

醇提大黃對消化性潰瘍合併幽門螺旋桿菌感染之作用探討

王煌輝 賴學洲 張永勳¹

中國醫藥學院附設醫院 內科部 消化系內科 藥劑部 中藥局¹

幽門螺旋桿菌 (*Helicobacter pylori*, Hp) 已被認為是消化性潰瘍復發的主要因子，臨床上根除Hp可有效降低潰瘍的復發率。動物實驗及臨床研究報告皆曾證實大黃除了可作為治療潰瘍的藥物外，亦能對抗Hp。本研究的目的是要探討醇提大黃對消化性潰瘍的療效、對Hp的根除率及副作用，並與另一具Hp抑制力的潰瘍藥物—鉍製劑及三合療法作比較。自民國86年1月至87年6月在本院接受上消化道內視鏡檢查證實有活動性消化性潰瘍合併Hp感染者以隨機分組方式分為三組，各給予不同的治療。大黃組只給予醇提大黃膠囊 (500毫克) 1天3次，每次2粒，8週。De-Nol組只給予De-Nol (120毫克) 1天4次，1次1粒，8週；三合組則接受三合療法，包括De-Nol加metronidazole (250毫克)及tetracycline (500毫克)，1天4次，每次各1粒，治療2週後再給予De-Nol治療6週。於治療完成後1個月追蹤上消化道內視鏡及Hp之測試。共有98位患者納入研究 (男性71名，女性27名，平均年齡41.7歲)，三組之人數依次為32, 26, 及40人。三組之年齡、性別、抽煙人數比例，皆無差別。上腹痛之緩解以三合組效果最好，一週內即有顯著緩解者佔75.0%，其次為大黃組(56.2%)，最差的是De-Nol組(34.6%)。潰瘍癒合率三組依次為40.6%，53.8%及82.5% ($p < 0.05$)；Hp之根除率三組依次為6.2%，15.4%及80.0% ($p < 0.05$)，而大黃組與De-Nol組無論在潰瘍癒合及Hp根除皆無差別。藥物的副作用輕微，發生率依次為21.9%，30.8%，及27.5% ($p > 0.05$)。本研究結果顯示單獨使用大黃對消化性潰瘍的療效不佳，且無明顯抑制Hp之效果。目前對於Hp陽性之消化性潰瘍患者，三合療法仍是最佳選擇。(中台灣醫誌 1999;4:129-34)

關鍵詞

大黃，幽門螺旋桿菌，消化性潰瘍

前言

消化性潰瘍是一常見的慢性反覆發作的疾病，成年人口有10%至15%罹患此病[1]。患者除了長期遭受疾病症狀引發的不適外，嚴重者可發生出血、穿孔及胃出口阻塞等併發症，甚至危及性命[2]。因此，研發根治消化性潰瘍的方法是醫界一致努力的目標。

八十年代初期，Marshall和Warren [3-5]發現胃炎及消化性潰瘍患者胃竇有形似彎曲桿菌(*campylobacter*)的細小而呈「S」狀的細菌存

在，其後有愈來愈多的證據顯示，此細菌與消化性潰瘍關係密切，並於1989年改名為幽門螺旋桿菌(*Helicobacter pylori*, Hp) [6]。目前已證實約95%的十二指腸潰瘍及60至80%胃潰瘍病人胃中有Hp之菌落[7-9]，而在Hp被根除後潰瘍的復發率便大為下降(<10%) [10-14]。由於Hp分佈於胃粘液內或下方，胃腺體及細胞間空隙，胃上皮化生區域，甚至可在胃液及口腔中，故要將Hp根除便需要合併使用數種具相加或協同效應的不同類藥物[15]。目前最常用的處方多合併一種抑制胃酸分泌的藥物加上兩種抗菌的藥物作治療(即三合療法) [16]。雖然三合療法對Hp之根除率可達80-90%，但因價格昂貴，副作用及抗藥性的問題，目前醫界仍在致力於尋求更卓越的療法。中藥的成分中，大黃(rhubarb)具有瀉下實熱、消炎鎮痛及抗菌等作用[17-25]。焦等人

聯絡作者：王煌輝

地址：台中市育德路2號

中國醫藥學院附設醫院 內科部 消化系內科

收文日期：10/21/1998 修改日期：1/20/1999

接受日期：3/24/1999

表1 病人的基本資料

	大黃組* (n=32)	De-Nol組 (n=26)	三合組 (n=40)	p 值
平均年齡 (範圍)	42.7 (69-72)	42.2 (23-68)	40.5 (21-75)	NS
性別 (男/女)	24/8	21/5	26/14	NS
潰瘍 (DU/GU)	28/4	20/6	32/8	NS
抽煙人數 (%)	17 (53.1)	12 (46.2)	22 (55.0)	NS

*大黃組：醇提大黃膠囊500毫克，1天3次，每次2粒，8週；De-Nol組：De-Nol 120毫克，1天4次，每次1粒，8週；三合組：De-Nol 120毫克，metronidazole 250毫克及 tetracycline 500毫克，1天4次，每次各1粒，2週，再De-Nol 120毫克，1天4次，6週。NS=未達統計學意義；DU=十二指腸潰瘍；GU=胃潰瘍。

[26,27]曾報告以單味大黃應用於治療十二指腸潰瘍出血有良好療效。此外，宋等人[28]、王等人[29]及苟等人[30]更發現大黃具有明顯的消除Hp的療效。

本研究的目的，是要探討醇提大黃對消化性潰瘍的療效，對Hp的根除率及副作用。並與另一種具Hp抑制的潰瘍藥物—鉍製劑[12,13]及三合療法作為比較。

材料與方法

病人之篩選

自民國86年1月至87年6月，因有消化性潰瘍症狀至本院接受上消化道內視鏡檢查，證實為活動性(A1或A2期)之消化性潰瘍並經快速尿素酶測試(rapid urease test)顯示陽性及病理組織切片有Hp感染者，皆列為研究對象。但患者若有下列情況者則予以排除：(1)罹患癌症需接受治療或未期病患，預計存活率少於兩個月；(2)罹患嚴重系統性疾病，如肝硬化等，可能影響潰瘍癒合者；(3)需長期服用非類固醇消炎藥物者；(4)孕婦或懷孕年齡不準備避孕的婦女；(5)曾接受三合療法但Hp仍復發者；(6)無法接受定期追蹤者；(7)不願接受試驗者。

治療計劃及步驟

合於條件的病人，以隨機分組分為三組，第一組(大黃組)給予大黃膠囊(500毫克)，1天3次，每次2粒，治療8週；第二組(De-Nol組)給予鉍製劑tri-potassium di-citrato bismuthate (De-Nol[®]，120毫克/粒)，1天4次，每次1粒，治療8週；第三組(三合組)給予三合療法，包括De-Nol, metronidazole (250毫克)及tetracycline (500

毫克)，1天4次，每次各1粒，治療2週，然後再給予De-Nol 1天4次，每次1粒，再治療6週。治療開始於內視鏡檢查後5日之內。在治療結束後一個月再接受上消化道內視鏡檢查以確定潰瘍是否癒合，並作胃竇切片以快速尿素酶及病理組織檢測Hp是否已根除。快速尿素酶測試是採市售之試劑組套(CLOtest[®], Delta West, Beatley, 澳洲)。而病理組織是由本院病理專科醫師檢查報告。

醇提大黃之製備

向北京醫科大學藥學院鄭俊華教授購買基源為掌葉大黃(Rheum palmatum L.)經乙醇提取之乾燥粗成品，再由本院中藥局製成膠囊製劑每粒500毫克，相當於生藥1.5克。

潰瘍治癒之標準

潰瘍由活動期(A1或A2期)轉變為結痂期(S1或S2期)視為潰瘍癒合。若潰瘍由活動期轉變為癒合期(healing stage)而已，則潰瘍屬未癒合。幽門螺旋桿菌之根除(eradication)指療程結束後一個月再作內視鏡檢查取胃竇處胃粘膜作快速尿素酶測試及組織病理檢查呈陰性反應。

統計分析

研究數據依數據性質分別採Student's *t*-test, chi-square test 或 Fisher's exact test來統計各組間之差異，如*p*值小於 0.05便視為具有統計學意義。

結果

三組之人數依次為32、26及40人。三組之年齡、性別及抽煙人數比例，皆無差別，十二指腸潰瘍人數約為胃潰瘍之4.4倍(表1)。上腹痛之緩

表2 三種療法對消化性潰瘍患者上腹痛緩解之比較

治療時間	大黃組 (n = 32)	De-Nol組 (n = 26)	三合組 (n = 40)	p值
1週	18 (56.2%)	9 (34.6%)	30 (75.0%)	< 0.05
4週	30 (93.7%)	20 (66.9%)	39 (97.51%)	< 0.01

表3 三種療法對消化性潰瘍之治癒率及 Hp 根除率

	大黃組 (n = 32)	De-Nol組 (n = 26)	三合組 (n = 40)	p值
潰瘍癒合	13 (40.6%)	14 (53.8%)	33 (82.5%)	< 0.05
Hp根除	2 (6.2%)	4 (15.4%)	32 (80.0%)	< 0.05

表4 三種治療方法副作用之比較

副作用	大黃組 (n = 32)	De-Nol 組 (n = 26)	三合組 (n = 40)	p值
腹瀉	5	1	2	
噁心	2	3	3	
口腔不適	0	3	4	
疲倦	0	1	1	
搔癢	0	0	1	
總數	7 (21.9%)	8 (30.8%)	11 (27.5%)	NS

解以三合組效果最好, 1週內即有顯著緩解者佔75.0%, 其次為大黃組56.2%, 最差的是De-Nol組34.6%。治療至第4週時, 大黃組對於上腹痛之緩解效果達93.7%, 而De-Nol組則仍有近四分之一病例上腹痛之症狀持續(表2)。潰瘍癒合率在大黃組為40.6%, De-Nol組為53.8%, 三合組為82.5%, 三合組比大黃組及De-Nol組有明顯統計學差異($p < 0.05$), 而大黃組與De-Nol組間則無明顯統計學差異。Hp根除率在大黃組為6.2%, De-Nol組15.4%, 三合組則為80.0%。三合組與大黃組及De-Nol組間有明顯統計學上之差異($p < 0.01$, 表3)。

由表4顯示三組藥物之副作用輕微, 大黃組以腹瀉較明顯, 服藥物後1週有5位病人每天約2-3次之軟便, 但無腹絞痛現象。而三組間無統計學之差異。

討論

中國醫藥已有數千年的歷史, 然而直至近年

科學家們才有系統地研究中醫藥。中藥大黃被列為有全球影響的十幾種傳統藥之一[18], 許多國家將它作為法定藥物使用, 近年來已召開多次國際性大黃學術研討會[18,23,24,35]。大黃性味苦寒, 具有瀉下抗菌、利膽、止血、抗腫瘤等作用, 對消化、血液、心血管、腎臟及免疫功能有影響[22-25]。大黃含有番瀉甙具瀉下作用, 主要作用於大腸, 已為世人所知。大黃對大鼠實驗性胃潰瘍研究[34], 發現潰瘍面、胃液量、胃液內游離酸及胃蛋白酶活性均明顯低於對照組, 證明其具有抑制胃酸分泌, 降低胃蛋白酶活性之作用。大黃抗病原微生物之有效成分為游離型蒽醌衍生物(大黃素、大黃酸、蘆薈大黃素), 而其抗菌作用機制依陳等[21]發表認為大黃能抑制金黃色葡萄球菌之呼吸及破壞核酸和核蛋白的合成。王等[29]從中藥初步篩選出38種抑制幽門螺旋桿菌生長之藥物, 其中大黃是抗菌效果最強的一種。苟等[30]提出大黃蒽醌化合物對Hp有強的抑制作用; 而王等[17]亦提出大黃素能抑制Hp的生長, 同時發現其作用機轉可能與破壞其DNA

有關係。大黃在臨床上之應用廣泛[20,26-28,36-38]，包括急腹症(急性胰臟炎、急性膽囊炎、急性上消化道出血)、感染性病徵、腎功能不全及高脂血症等。其對消化性潰瘍病人之潰瘍癒合率及症狀緩解率與cimetidine之效力相當[28]，而且大黃能將患者Hp陰轉率達到90%[28]。因此我們乃採用大黃為本研究主要治療的藥物。

從本研究結果顯示，大黃及鉍製劑在單獨使用時無論於潰瘍癒合及Hp根除之效果(40.6% vs 53.8%及6.2% vs 15.4%)均不理想，而三合療法對於潰瘍癒合及Hp根除之效果為82.5%及80.0%，與文獻報告者相當。為何本研究之結果與文獻報告大黃對消化性潰瘍之療效及抗菌能力有顯著差異，是一個值得深入探討的問題。大黃療效不彰的可能原因可包括：(1)劑量不足—無論是大黃的總劑量或含抗菌作用之游離型蒽醌成分太少，都可能影響抗菌效果，或甚至影響潰瘍癒合率，然而，本研究使用大黃之劑量乃參照傳統使用之劑量，且在高效液相層析分析顯示大黃之各種主成分均足夠，因此，劑量不足似不是影響療效之原因。(2)依循性(compliance)不夠—在追蹤過程中有少數患者未完全按指示服藥，因而不能將此可能性排除。(3)吸收不良—大黃膠囊之藥物動力學為何，藥物的吸收是否會受胃內酸鹼度影響，仍需有進一步之研究。(4)藥物本身無效—因報告大黃治療消化性潰瘍之研究尚屬不多，較早發表之報告也許不能代表整個真相，必須有待進一步之研究。

雖然以大黃治療消化性潰瘍之療效不佳，但醇提大黃對於上腹痛之緩解有明顯的效果，在1週內即有52.6%之病人症狀顯著獲得緩解，同時其所引起的副作用十分輕微，只有5位(15.6%)病人於治療後1週每日有2至3次之軟便。因此，大黃在臨床使用的安全性可再獲肯定。由於大黃主成分具有抗幽門螺旋桿菌性[18,29,30]，而在胃內酸性環境下其抗菌能力會下降，故未來可考慮以大黃加上制酸劑(如烏貝散)或大黃加上抑制胃酸分泌的藥物(如第二型組織胺接受器拮抗劑或質子幫浦抑制劑)甚或加上另一抗Hp的藥物作合併治療。本研究結果顯示，單獨使用大黃對消化性潰瘍的療效不佳，且無明顯抑制Hp之效果。目前對於Hp陽性之消化性潰瘍患者，三合療法仍是最佳選擇。

參考文獻

1. Hirschowitz B. Management of duodenal ulcer. In: Winawer SJ, ed. Management of Gastrointestinal Disease. New York: Gower Med Pub, 1992:21-23.
2. Friedman LS, Peterson WL. Peptic ulcer and related disorders, In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, et al., eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. New York: McGraw-Hill, 1998:1595-616.
3. Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983;i:1273-5.
4. Warren JK. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983;i:1273.
5. Marshall B, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984;i:1311-4.
6. Hoodwin CS, Armstrong JA, Chilvers T, et al. Transfer of *Campylobacter pylori* and *Campylobacter mustelae* to *Helicobacter* gen. nov. as *Helicobacter pylori* comb. nov. and *Helicobacter mustelae* comb. nov., respectively. *Int J Syst Bacteriol* 1989;39:397-405.
7. Marshall BJ, McGeecie DB, Rogers PA, et al. Pyloric *Campylobacter* infection and gastroduodenal disease. *Med J Aust* 1985;142:439-44.
8. Niemala S, Karttunen T, Lehtole J. Campylobacter-like organism in patients with gastric ulcer. *Scand J Gastroenterol* 1987;22:487-90.
9. O'Connor HJ, Dixon MF, Wyatt JI, et al. *Campylobacter pylori* and peptic ulcer disease. *Lancet* 1987;ii:633-4.
10. Marshall BJ, Goodwin CS, Worren JR, et al. Prospective double-blind trial of duodenal ulcer relapse after eradication of *Campylobacter pylori*. *Lancet* 1988;ii:1437-42.
11. Goodwin CS, Marshall BJ, Blincow ED, et al. Prevention of nitroimidazole resistance in *Campylobacter pylori* by coadministration of colloidal bismuth subcitrate: clinical and *in vitro* studies. *J Clin Pathol* 1988;41:207-10.
12. Smith AC, Price AB, Borriello P, et al. A comparison of ranitidine and tripotassium dicitratobismuth (TDB) in relapse rates of duodenal ulcer. The role of *Campylobacter pylori* (CP). *Gastroenterology* 1988;94:A431.
13. Goodwin CS, Armstrong JA, Marshall BJ. *Campylobacter pyloridis*, gastritis and peptic ulceration. *J Clin Pathol* 1986;39:353-65.
14. Graham DY, Lew GM, Klein PD, et al. Effect of treatment of *Helicobacter pylori* infection on the long term recurrence of gastric or duodenal ulcer. A randomized, controlled study. *Ann Intern Med* 1992;116:705-8.
15. Lam SK, Talley NJ. *Helicobacter pylori*

- consensus. Report of the 1997 Asia Pacific Consensus Conference on the management of *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol* 1998;13:1-12.
16. Hung HM. Dahuang. In: Huang HM, ed. *Pharmacology and Applications of Chinese Materia Medica*. Singapore: World Scientific, 1986:72-83.
 17. Wang HH, Chung JG. Emodin-induced inhibition of growth and DNA damage in the *Helicobacter pylori*. *Current Microbiology* 1997;35:262-6.
 18. 焦東海，陳志文，陳敏先等。大黃驗方集成。上海：上海書店出版社，1994:1。
 19. 岳仁宗。大黃的實驗研究與應用。《中西醫結合雜誌》1990;10:310-3。
 20. 徐斌，金慶豐，陳家璋等。大黃的臨床運用經驗。《中醫雜誌》1992;1:4-11。
 21. 陳瓊華，李電東，蘇學良等。中藥大黃的綜合研究。《生物化學與生物物理學報》1963;3:426-33。
 22. 焦東海，徐理納。大黃的研究。錄於：陳可驥、張元南、梁子鈞等：《血瘀證與活血化瘀研究》。台北：知音出版社，1995:587-94。
 23. 樓之岑，鄭俊華，誠靜容等。大黃專輯，北京醫科大學學報 1993;25(suppl):1-161。
 24. 高曉山，陳馥馨。大黃。北京：中國醫藥科技出版社，1988:139-78。
 25. 巢志茂，常新全，顧海鷗。大黃。錄於：陰健，郭力弓：《中藥現代研究與臨床應用上》。北京：學苑出版社，1994:61-86。
 26. 焦東海，劉訓初，章后元等。單味大黃治療三種消化道急症1000例的臨床小結。《中西醫結合雜誌》1982; 2:858。
 27. 焦東海，章顧龍，阮直吾等。大黃醇提片治療急性上消化道出血的臨床療效分析。《中西醫結合雜誌》1988; 8:344-6。
 28. 宋希仁，張伯銘，施仁孝等。大黃治療幽門彎曲菌陽性的消化性潰瘍臨床觀察。《中醫雜誌》1991;5:281-8。
 29. 王緒霖，繖穩玲，呂宗舜等。抑制幽門螺旋菌中藥的初步篩選。《中西醫結合雜誌》1994;14:534-53。
 30. 苟奎斌，孫麗華，婁衛寧。大黃蒽醌抑制幽門螺旋菌的實驗研究。《新消化病學雜誌》1997;5:495-6。
 31. 劉慶增。大黃的化學成分及藥理作用。《中草藥》1987;18:41-4。
 32. 翁維良。大黃醇提片對微循環的影響。《山西醫藥雜誌》1985;14:339-42。
 33. 勝佳琳，米杜。試論大黃的雙向調節作用。《山東中醫學院學報》1993;17:16-7。
 34. 徐萍，吳阿鳳，徐健等。大黃提取液對實驗性大鼠胃粘膜細胞保護作用的研究。《中華消化雜誌》1992;12:62。
 35. 王翹楚，陳熠，焦東海等。國內外大黃研究論文題錄。上海：科技文獻出版社，1990:1-11。
 36. 吳咸中，李士忠，裴德愷。急腹症研究。台北：知音出版社，1995:322-5。
 37. 倫宗英，楊秀惠。大黃的臨床應用。《山東中醫學院學報》1993;17:68-9。
 38. 段利民，李國卿。大黃在內科急症中的應用。《天津中醫》1993;10:47-8。

The Effect of Alcohol Extracted Dahuang (Rhubarb) on Peptic Ulcer Disease With *Helicobacter pylori* Infection

Hwang-Huei Wang, Hsueh-Chou Lai, Yeong-Shuin Chang¹

Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine and ¹Division of Traditional Chinese Medicine Pharmacy, Department of Pharmacy, China Medical College Hospital, Taichung, Taiwan, R.O.C.

Helicobacter pylori (Hp) has been reported as an important factor of recurrence in peptic ulcer disease. Clinically, the ulcer recurrence rate will be much reduced when the Hp has been eradicated. In the literature, Dahuang has been reported to have the efficacy to cure peptic ulcer and also has anti-Hp effect. The aim of this study was to evaluate the efficacy of alcohol extracted Dahuang in the treatment of peptic ulcer disease, eradication rate of Hp and the side effects of the drugs. Ninety-eight consecutive cases were randomized to three groups according to the date of endoscopic examination in China Medical College Hospital from January 1997 to Jun 1998. Group I (n=32), Dahuang (500 mg) 2 tablets tid for 8 weeks. Group II (n=26), De-Nol (120 mg) 1 tablet qid for 8 weeks. Group III (n=40), De-Nol 120 mg qid, metronidazole 250 mg qid and tetracycline 500 mg qid for 2 weeks then De-Nol 120 mg qid for another 6 weeks. Follow-up endoscopic examination was performed 1 month later. The results of this study showed that triple therapy provided the best effect of symptom relief. After treatment for 1 week, 56.2% of patients in Group I, 34.6% in Group II and 75.0% in Group III had complete symptom relief ($p < 0.01$). The ulcer healing rates are 40.6% in Group I, 53.8% in Group II and 82.5% in Group III ($p < 0.05$). Hp eradication rates are 6.2% (Group I), 15.4% (Group II) and 80.0% (Group III), respectively ($p < 0.01$). No significant difference in ulcer healing rate and Hp eradication rate between Group I and Group II was observed. Side effects of these drugs were mild and there was no significant difference in side effects among these three groups. We concluded that the efficacy of alcohol extracted Dahuang alone to treat peptic ulcer is poor and no obvious effect to inhibit the growth of Hp in patients with peptic ulcer disease. Triple therapy is still the best choice for Hp-associated peptic ulcer disease. (Mid Taiwan J Med 1999;4:129-34)

Key words

Dahuang (rhubarb), *Helicobacter pylori*, peptic ulcer disease

Received : October 21, 1998.

Revised : January 20, 1999.

Accepted : March 24, 1999.

Address reprint requests to : Hwang-Huei Wang, Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, China Medical College Hospital, No 2, Yuh-Der Road, Taichung, Taiwan, R.O.C.