

补中益气活血方对胃溃疡患者血清VEGF和NO含量的影响及意义

秦建设, 郑波, 付正丰

■背景资料

胃溃疡(gastric ulcer, GU)是临床消化系统的常见疾病,充分运用中医理论对胃溃疡实施辨证施治是中医药治疗的特色和优势,因此探讨中医药治疗胃溃疡的机制具有重要意义。

秦建设, 郑波, 付正丰, 重庆三峡医药高等专科学校中医系重庆市 404120

秦建设, 讲师, 主要从事中医基础理论的研究。

作者贡献分布: 本研究的设计、数据分析及论文撰写主要由秦建设负责; 临床观察、数据收集与处理主要由郑波与付正丰负责。

通讯作者: 秦建设, 讲师, 404120, 重庆市万州区天星路366号, 重庆三峡医药高等专科学校中医系. iamqjshe@163.com
电话: 13594819353

收稿日期: 2014-04-16 修回日期: 2014-05-05

接受日期: 2014-05-12 在线出版日期: 2014-07-08

Buzhong Yiqi Huoxue prescription increases serum VEGF and NO levels in patients with gastric ulcer

Jian-She Qin, Bo Zheng, Zheng-Feng Fu

Jian-She Qin, Bo Zheng, Zheng-Feng Fu, TCM Department, Chongqing Three Gorges Medical College, Chongqing 404120, China

Correspondence to: Jian-She Qin, Lecturer, TCM Department, Chongqing Three Gorges Medical College, 366 Tianxing Road, Wanzhou District, Chongqing 404120, China. iamqjshe@163.com

Received: 2014-04-16 Revised: 2014-05-05

Accepted: 2014-05-12 Published online: 2014-07-08

Abstract

AIM: To observe the effect of Buzhong Yiqi Huoxue prescription on serum levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) and nitric oxide (NO) in patients with gastric ulcer due to spleen-stomach weakness, and to explore the underlying therapeutic mechanism.

METHODS: Seventy-seven patients with gastric ulcer due to spleen-stomach weakness were randomly divided into two groups to receive Buzhong Yiqi Huoxue prescription (TCM group) and omeprazole (Western medicine group), respectively. The symptoms, gastroscopic results, and serum VEGF and NO levels were compared between the two groups before and after treatment to observe their therapeutic effect on gastric ulcer.

■同行评议者

李康, 副教授, 广东药学院药科学院药物分析教研室

RESULTS: After treatment, the clinical curative effect was better in the TCM group than in the Western medicine group ($P < 0.05$), and serum levels of VEGF and NO were significantly improved in the TCM group (VEGF: 102.36 ± 12.33 vs 60.85 ± 8.47 , $P < 0.01$; NO: 78.57 ± 8.57 vs 51.87 ± 8.76 , $P < 0.01$) and Western medicine group (VEGF: 102.36 ± 12.33 vs 93.87 ± 9.31 , $P < 0.01$; NO: 78.57 ± 8.57 vs 71.91 ± 8.77 , $P < 0.01$). The improvement was more significant in the TCM group than in the Western medicine group.

CONCLUSION: Buzhong Yiqi Huoxue prescription exerts its therapeutic effects possibly by regulating expression of VEGF and NO in the gastric mucosa of patients with gastric ulcer due to spleen-stomach weakness.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: TCM; Buzhong Yiqi Huoxue prescription; Gastric ulcer; Vascular endothelial growth factor; Nitric oxide

Qin JS, Zheng B, Fu ZF. Buzhong Yiqi Huoxue prescription increases serum VEGF and NO levels in patients with gastric ulcer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(19): 2758-2762 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2758.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i19.2758>

摘要

目的: 通过观察补中益气活血方对脾胃虚弱型胃溃疡患者血清血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和一氧化氮(nitric oxide, NO)含量的影响, 探讨补中益气活血方治疗脾胃虚弱型胃溃疡的治疗机制。

方法: 将符合纳入标准的77例病例随机分为补中益气活血方治疗组(简称中药组)和奥美拉唑治疗组(简称西药组), 通过比较治疗前后的症状分析、胃镜检查结果、测定血清

VEGF和NO的水平, 观察两组药物对胃溃疡的治疗效果。

结果: 治疗后, 中药组临床疗效和胃镜疗效的评定量化后经卡方检验, 治疗效果优于西药组($P<0.05$)。中药组治疗后胃溃疡患者血清中VEGF和NO的含量水平比治疗前提升明显(VEGF: 102.36 ± 12.33 vs 60.85 ± 8.47 , $P<0.01$; NO: 78.57 ± 8.57 vs 51.87 ± 8.76 , $P<0.01$), 且中药组治疗效果明显高于西药组(VEGF: 102.36 ± 12.33 vs 93.87 ± 9.31 , $P<0.01$; NO: 78.57 ± 8.57 vs 71.91 ± 8.77 , $P<0.01$), 两组比较差异有统计学意义。

结论: 补中益气活血方治疗脾胃虚弱型胃溃疡的作用机制可能与调节胃黏膜中VEGF和NO的表达有关。

© 2014年版权归归世登出版集团有限公司所有。

关键词: 中医药; 补中益气活血方; 胃溃疡; 血管内皮生长因子; 一氧化氮

核心提示: 补中益气活血类方药能显著提高脾胃虚弱型胃溃疡患者血清血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor)和一氧化氮(nitric oxide)含量, 促进胃黏膜再生与修复, 治疗胃溃疡, 防止复发。

秦建设, 郑波, 付正丰. 补中益气活血方对胃溃疡患者血清VEGF和NO含量的影响及意义. 世界华人消化杂志 2014; 22(19): 2758-2762 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2758.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i19.2758>

0 引言

胃溃疡(gastric ulcer, GU)是一种临床消化系统的常见病、多发病, 其致病因素复杂, 病理机制迄今未完全清楚. 中医药治疗胃溃疡有深厚的理论基础和临床实践经验, 补中益气类方剂是临床上用于治疗胃溃疡属脾胃虚弱证的常用药物. 本研究的目的是探讨补中益气活血方对胃溃疡脾胃虚弱型患者血清中血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和一氧化氮(nitric oxide, NO)含量的影响, 进一步阐明补中益气类方药治疗胃溃疡的药理机制, 为治疗慢性胃溃疡提供科学理论基础。

1 材料和方法

1.1 材料 本研究对象为重庆三峡医药高等专科学校附属医院门诊收治的符合胃溃疡脾胃虚弱

型诊断标准的患者77例(2011-09/2013-10)。根据患者就诊时间将病例随机分成补中益气活血治疗组(简称中药组)和奥美拉唑治疗组(简称西药组), 其中中药组42例, 西药组35例。诊断标准、纳入标准、排除标准均参照文献[1,2]所给定的脾胃虚弱证候的诊断标准判定。凡年龄18-70岁男女不限, 无胃溃疡并发症, 无严重心、脑、肾血管疾病及精神疾病, 中医辨证属于脾胃虚弱证能较好配合治疗的患者均纳入研究对象。凡年龄<18岁或>70岁者, 有胃溃疡严重并发症、严重心、肺、肝、肾功能不全者, 妊娠、哺乳期妇女, 中医辨证不属于脾胃虚弱证、不能配合治疗及随访者作为排除对象。VEGF试剂盒购自武汉伊莱瑞特生物科技有限公司(批号: AK-0014FEB26007), NO试剂盒购自南京建成生物工程研究所(批号: 20131109), 奥美拉唑(规格: 20 mg, 批号: 110325, 重庆华邦制药有限公司), 阿莫西林分散片(规格: 0.5 mg, 批号: 110515, 华北制药股份有限公司), 美国Bio-Tek ELX800多功能酶标仪。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 中药组: 口服补中益气活血方, 药物主要为黄芪20 g、党参20 g、白术15 g、当归20 g、陈皮10 g、升麻8 g、柴胡15 g、炙甘草10 g、五灵脂10 g、蒲黄6 g、赤芍15 g、大枣6枚, 煎汤口服, 1剂/d。西药组: 给予奥美拉唑20 mg和阿莫西林分散片1 g, 口服, 1次/d。两组均以8 wk为1个疗程。在治疗期间, 两组不再使用其他药物。治疗1个疗程后复查胃镜及抽血检测。

1.2.2 疗效判定: 中医证候疗效判断标准: 参照文献[2]对患者的胃脘部疼痛、腹胀、饮食不振、神疲乏力、面色等主要症状和体征采用分级量化的方法进行记分, 即分无、轻、中、重4级, 记为0、1、2、3分。对舌、脉变化则分为正常和非正常两级, 分别记0、1分。临床痊愈: 症状、体征消失或基本消失, 积分减少 $\geq 95\%$; 显效: 症状、体征明显改善, 积分减少 $\geq 70\%$, 但 $<95\%$; 有效: 症状、体征均有好转, 积分减少 $\geq 30\%$, 但 $<70\%$; 无效: 症状、体征均无明显改善, 甚或加重, 积分减少 $<30\%$ 。积分计算公式为: (治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分 $\times 100\%$ 。胃镜疗效判定标准: 临床痊愈: 溃疡及周围炎症全部消失; 显效: 溃疡基本消失, 但仍有炎症表现; 有效: 溃疡面缩小 $\geq 50\%$ 以上; 无效: 溃疡无变化或缩小 $<50\%$ 者。

■ 研发前沿
血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和一氧化氮(nitric oxide, NO)是胃黏膜的重要保护因子, 对胃溃疡的修复和再生起着重要的作用, 尤其是针对VEGF的研究已成为探索治疗胃溃疡和消化系统癌性疾病的研究热点。

■创新盘点

本研究依据临床经验,系统、规范地研究了补中益气活血类方药治疗胃溃疡的作用靶点,具有较高的应用价值。

表 1 患者一般情况比较

分组	n	性别		年龄(岁)			溃疡病史	
		男	女	<30	30-60	>60	初发病	复发
中药组	42	27	15	6	26	10	33	9
西药组	35	25	10	7	23	5	28	7

表 2 临床疗效比较

分组	n	临床痊愈	显效	有效	无效	总有效率(%)
中药组	42	34	5	3	0	100
西药组	35	20	6	9	0	100

表 3 胃镜下疗效比较

分组	n	临床痊愈	显效	有效	无效	总有效率(%)
中药组	42	35	4	3	0	100
西药组	35	22	7	6	0	100

1.2.3 血清VEGF测定:抽取患者空腹静脉血5 mL,室温静置1 h后3500 r/min,离心10 min,吸出上层血清存放在-85 °C冰箱保存。采用酶联免疫吸附法(ELISA法)检测血清VEGF含量。设定空白孔、样品孔和标准品孔。空白孔加样品稀释液作为空白对照,样品孔依次加样品血清100 μL,标准孔依次加稀释为0、31.25、62.5、125、250、500、1000、2000 pg/mL的标准品100 μL,37 °C孵育反应90 min。弃液甩干后每孔加入生物素化抗体工作液100 μL,37 °C孵育反应60 min。洗板3次后,每孔加入酶结合物工作液100 μL,37 °C孵育反应60 min。洗板5次后,每孔加底物液90 μL,37 °C避光孵育反应15 min后,每孔加入50 μL终止液,终止反应。用多功能酶标仪在450 nm波长测定各孔A值。用标准品得到的数据用Excel作标准曲线,根据标准曲线回归方程计算样品的浓度。

1.2.4 血清NO含量检测:采用一步法,按试剂盒要求设定空白孔、标准孔和测定孔,分别加双蒸水、20 μmol/L亚硝酸钠标准液、样品、显色剂后,静置15 min。用多功能酶标仪在550 nm波长测定各孔A值,依据计算公式得出各样本NO含量。

统计学处理 采用SPSS17.0统计软件,计量资料以mean±SD表示,采用t检验,等级资料采用卡方检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般情况比较 经卡方检验,两组患者一般情况比较无统计学差异($P>0.05$)(表1)。

2.2 临床疗效与胃镜下疗效比较 依据中医证候疗效诊断标准进行记分,根据记分结果把治疗

效果分别评定为临床痊愈、显效、有效和无效4个层次。经卡方检验,两组临床疗效整体比较有显著性差异($P<0.05$),中药组疗效明显优于西药组(表2)。而在胃镜观察下的疗效比较两组无显著性差异($P>0.05$)(表3)。

2.3 治疗前后两组血清VEGF和NO的含量变化结果显示,经过一个疗程治疗后,中药组与西药组患者血清中的VEGF和NO含量与治疗前相比均有明显提升($P<0.01$),且中药组患者治疗后血清中VEGF和NO含量明显高于西药组患者($P<0.01$),说明中药组的治疗作用要优于西药组(表4)。

3 讨论

GU的发生与修复是一个十分复杂的过程,是多种细胞、生长因子及细胞外基质相互作用的结果。现代研究表明,胃黏膜防御屏障功能下降,防御保护因子减少是形成胃溃疡的重要病理基础之一。VEGF是一类血管生长调节因子,又称血管通透因子。其生物作用主要体现在两个方面^[3,4],一是通过其受体直接刺激血管内皮细胞增殖、增生,促进毛细血管形成;另一方面通过特殊受体激活磷脂酶C,诱导钙离子对血管内皮细胞直接作用,增加微血管的通透性。在胃溃疡的修复过程中,VEGF起着重要的作用,能够促进溃疡部位的血管再生、增加胃黏膜血流、促进胃黏膜增生及维持黏膜完整的作用,是溃疡愈合的重要促进因子^[5-7]。临床研究亦显示,在胃溃疡患者中VEGF的表达在胃溃疡活动期、愈合期、瘢痕期中呈逐渐下降趋势,说明VEGF在胃溃疡的愈合中起重要的促进作用^[8]。有研究者提出可把VEGF作为诊断消化性溃疡的风险评

表 4 治疗前后血清VEGF和NO的含量变化 (mean ± SD)

分组	n	VEGF(pg/mL)		NO(μmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
中药组	42	60.85 ± 8.47	102.36 ± 12.33 ^b	51.87 ± 8.76	78.57 ± 8.57 ^b
西药组	35	58.88 ± 8.43	93.87 ± 9.31 ^{bd}	51.76 ± 7.66	71.91 ± 8.77 ^{bd}

^bP<0.01 vs 治疗前; ^dP<0.01 vs 中药治疗组. VEGF: 血管内皮生长因子; NO: 一氧化氮.

估预测因子^[9].

NO是一种由血管内皮细胞释放, 具有舒张血管活性的小分子蛋白, 具有抑制胃酸分泌、清除氧自由基、促进胃黏蛋白合成, 保护胃黏膜作用^[10]. 同时, NO是重要的胃黏膜保护因子, 能扩展血管、改善胃黏膜微循环, 对维持黏膜血管壁的完整性和微血管屏障功能有重要作用^[11,12].

胃溃疡属祖国医学“胃痛”的范畴, 其发生主要是由于外感寒邪、饮食不节、七情失和、久病体虚等因素引起. 根据临床表现又分为寒邪客胃证、饮食停滞证、肝气犯胃证、胃阴亏虚证、脾胃虚弱证等证候. 本虚标实, 正虚邪恋是临床胃溃疡病复发、迁延不愈的重要病理基础^[13], 故此, 针对临床慢性脾胃虚弱型胃溃疡患者, 笔者采用补中益气活血的方法治疗并取得了较好的疗效. 本方以补中益气汤为基础方, 加活血化瘀的五灵脂、蒲黄、赤芍等, 共凑补中益气, 行气活血化瘀之功效. 补中益气汤是金元时期名医李东垣创制的治疗脾胃病的代表方剂, 分别见于《内外伤辨惑论》和《脾胃论》, 主要由黄芪、人参、白术、升麻、柴胡、当归、陈皮、甘草等组成, 全方功在补中益气, 升阳举陷. 研究表明, 补中益气汤能明显减少胃溃疡的炎症反应, 促进胃黏膜细胞的迁移、增殖和修复, 具有胃黏膜保护及促进胃黏膜修复重建的作用^[14,15].

本实验结果表明, 以补中益气汤为基础方的补中益气活血方能明显提升患者血清中VEGF和NO的表达水平(P<0.01), 且治疗效果明显优于西药组. 这说明补中益气活血方治疗脾胃虚弱型胃溃疡的作用机制可能与调节胃黏膜中VEGF和NO的表达有关, 通过提高胃黏膜中VEGF和NO的含量, 促进胃黏膜微血管的生成, 促进胃黏膜的增殖与修复, 从而达到保护胃黏膜、治疗胃溃疡的作用. 关于补中益气活血方

促进胃黏膜中VEGF和NO的生成与表达、促进胃溃疡的修复与愈合的机制问题, 还有待进一步深入研究.

4 参考文献

- 李乾构, 周学文, 单兆伟. 中医消化病诊疗指南. 北京: 中国中医药出版社, 2006
- 陆付耳, 胡永红, 涂胜豪. 中医临床诊疗指南. 第3版. 北京: 科学出版社, 2013
- 卓越, 李敬岩. Ang-2、Cox-2及VEGF在食管癌组织中表达的研究. 黑龙江医药科学 2010; 33: 88
- Zhuang J, Jiang T, Lu D, Luo Y, Zheng C, Feng J, Yang D, Chen C, Yan X. NADPH oxidase 4 mediates reactive oxygen species induction of CD146 dimerization in VEGF signal transduction. *Free Radic Biol Med* 2010; 49: 227-236 [PMID: 20403426 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.04.007]
- 杨连生. VEGF在慢性萎缩性胃炎胃黏膜组织中的表达. 白求恩医学院学报 2010; 8: 408-410
- 李成军, 王丽萍, 夏立丁, 姜鑫, 孙卉, 刘晓维, 李小伟, 周丽, 王国忠. 大鼠乙酸胃溃疡愈合过程中EGF和VEGF对胃黏膜组织形态的影响. 医学研究杂志 2010; 39: 57-59
- Tanigawa T, Watanabe T, Otani K, Nadatani Y, Machida H, Okazaki H, Yamagami H, Watanabe K, Tominaga K, Fujiwara Y, Oshitani N, Higuchi K, Arakawa T. Leptin promotes gastric ulcer healing via upregulation of vascular endothelial growth factor. *Digestion* 2010; 81: 86-95 [PMID: 20068308 DOI: 10.1159/000243719]
- 袁兴洪. 胃溃疡患者胃粘膜血管内皮生长因子表达水平研究. 四川医学 2012; 33: 457-458
- Kim YS, Park SW, Kim MH, Jang EJ, Park JS, Park SJ, Baik HW, Chung G, Hahm KB. Novel single nucleotide polymorphism of the VEGF gene as a risk predictor for gastroduodenal ulcers. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23 Suppl 2: S131-S139 [PMID: 19120886 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2008.05404.x]
- 严海密, 李运科. 慢性胃病中一氧化氮的研究进展. 世界华人消化杂志 1999; 7: 355-356
- 王海燕, 刘亚明, 李海燕, 冯前进, 郭建友, 牛欣. 高良姜油对胃溃疡小鼠模型血清NO、SOD及MDA的影响. 中华中医药杂志 2011; 26: 1640-1642
- 时昭红, 张介眉, 周慧芳, 杨海芳, 陈洲, 冯云被. 促愈颗粒对大鼠乙酸胃溃疡愈合质量的影响. 世界华人消化杂志 2007; 15: 1713-1718
- 李志勇, 吴耀南. 中医药治疗消化性溃疡研究进展. 江西中医学院学报 2011; 23: 77-80
- 刘晓玲, 王汝俊, 付铨盛. 补中益气汤对脾虚大鼠胃粘膜MEK_ERK mRNA表达的影响. 中药药理与临床

同行评价

本文对补中益气活血方对胃溃疡患者血清VEGF和NO含量的影响做了一定研究, 具有一定的临床研究价值.

2013; 29: 5-8
15 潘华山, 钟国林, 邱文梅, 许金叶, 赵自明, 赖秋媛, 冯

毅. 补中益气汤对运动性疲劳大鼠胃肠功能的影响.
广州中医药大学学报 2013; 30: 864-866

编辑 田滢 电编 鲁亚静



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

中国科技信息研究所发布《世界胃肠病学杂志(英文版)》 影响因子 0.873

本刊讯 一年一度的中国科技论文统计结果2012-12-07由中国科技信息研究所(简称中信所)在北京发布。《中国科技期刊引证报告(核心版)》统计显示, 2011年《世界胃肠病学杂志(英文版)》总被引频次6 979次, 影响因子0.873, 综合评价总分88.5分, 分别位居内科学类52种期刊的第1位、第3位、第1位, 分别位居1998种中国科技核心期刊(中国科技论文统计源期刊)的第11位、第156位、第18位; 其他指标: 即年指标0.219, 他引率0.89, 引用刊数619种, 扩散因子8.84, 权威因子2 144.57, 被引半衰期4.7, 来源文献量758, 文献选出率0.94, 地区分布数26, 机构分布数1, 基金论文比0.45, 海外论文比0.71。

经过多项学术指标综合评定及同行专家评议推荐,《世界胃肠病学杂志(英文版)》再度被收录为“中国科技核心期刊”(中国科技论文统计源期刊)。根据2011年度中国科技论文与引文数据库(CSTPCD 2011)统计结果,《世界胃肠病学杂志(英文版)》荣获2011年“百种中国杰出学术期刊”称号。



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

