

愈疡消溃方治疗溃疡性结肠炎活动期近期疗效观察

陈华伟^{*}, 钟军华, 袁勇
(海南医学院附属医院, 海口 570102)

[摘要] **目的:**观察愈疡消溃方治疗溃疡性结肠炎(UC)活动期近期疗效及对白细胞介素-17, 21(IL-17, IL-21)的影响。**方法:**90例UC患者随机按数字法分为对照组和观察组各45例。对照组采用美沙拉嗪肠溶片, 吞服勿咀嚼, 1g/次, 4次/d。观察组在对照组基础上加用愈疡消溃I方, 1剂/d, 常规水煎分2次口服; 愈疡消溃II方, 1剂/d, 复煮浓缩至120mL, 睡前灌肠, 连续5d后停灌2d。两组疗程均为8周。记录治疗前后Sutherland疾病活动指数(Sutherland DAI), 并计算缓解率; 观察肠镜表现及结肠组织病理改变情况; 记录治疗前后主要症状体、体征评分; 检测血清IL-17, IL-21水平。**结果:**两组治疗后Sutherland DAI评分、肠镜表现评分及肠组织病理改变评分均较治疗前下降($P < 0.01$), 观察组上述指标评分均低于对照组($P < 0.01$); 两组治疗后腹泻、脓血便、腹痛、腹胀、肛门灼热、里急后重、充血水肿、糜烂评分均较治疗前下降($P < 0.01$), 观察组治疗后上述各主要症状、体征评分均低于对照组($P < 0.01$); 观察组缓解31例, 缓解率68.9%, 对照组缓解20例, 缓解率44.4%, 观察组优于对照组($P < 0.01$); 治疗后两组血清IL-17, IL-21水平均较治疗前下降($P < 0.01$), 观察组血清IL-17, IL-21水平低于对照组($P < 0.01$)。**结论:**愈疡消溃方口服及灌肠能减轻活动期轻、中度UC患者疾病活动程度, 能减轻UC患者临床症状、体征, 促进其进入缓解期, 其作用机制可能与减轻辅助性T细胞17细胞介导的炎症反应有关。

[关键词] 溃疡性结肠炎; 活动期; 愈疡消溃方; 白细胞介素-17; 白细胞介素-21

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)10-0192-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfx.2014100192

Yuyang Xiaokui Decoction the Treatment of Ulcerative Colitis Curative Effect Observation

CHEN Hua-wei^{*}, ZHONG Jun-hua, YUAN Yong
(Hainan Medical College Affiliated Hospital, Haikou 570102, China)

[Abstract] **Objective:** The purpose is to observe recent curative effect of Yuyang Xiaokui decoction in the treatment of ulcerative colitis (UC) active stage and its influence on the leukocyte betweenness-17, 21 (IL-17, IL-21). **Method:** Ninety cases of patients with UC were randomly divided into control group (45 cases) and observation group (45 cases) according to numeric method. The patients in control group took the mesalazin enteric-coated tablets, to swallow not chew, 1 g/time, 4 times/day. For patients in observation group, they took Yuyang Xiaokui I decoction on the basis of the control group, 1 dose/day, conventional water decoction, orally, 2 times; Yuyang Xiaokui II decoction, 1 dose/day, severe times boiling concentration to 120 mL, enema before sleeping, continue 5 days before 2 days suspend. The treatment course was 8 weeks. The Sutherland disease activity index (Sutherland DAI) was recorded before and after treatment and the response rate was calculated. The colonoscopy expression and colon tissue pathological changes were observed. The main symptoms, signs score were recorded before and after the treatment and the level of serum IL-17, IL-21 was detected. **Result:** After treatment, the Sutherland DAI, colonoscopy performance score and intestinal tissue pathological change score of two groups were decreased ($P < 0.01$), while the related scores of observation group were all lower than the control group

[收稿日期] 20130929(206)

[基金项目] 海南省卫生厅医学基金项目(20110425)

[通讯作者] ^{*} 陈华伟, 主治医师, 从事中医、中西医结合治疗消化系统疾病, Tel: 13322022287, E-mail: 867776271@qq.com

($P < 0.01$). The diarrhea, purulent blood, abdominal pain, abdominal distension, anus hot, anal congestion edema and erosion rate were decreased ($P < 0.01$), while the main symptoms and related scores of observation group were all lower than the control group ($P < 0.01$). There are 31 cases remission in observation group and 20 cases remission in control group with remission rate 68.9% and 44.4%, respectively. The observation group is better than that of control group ($P < 0.01$). The levels of serum IL-17, IL-21 of two groups were decreased after treatment ($P < 0.01$), while the level of serum IL-17, IL-21 of observation group is lower than the control group ($P < 0.01$). **Conclusion:** The oral taking and enema of Yuyang Xiaokui decoction can reduce degree of disease activity of patients with UC in light and moderate degree of active stage, alleviate clinical symptoms and sign of patients with UC and promote it into remission. Its mechanism may be related to reduce inflammatory reaction that mediated by Th17 cells.

[**Key words**] ulcerative colitis; active stage; Yuyang Xiaokui decoction; leukocyte betweenness-17; leukocyte betweenness-21

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)又称慢性非特异性溃疡性结肠炎,病因尚不十分清楚,是世界卫生组织所列难治病之一。活动期主要症状有腹泻、脓血便、腹痛和里急后重,病程漫长,病情轻重不一,常反复发作,并可能癌变^[1]。近年来随着人们饮食结构、生活习惯的改变,其发病不断上升,有研究显示我国 UC 患病率为 $11.6/10^5$ ^[2]。目前西药主要采用氨基水杨酸、皮质类固醇、免疫抑制剂等治疗,且药物副作用大,其反复发作,治疗仍然棘手,严重影响患者的生活质量。

根据 UC 临床表现特点,可归属中医“休息痢”、“久痢”和“肠癖”等病范畴。中医药对本病的防治具有较好疗效,治疗 UC 方案层出不穷,被广泛应用于治疗肠道疾病,并形成了中医治疗 UC 共识^[3]和中西医结合诊疗指南^[4]。美沙拉嗪属于氨基水杨酸类药,已应用于临床且疗效确切,是全球公认的 UC 一线治疗药物之一^[5]。愈疡消溃方是笔者多年临床经验方,采用不同途径给药治疗 UC。观察了愈疡消溃方治疗活动期 UC 的近期疗效,及对血清白细胞介素-17, 21(IL-17, IL-21)的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择海南医学院附属医院 2011 年 7 月-2013 年 5 月门诊或住院的 90 例患者。随机按数字法分为对照组和观察组各 45 例。对照组男 25 例,女 20 例;年龄 24~67 岁,平均 (33.7 ± 8.8) 岁;病程 0.5~20 年,平均 (4.6 ± 2.5) 年;轻度 21 例,中度 24 例;初发 7 例,复发 38 例。观察组男 24 例,女 21 例;年龄 21~64 岁,平均 (34.2 ± 9.3) 岁;病程 0.5~17.5 年,平均 (4.7 ± 2.9) 年;轻度 22 例,中度 23 例;初发 9 例,复发 36 例。两组患者一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照《对我国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见》^[4]中 UC 诊断标准:①有持续或反复发作的腹泻、黏液脓血便,伴腹痛、里急后重和不同程度的全身症状。病程多在 4~6 周。可有发热、皮肤、眼、口及肝、胆等肠外表现;②结肠镜检查 病变多从直肠开始,呈连续性、弥漫性分布,3 项中至少一项和黏膜活检支持,可诊断本病;③钡剂灌肠检查 3 项中至少一项,可诊断本病;④临床表现不典型而有典型结肠镜及黏膜活检组织学所见或钡剂灌肠改变者,也可临床拟诊本病。

严重程度分级参照 Truelove 和 Witts 分级^[4]:轻度:患者腹泻 < 4 次/d,便血轻或无,无发热、脉搏加快或贫血,红细胞沉降率(ESR)正常;中度:介于轻度和重度之间;重度:腹泻 ≥ 6 次/d,伴明显黏液血便,体温 > 37.5 °C,脉搏(P) > 90 次/min,血红蛋白(Hb) < 100 g·L⁻¹,血沉(ESR) > 30 mm·h⁻¹。

1.2.2 大肠湿热证^[5] 主症: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:身热;口干口苦;小便短赤;脉滑数或濡数。

1.3 纳入标准 ①符合 UC 诊断标准和大肠湿热证辨证者;②轻度和重度活动患者,即 Sutherland 疾病活动指数(Sutherland DAI)^[4] 3~12 分;③严重程度为轻度、中度者;④年龄 18~65 岁者;⑤取得知情同意。

1.4 排除标准 ①急性暴发型,或病情程度为重度的患者;②有严重并发症,如局部狭窄、肠梗阻、直肠息肉、中毒性结肠扩张、结肠癌、直肠癌等;③菌痢、阿米巴痢疾、血吸虫病、肠结核等特异性感染性结肠炎;④合并心、脑、肾和造血系统等严重并发症、精神病患者、过敏体质者。

1.5 治疗方法 对照组服用美沙拉嗪肠溶片(葵花药业集团佳木斯鹿灵制药有限公司,批号 20127415),0.25 g/片,吞服勿咀嚼,1 g/次,4 次/d。观察组在对照组治疗的基础上服用愈疡消溃 I 方:苦参 15 g,败酱草 15 g,黄连 6 g,牛耳枫 15 g,辣蓼 10 g,苍术 15 g,广藿香 15 g,仙鹤草 15 g,牡丹皮 15 g,白芍 20 g,地锦草 15 g,甘草 6 g。根据病证进行加减:热重于湿者加地黄 30 g,黄柏 10 g;湿重于热者加薏苡仁 30 g,陈皮 15 g,茯苓 15 g;便血明显者加侧柏炭、白及各 12 g;腹痛重者加延胡索、木香各 10 g;脓血便者加白头翁 15 g,肉桂 6 g。1 剂/d,水煎分 2 次口服。愈疡消溃 II 方:苦参 30 g,败酱草 30 g,徐长卿 30 g,黄连 10 g,上方煎煮 2 次,浓缩至 120 mL,并加入血竭粉、珍珠粉、云南白药各 3 g,睡前灌肠,连续 5 d 后停灌 2 d。两组疗程均为 8 周。

1.6 观察指标 ①记录治疗前后 Sutherland DAI^[4] 总分 <2 分为症状缓解;3~5 分为轻度活动;6~10 分为中度活动;11~12 分为重度活动,并计算缓解率。②肠镜表现改变情况 正常黏膜图像计 0 分;轻度病变(血管纹理模糊黏膜充血但无出血)计 3 分;中度病变(黏膜呈颗粒样变化)计 6 分;重度病变(黏膜溃疡并自发性出血)计 9 分。③结肠组织病理改变情况 黏膜固有层无中性白细胞浸润,0 分;固有层有少量中性白细胞(<10 个/HP)浸润,累及少量隐窝;3 分:固有层有明显中性白细胞(10~50 个/HP)浸润,累及 50% 以上隐窝;6 分:固有层有大量中性白细胞(>50 个/HP)浸润,伴隐窝脓肿;12 分:固有层有明显急性炎症伴溃疡形成。④主要症状、体征评分^[6] 记录治疗前后腹泻、脓血便、腹痛、腹胀、肛门灼热、里急后重、充血水肿、糜烂等主要症状、体征,分别按轻、中、重记录 2,4,6 分。⑤采用酶联免疫吸附法检测血清白细胞介素-17,21

(IL-17,IL-21)水平,由南京建成生物科技公司 Elisa 试剂盒,批号 2012017。

1.7 统计学方法 数据分析采用 SPSS 17.0 统计分析软件,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后 Sutherland DAI 评分比较 两组治疗后 Sutherland DAI 均较治疗前下降($P < 0.01$),治疗后观察组低于对照组($P < 0.01$),见表 1。

2.2 两组治疗前后肠镜情况改变比较 两组治疗后结肠镜表现评分均较治疗前下降($P < 0.01$),治疗后观察组低于对照组($P < 0.01$),见表 1。

2.3 两组治疗前后结肠组织病理改变情况比较 两组治疗后肠组织病理改变评分均较治疗前下降($P < 0.01$),治疗后观察组低于对照组($P < 0.01$),见表 1。

表 1 两组治疗前后 Sutherland DAI、肠镜表现及结肠组织病理改变评分比较($\bar{x} \pm s, n = 45$) 分

组别 时间	Sutherland DAI	肠镜表现	结肠组织病理改变
对照 治疗前	7.16 ± 1.95	7.04 ± 2.14	8.17 ± 2.25
治疗后	3.05 ± 1.17 ¹⁾	4.26 ± 1.72 ¹⁾	4.03 ± 2.13 ¹⁾
观察 治疗前	7.13 ± 1.88	6.97 ± 2.08	8.24 ± 2.35
治疗后	1.58 ± 0.94 ^{1,2)}	2.39 ± 1.65 ^{1,2)}	2.72 ± 2.63 ^{1,2)}

注:与治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.01$ (表 2,3 同)。

2.4 两组治疗前后主要症状、体征评分比较 两组治疗后腹泻、脓血便、腹痛、腹胀、肛门灼热、里急后重、充血水肿、糜烂评分均较治疗前下降,观察组治疗后上述各主要症状、体征评分均低于对照组($P < 0.01$),见表 2。

表 2 两组治疗前后主要症状、体征评分比较($\bar{x} \pm s, n = 45$) 分

组别 时间	腹泻	脓血便	腹痛	腹胀	肛门灼热	里急后重	充血水肿	糜烂
对照 治疗前	2.35 ± 0.37	2.41 ± 0.29	2.26 ± 0.43	2.19 ± 0.35	2.04 ± 0.31	1.87 ± 0.33	2.12 ± 0.28	2.41 ± 0.34
治疗后	0.81 ± 0.19 ¹⁾	0.78 ± 0.17 ¹⁾	0.64 ± 0.20 ¹⁾	0.75 ± 0.22 ¹⁾	0.63 ± 0.15 ¹⁾	0.65 ± 0.18 ¹⁾	0.84 ± 0.21 ¹⁾	0.83 ± 0.19 ¹⁾
观察 治疗前	2.37 ± 0.36	2.38 ± 0.28	2.25 ± 0.39	2.22 ± 0.34	2.11 ± 0.30	1.91 ± 0.35	2.15 ± 0.31	2.37 ± 0.35
治疗后	0.49 ± 0.17 ^{1,2)}	0.51 ± 0.16 ^{1,2)}	0.42 ± 0.15 ^{1,2)}	0.45 ± 0.18 ^{1,2)}	0.42 ± 0.14 ^{1,2)}	0.43 ± 0.15 ^{1,2)}	0.52 ± 0.19 ^{1,2)}	0.61 ± 0.17 ^{1,2)}

2.5 两组治疗后缓解率比较 治疗后观察组缓解 31 例,未缓解 14 例,缓解率 68.9%;对照组缓解 20 例,未缓解 25 例,缓解率 44.4%,两组比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。

2.6 两组治疗前后血清 IL-17,IL-21 水平 治疗后两组血清 IL-17,IL-21 水平均较治疗前下降,治疗组

观察组血清 IL-17,IL-21 水平低于对照组($P < 0.01$),见表 3。

3 讨论

长期以来,世界各国专家学者对 UC 的病因病理、治疗等作了较广泛、深入的研究,但直至目前对 UC 的病因病理尚未明了,因此对 UC 的治疗在世界

表3 两组治疗前后血清 IL-17, IL-21 水平 ($\bar{x} \pm s, n=45$)

组别	时间	IL-17	IL-21
对照	治疗前	12.47 ± 1.52	253.7 ± 22.6
	治疗后	10.75 ± 1.16 ¹⁾	227.3 ± 18.9 ¹⁾
观察	治疗前	12.53 ± 1.48	249.4 ± 23.7
	治疗后	9.15 ± 0.83 ^{1,2)}	207.2 ± 19.4 ^{1,2)}

ng·L⁻¹

范围内仍是一个难题,目前缺乏有效的根治方法^[7]。中医中药在对 UC 治疗中起着重要作用。有学者分析了 10 218 例我国 UC 患者的治疗,发现其中采用单纯中医治疗的占 20.1%,采用中西医结合治疗的占 59.1%,中医药的参与共占 79.2%,且由于中医药毒副作用小而多被广大医患接受^[8]。对 2000~2004 年中、西医治疗 UC 的 Meta 分析显示中医治疗方案在溃疡性结肠炎的临床疗效方面优于西医治疗方案^[9]。

中医认为其病位在大肠,涉及脾、肝、肾、肺诸脏。湿热蕴肠,气滞络瘀为基本病机,脾虚失健为主要发病基础,饮食不凋常是主要发病诱因。活动期以标实为主,主要为湿热蕴肠,气血不调^[3]。因此对于活动期湿热蕴肠型患者应以清热化湿,调气行血,以促进溃疡愈合。

愈疡消溃 I 方中苦参、黄连清热燥湿,败酱草清热解毒,消痈排脓,祛瘀止痛;苍术、广藿香芳香化湿。仙鹤草收敛止血,止痢。牛耳枫清热解毒,辣蓼清热解毒、散瘀止血。地锦草清热解毒、凉血止血。牡丹皮清热凉血,芍药缓急止痛,甘草和诸药。全方共奏清热解毒,燥湿化湿,凉血止血之功。愈疡消溃 II 方中苦参、黄连清热燥湿,败酱草清热解毒、消痈排脓、祛瘀止痛。徐长卿疏风解热、行气活血消肿。血竭粉止血生肌、敛疮、定痛。珍珠粉生肌,云南白药活血止痛、解毒消肿。共奏清热燥湿,解毒生肌,敛疮止痛之功。本研究显示,采用愈疡消溃方口服及灌肠治疗活动期轻、中度 UC 患者 8 周后,缓解率 68.9%,优于对照组的 44.4%。治疗后观察组 Sutherland DAI、肠镜表现及肠组织病理改变评分均低于对照组,观察组腹泻、脓血便、腹痛等单项症状低于对照组,提示了愈疡消溃方口服及灌肠治疗活动期轻、中度 UC 患者疗效显著。

Th17 细胞是近来发现的一种不同于 TH₁, TH₂ 细胞的新的辅助性 T 细胞亚群。研究显示活动期 UC 患者外周血中 Th17 细胞数量明显增多^[10],提示 Th17 细胞参与了 UC 患者肠黏膜的免疫炎症性反应过程。Th17 能特异性分泌 IL-17,还能分泌 IL-21, IL-6 及肿瘤坏死因子等。Th17 细胞通过分泌 IL-

17, IL-21 等相关因子所产生的对免疫系统的调节作用及其对促炎因子的诱导作用,介导了肠道炎症反应的发生及黏膜的损伤。研究显示活动期 UC 患者血清中及肠黏膜中 IL-17, IL-21 明显升高,而且随疾病活动度增加而逐渐增强^[11]。本组资料显示治疗后观察组血清 IL-17, IL-21 明显低于对照组,提示了愈疡消溃方能减轻 Th17 细胞介导的炎症反应,减轻了炎症损伤,从而有利于肠黏膜的愈合。

综上,愈疡消溃方口服及灌肠能减轻活动期轻、中度 UC 患者疾病活动程度,能减轻 UC 患者临床症状、体征,促进其进入缓解期,其作用机制可能与减轻 Th17 细胞介导的炎症反应有关。

[参考文献]

- [1] 华云玮,柳文,龚雨萍.健脾清肠法治疗 127 例轻中度活动期溃疡性结肠炎疗效的回顾性分析[J].成都中医药大学学报,2013,36(2):47.
- [2] Wang Y F, Ouyang Q, Hu R W. Progression of inflammatory bowel disease in China [J]. J Dig Dis, 2010, 11(2):76.
- [3] 张声生,李乾乾,沈洪,等.溃疡性结肠炎中医诊疗共识(2009) [J].中国中西医结合杂志,2010,30(5):527.
- [4] 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会.溃疡性结肠炎中西医结合诊疗指南(草案) [J].中国中西医结合消化杂志,2011,19(1):61.
- [5] 丁辉,钱家鸣.5-氨基水杨酸治疗溃疡性结肠炎的研究进展 [J].中国医院用药评价与分析,2008,8(9):714.
- [6] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则[S].北京:中国医药科技出版社,2002:129.
- [7] 柳越冬,陶弘武.慢性非特异性溃疡性结肠炎中西医结合治疗进展 [J].中华中医药学刊,2009,27(5):1002.
- [8] 江学良,王志奎,秦成勇.中国溃疡性结肠炎的研究现状与对策 [J].世界华人消化杂志,2000,8(6):610.
- [9] 杨爱学,江巍.中医药治疗溃疡性结肠炎临床疗效的 Meta 分析 [J].中医杂志,2006,47(4):283.
- [10] Eastaff-Leung N, Mabarrack N, Barbour A, et al. Foxp3 + regulatory T cells, Th17 effector cells, and cytokine environment in inflammatory bowel disease [J]. J Clin Immunol, 2010, 30(1):80.
- [11] 张晓斐,蒋文瑜,于鹏丽,等. Th17 细胞及其相关因子在活动期溃疡性结肠炎患者中的表达及意义 [J].世界华人消化杂志,2013,21(1):19.

[责任编辑 仝燕]