

小柴胡汤加减联合健胃化瘀汤对 反复性消化性溃疡血清生长因子水平的影响

蔡传运

(陕西省铜川市中医医院, 陕西 铜川, 727000)

摘要: **目的** 探讨小柴胡汤加减联合健胃化瘀汤对反复性消化性溃疡(RPU)患者血清血管内皮细胞生长因子(VEGF)及碱性成纤维细胞生长因子(BFGF)水平的影响。**方法** 选取RPU患者112例,随机分为2组各56例。2组患者均行常规西药治疗,对照组联合小柴胡汤加减治疗,研究组在对照组基础上加用健胃化瘀汤治疗。比较2组患者治疗前后中医症候积分、血清BFGF及VEGF水平、临床疗效、不良反应发生率。**结果** 研究组治疗后中医症候积分显著低于对照组,临床疗效显著优于对照组($P < 0.05$);研究组治疗后BFGF及VEGF水平均显著高于对照组($P < 0.05$);2组用药后不良反应发生率无显著差异($P > 0.05$)。**结论** RPU患者采用小柴胡汤加减联合健胃化瘀汤治疗安全有效,可有效缓解临床症状,提高血清BFGF及VEGF水平,加快消化性溃疡面的愈合,安全性较高。

关键词: 反复性消化性溃疡; 小柴胡汤; 健胃化瘀汤; 碱性成纤维细胞生长因子; 血管内皮细胞生长因子

中图分类号: R 573.1 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2020)01-054-04 DOI: 10.7619/jcmp.202001014

Effect of modified Xiaochaihu Decoction combined with Jianwei Huayu Decoction on serum growth factor levels in patients with recurrent peptic ulcer

CAI Chuanyun

(Tongchuan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Tongchuan, Shaanxi, 727000)

ABSTRACT: Objective To investigate the effect of modified Xiaochaihu Decoction combined with Jianwei Huayu Decoction on serum levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) and basic fibroblast growth factor (BFGF) in patients with recurrent peptic ulcer (RPU). **Methods** A total of 112 RPU patients were selected and randomly divided into two groups, with 56 cases in each group. Both groups were treated with conventional western medicine, the control group was treated with additional modified Xiaochaihu Decoction, while the study group was treated with Jianwei Huayu Decoction on the basis of the control group. Before and after treatment, the TCM symptom scores, serum BFGF and VEGF levels, clinical efficacy and incidence of adverse reactions were compared between the two groups. **Results** After treatment, the score of TCM symptoms in the study group was significantly lower than that in the control group, and the clinical effect was significantly better than the control group ($P < 0.05$). The levels of BFGF and VEGF in the study group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** It is safe and effective to treat RPU patients by modified Xiaochaihu Decoction and Jianwei Huayu Decoction, which can effectively alleviate the clinical symptoms, increase the levels of serum BFGF and VEGF, accelerate the healing of peptic ulcer surface.

KEY WORDS: recurrent peptic ulcer; Xiaochaihu Decoction; Jianwei Huayu Decoction; basic fibroblast growth factor; vascular endothelial growth factor

目前,临床上治疗消化性溃疡多采用抑酸及清除幽门螺杆菌等方式^[1],保护消化道黏膜,促进溃疡愈合,但消化性溃疡病程周期较长,且极易

复发,易进展为反复性消化性溃疡(RPU)^[2]。RPU患者病灶幽门螺杆菌多具有较强的耐药性^[3],西药干预效果并不理想。消化性溃疡属

“胃脘痛”范畴,病因为脾胃虚弱,在实际治疗中不仅要加强局部病症控制,还要注重患者机体的整体调节,促进溃疡面愈合^[4-5]。本研究探讨小柴胡汤加减联合健胃化瘀汤治疗RPU的效果,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2018年6月—2019年6月本院收治的RPU患者112例,根据随机数字法分为2组。对照组56例,男32例(57.14%),女24例(42.86%);年龄26~72岁,平均(49.72±9.14)岁;病程1~13年,平均(6.62±3.49)年;疾病类型为十二指肠溃疡14例(25.00%),混合型溃疡17例(30.36%),胃溃疡25例(44.64%)。研究组56例,男30例(53.57%),女26例(46.43%);年龄27~75岁,平均(51.32±10.63)岁;病程1~14年,平均(6.89±4.15)年;疾病类型为十二指肠溃疡16例(28.57%),混合型溃疡18例(32.14%),胃溃疡22例(39.29%)。2组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

纳入标准:①患者均行X线影像检查及内窥镜检查,均发现明显溃疡病灶,且为活动期;②均行¹⁴C尿素呼气试验,结果显示幽门螺杆菌呈阳性;③患者均出现不同程度胃脘胀痛、嗝气、口苦、纳差等症状,苔薄白、舌质淡红,符合《消化性溃疡中医诊疗专家共识意见(2017)》^[6]诊断标准;④患者均行质子泵抑制剂(PPI)等常规西药治疗,停止用药后在短时间内溃疡病灶复发,复发呈节律性、周期性变化;⑤患者临床资料完整,研究经医院伦理委员会批准,患者均知情同意。排除标准:①伴有心、脑、肝等重要脏器功能受损者或内分泌系统功能障碍者;②合并胃癌等消化道恶性肿瘤或胃穿孔、胃出血、幽门梗阻等严重消化道疾病者;③存在严重药物过敏者或存在用药禁忌证者;④哺乳期、妊娠期女性;⑤伴有严重精神认知功能障碍,临床依从性低下者。

1.2 方法

所有患者均行质子泵抑制剂(PPI)三联治疗,给予阿莫西林胶囊(澳美制药厂,批准文号HC20130016,规格0.5g/粒)口服1粒/次,2次/d;克拉霉素片(上海雅培制药有限公司,国药准字H20033044,规格250mg/片)口服2片/次,2次/d;

奥美拉唑肠溶片(山西云鹏制药有限公司,国药准字H20123239,规格20mg/片)口服1片/次,2次/d。常规用药2周。

对照组联合小柴胡汤加减治疗。小柴胡汤方剂组成:柴胡15g,黄芩、党参各12g,半夏、大枣各10g,生姜8g,甘草3g;伴有咽喉干燥、口苦、心烦等症状者属脾胃湿热证,可减去半夏,并取10g黄连、8g厚朴联合治疗;伴有吐酸、反胃症状者属脾胃虚寒证,可增加生姜用量至20g,减少黄芩用量至5g,减少柴胡用量为12g,并加用桂枝、芍药各10g;伴有嗝气、两肋胀痛或胃脘气胀等症状者属肝气犯胃证,需加用郁金、香附各9g,并取川楝子、枳壳各10g联合治疗;对于伴有反酸症状者,需加用海螵蛸15g联合治疗。每日取药1剂,加水煎煮,取药汁300mL,嘱咐患者分早、晚2次服用,2周为1个疗程,共用药4个疗程。

研究组在对照组用药基础上,联合健胃化瘀汤治疗。健胃化瘀汤方剂组成:党参、三七粉、砂仁各15g,白术、蒲黄、丹参、黄芪各12g,香茶菜、延胡索、五灵脂各10g,郁金、檀香、川楝子各8g,甘草9g。每日取药1剂,同对照组方式煎煮,口服,用药2周为1个疗程,持续4个疗程。

1.3 观察指标

①观察患者治疗前后中医症候积分变化。中医症候积分:以患者胃脘痛、嗝气、胸闷、纳差等症状严重程度进行评分,无症状计0分,轻度计2分,中度计4分,重度计6分。②根据《中医内科病证诊断疗效标准(试行)》^[7]评估患者临床干预效果,分为痊愈、显效、有效、无效。痊愈:患者腹部胀痛、嗝气等症状及异常体征完全消失,症候总积分降低90%以上,溃疡面完全愈合,实验室检查发现幽门螺杆菌转阴,且停止用药后2个月内未见溃疡疾病复发;显效:患者临床症状及异常体征显著缓解或消失,症候总积分降低>60%~90%,溃疡面愈合程度超过60%或完全愈合,幽门螺杆菌转阴,停药2个月后无疾病复发;有效:患者症状及异常体征明显好转,症候总积分降低30%~60%,溃疡面愈合40%~60%,幽门螺杆菌转阴,停药后未见复发;无效:患者症状及体征未见明显改善,症候总积分降低<30%或加重,溃疡面愈合程度小于40%或复发,幽门螺杆菌检查结果仍为阳性,病情未得到明显控制或加重,或病情控制良好,但在停止用药2个月内溃疡复发。总有效率=痊愈率+显效率+有效率。③治疗

前后抽取患者空腹静脉血 5 mL, 采用全自动离心机分离并留取血清, 置于 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 环境中保存、待检。使用全自动生化分析检测仪及相关试剂盒检测患者治疗前后血清血管内皮细胞生长因子(VEGF)及碱性成纤维细胞生长因子(BFGF)水平, 操作过程严格按照试剂盒说明书进行。④ 观察患者用药后皮肤过敏、头晕、便秘等不良反应发生情况。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件进行数据分析, 计量资

料采用均数 \pm 标准差表示, 行 t 检验; 计数资料采用 $[n(\%)]$ 表示, 行卡方检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组治疗前后中医症候积分比较

2 组治疗前中医症候积分水平比较无显著差异($P > 0.05$); 治疗后, 2 组症候积分均显著降低, 且研究组症候积分显著低于对照组($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 2 组治疗前后中医症候积分比较($\bar{x} \pm s$)

分

组别	n	胃脘痛		胸闷		暖气		纳差	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	56	4.11 \pm 0.73	1.26 \pm 0.21**	4.20 \pm 0.75	1.35 \pm 0.19**	4.24 \pm 0.69	1.55 \pm 0.32**	4.19 \pm 0.68	1.59 \pm 0.22**
对照组	56	4.09 \pm 0.76	2.84 \pm 0.30*	4.23 \pm 0.77	3.02 \pm 0.23*	4.25 \pm 0.70	2.61 \pm 0.43*	4.21 \pm 0.66	2.57 \pm 0.30*

与治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组比较, # $P < 0.05$ 。

2.2 2 组疗效比较

研究组治疗后总有效率显著高于对照组

($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 2 组临床疗效比较 $[n(\%)]$

组别	n	痊愈	显效	有效	无效	总有效
研究组	56	16(28.57)	11(19.64)	28(50.00)	1(3.57)	55(98.21)*
对照组	56	11(19.64)	15(26.79)	23(41.07)	7(12.50)	49(87.50)

与对照组比较, * $P < 0.05$ 。

2.3 2 组 BFGF 及 VEGF 水平比较

治疗后, 2 组 BFGF 及 VEGF 水平显著升高,

且研究组 BFGF 及 VEGF 水平均显著高于对照组($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 2 组治疗前后 BFGF 及 VEGF 水平比较($\bar{x} \pm s$)

pg/L

组别	n	BFGF		VEGF	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	56	102.01 \pm 9.43	148.63 \pm 15.74**	89.81 \pm 9.26	150.79 \pm 16.81**
对照组	56	100.62 \pm 9.54	120.95 \pm 13.42*	90.46 \pm 9.53	112.68 \pm 13.92*

VEGF: 血管内皮细胞生长因子; BFGF: 碱性成纤维细胞生长因子。与治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组比较, # $P < 0.05$ 。

2.4 2 组不良反应发生率比较

研究组用药后不良反应发生率为 8.93% (5/56), 对照组不良反应发生率为 7.14% (4/56), 差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表 4。

表 4 2 组不良反应发生情况比较 $[n(\%)]$

组别	n	皮肤过敏	便秘	头晕	合计
研究组	56	2(3.57)	1(1.79)	2(3.57)	5(8.93)
对照组	56	2(3.57)	1(1.79)	1(1.79)	4(7.14)

3 讨论

消化性溃疡为消化内科常见疾病, 发病通常

受胃酸过多、药物作用、感染、胃黏膜保护能力降低、遗传等诸多因素影响^[8-9], 胃酸侵害胃部黏膜, 最终导致溃疡发作, 并好发于十二指肠与胃部, 患者多以剧烈上腹绞痛、胃灼烧等为主要症状^[10]。消化性溃疡治疗多采用多种 PPI 进行三联、四联干预, 通过杀灭、清除细菌及抑制胃酸来降低消化道黏膜损伤程度, 控制溃疡病灶恶化^[11], 改善临床症状, 但仍有部分患者在停止用药后, 溃疡病灶将在短时间内反复发作, 形成 RPU。

中医理论认为 RPU 属“胃脘痛”“吞酸”范畴, 病症表现虽多位于胃及十二指肠部位, 但起病

多与脾脏、肝脏等有密切联系^[12]。RPU 以脾胃损伤、胃气瘀滞为主要病机,肝气紊乱易犯胃克脾,加之患者情志失畅、饮食不调等影响,最终导致疾病发生^[13],需予以行气活血、健胃、健脾化瘀之方治疗。本研究发现,研究组采用小柴胡汤加减联合健胃化瘀汤治疗后,患者中医症候积分较采用小柴胡汤加减治疗的对照组更低,且研究组总有效率高达 98.21% (55/56),显著高于对照组 ($P < 0.05$)。究其原因:小柴胡汤以柴胡为君药,可发挥和解少阳、疏肝解郁的功效,对胀满、肝气瘀滞等症状具有显著效果^[14];黄芩为臣药,可有效治疗气虚乏力之症;佐以生姜、半夏等药物,生姜、半夏等药可发挥降逆止呕、和胃散结之功效;大枣具有扶正解邪、益气健脾的功效;甘草可调和诸药。诸药共奏通脉养血、温经散寒之功^[15-16]。健胃化瘀汤中的丹参、砂仁、三七、郁金等药联用,具有良好的活血化瘀之功;五灵脂可散瘀止痛、通利血脉;川楝子、延胡素等药可起到活血止痛之功效;黄芪可补益元气,祛瘀通络;茯苓具有渗湿健脾之功,与白术配伍可提高健脾祛湿的功效;甘草可益气和中,调和诸药。诸药共奏化瘀止痛、益气健脾、活血行气之效^[17]。

本研究发现,研究组治疗后 BFGF 及 VEGF 水平均显著高于对照组 ($P < 0.05$)。BFGF 及 VEGF 在溃疡创面愈合过程中有着密切联系,是促进溃疡创面愈合的重要因子,其中 BFGF 对溃疡肉芽中的微血管形成有着良好的刺激作用,可促进神经重新支配新生血管,提高成纤维细胞增殖速度。此外,BFGF 还可为创面修复提供良好的基础条件,缩短溃疡愈合时间。VEGF 可有效保持胃肠道完整性,并可刺激消化道血管生长,进而提升溃疡面愈合速度^[18]。冯四平^[19]研究发现,经药物治疗后患者 VEGF、BFGF 水平均显著提高,且创面愈合与 VEGF、BFGF 水平呈正比。本研究发现,2 组患者均无肝肾功能损伤等严重不良反应。

参考文献

- [1] 杭嘉敏. 辨证施膳对消化性溃疡患者临床症状及生活质量的影响[J]. 中国医药导报, 2016, 13(16): 94-97.
- [2] 刘伟. 消化性溃疡反复出血与幽门螺杆菌感染及长期服用非甾体类抗炎药物的关系研究[J]. 实用医院临床杂志, 2018, 15(5): 48-51.
- [3] 邹亮, 周英, 程平, 等. 弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者血清中 VEGF、bFGF 因子水平在预后判断中的应用价值研究[J]. 标记免疫分析与临床, 2018, 25(3): 349-351, 432.
- [4] 罗明英. 小柴胡汤与保和汤加减治疗腹泻的临床疗效和安全性分析[J]. 现代中西医结合杂志, 2015, 24(13): 1429-1431.
- [5] Zhang K, Wang F, Yang J Y, et al. Corrigendum to "Analysis of main constituents and mechanisms underlying antidepressant-like effects of Xiaochaihutang in mice" [J]. J Ethnopharmacol, 2016, 188: 284-293.
- [6] 张声声, 王垂杰, 李玉锋, 等. 消化性溃疡中医诊疗专家共识意见(2017) [J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(9): 4089-4093.
- [7] 国家中医药管理局. 中医内科病证诊断疗效标准(试行) [J]. 湖北中医杂志, 2002, 24(4): F003-F003.
- [8] 尹立新, 李桂玲, 胡颖新. 幽门螺旋杆菌阳性消化性溃疡患者自我护理能力在生存状况与焦虑之间的中介效应[J]. 中国心理卫生杂志, 2017, 31(8): 590-594.
- [9] Zhang S K, Cui N Q, Zhuo Y Z, et al. Modified Xiaochaihu decoction (加味小柴胡汤) promotes collagen degradation and inhibits pancreatic fibrosis in chronic pancreatitis rats [J]. Chin J Integr Med, 2017; 1-5.
- [10] 秦春华, 李凤霞. 小柴胡汤辅助化疗治疗晚期乳腺癌的近期疗效观察及其对肿瘤标志物的影响[J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35(15): 1420-1421, 1438.
- [11] 李祯祥, 王志刚, 殷志韬. 小柴胡汤与足三里针刺联合新斯的明穴位注射治疗肛肠科术后尿潴留疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(1): 60-62.
- [12] 刘伟, 潘华峰, 王奇, 等. 健脾益气化瘀解毒法治疗慢性萎缩性胃炎伴癌前病变的系统评价与 Meta 分析[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(11): 5122-5128.
- [13] 唐寅思, 李仁峰. 参柴胃苏胶囊联合埃索美拉唑治疗消化道溃疡的疗效及对血清 VEGF、bFGF 因子的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(8): 877-879.
- [14] 赵克明, 王宇宏, 曲妮妮. 基于“哮喘从少阳论治”理论加味小柴胡汤治疗支气管哮喘临床观察[J]. 辽宁中医杂志, 2014, 41(10): 2106-2108.
- [15] 彭习芬, 张国宁, 廖明花. 奥美拉唑联合泮托拉唑治疗消化性溃疡并发胃出血的疗效及安全性[J]. 实用临床医药杂志, 2017, 21(23): 110-111.
- [16] 夏莉, 陈新瑜, 李小清, 等. 小柴胡汤对感染性乙肝病毒肝炎患者肝功能与 HBV-DNA 拷贝数的影响[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(6): 827-830.
- [17] 刘晓政. 5 种质子泵抑制剂联合健胃愈疡胶囊治疗消化性溃疡的成本-效果分析[J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(4): 105-110.
- [18] 董学涛, 刘艳迪. 埃索美拉唑联合泮托拉唑治疗消化性溃疡并发胃出血的临床疗效观察[J]. 实用临床医药杂志, 2018, 22(3): 109-111.
- [19] 冯四平. 三联方案改善消化性溃疡患者血清 VEGF、bFGF 水平的作用分析[J]. 检验医学与临床, 2016, 13(17): 2525-2526.