

1758835919833519.

[13] DENT S, AMMENDOLEA C, CHRISTOFIDES A, et al. A multi-disciplinary perspective on the subcutaneous administration of trastuzumab in HER2-positive breast cancer [J]. *Curr Oncol*, 2019, 26(1): e70-e80. DOI: 10.3747/co.26.4220.

[14] 石志强, 邱鹏飞, 刘雁冰, 等. HER2阳性和三阴性乳腺癌新辅助化疗后选择性避免腋窝手术分期的研究[J]. *中国癌症杂志*, 2020, 30(3): 186-191.

[15] SANTA-MARIA CA, NYE L, MUTONGA MB, et al. Management of metastatic HER2-positive breast cancer: where are we and where do we go from here? [J]. *Oncology (Williston Park)*, 2016, 30(2): 148-155.

[16] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2017年版)[J]. *中国癌症杂志*, 2017, 27(9): 695-759.

[17] 余钱. PI3K/AKT/mTOR抑制剂联合内分泌治疗对晚期乳腺癌疗效与安全性的Meta分析[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2020.

[18] 肖苏健. 新辅助化疗联合手术治疗局部晚期乳腺癌的临床疗效和预后因素分析[D]. 南昌: 南昌大学, 2019.

[19] LI X, YANG C, WAN H, et al. Discovery and development of pyrotinib: A novel irreversible EGFR/HER2 dual tyrosine kinase inhibitor with favorable safety profiles for the treatment of breast cancer [J]. *European J Pharmaceut Sci*, 2017, 110: 51-61.

[20] 王彪, 房文通. HER-2阳性晚期乳腺癌二线治疗新药吡咯替尼 [J]. *今日药学*, 2020, 30(9): 644-648.

(收稿日期: 2019-08-10, 修回日期: 2019-10-10)

引用本文: 葛阳. 柴枳平肝汤联合多潘立酮片治疗功能性消化不良肝胃不和证 54 例及对胃肠激素、血清神经肽 S 受体-1 水平的影响 [J]. *安徽医药*, 2021, 25(2): 396-399. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2021.02.045.



◇ 药物与临床 ◇

## 柴枳平肝汤联合多潘立酮片治疗功能性消化不良肝胃不和证 54 例及对胃肠激素、血清神经肽 S 受体-1 水平的影响

葛阳

作者单位: 三亚市中医院内科, 海南 三亚 572000

**摘要:** 目的 观察柴枳平肝汤治疗功能性消化不良(FD)肝胃不和证对病人胃肠激素、血清神经肽 S 受体-1(NPSR1)水平的影响。方法 选取三亚市中医院 2016 年 10 月至 2019 年 2 月收治的 FD 肝胃不和证病人 108 例, 采用随机数字表法分为对照组和观察组, 各 54 例, 分别给予单纯多潘立酮片治疗和柴枳平肝汤联合多潘立酮片治疗, 比较两组治疗 4 周后的临床效果。结果 4 周后, 观察组总有效率高于对照组, 差异有统计学意义(90.74% 比 75.93%,  $P < 0.05$ )。两组治疗前胃动素(MTL)、胃蛋白酶原 II (PG II)、生长抑素(SS)、NPSR1、P 物质(SP)、热休克蛋白(HSP)水平组间比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。观察组治疗 4 周后 MTL [(472.54±30.41)pg/mL 比 (429.85±28.74)pg/mL]、PG II [(17.54±2.74)μg/L 比 (14.11±2.58)μg/L]、NPSR1 [(205.11±40.17)pg/mL 比 (191.02±39.56)pg/mL]、SP [(75.84±5.45)pg/mL 比 (59.56±4.78)pg/mL] 水平高于对照组, SS [(3.69±0.71)mg/L 比 (4.71±0.89)mg/L]、HSP [(48.23±6.42)ng/mL 比 (68.12±7.12)ng/mL] 水平低于对照组 ( $P < 0.05$ )。两组治疗前胃排空率、小肠推进率组间比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。观察组治疗 4 周后胃排空率 [(70.12±5.22)% 比 (56.85±4.69)%]、小肠推进率 [(79.84±6.85)% 比 (72.14±6.23)%] 高于对照组 ( $P < 0.05$ )。结论 柴枳平肝汤治疗 FD 肝胃不和证可调节胃肠激素、NPSR1、SP、HSP 的表达水平, 改善胃肠动力, 提高疗效。

**关键词:** 消化不良; 胃排空; 柴枳平肝汤; 肝胃不和证; 胃肠激素; 疗效

### Effect of *Chaizhi Pinggan* decoction plus domperidone tablets on gastrointestinal hormone and NPSR1 levels in patients with FD liver-stomach disharmony syndrome: an analysis of 54 cases

GE Yang

Author Affiliation: Department of General Medicine, Traditional Chinese Medicine Hospital, Sanya, Hainan 572000, China

**Abstract: Objective** To observe the effect of *Chaizhi Pinggan* decoction on the levels of gastrointestinal hormone, serum neuropeptide S receptor-1(NPSR1) in the treatment of functional dyspepsia (FD) liver-stomach disharmony syndrome. **Methods** From October 2016 to February 2019 a total of 108 patients with FD liver-stomach disharmony syndrome treated in Traditional Chinese Medicine Hospital of Sanya City were assigned into control group and observation group using random number table method, with respective 54 cases in each group. The two groups were treated with domperidone tablets and *Chaizhi Pinggan* decoction combined with domperidone

tablets, respectively. The clinical effects of the two groups after 4 weeks of treatment were compared. **Results** After 4-week treatment, the total effective rate in the observation group was higher than that in the control group (90.74% vs. 75.93%,  $P < 0.05$ ). The levels of motilin (MTL), pepsinogen II (PG II), somatostatin (SS), NPSR1, substance P (SP) and heat shock protein (HSP) showed no significant difference between the two groups before treatment ( $P > 0.05$ ). After 4 weeks of treatment, the MTL [(472.54±30.41)pg/mL vs. (429.85±28.74)pg/mL], PG II [(17.54±2.74)μg/L vs. (14.11±2.58)μg/L], NPSR1 [(205.11±40.17)pg/mL vs. (191.02±39.56)pg/mL], SP [(75.84±5.45)pg/mL vs. (59.56±4.78)pg/mL] levels in the observation group were higher than those in the control group, and the SS [(3.69±0.71)mg/L vs. (4.71±0.89)mg/L], HSP [(48.23±6.42)ng/mL vs. (68.12±7.12)ng/mL] levels were lower in the observation group than those in the control group ( $P < 0.05$ ). Before treatment, there were no significant differences in gastric emptying rate and small intestinal propulsion rate between the two groups ( $P > 0.05$ ). The gastric emptying rate [(70.12±5.22)% vs. (56.85±4.69)%] and small intestinal propulsion rate [(79.84±6.85)% vs. (72.14±6.23)%] in the observation group were higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** *Chaizhi Pinggan* decoction can regulate the expressions of gastrointestinal hormone, NPSR1, SP, and HSP, improve gastrointestinal motility and improve the curative effect of FD with liver-stomach disharmony syndrome.

**Key words:** Dyspepsia; Gastric emptying; *Chaizhi Pinggan* decoction; Liver and stomach incompetence; Gastrointestinal hormone; Curative effect

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是临床常见的消化系统疾病,其发病机制复杂,已有的研究认为与精神心理因素、胃肠道炎症、胃肠运动障碍、饮食不当等原因有关,病人常无明显的器质性病变<sup>[1]</sup>。随着生活节奏的加快,我国FD的发病率正缓步增高,但西医尚无FD根治方案,多选用胃黏膜保护、抑酸、抗抑郁、抑制幽门螺杆菌等方式进行治疗,这些治疗方案具有的不良反较大,病人依从性差<sup>[2]</sup>。

中医认为FD属于“痞满”“胃脘痛”,病人肝失疏泄、肝气郁结时,肝木乘脾土,导致脾之运化失司,进而导致脘腹胀满、胁肋胀痛,治则以疏肝和胃、理气健脾为法<sup>[3-4]</sup>。柴枳平肝汤是治疗肝胃不和证的验方,在改善症状方面效果确切,但其对胃肠激素、血清神经肽的影响相关研究较少。本研究分析了柴枳平肝汤治疗FD肝胃不和证对病人胃肠激素、血清神经肽S受体-1(NPSR1)水平的影响,现报告如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取三江市中医院2016年10月至2019年2月收治的FD肝胃不和证病人108例,采用随机数字法分为观察组与对照组,每组54例。病人或近亲属对研究方案签署知情同意书。对照组男22例,女32例;年龄(46.96±14.17)岁,年龄范围为18~65岁;病程(1.47±0.26)年,病程范围为3个月~4年;体质指数(23.85±1.77)kg/m<sup>2</sup>。观察组男24例,女30例;年龄(45.87±13.76)岁,年龄范围为18~65岁;病程(1.42±0.335)年,病程范围为3个月至4年;体质指数(23.76±1.73)kg/m<sup>2</sup>。纳入标准:(1)符合《中国功能性消化不良专家共识意见》<sup>[5]</sup>中的标准;(2)年龄范围为18~65岁;(4)入组前2周内未服用促进胃肠动力药物治疗;(5)符合《中药新药临床研究指导原则》<sup>[6]</sup>中肝胃不和证的标准。排除标

准:(1)合并有器质性消化系统病变者;(2)有腹部手术史者;(3)合并肝胆疾病、感染性疾病、精神疾病及内分泌代谢疾病者;(4)合并心脑血管、肝、肾疾病者;(5)过敏体质。两组FD肝胃不和证病人一般资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

**1.2 方法** 对照组进行多潘立酮片(西安杨森制药有限公司,批号H10910003,批次20190315)口服,每次8 mg,每日3次,饭前15 min口服,持续治疗4周。

观察组在对照组用药基础上进行柴枳平肝汤给药,柴枳平肝汤方:柴胡15 g、枳壳15 g、青皮10 g、合欢花10 g、白芍10 g、砂仁6 g(后下)、佛手10 g、川芎10 g、甘草6 g。加入500 mL水后,将其煎煮1~2 h,得药液300 mL,平分2碗,早晚各服1碗,持续治疗4周。

**1.3 检测方法** 分别于治疗前、治疗4周后于清晨采集空腹肘静脉血5 mL,以转速3 000 r/min、离心半径8 cm、离心时间10 min分离血清,取血清分装入EP管,置于-80℃冰箱中保存待测。采用ELISA法检测病人胃动素(MTL)、胃蛋白酶原II(PG II)、生长抑素(SS)、NPSR1、P物质(SP)、热休克蛋白(HSP)水平。酶标仪选用美国Hyperion MR III型酶标仪,相关试剂由上海酶联生物科技有限公司生产。

分别于治疗前、治疗4周后采用HT100型近红外光谱仪测定胃排空率,酚红定量法测定小肠推进率。

**1.4 观察指标** 4周后评价:(1)痊愈:经治疗,症状和体征消失,且中医证候积分下降≥95%;(2)显效:经治疗,症状和体征显著改善,积分下降≥70%,且<95%;(3)有效:经治疗,症状和体征改善,积分下降≥30%,且<70%;(4)无效:未达到上述标准。总有效率=痊愈率+显效率+有效率。

**1.5 统计学方法** 应用SPSS 19.0处理数据, 计量指标采用 $\bar{x} \pm s$ 描述, 采用 $t$ 检验, 计数资料采用例数(%)描述, 采用 $\chi^2$ 检验,  $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 两组临床疗效比较** 观察组总有效率高于对照组( $\chi^2 = 4.267, P = 0.039$ )。见表1。

表1 功能性消化不良肝胃不和证108例临床疗效比较例(%)

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效	总有效
对照组	54	12(22.22)	16(29.63)	13(24.07)	13(24.07)	41(75.93)
观察组	54	18(33.33)	20(37.04)	11(20.37)	5(9.26)	49(90.74)

**2.2 两组治疗前后MTL、PG II、SS水平比较** 两组治疗前MTL、PG II、SS水平组间比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。观察组治疗4周后MTL、PG II水平高于对照组, SS水平低于对照组( $P < 0.05$ )。见表2。

**2.3 两组治疗前后NPSR1、SP、HSP水平比较** 两组治疗前NPSR1、SP、HSP水平组间比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。观察组治疗4周后NPSR1、SP水平高于对照组, HSP水平低于对照组( $P < 0.05$ )。见表3。

**2.4 两组治疗前后胃排空率、小肠推进率比较** 两组治疗前胃排空率、小肠推进率组间比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。观察组治疗4周后胃排空率、小肠推进率高于对照组( $P < 0.05$ )。见表4。

**3 讨论**

FD特指无器质性或代谢性疾病诱因的胃、十二指肠区域出现以上腹饱胀感、反酸、恶心等消化不良症状为主的疾病, 其发病机制至今尚未完全阐明, 自主神经功能失调、内脏敏感性增高、胃肠激素

和神经递质分泌异常、胃肠动力障碍、精神心理因素、幽门螺杆菌感染等均与FD的发生存在一定关系<sup>[7-8]</sup>。西医临床常采用多潘立酮治疗, 用以增强病人胃肠道功能, 加速肠胃排空, 进而改善症状<sup>[9]</sup>, 但该治疗方案疗效有限, 病人易出现停药复发情况。

中医学理论认为, FD属于“痞满”“胃脘痛”“嘈杂”等范畴, 饮食劳倦、过饥过饱、情志不舒等均可脾胃运化失常, 湿浊内生, 肝郁化火, 横逆犯胃而引发肝胃不和证。治则以疏肝和胃、理气健脾为法<sup>[10]</sup>。柴枳平肝汤方用枳壳、柴胡共为君药, 枳壳疏肝平气、消积祛痰; 柴胡疏肝解郁、升阳解表, 二药相伍, 增强疏肝理气之功效。佛手、川芎、青皮为共为臣药, 疏肝消滞、行气化痰。佐以砂仁理气疏肝、和胃化湿; 合欢花舒郁理气、安神活络; 白芍缓急止痛、养血柔肝。甘草为使药, 具有调和全方之效。诸药合用, 共奏疏肝和胃、理气健脾之功效<sup>[11-12]</sup>。

本研究中, 柴枳平肝汤辅助治疗者的总有效率显著高于单纯性多潘立酮治疗者。这一结果提示, 柴枳平肝汤治疗FD肝胃不和证可促进症状和体征消失, 减轻上腹满胀或疼痛、反酸嗝气、食少纳呆、胸闷喜叹息等中医证候, 减轻病人的痛苦。这是由于柴枳平肝汤中的柴胡果胶多糖、柴胡多糖可提高免疫功能、保护消化道黏膜<sup>[13]</sup>; 枳壳挥发油在降低人体平滑肌痉挛, 提高胃肠运动节律上具有显著作用<sup>[14]</sup>; 青皮、砂仁内的挥发油则可加速胃液合成, 并促进肠胃运动, 提高肠胃积气的排出效率, 并可于西药的促胃动力效应协同<sup>[15]</sup>。

FD病机尚无统一结论, 但可能与胃肠激素和神经因子异常表达有关, MTL是人体肠胃蠕动及肠胃吸收功能的调节因子之一, 该物质还可增强碱性胃

表2 功能性消化不良肝胃不和证108例治疗前后MTL、PG II、SS水平比较 $\bar{x} \pm s$

组别	例数	MTL/(pg/mL)		PG II/(μg/L)		SS/(mg/L)	
		治疗前	4周后	治疗前	4周后	治疗前	4周后
对照组	54	379.25±25.02	429.85±28.74	10.85±2.10	14.11±2.58	6.24±1.20	4.71±0.89
观察组	54	375.41±26.35	472.54±30.41	10.89±2.06	17.54±2.74	6.30±1.08	3.69±0.71
$t$ 值		0.777	7.497	0.100	6.697	0.273	6.584
$P$ 值		0.220	0.000	0.460	0.000	0.393	0.000

注: MTL为胃动素, PG II为胃蛋白酶原II, SS为生长抑素。

表3 功能性消化不良肝胃不和证108例治疗前后NPSR1、SP、HSP水平比较 $\bar{x} \pm s$

组别	例数	NPSR1/(pg/mL)		SP/(pg/mL)		HSP/(ng/mL)	
		治疗前	4周后	治疗前	4周后	治疗前	4周后
对照组	54	172.25±35.23	191.02±39.56	36.56±4.12	59.56±4.78	84.11±7.05	68.12±7.12
观察组	54	171.42±36.03	205.11±40.17	36.48±4.57	75.84±5.45	84.05±7.14	48.23±6.42
$t$ 值		0.121	1.836	0.096	16.503	0.044	15.246
$P$ 值		0.452	0.035	0.462	0.000	0.483	0.000

注: NPSR1为血清神经肽S受体-1, SP为P物质, HSP为热休克蛋白。

表4 功能性消化不良肝胃不和证108例治疗前后胃排空率、小肠推进率比较(%,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	胃排空率		小肠推进率	
		治疗前	4周后	治疗前	4周后
对照组	54	48.21±4.55	56.85±4.69	56.14±5.98	72.14±6.23
观察组	54	48.19±4.29	70.12±5.22	56.10±6.05	79.84±6.85
t值		0.024	13.896	0.035	6.111
P值		0.491	0.000	0.486	0.000

液的合成<sup>[16]</sup>。PG II是由胃黏膜细胞、主细胞、胃窦细胞分泌的蛋白,当胃黏膜病变时其水平变化敏感<sup>[17]</sup>。SS是一种肽激素,可对胃分泌及运动功能形成抑制效应<sup>[18]</sup>。NPSR1是一种胃肠道、神经类肽类,是炎症、情志性刺激导致胃肠功能异常的重要递质<sup>[19]</sup>。SP则是一种兴奋脑肠肽,可通过增强胃平滑肌收缩能力来增强胃蠕动功能<sup>[20]</sup>。HSP又称应激蛋白,在胃肠道受损伤时,胃肠道腺体大量表达HSP以减轻应激损伤<sup>[21]</sup>。本研究中采用柴枳平肝汤辅助治疗者治疗后MTL、PG II、NPSR1、SP水平高于单用多潘立酮治疗者,SS、HSP水平低于单用多潘立酮治疗者。这一结果提示,柴枳平肝汤治疗FD肝胃不和证可调节胃肠激素、NPSR1、SP、HSP的表达水平,进而促进病情转归。

本研究还发现,采用柴枳平肝汤辅助治疗者治疗后胃排空率、小肠推进率高于单用多潘立酮治疗者。这一结果提示,柴枳平肝汤在增强FD肝胃不和证病人胃肠动力,提高病人消化功能上具有显著优势。这与柴枳平肝汤中的枳壳、青皮、砂仁等中药中所含的挥发油可刺激胃肠运动有关<sup>[22]</sup>。

综上所述,柴枳平肝汤治疗FD肝胃不和证可调节胃肠激素、NPSR1、SP、HSP的表达水平,改善胃肠动力,提高疗效。

### 参考文献

[1] 付丽鹤,时昭红,黄亮亮.不同证型功能性消化不良与焦虑抑郁状态的相关性[J].安徽医药,2019,23(8):1529-1532.

[2] LEIMAN DA, RIFF BP, MORGAN S, et al. Alginate therapy is effective treatment for GERD symptoms: a systematic review and meta analysis[J].Dis Esophagus, 2017, 30(5):1-9.

[3] 奚锦要,朱永钦,朱永革,等.功能性消化不良中医药临床研究进展[J].辽宁中医药大学学报,2017,19(2):83-86.

[4] 黄征凯,朱永革,林寿宁,等.中西医结合治疗功能性消化不良临床疗效累积meta分析[J].辽宁中医药大学学报,2017,19(4):142-145.

[5] 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组,中华医学会消化病学分会胃肠功能性疾病协作组.中国功能性消化不良专家共识意见(2015年,上海)[J].中华消化杂志,2016,36(4):

217-229.

[6] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[S].北京:中国医药科技出版社,2002:77-85.

[7] 杨筱,李岩.精神心理因素与功能性消化不良相关性研究进展[J].中国医师进修杂志,2018,41(10):943-947.

[8] 孟庆顺,杨村,董向.枳实消痞丸联合复方阿嗝米特治疗功能性消化不良的临床研究[J].现代药物与临床,2018,33(1):148-151.

[9] 杨丽萍.功能性消化不良患儿应用双歧杆菌三联活菌胶囊联合多潘立酮的胃动力学指标分析[J].安徽医药,2019,23(5):1016-1020.

[10] 钟招梅,杨洁.柴枳平肝汤对功能性消化不良肝胃不和证患者血清5-HT、SS含量的影响[J].现代中西医结合杂志,2018,27(7):721-724.

[11] 陈丽娟,王向群,余杨桦,等.旋覆代赭汤治疗功能性消化不良及对胃肠激素影响的临床观察[J].中华中医药学刊,2019,37(2):417-420.

[12] 钟军华,陈华伟,冯钊,等.疏肝健脾汤联合莫沙必利片治疗肝郁脾虚型功能性消化不良疗效及对胃肠激素分泌的影响[J].现代中西医结合杂志,2017,26(20):2212-2214.

[13] 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.

[14] 杜杏坤,王丛梅,张秋雨,等.自拟中药组方对功能性消化不良患者胃舒张与胃排空功能的影响[J].中国医药导报,2017,14(1):90-93,97.

[15] 曹森林,范利锋,王楠,等.加味三香汤联合复方消化酶治疗对肝郁脾虚型功能性消化不良患者疗效及焦虑抑郁状态的影响[J].中国中西医结合消化杂志,2018,26(1):83-86.

[16] 余中禄.曲美布汀联合莫沙必利对功能性消化不良患者胃肠激素及胃肠动力的影响[J].临床医学,2019,39(5):106-108.

[17] FUJIKAWA Y, TOMINAGA K, TANAKA F, et al. Postprandial symptoms felt at the lower part of the epigastrium and a possible association of pancreatic exocrine dysfunction with the pathogenesis of functional dyspepsia[J].Intern Med, 2017, 56(13):1629-1635.

[18] 郭华,张靖,田静,等.莫沙必利联合奥美拉唑对老年功能性消化不良患者胃肠激素与胃肠动力的影响[J].国际消化病杂志,2018,38(2):121-125.

[19] 赵彬,张秋丽.柴枳平肝汤对功能性消化不良患者MTL、Gas、SS和Ghrelin的影响[J].上海中医药杂志,2018,52(1):48-50.

[20] 王玲玲,吴金明,黄美君.曲美布汀联合双歧杆菌三联活菌胶囊对功能性消化不良重叠IBS-D患者肠道的影响[J].中国微生态学杂志,2018,30(1):59-62.

[21] SAROSIEK I, SONG G, SUN Y, et al. Central and peripheral effects of transcutaneous acupuncture treatment for nausea in patients with diabetic gastroparesis [J].J Neurogastroenterol Motil, 2017,23(2):245-253.

[22] 汤净,陈军,谭安萍,等.体表神经调控对功能性消化不良患者胃容受及胃电图的影响[J].实用医学杂志,2018,34(3):406-409,415.

(收稿日期:2019-08-15,修回日期:2019-09-08)