

气滞胃痛颗粒联合雷贝拉唑对反流性食管炎胃-食管动力及炎症因子的影响

陈超, 焦艳, 陶源

北京市昌平区中医医院 脾胃科, 北京 102200

摘要: **目的** 观察气滞胃痛颗粒联合雷贝拉唑对反流性食管炎(RE)患者胃动力调节激素以及炎症因子的影响, 并探讨相关的临床意义。**方法** 选取2013年2月—2016年2月北京市昌平区中医院收治的RE患者96例, 随机分为对照组和观察组, 各48例。对照组服用雷贝拉唑钠肠溶片10 mg/次、2次/d, 观察组在对照组基础上加用气滞胃痛颗粒5 g/次、3次/d, 均4周为1疗程。放射免疫法检测胃泌素、胃动素表达, 酶联免疫法测定白介素-17(IL-17)和白介素-23(IL-23)表达。比较两组治疗后有效率和不良反应发生率。**结果** 治疗前对照组和观察组的胃泌素和胃动素表达无显著差异, 治疗后两组的表达均显著升高($P < 0.05, 0.01$), 但治疗后观察组的胃泌素和胃动素表达显著高于对照组($P < 0.05$)。治疗前对照组和观察组IL-17和IL-23表达无显著差异, 治疗后两组的表达均显著减低($P < 0.05, 0.01$), 但治疗后观察组的IL-17和IL-23表达显著低于对照组($P < 0.05$)。观察组和对照组临床治疗有效率分别为93.8%和81.3%, 观察组有效率显著高于对照组($P < 0.05$)。对照组不良反应率为10.4%, 观察组的为8.3%, 两组比较无显著差异。**结论** 气滞胃痛颗粒联合雷贝拉唑可以改善反流性食管炎患者胃-食管动力、抑制炎症反应, 疗效显著, 且使用安全。

关键词: 气滞胃痛颗粒; 反流性食管炎; 胃-食管动力; 炎症反应

中图分类号: R969.4 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2017)01-0075-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.01.013

Effect of Qizhi Weitong Granules combined with rabeprazole on gastroesophageal dynamics and inflammatory factors in reflux esophagitis

CHEN Chao, JIAO Yan, TAO Yuan

Department of Spleen and Stomach, Changping Chinese Medicine Hospital, Beijing 102200, China

Abstract: Objective To observe the effect of Qizhi Weitong Granules combined with rabeprazole on gastroesophageal dynamics and inflammatory factors in reflux esophagitis (RE) and explore its clinical significance. **Methods** Ninety-six RE patients from Changping Chinese Medicine Hospital were selected in this study, which randomly divided into control group ($n = 48$) and observation group ($n = 48$). The control group was given rabeprazole 10 mg/time (2 times/d) for 4 weeks. The observation group was given rabeprazole 10 mg /time (2 times/d) and Qizhi Weitong Granule 5 g/time (3 times/d) for 4 weeks. The gastrin and motilin expression was detected by radioimmunity analysis. The IL-17 and IL-23 was detected by ELISA analysis. The rate of clinic effects and adverse reaction was compared. **Results** There was no significant difference of gastrin and motilin between the two groups before treatment. After treatment, gastrin and motilin was increased in the two groups ($P < 0.05, 0.01$). However, gastrin and motilin was higher in observation group than that in control group after treatment ($P < 0.05$). There was no significant difference of IL-17 and IL-23 between two groups before treatment. After treatment, IL-17 and IL-23 was decreased in the two groups ($P < 0.05, 0.01$). However, IL-17 and IL-23 was lower in observation group than that in control group after treatment ($P < 0.05$). The rate of clinic effects was 93.8% in observation group, which was better than 81.3% in control group ($P < 0.05$). The rate of adverse reaction was 10.4% in control group and 8.3% in observation group. There was no significant difference between two groups. **Conclusion** Qizhi Weitong Granules combined with rabeprazole can improve gastroesophageal dynamics and inhibit inflammatory response in RE patients, with significantly clinical effect and safety.

Key words: Qizhi Weitong Granules; reflux esophagitis (RE); gastroesophageal dynamics; inflammatory response

收稿日期: 2016-07-10

作者简介: 陈超, 主治医师, 研究方向为消化疾病的防治。Tel: (010) 69742196 E-mail: sky4551@aliyun.com

反流性食管炎(reflux esophagitis, RE)是由胃、十二指肠内容物反流进入食管引起的食管炎症性病变,近二十年来全球的发病率都有上升趋势,且症状反复,不易彻底治愈,属于慢性难治性消化科疾病^[1]。内科治疗 RE 的目的是减轻反流及减少胃分泌物的刺激,目前尚无特效疗法,中医在几千年实践中积累了丰富的治疗 RE 临床经验,具有较好的疗效^[2]。气滞胃痛颗粒是由柴胡、炙延胡索、枳壳、炙香附、白芍、炙甘草制成的中成药制剂,具有疏肝理气、和胃止痛的功效^[3]。张跃飞等^[4]的研究显示气滞胃痛颗粒对反流性胃炎模型大鼠具有显著疗效。雷贝拉唑是一种新型的质子泵抑制剂,可强烈抑制胃酸分泌,临床上用于治疗胃酸过多导致的疾病^[5]。本研究观察了气滞胃痛颗粒联合雷贝拉唑对 RE 患者胃动力调节激素以及炎症因子的影响,并探讨了相关的临床意义。

1 资料与方法

1.1 病例资料

选取 2013 年 2 月—2016 年 2 月北京市昌平区中医院收治的 RE 患者 96 例,其中男 54 例、女 42 例,年龄 22~73 岁、平均年龄(44.94±8.19)岁,病程 4~16 月、平均病程(11.36±3.38)月,内镜

分级 A 级 34 例、B 级 42 例、C 级 13 例、D 级 7 例。RE 诊断参照中华医学会消化内镜分会 2003 年济南全国食管疾病诊断治疗研讨会制定的《反流性食管炎诊断及治疗指南(2003 年)》^[6],内镜分级参照 1994 年美国洛杉矶世界胃肠病大会制定的洛杉矶分类法^[7]。

排除标准:心、脑、肝、肾、肺等重要脏器严重功能障碍者,伴发消化性溃疡以及消化道肿瘤者,曾做过胃、食管手术者,妊娠、哺乳期女性。

96 例 RE 患者使用数字表法随机分为对照组和观察组,每组 48 例。两组患者性别、年龄、病程、内镜分级等一般临床资料无统计学差异,具有可比性,见表 1。所有操作均符合本院伦理委员会的规定,所有患者均知晓本实验,并签署知情同意书。

1.2 治疗方法

对照组患者参照药品说明书口服雷贝拉唑钠肠溶片(海南中化联合制药工业股份有限公司,规格 10 mg/片,产品批号 201311209),10 mg/次,2 次/d;观察组在对照组基础上口服加用气滞胃痛颗粒(辽宁华润本溪三药有限公司,规格 5 g/袋,产品批号 201301224),5 g/次,3 次/d。两组均治疗 4 周为 1 疗程,疗程结束后评价临床疗效。

表 1 两组 RE 患者临床资料的比较

Table 1 Comparison of clinical data in RE patients

组别	n/例	性别/例		年龄/岁	病程/月	内镜分级/例			
		男	女			A 级	B 级	C 级	D 级
对照	48	26	22	44.63±8.14	11.24±3.41	18	20	6	4
观察	48	28	20	45.26±8.25	11.46±3.37	16	22	7	3

1.3 胃泌素、胃动素和炎症因子表达的检测

放射免疫法检测胃泌素、胃动素表达,检测试剂盒购自北京东雅生物技术研究所(产品批号分别为 130107、130114),白介素-17(IL-17)和白介素-23(IL-23)炎症因子表达使用酶联免疫法测定,检测试剂盒购自上海盈公生物技术有限公司(产品批号 121228)。收集患者治疗前、后清晨空腹静脉血 5 mL,1 500 ×g 离心 10 min,分离上层血清-70 °C 冻存。标本交由本院检验科,严格按照试剂盒说明书操作,用东芝 40FR 全自动生化分析仪完成检测。

1.4 临床疗效判定

参照《反流性食管炎诊断及治疗指南(2003 年)》^[4]。显效:内镜分级好转≥2 个等级或完全痊愈;有效:内镜分级好转≥1 个等级;无效:治疗

后无好转,或烧心、反酸、胸痛等临床症状加重。

有效率=(有效+显效)/总例数

1.5 不良反应

观察并记录两组头痛、恶心、腹泻等临床不良反应发生情况。

1.6 统计分析

应用 SPSS 16.0 软件处理数据,计量资料组间比较采用 *t* 检验,计数资料采用 χ^2 检验和 Fisher 精确检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组治疗前后胃泌素和胃动素表达的变化

对照组和观察组治疗前胃泌素和胃动素表达无显著差异,治疗后两组胃泌素和胃动素表达均显著升高($P<0.05$ 、 0.01),但治疗后观察组的胃泌素

和胃动素表达显著高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.2 两组治疗前后 IL-17 和 IL-23 表达的变化

对照组和观察组治疗前 IL-17 和 IL-23 表达无显著差异, 治疗后两组 IL-17 和 IL-23 表达均显著减低 ($P < 0.05$ 、 0.01), 但治疗后观察组的 IL-17

和 IL-23 表达显著低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 两组临床疗效的比较

对照组显效 18 例, 有效 21 例, 临床有效率 81.3%; 观察组显效 25 例, 有效 20 例, 临床有效率 93.8%; 观察组显著高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 2 两组治疗前后胃泌素和胃动素表达的比较

Table 2 Comparison on gastrin and motilin before and after therapy

组别	n/例	观察时间	胃泌素/(ng·L ⁻¹)	胃动素/(ng·L ⁻¹)
对照	48	治疗前	114.52 ± 25.23	214.78 ± 34.65
		治疗后	148.14 ± 28.54*	284.17 ± 41.42*
观察	48	治疗前	110.86 ± 25.71	221.07 ± 33.93
		治疗后	182.67 ± 34.25** [▲]	320.16 ± 47.33** [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与对照组治疗同期比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group at same time

表 3 两组治疗前后 IL-17 和 IL-23 表达的比较

Table 3 Comparison on IL-17 and IL-23 before and after therapy

组别	n/例	观察时间	IL-17/(μg·L ⁻¹)	IL-23/(μg·L ⁻¹)
对照	48	治疗前	41.32 ± 5.16	33.16 ± 4.64
		治疗后	33.72 ± 4.23*	27.25 ± 3.93*
观察	48	治疗前	40.79 ± 5.24	33.25 ± 4.71
		治疗后	27.52 ± 3.68** [▲]	22.34 ± 4.05** [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与对照组治疗同期比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group at same time

表 4 两组临床疗效的比较

Table 4 Comparison on clinic effect

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	有效率/%
对照	48	18	21	9	81.3
治疗	48	25	20	3	93.8 [▲]

与对照组比较: [▲] $P < 0.05$

[▲] $P < 0.05$ vs control group

2.4 两组不良反应发生率比较

对照组患者中头痛 2 例、恶心 1 例、腹泻 2 例, 不良反应发生率为 10.4%, 观察组患者中皮疹 1 例、恶心 1 例、呕吐 1 例、腹泻 1 例, 不良反应发生率为 8.3%, 两组临床不良反应发生率的比较无显著差异。

3 讨论

3.1 气滞胃痛颗粒增加了反流性食管炎患者胃泌素和胃动素的表达

食管下端或幽门括约肌功能失调或关闭功能不全, 胃及十二指肠中内容物反流进入食管是食管炎炎症的主要致病原因, 因此西药的质子泵抑制剂阻滞抑制胃酸分泌可以起到一定的治疗作用^[8-9]。中

医学中反流性食管炎属于的噎隔、吞酸、嘈杂、反胃等疾病范畴, 肝气郁滞, 肝气犯胃, 胃气上逆, 痰气交阻是其发病的关键因素^[10]。气滞胃痛颗粒方中延胡索、枳壳、香附行气, 柴胡疏肝解郁, 白芍、炙甘草缓急止痛, 炙甘草兼能补中益气, 现代药理研究发现白芍和柴胡都可以抗炎以及调节机体免疫反应^[11]。胃泌素是一种活性肽, 异常升高可致幽门括约肌功能紊乱, 造成胃液、胆汁反流, 从而导致食管黏膜糜烂; 胃动素通过抑制胃排空、刺激胃酸分泌、促进反流等参与食管黏膜的损伤过程^[1]。本研究结果显示观察组对胃泌素和胃动素表达的升高作用显著高于对照组, 说明气滞胃痛颗粒调节

了胃-食管动力,起到防止食物反流的作用,提示其与酸质子泵雷贝拉唑联合应用可以提高疗效。

3.2 气滞胃痛颗粒显著抑制反流性食管炎患者的炎症激活

近年来炎症反应在反流性食管炎黏膜损伤中的作用受到了学者的关注^[12]。IL-17 是 T 细胞亚群中的促炎 Th17 细胞分泌的促炎因子,IL-17 调节着经典炎症因子 IL-6 和 TNF- α 的级联式激活,IL-23 与 IL-17 同属于促炎信号通路,Th17 细胞活化分泌 IL-17 需要 IL-23 因子的辅助^[13-14]。刘春芳等^[15]的研究以 IL-17 和 IL-23 为靶点,可以显著改善反流性食管炎大鼠模型的损伤。孔春雨等^[11]的研究发现气滞胃痛颗粒可以调节慢性萎缩性胃炎患者体内的异常免疫炎症反应,本研究观察到观察组对 IL-17 和 IL-23 表达的减低作用显著高于对照组,说明气滞胃痛颗粒可以显著抑制反流性食管炎患者的炎症激活。

3.3 气滞胃痛颗粒显著增强雷贝拉唑的临床疗效

临床疗效分析显示观察组治疗有效率显著高于对照组,这一临床效果可能与气滞胃痛颗粒改善反流性食管炎患者胃-食管动力以及炎症反应相关,提示其与酸质子泵雷贝拉唑联合应用可以显著增强临床疗效。本研究治疗过程中未出现严重的不良反应或毒副作用,临床不良反应发生率与对照组无显著性差异,说明气滞胃痛颗粒在反流性食管炎临床治疗安全性方面有一定的保障。

综上所述,本研究显示气滞胃痛颗粒联合雷贝拉唑可以改善反流性食管炎患者胃-食管动力、抑制炎症反应,临床疗效显著,且临床使用安全。但因为本研究的局限性,所用样本量较小,气滞胃痛颗粒具体的起效成分和机制未作进一步的探讨,还有待以后更深入的临床研究来探明。

参考文献

[1] 孙永顺,朱生樑,韩宁. 难治性胃食管反流病食管运动功能及反流特征的临床研究 [J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2015, 24(12): 1461-1463.
[2] 徐柳,单宝珍,李胜保. 赛胃安胶囊在反流性食管炎中的疗效观察 [J]. 临床消化病杂志, 2015, 27(4): 288-290.

[3] 吴寅萍,王帅,孟宪生,等. 通过两种方法评价气滞胃痛颗粒中抗胃溃疡有效组分对胃溃疡模型大鼠的影响 [J]. 中国药房, 2013, 24(23): 2116-2118.
[4] 张跃飞,于婷,王帅,等. 气滞胃痛颗粒治疗反流性胃炎药效学初步研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2015, 42(8): 1570-1573.
[5] Hashimoto N. Rabeprazole is effective for bile reflux oesophagitis after total gastrectomy in a rat model [J]. World J Gastrointest Pathophysiol, 2015, 6(1): 23-28.
[6] 陆星华,张泰昌. 反流性食管炎诊断及治疗指南(2003年) [J]. 中华消化内镜杂志, 2004, 21(4): 221-222.
[7] Lunder L R, Dent J, Bennert J R, et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification [J]. Gut, 1999, 45(2): 172-180.
[8] 何云天. 枳术宽中胶囊联合质子泵抑制剂治疗反流性食管炎临床观察 [J]. 临床消化病杂志, 2015, 27(4): 225-227.
[9] Sarosiek J. Does the healing of the esophageal mucosa improve the function of the esophageal submucosal and salivary glands [J]. Ann N Y Acad Sci, 2016, 1380(1): 155-161.
[10] 李美,杨幼新. 中医药治疗反流性食管炎研究进展 [J]. 辽宁中医杂志, 2016, 43(1): 197-199.
[11] 孔春雨,吴梅,李昭咏. 叶酸联合气滞胃痛颗粒对 Hp 阳性慢性萎缩性胃炎患者血清胃泌素、sIL-2R 及免疫功能影响 [J]. 中国生化药物杂志, 2015, 35(7): 101-103.
[12] 田燕,陈吉. 炎症介质与胃食管反流病发病机制的研究进展 [J]. 疾病监测与控制杂志, 2016, 10(1): 34-36.
[13] Kavanagh M E, Conroy M J, Clarke N E, et al. Impact of the inflammatory microenvironment on T-cell phenotype in the progression from reflux oesophagitis to Barrett oesophagus and oesophageal adenocarcinoma [J]. Cancer Lett, 2016, 370(1): 117-124.
[14] Blanchard C, Stucke E M, Rodriguez-Jimenez B, et al. A striking local esophageal cytokine expression profile in eosinophilic esophagitis [J]. J Allergy Clin Immunol, 2011, 127(1): 208-217.
[15] 刘春芳,曹会杰,程艳梅. 丁香降气方对反流性食管炎大鼠 IL-23、IL-17 炎症轴的影响 [J]. 上海中医药杂志, 2016, 50(2): 69-73.