

· 临床 ·

## 肠炎清合剂联合美沙拉嗪肠溶片维持治疗缓解期溃疡性结肠炎的临床疗效

丛龙玲<sup>1</sup>, 姚嘉茵<sup>2</sup>, 吴宇金<sup>1</sup>, 吕永慧<sup>1\*</sup>

(1. 广州医科大学附属中医医院, 广州 510130; 2. 中山大学附属第六医院, 广州 510011)

**[摘要]** 目的:评价肠炎清合剂联合美沙拉嗪肠溶片维持治疗缓解期溃疡性结肠炎(UC)的临床疗效。方法:将140例符合要求的缓解期UC患者按照随机数字表法分为观察组和对照组,各70例。对照组脱落、失访6例,剔除3例,完成61例;观察组脱落、失访5例,剔除2例,完成63例。两组均给予生活方式调整,并内服美沙拉嗪肠溶片,0.5 g/次,3次/d,维持治疗。观察组,肠炎清合剂,150 mL/次,每日早、晚2次服用,连续1个月;然后改为150 mL/次,1次/d,连续3个月;然后为隔日1次,连续8个月。对照组,口服肠炎清合剂模拟药,方法同观察组。两组连续治疗12个月,若治疗期间UC复发,采用美沙拉嗪肠溶片,1 g/次,3次/d,口服,直到病情缓解后继续采用以上干预方案。记录12个月内的复发率、首次复发时间(本次研究中病情缓解期后至Mayo评分系统 $\geq 3$ 分的时间)和复发时疾病活动程度;中医证评分和炎症性肠病问卷(IBDQ)每2个月评价1次;治疗前、治疗后6个月和12个月各进行1次肠镜和黏膜组织学检查,进行肠镜下黏膜评分,黏膜组织学Geboes指数评价,并检测粪便钙卫蛋白(FC)水平。进行安全性评价。结果:在12个月期间,观察组复发率20.63%(13/63),低于对照组的39.34%(24/61)( $\chi^2=4.369, P<0.05$ );观察组平均复发次数少于对照组和首次复发时间长于对照组( $P<0.01$ );观察组患者在复发时疾病活动情况轻于对照组( $\chi^2=5.947, P<0.05$ );在12个月期间两组患者的中医证候评分,肠镜下黏膜评分,Geboes指数和FC水平逐渐升高( $P<0.05$ ),IBDQ评分逐渐下降( $P<0.05$ ),在治疗后2,4,6,8,10,12个月各时间点,观察组患者中医证候评分均低于对照组( $P<0.01$ ),IBDQ评分高于对照组( $P<0.01$ );在治疗后6,12个月,观察组患者肠镜下黏膜评分,Geboes指数和FC水平均低于对照组( $P<0.01$ )。未发现与肠炎清合剂相关不良反应。结论:肠炎清合剂联合美沙拉嗪肠溶片维持治疗缓解期UC患者,可控制FC水平,进一步降低复发率、推迟复发时间、减少复发次数和减轻复发时的病情活动度,可维持UC良好缓解状态,稳定患者的生活质量,且临床使用安全。

**[关键词]** 溃疡性结肠炎; 缓解期; 维持治疗; 肠炎清合剂; 美沙拉嗪肠溶片; 粪便钙卫蛋白; 复发

**[中图分类号]** R22;R242;R2-031;R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)03-0099-06

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20202324

**[网络出版地址]** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.r.20200917.0903.004.html>

**[网络出版日期]** 2020-9-17 10:02

### Clinical Effect of Changyanqing Mixture Combined with Mesalazine Enteric-coated Tablets for Maintenance Treatment of Ulcerative Colitis in Remission Period

CONG Long-ling<sup>1</sup>, YAO Jia-yin<sup>2</sup>, WU Yu-jin<sup>1</sup>, LYU Yong-hui<sup>1\*</sup>

(1. *Affiliated Traditional Chinese Medicine Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510130, China*; 2. *The Sixth Affiliated Hospital, Sun Yat Sen University, Guangzhou 510011, China*)

**[Abstract]** **Objective:** This study aims to evaluate the clinical effect of Changyanqing mixture combined with mesalazine enteric-coated tablets in the maintenance treatment of ulcerative colitis(UC) in remission period. **Method:** The 140 patients with UC in remission period were randomly divided into control group (70 cases) and observation group (70 cases). The 61 patients in control group completed the therapy (6 cases lost or lost to

**[收稿日期]** 20200615(011)

**[基金项目]** 广东省中医药局科研项目(20173029);广州市中医药和中西医结合科技项目(20172a01004)

**[第一作者]** 丛龙玲, 硕士, 主治医师, 从事中西医结合消化疾病的临床、教学与科研工作, E-mail: 214470374@qq.com

**[通信作者]** \* 吕永慧, 主任医师, 从事中西医结合消化疾病的临床、教学与科研工作, E-mail: 214470374@qq.com

follow-up and 3 were eliminated), 63 patients in observation group completed the therapy (5 cases lost or lost to follow-up and 2 were eliminated). Both groups' patients got treatment of lifestyle adjustment, and they also took mesalazine enteric-coated tablets orally, 0.5 g/time, 3 times/day. Patients in observation group took Changyanqing mixture orally for a month in the morning and evening every day, 150 mL/time, and then changed to 150 mL/time, 1 time/day, for 3 consecutive months, finally changed to once every other day for 8 months. Patients in control group took simulated medicine of Changyanqing mixture orally in the same way as observation group. The treatment was continued for 12 months. When UC recurred during the treatment, patients took mesalazine enteric-coated tablets orally at 1 g/time, 3 times/day until remission, when the above intervention plan was continued to be adopted. The recurrence rate, first recurrence time within 12 months (duration from remission to Mayo $\geq$ 3) and the degree of disease activity at recurrence were recorded. Scores of traditional Chinese medicine (TCM) syndrome and inflammatory bowel disease questionnaire (IBDQ) were evaluated once every 2 months. Before treatment, and at the 6<sup>th</sup> and 12<sup>th</sup> month after treatment, colonoscopy and mucosal histology were performed once, enteroscopic mucosal scores, Geboes index of mucosal histology were evaluated, and fecal calprotectin (FC) levels were detected. Also, safety evaluation was conducted. **Result:** During 12 months, the recurrence rate in observation group was 20.63% (13/63), lower than 39.34% (24/61) in control group ( $P<0.05$ ), the frequency of recurrence and the first recurrence duration in observation group were all less than those in control group ( $P<0.01$ ). All these meant the disease activity of patients in observation group was lighter than that in control group ( $\chi^2=5.947, P<0.05$ ). After repeated measurements of variance analysis, scores of TCM syndrome, enteroscopic mucosal scores, Geboes index and FC levels in two groups gradually increased ( $P<0.05$ ), and scores of IBDQ gradually decreased ( $P<0.05$ ) during the 12-month period. At the second, fourth, sixth, eighth, tenth and twelfth month, scores of TCM syndromes in observation group were lower than those in control group ( $P<0.01$ ), and scores of IBDQ were higher than those in control group ( $P<0.01$ ). At the sixth and twelfth month after treatment, intestinal endoscopic mucosal scores, Geboes index and FC levels in observation group were all lower than those in control group ( $P<0.01$ ). And there were no adverse reactions related to Changyanqing mixture. **Conclusion:** Changyanqing mixture combined with mesalazine enteric-coated tablets in the maintenance treatment of patients with UC in remission can control the FC level, further reduce the recurrence rate, delay the recrudescence-time, reduce the frequency of UC and the disease activity, maintain the good remission state of UC, stabilize the quality of life of patients, and ensure the safety of clinical use.

**[Key words]** ulcerative colitis; remission period; maintenance treatment; Changyanqing mixture; mesalazine enteric-coated tablets; faecal calprotectin; recurrence

溃疡性结肠炎(UC)是一种结肠非细菌性的慢性炎症性疾病,临床分为活动期与缓解期,病变呈连续性,呈发作、缓解、复发交替的特点,迁延难愈,是WHO所列现代难治病之一<sup>[1]</sup>。UC治疗目的是诱导并维持缓解,促进并维持黏膜愈合,防治并发症,减少复发,改善患者生命质量<sup>[2]</sup>。氨基水杨酸(ASA)制剂(如5-ASA)是缓解后维持治疗的最主要药物,局部和(或)全身用药,对于5-ASA维持治疗失败者,才考虑免疫抑制剂,但5-ASA长期使用副作用大、经济负担重、患者耐受性和依从性均较差,免疫抑制剂更具有显著毒副作用,患者难以接受<sup>[2]</sup>。因此,采取副作用少、有效的措施维持UC长

期缓解,减少复发,是UC缓解期研究的热点之一。

中医认为UC病位在大肠,与脾、肝、肾功能失调相关,病理性质为本虚标实,湿热蕴肠,气滞络瘀为基本病机,脾虚失健为主要发病基础,缓解期多为虚实夹杂,正虚邪恋之证<sup>[3-4]</sup>,因此缓解期除了燥湿、清热、活血化瘀外,还要注重益气健脾之法<sup>[3,5]</sup>。中医药治疗UC的优势不仅在于协同西医加速诱导缓解,还在于能维持缓解、降低复发率<sup>[4-5]</sup>。肠炎清合剂为广州医科大学附属中医医院制剂(粤药制字Z06022718),是由黄连赤石脂汤加减而成,临床使用近20年,具有清热燥湿、活血化瘀、健脾益气之功,实验研究显示有抗菌、镇痛、止泻、止血、修复

受损肠黏膜,改善肠黏膜屏障等作用,能减轻UC症状<sup>[6]</sup>。前期临床研究显示本品可诱导慢性复发型UC大肠湿热证患者缓解,能降低复发率,推迟复发时间<sup>[1]</sup>;用于活动期大肠湿热证UC患者可减轻临床症状,促进肠黏膜恢复<sup>[7]</sup>,用于脾虚湿热型活动期UC患者,也可减轻症状,提高生活质量<sup>[8]</sup>,并具有抗炎和调节神经-内分泌-免疫炎症网络的作用<sup>[1,7-8]</sup>。但本品缓解后维持治疗是否可使UC患者获益仍然不清,本研究笔者以随机、安慰剂对照、双盲方法评价了肠炎清合剂用于UC缓解后维持治疗对病情控制效果及安全性,为其使用提供科学的数据支持。

表1 两组一般资料比较

Table 1 Comparison of general information in two groups

组别	例数	性别 /男/女	年龄 ( $\bar{x}\pm s$ )/岁	病程 ( $\bar{x}\pm s$ )/年	临床类型/例(%)		病变范围/例(%)		
					初发	慢性复发	直肠	左半结肠	广泛结肠
对照	61	34/27	38.04±4.19	4.64±0.45	26(42.62)	35(57.38)	21(34.42)	22(36.07)	18(29.51)
观察	63	35/28	38.13±4.25	4.59±0.43	27(42.86)	36(57.14)	20(31.74)	25(39.68)	18(28.57)

**1.2 诊断标准** ①UC西医诊断标准,依据《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012年·广州)》<sup>[9]</sup>制定,根据临床表现、实验室检查、结肠镜检查 and 黏膜组织学检查的综合表现,并排除感染性和其他非感染性结肠炎后确诊。缓解期,改良 Mayo 评分<sup>[9]</sup>≤2分且无单个分项评分>1分为临床缓解;黏膜糜烂或溃疡愈合,固有层黏膜内中性粒细胞减少或消失,慢性炎性细胞浸润减少为组织学缓解<sup>[2,9]</sup>。②UC中医辨证标准,根据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共识》<sup>[3]</sup>制定。主证为腹泻,腹痛,里急后重。次证为肛门灼热,腹胀,小便短赤,口干,口苦。舌脉为舌质红,苔黄腻;脉滑。具备主证2项和次证1项可确诊。

**1.3 纳入标准** ①符合UC诊断标准,经药物治疗进入缓解期;②符合以上临床缓解和组织学缓解的标准;③进入缓解期在2周之内;④年龄18~65岁,性别不限;⑤患者知晓研究方案,同意并能配合随访治疗和观察,取得患者书面知情同意书者。

**1.4 排除标准** ①轻度初发进入缓解期者;②偶发(≤1次/年)或复发时为轻度易于控制者;③持续型UC者;④合并有肠穿孔、肠梗阻、局部狭窄等严重并发症者或有消化道肿瘤者;⑤合并消化道其他急慢性疾病者,合并肛周疾病者;⑥合并结缔组织疾病、免疫系统疾病、严重的肝功能不全或心肺功能

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 本研究获得广州医科大学附属中医医院医学伦理委员会批准,批号2017GZYKY03014-02。采用优效性临床试验设计,两组需要116例病例,考虑脱落、失访等因素,两组共需140例患者。病例均来源于2017年4月至2019年2月广州医科大学附属中医医院脾胃科,以SAS软件生成的随机数字表分为对照组和观察组,各70例。研究期间对照组脱落、失访6例,剔除3例,完成61例;观察组脱落、失访5例,剔除2例,完成63例。两组患者基线资料比较,差异无统计学意义,具有可比性,见表1。

障碍者;⑦妊娠或准备妊娠妇女,哺乳期妇女;⑧精神病、沟通或认知功能障碍者;⑨同期采用其他治疗措施,影响疗效判断者;⑩正在参加其他临床试验者。

**1.5 治疗方法** 生活方式调整,嘱患者戒烟,限酒,清淡饮食、不暴饮暴食<sup>[2-3]</sup>。两组均口服美沙拉嗪肠溶片(葵花药业集团佳木斯鹿灵制药有限公司,国药准字H19980148,0.25g/片),0.5g/次,3次/d,维持治疗。观察组,肠炎清合剂(由黄连、黄芪、蒲黄、白及、延胡索、赤石脂按2:5:3:4:3:2比例组成,由广州医科大学附属中医医院制剂室提供,粤药制字Z06022718,150mL/包),1包/次,每日早、晚2次服用,连续1个月;然后改为1包/次,1次/d,连续3个月;然后为隔日1次,连续8个月。

对照组,肠炎清合剂模拟药(广州医科大学附属中医医院制剂室提供,采用肠炎清合剂稀释20倍制成,气味、色泽、包装等均与肠炎清合剂完全一致;150mL/包),用法同观察组。

疗程,连续治疗12个月,若治疗期间UC复发,采用美沙拉嗪肠溶片,1g/次,3次/d,口服,直到病情缓解后继续采用以上干预方案。

## 1.6 观察指标

**1.6.1 主要疗效指标** 记录12个月内的UC复发率、首次复发时间(本次研究中病情缓解后至Mayo评分系统≥3分的时间)和复发时疾病活动程度,

每月随访排便情况、便血等消化道症状,若出现UC临床症状,Mayo评分系统 $\geq 3$ 分视为复发<sup>[9]</sup>。疾病活动情况<sup>[9]</sup>,轻度活动(3~5分);中度活动(6~10分);重度活动(11~12分)。

**1.6.2 次要疗效指标** ①中医证候评分,对腹泻、黏液便、腹痛、腹胀、肛门重坠感、里急后重、食欲减退等症状按如下进行分级与评分<sup>[1,3]</sup>。0级(0分),没有症状;I级(1分),症状轻微,不影响日常生活;II级(2分),症状中等,部分影响日常生活;III级(3分),症状严重,影响到日常生活,难以坚持工作。治疗前及治疗后每2月评价1次。②生活质量评价,采用炎症性肠病问卷(IBDQ)<sup>[3]</sup>,共4个领域(胃肠症状、全身症状、情感能力和社会能力)32个条目,每个条目记1~7分,总分32~224分,评分越高,表示生活质量越好。治疗前及治疗后每2月评价1次。③肠镜和黏膜组织学检查,进行肠镜下黏膜评分,采用Baron法,根据不同表现由轻至重,分别记0,3,6,9分<sup>[3]</sup>;黏膜组织学采用Geboes指数<sup>[3]</sup>,指数越低说明黏膜愈合情况越好,分别于治疗前、治疗6个月和12个月各评价1次。④粪便钙卫蛋白(FC),肠镜检查前取粪便5.0g,采用酶联免疫吸附检测,试剂盒由瑞士Buhlmann公司提供,批号分别为201801402,20191064。FC正常值20~

600  $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ 。治疗前、治疗6个月和12个月各检测1次。⑤记录药物依从性情况。

**1.6.3 安全性评价** 记录不良反应,检测治疗前后肝、肾、尿液及心电图等安全指标,并与肠炎清合剂相关性进行分析。

**1.7 统计学方法** 采用SPSS 22.0进行数据分析,计数资料采用 $\chi^2$ 检验,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者药物依从性情况比较** 依从性低于80%的患者作剔除处理。研究期间两组患者对美沙拉嗪肠溶片和肠炎清合剂依从性差异无统计学意义。见表2。

表2 两组患者药物依从性情况比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	美沙拉嗪肠溶片	肠炎清合剂
对照	61	86.15 $\pm$ 4.73	88.91 $\pm$ 5.81
观察	63	87.24 $\pm$ 4.69	87.73 $\pm$ 5.64

**2.2 两组患者复发情况比较** 两组患者治疗周期差异无统计学意义;在12个月期间,观察组复发率20.63%(13/63),低于对照组的39.34%(24/61)( $\chi^2=4.369, P<0.05$ );观察组平均复发次数少于对照组、首次复发时间显著长于对照组( $P<0.01$ )。见表3。

表3 两组患者复发情况比较

Table 3 Comparison of recurrence in two groups

组别	例数	治疗周期( $\bar{x}\pm s$ )/月	复发/例(%)	平均复发次数( $\bar{x}\pm s$ )/次	首次复发时间( $\bar{x}\pm s$ )/月
对照	61	12.12 $\pm$ 0.68	24(39.34)	0.49 $\pm$ 0.06	5.27 $\pm$ 0.74
观察	63	12.31 $\pm$ 0.74	13(20.63) <sup>1)</sup>	0.26 $\pm$ 0.04 <sup>2)</sup>	7.01 $\pm$ 0.83 <sup>2)</sup>

注:与对照组比较<sup>1)</sup> $P<0.05$ ,<sup>2)</sup> $P<0.01$ 。

**2.3 两组患者复发时疾病活动情况** 观察组患者在复发时疾病活动情况明显轻于对照组( $\chi^2=5.947, P<0.05$ )。见表4。

表4 两组患者复发时疾病活动情况

Table 4 Comparison of disease activity in two groups during recurrence

组别	复发	轻度活动	中度活动	重度活动
对照	29	7	17	5
观察	16	10	6	0

**2.4 两组患者不同时点中医证候评分和IBDQ评分比较** 在12个月期间两组患者的中医证候评分呈逐渐升高趋势( $F_{\text{对照组}}=4.945, F_{\text{观察组}}=4.056, P<0.05$ ), IBDQ评分呈逐渐下降趋势( $F_{\text{对照组}}=5.037, F_{\text{观察组}}=$

4.171,  $P<0.05$ );在治疗后2,4,6,8,10,12个月,观察组患者中医证候评分均低于同期对照组( $P<0.01$ ), IBDQ评分同期高于对照组( $P<0.01$ )。见表5。

**2.5 两组患者不同时点肠镜下黏膜评分,Geboes指数比较** 两组患者的肠镜下黏膜评分逐渐升高( $F_{\text{对照组}}=5.136, F_{\text{观察组}}=4.097, P<0.05$ ), Geboes指数逐渐上升( $F_{\text{对照组}}=4.982, F_{\text{观察组}}=4.044, P<0.05$ );在治疗后6,12个月,观察组患者肠镜下黏膜评分和Geboes指数均低于同期对照组( $P<0.01$ ),见表6。

**2.6 两组患者不同时点FC水平比较** 两组患者FC水平逐渐升高( $F_{\text{对照组}}=5.271, F_{\text{观察组}}=4.102, P<0.05$ );在治疗后6,12个月,观察组患者FC水平低于同期对照组( $P<0.01$ ),见表6。

表5 两组患者不同时点中医证候评分和IBDQ评分比较( $\bar{x}\pm s$ )  
Table 5 Comparison of scores of traditional Chinese medicine syndrome and IBDQ in two groups at different time ( $\bar{x}\pm s$ ) 分

组别	例数	时间	证候评分	IBDQ评分
对照	61	治疗前	1.27±0.26	179.53±20.18
		治疗2个月	2.41±0.36 <sup>1)</sup>	158.50±17.24 <sup>1)</sup>
		治疗4个月	2.87±0.39 <sup>1)</sup>	145.61±16.38 <sup>1)</sup>
		治疗6个月	3.59±0.48 <sup>1)</sup>	130.27±15.19 <sup>1)</sup>
		治疗8个月	4.17±0.51 <sup>1)</sup>	98.47±10.76 <sup>1)</sup>
		治疗10个月	3.98±0.44	103.77±12.82
		治疗12个月	3.82±0.39	95.92±11.63
观察	63	治疗前	1.31±0.25	181.82±21.49
		治疗2个月	1.52±0.24 <sup>1,2)</sup>	172.38±19.06 <sup>1,2)</sup>
		治疗4个月	2.04±0.28 <sup>1,2)</sup>	168.18±18.73 <sup>1,2)</sup>
		治疗6个月	2.52±0.31 <sup>1,2)</sup>	160.40±17.63 <sup>1,2)</sup>
		治疗8个月	2.79±0.34 <sup>1,2)</sup>	131.72±15.83 <sup>1,2)</sup>
		治疗10个月	3.09±0.36 <sup>1,2)</sup>	127.29±14.03 <sup>2)</sup>
		治疗12个月	2.94±0.35 <sup>2)</sup>	126.74±13.45 <sup>2)</sup>

注:与本组前一时间点比较<sup>1)</sup> $P<0.01$ ,与同期对照组比较<sup>1)</sup> $P<0.01$ (表6同)。

表6 两组患者不同时点肠镜下黏膜评分,Geboes指数和FC水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

Table 6 Comparison of scores of mucosa under enteroscope, Geboes index and levels of FC in two groups at different time ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	时间	肠镜下黏膜评分/分	Geboes指数	FC水平/ $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$
对照	61	治疗前	0.47±0.08	0.97±0.11	478.62±54.95
		治疗6个月	2.43±0.37 <sup>1)</sup>	1.83±0.21 <sup>1)</sup>	621.24±68.75 <sup>1)</sup>
		治疗12个月	3.04±0.45 <sup>1)</sup>	2.68±0.32 <sup>1)</sup>	690.41±73.64 <sup>1)</sup>
观察	63	治疗前	0.46±0.06	0.96±0.10	481.17±52.63
		治疗6个月	1.56±0.28 <sup>1,2)</sup>	1.34±0.19 <sup>1,2)</sup>	533.45±59.04 <sup>1,2)</sup>
		治疗12个月	1.96±0.28 <sup>1,2)</sup>	1.89±0.25 <sup>1,2)</sup>	589.37±61.73 <sup>1,2)</sup>

2.7 安全性分析 对照组和观察组分别有11,14例次出现上呼吸道感染,对症处理后消失;对照组有6例,观察组3例患者出现一过性恶心、头痛、头晕等症状,程度为轻度,考虑与可能服用美沙拉嗪肠溶片有关。两组患者均没有发生严重不良反应。未发现与使用肠炎清合剂相关不良反应。

### 3 讨论

UC具有高复发率的特点,也是困扰临床的难点,5年复发率80%左右,其中有一半的患者在1年内复发,调查显示有无维持治疗措施、用药依从性,SAS评分,SDS评分,重度病情及内镜下评分是导致UC复发的独立危险因素<sup>[10]</sup>。UC缓解期管理目标

是维持临床和内镜的无激素缓解,因此需要进行维持治疗,但激素不能作为维持治疗药物,现代医学主要采用ASA制剂进行维持<sup>[2]</sup>。KRUIS等<sup>[11]</sup>的调查显示采用美沙拉嗪肠溶片(0.5 g/次,3次/d)进行维持治疗,12个月内的复发率为36.36%(40/110),即使加用益生菌,其复发率也达33.93%(38/112)。我国学者近来对124例UC缓解期患者以美沙拉嗪肠溶片进行48周维持治疗,期间无血便复发率为73.3%,无UC复发率为78.49%,其中血便复发36例(29.03%),UC复发29例(23.38%)<sup>[12]</sup>。缓解期的维持治疗对UC治疗有着极其重要的价值,表现在控制疾病复发率、病情进展率、黏膜愈合率、癌变率、平均住院日、年人均费用等多个方面<sup>[13]</sup>。

中医对于缓解期UC的病因病机有丰富的认识,国医大师徐景藩教授指出脾虚为本,湿热血瘀壅滞肠腑为病机关键,王长洪教授认为湿热毒瘀是发病的宿根,脾肾阳虚为复发之根本;罗云坚教授也指出湿、热、瘀等“伏毒”蕴积于肠,使血肉腐败,因此祛除“伏毒”应贯穿病程始终<sup>[14]</sup>。李玉玲等<sup>[15]</sup>对缓解期UC的中医证候规律调查显示病机总属本虚标实,其虚为脾虚血亏,实为湿热留恋,肠络瘀阻,因此治疗上要注重清肠化湿与补气调和气血之法。本院吕永慧教授在长期临床实践中也观察到复发/活动的关键除了脾虚外,还在于湿热蕴肠,脂膜血络受伤,气血不调,大肠传导失司,因此注重主张扶正与祛邪并举,并创肠炎清合剂治疗本病<sup>[1]</sup>。诸多的中医学者主张对缓解期UC采用中医药维持治疗,但目前无规范的维持治疗方案,维持时长、针对病还是证进行维持治疗有待进一步研究<sup>[1,4-5]</sup>。

肠炎清合剂以黄芪健脾益气、敛疮生肌、托毒排脓,黄连清热燥湿,泻火解毒,元胡理气、活血、止痛,蒲黄活血祛瘀,收敛止血,白及收敛止血、消肿生肌,赤石脂涩肠、止血、生肌敛疮。全方标本兼顾,具有清热燥湿、活血化瘀、健脾益气、理气止痛之功<sup>[1]</sup>。研究显示肠炎清合剂可下调UC模型大鼠结肠组织Toll样受体4(TLR4)蛋白和TLR4,髓样分化因子(MyD88)基因表达,通过调控TLR4/MyD88/核转录因子(NF)- $\kappa$ B信号转导通路,起到治疗UC的效果<sup>[16-17]</sup>。临床研究显示肠炎清合剂可通过调节神经-内分泌-免疫炎症网络和血清免疫球蛋白水平,从而起到控制症状,促进肠黏膜恢复,减少复发的效果<sup>[1,7]</sup>。前期观察显示,对于慢性复发型UC,诱导治疗进入缓解期,仍以肠炎清合剂内服至大肠湿热证评分减少 $\geq 90\%$ ,进行24周的随访,具有降低

复发率,推迟复发时间的效果<sup>[1]</sup>。

在12个月的随访期间,对照组的复发率与国内学者的报道基本一致<sup>[11-12]</sup>,观察组复发率低于对照组,复发时疾病活动情况轻于对照组,观察组平均复发次数少于对照组和首次复发时间短于对照组,说明肠炎清合剂联合美沙拉嗪肠溶片维持治疗缓解期UC患者,能进一步降低复发率,推迟复发的时间,减少复发次数和减轻复发时的病情活动度。

粪便中FC增加反映了肠黏膜中性粒细胞浸润与脱落情况,是肠道炎症程度标志物,其在肠道中稳定性非常好,不易被破坏,且为无创性检查,操作方便,重复性强<sup>[18]</sup>。FC与UC内镜分级呈正相关,可客观反映肠道的炎症活动状况,监测药物维持治疗UC患者的FC水平,可评估疾病复发的风险<sup>[19]</sup>。本研究显示,在治疗后6,12个月,观察组患者FC水平低于对照组,提示肠炎清合剂的使用控制了UC肠道炎症活动情况,从而降低了复发的风险。

在12个月随访治疗期间观察组在维持治疗期间的不同时点,中医证候评分、肠镜下黏膜评分和Geboes指数均低于对照组,IBDQ评分高于对照组,提示了随着病程的进展,两组患者因疾病的复发/活动,出现黏膜充血、出血等形态上变化和组织学病理改变,临床症状重新出现或加重,使患者的生活质量下降,而采用肠炎清合剂联合美沙拉嗪肠溶片维持措施可控制疾病的活动度,使病情趋于稳定,维持UC良好的缓解状态。

综上,采用肠炎清合剂联合美沙拉嗪肠溶片维持治疗缓解期UC患者,可控制FC水平,进一步降低复发率,推迟复发的时间,减少复发次数和减轻复发时的病情活动度,能维持UC良好的缓解状态,稳定患者的生活质量,临床使用安全。

#### [参考文献]

[1] 丛龙玲,吕永慧,姚嘉茵,等. 肠炎清合剂治疗慢性复发型溃疡性结肠炎大肠湿热证的临床观察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(4):120-125.  
[2] 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(2018年·北京)[J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(9):796-813.  
[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共识[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2010, 18(6):416-419.  
[4] 张声生,赵鲁卿. 溃疡性结肠炎的中医治疗策略和思考[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2016, 24(6):411-413.

[5] 裘辉,张智慧,陈素珍,等. 周亨德教授辨治溃疡性结肠炎缓解期经验[J]. 浙江中医药大学学报, 2019, 43(12):1322-1327.  
[6] 康宜兵,吕永慧,吴宇金,等. 肠炎清联合肠黏膜下注射骨髓干细胞移植治疗UC大鼠的研究[J]. 中医临床研究, 2016, 8(14):4-7.  
[7] 丛龙玲,吕永慧,詹原泉. 针刺联合肠炎清治疗大肠湿热证活动期溃疡性结肠炎临床价值分析[J]. 辽宁中医杂志, 2018, 45(4):811-815.  
[8] 丛龙玲,姚嘉茵,吕永慧. 肠炎清合剂对脾虚湿热型溃疡性结肠炎患者IL-2、IL-6及CRP水平的影响[J]. 中医临床研究, 2019, 11(30):42-44.  
[9] 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]. 中华内科杂志, 2012, 51(10):818-831.  
[10] 朱林林,王巧民,陈思,等. 溃疡性结肠炎频发的危险因素Logistic回归分析[J]. 临床医学研究与实践, 2019, 4(11):80-82.  
[11] KRUIS W, FRIC P, POKROTNIKS J, et al. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichiacoli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine [J]. Gut, 2004, 53(11):1617-1623.  
[12] 孙菁,袁耀宗. 美沙拉秦缓释片治疗缓解期溃疡性结肠炎的多中心、单盲、随机对照研究[J]. 中华消化杂志, 2015, 35(4):256-259.  
[13] 侯叶廷,苏秉忠,陈平,等. 溃疡性结肠炎缓解期维持治疗的价值[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2015, 24(7):855-857.  
[14] 崔世超,柳越冬. 溃疡性结肠炎的中医治疗思路[J]. 辽宁中医杂志, 2017, 44(7):1381-1384.  
[15] 李玉玲,杜念龙,黄穗平,等. 溃疡性结肠炎缓解期中医证候规律及其相关性[J]. 吉林中医药, 2019, 39(8):1055-1058.  
[16] 黄亦彤,钟志勇,吕永慧,等. 肠炎清对免疫复合溃疡型结肠炎模型大鼠结肠组织NF- $\kappa$ B蛋白表达和TLR4、MyD88基因表达的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2016, 24(12):906-910,915.  
[17] 黄亦彤,钟志勇,吕永慧,等. 肠炎清对ICUC大鼠结肠组织TLR4、NF- $\kappa$ B蛋白表达、TLR4 mRNA的影响[J]. 云南中医中药杂志, 2016, 37(9):72-75.  
[18] 林丽琳,王承党. 粪钙卫蛋白在炎症性肠病中的应用价值[J]. 胃肠病学, 2019, 24(4):247-250.  
[19] MUMOLO M G, BERTANI L, CECCARELLI L, et al. From bench to bedside: fecal calprotectin in inflammatory bowel diseases clinical setting [J]. World J Gastroenterol, 2018, 24(33):3681-3694.

[责任编辑 张丰丰]