

“胆胃宁颗粒”对湿热中阻型胃溃疡愈合质量影响的临床研究

樊锦河¹ 钱俊波¹ 顾庆华² 陈建荣² 刘宏彬¹ 沈美琴¹

(1.南通市第一人民医院,江苏南通 226001; 2.南通市中医院,江苏南通 226001)

摘要 目的:探讨胆胃宁颗粒对湿热中阻型胃溃疡愈合质量的影响。方法:将 60 例湿热中阻型胃溃疡患者随机分为 2 组,治疗组口服胆胃宁颗粒及埃索美拉唑,对照组口服埃索美拉唑,2 组疗程均为 6 周。疗程结束后,行放大内镜检查,观察溃疡瘢痕类型,判断 2 组患者内镜下再生黏膜成熟度;应用免疫组化法检测 2 组患者溃疡边缘黏膜表皮生长因子(EGF)、血管内皮生长因子(VEGF)表达量,放免法检测外周血前列腺素 E_2 (PGE_2)浓度,判断 2 组患者溃疡再生黏膜功能成熟度;疗程结束后 6 个月胃镜随访 2 组患者溃疡复发情况。结果:疗程结束后放大内镜示治疗组平坦型溃疡疤痕例数明显高于对照组,说明治疗组再生黏膜成熟度高($P<0.05$);治疗后治疗组溃疡边缘黏膜 EGF、VEGF 阳性表达量亦明显高于对照组($P<0.05$);随访 6 个月治疗组溃疡复发率 16.7%,明显低于对照组的 40.0%($P<0.05$)。2 组治疗后外周血 PGE_2 浓度差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:胆胃宁颗粒能改善溃疡愈合质量,其原因可能与提高溃疡边缘黏膜 EGF、VEGF 表达量有关。

关键词 胃溃疡 溃疡疤痕 表皮生长因子 血管内皮生长因子 前列腺素 E_2 胆胃宁颗粒 埃索美拉唑

中图分类号 R573.105 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X(2016)02-0041-03

胃溃疡是临床常见的消化系统疾病,随着质子泵抑制剂(proton pump inhibitor,PPI)的应用及幽门螺杆菌(Hp)的根除治疗,胃溃疡短期愈合已成为可能,但溃疡复发问题始终未能得到根本解决。1991 年 Tarnawski 等提出了溃疡愈合质量(quality of ulcer healing,QOUH)概念,认为溃疡愈合不仅需要缺失黏膜的修复,更需要黏膜下组织结构的修复重建。如何提高溃疡愈合质量,从而减少和杜绝胃溃疡的复发,是目前医学研究的热点之一。近年来的研究表明,中医能通过各种机制发挥抗溃疡复发的作用。中药胆胃宁颗粒治疗胃黏膜损伤疗效确切^[1-3],但其对胃溃疡愈合质量的影响研究较少。本研究初步探讨胆胃宁颗粒对湿热中阻型胃溃疡愈合质量的影响,现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选择 2013 年 1 月至 2014 年 12 月于南通市第一人民医院门诊或住院治疗的符合胃溃疡西医诊断标准及中医辨证分型为湿热中阻型的患者 60 例,按随机数字法随机分为治疗组和对照组,各 30 例。治疗组男 24 例,女 6 例;年龄 20~65 岁,平均年龄(38.25±9.31)岁;病程 8~26d,平均病程(17.18±5.25)d。对照组男 22 例,女 8 例;年龄 18~67

岁,平均年龄(41.30±11.43)岁;病程 10~24d,平均病程(15.16±4.28)d。2 组患者性别比例、年龄及病程等方面比较,均无显著性差异($P>0.05$),具有可比性。

1.2 胃溃疡诊断标准 西医诊断标准参照《内科学》第八版^[4]:(1)慢性病程,周期性发作、节律性上腹疼痛;(2)X 线钡餐造影见溃疡龛影;(3)胃镜检查可见活动期溃疡。中医辨证分型参照《中药新药临床研究指导原则》^[5]制定,湿热中阻证:脘腹疼痛,痞闷灼热,纳呆恶心,或伴暖气、烧心、泛酸,口干口苦或口黏,大便不畅,舌红、舌苔黄腻,脉滑数等。

1.3 纳入标准 (1)符合胃溃疡诊断标准和中医湿热中阻证辨证标准者;(2)胃镜检查证实为活动期溃疡,溃疡直径<20mm;(3)年龄在 18~70 岁之间,自愿且配合参加者。

1.4 排除标准 (1)胃溃疡合并穿孔、幽门梗阻、严重出血等并发症者;(2)病理提示溃疡有重度异型增生者;(3)有特殊原因的胃溃疡,如胃泌素瘤、肝硬化等;(4)各种胃、食道切除术后残胃溃疡;(5)妊娠和准备妊娠的妇女,哺乳期妇女;(6)过敏体质或对多种药物过敏者;(7)合并有心血管、肝、肾和造血系统等严重原发性疾病、精神病患者。

基金项目:江苏省中医药局科技项目立项(LZ13165)

2 治疗方法

2.1 治疗组 口服胆胃宁颗粒(南通市中医院制剂室提供,药用炒柴胡 10g、炒黄芩 10g、炒枳壳 10g、法半夏 10g、制大黄 8g、杭白芍 15g、广郁金 12g、广木香 10g、川厚朴 10g、炒白术 10g、粉甘草 3g,每克胆胃宁颗粒含原生药 1.8g,苏药制字 Z04001991),每次 10g,每日 3 次,餐前半小时口服。同时予埃索美拉唑(无锡阿斯利康,产品批号 1406080)40mg,每日 1 次,餐前半小时服。

2.2 对照组 口服埃索美拉唑 40mg,每日 1 次,餐前半小时服。

2 组疗程均为 6 周。所有患者开始治疗前均行 Hp 检测,对 Hp 阳性者于治疗第 1、2 周加用克拉霉素(0.5g,每日 2 次)、阿莫西林(1g,每日 2 次)行 Hp 根除治疗。

3 疗效观察

3.1 观察指标

3.1.1 内镜下再生黏膜成熟度评定 疗程结束后,行放大染色内镜检查,了解溃疡愈合情况,判断愈合瘢痕类型(平坦型、非平坦型)。

3.1.2 溃疡再生黏膜功能成熟度判断 应用免疫组化法检测治疗前后 2 组患者溃疡边缘黏膜中表皮生长因子(epidermal growth factor,EGF)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)表达量。将活检标本常规制成石蜡切片,厚 4 μ m,按试剂盒说明书步骤操作,在光镜下任意选择 5 个具有代表性的高倍($\times 400$)视野,每个视野分别

计数 200 个细胞,共计 1000 个细胞。EGF、VEGF 阳性判定:根据阳性细胞的百分率分 4 个等级,无阳性细胞为 0 分,阳性细胞的百分率 $<30\%$ 为 1 分,阳性细胞的百分率 30%~70%为 2 分,阳性细胞的百分率 $>70\%$ 为 3 分。按染色强度分为 4 个等级,无阳性细胞为 0 分,阳性细胞染色呈浅黄色为 1 分;阳性细胞染色呈黄色为 2 分;阳性染色呈棕黄色为 3 分。两项得分之和作为最后判断结果:0 分为阴性(-),1~2 分(+),3~4 分(++),5~6 分(+++)。统计时将(-)和(+)归入阴性组,(++)和(+++)归入阳性组。

3.1.3 放免法检测患者外周血血浆前列腺素 E₂(PGE₂)浓度 参照试剂盒操作说明进行检测。

3.1.4 随访观察溃疡复发情况 对溃疡愈合者纳入随访,在疗程结束后 6 个月行胃镜检查,观察溃疡复发情况(胃镜复查发现原已愈合的溃疡,再次发生溃疡,无论面积大小,均视为溃疡复发)。

3.2 统计学方法 采用 SPSS14.0 统计软件,计量资料用($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验,率的比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

3.3 治疗结果

3.3.1 2 组患者内镜下再生黏膜成熟度比较 6 周疗程结束后,胃镜示治疗组患者 5 例溃疡属于活动期,25 例属于瘢痕期;对照组患者 4 例溃疡属于活动期,26 例属于瘢痕期。对活动期溃疡患者 2~3 周后再次复查胃镜,见溃疡均属于瘢痕期。胃镜下判断溃疡瘢痕形态,结果见表 1,组间比较差异有统计学意义($P<0.05$),提示治疗组内镜下再生黏膜成熟度优于对照组。

表 1 治疗组与对照组内镜下再生黏膜成熟度比较

组别	例数	平坦型溃疡疤痕	非平坦型溃疡疤痕
治疗组	30	26	4
对照组	30	19	11

注:组间比较, $\chi^2=4.356,P=0.037$ 。

3.3.2 2 组患者治疗前后外周血 PGE₂ 浓度及胃溃疡边缘 EGF、VEGF 表达量比较 见表 2。治疗前 2 组患者外周血 PGE₂ 浓度及胃溃疡边缘 EGF、VEGF 表达量均无统计学差异($P>0.05$)。治疗后,治疗组胃溃疡边缘 EGF、VEGF 阳性率明显高于治疗前和对照组治疗后($P<0.05,P<0.01$),而对照组 EGF、VEGF 阳性率治疗前后比较差异无统计学意义($P>0.05$)。2 组患者治疗后外周血 PGE₂ 浓度较治疗前略有升高,但差异均无统计学意义($P>0.05$),组间比较亦无统计学差异($P>0.05$)。

表 2 治疗组与对照组治疗前后外周血 PGE₂ 浓度及胃溃疡边缘 EGF、VEGF 表达量比较

组别	例数	时间	PGE ₂ (ng/mL)	EGF 阳性(%)	VEGF 阳性(%)
治疗组	30	治疗前	0.27 $\pm$ 0.05	18(60.0%)	15(50.0%)
		治疗后	0.31 $\pm$ 0.14	24(80.0%) [#]	25(83.3%) ^{##}
对照组	30	治疗前	0.29 $\pm$ 0.21	17(56.7%)	16(53.3%)
		治疗后	0.35 $\pm$ 0.17	16(53.3%)	17(56.7%)

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与对照组治疗后比较,[#] $P<0.05$ 。

3.3.3 2 组患者溃疡复发情况比较 疗程结束 6 个月随访,治疗组 30 例中溃疡复发 5 例(占 16.7%),对照组 30 例中溃疡复发 12 例(占 40.0%),2 组患者溃疡复发率比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。

4 讨论

胃溃疡是消化性溃疡中常见的一种,主要是指胃黏膜被消化液自身消化而造成的超过黏膜肌层的组织损伤,是一种具有反复发作倾向的良性疾病。由于溃疡反复发作,易致消化道梗阻、出血、穿孔,甚至癌变。虽然目前消化性溃疡的临床愈合率达 80%~90%,但溃疡复发问题仍有待解决,尤其是非 Hp 感染性溃疡及(或)非甾体类消炎药(NSAIDs)

相关性溃疡,其复发率要比Hp感染、NSAIDs相关性溃疡高。溃疡复发与溃疡愈合质量密切相关,低质量的溃疡愈合易致溃疡复发。目前溃疡愈合质量评价主要包括以下几个方面:(1)内镜下再生黏膜成熟度的评价,可通过色素染色观察溃疡瘢痕平坦型还是非平坦,平坦型代表愈合质量好,非平坦型代表愈合质量差,有学者认为此方法和组织学评价相吻合^[6];(2)再生黏膜组织学成熟度的评价,通过溃疡病理切片观察溃疡再生黏膜厚度、囊状扩张腺体数目、炎症组织炎性细胞浸润数量、微血管数量等作出判断;(3)再生黏膜功能成熟度的评价,可通过EGF、VEGF、PGE₂等表达量检测加以判断。EGF是一种广泛存在于消化道内的生物活性肽,国内外研究证实,EGF在参与黏膜上皮结构重建、维持胃肠道黏膜完整性方面具有重要意义,是胃溃疡愈合过程中黏膜上皮增殖、迁移的重要因子。VEGF又称血管渗透因子,是一种高度特异性的促血管内皮细胞有丝分裂原,具有诱导血管内皮细胞增殖、迁徙以及增加血管通透性的作用。PGE₂能增加黏膜血流,促进胃黏液和碳酸氢盐分泌,促进细胞更新和蛋白合成,从而使受损的胃黏膜修复。

中医治疗胃溃疡以辨证论治为主导,根据不同的病机采取相应的治法。近年临床研究证明,中医药在提高胃溃疡愈合质量方面具有明显优势^[9]。胆胃宁颗粒化裁自古方大柴胡汤,具有清热化湿、活血化瘀、理气止痛等作用。临床研究证明,胆胃宁对乙醇性胃黏膜损伤具有保护作用,能促进急性胃黏膜损伤的修复^[2-3]。本研究结果表明胆胃宁颗粒联合埃索美拉唑治疗湿热中阻型胃溃疡,较单用埃索美拉唑能明显改善内镜下溃疡再生黏膜成熟度,提高再生黏膜EGF、VEGF表达量,降低溃疡复发率。2

组患者治疗后外周血PGE₂浓度较治疗前比较无统计学差异,这可能和本实验检测的是外周血而非溃疡边缘黏膜组织有关。由此推断,胆胃宁颗粒能改善内镜下再生黏膜成熟度及再生黏膜功能成熟度,从而提高溃疡愈合质量,减少溃疡复发,其作用机理可能与提高溃疡边缘组织中EGF、VEGF表达量有关。由于胃溃疡愈合过程复杂,评价溃疡愈合质量的指标较多,下一步将选择其他评价溃疡愈合质量的指标,对胆胃宁颗粒提高溃疡愈合质量的治疗机理做更深入的研究。

参考文献

- [1] 刘永霞,顾庆华,倪润洲,等.胆胃宁对乙醇性胃黏膜损伤保护作用的实验研究[J].南通医学院学报,2009,29(1):7.
- [2] 顾庆华,高秀华,肖明兵,等.胆胃宁对大鼠乙醇性胃黏膜损伤的治疗作用及其机理研究[J].辽宁中医药大学学报,2009,11(4):194.
- [3] 高秀华,肖明兵,顾庆华,等.胆胃宁对乙醇性胃黏膜损伤的治疗作用[J].江苏医药,2008,34(11):1140.
- [4] 葛均波.内科学[M].8版.北京:人民卫生出版社,2013:372.
- [5] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[M].北京:中国医药科技出版社,2002:151.
- [6] ARAKAWA T, WATANABE T, TANIGAWA T, et al. Quality of ulcer healing in gastrointestinal tract: its pathophysiology and clinical relevance [J]. World J Gastroenterol, 2012, 18(35):4813.
- [7] 唐友明,林寿宁,张建军,等.中医药提高胃溃疡愈合质量的研究进展[J].广西中医学院学报,2010,13(4):55.

第一作者:樊锦河(1970—),男,医学硕士,主任医师,从事早期消化道肿瘤的内镜诊断、治疗研究。
fanjinhegw@163.com

收稿日期:2015-08-10

编辑:吴宁

(上接第40页)

参考文献

- [1] 张明园.精神科手册[M].上海:上海科学技术出版社,1999:410.
- [2] 唐立新,王奇玲,文任乾,等.广东省初婚夫妇不孕症发病率现状调查[J].中国预防医学杂志,2005,6(2):106.
- [3] 肖承宗.中医妇科临床研究[M].北京:人民卫生出版社,2009:243.
- [4] 王琦.中医体质学[M].北京:人民卫生出版社,2005:2.
- [5] 汪向东,王希林,马弘.心理卫生评定量表手册(增订版)[M].北京:中国心理卫生杂志社,1999:220.
- [6] 沈鱼邨.精神病学.2版.北京:人民卫生出版社,1990:413.
- [7] 贺海莲,夏天,温明晓,等.不孕症患者抑郁焦虑及相关因

- 素的调查分析[J].天津中医药大学学报,2014,33(1):16.
- [8] 陈玉清,裴慧慧,姚书忠,等.不孕症女性患者焦虑抑郁状况及相关因素分析[J].新医学,2013,44(11):756.
- [9] 郝星华.60例不孕症患者焦虑/抑郁状态、体质类型分布特点初探[D].成都:成都中医药大学,2010.
- [9] 王淑贞.妇产科理论与实践.第2版.上海:上海科学技术出版社,1993:123.

第一作者:刘妍(1986—),女,本科学历,医师,妇产科专业。15652608749@126.com

收稿日期:2015-08-13

编辑:傅如海