

健脾清热活血方治疗溃疡性结肠炎对肠黏膜屏障修复的随机对照研究

赵文韬¹ 吴金萍² 王业皇²

(1 南京中医药大学, 南京, 210029; 2 南京中医药大学第三附属医院, 南京, 210001)

摘要 目的:探讨健脾清热活血方治疗溃疡性结肠炎(Ulcerative Colitis, UC)的临床疗效及对肠黏膜屏障的修复效果。方法:将 86 例 UC 患者随机分为治疗组($n=43$)和对照组($n=43$),对照组采用常规西药进行治疗,治疗组在此基础上增加中药健脾清热活血方进行治疗,2 组均治疗 12 周。比较治疗前后 2 组肠黏膜功能、血清相关指标水平及中医症状积分变化,统计 2 组临床有效率及复发情况。结果:治疗后 2 组乳果糖(Lactulose, LAC)水平、乳果糖/甘露醇(Lactulose/Mannitol, L/M)比值、血清内毒素(Endotoxin, ET)、二胺氧化酶(Diamine Oxidase, DAO)、降钙素原(Procalcitonin, PCT)水平均较治疗前降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$),且治疗组明显低于对照组($P<0.01$)。治疗后 2 组临床各项症状积分均较治疗前明显降低($P<0.01$),且治疗组溃疡、充血水肿、糜烂、腹泻症状积分及总积分明显低于对照组($P<0.01$)。治疗后治疗组总有效率(93.02%)显著高于对照组(76.74%)($P<0.05$)。随访期间治疗组复发 3 例(6.70%),对照组复发 8 例(18.60%),2 组复发率比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:健脾清热活血方治疗 UC 可提高患者肠黏膜愈合质量,缓解其临床症状,且复发率低,值得临床推广应用。

关键词 溃疡性结肠炎;健脾清热活血类方药;肠黏膜功能;随机对照研究

Randomized Controlled Study of Jianpiqingrehuoxue Decoction in Treating Ulcerative Colitis on Intestinal Mucosal Barrier Repair

Zhao Wentao¹, Wu Jinping², Wang Yehuang²

(1 Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China; 2 The Third Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210001, China)

Abstract Objective: To investigate the curative effect of Jianpiqingre Huoxue Decoction on ulcerative colitis (UC) and its effect on intestinal mucosal barrier repair. **Methods:** A total of 86 UC patients were randomly divided into observation group ($n=43$) and control group ($n=43$) by randomized controlled design. The control group was treated with conventional western medicine, the observation group combined with the traditional Chinese medicine Jianpiqingrehuoxue Decoction treatment, 2 groups were treated for 12 weeks. Before and after treatment, the changes of intestinal mucosa function, serum related indexes and symptoms of TCM were compared. The clinical effective rate and relapse rate of the 2 groups were statistically analyzed. **Results:** The levels of lactulose (LAC), lactulose/mannitol (L/M), serum endotoxin (ET), diamine oxidase (DAO) and procalcitonin (PCT) were lower than before treatment ($P<0.05$ or $P<0.01$), and the observation group was significantly lower than the control group ($P<0.01$). The score of ulcer, congestion, edema, erosion and diarrhea in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P<0.01$). After treatment, the total effective rate of the observation group (93.02%) was significantly higher than the control group (76.74%) ($P<0.05$). During Follow-up period, 3 cases (6.70%) in the observation group and 8 cases (18.60%) relapsed in the control group, there was significant difference in recurrence rate between the 2 groups ($P<0.05$). **Conclusion:** Jianpi qingrehuoxue Decoction can improve the healing quality of intestinal mucosa, relieve the clinical symptoms, and relapse rate is low, it is worthy of clinical application.

Key Words Ulcerative colitis; Jianpiqingrehuoxue Decoction; Intestinal mucosa function; Randomized controlled study

中图分类号: R266 文献标识码: A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.03.029

溃疡性结肠炎(Ulcerative Colitis, UC)是肠道慢性炎性反应病变类疾病,多由基因易患、食物抗原、环境及肠道菌群联合作用下结肠黏膜免疫反应失常

引起,以腹痛、腹泻及黏液脓血便为主要临床表现,其病变主要累及肠道黏膜层和黏膜下层^[1]。UC 的临床治疗以控制炎性反应,减少复发为目标,但病因

尚未明确,临床缺少更加具有针对性的治疗措施,目前主要用药包括益生菌类、生物免疫制剂、糖皮质激素等,以提高 UC 患者肠黏膜愈合质量,改善肠道功能,减少复发为主^[2]。UC 中医归属“肠澼”范畴,虽然并在大小肠,但与脾肾失调相关。本研究采用健脾清热活血方联合西药对 UC 患者进行治疗,旨在观察其临床疗效及对患者肠黏膜屏障修复的作用,以期临床用药提供参考,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 4 月至 2016 年 9 月在我院肛肠科门诊及住院部收治的 UC 患者 86 例,采用随机、双盲、平行对照法将患者分为治疗组($n=43$)和对照组($n=43$)。对照组患者中男 25 例,女 18 例,年龄 27~64 岁,平均年龄(41.58 ± 6.63)岁,平均病程(3.17 ± 1.26)年。治疗组患者中男 26 例,女 17 例,年龄 25~63 岁,平均年龄(42.15 ± 5.24)岁,平均病程(3.32 ± 1.48)年。2 组患者性别、年龄及平均病程等方面比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 1) 西医诊断参照《对我国炎症反应性肠病诊断治疗规范的共识意见》^[3],患者有持续性腹泻、腹痛及黏血便,且反复发作,病程多 >4 周,同时可有皮肤、关节、肝胆、口等肠外表现。2) 结肠镜检查及结肠黏膜组织学主要表现为:肠黏膜溃疡、糜烂或假息肉,同时有隐窝脓肿、中性粒细胞及淋巴细胞浸润等。3) 中医诊断参照《中医内科常见疾病诊疗指南·西医疾病部分》^[4],符合脾虚湿热证:便血、里急后重、腹痛喜按,且有苔黄腻、舌质淡、脉滑数或濡缓;次要表现为食少纳差、肢倦乏力、小便短赤、肛门灼热等。

1.3 纳入标准 1) 符合上述诊断标准者;2) 为轻、中度 UC 患者;3) 年龄 18~65 岁者。

1.4 排除标准 1) 重度 UC 患者;有肠道手术史者;2) 细菌性痢疾、肠结核等感染性结肠炎及放射性结肠炎等其他肠道疾病;3) 合并结肠癌及心、肝、肾、胆道、胰腺等器质性病变者;4) 妊娠、哺乳期妇女;5) 对研究中涉及的试验药物及成分过敏者;6) 正在服用对本研究药品疗效有影响药物者。

1.5 脱落/剔除标准 1) 入组后与实验方案设计不符者;2) 治疗过程中依从性差者;3) 未按方案服药者。

1.6 治疗方法 对照组给予枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊(北京韩美药品有限公司,国药准字 S20030087,250 mg/粒):500 mg/次,3 次/d。美沙拉

秦缓释颗粒(艾迪莎)(上海爱的发制药有限公司,国药准字 H20143164,0.5 g/袋),1 g/次,4 次/d。治疗组同时给予中药健脾清热活血方,方为救必应、黄芪各 15 g、白芍、马齿苋、党参、蒲公英、白术各 12 g、三七 8 g、水蛭、炙甘草各 6 g,1 剂/d,水煎煮至 200 mL 后分 2 次服用,2 组均治疗 12 周。

1.7 观察指标 1) 肠黏膜功能采用 LAC、甘露醇(Mannitol,MAN)吸收试验进行评价。于治疗前及治疗后第 14 天排空晨尿后,空腹口服实验糖溶液(MAN 5 g+LAC10 g 溶于 100 mL 纯化水中),将 6 h 内尿液收集、混匀,并统计总量,密封离心管并于 -80°C 保存待测。采用高压液相色谱示差法测定尿液中 LAC、MAN 含量,并计算 LAC/MAN。2) 血清相关指标测定,采用偶氮基质显色鳌试剂法测定血清 ET 水平,采用活性比色法测定血清 DAO 水平,采用化学发光法测定血清 PCT 水平。3) 治疗前后进行临床症状积分的比较,主要症状有溃疡、充血水肿、糜烂、脓血便、腹痛、腹泻、里急后重等,分为无症状 0 分,轻度 1 分,中度 2 分,重度 3 分。

1.8 疗效判定标准 参照《UC 中西医结合治疗草案》^[5]中疗效评价标准,评价 2 组治疗有效率,完全缓解:临床主要症状消失,肠黏膜病变恢复正常或已形成瘢痕;显效:临床主要症状基本消失,肠黏膜病变恢复达二级以上;好转:临床主要症状有所改善,肠黏膜病变恢复达一级以上;无效:临床主要症状无明显改善或加重,肠黏膜病变无明显改善。有效率=(完全缓解+显效+好转)例数/总例数 $\times 100\%$ 。

1.9 统计学方法 所有数据采用 SPSS 22.0 软件进行分析,计量资料用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组内治疗前后比较采用配对 t 检验,2 组间比较采用独立 t 检验;计数资料以百分比(%)表示,采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者治疗前后肠黏膜功能比较 治疗前 2 组患者 LAC、MAN 水平及 L/M 比值比较,差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后 2 组 LAC 水平及 L/M 比值均较治疗前降低($P<0.01$),且治疗组明显低于对照组,2 组间比较,差异有统计学意义($P<0.01$)。见表 1。

2.2 2 组患者治疗前后 ET、DAO、PCT 水平比较

治疗前 2 组患者 ET、DAO、PCT 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后 2 组 ET、DAO、PCT 水平均较治疗前降低($P<0.01$),且治疗组明显低于对照组,2 组间比较,差异有统计学意义($P<$

0.01)。见表 2。

2.3 2 组患者治疗前后临床症状积分比较 治疗前 2 组临床各项症状积分比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$),与治疗前比较,治疗后 2 组临床各项

症状积分明显降低 ($P<0.01$),且治疗组溃疡、充血水肿、糜烂、腹泻症状积分及总积分明显低于对照组,2 组间比较,差异有统计学意义 ($P<0.01$)。见表 3。

表 1 2 组患者治疗前后肠黏膜功能恢复情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	LAC(%)	MAN(%)	L/M
治疗组	43	治疗前	0.799±0.006	7.58±0.57	0.105±0.005
		治疗后	0.521±0.004**△△	7.62±0.49	0.068±0.003**△△
对照组	43	治疗前	0.801±0.007	7.71±0.56	0.106±0.006
		治疗后	0.734±0.005**	7.66±0.63	0.096±0.004**

注:与治疗前比较** $P<0.01$;与对照组比较△△ $P<0.01$ 。

表 2 2 组患者治疗前后 ET、DAO、PCT 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	ET(EU/mL)	DAO(kU/L)	PCT(μg/L)
治疗组	43	治疗前	0.41±0.11	0.26±0.06	9.26±2.13
		治疗后	0.30±0.08**△△	0.15±0.05**△△	4.69±1.26**△△
对照组	43	治疗前	0.42±0.12	0.27±0.07	9.33±2.09
		治疗后	0.35±0.09**	0.21±0.06**	6.79±1.78**

注:与治疗前比较** $P<0.01$;与对照组比较△△ $P<0.01$ 。

表 3 2 组患者治疗前后临床症状积分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	例数	时间	溃疡	充血水肿	糜烂	脓血便	腹痛	腹泻	里急后重	总积分
治疗组	43	治疗前	2.68±0.63	2.61±0.69	1.94±0.61	2.86±0.74	2.72±0.56	2.95±0.49	2.68±0.69	18.44±0.59
		治疗后	0.77±0.61**△△	0.46±0.53**△△	0.56±0.54**△△	1.02±0.46**	1.32±0.58**	0.58±0.43**△△	0.96±0.52**	5.67±0.47**△△
对照组	43	治疗前	2.59±0.64	2.64±0.72	1.89±0.63	2.91±0.72	2.73±0.63	2.92±0.52	2.73±0.66	18.41±0.52
		治疗后	1.25±0.63**	1.31±0.62**	1.03±0.62**	1.18±0.61**	1.42±0.55**	1.26±0.49**	1.02±0.55**	8.47±0.63**

注:与治疗前比较** $P<0.01$;与对照组比较△△ $P<0.01$ 。

2.4 2 组患者临床有效率比较 治疗后治疗组总有效率为 93.02%,显著高于对照组的 76.74% ($P<0.05$)。见表 4。

表 4 2 组患者临床有效率比较[(n)%]

组别	例数	完全缓解	显效	好转	无效	总有效率
治疗组	43	8(18.60)	23(53.49)	9(20.93)	3(7.00)	40(93.02)*
对照组	43	6(13.95)	18(41.86)	9(20.93)	10(23.26)	33(76.74)

注:与对照组比较* $P<0.05$ 。

2.5 2 组患者治疗后复发情况比较 随访期间治疗组复发 3 例,占治疗有效例数的 6.70% (3/43),对照组复发 8 例,占治疗有效例数的 18.60% (8/43),2 组复发率比较,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。

3 讨论

UC 为病因未明的直肠、结肠黏膜非特异性炎症反应,与遗传、饮食及自身免疫等因素相关^[6-7]。近年来随着肠道微生态调节剂、免疫抑制剂等药物的使用及治疗策略的不断细化,使得该病在临床的治疗中取得了较为满意的效果^[8-9]。中西医联合治疗可从宏观上调节患者身体功能,减少西药治疗不良反应,还能提高免疫力,防止疾病复发。中医理论

认为 UC 病因在于脾失健运、湿浊内生;或感受外邪、致使损伤脾胃受损,导致及湿热毒邪壅结于大肠,肠道气机血脉瘀阻,腐败成脓,继而出现泻下脓血赤白脓血,湿热阻滞,气机不利,故有里急后重、腹痛之症^[9-10]。治疗上需标本兼顾,以健脾益气、活血化瘀、清热除湿、活血化瘀为治,标本兼顾,使“伏湿”得除,“脾虚”得复,“瘀血”得通,邪去正安。

本研究所用健脾清热活血方,方中黄芪托里举陷、敛疮生肌配合白术健脾益气、燥湿利水为君药;党参、炙甘草增强其健脾益气之功效为臣药;白芍配炙甘草可调和肝脾、缓急止痛;救必应可清热利湿、泻火解毒、行气止痛;三七通络止痛、化瘀止血、去腐生新;水蛭破瘀消肿、荡涤积滞;蒲公英、马齿苋清热利湿、解毒消肿、清热利湿、止血治痢。诸药合用共奏健脾利湿、清热解毒、活血定痛、清热解毒之功效^[11]。本研究结果显示,经过联合用药治疗,治疗组疗效优于对照组,其肠道溃疡、充血水肿、糜烂、腹泻等症状积分明显低于对照组,复发率也较对照组降低。与马媛萍等^[12]报道一致。表明中西医联合用药既从局部改善了患者临床症状,又使得中医扶正、调理为主的治疗从整体上改善了患者的身体状

态,充分体现中药“祛邪不伤正,扶正不留邪”的优势。

研究表明^[13-14],UC 的发病可能与肠黏膜屏障功能缺陷、肠道通透性增高、肠道菌群失调、肠道通透性增高以及机体肠道内成分诱发的异常免疫反应等因素有关。治疗中益生菌的应用可使原肠道菌群成为优势菌群,增强与肠黏膜细胞间的附着与连接,稳定并增强黏膜屏障,减少致病菌对肠上皮细胞的损伤^[15-16]。目前临床多采用大分子 LAC、MAN 吸收试验评估肠黏膜功能及完整性,可消除一些非特异性因素的影响。本研究显示,治疗后 2 组患者尿液 LAC/MAN 比值均显著降低,且治疗组 LAC/MAN 比值低于对照组。另外本研究采用 ET、DAO 和 PCT 3 项血清学指标评估肠黏膜屏障功能。ET 是 G-菌外膜组分,肠道功能正常肠黏膜完整状态下,肠道内游离 ET 处于高水平,当肠道黏膜破坏严重,黏膜通透性增加后,ET 便透过肠道屏障移位入血液循环^[17]。PCT 是由甲状腺细胞和神经内分泌细胞分泌的一种糖蛋白,与 DAO 均可间接评价肠黏膜的完整性及屏障受损程度。本研究结果显示治疗后 2 组 ET、DAO、PCT 水平均较治疗前降低,且治疗组明显低于对照组。该结果进一步表明联合用药治疗方案较单纯西药治疗对肠黏膜屏障修复作用更为显著。

综上所述,健脾清热活血方治疗 UC 可提高患者肠黏膜愈合质量,缓解其临床症状,且复发率低,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] Choi CH, Rutter MD, Askari A, et al. Forty-Year Analysis of Colonoscopic Surveillance Program for Neoplasia in Ulcerative Colitis: An Updated Overview [J]. *Am J Gastroenterol*, 2015, 110 (7): 1022-1034.
- [2] Danese S, Rudziński J, Brandt W, et al. Tralokinumab for moderate-to-severe UC: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase IIa study [J]. *Gut*, 2015, 64 (2): 243-249.
- [3] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病协作组. 对我国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见 (2007 年, 济南) [J]. *中华消化杂志*,

2007, 27 (8): 545-550.

- [4] 中华中医药学会. 中医内科常见疾病诊疗指南: 西医疾病部分 [S]. 北京: 中国中医药出版社, 2008: 107-109.
- [5] 陈治水, 危北海, 张万岱. 溃疡性结肠炎中西医结合诊治方案 (草案) [J]. *中国中西医结合杂志*, 2004, 24 (11): 1052-1055.
- [6] Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, et al. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis [J]. *Gastroenterology*, 2014, 146 (1): 85-95.
- [7] Yang Y, Ma Y, Shi C, et al. Overexpression of miR-21 in patients with ulcerative colitis impairs intestinal epithelial barrier function through targeting the Rho GTPase RhoB [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 434 (4): 746-752.
- [8] 刘梓峰, 郭珍, 李燕舞, 等. 溃结灵对溃疡性结肠炎大鼠外周血 Treg/Th17 平衡的干预作用 [J]. *中药新药与临床药理*, 2015, 26 (1): 1-5.
- [9] 吕生辉, 冯德魁. 化毒愈疡方保留灌肠治疗轻、中度溃疡性结肠炎 43 例 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2015, 21 (2): 217-220.
- [10] 张伦, 黄紫锋, 罗露露, 等. 基于 NF- κ Bp65 变化及溃疡愈合质量探讨健脾清热活血类方药干预溃疡性结肠炎随机对照研究 [J]. *广州中医药大学学报*, 2013, 30 (4): 463-467.
- [11] 张涛, 陈玉, 张保静, 等. 健脾清热活血方干预溃疡性结肠炎及其相关癌变临床与实验研究进展 [J]. *实用中西医结合临床*, 2016, 16 (3): 84-86.
- [12] 洪流东, 黄会云, 陈玉, 等. 健脾清热活血类方药对溃疡性结肠炎肠黏膜功能障碍及 claudin-2、claudin-5 的影响 [J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2015, 23 (9): 599-603.
- [13] 郑小娟, 郑海燕, 罗灵和, 等. 枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊联合美沙拉嗪肠溶片对溃疡性结肠炎患者的临床研究 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2016, 33 (3): 212-214.
- [14] 石涛, 卫江鹏, 刘刚, 等. 溃疡性结肠炎患者的肠屏障功能观察 [J]. *中华医学杂志*, 2015, 95 (24): 1941-1943.
- [15] 黄志刚, 刘有理, 俞善春. 美沙拉嗪联合双歧杆菌三联活菌治疗溃疡性结肠炎的疗效及对氧化应激、炎症因子的影响 [J]. *海南医学院学报*, 2016, 22 (6): 545-547.
- [16] 庞智, 李宁, 丁海燕, 等. 益生菌联合美沙拉秦治疗溃疡性结肠炎的疗效和安全性观察 [J]. *中国微生态学杂志*, 2016, 28 (1): 41-46.
- [17] 安博然, 祝斌. 内皮素-1 在炎症性肠病发病中作用的研究进展 [J]. *胃肠病学*, 2016, 21 (5): 304-306.

(2016-09-28 收稿 责任编辑: 王明)