

加味左金丸联合三联疗法对胃溃疡患者的疗效 及三叶因子与表皮生长因子的影响

侯凤霞^{1*}, 李坤^{2,3}, 张晓丽¹

(1. 山东省交通医院, 济南 250031; 2. 山东省医学科学院附属医院, 济南 250031;
3. 山东省医学科学院, 济南 250062)

[摘要] 目的:探讨加味左金丸联合三联疗法对胃溃疡(GU)的疗效及对血清三叶因子(TFF₂)及表皮生长因子(EGF)的影响。方法:将 80 例活动期 GU(肝胃郁热证)患者随机分为治疗组和对照组各 40 例。对照组口服奥美拉唑肠溶胶囊(20 mg/次,2 次/d),克拉霉素胶囊(0.25 g/次,2 次/d),阿莫西林胶囊(0.5 g/次,2 次/d)。治疗组在对照组基础上加用加味左金丸,6 g/次,2 次/d。两组疗程均为 4 周。观察肝胃郁热证积分、胃镜疗效及幽门螺旋杆菌(HP)清除率,并检测血清 TFF₂及 EGF 水平。结果:治疗组肝胃郁热证总积分及各症状评分均明显低于对照组($P < 0.01$);治疗组溃疡面积(0.17 ± 0.21) cm²,低于对照组的(0.28 ± 0.24) cm²($P < 0.05$);治疗组胃镜疗效总有效率 97.5%,对照组为 92.5%,无统计学差异;治疗组 HP 清除率为 84.8%,对照组清除率为 67.6%,治疗组优于对照组($P < 0.01$);两组治疗后 TFF₂、EGF 均较治疗前上升,治疗组 TFF₂、EGF 水平均明显高于对照组($P < 0.01$)。结论:加味左金丸提高血清中三叶因子可以显著提高三联疗法对胃溃疡的疗效,其作用机制可能与提高 TFF₂及 EGF 有关。

[关键词] 胃溃疡; 加味左金丸; 三叶因子; 表皮生长因子

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)15-0298-04

[doi] 10.11653/syfy2013150298

Efficacy of Combined Therapy of Jiawei Zuojin Pill and Triple Therapy for Gastric Ulcer and the Influence on Trefoil Factor and Epidermal Growth Factor

HOU Feng-xia^{1*}, LI Kun^{2,3}, ZHANG Xiao-li¹

(1. Shandong Provincial Hospital, Ji'nan 250311, China;

2. Affiliated Hospital of Shandong Provincial Academy of Medical Sciences, Ji'nan 250311, China;

3. Shandong Academy of Medical Sciences, Ji'nan 250062, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the efficacy of combined therapy of Jiawei Zuojin pill and triple therapy for gastric ulcer (GU) and the influence on trefoil factor (TFF2) and epidermal growth factor (EGF). **Method:** 80 patients with GU (the stagnated heat syndrome in the liver and stomach) were randomly divided into treated group ($n = 40$) and control group ($n = 40$). Patients in the control group received triple therapy, that is Omeprazole Enteric-coated capsules Azithromycin (20 mg, two times per day), Clarithromycin Capsules (0.5 g, two times per day) and Amoxicillin capsules (0.5 g, two times per day, oral). Jiawei Zuojin pill (6 g, two times per day) combined with triple therapy was administrated to patients in the treated group. The course is last for 4 weeks. The score of stagnated heat syndrome in the liver and stomach, eradication rate of Helicobacter pylori (HP), efficacy of endoscopy and TFF2 and EGF levels in Serum were observed. **Result:** The score of stagnated

[收稿日期] 20130321(106)

[基金项目] 山东省自然科学基金项目(ZR2009CL027)

[通讯作者] *侯凤霞,副主任医师,从事中西医结合治疗消化系统疾病的临床工作,Tel:15953188198,E-mail:52239346@qq.com

heat syndrome in the liver and stomach in the treated group was significantly lower than that of control group ($P < 0.01$). Ulcer area of treatment group (0.17 ± 0.21) cm^2 was significantly lower than that of control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in total efficiency between treated group (97.5%) and control groups (92.5%). Curative effect of TCM syndromes in the treated group were significantly better than the control group ($P < 0.01$). Eradication rate of HP of the treated group (84.8%) was better than that of the control group (67.6%) ($P < 0.01$). After treatment, TFF2 and EGF levels in treatment group were significantly higher than that of the control group, though levels of the two cytokines in both group increased. **Conclusion:** Jiawei Zuojin pill can significantly improve the curative effect of triple therapy for gastric ulcer, the mechanism may be related to the increasing of TFF2 and EGF.

[**Key words**] gastric ulcer; Jiawei Zuojin pill; trefoil factor 2; epidermal growth factor

胃溃疡(gastric ulcer, GU)是消化系统的常见病、多发病,具有病程长、易复发的特点。流行病学调查表明,我国的发病率约为10%^[1],年发病率约0.85%^[2]。随着病因学及药物开发研究的进展,目前公认的三联疗法使GU的近期愈合率显著提高,但停药后一年内复发率高达60%~80%^[3]。加味左金丸具有疏肝和胃之功,笔者以其配合西医三联治疗GU取得了较好的临床效果,本研究进一步观察其治疗GU的疗效及作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 80例患者均来自2011年4月-2012年12月本院门诊及住院的GU患者,随机按数字法分为对照组和治疗组各40例。对照组男22例,女18例;年龄(42.4 ± 10.8)岁;病程为2~10年,平均(4.5 ± 2.9)年;胃镜检查:胃窦部溃疡17例,胃角部溃疡14例,胃体部溃疡5例,胃底部溃疡4例;HP阳性者34例。治疗组男23例,女17例;年龄(42.9 ± 11.2)岁;病程为2~11年,平均(4.6 ± 3.1)年;胃镜检查:胃窦部溃疡16例,胃角部溃疡16例,胃体部溃疡5例,胃底部溃疡3例;HP阳性者33例。两组年龄、性别、病程、病变部位、HP感染等比较差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 中西医诊断标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^[4] ①长期反复发生的周期性、节律性的慢性上腹部疼痛,应用碱性药物可缓解;②上腹部有局限性深在压痛;③内窥镜检查可见到活动期溃疡。

1.2.2 肝胃郁热证辨证标准^[4] 主症:①胃脘灼痛;②痛势急迫;③口干口苦;④吞酸嘈杂;⑤烦躁易怒。次症:①渴喜凉饮;②便秘;舌质红,苔黄,脉弦数。主证具备2项,次证1项结合舌脉可确诊。

1.3 纳入标准 ①符合GU西医诊断标准;②中医

辨证为肝胃郁热证者;③年龄在18~65岁者;④1周内电子内镜证实为胃溃疡活动期;⑤2周内未服用与本病相关药物的;⑥受试者知情同意。

1.4 排除标准 ①内窥镜证实为穿凿性溃疡,胃溃疡合并重度异型增生者;②妊娠和准备妊娠的妇女,哺乳期妇女;③有合并心脑血管、肺、肾、内分泌、血液系统严重的原发病、精神病患者。

1.5 治疗方法 对照组采用三联用药:①奥美拉唑肠溶胶囊(山东罗欣药业股份有限公司,批号613011037)20 mg/次,2次/d;②克拉霉素片(莱阳江波制药有限公司,批号1301051),0.25 g/次,2次/d;③阿莫西林胶囊(香港奥美制药有限公司,批号1207126),0.5 g/次,2次/d。治疗组在对照组的基础上加用加味左金丸(北京同仁堂制药有限公司,批号20120472),口服,6 g/次,2次/d。两组疗程均为4周。

1.6 观察指标

1.6.1 中医症状、体征^[4] 治疗前后各1次。①胃脘灼痛 0分:无疼痛;2分:轻度疼痛,尚可忍受,对工作、生活无明显影响;3分:中度疼痛,较难忍受,对工作、生活有较大影响;4分:重度疼痛,无法忍受,对工作、生活有严重影响。②口干口苦 0分:无;1分:稍感口干口苦;2分:口干口苦;3分:明显口干口苦。③吞酸嘈杂 0分:无;1分:偶尔出现吐酸,1~2次/d;2分:多次出现吐酸,3~4次/d,吐酸欲呕;3分:频繁出现吐酸,5次/d,吐酸欲呕。④烦躁易怒 0分:无;1分:偶尔出现心烦;2分:多次出现心烦,欲发怒,但尚能自我控制;3分:频繁出现烦躁,伴发怒,情绪不够稳定。⑤渴喜凉饮 0分:无;1分:偶尔出现口渴;2分:多次出现口渴,欲饮凉水;3分:频繁出现口渴,喜饮凉水。⑥便秘 0分:无;1分:轻度便秘,对工作、生活无明显影响;2分:中度便秘,对工作、生活有较大影响;3分:重度便秘,对

工作、生活有严重影响。

1.6.2 幽门螺旋杆菌检查 取溃疡周围黏膜组织,活检快速尿素酶试验检测 HP,治疗前后各 1 次。

1.6.3 电子胃镜检查及其病理组织学检查 常规胃镜下于溃疡边缘钳取 2 块活检标本,用于 HP 和病理检测,治疗前后各 1 次。

1.6.4 血清三叶因子(TFF₂)及表皮生长因子(EGF)水平测定 试剂盒由武汉优尔科技股份有限公司提供,采用 ELISA 法。清晨休息 10 min,空腹抽取 4 mL 静脉血,抗凝,4 ℃ 离心 15 min,分离血清和血浆,置 -80 ℃ 冰箱保存,治疗前后各 1 次。

1.7 疗效标准

1.7.1 胃镜疗效判定标准^[4] 临床痊愈:溃疡灶完全消失,无明显水肿,仅局部轻度充血;显效:溃疡灶基本消失,仍有炎症表现;有效:溃疡灶大的面积

缩小 >50%;无效:未达到有效标准者。

1.7.2 证候疗效标准^[4] 临床痊愈:症状、体征消失或基本消失,症候积分减少 >95%;显效:症状、体征明显改善,症候积分减少 >70%;有效:症状、体征均有好转,症候积分减少 >30%;无效:症状、体征均无明显改善,甚或加重,症候积分减少不足 30%。

1.8 统计学处理 采用 SPSS 15.0 统计分析软件,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 *t* 检验,等级资料比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后肝胃郁热证评分变化比较 治疗后治疗组肝胃郁热证总积分及各症状评分均明显低于对照组,差异显著($P < 0.01$),见表 1。

表 1 两组治疗前后肝胃郁热证评分变化比较($\bar{x} \pm s, n = 40$)

组别	时间	胃脘灼痛	口干口苦	吞酸嘈杂	烦躁易怒	渴喜凉饮	便秘	总积分
对照	治疗前	4.82 ± 0.71	1.88 ± 0.46	1.81 ± 0.45	1.79 ± 0.48	1.72 ± 0.40	1.51 ± 0.42	10.47 ± 2.18
	治疗后	1.14 ± 0.52 ¹⁾	0.85 ± 0.30 ¹⁾	0.66 ± 0.32 ¹⁾	0.75 ± 0.27 ¹⁾	0.69 ± 0.31 ¹⁾	0.65 ± 0.28 ¹⁾	4.31 ± 0.96 ¹⁾
治疗	治疗前	4.87 ± 0.74	1.92 ± 0.45	1.78 ± 0.46	1.76 ± 0.51	1.75 ± 0.43	1.56 ± 0.45	10.44 ± 2.15
	治疗后	0.58 ± 0.25 ^{1,2)}	0.32 ± 0.22 ^{1,2)}	0.28 ± 0.16 ^{1,2)}	0.27 ± 0.18 ^{1,2)}	0.25 ± 0.22 ^{1,2)}	0.31 ± 0.21 ^{1,2)}	1.79 ± 0.84 ^{1,2)}

注:与治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$;与对照组比较¹⁾ $P < 0.01$ (表 4 同)。

2.2 两组胃镜疗效比较 治疗组溃疡面积由治疗前(0.85 ± 0.68) cm² 降到治疗后的(0.17 ± 0.21) cm²,对照组由(0.85 ± 0.68) cm² 降到(0.28 ± 0.24) cm²,治疗后治疗组溃疡面积小于对照组($P < 0.05$)。

治疗组总有效率 97.5%,对照组为 92.5%,差异无统计学意义;治疗组 16 痊愈中 S2 期 9 例,对照组 13 例痊愈中 S2 期 6 例,差异无统计学意义,见表 2。

表 2 两组胃镜疗效比较($n = 40$)

组别	痊愈 /例	显效 /例	有效 /例	无效 /例	总有效率 /%
对照	13	18	6	3	92.5
治疗	16	18	5	1	97.5

2.3 两组中医证候疗效比较 经卡方检验,治疗组中医证候疗效优于对照组,差异显著($\chi^2 = 7.83$, $P < 0.01$),见表 3。

2.4 两组 HP 清除率比较 治疗组治疗前 33 例 HP 阳性,治疗后 5 例 HP 阳性,清除率为 84.8%;对照组治疗前 34 例 HP 阳性,治疗后 11 例 HP 阳性,

表 3 两组中医证候疗效比较

组别	治愈 /例	显效 /例	有效 /例	无效 /例	总有效率 /%
对照	12	13	9	6	85.0
治疗	21	14	4	1	97.5 ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.01$ 。

清除率为 67.6%;对照组清除率低于治疗组,差异显著($P < 0.01$)。

2.5 两组治疗前后血清 TFF₂、EGF 水平比较 两组治疗后 TFF₂、EGF 均治疗前上升,治疗后治疗组 TFF₂、EGF 水平均明显高于对照组,差异显著($P < 0.01$),见表 4。

表 4 两组治疗前后血清 TFF₂、EGF 水平比较($\bar{x} \pm s, n = 40$)

组别	时间	TFF ₂ /μg·L ⁻¹	EGF/ng·L ⁻¹
对照	治疗前	2.39 ± 0.25	248.4 ± 29.6
	治疗后	4.85 ± 0.47 ¹⁾	478.6 ± 65.8 ¹⁾
治疗	治疗前	2.47 ± 0.22	251.7 ± 31.5
	治疗后	6.32 ± 0.64 ^{1,2)}	583.5 ± 72.4 ^{1,2)}

3 讨论

GU 的发病机制较为复杂,目前尚未完全阐明。

多数学者认为主要与胃黏膜的攻击因子(如 HP 感染、胃酸和胃蛋白酶、非类固醇类抗炎药等)和保护因子(前列腺素、表皮生长因子、等)之间失衡有关。西药治疗近期疗效显著,但仍然存在副作用大,依从性较差,易出现细菌耐药,联合用药 HP 根除率变异率较大,难以达到理想效果等诸多缺点^[5-6]。

现代中医学者根据本病的临床表现将其归属中医学“胃脘痛”、“吞酸”、“胁痛”、“痞症”范畴,多因饮食不节损伤脾胃,或肝郁气滞、情志不畅致肝胃不和而引发本病^[7]。《素问六元正纪大论》载:“木郁之发,民病胃脘当心而痛”,明确指出胃痛发病与肝郁有关。《素问·至真要大论》曰:“少阳之胜,相火盛也。热客于胃而上行,则为烦心心痛、目赤欲呕、呕酸善饥”。说明因饮食饥饱失节或不洁,嗜食辛辣肥甘之品,或过食生冷寒凉食物,或酗酒吸烟,滋生湿热而损伤胃膜,湿热侵袭胃腑,导致胃痛、呕酸、呕恶等诸证发生。近来中医证候的流行病学调查显示^[8],GU 活动期患者中毒热证(胃脘疼痛、烦躁、反酸、口干、嘈杂、口苦,患者舌色多红,舌苔多偏黄)出现的频率为 83.99%,非毒热证仅占 16.01%,提示了临床医生应注重从热毒论治。

加味左金丸由左金丸(黄连、吴茱萸)加黄芩、柴胡、木香、香附、郁金、白芍、青皮、枳壳、陈皮、延胡索、当归、甘草组成,方中以左金丸清泻肝火,降逆止呕,黄芩配黄连苦寒泻火;以柴胡疏肝散(柴胡、陈皮、香附、白芍、枳壳、甘草)疏肝解郁,行气止痛,加木香、郁金、青皮、延胡索以加强行气止痛之功;又以当归配柴胡,白芍以柔肝缓急。纵观众全方共奏疏肝、泻肝、柔肝、行气止痛,宽中和胃之功。本组资料显示在三联疗法治疗的基础上,加味左金丸能明显减轻患者临床症状、体征,提高中医证候疗效,能提高 HP 清除率,说明三联疗法联合加味左金丸对 GU(肝胃郁热)证可进一步提高临床疗效。

溃疡愈合是一个十分复杂的过程,受多种因子及其受体的调控。TFF₂ 是一种新肽,在维持胃肠黏膜屏障和黏膜损伤后上皮修复过程中起重要作用,研究显示表明胃中 TFF₂ 有助于减少黏液凝胶的酸化,产生稠厚的黏液凝胶,从而增加上皮细胞的 pH 值,在胃中 TFF₂ 可能影响黏液凝胶层的酸渗透,减少酸从胃腔向上皮的反流,因而避免上皮遭受酸的侵害^[9],从而起到保护胃黏膜的作用,促进破损胃肠黏膜愈合^[10]。溃疡的愈合以及愈合质量与胃黏膜

EGF 及其受体的表达密切相关,EGF 是一种在细胞增殖和分化中起重要作用的分子^[11],具有抑制胃酸分泌,增加胃黏膜血流量,增加黏膜细胞的 DNA、RNA 及蛋白质的合成,促进胃黏膜上皮细胞增殖,又能促进表面上皮细胞透明质酸酶的合成、成纤维细胞生长以及胶原产生的作用,从而有利于溃疡的愈合^[12]。本研究中加味左金丸组治疗后患者血清 TFF₂ 和 EGF 水平显著升高,提示了加味左金丸能升高 GU 患者血清 TFF₂ 和 EGF 水平,从而有利于溃疡的愈合,这可能是加味左金丸治疗 GU 重要的作用机制。

[参考文献]

- [1] 危北海,张万岱,陈治水. 中西医结合消化病学[M]. 北京:人民卫生出版社,2003:363.
- [2] 艾民. 消化性溃疡相关致病因素协同致病性分析[J]. 中国老年学杂志,2010,30(1):177.
- [3] 陈灏珠. 实用内科学[M]. 12 版. 北京:人民卫生出版社,2005:1866.
- [4] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[S]. 北京:中国医药科技出版社,2002:140.
- [5] 郭晓芳,韩树堂. 中西医疗治胃溃疡概况[J]. 浙江中西医结合杂志,2010,20(3):197.
- [6] 吕冠华,包永欣,李海泉,等. 健脾清热化痰中药对胃溃疡愈合质量影响的实验研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2009,15(11):63.
- [7] 赵熠,魏运姣. 加味乌贝散联合三联疗法治疗胃溃疡 70 例临床疗效分析[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(14):284.
- [8] 王垂杰,李晓斌,喻明,等. 胃溃疡活动期中医证候的临床流行病学调查[J]. 中国中西医结合消化杂志,2011,19(2):74.
- [9] 余果宇,张勇,张云. 三叶因子的研究进展[J]. 山西医科大学学报,2011,42(1):87.
- [10] COOK G A, THIM L, YEOMANS N D, et al. Oral human spasmolytic polypeptide protects against aspirin-induced gastric injury in rats[J]. J Gastroenterol Hepatol,1998,13(4):363.
- [11] 贺建华. 生长因子在消化性溃疡愈合中的作用[J]. 国外医学. 消化系统分册,2003,23(1):12.
- [12] 包永欣,吕冠华,赵金婷,等. 健脾清热化痰药对胃溃疡大鼠表皮生长因子及其受体表达的影响[J]. 中国中医药信息杂志,2009,16(12):35.

[责任编辑 蔡仲德]