

临床 研究

胃灵颗粒治疗消化性溃疡的临床与实验研究

林禾禧¹ 王奕珊¹ 朱国曙¹ 张闽光¹ 林振川¹ 陈奕昭¹何成龙¹ 吕 方¹ 指导:杨春波² 谢振家³

摘要 目的:研究胃灵颗粒对消化性溃疡愈合质量(QOUH)和大鼠乙酸慢性胃溃疡愈合质量的影响。方法:用随机分组的方法,观察临床消化性溃疡的复发率并用苏木精-伊红染色对大鼠愈合性胃溃疡再生黏膜进行定量观察,测定胃壁结合黏液量、胃酸、胃蛋白酶活性。结果:胃灵颗粒组能降低消化性溃疡的复发率,改善胃溃疡大鼠胃黏膜的组织损伤并提高胃壁结合黏液量,减少胃酸的排出。结论:胃灵颗粒能提高QOUH,是临床抗消化性溃疡复发的可能机制之一。

主题词 消化性溃疡/中医药疗法 @ 胃灵颗粒剂

Clinical and Experimental Study on Weiling Granule for Treatment of Peptic Ulcer

Lin Hexi, Wang Yishan, Zhu Guoshu, et al.

(Quanzhou TCM Hospital, Quanzhou 362000, Fujian Province)

Objective: To study on effects of Weiling Granule on union of peptic ulcer and the gastrical ulcer induced by acetic acid in the rat.

Methods: With random grouping method, the clinical recurrence rate of peptic ulcer, and regenerated mucosa of healing gastric ulcer in the rat was investigated quantitatively with hematoxylin-eosin staining, and gastric wall combining mucus amount, gastric acid and pepsin activity were determined. **Results:** Weiling Granule could decrease the recurrence rate of peptic ulcer, improve injury of the tissue of gastric mucosa in the rat, increase gastric wall combining mucus amount, and decrease secretion of gastric acid. **Conclusion:** Weiling Granule can increase quality of ulcerative healing, which is possibly one of the mechanisms of anti-recurrence of peptic ulcer clinically.

Key Words Peptic ulcer/TCM therapy; @ Weiling Granule

消化性溃疡是临床常见病、多发病,而溃疡愈合质量又与溃疡的复发有着密切的关系。自1990年Tarnanski提出溃疡愈合质量以来^[1],如何提高溃疡的愈合质量已成为重要的研究课题。本课题组开展胃灵颗粒治疗消化性溃疡的临床观察及动物实验,现报告如下。

1 临床观察

1.1 临床资料

1.1.1 一般资料:119例均为我院胃病专科门诊患者,并且符合以下中西医入选标准。按随机分组原则,治疗组69例,其中男性41例,女性28例,年龄22~63岁,平均43.7岁;十二指肠溃疡49例,胃溃疡17例,复合性溃疡3例,对照组50例,其中男性32例,女性18例,年龄21~64岁,平均42.6岁;十二指肠溃疡35例,胃溃疡13例,复合性溃疡2例。经统计学处理,两组资料差异无显著性,具有可比性。治疗后1年中,

我们对已愈合病例进行跟踪随访,其中治疗组31例,十二指肠溃疡26例,胃溃疡5例;对照组20例,十二指肠溃疡16例,胃溃疡4例,以观察愈合质量。

1.1.2 病例入选标准:(1)西医诊断标准:①年龄16~65岁,能长期随访者;②具有慢性、周期性及规律性上腹痛临床表现;③所有病例均经电子胃镜确诊为溃疡活动期或(及)病理检查证实为良性消化性溃疡;④排除心、肝、胆、结肠及糖尿病和内分泌疾病;⑤观察前2周末曾使用抗酸剂和胃黏膜保护剂。(2)中医诊断标准:参考《中医内科学》第5版中关于胃脘痛湿热证的中医证候表现。主症:①胃脘疼痛,伴灼热感;②食入疼痛无明显缓解或食入易痛;③纳呆恶心;④舌红苔黄腻;⑤小便黄。次症:①反酸,嘈杂;②渴不欲饮或喜冷饮;③口干口苦;④大便不畅;⑤脉滑或数。上述主症①、②必备,并应兼具其余主症中的1项或次症2项。

1.2 治疗及观察方法

1.2.1 治疗方法:治疗组给予胃灵颗粒(泉州市中医院制剂室研制的速溶颗粒药剂,批号20010114)^[2],每次5g,用热开水冲泡,并搅拌溶化成糊状口服,每日4次(饭前半小时及睡前服),疗程为6周。对照组给予奥美拉唑20mg(江苏联环药业股份有限公司生产,批号

基金项目:福建省卫生厅资助项目(503)

1 福建省泉州市中医院,泉州市温陵南路215号(362000)

2 福建中医学院附属第三医院

3 福建省新药药理研究基地

收稿日期:2004-07-16;修回日期:2005-01-10

H20003779),每日 1 次,服药 6 周;阿莫西林 500mg (福州海王福药制药有限公司生产,批号 20001017),甲硝唑 400mg(武汉远大制药集团股份有限公司生产,批号 H42021947),每日 4 次,服药 2 周。所有病例停药 6 周后复查。对其中治愈病例随访 1 年,再次胃镜复查。

1.2.2 观察指标:跟踪随访 1 年并予胃镜复查,以治愈(无复发)与再次复发来观察溃疡愈合质量。

1.2.3 统计学方法:采用 t 检验、 χ^2 检验和 $Ridit$ 分析法进行统计学处理。

1.3 治疗结果

1.3.1 疗效标准:参照《中药新药临床研究指导原则》中关于消化性溃疡的疗效判定标准,以胃镜疗效标准为主。治愈:胃镜提示溃疡完全消失,局部轻度充血,无明显水肿。显效:胃镜提示溃疡基本消失,仍有明显炎症。有效:胃镜提示溃疡面积缩小 50% 以上。无效:胃镜提示溃疡面积缩小不及 50%。

1.3.2 治疗结果:(1)近期疗效:两组治疗后胃镜第 1 次复查结果表明,治疗组十二指肠溃疡、胃溃疡和复合性溃疡的治疗有效率分别为 95.91%、82.35%、33.33%,总有效率 89.85%,治愈率 52.17%。对照组十二指肠溃疡、胃溃疡和复合性溃疡的治疗有效率分别为 97.14%、76.92%、50.00%,总有效率 90.00%,治愈率 54.00%。两组结果差异无显著性($P>0.05$)。(2)远期疗效:1 年后第 2 次胃镜复查结果表明,治疗组十二指肠溃疡、胃溃疡的治愈率分别为 65.38%、60.00%,复发率分别为 34.62%、40.00%;对照组十二指肠溃疡、胃溃疡的治愈率分别为 56.25%、50.00%,复发率分别为 43.75%、50.00%,虽然治疗组的复发率低于对照组,但差异无显著性($P>0.05$)。治疗组与对照组 Hp 感染清除率分别为 70.00%、80.00%,而 1 年后复查,Hp 感染无增加。

2 实验研究

2.1 材料

2.1.1 动物:SD 大鼠 92 只,雌雄兼用,体重 180~220g,中英合资上海 SIPPR/BK 有限公司供应,属清洁级,福建省科委科洪公司代购。

2.1.2 药物与试剂:胃灵颗粒(原粉)2.9g 生药/g,由黄芪、蒲公英、白及、延胡索、冰片等中药组成,批号 20010414,由泉州市中医院提供。试验时加蒸馏水配成混悬液,灌胃给药。盐酸雷尼替丁胶囊,150mg/粒,批号 20010101,江苏常州国营武进制药厂生产。阿利新蓝(Alcian blue),上海化学试剂采购供应站分装(Chroma 进口分装)。冰乙酸、A.R 由上海试验四厂昆

山分厂生产,批号 20000505。

2.1.3 仪器:显微镜测微尺,上海光学仪器厂生产;751 分光光度计,上海精密仪器有限公司生产。

2.2 实验方法

2.2.1 造模方法:两组大鼠各 42 只,造模前禁食给水 24 小时,乙醚麻醉,碘酒、乙醇常规皮肤消毒,剑突下腹正中切口 2~2.5cm,分离肌层,剪开腹膜,将胃轻拉到腹外,在胃腹侧面胃体部与幽门突交界处,将微量注射器平刺入浆膜下,注入 20% 醋酸溶液 0.1ml,形成丘疹样,将胃送回,缝合,局部皮肤酒精消毒。

2.2.2 动物分组及给药方法:大鼠造模术后第 5 天按性别、体重随机分组,病模对照组 10 只,其余各组 8 只。第 6 天开始灌胃给药,每天 1 次,连续 16 天。病模对照组:蒸馏水灌胃。病模+胃灵颗粒高剂量组:9.6 g·kg⁻¹·d⁻¹(相当临床用量 20 倍),浓度 20% 2.4ml/100g 体重,每天 2 次。病模+胃灵颗粒中剂量组:4.8g·kg⁻¹·d⁻¹(相当临床用量 10 倍),浓度 20% 2.4ml/100g 体重,每天 1 次。病模+胃灵颗粒低剂量组:2.4g·kg⁻¹·d⁻¹(相当临床用量 5 倍),浓度 10% 2.4ml/100g 体重,每天 1 次。病模+雷尼替丁组:150mg·kg⁻¹·d⁻¹,浓度 0.625% 2.4ml/100g 体重,每天 1 次。

2.3 观察指标

2.3.1 胃酸测定:取上清胃液 2ml 置于小烧杯中,加入托佛氏及酚酞指示剂各两滴,胃液呈樱红色,用滴定管以 0.02ml/L NaOH 溶液缓慢滴定,边滴边摇,至红色消失转为姜黄色止,即为游离酸滴定终点,记录消耗的 NaOH 溶液的毫升数。继续用 NaOH 溶液滴定直至微红色不退止,即为总酸度滴定终点。游离酸(mmol/L)=游离酸滴定终点消耗的 NaOH 溶液(ml)×10,总酸度(mmol/L)=两次滴定消耗的 NaOH 溶液(ml)×10,总酸排出量(mmol/h)=总酸度×胃液量/4。

2.3.2 胃蛋白酶活性测定:采用改良 Anson(安宋氏)法。胃蛋白酶活性(μ g 酪氨酸/ml 胃液/min)= μ g·ml⁻¹·min⁻¹。

2.3.3 溃疡体积测定^[2]:沿胃大弯将胃剪开,胃体平展于平面玻板上,滤纸吸净溃疡面,用微量注射器注墨汁至满溃疡周边水平,以所用的墨汁量计算溃疡容积,比较差异的显著性。

2.3.4 胃壁结合黏液量测定^[3]:测定溃疡容积后,用滤纸将墨汁吸净,将胃黏膜外翻,浸入 2% 阿利斯蓝溶液 20ml,孵育(25℃,24 小时),浸液离心(2500r/min) 20 分钟,取上清液测胃壁结合黏液(OD)值。

2.3.5 炎症细胞密度计数、再生黏膜腺体密度、再生

表1 各组大鼠胃液、胃酸、胃蛋白酶分泌情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 (g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹)	鼠数	体重 (g)	胃液量		游离酸 (mmol/L)	胃酸		胃蛋白酶活性 (μg·ml ⁻¹ ·min ⁻¹)
				ml	ml/100g 体重		总酸度 (mmol/L)	排出量 (mmol/h)	
病模对照组	等量蒸馏水	10	201±21	7.07±3.43	3.46±1.35	90.8±19.7	139±16	248±138	1.37±0.19
病模+胃灵颗粒高剂量组	9.6	10	208±31	3.78±2.98*	1.80±1.12*	72.0±16.1*	132±13	125±101*	1.55±0.36
病模+胃灵颗粒中剂量组	4.8	10	211±36	3.69±2.36*	1.76±1.03**	84.7±22.6	140±20	113±70*	1.54±0.27
病模+胃灵颗粒低剂量组	2.4	10	207±25	3.95±2.31	2.85±0.93	85.6±19.5	146±20	224±101	1.36±0.32
病模+雷尼替丁组	0.15	10	207±30	3.73±1.47*	1.83±0.74**	32.8±26.8**	97±29**	95±22**	1.60±0.52

与病模对照组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;表2同

表2 胃灵颗粒对治疗后各组大鼠乙酸型胃溃疡容积比较($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	剂量 (g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹)	溃疡容积 (μl)	愈合率 (%)
病模对照组	10	/	7.5±2.9	—
病模+胃灵颗粒高剂量组	8	9.6	4.3±1.9*	12.7
病模+胃灵颗粒中剂量组	8	4.8	3.2±1.9**	57.3
病模+胃灵颗粒低剂量组	8	2.4	5.5±4.2	26.7
病模+雷尼替丁组	8	0.15	3.6±2.5**	52.0

黏膜厚度、黏膜肌层缺损宽度、新生血管数和肉芽组织厚度^[8];治疗16天后,在苏木精-伊红染色的连续切片上,用低倍镜找到溃疡愈合部位,在高倍镜下观察,用测微尺分别测5个视野长度(75μm×75μm/视野),计算其平均值。

2.4 统计学方法:数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间差异性比较用 t 检验、方差分析处理,用SPSS 10.0软件。

3 结果

3.1 治疗后各组大鼠胃液、胃酸、胃蛋白酶分泌情况的比较:表1示,胃灵颗粒能促进胃壁结合黏液的分泌,减少胃液量、胃液游离酸及总胃酸排出量。与病模对照组比较,差异有显著性($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

3.2 治疗后各组大鼠乙酸型胃溃疡容积的比较:表2示,胃灵颗粒能降低大鼠胃溃疡容积(除病模+胃灵颗粒低剂量组外),与病模对照组比较,差异有显著性($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。病模+胃灵颗粒中剂量组与病模+雷尼替丁组药效相当,说明其有促进慢性胃溃疡愈合的作用。

3.3 治疗后各组大鼠乙酸型胃溃疡胃壁结合黏液量的比较:结果显示,病模+胃灵颗粒高剂量组及病模+雷尼替丁组大鼠胃壁结合黏液量显著提高,与病模对照组比较差异有显著性($P<0.05$)。与病模+雷尼替丁组药效相当,说明胃灵颗粒提高了再生黏膜的功能成熟度。相关资料略。

3.4 胃灵颗粒对大鼠乙酸型胃溃疡再生黏膜炎症细胞密度计数、再生黏膜腺体密度和高度、再生黏膜厚度、黏膜肌层缺损宽度、新生血管数和肉芽组织厚度的

比较:病模+胃灵颗粒高剂量组能减少大鼠胃溃疡再生黏膜炎症细胞密度计数(包括淋巴细胞及中性细胞)、黏膜肌层缺损宽度($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。对胃溃疡再生腺体密度、再生黏膜厚度及新生血管数无明显改变($P>0.05$)。相关资料略。

4 讨论

近年来研究结果表明,评价消化性溃疡的愈合不仅要看到黏膜缺失的修复,更需要评定其溃疡局部再生黏膜的结构和功能的成熟度^[1]。中医学认为,脾胃为后天之本,胃主受纳腐熟水谷,脾气运而化之。若脾胃运化失调,气虚不运,会出现气机升降失常,气滞则痰湿、郁热、瘀血等标实之邪丛生,故胃溃疡的病机属本虚标实。在长期临床实践中我们体会到,运用调整体敷局部的方法^[3],能提高溃疡愈合率。调整体即调气、理血、除毒,意在扶正祛邪;敷局部是至关重要的,意在清除局部胃黏膜腐烂坏死的病理产物,这也是中医治疗溃疡的传统祛腐生肌疗法,有利于促进胃黏膜的修复,促使基底部长出肉芽组织,从而提高消化性溃疡的愈合质量^[4]。胃灵颗粒运用冰片祛腐生肌的特殊作用,白及保护胃黏膜,黄芪及地方草药毛将军调理气机,健运脾胃,扶正固本,黄芪还具有较好托疮生肌的作用,再与延胡索等药配用,使周围血管的血流量和氧供增加,改善胃黏膜血液循环;蒲公英、黄连有清热化湿除毒的作用。胃灵颗粒具有调整体、敷局部作用,又有清热祛腐,益气生肌,活血止痛的功效。临床观察结果表明,近期疗效治疗组与对照组基本相同,而远期疗效治疗组优于对照组。可以说,胃灵颗粒能提高消化性溃疡的愈合质量,是临床抗消化性溃疡复发的可能机制之一。

参考文献

- 余善强,周福生,崔琦珍,等.溃疡愈合质量的研究进展.世界华人消化杂志,1998,6(11):1010~1011.
- 何成龙,陈奕昭,王奕珊,等.胃灵颗粒的研制及药理实验.海峡药学,2002,14(5):16~20.
- 林禾禧.调整体敷局部治消化性溃疡的体会.中医杂志,1996,37(增刊):713.
- 林禾禧,林振川,朱国曙,等.中医药提高消化性溃疡愈合质量的思路.中医杂志,2002,43(6):465~466.