

健脾益气、祛瘀生肌法对消化性溃疡再生黏膜功能学成熟度影响的临床研究

刘越洋 黄雅慧 孙洁 乔会侠 黎婉荣

(西安市中医医院,陕西西安 710021)

摘要 目的:观察健脾益气、祛瘀生肌法对消化性溃疡再生黏膜功能学成熟度的影响并探索其作用机制。方法:90例消化性溃疡患者随机分为西药组、中药1组、中药2组。所有患者均先使用四联疗法根除幽门螺杆菌,西药组予奥美拉唑胶囊和果胶铋胶囊口服5周,中药1组和中药2组分别予相同的中药汤剂“愈疡汤”口服2个月和3个月。3组均于治疗后评估临床疗效、内镜下再生黏膜成熟度和再生黏膜功能学成熟度,以判定溃疡愈合质量。结果:3组患者治疗后症状及体征均得到改善,组间比较临床痊愈率无统计学差异($P>0.05$)。内镜下再生黏膜成熟度比较,中药2组Sc期明显多于其他2组($P<0.05$)。3组患者血清表皮生长因子(EGF)、前列腺素 E_2 (PGE $_2$)含量治疗后均增高($P<0.05$),以中药2组增高最为显著($P<0.05$)。结论:以健脾益气、祛瘀生肌为法的中药汤剂治疗消化性溃疡可能通过增加血清EGF、PGE $_2$ 含量以提高消化性溃疡愈合质量,且疗效与用药时间呈正相关。

关键词 健脾益气 祛瘀生肌 消化性溃疡 奥美拉唑胶囊 果胶铋胶囊 中药复方 病理学

中图分类号 R573.105 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X(2017)08-0022-03

消化性溃疡临床治愈率逐年提高,但仍存在反复发作,甚至反复出血的问题。已有研究发现,消化性溃疡复发率与溃疡愈合质量呈负相关。评价溃疡愈合质量的一项重要指标就是消化性溃疡再生黏膜功能学成熟度。我们在长期临床观察中发现,以健脾益气、祛瘀生肌法立方的中药汤剂“愈疡汤”能降低溃疡复发率,其作用机制可能与提高溃疡愈合质量相关,现将相关临床研究结果报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 90例消化性溃疡患者均为西安市中医医院脾胃病科2012年3月至2015年11月门

诊患者,随机分为3组,每组30例。中药1组:男17例,女13例;平均年龄(38 ± 2.17)岁;平均病程(5 ± 1.89)个月。中药2组:男16例,女14例;平均年龄(39 ± 4.63)岁;平均病程(6 ± 3.01)个月。西药组:男16例,女14例;平均年龄(42 ± 3.21)岁;平均病程(6 ± 1.22)个月。3组患者一般资料比较无统计学差异($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 按照中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会《消化性溃疡中西医结合诊疗共识意见(2011年天津)》^[10]中的诊断标准。

1.3 纳入标准 符合消化性溃疡诊断标准;1周内电子胃镜检查诊断为消化性溃疡(A1或A2期),溃

Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction, Writing on Behalf of the 2004 Writing Committee[J]. Circulation, 2008, 117: 296.

[7] GENSINI G G. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease [J]. Am J Cardiol, 1983, 51(3): 606.

[8] FAEH D, CHIOLERO A, PACCAUD F. Homocysteine as a risk factor for cardiovascular disease: should we (still) worry about [J]. Swiss Med Wkly, 2006, 136(47-48): 745.

[9] LIN X, ZHANG W, LU Q, et al. Effect of MTHFR Gene Polymorphism Impact on Atherosclerosis via Genome-Wide Methylation [J]. Med Sci Monit, 2016, 22: 341.

[10] VEERANNA V, ZALAWADIYA S K, NIRAJ A, et al. Homocysteine and reclassification of cardiovascular disease risk [J]. J Am Coll Cardiol, 2011, 58(10): 1025.

[11] GANGULY P, ALAM S F. Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease [J]. Nutr J, 2015, 14: 6.

第一作者:陈建东(1979—),男,医学博士,副主任医师,研究方向为冠心病发病机制及临床治疗。

通讯作者:陈晴晴,医学硕士,住院医师。CQQ89223@163.com

收稿日期:2017-03-24

编辑:王沁凯 岐 轩

疡最大直径在 1~2cm 之间者,碳 13-呼气试验及快速尿素酶试验阳性;年龄在 20~70 岁之间;患者知情同意,签署知情同意书。

1.4 排除标准 消化性溃疡合并穿孔、出血、重度异型增生及胃底溃疡者;有特殊原因的消化性溃疡患者,如胃泌素瘤等;孕妇或准备妊娠、哺乳期妇女;过敏体质及患对试验药物有禁忌的疾病者;酗酒、精神异常或有其他不宜作药物试验观察者;合并严重心脑血管、肝、肾和造血系统等严重疾病的患者。^[2]

2 治疗方法

所有患者均使用四联疗法根除幽门螺杆菌。口服奥美拉唑胶囊(常州四药制药有限公司产品)20mg/次、2 次/d,果胶铋胶囊(山西安特生物制药股份有限公司产品)150mg/次、3 次/d,克拉霉素(西安利君制药有限责任公司产品)0.5g/次、2 次/d,阿莫西林(成都联邦制药有限公司产品)1.0g/次、2 次/d。确认根除 Hp 后再予分组治疗。

2.1 中药 1、2 组 分别口服中药汤剂 2 个月和 3 个月。药物组成:炙黄芪 30g,苍术 15g,桃仁 15g,白及 15g。每日 1 剂,水煎 2 次,共取汁 300mL,分早晚 2 次温服。

2.2 西药组 口服奥美拉唑胶囊 20mg/次、2 次/d,果胶铋胶囊 150mg/次、3 次/d,共 5 周。

3 疗效观察

3.1 观察指标 每位患者均于治疗后复查胃镜,并在溃疡愈合部位取组织活检 2 块,浸于 10%中性福尔马林液中固定,常规石蜡包埋、切片,进行 HE 染色病理观察。治疗前后空腹抽 3mL 静脉血,静置离心后,取血清测血清中前列腺素 E₂(PGE₂)、表皮生长因子(EGF)含量,采用 ELISA 法测定,检测试剂盒为南京建成生物工程研究所(批号:BPE30170H、BPE30408H),具体操作按试剂盒说明书。

3.2 临床疗效判定标准 临床痊愈:症状全部消失,内镜下溃疡愈合或无痕迹愈合,且 Hp 阴性;显效:主要症状消失,内镜下溃疡达愈合期(H₂期),且 Hp 阴性;有效:症状有所减轻,内镜下溃疡达愈合期(H₁期),Hp 由+++变为+;无效:症状、内镜下溃疡面及 Hp 检查均无好转。^[1]

3.3 内镜下再生黏膜成熟度评价标准 Sa 期:溃疡愈合瘢痕中央部分凹陷;Sb 期:溃疡愈合瘢痕中央无凹陷,再生绒毛呈粗大颗粒状;Sc 期:溃疡愈合瘢痕中央无凹陷,再生绒毛呈细颗粒状,瘢痕愈合部位黏膜平坦,接近正常黏膜形态。^[3]

3.4 再生黏膜功能学成熟度评价 治疗前后检测患者血清中 PGE₂、EGF 含量。^[4]

3.5 统计学方法 选用 SPSS 17.0 统计软件分析,以百分率及例数表示计数资料,以卡方检验进行组间比较。以($\bar{x} \pm s$)表示计量资料,以 *t* 检验进行组间

比较,以方差分析进行组内比较。

3.6 治疗结果

3.6.1 3 组患者临床疗效比较 见表 1。3 组患者治疗后消化性溃疡症状及体征均改善,总有效率均为 100%,痊愈率组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 1 3 组临床疗效比较							例
组别	例数	临床痊愈	显效	有效	无效	总有效率	临床痊愈率
中药 1 组	30	22	7	1	0	100%	73.3%
中药 2 组	30	26	3	1	0	100%	86.7%
西药组	30	23	6	1	0	100%	76.7%

3.6.2 3 组患者内镜下再生黏膜成熟度比较 见表 2。中药 2 组 Sc 期病例最多,与西药组、中药 1 组比较具有显著性差异($P<0.05$)。

表 2 3 组内镜下再生黏膜成熟度比较					例(%)
组别	例数	Sa 期	Sb 期	Sc 期	
中药 1 组	30	9(30.0)	12(40.0)	9(30.0)	
中药 2 组	30	3(10.0)*	7(23.3)	20(66.7)*	
西药组	30	9(30.0)	11(36.7)	10(33.3)	

注:*与中药 1 组、西药组比较, $P<0.05$ 。

3.6.3 3 组患者再生黏膜功能学成熟度比较 见表 3。治疗前 3 组患者血清 EGF、PGE₂ 含量无显著性差异($P>0.05$);治疗后 3 组患者血清 EGF、PGE₂ 含量均较治疗前明显升高($P<0.05$),其中中药 2 组患者血清 EGF、PGE₂ 含量明显高于其他 2 组($P<0.05$)。

表 3 3 组治疗前后血清 EGF、PGE ₂ 含量比较						ng/mL
组别	例数	EGF		PGE ₂		
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	
中药 1 组	30	0.58±0.14	0.72±0.12▲	2.48±0.22	4.34±0.31▲	
中药 2 组	30	0.58±0.19	0.84±0.17*	2.59±0.37	6.91±0.03*	
西药组	30	0.59±0.11	0.71±0.23▲	2.63±0.17	4.18±0.15▲	

注:▲与本组治疗前比较, $P<0.05$;*与中药 1 组、西药组比较, $P<0.05$ 。

4 讨论

消化性溃疡是一种慢性反复发作的消化道黏膜溃疡病,临床治疗难点在于高复发率,即使进行 Hp 根除治疗且正规使用质子泵抑制剂,1 年复发率仍高达 20%~30%^[5]。Tarnawski 等^[3]提出溃疡愈合质量的概念,认为部分溃疡在内镜下肉眼所见的愈合,仍存在着组织学及超微结构的异常。溃疡愈合处新增殖或移行上皮组织及结缔组织中腺体数量减少,胃腺扩张并排列紊乱,黏膜下微血管数量减少及微血管结构紊乱,导致局部愈合黏膜组织结构和功能成熟度低,易受到攻击因子的再次损伤,导致消化性溃疡反复发作。提出溃疡愈合质量不仅要重视溃疡再生组织的结构成熟度,更需重视再生组织功能学成熟度及其防御能力。溃疡愈

合质量是抗溃疡复发的至关重要因素。随着中医药对溃疡愈合质量及抗溃疡复发研究的不断深入,已有诸多研究证实中医药能够通过整体调节来促进对局部溃疡的修复,其机制可能包括提高具有黏膜保护作用的生物活性物质(PGE₂、EGF、COX等)含量、调节机体免疫功能、提高Hp根除率、减轻西药毒副作用等^[6]。

由颌下腺、十二指肠、胰腺和肾脏等分泌的表皮生长因子(EGF),是由53个氨基酸组成的多肽链^[7],其与消化道上皮细胞中的表皮生长因子受体(EGFR)结合,结合后可使络氨酸激酶激活,再通过级联信号传导,相应蛋白质的分泌与表达得到调节,可促进组织细胞分裂,从而使胃肠黏膜增殖、发育及修复^[8-9]。EGF还能抑制胃酸分泌,促进组织和细胞内DNA、RNA及蛋白质合成,提高溃疡的愈合速度^[10]。PGE₂是首先被发现的对胃黏膜具有细胞保护作用的内源性物质,其通过增加胃黏膜的血流量及血管通透性,使胃黏膜腺体黏液的分泌量增多,而胃壁黏液与碳酸氢盐构成的“黏液-碳酸氢盐屏障”,使胃黏膜上皮细胞避免胃酸的侵蚀^[11]。PGE₂能够促进胃黏膜上皮细胞再生,诱导黏膜基底细胞向表面移行,从而促进溃疡面的修复^[12]。此外,PGE₂能抑制胃酸的分泌,清除氧自由基和炎症介质等攻击因素^[13]。

消化性溃疡属中医学“胃脘痛”“吞酸”等范畴,临床上常为脾病及胃,以脾气虚弱为本。《素问·痿论》曰:“脾主身之肌肉”,“脾主运化水谷之精,以生养肌肉”。脾气旺盛,则气血生化旺盛,续接肌肉,促进黏膜再生、溃疡修复^[14]。本研究中药方以健脾益气、祛瘀生肌为法。方中黄芪为君药,取其补气健脾生肌之功;苍术为臣药,能燥湿运脾,增强黄芪健脾之力。周学文教授认为消化性溃疡脾胃虚弱为发病之本,“毒热”为标,久病入络,气滞血瘀,热盛毒腐成痈,提出消化性溃疡活动期可按“胃痛”论治,采用“消”“托”“补”三法^[15]。方中桃仁、白及同为佐药,桃仁活血祛瘀消痈,白及消肿生肌敛疮。本研究结果表明,西药组、中药1组、中药2组均可有效缓解消化性溃疡症状及体征,治疗后血PGE₂、EGF含量均较治疗前明显提高,其中中药2组(口服中药汤剂3个月)患者溃疡再生黏膜组织学成熟度及血PGE₂、EGF含量较西药组及中药1组(口服中药汤剂2个月)明显提高。由此可以推知,健脾益气、祛瘀生肌中药复方可能通过提高血PGE₂、EGF含量来提高消化性溃疡愈合质量,其效果与疗程呈正相关。下一步拟完善再生黏膜功能学成熟度各项指标以评价溃疡愈合质量,同时对如何合理选择应用中药的时机及维持治疗的时间做进一步研究。

参考文献

- [1] 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 消化性溃疡中西医结合诊疗共识意见(2011年天津)[J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(6): 733.
- [2] 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: 111.
- [3] TAKEMOTO T, SASAKI N, TADA M, et al. Evaluation of peptic ulcer healing with a highly magnifying endoscope: potential prognostic and therapeutic implications[J]. J Clin Gastroenterol, 1991, 13(Suppl 1): S125.
- [4] PAN S A, LIAO C H, LIEN G S, et al. Histological maturity of healed duodenal ulcers and ulcer recurrence after treatment with colloidal bismuth subcitrate or cimetidine[J]. Gastroenterology, 1991, 101(5): 1187.
- [5] 张卫平, 葛惠男. 益气活血方对溃疡愈合质量及血清VEGF、bFGF影响的临床研究[J]. 中国中医急症, 2009, 18(8): 1239.
- [6] 宾金秀, 梁雪. 中医药提高消化性溃疡愈合质量机制的研究进展[J]. 广西中医药大学学报, 2015, 18(2): 77.
- [7] SATO T, AMANO H, ITO Y, et al. Vascular endothelial growth factor receptor 1 signaling facilitates gastric ulcer healing and angiogenesis through the upregulation of epidermal growth factor expression on VEGFR1+CXCR4+ cells recruited from bone marrow[J]. J Gastroenterol, 2014, 49(3): 455.
- [8] 赵红晔, 曹军, 王月飞, 等. 溃疡平对乙酸性胃溃疡大鼠胃黏膜血流量及血清ET-1、NO含量的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(17): 213.
- [9] NAKAI Y, SHINOBU S, AHLUWALIA A, et al. Molecular imaging of epidermal growth factor-receptor and survivin in vivo in porcine esophageal and gastric mucosae using probe-based confocal laser-induced endomicroscopy: proof of concept[J]. J Physiol Pharmacol, 2012, 63(3): 303.
- [10] 许春娣. 表皮生长因子在消化性溃疡愈合中的作用[J]. 国外医学(儿科学分册), 1997, 24(3): 123.
- [11] 向华. 铝碳酸镁对大鼠胃黏膜前列腺素E₂水平及环氧化酶-2表达的影响研究[J]. 中国药物与临床, 2013, 13(6): 733.
- [12] TAKEUCHI K, ARAKI H, UMEDA M, et al. Adaptive gastric cytoprotection is mediated by prostaglandin EP1 receptors: a study using rats and knockout mice[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2001, 297(3): 1160.
- [13] 于文涛, 方朝义, 李强, 等. 胃炎饮对胃溃疡大鼠胃黏膜前列腺素E₂表达的影响[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(21): 6043.
- [14] 林路平, 邝卫红. 许鑫梅教授治疗消化性溃疡复发经验[J]. 广州中医药大学学报, 2013, 30(1): 105.
- [15] 季顺欣, 陈欢雪, 陈氏, 等. 周学文教授以痛论治消化性溃疡学术渊源[J]. 中华中医药学刊, 2010, 28(5): 1001.

第一作者: 刘越洋(1976—), 女, 医学硕士, 副主任医师, 从事中医治疗脾胃病研究。43585886@qq.com

收稿日期: 2017-03-05

编辑: 吴 宁