

除幽愈疡免煎颗粒抗消化性溃疡复发的临床研究

杨 芳¹ 葛桂萍¹ 喻海中²

(1 南通市中医院脾胃科,南通,226000; 2 南通市中医院检验科,南通,226000)

摘要 目的:探讨除幽愈疡免煎颗粒抗溃疡复发的机理。方法:将 100 例消化性溃疡患者随机分为西药组与中西医结合组,西药组给予奥美拉唑、克拉霉素和替硝唑三联疗法,中西医结合组加用除幽愈疡免煎颗粒,2 组疗程均为 6 周,采用 ELISA 法检测并比较 2 组患者治疗前、后及治疗 1 年后血清 VEGF、PGE₂ 和 bFGF 水平及变化。结果:治疗 6 周后,2 组患者治疗前和治疗后血清 VEGF、PGE₂ 和 bFGF 水平比较差异有统计学意义($P < 0.05$),治疗 1 年后,2 组差值比较差异亦有统计学意义($P < 0.05$)。结论:除幽愈疡免煎颗粒在溃疡愈合过程中可能通过增加 VEGF、PGE₂ 及 bFGF 的表达,有效的提高了溃疡的愈合质量并有效的抗溃疡复发。

关键词 除幽愈疡免煎颗粒;抗溃疡复发

The Clinical Study of Chuyou Yuyang Granules in Preventing Ulcer's Relapse

Yang Fang¹, Ge Guiping¹, Yu Haizhong²

(1 Nantong Hospital of Traditional Chinese Medicine, Department of Gastroenterology, Nantong 226000, China; 2 Nantong Hospital of Traditional Chinese Medicine, Department of Medical Laboratory, Nantong 226000, China)

Abstract Objective: To study the mechanism of Chuyou Yuyang Granules in preventing ulcer relapse. **Methods:** A total of 100 patients with peptic ulcer were randomly divided into western medicine group and integrated Chinese and western medicine group; the western medicine group was given omeprazole, amoxicillin and imidazole, while the other group were also given Chuyou Yuyang Granules on the basis of western medicine group's treatment. Both groups were treated for six weeks. Changes in serum VEGF, PGE₂ and bFGF levels before and after the treatment of six weeks and a year were detected by ELISA methods. **Results:** After the treatment, significant differences in serum VEGF, PGE₂ and bFGF levels were observed in both groups comparing with the levels before the treatment ($P < 0.05$). Moreover, after a year, changes were significantly different between the two groups ($P < 0.05$). **Conclusion:** Chuyou Yuyang Granules may promote the expression of VEGF, bFGF and PGE₂, which effectively improve the ulcer healing process.

Key Words Chuyou Yuyang Granules; Preventing ulcer's relapse

中图分类号:R285.6 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2015.12.014

消化性溃疡(Peptic Ulcer, PU)是临床的常见病和多发病,质子泵抑制剂(Proton Pump Inhibitor, PPI)的问世使得大多数的 PU 患者得以临床痊愈。然而,随着时间的推移,幽门螺杆菌(Helicobacter Pylori, HP)的耐药、球形变等等因素,HP 的根治率呈下降趋势。抗溃疡病的复发,目前已成为临床工作者非常关注及需要深入研究的热点问题。近 7 年来,本院消化科以除幽愈疡免煎颗粒对 HP 阳性消化性溃疡的疗效干预进行了大量的前期研究^[1],发现本方联合西药治疗 PU,能缩短症状缓解时间、提高 HP 的根治率、减少副作用。本研究旨在通过对患者治疗前后前列腺素(Prostaglandin, PGs)、表皮生长因子(Epidermal Growth Factor, EGF)、碱性成纤维细胞生长因子(Basic Fibroblast Growth Factor, bFGF)水平的测定来进一步探讨除幽愈疡免煎颗粒对

PU 抗复发的机制。

1 临床资料

1.1 研究对象 门诊、住院患者,年龄在 18 ~ 79 岁,男性或女性,符合 PU 的诊断标准,经电子内窥镜证实为 PU 活动期,包括胃溃疡、十二指肠溃疡、幽门管溃疡、复合溃疡,溃疡直径在 3 ~ 25 mm, Hp-DNA 阳性, CagA-IgG 阳性,中医辨证分型为脾虚湿(热)毒内阻型者 100 例,随机分为中西医结合组(结合组)和西药标准三联治疗组(西药组)。其中脱落 5 例,经 SPSS 软件分析,2 组在性别、年龄上差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 纳入标准 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[2]中关于消化性溃疡的定义标准进行病例选择。

1.3 排除标准 1)胃镜病理提示重度不典型增生

者;2)有严重心脑血管病,肝肾功能不全,血液病,精神病者;3)应激性溃疡,NSAID'S 溃疡;4)妊娠及哺乳期妇女;5)有药物过敏者;6)中医辨证为脾胃虚寒、气阴不足型。

1.4 疗效判定标准 1)中医药疗效参照《中药新药治疗消化性溃疡的临床指导原则》^[2];2)内镜下溃疡愈合质量按照 Takemoto 标准^[3]。

2 方法

2.1 西药组 洛赛克 20 mg bid,克拉霉素 0.5 bid,替硝唑 0.5 bid,1 周,洛赛克 20 mg qd,5 周。

2.2 中西医结合组 标准三联同西药组,加服除幽愈疡免煎颗粒,全方:党参 10 g、黄芪 10 g、白术 10 g、陈皮 6 g、厚朴 6 g、白及 9 g、丹参 10 g、知母 10 g、莪术 10 g、黄连 3 g、蒲公英 15 g、白花蛇舌草 15 g,组成一包。以上免煎颗粒由江苏江阴天江药业有限公司提供。1 包/次,加水 150 mL 溶化,2 次/d,6 周 1 疗程。

2.3 观察指标

2.3.1 临床症状 参照《中药新药临床研究指导原则》制定量化积分表,观察 2 组治疗前后中医症状变化并进行评分;临床痊愈:症状体征消失,积分减少≥95%;显效:症状减轻,积分减少≥70%;有效:症状减轻,积分减少≥30%;无效:症状体征无改善,积分减少<30。

2.3.2 内镜下疗效标准 治愈:溃疡及周围炎症全部消失无水肿;显效:镜下溃疡灶基本愈合,但仍有红肿炎症表现;有效:溃疡缩小 50% 以上;无效:溃疡缩小 50% 或者无变化。

2.4 血清 EGF、PGE₂ 和 FGF 检测 治疗前后检测血清前列腺素(PGE₂)、表皮生长因子(EGF)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)水平作对照。

2.5 资料分析 计数资料用χ² 检验,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间均数比较用方差分析,所有数据采用 SPSS 15.0 软件包处理, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

见表 1-表 6。

表 1 2 组临床疗效比较(例)

组别	例数	治愈	显效	有效	无效	总有效率
西药组	47	20	12	8	7	85.11%
中西医结合组	45	25	13	4	3	93.33% *

注:与西药组对比 * $P < 0.05$, 差异有统计学意义。

4 讨论

4.1 古代关于 PU 的认识 PU 在古代多属于中医

内科学“胃痛、痞满、便血”的范畴,临床多按胃痛辨证论治,“胃痛”的记载,首见于《黄帝内经》,如《灵枢·邪气脏腑病形》曰:“胃痛者,腹胀,胃院当心而痛,上交两肋……。”如《素问·至真要大论》云:“寒气客于肠胃,厥逆上出,故痛而呕也。”至金元时期,李东垣认为劳倦伤脾,饮食伤胃遂导致中气虚损,是导致胃痛的主要病机。张子和认为,腑气闭塞,痰食停滞是胃痛的病因病机。朱丹溪在《脉因证治》中云“郁而生热,或素有热,虚热相搏,结郁于胃院而痛。”从而提出胃痛亦有属热的情况,至明代,张景岳在《景医全书》中云“痛有虚实,惟食滞、寒凝、气滞者最多,……可按者为虚,拒按者为实,久痛者多虚,暴痛者多实。”提出胃痛有虚实之分,病因以食滞、寒凝、气滞者多见,至清代,王清任在《医林改错》中用首次使用活血化瘀法治疗中焦刺痛,开创可活血化瘀治疗胃痛的先河。

表 2 2 组内镜下溃疡愈合情况(例%)

组别	例数	镜下愈合	显效	有效	愈合率(%)
西药组	47	26	11	10	55.32%
中西医结合组	45	26	10	9	57.78% *

注:与西药组对比 * $P > 0.05$, 差别无统计学意义。

表 3 2 组 EGF 水平比较($\bar{x} \pm s$,PS/mL)

组别	例数	治疗前	治疗后 6 周	治疗后 1 年
西药组	47	21.56 ± 23.10	60.89 ± 32.10	54.89 ± 20.10
中西医结合组	45	21.56 ± 23.45	83.12 ± 37.458 *	70.23 ± 32.74 * *

注:与西药组对比 * $P < 0.05$, * * $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

表 4 2 组 PGE₂ 水平比较($\bar{x} \pm s$,PS/mL)

组别	例数	治疗前	治疗后 6 周	治疗后 1 年
西药组	47	2.65 ± 1.08	3.81 ± 0.97	3.12 ± 1.34
中西医结合组	45	2.87 ± 0.88	5.45 ± 2.37 *	5.02 ± 2.21 * *

注:与西药组对比 * $P < 0.05$, * * $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

表 5 2 组 FGF-水平比较($\bar{x} \pm s$,ng/mL)

组别	例数	治疗前	治疗后 6 周	治疗后 1 年
西药组	47	241.00 ± 116.35	462.39 ± 220.23	400.23 ± 190.63
中西医结合组	45	283.13 ± 172.85	734.95 ± 415.96 *	563.23 ± 236.23 * *

注:与西药组对比 * $P < 0.05$, * * $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

表 6 1 年后 PU 复发情况(例%)

组别	例数	复发	未复发	复发率
西药组	47	12	35	25.53%
中西医结合组	45	4	41	8.87% *

注:与西药组对比 * $P < 0.05$, 差异有统计学意义。

4.2 现代中医 PU 复发病因病机的认识 随着 PPI 制剂的广泛应用,消化性溃疡的治疗不再成为难题,但抗溃疡复发已成为目前临床上的难题,中医药在抗溃疡方面具有其独特的优势。目前中医药抗溃疡

复发的研究起步晚,我们前期通过长期的临床实践,认为溃疡复发的最常见的病因病机为脾虚湿热夹瘀。

4.2.1 脾虚是溃疡复发的根本 脾气亏虚,阳气不足,阳虚生寒,寒性凝滞,阻滞气血而致气滞血瘀;胃黏膜失于阳气的温煦,而致溃疡愈合质量差,表现在胃的黏膜屏障减弱,再生黏膜组织学、功能学成熟度低,从而导致溃疡病的复发。

4.2.2 湿热是溃疡复发的温床 湿性黏滞,而致使疾病缠绵难愈,湿热内蕴者往往见于持续 HP 感染者,传统中医认为 HP 一种外感邪毒,多伴随寒邪、热邪等共同致病。邪毒未清而中止治疗者,多会导致邪毒的复发,一方面,邪毒入侵,损伤阴阳气血,使胃失濡养,久之则发溃疡;另一方面邪毒阻滞气血,气滞血瘀,损伤胃黏膜而致溃疡病复发。

4.2.3 气滞血瘀是溃疡复发的关键 《临证指南医案》云“久病入络”,胃为多气多血之腑,脾气虚弱,气血生化乏源,易导致气虚血瘀,瘀血损伤络脉,而使抗邪能力下降,导致溃疡反复发作。因此,瘀血阻络不仅是消化性溃疡复发的病因,更是其病情迁延的重要病理环节。

4.3 除幽愈疡免煎颗粒的立方依据 从 PU 复发的脾气亏虚,湿热留恋、气滞血瘀的病机特点出发,立健脾益气、活血解毒为抗 PU 复发的基本治则而组成除幽愈疡免煎颗粒。

4.4 除幽愈疡免煎颗粒组方作用机制探讨 1990 年末,Tamawski 提出了溃疡愈合质量(Quality of Ulcer Healingm,QOUH)的概念^[4],溃疡病在其愈合过程中,如果再生黏膜存在某些组织结构上的缺陷,如黏膜下腺体结构紊乱,结缔组织增生过度,再生黏膜厚度低于正常水平,炎性细胞浸润等等,都将成为溃疡病复发的病理基础。由此可见,QOUH 与溃疡病的复发关系密切,我们选取 QOUH 的评价标准系统中再生黏膜功能学成熟度方面,通过对患者血清中表皮生长因子(Epidermal Growth Factor,EGF)、前列腺素(Prostaglandins,PGs)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)水平测定来判断^[5]。

除幽愈疡免煎颗粒组方以黄芪、党参、白术为君药益气健脾,黄连、知母、蒲公英、丹参、莪术为臣药活血解毒杀 HP,佐以白及、陈皮、厚朴、白花蛇舌草去腐生肌,江清扬等^[6]认为脾虚是溃疡病复发的基础,药理学证实,黄芪、白术能够增强巨噬细胞的吞噬功能从而调节人体的免疫功能^[7]。党参可以抑制胃酸分泌^[8-9],增加胃组织 PGs 的合成^[10]。中医认

为“久病入络”,中药丹参可以改善胃黏膜的血流,促进肉芽组织及上皮细胞的新生^[11]。而 HP 属于外邪侵袭,导致胃黏膜糜烂、出血、坏死,从而形成溃疡。张琳等^[12]通过单味药对 HP 作用的研究表明,大黄、黄连对 HP 高度敏感,乌梅、党参、厚朴等对 HP 敏感。朱生梁等^[13]通过健胃茶抗 HP 复发的研究表明,中医辨证结合单味抗 HP 的中药,是提高溃疡愈合的重要手段。总之,越来越多的研究证实,中医药能够通过整体调节从而实现对局部病变的愈合,有效调节 PU 的保护因子与攻击因子之间的平衡,从而提高 QOUH 达到了抗溃疡复发的目的。

本临床研究表明,在改善临床症状方面,除幽愈疡免煎颗粒联合西药组优于单独西药组,但 2 组的内镜下愈合情况,差异无统计学意义。除幽愈疡免煎颗粒联合西药组及单纯西药组在治疗后血清 VEGF、PGE₂ 和 bFGF 水平均有一定程度的提高,但除幽愈疡免煎颗粒联合西药组水平显著高于单纯西药组,并在 1 年后患者血清 VEGF、PGE₂ 和 bFGF 水平仍较稳定,因此,我们认为除幽愈疡免煎颗粒能够提高患者血清 VEGF、PGE₂ 和 bFGF 水平,而 VEGF、PGE₂ 和 bFGF 调控溃疡的愈合过程,提高患者血清 VEGF、PGE₂ 和 bFGF 水平就能提高溃疡的愈合质量,从而达到抗溃疡复发的目的。

综上,除幽愈疡免煎颗粒是抗溃疡复发的有效药物,其作用机制之一可能是通过提高患者血清 VEGF、PGE₂ 和 bFGF 水平,促进微血管及结缔组织的再生,提高黏膜的修复力以及保护能力,从而达到抗复发的最终目的。

参考文献

- [1]葛桂萍,袁瞳,孙蓓.除幽愈疡颗粒对消化性溃疡幽门螺杆菌细胞毒蛋白株的干预作用[J].山东中医杂志,2006,25(9):617.
- [2]郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[S].北京:中国医药科技出版社,2002.
- [3]Takemoto T,Sasaki N,Tada M,et al. Evaluation of peptic ulcer healing with a highly magnifying endoscopy:potential prognostic and therapeutic implications[J]. J Clin Gastroenterol, 1991, 13 (suppl 1): S125-128.
- [4]Tamawski A, Stachura J, Krause W J, et al. Quality of ulcer healing: a new, emerging concept[J]. J Clin Gastroenterol, 1991, 13 (suppl. 1): s42-s47.
- [5]周福生,胡玲,崔琦珍,等.中医药抗消化性溃疡复发的机理研究进展[J].中国中西医结合研究杂志,2001,21(3):232-234.
- [6]江清扬.抗消化性溃疡复发的临床思路和方法[J].中医杂志,1992,33(4):48-50.
- [7]王浴生.中药药理与应用[M].2版.北京:人民卫生出版社,1998:984.

(下接第 1893 页)

被肾小管滤过,当近曲小管上皮细胞受损时,溶酶体破裂释放 NAG,是反映肾小管损害的特异性敏感指标^[15-16]。本研究表明,在烧伤合并肾损伤患者中,NAG 水平明显上升。因此我们认为尿液中 KIM-1 及 NAG 对于肾功能的评估具有较强的敏感性,我们在实验中发现烧伤合并肾损伤患者尿液中 KIM-1 及 NAG 均明显高于健康对照组,经过治疗干预后患者 KIM-1 及 NAG 在尿液中的浓度均有所下降,其中使用血必净的治疗组下降的趋势较常规组明显。因此我们认为血必净可明显抑制烧伤导致的瀑布样效应,抑制炎症反应递质的产生,抑制异常增加的血管通透性,修复受损的组织细胞及器官。

研究中我们对 KIM-1 和 NAG 与 BUN、Cr 进行了相关性分析,结果表明,KIM-1 和 NAG 与 BUN、Cr 呈正相关,对 KIM-1 和 NAG 也做了相关性分析,二者之间的相关性系数达 0.796, $P < 0.01$,提示两者可以联合使用作为急性肾损伤早期的评估指标,且血必净对烧伤患者合并急性肾损伤具有理想疗效,其机制可能与降低尿 KIM-1 和 NAG 的表达有关。

参考文献

- [1] Lopes JA, JorgeS, NevesFC, et al. Acute renal failure in severely-burned patients[J]. Resuscitation,2007,73(2):318.
- [2] Van Biesen W, Vanholder R, Lameire N. Defining acute renal failure: RIFLE and beyond[J]. Clin J Am SocNephrol,2006,1(6):1314-1319.
- [3] Vaidya VS, Ramirez V, IchimuraT, et al. Urinary kidney injurymolecule-1; a sensitive quantitative biomarker for early detectionof kidney tubular injury[J]. Am JPhysiol Renal Physiol,2009,290(2):517-529.

- [4] van TimmerenMM, van den HeuvelMC, BaillyV, et al. Tubularkidney injury molecule-1(KIM-1) in human renal disease[J]. JPathol,2007,212(2):209-217.
- [5] Gilbert RE, CooperME. Thetubuloinerstitium in progressive diabetic kidney disease;more than all afermath of glomemlar injury[J]. KidneyInt,1999,56(5):1627-1637.
- [6] 姜疆,刘毅. 严重烧伤后肾功能与损伤机制的研究进展[J]. 临床军医杂志,2007,35(3):456-459.
- [7] Colpaert K, Hoste E A. Acute kidney injury in burns;a story of volume and inflammation[J]. Crit Care,2008,12(6):192.
- [8] Palmieri T, Lavrentieva A, Greenhalgh DG. Acute kidney injury in critically ill burn patients. Risk factors, progression and impact on mortality[J]. Burns,2010,36(2):205-211.
- [9] Coca SG, Bauling P, Schiffner T, et al. Contribution of acute kidney injury toward morbidity and mortality in burns;a contemporary analysis[J]. Am J Kidney Dis,2007,49(4):517-523.
- [10] 蔡晓燕,林联铎,冯裕董,等. 急性肾损伤 RIFLE 与 AKIN 标准在重度烧伤患者中的对比研究[J]. 实用医学杂志,2013,29(19):3191-3193.
- [11] 詹冰,朱家潭. 束斌. 等. 血必净注射液对严重烧伤患者脏器功能的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志,2007,14(1):14-16.
- [12] 吴月艳. 血必净对严重烧伤患者凝血功能的保护作用[J]. 中国现代药物应用,2011,5(5):113-114.
- [13] 陈明,陈睿璇,黄勇波. 血越净注射联合抗生素治疗外科感染性疾病 46 例[J]. 中国药业,2010,19(9):63-65.
- [14] Palmieri T, Lavrentieva A, Greenhalgh DG. Acute kidney injury in critically ill burn patients. Risk factors, progression and impact on mortality[J]. Burns,2010,36(2):205-211.
- [15] Waikar SS, Bonventre JV. Biomarkers for the diagnosis of acutekidney injury[J]. Nephron ClinPract,2008,109(4):c192-197.

(2015-08-16 收稿 责任编辑:王明)

(上接第 1889 页)

- [8] 刘良,王建华,侯宁,等. 党参及其有效成分抗胃黏膜损伤作用与机制研究Ⅵ:党参部位提取物Ⅶ-Ⅱ对胃分泌、胃血流与胃肠运动的影响[J]. 中药药理与临床,1990,6(4):20-23.
- [9] 韩朴生,姜明瑛,徐秋萍. 党参提取物对大鼠实验性胃溃疡和胃黏膜防御因子的影响[J]. 中药药理与临床,1990,6(1):19.
- [10] 刘良,王建华,侯宁,等. 党参及其有效成分抗胃黏膜损伤作用与机制研究Ⅴ:党参部位提取物Ⅶ-Ⅱ对胃组织前列腺素含量的

影响[J]. 中药药理与临床,1990,6(3):9.

- [11] 戴建林. 灭幽灵治疗消化性溃疡伴幽门螺杆菌阳性 40 例[J]. 中国中西医结合杂志,1993,13(9):551.
- [12] 张琳,杨连久,杨李君. 幽门螺杆菌与慢性萎缩性胃炎发病关系与防治研究[J]. 中国中西医结合杂志,1992,12(9):521.
- [13] 朱生梁,何玉辉,叶洁星,等. 健胃茶抗消化性溃疡复发的研究[J]. 中国中医急症,1996,5(6):258-259.

(2015-09-29 收稿 责任编辑:张文婷)