

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.06.021

黄芩汤颗粒剂联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎的疗效及对炎症因子的影响

丁海荣, 王丙信, 杨 云, 李 霞, 王慧纬

(中国人民解放军第二五一医院消化内科, 河北张家口 075000)

摘要:目的 探讨黄芩汤颗粒剂联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎(UC)的临床疗效及对患者血清炎症因子的影响。方法 选择 2016 年 2 月至 2017 年 4 月该院收治的 126 例 UC 患者,按照随机数字表法分为治疗组与对照组,每组 63 例。治疗组采取黄芩汤颗粒剂联合美沙拉嗪治疗,对照组单用美沙拉嗪治疗,连续治疗 2 个月后对两组进行疗效评价,于治疗前后比较两组患者的中医证候积分、纤维结肠镜检积分,并于治疗前后抽取患者的外周静脉血,检测血清白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6、IL-10 及肿瘤坏死因子(TNF)- α 水平。结果 经治疗 2 个月后,治疗组总有效率达 96.83%,高于对照组的 80.95% ($P < 0.05$)。经治疗后两组腹痛、腹泻、黏液脓血便、里急后重积分与总积分均有显著降低 ($P < 0.01$),治疗组各项中医证候积分及总积分降低比对照组更明显 ($P < 0.01$)。经治疗 2 个月后两组纤维结肠镜检积分均有显著下降 ($P < 0.01$),治疗组的纤维结肠镜检积分比对照组降低更明显 ($P < 0.01$)。治疗后两组血清 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平均有明显降低,IL-10 水平显著升高 ($P < 0.01$),治疗组以上血清指标比对照组改善更显著 ($P < 0.01$)。结论 对 UC 患者采用黄芩汤颗粒剂联合美沙拉嗪治疗后可取得显著疗效,患者机体内炎症反应可得到缓解,有利于促进肠黏膜的恢复。

关键词:黄芩汤颗粒剂; 美沙拉嗪; 溃疡性结肠炎; 炎症因子

中图法分类号:R574.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)06-0806-04

Effect of Scutellaria Decoction Granules combined with mesalazine in treating ulcerative colitis and its influence on inflammatory factors

DING Hairong, WANG Bingxin, YANG Yun, LI Xia, WANG Huiwei

(Department of Gastroenterology, 251 Hospital of PLA, Zhangjiakou, Hebei 075000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the clinical effect of Scutellaria Decoction Granules combined with mesalazine in treating ulcerative colitis (UC) and its influence on the serum inflammatory factors levels. **Methods** One hundred and twenty-six patients with UC treated in this hospital from February 2016 to April 2017 were selected and divided into the treatment group and control group according to the random number table method, 63 cases in each group. The treatment group adopted Scutellaria Decoction Granules combined with mesalazine, while the control group used mesalazine treatment alone. After 2-month continuous treatment, the curative effect in the two groups was evaluated. The scores of Chinese medicine symptom and colonoscopic examination before and after treatment were compared between the two groups. The peripheral venous blood was collected before and after treatment for detecting serum interleukin(IL)-1 β , IL-6, IL-10 and tumor necrosis factor(TNF)- α level. **Results** The total effective rate after 2-month treatment in the treatment group was 96.83%, which was higher than 80.95% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the scores of abdominal pain, diarrhea, mucus bloody purulent stool and tenesmus, and total score in the two groups were significantly decreased ($P < 0.01$), but the decrease in the treatment group was more significant compared with the control group ($P < 0.01$). The score of fibercolonoscopic score after treatment in the two groups was significantly decreased ($P < 0.01$), but the decrease in the treatment group was more significant compared with the control group ($P < 0.01$). The levels of serum IL-1 β , IL-6 and TNF- α after treatment in the two groups were significantly decreased, while the IL-10 level was increased significantly ($P < 0.01$), but the improvement of above serum indicators in the treatment group was more significant compared with the control group ($P < 0.01$). **Conclusion** Adopting Scutellaria Decoction Granules combined with mesalazine for treating UC can achieve a significant effect, the body inflammatory reaction can be significantly alleviated, which is conducive to promote intestinal mucosal recovery.

Key words: Scutellaria Decoction Granules; mesalazine; ulcerative colitis; inflammatory factors

溃疡性结肠炎(UC)是一种病因不明的慢性非特异性直肠与结肠炎症,病变主要局限在结肠黏膜与黏膜下层,并可累及直肠及远端结肠,可扩展至近端,甚至遍及整个结肠。由于 UC 复发率高,且与结肠癌的发病存在一定的相关性,严重影响患者的身心健康,因此临床确诊后应给予积极治疗,以改善患者预后^[1]。目前临床对于 UC 的发病机制尚不明确,现阶段的治疗仍以免疫抑制剂、糖皮质激素、氨基水杨酸类等西药治疗为主,但存在疗程长,易反复,不良反应多等缺点^[2]。UC 属中医“泄泻”“痢疾”等范畴,中医药由于具有的独特优势,近年来被广泛应用于 UC 的治疗中^[3]。本研究对本院收治的 UC 患者采取黄芩汤颗粒剂联合美沙拉嗪治疗后取得了较好的疗效,血清炎症因子水平可明显降低,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2016 年 2 月至 2017 年 4 月本院收治的 126 例 UC 患者,按照随机数字表法分为治疗组与对照组,每组 63 例。治疗组中男 35 例,女 28 例;年龄 18~79 岁,平均(43.5±9.6)岁;病程 1~22 年,平均(9.5±3.2)年;病情严重程度:轻度 18 例,中度 35 例,重度 10 例;病变部位:左半结肠型 33 例,直乙状结肠型 21 例,全结肠 9 例。对照组中男 32 例,女 31 例;年龄 18~77 岁,平均(42.4±8.7)岁;病程 1~21 年,平均(9.2±3.5)年;病情严重程度:轻度 21 例,中度 34 例,重度 8 例;病变部位:左半结肠型 32 例,直乙状结肠型 24 例,全结肠 7 例。本研究经医院伦理委员会批准。两组患者性别、年龄、病情严重程度、病变部位等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 (1)西医诊断符合中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组制定的《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见》(2012 年)对 UC 的诊断标准^[4];(2)中医诊断符合《中医病证诊断疗效标准》^[5],辨证分型为大肠湿热型。主症为腹泻、黏液脓血便;腹痛或里急后重;肛门灼痛;舌苔黄厚或腻。次症为口干口苦;身热;小便短赤;脉濡数或滑数。主症两项(必备腹泻、黏液脓血便项)+次症两项即可确诊。

1.3 纳入与排除标准 纳入标准:(1)符合 UC 的西医诊断标准、中医诊断及大肠湿热型辨证标准;(2)年龄 18~80 岁;(3)知情同意,自愿受试,签署同意书。排除标准:(1)克罗恩病、感染性结肠炎、结直肠息肉及肿瘤;(2)伴结肠局部狭窄、肠穿孔、肠梗阻、中毒性巨结肠等严重并发症;(3)合并严重心肺肝肾功能障碍;(4)合并内分泌系统、血液系统疾病;(5)妊娠及哺乳期女性;(6)合并精神疾病;(7)近 2 周内接受过相应治疗;(8)对研究药物过敏。

1.4 方法 治疗组联合给予黄芩汤颗粒剂与美沙拉嗪治疗,其中黄芩汤颗粒剂(由 2 包黄芩,每包 10 g;1 包白芍,每包 10 g;2 包甘草,每包 3 g;1 包大枣,每包 10 g 组成;广东一方制药厂),每天 1 剂,分早晚 2 次冲服。美沙拉嗪颗粒(法国爱的发制药集团,批号 160117),每次 1 g,每天 3 次。对照组单用美沙拉嗪治疗。两组均连续治疗 2 个月。

1.5 观察指标 (1)中医证候积分:分别于治疗前后比较两组患者的中医证候积分,主要症候包括腹痛、腹泻、黏液脓血便、里急后重。每项 0~3 分,得分越高表明症状越严重。(2)纤维结肠镜检积分^[6]:结肠黏膜无溃疡、糜烂、充血、水肿记 0 分;结肠黏膜轻度水肿、充血,或有轻度糜烂,无溃疡或溃疡散在分布,但数量在 3 个及以内,周围轻度红肿记 1 分;结肠黏膜中度水肿、充血、糜烂,可伴出血,散在分布的溃疡数目超过 3 个,周围红肿明显记 2 分;结肠黏膜重度水肿、充血、糜烂,触之出血明显,溃疡广泛分布,溃疡表面密布脓苔,周围红肿明显记 3 分。(3)血清炎症因子:分别于治疗前后空腹抽取两组患者的肘静脉血 5 mL,离心分离血清后,-80℃冰箱内保存待测。采取酶联免疫吸附法测定血清白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6、IL-10 及肿瘤坏死因子(TNF)- α 水平。

1.6 疗效评定^[7] 治愈:腹痛等临床症状消失,大便性状正常,结肠镜检查显示黏膜无异常;显效:腹痛等临床症状基本消失,大便为成型的软便,次数每日 1~2 次,结肠镜检查显示黏膜水肿明显减轻,无出血点,原溃疡面基本消失;有效:临床症状有所缓解,但仍有腹痛感,大便为黏液便,次数每日超过 2 次,结肠镜检查显示黏膜水肿有所减轻,溃疡面有所减少,有出血点;无效:临床症状、结肠镜检查均无改善或病情进展。以治愈、显效、有效为总有效。

1.7 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行统计分析,计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,计数资料以率表示,组间比较用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 经治疗 2 个月后,治疗组总有效率达 96.83%(61/63),与对照组[80.95%(51/63)]比较,显著上升($\chi^2=8.036, P<0.05$)。见表 1。

		表 1 两组临床疗效比较(n)				
组别	n	治愈	显效	有效	无效	总有效
治疗组	63	25	28	8	2	61
对照组	63	12	23	16	12	51

2.2 两组治疗前后中医证候积分比较 治疗后两组

腹痛、腹泻、黏液脓血便、里急后重积分与总积分均有显著降低($P<0.01$),与对照组比较,治疗组各项中医

证候积分及总积分降低更明显($P<0.01$)。见表 2。

表 2 两组治疗前后中医证候积分比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	<i>n</i>	时间	腹痛	腹泻	黏液脓血便	里急后重	总积分
治疗组	63	治疗前	3.62±0.77	3.23±0.85	3.92±0.84	1.72±0.57	12.64±1.93
		治疗后	0.54±0.35* [#]	0.78±0.37* [#]	0.67±0.27* [#]	0.35±0.13* [#]	2.42±0.85* [#]
对照组	63	治疗前	3.58±0.72	3.30±0.96	3.88±0.95	1.68±0.63	12.27±1.83
		治疗后	1.09±0.48*	1.85±0.71*	1.79±0.43*	1.05±0.35*	5.83±1.12*

注:组内治疗前后比较,* $P<0.01$;组间同时间点比较,[#] $P<0.01$

2.3 两组治疗前后纤维结肠镜检积分比较 经治疗 2 个月后,两组纤维结肠镜检积分均有显著下降($P<0.01$),与对照组比较,治疗组的纤维结肠镜检积分降低更明显($P<0.01$)。见表 3。

2.4 两组治疗前后血清炎症因子水平比较 治疗后两组血清 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平均有显著降低($P<0.01$),IL-10 水平显著升高,但与对照组相比,治疗组以上血清指标改善更显著($P<0.01$)。见表 4。

表 3 两组治疗前后纤维结肠镜检积分比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
治疗组	63	1.95±0.67	0.94±0.22	11.368	0.000
对照组	63	1.89±0.72	1.35±0.45	5.048	0.000
<i>t</i>		0.484	6.497		
<i>P</i>		0.629	0.000		

表 4 两组治疗前后血清炎症因子水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	时间	IL-1 β (pg/mL)	IL-6(pg/mL)	IL-10(ng/L)	TNF- α (ng/L)
治疗组	63	治疗前	7.22±1.03	305.24±27.82	79.24±11.24	412.24±46.89
		治疗后	3.14±0.58* [#]	182.35±22.24* [#]	138.67±17.54* [#]	256.35±30.46* [#]
对照组	63	治疗前	7.16±0.96	298.67±33.27	82.26±9.82	407.04±52.36
		治疗后	4.85±0.72*	235.63±26.01*	102.43±14.22*	309.25±43.02*

注:组内治疗前后比较,* $P<0.01$;组间同时间点比较,[#] $P<0.01$

3 讨 论

UC 是由异常免疫介导的肠道非特异性慢性炎症性疾病,易反复发作,且随着病程的延长,癌变率可随之增加,严重影响了患者的生活质量及身心健康。UC 的病因及发病机制目前尚不明确,研究认为其可能是遗传易感者对于某类环境因素(如药物、感染等)的异常反应。这些异常反应可导致肠道上皮屏障功能下降,引起肠黏膜免疫功能障碍^[8]。在 UC 的治疗上,西医主要采取的是免疫抑制剂、糖皮质激素等药物治疗,尽管能取得一定疗效,但不良反应大,患者耐受性可受到不同程度的影响,且对于急性爆发型存在并发症多、老年患者疗效差等缺点,不利于改善患者预后^[9]。美沙拉嗪又称 5-氨基水杨酸,可通过抑制白三烯及前列腺素的合成,进而缓解肠黏膜炎症,是目前用于轻度及中度 UC 治疗的一线药物^[10]。美沙拉嗪还可起到抑制白细胞黏附以及细胞因子合成的作用,其主要成分肠球菌、枯草杆菌可经胃酸屏障直达肠道,随后释放出活性菌,于肠道内定植、繁殖,进而使肠道内源性防御屏障增强,对致病菌的入侵、繁殖起到有效的抑制作用,进而发挥相应的治疗作用。但

大量研究表明,美沙拉嗪单用时疗效不够理想,在美沙拉嗪治疗基础上联合其他药物治疗多能取得满意疗效^[11-12]。

中医理论认为,素体脾肾不足、外感邪气、情志不畅、饮食不节、好食肥甘厚腻,日久可致脾胃运化失常,湿热蕴结于肠,而致本病^[13]。该病在肠,可累及脾、肾、肝。《内经》中有云,“脾病者,虚则腹满肠鸣,飧泻食而不化”。肾阳不足,脾失温煦,或因肝气郁滞、横逆犯脾,可致脾胃运化失司,而致泄泻、痢疾等。由此可见,湿邪热毒是 UC 的主要致病因素,湿热蕴结、脉络阻滞、气血不畅则是 UC 的基本病因。UC 病程久,易反复,发病日久可致气血瘀滞肠内,肠络失和,血败肉腐,壅滞成脓,内溃成疡。针对 UC 的病因与发病机制,本研究选取了黄芩汤颗粒剂治疗,旨在清热燥湿、坚阴止利。黄芩汤出自张仲景的《伤寒论》,是用于治疗伤寒下利的要方^[14]。黄芩汤颗粒剂是由现代工艺加工而成,方由黄芩、白芍、甘草、大枣 4 味中药组成。方中黄芩苦寒,为君药,可清解少阳与内犯肠胃之邪热;芍药酸寒,为臣药,能泄热敛阴、缓急止痛;大枣、甘草补中益气,为佐使药。诸药共用可

奏清热、坚阴止利的功效。现代药理研究表明,黄芩汤能起到有效抗炎、抑菌、调节免疫、解痉止痛、清除自由基的作用。黄芩的有效成分黄芩素、黄芩苷等可抑制一氧化氮合酶,使毛细血管内皮细胞对于一氧化氮的释放减少,并对花生四烯酸的代谢起到调节作用,抑制白三烯、前列腺素的合成,从而发挥相应的抗炎作用。白芍总苷是白芍的有效成分之一,可起到较强的抗炎效果,能调节吞噬细胞的吞噬功能。甘草含有的黄酮苷类物质可消炎、解痉、止痛。本研究结果显示,治疗组经 2 个月治疗后总有效率达 96.83%,显著高于对照组;各项中医证候积分下降幅度显著大于对照组。以上提示,在美沙拉嗪治疗基础上联合黄芩汤颗粒剂能有效提高 UC 的治疗效果,促进症状体征的缓解。

研究证实,在 UC 的发生及发展过程中炎症反应起着重要作用,表现为抗炎因子的缺乏及大量促炎因子的释放^[15]。IL-6、TNF- α 等多种促炎因子可参与黏膜组织的损伤过程,肠黏膜受损后可诱发溃疡病变。本研究结果显示,两组患者治疗后血清 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平均有显著降低,IL-10 水平显著升高,且治疗组这几项血清炎症因子改善更明显。其中 IL-10 属于抗炎因子,可对单核细胞、中性粒细胞、巨噬细胞的生成起到抑制作用,从而抑制促炎因子在病灶处聚集。IL-1 β 、IL-6、TNF- α 均为促炎因子,可通过激活单核巨噬细胞、中性粒细胞等促使炎症介质的释放,从而引发肠道黏膜组织损伤。本研究结果表明,在美沙拉嗪治疗基础上联合黄芩汤颗粒剂能进一步缓解 UC 患者机体内的炎症反应,减轻肠道黏膜损伤,其原因与黄芩汤颗粒剂所具有的抗炎、抑菌、调节免疫等功效密切相关。动物实验研究表明,黄芩汤可通过降低大鼠血清 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、一氧化氮、前列腺素 E₂ (PGE₂) 水平,抑制促炎因子释放,进而起到治疗 UC 的作用^[16]。王怡薇等^[17]的研究则显示,黄芩汤的抗炎作用可能是通过抑制 NF- κ B 的 P65 通路活化,下调 IL-6、TNF- α 、一氧化氮、PGE₂ 等促炎因子的表达而实现的。此外,本研究通过对比两组患者治疗前后的纤维结肠镜检结果得出,治疗组改善更为明显,这可能与黄芩汤颗粒剂能显著缓解病灶处炎症反应,减轻肠道黏膜免疫炎症损伤有关。

综上所述,与单用美沙拉嗪治疗相比,联合使用黄芩汤颗粒剂与美沙拉嗪能显著提高 UC 的临床治疗效果,促进腹痛等临床症状及体征的缓解,并能明显缓解患者机体内炎症反应,促进肠道黏膜的恢复,值得临床推广应用。

参考文献

[1] 李匡一,张亚历,崔西玉,等. 溃疡性结肠炎治疗后黏膜愈

- 合程度与预后的关系的研究[J]. 中华消化内镜杂志, 2014,31(2):80-83.
- [2] 雷晓燕,崔梅花. 溃疡性结肠炎的治疗进展[J]. 山东医药,2014,54(6):99-102.
- [3] 和永生,王鹏,龚容,等. 中医药治疗溃疡性结肠炎用药规律文献研究[J]. 中医杂志,2014,55(4):333-336.
- [4] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012 年·广州)[J]. 胃肠病学, 2012,17(12):763-781.
- [5] 楼志勇,罗开涛,边晓东. 针刺配合穴位贴敷治疗阴虚火旺型失眠的疗效观察[J]. 中国中医药科技,2013,20(2):121-123.
- [6] 陈治水. 慢性非特异性溃疡性结肠炎中西医结合诊断、辨证和疗效标准(试行方案)[J]. 中国中西医结合杂志, 1994,14(4):239-240.
- [7] MOSS A C, LILLIS Y, EDWARDS GEORGE J B, et al. Attitudes to mesalamine questionnaire: a novel tool to predict mesalamine nonadherence in patients with IBD[J]. Am J Gastroenterol, 2014,109(12):1850-1855.
- [8] 于海食,洪纓,王玉蓉. 溃疡性结肠炎发病机制[J]. 实用医学杂志,2010,26(2):323-325.
- [9] 刘宝珍,郭芳,金世禄,等. 小剂量短疗程糖皮质激素初始治疗轻-中度溃疡性结肠炎的疗效观察[J]. 中华消化内镜杂志,2014,31(3):164-165.
- [10] 王友多,陈华. 美沙拉嗪联合双歧杆菌四联活菌治疗活动期溃疡性结肠炎的临床观察[J]. 中国药房,2016,27(3):326-328.
- [11] 庞智,李宁,丁海燕,等. 益生菌联合美沙拉嗪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.
- [12] 邓台燕,全大祥,吴彬. 复方黄柏液联合美沙拉嗪对溃疡性结肠炎及肠道菌群和血清炎症因子的影响[J]. 中国现代医学杂志,2016,26(9):124-127.
- [13] 王师英,胡鸿毅,林江. 中医药治疗溃疡性结肠炎机制研究进展[J]. 辽宁中医杂志,2016,43(11):2452-2456.
- [14] 张立山,李超. 浅议黄芩汤[J]. 中华中医药杂志,2016,31(12):5107-5109.
- [15] 黎莉,杨卫文,谭松,等. 溃疡性结肠炎患者外周血及结肠黏膜 TNF- α 、IL-6 和 IL-2 变化的临床意义[J]. 中国现代医学杂志,2016,26(14):42-47.
- [16] 陈丽,颜春鲁,朱俊燚,等. 黄芩汤对溃疡性结肠炎大鼠的治疗作用及机制研究[J]. 中药材,2016,39(3):652-655.
- [17] 王怡薇,张会会,王彦礼,等. 黄芩汤对溃疡性结肠炎大鼠 NF- κ B p65 调控作用研究[J]. 药学报,2015,50(1):21-27.

(收稿日期:2017-08-24 修回日期:2017-12-10)