

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.25.006

改良黄土汤联合西医治疗对老年 PUB 患者外周血 GAS、IL-6 和 DAO 水平的影响研究*

范才波,谢志翔,张训兵,陈 斌,罗 云[△]
(四川省达州市中西医结合医院消化内科 635000)

[摘要] **目的** 观察改良黄土汤联合西医治疗对老年消化性溃疡出血(PUB)患者外周血胃泌素(GAS)、IL-6 和二胺氧化酶(DAO)水平的影响。**方法** 将 56 例老年 PUB 患者分为治疗组和对照组,每组 28 例,治疗组在对照组基础上加用改良黄土汤治疗。测定两组治疗前,治疗后 72 h 及 7 d 的血浆 GAS、IL-6 和 DAO 水平。**结果** 与治疗前相比较,两组治疗后 72 h 和 7 d 时 GAS、IL-6 及 DAO 水平逐渐下降,差异有统计学意义($P<0.01$),治疗组较对照组下降更明显($P<0.01$)。**结论** GAS、IL-6 和 DAO 水平能够准确反映老年 PUB 患者胃肠黏膜修复状态,可作为老年 PUB 及溃疡愈合新的疗效检测指标。

[关键词] 中西医结合;消化性溃疡出血;老年;胃肠激素
[中图法分类号] R573.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2018)25-3266-03

Effect of integrated traditional Chinese and western medicine therapy for treating senile peptic ulcer bleeding on gastrointestinal hormones*

FAN Caibo, XIE Zhixiang, ZHANG Xunbin, CHEN Bin, LUO Yun[△]
(Department of Digestive Internl Medicine, Dazhou Municipal Hospital of Integrated Traditional Chinese Medicine and Western Medicine, Dazhou, Sichuan 635000, China)

[Abstract] **Objective** To observe the effect of integrated traditional Chinese and western medicine therapy for treating senile peptic ulcer bleeding (PUB) on peripheral blood gastrin (GAS), interleukin-6 (IL-6) and diamine oxidase (DAO). **Methods** Fifty-six patients with senile PUB were randomly divided into the integrated traditional Chinese and western medicine treatment group(treatment group) and conventional western medicine treatment group(control group), 28 cases in each group. The treatment group was added with improved Huangtu Decoction on the control group basis. The levels of plasma GAS, IL-6 and DAO before treatment and on 72 h and 7 d after treatment were detected in the two groups. **Results** The levels of GAS, IL-6 and DAO at 72 h and on 7 d after treat in both groups were gradually decreased compared with those before treatment, and the difference was statistically significant ($P<0.01$); but the decrease in the treatment group was more obvious than that in the control group ($P<0.01$). **Conclusion** The levels of GAS, IL-6 and DAO can accurately reflect the gastrointestinal mucosal repairing status in the patients with senile PUB, which can serve as the detection indicators of senile PUB and ulcer healing.

[Key words] integrated TCM WM; peptic ulcer hemorrhage; aged; gastrointestinal hormone

消化性溃疡(peptic ulcer, PU)主要指发生于胃和十二指肠的慢性溃疡性病变,近年来发病率呈逐年上升的趋势^[1],出血是 PU 最严重的并发症之一,死亡风险极高。研究发现在 PU 发生、发展及愈合过程中有诸多细胞因子和炎性介质如白细胞介素(interleukin, IL)、胃泌素(gastrin, GAS)等参与^[2],导致黏膜淤血,细菌过度生长,发生胃肠道细菌及内毒素移位,从而诱发并加重溃疡出血。老年消化性溃疡出血

(peptic ulcer bleeding, PUB)患者由于高龄、心肺功能差、合并其他严重疾病等,导致检查及治疗难度增加。中医药治疗 PUB 历史悠久,止血效果确切,并发症少。目前,检索到关于中药黄土汤联合西医治疗 PUB 的文献报道极少,且均未涉及机制研究,没有检索到改良黄土汤治疗 PUB 的研究报道。因此,本研究旨在观察改良黄土汤联合西医治疗老年 PUB 的疗效,并寻找新的疗效检测指标,为其临床应用提供一定的依据。

* 基金项目:国家中医药管理局资助项目(zylc20160917)。 作者简介:范才波(1977—),副主任医师,硕士,主要从事胃肠黏膜屏障功能的研究。 [△] 通信作者, E-mail: 376352442@qq.com。

表 1 两组患者不同时间血浆 GAS、IL-6、DAO 水平比较(̄x±s)

组别	GAS(ng/L)			IL-6(pg/L)			DAO(U/mL)		
	治疗前	治疗后 72 h	治疗后 7 d	治疗前	治疗后 72 h	治疗后 7 d	治疗前	治疗后 72 h	治疗后 7 d
治疗组	71.42±8.27	55.92±7.71	48.64±7.26	7.85±1.87	5.72±1.69	3.85±1.33	5.28±0.56	3.86±0.46	2.75±0.35
对照组	70.53±9.55	58.18±8.37	52.05±7.80	7.63±1.51	6.37±1.80	4.62±0.94	5.11±0.42	4.05±0.57	3.42±0.43

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 9 月至 2017 年 8 月本院消化内科住院的老年 PUB 患者 56 例,年龄大于或等于 60 岁,病例纳入标准为 2015 年《急性上消化道出血急诊诊治流程专家共识》^[3],即出现呕血、黑便症状及头晕、面色苍白、心率增快、血压降低等周围循环衰竭征象,所有病例均胃镜证实为胃或十二指肠溃疡。同时符合中医辨证标准^[4]:大便下血,先便后血,以及吐血,血色暗淡,四肢不温,面色萎黄,舌淡苔白,脉沉细无力。排除标准:(1)因病情危重或内科药物治疗无效需行急诊胃镜治疗、介入治疗或转外科手术治疗;(2)孕产妇、哺乳期或其他不宜施加中医药治疗;(3)拒绝使用中药。本研究通过伦理委员会批准,患者入选后与其签订知情同意书。所有患者分为两组:治疗组 28 例,男 15 例,女 13 例,年龄 61~82 岁,平均(67.2±11.4)岁;对照组 28 例,男 17 例,女 11 例,年龄 60~78 岁,平均(65.1±10.2)岁。两组患者在性别、年龄及病情程度方面差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究还招募健康志愿者 25 例作为健康对照组,男 14 例,女 11 例,年龄 21~36 岁,平均(28.4±6.7)岁,均要求没有消化道症状、查体无异常、各项检查无明显异常。

1.2 方法 两组均给予常规西医药物治疗,即禁食,积极补充血容量,有输血指针时及时输血,质子泵抑制剂(泮托拉唑)抑酸止血,合并疾病给予相应治疗。治疗组在上述治疗基础上加用改良黄土汤,基本方:赤石脂 30 g,白附片 30 g,大黄 6 g,生地黄 15 g,白术 15 g,阿胶 12 g,甘草 3 g;呕吐者加法半夏 12 g,陈皮 10 g,腹痛甚者加延胡索 15 g,川楝子 10 g,胃脘嘈杂加吴茱萸 10 g,黄连 5 g。每天 3 次,每日 1 剂,连续治疗 7 d 以上。

1.3 观察指标 检测患者治疗前、治疗后 72 h 及治疗后 7 d 下列指标。(1)血浆 GAS 水平:采用放射免疫分析法测定 GAS(试剂盒购于上海西唐生物公司),参照试剂盒说明进行检测;(2)血浆 IL-6 水平:化学发光法检测 IL-6 水平(试剂盒购于上海伊华公司),参照试剂盒说明进行检测;(3)血浆二胺氧化酶(diamine oxidase,DAO)水平:分光光度法测定血浆 DAO 水平(试剂盒购于美国 Sigma 公司)。

1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件进行分

析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间采用独立样本 t 检验,两组治疗前后采用配对样本的 t 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

对照组和治疗组患者治疗前血浆 GAS、IL-6、DAO 水平明显高于健康对照组(42.68±6.87)ng/L、(3.24±1.06)pg/L、(1.95±0.38)U/mL,差异有统计学意义($P<0.01$),对照组和治疗组相比差异无统计学意义($P>0.05$)。与治疗前比较,对照组和治疗组治疗后 72 h 及治疗后 7 d 血浆 GAS、IL-6、DAO 水平呈逐渐下降趋势($P<0.05$),治疗组下降更明显($P<0.05$),见表 1。

3 讨论

PUB 是消化科临床常见急危重症,占非静脉曲张性上消化道出血原因的 50%~75%,其发病原因是因溃疡基底或边缘血管受侵引起破裂所导致。随着我国人口结构的不断老龄化,老年 PUB 的发病率也不断增高,其特点为病因复杂,并发症多,再出血率及病死率明显高于中青年 PUB^[5],而老年 PUB 患者往往存在胃镜检查禁忌证,有必要研究新的可靠的疗效检测指标。消化道出血后胃肠黏膜会发生相应的病理生理过程,常表现为黏膜糜烂、局部微循环障碍、缺血再灌注损伤,内毒素大量产生并突破胃肠黏膜屏障,诱导巨噬细胞分泌各种炎性介质和细胞因子如 IL-6 及 GAS 等,激活促炎性内皮细胞,进一步加重黏膜缺血,形成恶性循环。因此,检测 IL-6、GAS 及内毒素相关指标能准确反映 PUB 后胃肠屏障功能变化情况,可作为 PUB 治疗的疗效检测指标。

目前老年 PUB 的治疗以西医为主,主要包括药物、内镜、介入和外科手术治疗。以质子泵抑制剂为主的药物治疗是老年 PUB 的首选治疗手段^[6];但老年 PUB 的病死率仍然很高,如何进一步提高抢救成功率、减少病死率是目前急需解决的问题。PUB 属于祖国医学血证中“吐血”及“便血(远血)”范畴,从《伤寒杂病论》中就开始使用温药治疗血证,如柏叶汤、小建中汤、黄土汤等方剂。本科室多年前将黄土汤中灶心黄土换成赤石脂(因灶心黄土已少见),将芩换为大黄,改良后黄土汤的组成为赤石脂、白附片、大黄、生地黄、白术、阿胶、甘草。组方中赤石脂既有止血作用,又有抗血栓形成作用;大黄、黄芩均具有清热解

毒、泻火、止血等功效,但大黄具有攻下、逐瘀通经的功效,在消化道出血中有利于排出肠道淤血,起到祛瘀生新的作用。本科多年的临床应用表明改良黄土汤联合西医治疗具有止血效果确切、并发症少、住院时间缩短等优势,优于单纯西医药物治疗,与王啸等^[7]的报道一致。

本研究显示,对照组和治疗组患者入院时 GAS、IL-6 和 DAO 水平均明显高于健康对照组,治疗后 72 h 及 7 d 时各检测指标均逐渐下降,治疗组各时间点上述检测指标下降水平更明显。这表明 GAS、IL-6 和 DAO 水平随治疗后肠黏膜屏障功能的修复和炎症的好转而下降,能准确反映 PUB 后胃肠屏障功能变化情况,可作为老年 PUB 转归的临床检测指标;同时也表明改良黄土汤联合西医治疗的确优于单纯西医治疗。GAS 是一种由胃肠黏膜 G 细胞分泌的多肽类胃肠激素,主要刺激胃液、胃蛋白酶及胆汁的分泌,促进胃肠黏膜屏障的修复及胃肠的运动^[8]。GAS 水平上调可以导致胃酸水平升高,损伤胃肠道黏膜屏障,导致溃疡的发生,这也是 PU 进展出血的重要因素。IL-6 是一种致炎介质,其水平在急性炎症反应阶段迅速增加,随胃肠屏障功能的好转而下降,与 C 反应蛋白变化曲线一致,因此其变化水平可以反映 PUB 时的炎症程度^[9]。DAO 是哺乳动物胃肠黏膜上绒毛细胞中具有高度活性的细胞内酶,胃肠黏膜破坏后 DAO 释放入血出现升高^[10-11],与内毒素一样作为肠黏膜通透性的指标,在一定程度上反映了肠屏障功能状态^[12]。本研究结果表明,改良黄土汤联合西医治疗较单纯西医治疗能更明显改善胃肠黏膜血供,缓解缺血缺氧状态,降低肠黏膜通透性,改善肠屏障功能,从而减少细菌及内毒素移位的发生。但治疗后 7 d 时 GAS、IL-6 和 DAO 水平仍明显高于健康对照,这可能是因为观察时间较短,溃疡创面黏膜尚未愈合,胃肠屏障功能的重建仍在继续,因而 GAS、IL-6 和 DAO 作为溃疡发生的重要指标亦未恢复正常,推测随溃疡的愈合各指标将逐渐恢复至正常水平。

综上所述,改良黄土汤联合西医治疗能够使老年 PUB 早期快速止血,促进胃肠黏膜的迅速修复,促进

溃疡创面黏膜愈合,并发症少,值得在临床推广应用。

参考文献

[1] VAIRA D. Changing prevalence of Helicobacter pylori infection and peptic ulcer among dyspeptic patients[J]. Int Emerg Med, 2015, 10(7): 763-764.

[2] 李文刚. 幽门螺杆菌相关性消化性溃疡患者治疗前后血清胃泌素及 T 淋巴细胞亚群水平的变化[J]. 成都医学院学报, 2014, 9(3): 312-315.

[3] 中国医师协会急诊医师分会. 急性上消化道出血急诊诊治流程专家共识[J]. 中国急救医学, 1994, 35(10): 51-52.

[4] 邓中甲. 方剂学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2010: 278-279.

[5] KHAMAYSI I, GRALNEK I M. Acute upper gastrointestinal bleeding (UGIB) - initial evaluation and management[J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2013, 27(5): 633-638.

[6] CHIU P W, SUNG J J. Acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding[J]. Curr Opin Gastroenterol, 2010, 26(5): 425-428.

[7] 王啸, 龙涛, 张沛生, 等. 黄土汤治疗老年消化性溃疡合并上消化道出血的临床分析[J]. 实用心脑血管病杂志, 2010, 18(10): 1509-1510.

[8] 李清清, 廖江涛, 陈钢. 消化性溃疡患者治疗前后 TGF- α 、hs-CRP 和 Gas 水平及其临床意义[J]. 海南医学, 2017, 28(3): 388-390.

[9] HSU D Z, CHEN Y W, CHU P Y, et al. Protective effect of 3,4-methylenedioxyphenol (sesamol) on stress-related mucosal disease in rats[J]. Biomed Res Int, 2013, 2013: 481827.

[10] 中华医学会消化病学分会. 肠屏障功能障碍临床诊治建议[J]. 中华消化杂志, 2006, 26(9): 620.

[11] 范才波, 罗云, 谢志翔, 等. 柴芪承气汤对肝硬化肠屏障功能障碍的影响[J]. 重庆医学, 2012, 41(23): 2355-2357.

[12] ZHANG J, YUAN C, HUA G, et al. Early gut barrier dysfunction in patients with severe acute pancreatitis: attenuated by continuous blood purification treatment[J]. Int J Artif Organs, 2010, 33(10): 706-715.

(收稿日期: 2018-03-30 修回日期: 2018-05-18)