

复方田七胃痛片联合四联疗法治疗难治性消化性溃疡的临床研究

李志涵

辽宁省人民医院 消化内科, 辽宁 沈阳 110016

摘要: **目的** 探讨复方田七胃痛片联合以埃索美拉唑镁肠溶片为基础的四联疗法治疗难治性消化性溃疡的临床疗效。**方法** 选择2013年3月—2015年3月辽宁省人民医院消化内科收治的消化性溃疡患者149例,随机分为对照组(75例)和治疗组(74例)。对照组口服埃索美拉唑镁肠溶片20 mg/次,2次/d;果胶铋胶囊3粒/次,3次/d;克拉霉素片0.5 g/次,2次/d;阿莫西林胶囊1 g/次,2次/d。治疗组在对照组的基础上口服复方田七胃痛片4片/次,3次/d。8周后评价疗效。比较临床疗效、镜下疗效、幽门螺杆菌的消除情况以及胃窦黏膜一氧化氮(NO)和内皮素(ET)水平。**结果** 治疗组临床疗效的有效率、显效率分别为97.30%、86.49%,对照组的有效率、显效率分别为85.33%、66.67%,两组比较的差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗组的镜下疗效有效率为98.65%,高于对照组(90.67%),两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗组的根除率(91.89%)高于对照组(76.00%),两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后两组NO水平升高,ET水平下降,与治疗前比较差异均具有统计学意义($P < 0.01$);与对照组比较,治疗组NO水平上升,ET水平下降,两组差异具有统计学意义($P < 0.01$)。**结论** 复方田七胃痛片联合以埃索美拉唑镁肠溶片为基础的四联疗法具有较好的临床疗效,加快溃疡愈合,消除幽门螺杆菌,其机制可能与提高胃窦黏膜NO水平、降低ET水平有关。

关键词: 复方田七胃痛片;埃索美拉唑镁肠溶片;四联疗法;难治性消化性溃疡;NO;ET

中图分类号: R985 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2015)07-0862-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2015.07.024

Clinical study of Compound Tianqi Weitong Tablets combined with quadruple therapy in treatment of refractory peptic ulcer

LI Zhi-han

Department of Gastroenterology, The People's Hospital of Liaoning Province, Shenyang 110016, China

Abstract: Objective To investigate the clinical curative effect of Compound Tianqi Weitong Tablets combined with quadruple therapy based on Esomeprazole Magnesium Enteric-coated Tablets in treatment of refractory peptic ulcer. **Methods** Patients (149 cases) with refractory peptic ulcer from Department of Gastroenterology in The People's Hospital of Liaoning Province from March 2013 to March 2014 were randomly divided into control and treatment groups, with 75 and 74 cases, respectively. The patients in the control group were given quadruple therapy based on *po* administration with Esomeprazole Magnesium Enteric-coated Tablets, 20 mg/time, twice daily; Bismuth Pectin Capsules, 3 capsules/time, three times daily; Clarithromycin Tablets 0.5 g/time, twice daily; Amoxicillin Capsules 1 g/time, twice daily. The patients in the treatment group were *po* administered with Tianqi Weitong Tablets on the basis of the control group, 4 tablets /time, three times daily. Patients in both groups were treated for 8 weeks. The clinical efficacies, efficacies under microscope, and elimination of *Helicobacter pylori* between two groups were observed after treatment. At the same time, the levels of NO and ET in gastric antrum mucosa of two groups were compared. **Results** The effective rate and obvious effective rate of clinical efficacies in the treatment group were 97.30% and 86.49%, respectively, and those in the control group were 85.33% and 66.67%, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). The effective rate of efficacy under microscope in the treatment group was 98.65%, above 90.67% of the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). The eradication rate in the treatment group (91.89%) was above that of the control group (90.67%), and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, levels of NO in two groups were significantly increased, but those of ET were significantly reduced, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.01$). Compared with the control group,

收稿日期: 2015-05-25

作者简介: 李志涵(1975—),女,副主任医师,硕士,从事消化病方面的研究。Tel:13998283415 E-mail:lzh7667@sina.com

levels of NO in the treatment group increased, but those of ET decreased, and there was significant difference between two groups ($P < 0.01$). **Conclusion** Compound Tianqi Weitong Tablets combined with quadruple therapy based on Esomeprazole Magnesium Enteric-coated Tablets has the good clinical effect in treatment of refractory peptic ulcer, can accelerate refractory peptic ulcer healing, eliminate *H. pylori*, and its mechanism may related to improvement of NO levels and reduction of ET levels in gastric antrum mucosa.

Key words: Compound Tianqi Weitong Tablets; Esomeprazole Magnesium Enteric-coated Tablets; quadruple therapy; refractory peptic ulcer; NO; ET

难治性消化性溃疡易复发、病程长,是临床常见消化系统疾病。Malfetheiner等^[1]认为,溃疡难治的原因在于患者胃中幽门螺杆菌持续阳性的消化性溃疡;胃酸分泌受停药影响而出现反跳或服用高效抑酸药物时出现壁细胞受体的重新调节,使胃酸分泌反而增加;吸烟、饮酒等致溃疡因素长期存在且患者依从性差;溃疡并发霉菌感染、霉菌治疗不及时等。因此许多学者^[2-3]认为,单纯化学药治疗难治性消化性溃疡可能会导致幽门螺杆菌耐药,治疗效果不佳。传统中医药对免疫调节、脾胃不和、气血亏虚等症具有优势,尤其在改善肠道微环境、抗幽门螺杆菌方面效果更为明显^[4]。因此本研究在埃索美拉唑镁肠溶片为基础的四联疗法常规治疗的基础上联用复方田七胃痛片对难治性消化性胃溃疡患者进行了治疗,取得满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2013年3月—2015年3月辽宁省人民医院消化内科收治的消化性溃疡患者149例,男87例,女62例,年龄20~60岁,平均年龄(43.9±9.4)岁,病程1~10年,平均病程(6.3±2.2)年。其中胃溃疡患者60例,十二指肠溃疡49例,复合型溃疡27例,多发性溃疡13例。

难治性消化性溃疡诊断标准参考《实用内科学》标准^[5]及中华中医药学会脾胃病分会《消化性溃疡中医诊疗共识意见》^[6]:患者胃病史>1年;患者使用内科标准三联或四联连续治疗3个月以上溃疡仍未痊愈或停止治疗后1年内仍复发;内镜下溃疡属A期,且溃疡面面积在2 cm²以上,深度在1 cm以上;患者胃脘疼痛并伴有泛酸、嗝气、痞闷胀满等症状。

纳入标准 符合诊断标准,年龄20~60岁,患者了解研究意义并知情同意。

排除标准 胃肠及幽门手术史;梗阻、穿孔等严重并发症;胃癌、十二指肠癌等恶性肿瘤患者;肝、肾功能障碍患者;依从性差者及可能的试验药

物过敏者。

伦理学标准 研究得到我院临床药物试验中心(GCP)伦理委员会批准,符合赫尔辛基宣言,对患者收益大于潜在的风险。患者对此均表示知情同意并签署同意书。

1.2 分组

患者随机分为对照组和治疗组。随机方法:患者就诊后先评估其是否符合纳入、排除标准,如果符合,则按照其入组顺序,以事先制定好的随机数字表进行分组,奇数进入实验组,偶数进入对照组。治疗组74例,其中男性43例,女性31例,年龄20~60岁,平均年龄(44.2±10.2)岁,病程1~10年,平均病程(6.4±1.7)年;胃溃疡30例,十二指肠溃疡24例,复合型溃疡14例,多发性溃疡6例;对照组75例,其中男性44例,女性31例,年龄20~60岁,平均年龄(43.7±11.1)岁,病程1~10年,平均病程(6.2±3.2)年;胃溃疡30例,十二指肠溃疡25例,复合型溃疡13例,多发性溃疡7例。两组患者在年龄、性别、溃疡分布等各指标上差异无统计学意义,具有良好的可比性。

1.3 治疗方法

对照组均给予埃索美拉唑镁肠溶片为基础的四联药物治疗,口服埃索美拉唑镁肠溶片(阿斯利康制药有限公司,规格20 mg/片,批号20130102)20 mg/次,2次/d;果胶铋胶囊(浙江昂利康制药有限公司,规格:以铋计50 mg,批号130103)3粒/次,3次/d;克拉霉素片(长春远大奥制药有限公司,规格0.25 g/片,批号121132)0.5 g/次,2次/d;阿莫西林胶囊(石家庄市华新药业有限责任公司,规格0.25 g/粒,批号20130208)1 g/次,2次/d。连续服用1周后将埃索美拉唑镁肠溶片减半,维持治疗3周,2个周期为1个疗程。治疗组在对照组的基础上口服复方田七胃痛片(桂林三金药业股份有限公司,规格0.5 g/片,批号120709)4片/次,3次/d,服用时间为其他药物服用后30 min。8周后评价疗效。停药30 d后复查。

1.4 临床疗效评价

参考《消化性溃疡中医诊疗共识意见》(2009, 深圳)^[6]将临床疗效分为 3 个等级。显效: 治疗 1 周后患者的临床症状明显减轻, 甚至消失; 有效: 治疗 4 周后临床症状减轻; 无效: 8 周内无明显的治疗效果。

有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

显效率 = 显效 / 总例数

1.5 镜下疗效评价

参考《消化性溃疡中医诊疗共识意见》(2009, 深圳)^[6]将胃镜下疗效分为 4 个等级, 痊愈: 镜下溃疡面消失, 疤痕形成; 显效: 溃疡面减少 50% 以上; 有效: 溃疡面减小 30% 及以上; 无效: 溃疡面无明显改善。

有效率 = (痊愈 + 显效 + 有效) / 总例数

1.6 幽门螺杆菌的消除情况

在治疗 8 周复查胃镜时, 取胃窦部黏膜进行尿素酶试验判断幽门螺杆菌的消除情况, 以 (-) 为清除, 计算清除率。停药 30 d 后在进行尿素酶检测, (-) 则表示根除, 计算根除率。

清除率 = 清除例数 / 总例数

根除率 = 根除例数 / 总例数

1.7 一氧化氮 (NO) 和内皮素 (ET) 的测定

采用 ELISA 法对胃窦黏膜进行 NO 和 ET 测定。抽取空腹血 5 mL, 3 000 r/min 离心后收集血清, Thermo Multiskan MK3 全自动酶标仪进行检测, 按说明书操作。

1.8 不良反应监测

对所有患者进行肝肾功能监测, 每两周监测一次大常规, 并随时注意报告其出现恶心、呕吐等消化道不良反应及其他可能危害。

1.9 统计学分析

数据分析以 SPSS 21.0 软件包完成。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 描述, 独立样本 *t* 检验进行比较; 疗效比较以秩和检验完成。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗组临床疗效的有效率、显效率分别为 97.30%、86.49%, 对照组的有效率、显效率分别为 85.33%、66.67%, 治疗组均高于对照组, 两组比较的差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组镜下疗效比较

治疗组镜下疗效的有效率为 98.65%, 高于对照组 90.67%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组幽门螺杆菌消除情况比较

两组清除率差异无统计学意义, 但治疗组的根除率 (91.89%) 高于对照组 (76.00%), 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组 NO 和 ET 比较

治疗后两组 NO 水平升高, ET 水平下降, 与治疗前比较差异均具有统计学意义 ($P < 0.01$); 与对照组比较, 治疗组 NO 水平上升, ET 水平下降, 两组差异具有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效	有效率/%
对照	75	50	14	11	85.33
治疗	74	64	8	2	97.30**

与对照组比较: ** $P < 0.01$

** $P < 0.01$ vs control group

表 2 两组镜下疗效比较

Table 2 Comparison on efficacies under microscope between two groups

组别	n/例	痊愈	显效	有效	无效	有效率/%
对照	75	52	10	6	7	90.67
治疗	74	67	6	0	1	98.65**

与对照组比较: ** $P < 0.01$

** $P < 0.01$ vs control group

表3 两组幽门螺杆菌消除情况比较

Table 3 Comparison on elimination of *H. pylori* between two groups

组别	n/例	清除情况		根除情况	
		清除例数/例	清除率/%	根除例数/例	根除率/%
对照	75	72	96.00	57	76.00
治疗	74	73	98.65	68	91.89**

与对照组比较: ** $P < 0.01$

** $P < 0.01$ vs control group

表4 两组NO和ET比较

Table 4 Comparison on NO and ET between two groups

组别	n/例	观察时间	NO/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	ET/($\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)
对照	75	治疗前	22.57 \pm 10.28	532.38 \pm 29.47
		治疗后	32.42 \pm 9.32**	436.78 \pm 27.37**
治疗	74	治疗前	21.54 \pm 7.38	512.47 \pm 34.28
		治疗后	87.83 \pm 10.61**▲▲	102.77 \pm 41.24**▲▲

与同组治疗前比较: ** $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较: ▲▲ $P < 0.01$

** $P < 0.01$ vs same group before treatment; ▲▲ $P < 0.01$ vs control group after treatment

2.5 两组不良反应及复发情况比较

治疗过程中两组患者肝肾功能和血常规未见明显异常, 两组均出现2例恶心, 对症处理后缓解, 未影响后续治疗。停药30 d后复查, 治疗组2例(2.70%)复发, 对照组7例(9.33%)复发, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

3 讨论

消化性溃疡是由多因素所导致的慢性疾病, 其病因并未完全阐明。文献报道^[7]多认为幽门螺杆菌感染与消化性溃疡的发生和复发具有密切关系。目前, 多数消化性溃疡经正规抗幽门螺杆菌治疗1个疗程后即可痊愈, 但仍有少部分患者可能由于幽门螺杆菌耐药、清除不彻底、生活节奏不规律、饮食不合理、心理紧张焦虑等因素, 溃疡壁纤维化不能完全愈合, 导致难治性溃疡。患者可出现反复的呃逆、腹痛、上腹胀满感等不适, 甚至造成消化道穿孔或出血, 严重影响了患者的生活质量。对难治性消化性溃疡, 保护消化道黏膜、抑制胃酸分泌、减少幽门螺杆菌耐药、提高其清除率和根除率是治疗的关键。辽宁省人民医院消化内科在2013年3月—2015年3月接诊了149例难治性消化性溃疡, 均已排除继发因素, 其主要病因可能为幽门螺杆菌根除不彻底及胃酸分泌过多导致。

质子泵抑制剂是目前治疗消化道溃疡的最为有效的治疗药物。研究中选择埃索美拉唑镁肠溶片进

行治疗。它可以抑制细胞壁 $\text{H}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ 酶活性, 从而使胃酸分泌降低; 同时, 它可以对幽门螺杆菌感染的消化道细胞产生抗氧化性损伤, 从而引起细胞的凋亡, 增强抗菌药物对幽门螺杆菌的清除和杀灭作用。Hsu等^[8]认为, 埃索美拉唑镁肠溶片口服5 d后, 胃内pH值大于4的时间仍在12 h以上。而同时应用胶体果胶铋可以保护黏膜, 减少耐药的发生。埃索美拉唑镁在饭前服用, 可以减少就餐后胃壁细胞胃酸的分泌, 使餐后服用的阿莫西林和克拉霉素能够处于合适的酸度环境, 从而发挥最佳的杀菌效果。目前以埃索美拉唑镁为基础的四联抗溃疡治疗的效果已得到了多数学者^[9]的认可, 在消化性溃疡尤其是难治性消化性溃疡的治疗中具有较高价值。

以四联疗法作为治疗的基础, 保证了患者的基本利益, 是医学伦理学价值的体现。本研究在四联疗法的基础上增加了复方田七胃痛片。复方田七胃痛片由三七、吴茱萸、延胡索、白芍、香附等组成, 具有理气化痰、温中健脾、制酸止痛的功效。在动物实验中已证实, 复方田七胃痛片对胃黏膜具有保护作用, 可以明显提高溃疡大鼠的黏膜愈合程度^[10]。本研究的结果也显示, 四联疗法联合复方田七胃痛片治疗后, 无论是从患者主观感受, 还是从临床症状, 以及胃镜下观察都显示溃疡愈合情况良好, 患者临床症状明显减轻。同时结果也显示, 虽然在治疗后两组患者幽门螺杆菌清除率差异无统计学意义

义,但停药 30 d 后治疗组幽门螺杆菌根除率高于对照组,同时,治疗组复发率低于对照组,也说明中西药联合治疗更有助于保护溃疡患者的消化道黏膜,提高四联用药的杀菌、抑菌效果。

从胃窦黏膜的 NO 和 ET 检测可以看出,治疗组 NO 水平升高,ET 水平降低。NO 具有抑制血小板黏附、舒张平滑肌、扩张血管的作用。在溃疡状态下,NO 的扩血管作用可以为溃疡面提供更多的能量和血液,起到促进溃疡愈合的作用^[11]。Masuda 等^[12]对 ET 的研究则显示,ET 具有较强缩血管效应,ET 水平的增加,可导致黏膜损伤,成为黏膜致溃疡因子。与单纯四联用药比较,联合复方田七胃痛片后可以看到明显的 NO 升高和 ET 下降,说明中西医结合治疗能够改善黏膜血流,促进上皮再生,维护黏膜的完整性,具有良好的治疗效果。

综上本研究证实复方田七胃痛片联合以埃索美拉唑镁为基础的四联疗法对难治性消化性溃疡具有良好的治疗作用,但由于本研究随访时间仅为停药后 30 d,对结论是否可以推论到远期复发仍过于保守。希望有更大样本量、更长随访期的前瞻性研究对中西医结合治疗的效果进行评价,以探讨更为有效的难治性消化性溃疡治疗方案。

参考文献

- [1] Malfetheiner P, Chan F K L, McColl K E L. Peptic ulcer disease [J]. *Lancet*, 2009,374(9699):1449-1461.
- [2] Pan S, Liao C H, Lien G S, *et al*. Histological maturity of healed duodenal ulcer and ulcer recurrence after treatment with omeprazole or cimetidine [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 1994, 9(Suppl 1): S84-S87.
- [3] Wong S H, Sung J J. Management of GI emergencies: peptic ulcer acute bleeding [J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2013, 27(5): 639-647.
- [4] Kawano S, Tsji S. Role of mucosal blood flow: a conceptional review in gastric mucosal injury and protection [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2000, 15 (Suppl): D1-D6.
- [5] 陈灏珠. 实用内科学 [M]. 第13版. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 1867.
- [6] 中华中医药学会脾胃病分会. 《消化性溃疡中医诊疗共识意见》(2009, 深圳) [J]. *中医杂志*, 2010, 51(10): 941.
- [7] Scheiman J M, Devereaux P J, Herlitz J, *et al*. Prevention of peptic ulcers with esomeprazole in patients at risk of ulcer development treated with low-dose acetylsalicylic acid: a randomised, controlled trial (OBERON) [J]. *Heart*, 2011, 97(10): 797-802.
- [8] Hsu P I, Lai K H, Liu C P. Esomeprazole with clopidogrel reduces peptic ulcer recurrence, compared with clopidogrel alone, in patients with atherosclerosis [J]. *Gastroenterology*, 2011, 140(3): 791-798.
- [9] Kuipers E J, Sung J J, Barkun A, *et al*. Safety and tolerability of high-dose intravenous esomeprazole for prevention of peptic ulcer rebleeding [J]. *Adv Ther*, 2011, 28(2): 150-159.
- [10] 张学智, 李超波, 梁文郁, 等. 复方田七胃痛胶囊改善大鼠胃粘膜损伤的实验研究 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2006, 12(12): 910-912.
- [11] Wink D A, Mitchell J B. Chemical biology of nitric oxide: Insights into regulatory, cytotoxic, and cytoprotective mechanisms of nitric oxide [J]. *Free Radic Biol Med*, 1998, 25(4/5): 434-456.
- [12] Masuda E, Kawano S, Nagano K, *et al*. Endogenous nitric oxide modulates ethanol-induced gastric mucosal injury in rats [J]. *Gastroenterology*, 2013, 108(1): 58-64.