

胃溃疡患者血管活性肠肽水平对兰索拉唑临床应用疗效的影响

宋嗣恩 陈露嘉 覃月秋 周喜汉

摘要 **目的** 探讨胃溃疡患者血清血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)水平对兰索拉唑临床应用疗效的影响。**方法** 选取2013年2月~2015年12月间右江民族医学院附属医院消化内科诊治的79例胃溃疡患者为研究对象,所有患者均予以兰索拉唑、果胶铋胶囊、甲硝唑和阿莫西林联合治疗,每周为1个疗程,持续3个疗程;采用放射免疫法测定治疗前血清VIP水平,以VIP测得值的中位数120.36pg/ml为分界值, $\leq 120.36\text{pg/ml}$ 的为低VIP组(40例), $> 120.36\text{pg/ml}$ 的为高VIP组(39例),比较两组患者的临床疗效指标变化。**结果** 两组患者在年龄、性别、体重指数、溃疡直径和平均病程方面的比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);高VIP组患者的总体有效率为94.87%,显著高于低VIP组的77.50%,差异有统计学意义($\chi^2 = 4.972, P = 0.026$);而且,高VIP组疼痛、烧灼感、恶心、呕吐、嗝气和腹胀的评分值也均显著低于低VIP组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 血清VIP水平在胃溃疡发病中发挥重要作用,且兰索拉唑对高VIP水平胃溃疡患者的临床疗效更佳。

关键词 胃溃疡 血管活性肠肽 兰索拉唑 临床疗效

中图分类号 R573.1

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.06.020

Effects of Serum Vasoactive Intestinal Peptide on the Clinical Efficacy of Lansoprazole in Patients with Gastric Ulcer. Song Sien, Chen Lujia, Qin Yueqiu, et al. Department of Digestive Medicine, Youjiang Medical University for Nationalities, Guangxi 533000, China

Abstract **Objective** To investigate the effects of serum vasoactive intestinal peptide (VIP) on the clinical efficacy of lansoprazole in patients with gastric ulcer. **Methods** The 79 cases of gastric ulcer were selected in the Department of digestive medicine, Youjiang Medical College For Nationalities from February 2013 to December 2015. All patients were treated with lansoprazole, pectin bismuth capsules, metronidazole and amoxicillin, 1 course for each week and lasted for continuous 3 courses. The levels of serum VIP were measured by radioimmunoassay, the VIP median 120.36pg/ml was set as the cutoff value. The patients with VIP level less than 120.36pg/ml were set into low VIP group (40 cases) and the VIP level more than 120.36pg/ml were set into high VIP group (39 cases) and, and the changes of clinical curative effect indexes were compared between the two groups. **Results** There were no significant differences on age, sex, body mass index, ulcer diameter and mean duration of disease between the two groups ($P > 0.05$); The overall clinical efficacy rate in the high VIP group was 94.87%, which was significantly higher than that of low VIP group at 77.50% ($\chi^2 = 4.972, P = 0.026$); Moreover, the scores of pain, burning sensation, nausea and vomiting, belching and abdominal distention in the high VIP group was significantly lower than that of low VIP group ($P < 0.05$). **Conclusion** The serum VIP plays an important role in the development of gastric ulcer, and the clinical efficacy of lansoprazole on gastric ulcer of high VIP patients is much better.

Key words Gastric ulcer; Vasoactive intestinal peptide; Lansoprazole; Clinical effect

胃溃疡是消化内科常见病,多由物理因素、化学因素、病原菌感染以及应激等刺激所引起^[1]。抑酸剂是当前治疗胃溃疡的主要药物之一,包括奥美拉唑、兰索拉唑、法莫替丁等,其中兰索拉唑是一种新型的质子泵抑制剂,具有较强的抑酸、止血和抑

制反流的作用^[2]。然而,兰索拉唑的肝脏首过效应和体内清除率均偏低,因此其临床疗效受到严重影响。血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)是胃肠道中的一类多肽,具有促进糖原分解,抑制胃液分泌和刺激肠液分泌的作用^[3]。研究显示,VIP水平在各类消化道疾病的发生、发展及预后中均发挥重要作用^[4]。本研究拟以笔者医院诊治的79例胃溃疡患者为研究对象,探讨VIP水平对兰索拉唑治疗胃溃疡患者的临床疗效,现总结报道如下。

基金项目:广西壮族自治区自然科学基金资助项目(面上项目)(2015GXNSFBA145192)

作者单位:533000 百色,右江民族医学院附属消化内科

通讯作者:周喜汉,硕士生导师,主任医师,教授,电子邮箱:xi-hanzhou@126.com

资料与方法

1. 临床资料:选取 2013 年 2 月~2015 年 12 月间右江民族医学院附属医院消化内科诊治的 79 例胃溃疡患者为研究对象,其中男性 49 例,女性 30 例,患者年龄 34~63 岁,平均年龄 48.18 ± 10.46 岁。纳入标准:①所有患者均经胃镜检查确诊为胃溃疡,且属于 A1~A2 期病变;②碳 13 呼气试验幽门螺杆菌阳性;③对兰索拉唑治疗无禁忌证者,近 4 周内未服用可影响兰索拉唑疗效的药物或参与其他临床试验;④依从性良好,愿意配合试验,且均签署知情同意书。排除标准:①妊娠期或哺乳期妇女;②罹患上消化道出血、复合型溃疡或应激性溃疡等并发症;③伴有严重的心脏、肺、肝脏、肾脏等功能异常。

2. 分组方法:所有溃疡患者采用放射免疫法测定治疗前血清 VIP 水平,所有患者血清 VIP 水平范围 $91.52 \sim 154.83 \text{ pg/ml}$,平均 $115.54 \pm 23.81 \text{ pg/ml}$ 。以 VIP 测定值的中位数 120.36 pg/ml 为分界值, $\leq 120.36 \text{ pg/ml}$ 的为低 VIP 组(40 例), $> 120.36 \text{ pg/ml}$ 的为高 VIP 组(39 例)。

3. 治疗方法:所有患者均于饭前半小时口服兰索拉唑(郑州瑞康制药有限公司生产,国药准字 H20083439,规格 15mg,每次 30mg,每日 1 次)、果胶铋胶囊(湖南华纳大药厂有限公司生产,国药准字 H20043253,规格 50mg,每次 100mg,每日 2 次);饭后半小时口服甲硝唑(药都制药集团股份有限公司生产,国药准字 H13023086,规格 0.2g,每次 0.2g,每日 2 次)和阿莫西林(昆明贝克诺顿制药有限公司生产,国药准字 H53021880,规格 0.5g,每次 1g,每日 2 次)。每周为 1 个疗程,连续治疗 3 个疗程。治疗期间嘱患者禁用其他抗溃疡药物,饮食清淡,忌辛辣酸冷,保持规律作息。

4. 疗效评估:治疗后应用胃镜复查,临床疗效判定标准参考文献[5],分为:(1)痊愈:临床症状消失,溃疡消失进入 S₂ 期,幽门螺杆菌根除。(2)显效:主

要临床症状消失,溃疡消失进入 S₁ 期,幽门螺杆菌根除。(3)有效:主要临床症状减轻,溃疡面积缩小 $\geq 50\%$,幽门螺杆菌减少。(4)无效:主要临床症状减轻,溃疡面积缩小 $< 50\%$,幽门螺杆菌未根除。此外,所有患者均参照表 1 标准予以相应评分,每一种临床症状评分有 0、1、2 和 3 分共 4 级。

表 1 临床症状指标评分

临床症状	评分			
	0 分	1 分	2 分	3 分
疼痛	无	轻度	中度	重度
烧灼感	无	偶尔	频繁	持续
反酸	无	偶尔	每日 1~2 次	每日 >2 次
恶心、呕吐	无	偶尔	频繁恶心、偶有呕吐	频繁恶心、呕吐
嗝气	无	偶尔	频繁	持续
腹胀	无	偶尔	频繁	持续

5. 血清血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)水平检测:于治疗前采集所有患者的清晨空腹静脉血,离心后留取上清液备用。采用放射免疫法测定血清 VIP 水平,检测试剂盒购自北京海科锐生物中心,由专业检验人员严格参照说明书操作完成,并予以相应的质量控制。

6. 统计学方法:所有数据均采用 SPSS 19.0 统计学软件对数据进行统计分析,其中计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,两组间比较应用独立样本 Student-t 检验;计数资料用构成比表示,两组间比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者一般资料比较:两组患者在年龄、性别、体重指数、溃疡直径和平均病程方面的比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),详见表 2。

2. 血清 VIP 水平对兰索拉唑总体疗效的影响:如表 3 所示,高 VIP 组患者的总体有效率为 94.87%,显著高于低 VIP 组的 77.50%,差异有统计学意义($\chi^2 = 4.927, P = 0.026$)。

表 2 两组患者一般临床资料比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

组别	n	年龄(岁)	男性[n(%)]	体重指数(kg/m ²)	溃疡直径(mm)	平均病程(年)
高 VIP 组	39	49.23 \pm 11.13	23(58.97)	23.13 \pm 1.10	9.01 \pm 2.01	2.01 \pm 0.72
低 VIP 组	40	48.02 \pm 10.25	26(65.00)	23.06 \pm 1.13	8.64 \pm 1.96	2.27 \pm 0.80
t/ χ^2		0.503	0.304	0.279	0.828	1.517
P		0.617	0.581	0.781	0.410	0.133

3. 血清 VIP 水平对兰索拉唑治疗后患者临床症状指标改善的影响:如表 4 所示,高 VIP 组疼痛、烧灼

感、恶心、呕吐、嗝气和腹胀的评分值均显著低于低 VIP 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

表 3 血清 VIP 水平对阿卡波糖总体疗效的影响 [n(%)]

组别	n	痊愈	显效	有效	无效	总体有效率
高 VIP 组	39	14	20	3	2	31(94.87)
低 VIP 组	40	10	14	7	9	31(77.50)
χ^2			-			4.972
P			-			0.026

表 4 血清 VIP 水平对兰索拉唑治疗后患者临床症状指标改善的影响 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	n	疼痛	烧灼感	反酸	恶心、呕吐	暖气	腹胀
高 VIP 组	39	0.91 ± 0.23	1.36 ± 0.28	1.01 ± 0.22	1.60 ± 0.23	1.20 ± 0.15	1.31 ± 0.15
低 VIP 组	40	2.10 ± 0.71	2.15 ± 0.64	2.56 ± 0.57	2.28 ± 0.40	2.29 ± 0.34	2.29 ± 0.47
t		5.921	6.409	5.675	5.176	6.048	7.379
P		0.000	0.000	0.002	0.005	0.000	0.000

讨 论

胃溃疡是我国人群中常见的消化道疾病之一,主要是由于胃部黏膜的慢性持续炎症所致的黏膜破损,其具体发病机制还未完全阐明^[6]。既往研究显示,幽门螺杆菌感染、药物刺激、精神压力及饮食不规律等诸多因素均与胃溃疡的发生密切相关^[7,8]。当前,胃溃疡以药物治疗为主,常采用抗菌药、抑酸药和胃黏膜保护剂相联合的方式。其中,抑酸药的发展较快,品种繁多,尤其是质子泵抑制剂,如奥美拉唑、雷贝拉唑、兰索拉唑、埃索美拉唑等^[9]。各种质子泵抑制剂治疗胃溃疡的疗效较好,但临床症状缓解率和不良反应的发生率存在较大差异,而且影响因素也较多。兰索拉唑作为第二代的质子泵抑制剂药物,与奥美拉唑的药理作用基本类似,主要在胃壁细胞上转换为亚磺酰胺衍生物并连接至氢-钾-ATP 酶的巯基上,进而抑制氢离子的运输,实现抑酸的作用^[10,11]。在兰索拉唑治疗的基础上,本研究还采用阿莫西林甲硝唑予以根除幽门螺杆菌,同时加用了果胶铋胶囊保护胃黏膜,以促进溃疡的愈合,预防复发。研究发现,所有患者的临床症状均得到不同程度的改善,提示该治疗策略具有良好的安全性和可靠性,该结果与既往报道结论基本一致^[12]。

VIP 又称舒血管肠肽,是肠神经系统中最具代表性且研究最深入的神经肽,也是一种重要的肽类神经递质^[13]。VIP 广泛分布于消化、循环、免疫、神经和生殖系统,生物功能多样,与多种肠道类疾病的发生、发展及预后紧密相关,被认为是胃肠道疾病的重要生物标志^[14]。本研究结果发现,胃溃疡患者 VIP 水平均普遍高于正常健康人群(约 20pg/ml),表明 VIP 水平的增高与胃溃疡的发生、发展密切相关,并可能在胃溃疡的发生、发展中发挥重要作用。本研究以 VIP 测定中位数为分界值,将患者分为高 VIP 组、低 VIP

组,结果发现高 VIP 组患者的总体有效率为 94.87%,高出低 VIP 组 17.35%,说明 VIP 水平越高的患者对兰索拉唑更为敏感,临床的治疗效果也越佳。通过临床症状评分,研究结果同样显示,高 VIP 组疼痛、烧灼感、恶心、呕吐、暖气和腹胀的评分值均明显低于低 VIP 组,表明高 VIP 水平患者经治疗后临床症状减轻愈明显。笔者分析其原因有如下:①高水平的 VIP 多表达于肠神经丛、黏膜下神经丛和肌间神经丛,可促进氮氧化物合酶的生成和一氧化氮的释放,增强胃黏膜的自身保护作用;同时改善黏膜局部微循环,增加局部血液的供氧,促进兰索拉唑药物的代谢作用,提高抑酸效果;②高水平的 VIP 可作用于胃壁的 D 细胞导致其活化,促进 D 细胞释放生长激素,同时抑制了 G 细胞分泌胃泌素,进而延缓了胃溃疡病情的加剧,此时,兰索拉唑的应用也便可以快速实现抑酸的效果^[15]。

综上所述,VIP 在胃溃疡的发生、发展中发挥重要作用,且高 VIP 水平胃溃疡患者予以兰索拉唑治疗的临床效果更为良好。但由于研究纳入的样本数量偏少,观察周期较短,且未考虑其他使用药物对兰索拉唑疗效的影响,故研究结论仍有一定的局限性,有待于今后开展多中心临床试验或基础研究加以论证。

参考文献

- 1 Thorsen K, Reide JA, Kval YJT, et al. Epidemiology of perforated peptic ulcer: age - and gender - adjusted analysis of incidence and mortality [J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(3):347 - 354
- 2 David, Graham. History of Helicobacter pylori, duodenal ulcer, gastric ulcer and gastric cancer [J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(18):5191 - 5204
- 3 Ahn JY, Choi CH, Lee JW, et al. The effect of sequential therapy with lansoprazole and ecabet sodium in treating iatrogenic gastric ulcer after endoscopic submucosal dissection: a randomized prospective study [J]. J Digest Dis, 2015, 16(2):75 - 82 (转第 76 页)

- 4 Kondo T, Miake J, Kato M, *et al.* Impact of postprocedural antiarrhythmic drug therapy with bepridil on maintaining sinus rhythm after catheter ablation for persistent atrial fibrillation[J]. *J Cardiol*, 2016, 68(3):229-235
- 5 Horio T, Akiyama M, Iwashima Y, *et al.* Preventive effect of renin-angiotensin system inhibitors on new-onset atrial fibrillation in hypertensive patients: a propensity score matching analysis[J]. *J Hum Hypertens*, 2017, 31(7):450-456
- 6 Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, *et al.* 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension[J]. *Blood Press*, 2013, 22(4):193-278
- 7 Nair GM, Nery PB, Redpath CJ, *et al.* The role of renin angiotensin system in atrial fibrillation[J]. *J Atr Fibrillation*, 2014, 6(6):972
- 8 Rosen BD, Akoum N, Burgon N, *et al.* Renin angiotensin blocker pre-treatment and recurrence after pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation[J]. *J Atr Fibrillation*, 2013, 6(3):898
- 9 Calkins H, Kuck KH, Cappato R, *et al.* 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design[J]. *Europace*, 2012, 14(4):528-606
- 10 Zhuang J, Wang Y, Tang K, *et al.* Association between left atrial size and atrial fibrillation recurrence after single circumferential pulmonary vein isolation: a systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. *Europace*, 2012, 14(5):638-645
- 11 Bergau L, Vollmann D, Luthje L, *et al.* Measurement of left atrial pressure is a good predictor of freedom from atrial fibrillation[J]. *Indian Pacing Electrophysiol J*, 2014, 14(4):181-193
- 12 Njoku A, Kannabhiran M, Arora R, *et al.* Left atrial volume predicts atrial fibrillation recurrence after radiofrequency ablation: a meta-analysis[J]. *Europace*, 2017, 33:997-1004
- 13 Shahid F, Lip GYH, Shantsila E. Renin-angiotensin blockade in atrial fibrillation: where are we now? [J]. *J Hum Hypertens*, 2017, 31(7):425-426
- 14 Seccia TM, Caroccia B, Muiasan ML, *et al.* Atrial fibrillation and arterial hypertension: a common duet with dangerous consequences where the renin angiotensin-aldosterone system plays an important role[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 206:71-76
- 15 Ueng KC, Tsai TP, Yu WC, *et al.* Use of enalapril to facilitate sinus rhythm maintenance after external cardioversion of long-standing persistent atrial fibrillation: results of a prospective and controlled study[J]. *Eur Heart J*, 2003, 24(23):2090-2098
- 16 Oral H, Chugh A, Lemala K, *et al.* Noninducibility of atrial fibrillation as an end point of left atrial circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation: a randomized study[J]. *Circulation*, 2004, 110(18):2797-2801
- 17 Takata H, Yamada H, Kawahito H, *et al.* Vascular angiotensin II type 2 receptor attenuates atherosclerosis via a kinin/NO-dependent mechanism[J]. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2015, 16(2):311-320
- 18 Kolakovic A, Stankovic A, Djuric T, *et al.* Gender-specific association between angiotensin II type 2 receptor-1332 A/G gene polymorphism and advanced carotid atherosclerosis[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2016, 25(7):1622-1630
- 19 Kampaktis PN, Oikonomou EK, Choi D, *et al.* Efficacy of ganglionated plexi ablation in addition to pulmonary vein isolation for paroxysmal versus persistent atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials[J]. *J Interv Card Electrophysiol*, 2017, 23:177-181
- 20 D'Ascenzo F, Corleto A, Biondi-Zoccai G. Which are the most reliable predictors of recurrence of atrial fibrillation after transcatheter ablation: a meta-analysis[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 167(5):1984-1989

(收稿日期:2017-09-14)

(修回日期:2017-09-17)

(接第 87 页)

- 4 Martínez C, Ortiz AM, Juarranz Y, *et al.* Serum levels of vasoactive intestinal peptide as a prognostic marker in early arthritis[J]. *PLoS One*, 2014, 9(1):e85248
- 5 郑冬梅. 奥美拉唑、泮托拉唑、兰索拉唑治疗胃溃疡疗效比较[J]. *现代中西医结合杂志*, 2014, 23(22):2461-2463
- 6 Søreide K, Thorsen K, Søreide J A. Strategies to improve the outcome of emergency surgery for perforated peptic ulcer[J]. *British J Surg*, 2014, 101(1):e51-e64
- 7 Mhaskar RS, Ricardo I, Azliyat A, *et al.* Assessment of risk factors of helicobacter pylori infection and peptic ulcer disease[J]. *J Global Infectious Dis*, 2013, 5(2):60-67
- 8 José R Martínez Aranzalez, Geraldo E Silveira Alves. Equine gastric ulcer syndrome: risk factors and therapeutic aspects[J]. *Revista Colombiana De Ciencias Pecuarias*, 2014, 27(3):157-169
- 9 Gona SK, Alassan MK, Marcellin KG, *et al.* Postoperative morbidity and mortality of perforated peptic ulcer: retrospective cohort study of risk factors among black Africans in côte d'ivoire[J]. *Gastroenterol Res Practice*, 2016, 2016(2):1-7
- 10 Ahn JY, Choi CH, Lee JW, *et al.* The effect of sequential therapy with lansoprazole and ecabet sodium in treating iatrogenic gastric ulcer after endoscopic submucosal dissection: a randomized prospective study[J]. *J Digest Dis*, 2015, 16(2):75-82
- 11 Kitagawa T, Sato K, Yokouchi Y, *et al.* A case of lansoprazole-associated collagenous colitis with longitudinal ulcer[J]. *J Gastrointest Liver Dis*, 2013, 22(1):9
- 12 Kawai T, Ashida K, Mizokami Y, *et al.* Tu1055 TAK-438 versus lansoprazole 15 mg for secondary prevention of peptic ulcers associated with low-dose aspirin therapy: results of a phase 3 trial[J]. *Gastroenterol*, 2014, 146(5):S739
- 13 Zhongkai L, Jianxin Y, Weichang C. Vasoactive intestinal peptide promotes gut barrier function against severe acute pancreatitis[J]. *Mol Biol Rep*, 2012, 39(4):3557-3563
- 14 Jönsson M, Norrgård O, Forsgren S. Epithelial expression of vasoactive intestinal peptide in ulcerative colitis: down-regulation in markedly inflamed colon[J]. *Digest Dis Sci*, 2012, 57(2):303-310
- 15 Harikrishnan L S, Srivastava N, Kayser L E, *et al.* Identification and optimization of small molecule antagonists of vasoactive intestinal peptide receptor-1 (VIPR1)[J]. *Bioorganic Med Chem Lett*, 2012, 22(6):2287-2290

(收稿日期:2017-01-12)

(修回日期:2017-01-18)