

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2020.05.13

❖ 论著 ❖

雷贝拉唑联合舒肝解郁胶囊及益生菌治疗功能性消化不良及对胃肠激素的影响

黄更珍¹, 张耀丹², 唐小波³, 周晓晴³, 李世清³

(1. 成都中医药大学基础医学院, 四川 成都 611131; 2. 成都中医药大学附属医院, 四川 成都 610073; 3. 南充中心医院消化内科, 四川 南充 637000)

【摘要】目的: 讨论雷贝拉唑联合舒肝解郁胶囊及双歧三联活菌胶囊对功能性消化不良(FD)患者的疗效及对神经肽S受体-1(NPSR-1)、降钙素基因相关肽(CGRP)及生长抑素(SS)的影响。**方法:** 240例FD患者分为对照组和治疗组, 每组120例, 对照组给予雷贝拉唑肠溶胶囊20 mg, 1次/d; 治疗组在对照组的基础上加用舒肝解郁胶囊0.72 g, 2次/d, 双歧三联活菌胶囊420 mg, 3次/d。两组均治疗8周。比较两组患者的临床疗效以及对胃肠激素水平的影响。**结果:** 两组患者治疗后上腹痛、餐后饱胀、早饱感、上腹烧灼感症状积分均下降, 且治疗组积分低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.01$); 治疗8周后, 治疗组临床总有效率为89.2%, 明显高于对照组的71.7%, 差异有统计学意义($P = 0.001$); 两组患者治疗后NPSR-1、CGRP水平升高, 且治疗组高于对照组, 治疗后SS水平均下降, 且治疗组低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.001$)。两组不良反应比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论:** 雷贝拉唑联合舒肝解郁胶囊及益生菌通过调节胃肠激素水平, 可显著改善FD的临床症状。

【关键词】 雷贝拉唑; 消化不良; 益生菌; 胃肠激素

【中图分类号】 R335.3 **【文献标志码】** A

Clinical efficacy of rabeprazole combined with Shugan Jieyu and probiotic in the treatment of function dyspepsia and its effect on gastrointestinal hormone

HUANG Geng-zhen¹, ZHANG Yao-dan², TANG Xiao-bo³, ZHOU Xiao-qing³, LI Shi-qing³

(1. School of Basic Medical Sciences, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137; 2. Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610073; 3. Department of Gastroenterology, Nanchong Central Hospital, Nanchong 637000, Sichuan, China)

【Abstract】Objective: To investigate the therapeutic effects of rabeprazole combined with Shugan Jieyu capsule and bifidobacterium triple viable capsule on functional dyspepsia (FD) patients and its effects on neuropeptide s receptor 1 (NPSR-1), calcitonin gene related peptide (CGRP) and somatostatin (SS). **Methods:** A total of 240 FD patients were randomly divided into control group and observation group, 120 cases in each group. The control group was given rabeprazole enteric-coated capsule 20 mg once per day. On the basis of the control group, the treatment group was additionally treated with Shugan Jieyu capsule 0.72g twice a day and Bifidobacterium triple viable capsule 420 mg three times a day. Both groups were treated for 8 weeks, the clinical effects of the two groups of patients and their effects on gastrointestinal hormone levels were compared. **Results:** The scores of symptoms of epigastric pain, postprandial fullness, early satiety and epigastric cauterization in the two groups were significantly decreased after treatment, and the scores in the treatment group were significantly lower than those of the control group, the differences were statistically significant ($P < 0.01$). After 8 weeks of treatment, the total clinical effective rate in the treatment group was 89.2%, which was significantly higher than 71.7% in the control group, with statistically significant difference ($P = 0.001$). The levels of NPSR-1 and CGRP in the two groups of patients increased after treatment, and the levels in the observation group were higher than those in the control group, and the levels of SS in the observation group were decreased, and the observation group was lower than that of the control group, the differences were statistically significant ($P < 0.001$). There was no significant difference in adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** Rabeprazole

基金项目: 四川省教育厅科技攻关项目(15ZB0198)

作者简介: 黄更珍(1983-), 男, 博士研究生, 主治医师。E-mail: 53914005@qq.com

通讯作者: 周晓晴, 教授。E-mail: huxiangsanren@sina.com

combined with Shugan Jieyu Capsule and probiotics can significantly improve the clinical symptoms of FD by regulating gastrointestinal hormone levels.

【Key words】Raberazole; Dyspepsia; Probiotic; Gastrointestinal hormone

功能性消化不良 (functional dyspepsia, FD) 临床上较多见, 主要症状为早饱、上腹痛、餐后饱胀不适、上腹烧灼感, 因病程长、反复发作等因素, 给患者的生活质量带来不良影响^[1]。FD 的病因及发病机制较为复杂, 临床上常给予促动力、助消化、抑酸等对症支持治疗, 但效果并不理想, 尚需进一步探讨其治疗方案。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2016 年 1 月至 2018 年 12 月南充市中心医院消化科收治的 240 例 FD 患者, 分成两组: 治疗组 120 例, 女性 52 例, 男性 68 例; 20 岁 ~ 75 岁, 平均 (45.16 ± 16.25) 岁; 病程 6.3 个月 ~ 4.9 年, 平均 (2.91 ± 1.15) 年。对照组 120 例, 女性 57 例, 男性 63 例; 21 岁 ~ 73 岁, 平均 (42.37 ± 17.02) 岁; 病程 6.1 个月 ~ 5.1 年, 平均 (2.88 ± 1.17) 年。性别、病程、年龄比较, 两组差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

纳入标准: (1) 患者近 3 个月有餐后饱胀、上腹痛、上腹烧灼感、早饱等症状; (2) 年龄 > 18 岁; (3) 经 B 超、上消化道造影、胃镜等检查未发现消化道肿瘤、消化性溃疡等器质性病变。

排除标准: (1) 有肝、肾、心等基础疾病; (2) 高血压、糖尿病; (3) 精神病、心理障碍者; (4) 妊娠或哺乳期妇女; (5) 合并肠易激综合征; (6) 有腹部手术史; (7) 对本研究药物过敏者; (8) 酒精或药物滥用史。全部患者均签订知情同意书, 并经医院医学伦理委员会批准。

1.2 治疗方法

治疗组 120 例, 应用舒肝解郁胶囊 (成都康弘药业公司) 2 粒/次, 2 次/d; 双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊 (晋城海斯公司) 420 mg/次, 3 次/d; 给予雷贝拉唑肠溶胶囊 (珠海润都制药公司) 20 mg, 1 次/d, 饭前服。对照组 120 例, 给予雷贝拉唑肠溶胶囊 20 mg, 1 次/d, 饭前服。两组治疗疗程均为 8 周, 所有患者就诊前 1 周内未服用质子泵抑制剂等药物, 治疗前后行血常规、二便常规、肝肾功能、心电图检查, 每周随诊 1 次, 8 周后观察两组患者的治疗效果。

1.3 疗效评定

有效率 = (显效数 + 有效数) / 总数 $\times 100\%$ 。无效: 临床症状无明显缓解或者加重; 有效: 临床症状明显缓解或者部分缓解; 显效: 临床症状基本消失

或者有轻微症状。

1.3.1 消化不良症状分级 观察患者上腹痛、上腹不适、早饱、上腹烧灼感等症状, 分四级: 0 级: 无症状; I 级: 轻度, 意识到该症状但可忍受; II 级: 中度, 但不影响工作, 正常活动不受限; III 级: 重度, 不能进行日常活动。评分标准: 0 级: 0 分; I 级: 1 分; II 级: 2 分; III 级: 3 分。

1.3.2 疗效判断 以显效和有效和计算总有效率。无效: 症状积分下降 $< 50\%$ 或者症状加重; 有效: 症状积分降低在 $50\% \sim 75\%$ 之间; 显效: 症状积分降低 $\geq 75\%$ 。

1.3.3 胃肠激素的测定 清晨空腹抽取静脉血 5 mL, 放置 30 min 以上, 2 500 rpm, 离心 7 min, 用移液器提取血浆分装至 EP 管中并编号, 保存于 -70°C 冷柜中待检。试剂盒购自武汉华美生物制剂公司, 应用 ELISA 方法测定降钙素基因相关肽 (CGRP)、生长抑素受体 (SS)、神经肽 S 受体 1 (NPSR-1) 的浓度, 治疗前和治疗后分别测定 1 次。

1.4 统计学分析

选用 SPSS 19.0 进行统计分析。计量资料经正态性检验, 符合正态分布者以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 组间比较采用独立样本 t 检验或 Fisher's 精确检验; 计数资料以 $[n(\%)]$ 表示, 采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后症状积分比较

经 8 周治疗后, 两组患者治疗后上腹痛、上腹烧灼感、早饱感、餐后饱胀症状积分较治疗前均降低 ($P < 0.01$), 治疗组治疗后均低于对照组 ($P < 0.01$)。见表 1。

表 1 对照组和治疗组症状积分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	早饱感	餐后饱胀	上腹烧灼感	上腹痛
治疗组治疗前	3.57 ± 0.48	3.91 ± 0.42	3.12 ± 0.28	3.59 ± 0.51
治疗组治疗后	0.58 ± 0.13	0.63 ± 0.14	0.59 ± 0.21	0.46 ± 0.19
t 值	65.581	133.658	97.008	87.907
P 值	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
对照组治疗前	3.62 ± 0.52	3.89 ± 0.37	3.11 ± 0.34	3.61 ± 0.56
对照组治疗后	1.53 ± 0.26	1.87 ± 0.44	1.28 ± 0.22	1.43 ± 0.16
t 值	24.634	103.062	64.077	43.740
P 值	< 0.01	< 0.001	< 0.001	< 0.001

2.2 两组患者治疗后临床疗效比较

经 8 周治疗后,治疗组患者总有效率为 89.2%,对照组为 71.7%,差异有统计学意义($P = 0.001$)。治疗组无效例数明显少于对照组,差异有统计学意义($P = 0.001$)。见表 2。

表 2 治疗组和对照组临床效果比较 [$n(\%)$]

组别	无效	有效	显效	总有效
治疗组($n = 120$)	13(10.8)	73(60.8)	34(28.3)	107(89.2)
对照组($n = 120$)	34(28.3)	61(50.83)	25(20.8)	76(71.7)
χ^2 值	11.688	2.433	1.820	11.668
P 值	0.001	0.119	0.177	0.001

2.3 两组患者血清 NPSR-1、CGRP 及 SS 水平比较

经 8 周治疗后,治疗组患者血 NPSR-1、CGRP 水平平均高于治疗前,且高于治疗后对照组($P < 0.001$);而治疗组治疗后 SS 水平低于治疗前,且低于治疗后对照组($P < 0.001$)。见表 3。

表 3 两组治疗前后 SS、CGRP、NPSR-1 的水平比较 ($\bar{x} \pm s, \text{pg/mL}$)

组别	SS	CGRP	NPSR-1
治疗组治疗前	78.34 \pm 12.65	105.21 \pm 15.23	178.12 \pm 23.07
治疗组治疗后	41.87 \pm 14.37	127.65 \pm 10.16	214.16 \pm 18.67
t 值	40.380	-9.051	-19.707
P 值	<0.001	<0.001	<0.001
对照组治疗前	77.52 \pm 11.48	107.58 \pm 14.49	180.35 \pm 24.36
对照组治疗后	48.53 \pm 12.15	119.43 \pm 11.24	205.14 \pm 20.32
t 值	35.583	-8.897	-16.136
P 值	<0.001	<0.001	<0.001

2.4 两组患者不良反应比较

治疗前后血常规、二便常规、肝肾功能、心电图均正常。对照组胃肠道反应 1 例,皮疹 2 例,口干 2 例,头痛或头晕 1 例,食欲减退 1 例,不良反应发生率为 5.8%,治疗组胃肠道反应 2 例,皮疹 3 例,口感 2 例,头痛或头晕 2 例,食欲减退 2 例,不良反应发生率为 9.2%,两组无明显差异($P > 0.05$),不良反应均较轻。

表 4 对照组和治疗组不良反应发生率比较 [$n(\%)$]

组别	胃肠道反应	皮疹	口干	头痛或头晕	食欲减退	不良反应
治疗组	2(1.7)	3(2.5)	2(1.7)	2(1.7)	2(1.7)	11(9.2)
对照组	1(0.8)	2(1.7)	2(1.7)	1(0.8)	1(0.8)	7(5.8)
χ^2 值	0.338	0.204	0.000	0.338	0.338	0.961
P 值	0.561	0.651	1.000	0.561	0.561	0.327

3 讨论

FD 的发病机理仍不明确,研究^[2]表明它与脑

肠互动、胃肠动力异常、内脏高敏感、焦虑抑郁等因素有关,而脑-肠互动与 FD 的关系发生越来越受到重视。目前的研究表明胃肠激素可通过调节胃肠肽类来调节胃肠运动,如神经肽(neural peptides, NPS)参与焦虑与抑郁、内分泌与免疫等过程的调节,其中 NPSR-1 是一种新型的 NPS,有调节炎症、焦虑等作用,研究^[3-4]发现 NPSR-1 参与胃肠活动及感觉功能,它与餐后饱胀等密切相关。CGRP 是一种分布比较广泛的胃肠激素,能增强胃肠活动及调节内脏感觉,有促进血液回流的作用^[5-6]。生长抑素(SS)能抑制胆囊收缩和胃肠活动,对其他胃肠激素的分泌起调节作用^[5]。此外,多项研究^[7-9]显示,FD 患者有焦虑、抑郁等心理障碍,心理状况的改变影响胃肠活动及感觉功能。

质子泵抑制剂雷贝拉唑临床上常用于治疗 FD,它抑酸作用强,起效快^[10-11],但因 FD 病因和发病机制的复杂性,单用雷贝拉唑的效果差强人意。而双歧三联活菌胶囊是一种微生态制剂,文献研究^[12-13]表明它具有保护胃肠道黏膜、增加食欲和帮助消化功能,可能对 FD 的症状有一定的改善作用。另外,有研究^[14]指出,中医中药在 FD 治疗中的地位越来越突出,而抗焦虑抑郁药舒肝解郁胶囊是一种以贯叶金丝桃和刺五加为主要成分的纯中药,它能舒肝解郁,健脾益气,有抗抑郁的作用^[15-16]。

本研究应用上述三种药物联合治疗 FD,结果发现,治疗 8 周后,两组患者餐后饱胀、早饱感、上腹痛、上腹烧灼感症状积分均下降,在缓解临床症状方面,对照组明显低于治疗组;在临床治疗有效率方面,对照组亦低于治疗组。经 8 周治疗后治疗组血中 NPSR-1、CGRP 水平平均高于治疗前,且高于治疗后对照组,这与 NPSR-1、CGRP 影响胃肠活动和感觉功能有关,它通过影响胃排空,降低消化道的免疫应答,调节内脏的敏感性,从而发挥治疗 FD 的作用,NPSR-1 和 CGRP 在治疗 FD 可能存在协同作用。8 周治疗后治疗组血中 SS 水平低于治疗前,且低于治疗后对照组,可能的机制认为 SS 通过抑制胃、十二指肠的运动,延缓胃排空,亦可能对其他胃肠激素的分泌有抑制作用。

综上所述,NPSR-1、CGRP 和 SS 可能是影响 FD 患者较为重要的胃肠激素,雷贝拉唑、舒肝解郁胶囊联合双歧三联活菌胶囊通过干预血中 NPSR-1、CGRP 和 SS 的水平,调节胃肠激素分泌紊乱,从而发挥治疗 FD 的作用,缓解临床症状,疗效明显优于单用雷贝拉唑,是较好的治疗 FD 的方案。

参考文献

[1] Tack J, Talley NJ, Camilleri M, et al. Functional gastroduodenal

- disorders[J]. *Gastroenterology*,2006,130(5):1466-1479.
- [2] Ford AC,Luthra P,Tack J,*et al.* Efficacy of psychotropic drugs in functional dyspepsia: systematic review and meta-analysis [J]. *Gut*,2017,66(3):411-420.
- [3] 黄更珍. 功能性消化不良患者外周血浆 NPSR1、CGRP 和 IL-6 的水平检测及临床意义的研究[D]. 南充:川北医学院,2014.
- [4] 黄更珍,贺国斌,周晓晴,等. 功能性消化不良患者血浆脑肠肽及白介素 6 与精神心理因素关系的研究[J]. *中国临床新医学*,2017,10(2):127-130.
- [5] 蒋莉,吴长亮,蒙华莹. 六味能消丸治疗功能性消化不良效果极其对患者血清 NPSR1、CGRP、SP 水平的影响[J]. *山东医药*,2018,58(2):54-56.
- [6] 汪章平,周晓丽,郑国荣,等. 肝胃不和型功能性消化不良与精神心理因素和胃肠激素的相关性[J]. *医学综述*,2017,23(11):2106-2110.
- [7] Pinto-Sanchez MI,Ford AC,Avila CA,*et al.* Anxiety and depression increase in a stepwise manner in parallel with multiple FGIDs and symptom severity and frequency [J]. *Am J Gastroenterol*,2015,110(7):1038-1048.
- [8] Liu J,Jia L,Lei XG,*et al.* The clinical-psychological features of functional dyspepsia patients with weight loss:a multi-center study from China[J]. *Digestion*,2015,91(3):197-201.
- [9] Dibaise JK,Islam RS,Dieck AC,*et al.* Psychological distress in Rome III functional dyspepsia patients presenting for testing of gastric emptying[J]. *Neurogastroenterol Motil*,2016,28(2):196-205.
- [10] Potter MDE,Wood NK,Walker MM,*et al.* Proton pump inhibitors and suppression of duodenal eosinophilia in functional dyspepsia [J]. *Gut*,2019,68(7):1339-1340.
- [11] 王亚军,杨阳,苗海军. 雷贝拉唑联合莫沙必利治疗功能性消化不良的临床疗效及对胃肠动力的影响[J]. *贵州医药*,2019,43(6):898-899.
- [12] Shin A,Preidis GA,Shulman R,*et al.* The Gut Microbiome in Adult and Pediatric Functional Gastrointestinal Disorders [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*,2019,17(2):256-274.
- [13] 董玮,张怡,郭泉. 枸橼酸莫沙必利联合双歧三联活菌对老年功能性消化不良患者胃肠激素水平的影响及预防复发的作用[J]. *临床误诊误治*,2018,31(11):26-29.
- [14] 中华中医药学会脾胃病分会. 功能性消化不良中医诊疗专家共识意见(2017)[J]. *中华中医药杂志*,2017,32(6):2595-2598.
- [15] Lin S,Gao T,Sun C,*et al.* The association between functional dyspepsia and depression: a meta-analysis of observational studies [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*,2019,31(8):911-918.
- [16] 李燕飞. 莫沙必利联合舒肝解郁胶囊治疗功能性消化不良的效果及对脑肠肽的影响[J]. *中国综合临床*,2017,33(2):138-141.

(收稿日期:2020-01-18)

学术编辑:王显飞)

(上接第 753 页)

- [4] Balaperiasamy B,Kumar R,Senthil N,*et al.* Preliminary estimation of antioxidant activities of *Hypericum wightianum* Wall. ex Wight & Arn using various in vitro assay models [J]. *Journal of Pharmacy Research*,2014,8(4):520-525.
- [5] 魏伟,吴希美,李元建. 药理实验方法学. 第四版[M]. 北京:人民卫生出版社,2010:383-393.
- [6] Gong XP,Sun YY,Chen W,*et al.* Anti-diarrheal and anti-inflammatory activities of aqueous extract of the aerial part of *Rubia cordifolia* [J]. *BMC Complement Altern Med*,2017,17(1):20.
- [7] Guo HM,Zhang JZ,Gao WY,*et al.* Anti-diarrhoeal activity of methanol extract of *Santalum album* L. in mice and gastrointestinal effect on the contraction of isolated jejunum in rats [J]. *Journal of Ethnopharmacology*,2014,154(3):704-710.
- [8] Tadesse WT,Hailu AE,Gurmu AE,*et al.* Experimental assessment of anti-diarrheal and antisecretory activity of 80% methanolic leaf extract of *Zehneriascabra* in mice [J]. *BMC Complement Altern Med*,2014,14:460.
- [9] Wei YY,Sun LL,Fu ST. HEF-19-induced relaxation of colonic smooth muscles and the underlying Mechanisms [J]. *World J Gastroenterol*,2013,19(32):5314-5319.
- [10] Bashir S,Memon R,Gilani AH. Antispasmodic and anti-diarrheal activities of *Valeriana hardwickii* wall. Rhizome are putatively mediated through calcium channel blockade. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*,2011,2011:304960.
- [11] Janbaz KH,Haider S,Imran I,*et al.* Pharmacological evaluation of *Prosopis cineraria* (L.) Druce in gastrointestinal, respiratory, and vascular disorders [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*,2012,2012:735653.
- [12] Wang H,Tan C,Bai X,*et al.* Pharmacological studies of anti-diarrhoeal activity of *Gentianopsis paludosa* [J]. *Journal of Ethnopharmacology*,2006,105(1-2):114-117.
- [13] 马玉侠,赵岩,张景雪,等. 脐疗治疗小儿泄泻的古今文献常用药物分析[J]. *中医外治杂志*,2013,22(2):63.
- [14] Lorke D. A new approach to practical acute toxicity testing [J]. *Archives of Toxicology*,1983,54(4):275-287.
- [15] 闫彦芳,张壮,赵可星,等. 莫黄连赤石脂禹余粮汤对小鼠蓖麻油性腹泻及胃肠推进运动的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*,2007,13(2):58-60.
- [16] Mard SA,Mojadami S,Farbood Y,*et al.* The anti-inflammatory and anti-apoptotic effects of Gallic acid against mucosal inflammation and erosions induced by gastric ischemia-reperfusion in rats [J]. *Vet Res Forum*,2015,6(4):305-311.
- [17] Farombi EO,Adedara A,Awoyemi OV,*et al.* Dietary protocatechuic acid ameliorates dextran sulphate sodium-induced ulcerative colitis and hepatotoxicity in rats [J]. *Food & Function*,2016,7(2):913-921.
- [18] 杨宝峰,陈建国,臧伟进,等. 药理学 [M]. 第九版. 北京:人民卫生出版社,2018:60.

(收稿日期:2020-02-14)

学术编辑:余娟)