

安胃疡胶囊联合四联疗法治疗难治性消化性溃疡的临床研究

周 娥

重庆市开县人民医院, 重庆 405400

摘要: **目的** 探讨安胃疡胶囊联合四联疗法治疗难治性消化性溃疡的临床疗效。**方法** 选取2015年3月—2016年3月在重庆市开县人民医院接受治疗的难治性消化性溃疡患者94例,随机分为对照组和治疗组,每组各47例。对照组给予四联疗法治疗,治疗组在对照组的基础上口服安胃疡胶囊,0.4 g/次,4次/d。两组患者均连续用药4周。观察两组患者临床疗效,同时比较两组治疗前后血清一氧化氮(NO)、内皮素(ET)、血管内皮生长因子(VEGF)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TGF- α)水平,幽门螺杆菌(HP)清除率的变化情况。**结果** 治疗后,对照组和治疗组的总有效率分别为85.11%、97.87%,两组总有效率比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组患者血清ET、IL-6、TGF- α 水平均显著降低,而NO、VEGF水平显著升高,同组治疗前后差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组这些观察指标改善程度优于对照组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,对照组和治疗组HP根除率分别为80.85%、95.74%,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 安胃疡胶囊联合四联疗法治疗难治性消化性溃疡具有显著的临床疗效,可明显改善血清细胞因子水平,提高HP根除率,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 安胃疡胶囊;埃索美拉唑镁肠溶片;胶体果胶铋胶囊;克拉霉素片;阿莫西林胶囊;难治性消化性溃疡;四联疗法;幽门螺杆菌;临床疗效;血清学指标

中图分类号: R975 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2016)08-1197-04

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2016.08.017

Clinical study on Anweiyang Capsules combined with quadruple therapy in treatment of refractory peptic ulcer

ZHOU E

The People's Hospital of Kaixian County in Chongqing, Chongqing 405400, China

Abstract: Objective To explore the clinical effect of Anweiyang Capsules combined with quadruple therapy in treatment of refractory peptic ulcer. **Methods** Patients (94 cases) with refractory peptic ulcer in the People's Hospital of Kaixian County in Chongqing from March 2015 to March 2016 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 47 cases. The patients in the control group were given quadruple therapy. The patients in the treatment group were administered with Anweiyang Capsules on the basis of the control group, 0.4 g/time, four times daily. Each group was treated for 4 weeks. After treatment, the clinical effect was evaluated, the changes of serum NO, ET, VEGF, IL-6, TGF- α levels, and HP eradication rate in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical effect in the control and treatment groups were 85.11% and 97.87%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, serum ET, IL-6, and TGF- α level in two groups were significantly decreased, NO and VEGF levels were increased, the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). The observation indexes in treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). The HP eradication rates in the control and treatment groups were 80.85% and 95.74%, respectively, and the difference was statistically significant between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Anweiyang Capsules combined with quadruple therapy has the good clinical effect in treatment of refractory peptic ulcer, can significantly improve the serum cytokine levels and the HP eradication rate, which has a certain clinical application value.

Key words: Anweiyang Capsules; Esomeprazole Magnesium Enteric-coated Tablets; Colloidal Bismuth Pectin Capsules; Clarithromycin Tablets; Amoxicillin Capsules; refractory peptic ulcer; quadruple therapy; HP; clinical effect; serological index

收稿日期: 2016-04-24

作者简介: 周 娥(1982—),女,主治医师,研究方向为消化内科。Tel: 13452726127 E-mail: zhoue1982@163.com

难治性消化性溃疡是一种特殊的消化性溃疡,具有病程长、易复发等特点,极易并发穿孔、出血、梗阻,甚至癌变,严重影响患者生活质量^[1]。单纯西药治疗难治性消化性溃疡易发生幽门螺杆菌(HP)耐药,影响治疗效果,而中药在调节机体免疫、气血亏虚及脾胃不和等症上具有独到的优势,特别在改善肠道微环境及抗 HP 等方面优势更为明显^[2]。埃索美拉唑镁肠溶片可抑制细胞壁 H^+-K^+-ATP 酶活性,具有降低胃酸分泌、促进胃黏膜组织再生和修复等作用^[3]。该药在饭前服用,可以减少就餐后胃壁细胞分泌胃酸,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。胶体果胶铋可以保护黏膜,减少耐药的发生。安胃疡胶囊具有抑制胃酸分泌、提高机体免疫力、改善胃黏膜微循环、抗 HP 感染及修复损伤胃黏膜等多种作用^[4]。因此本研究采用胃疡胶囊联合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胃溃疡,取得了满意的效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2015 年 3 月—2016 年 3 月在重庆市开县人民医院接受治疗的难治性消化性溃疡患者 94 例为研究对象,所有患者均符合难治性消化性溃疡诊断标准^[5]。其中男 48 例,女 46 例;年龄 25~65 岁,平均年龄(45.72±3.29)岁;病程 1~12 年,平均病程(7.65±1.21)年;胃溃疡 33 例,十二指肠溃疡 27 例,复合型溃疡 19 例,多发性溃疡 15 例。

排除标准:严重肝肾功能障碍者;既往有胃、肠手术史者;伴有消化道穿孔、梗阻的严重并发症者;妊娠及哺乳期妇女;患有消化道恶性肿瘤者;对研究药物过敏的患者;近期应用过与本研究相类似药物,对研究结果有影响者;未签署知情同意协议书者。

1.2 药物

埃索美拉唑镁肠溶片由 AstraZeneca AB 生产,规格 20 mg/片,产品批号 20150112;胶体果胶铋胶囊由浙江昂利康制药有限公司生产,规格 50 mg/粒,产品批号 150103;克拉霉素片由长春远大国奥制药有限公司生产,规格 0.25 g/片,产品批号 150215;阿莫西林胶囊由石家庄市华新药业有限责任公司生产,规格 0.25 g/粒,产品批号 20150209;安胃疡胶囊由惠州市九惠制药股份有限公司生产,规格 0.2 g/粒,产品批号 150116。

1.3 分组及治疗方法

随机分为对照组和治疗组,每组各 47 例。对照组男 25 例,女 22 例;年龄 26~65 岁,平均年龄(45.69±3.27)岁;病程 2~12 年,平均病程(7.61±1.18)年;胃溃疡 17 例,十二指肠溃疡 13 例,复合型溃疡 9 例,多发性溃疡 8 例。治疗组男 23 例,女 24 例;年龄 25~65 岁,平均年龄(45.63±3.25)岁;病程 1~12 年,平均病程(7.58±1.16)年;胃溃疡 16 例,十二指肠溃疡 14 例,复合型溃疡 10 例,多发性溃疡 7 例。两组患者一般临床资料间比较差异没有统计学意义,具有可比性。

对照组采用四联疗法:口服埃索美拉唑镁肠溶片,20 mg/次,2 次/d;口服胶体果胶铋胶囊,150 mg/次,3 次/d;口服克拉霉素片,0.5 g/次,2 次/d;口服阿莫西林胶囊,1 g/次,2 次/d。治疗组在对照组的基础上口服安胃疡胶囊,0.4 g/次,4 次/d。两组患者均连续用药 4 周。

1.4 疗效评价^[6]

痊愈:临床症状及体征全部消失,胃镜下溃疡面消失,周围炎症消失,有瘢痕形成;显效:临床症状及体征较前明显改善,胃镜下溃疡面积减少超过 50%;有效:临床症状及体征较前有所好转,30%≤胃镜下溃疡面积减少<50%;无效:临床症状及体征没有改善,溃疡面积也没有好转。

$$\text{总有效率} = (\text{痊愈} + \text{显效} + \text{有效}) / \text{总例数}$$

1.5 观察指标

采用酶联免疫吸附法检测两组患者治疗前后血清一氧化氮(NO)、内皮素(ET)、血管内皮生长因子(VEGF)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TGF- α)水平。胃镜检查取胃窦黏膜进行尿素酶实验,计算 HP 根除率。

1.6 不良反应

对治疗过程中可能出现的皮肤瘙痒、腹泻、恶心、呕吐等不良反应情况进行比较。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 19.0 统计软件对研究中得到的数据进行统计学分析。两组计数资料比较采用 χ^2 检验,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较用 t 检验。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

治疗后,对照组痊愈 21 例,显效 14 例,有效 5 例,无效 7 例,总有效率为 85.11%;治疗组痊愈 36 例,显效 10 例,有效 0 例,无效 1 例,总有效

率为 97.87%，两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 1。

2.2 两组患者血清学指标比较

治疗后两组患者血清 ET、IL-6、TGF- α 水平均较治疗前明显降低，而血清 NO、VEGF 水平则明显升高，同组治疗前后差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)；

且治疗组这些观察指标的改善程度优于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 2。

2.3 两组患者 HP 根除率比较

治疗后，对照组和治疗组幽门螺杆菌根除率分别为 80.85%、95.74%，两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	47	21	14	5	7	85.11
治疗	47	36	10	0	1	97.87*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 47$)

Table 2 Comparison on serological indexes before two groups ($\bar{x} \pm s, n = 47$)

组别	观察时间	NO/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	ET/($\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	VEGF/($\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$)	IL-6/($\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$)	TGF- α /($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)
对照	治疗前	21.66 \pm 6.31	525.86 \pm 25.47	4.18 \pm 1.12	23.52 \pm 2.86	3.55 \pm 0.54
	治疗后	43.21 \pm 8.73*	234.78 \pm 18.55*	4.65 \pm 1.21*	11.47 \pm 1.38*	2.32 \pm 0.34*
治疗	治疗前	21.67 \pm 6.28	526.17 \pm 25.52	4.23 \pm 1.16	23.45 \pm 2.82	3.53 \pm 0.52
	治疗后	87.76 \pm 9.15* \blacktriangle	104.18 \pm 12.54* \blacktriangle	5.46 \pm 1.25* \blacktriangle	9.43 \pm 1.25* \blacktriangle	1.22 \pm 0.25* \blacktriangle

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $\blacktriangle P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\blacktriangle P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组幽门螺杆菌根除率比较

Table 3 Comparison on HP eradication rate between two groups

组别	n/例	HP 根除/例	HP 根除率/%
对照	47	38	80.85
治疗	47	45	95.74*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.4 不良反应发生情况

两组患者在治疗过程中均未出现皮肤瘙痒、腹泻、恶心、呕吐等药物相关不良反应。

3 讨论

消化性溃疡是消化系统的常见病和多发病，而难治性消化性溃疡属于一种特殊的消化性溃疡。临床上对其治疗的关键在于抑制胃酸分泌、保护消化道黏膜、减少 HP 耐药、提高 HP 根除率^[7]。

埃索美拉唑镁肠溶片通过抑制细胞壁 $\text{H}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶活性降低胃酸分泌，还可以改善微循环，增加胃黏膜血流量，升高胃黏膜电位，使得胃黏膜结构完整性得以保护，促进胃黏膜组织再生和修复。此外，还可抗 HP 感染消化道细胞的氧化性损伤，

进而促进细胞凋亡，增强药物对 HP 的清除作用^[3]。同时应用胶体果胶铋可以保护黏膜，减少耐药的发生。目前以埃索美拉唑镁为基础的四联抗溃疡疗法的效果已得到了多数学者的认可，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^[8]。安胃疡胶囊是以甘草黄酮类化合物为主要成分的中药制剂，具有抑制胃酸分泌、提高机体免疫力、改善胃黏膜微循环、抗 HP 感染及修复损伤胃黏膜等多种作用^[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胃疡胶囊治疗难治性消化性胃溃疡，取得了满意的治疗效果。

难治性消化性溃疡的发生与发展有许多细胞因子参与其中。IL-6 是由巨噬细胞、淋巴细胞和上皮细胞等产生的一种白细胞趋化因子，是炎症反应的重要递质，在炎症反应中表现为对多种细胞的促炎作用和诱导急性反应蛋白生成，在消化性溃疡的发生中扮演重要角色^[9]。TNF- α 是由单核 - 巨噬细胞合成和分泌的，具有杀伤和抑制肿瘤细胞、抗感染、增强中性粒细胞吞噬功能、促进 T 细胞增殖和分化等多种生物活性，TNF- α 为炎症标志物之一，病原

体的刺激触发细胞因子的级联反应, 导致中性粒细胞和单核细胞等黏附和浸润^[10]。ET 是血管收缩因子, 血清 ET 水平的增加可致使黏膜发生损伤^[8]。VEGF 可特异性的作用于血管内皮细胞, 起维持血管完整性、提高血管通透性和促进血管生成的作用, 在消化性溃疡的发病中具有重要保护性作用^[11]。NO 为舒血管因子, 具有抑制血小板激活、聚集, 扩张血管和舒张平滑肌等作用, 可以为溃疡面提供血液供应, 利于溃疡的快速愈合^[12]。

本研究中, 治疗后两组患者血清 ET、IL-6、TGF- α 水平均较同组治疗前明显降低, 而血清 NO、VEGF 水平均升高, 但治疗组上述指标改善的更显著, 两组比较差异具有统计学意义。除此之外, 对照组与治疗组的总有效率分别为 85.11%、97.87%; HP 根除率分别为 80.85%和 95.74%, 两组总有效率和 HP 根除率比较差异具有统计学意义。

综上所述, 安胃疡胶囊联合四联疗法治疗难治性消化性溃疡疗效显著, 可明显改善血清细胞因子水平, 提高 HP 根除率, 值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 陈灏珠. 实用内科学 [M]. 第 13 版. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 1867.
- [2] Kawano S, Tsji S. Role of mucosal blood flow: a conceptional review in gastric mucosal injury and protection [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2000, 15 (S1): 1-6.
- [3] 钟捷. 埃索美拉唑 - 奥美拉唑的左旋异构体的药效及药代动力学 [J]. *中华消化杂志*, 2003, 23(5): 306-307.
- [4] 薛连才. 安胃疡胶囊在消化性溃疡中的治疗效果及其对胃泌素水平变化的探讨 [J]. *中国美容医学*, 2012, 21(7): 221-222.
- [5] 莫剑忠, 江石湖, 萧树东. 江绍基胃肠病学 [M]. 第 2 版. 上海: 上海科学技术出版社, 2014: 526-526.
- [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): 941-941.
- [7] 赵荣莱. 难治性消化性溃疡的治疗 [J]. *中国中西医结合脾胃杂志*, 2000, 8(5): 306-307.
- [8] 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.
- [9] 余柏林, 刘重贞, 余开森, 等. 消化性溃疡患者 HP 感染与 IL-6、IL-8 活性的关系 [J]. *中国内镜杂志*, 1997, 3(6): 3-4.
- [10] 姚莉亚, 徐立. 消化性溃疡患者血清 C 反应蛋白和肿瘤坏死因子 α 水平测定的临床意义 [J]. *现代消化及介入诊疗*, 2008, 13(3): 214-216.
- [11] 赵志奋. 难治性胃溃疡组织中 VEGF 表达的检测及意义 [J]. *中外医疗*, 2008, 27(19): 11-13.
- [12] 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.