

· 综 述 ·

溃疡愈合质量与中药抗溃疡复发的现代研究

吴 丹 明

(中国中医科学院西苑医院消化科, 北京海淀区西苑操场甲 1 号, 100091)

[关键词] 消化性溃疡; 中医药; 幽门螺旋杆菌; 胃酸胃黏膜

消化性溃疡(peptic ulcer, PU), 主要指胃溃疡和十二指肠溃疡, 临床已经证实, 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp) 感染与溃疡复发关系密切, 根除 Hp 可使溃疡病的愈合率达 95% 以上, 复发率显著降低, 但仍然有患者即使进行了 Hp 根治, 依然复发。Tarnawski^[1]提出了“健康的黏膜屏障无溃疡形成”的观点, 强调溃疡愈合质量(quality of ulcer healing, QOUH) 的概念, 认为溃疡完全愈合是指修复和再生的黏膜上皮组织具有完整的黏膜防御能力, 不仅要达到良好的组织结构重建, 更重要的是恢复正常胃黏膜的黏膜保护和黏液合成功能。影响 QOUH 的因素包括 Hp 感染、胃酸反跳、局部胃肠激素缺乏和营养物质(血液供应) 不足等, 抑酸和根治 Hp 是治疗 PU 的重要手段, 但进一步提高 QOUH, 防止复发依然是目前的研究热点。已有研究表明, 许多中药有促进胃肠黏膜的微循环, 增强胃黏膜屏障的作用, 可促进溃疡的愈合、提高 QOUH, 概述如下。

1 抗 Hp 治疗

Hp 通过黏附、毒力因子直接损伤黏膜细胞, 机体对 Hp 的免疫反应也可引起黏膜损伤, Hp 的细胞毒素可抑制溃疡边缘的细胞增殖, 影响溃疡瘢痕的形成。现国际通行的根除 Hp“三联”或“四联疗法”治疗 PU, 临床疗效明显提高, 但适用的药物不多, 而且由于抗生素的广范应用, 发生基因突变和球形变异而产生耐药的 Hp 菌株明显增多, 影响了 Hp 的根除率, 长期联合应用抗生素还易引起菌群失调、变态反应及肝肾功能损害, 长期服用铋剂还可致重金属中毒, 据统计西药的不良反应发生率可达 5%~20%, 不仅如此, 抑酸药的滥用可导致胃内低酸状态而促发肠上皮化生和异型增生, 诱发癌变。中药对 Hp 感染的根除率虽仅 30%~50%, 但通过多年的研究表明, 通过扶正祛邪的治疗不仅对 Hp 有直接杀灭和抑菌作用, 90% 以上患者的临床症状及组织病理学均有显著改善, 提示中医药治疗 Hp 感染的机制不仅局限于对 Hp 的抑杀, 通过调整机体全身状态和胃黏膜局部的屏障功能, 改变 Hp 寄居的微环境, 使之不利 Hp 定居或繁殖, 也是中药治疗的疗效机制之一, 和西药配合可提高 Hp 的根除率, 提高临床疗效, 减少西药的不良反应和耐药性, 提高患者治疗的依从性, 是中医药治疗 Hp 感染的优势所在。伏新顺^[2]以自拟中药愈胃方(乌贼骨、煅牡蛎、丹参、炒蒲黄、白及、延胡索、竹茹、鸡内金、白芍、甘草) 随证加减, 并联合西药四联疗法(洛赛克+果胶铋+阿莫西林+克拉霉素) 治疗 58 例 Hp 阳性十二指肠溃疡患者, 与单纯西药对照组比较, Hp 根除率差异无显著性, 但溃疡愈合率、总有效率、症状缓解时间

等差异有显著性。冯丽英等^[3]采用双盲法治疗 75 例 PU, 以中药(丹参、茯苓、白术、木香、厚朴、砂仁等, 与经过药敏和动物试验证实对 Hp 有效的乌梅、黄连、牡丹皮等) 加新三联(泮托拉唑、克拉霉素、阿莫西林) 组成灭 Hp 胶囊四联与新三联对照, 用药 28 天, 两组的 PU 愈合率无明显差别, 但前者的优质黏膜成熟度显著高于单用新三联的后者(89%与 41%), 认为是中药黏膜保护、调整胃肠功能与西药的较强 Hp 根除协同作用的结果。

郑惠虹等^[4]通过研究 PU 和慢性胃炎 Hp 感染与中医证型的关系, 认为脾胃湿热和肝郁气滞者 Hp 感染率最高, 胃阴亏虚次之, 脾胃虚寒最低。李连贞等^[5]认为, 扶助正气、改善脾胃功能是抗溃疡复发的关键, 可在此基础上采用健脾益胃、调气和胃、清热化湿、活血化瘀方法。邓嫦等^[6]也认为, 脾胃虚弱是溃疡复发之根本, 血瘀、痰浊、湿热、肝郁是发病关键, 中药能通过整体调节实现对局部组织病理改变的修复, 最大程度调节机体抗病祛邪、化腐生肌能力, 提高 QOUH。贾风新等^[7]从脾胃的生理特点探讨治疗 PU 的药物组成结构, 提出治疗上必须注意气血并调、燥湿相济、凉润通降、健脾化湿相结合。肖芳^[8]自拟中药方(黄芪、白芍、茯苓、延胡索、川楝子、五灵脂、黄连、蒲公英、半枝莲、乌贼骨、大黄等) 结合西药治疗 Hp 阳性 PU 120 例, 分别与单纯中药治疗组和西药治疗组对照, 结果中西医结合治疗组总有效率 98.3%, 明显好于其他两组, 且见效快, 副反应少, 复发率也明显较低。夏欣祺^[9]将 75 例脾胃虚寒型 PU 随机分为中西药结合治疗组和西药对照组, 前者加服胃痛宁汤(由党参、白术、茯苓、甘草、砂仁等组成), 结果显示, 中西药结合组见效快, 副作用少, 起到健脾温中和标本兼治的作用。

实验研究证实, Hp 对有些中药敏感, 其中对黄连高度敏感, 对大黄、黄芩、丹参、延胡索、生地黄、甘草中度敏感^[10]。另一项对目前临床治疗胃病常用的 53 味中药 Hp 抑菌试验也发现, 黄连、大黄、桂枝高度敏感, 乌梅、延胡索中度敏感, 三七、厚朴、党参敏感^[11]; 黄连主要成分为小檗碱, 抗菌谱较广, 对 Hp 抑菌较强; 大黄能减少胃液分泌, 降低胃游离酸及胃蛋白酶活性, 可消除 Hp, 减轻炎症程度, 改善溃疡部位的微循环, 有利于溃疡愈合; 三七不仅杀菌作用较强, 且通过改善胃黏膜微循环而促进萎缩、肠化或增生组织病理逆转^[12], 丹参除杀灭 Hp 作用外, 尚能增加胃黏膜血流电位差, 减少 H⁺ 的逆扩散, 保护胃黏膜屏障的完整性, 增强防御机能, 土茯苓、乌贼骨、甘草、黄连、延胡索等对 Hp 有直接杀灭作用, 蒲公英、白花蛇舌草、半枝莲、徐长卿、地锦草、莪术、黄芩等均证实有杀灭 Hp 的能力。

Hp 毒素是 Hp 最重要的致病因子, 单纯用 Hp 培养基清液灌胃即可使试验小鼠产生明显的胃黏膜损伤。牟方宏等^[13]应用温胃舒和养胃舒, 给试验小鼠提前灌胃后, 再给予 Hp 培养的上

清液,结果中成药对小鼠胃黏膜损伤均有明显的预防和保护作用,组织病理学和超微结构的改变都较未予事先处理的对照组有明显的改善,效能与硫糖铝相似。

2 抑制胃酸的治疗

胃酸和胃蛋白酶在PU 的形成中起决定性作用。黄芪建中汤以治疗消化系统疾病而著称,对十二指肠溃疡、胃溃疡、胃炎等引起的胃脘部疼痛属于脾胃虚寒者疗效肯定,有显著的抑制胃液和胃酸分泌的作用。韦麟^[4]用黄芪建中汤加味(黄芪、桂枝、白芍、饴糖、大枣、蒲公英、连翘、白及、黄连、炙甘草)治疗PU 50 例,治愈率89%,有效率93%。有报道,将黄芪建中汤制成注射剂用于临床,结果治疗30 天后,基础酸排泄量、最大酸排泄量及高峰酸排泄量均有显著下降^[5]。研究表明,其促进溃疡愈合作用,除制酸等作用外,还与黄芪、桂枝等能扩张血管、改善血行、促进坏死细胞修复有关。药理研究亦表明,方中甘草之甘草次酸对胃黏膜有保护作用,对大鼠结扎幽门形成的实验性溃疡有明显的抑制作用,并能降低胃液量、总酸度与游离酸度,促进溃疡愈合^[6]。现代医学认为,经常处于精神紧张或情绪波动的状态下,易造成植物神经功能障碍,使迷走神经异常兴奋,通过刺激壁细胞和G 细胞使胃酸大量分泌而使PU 发生。周兵等^[7]采用健胃愈疡颗粒(由党参、柴胡、白芍、延胡索、白及、甘草等组成),加雷尼替丁治疗肝郁脾虚型PU 20 例,并与纯西药和中药组对照,结果显示,中西医结合组在证候疗效、证候积分、食欲减退、情绪抑郁、嗝气的改善方面效果明显优于西药。

3 增强胃黏膜的愈合质量

3.1 增强胃黏膜微循环

胃黏膜血流在胃黏膜屏障功能中的作用极为重要,胃黏膜血流减少,屏障功能减弱,易发生溃疡。中药提高QOUH 的机制之一为改善胃黏膜的循环灌注,增加前列腺素合成,增强黏膜屏障以抵御胃酸侵袭。研究发现,防止溃疡复发的中药大多以健脾药为主,这可能与溃疡病的中医病机特点有关^[8]。多数医家认为,PU 的病因病机是由于七情刺激、饮食不节、劳倦内伤以及外感六淫,导致脾胃虚弱,肝胃不和,从而升降失常、损伤肠胃,久而成病,而且中气虚弱则气血不通,瘀阻经络,不通则痛。杜锦辉等^[9]认为,PU 的特点一是“虚”即脾胃阳气虚弱,因虚而生内寒,一是“滞”,指脾胃气滞,肝郁气滞,以及痰滞、湿滞、食滞、热滞、血滞等病理产物,前者是PU 的病理本质,后者是PU 的病理表象,即脾气虚弱,瘀血阻络,以致胃黏膜溃烂形成虚实夹杂证,以上诸因素共同作用导致了PU 的发生和复发,其病位在胃(肠),但与脾、肝(胆)等脏腑密切相关。韦麟^[4]也认为,PU 的主要病机是以脾胃虚弱,中阳不振,故治疗根本以健脾和胃、调中补虚为法。

现代研究认为,溃疡愈合阶段局部组织纤维化、瘢痕化,以及溃疡愈合或反复发作导致的幽门、十二指肠球部、胃角、胃小弯等处的变形等病理组织改变是溃疡复发的重要因素,与中医的瘀血现象关系密切。谢晓燕等^[20]用失笑散加味(五灵脂、蒲黄、醋香附、乌药、当归、赤芍、甘草)随症加减,结合雷尼替丁治疗138 例PU 患者,并与单纯雷尼替丁组对照,结果发现,治疗组溃疡愈合率明显高于对照组而复发率较低。药理研究已证明,活血化瘀药能改善血流动力学,促进新陈代谢,从而加快溃疡的修复。周平等^[21]认为,改善胃黏膜微循环是丹参提高QOUH 的作用机制。丹参能增加胃黏膜血流量,促进溃疡愈

合,对胃黏膜缺血一再灌注损伤有保护作用。郭永清^[22]用具有健脾益气、利气活血、收敛生肌作用的十味消疡汤(黄芪、当归、赤芍、丹参、白术、佛手、砂仁、蒲公英、延胡索、土茯苓等)治疗Hp 相关PU,胃镜和证候疗效均高于雷尼替丁、阿莫西林和甲硝唑的三联疗法,而Hp 根除率与对照组无明显区别。

3.2 增强胃黏膜屏障

研究表明,健脾益气类方药可提高PU 患者的细胞和体液免疫功能,减少氢离子的回渗而加强PU 的修复,且停药后未发现有明显的胃酸反跳性分泌现象;行气活血药物可改善溃疡患者微循环,增加胃黏液分泌并调节胃黏膜组织代谢,增强黏膜的屏障功能。王雪萍等^[23]用2%水杨酸钠灌胃诱导大鼠胃黏膜损伤,再用饥饿失常、劳倦过度的方法复制出脾气虚大鼠模型,大鼠胃黏膜组织细胞中的Mg-ATPase、SDH 和CA 等酶活性明显低于正常组,而黄芪建中汤可使之提高至正常水平。ATP 酶和SDH 分别是细胞膜和线粒体的标志酶,有维持膜内外离子梯度的作用,能够反映细胞的功能状态,CA 可反映壁细胞分泌的功能状态,以上3 种酶的活性降低表明壁细胞的活性降低,合成和分泌胃酸的功能减弱,而组织细胞代谢低下是脾虚证的重要表现。

调整胃肠内分泌激素也是增强胃黏膜屏障的机制之一。前列腺素(PGs)是花生四烯酸的主要代谢产物,在黏膜屏障中起重要意义,具有保护胃黏膜及抗炎作用,并可通过刺激细胞的增殖、血管生成、细胞外基质的重建而加速溃疡的愈合。表皮生长因子(EGF)被认为是促进溃疡愈合的分子调节因子,不仅具有能够刺激胃肠黏膜上皮中mRNA、DNA 和蛋白质合成,促进上皮细胞增生,改善胃黏膜血循环和增强黏膜屏障的作用,还可通过与壁细胞上的EGF 受体(EGFR)作用而抑制胃酸的分泌,和前列腺素一样都可以提高QOUH。顾萍等^[24]运用益气和胃胶囊(由党参、白术、茯苓、黄芩、丹参组成)和奥美拉唑治疗PU 34 例,并与单用中药和西药对照,6 周后胃镜评价疗效,治疗组的治愈率达88.2%,血清及黏膜EGF 和PGE₂ 含量及9 个月后溃疡复发率均明显低于两个对照组。刘建平^[25]的健脾化痰中药也有很好的愈合大鼠胃溃疡的作用,并能增加大鼠胃黏膜的EGF 和PGE₂ 含量及EGFR 的表达,提示中西药结合抗溃疡复发的机理之一是增加血清及黏膜EGF 和PGE₂ 含量,增加EGFR 在溃疡处黏膜的表达,促进PU 的愈合。

热休克蛋白(heat shock protein,HSP),是一类生物细胞在增高的温度、病原体或理化有害因素的应激刺激下产生的蛋白质,具有生物活性及免疫正功能,参与介导蛋白质的转位、折叠、装配等过程,能促进细胞内蛋白质的合成,维持细胞的正常形态和功能。目前已经认识到4 族HSP,即HSP₉₀、HSP₇₀、HSP₆₀ 和小HSP 家族。胃黏膜在接触内、外源性刺激因素,能迅速合成HSP,发挥胃黏膜细胞的适应性保护作用,成为评价抗溃疡药物作用的重要指标。李长军等^[26]用益气健脾中药(党参、白术、黄芪、花椒、干姜等)治疗PU 63 例,治疗后中药组血清和胃黏膜HSP₆₀ 的表达均较对照的三联疗法组明显增加。具有健脾益气、理气止痛、活血化瘀作用之健脾益气方能明显提高实验性急性大鼠胃黏膜损伤组织中HSP 的表达^[27]。七方胃痛胶囊(党参、白术、黄芪、茯苓、白芍、木香、炒鸡内金、丹参、吴茱萸等)也能明显提高大鼠血清NO 水平和增加溃疡边缘黏膜组织HSP₇₀ 的表达,并增加溃疡边缘黏膜组织新生血管生成,降

低溃疡指数,减少炎症细胞浸润,显示出良好的抗溃疡作用^[28]。

3.3 提高胃黏膜对Hp的免疫力

免疫功能参与了消化液分泌和黏膜自体平衡的调节,一旦异常常可导致PU的发生或复发。研究发现,PU患者红细胞C3b受体花环试验(RBC-C3bRR)、红细胞免疫复合物花环试验(RBC-IRR)、和T细胞亚群CD3⁺、CD4⁺的均值及CD4⁺/CD8⁺比值皆明显低于正常对照组,而肿瘤红细胞花环试验(RBC-TRR)、CD8⁺明显增高,经治疗Hp被根除且溃疡愈合后,红细胞免疫功能和T细胞亚群基本恢复正常^[29]。既往很多的临床和实验也都证明中药有很好的调节机体免疫功能作用,增强对Hp的免疫力也应该是提高QOUH的重要机制。王红伟等^[30]观察到脾虚动物模型的RBC-C3bRR、RBC-IRR和淋巴细胞转化率均明显低于正常组,黄茂建中汤治疗8周后,各项指标均明显升高。刘维明等^[31]发现,清幽益胃灵片(党参、白术、半夏、砂仁等)在抗菌的同时,可以通过改善胃黏膜微环境,提高机体免疫力,增强组织修复能力,改善HP赖以生存的条件,从而达到促进HP阳性胃病痊愈的目的。

综上所述,中医药能通过整体调节,改善溃疡周围的血液循环、增强胃黏膜屏障,实现对溃疡局部组织病理改变的修复,调节机体抗病祛邪、化腐生肌能力,有效调节PU发病的攻击因子与胃肠黏膜的保护因子的失衡状态,提高QOUH。中医药防治PU复发的文献不少,机制研究多为动物实验,加强临床疗效机理的深入研究,针对影响QOUH的因素选择用药,可以更好地提高临床疗效。

参考文献

[1]Tarnawski A,Stachura J,Willian JK,et al·Quality of gastric ulcer healing:a new,emerging concept[J]·J Clin Gastroenterol,1991,13(suppl 1):S42-47.
[2]伏新顺·中西医结合治疗幽门螺杆菌阳性十二指肠溃疡58例疗效观察[J]·四川中医,2006,24(6):52-53.
[3]冯丽英,宫心鹏,郝书亨,等·灭Hp胶囊四联治疗消化性溃疡疗效及愈合质量的双盲对照研究[J]·世界华人消化杂志,2000,8(6):678-680.
[4]郑惠虹,王明如·消化性溃疡和慢性胃炎HP与中医证型关系的研究[J]·浙江中西医结合杂志,2000,10(5):270-271.
[5]李连贞,陈宪海·中医药防治消化性溃疡复发的思路与方法[J]·河北中医,2001,23(1):65-66.
[6]邓嫦,罗伟生,李桂贤,等·中医药防治消化性溃疡复发研究要点浅析[J]·陕西中医,2007,28(9):1205-1206.
[7]贾风新,李桂·从脾胃的生理特点探讨消化性溃疡的组方结构[J]·中国中医基础医学杂志,2001,7(1):59-61.
[8]肖芳·中西医结合治疗幽门螺旋菌相关性消化性溃疡120例[J]·山西中医,2003,19(6):21-22.
[9]夏欣祺·中西医结合治疗脾胃虚寒型消化性溃疡的临床观察[J]·广东医学院学报,2005,23(4):433-434.
[10]徐州,周德端,段国勋,等·中药对幽门螺杆菌抑杀作用的实验研究[J]·中国医药学报,1993,8(5):25-26.
[11]曾斌芳,李靖,郭红梅·消化性溃疡的中西医研究进展[J]·新疆中医药,2006,24(6):53-56.
[12]叶瑜·中医药防治消化性溃疡研究进展[J]·世界中西医结合杂志,2006,1(6):373-374.

[13]牟方宏,胡伏莲,杨桂彬·温胃舒、养胃舒预防幽门螺杆菌培养上清液所致小鼠胃黏膜损伤[J]·世界华人消化杂志,2007,15(13):1505-1509.
[14]韦麟·黄茂建中汤加味治疗消化性溃疡50例[J]·吉林中医药,2004,24(11):26-27.
[15]蒋朱秀·黄茂建中汤临床及实验研究进展[J]·浙江中医杂志,2005,(1):41-43.
[16]郑虎占,董泽宏,余靖·中药现代化研究与应用(第2卷)[M]·北京:学苑出版社,1997:1271-1273.
[17]周兵,李家邦,蔡光先,等·中西医结合治疗消化性溃疡疗效观察[J]·北京中医药大学学报(中医临床版),2005,12(3):14-17.
[18]唐旭东·中医药抗溃疡病复发研究的若干问题[J]·中医杂志,1995,36(12):745-748.
[19]杜锦辉,武文慧·中医药治疗消化性溃疡临床研究[J]·中华中西医杂志,2003,4(23):5.
[20]谢晓燕,许玲·中西医结合治疗消化性溃疡138例疗效观察[J]·实用医学杂志,2003,19(5):566-567.
[21]周平,李和泉·丹参提取物F对大鼠乙酸-消炎痛胃溃疡愈合的影响[J]·中国生理病理杂志,1997,13(5):179-182.
[22]郭永清·十味消疡汤治疗消化性溃疡临床观察[J]·湖南中医学院学报,2004,24(6):40-41.
[23]王雪萍,刘旺根,王玳玳·黄茂建中汤对脾虚大鼠胃黏膜组织代谢的影响[J]·河南中医学院学报,2003,18(3):25-26.
[24]顾萍,单兆伟,段苏友,等·中西药结合治疗消化性溃疡的临床研究[J]·南京中医药大学学报,2004,20(3):152-154.
[25]刘建平,胡冬菊,宗全和,等·健脾化瘀中药对大鼠胃溃疡愈合质量的影响[J]·中国中西医结合杂志,2004,24(7):635-637.
[26]李长军,李国成,黄祎,等·益气健脾中药对消化性溃疡患者HP及HSP-60的影响[J]·中国临床医学,2002,9(2):101-102.
[27]李国成,罗树星,黄橘,等·健脾益气方对急性胃黏膜损伤大鼠热休克蛋白的影响[J]·中国中西医结合杂志,1998,18(3):162-164.
[28]唐梅文,罗伟生,李桂贤,等·七方胃痛胶囊对实验性胃溃疡大鼠一氧化氮与热休克蛋白70的影响[J]·中国中西医结合消化杂志,2005,13(6):366-368,372.
[29]方辉,谭诗云,罗和生,等·十二指肠球部溃疡患者红细胞免疫功能与T细胞亚群的变化[J]·基础医学与临床,2005,25(1):74-77.
[30]王红伟,刘旺根,丁瑞敏·黄茂建中汤对脾虚大鼠血液成分及细胞免疫功能的影响[J]·河南中医药学刊,2002,17(6):16-17.
[31]刘维明,黄丹青,赵延春·清幽益胃灵抗幽门螺杆菌阳性胃病的实验研究[J]·中国实验方剂学杂志,2006,12(1):33-35.