

化毒愈肠方内服和灌肠治疗溃疡性结肠炎的疗效及对血清 IL-22 和 IL-23 的影响

赵新芳*, 甘霞, 林红, 周云

(石河子大学医学院第一附属医院, 新疆石河子 832008)

[摘要] **目的:**观察化毒愈肠方内服和灌肠治疗溃疡性结肠炎(UC)湿热内蕴证的疗效及其作用机制的探讨。**方法:**将 96 例 UC 患者按照数字表法将受试者随机分为治疗组和对照组各 48 例;对照组采用柳氮磺吡啶肠溶片口服, $4\text{ g}\cdot\text{d}^{-1}$, 4 次/d; 曲安西龙片口服, $10\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$, 3 次/d; 治疗组在对照组治疗的基础上采取化毒愈肠方内服和灌肠治疗, 内服方, 1 剂/d, 2 次/d; 灌肠方, 100 mL/次, 3 h/次, 1 次/2 d; 两组疗程均为 8 周。比较两组治疗前后中医症状、病理积分、结肠镜积分和 Southerland 疾病活动指数; 分析两组治疗后的治疗效果; 检测两组治疗前后血清白细胞介素(IL)-22 和 IL-23 水平。**结果:**治疗组临床总有效率为 97.92%, 对照组为 81.25%, 治疗组优于对照组($P < 0.05$); 治疗组治疗后各项中医症状评分、病理积分、结肠镜积分和 Southerland 疾病活动指数评分均明显低于对照组($P < 0.01$); 治疗后治疗组患者血清 IL-22 和 IL-23 水平均明显低于对照组, 比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。**结论:**化毒愈肠方内服和灌肠治疗 UC 湿热内蕴证可明显降低患者中医症状和 Southerland 疾病活动指数积分, 改善病理和结肠情况, 提高临床疗效, 其作用机制可能与降低血清 IL-22 和 IL-23 水平相关, 值得进一步探讨。

[关键词] 化毒愈肠方; 灌肠; 溃疡性结肠炎; 湿热内蕴证; 白细胞介素-22; 白细胞介素-23

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)04-0178-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016040178

Curative Effect of Huadu Yuchang Decoction in Treating Ulcerative Colitis by Oral Administration and Enema Method as Well as Influences on Serum IL-22 and IL-23

ZHAO Xin-fang*, GAN Xia, LIN Hong, ZHOU Yun

(The First Affiliated Hospital of Medical College of Shihezi University, Shihezi 832008, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the curative effect of Huadu Yuchang decoction in treating ulcerative colitis (UC) of dampness-heat type by oral administration and enema method and investigate its mechanism of action. **Method:** Ninety-six patients of UC were randomly divided into treatment group and control group, 48 cases in each group. The patients in control group orally took sulfasalazine enteric-coated tablets ($4\text{ g}\cdot\text{d}^{-1}$, *qid*) and triamcinolone tablets ($10\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$, *tid*). On the basis of the control treatment, the patients in treatment group also received Huadu Yuchang decoction by oral administration (1 dose/d, *bid*) and enema method (100 mL/time, 3 h/time, once/2 d). The treatment course was 8 weeks for both groups. Traditional Chinese medicine symptoms, pathological scores, colonoscopy scores and Southerland disease activity indexes were compared before and after treatment in 2 groups. The curative effects after treatment were analyzed in 2 groups. Serum levels of interleukin-22 (IL-22) and interleukin-23 (IL-23) were detected before and after treatment in both groups. **Result:** The total effective rate was 97.92% in treatment group, higher than 81.25% in control group ($P < 0.05$). Traditional Chinese medicine symptom scores, pathological scores, colonoscopy scores and Southerland disease activity indexes

[收稿日期] 20150623(192)

[基金项目] 新疆兵团科技攻关计划课题(2011BA053)

[通讯作者] * 赵新芳, 硕士, 副主任医师, 从事临床中医内科脾胃病的工作, Tel: 13899509220, E-mail: zzzj70@126.com

in treatment group were significantly lower than those in control group ($P < 0.01$). Serum levels of IL-22 and IL-23 in treatment group were significantly lower than those in control group, with statistically significant differences ($P < 0.01$). **Conclusion:** Huadu Yuchang decoction treating UC of dampness-heat type by oral administration and enema method could reduce Traditional Chinese medicine symptom scores and Southerland disease activity indexes, improve the pathological and colon conditions, and increase the clinical efficacy. Its action mechanism may be associated with reducing serum levels of IL-22 and IL-23, which is worthy of further discussion.

[Key words] Huadu Yuchang decoction; enema method; ulcerative colitis; dampness-heat type; interleukin 22; interleukin 23

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 为临床消化内科多见病种, 治疗难度大, 且容易复发; 该病临床以腹泻、腹痛、里急后重以及黏液血便为其主要表现; 研究证实, UC 是结直肠癌较为明确的病因之一, 调查显示溃疡性结肠炎相关性结直肠癌的发病率约占结直肠癌的 1% ~ 2%^[1]; 因此, 如何有效治愈 UC, 防止其发生癌变具有重要的临床意义。当前, 西医临床治疗 UC 常采取皮质类固醇激素、氨基水杨酸类以及免疫调节剂治疗; 其治疗优势在于能及时缓解症状和控制炎症, 但上述药物存在长期应用副反应较多, 且停药易复发^[2]。而中医治疗 UC 在维持缓解以及预防复发优势明显, 且对免疫抑制剂、水杨酸类治疗无效者, 采取中医药治疗仍可取得较为满意疗效^[3]。化毒愈肠方是笔者根据《素问病机气宜保命集》治疗痢疾古方“芍药汤”并结合长期临床实践化裁而定, 功用清热解毒、凉血止痢、消肿生肌, 本研究探讨了化毒愈肠方内服和灌肠对 UC 湿热内蕴证的疗效以及对血清白细胞介素 (IL)-22 和 IL-23 水平的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本组研究采集病例 96 例, 均为石河子大学医学院第一附属医院消化科 2012 年 12 月—2014 年 12 月住院及门诊部进行治疗的溃疡性结肠炎患者; 按照数字表法将受试者随机分为治疗组和对照组各 48 例; 治疗组中男性 27 例, 女性 21 例; 年龄 22 ~ 60 岁, 平均 (43.81 ± 5.57) 岁; 病程 5.5 ~ 9 年, 平均 (7.44 ± 1.25) 年; 病情中度 31 例, 重度 17 例。对照组中男性 25 例, 女性 23 例; 年龄 21 ~ 59 岁, 平均 (42.97 ± 5.21) 岁; 病程 6 ~ 10 年, 平均 (7.56 ± 1.33) 年; 病情中度 29 例, 重度 19 例。两组患者间在性别、年龄、病程以及病情一般资料比较, 差别无统计学意义, 两组均具有可比性。

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], 综合临床表现、结肠

镜检查 and 钡剂灌肠或病理学检查拟定。①临床表现: 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。病程多为 4 ~ 6 周; 可有关节、皮肤、眼、口及肝胆肠外表现; ②结肠镜检查: 病变多从直肠开始, 呈连续性、弥漫性分布, 可分为常见黏膜改变、病变明显处改变和缓解期改变, 3 项中至少 1 项和黏膜活检支持, 可诊断本病; ③钡剂灌肠检查: 可见黏膜和肠管、肠壁改变; ④黏膜组织学检查: 分为活动期和缓解期不同表现, 可见固有膜、隐窝、黏膜表层的改变及潘氏细胞化生, 病情程度分轻度、中度和重度; 轻度: 患者腹泻 < 4 次/d, 便血轻或无, 无发热、脉搏加快或贫血, 红细胞沉降率正常; 重度: 腹泻 > 6 次/d, 伴明显黏液血便, 体温 > 37.5 °C, 脉搏 > 90 次/min, 血红蛋白 (Hb) < 100 g·L⁻¹, 红细胞沉降率 > 30 mm·h⁻¹; 中度: 介于轻度和重度之间。

1.2.2 湿热内蕴证诊断标准 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》制定。主证: 腹泻, 腹痛灼热, 脓血便, 里急后重, 发热; 次证: 肛门灼热, 溲赤, 舌红苔黄腻, 脉滑数或濡数。

1.3 纳入标准 ①符合上述溃疡性结肠炎西医诊断者; ②符合湿热内蕴证诊断者; ③年龄 21 ~ 60 岁; ④病情分级为中、重度; ⑤病程为 5 ~ 10 年; ⑥患者知情同意, 且签署协议书。

1.4 排除标准 ①确诊为细菌性痢疾、克隆氏病、肠结核、血吸虫病、放射性肠炎以及缺血性结肠炎等疾病; ②有严重并发症, 如肠梗阻、肠穿孔、结直肠癌等疾病; ③合并肝、肾、内分泌和造血系统严重疾病; ④药物过敏或过敏体质者; ⑤妊娠、准备妊娠或哺乳期妇女; ⑥精神疾病患者。

1.5 治疗方法 对照组采用柳氮磺吡啶肠溶片 (上海中西三维药业有限公司, 国药准字 H31020450) 活动期 4 g·d⁻¹, 4 次/d, 缓解期 2 g·d⁻¹, 2 次/d, 口服; 曲安西龙片 (天津天药药业股份有限公司, 国药准字 H10960056), 10 mg·d⁻¹, 3 次/d, 口服; 以

上药物根据病情程度和耐受情况,调整药物用量。治疗组在对照组治疗的基础上采取化毒愈肠方内服和灌肠治疗。内服方组成:马齿苋 15 g,白芍 10 g,当归 15 g,黄连 15 g,木香 6 g,黄芩 15 g,肉桂 9 g,葛根 15 g,山楂 10 g,延胡索 10 g,甘草 9 g;1 剂/d,常规水煎煮 2 次,分早晚 2 次内服;灌肠方组成:金银花 20 g,地榆 12 g,马尾连 10 g,牡丹皮 10 g,黄芪 15 g;常规水煎煮,取汁液 100 mL 保留灌肠,1 次/2 d,3 h/次,每晚睡前操作。两组疗程均为 8 周。

1.6 观察指标 ①两组治疗前后中医症状评分,评价指标包括腹痛灼热、腹泻、肛门灼热、里急后重、脓血便和发热 6 个方面。按 4 级计分,无,0 分;轻度,1 分;中度,2 分和重度,4 分,得分越高,代表症状越差。②两组病理检查评分^[5],黏膜固有层无或少量中性粒细胞浸润,伴少量隐窝,0 分;固有层中性粒细胞浸润明显,伴 50% 以上隐窝,3 分;固有层中性粒细胞大量浸润,伴隐窝脓肿,6 分;固有层明显急性炎症伴溃疡,12 分。③两组结肠镜检查评分^[6],正常黏膜图,0 分;轻度病变,血管纹理模糊,黏膜充血但无出血,3 分;中度病变,黏膜呈颗粒样变化,6 分;重度病变,黏膜溃疡并自发性出血,9 分。④Southerland 疾病活动指数^[4],评价指标包括腹泻、便血、黏膜表现和医师评估病情 4 方面,按 4 级评分法,正常者,0 分;腹泻超正常 1~2 次/d,便血少许,黏膜轻度易脆,医师评估病情轻,1 分;腹泻超正常 3~4 次/d,便血明显,黏膜中度易脆,医师评估病情中,2 分;腹泻超正常 5 次/d,便血以血为主,黏膜重度易脆伴渗出,医师评估病情重,3 分;累计分数得总分。⑤两组血清 IL-22 和 IL-23 水平,以上测定均采用酶联免疫吸附(ELISA)法,IL-22 试剂盒由上海

酶研生物科技有限公司提供,批号 EK-H10335;IL-23 试剂盒由上海广锐生物科技有限公司提供,批号 ER2183。

1.7 疗效标准 参照《中药新药临床研究指导原则》。临床缓解,症状、体征消失明显改善,疗效指数 $\geq 95\%$;显效,症状、体征明显改善,70% \leq 疗效指数 $< 95\%$;有效,症状、体征有改善,30% \leq 疗效指数 $< 70\%$;无效,症状、体征无明显改善或加重,疗效指数 $< 30\%$ 。

1.8 统计学方法 应用 SPSS 15.0 统计软件包进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验,计数资料以 χ^2 检验,等级资料采用 Ridit 分析,以 $P < 0.05$ 为比较差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 治疗组临床总有效率为 97.92%,对照组为 81.25%,经 Ridit 检验治疗组的临床疗效优于对照组($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较

Table 1 Comparison of clinical efficacy between two groups

组别	临床缓解/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	14	16	9	9	81.25
治疗	23	15	9	1	97.92 ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.2 两组患者治疗前后中医症状积分比较 治疗后两组患者各项中医症状(腹痛灼热、腹泻、肛门灼热、里急后重、脓血便和发热)评分均明显降低($P < 0.01$);治疗后治疗组各项中医症状(腹痛灼热、腹泻、肛门灼热、里急后重、脓血便和发热)评分均明显低于对照组,比较差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 2。

表 2 两组患者治疗前后中医症状评分比较 ($\bar{x} \pm s, n = 48$)

Table 2 Comparison of scores of TCM symptoms before and after treatment in both groups ($\bar{x} \pm s, n = 48$)

分
score

组别	时间	腹痛灼热	腹泻	肛门灼热	里急后重	脓血便	发热
对照	治疗前	3.18 \pm 0.86	3.28 \pm 0.41	3.04 \pm 0.43	3.57 \pm 0.46	2.86 \pm 0.39	3.16 \pm 0.42
	治疗后	1.79 \pm 0.32 ¹⁾	1.82 \pm 0.23 ¹⁾	1.87 \pm 0.25 ¹⁾	1.83 \pm 0.24 ¹⁾	1.74 \pm 0.23 ¹⁾	1.82 \pm 0.27 ¹⁾
治疗	治疗前	3.27 \pm 0.84	3.37 \pm 0.47	3.07 \pm 0.48	3.61 \pm 0.51	2.93 \pm 0.41	3.26 \pm 0.47
	治疗后	0.82 \pm 0.25 ^{1,2)}	0.75 \pm 0.16 ^{1,2)}	0.66 \pm 0.13 ^{1,2)}	0.85 \pm 0.14 ^{1,2)}	0.72 \pm 0.13 ^{1,2)}	0.65 \pm 0.12 ^{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 3,4 同)。

2.3 两组患者治疗前后病理积分、结肠镜和 Southerland 评分比较 治疗后两组患者病理积分、结肠镜积分和 Southerland 疾病活动指数评分均明显降低($P < 0.01$);治疗后治疗组评分均低于对照组,比较差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 3。

2.4 两组患者治疗前后血清 IL-22 和 IL-23 水平比较 两组患者治疗后血清 IL-22 和 IL-23 水平均明显降低($P < 0.01$);治疗后治疗组 IL-22 和 IL-23 水平均明显低于对照组,比较差异均有统计学意义($P < 0.01$),见表 4。

表 3 两组患者治疗前后病理积分、结肠镜检查 and Southerland 评分比较 ($\bar{x} \pm s, n = 48$)
Table 3 Comparison of pathological scores, colonoscopy conditions and Southerland scores before and after treatment in both groups ($\bar{x} \pm s, n = 48$)

组别	时间	病理	结肠镜	Southerland
对照	治疗前	8.16 ± 1.23	7.06 ± 1.23	5.72 ± 0.74
	治疗后	5.21 ± 0.61 ¹⁾	4.89 ± 0.61 ¹⁾	3.56 ± 0.41 ¹⁾
治疗	治疗前	8.24 ± 1.28	7.13 ± 1.25	5.81 ± 0.79
	治疗后	3.41 ± 0.46 ^{1,2)}	3.54 ± 0.43 ^{1,2)}	1.79 ± 0.23 ^{1,2)}

表 4 两组患者血清 IL-22 和 IL-23 水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 48$)
Table 4 Comparison of serum levels of IL-22 and IL-23 in two groups ($\bar{x} \pm s, n = 48$)

组别	时间	IL-22	IL-23
对照	治疗前	379.57 ± 38.66	869.44 ± 88.72
	治疗后	341.17 ± 35.09 ¹⁾	527.82 ± 54.67 ¹⁾
治疗	治疗前	385.82 ± 39.21	875.28 ± 88.90
	治疗后	305.61 ± 31.85 ^{1,2)}	376.25 ± 39.71 ^{1,2)}

3 讨论

参照 UC 患者临床典型表现,该病应属于中医“痢疾”、“滞下”、“肠澼”等诊断;一般认为其病机以湿热内蕴多见,湿热滞于大肠,与气血相搏,引起脾胃运化失职,大肠传导失司,气滞血瘀,热毒壅盛于大肠,导致肉腐成脓而发此病。《素问·阴阳应象大论》曰:“湿胜则濡泻”。故湿与热相结,久湿则化热,滞于大肠,虽通而不畅,肠鸣泄泻。故清热化湿、凉血止痢、解毒敛疮为 UC 湿热内蕴证的主要治则。

化毒愈肠方为笔者根据古方“芍药汤”加减而定,方中马齿苋清热解毒,凉血止痢;黄连、黄芩清热化湿,泻火解毒;白芍养血和营、缓急止痛,配以当归、肉桂活血和营,当归养血活血,为“行血则便脓自愈”之义;木香、延胡索行气导滞,为“调气则后重自除”;山楂消食化滞,散瘀止痛;葛根既能解表,又能升阳止泻;甘草调和诸药;配合成方,共奏清热化湿、活行气血、消肿解毒之效。

灌肠方中金银花清热解暑;地榆凉血止血,清热解暑,消肿敛疮;马尾连清热燥湿,泻火解毒;牡丹皮清热凉血,活血散瘀;黄芪益卫固表,托毒生肌;采取保留灌肠,将药物直接作用于病所,既可加速局部病灶的修复,利于创面愈合;又可避开胃肠消化酶的破坏以及经肝脏代谢的首过效应,故药物可高浓度直达病灶,起效迅速^[7]。

本研究结果表明,化毒愈肠方内服和灌肠治疗

UC 湿热内蕴证可在降低中医症状积分、改善肠镜下病变和病理情况方面均优于对照组 ($P < 0.05$);治疗后疗效分析发现,化毒愈肠方内服和灌肠治疗总有效率高达 93.75%,显著优于对照组的 83.33% ($P < 0.05$);以上结果均表明化毒愈肠方内服和灌肠治疗 UC 湿热内蕴证疗效良好。

研究发现 UC 患者合并严重的细胞免疫功能紊乱,IL-22 和 IL-23 在 UC 的发生和病情进程中发挥了重要作用。研究发现,IL-22 可通过诱导 UC 肠道上皮损伤后 Th17, Th22 等细胞的增殖并促进其分泌 IL-22, IL-17 等细胞因子,从而发挥对肠道黏膜的损伤和修复的作用^[8]。IL-23 作为细胞因子的一种在自身免疫性炎症中发挥关键作用,IL-23 可先激活机体固有免疫系统,后者激活肠道局部的 T 细胞免疫应答,诱导 UC 发生^[9];本组结果显示化毒愈肠方内服和灌肠治疗 UC 湿热内蕴证较对照组可显著降低患者血清 IL-22 和 IL-23 水平,这可能是化毒愈肠方联合西医治疗 UC 湿热内蕴证的作用机制之一。

[参考文献]

- [1] 张泰,朱思伟. 溃疡性结肠炎相关性结直肠癌的研究进展[J]. 中华临床医师杂志:电子版,2013,7(24):11812-11815.
- [2] 潘燕,欧阳钦. 八味锡类散灌肠对溃疡性结肠炎的治疗作用及其机制研究[J]. 中国中西医结合杂志,2014,34(1):27-30.
- [3] 王新月. 溃疡性结肠炎中西医治疗优势与对策[J]. 中国中西医结合杂志,2008,28(9):779-780.
- [4] 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[J]. 中华消化杂志,2007,27(8):545-549.
- [5] Pullan R D, Rhodes J, Ganesh S, et al. Transdermal nicotine for active ulcerative colitis [J]. New Engl J Med,1994,330:811-815.
- [6] 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(5375):89-92.
- [7] 朱向刚,周滔,陈霁. 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.
- [8] 李莉,曹江,刘玲,等. 溃疡性结肠炎患者外周血 IL-22 及相关 CD4⁺T 细胞亚群的表达 [J]. 中华微生物学和免疫学杂志,2012,32(4):323-325.
- [9] Buonocore S, Ahern P P, Uhlig H H, et al. Innate lymphoid cells drive interleukin-23-dependent innate intestinal pathology [J]. Nature, 2010, 464 (7293):1371-1375.

[责任编辑 何希荣]