

猴头菌提取物颗粒治疗 胃溃疡临床疗效观察及其作用机制研究

戴文华、彭竿竿、邓三花、毛正军

(南方医科大学第三附属医院华瑞医院消化内科, 广州 510000)

胃溃疡是胃肠黏膜缺损穿透黏膜肌层以下发生的病变。我国流行病学调查显示, 该病的检出率为 16%~33%, 南方高于北方, 城市高于农村。作为消化系统的常见病, 胃溃疡病情缠绵复杂, 又与精神情绪等因素有关, 一旦病情加重或治疗不及时, 会导致出血、穿孔、幽门梗阻甚至或癌变等恶劣后果, 而威胁到人类健康。我科自 2004 年以来, 在常规治疗的基础上加用猴头菌提取物颗粒治疗胃溃疡, 取得了比较满意的疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

所选 166 例患者均系我院门诊病人, 将其随机分为治疗组和对照组, 其中, 治疗组 84 例, 男 48 例、女 36 例, 平均年龄 43.3 ± 15.9 岁, 平均病程 6.8 ± 6.6 年; 对照组 82 例, 男 46 例、女 36 例, 平均年龄 43.1 ± 16.0 岁, 平均病程 7.1 ± 6.7 年。两组患者年龄、性别、病程等资料经统计学分析, 无显著性差异 ($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 纳入标准

参照 1993 年卫生部制订的《中药新药临床研究指导原则》诊断标准^[1], 经我院胃镜检查并取活检, 确诊为良性胃溃疡者。

1.3 排除标准

所有患者需排除溃疡穿孔、消化道出血或幽门梗阻等严重并发症者; 胃部手术史者; 严重的心肝肾等重要脏器疾病者; 近期服用非甾体抗炎药、质子泵抑制剂、铋剂、 H_2 受体拮抗剂、抗菌药者等。

1.4 治疗方法

对照组: 服用奥美拉唑肠溶片 (山东鲁南贝特制药有限公司) 20mg, 每日 1 次; 阿莫西林胶囊 (昆明贝克顿制药有限公司) 0.5g, 每日 3 次; 克拉霉素片 (丽珠集团丽珠制药厂) 250mg, 每日 3 次。

治疗组: 在对照组治疗的基础上, 给予猴头菌提取物颗粒 (山西康欣药业有限公司) 3.0g, 每日 3 次。

两组均 4 周为 1 疗程, 停药 4 周后行胃镜复查。

1.5 检测指标及方法

在征得同意后, 取 8 个正常人的血样和胃黏膜作为正常组。在治疗前 1 天和疗程结束后第 2 天清晨空腹采血, 离心得血清后, 备测 NO 和 NOS。NO 和 NOS 试剂盒购自南京建成生物工程研究所, 各项操作均严格按照试剂说明进行。

在治疗前后胃镜下钳取患者溃疡灶周围黏膜组织, 用于表皮生长因子 (EGF) 及其受体 (EGFR) 的测定。取黏膜组织用生理盐水制成 10% 的组织匀浆液, 离心后取上清液, 其中 EGF (试剂盒购自武汉博士德生物工程有限公司) 含量测定采用放射免疫法; EGFR (试剂盒购自武汉博士德生物工程有限公司) 测定采用免疫组织化学方法, 均严格按试剂盒说明步骤操作。每组每张切片随机选取 5 个视野作图像分析, 即采用面积百分比、积分光密度、平均灰度来检测 EGFR 的表达。细胞膜或细胞浆出现棕黄色颗粒者为 EGFR 阳性细胞。

2 结果

2.1 疗效评定标准

2.1.1 胃镜检查:参照《中药新药临床研究指导原则》评定,以胃镜检查结果作为主要判断依据。**痊愈:**溃疡及周围炎症全部消失;**显效:**溃疡消失,仍有炎症;**有效:**溃疡面积缩小50%;**无效:**溃疡面积缩小<50%或无变化。

2.1.2 胃痛症状评定:根据胃痛症状的不同程度评分:0分为无症状;1分为症状轻微,可以忍受,不影响工作或不需服药;2分为有疼痛症状,部分影响工作或需服药;3分为症状明显,不能忍受,影响工作或需服药。症状评定标准:症状完全消失为**显效**;症状改善1个等级以上为**有效**;症状未减轻或加重需换用其他治疗方案为**无效**。

2.2 治疗结果

2.2.1 临床疗效比较 (表1、表2)

表1 两组溃疡愈合情况比较

组别	例数	治愈	显效	有效	无效	总有效率
治疗组 (n)	84	44	20	14	6	(92.9%)
对照组 (n)	82	32	16	16	18	(78.0%)

注:两组比较, P<0.05;

表2 两组胃痛改善情况比较

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率
治疗组 (n)	84	64	18	2	(97.6%)
对照组 (n)	82	48	18	16	(80.5%)

注:两组比较, P<0.05;

2.2.2 治疗前后患者血清中 NO 和 NOS 比较 (表3)

表3 治疗前后血清中 NO 和 NOS 比较 (μmol/L)

组别	例数	时间	NO	NOS
正常组	8		43.77±12.51	1.74±0.60
治疗组	84	治疗前	63.56±16.70	2.85±0.95
		治疗后	99.91±22.89 ^{①②}	4.66±1.58 ^③
对照组	82	治疗前	64.95±17.54	2.81±0.87
		治疗后	82.01±20.90 ^①	3.52±1.52

注:同一组治疗前后相比,^①P<0.05;^②P<0.01,同一状态下(均为治疗前或治疗后),治疗组与对照组相比,^③P<0.05。

2.2.3 治疗前后患者胃黏膜中 EGF 含量比较 (表4)

表4 治疗前后胃黏膜中 EGF 含量比较 (ng/g)

组别	例数	治疗前	治疗后
正常组	8	31.66±7.25	
治疗组	84	49.66±9.57	75.97±15.36 ^{①②③}
对照组	82	46.48±10.09	63.21±11.85 ^②

注:同组治疗前后相比,^①P<0.05;^②P<0.01,同一状态下(均为治疗前或治疗后),治疗组与对照组相比,^③P<0.05。

2.2.4 治疗前后胃黏膜中 EGFR 表达的变化 (表5)

表5 胃黏膜中 EGFR 表达分析

组别	例数	时间	面积百分比 (%)	积分光密度	平均灰度
正常组	8		15.74±3.06	0.90±0.35	121.88±19.3
治疗组	84	治疗前	20.14±4.22	1.20±0.31	100.65±13.14
		治疗后	30.86±5.62 ^{②③}	2.83±0.78 ^{②③}	91.28±11.34 ^①
对照组	82	治疗前	19.92±3.89	1.42±0.36	102.56±15.09
		治疗后	24.55±5.12 ^①	1.97±0.59 ^①	98.38±16.02

注:同一组治疗前后相比,^①P<0.05;^②P<0.01,同一状态下(均为治疗前或治疗后),

治疗组与对照组相比, $^{\textcircled{3}}P < 0.05$ 。

免疫组化染色显示, EGFR 表达于黏膜层。正常组胃黏膜表达为弱阳性, 主要位于增殖区的颈黏液细胞和部分壁细胞。患者治疗前溃疡周边及移行区黏膜阳性表达增多, 而经药物(含治疗组和对照组)治疗后, EGFR 表达显著增强, 其中治疗组表达强于对照组, 呈强阳性。

3 讨论

胃溃疡的病因虽然较多, 但多数学者认为其发生是攻击因子与防御因子失衡所引起。由于具有介导胃黏膜产生前列腺素, 增加胃黏膜血流量, 降低黏膜对损伤的易感性, 促进上皮修复等作用^[2,3], NO 被列为防御因子。在本实验中我们观察到, 在治疗前溃疡患者与正常人相比, NO 含量较高 ($P < 0.05$), 显示病理状态下机体可能产生适量 NO 来调整胃部血管平滑肌舒张, 增加血流量, 以保护胃黏膜。经猴头菌提取物颗粒治疗后, NO 含量明显上升 ($P < 0.01$), 与对照组相比也有显著性差异 ($P < 0.05$), 表明猴头菌提取物颗粒具有较强的胃黏膜保护作用。由于 NO 须在 NOS 作用下才能生成, 在实验中我们也测定了这一关键限速酶的活性变化, 结果表明 NOS 的变化趋势与 NO 相同。

与特异性受体 EGFR 结合后, EGF 通过刺激纤维细胞增殖, 细胞外基质形成, 微血管重建, 促进肉芽组织生成及组织改建, 而参与组织损伤的修复^[4]。因此, EGF 也是一种重要防御因子。我们的实验结果显示, 经猴头菌提取物颗粒治疗后, 患者溃疡周围 EGF 含量明显增高, 表明该药促进了腺上皮细胞对 EGF 的分泌, 有利于溃疡的愈合, 这与我们的胃镜观察结果相一致。此外, EGF 和 EGFR 的表达具同步性, 进一步说明猴头菌提取物颗粒是通过促进或稳定溃疡周边及移行区黏膜上皮细胞膜 EGFR 水平来实现与 EGF 的有效结合的。

猴头菌提取物颗粒是由猴头菌提取物所制成的颗粒, 该药在治疗如结肠炎、慢性胃炎、

消化性溃疡等方面均有肯定疗效^[5-9]。动物实验表明, 其中所含有效成份如多糖、多肽和微量元素硒等具有抗氧化、增强胃黏膜上皮细胞对 H^+ 的防御机能, 促进黏膜修复等作用^[10]。本文以胃溃疡患者为研究对象, 着眼于防御因子 NOS, NO 和 EGF, EGFR, 发现猴头菌提取物颗粒可促进以上物质的内源性释放, 从而提高黏膜再生修复能力, 增强胃黏膜屏障功能, 有利于溃疡的愈合, 值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1993.
- [2] SIBILIA V, TORSEHLO A, PACAIVI F, *et al*. Effects of hexarelin against acid-independent and acid-dependent ulcers in the rat[J]. *Peptides*, 2004, 25(12):2163
- [3] KOBATA A, KOTAM T, KOMATSU Y, *et al*. Dual action of nitric oxide in the pathogenesis of ischemia/reperfusion-induced mucosal injury in mouse stomach[J]. *Digestion*, 2007, 75(4):188.
- [4] CAO MB, DONG L, CHANG XM, *et al*. Effect of Mexican tea herb and pilular adina herb on confluence of gastric mucosa in experimental gastric ulcer rats [J]. *Chin J Integr Med*. 2007, 13(2):132.
- [5] 邓景. 猴头菌颗粒、奥美拉唑、阿莫西林、呋喃唑酮联合治疗消化性溃疡的临床研究[J]. *国际医药卫生导报*, 2006, 12(7):57
- [6] 温建秋. 猴头菌颗粒联合柳氮磺胺吡啶治疗溃疡性结肠炎的临床疗效观察 [J]. *临床内科杂志*, 2006, 23 (2):139
- [7] 谭永强. 猴头菌提取物颗粒治疗慢性胃病的疗效 [J]. *医药导报*, 2006, 23(增刊):60.
- [8] 王德亮, 刘凤芹, 孔艳新, 等. 猴头菌颗粒治疗儿童慢性胃炎 90 例临床观察 [J]. *中国基层医院*, 2007, 14(2): 311
- [9] 江必武, 吴玉芳, 李桂珍, 等. 猴头菌提取物预防胃、十二指肠溃疡复发的临床疗效观察 [J]. *中国基层医药*, 2007, 14(4):140
- [10] 胡晓年, 张娟, 向前, 等. 猴头菌提取物颗粒对胃炎及胃溃疡作用的研究 [J]. *中国现代医药杂志*, 2005, 7(6): 25

