

根除 *H.pylori* 后应用灭 Hp 煎剂对慢性胃炎病变的影响

王娜, 姚希贤, 张琳, 白文元, 冯丽英

王娜, 姚希贤, 张琳, 白文元, 冯丽英, 河北医科大学第二医院消化内科 河北省石家庄市 050000

王娜, 女, 1975-02-12 生, 河北省辛集市人, 汉族, 1999 年河北医科大学本科毕业, 2002 年河北医科大学硕士研究生毕业, 医师。

项目负责人: 姚希贤, 050000, 河北省石家庄市和平西路 215 号, 河北医科大学第二医院消化内科. yaioxian@263.net

电话: 0311-7046901-8631

收稿日期: 2002-07-01 接受日期: 2002-07-25

Histologic changes after *H.pylori* eradication with Killing Hp decoction for chronic gastritis

Na Wang, Xi-Xian Yao, Lin Zhang, Wen-Yuan Bai, Li-Ying Feng

Na wang, Xi-Xian Yao, Lin Zhang, Wen-Yuan Bai, Li-Ying Feng, The 2nd Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China

Correspondence to: Dr. Xi-Xian Yao, The 2nd Hospital of Hebei Medical University, 215 Heping Xi Lu, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China. yaioxian@263.net

Received: 2002-07-01 Accepted: 2002-07-25

Abstract

AIM: To study the histologic changes after *H.pylori* eradication with Killing Hp decoction for chronic gastritis.

METHODS: Total 81 cases of chronic gastritis with *H.pylori* infection were prospectively studied. After a 7-day triple therapy (bismuth potassium citrate, clarithromycin and tinidazole), the patients were divided randomly into 3 groups. Group A ($n=23$): Killing Hp decoction, 1# Bid; Group B ($n=15$): marzulene-s-granules, 1# Tid; Group C ($n=15$): aluminium hydroxide compound, 3-5# Bid; An endoscopy was performed at the first and third months. Histological changes of gastric mucosa were compared before and after the treatment according to Sydney classification. COX-2 (cyclooxygenase-2) protein was detected by immunohistochemical method, and the computer image processing system was used. For the patients of no eradication after one course therapy, anti-*H.pylori* treatment continued.

RESULTS: *H.pylori* eradication got a very good curative effect in 81.9% of the patients. A favourable histologic change of acute inflammatory infiltration was found (average values from 0.79 ± 0.78 to 0.042 ± 0.14) ($P < 0.001$). The mean percentage of COX-2 positive cells significantly decreased after *H.pylori* eradication [$(43.5 \pm 12.3)\%$, $(32.3 \pm 8.3)\%$, $P < 0.001$]. No chronic inflammation was observed after one month therapy (1.90 ± 0.68 , 1.67 ± 0.76 , $P > 0.05$). Compared to the controls, after Killing Hp decoction treatment for three months, the score corresponding to chronic gastritis declined progressively (average values from 2.9 ± 0.6 to 1.30 ± 0.60 , $P < 0.001$), and the mean percentage of COX-2 positive cells staining got further decreased and reached a statistically significant difference, compared with the results obtained

at the first month. [$(31.6 \pm 5.9)\%$, $(27.09 \pm 5.16)\%$, $P < 0.05$]. Gastric atrophic lesions were improved after "Killing Hp decoction" for three-month treatment.

CONCLUSION: *H.pylori* related gastritis should be treated further with Killing Hp decoction after *H.pylori* eradication.

Wang N, Yao XX, Zhang L, Bai WY, Feng LY. Histologic changes after *H.pylori* eradication with Killing Hp decoction for chronic gastritis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2003;11(5):558-561

摘要

目的: 观察 *H.pylori* 根除后应用灭 Hp 浓缩袋装煎剂(灭 Hp 煎剂)对慢性胃炎慢性病变(包括肠化、不典型增生等萎缩性病变)的影响。

方法: *H.pylori* 阳性慢性胃炎患者 81 例用丽珠胃三联(铋剂 0.22 g, 2 次/d+替硝唑 0.5 g, 2 次/d+克拉霉素 0.25 g, 2 次/d) 治疗 7 d. 停药 1 mo 复查 *H.pylori*, 对 *H.pylori* 根除者随机分成 ABC 三组. A 组(23 例), 采用灭 Hp 煎剂 1 袋, 2 次/d; B 组阳性对照组(15 例), 采用麦滋林-S 1 袋, 3 次/d; C 组阴性对照组(15 例), 采用胃舒平 3-5 片, 2 次/d; 3 mo 后复查内镜, 采用悉尼系统比较治疗前后胃黏膜组织学变化, 采用免疫组化技术测定 COX-2 蛋白表达, 计算机图像处理系统分析结果; 对未根治者换药继续进行 *H.pylori* 根除, 直到复查 *H.pylori* 转阴为止。

结果: 丽珠胃三联根除率为 81.9%。单纯 *H.pylori* 根除者 80.0% 急性炎症细胞明显消退(0.79 ± 0.78 , 0.042 ± 0.14 , $P < 0.001$), 胃窦黏膜 COX-2 蛋白表达亦明显下降 [$(43.5 \pm 12.3)\%$, $(32.3 \pm 8.3)\%$, $P < 0.001$]; 而对胃炎慢性病变并无明显影响 (1.90 ± 0.68 , 1.67 ± 0.76 , $P > 0.05$); 灭 Hp 煎剂治疗 3 mo 后, 78.3% 慢性病变显著好转, 慢性炎症细胞平均积分从治疗前 2.09 ± 0.58 下降到 1.30 ± 0.60 ($P < 0.001$), 对胃黏膜 COX-2 蛋白表达也有进一步抑制作用 [$(31.6 \pm 5.9)\%$, $(27.1 \pm 5.2)\%$, $P < 0.05$], 明显优于上述阳性对照组 ($P < 0.05$); 对肠化、不典型增生等萎缩性病变也表现为治疗后退级或减轻。

结论: Hp 相关性慢性活动性胃炎首先应进行 *H.pylori* 根除, 并应对其慢性病变继续进行灭 Hp 煎剂治疗有良好治疗作用。

王娜, 姚希贤, 张琳, 白文元, 冯丽英. 根除 *H.pylori* 后应用灭 Hp 煎剂对慢性胃炎病变的影响. 世界华人消化杂志 2003;11(5):558-561

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/558.htm>

0 引言

慢性胃炎为临床常见病, 多数学者认为 H.pylori 感染是慢性胃炎常见病因^[1]. 根除 H.pylori 可消除急性活动性炎症, 但对根除 H.pylori 后慢性胃炎病变能否恢复, 需否治疗, 以及如何治疗尚乏明确结论^[2-14]. 胃肠黏膜损伤时 COX-2 表达增高^[15,16], 与 H.pylori 阴性者相比, H.pylori 感染者胃黏膜中 COX-2 mRNA 和蛋白表达明显增强, 与慢性炎症程度密切相关^[17-20]. 为此, 我们研究了 H.pylori 根除后应用灭 Hp 煎剂^[21,22]对慢性胃炎慢性病变(包括肠化、不典型增生等萎缩性病变)的治疗作用.

1 材料和方法

1.1 材料 2001-02/11 河北医科大学第二医院门诊 H.pylori 阳性慢性胃炎 123 例, 经内镜活检病理证实为慢性浅表性胃炎(CSG)104 例和慢性萎缩性胃炎(CAG)19 例, 伴溃疡者不限, 除外了肝胆系统及胰腺等疾病, 近 15 d 内未服铋剂、质子泵抑制剂及抗生素. 完成 H.pylori 治疗及随访者 81 例; 完成 3 mo 治疗及随访并经胃镜复查者 53 例, 男 33 例, 女 20 例, 病程 3mo-12 a, 年龄 19-69(平均 41 ± 11) 岁. COX-2 多克隆抗体购自美国 Stanta Cruz 公司, SP 免疫染色试剂盒购自北京中山生物技术公司.

1.2 方法 对 H.pylori 阳性慢性胃炎患者均用丽珠胃三联(铋剂 0.22 g, 2 次/d+替硝唑 0.5 g, 2 次/d+克拉霉素 0.25 g, 2 次/d, 由丽珠集团珠海丽珠制药厂生产)进行治疗, 连服 7 d. 于停药后 1 mo 检测 H.pylori, 对未根除者换药继续进行 H.pylori 根除, 直到复查 H.pylori 转阴为止. 对 H.pylori 根除者随机分成 ABC 三组. A 组: 采用灭 Hp 煎剂: 1 袋, 2 次/d;(由党参, 白术, 丹参, 当归, 川朴, 白芍, 乌梅等组成, 由河北省消化病研究所采用韩国中药煎药包装机制备.) B 组: 阳性对照组, 采用麦滋林-S: 1 袋, 3 次/d;(由日本寿制药株式会社生产.) C 组: 阴性对照组(可视为单纯 H.pylori 根除), 采用胃舒平: 3-5[#], 2 次/d.(为上海天平胃舒平制药厂生产.) 各组均继续用药 3 mo 后复查内镜观察组织形态学变化, 同时应用免疫组化技术测定胃窦黏膜治疗前后 COX-2 表达. 各组在性别、年龄、病程分布、炎症程度分布等方面均无显著性差异, 具可比性. 行内镜检查时, 胃窦 3 块取于距幽门口 2-3 cm 的大弯, 小弯和前壁, 胃体 2 块取于距贲门 8 cm 的大弯和小弯(约距胃角近侧 4 cm)共活检 5 块, 采用(1)选择性培养基微氧培养 5-7 d; (2)快速尿素酶试验或 C¹³ 尿素呼吸实验; (3)黏膜组织匀浆涂片 Gram 染色; (4)H.pylori-DNA PCR 若(1)为阳性即为 H.pylori 阳性; 若(1)为阴性, 则(2)(3)(4)任两项阳性方可定为 H.pylori 阳性, 抗 H.pylori 治疗停药后 4 wk 复查(2)(3)均阴性者为 H.pylori 根治^[24,25]. 痊愈: 上腹痛、胃胀满、食欲不振消失; 显效: 症状基本消失; 有效: 症状减少或减轻; 无效: 症状无变化或加重.

组织标本中性甲醛固定, 常规石蜡切片, HE 染色. 参照悉尼分类标准^[23,24], 将慢性炎症、活动性、萎缩、肠化、不典型增生分别分成无、轻、中、重度, 计分为 0, 1, 2, 3 分. 分别由 2 位病理专业医师盲法进行判定, 最后取其平均分. 取胃窦部的活检标本进行 COX-2 免疫组化染色^[25,26], 采用链霉卵白素蛋白-过氧化物酶联结法(streptavidin-peroxidase conjugated method). 石蜡切片(3-5 um)常规脱蜡、剃度水化后, 切片置 30 ml/L 过氧化氢孵育 5-10 min 清除内源性过氧化物酶活性. 蒸馏水冲洗, PBS 浸泡 5 min. 置电炉煮沸进行抗原修复 15-20 min. 冷却室温后滴加封闭用血清 15 min, 倾去血清, 滴加 1:100 稀释 COX-2 多克隆抗体, 4 过夜; PBS 冲洗 3 次, 每次 3 min, 滴加生物素化二抗, 37^o 孵育 15 min, PBS 冲洗 3 次, 每次 3 min, 滴加辣根酶标记链霉卵白素, 37^o 孵育 15 min, PBS 冲洗 3 次, 每次 3 min, DAB 显色 5 min, 自来水充分冲洗, 苏木精复染, 中性树脂封片. 阴性对照一抗用 0.01 mol/L PBS 代替, 已知强阳性的结肠癌切片作为阳性对照. 染色后光镜下作定性观察, 在图像分析系统上应用免疫组化计算面积软件作定量分析^[27], 取 200 倍高倍视野下 COX-2 显色最强一个视野, 通过显微摄影系统摄取图像, 取每帧图像上随机个细胞的平均阳性细胞率.

统计学处理 计数资料采用 χ^2 检验, 计量资料采用 T 检验. 各组间分析用单因素随机区组方差分析, 相关分析检验. 数据用计算机处理.

2 结果

进入本研究患者 123 例, 完成 H.pylori 治疗及随访者 81 例; 中途退出 6 例(C 组治疗无效 2 例, B 组药物副作用 3 例, A 组自动停药 1 例), 最后完成 3 mo 治疗随访并经胃镜复查者 53 例. 123 例患者 H.pylori 未根除者 22 例, 丽珠胃三联根除率为 81.9%. A 组灭 Hp 煎剂 23 例患者治疗后有 21 例症状缓解(91.3%), 与 B 组麦滋林-S、C 组胃舒平相比差异显著.(80%, 46.7%, $P < 0.05$, 表 1)单纯 H.pylori 根除组 80% 根除者有急性炎症明显消退, 炎性细胞浸润较之未根除者明显减少, 炎症细胞平均积分从治疗前 0.79 ± 0.78 下降到 0.042 ± 0.14 ($P < 0.001$), 而对慢性淋巴细胞浸润根除前后并无显著改变, 仅有 29.2% 患者慢性炎症细胞浸润较治疗前降低, 治疗前后炎症细胞平均积分亦无明显改变(1.90 ± 0.68 , 1.67 ± 0.76 , $P > 0.05$). H.pylori 未根除者无论急性还是慢性炎症浸润程度治疗前后均无明显变化. (0.63 ± 0.76 , 0.34 ± 0.51 , $P > 0.05$, 表 2)但于改换用药, H.pylori 根除后 83.3%(10/12)急性炎症消退(0.032 ± 0.15 , $P < 0.05$). 灭 Hp 煎剂治疗 3 mo 90% 急性炎症细胞浸润减少($P < 0.05$), 但与单纯根除 H.pylori (80%) 时无统计学差异(0.042 ± 0.14 , 0.076 ± 0.27 , $P > 0.05$); 但对其慢性病变具有明显疗效, 治疗后 78.3% 慢性炎症细胞浸润程度明显减低, 炎症细胞平均积分从治疗前 2.09 ± 0.58 下降到 1.30 ± 0.60

($P < 0.001$), 麦滋林 -S 阳性对照组对慢性炎症虽也有所缓解($1.93 \pm 0.70, 1.40 \pm 0.81, P < 0.05$), 但仅 66.7% 慢性炎症细胞浸润程度缓解, 较灭 Hp 煎剂疗效(78.3%) 为低($P < 0.05$), 胃舒平阴性对照组治疗前后对慢性病变无明显作用($1.97 \pm 0.58, 2.30 \pm 0.59, P > 0.05$). CAG 患者 19 例 (A 组灭 Hp 煎剂组 10 例, B 组对照组 9 例) 灭 Hp 煎剂组 3 例轻度萎缩, 2 例重度, 1 例中度肠化, 1 例轻度, 1 例中度异型增生性病变于治疗 3 mo 后退级或减轻. 对照组则仅有 1 例轻度萎缩, 1 例中度肠化, 1 例轻度异型增生性病变缓解. 灭 Hp 煎剂组对肠化和不典型增生等萎缩性病变有一定治疗作用.

表 1 灭 Hp 煎剂治疗 3 mo 后临床疗效

	n	痊愈或显效(%)	有效(%)	无效(%)
灭 Hp 煎剂(治疗组)	23	47.8 ^a	43.5 ^a	8.7
麦滋林 -S(阳性对照)	15	33.3	46.7	20
胃舒平 (阴性对照)	15	13.3	33.3	53.3

^a $P < 0.05$ vs 阴性对照组相比.

表 2 单纯 H.pylori 根除对胃黏膜病变影响

	胃窦部		胃体部	
	活动炎症	慢性炎症	活动炎症	慢性炎症
	0	0	0	0
根治组 n=24				
根除前	9 9 1 5	0 4 11 9	12 8 4 0	1 11 7 5
根除后	20 3 0 1	0 9 7 8	23 1 0 0	3 10 6 5
未根治组 n=16				
根除前	10 0 4 2	0 1 5 10	14 2 0 0	1 4 6 5
根除后	8 6 2 0	0 5 4 7	13 3 0 0	1 3 6 6

表 3 灭 Hp 煎剂治疗 3 mo 后各组胃黏膜病变情况

	胃窦部		胃体部	
	活动性炎症	慢性炎症	活动性炎症	慢性炎症
	0	0	0	0
A 组 n=23				
治疗前	13 7 1 2	0 3 9 11	17 4 2 0	0 9 9 5
治疗后	23 0 0 0	2 9 5 7	23 0 0 0	3 14 6 0
B 组 n=15				
治疗前	8 4 0 3	0 2 8 5	11 4 0 0	0 7 4 4
治疗后	15 0 0 0	2 5 3 5	15 0 0 0	3 6 4 2
C 组 n=15				
治疗前	8 0 2 5	0 1 10 4	7 7 1 0	2 3 8 2
治疗后	12 1 1 1	0 2 7 5	13 1 0 0	1 2 6 6

单纯根除 H.pylori (24 例) 后胃黏膜 COX-2 蛋白表达明显下降, COX-2 平均阳性细胞率从(43.5 ± 12.3)% 下降至(32.3 ± 8.3)% ($P < 0.001$); 而 H.pylori 未根除者(16 例) 的胃黏膜 COX-2 平均阳性细胞率为(39.6 ± 11.1)%, 与治疗前(40.6 ± 10.8)% 相比无显著性差异($P > 0.05$); 直到

H.pylori 根除后 COX-2 平均阳性细胞率下降到(32.3 ± 8.8)%, ($P < 0.05$). 灭 Hp 煎剂治疗 3 mo 对胃黏膜 COX-2 蛋白表达有进一步抑制作用, COX-2 平均阳性细胞率从单纯 H.pylori 根除后的(31.6 ± 5.9)% 下降到(27.1 ± 5.2)% ($P < 0.05$); 而麦滋林 -S 组(33.6 ± 6.4 %, 30.6 ± 6.6 %, $P > 0.05$) 和胃舒平组对 COX-2 蛋白表达无明显抑制作用 (32.7 ± 5.2 %, 33.3 ± 5.6 %, $P > 0.05$). COX-2 蛋白表达强度与胃黏膜慢性炎症细胞浸润程度密切相关($r = 0.3, P < 0.01$), 而且分别与急、慢性炎症细胞浸润程度相关($r = 0.343, 0.260, P < 0.05$).

表 4 灭 Hp 煎剂治疗 3mo 后对萎缩性病变更影响

	萎缩		肠化		异型增生	
	0	0	0	0	0	0
A 组 治疗前	4 6 0 0 0	0	7 0 1 2 0	0	8 1 1 0 0	0
n=10 治疗后	7 3 0 0 0	0	7 3 0 0 0	0	10 0 0 0 0	0
B 组 治疗前	6 3 0 0 0	0	4 2 2 1 0	0	8 1 0 0 0	0
n=9 治疗后	7 2 0 0 0	0	4 2 1 2 0	0	9 0 0 0 0	0

3 讨论

我们对 81 例 Hp 相关性慢性胃炎患者进行了前瞻性研究. 应用丽珠胃三联对 H.pylori 根除率为 81.9%. 多数学者认为单纯 H.pylori 根除对急性活动性炎症有明显疗效, 但对 H.pylori 根除后的慢性胃炎病变能否恢复尚乏明确结论^[2-14]. 我们发现单纯 H.pylori 根除患者 80.0% 急性炎症细胞明显消退, 急性炎症细胞浸润较未根除者明显减少, 炎症细胞积分从治疗前 0.79 ± 0.78 下降到 0.042 ± 0.14 , ($P < 0.001$). COX-2 作为一种炎症酶, 在 H.pylori 感染者胃黏膜中 COX-2 mRNA 和蛋白表达明显增强, 其表达情况与慢性炎症程度密切相关^[17-20], 我们证实 H.pylori 根除后胃窦黏膜 COX-2 蛋白表达亦明显下降. 一般认为, 单纯 H.pylori 根除对慢性病变无明显影响. 本研究也表明, 单纯 H.pylori 根除对胃炎慢性病变无明显影响, 仅有 29.2% 患者慢性炎症细胞浸润较治疗前降低, 治疗前后炎症细胞平均积分亦无明显改变. 因此, 单纯 H.pylori 根除对急性活动性炎症具有确切疗效, 但对其所致慢性病变, 虽经 3 mo 观察并无明显影响, 所以, 对 Hp 相关性慢性活动性胃炎首先应进行 H.pylori 根除, 并应对其慢性病变继续进行治疗.

既往研究表明, H.pylori 根除后对胃炎慢性病变并无明显作用, 亦不能逆转萎缩、肠化、不典型增生病变^[28-30]. 为了研究对 H.pylori 根除慢性病变进行何种治疗为好的问题, 危北海 et al^[31]报道采用中药胃安素治疗 CAG 60 例对胃黏膜萎缩、肠化、不典型增生等病变均取得良好疗效; 王汝俊 et al^[32]采用中药胃炎消对实验性大鼠慢性萎缩性胃炎进行治疗, 取得了明显增加胃窦部黏膜厚度的疗效; 说明中医中药对治疗萎缩性胃炎有一定优势. 本研究中灭 Hp 煎剂组 3 例轻度萎

缩, 2 例重度, 1 例中度肠化, 1 例轻度, 1 例中度异型增生性病变均于治疗 3 mo 后退级或减轻. 对照组则仅有 1 例轻度萎缩, 1 例中度肠化, 1 例轻度异型增生性病变缓解. 所以灭 Hp 煎剂对肠化和不典型增生等萎缩性病变有一定治疗作用. 但由于萎缩性胃炎例数较少, 尚需大样本进一步研究. 我们采用随机、对照、盲法的原则观察了中药灭 Hp 煎剂^[22, 33]对胃炎慢性病变的疗效, 结果表明灭 Hp 煎剂治疗 3 mo 后慢性病变显著好转, 78.3% 慢性炎症细胞浸润明显降低, COX-2 平均阳性细胞率从 *H.pylori* 根除后的(31.6 ± 5.9)% 下降到(27.2 ± 5.2)% ($P < 0.05$); 麦滋林-S 组虽对慢性炎症有所缓解, 但仅 66.7% 慢性炎症细胞浸润程度缓解, 较灭 Hp 煎剂疗效(78.3%)为低($P < 0.05$), 对 COX-2 蛋白表达亦无进一步抑制作用. 胃舒平组(用作阴性对照)对慢性病变及 COX-2 蛋白表达均无明显作用. 因此, 灭 Hp 煎剂对 Hp 相关性胃炎慢性病变具有良好治疗作用, 对萎缩性病变获得可喜治疗苗头, 具有良好开发前景.

4 参考文献

- 胡伏莲, 周殿元. 幽门螺杆菌感染基础与临床. 第 1 版: 中国科学技术出版社, 2002:147-148
- Chen XY, van der Hulst RW, Bruno MJ, van der Ende A, Xiao SD, Tytgat GN, Ten Kate FJ. Interobserver variation in the histopathological scoring of *H.pylori* related gastritis. *J Clin Pathol* 1999; 52:612-616
- Savarino V, Mela GS, Zentilin P, Lapertosa G, Bisso G, Mele MR, Pivari M, Mansi C, Vigneri S, Celle G. Histological and functional recovery in patients with multifocal atrophic gastritis after eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999;31:4-8
- Correa P, Fontham ET, Bravo JC, Bravo LE, Ruiz B, Zarama G, Realpe JL, Malcom GT, Li D, Johnson WD, Mera R. Chemoprevention of gastric dysplasia: randomized trial of antioxidant supplements and anti-*Helicobacter pylori* therapy. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1881-1888
- Sung JJ, Lin SR, Ching JY, Zhou LY, To KF, Wang RT, Leung WK, Ng EK, Lau JY, Lee YT, Yeung CK, Chao W, Chung SC. Atrophy and intestinal metaplasia one year after cure of *H. pylori* infection: a prospective, randomized study. *Gastroenterology* 2000; 119:7-14
- Schenk BE, Kuipers EJ, Nelis GF, Bloemena E, Thijs JC, Snel P, Luckers AE, Klinkenberg-Knol EC, Festen HP, Viergever PP, Lindeman J, Meuwissen SG. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on chronic gastritis during omeprazole therapy. *Gut* 2000; 46:615-621
- Gisbert JP, Blanco M, Pajares JM. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on histological lesions of gastric mucosa. An 18-month follow-up study. *Rev Clin Esp* 2000;200:480-484
- Basso D, Gallo N, Zambon CF, Baron M, Navaglia F, Stockreiter E, Di Mario F, Ruge M, Plebani M. Antigastric autoantibodies in *Helicobacter pylori* infection: role in gastric mucosal inflammation. *Int J Clin Lab Res* 2000;30:173-178
- Ruiz B, Garay J, Correa P, Fontham ET, Bravo JC, Bravo LE, Realpe JL, Mera R. Morphometric evaluation of gastric antral atrophy: improvement after cure of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2001;96:3281-3287
- Mones J, Rodrigo L, Sancho F, Martin L, Boixeda D, Artes MT, Garcia-Cases C. Club Espanol para el Estudio del *Helicobacter pylori*. *Helicobacter pylori* eradication versus one-year maintenance therapy: effect on relapse and gastritis outcome. *Rev Esp Enferm Dig* 2001;93:372-389
- 11 Tepes B, Kavcic B, Zaletel LK, Gubina M, Ihan A, Poljak M, Krizman I. Two- to four-year histological follow-up of gastric mucosa after *Helicobacter pylori* eradication. *J Pathol* 1999;188:24-29
- 12 Zerbib F, Lenk C, Sawan B, Cayla R, Broutet N, Carles B, de Mascarel A, Megraud F, Lamouliatte H. Long-term effects of *Helicobacter pylori* eradication on gastric antral mucosa in duodenal ulcer patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12:719-725
- 13 Annibale B, Aprile MR, D'ambra G, Caruana P, Bordi C, Delle Fave G. Cure of *Helicobacter pylori* infection in atrophic body gastritis patients does not improve mucosal atrophy but reduces hypergastrinemia and its related effects on body ECL-cell hyperplasia. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:625-634
- 14 Ohkusa T, Fujiki K, Takashimizu I, Kumagai J, Tanizawa T, Eishi Y, Yokoyama T, Watanabe M. Improvement in atrophic gastritis and intestinal metaplasia in patients in whom *Helicobacter pylori* was eradicated. *Ann Intern Med* 2001;134:380-386
- 15 Chan FK, To KF, Ng YP, Lee TL, Cheng AS, Leung WK, Sung JJ. Expression and cellular localization of COX-1 and COX-2 in *Helicobacter pylori* gastritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:187-193
- 16 Sung JJ, Leung WK, Go MY, To KF, Cheng AS, Ng EK, Chan FK. Cyclooxygenase-2 expression in *Helicobacter pylori*-associated premalignant and malignant gastric lesions. *Am J Pathol* 2000;157:729-735
- 17 Fu S, Ramanujam KS, Wong A, Fantry GT, Drachenberg CB, James SP, Meltzer SJ, Wilson KT. Increased expression and cellular localization of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase 2 in *Helicobacter pylori* gastritis. *Gastroenterology* 1999;116:1319-1329
- 18 Zarrilli R, Tuccillo C, Santangelo M, Nardone G, Romano M. Increased COX-2, but not COX-1, mRNA expression in *Helicobacter pylori* gastritis. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3376-3378
- 19 Kimura A, Tsuji S, Tsujii M, Sawaoka H, Iijima H, Kawai N, Yasumaru M, Kakiuchi Y, Okuda Y, Ali Z, Nishimura Y, Sasaki Y, Kawano S, Hori M. Expression of cyclooxygenase -2 and nitrotyrosine in human gastric mucosa before and after *H.pylori* eradication. *Prostagl Leukot Essent Fatty Acids* 2000;63:315-322
- 20 McCarthy CJ, Crofford LJ, Greenson J, Scheiman JM. Cyclooxygenase-2 expression in gastric antral mucosa before and after eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1218-1223
- 21 姚希贤, 冯丽英, 白文元, 王丽华, 张辉, 齐富存. 灭 Hp 胶囊多联治疗 Hp 阳性消化性溃疡. 世界华人消化杂志 1999;7:766-769
- 22 姚希贤, 姚金锋, 崔东来, 郭显, 白文元. 根除 Hp 与疗胃煎剂对 HP 相关 CAG 治疗作用. 世界华人消化杂志 2000;8:741-745
- 23 全国第一次 *H.pylori* 专家共识会议. 幽门螺杆菌若干问题的共识意见. 中华消化杂志 2000;20:117-118
- 24 张万岱, 萧树东, 胡伏莲, 胡品津, 徐智民. 幽门螺杆菌若干问题的共识意见. 世界华人消化杂志 2000;8:219-220
- 25 路红, 陈晓宇, 刘文忠, 彭延申, 萧树东. 幽门螺杆菌感染对胃黏膜环氧合酶-2 表达的影响. 中华消化杂志 2001;21:287-289
- 26 罗玉琴, 吴开春, 孙安华, 潘伯荣, 张学庸, 樊代明. 浅表性胃炎、胃黏膜不典型增生及胃癌组织中 COX-1、COX-2、iNOS 表达的意义. 中华消化杂志 2000;20:223-226
- 27 伟玲, 陈正堂. 脂多糖刺激肺血管内巨噬细胞环氧合酶-2 表达的意义. 中华创伤杂志 2000;16:21-24
- 28 蒋树林, 姚希贤, 张辉. 低剂量标准三联疗法根除 Hp 及对胃黏膜病变的治疗作用. 世界华人消化杂志 1998;6:418-420
- 29 姚希贤, 姚金锋. "疗胃煎剂" 胃黏膜保护作用实验研究. 中国中西医结合脾胃杂志 2000;8:330-333
- 30 Yao XX, Feng LY. Clinical and experiment at study of killing effect on *H.pylori*. *Chine J Biochemical Eng* 1997;5:121-124
- 31 危北海, 张占海, 杨丽彩, 刘晋生, 赵敏, 赵荣来, 李乾构. 胃安素治疗慢性萎缩性胃炎的临床与实验研究. 世界华人消化杂志 1998;6:114-117
- 32 王汝俊, 杜群, 邵庭荫, 钟廷机, 巫燕莉, 王建华. 中药胃炎消治疗大鼠慢性萎缩性胃炎的病理研究. 世界华人消化杂志 2000;8:382-385
- 33 冯丽英, 宫心鹏, 郝书亭, 姚希贤. 灭 Hp 胶囊四联治疗消化性溃疡疗效及愈合质量的双盲对照研究. 世界华人消化杂志 2000;8: 678-680