

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.04.039

奥美拉唑联合柴胡疏肝散对胃溃疡患者血清 NF- κ B 及 IL-8 表达的影响*

姜 源¹ 胡凤蓉^{2Δ} 田 莉¹ 许怀利¹ 杨湘敏¹ 申 妮³

(1 西电集团医院 消化内科 陕西 西安 710077; 2 西安市第三医院 消化内科 陕西 西安 710000;

3 延安大学附属医院 消化内科 陕西 西安 716000)

摘要 目的:研究奥美拉唑联合柴胡疏肝散治疗胃溃疡(Gastric ulcer, GU)的疗效及对血清核因子- κ B(NF- κ B)、白细胞介素-8(IL-8)表达的影响。**方法:**研究对象选取我院2015年10月到2016年10月收治的GU患者98例,采用随机数字法将其分为对照组和观察组,每组49例。对照组患者口服奥美拉唑治疗,在此基础上,观察组患者口服柴胡疏肝散治疗。比较两组患者的治疗总有效率、复发率及幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)清除率、不良反应发生率及治疗前后的血清IL-8、NF- κ B表达的变化。**结果:**治疗后,观察组的治疗总有效率(93.87%)明显高于对照组(67.64%)($P=0.00$),血清IL-8和NF- κ B水平均明显低于对照组($P<0.01$),复发率明显低于对照组($P<0.05$),Hp根除率明显高于对照组($P<0.05$);两组患者的不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论:**奥美拉唑联合柴胡疏肝散治疗GU的临床疗效显著优于奥美拉唑单药治疗,能促进Hp根除,有效抑制炎症反应,降低疾病复发率,且治疗安全性较高。

关键词:奥美拉唑;柴胡疏肝散;胃溃疡;疗效;核因子- κ B;白细胞介素-8

中图分类号:R573.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2018)04-775-04

Effect of Omeprazole Combined with Chaihu Shugan Powder on the Serum NF- κ B and IL-8 Expressions of Patients with Gastric Ulcer*

JIANG Yuan¹, HU Feng-rong^{2Δ}, TIAN Li¹, XU Huai-li¹, YANG Xiang-min¹, SHEN Ni³

(1 Department of Gastroenterology, West China Hospital, Xi'an, Shaanxi, 710077, China;

2 Department of Gastroenterology, Xi'an Third Hospital, Xi'an, Shaanxi, 710000, China;

3 Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Yan'an University, Xi'an, Shaanxi, 716000, China)

ABSTRACT Objective: To study the clinical efficacy of omeprazole combined with Chaihu Shugan Powder in the treatment of gastric ulcer (GU) and its effect on the serum nuclear factor- κ B (NF- κ B) and interleukin-8 (IL-8) levels. **Methods:** A total of 98 cases of patients with GU were enrolled in our hospital from October 2015 to October 2016. The patients were divided into the control group and the observation group by random number method. The patients in the control group were treated with oral omeprazole, while the patients in the observation group were treated with Chaihu Shugan Powder based on the control group. The recurrence rate and the clearance rate of *Helicobacter pylori* (Hp), the incidence of adverse reactions and the changes of serum IL-8 and NF- κ B levels before and after treatment were compared between the two groups. **Results:** After treatment, the total effective rate (93.87%) of observation group was significantly higher than that of the control group (67.64%)($P=0.00$), and the serum levels of IL-8 and NF- κ B were significantly lower than those in the control group($P<0.05$). The incidence of Hp eradication was significantly higher than that of the control group ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$), and the recurrence rate was significantly lower in the observation group than that of the control group ($P>0.05$). **Conclusion:** Omeprazole combined with Chaihu Shugan Powder is significantly better than omeprazole monotherapy in the treatment of GU, which can promote the eradication of Hp, inhibit the inflammatory reaction, reduce the recurrence rate and improve the safety of treatment.

Key words: Omeprazole; Chaihu Shugan Powder; Gastric ulcer; Efficacy; NF- κ B; IL-8

Chinese Library Classification(CLC): R573.1 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2018)04-775-04

前言

GU 是位于贲门至幽门之间的慢性溃疡,是消化性溃疡

(peptic ulcer, PU)的常见类型,研究证实 Hp 感染与 PU 密切相关,是其主要致病因素之一^[1]。Hp 感染后会引引起胃粘膜上皮细胞慢性炎症反应,可以刺激多种免疫细胞因子的表达,如

* 基金项目:国家科技支撑计划资助项目(2015BAI13B08)

作者简介:姜源(1979-),男,在职硕士研究生,主治医师,研究方向:消化内科、细胞生物治疗,
电话:15029906230, E-mail: kaishan569@21cn.com

Δ 通讯作者:胡凤蓉(1980-),女,博士研究生,副主任医师,研究方向:消化内科,消化道肿瘤的发病机制研究及防治

(收稿日期:2017-05-23 接受日期:2017-06-18)

NF- κ B、IL-8 等^[2],加重患者病情。临床研究表明 GU 具有难治愈、复发率高、并发症多及季节性发作等特征,其发病率与年龄相关,年龄越大发病率越高,多见于 50~60 岁男性人群,复发率高达 60%~80%^[3],约有 10%的人都在某一时间段患过 GU,可引起上消化道出血、幽门梗阻、溃疡穿孔、癌变等严重并发症,严重威胁患者的生命健康。同时不同时期、地域、生活习惯均对 GU 的发病均有一定影响。

目前,西医治疗 GU 常以抑酸治疗为主,奥美拉唑作为质子泵抑制剂,具有强大的抑制胃酸分泌功能,临床上被广泛应用于各种胃酸相关疾病。中医治疗 GU 已有悠久历史,健脾和胃和疏肝理气是其主要治疗原则。柴胡疏肝散具有疏肝理气,活血止痛之效,其治疗 GU 的疗效较高^[4]。研究表明^[5]中西医结合治疗各有优势,同时中西医结合治疗可实现疗效协调效应,其疗效显著,治愈率明显提升。但目前关于奥美拉唑联合柴胡疏肝散治疗 GU 的报道较少。因此,本研究主要探讨了奥美拉唑联合柴胡疏肝散治疗 GU 的疗效及对血清 NF- κ B、IL-8 表达的影响,旨在为临床治疗提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

研究对象选取我院 2015 年 10 月到 2016 年 10 月收治的 GU 患者 98 例。纳入标准^[6]:① 均符合《消化性溃疡的中西医结合诊治方案》关于 GU 诊断标准;② 存在腹胀、腹痛等 GU 临床症状,且经胃镜检查确诊;③ 中医辨证属于脾胃虚弱,兼有瘀热者;④ 无合并严重的心脑血管、肝肾肺等器官组织疾病;⑤ 经 C14 尿素呼吸试验 Hp 阳性;⑥ 患者知情同意该治疗方案,并签署知情同意书。排除标准:① 有胃恶性病变、穿孔、出血、幽门梗阻、肠梗阻等严重并发症者;② 血液系统疾病、胃癌及其他恶性肿瘤患者;③ 试验前 30d 内有外科手术者;④ 近三个月内使用过抗生素、糖皮质激素及质子泵抑制剂等药物者。

采用随机数字法将其所有患者分为对照组和观察组,每组 49 例。对照组患者男性 23 例、女性 26 例,年龄在 25~68 岁,平均年龄为 (42.52 $\pm$ 6.85) 岁,病程在 0.5~11 年,平均病程为 (3.62 $\pm$ 0.45) 年;观察组患者男性 25 例、女性 24 例,年龄在 24~68 岁,平均年龄为 (43.62 $\pm$ 7.75) 岁,病程在 0.5~11 年,平均病程为 (3.50 $\pm$ 0.51) 年。两组患者在性别、年龄、病程等一般资料比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$),具可比性。

1.2 治疗方法

对照组采用西医常规治疗:奥美拉唑(常州四药制药有限公司, H0950086, 20mg) 20mg, 2 次/d。在对照组患者基础上,观察组患者口服柴胡疏肝散加减治疗,柴胡疏肝散:芍药 9g,柴胡、枳壳、陈皮、川芎、香附各 6g,炙甘草 3g。随症加减:胁肋痛甚者,酌加郁金、陈皮、当归、乌药;肝郁化火者,酌加山栀、黄芩、川楝子;泛酸甚者,酌加黄连、吴茱萸;兼湿热者,酌加法半夏、黄连、全瓜蒌、炒竹茹;腹胀甚者,加厚朴、白术、佛手、鸡内金。1 剂/d,水煎,分早晚两次饭前服。两组均治疗 5 周。

1.3 观察指标

① 比较两组患者的治疗总有效率;② 比较两组患者治疗前后的血清 IL-8 和 NF- κ B 水平;③ 比较两组患者的复发率和 Hp 清除率;④ 比较两组患者的腹泻、心悸不适、头晕等不良反应发生率。

1.4 疗效标准

参照《中国新药临床研究指导原则(试行)》标准^[7]:① 治愈:症状和体征完全消失,溃疡愈合,病变黏膜恢复正常;② 有效:症状和体征明显好转,溃疡缩小 50%以上,黏膜组织轻度炎症;③ 无效:症状和体征无改善或加重,溃疡面积缩小不足 50%。总有效率=(治愈率+显效率)*100%。

Hp 检查:C-13 呼气试验检测:如阴性表示根除;如阳性则表示未根除。

血清学指标:抽取患者空腹静脉取血 10 mL,经 3000 r/min 离心机离心分离 10 min,分离血清并置于 -70℃ 冰箱保存待测,IL-8、NF- κ B 均采用酶联免疫吸附法(ELISA),试剂盒分别来自厦门慧嘉生物科技有限公司和上海逸哈生物科技有限公司,所有步骤均严格参考操作说明书进行。

1.5 统计学方法

所有统计学资料都采用 SPSS21.0 专业统计学软件进行数据分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差表示,采用 t 检验,所有的计数资料以率(n%)表示,采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的治疗疗效比较

观察组总有效率为 93.87%,对照组总有效率为 67.64%,观察组治疗总有效率明显高于对照组 ($P=0.00$),见表 1。

表 1 两组患者的治疗疗效比较[例(%)]

Table 1 Comparison of the curative effect between the two groups[n(%)]

Groups	Cure	Effective	Invalid	Total effective rate(%)
Control group(n=49)	16(32.65)	17(34.69)	16(32.65)	67.64
Observation group(n=49)	30(61.22)	16(32.65)	3(6.12)	93.87
P		-		0.00

2.2 两组患者治疗前后的血清 NF- κ B 和 IL-8 水平比较

两组患者治疗前的血清 NF- κ B 和 IL-8 水平比较均无明显差异 ($P>0.05$);治疗后,观察组患者的血清 NF- κ B 和 IL-8 水平均明显低于对照组 ($P<0.01$),见表 2。

2.3 两组患者的复发率和 Hp 根除率比较

观察组患者治疗 1 年的复发率为 10.20%,对照组患者为 28.57%,观察组明显低于对照组 ($P<0.05$);观察组患者的 Hp 根除率为 93.88%,对照组患者为 75.51%,观察组明显高于对照组 ($P<0.05$),见表 3。

2.4 两组患者的不良反应发生率比较

观察组患者的腹泻、心悸不适及头晕等不良反应发生率为

8.16%,对照组患者的总不良反应发生率为 16.33%,两组患者比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 4。

表 2 两组患者治疗前后的血清 NF- κ B、IL-8 水平比较($\bar{x}\pm s$)Table 2 Comparison of the serum NF- κ B and IL-8 levels before and after treatment between two groups($\bar{x}\pm s$)

Groups	NF- κ B(pg/mg)		IL-8(pg/mg)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Control group(n=49)	34.87 $\pm$ 9.84	19.52 $\pm$ 9.48 ^a	348.18 $\pm$ 78.58	160.68 $\pm$ 35.87 ^a
Observation group(n=49)	35.42 $\pm$ 10.21	11.21 $\pm$ 6.24 ^a	349.36 $\pm$ 78.42	130.12 $\pm$ 36.24 ^a
P	0.00	0.87	0.94	0.00

Note: ^a Compared with before treatment, $P<0.05$.

表 3 两组患者的复发率和 Hp 根除率比较[例(%)]

Table 3 Comparison of the recurrence rate and Hp eradication rate between two groups[n(%)]

Groups	Recurrence rate	Hp eradication rate
Control group(n=49)	14(28.57)	37(75.51)
Observation group(n=49)	5(10.20)	46(93.88)
P	0.02	0.01

表 4 两组患者的不良反应发生率比较[例(%)]

Table 4 Comparison of the incidence of adverse reactions between two groups[n(%)]

Groups	Diarrhea	Palpitation discomfort	Dizzy	Overall incidence(%)
Control group(n=49)	3(6.12)	3(6.12)	2(4.08)	8(16.33)
Observation group(n=49)	1(2.04)	1(2.04)	2(4.08)	4(8.16)
P		-		0.21

3 讨论

GU 是指穿透至黏膜肌层的胃黏膜局限性损伤,是常见的消化性溃疡病之一,可单独发病也可与十二指肠溃疡同时发病^[8]。研究表明 Hp 感染后促使胃粘膜上皮细胞及外周血中某些细胞分泌信号分子,经一系列传导使 IK-B α 降解释放 NF-KB 到细胞核,从而促使炎症因子 IL-6、IL-8、IL-10、TNF- α 的表达增加,导致胃粘膜细胞变性坏死即炎症细胞浸润损害胃粘膜屏障,进而引起 GU 发生^[9,10]。GU 患者经过规范化治疗,临床可达治愈,若不及时治疗,由于黏膜的反复损伤和修复,溃疡周边萎缩并异型增生,慢性 GU 可进展为胃癌,癌变主要可发生在溃疡的边缘地方^[11,12]。质子泵抑制剂可有效治疗 GU,降低 GU 的发病率和死亡率,明显提高了 GU 的整体治疗疗效,但仍难达到临床预期^[13]。因此,如何提高 GU 治疗疗效已成为临床研究重点。

目前,西医针对 GU 的治疗原则主要是抑制胃酸分泌、根除 Hp 和保护胃黏膜^[14]。质子泵(H^+ -K $^+$ -ATP 酶)又称胃酸泵,可通过 H^+ -K $^+$ 交换,将 H^+ 从胃壁细胞内转运到胃腔中,同时 K $^+$ 由胃腔转运到胃壁细胞内,并激活 M3 受体、H2 受体及 CCK2 受体^[15,16],使 H^+ -K $^+$ -ATP 通路被激活,驱使 H^+ -K $^+$ 交换以分泌胃酸,所以抑制质子泵就能抑制胃酸的分泌。奥美拉唑是质子泵抑制剂的一种,是治疗 GU 常用的抑酸类药物,属于含苯唑的化合物^[17]。药理学研究表明^[18]口服奥美拉唑后可浓集于壁细胞

分泌小管周围,转为次磺酰胺衍生物,并通过二硫键与质子泵上的巯基结合,阻断胃酸的分泌,进而改善患者病情,但后期复发率较高。

中医学认为 GU 是胃脘痛的一种,是因脾胃升降失调导致气血郁滞逆乱,引起胃脘部疼痛,故以健脾和胃和疏肝理气为治疗原则^[19]。柴胡疏肝散为理气剂,具有行气活血,止痛消炎之效。现代药理学研究显示^[20]疏肝理气药有调整下丘脑-自主神经功能的作用,能够抑制迷走神经兴奋,减少胃酸分泌;柴胡具有疏散退热,舒肝解郁,升阳透疹的功效;甘草可抑制胃蛋白酶,保护胃黏膜,促进溃疡愈合^[21];黄芪、香附能抑制 Hp 生长^[22]。研究显示^[23]西医治疗 GU 对症状缓解较快,但是复发率高,且不良反应较多,而中医治疗 Hp 根除率高且价格低廉,但治疗时间长,即时起效率低,所以目前临床多采用中西医结合治疗,能够有效清除 Hp,缓解临床症状从而加快疾病愈合^[24]。本研究结果显示奥美拉唑联合柴胡疏肝散治疗的患者治疗总有效率明显高于奥美拉唑单药治疗者,而复发率明显低于奥美拉唑单药治疗者,表明柴胡疏肝散联合奥美拉唑治疗 GU 的疗效更高,控制复发效果更好。同时,奥美拉唑联合柴胡疏肝散治疗的患者治疗后的血清 IL-8 及 NF- κ B 表达均明显低于奥美拉唑单药治疗者,提示胡疏肝散联合奥美拉唑可更有效抑制炎症反应,与目前临床研究结果一致^[25]。

综上所述,奥美拉唑联合柴胡疏肝散治疗 GU 的临床疗效显著优于奥美拉唑单药治疗,能促进 Hp 根除,有效抑制炎症

反应,降低疾病复发率,且治疗安全性较高。

参考文献(References)

- [1] Carlson D A, Hinchcliff M, Pandolfino J E. Advances in the Evaluation and Management of Esophageal Disease of Systemic Sclerosis[J]. Current Rheumatology Reports, 2015, 17(1): 1-10
- [2] Cha B, Lim J W, Kim H. Jak1/Stat3 is an upstream signaling of NF- κ B activation in Helicobacter pylori-induced IL-8 production in gastric epithelial AGS cells[J]. Yonsei Medical Journal, 2015, 56(3):862-864
- [3] Liu Q, Feng C C, Wang E M, et al. Efficacy of mosapride plus proton pump inhibitors for treatment of gastroesophageal reflux disease:A systematic review [J]. World Journal of Gastroenterology, 2013, 19 (47): 9111-9118
- [4] Chiu P W, Joeng H K, Choi C L, et al. High-dose omeprazole infusion compared with scheduled second-look endoscopy for prevention of peptic ulcer rebleeding: a randomized controlled trial [J]. Endoscopy, 2016, 48(8): 717-719
- [5] Butt A K, Hashemy I. Risk factors and prescription patterns of gastroesophageal reflux disease: HEAL study in Pakistan [J]. Journal of the Pakistan Medical Association, 2014, 64(7): 751-757
- [6] Take S, Mizuno M, Ishiki K, et al. Seventeen-year effects of eradicating Helicobacter pylori on the prevention of gastric cancer in patients with peptic ulcer; a prospective cohort study [J]. Journal of Gastroenterology, 2015, 50(6): 638-640
- [7] Kierkus J, Oracz G, Korczowski B, et al. Comparative Safety and Efficacy of Proton Pump Inhibitors in Paediatric Gastroesophageal Reflux Disease[J]. Drug Safety, 2014, 37(5): 309-316
- [8] Liang C C, Muo C H, Wang I K, et al. Peptic Ulcer Disease Risk in Chronic Kidney Disease: Ten-Year Incidence, Ulcer Location, and Ulcerogenic Effect of Medications[J]. Plos One, 2014, 9(2): e87952
- [9] Tjon J A, Pe M, Soscia J, et al. Efficacy and safety of proton pump inhibitors in the management of pediatric gastroesophageal reflux disease[J]. Pharmacotherapy, 2013, 33(9): 956-963
- [10] Xiao B. The Effect of Amoxicillin and Omeprazole Combined with Clarithromycin in the Treatment of Gastric Ulcer [J]. Journal of Mathematical Medicine, 2016, 57(8): 524-526
- [11] Miyake T, Ariyoshi J, Suzaki T, et al. Endoscopic evaluation of the effect of sucralfate therapy and other clinical parameters on the recurrence rate of gastric ulcers [J]. Digestive Diseases and Sciences, 1980, 25(1): 1
- [12] Nawaz M S. Validation and Application of a New Reversed Phase HPLC Method for In Vitro Dissolution Studies of Rabepazole Sodium in Delayed-Release Tablets[J]. Journal of Analytical Methods in Chemistry, 2013, 13(26): 976-981
- [13] Sachar H, Vaidya K, Laine L. Intermittent vs continuous proton pump inhibitor therapy for high-risk bleeding ulcers: a systematic review and meta-analysis[J]. Jama Internal Medicine, 2014, 174(11): 1755
- [14] Andrews F M, Camacho Luna P, Loftin P G, et al. Effect of a pelleted supplement fed during and after omeprazole treatment on nonglandular gastric ulcer scores and gastric juice pH in horses [J]. Equine Veterinary Education, 2015, 28(4): 362-367
- [15] Ling W, Li Y, Jiang W, et al. Common Mechanism of Pathogenesis in Gastrointestinal Diseases Implied by Consistent Efficacy of Single Chinese Medicine Formula: A PRISMA-Compliant Systematic Review and Meta-Analysis[J]. Medicine, 2015, 94(27): 1111-1117
- [16] Li Y H, Zhang C H, Qiu J, et al. Antidepressant-like effects of Chaihu-Shugan-San via SAPK/JNK signal transduction in rat models of depression[J]. Pharmacognosy Magazine, 2014, 10(39): 271-279
- [17] Sandur V, Muruges M, Banait V, et al. Prevalence of gastro-esophageal reflux disease in patients with difficult to control asthma and effect of proton pump inhibitor therapy on asthma symptoms, reflux symptoms, pulmonary function and requirement for asthma medications [J]. Journal of Postgraduate Medicine, 2014, 60 (3): 282-286
- [18] Javid G. Omeprazole with combination injection sclerotherapy benefits bleeding peptic ulcer patients [J]. Mathematical Problems in Engineering, 2015, 20(15): 1-13
- [19] Huang C Y, Lai W Y, Sun M F, et al. Prescription patterns of traditional Chinese medicine for peptic ulcer disease in Taiwan: A nationwide population-based study[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2015, 176: 311-320
- [20] Poddar U. Diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease (GERD): An indian perspective[J]. Indian Pediatrics, 2013, 50 (1): 119-126
- [21] Yamaji Y, Isomura Y, Yoshida S, et al. Randomized controlled trial comparing the efficacy of mosapride plus omeprazole combination therapy to omeprazole monotherapy in gastroesophageal reflux disease[J]. Journal of Digestive Diseases, 2014, 15(9): 469-476
- [22] Hou G. Astragalus membranaceus combined with standard triple therapy the eradication of helicobacter pylori in clinical research[J]. China & Foreign Medical Treatment, 2015
- [23] Editor T. Surgery vs. Omeprazole in Treatment of GERD - gastroesophageal reflux disease [J]. Atmospheric Environment, 2014, 40(9): 1601-1609
- [24] Iurenev G L, Sirota N A, Dicheva D T, et al. Role of psychological correction in the combination treatment of patients with gastroesophageal reflux disease[J]. Terapevticheskii Arkhiv, 2014, 86 (8): 42-49
- [25] Abbasiazari M, Panahi Y, Mortazavi S A, et al. Effect of a Combination of Omeprazole Plus Sustained Release Baclofen Versus Omeprazole Alone on Symptoms of Patients with Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) [J]. Iranian Journal of Pharmaceutical Research, 2014, 13(4): 1221-1226