

doi:10.3969/j.issn.1671-038X.2015.08.04

基于黏膜愈合质量及基质金属蛋白酶-3、ghrelin 表达 探讨舒胃汤防治肝胃郁热型胃溃疡的临床研究

张 琪, 梁海业, 陈世新, 李丽清

(桂平市中医医院 脾胃病科, 广西 桂平 537200)

摘要:[目的]通过检测胃溃疡患者治疗前、后胃镜下黏膜愈合质量、基质金属蛋白酶-3、ghrelin 表达变化及中医证候积分,观察舒胃汤防治胃溃疡的可能机制。[方法]采用随机平行对照法,将 40 例符合诊断标准、纳入标准以及排除标准的胃溃疡患者,按 1:1 随机分为 2 组,即治疗组 and 对照组。治疗组予舒胃汤+雷贝拉唑,连续 6 周;对照组予雷贝拉唑,连续 6 周。观察胃镜评价治疗前、后黏膜愈合质量,中医证候积分评估临床疗效,荧光定量 PCR 法检测治疗前、后胃黏膜基质金属蛋白酶-3 及 ghrelin 表达变化。[结果]从总体疗效分析,治疗组总有效率为 95%,对照组为 85%。治疗前,治疗组中医证候积分为(14.73±4.36)分,治疗后 2 周后中医证候积分下降,治疗后 6 周中医证候积分为(2.17±1.19)分,与治疗前比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗前,胃黏膜 MMP-3 基因表达为 1.16±0.23,ghrelin 基因表达为 1.76±0.32;治疗后胃黏膜 MMP-3 基因表达为 2.17±0.43,ghrelin 基因表达为 1.09±0.15,与治疗前比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。[结论]舒胃汤可能通过调控基质金属蛋白酶-3、ghrelin 表达,促进黏膜愈合,发挥防治胃溃疡的效用。

关键词:舒胃汤;胃溃疡;基质金属蛋白酶-3;ghrelin

中图分类号:R256.3

文献标志码:A

文章编号:1671-038X(2015)08-0535-05

Clinical study on Shuwei decoction through the quality of mucosa healing and the expression of matrix metalloproteinase-3 and ghrelin in preventing and treating gastric ulcer of liver-stomach heat type

ZHANG Qi, LIANG Hai-ye, CHEN Shi-xin, LI Li-qing

(Department of Gastroenterology, The TCM Hospital of Guiping City, Guiping 537200, China)

Corresponding author: ZHANG Qi, E-mail: 398080200@qq.com

Abstract:[Objective]To assess the mechanism of Shuwei Decoction through mucosa healing quality and the expression of matrix metalloproteinases-3, ghrelin and TCM syndrome scores in the prevention and treatment of gastric ulcer. [Methods]Forty gastric ulcer patients who met the diagnostic criteria, inclusion criteria and exclusion criteria were randomly divided into intervention group and control group equally. The intervention group was given Shuwei Decoction and Rabeprazole for 6 weeks. The control group was treated with Rabeprazole for 6 weeks. The mucosa healing quality of stomach was assayed by endoscopy before and after treatment. The clinical curative effect was evaluated by TCM syndrome score. The expression of matrix metalloproteinases-3 and ghrelin in gastric mucosa were detected by PCR before and after treatment. [Results]The total effective rate of treatment group was 95%, and the control group was 85%. Before the treatment, the TCM syndrome score of intervention group was 14.73±4.36. After 2 weeks treatment, the TCM syndrome integral decreased. After 6 weeks treatment, the TCM Syndrome score was 2.17±1.19. There was significant difference between before and after treatment($P<0.05$). Be-

收稿日期:2015-03-02

基金项目:广西卫生厅自筹经费项目(No:Z2014554)

作者简介:张 琪,女,本科,副主任医师,主要从事消化性溃疡中医药防治研究

通讯作者:张 琪,E-mail:398080200@qq.com

fore treatment, the expression of MMP-3 gene in gastric mucosa was 1.16 ± 0.23 , and the expression of ghrelin was 1.76 ± 0.32 . After treatment, the expression of MMP-3 was 2.17 ± 0.43 , and the expression of ghrelin was 1.09 ± 0.15 . There was significant difference between before and after treatment ($P < 0.05$). [Conclusion] Shuwei decoction can regulate the expression of matrix metalloproteinases-3 and ghrelin in order to improve mucosal healing in the prevention and treatment of gastric ulcer.

Key words: Shuwei decoction; gastric ulcer; matrix metalloproteinase-3; ghrelin

胃溃疡是与胃酸、胃蛋白酶相关的一种慢性溃疡,属于消化系统常见病之一。近年来,伴随“无酸则无溃疡”、“无幽门螺杆菌则无溃疡”理念的深入,胃溃疡的治愈率亦明显提高^[1-2]。然而,提高溃疡愈合质量,减少溃疡复发依然是值得深入研究的永恒主题^[3]。众所周知,溃疡的修复过程与上皮细胞迁移、成纤维母细胞、纤维素样变性以及瘢痕形成密切相关。近年来研究表明基质金属蛋白酶-3(matrix metalloproteinase-3, MMP-3)在上皮细胞的迁移、成纤维母细胞修复及瘢痕形成中有着重要作用,同时胃肠肽类物质 ghrelin 具有促进胃肠运动、调节胃酸分泌及其他胃肠激素分泌的作用,而在胃溃疡的发生、发展亦占据重要地位^[4-5]。由此,我们在中医药理论指导下,结合笔者前期工作基础,基于治疗前后中医证候以及胃黏膜 MMP-3、ghrelin 表达变化,探讨舒胃汤干预胃溃疡的可能机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2013 年 1 月~2014 年 9 月我院门诊胃溃疡患者 40 例,其中男 19 例,女 21 例,平均年龄 (44.49 ± 13.45) 岁,病程 (3.21 ± 0.46) 个月。2 组患者在病程、年龄、性别比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性,见表 1。

表 1 2 组胃溃疡患者基线资料比较 $\bar{x} \pm s$

组别	男	女	病程/月	年龄/岁
治疗组	11	9	3.16 ± 0.49	43.67 ± 14.51
对照组	8	12	3.25 ± 0.43	45.31 ± 12.39

1.2 判断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照《内科学》第 8 版中关于消化性溃疡诊断章节^[6]。

1.2.2 中医诊断标准 参照中华中医药学会主编《中医内科学常见疾病-西医内科》中有关消化性溃疡章节内容^[7]。肝胃郁热型:主证:①胃脘胀痛、痛及两胁;②胸闷喜太息,遇情志不遂而加剧;③暖气频繁;④脉弦滑略数。次证:①嘈杂反酸;②口苦纳差;③烦躁易怒;④舌质淡红,苔黄。符合主证 2 项,

次证 1 项即可确定证型。

1.2.3 纳入标准 ①符合诊断标准;②年龄 18~65 岁;③理解并签署知情同意书。

1.2.4 排除标准 ①不符合纳入标准;②合并心、脑血管、肾等多系统病变;③孕妇及哺乳期妇女;④合并精神神经系统疾病者。

1.3 方法

本研究是随机平行对照设计,应用计算机随机数字表,按就诊顺序将患者随机分为治疗组和对照组,全部研究为随机开放研究。治疗组:予舒胃汤(柴胡 10 g、白芍 12 g、枳壳 10 g、甘草 6 g、厚朴 10 g、砂仁 6 g、蒲公英 15 g、石斛 15 g、郁金 12 g、川楝子 6 g、延胡索 12 g、芦根 15 g)+雷贝拉唑 20 mg,2 次/d,连续服用 6 周。应用免煎中药颗粒剂,由江苏江阴天江中药有限公司生产,购自本院药房。对照组:予雷贝拉唑,20 mg,2 次/d,连续服用 6 周,江苏济川药业生产,购自本院药房。

1.4 观察指标

1.4.1 人口学资料 人口学资料包括姓名、性别、年龄、病程等。

1.4.2 中医证候积分变化 参照《中药新药临床研究指导原则》^[8],记录治疗前、治疗后 2 周、4 周以及 6 周中医证候积分,见表 2。

1.4.3 内镜下溃疡变化 分别于治疗前及治疗 6 周后,参照中国中西医结合消化专业委员会 2011 年修订《消化性溃疡中西医结合诊疗共识意见》^[9],中有关内镜下评价溃疡内容。

1.4.4 胃黏膜 MMP-3 及 ghrelin 表达变化 分别于治疗前及治疗 6 周后,应用 Real-time PCR 技术检测胃黏膜 MMP-3 及 ghrelin 表达变化,试验步骤严格按照试剂盒说明进行,MMP-3、ghrelin 引物设计及合成委托广州达安基因生物有限公司,见表 3。

1.5 疗效评价标准

参照文献报道^[9],以内镜疗效判定标准为主要评价方法:①临床治愈:溃疡瘢痕愈合或无痕迹愈合;②显效:溃疡达到愈合期(H2);③有效:溃疡达到愈合期(H1);④无效:内镜检查无好转。总有效率=治愈率+显效率+有效率。

表 2 胃溃疡中医证候半定量积分

中医证候	正常	轻度	中度	重度
胃脘痛窜及两胁	0分:无	轻度 3分:隐痛,持续时间每天<4 h	中度 6分:疼痛时间较长,每天≥4 h	重度 9分:反复发作,疼痛剧烈需服药才能缓解
脘腹胀满	0分:无	轻度 1分:腹胀可忍受,不影响工作日常生活	中度 2分:腹明显胀,影响工作日常生活,尚可忍受	重度 3分:腹胀甚,坐卧不宁,严重影响工作日常生活
嗳气	0分:无	轻度 1分:每日 4~6 次	中度 2分:每日 7~9 次	重度 3分:每日 10 次以上
嘈杂	0分:无	轻度 1分:时觉嘈杂	中度 2分:午后嘈杂	重度 3分:每日达 4 次
吐酸	0分:无	轻度 1分:偶有吐酸	中度 2分:饮食不慎即吐酸	重度 3分:吐酸频

表 3 MMP-3、ghrelin 及 GAPDH 引物序列

基因	上游	下游	扩增片段(bp)
MMP-3	5'-ACATCACCTATTGGATCC-3'	5'-TGGGTGTAGAGTCTCTGCT-3'	98
ghrelin	5'GACTCGGTCTTTGAGGAGCC-3'	5'GAACTCACGCGCCAGTAGAA-3'	101
GAPDH	5'-CGGAGTCAACGGATTTGGTC-3'	5'-AGCCTTCTCCATGGTGGTGA-3'	72

注:在 Gen Bank 上查找目的基因 mRNA 序列,在 CDS 区设计特异性引物。

1.6 统计学处理

应用 SPSS 16.0 for windows 统计分析软件,基线资料(性别、年龄、病程)的均衡性分析采用列联表 χ^2 检验;计数指标(胃镜+中医证候计分)用频数和构成比描述,2 组疗效比较采用列联表 χ^2 检验或秩和检验,等级资料应用秩和检验;计量指标用 $\bar{x} \pm s$ 进行描述,符合正态分布则采用 ANOVA 方差分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 总体疗效评价

治疗组临床治愈 10 例,显效 6 例,有效 3 例,无效 1 例,总有效率为 95%,对照组临床治愈 10 例,显效 5 例,有效 6 例,无效 3 例,总有效率为 85%。

2 组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 中医证候积分治疗前后变化

治疗前,2 组患者中医证候积分差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性;治疗后 2 周、4 周及 6 周,治疗组中医证候积分较治疗前有明显改善,差异有统计学意义($P > 0.05$),见表 4。

2.3 胃黏膜 MMP-3 及 ghrelin 表达变化

治疗前,2 组患者胃黏膜 MMP-3、ghrelin 表达比较差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,治疗组胃黏膜 MMP-3 表达较治疗前下降,而 ghrelin 表达较治疗前上升,差异有统计学意义($P < 0.05$)。但是,对照组治疗后 MMP-3 及 ghrelin 表达较治疗前差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 5。

表 4 2 组中医证候积分治疗前后变化

组别	例数	治疗前	治疗后 2 周	治疗后 4 周	治疗后 6 周
治疗组	20	14.73±4.36	9.47±2.16 ¹⁾	6.31±1.51 ¹⁾	2.17±1.19 ¹⁾
对照组	20	15.21±3.96	12.47±3.21 ¹⁾	9.72±2.13 ¹⁾	5.34±2.26 ¹⁾

与治疗前比较,¹⁾ $P < 0.05$ 。

表 5 2 组患者胃黏膜 MMP-3 及 ghrelin 表达变化比较

组别	例数	MMP-3		Ghrelin	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	20	1.16±0.23	2.17±0.43 ¹⁾	1.76±0.32	1.09±0.15 ¹⁾
对照组	20	1.24±0.17	1.33±0.31	1.03±0.10	1.10±0.12

与同组治疗后比较,¹⁾ $P < 0.05$ 。

3 讨论

中医学将胃溃疡归属于“胃脘痛”范畴,其病位在胃,但与肝脾关系密切,诚如《内经》云:“木郁之发,民病胃脘当心而痛。”该病临床以肝胃郁热、脾虚湿热、脾胃虚寒证型多见^[10-12]。笔者长期实践中发现,广西地区肝胃郁热证型居多。肝主疏泄,脾主升清,胃主降浊,若肝气条达,脾胃升降相宜,则气机升降运行正常。今因七情所伤,或饮食不洁,或表邪内陷,或湿邪内阻等,诱发胃溃疡患者病情反复发作,肝失疏泄,横逆犯胃,郁而化热,脾胃升降失常,则导致胃脘胀痛,或痛连两胁。胃气以降为顺,胃气上逆则暖气、吞酸。由此,笔者确立治疗大法清肝和胃、降逆抑酸、理气止痛,自拟舒胃汤,临床疗效确切,全方由柴胡 10 g、白芍 12 g、枳壳 10 g、甘草 6 g、厚朴 10 g、砂仁 6 g、蒲公英 15 g、石斛 15 g、郁金 12 g、川楝子 6 g、延胡索 12 g、芦根 15 g 组成,其中柴胡既可疏解肝郁,又可升清阳以使郁热外透,用为君药;芍药养血敛阴,与柴胡相配,一升一敛,使郁热透解而不伤阴,为臣药;佐以枳实行气散结,以增强疏畅气机之效,石斛、芦根养阴生津,郁金、川楝子、延胡索行气解郁止痛,厚朴、砂仁燥湿健脾和胃;炙甘草缓急和中又能调和诸药为使,蒲公英清热解毒。本研究结果提示,中药舒胃汤配合雷贝拉唑治疗 20 例胃溃疡患者临床总有效率为 95%,明显优于对照组,同时具有明确改善中医证候的效用。

Ghrelin 是生长激素促分泌素受体的内源性配体,又称胃生长素,可以调节生长激素及其他胃肠肽类物质释放,具有促进胃肠蠕动,调节胃酸分泌的生物学效用^[3-13],笔者研究发现胃溃疡患者胃黏膜 ghrelin 表达呈上升趋势,其分泌是增加的,且与胃溃疡病情正相关,而经舒胃汤治疗后,ghrelin 表达较治疗前下降,与病情改善呈正相关。这说明 ghrelin 表达在促进胃溃疡患者胃酸分泌中占据一定地位,参与溃疡形成,ghrelin 升高属于胃溃疡发病中损伤机制的范畴。诚然,胃溃疡的发病离不开“胃酸和胃蛋白酶”,但是溃疡的正常修复、黏膜愈合确是防治溃疡反复的关键所在^[15]。溃疡修复包括凝血期、炎症期、移行增殖期及重建期,基质金属蛋白酶作为细胞外基质和基底膜的主要降解酶,参与血管生成及上皮细胞损伤愈合,因而在溃疡修复过程中有着重要作用^[16],其中 MMP-3 作为膜型基质金属蛋白酶的主要类型是上皮细胞再生的关键因素之一,MMP-3 的恰当表达在溃疡修复过程中地位不容忽视^[17-18]。本研究结果发现,胃溃疡患者治疗前 MMP-3 表达下降,中药舒胃汤治疗后其胃黏膜 MMP-3 表达呈上升趋势,说明舒胃汤可能通过调

控 MMP-3 表达,发挥促进黏膜愈合,修复溃疡的效用。

综上所述,笔者认为中药舒胃汤协同雷贝拉唑,具有明确改善胃溃疡中医证候,促进黏膜愈合溃疡修复的效用,其效应机制可能与上调 MMP-3 并下调 ghrelin 表达有关。

参考文献

- [1] ZEITOUN JD, ROSA-HÉZODE I, CHRYSSTALIS A, et al. Epidemiology and adherence to guidelines on the management of bleeding peptic ulcer: a prospective multicenter observational study in 1140 patients [J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2012, 36: 227-234.
- [2] EL-ZIMAITY H, SERRA S, SZENTGYORGYI E, et al. Gastric biopsies: the gap between evidence-based medicine and daily practice in the management of gastric Helicobacter pylori infection [J]. Can J Gastroenterol, 2013, 27: e25-30.
- [3] BYTZER P, DAHLERUP J F, ERIKSEN J R, et al. Diagnosis and treatment of Helicobacter pylori infection [J]. Dan Med Bul, 2011, 58: C4271.
- [4] ZUB-POKROWIECKA A, REMBIASZ K, KONTUREK S J, et al. Ghrelin in diseases of the gastric mucosa associated with Helicobacter pylori infection [J]. Med Sci Monit, 2010, 16: CR493-500.
- [5] CELINSKI K, KONTUREK P C, KONTUREK S J, et al. Effects of melatonin and tryptophan on healing of gastric and duodenal ulcers with Helicobacter pylori infection in humans [J]. J Physiol Pharmacol, 2011, 62: 521-526.
- [6] 葛均波, 徐永健. 内科学 [M]. 8 版, 北京: 人民卫生出版社, 2013: 347-350.
- [7] 中华中医药学会. 中医内科学常见病诊治指南——西医疾病部分 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2008: 97-99.
- [8] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 [M]. 北京: 中国中医药科技出版社, 2002: 112-116.
- [9] 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 消化性溃疡中西医结合诊疗共识意见 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2012, 32(6): 733-739.
- [10] 李毅, 张小萍. 消化性溃疡中医证候因子的分析 [J]. 时珍国医国药, 2010, 21(12): 3379-3380.
- [11] 王垂杰, 李晓斌, 喻明, 等. 胃溃疡活动期中医证候的临床流行病学调查 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2011, 19(2): 73-76.
- [12] 王江. 关于胃溃疡病的中医释名及病因病机证候演变的文献研究 [J]. 现代中医药, 2013; 33(9): 137-139.