

胃愈疡饮协定方联合三联疗法对 Hp 阳性消化性溃疡患者白细胞介素-17、 α -防御素、TGF- β 1 水平的影响

王媛媛 盖银玲 杨小春

(河北港口集团有限公司秦皇岛港口医院消化科, 秦皇岛, 066000)

摘要 目的:观察胃愈疡饮协定方联合三联疗法对 Hp 阳性消化性溃疡患者白细胞介素-17(IL-17)、 α -防御素、TGF- β 1 水平的影响。方法:选取 2014 年 4 月至 2016 年 2 月秦皇岛港口医院收治的 Hp 阳性消化性溃疡患者 96 例,随机分为观察组和对照组,每组 48 例,对照组给予三联疗法治疗,观察组在对照组的基础上,加服胃愈疡饮协定方。2 组均治疗 8 周(抗生素治疗仅在初始 2 周)。分别在治疗后 6、12 个月后进行随访。比较 2 组治疗后创面愈合情况,治疗前后中医症候积分,不良反应,Hp 清除率和复发率以及 IL-17、 α -防御素、TGF- β 1 水平。结果:研究结果显示,观察组治疗总有效率为 87.50% 高于对照组的 70.83% ($P < 0.05$);观察组治疗后腹痛、反酸、嗝气和便溏的中医症候积分均低于对照组 ($P < 0.05$);观察组治疗后 6、12 个月 Hp 清除率高于对照组,治疗后 6、12 月复发率低于对照组 ($P < 0.05$);观察组治疗后 IL-17 和 TGF- β 1 水平低于对照组, α -防御素高于对照组 ($P < 0.05$);2 组不良反应发生率比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论:胃愈疡饮协定方能有效的调节机体免疫机制,显著提高 Hp 阳性消化道溃疡的治疗效果,缓解临床症状,提高 Hp 清除率,降低复发率,安全有效,有较高的临床应用价值。

关键词 胃愈疡饮协定方;消化性溃疡;幽门螺杆菌;疗效;白细胞介素-17; α -防御素;TGF- β 1;三联疗法

Effects of Weiyu Yangyin Xieding Formula Combined with Trigeminothrapy on the Level of il-17, α -defense and TGF- β 1 in Patients with Hp Positive Peptic Ulcer

Wang Yuanyuan, Gai Yinling, Yang Xiaochun

(Gastroenterology Department, Hebei Port Group Company Limited Port Hospital of Qinhuangdao, Qinhuangdao 06600, China)

Abstract Objective: To observe the effects of Weiyu Yangyin Xieding Formula combined trigeminothrapy on the level of interleukin (IL-17), α -defense and TGF- β 1 in patients with Hp positive peptic ulcer. **Methods:** A total of 96 cases of Hp positive patients with peptic ulcer in our hospital from April 2014 to February were divided into observation group and control group, with 48 cases in each group. The control group was given triple therapy treatment, and the observation group was added Weiyu Yangyin Xieding Formula. Both groups were treated for 8 weeks (antibiotic treatment was only in the initial 2 weeks). Follow-up was performed after 6 months and 12 months after treatment. The wound healing after treatment, the TCM syndromes scores before and after treatment, adverse reactions, Hp clearance rate and recurrence rate, and IL-17, α -defense and TGF- β 1 level of two groups were compared. **Results:** The total effective rate of observation group was 87.50%, which was higher than 70.83% of the control group ($P < 0.05$). The symptoms scores of abdominal pain, acid regurgitation, belching and loose stool of observation group were all lower than those in the control group ($P < 0.05$). The Hp clearance rate of observation group was higher than the control group for 6 months and 12 months after treatment, and the recurrence rate was lower than the control group at 6 months and 12 months after treatment ($P < 0.05$). After treatment, the levels of IL-17 and TGF- β 1 of observation group were lower than those in the control group, and α -defensive element was higher than the control group ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** Weiyu Yangyin Xieding Formula can effectively regulate the body's immune system, significantly improve the therapeutic effect of Hp positive peptic ulcer, relieve the clinical symptoms, improve Hp clearance rate, and reduce the recurrence rate, which is safe and effective, with high clinical application value.

Key Words Weiyu Yangyin Xieding Formula; Peptic ulcer; Helicobacter pylori; Curative effect; Interleukin-17; α -defense; TGF- β 1; Triple therapy

中图分类号:R256.3 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.07.010

消化性溃疡(Peptic Ulcer, PU)为消化系统常见的、多发的慢性疾病之一,常见于胃和十二指肠,又称为胃、十二指肠溃疡,以腹痛、腹胀为主要临床表现,严重者常合并消化道出血,该病在我国发病率达

基金项目:秦皇岛市科学技术研究与发展计划项目(201502A154)——中西医结合治疗 HP 相关性疾病

作者简介:王媛媛(1980.01—),女,硕士研究生,主治医师,研究方向:胃肠病的诊断治疗,E-mail:wyy59455945@163.com

10%~12%,占消化道疾病的78%~85%,而且病情反复,缠绵难愈,严重影响了患者的生命质量。研究证实,阴性螺杆菌(*Helicobacter Pylori*,Hp)感染胃黏膜屏障不仅是消化道溃疡的重要病因,还是复发因素之一。因此,临床上通常以消除Hp感染来治疗PU作为首选方案。三联疗法作为根除Hp感染的一线方案,具有效果显著、安全便捷的优点,但近年来的研究显示,受耐药性及不良反应等因素的影响,三联疗法对Hp的清除率已经下降至60%~70%,且容易复发。中医认为PU患者大多脾胃虚弱,气血生化乏源影响溃疡面愈合^[1],笔者采用胃愈疡饮协定方联合三联疗法治疗Hp阳性PU,能提高Hp的清除率,降低溃疡面复发率,取得了显著的临床效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2014年4月至2016年2月秦皇岛港口医院收治的Hp阳性PU患者96例,其中男47例,女49例;年龄38~55岁,平均年龄(43.63±2.75)岁;病程1~4年,平均病程(2.68±0.41)年。根据Excel随机表格法随机分为观察组和对照组,每组48例。对照组给予三联疗法治疗,观察组在对照组的基础上,加服胃愈疡饮协定方。2组均治疗8周(抗生素治疗仅在初始2周应用)。本研究是否经我院医学伦理委员会批准。2组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表1。

1.2 诊断标准 1)符合《内科疾病诊断标准》中关于Hp阳性PU的诊断标准^[2];2)符合《中药新药临床研究指导原则》中的中医诊断标准^[3]。

1.3 纳入标准 1)符合上述诊断标准;2)临床表现为节律性上腹痛、反酸、嗝气、胃纳差;3)舌苔黄腻或无苔,脉象虚弱弛缓;4)经快速尿素酶或¹⁴C呼气试验为阳性者;5)患者及家属知情同意并签字确认。

1.4 排除标准 1)合并消化道出血及幽门穿孔者;2)有严重心、肝、肾及造血功能障碍者;3)内窥镜证实为胃溃疡、底部溃疡且合并重度异性增生者;4)妊

娠期、哺乳期妇女;5)精神病患者;6)对试验所用药物过敏者。

1.5 治疗方法 对照组给予常规三联疗法治疗:奥美拉唑肠溶片(昆明贝克诺顿有限公司,生产批号170304),早晚饭前口服,20 mg/次,2次/d;阿莫西林胶囊(珠海联邦制药有限公司中山分公司,生产批号LO770205007),早晚饭后口服,1.0 g/次,2次/d;克拉霉素分散片(江苏扬子江药业集团有限公司,生产批号17111341),早晚饭后口服,0.5 g/次,2次/d。观察组在对照组的基础,加服胃愈疡饮协定方。组方如下:炒白术15 g、柴胡15 g、太子参15 g、茯苓15 g、海螵蛸15 g、白芍12 g、陈皮10 g、半夏10 g、白及10 g、甘草6 g。1剂/d,水煎,分2次服用。2组均治疗8周(抗生素治疗仅在初始2周应用)。

1.6 观察指标 1)观察比较内镜下创面愈合情况;2)中医症候积分:根据《中药新药治疗消化性溃疡的临床研究指导原则》^[3]中关于PU症状分级量化积分标准进行,具体症状包括腹痛、反酸、嗝气和便溏;3)治疗后6、12个月Hp清除率和复发率采用电话或上门拜访的方式对2组患者治疗后6、12个月后进行随访,记录2组患者Hp清除率和复发率;4)白细胞介素-17(IL-17)、 α -防御素、TGF- β 1水平2组患者治疗前后空腹采血4 mL,采用ELISA法检测血清中IL-17、 α -防御素、TGF- β 1水平。

1.7 疗效判定标准 根据《中药新药治疗消化性溃疡的临床研究指导原则》^[3]制定判定标准如下:痊愈:溃疡及周围炎性反应全部消失;显效:痊愈消失,仍有炎性反应;有效:50%以上的溃疡面积缩小;无效:溃疡面积较治疗前无变化或缩小面积<50%。治疗有效率=(痊愈+显效+有效)/总人数×100%。

1.8 统计学方法 采用SPSS 18.0统计软件进行数据分析,患者的平均年龄、平均病程等计量资料采用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,用 t 检验,两两比较采用Dunnet- t 比较,创面愈合情况采用率表示,用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

表1 2组患者一般资料比较

组别	性别(例)		平均年龄(岁)	平均病程(年)	溃疡部位(例)		
	男	女			胃溃疡	十二指肠溃疡	胃、十二指肠溃疡
观察组($n=48$)	25	23	43.29±2.64	2.71±0.47	19	20	9
对照组($n=48$)	22	26	43.81±2.79	2.62±0.38	22	18	8
χ^2/t	0.375		0.938	1.032	0.384		
P	0.540		0.351	0.305	0.825		

表 2 2 组内镜下创面愈合情况比较[例(%)]

组别	痊愈	显效	有效	无效	总有效率
观察组(<i>n</i> =48)	9(18.75)	15(31.25)	18(37.50)	6(12.50)	42(87.50)
对照组(<i>n</i> =48)	5(45.45)	23(47.92)	6(12.50)	14(29.17)	34(70.83)
χ^2/t					4.042
<i>P</i>					0.044

注:与对照组比较, *P* <0.05

表 3 2 组治疗前、后中医症候积分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	腹痛	反酸	嗝气	便溏
对照组(<i>n</i> =48)				
治疗前	3.51 ± 1.16	2.51 ± 1.15	2.35 ± 1.19	2.51 ± 1.23
治疗后	2.79 ± 1.03 *	2.07 ± 0.91 *	1.98 ± 0.87 *	2.03 ± 0.89 *
观察组(<i>n</i> =48)				
治疗前	3.47 ± 1.25	2.47 ± 1.03	2.38 ± 1.18	2.58 ± 1.25
治疗后	1.38 ± 0.78 *△	1.18 ± 0.87 *△	1.03 ± 0.65 *△	1.17 ± 0.88 *△

注:与治疗前比较, * *P* <0.05;与对照组比较, △ *P* <0.05

表 4 2 组治疗后 6、12 个月 Hp 清除率和复发率比较[例(%)]

组别	Hp 清除率		复发率	
	治疗后 6 个月	治疗后 12 个月	治疗后 6 个月	治疗后 12 个月
观察组(<i>n</i> =48)	34(70.83)	43(89.58)	7(14.58)	4(8.33)
对照组(<i>n</i> =48)	24(50.00)	35(72.92)	17(35.42)	15(31.25)
χ^2	4.356	4.376	5.556	7.940
<i>P</i>	0.037	0.036	0.018	0.005

注:观察组治疗后 6、12 个月 Hp 清除率高于对照组,治疗后 6、12 复发率低于对照组, *P* <0.05

2 结果

2.1 2 组治疗疗效比较 研究结果显示,观察组治疗总有效率为 87.50%,对照组治疗总有效率为 70.83%,2 组比较差异有统计学意义(*P* <0.05)。见表 2。

2.2 2 组治疗前、后中医症候积分比较 研究结果显示,2 组治疗后腹痛、反酸、嗝气和便溏的中医症候积分均低于治疗前,观察组治疗后腹痛、反酸、嗝气和便溏的中医症候积分均低于对照组,差异有统计学意义(*P* <0.05)。见表 3。

2.3 2 组治疗后 6、12 个月 Hp 清除率和复发率比较 研究结果显示,观察组治疗后 6、12 个月 Hp 清除率高于对照组,治疗后 6、12 复发率低于对照组,差异有统计学意义(*P* <0.05)。见表 4。

2.4 2 组治疗前后 IL-17、α-防御素、TGF-β1 水平比较 研究结果显示,2 组治疗后 IL-17 和 TGF-β1 水平低于治疗前,α-防御素高于治疗前,观察组治疗后 IL-17 和 TGF-β1 水平低于对照组,α-防御素高于对照组,差异有统计学意义(*P* <0.05)。见表 5。

2.5 2 组不良反应发生率比较 研究结果显示,对照组出现恶心 2 例,头晕 1 例,观察组出现腹泻 1 例,恶心 2 例,头晕 1 例。2 组比较差异无统计学意

义(*P* >0.05)。

表 5 2 组治疗前后 IL-17、α-防御素、TGF-β1 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	IL-17(pg/mL)	α-防御素(ng/L)	TGF-β1(ng/mL)
对照组(<i>n</i> =48)			
治疗前	71.01 ± 5.35	82.31 ± 28.96	204.06 ± 22.35
治疗后	67.94 ± 4.16 *	96.42 ± 37.81 *	187.94 ± 17.94 *
观察组(<i>n</i> =48)			
治疗前	70.83 ± 5.37	82.45 ± 30.61	203.68 ± 21.43
治疗后	61.37 ± 4.28 *△	116.52 ± 40.27 *△	171.75 ± 16.93 *△

注:与治疗前比较, * *P* <0.05;与对照组比较, △ *P* <0.05

3 讨论

PU 多由胃黏膜保护减弱和防御因子失衡引起。据报道^[4],Hp 感染和 PU 的发生发展、愈合和预后密切相关,因此,根除 Hp 是治疗的关键。西药三联疗法的临床疗效已被证实,但局限性在于 Hp 清除率逐渐降低,复发率升高。因此,寻找疗效好、安全性高的治疗方案已成为临床医师共同关注的焦点。

近年来,中医抗 Hp 临床和药理学研究取得了显著成果。中医学认为,PU 属于“胃脘痛、心痛、吞酸、嘈杂”范畴,机体脾胃虚弱引起排泄、消化功能下降,加之饮食不节、七情所伤、寒热不调等外因,导致脾胃气机运行失常,湿热内结,筋脉不通,局部组织失养导致本病的发生^[5]。可见,该病为本虚标实

之症,脾胃虚弱是致病之根本,肝气郁积、食滞痰结、湿热邪气为病理因素^[6]。Hp 应归属为中医六邪中的“湿热”范畴^[7],机体脾胃失养为 Hp 的入侵、繁殖提供了客观条件,其湿性缠绵和 PU 的反复发作有密切关系。根据中医“标本兼治”的治疗原则和脾胃虚弱、湿热内瘀的病理基础,理应益气健脾治本,清除湿热治标。不仅对 Hp 有直接的抑制作用,还能调整胃黏膜局部屏障功能,改变微环境,以抵御 Hp 的入侵和繁殖,降低复发率。笔者将胃愈疡饮协定方应用于 PU 的治疗中,方中太子参味甘、性平,具有益气健脾之功效;茯苓利窍去湿,补肺脾、治气虚;炒白术除湿益燥,健脾强胃;柴胡性微寒,具有和解表里、疏肝解郁的作用;海螵蛸是常用止血药,本方中主要起到抑制胃酸、抗溃疡的作用;白芍疏肝养血;陈皮味苦、性温,具有理气健脾,燥湿化痰的功效,是治疗脘腹胀满的常用药;半夏健脾化湿;白及收敛止血,消肿生肌,可促进溃疡表面愈合和新肌的生成;甘草调和诸药之功效。诸药配伍共奏益气健脾、清除湿热之功。本研究结果证实,和对照组比较,观察组更能显著的降低临床症状积分,提高 Hp 清除率,降低复发率,在提高临床治疗效果的同时不增添不良反应。虽然其具体机制尚不明确,但现代药理学研究显示,太子参具有增加免疫、抗氧化、抗疲劳的药理活性^[8];茯苓可减轻肠道屏障功能损伤和炎性反应^[9];陈皮具有化痰消癥、利水消肿的潜在功用^[10];半夏通过抑制胃蛋白酶活性,起到保护胃黏膜、促进胃黏膜修复的作用;白及能显著改善胃黏膜损伤,且这种保护作用 and FAK、Vinculin、Kindlin-2 的表达增强有关^[11]。因此,观察组治疗 PU 有显著优势。

现代医学研究表明^[12],Hp 通过介导免疫异常,引起溃疡的形成。IL-17 由辅助性 T 细胞 Th17 分泌的效应因子,具有强大的促炎作用,可促进 IL-6、IL-8 等炎性反应因子释放和激活补体系统产生的反应蛋白,诱导免疫损伤。 α -防御素是一种具有调节免疫功能的小分子抗菌肽,其通过分子间的协同作用和细胞间的相互传导激活 T 细胞,引起特异性免疫应答。TGF- β 1 是分子量为 25 kD 的免疫调节因子,通过抑制免疫活化细胞繁殖和分化发挥抗炎作用。何小谷等^[13]研究证实,IL-17、 α -防御素、TGF- β 1 均参与了 Hp 消化道溃疡反应,说明 Hp 感染可引起胃黏膜保护因素和破坏因素失衡,Hp 消化道溃疡患者

体内多存在免疫调节紊乱^[14]。本研究结果显示,观察组治疗后 IL-17 和 TGF- β 1 水平低于对照组, α -防御素高于对照组,说明胃愈疡饮协定方能够调节机体免疫机制,促进病情康复。

综上所述,胃愈疡饮协定方能有效的调节机体免疫机制,显著提高 Hp 阳性消化道溃疡的治疗效果,缓解临床症状,提高 Hp 清除率,降低复发率,安全有效,有较高的临床应用价值。

参考文献

- [1] 谢月恒. 探讨中医治疗消化性溃疡的疗效和安全性[J]. 中国实用医药, 2017, 12(9): 138-139.
- [2] 王大鹏, 俞静, 张俊. 柴胡舒肝散联合西药四联疗法治疗老年消化性溃疡的疗效及对患者生长因子表达的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2017, 25(7): 553-556.
- [3] 杨宏升. 自拟白术益脾汤联合四联疗法治疗 Hp 阳性消化性溃疡的效果及对创面愈合胃酸分泌功能及复发情况的影响[J]. 四川中医, 2017, 35(3): 66-69.
- [4] 杨艺, 孟宪生. 消化性溃疡的研究进展[J]. 世界中医药, 2017, 12(4): 951-955.
- [5] 李兴国, 杨雪, 杨浩峰. 消溃愈疡汤联合三联疗法治疗 HP 阳性消化性溃疡的疗效观察[J]. 世界中医药, 2016, 11(12): 2611-2615.
- [6] 于杰. 中药辅助治疗幽门螺杆菌阳性消化性溃疡的疗效观察[J]. 中国医药科学, 2017, 7(11): 74-76.
- [7] 朱建华, 计钰亮, 杨君寅. 自拟白术益脾汤联合四联疗法治疗 Hp 阳性消化性溃疡的效果及对创面愈合、胃酸分泌功能及复发情况的影响[J]. 中国生化药物杂志, 2017, 37(5): 158-160.
- [8] 褚书豪, 汪小彩, 冯良. 太子参化学成分及其药理作用研究进展[J]. 光明中医, 2016, 31(7): 1047-1048.
- [9] 石振国, 苏锦, 任永乐, 等. 茯苓多糖对急性胰腺炎大鼠肠道屏障功能损伤和炎性反应的作用[J]. 海南医学, 2017, 28(3): 356-359.
- [10] 张丽艳, 梁茂新. 论陈皮潜在功用的发掘与利用[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(1): 107-110.
- [11] 刘嵩, 时昭红, 马威, 等. 微米大黄炭白芨胶对胃黏膜损伤的保护作用及机制[J]. 世界华人消化杂志, 2017, 25(10): 874-880.
- [12] 马健, 孟欣颖, 王涛, 等. 慢性活动性胃炎患者血清 IL-6、TGF- β 1 及 IL-17 的水平与幽门螺杆菌的关系及临床意义[J]. 中华临床医师杂志(连续型电子期刊), 2012, 6(11): 2908-2910.
- [13] 何小谷, 方向明, 汪勇, 等. Hp 阳性消化性溃疡患者血清 TGF- β 1、 α -防御素和 IL-17 表达的临床研究[J]. 实用临床医药杂志, 2015, 19(7): 47-49.
- [14] 骆丹东, 傅小玲, 吴警伟. 消化性溃疡出血患者血清及胃液中白细胞介素的表达与幽门螺杆菌感染关系[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(6): 1242-1244.

(2017-11-07 收稿 责任编辑:王明)