

愈肠煎保留灌肠联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎 60 例

宁玉凤^{*}, 杨翠兰, 曹生海
(青海省中医院, 西宁 810000)

[摘要] **目的:**观察愈肠煎保留灌肠配合美沙拉嗪治疗(大肠湿热证)溃疡性结肠炎(UC)的临床疗效及对血清白介素(IL)-17,IL-21的影响。**方法:**将120例UC患者随机按数字表法分为对照组和综合组各60例。对照组给予美沙拉嗪肠溶片,1g/次,4次/d,吞服勿咀嚼。综合组在对照组治疗的基础上加用愈肠煎,1次/d,保留灌肠。两组疗程均为4周。进行治疗前后Baron内镜评分法评分;采用肠黏膜病变活动指数(Sutherland DAI)对疾病严重程度与活动度进行评价;记录治疗前后主要症状、体征;进行治疗前后炎症性肠病问卷(IBDQ)评分;检测治疗前后血清IL-17,IL-21水平。**结果:**综合组临床疗效总有效率为90%,对照组为76.67%,综合组优于对照组($P < 0.05$);综合组Baron评分和Sutherland DAI疾病活动性指数评价均低于对照组($P < 0.01$);综合组腹泻、脓血便、腹痛和腹胀评分均低于对照组($P < 0.01$);综合组IBDQ量表肠道症状、全身症状、情感能力及社会能力评分及总分均高于对照组($P < 0.01$);治疗后两组血清IL-17,IL-21水平均较治疗前下降($P < 0.01$),综合组血清IL-17,IL-21水平均低于对照组($P < 0.05$)。**结论:**愈肠煎保留灌肠联合美沙拉嗪治疗(大肠湿热证)溃疡性结肠炎能减轻症状,控制疾病活动,临床疗效优于单纯美沙拉嗪,其作用机制可能与调节炎症因子有关。

[关键词] 溃疡性结肠炎;愈肠煎;保留灌肠;白介素-17;白介素-21

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)13-0199-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015130199

Effect of Retention Enema of Yuchang Decoction Combined Mesalazine in Treating 60 Patients with Ulcerative Colitis NING Yu-feng^{*}, YANG Cui-lan, CAO Sheng-hai (Qinghai Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xining 810000, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the curative effect of retention enema of Yuchang decoction combined mesalazine in treating ulcerative colitis (UC) of large intestinal dampness-heat syndrome, and to investigate its influence on interleukin (IL)-17 and IL-21. **Method:** One hundred and twenty patients with UC were randomly divided into the control group and the combined group of 60 patients each. The patients in the control group received 1 g mesalazine enteric-coated tablets quartic daily. Based on the treatment of the control group, patients in the combined group added retention enema of Yuchang decoction combined with mesalazine once daily. The patients in two groups received a 4-week period of treatment. Before and after treatment, colonoscopy was performed and the examinations were assessed by Baron scoring method and Sutherland DAI. Before and after treatment, the main signs and symptoms were scored. The quality of life in inflammatory bowel disease (IBD) was evaluated by IBD questionnaire (IBDQ). The levels of serum IL-17, IL-21 were detected. **Result:** The total effective rate in the combined group was 90%, which was superior to that of 76.67% in the control group ($P < 0.05$). Baron scores and Sutherland DAI scores of the combined group were lower than those in the control group ($P < 0.01$). The scores of diarrhea, bloody purulent stool, stomachache, and abdominal distension in the combined group were lower than those in the control group ($P < 0.01$). IBDQ scores including intestinal tract symptom, constitutional symptom, emotional capability, and social competence of the combined group were higher than those of the control group ($P < 0.01$). After treatment, the levels of serum IL-17 and IL-21 of two groups decreased ($P < 0.01$), while the results were lower in the combined group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Using retention enema of Yuchang decoction combined with mesalazine could alleviate symptom and control disease activity in treating UC of large intestinal dampness-heat syndrome. Its effect is better than using mesalazine alone.

[收稿日期] 20140105(105)

[通讯作者] *宁玉凤,主治医师,从事中医内科脾胃病方面的研究,Tel:13897580705,E-mail:mingyufeng98@126.com

The mechanism may be related to regulating inflammatory factors.

[Key words] ulcerative colitis; Yuchang decoction; retention enema; interleukin-17; interleukin-21

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 是一种非特异性炎症性肠炎, 治愈难度较大, 易复发, WHO 将其列为现代难治病之一^[1]。祖国医学将 UC 归为“泄泻”、“痢疾”和“久痢”等范畴, 认为病位在大肠, 但涉及肝、脾、肾、肺诸脏器。临床表现为腹泻、黏液脓血便、腹痛、里急后重, 目前仍无特效药物。现代医学治疗具有起效快、近期缓解率高等优点, 如采用抗生素配合止血、止泻下和保护肠黏膜等疗法, 但长期用药不良反应增多, 且停药后易反复^[2]。中医药治疗本病, 具有辨证灵活、疗效显著、副作用小等特点, 但存在偏倚性等严重情况。目前中西医结合治疗 UC 的疗效好于单纯的西药或中药治疗。

中药保留灌肠源于传统医学“内病外治”原则, 是目前中药治疗本病的一种较佳的给药途径; 该方法使药物直达大肠患处, 增加了药物在肠道患处的保留及作用时间, 达到提高临床疗效的目的; 愈肠煎是本院治疗 UC 的协定灌肠方, 具有清热燥湿、活血祛瘀、敛疮生肌之功。本研究观察了愈肠煎保留灌肠联合美沙拉嗪肠溶片内服治疗 UC 的临床疗效, 并探讨其对血清白介素-17, 21 (IL-17, IL-21) 的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 120 例 UC 患者来源于 2012 年 5 月—2014 年 10 月间青海省中医院门诊及病区, 采取随机按数字表法分为对照组和综合组各 60 例。综合组男 33 例, 女 27 例; 年龄 22 ~ 65 岁, 平均 (41.4 ± 7.5) 岁; 病程 1 ~ 20 年, 平均 (9.2 ± 7.1) 年; 病情程度: 轻度 29 例, 中度 31 例; 初发 12 例, 复发 48 例。对照组男 39 例, 女 21 例; 年龄 25 ~ 63 岁, 平均 (43.9 ± 8.2) 岁; 病程 1 ~ 24 年, 平均 (8.8 ± 6.5) 年; 病情程度: 轻度 22 例, 中度 38 例; 初发 15 例, 复发 45 例。两组患者性别、年龄、病程等方面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《溃疡性结肠炎中西医结合诊疗指南(草案)》^[3] 规定, 根据临床典型症状、结合结肠镜检查 and 双对比钡剂灌肠检查或病理检查确诊。严重程度分级参照 Truelove 和 Witts 标准^[3]。重度: 腹泻 ≥ 6 次/d, 伴明显黏液性血便, 脉搏 > 90 次/min, 体温 > 37.5 °C, 血红蛋白 (Hb) < 100 g·L⁻¹, 红细胞沉降率 (ESR) > 30 mm·h⁻¹。轻

度: 腹泻 < 4 次/d, 便血轻或无, 无发热、脉搏加快或贫血, ESR 正常; 中度: 介于轻度和重度之间; 肠黏膜病变活动性指数 (即 Sutherland DAI 疾病活动指数) 总分 < 2 分计为症状缓解, 3 ~ 5 分计为轻度活动, 6 ~ 10 分计为中度活动, 11 ~ 12 分计为重度活动。

1.2.2 大肠湿热证辨证标准^[3] 主证: 腹泻黏液脓血便, 腹胀痛或里急后重, 肛门灼痛, 舌苔黄厚或腻。次证: 身热, 口苦口干, 小便短赤, 脉濡数或滑数。

1.3 纳入标准 ①符合上述西医诊断标准; ②疾病处于活动期, 即肠黏膜病变活动指数 (Sutherland DAI) 3 ~ 12 分; ③符合轻度、中度患者; ④中医辨证为大肠湿热证; ⑤年龄 18 ~ 65 岁; ⑥并签署患者的知情同意书。

1.4 排除标准 ①病情为急性暴发型或重度患者; ②细菌性痢疾、阿米巴痢疾、肠结核等特异性感染性结肠炎; ③有严重的并发症, 大出血、肠梗阻、中毒性巨结肠和癌变等; ④合并心、肾、脑和造血系统等严重疾病、精神病患者; ⑤其他激素依赖或抵抗患者; ⑥治疗期间不遵守医嘱患者; ⑦药物或其他过敏体质患者。

1.5 治疗方法 对照组采用美沙拉嗪肠溶片 (葵花药业集团, 国药准字 H19980148), 吞服勿咀嚼, 1 g/次, 4 次/d; 综合组在对照组治疗的基础上采用愈肠煎治疗, 药物组成: 黄柏 10 g, 苦参 15 g, 苍术 10 g, 白及 10 g, 制乳香 10 g, 制没药 10 g; 将药液浓煎至 120 mL, 保留灌肠, 1 次/d, 每周连续 5 d, 休息 2 d, 再进行下 1 个疗程。两组疗程均为 4 周。治疗期间忌食生冷油腻、辛辣之品, 禁烟酒等。

1.6 观察指标

1.6.1 肠镜检测评分 采用 Baron 法^[4], 正常黏膜图像记 0 分; 轻度病变 (血管纹理模糊黏膜充血但无出血) 记 3 分; 中度病变 (黏膜呈颗粒样变化, 中度接触性出血) 记 6 分; 重度病变 (黏膜溃疡并自发性出血) 记 9 分。治疗前后各评价 1 次。

1.6.2 疾病严重度与活动度评估 采用记录治疗前后黏膜病变活动性指数 (Sutherland DAI), 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。

1.6.3 主要症状、体征评分^[3] 记录治疗前后腹泻、

脓血便、腹痛、腹胀等主要症状、体征,主要症状分级记录:完全缓解,记 0 分;症状轻微,不影响日常生活,记 1 分;症状中等,部分影响日常生活,记 2 分;症状严重,影响到日常生活,难以坚持工作,记 3 分。

1.6.4 生活质量评价 采取炎症性结肠病问卷 (IBDQ)^[5],包括 32 个定性和半定量,检测患者生活 4 个方面:即肠道症状(10 个),全身症状(5 个),情感能力(12 个),社会能力(5 个)。分值 32~224,总分越高,表示生活质量越好。

1.6.5 检测血清 IL-17,IL-21 水平 采用酶联免疫吸附法检测,试剂盒由南京建成生物公司提供,批号 201201,治疗前后各检测 1 次。

1.7 疗效标准 参照《溃疡性结肠炎中西医结合诊疗指南(草案)》^[3]标准。完全缓解:临床症状消失,肠镜检查黏膜大致正常;显效:临床主要症状明显缓解,肠镜复查黏膜病变明显减轻;有效:临床主要症状有所缓解,肠镜复查黏膜病变有所减轻;无效:经治疗后临床症状、肠镜检查无改善。

总有效率 = (完全缓解 + 显效 + 有效) / 总例数 × 100%

1.8 统计学方法 采用 SPSS 16.0 统计分析软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 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 两组临床疗效比较 综合组临床疗效总有效率为 90%,对照组为 76.67%,综合组优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组治疗前后 Baron 评分和 Sutherland DAI 病变活动指数比较 治疗后两组 Baron 和 Sutherland

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison of clinical efficacy in the two group

组别	完全缓解	显效	有效	无效	总有效率
	/例	/例	/例	/例	/%
对照	14	20	12	14	76.67
综合	19	22	13	6	90.00 ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

DAI 病变活动性指数评分均比治疗前下降($P < 0.01$),综合组的 Baron 评分和 Sutherland DAI 病变活动指数评分明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 2。

表 2 两组治疗前后 Baron 评分和 Sutherland DAI 病变活动性指数比较($\bar{x} \pm s, n = 60$)

Table 2 Comparison of Baron score and Sutherland DAI before and after treatment ($\bar{x} \pm s, n = 60$)

组别	时间	Baron	Sutherland DAI
		score	score
对照	治疗前	7.03 ± 2.25	7.33 ± 2.66
	治疗后	3.91 ± 1.85 ¹⁾	3.11 ± 1.52 ¹⁾
综合	治疗前	6.97 ± 2.59	7.25 ± 2.04
	治疗后	2.30 ± 1.44 ^{1,2)}	1.55 ± 1.27 ^{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 3~5 同)。

2.3 两组治疗前后主要症状、体征评分比较 治疗后两组腹泻、脓血便、腹痛和腹胀评分均比治疗前明显下降,综合组治疗后上述指标评分均低于对照组($P < 0.01$),见表 3。

2.4 两组治疗前后 IBDQ 评分比较 治疗后两组 IBDQ 各维度评分及总分均比治疗前显著升高,综合组治疗后 IBDQ 各维度评分及总分均高于对照组($P < 0.01$),见表 4。

表 3 两组治疗前后主要症状、体征评分比较($\bar{x} \pm s, n = 60$)

Table 3 Comparison of the score of symptoms and signs before and after treatment ($\bar{x} \pm s, n = 60$)

组别	时间	腹泻	脓血便	腹痛	腹胀
		score	score	score	score
对照	治疗前	2.12 ± 0.66	2.27 ± 0.51	2.29 ± 0.40	2.79 ± 0.44
	治疗后	0.77 ± 0.31 ¹⁾	0.75 ± 0.30 ¹⁾	0.69 ± 0.31 ¹⁾	0.75 ± 0.29 ¹⁾
综合	治疗前	2.22 ± 0.72	2.19 ± 0.37	2.34 ± 0.34	2.67 ± 0.49
	治疗后	0.39 ± 0.31 ^{1,2)}	0.41 ± 0.22 ^{1,2)}	0.32 ± 0.18 ^{1,2)}	0.32 ± 0.27 ^{1,2)}

2.5 两组治疗前后血清 IL-17 和 IL-21 水平比较 治疗后两组血清 IL-17 和 IL-21 均比治疗前下降,综合组治疗后 IL-17 和 IL-21 均低于对照组治疗后水平($P < 0.01$),见表 5。

2.6 综合组典型病例治疗前后病理切片比较 治疗后该病例黏膜下溃疡点和出血点比治疗前明显减少,见图 1。

3 讨论

一直以来,国内外学者专家对 UC 的病因、病机及其治疗等进行了较为广泛深入的研究,但是 UC 的病因病机目前尚不明确。中医学认为该病与饮食不节,外感时邪,情志失调所致,其病位在大肠,主要发病基础为脾虚失健,发病诱因为饮食不调,导致湿热蕴肠、气滞络瘀,日久正气损耗,可损伤脾、胃、肾

表 4 两组治疗前后 IBDQ 评分比较 ($\bar{x} \pm s, n = 60$)

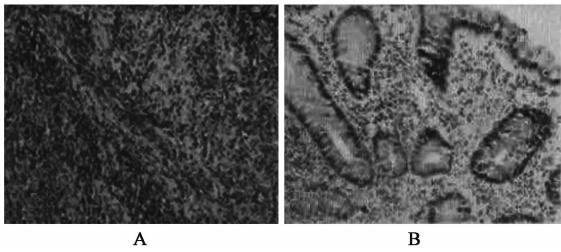
Table 4 Comparison of IBDQ score before and after treatment in two groups ($\bar{x} \pm s, n = 60$)

组别	时间	肠道症状	全身症状	情感能力	社会能力	总分
对照	治疗前	35.7 ± 5.44	21.1 ± 3.76	33.3 ± 6.21	17.9 ± 3.09	99.6 ± 32.3
	治疗后	52.7 ± 6.88 ¹⁾	28.5 ± 4.65 ¹⁾	50.1 ± 8.11 ¹⁾	31.2 ± 4.15 ¹⁾	152.2 ± 41.15 ¹⁾
综合	治疗前	34.1 ± 6.33	22.4 ± 3.73	34.4 ± 7.81	16.6 ± 3.63	98.2 ± 27.3
	治疗后	61.4 ± 8.22 ^{1,2)}	32.7 ± 5.45 ^{1,2)}	59.9 ± 9.23 ^{1,2)}	39.3 ± 4.27 ^{1,2)}	180.4 ± 35.7 ^{1,2)}

表 5 两组治疗前后血清 IL-17 和 IL-21 水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 60$)

Table 5 Comparison of serum IL-17, IL-21 level before and after treatment ($\bar{x} \pm s, n = 60$)

组别	时间	IL-17	IL-21
对照	治疗前	14.52 ± 2.21	269.25 ± 30.97
	治疗后	11.56 ± 2.33 ¹⁾	231.49 ± 21.27 ¹⁾
综合	治疗前	14.79 ± 2.68	260.31 ± 29.43
	治疗后	9.13 ± 1.65 ^{1,2)}	212.52 ± 25.44 ^{1,2)}



A. 治疗前黏膜下可见大小不等的溃疡点和出血点; B. 治疗后黏膜下溃疡点和出血点明显减少

图 1 综合组治疗前后肠黏膜病理组织变化比较 (HE, ×100)

Fig. 1 Comprehensive treatment group pathological changes compared both times (HE, ×100)

等脏器,形成湿、热、积、瘀、虚的病机特点^[1,6]。本病在活动期以标实为主,表现为湿热瘀积于大肠,导致气血不调,因此,当治以清热祛湿,活血行气之法。

愈肠煎方中黄柏清热燥湿、泻火解毒,具有抗菌止痢功效;苦参泻火清热、祛湿利尿,有收敛止血消炎作用;乳香行气止痛、消肿生肌,没药散血祛瘀、消肿定痛。苍术健脾燥湿;白及收敛止血、消肿生肌。全方共奏清热燥湿、活血祛瘀、去腐敛疮生肌之功。中药保留灌肠可使药物直达病变部位而发挥作用,对肠黏膜起到直接的修复作用,可较快促进炎症吸收和溃疡愈合,药物刺激还能扩张肠黏膜的血管,促进局部血液和淋巴循环^[7]。

从临床结果显示,治疗后综合组临床总有效率为 90%,高于对照组的 76.67%;Baron 评分和 Sutherland DAI 病变活动性指数评分均低于对照组;腹泻、脓血便、腹痛和腹胀评分均低于对照组。提示

了中西药联合干预措施能显著减轻临床症状,体征、促进溃疡的愈合、降低病变活动性指数,临床疗效优于单纯西药治疗。

UC 多发于中青年,病程漫长、易复发及并发症较多,因此容易影响患者的情感和社会能力,目前对 UC 患者生活质量越来越受到的关注^[3]。IBDQ 量表是炎症性肠病特异量表,其检查的准确性、可信度和反应度均良好,被广泛用于 UC 患者生活质量的评价^[3,5]。本研究显示治疗后综合组 IBDQ 量表 4 个维度,肠道症状、全身症状、情感能力和社会能力记分及总分均显著升高,且中西药结合治疗高于单纯西药治疗,表明中医药干预措施对 UC 患者生活质量具有明显的改善作用。

研究认为 UC 与大肠黏膜的免疫调节功能异常、炎症介质的增多等有关^[8-9]。研究表明 UC 患者外周血中 Th17 细胞明显增多^[10],提示 Th17 细胞可能参与了 UC 的炎症反应过程。Th17 细胞能特异性分泌 IL-17,IL-21 及肿瘤坏死因子等。研究显示 UC 患者血清中 IL-17,IL-21 明显升高^[11]。IL-17 可以调控促炎症基因的表达,IL-17 的促炎症作用在 IL-17 RA 受体,在 TRAF6 及 ACT1 的协助下完成,因此,溃疡性结肠炎患者血清的 IL-17 RA,TRAF6,ACT1 水平也可能较正常情况下升高^[12]。IL-21 可以诱导肠道黏膜淋巴细胞增殖,分泌高溶度的促炎症介质 TNF- α ,IFN- γ 等,后者参与肠黏膜的炎症损伤^[14]。本研究显示综合组治疗后血清 IL-17,IL-21 明显低于对照组,因此愈肠煎联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎的作用机制可能与其抑制患者血清 IL-17,IL-21 有关。

综上,愈肠煎灌肠联合美沙拉嗪可以显著有效缓解 UC 患者临床症状、体征,改善其生活质量,减轻炎症反应,是临床可供选择的中西医结合治疗 UC 的有效方法。

[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] 张文新,谭晓梅,胡元利,等. 香连丸有效部位对小鼠急性溃疡性结肠炎的治疗作用[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(12):170-173.
- [3] 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):61-65.
- [4] Baron J H, Connell A M, Lennard-Jones J E. Variation between observers in describing mucosal appearances in proctocolitis [J]. Br Med J,1964,1:89-92.
- [5] 周璐,陆星华. 炎症性肠病患者的健康相关生存质量[J]. 中华内科杂志,2004,43(5):392-394.
- [6] 中华中医药学会脾胃病分会. 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):527-532.
- [7] 贾克良,辛学知. 自拟中药方保留灌肠治疗慢性放射性直肠炎疗效观察[J]. 北京中医药,2014,33(10):754-756.
- [8] 罗世英,周乐,吕小华,等. 白花蛇舌草总黄酮对实验性溃疡性结肠炎的作用及免疫学机制研究[J]. 中国中药杂志,2014,39(5):896-900.
- [9] 吴华君,陈哉考. 固肠止泻丸联合维柳芬对溃疡性结肠炎患者血清 IL-2, IL-8 的影响及疗效观察[J]. 辽宁中医杂志,2014,41(3):462-464.
- [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):80-89.
- [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):19-26.
- [13] 张萌,李楠,吴凯,等. IL-17F 与溃疡性结肠炎的研究进展 [J]. 中华临床医师杂志,2014,8(22):4082-4085.
- [14] Monteleone G, Monteleone I, Fina D, et al. Interleukin-21 enhances T-helper cell type 1 signaling and interferon-gamma production in Crohn's disease [J]. Gastroenterol,2005,128(3):687-694.

[责任编辑 何希荣]