

化毒愈疡方保留灌肠治疗轻、中度溃疡性结肠炎 43 例

吕生辉*, 冯德魁

(海南省中医院, 海口 570203)

[摘要] **目的:**观察化毒愈疡方保留灌肠治疗轻、中度溃疡性结肠炎(UC)的疗效及对血清白细胞介素-1,4,10(IL-1,4,10)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的影响。**方法:**85例活动期轻、中度UC患者随机按数字表法分为对照组42例和观察组43例,另设15例健康对照组。两组均采用柳氮磺吡啶肠溶片和泼尼松片口服治疗。对照组采用美沙拉秦灌肠液,观察组采用化毒愈疡方保留灌肠,每周连续5d后休息2d。两组疗程均为8周。治疗前后进行大肠湿热证和疾病活动度评分,治疗前后结肠镜检查,检测治疗前后血清IL-1,4,10和TNF- α 水平。**结果:**经Ridit分析,观察组综合疗效优于对照组($P < 0.05$);观察组大肠湿热证、结肠镜评分和活动性的Mayo评分低于对照组($P < 0.01$);治疗前两组血清TNF- α 和IL-1水平均明显高于健康对照组($P < 0.01$);IL-4和IL-10水平均显著低于健康对照组($P < 0.01$);治疗后观察组TNF- α 和IL-1水平低于对照组($P < 0.01$),观察组TNF- α 水平与健康对照组比较差异无统计学意义;治疗后观察组IL-4和IL-10水平高于对照组($P < 0.01$)。**结论:**化毒愈疡方保留灌肠治疗轻、中度UC能改善临床症状、控制病情活动,促进黏膜溃疡的愈合,其作用机制可能调节促炎性细胞因子/抑炎性细胞因子平衡,减轻UC肠道的炎症反应有关。

[关键词] 溃疡性结肠炎;化毒愈疡方;灌肠;白细胞介素1;白细胞介素4;白细胞介素10;肿瘤坏死因子- α

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)02-0217-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015020217

Huadu Yuyang Decoction Retention Enema in Treating 43 Cases with Ulcerative Colitis at Mild and Moderate Stage LYU Sheng-hui*, FENG De-kui (*Hospital of Traditional Chinese Medicine in Hainan Province, Haikou 570203, China*)

[Abstract] **Objective:** To observe the curative efficacy of Huadu Yuyang decoction in treating mild and moderate ulcerative colitis (UC) and to investigate its influence on interleukin-1, 4, 10 (IL-1, 4, 10) and tumor necrosis factor- α (TNF- α). **Method:** Eighty-five patients with mild and moderate UC in active stage were randomly divided into control group (42 cases) and observation group (43 cases) by random number table, and another 15 patients were assigned as healthy control. Patients in both groups received orally sulfasalazine enteric-coated tablets and prednisone. Patients in control group received mesalazine enemas, patients in observation group received retention enema of Huadu Yuyang decoction for 5 days in a week. Patients in two groups received 8 weeks of treatment. Scores of syndrome of dampness-heat in large intestine and disease activity were graded, colonoscopy test was detected, and levels of serum IL-1, 4, 10 and TNF- α were detected before and after treatment. **Result:** The clinical effect in observation group was superior to that in control group ($P < 0.05$). The syndrome of dampness-heat in large intestine, colonoscopy scores and the Mayo scores in observation group were less than those in control group ($P < 0.01$). Levels of serum TNF- α and IL-1 were obviously higher ($P < 0.01$), IL-4 and IL-10 levels were significantly lower in two groups than those in healthy control groups before treatment ($P < 0.01$). After treatment, levels of serum TNF- α and IL-1 in observation group were lower than those in control group ($P < 0.01$). There was no statistically significant difference for TNF- α level between observation group and healthy control group. IL-4 and IL-10 levels in observation group were superior to those in control group ($P < 0.01$). **Conclusion:** Huadu Yuyang decoction retention enema could improve clinical symptoms, control activities, and promote the healing of mucosa ulcer in UC patients at mild and moderate stage. Its mechanism may be related to promoting the inflammatory cytokines/suppression of inflammatory cytokines balance and reducing

[收稿日期] 20140916(212)

[通讯作者] *吕生辉, 硕士, 主治医师, 从事肛肠、乳腺、疮疡疾病的临床研究, Tel:18976714036, E-mail: ghwetweyt@163.com

intestinal inflammation of UC.

[Key words] ulcerative colitis; Huadu Yuyang decoction; enema; interleukin-1; interleukin-4; interleukin-10; tumor necrosis factor- α

溃疡性结肠炎(UC)是一种病因尚未完全明确的慢性非特异炎症性疾病,主要以大肠(直肠与结肠)黏膜层与黏膜下层炎症病变为主要特征。目前无根治UC方法,其反复发作,缠绵难愈,并可能癌变,已被世界卫生组织列为现代难治病^[1]。氨基水杨酸类药物和糖皮质激素是目前治疗溃疡性结肠炎的主要化学药物,但存在抵抗性、依赖性、毒副作用等问题^[2]。2012年我国炎症性肠病诊断与治疗的共识意见指出,对于活动期UC的治疗目的是诱导并维持临床缓解及黏膜愈合,防治并发症,改善患者生存质量。在给药途径上强调局部用药治疗的重要性^[3]。

近年来研究显示,中医药治疗UC疗效确切,能够长期维持缓解状态及降低复发率,对于治疗慢性复发型、慢性持续型、激素抵抗及依赖型患者,疗效显著^[1]。化毒愈疡方是我科保留灌肠治疗UC的临床协定方。本研究笔者观察了化毒愈疡方保留灌肠对轻、中度UC患者近期病情活动的控制情况。研究表明各种因子功能和数量的异常和/或致炎性因子与抗炎性因子之间的平衡失调均可导致溃疡性结肠炎的发生,与UC有关的致炎性因子包括白细胞介素-1, 2, 12(IL-1, 2, 12)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等,抗炎性因子如IL-4, 10, 13等^[4]。本研究笔者探讨了化毒愈疡方保留灌肠对UC患者血清IL-1, 4, 10和TNF- α 的影响,以探讨其促溃疡愈合的作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择海南省中医院肛肠科2013年1月—2014年5月85例患者作为研究对象。采用随机按数字表法分为对照组42和观察组各43例。对照组中男24例,女18例;年龄23~64岁,平均(37.5 \pm 10.3)岁;病程1~18年,平均(6.2 \pm 3.7)年;轻度19例,中度23例。观察组中男24例,女19例;年龄20~62岁,平均(37.9 \pm 11.5)岁;病程1~17年,平均(6.7 \pm 4.3)年;轻度22例,中度21例。两组患者年龄、性别、病程、活动严重程度等一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。为了比较溃疡性结肠炎患者血清炎症水平是否异常,及治疗后是否能恢复正常。另选择我院治未病中心的15例性别、年龄与本组资料无统计学差异的受试者作为健康对照组。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照《我国炎症性肠病诊断与治疗的共识意见》^[3],根据临床表现、内镜和病理组织学进行综合分析,在排除感染性和非感染性结肠炎的基础上作出诊断。严重程度分级参照Truelove和Witts分级^[3]标准。UC活动性的参照Mayo评分系统^[3]。

1.2.2 大肠湿热证 参照《溃疡性结肠炎中西医结合诊疗指南》^[5]制定,主证:腹泻黏液脓血便;腹痛或里急后重;肛门灼痛;舌苔黄厚或腻。次证: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诊断且符合大肠湿热证辨证;②病情程度为轻度和中度活动患者;③Mayo评分3~10分;④年龄18~65岁者;⑤取得患者知情同意。

1.4 排除标准 ①病情程度为重度或重度活动的患者;②有严重并发症,如结肠狭窄、肠梗阻、肠穿孔、结肠癌、直肠癌等并发症患者;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克罗恩病、放射性结肠炎、缺血性肠炎、肠易激综合征等肠道炎症性疾病;⑤妊娠,准备妊娠或哺乳期妇女;⑥合并心、脑、肾和造血系统等严重疾病者;⑦精神病患者;⑧严重过敏体质者。

1.5 治疗方法 两组均采用柳氮磺吡啶肠溶片(华润双鹤药业股份有限公司,国药准字H11020818),4~6 g \cdot d⁻¹,分3~4次服用。泼尼松片(浙江仙琚制药股份有限公司,国药准字H33021225),0.75~1 mg \cdot kg⁻¹ \cdot d⁻¹,分次口服。达到症状缓解开始逐渐缓慢减量至停药。轻度患者若疗效不佳可加用激素治疗。对照组采用美沙拉秦灌肠液(福柯博士医药股份有限公司,注册证号:H20100253),2~4 g/次,1次/d,保留灌肠。观察组采用化毒愈疡方,药物组成:白头翁20 g,黄连20 g,苦参30 g,赤芍20 g,乌药20 g,白及30 g,甘草20 g,1剂/d,常规水煎煮2次,浓缩至120 mL,加入青黛5 g,三七粉5 g,珍珠粉3 g,保留灌肠。每周连续5 d后休息2 d。两组疗程均为8周。

1.6 观察指标 ①大肠湿热证评分 分组标准参照《中药新药临床研究指导原则》,根据无、轻、中、重程度分别记录0,1,2,3分。②结肠镜评分标准^[3]

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 1 分;中度病变(黏膜呈颗粒样变化)计 2 分;重度病变(黏膜溃疡并自发性出血)计 3 分。③疾病活动度评分 采用 Mayo 评分系统。④血清 IL-1, 4, 10 和 TNF- α 水平 治疗前后空腹抽静脉血 5 mL,离心分离血清,置 -20 $^{\circ}$ C 冰箱保存待测,采用酶联免疫吸附法检测,试剂盒由南京建成生物科技公司提供,批号 1403016。

1.7 疗效标准^[5] 疾病综合疗效参照《溃疡性结肠炎中西医结合诊疗指南》^[5] 制定,完全缓解:临床症状消失,肠镜复查黏膜病变基本消失或主要症状及肠黏膜病变活动指数总分值降低 $\geq 95\%$ 。显效:临床主要症状明显缓解,肠镜复查黏膜病变明显减轻或主要症状及肠黏膜病变活动指数总分值降低 $\geq 70\%$ 。有效:临床主要症状有所缓解,肠镜复查黏膜病变有所减轻或主要症状及肠黏膜病变活动指数总分值降低 $\geq 30\%$ 。无效:经治疗后临床症状、内镜及病理检查结果均无改善或加重,或主要症状及肠黏膜病变活动指数总分值降低 $< 30\%$ 。

表 2 两组治疗前后大肠湿热证、结肠镜和 Mayo 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of scores of syndrome of dampness-heat, colonoscopy and Mayo before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | 时间 | Mayo | 大肠湿热证 | 结肠镜检查 |
|----|----|-----|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| 对照 | 42 | 治疗前 | 8.21 \pm 2.59 | 14.75 \pm 3.56 | 1.89 \pm 0.51 |
| | | 治疗后 | 4.23 \pm 1.25 ¹⁾ | 7.27 \pm 2.84 ¹⁾ | 0.86 \pm 0.30 ¹⁾ |
| 观察 | 43 | 治疗前 | 8.39 \pm 2.64 | 15.29 \pm 3.68 | 1.85 \pm 0.47 |
| | | 治疗后 | 3.04 \pm 1.16 ^{1,2)} | 4.38 \pm 1.92 ^{1,2)} | 0.50 \pm 0.24 ^{1,2)} |

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

2.3 两组治疗前后血清 IL-1, 4, 10 和 TNF- α 水平比较 治疗前两组血清 TNF- α 和 IL-1 水平均显著高于健康对照组 ($P < 0.01$);IL-4 和 IL-10 水平均明显低于健康对照组 ($P < 0.01$)。治疗后两组血清 TNF- α 和 IL-1 水平下降,观察组 TNF- α 和 IL-1 水平均低于对照组 ($P < 0.01$),治疗后观察组 TNF- α 水平与健康对照组比较差异无统计学意义,IL-1 水平仍然高于健康对照组 ($P < 0.01$)。治疗后两组 IL-4 和 IL-10 水平均比治疗前上升,观察组上升更为显著 ($P < 0.01$);治疗后两组 IL-4 和 IL-10 水平仍然低于健康对照组 ($P < 0.01$),见表 3。

3 讨论

UC 临床表现持续或反复发作的腹泻、黏液脓血便、腹痛、里急后重等,活动期 UC 属“泄泻”、“痢疾”和“肠癖”等病范畴,其病机为湿热滞于大肠,熏蒸肠道,与气血相搏结,气滞血凝,脂膜血络受伤,肠

1.8 统计学方法 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,等级资料采用 Ridit 分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疾病综合疗效比较 经 Ridit 分析,观察组疾病综合疗效优于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组疾病综合疗效比较

Table 1 Comparison of both groups' comprehensive curative effect with cases

| 组别 | 例数 | 完全缓解 | 显效 | 有效 | 无效 |
|----|----|------|----|----|----|
| 对照 | 42 | 12 | 10 | 11 | 9 |
| 观察 | 43 | 17 | 14 | 10 | 2 |

2.2 两组治疗前后大肠湿热证、结肠镜评分和 Mayo 评分比较 治疗后两组大肠湿热证、结肠镜和 Mayo 评分均比治疗前下降 ($P < 0.01$),治疗后观察组大肠湿热证、结肠镜和 Mayo 评分均低于对照组 ($P < 0.01$),见表 2。

道传导失司所致。因此清肠化湿是 UC 活动期的主要治法。

化毒愈疡方以白头翁清热解毒、凉血止痢,黄连、苦参清热、解毒、燥湿,赤芍行瘀、止痛、凉血、消肿,白及收敛止血、消肿生肌,甘草清热解毒、缓急止痛,乌药行气止痛,三七粉止血、散瘀、定痛,青黛清热解毒、凉血消痛,珍珠粉能清热解毒、收敛生肌,共奏清热、解毒、燥湿、消肿、定痛、活血、行气、生肌之功。

UC 病变主要累及肠黏膜和黏膜下层,且多累及远端结肠,因此主张口服结合局部给药的方式,药物保留灌肠治疗 UC 是常用手段,可以避免肝脏代谢的首过效应,避免胃肠消化酶的破坏,这样药物高浓度直达患部,作用及起效迅速,有利创面愈合。系统评价中药保留灌肠治疗溃疡性结肠炎近期疗效显著^[6]。本组资料显示在西医常规治疗的基础上加

表 3 两组治疗前后血清 IL-1, 4, 10 和 TNF- α 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | 时间 | TNF- α | IL-1 | IL-4 | IL-10 |
|------|----|-----|---------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|
| 健康对照 | 15 | - | 63.8 \pm 12.5 | 0.68 \pm 0.27 | 11.85 \pm 2.73 | 21.38 \pm 3.91 |
| 对照 | 42 | 治疗前 | 137.5 \pm 24.8 ¹⁾ | 2.25 \pm 0.64 ¹⁾ | 4.72 \pm 1.16 ¹⁾ | 12.43 \pm 1.76 ¹⁾ |
| | | 治疗后 | 78.3 \pm 17.2 ^{1,2)} | 1.48 \pm 0.35 ^{1,2)} | 7.53 \pm 1.82 ^{1,2)} | 15.57 \pm 2.09 ^{1,2)} |
| 观察 | 43 | 治疗前 | 142.6 \pm 29.3 ¹⁾ | 2.18 \pm 0.59 ¹⁾ | 4.68 \pm 1.21 ¹⁾ | 11.94 \pm 1.82 ¹⁾ |
| | | 治疗后 | 60.3 \pm 15.9 ^{2,3)} | 1.04 \pm 0.33 ^{1,2,3)} | 9.79 \pm 1.96 ^{1,2,3)} | 17.62 \pm 2.14 ^{1,2,3)} |

注:与健康对照组比较¹⁾ $P < 0.01$;与本组治疗前比较²⁾ $P < 0.01$;与对照组治疗后比较³⁾ $P < 0.01$ 。

用化毒愈疡方灌肠后患者大肠湿热证、结肠镜评分和 Mayo 评分低于对照组,提示了化毒愈疡方的使用更有利于改善活动期 UC 患者临床症状、抑制病情的活动,促进黏膜溃疡的愈合。

TNF- α 是被公认为介导 UC 的细胞因子,能与炎症细胞相互作用,导致肠组织内各种炎症细胞浸润,加重肠黏膜的炎症反应;TNF- α 能通过促进释放血小板活化因子、生成白三烯和氧自由基、诱导一氧化氮合成,产生大量一氧化氮引起细胞损伤^[7]。IL-1 可促进血管内皮白细胞黏附分子表达,趋化炎症细胞进入肠道病变部位,从而引起炎症反应和组织破坏,其 mRNA 表达与 UC 的严重程度呈正相关^[8]。IL-4 由活化的 Th2 细胞和肥大细胞产生,能抑制单核巨噬细胞分泌氧自由基,能抑制前列腺素 E2 和 IL-8 的分泌,其在抑制和消除肠道炎症反应中起重要作用^[9]。IL-10 下调活化的单核细胞和巨噬细胞转录分泌促炎细胞因子,能抑制中性粒细胞及巨噬细胞的趋化性,减少其向炎症部位聚集,同时 IL-10 可抑制单核/巨噬细胞、中性粒细胞、嗜酸细胞产生促炎性细胞因子如 TNF- α , IL-1 α , IL-1 β , IL-6 等,其在调节肠道免疫平衡中起着重要作用^[10]。

本研究显示治疗前两组 TNF- α 和 IL-1 水平均显著高于健康对照组,IL-4 和 IL-10 水平均明显低于健康对照组,说明了 UC 活动期患者促炎性细胞因子和抑炎性细胞因子表达水平不一致,存在细胞因子网络的平衡失调,这与既往的报道是一致的。治疗后观察组 TNF- α 和 IL-1 水平低于对照组,IL-4 和 IL-10 水平高于对照组,其中 TNF- α 水平基本正常,提示了化毒愈疡方的使用抑制了促炎性细胞因子的表达,促进了抑炎性细胞因子表达,对促炎性细胞因子/抑炎性细胞因子的平衡有调节作用,因而

能减轻 UC 肠道的炎症反应,促进溃疡的愈合。

[参考文献]

[1] 王新月,王建云. 溃疡性结肠炎中医药治疗的关键问题与优势对策[J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(2): 263-267.

[2] 谢梦姣. 葛根芩连汤加味保留灌肠对湿热型溃疡性结肠炎的治疗作用观察及护理体会[J]. 广州中医药大学学报, 2013, 30(4): 491-494.

[3] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 我国炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012年·广州)[J]. 内科理论与实践, 2013, 8(1): 61-75.

[4] 魏思忱,李春英. 细胞因子与溃疡性结肠炎治疗的研究进展[J]. 国际消化病杂志, 2008, 28(5): 380-382.

[5] 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): 61-69.

[6] 朱向刚,周滔,陈詒. 中药保留灌肠治疗溃疡性结肠炎疗效的系统评价[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2012, 20(1): 35-37.

[7] 龙惠,蒋芳,严莉,柯诗文,等. 溃疡性结肠炎相关基因及细胞因子的研究进展[J]. 中国医药科学, 2012, 2(9): 60-63.

[8] 张学兰. 溃疡性结肠炎患者血清促炎因子与抗炎因子的表达及其关系[J]. 山东医药, 2014, 54(5): 54-55.

[9] 郝丽君,唐文君,郑荣娟. 谷氨酰胺颗粒灌肠对溃疡性结肠炎患者 IFN- γ , IL-4, IL-8 的影响及疗效观察[J]. 中华医院感染学杂志, 2011, 21(22): 4742-4744.

[10] Castro-Santos P, Suarez A, Mozo L, et al. Association of IL-10 and TNF- α genotypes with ANCA appearance in ulcerative colitis [J]. Clin Immunol, 2007, 122(1): 108-114.

[责任编辑 何希荣]