

健胃愈疡颗粒联合西咪替丁治疗重症患者应激性溃疡的临床研究

俞洪韵, 陈慧丽, 朱锋, 汪璇, 陶冶华*

上海市杨浦区中心医院 重症医学科, 上海 200090

摘要: **目的** 探讨健胃愈疡颗粒联合西咪替丁治疗重症患者应激性溃疡的临床疗效。**方法** 选择 2019 年 6 月—2022 年 5 月上海市杨浦区中心医院收治的 103 例应激性溃疡患者, 随机分为对照组 (51 例) 和治疗组 (52 例)。对照组静脉滴注西咪替丁注射液, 0.2 g 加入 250 mL 生理盐水中, 2 次/d。治疗组在对照组基础上口服健胃愈疡颗粒, 9 g/次, 3 次/d。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者临床症状评分, 血清 C 反应蛋白 (CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、胃泌素 (MTL)、缺血修饰白蛋白 (IMA)、超氧化物歧化酶 (SOD) 和丙二醛 (MDA) 水平及不良反应。**结果** 治疗后, 治疗组临床有效率明显高于对照组 (96.15% vs 84.31%, $P < 0.05$)。治疗后, 治疗组临床症状评分均明显比对照组低 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清 CRP、TNF- α 、MTL、IMA 和 MDA 水平均明显降低, 而血清 SOD 水平明显升高 ($P < 0.05$), 且治疗组血清指标水平均明显好于对照组 ($P < 0.05$)。治疗期间, 治疗组患者不良反应发生率为 3.85%, 对照组为 17.65%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 健胃愈疡颗粒联合西咪替丁治疗重症患者应激性溃疡的临床疗效比单纯应用西咪替丁好, 有助于临床症状的减轻, 改善炎症因子水平, 且安全性较好。

关键词: 健胃愈疡颗粒; 西咪替丁注射液; 应激性溃疡; 临床症状评分; C 反应蛋白; 胃泌素; 缺血修饰白蛋白; 丙二醛
中图分类号: R975 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2023)10-2506-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.10.020

Clinical study on Jianwei Yuyang Granules combined with cimetidine in treatment of stress ulcer

YU Hong-yun, CHEN Hui-li, ZHU Feng, WANG Xuan, TAO Zhi-hua

ICU, Shanghai Yangpu District Central Hospital, Shanghai 200090, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Jianwei Yuyang Granules combined with cimetidine in treatment of stress ulcer. **Methods** Patients (103 cases) with stress ulcer in Shanghai Yangpu District Central Hospital from June 2019 to May 2022 were randomly divided into control (51 cases) and treatment (52 cases) group. Patients in the control group were iv administered with Cimetidine Injection, 0.2 g added into normal saline 250 mL, twice daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Jianwei Yuyang Granules on the basis of the control group, 9 g/time, three times daily. After treatment, the clinical evaluation was evaluated, and the clinical symptom scores, the levels of serum CRP, TNF- α , MTL, IMA, SOD and MDA in two groups before and after treatment were compared, as well as adverse reactions. **Results** After treatment, the clinical effective rate of the treatment group was significantly higher than that of the control group (96.15% vs 84.31%, $P < 0.05$). After treatment, the clinical symptom scores of the treatment group were significantly lower than those of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of serum CRP, TNF- α , MTL, IMA and MDA were significantly decreased, while the level of serum SOD was significantly increased in two groups ($P < 0.05$), and the levels of serum indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). During the treatment, the incidence of adverse reactions was 3.85% in the treatment group and 17.65% in the control group, there was significant difference between the two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** The clinical efficacy of Jianwei Yuyang Granules combined with cimetidine in treatment of stress ulcer in severe patients is better than that of cimetidine alone, which is helpful to alleviate clinical symptoms, improve the level of inflammatory factors, and is safe.

Key words: Jianwei Yuyang Granules; Cimetidine Injection; stress ulcer; clinical symptom score; CRP; MTL; IMA; MDA

收稿日期: 2023-03-24

基金项目: 上海市杨浦区卫生和计划生育委员会科研课题 (YP18M24)

作者简介: 俞洪韵, 研究方向是脓毒症的发病机制及药物治疗。E-mail: 414756329@qq.com

*通信作者: 陶冶华, 住院医师, 研究方向是脓毒症的发病机制及药物治疗。E-mail: 47599194@qq.com

应激性溃疡是一种临床常见的胃黏膜急性病变,是由严重创伤(如严重感染、手术、大面积烧伤、休克、败血症、心肺肝肾等重要器官功能严重损害等)应激状态所致,主要表现出黏膜糜烂溃疡、出血、穿孔等胃肠道急性症状^[1]。应激性溃疡是重症患者最常见、最严重的并发症之一,具有较高的死亡率^[2]。西医治疗应激性溃疡多应用抑酸药、抗酸药和胃黏膜保护剂等^[3]。西咪替丁是一种 H₂ 受体拮抗剂,属于抑制胃酸分泌的抑酸药,是目前治疗应激性溃疡的常用药物之一,能抑制胃酸的分泌,使胃内酸度降低,保护胃黏膜,改善胃黏膜缺氧状态^[4],但容易产生耐药性,且有明显的不良反应^[5]。目前,中医药在治疗应激性溃疡方面有广泛的应用,能够缓解疼痛,减轻临床症状,且不良反应轻^[6]。健胃愈疡颗粒是一种由柴胡、白芍、党参等多味中药制备而成的中成药制剂,可用于治疗肝郁脾虚、肝胃不和的消化性溃疡患者^[7]。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

纳入 2019 年 6 月—2022 年 5 月上海市杨浦区中心医院收治的 103 例应激性溃疡患者为研究对象。其中男 61 例,女 42 例,年龄 45~71 岁,平均年龄(57.62±7.96)岁,病程 9~16 d,平均病程(13.08±1.15)d。本研究经医院伦理会批准实施(伦理号 2019-020)。

纳入标准:(1)符合《内科学》^[8]中应激性溃疡的相关诊断标准,以上消化道出血为首表现,部分并发穿孔、失血性休克等;(2)符合《中药新药临床研究指导原则》^[9]中相关中医诊断标准,辨证分型为肝郁脾虚型;(3)年龄≥18 岁(4)签订知情同意书。

排除标准^[10]:(1)近期行胃镜肠镜或消化道手术等有创检查患者;(2)精神障碍患者;(3)并发血液性疾病、免疫性疾病等患者;(4)有药物过敏史患者;(5)心、肝、肾等重要脏器功能障碍患者。

1.2 药物

西咪替丁注射液由湖南汉森制药股份有限公司生产,规格 0.2 g/支,生产批号 20181022、20190510、20201025;健胃愈疡颗粒由湘雅制药有限公司生产,规格 9 g/袋,生产批号 20181115、20191124、20200805。

1.3 分组及治疗方法

依照随机数字表法将患者分为对照组(51 例)

和治疗组(52 例),其中对照组男 29 例,女 22 例,年龄 45~70 岁,平均年龄(57.33±8.40)岁,病程 10~16 d,平均病程(13.14±1.12)d;治疗组男 32 例,女 20 例,年龄 46~71 岁,平均年龄(58.12±7.55)岁,病程 9~16 d,平均病程(12.95±1.25)d。两组一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组静脉滴注西咪替丁注射液,0.2 g 加入 250 mL 生理盐水中,2 次/d。治疗组在对照组基础上口服健胃愈疡颗粒,9 g/次,3 次/d。两组患者均连续治疗 6 周。

1.4 疗效评价标准^[9]

痊愈:治疗后,胃镜下观察溃疡完全消失,无明显水肿,局部轻度充血;显效:胃镜下观察溃疡基本消失,仍有明显炎症;有效:胃镜下观察溃疡面积缩小 50%以上;无效:胃镜下观察溃疡面积缩小不及 50%。

总有效率=(痊愈例数+显效例数+有效例数)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 临床症状评分 包括胃胀、胃痛、泛酸、嗝气,各指标应用 4 级评分,重度者 4 分、中度者 3 分、轻度者 2 分、无症状者 1 分,评分越高表示症状越严重^[9]。

1.5.2 血清炎症因子 于治疗前后,分别采集两组空腹状态下的静脉血 5 mL,1 500 r/min 离心 5 min 分离血清。采用罗氏 P800 型全自动生化分析仪及配套试剂检测两组血清 C 反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)水平,采用 Roche601 型电化学发光仪及配套试剂及血清胃泌素(MTL)水平。

1.5.3 缺血修饰白蛋白(IMA)、超氧化物歧化酶(SOD)及丙二醛(MDA)水平 分别于治疗前后采集两组空腹状态下的静脉血 5 mL,检测并比较两组治疗前后 IMA、SOD 及 MDA 水平。

1.6 不良反应观察

由同一位医师统计并比较两组治疗过程中不良反应包括头晕、腹胀、口干、疲乏等症状的发生情况。

1.7 统计学分析

数据处理应用 SPSS 24.0 软件。试验所得到的计数资料表示形式为率(%),采用 χ^2 检验,计量资料的表示形式为 $\bar{x} \pm s$,采用 t 检验,符合正态分布,方差齐性。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,治疗组临床有效率明显比对照组高

(96.15% vs 84.31%), 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组临床症状评分比较

治疗后, 治疗组临床症状评分均明显比对照组低 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组血清炎症因子水平比较

治疗后, 两组血清 CRP、TNF- α 及 MTL 水平均明显降低 ($P < 0.05$), 且治疗组血清 CRP、TNF- α 及 MTL 水平均明显比对照组低 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组血清 IMA、SOD 及 MDA 水平比较

治疗后, 两组患者血清 IMA、MDA 水平均明

显降低, 而血清 SOD 水平明显升高 ($P < 0.05$), 且治疗组血清 IMA、MDA 和 SOD 水平明显好于对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组不良反应比较

治疗期间, 治疗组患者不良反应发生率为 3.85%, 对照组为 17.65%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 5。

3 讨论

应激性溃疡是指患者在各种应急状态下, 特别是在受到各种严重创伤、危重疾病或严重的心理疾病均可引发胃肠道糜烂溃疡、出血、穿孔等临床症

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy 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	51	26	12	5	8	84.31
治疗	52	30	15	5	2	96.15*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组临床症状评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on clinical symptom scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	胃胀评分	胃痛评分	泛酸评分	嗝气评分
对照	51	治疗前	3.25 $\pm$ 0.43	3.18 $\pm$ 0.55	3.40 $\pm$ 0.57	3.36 $\pm$ 0.49
		治疗后	1.57 $\pm$ 0.32*	1.40 $\pm$ 0.38*	1.51 $\pm$ 0.40*	1.41 $\pm$ 0.31*
治疗	52	治疗前	3.28 $\pm$ 0.40	3.16 $\pm$ 0.59	3.44 $\pm$ 0.60	3.34 $\pm$ 0.50
		治疗后	0.59 $\pm$ 0.19* Δ	0.61 $\pm$ 0.21* Δ	0.55 $\pm$ 0.24* Δ	0.50 $\pm$ 0.19* Δ

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

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

表 3 两组血清炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on serum inflammatory factors between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	CRP/(mg·L ⁻¹)		TNF- α /(ng·mL ⁻¹)		MTL/(ng·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	51	16.12 $\pm$ 4.33	9.26 $\pm$ 2.31*	91.11 $\pm$ 11.05	70.02 $\pm$ 7.53*	333.11 $\pm$ 20.05	230.20 $\pm$ 14.43*
治疗	52	16.23 $\pm$ 4.21	4.38 $\pm$ 2.02* Δ	92.08 $\pm$ 11.23	42.11 $\pm$ 6.64* Δ	330.50 $\pm$ 21.11	175.44 $\pm$ 11.13* Δ

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

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

表 4 两组血清 IMA、SOD 及 MDA 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on serum IMA, SOD and MDA levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	IMA/(μ mol·mL ⁻¹)		SOD/(U·mL ⁻¹)		MDA/(nmol·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	51	92.21 $\pm$ 10.22	83.05 $\pm$ 8.30*	80.52 $\pm$ 8.11	108.21 $\pm$ 11.02*	7.66 $\pm$ 0.80	6.13 $\pm$ 0.38*
治疗	52	91.52 $\pm$ 11.15	62.35 $\pm$ 6.55* Δ	78.67 $\pm$ 8.92	141.02 $\pm$ 13.19* Δ	7.71 $\pm$ 0.72	2.32 $\pm$ 0.33* Δ

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

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

表 5 两组不良反应比较

Table 5 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	头晕/例	腹胀/例	口干/例	疲乏/例	发生率/%
对照	51	2	2	3	2	17.65
治疗	52	1	0	1	0	3.85*

与对照组比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs control group

状,重症患者具有较高的病死率^[11-12]。应激性溃疡的发生是多种因素综合作用的结果,使得黏膜损伤损害。胃酸存在是胃黏膜病变的直接原因和必要条件,一般在应激状态下,胃中 H^+ 浓度相对较高,引起胃黏膜屏障破坏,导致溃疡^[13]。西咪替丁是 H_2 受体阻滞剂,能抑制胃酸分泌,静滴可以缓解应激性溃疡^[14]。但存在一定的不良反应。目前,临床上治疗重症患者应激性溃疡多采用中西医相结合的方式,能够提高治疗效果^[6]。

中药方剂的应用受到人们的广泛关注。中医认为应激性溃疡属中医学“谷酸”“胃脘痛”等范畴^[15]。本病病因病机与肝、脾、胃密切相关,主要是情志失调、脾胃升降失和所致。健胃愈疡颗粒由柴胡、党参、白芍、延胡索、白芨、珍珠层粉、甘草组成,诸药合用,一方面可解痉、镇痛,又可消肿,生肌,在抑制胃酸分泌的同时加速溃疡创面愈合,有助于改善应激性溃疡患者临床症状^[16]。研究发现,健胃愈疡颗粒可刺激胃黏膜分泌碱性成纤维细胞生长因子,改善胃溃疡患者的临床症状^[17]。其还可提高溃疡组织血管内皮生长因子的表达,抑制核因子- κB 表达,降低消化性溃疡的复发率^[18]。尤其是针对幽门螺杆菌(HP)感染的消化性溃疡患者,健胃愈疡颗粒联合抗 HP 三联疗法可明显提高患者的 HP 转阴率,同时不良反应较少^[19]。

本研究结果显示,治疗组的临床总有效率明显比对照组高,治疗组治疗后临床症状评分明显比对照组小,提示健胃愈疡颗粒联合西咪替丁能够明显减轻重症应激性溃疡患者的临床症状,疗效优于单纯使用西咪替丁治疗。本研究结果显示,治疗组治疗后血清 CRP、TNF- α 、MTL、IMA 及 MDA 水平均明显比对照组低,SOD 水平明显比对照组高。研究显示,炎症反应在重症患者应激性溃疡的发生发展中有重要作用,炎症反应生成的大量炎症因子能够诱导炎症反应综合征,诱发多器官功能衰竭^[20]。CRP 和 TNF- α 是常见的炎症因子,能够促进中性粒

细胞和巨噬细胞释放氧化物,加重炎症反应^[21]。MTL 升高与胃酸分泌增多有关,可加重胃溃疡^[22]。IMA 升高与氧化应激增强有关,可导致局部微血管病变加重,体内 MDA 含量可以间接表明脂质氧化的严重程度;SOD 是自由基清除酶,表达增加可减轻胃黏膜损伤^[23]。由本项结果推测,健胃愈疡颗粒联合西咪替丁治疗重症患者应激性溃疡的疗效可能与其抗炎机制有关。另外本研究结果显示,治疗期间,治疗组不良反应发生率明显比对照组低。说明健胃愈疡颗粒联合西咪替丁联合用药比单用西咪替丁效果显著,可减轻单用西咪替丁的一些不良反应,从而提高患者的生活质量。

综上所述,健胃愈疡颗粒联合西咪替丁联合治疗疗效明显,能更好地改善症状,通过降低炎症反应,促进应激性溃疡面愈合,具有借鉴意义。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 殷惠美,于婷,于湘友.多发伤患者发生应激性溃疡相关因素的临床分析[J].中华重症医学电子杂志:网络版,2016,2(2):119-122.
- [2] 余璞琳,吕炎基,王常松.重症患者预防应激性溃疡的必要性与弊端[J].医学研究杂志,2018,47(11):199-201.
- [3] 李哲,李丹丹,温爱萍,等.我国围手术期应激性溃疡预防用药现状调查[J].中国医院用药评价与分析,2022,22(2):232-236.
- [4] 刘伟明.应激性胃溃疡患者治疗中奥美拉唑和西咪替丁的应用疗效比较[J].临床医药文献电子杂志,2017,4(27):5279-5280.
- [5] 谢浪强.奥美拉唑与西咪替丁在应激性胃溃疡治疗中的效果观察[J].当代医学,2016,22(10):144-144.
- [6] 兰雅文,安朋朋.中西医治疗应激性溃疡临床研究进展[J].河南中医,2022,42(10):1615-1620.
- [7] 黄鹿.健胃愈疡颗粒用于胃溃疡治疗的临床疗效分析[J].中国继续医学教育,2021,13(9):168-171.
- [8] 叶任高.内科学[M].第5版.北京:人民卫生出版社,2000:403-405.

- [9] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则: 试行 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 151-155.
- [10] 邱夏. 兰索拉唑对危重症患者应激性溃疡的预防效果 [J]. 临床合理用药杂志, 2019, 12(36): 67-68.
- [11] 李丹丹, 刘怡, 任悦, 等. 应激性溃疡预防用药指征的相关文献分析 [J]. 临床和实验医学杂志, 2019, 18(18): 2008-2012.
- [12] 温爱萍, 罗晓, 穆煜, 等. 265例非重症围手术期患者应用质子泵抑制剂预防应激性溃疡的回顾性分析 [J]. 中国药物应用与监测, 2021, 18(4): 259-262.
- [13] 于学忠, 郭树彬, 周荣斌, 等. 中国急性胃黏膜病变急诊专家共识 [J]. 中国急救医学, 2015(9): 769-775.
- [14] 杨璐, 孙路路. 奥美拉唑与西咪替丁预防应激性溃疡出血的 Meta 分析 [J]. 中国药师, 2015(11): 1925-1927.
- [15] 赵祯, 刘同亭. 中医药防治应激后胃损伤的实验研究现状 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2022, 20(18): 201-202.
- [16] 赵永旺. 健胃愈疡颗粒治疗胃溃疡的临床效果分析 [J]. 山西医药杂志, 2017, 46(17): 2124-2125.
- [17] 梅朝阳. 硫糖铝与健胃愈疡颗粒对胃溃疡患者碱性成纤维细胞生长因子水平及临床症状改善的影响 [J]. 抗感染药学, 2019, 16(5): 901-903.
- [18] 戴幸平, 李家邦, 李瑛, 等. 健胃愈疡颗粒抗消化性溃疡复发的疗效及作用机理 [J]. 中医杂志, 2013, 54(2): 117-120.
- [19] 彭习章. 健胃愈疡颗粒联合三联疗法治疗 Hp 感染消化性溃疡的疗效分析 [J]. 现代医学, 2016, 44(7): 975-977.
- [20] 李红, 杨龙宝, 赵刚, 等. 质子泵抑制剂联合雷尼替丁对消化性溃疡的治疗效果及对谷胱甘肽过氧化物酶、脂质过氧化物水平的影响 [J]. 实用临床医药杂志, 2021, 25(21): 21-24.
- [21] 余卫中, 夏伶俐, 肖丹, 等. 溃疡性结肠炎患者血清 sRAGE 水平检测及临床价值 [J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(19): 2745-2747.
- [22] 叶志权, 胡淑芬, 叶燕媚, 等. 胃血清学活检在胃溃疡诊断中的应用 [J]. 深圳中西医结合杂志, 2022, 32(17): 53-55.
- [23] 尤其, 郭辉. 胃溃疡患者血清胃蛋白酶原含量检测及其与机体炎症应激反应的相关关系 [J]. 中国卫生检验杂志, 2018, 28(15): 1873-1875.

[责任编辑 金玉洁]