

益气健胃化痰方联合兰索拉唑肠溶胶囊治疗慢性胃炎患者的疗效及对免疫功能和炎症反应递质的影响

高 东 邵喜凤 张永刚

(陕西省榆林市中医医院, 榆林, 719000)

摘要 目的:探讨益气健胃化痰方联合兰索拉唑肠溶胶囊治疗慢性胃炎患者的疗效及对免疫功能和炎症反应递质的影响。方法:选取 2016 年 6 月至 2017 年 6 月榆林市中医医院收治的慢性胃炎患者 106 例,按照随机数字表法随机分为对照组和观察组,每组 53 例。对照组采用兰索拉唑肠溶胶囊治疗,观察组在对照组基础上联合益气健胃化痰方治疗。2 组疗程均为 4 周。比较 2 组的疗效,治疗前后 Hp 阳性情况、主要症状积分、免疫功能和炎症反应递质水平变化。结果:观察组总有效率(92.45%)高于对照组(71.69%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。2 组治疗后 Hp 阳性率降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组治疗后 Hp 阳性率低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。2 组治疗后胃脘胀满、胃脘疼痛、食后饱胀积分降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组治疗后胃脘胀满、胃脘疼痛、食后饱胀积分低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。2 组治疗后 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 和 $CD4^+/CD8^+$ 升高,差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组治疗后 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 和 $CD4^+/CD8^+$ 高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。2 组治疗后白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-17(IL-17)和转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)下降,差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组治疗后 IL-6、IL-17 和 TGF- β_1 低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:益气健胃化痰方联合兰索拉唑肠溶胶囊治疗慢性胃炎患者疗效显著,可增强患者细胞免疫功能及减轻细胞炎症反应。

关键词 益气健胃化痰方;兰索拉唑肠溶胶囊;慢性胃炎;疗效;免疫功能;白细胞介素-6;白细胞介素-17;转化生长因子- β_1

Study on the Dose-effect and Time-effect Relationships Between Salvianolic Acid B and TLR4-NF κ B-TNF α Inflammatory Pathway in Neonatal Rat Cardiomyocytes Damaged by Hypoxia

Zhang Yun¹, Zhang Ting², Guo Lili³, Liu Ruihua¹, Wu Guangjun¹, Zhang Yingying³

(1 Research Department of Immunology, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China; 2 Pharmacology Department, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China; 3 Drug Research and Development Center, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China)

Abstract Objective: To investigate the effects of different concentrations and different administration time of salvianolic acid B (SalB) on regulating TLR4-NF κ B-TNF α inflammatory pathway in hypoxia neonatal rat cardiomyocytes. **Methods:** Cardiomyocytes of Wistar neonatal rats that were born in 1 to 3 days were isolated and purified, and hypoxia model was established in vitro. High, medium, and low doses of SalB concentrations were 10-5 mol/L, 10-6 mol/L and 10-7 mol/L, and were administered at the same time of, and 6 hours before and after hypoxia respectively. TLR4 and NF κ B mRNA expressions were detected by qRT-PCR; TLR4 and NF κ B protein expressions were detected by immunohistochemical method; the concentration of supernatant TNF α was detected by ELISA. **Results:** Compared with normal group, the expressions of TLR4 and NF κ B mRNA and protein, and the concentration of TNF α in supernatant were significantly increased in hypoxia model group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Compared with the hypoxia model group, the expressions of TLR4 and NF κ B mRNA and protein, and the concentration of TNF α in supernatant were significantly decreased in high and medium doses of salvianolic acid B administered before and meantime of hypoxia group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The most significant decrease was observed in the high-dose group administered before hypoxia ($P < 0.01$). **Conclusion:** TLR4-NF κ B-TNF α inflammatory pathway was significantly activated 6 h after hypoxia injury. Salvianolic acid B administered before and the same time of hypoxia protected cardiomyocytes tremendously. This effect related to the inhibition of TLR4-NF κ B-TNF α inflammatory pathway. Salvianolic acid B showed dose-effects and time-effects, and the best effect was observed in the high-dose group administered before hypoxia.

Key Words Salvianolic acid B; Hypoxia; Neonatal rat; Cardiomyocytes; TLR4-NF κ B-TNF α pathway; Dose-effect; Time-effect; Ischemic cardiomyopathy

基金项目:榆林市科技局计划项目(2014jh-28)

作者简介:高东(1981.08—),男,本科,主治医师,研究方向:消化科疾病的诊疗,E-mail:13289761196@126.com

通信作者:张永刚(1981.03—),男,硕士,副主任医师,研究方向:消化疾病的研究,E-mail:yonggang198342@163.com

中图分类号: R289.5; R573

文献标识码: A

doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2018.11.015

慢性胃炎是消化系统的一种常见病和多发病,其发病率在消化系统疾病中占第1位^[1]。病理表现主要为慢性萎缩性胃炎、慢性非萎缩性胃炎。慢性胃炎在临床上缺少特有的表现,50%左右患者临床表现主要为上腹部不适、餐后饱胀、胃脘部及食管烧灼感,其表现无规律性^[2-3]。目前认为慢性胃炎发病病因主要与幽门螺杆菌、自身免疫机制、物理因素及遗传因素等相关,西医治疗慢性胃炎临床疗效并不十分理想,不良反应较为明显^[4-5]。中医学认为慢性胃炎属“胃痛”“反酸”等范畴,随着中医药不断研究,中医辨证治疗联合西医治疗取得良好疗效,可弥补西医疗效不理想及不良反应明显等不足^[6-7]。因此,本研究旨在探讨益气健胃化痰方联合兰索拉唑肠溶胶囊治疗慢性胃炎患者疗效及对免疫功能和炎症反应递质影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2016年6月至2017年6月期间我院收治的慢性胃炎患者106例,根据随机数字表法随机分为观察组与对照组,每组53例。观察组中男32例,女21例,年龄24~73岁、平均年龄 (49.83 ± 6.48) 岁,病程1~15年,平均病程 (7.29 ± 1.54) 年,疾病类型:慢性萎缩性胃炎48例、慢性浅表性胃炎5例,其中Hp阳性35例、Hp阴性18例;对照组中男30例,女23例,年龄25~75岁,平均年龄 (49.14 ± 6.17) 岁,病程1~14年、平均病程 (7.18 ± 1.71) 年,疾病类型:慢性萎缩性胃炎49例、慢性浅表性胃炎4例,其中Hp阳性34例、Hp阴性19例。2组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 依据《中国慢性胃炎共识意见》^[8]中相关诊断标准:1)以反复或持续性上腹不适、饱胀,进食后加重,伴纳差、恶心、反酸、嗝气等症状;2)胃黏膜活检及胃镜检查慢性炎症反应。

1.2.2 中医诊断标准 依据《中药新药临床研究指导原则》^[9]中相关诊断标准,辨证属脾胃气虚、痰湿凝滞型,症状主要表现为上腹部不适、胃脘胀满或胃痛隐隐、餐后明显、乏力、纳呆、少气懒言、舌淡苔薄白、脉沉弱。

1.3 纳入标准 1)符合慢性胃炎诊断标准;2)患者年龄24~75岁;3)自愿加入本研究,签署知情同意书者;4)经医院伦理委员会批准。

1.4 排除标准 1)消化道肿瘤、溃疡穿孔者;2)合并肝肾功能异常者;3)合并血液系统疾病者;4)精神疾病者;5)哺乳期或妊娠期妇女。

1.5 脱落与剔除标准 1)未完成整个疗程或中途主动退出影响疗效判断者;2)受试者依从性差;3)患者出现严重不良反应,不能继续接受试验者。

1.6 治疗方法 对照组:口服兰索拉唑肠溶胶囊(四川子仁制药有限公司;国药准字H20093522),30 mg/次,2次/d。观察组:在对照组基础上结合益气健脾化痰方。方药来自于榆林市中医医院,由药榆林市中医医院中药师曹林煎煮,组成:生黄芪30 g、红参10 g(另包)、陈皮10 g、姜半夏10 g、当归10 g、麸炒白术15 g、茯苓15 g、炒酸枣仁15 g、丹参20 g、远志10 g、龙眼肉10 g、炙甘草5 g、麸炒枳壳10 g、醋香附10 g、竹茹10 g、北沙参10 g、炒川楝子10 g,取诸药水煎,1剂/d,煎汁200 mL,每次服用100 mL,分早晚2次服用。2组疗程均为4周。

1.7 观察指标 1)观察2组治疗前后Hp阳性情况;2)观察2组治疗前后主要症状积分变化,包括胃脘胀满、胃脘疼痛、餐后饱胀,按照病情严重程度积分分别为无(0分)、轻度(3分)、中度(6分)、重度(9分);3)观察2组治疗前后免疫功能指标变化,分别抽取外静脉血3 mL,将其放置于乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝管中,且依次加入 $10 \mu\text{L}$ CD3^+ 、 CD4^+ 和 CD8^+ 抗体,放置于室温条件下避光孵育30 min,然后加入溶血素 $200 \mu\text{L}$ 于每管中,于室温条件下避光放置15 min,裂解红细胞。观察溶液澄清透明后,加入1 mL的预冷磷酸盐缓冲液(PBS)中,再放置于室温条件下以离心半径为15 cm,转速为3 000 r/min,离心时间为12 min,分离血清,然后再滴加 $100 \mu\text{L}$ 的1%多聚甲醛溶液中固定,测定外周血T淋巴细胞亚群,应用美国BD公司的流式细胞仪及配套试剂;4)观察2组治疗前后炎症反应递质水平变化,分别抽取外周静脉血3 mL,以15 cm为离心半径,以3 000 r/min为转速,以10 min为离心时间,分离血清标本,采用酶联免疫吸附试验法测定白细胞介素-6(IL-6)、白介细胞素-17(IL-17)和转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)。

1.8 疗效判定标准 1)治愈:患者主要症状、体征消失,且通过胃镜复查胃黏膜慢性炎症反应基本正常或消失;2)好转:患者主要症状、体征好转,且通过胃镜复查胃黏膜慢性炎症反应好转;3)无效:患者主要症状、体征及胃镜复查无改善^[9]。总有效率(治愈

例数 + 好转例数) / 总例数 × 100%。

1.9 统计学方法 采用 SPSS 13.0 统计软件分析数据,计数资料以率表示,用 χ^2 检验,计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,用 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组疗效比较 观察组总有效率(92.45%)高于对照组(71.69%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 2 组疗效比较

组别	治愈(例)	好转(例)	无效(例)	总有效率[例(%)]
观察组($n=53$)	16	33	4	49(92.45)
对照组($n=53$)	10	28	15	38(71.69)
χ^2	7.759			
P	<0.05			

2.2 2 组 Hp 阳性率比较 2 组治疗前 Hp 阳性率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);2 组治疗后 Hp 阳性率降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组治疗后 Hp 阳性率低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 2 组 Hp 阳性比较[例(%)]

组别	Hp 阳性	Hp 阴性
观察组($n=53$)		
治疗前	35(66.04)	18(33.96)
治疗后	5(9.43)* Δ	48(90.57)* Δ
对照组($n=53$)		
治疗前	34(64.15)	19(35.85)
治疗后	15(28.30)*	38(71.70)*

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

2.3 2 组症状积分比较 2 组治疗前胃脘胀满、胃脘疼痛、食后饱胀积分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);2 组治疗后胃脘胀满、胃脘疼痛、食后饱胀积分降低,差异无统计学意义($P < 0.05$);观察组治疗后胃脘胀满、胃脘疼痛、食后饱胀积分低于对照组,差异无统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 2 组症状积分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	胃脘胀满	胃脘疼痛	食后饱胀
观察组($n=53$)			
治疗前	6.87 ± 1.32	6.21 ± 1.18	6.55 ± 1.24
治疗后	1.24 ± 0.40)* Δ	1.04 ± 0.26)* Δ	0.87 ± 0.23)* Δ
对照组($n=53$)			
治疗前	6.74 ± 1.27	6.28 ± 1.23	6.39 ± 1.10
治疗后	3.36 ± 0.85)*	2.98 ± 0.57)*	2.64 ± 0.58)*

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

2.4 2 组免疫功能比较 2 组治疗前 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 和 $CD4^+/CD8^+$ 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);2 组治疗后 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 和 $CD4^+/CD8^+$ 升高,差异无统计学意义($P < 0.05$);观察组治疗后 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 和 $CD4^+/CD8^+$ 高于对照组,差异无统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 2 组免疫功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	$CD3^+$ (%)	$CD4^+$ (%)	$CD4^+/CD8^+$
观察组($n=53$)			
治疗前	56.29 ± 3.41	37.91 ± 3.51	0.91 ± 0.15
治疗后	69.81 ± 4.56)* Δ	48.72 ± 4.26)* Δ	1.56 ± 0.28)* Δ
对照组($n=53$)			
治疗前	55.89 ± 3.27	38.04 ± 3.67	0.89 ± 0.14
治疗后	61.32 ± 4.08)*	43.28 ± 3.89)*	1.23 ± 0.21)*

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

2.5 2 组炎症反应递质比较 2 组治疗前 IL-6、IL-17 和 $TGF-\beta_1$ 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);2 组治疗后 IL-6、IL-17 和 $TGF-\beta_1$ 水平下降,差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组治疗后 IL-6、IL-17 和 $TGF-\beta_1$ 水平低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 2 组炎症反应递质比较($\bar{x} \pm s$)

组别	IL-6(ng/L)	IL-17(ng/L)	$TGF-\beta_1$ (ng/mL)
观察组($n=53$)			
治疗前	5.87 ± 0.49	10.34 ± 1.24	1.43 ± 0.21
治疗后	3.65 ± 0.32)* Δ	4.97 ± 0.76)* Δ	0.83 ± 0.14)* Δ
对照组($n=53$)			
治疗前	6.03 ± 0.57	10.56 ± 1.19	1.41 ± 0.26
治疗后	4.87 ± 0.41)*	7.84 ± 0.87)*	1.10 ± 0.18)*

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

3 讨论

现代医学认为慢性胃炎主要是由各种不同病因(物理化学因素、自身免疫、Hp)和原因(遗传、心理、年龄因素),多因素互相作用所致的一种胃黏膜慢性炎症性疾病,其发病病因较多,认为化学性、物理性、免疫性及生物性等有害因素,反复持续作用于人体即可导致胃黏膜慢性炎症反应^[10-11]。

中医学认为慢性胃炎属“痞症”“胃脘痛”等范畴,多由饮食不节、脾胃气滞、脾胃虚弱、外感寒邪、升降失常等因素诱发^[14-16]。慢性胃炎病机主要包括 4 种,分别为湿(湿热、湿浊)、滞(气滞)、虚(气虚、阴虚、阳虚)、瘀(血瘀)等,或虚实相兼,或寒热错杂^[12-13]。本研究纳入患者病机为脾胃气虚、痰湿凝滞证,采用益气健脾化痰方治疗,方中生黄芪具有补

气固表、利水退肿功效,红参具有益气固脱功效,陈皮具有化痰、健脾和胃、理气和中、行气功效,姜半夏具有降逆止呕功效,当归具有补血和血、调经止痛功效,麸炒白术具有健脾益气、燥湿利水功效,炒酸枣仁具有镇静功效,丹参具有活血散瘀功效,远志具有祛痰消肿功效,龙眼肉具有补益心脾功效,炙甘草具有健脾益气功效,麸炒枳壳和醋香附具有理气宽中、行滞消胀功效,竹茹具有化痰止呕功效,北沙参具有祛痰止咳、养阴清肺功效,炒川楝子具有行气止痛功效。纵观全方可奏益气健脾胃、燥湿化痰之功效。本研究结果表明,观察组总有效率高于对照组,治疗后 Hp 阳性率低于对照组,治疗后胃脘胀满、胃脘疼痛、食后饱胀积分低于对照组,说明益气健胃化痰方联合兰索拉唑肠溶胶囊可提高疗效,减轻症状,降低 Hp 阳性。T 淋巴细胞是重要的一类免疫细胞,可直接介导细胞免疫力,且与机体免疫应答有直接关系。本研究表明,观察组治疗后 CD3⁺、CD4⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 高于对照组,说明益气健胃化痰方联合兰索拉唑肠溶胶囊可改善患者细胞免疫功能。

研究证实,炎性反应递质与胃肠道疾病发生、发展密切相关^[17]。IL-6 主要是由激活的上皮细胞、淋巴细胞及巨噬细胞分泌的多功能细胞因子,具有免疫增强作用和造血功能,参与炎症反应,且参与诸多病理生理过程。有学者研究报道显示,慢性胃炎患者血清 IL-6 水平明显升高,且随着病情严重程度水平上升越明显^[18]。IL-17 是促炎症反应的一种可溶性因子,是先天性免疫和获得性免疫的一种关键细胞因子,能促进机体局部产生趋化因子,刺激前列腺素 E₂ 和 IL-1 等,增强局部炎症反应。有研究报道显示,Hp 感染的胃黏膜 IL-17 的 mRNA 及蛋白水平明显上升^[19]。TGF-β₁ 是重要的免疫调节抑制,可抑制免疫活性细胞的增殖和分化,影响抗体和细胞因子的表达。有研究报道显示,胃癌的发生发展与 TGF-β₁ 密切相关^[20]。本研究表明,观察组治疗后 IL-6、IL-17 和 TGF-β₁ 水平低于对照组,说明益气健胃化痰方联合兰索拉唑肠溶胶囊可降低 IL-6、IL-17 和 TGF-β₁ 水平,减轻炎症反应。

综上所述,益气健胃化痰方联合兰索拉唑肠溶胶囊治疗慢性胃炎患者疗效显著,可增强患者细胞免疫功能,并减轻细胞炎症反应。

参考文献

[1] Sabry D, Ahmed R, Abdalla S, et al. Braf, Kras and Helicobacter pylori epigenetic changes-associated chronic gastritis in Egyptian patients with and without gastric cancer[J]. World J Microbiol Biotechnol,

2016,32(6):92.

- [2] Rahmani A, Moradkhani A, Hafezi AMR, et al. Association between serum levels of high sensitive C-reactive protein and inflammation activity in chronic gastritis patients[J]. Scand J Gastroenterol, 2016, 51(5):531-537.
- [3] Rubio CA. Increased Production of Lysozyme Associated with Bacterial Proliferation in Barrett's Esophagitis, Chronic Gastritis, Gluten-induced Atrophic Duodenitis(Celiac Disease), Lymphocytic Colitis, Collagenous Colitis, Ulcerative Colitis and Crohn's Colitis[J]. Anticancer Res, 2015, 35(12):6365-6372.
- [4] 陈丽萍. 中西医结合治疗慢性胃炎肝郁气滞证的临床研究[J]. 中国继续医学教育, 2017, 9(13):177-179.
- [5] Otsuka T, Tahara T, Nakamura M. Polymorphism rs7521584 in miR429 is associated with the severity of atrophic gastritis in patients with Helicobacter pylori infection[J]. Mol Med Rep, 2018, 18(2):2381-2386.
- [6] 王亚军, 吕永慧, 董晶. 中西医结合治疗慢性胃炎临床疗效及对患者生存质量的影响[J]. 山西中医, 2015, 31(10):13-16.
- [7] 王元英, 余久宁, 周习武, 等. 中西医结合治疗慢性胃炎患者幽门螺杆菌感染的疗效观察[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(14):3196-3198.
- [8] 中华医学会消化病学分会, 房静远, 刘文忠. 中国慢性胃炎共识意见(2012年, 上海)[J]. 中华消化杂志, 2013, 33(1):5-16.
- [9] 国家药品监督管理局. 中药新药临床研究指导原则[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002:74.
- [10] TMM H, Al-Najjar SI, Al-Zahrani IH, et al. Helicobacter pylori chronic gastritis updated Sydney grading in relation to endoscopic findings and H. pylori IgG antibody: diagnostic methods[J]. J Microsc Ultrastruct, 2016, 4(4):167-174.
- [11] Lapii GA, Bakarev MA, Nepomnyashchikh GI, et al. Structural Characteristics of Gastric Cell Populations in Chronic Gastritis and Chronic Hepatitis under Conditions of Helicobacter pylori Persistence[J]. Bull Exp Biol Med, 2016, 160(4):514-518.
- [12] 王睿哲. 中西医结合治疗慢性胃炎疗效观察[J]. 中医药学报, 2000, 28(1):28.
- [13] 周林华. 中西医结合治疗慢性胃炎的临床疗效[J]. 中国现代医生, 2016, 54(26):127-130.
- [14] 陈禹含, 李兆涵, 陈宏. 中西医结合治疗慢性胃炎的疗效分析[J]. 中医临床研究, 2015, 7(12):70-71.
- [15] 韩雪贞. 中西医结合治疗慢性胃炎患者幽门螺杆菌感染的效果观察[J]. 河南医学研究, 2016, 25(10):1817-1817.
- [16] 王富, 仲信生. 中西医结合治疗慢性胃炎疗效观察[J]. 内蒙古中医药, 2017, 36(10):71.
- [17] 刘志清, 艾耀伟. 胃苏颗粒联合三联疗法对慢性胃炎患者血清炎症因子的影响[J]. 湖北中医药大学学报, 2017, 19(4):24-27.
- [18] 刘利民. 复方黄连素对萎缩性胃炎的治疗效果及对 IL-6、IL-17 的影响[J]. 中国处方药, 2016, 14(12):7-7, 8.
- [19] 杨黎, 王超群. 黄连素治疗萎缩性胃炎的临床观察及其对 IL-6、IL-17 表达的影响[J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(2):467-469.
- [20] 马健, 王涛, 马春红, 等. 慢性胃炎病人 IL-17、IL-6 和 TGF-β₁ 的表达及意义[J]. 齐鲁医学杂志, 2013, 28(2):139-141, 144.

(2017-11-28 收稿 责任编辑:杨觉雄)