例,四联疗法),均治疗2周。观察两组疗效、Hp根除率、胃肠激素和胃黏膜COX-2、NF- κ B表达,观察两组治疗方案的药物安全性。**结果:**观察组的临床总有效率和Hp根除率均高于对照组($P<0.05$)。观察组治疗2周后胃泌素(GAS)、胃动素(MTL)水平低于对照组,胃泌素-17(G-17)水平高于对照组($P<0.05$)。观察组治疗后3个月的胃黏膜COX-2、NF- κ B表达低于对照组($P<0.05$)。两组不良反应发生率对比无差异($P>0.05$)。**结论:**Hp阳性CAG患者采用四联疗法联合胃苏颗粒治疗,可有效控制患者胃肠激素水平,降低胃黏膜COX-2、NF- κ B表达,疗效确切,且不良反应发生风险较低。

关键词:胃苏颗粒;四联疗法;Hp阳性慢性萎缩性胃炎;胃肠激素;COX-2;NF- κ B

中图分类号:R573.32 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2022)10-1856-04

Effect of Weisu Granule Combined with Quadruple Therapy on Serum Gastrointestinal Hormone and Gastric Mucosal COX-2 and NF- κ B in Patients with Hp Positive Chronic Atrophic Gastritis*

WANG Ming, WU Li-li, ZHOU Qing, WU Cheng, SHI Hui^Δ

(Department of Gastroenterology, The Second Medical Center of the General Hospital of the Chinese People's Liberation Army, Beijing, 100853, China)

ABSTRACT Objective: To observe the effect of Weisu granule combined with quadruple therapy on serum gastrointestinal hormone, gastric mucosal gastric mucosal oxidase-2 (COX-2), nuclear transcription factor- κ B (NF- κ B) in patients with helicobacter pylori (Hp) positive chronic atrophic gastritis. **Methods:** 120 patients with Hp positive CAG who were treated in Department of Gastroenterology, the second medical center, General Hospital of the Chinese people's Liberation Army from July 2017 to June 2019 were selected. According to the envelope lottery method, the patients were divided into observation group (60 cases, Weisu granule combined with quadruple therapy) and control group (60 cases, quadruple therapy), all patients were treated for 2 weeks. The curative effect, HP eradication rate, gastrointestinal hormone, gastric mucosa COX-2 and NF- κ B of the two groups were observed. The drug safety of the two groups was observed. **Results:** The total clinical effective rate and Hp eradication rate of the observation group were higher than those of the control group ($P<0.05$). 2 weeks after treatment, gastrin (GAS) and motilin (MTL) levels of the observation group were lower than those of the control group, and gastrin-17 (G-17) level was higher than that of the control group ($P<0.05$). The expression of gastric mucosa COX-2 and NF- κ B of the observation group at 3 months after treatment were significantly lower than those of the control group ($P<0.05$). There was no difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** HP positive CAG patients treated with quadruple therapy combined with Weisu granule can effectively control the level of gastrointestinal hormone and reduce gastric mucosa COX-2 and NF- κ B expression, definite curative effect, and low risk of adverse reactions.

Key words: Weisu granule; Quadruple therapy; HP positive chronic atrophic gastritis; Gastrointestinal hormones; COX-2; NF- κ B

Chinese Library Classification(CLC): R573.32 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)10-1856-04

* 基金项目:北京市自然科学基金面上项目(7192197)

作者简介:王鸣(1979-),女,本科,主治医师,研究方向:消化道疾病诊治,E-mail: wmnj301@163.com

^Δ 通讯作者:石卉(1980-),男,博士,副主任医师,研究方向:萎缩性胃炎背景下胃黏膜不典型增生,E-mail: shih301@hotmail.com

(收稿日期:2021-11-22 接受日期:2021-12-17)

前言

慢性萎缩性胃炎(CAG)是一种由多种致病因素导致的胃黏膜慢性炎症病变,其发生发展与幽门螺杆菌(Hp)感染有紧密联系^[1]。该病患者主要表现为胃痛、胃胀、食欲不振等症状,若未能得到及时的治疗,容易引起胃溃疡、胃出血等,严重者甚至引起细胞异常增生,最终导致癌变^[2]。目前临床治疗 Hp 阳性 CAG 多采用四联疗法,在根除 Hp、改善胃肠功能方面效果较好^[3]。但该治疗方案也存在一定的局限性,如副作用较大、细菌耐药以及药物剂量难以调节等,一定程度上无法达到理想疗效^[4]。胃苏颗粒是由佛手、陈皮、香橼、鸡内金、紫苏梗、槟榔、香附、枳壳等中药经现代制药工艺制备而成的中成药,用于 CAG 有一定疗效^[5]。本研究选取 Hp 阳性 CAG 患者作为观察对象,观察胃苏颗粒联合四联疗法的治疗效果,以期明确该方案的临床应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 7 月~2019 年 6 月间中国人民解放军总医院第二医学中心消化内科收治的 Hp 阳性 CAG 患者(n=120),纳入标准:(1)诊断标准参考《慢性萎缩性胃炎中西医结合诊疗共识意见(2017 年)》^[6];(2)患者签署知情同意书;(3)入院前 1 个月内未接受过糖皮质激素、质子泵抑制剂治疗;(4)14C 尿素呼气试验结果显示 Hp 阳性。排除标准:(1)有胃镜检查禁忌证者;(2)既往有胃肠手术史者;(3)对本次研究药物有过敏症者;(4)伴有重度胃、十二指肠溃疡者;(5)精神障碍者;(6)胃黏膜不典型增生或疑似癌变者;(7)患者合并有严重的肝肾功能性疾病。本研究通过医学伦理委员会批准进行。根据信封抽签法将患者分为观察组(胃苏颗粒联合四联疗法治疗)、对照组(四联疗法治疗),对照组 60 例中,男 34 例,女 26 例,病程 8 个月~7 年,平均(3.46±0.82)年;年龄 50~75 岁,平均(57.57±5.28)岁;腺体萎缩重度者 14 例,腺体萎缩中度者 22 例,腺体萎缩轻度者 24 例。观察组 60 例中,男 35 例,女 25 例,病程 10 个月~8 年,平均(3.51±0.76)年;年龄 51~73 岁,平均(57.65±5.34)岁;腺体萎缩重度者 15 例,腺体萎缩中度者 20 例,腺体萎缩轻度者 25 例。两组一般资料对比无差异($P>0.05$),均衡可比。

1.2 方法

对照组给予四联疗法,具体为:阿莫西林克拉维酸钾分散片[哈药集团制药总厂,规格:0.2285 g ($C_{16}H_{19}N_3O_5S_0.2$ g 与 $C_8H_9NO_3$ 0.0285 g),国药准字 H20041621],口服,0.457 g/次,2 次/d;克拉霉素片[上海现代制药股份有限公司,规格:0.25 g(25 万单位),国药准字 H20073784],口服,0.5 g/次,2 次/d;雷贝拉

唑钠肠溶片[卫材(中国)药业有限公司,规格:10 mg(以雷贝拉唑钠计),国药准字 H20090091],口服,20 mg/次,2 次/d;胶体果胶铋胶囊[国药准字 H10920072,山西振东安特生物制药有限公司,规格:50 mg(以铋计)],口服,200 mg/次,2 次/d。基于对照组,观察组患者再结合胃苏颗粒[国药准字 Z10950007,规格:每袋装 5 g(无蔗糖),扬子江药业集团江苏制药股份有限公司]治疗,开水冲服,15 g/次,3 次/d。两组疗程均为 2 周。

1.3 临床疗效

显效:炎症反应显著减退,胃镜下可见胃黏膜组织基本恢复正常,胃痛、胃胀、食欲不振等临床症状消失;有效:炎症反应有所减轻,胃镜下可见胃黏膜组织部分恢复正常,临床症状基本改善;无效:胃镜下可见胃黏膜组织无恢复或病变加重、炎症反应及临床症状与治疗前比较无改善甚至加重。显效率+有效率=总有效率^[7]。

1.4 观察指标

(1)Hp 根除率:治疗 2 周后,患者空腹状态下口服检查胶囊,15 min 后向集气卡吹气,直至集气卡内指示剂变为黄色时即可停止。测量结果呈阴性即未检测出 Hp 则为 Hp 根除,Hp 阴性例数/总检查例数×100%=Hp 根除率。(2)于治疗前、治疗 2 周后抽取患者 6 mL 清晨空腹静脉血,常规分离血清,采用放射免疫法(试剂盒购自上海信裕生物科技有限公司)测定胃泌素(GAS)、胃动素(MTL)水平。采用酶联免疫吸附法检测胃泌素-17(G-17)水平,检测所用试剂盒购自上海臻科生物科技有限公司。(3)治疗前、治疗后 3 个月在患者胃窦距离幽门 4~6 cm 处,取适量胃黏膜组织。经多聚甲醛溶液固定保存。取适量胃黏膜组织制成匀浆,提取总 RNA 经 Trizol 法,并反转录为 cDNA,以 cDNA 为模板,滴加目标基因引物,采用溴化乙锭染色,经实时荧光定量 PCR 法检测胃黏膜氧化酶-2(COX-2)、核转录因子- κ B(NF- κ B)表达,检测过程所用试剂盒购自弗元(上海)生物科技有限公司。(4)观察两组皮疹、腹泻、口干、腹痛、倦怠等不良反应发生情况。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 24.0 统计学软件分析数据。计数资料包括疗效、Hp 根除率、不良反应发生率等以(%)表示,行 χ^2 检验。计量资料包括 GAS、COX-、MTL2 等以($\bar{x}\pm s$)表示,行 t 检验,检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 对比疗效和 Hp 根除率

观察组临床总有效率 93.33%(56/60)和 Hp 根除率 91.67%(55/60)均高于对照组 71.67%(43/60)、68.33%(41/60)($P<0.05$)。如表 1 所示。

表 1 疗效和 Hp 根除率对比[例(%)]

Table 1 Comparison of curative effect and HP eradication rate[n(%)]

Groups	Remarkable effect	Effective	Invalid	Total effective rate	Hp eradication rate
Control group(n=60)	16(26.67)	27(45.00)	17(28.33)	43(71.67)	41(68.33)
Observation group(n=60)	20(33.33)	36(60.00)	4(6.67)	56(93.33)	55(91.67)
χ^2				9.755	10.208
P				0.002	0.001

2.2 胃肠激素指标对比

GAS、MTL 水平低于对照组,G-17 水平高于对照组($P<0.05$)。

两组患者治疗 2 周后的血清 GAS、MTL 水平较治疗前下降,血清 G-17 水平较治疗前升高($P<0.05$)。观察组治疗 2 周后

表 2 胃肠激素指标对比($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of gastrointestinal hormone indexes ($\bar{x}\pm s$)

Groups	GAS(pg/mL)		MTL(pg/mL)		G-17(ng/L)	
	Before treatment	2 weeks after treatment	Before treatment	2 weeks after treatment	Before treatment	2 weeks after treatment
Control group (n=60)	216.97±24.98	162.87±16.02*	254.33±26.09	198.39±23.71*	274.24±31.65	325.98±33.19*
Observation group (n=60)	217.60±25.76	114.03±21.82*	253.90±28.21	137.98±21.32*	278.19±30.85	396.85±30.73*
t	-0.136	24.040	0.087	14.675	-0.692	-12.137
P	0.892	0.000	0.931	0.000	0.490	0.000

Note: *tips was compared with before treatment, $P<0.05$.

2.3 胃黏膜 COX-2、NF-κB 表达对比

下降($P<0.05$)。治疗后 3 个月观察组胃黏膜 COX-2、NF-κB 表

达低于对照组($P<0.05$)。见表 3。

表 3 胃黏膜 COX-2、NF-κB 表达对比($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of the expression of gastric mucosa COX-2 and NF-κB ($\bar{x}\pm s$)

Groups	COX-2		NF-κB	
	Before treatment	3 months after treatment	Before treatment	3 months after treatment
Control group(n=60)	4.73±0.48	3.27±0.41*	18.69±3.44	13.51±2.41*
Observation group(n=60)	4.71±0.35	2.24±0.39*	18.15±4.36	8.96±2.35*
t	0.261	14.099	0.753	10.070
P	0.795	0.000	0.453	0.000

Note: *tips was compared with before treatment, $P<0.05$.

2.4 两组不良反应发生率对比

05)。经停药处理后症状均缓解,见表 4。

两组均有不良反应发生,但组间对比无统计学差异($P>0$ 。

表 4 两组不良反应发生率对比[例(%)]

Table 4 Comparison of adverse reaction rates between the two groups[n(%)]

Groups	Rash	Diarrhea	Dry mouth	Abdominal pain	Burnout	Total incidence rate
Control group (n=60)	2(3.33)	3(5.00)	3(5.00)	1(1.67)	2(3.33)	11(18.33)
Observation group (n=60)	3(5.00)	4(6.67)	2(3.33)	1(1.67)	2(3.33)	12(20.00)
χ^2						0.054
P						0.817

3 讨论

CAG 发病机制不明确,多数学者认为该病是由于胃黏膜上皮遭受 Hp 反复侵害所致^[8]。Hp 可在胃黏膜上皮细胞上定植,通过空泡毒素 A 的释放,胃黏膜局部炎症反应加剧,从而侵蚀、损害胃黏膜表面腺体,最终引起腺体萎缩、化生及异常增生^[9,10]。以往的资料显示^[11],CAG 患者的 Hp 阳性感染率高达 70%~90%。因此,清除 Hp 通常是治疗 CAG 的关键点之一。目

前,Hp 阳性 CAG 的经典疗法为四联疗法,由质子泵抑制剂、2 种抗菌药物、铋剂组成^[12]。本研究中所使用的阿莫西林克拉维酸钾分散片是由克拉维酸钾、阿莫西林以 1:7 配比组成的复方制剂,其中克拉维酸钾能阻断 β-内酰胺酶的活性部位,促使酶失去活性,加强抗菌效果^[13]。阿莫西林主要通过抑制细胞壁粘多肽的生物合成而起抗菌作用^[14]。雷贝拉唑钠肠溶片与适当的抗生素合用,可根治 Hp^[15]。克拉霉素片可抑制蛋白合成,发挥抑菌作用^[16]。胶体果胶铋胶囊为胃肠黏膜保护药,与溃疡面及

炎症表面有很强的亲和力,能形成有效的保护膜,同时还可杀灭 Hp^[17]。虽然四联疗法效果较好,但是长期使用会产生耐药性,难以逆转 CAG 病情进展。而胃苏颗粒具有健脾和胃、疏肝理气、理气和中之功效,是消化科的常用药物^[18]。

本次研究表明,胃苏颗粒联合四联疗法治疗 Hp 阳性 CAG,可有效根除 Hp,提高治疗效果。主要是因为胃苏颗粒可去除毒邪、充实气血,整体上调患者的气机,加上四联疗法有杀菌、根除 Hp 等作用,产生协同增效的作用^[19,21]。相关报道显示^[22,23],人体持续 Hp 感染会引起胃黏膜的炎症反应,促进患者胃酸分泌异常,使得 D 细胞受损,降低 GAS 分泌的生理反馈抑制作用,导致 GAS、MTL 水平升高,进一步加重炎症反应。同时当患者处于 CAG 状态时,胃黏膜萎缩,胃窦部 G 细胞数量就会减少,导致血清 G-17 水平降低^[24]。本次研究中,观察组治疗 2 周后 GAS、MTL 水平低于对照组, G-17 水平高于对照组,提示胃苏颗粒联合四联疗法治疗 Hp 阳性 CAG 可有效调节胃肠激素水平。现代药理研究结果显示^[25],胃苏颗粒有加速胃酸的代谢、抑制胃酸分泌、促进胃肠蠕动的作用,发挥胃黏膜保护作用。以往的研究发现 Hp 感染在破坏胃黏膜上皮细胞的同时也会刺激 COX-2 表达^[26]。COX-2 表达升高会增加胃癌发生风险;同时 COX-2 表达升高会加快炎症因子释放,从而使病情加重^[27]。而 NF- κ B 在炎症反应的发生过程中发挥重要作用,可调控炎症反应各阶段的一系列炎症因子的表达^[28]。本研究中胃苏颗粒联合四联疗法治疗 Hp 阳性 CAG,可有效降低胃黏膜 COX-2、NF- κ B 表达。考虑可能与胃苏颗粒具有良好的抗炎及抗 Hp 作用有关^[29]。王剑等^[30]学者的研究证实,胃苏颗粒可抑制炎症因子释放、增强机体免疫力,从而有效降低胃黏膜钙粘蛋白 E、COX-2 水平。本研究中两组均发生不良反应,但经对比无统计学差异,可见胃苏颗粒联合四联疗法治疗具有较好的安全性。

综上所述,胃苏颗粒联合四联疗法治疗 Hp 阳性 CAG,可有效降低胃黏膜 COX-2、NF- κ B 表达,调节胃肠激素水平,安全有效。

参考文献(References)

- [1] Rodriguez-Castro KI, Franceschi M, Noto A, et al. Clinical manifestations of chronic atrophic gastritis[J]. *Acta Biomed*, 2018, 89 (8-S): 88-92
- [2] Cavalcoti F, Zilli A, Conte D, et al. Micronutrient deficiencies in patients with chronic atrophic autoimmune gastritis: A review [J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(4): 563-572
- [3] Lahner E, Zagari RM, Zullo A, et al. Chronic atrophic gastritis: Natural history, diagnosis and therapeutic management. A position paper by the Italian Society of Hospital Gastroenterologists and Digestive Endoscopists [AIGO], the Italian Society of Digestive Endoscopy [SIED], the Italian Society of Gastroenterology [SIGE], and the Italian Society of Internal Medicine [SIMI][J]. *Dig Liver Dis*, 2019, 51(12): 1621-1632
- [4] Rodriguez-Castro KI, Franceschi M, Miraglia C, et al. Autoimmune diseases in autoimmune atrophic gastritis [J]. *Acta Biomed*, 2018, 89 (8-S): 100-103
- [5] 黄妙兴,李志坚,林沛玲,等.胃苏颗粒联合四联疗法治疗幽门螺杆菌阳性慢性萎缩性胃炎的疗效观察[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2021, 21(3): 281-284
- [6] 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会.慢性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(2): 121-131
- [7] 王蔚文.临床疾病诊断与疗效判断标准[M].北京:科学技术文献出版社, 2010:214-215
- [8] 唐旖旎,潘亚敏,薛仕贵,等.胃复春联合三联疗法治疗慢性萎缩性胃炎患者的临床疗效及对血清胃泌素、胃动素及降钙素原水平的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2019, 19(10): 1903-1906
- [9] Lahner E, Carabotti M, Annibale B. Treatment of *Helicobacter pylori* infection in atrophic gastritis[J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(22): 2373-2380
- [10] Kishikawa H, Ojio K, Nakamura K, et al. Previous *Helicobacter pylori* infection-induced atrophic gastritis: A distinct disease entity in an understudied population without a history of eradication [J]. *Helicobacter*, 2020, 25(1): e12669
- [11] Holleczer B, Schöttker B, Brenner H. *Helicobacter pylori* infection, chronic atrophic gastritis and risk of stomach and esophagus cancer: Results from the prospective population-based ESTHER cohort study [J]. *Int J Cancer*, 2020, 146(10): 2773-2783
- [12] Wang L, Lin Z, Chen S, et al. Ten-day bismuth-containing quadruple therapy is effective as first-line therapy for *Helicobacter pylori*-related chronic gastritis: a prospective randomized study in China [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2017, 23(6): 391-395
- [13] Chong XM, Zou WB, Yao SC, et al. Rapid Analysis of the Quality of Amoxicillin and Clavulanate Potassium Tablets Using Diffuse Reflectance Near-Infrared Spectroscopy [J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2017, 18(4): 1311-1317
- [14] Chen LE, Shen YZ, Jiang DY, et al. Amoxicillin and clavulanate potassium in treating children with suppurative tonsillitis [J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2017, 31(3): 625-629
- [15] Sun LN, Shen YW, Ying YW, et al. Stereoselective pharmacokinetics of (R)-(+)- and (S)-(-)-rabeprazole in human using chiral LC-MS/MS after administration of rabeprazole sodium enteric-coated tablet [J]. *Chirality*, 2018, 30(12): 1277-1286
- [16] Inukai K, Takiyama K, Noguchi S, et al. Effect of gel formation on the dissolution behavior of clarithromycin tablets [J]. *Int J Pharm*, 2017, 521(1-2): 33-39
- [17] Li H, Xia XJ, Zhang LF, et al. Comparative study of allicin-containing quadruple therapy vs. bismuth-containing quadruple therapy for the treatment of *Helicobacter pylori* infection: a prospective randomized study [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2021, 32(2): 194-200
- [18] 梁秋,兰鹏,杨闯,等.胃苏颗粒联合四联疗法治疗慢性萎缩性胃炎临床研究[J]. *国际中医中药杂志*, 2019, 41(7): 688-691
- [19] 唐承璐,吕小红.胃苏颗粒联合维酶素治疗慢性萎缩性胃炎的临床研究[J]. *现代药物与临床*, 2019, 34(7): 2002-2005
- [20] 董玮,张怡,郭泉.胃苏颗粒对老年慢性胃炎患者的临床疗效、胃黏膜保护及炎症因子水平的影响 [J]. *湖南师范大学学报(医学版)*, 2019, 16(1): 112-115
- [21] 颜艳,摆斌,张磊.胃苏颗粒辅助兰索拉唑三联疗法在幽门螺杆菌阳性慢性胃炎中应用价值探究[J]. *现代消化及介入诊疗*, 2019, 24 (8): 902-905

- [10] Mamakou V, Thanopoulou A, Gonidakis F, et al. Schizophrenia and type 2 diabetes mellitus[J]. *Psychiatriki*, 2018, 29(1): 64-73
- [11] Chan V. Schizophrenia and Psychosis: Diagnosis, Current Research Trends, and Model Treatment Approaches with Implications for Transitional Age Youth [J]. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*, 2017, 26(2): 341-366
- [12] Johnsen E, Kroken RA, Løberg EM, et al. Amisulpride, aripiprazole, and olanzapine in patients with schizophrenia-spectrum disorders (BeSt InTro): a pragmatic, rater-blind, semi-randomised trial [J]. *Lancet Psychiatry*, 2020, 7(11): 945-954
- [13] Kumar A, Singh H, Mishra A, et al. Aripiprazole: An FDA Approved Bioactive Compound to Treat Schizophrenia- A Mini Review[J]. *Curr Drug Discov Technol*, 2020, 17(1): 23-29
- [14] 郑广翔, 徐森. 从阿立哌唑的药理学特性看其疗效和副作用[J]. *神经疾病与精神卫生*, 2008, 8(6): 487-489
- [15] Rapinesi C, Kotzalidis GD, Mazzarini L, et al. Long-Acting Injectable (LAI) Aripiprazole Formulations in the Treatment of Schizophrenia and Bipolar Disorder: a Systematic Review [J]. *Clin Drug Investig*, 2019, 39(8): 713-735
- [16] 杨秀双, 张平鑫, 张春霞, 等. 牛黄宁宫片合西药治疗精神分裂症临床观察[J]. *中国中医药信息杂志*, 2008, 15(4): 80-81
- [17] 杨伟芳, 陈统献, 褚文浩, 等. 牛黄宁宫片治疗精神分裂症65例[J]. *中国药业*, 2012, 21(8): 88-89
- [18] Biagi E, Capuzzi E, Colmegna F, et al. Long-Acting Injectable Antipsychotics in Schizophrenia: Literature Review and Practical Perspective, with a Focus on Aripiprazole Once-Monthly [J]. *Adv Ther*, 2017, 34(5): 1036-1048
- [19] 常俊华, 孙国朝. 牛黄宁宫片联合齐拉西酮与奥氮平在精神分裂症治疗中的疗效观察[J]. *药物评价研究*, 2019, 42(1): 137-140
- [20] Maes M, Sirivichayakul S, Kanchanatawan B, et al. Breakdown of the Paracellular Tight and Adherens Junctions in the Gut and Blood Brain Barrier and Damage to the Vascular Barrier in Patients with Deficit Schizophrenia[J]. *Neurotox Res*, 2019, 36(2): 306-322
- [21] Singh S, Khushu S, Kumar P, et al. Evidence for regional hippocampal damage in patients with schizophrenia[J]. *Neuroradiology*, 2018, 60(2): 199-205
- [22] 赵子洲, 莫煜, 郑银佳, 等. 精神分裂症患者血清蛋白因子水平与PANSS评分的相关性及其临床意义[J]. *现代生物医学进展*, 2020, 20(12): 2267-2270
- [23] 蓝永乐, 李介华, 温雪仪, 等. 血清 Hcy 和 NSE 水平与首发精神分裂症患者认知功能的相关性分析 [J]. *检验医学与临床*, 2018, 15(18): 2791-2794
- [24] 黄凌志, 王水轮, 姜振东. 精神分裂症患者血清 Cys C、TNF- α 、BDNF 水平与血脂代谢的关系 [J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2021, 13(2): 187-190
- [25] 孟然, 薛志忠, 鲁雪林, 等. 蒲公英的功效成分与药理作用研究进展[J]. *江苏农业科学*, 2021, 49(9): 36-43
- [26] 李喜平, 张程亮, 刘东. 牛黄的现代研究(四): 药理作用[J]. *医药导报*, 2017, 36(4): 355-360
- [27] 张霞, 张芳, 赵建军, 等. 甘草中黄酮类化合物的网络药理学研究[J]. *中国药房*, 2019, 30(11): 1529-1534
- [28] 王丹丹, 张晨. 精神分裂症患者认知功能的神经免疫机制及非典型抗精神病药物对其影响的研究进展[J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2019, 39(7): 795-799
- [29] 李泽兵, 李冬, 杨雪松, 等. IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、IL-17 和 IL-23 在精神分裂症患者血清中的表达及其临床应用价值 [J]. *检验医学*, 2018, 33(8): 697-701
- [30] 刘明华, 李茂, 孙琴, 等. 板蓝根双糖 fructopyrano- (1 $\rightarrow$ 4)-glucopyranose 对荷瘤小鼠肿瘤生长及免疫功能的影响[J]. *中国药理学杂志*, 2012, 47(19): 1542-1546
- [31] 曹盼, 张樱山, 魏学明, 等. 葛根素药理作用研究新进展[J]. *中成药*, 2021, 43(8): 2130-2134

(上接第 1859 页)

- [22] Zhang F, Wang F, Chen C, et al. Prediction of progression of chronic atrophic gastritis with *Helicobacter pylori* and poor prognosis of gastric cancer by CYP3A4 [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2020, 35(3): 425-432
- [23] Rao W, Xie M, Zang YJ, et al. Chronic atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection status in liver transplant recipients[J]. *Transpl Infect Dis*, 2021, 23(3): e13513
- [24] 刘冬, 徐娟, 张承顺. 幽门螺杆菌阳性慢性萎缩性胃炎患者吹气定量检测值与 PG、G-17 的关系探讨[J]. *现代消化及介入诊疗*, 2020, 25(2): 174-177, 182
- [25] 夏敏敏, 李翠云, 刘静华. 胃苏颗粒联合磷酸铝凝胶治疗胆汁反流性胃炎的临床研究[J]. *现代药物与临床*, 2020, 35(10): 2043-2046
- [26] 朱日, 骆峻, 朱长乐, 等. 慢性萎缩性胃炎伴肠化中医证型与 Hp 感染、COX-2、p53 表达的相关性研究[J]. *南京中医药大学学报*, 2014, 30(6): 520-523
- [27] 姚鹏, 杨灵, 郭文君. Cox-2、Cx43 的表达及 Hp 感染在胃腺癌发生发展中的作用及相关性 [J]. *现代肿瘤医学*, 2015, 23(16): 2335-2339, 2340
- [28] 刘小玉, 冯义朝. 胃癌及癌前病变中 COX-2 和 NF- κ Bp65 蛋白表达及其相关性研究[J]. *西部医学*, 2013, 25(2): 201-204
- [29] 吴苏亚, 陈醒, 李敏利, 等. 胃苏颗粒改良四联疗法对老年幽门螺杆菌阳性胃溃疡患者血清炎症因子与胃泌素的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(23): 16-21
- [30] 王剑, 车玲艳. 胃苏颗粒联合四联疗法对消化性溃疡的疗效[J]. *现代消化及介入诊疗*, 2019, 24(12): 1442-1445