

紫稔止血汤联合奥美拉唑治疗消化性溃疡出血45例

郭亚蕾¹, 黄晓燕², 韦玉娜^{3*}

(1. 三亚市中医院, 海南 三亚 572000; 2. 广西中医药大学第一附属医院, 南宁 530023;
3. 广西中医药大学, 南宁 530001)

[摘要] 目的:观察紫稔止血汤联合奥美拉唑治疗消化性溃疡出血(PUB)的临床疗效及作用机制。方法:将90例PUB患者随机按数字表法分为对照组和中西医结合组各45例。对照组采用注射用奥美拉唑钠,40 mg/次,静脉滴注,1次/d。中西医结合组在对照组治疗的基础上采用紫稔止血汤内服。两组疗程均为7 d。记录出血停止时间,住院时间;进行治疗前后主要症状、体征评分;检测治疗前后血小板 α -膜颗粒蛋白(GMP-140),血栓素 B_2 (TXB₂),和6-酮前列腺素 $F_{1\alpha}$ (6-Keto-PGF_{1 α})水平。结果:经Ridit分析,中西医结合组临床疗效优于对照组($P < 0.05$);中西医结合组出血停止时间和平均住院时间均短于对照组($P < 0.01$);治疗后中西医结合组黑便、胃脘疼痛、倦怠乏力、头晕、心悸和面色等症状、体征评分均低于对照组($P < 0.01$);治疗后两组TXB₂水平升高,6-Keto-PGF_{1 α} 水平下降($P < 0.01$),治疗后对照组GMP-140变化不明显,中西医结合组GMP-140较治疗前升高($P < 0.01$);治疗后中西医结合组GMP-140和TXB₂水平高于对照组,6-Keto-PGF_{1 α} 水平低于对照组($P < 0.01$)。结论:紫稔止血汤联合奥美拉唑治疗消化性溃疡出血,能缩短止血时间和住院时间,能改善临床症状,其临床疗效优于奥美拉唑。

[关键词] 消化性溃疡出血;紫稔止血汤;奥美拉唑;血小板 α -膜颗粒蛋白;血栓素;前列腺素

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)08-0198-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015080198

Effect of Ziren Zhixue Decoction Combined Omeprazole in Treating 45 Patients with Peptic Ulcer Bleeding

GUO Ya-lei¹, HUANG Xiao-yan², WEI Yu-na^{3*} (1. Sanya Hospital of Traditional Chinese Medicine (TCM), Sanya 572000, China; 2. The First Affiliated Hospital of Guangxi University of TCM, Nanning 530023, China; 3. Guangxi University of TCM, Nanning 530001, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the curative efficacy and the mechanism of Ziren Zhixue decoction combined omeprazole in treating peptic ulcer bleeding (PUB). **Method:** Ninety patients with PUB were randomly divided into the control group (45 cases) and the combination group with traditional Chinese and Western medicine treatment (45 cases) by a random number table. Patients in the control group received 40 mg omeprazole injections by intravenous infusion once daily. Based on the treatment of the control group, patients in the combination group added Ziren Zhixue decoction. All patients in both two groups received 7 days of treatment. Hemostatic time and hospital stay were recorded. Before and after treatment, scores of the main symptoms and signs were graded. Levels of platelet α -granule membrane protein-140 (GMP-140), thromboxane B_2 (TXB₂) and 6-ketone prostaglandin $F_{1\alpha}$ (6-Keto-PGF_{1 α}) were detected. **Result:** The curative effects rate in the combination group was superior to that in the control group ($P < 0.05$). Besides, hemostatic time and hospital stay of the combination group were shorter than those of the control group ($P < 0.01$). The symptoms including melena, epigastric pain, lassitude, dizziness, palpitation, color of face, and the score of clinical signs in the combination group were inferior to those in the control group ($P < 0.01$). After treatment, TXB₂ level increased, 6-Keto-PGF_{1 α} level decreased in two groups ($P < 0.01$). GMP-140 change in the control group was not obvious, while the GMP-140 increased in the

[收稿日期] 20141113(231)

[基金项目] 广西卫生厅课题(Z2014129);广西中医药大学校级课题(P2012076);广西中医药大学中西医基础实验教学示范中心专项教学改革工程项目(J13146-23);广西中医药大学2014博士研究生教育发展项目(050140002)

[第一作者] 郭亚蕾,博士,主治医师,从事脾胃病临床与实验研究,Tel:133799902042,E-mail:770217837@qq.com

[通讯作者] *韦玉娜,博士,讲师,从事中西医结合脾胃病实验与临床研究,Tel:18978946361,E-mail:851545370@qq.com

combination group compared before the treatment ($P < 0.01$). GMP-140 and TXB₂ levels in the combination group were higher than those in the control group, while 6-Keto-PGF_{1 α} level was lower than that in the control group ($P < 0.01$). **Conclusion:** Ziren Zhixue decoction combined omeprazole could reduce hemostatic time and hospital stay, improve clinical symptoms in treating patients with PUB. Its clinical curative effect is superior to using Western medicine treatment alone.

[Key words] peptic ulcer bleeding; Ziren Zhixue decoction; omeprazole; platelet α -granule membrane protein; thromboxane; prostaglandin

消化性溃疡出血(PUB)是上消化道出血的主要原因,也是消化性溃疡最常见的、潜在生命危险的急性并发症^[1]。本病以呕血或(和)黑便为主要症状,大部分为轻、中度,自限性出血,部分患者表现为持续性出血。内镜下治疗是急性溃疡性出血的首选方法,但临床使用也有局限性,给内镜治疗造成许多困难,因此临床对于轻、中度出血仍以内科药物治疗为主,西医主要采用质子泵抑制剂(PPI)等抑酸药物进行治疗,临床广泛使用,但副反应也明显^[2-3]。

PUB属中医学“吐血”、“便血”范畴。笔者认为海南省属于热带季风气候,湿热重,湿热困脾,胃中积热,热伤胃络,热迫血妄行所致。同时,海南人喜嚼槟榔,槟榔内含槟榔次碱,长期食用对胃黏膜有刺激作用,进而导致发病。紫稔止血汤是我科临床治疗上消化道出血的经验方,具有清热凉血、化瘀止血之功。本研究观察了紫稔止血汤联合奥美拉唑治疗上消化道出血的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2013年9月—2014年9月于三亚市中医院和广西中医药大学第一附属医院消化内科的90例患者作为研究对象,采用随机按数字表法分为对照组和中西医结合组各45例。对照组中男性34例,女性11例;年龄34~70岁,平均(42.5±15.3)岁;出血程度:轻度29例,中度16例;出血原因:胃溃疡13例,十二指肠球部溃疡20例,复合性溃疡12例。消化性溃疡病史2~15年,平均(7.2±4.9)年,既往有PUB史者26例。中西医结合组中男性33例,女性12例;年龄32~66岁,平均(41.7±16.2)岁;出血程度:轻度27例,中度18例;出血原因:胃溃疡11例,十二指肠球部溃疡23例,复合性溃疡11例。消化性溃疡病史1.5~17年,平均(7.9±5.2)年,既往有PUB史者29例。两组患者一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 诊断标准 消化性溃疡的西医诊断标准参照“消化性溃疡中西医结合诊疗共识意见(2011年天

津)”^[4]。PUB诊断需有上消化道出血依据:①吐血或黑便史;②头晕、心悸、虚弱、晕厥、口渴、尿少等;③大便潜血阳性;④血压、脉搏改变;⑤血红蛋白 $< 90 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$,红细胞压积 $< 28\%$ 。其中①②③必备可初步临床诊断,结合胃镜检查发现出血灶可明确诊断^[5]。

1.3 纳入标准 ①符合PUB诊断标准;②出血程度为轻、中度^[6];③年龄 ≤ 70 岁;④取得患者知情同意。

1.4 排除标准 ①其他原因如食管炎、胃炎、贲门黏膜撕裂综合征、食管胃底静脉曲张等所致的出血;②重度出血者;③合并严重的心、肺、肾、脑功能障碍者、精神病患者或肿瘤患者;④妊娠期及哺乳期患者;⑤过敏体质对多种药物过敏者。

1.5 治疗方法 两组基础治疗:根据病情给予禁食、输液、输血、补充血容量等基础治疗。对照组采用注射用奥美拉唑钠(阿斯利康制药有限公司,批准文号H20130623),40 mg/次,溶于100 mL 0.9%氯化钠注射液静脉滴注,1次/d。中西医结合组在对照组治疗的基础上采用紫稔止血汤,药物组成:裸花紫珠30 g,岗稔子15 g,凤尾草30 g。水煎煮浓缩至100 mL备用。30~50 mL/次,3~4次/d,口服。两组疗程均为7 d。

1.6 观察指标 ①出血停止时间,以首次大便隐血转阴时间为标准;②主要症状、体征评分,呕血,0分,无;2分,偶尔出现,出血量少;4分,3 d至少1次,出血量较多;6分,2 d至少1次以上,出血量大。黑便,0分,无;2分,偶尔有黑便;4分,黑便较多,每天1~3次;6分,黑便量多,每天4次以上。胃脘疼痛,0分,无;2分,偶感疼痛,程度较轻;4分,疼痛发作较频繁,尚可以忍受,不影响工作,每天疼痛 $< 2 \text{ h}$;6分,疼痛剧烈且持续时间长,每次至少半天,影响工作和休息。倦怠乏力,0分,无;2分,肢体感乏力,尚可坚持体力工作;4分,四肢感乏力,勉强能坚持日常生活;6分,全身无力,终日不愿活动。头晕,0分,无;1分,偶尔发生;2分,时有发生;3分,经常

发生。心悸,0分,无;1分,偶尔发生;2分,时有发生;3分,经常发生。面色,0分,正常;1分,淡白;2分,淡白无华;3分,苍白或萎黄。③记录住院天数;④血小板 α -膜颗粒蛋白(GMP-140)水平,血栓素₂(TXB₂)和6-酮前列腺素F_{1 α} (6-Keto-PGF_{1 α})采用放射免疫分析法检测,试剂盒由武汉汉博生物科技公司提供,批号20140741/20140536/20140625。

1.7 疗效标准^[5] 临床痊愈:1周内吐血或黑便停止,大便潜血连续3d阴性,出血伴随症状明显改善;显效:1周内吐血或黑便停止,大便潜血连续3d(+),出血伴随症状有所改善;有效:1周内吐血或黑便减少,大便潜血试验由强阳性转为(++),出血伴随症状略所改善;无效:治疗1周,出血不止。

1.8 统计学处理 数据分析采用SPSS 17.0 统计分析软件,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用t检验,等级资料采用Ridit分析,以P < 0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 经Ridit分析,中西医结合组临床疗效优于对照组,两组差异有统计学意义(P < 0.05),见表1。

2.2 两组出血停止时间和平均住院时间比较 中西医结合组出血停止时间和平均住院时间均短于对照组(P < 0.01),差异有统计学意义,见表2。

2.3 两组治疗前后主要症状、体征评分比较 治疗

表3 两组治疗前后主要症状、体征评分比较($\bar{x} \pm s, n = 45$)

组别	时间	呕血	黑便	胃脘疼痛	倦怠乏力	头晕	心悸	面色
对照	治疗前	3.8 ± 0.7	5.2 ± 0.6	4.2 ± 0.7	4.4 ± 0.9	1.7 ± 0.5	1.5 ± 0.4	2.0 ± 0.6
	治疗后	0.5 ± 0.3 ¹⁾	1.1 ± 0.4 ¹⁾	0.9 ± 0.3 ¹⁾	1.1 ± 0.4 ¹⁾	0.8 ± 0.2 ¹⁾	0.7 ± 0.3 ¹⁾	0.6 ± 0.2 ¹⁾
中西医结合	治疗前	3.9 ± 0.7	5.1 ± 0.7	4.1 ± 0.8	4.5 ± 0.8	1.8 ± 0.5	1.6 ± 0.5	1.9 ± 0.5
	治疗后	0.3 ± 0.2 ^{1,2)}	0.4 ± 0.2 ^{1,2)}	0.4 ± 0.2 ^{1,2)}	0.5 ± 0.3 ^{1,2)}	0.3 ± 0.1 ^{1,2)}	0.2 ± 0.1 ^{1,2)}	0.3 ± 0.1 ^{1,2)}

注:与本组治疗前比较¹⁾P < 0.01;与对照组治疗后比较²⁾P < 0.01。

表4 两组治疗前后GMP-140, TXB₂和6-Keto-PGF_{1 α} 水平比较($\bar{x} \pm s, n = 45$)

Table 4 Comparison of GMP-140, TXB₂ and 6-Keto-PGF_{1 α} for two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s, n = 45$)

组别	时间	GMP-140 /mg·L ⁻¹	TXB ₂ /ng·L ⁻¹	6-Keto-PGF _{1α} /ng·L ⁻¹
对照	治疗前	12.5 ± 3.4	108.9 ± 28.3	31.7 ± 7.8
	治疗后	13.6 ± 3.7	124.1 ± 32.5 ¹⁾	26.4 ± 7.5 ¹⁾
中西医结合	治疗前	12.3 ± 3.6	105.6 ± 30.6	32.6 ± 8.0
	治疗后	16.5 ± 4.3 ^{1,2)}	142.5 ± 41.9 ^{1,2)}	22.5 ± 5.3 ^{1,2)}

注:与本组治疗前比较¹⁾P < 0.01;与对照组治疗后比较²⁾P < 0.01。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison of clinical effects for two groups

组别	临床痊愈	显效	有效	无效
对照	22	14	5	4
中西医结合	33	8	3	1

表2 两组出血停止时间和平均住院时间比较($\bar{x} \pm s, n = 45$)

Table 2 Comparison of bleed stopping time and the average time of being in hospital for two groups($\bar{x} \pm s, n = 45$)

组别	出血停止时间	平均住院时间
对照	4.2 ± 0.8	9.3 ± 1.5
中西医结合	3.1 ± 0.7 ¹⁾	6.8 ± 1.4 ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾P < 0.01。

后两组呕血、黑便、胃脘疼痛、倦怠乏力、头晕、心悸和面色等症状、体征评分均比治疗前明显下降(P < 0.01),治疗后中西医结合组除呕血外,其他症状评分均低于对照组(P < 0.01),见表3。

2.4 两组患者治疗前后GMP-140, TXB₂和6-Keto-PGF_{1 α} 水平比较 治疗后两组TXB₂水平升高,6-Keto-PGF_{1 α} 水平下降(P < 0.01),治疗后对照组GMP-140变化不明显,中西医结合组GMP-140比治疗前升高(P < 0.01);治疗后中西医结合组GMP-140和TXB₂水平均高于对照组,6-Keto-PGF_{1 α} 水平低于对照组,见表4。

3 讨论

研究显示PUB的发生与性别(男性)、血型(O型血)、烟酒、溃疡大小及部位、非甾体类抗炎药等药物、气象因素等有关,其发生率约占消化性溃疡患者的20%~25%,近年的流行病学资料显示消化性溃疡发病率较以前呈下降趋势,但消化性溃疡并发出血的比例却有所上升,这可能与人口老龄化、非甾体类抗炎药抗凝药物的广泛应用有很大关系^[7]。

限于部分患者对PP制剂存在过敏性休克、心动过速、白细胞减少、肾损害、内分泌失调等严重不良反应^[2],近年来学者对中医药治疗PUB进行了广

泛探索,认为其病机在于血热、气虚、血瘀,乃热损伤脉络或破血妄行,血溢脉外,气机逆乱,血随其上逆而为吐血;瘀血内结,血不循经溢于脉外;或因气虚不能固摄血液于脉内而溢于脉外所致。诸多临床研究显示中药配合西药的中西医结合疗法临床疗效更为明显^[8-9]。

紫衄止血汤中裸花紫珠具有抗菌、止血、散瘀消肿之功效,用于各种炎症,跌打肿痛、风湿肿痛;外伤出血、肺结核咳血、胃肠出血等各种出血症的治疗。从中分离的成分主要有黄酮类、萜类、挥发油和酚类等,研究显示酚苷类化合物可能是止血活性成分,可能是通过影响内源性凝血途径来发挥止血作用^[10]。岗稔子甘涩,功能养血、止血,涩肠,固脱。用于产后或病后体虚诸症;用于劳伤咳血,鼻衄,便血,血崩,外伤出血等多种血症;其含黄酮苷、鞣质、挥发油、萜类化合物、花青素、多糖等多种活性成分,药理研究显示本品能促进血栓形成和血小板聚集,可能其机制为下调血小板环磷酸腺苷、环磷酸鸟苷和一氧化氮水平^[11-12]。凤尾草清热利湿、凉血止血、消肿解毒,主治痢疾、泄泻、带下、外伤出血等。药理研究显示凤尾草有明显的止血作用和升高血小板作用^[13]。三药合用清热凉血、化瘀止血,能迅速止血,并可补血,攻补兼施。

本研究结果表明紫衄止血汤联合奥美拉唑治疗PUB后出血停止时间和平均住院时间均短于对照组,治疗后患者黑便、胃脘疼痛、倦怠乏力、头晕、心悸和面色等症评分也低于对照组,其临床疗效优于单纯的西药治疗。

血小板 α -膜颗粒蛋白(GMP-140)主要分布于静止血小板的 α -颗粒膜上,血小板活化后随着 α -颗粒的释放,而迅速释放到血浆中去,是反映血小板活化程度的特异性指标。GMP-140能促使血小板的黏附及血小板的聚集,促使凝血加速。本研究显示紫衄止血汤能活化血小板,增加PUB患者GMP-140表达,促使血小板的黏附、聚集,从而发挥促凝血作用。

血栓素 A_2 (TXA_2)是目前已发现的最强的缩血管物质与血小板聚集剂之一,而前列环素 PGI_2 则具有较强的抑制血小板的聚集和舒张血管作用,二者处于动态平衡,是人体正常血液凝固的重要内稳机制。由于 TXA_2 和 PGI_2 半衰期很短,目前临床分别检测其代谢产物 TXB_2 和6-Keto- $PGF_{1\alpha}$ 变化以反映

体内二者的水平^[14]。本研究显示治疗后中西医结合组 TXB_2 水平高于对照组,6-Keto- $PGF_{1\alpha}$ 水平低于对照组,提示了紫衄止血汤能促进PUB患者血小板聚集,增强血管收缩,从而发挥止血、凝血功能。

[参考文献]

- [1] 陈灏珠.实用内科学[M].北京:人民卫生出版社,2005:1838-1840.
- [2] 张北平,谢庆平,赵喜颖.三黄泻心汤合十灰散治疗消化性溃疡出血的临床疗效分析[J].中华中医药学刊,2012,30(8):1896-1898.
- [3] 王子娟,张弋.奥美拉唑的不良反应[J].世界华人消化杂志,2014,22(6):842-845.
- [4] 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):733-737.
- [5] 李乾构,周学文.实用中医消化病学[M].北京:人民卫生出版社,2001:353-374.
- [6] 李兆申,湛先保.急性非静脉曲张性上消化道出血诊治指南(草案)[J].中华内科杂志,2005,44(1):77-80.
- [7] 刘新光.消化内科学[M].北京:人民卫生出版社,2009:24-25.
- [8] 克修尧,黄厚章.自拟方“胃血安”治疗消化性溃疡出血100例疗效观察[J].中华全科医学,2012,10(5):751-752.
- [9] 李晓林,冯伟勋,张毅之,等.自拟止血一号方治疗消化性溃疡出血的临床研究[J].现代消化及介入诊疗,2012,17(5):286-287.
- [10] 张洁,李宝泉,冯锋,等.裸花紫珠的化学成分及其止血活性研究[J].中国中药杂志,2010,35(24):3297-3301.
- [11] 陈涛,余楚国,夏雪奎,等.山稔子挥发油化学组成研究[J].中山大学学报:自然科学版,2007,46(6):135-137.
- [12] 李果明,沈毅华,刘文.桃金娘对颈动脉血栓形成的影响及其机制的实验研究[J].山东医药,2012,52(43):14-16.
- [13] 李燕,吴皓东.中药凤尾草止血作用的实验研究[J].新疆中医药,2012,30(5):50-51.
- [14] 李春华,任晓喧,嵇波,等.预先电针对实验性类痛经模型大鼠血浆血栓素 B_2 及6-酮-前列环素 $F_{1\alpha}$ 的影响[J].中华中医药杂志,2012,27(4):1038.

[责任编辑 何希荣]