

胃疡宁丸联合瑞巴派特片治疗胃溃疡活动期的临床研究

赵兴彬¹, 申民强²

1. 中国人民解放军联勤保障部队第九八九医院 急诊科, 河南 平顶山 467000

2. 中国人民解放军联勤保障部队第九八九医院 消化内科, 河南 平顶山 467000

摘要: **目的** 探讨胃疡宁丸联合瑞巴派特片治疗胃溃疡活动期患者的临床疗效。**方法** 选取2018年1月—2018年12月在中国人民解放军联勤保障部队第九八九医院治疗的胃溃疡活动期患者124例, 随机分为对照组和治疗组, 每组各62例。对照组口服瑞巴派特片, 0.1 g/次, 3次/d。治疗组在对照组基础上口服胃疡宁丸, 3.0 g/次, 3次/d。两组患者均治疗8周。观察两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者幽门螺杆菌(Hp)根除率及血清C反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、白细胞介素-8(IL-8)、胃泌素(GAS)、生长抑素(SS)、血管内皮生长因子(VEGF)和前列腺素E₂(PGE₂)水平。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组临床有效率分别为79.03%和93.55%, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 对照组Hp根除率为77.42%, 显著低于治疗组的91.94%, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者血清CRP、PCT、IL-8、GAS、SS水平均显著降低($P < 0.05$), 而VEGF和PGE₂水平显著升高($P < 0.05$), 且治疗组这些血清指标明显好于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 胃疡宁丸联合瑞巴派特片治疗胃溃疡活动期有更高的溃疡愈合率及幽门螺杆菌根除率, 能有效的降低血清炎症因子。

关键词: 胃疡宁丸; 瑞巴派特片; 胃溃疡; 幽门螺杆菌; 降钙素原; 胃泌素; 前列腺素E₂

中图分类号: R975 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2019)11-3314-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.11.026

Clinical study on Weiyangning Pills combined with Rebamipide Tablets in treatment of active gastric ulcer

ZHAO Xing-bin¹, SHEN Min-qiang²

1. Department of Emergency, the 989 Hospital of the Joint Logistics Support Force of the Chinese People's Liberation Army, Pingdingshan 467000, China

2. Department of Digestive Medicine, the 989 Hospital of the Joint Logistics Support Force of the Chinese People's Liberation Army, Pingdingshan 467000, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical effects of Weiyangning Pills combined with Rebamipide Tablets in treatment of active gastric ulcer. **Methods** Patients (124 cases) with active gastric ulcer in the 989 Hospital of the Joint Logistics Support Force of the Chinese People's Liberation Army from January 2018 to December 2018 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 62 cases. Patients in the control group were *po* administered with Rebamipide Tablets, 0.1 g/time, three times daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Weiyangning Pills on the basis of the control group, 3 g/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 8 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the Hp eradication rates, and serum levels of CRP, PCT, IL-8, GAS, SS, VEGF, and PGE₂ in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy and in the control and treatment groups was 79.03% and 93.55%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the Hp eradication rate in the control group was 77.42%, which was significantly lower than 91.94% in the treatment group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of CRP, PCT, IL-8, GAS, SS, VEGF, and PGE₂ in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), but VEGF and PGE₂ levels were significantly increased ($P < 0.05$), and these serum indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Weiyangning Pills combined with Rebamipide Tablets in treatment of active gastric ulcer

收稿日期: 2019-05-19

作者简介: 赵兴彬, 主要从事消化道疾病的防治。E-mail: xingbin989@126.com。

has the higher ulcer healing rate and Hp eradication rate, can decrease the serum inflammatory factor.

Key words: Weiyangning Pills; Rebamipide Tablets; gastric ulcer; Hp; PCT; GAS; PGE2

胃溃疡是指发生在胃角、胃窦、贲门等部位的溃疡,为消化性溃疡的一种^[1]。主要致病因素为幽门螺杆菌(Hp)感染、非甾体类抗炎药(NASIDS)使用、胃酸和胃蛋白酶的过度激活和分泌等。目前主要的治疗方案包括质子泵抑制剂(PPI)抑制胃酸分泌,抗生素根除Hp以及药物保护胃黏膜。在胃溃疡的发生发展中,患者血清中炎症因子、肽类激素、生化因子水平可随病情发生相应改变,一定程度上体现疾病的分期进展及转归预后,而胃镜下观察溃疡愈合情况则是判断疗效的金标准。瑞巴派特具有对胃溃疡的抑制作用及促进治愈的作用,亦可保护胃黏膜、促进胃黏膜细胞再生、抑制炎症细胞浸润,广泛应用于胃溃疡的治疗^[2]。胃疡宁丸温中散寒、理气止痛、制酸止血,主要应用于胃脘胀痛或刺痛,呕吐泛酸,具有增强胃黏膜修复,抗胃溃疡的功效^[3],还具有抑制幽门螺杆菌的作用^[4]。本研究选取中国人民解放军联勤保障部队第九八九医院收治的124例胃溃疡活动期患者为研究对象,以探讨胃疡宁丸联合瑞巴派特片治疗胃溃疡的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取2018年1月—2018年12月中国人民解放军联勤保障部队第九八九医院收治的124例胃溃疡活动期患者作为研究对象,均符合《中药新药临床研究指导原则》中活动期(A期)胃溃疡的诊断标准^[5]。其中男72例,女52例;年龄44~71岁,平均年龄(57.68±3.17)岁。胃镜下分期:68例A1期,56例A2期。患者在知情、自愿的前提下同意参加本次临床研究,并签订知情同意书。

纳入标准:确诊为胃溃疡活动期;检验确诊含有幽门螺杆菌;4周内未使用过任何抗菌药物;既往无H₂受体阻滞剂或PPI服用史;没有进行过胃肠道手术;无药物过敏。

排除标准:妊娠和哺乳期妇女;有胃穿孔、幽门梗阻及活动性大出血等严重并发症;有食管、胃、十二指肠手术史;既往长期使用H₂受体阻滞剂或PPI;4周内服用过抗菌药物;伴有不同程度肝肾功能不全;对本研究使用药物过敏。

1.2 药物

胃疡宁丸由广州白云山陈李济药厂有限公司生

产,规格3.0 g/丸,产品批号20170914、20180205;瑞巴派特片由浙江大冢制药有限公司生产,规格为0.1 g/片,产品批号20171017、20180109。

1.3 分组及治疗方法

将所有患者随机分为对照组和治疗组,每组各62例。对照组男35例,女27例;年龄44~72岁,平均年龄(58.27±5.58)岁;胃镜下分期:36例A1期,26例A2期。治疗组男37例,女25例,年龄47~68岁,平均年龄(56.24±4.67)岁;胃镜下分期:32例A1期,30例A2期。两组患者一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

两组患者均给予规范化根除幽门螺杆菌基础治疗方案。对照组口服瑞巴派特片,0.1 g/次,3次/d。治疗组在对照组的基础上口服胃疡宁丸,3.0 g/次,3次/d。两组患者均治疗8周。

1.4 疗效评价标准

参照《消化性溃疡的中西医结合诊治方案》制定的疗效判定标准^[6]。临床治愈:患者症状全部消失,溃疡疤痕愈合或无痕迹愈合,Hp根除。显效:患者主要症状消失,溃疡达愈合过程期(H2),Hp根除。有效:患者症状有所减轻,溃疡达愈合过程期(H1),Hp减少。无效:患者症状、内镜及Hp检查均无好转者。

总有效率=(临床治愈+显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 Hp根除率 于胃窦、胃体各取1块活检标本,行快速尿素酶试验。两部位Hp均为阴性则确定为Hp根除。

Hp根除率=复查胃镜Hp阴性例数/总例数

1.5.2 炎症因子相关指标 分别在治疗前后抽取患者空腹静脉血8 mL,采用荧光定量法检测血清降钙素原(PCT)水平,采用散射比浊法检测血清CPR水平,采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测白细胞介素-8(IL-8)水平。

1.5.3 肽类激素 分别在治疗前后抽取患者空腹静脉血6 mL,采用放射免疫法测定胃泌素(GAS)、生长抑素(SS)水平。

1.5.4 生化因子 分别在治疗前后抽取患者空腹静脉血6 mL,4℃下3 000 r/min离心5 min,分离提取血清,置于-20℃保存待测,采用酶联免疫吸附

法(ELISA)检测血管内皮生长因子(VEGF)、前列腺素E₂(PGE₂)水平。

1.6 不良反应观察

密切观察患者在治疗过程中是否出现不良反应,包括恶心、呕吐、皮疹、肝功能异常等,并对不良反应事件及时处理和记录。

1.7 统计学方法

采用SPSS 20.0软件分析,采用 t 检验及 χ^2 检验,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组临床治愈11例,显效26例,有效12例,无效13例,总有效率为79.03%;治疗组临床治愈17例,显效32例,有效9例,无效4例,总有效率为93.55%,两组临床有效率比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组血清炎症因子水平比较

治疗后,两组患者CRP、PCT、IL-8水平均显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义

($P < 0.05$);且治疗后治疗组CRP、PCT、IL-8水平降低更明显,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

2.3 两组血清GAS和SS水平比较

治疗后,两组患者GAS、SS水平均显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗后治疗组GAS、SS水平明显低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表3。

2.4 两组血清VEGF和PGE₂水平比较

治疗后,两组患者VEGF、PGE₂水平均显著升高,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗后治疗组VEGF、PGE₂水平比对照组降低更明显,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表4。

2.5 两组Hp根除率比较

治疗后复查胃镜,对照组Hp根除48例,根除率为77.42%。治疗组Hp根除57例,根除率为91.94%,两组Hp根除率比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表5。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	临床治愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	62	11	26	12	13	79.03
治疗	62	17	32	9	4	93.55*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组血清炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on serum inflammatory factor levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	CRP/(mg·dL ⁻¹)		PCT/(ng·mL ⁻¹)		IL-8/(ng·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	62	9.6±2.1	5.2±1.4*	2.75±1.19	0.28±0.71*	137.9±31.2	78.05±11.5*
治疗	62	9.8±2.5	2.1±0.7* [▲]	2.33±0.81	0.09±0.54* [▲]	146.6±28.6	42.91±18.2* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表3 两组血清GAS和SS水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on serum GAS and SS levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	GAS/(ng·L ⁻¹)		SS/(ng·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	62	133.8±8.37	88.02±6.4*	48.2±5.1	16.9±2.8*
治疗	62	134.6±9.02	65.24±7.1* [▲]	47.6±5.6	9.5±3.2* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表4 两组血清 VEGF 和 PGE2 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on serum VEGF and PGE2 levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	VEGF/(pg·mL ⁻¹)		PGE2/(pg·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	62	95.1±6.3	115.7±8.4*	58.8±7.8	75.4±5.9*
治疗	62	96.8±6.6	137.1±7.7*▲	58.5±8.2	89.3±5.4*▲

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

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

表5 两组 Hp 根除率比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 5 Comparison on Hp eradication rates between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	Hp 根除/例	Hp 根除率/%
对照	62	48	77.42
治疗	62	57	91.94*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.6 两组不良反应比较

在治疗过程中, 两组患者均未出现严重的不良反应事件, 治疗组 1 例患者用药后出现皮疹, 停药后自行恢复。

3 讨论

胃溃疡主要临床表现为上腹部疼痛, 疼痛多在餐后 1 h 内出现, 经 1~2 h 后逐渐缓解, 直至下餐进食后再复现上述节律, 还可伴有烧心、反酸、嗝气、纳差、呕吐、贫血等, 不仅影响患者的生活质量, 还易发生癌变^[7]。由于受饮食文化影响, 国内人们习惯共餐模式, 导致 Hp 感染发生率高, 而 Hp 感染是引起胃炎的关键致病因素之一。在胃炎的基础上, 易罹患胃溃疡, 而长期未规范治疗则可能促进胃黏膜肠化, 从而发展胃癌, 俗称“胃炎-胃溃疡-胃癌”三部曲, 如何防治溃疡的发生及癌变, 是目前胃溃疡治疗的重点。

胃疡宁丸由白术、乌药、赤芍、白芨、甘草等药材组成, 有研究显示胃疡宁丸可有效抑制幽门螺杆菌^[4], 其通过抑制损伤因子及增加黏膜防御的作用, 对胃溃疡有明显疗效^[3], 还能缩短出血时间及凝血时间, 具有明显的止血作用^[8]。瑞巴派特为一种黏膜保护剂, 其通过促进 PGE2 产生, 可抑制炎症因子、拮抗自由基等作用而促进胃黏膜的修复^[9]。临床研究显示瑞巴派特片对胃溃疡所致的胃黏膜损伤具有较好疗效, 而绝大多数胃溃疡均有 Hp 感染所致, 瑞巴派特片可降低氧化应激和 Hp 感染所致的炎症

因子水平, 从而提高 HP 的根除率^[10]。

HP 感染机体后, 可激活机体内炎症反应, 导致多种炎症因子产生及释放^[11]。因此, 炎症因子对胃肠道的影响不容小觑, 其可以引起胃炎的发生、溃疡的发展直至癌变。在胃溃疡患者中, 其血清水平高低有助于判断胃溃疡活动严重程度, 亦可预测出血风险。CRP 由炎症淋巴因子 (IL-6、TNF 等) 刺激肝脏和上皮细胞合成; 研究发现其水平在 Hp 感染患者中增高, 可作为判断病情程度的指标之一^[12]。PCT 是降钙素的前体, 正常情况下, 在甲状腺滤泡旁 C 细胞中以降钙素基因相关肽-1 (CALC-1) 为模板通过转录翻译形成。在炎症背景下, 可由内毒素刺激直接产生或由细菌刺激免疫细胞释放的炎症介质而间接产生, 且炎症组织无法降解大量的 PCT。有研究显示, PCT 水平与 Hp 阳性消化性胃溃疡治疗效果的具有相关性, 对消化性溃疡的诊断、治疗效果评价以及预后均有重要意义^[13]。IL-8 是巨噬细胞和上皮细胞等分泌的细胞因子, 对嗜中性粒细胞有趋化作用而实现其对炎症反应的调节^[14]。有研究表明, 在胃溃疡患者中, IL-8 水平的改变可以抑制 Hp 感染机体的细胞免疫, 激活体液免疫^[15]。本研究结果显示, 治疗后治疗组患者的炎症指标 CRP、PCT、IL-8 较对照组下降更明显, 可得出胃疡宁丸联合瑞巴派特片可有效抑制炎症反应, 降低炎症程度, 从而促进溃疡愈合。

胃溃疡是一种由胃酸、胃蛋白酶所引起的消化道损害。GAS 是一种重要的胃肠道肽类激素, 主要由位于胃窦及十二指肠近端黏膜的 G 细胞合成及分泌, 其与受体结合后通过系列性信号转导而发挥刺激胃酸分泌、营养胃黏膜、促进增殖、抑制凋亡等重要生物学效应^[16]。SS 由整个胃肠道散在分布的旁分泌细胞产生, 可抑制胃肠道内分泌。研究发现, 消化性溃疡患者 GAS 升高可刺激 SS 代偿反馈性分泌, 从而引起胃酸、胃蛋白酶分泌异常^[17]。同时有

研究指出胃溃疡边缘SS水平显著低于切断正常胃组织,提示SS可能作为胃溃疡检测的重要指标^[18]。本研究中,治疗后治疗组SS水平下降程度比对照组更明显,表明胃疡宁丸联合瑞巴派特片可有效降低胃泌素及生长抑素水平,促进胃黏膜细胞再生能力及增殖,修复损伤从而有利于溃疡愈合及抑制复发。

VEGF是一种具有高度生物活性的功能性糖蛋白,其可促进血管再生、增加血管通透性,同时长期Hp感染也可上调VEGF水平,刺激新生血管形成,促进肿瘤的发生,与胃癌的发生发展及预后转归密切相关^[19]。研究显示在胃溃疡及胃癌患者中,Hp阳性者的VEGF表达水平显著高于Hp阴性者,提示Hp与VEGF在溃疡及肿瘤发病中起协同作用^[20]。在本研究中,经治疗后的胃溃疡患者Hp根除率高,VEGF水平相应上升,且治疗组中,Hp根除率更高,VEGF升高的更为明显。PGE2分布于全身各器官,具有降血压及促使平滑肌收缩、保护胃黏膜屏障、刺激黏液及HCO₃⁻的分泌等作用。本研究结果显示,两组患者经治疗后PGE2水平均有升高,且治疗组升高更显著,表明VEGF及PGE2缺乏可引起胃黏膜防御-修复机制失衡,导致胃黏膜损伤,胃疡宁丸联合瑞巴派特片可有效维持胃黏膜的结构及血供,从而保护黏膜及促进溃疡愈合。

本研究中,治疗后,治疗组临床症状明显改善,总有效率93.55%,Hp根除率为91.94%,炎症因子及肽类激素水平均显著下降,生化因子水平显著上升,均显著高于对照组。提示胃疡宁丸联合瑞巴派特片可有效促进溃疡愈合,根除Hp,降低机体炎症反应,保护胃黏膜屏障功能,具有较好的临床疗效。

综上所述,胃疡宁丸联合瑞巴派特片可显著促进胃溃疡活动期患者的恢复,提高Hp根除率以及改善机体炎性状态,临床疗效较佳,且安全性较高,值得临床广泛应用与推广。

参考文献

- [1] 胡伏莲. 消化性溃疡发病机制的现代理念 [J]. 中华消化杂志, 2005, 25(3): 189-190.
- [2] 方宝霞, 乌月, 李鹏, 等. 瑞巴派特药理作用及临床应用研究进展 [J]. 实用药物与临床, 2019, 22(2): 208-213.
- [3] 徐晶晶, 黄萍, 吴清和, 等. 胃疡宁丸抗实验性胃溃疡的药效及机制研究 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(5): 736-739.
- [4] 许艺飞, 江伟雯, 邝兆进, 等. 胃疡宁丸体内外抗幽门螺杆菌的实验研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2014, 25(5): 572-576.
- [5] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 151-154.
- [6] 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 消化性溃疡的中西医结合诊治方案(草案) [J]. 现代消化及介入诊疗, 2005, 10(4): 245-248.
- [7] 陈灏珠, 林果为, 王吉耀. 实用内科学 [M]. 第14版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 1915-1918.
- [8] 文思, 黄萍, 吴清和, 等. 胃疡宁丸止血作用及其机制实验研究 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2013, 15(6): 26-27.
- [9] 李敏, 银腾达, 林彬彬, 等. 瑞巴派特治疗慢性胃炎: Meta分析 [J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2015, 24(6): 667-673.
- [10] Hahm K B, Lee K J, Kim Y S, et al. Quantitative and qualitative usefulness of rebamipide in eradication regimen of *Helicobacter pylori* [J]. Dig Dis Sci, 1998, 43(9 Suppl): 192S-197S.
- [11] 孙长庆, 李岫琳, 赵芹, 等. 四联疗法对老年Hp阳性胃溃疡患者血清炎症因子及胃消化功能的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(12): 2913-2915.
- [12] 顾如兵, 宫健康, 周春燕, 等. 幽门螺杆菌感染与C反应蛋白水平的相关性研究 [J]. 安徽卫生职业技术学院学报, 2013, 12(1): 43-44.
- [13] 李婷, 史志华, 薛武进, 等. 血清胃泌素、超敏C-反应蛋白和降钙素原与幽门螺杆菌阳性消化性溃疡治疗效果的相关性研究 [J]. 中国卫生检验杂志, 2019, 29(4): 456-458.
- [14] Baggiolini M, Walz A, Kunkel L. Neutrophil-activating peptide-1/interleukin 8, a novel cytokine that activates neutrophils [J]. J Clin Invest, 1989, 84(4): 1045-1049.
- [15] 吴雅璠, 黄永德. 幽门螺杆菌感染与消化性溃疡患者血清中IL-6、IL-8、IL-2相关性临床观察 [J]. 临床军医杂志, 2017, 45(1): 38-41.
- [16] 张宝林, 王嘉玺. 胃泌素及其受体的分子生物学研究进展 [J]. 国外医学: 分子生物学分册, 2000, 22: 96-101.
- [17] 蔡立勉, 潘秀珍. 消化性溃疡患者血清生长抑素和胃泌素水平 [J]. 中华消化杂志, 1993, 13: 216.
- [18] 米德富. 胃泌素和生长抑素在胃溃疡发病中的作用浅析 [J]. 医学信息, 2015, 28(18): 323.
- [19] 佟书娟, 刘亚平, 尹清云. 幽门螺杆菌感染与胃癌中VEGF表达及肿瘤血管形成的关系 [J]. 实用肿瘤学杂志, 2005, 19(3): 161-163.
- [20] 袁禧先, 王凤荣, 薛鸿鹏, 等. H. pylori相关性胃溃疡、胃癌组织中VEGF和NF- κ B的表达及意义 [J]. 世界华人消化杂志, 2006, 14(29): 2849-2853.