

香砂养胃丸联合奥美拉唑对胃溃疡穿孔修补术后溃疡复发情况及胃黏膜相关因子表达的影响

李 华*,郝世柱,吴敏兰(河北医科大学附属唐山工人医院肿瘤外科,河北唐山 063000)

中图分类号 R573.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)09-1208-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.09.21

摘要 目的:观察香砂养胃丸联合奥美拉唑对胃溃疡穿孔修补术后溃疡复发情况及胃黏膜血管内皮生长因子(VEGF)、碱性成纤维因子(bFGF)表达的影响。方法:将178例胃溃疡穿孔患者随机均分为对照组和观察组。两组患者术后均给予抗生素、抑酸、胃肠减压、肠外营养支持等常规治疗。在此基础上,对照组患者给予奥美拉唑肠溶胶囊20 mg,口服,bid;观察组患者在对照组治疗的基础上给予香砂养胃丸9 g,口服,bid。两组患者疗程均为8周。观察两组患者复发率及复发溃疡大小,治疗前后各临床症状评分,复发患者胃黏膜VEGF mRNA、bFGF mRNA的表达及不良反应发生情况。结果:观察组患者复发率显著低于对照组,溃疡平均直径显著小于对照组,两组比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗前两组患者临床症状评分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后两组患者临床症状评分均显著低于同组治疗前,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。观察组复发患者胃黏膜VEGF mRNA、bFGF mRNA的表达均显著高于对照组,两组比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者治疗期间均未见明显不良反应发生。结论:香砂养胃丸联合奥美拉唑可降低胃溃疡穿孔修补术后患者胃溃疡的复发率,减小复发溃疡直径,有效缓解症状,上调VEGF mRNA、bFGF mRNA的表达,且安全性较好。

关键词 胃溃疡;胃穿孔修补术;香砂养胃丸;奥美拉唑

Effect of Xiangsha Yangwei Pill Combined with Omeprazole on the Recurrence and Expression of Mucosal-related Factors after Gastric Ulcer Perforation Repair

LI Hua, HAO Shi-zhu, WU Min-lan (Dept. of Oncological Surgery, Tangshan Worker's Hospital Affiliated to Hebei Medical University, Hebei Tangshan 063000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the effect of Xiangsha yangwei pill on the expression of mucosal VEGF and bFGF of patients after gastric ulcer perforation repair. METHODS: A total of 178 patients with gastric ulcer perforation repair were randomly divided into control group and observation group. 2 groups were both given conventional treatment including antibiotics, acid suppression, gastrointestinal decompression and parenteral nutrition, etc. Based on it, control group was given omeprazole capsules 20 mg orally, twice a day for 8 weeks; observation group was given Xiangsha yangwei pills 9 g orally based on control group, twice a day for 8 weeks. The recurrence rate, ulcer size of recurrent patients, clinical symptom scores before and after treatment, expression of mucosal VEGF mRNA and bFGF mRNA and adverse reactions were observed. RESULTS: The recurrence rate in observation group was significantly lower than control group and the ulcer size of recurrent patients in research group was smaller than control group, with significant difference ($P<0.05$). There was no significant difference in the clinical symptom scores before treatment ($P>0.05$); after treatment, the clinical symptom scores in 2 groups were significantly lower than before, and observation group was lower than control group, with significant difference ($P<0.05$). Expression of mucosal VEGF mRNA and bFGF mRNA in recurrent patients in observation group were significantly higher than control group, with significant difference ($P<0.05$). There was no obvious adverse reaction during treatment. CONCLUSIONS: Xiangsha yangwei pill combined with omeprazole can reduce the recurrence rate of gastric ulcer after gastric ulcer perforation repair and recurrence ulcer size, relieve symptoms and increase the expression of VEGF mRNA and bFGF mRNA with better safety.

KEYWORDS Gastric ulcer; Gastric perforation repair; Xiangsha yangwei pill; Omeprazole

胃溃疡是消化性溃疡中最为常见的类型,是一种全球性的常见疾病。胃溃疡本身不会引起患者死亡,但因其多伴有胃出血、胃穿孔等严重并发症,若不及时治疗病死率极高。胃溃疡穿孔的发病率约占胃溃疡的5%~10%,以急性穿孔较为多见^[1]。手术是治疗胃穿孔的首选方法^[2],但胃溃疡穿孔修补术后,仍有部分患者会复发。香砂养胃丸是由木香、砂仁、白术等十多味中药组成的中成药,具有健脾、温胃止痛、宽胸、行

气、利湿、舒肝和胃、止呕等功效。全方十多味中药配伍,共奏健脾祛湿、行气和中之功,对胃溃疡的修复具有重要作用^[3]。奥美拉唑为一种可有效抑制胃酸分泌的质子泵抑制药,可选择性地作用于胃黏膜壁细胞,对胃蛋白酶也具有抑制作用。在胃溃疡的修复过程中,多种生长因子均发挥了重要作用,血管内皮生长因子(VEGF)是一种重要的血管生成促进因子,可促进血管内皮细胞的增殖。碱性成纤维因子(bFGF)在维持胃肠黏膜完整性方面有重要意义,是胃溃疡愈合过程中促进黏膜上皮增殖的重要因子。本研究笔者观察了香砂养胃丸联合奥

* 主任医师,教授。研究方向:胃肠疾病的治疗。电话:0315-2821821

美拉唑对胃溃疡穿孔修补术后溃疡复发情况及胃黏膜 VEGF、bFGF 表达的影响,以为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取我院 2013 年 1 月—2014 年 8 月收治的 178 例胃溃疡穿孔患者。纳入标准:(1)经 X 线或胃镜检查确认为胃穿孔,拟择期行胃溃疡穿孔修补术;(2)患者既往均有胃溃疡史。排除标准:(1)合并有脑、肝、肾、造血系统等严重原发疾病患者;(2)过敏体质者。将所有患者按随机数字表法均分为对照组和观察组。观察组男性 41 例,女性 48 例;年龄 28~62 岁,平均(42.21±6.35)岁;病程 2.0~29 h,平均(10.24±2.44)h;穿孔部位:胃幽门管部 38 例,胃窦部前壁 24 例,胃体小弯部 13 例,其他部位 14 例;平均穿孔直径(10.35±1.35)mm。对照组男性 45 例,女性 44 例;年龄 35~57 岁,平均(46.26±9.37)岁;病程 3~27 h,平均(13.13±3.21)h;穿孔部位:胃幽门管部 40 例,胃窦部前壁 24 例,胃体小弯部 12 例,其他部位 13 例;平均穿孔直径(12.54±2.56)mm。两组患者的年龄、性别、病程和穿孔部位等基本资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究方案经我院医学伦理委员会批准,所有患者或其家属均知情同意且签署了知情同意书。

1.2 治疗方法

两组患者术后均给予抗生素、抑酸、胃肠减压、肠外营养支持等常规治疗。在此基础上,对照组患者给予奥美拉唑肠溶胶囊(常州四药制药有限公司,规格:20 mg×14 粒)20 mg,口服,bid;观察组患者在对照组治疗的基础上给予香砂养胃丸(安徽仁和药业有限公司,规格:30 g/瓶)9 g,口服,bid。两组患者疗程均为 8 周。

1.3 观察指标

观察两组患者复发率及复发患者溃疡直径,治疗前后的临床症状评分(临床症状评分标准见表 1),复发患者胃黏膜 VEGF mRNA、bFGF mRNA 的表达以及不良反应发生情况。

表 1 临床症状评分标准

Tab 1 Standard of clinical symptom scores

症状	0分	1分	2分	3分
上腹部疼痛	无	轻度	症状介于1分与3分之间	重度
胃部灼烧感	无	轻度灼烧	症状介于1分与3分之间	重度灼烧,影响进食
反酸	无	偶尔反酸	症状介于1分与3分之间	经常反酸,影响生活

采用 Trizol 试剂提取胃黏膜细胞总 RNA,参照一步法逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)扩增细胞内目的基因(试剂盒由大连 Takara 公司提供)。VEGF mRNA 扩增条件均为逆转录条件:50℃、30 min,94℃、2 min;扩增条件:94℃、15 s,50℃、15 s,72℃、45 s,26 个循环;最后延伸:72℃、5 min,4℃、1 h。bFGF mRNA 扩增条件均为逆转录条件:50℃、30 min,94℃、2 min;扩增条件:94℃、15 s,46℃、15 s,72℃、45 s,28 个循环;最后延伸:72℃、5 min,4℃、1 h。同时设置内参基因 GAPDH 的扩增。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计软件对所得数据进行分析。计量资

料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者溃疡复发率及复发溃疡直径比较

观察组患者溃疡复发率显著低于对照组,复发溃疡平均直径显著小于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表 2。

表 2 两组患者溃疡复发率及复发溃疡直径比较

Tab 2 Comparison of recurrence rate and ulcer size between 2 groups

组别	<i>n</i>	复发例数(比例,%)	溃疡平均直径,cm
对照组	89	15(16.85)	1.02±0.34
观察组	89	10(11.24)*	0.52±0.21*

注:与对照组比较,* $P<0.05$

Note:vs. control group,* $P<0.05$

2.2 两组患者治疗前后各临床症状评分比较

治疗前两组患者各临床症状评分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后两组患者各临床症状评分均显著低于同组治疗前,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表 3。

表 3 两组患者治疗前后各临床症状评分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

Tab 3 Comparison of clinical symptom scores between 2 groups($\bar{x} \pm s$, score)

组别	<i>n</i>	上腹部疼痛		胃部灼烧感		反酸	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	89	8.83±1.32	7.27±1.46*	7.72±1.66	6.15±1.49*	6.76±2.23	4.71±0.21*
观察组	89	8.19±1.99	5.82±1.61**	8.13±2.91	3.46±0.24**	6.92±1.94	2.46±0.13**

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,* $P<0.05$

Note:vs. before treatment,* $P<0.05$;vs. control group,* $P<0.05$

2.3 两组复发患者胃黏膜 VEGF mRNA、bFGF mRNA 表达的比较

观察组复发患者胃黏膜 VEGF mRNA、bFGF mRNA 表达均显著高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表 4。

表 4 两组复发患者胃黏膜 VEGF mRNA、bFGF mRNA 表达的比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 4 Comparison of expression of VEGF mRNA and bFGF mRNA in gastric mucosa of recurrent patients between 2 groups($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	VEGF mRNA	bFGF mRNA
对照组	15	0.42±0.12	0.49±0.17
观察组	10	0.74±0.26*	0.85±0.23*

注:与对照组比较,* $P<0.05$

Note:vs. control group,* $P<0.05$

2.4 不良反应

两组患者治疗期间均未见明显不良反应发生。

3 讨论

胃溃疡是由幽门螺杆菌、药物、饮食及精神状况等因素导致胃酸和胃蛋白酶分泌增加而引起的一种消化道疾病。胃穿

孔是胃溃疡患者最为严重的并发症之一,主要是在胃溃疡的基础上,胃酸和胃蛋白酶分泌急剧增加的情况下,引起溃疡部位出现的胃部穿孔现象。临床上以胃修补术作为首选治疗方案,但是手术后部分患者易复发,因此促进溃疡基底组织的血管新生、改善溃疡部位的血液循环状态、提高溃疡部位的愈合质量,是防止溃疡复发的重点。

香砂养胃丸具有温中健脾、理气化湿、和胃之功效。该方在香砂六君子汤的基础上,去掉人参,加入了香附、厚朴、枳实、藿香、大枣、豆蔻等药物^[4]。方中茯苓、炙甘草和炒白术3味中药具有健脾顺气之功效,陈皮和半夏2味中药具有祛湿化痰之功,木香、砂仁主顺气之功;此外,方中加以苍术、薏苡仁以增加化湿之功,柴胡、延胡索等可增加理气、疏肝止痛的作用,配以干姜、熟附子温中散寒、止痛。香砂养胃丸对慢性萎缩性胃炎、胃溃疡具有较好的临床疗效,其可调节胃肠道的运动能力,改善胃动力,抑制胃酸分泌以保护胃黏膜,增加免疫力。刘海燕等^[5]研究结果表明,香砂养胃丸可通过降低胃黏膜中转化生长因子 β (TGF- β 1)和信号传导蛋白Smad3的表达,从而达到治疗慢性萎缩性胃炎的目的。

胃溃疡实际为胃黏膜层直达肌肉层、甚至全层的组织损伤^[6]。因此,溃疡的愈合不仅需要细胞移动,同时也需要再上皮化,因此需要更多的细胞增殖来满足溃疡的修补,而细胞的增殖则需要大量的营养及氧气等物质条件。溃疡部位的血管新生能为组织的修复输送大量的营养物质。溃疡组织的愈合需要多种组织、细胞之间的相互作用,以及细胞生长因子之间的共同作用。VEGF、bFGF等促血管生成因子可以促进胃溃疡部位血管新生,增加营养物质、氧气,使生长因子到达胃溃疡的底部,从而促进溃疡创面和组织再生修复过程。VEGF是一种具有肝素结合能力的同源二聚体糖蛋白,可通过酪氨酸激酶受体特异地结合,从而作用于内皮细胞表面的受体,促进血管内皮细胞的增殖、移行,发挥促进血管生成的作用^[7]。李成军等^[8]的研究表明,VEGF可促进溃疡的愈合及异常的胃黏膜向正常的胃黏膜转化,从而促进胃黏膜的再生。也有研究表明,VEGF水平在胃溃疡活动期、愈合期、瘢痕期逐渐下降,但均高于正常组织,为从VEGF角度干预溃疡愈合、提高溃疡愈合质量提供了科学依据^[9]。bFGF对中胚层细胞具有强烈的促进增殖分化作用。于海等^[10]的研究表明,动物胃溃疡模型胃组织中bFGF的含量升高有利于溃疡的修复。在溃疡发病早期,胃黏膜内或黏膜外的多种细胞可通过自身分泌和其他分泌的方式,增加VEGF和bFGF的表达,从而保护胃黏膜及防止胃溃疡的发生。

本研究结果显示,观察组患者溃疡复发率显著低于对照

组,且溃疡平均直径显著小于对照组,两组比较差异均有统计学意义。治疗前两组患者各临床症状评分比较,差异均无统计学意义;治疗后两组患者各临床症状评分均显著低于同组治疗前,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义。观察组复发患者胃黏膜VEGF mRNA、bFGF mRNA表达均显著高于对照组,两组比较差异均有统计学意义。两组患者治疗期间均未见明显不良反应发生。

综上所述,香砂养胃丸联合奥美拉唑可降低胃溃疡穿孔修补术后患者的复发率,减小复发溃疡直径,有效缓解症状,上调VEGF mRNA、bFGF mRNA的表达,且安全性较好。由于本研究纳入观察的样本量较小,此结论有待大样本、多中心研究进一步证实。

参考文献

- [1] 张文斌.腹腔镜下胃穿孔修补术的63例疗效观察[J].齐齐哈尔医学院学报,2013,34(5):2 227.
- [2] 田冰.胃、十二指肠溃疡穿孔手术治疗临床疗效观察[J].医护论坛,2010,7(13):216.
- [3] 丁晓勇,段炜,刘凯,等.香砂养胃丸治疗慢性胃炎66例临床观察[J].陕西中医学院学报,2012,35(5):40.
- [4] 张闰光,林振川,朱国曙,等.四联疗法合香砂养胃丸治疗慢性胃炎伴消化不良患者247例[J].中国中西医结合消化杂志,2008,16(5):341.
- [5] 刘海燕,陈军贤.香砂养胃丸对慢性萎缩性胃炎患者胃黏膜TGF- β 1、Smad3表达的影响[J].中药材,2014,37(3):540.
- [6] 向长茂.腹腔镜与开腹手术下行胃穿孔修补术的综合疗效对比[J].当代医学,2012,18(32):81.
- [7] 王志红,鲍德明,赵敏,等.EGF、VEGF在老年人胃溃疡中的表达及其与溃疡愈合的关系[J].中华全科医学,2012,10(2):187.
- [8] 李成军,王丽萍,夏立丁,等.大鼠乙酸胃溃疡愈合过程中EGF和VEGF对胃黏膜组织形态的影响[J].医学研究杂志,2010,39(8):56.
- [9] 袁兴洪.胃溃疡患者胃黏膜血管内皮生长因子表达水平研究[J].四川医学,2012,33(3):457.
- [10] 于海,柴剑波,赵伟国,等.大黄黄连泻心汤、理中丸对消炎痛型胃溃疡寒热证模型大鼠胃组织bFGF和血清VEGF含量的影响[J].辽宁中医杂志,2012,39(8):1 637.

(收稿日期:2014-09-16 修回日期:2015-01-25)

(编辑:陈宏)

《中国药房》杂志——中国科技核心期刊,欢迎投稿、订阅