

· 临床 ·

# 槐花散合桃花汤加减对溃疡性结肠炎活动期寒热错杂证 免疫炎症的调节作用

雷娜<sup>1</sup>, 孔鹏飞<sup>2</sup>, 陈思敏<sup>2</sup>, 唐学贵<sup>2\*</sup>

(1. 成都中医药大学附属医院, 成都 610072; 2. 川北医学院附属医院, 四川南充 637002)

**[摘要]** 目的: 观察槐花散合桃花汤加减治疗溃疡性结肠炎(UC)活动期寒热错杂证的疗效及对免疫功能和炎症反应的调节作用。方法: 将 112 例符合要求的患者按照随机数字表法分为观察组和对照组各 56 例。对照组轻度、中度患者, 口服美沙拉嗪肠溶片, 1.0 g/次, 3 次/d; 重度或轻、中度患者服药 4 周后仍然疗效不佳者, 采用醋酸泼尼松片, 0.75 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>, 分 3 次口服。观察组西医治疗同对照组, 并采用槐花散合桃花汤加减内服, 1 剂/d。两组疗程均为连续治疗 4 周。缓解期采用美沙拉嗪肠溶片, 0.5 g/次, 3 次/d, 长期维持治疗。采用改良 mayo 评分评价疾病活动情况, 并记录临床缓解和临床有效情况, 进行寒热错杂证评分, 进行肠镜下黏膜表现评分和黏膜组织学的 Geboes 指数评分, 检测外周血肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ), 白细胞介素-8(IL-8), IL-10; 检测 T 淋巴细胞亚群水平(CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>), 以上指标治疗前后各评价 1 次, 并记录治疗期间的不良反应, 治疗后随访 6 个月, 记录复发情况。结果: 采用秩和检验分析中医证候疗效, 观察组优于对照组( $Z = 1.915, P < 0.05$ ); 观察组临床有效率为 98.04% (50/51), 临床缓解率为 94.12% (48/51), 黏膜愈合率为 96.08% (49/51), 均分别高于对照组的 84.00% (42/50), 78.00% (39/50) 和 82.00% (41/50) ( $P < 0.05$ ); 观察组患者 mayo, 寒热错杂证、结肠黏膜和 Geboes 指数评分均低于对照组( $P < 0.01$ ); 观察组患者 TNF- $\alpha$ , IL-8 均低于对照组( $P < 0.01$ ), IL-10 水平高于对照组( $P < 0.01$ ); 观察组患者 CD4<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 均高于对照组, CD8<sup>+</sup> 较对照组低( $P < 0.01$ ); 观察组 6 个月内的复发率为 10.42% (5/48), 低于对照组的 30.77% (12/39) ( $\chi^2 = 5.669, P < 0.05$ ); 两组不良反应比较无统计学差异。结论: 槐花散合桃花汤加减用于 UC 活动期寒热错杂证患者, 可诱导 UC 进入缓解, 抑制疾病的活度, 减轻临床症状, 并能调节免疫功能和炎症因子表达, 减轻炎症反应, 促进肠黏膜愈合, 并能维持临床缓解和减少复发, 临床疗效优于 5-氨基水杨酸(5-ASA)/糖皮质激素的西医治疗方案。

**[关键词]** 溃疡性结肠炎; 寒热错杂证; 槐花散; 桃花汤; T 细胞亚群; 炎症因子

**[中图分类号]** R25; R256; R256.3; R289 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)07-0086-06

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20192232

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20190816.1047.001.html>

**[网络出版时间]** 2019-08-16 14:41

## Regulatory Effect of Huaihuasan Combined with Taohuatang on Immune Inflammation During Active Period of Ulcerative Colitis with Cold-heat Syndrome

LEI Na<sup>1</sup>, KONG Peng-fei<sup>2</sup>, CHEN Si-min<sup>2</sup>, TANG Xue-gui<sup>2\*</sup>

(1. Anorectal of Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, China;

2. Anorectal of Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637002, China)

**[Abstract]** **Objective:** To observe effect of addition and subtraction therapy of Huaihuasan combined with Taohuatang to ulcerative colitis with cold-heat complicated syndrome at active stage, and to study regulation effect to immune function and inflammatory response. **Method:** One hundred and twelve patients were randomly divided into control group and observation group by random number table. Patients with light and middle symptoms in control group got mesalazine slow release tablets, 1.0 g/time, 3 times/days, patients with severe symptoms or

**[收稿日期]** 20190724(017)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81573990)

**[第一作者]** 雷娜, 在读硕士, 医师, 从事肛肠疾病中西医结合临床诊治和研究工作, E-mail: 805055027@qq.com

**[通信作者]** \*唐学贵, 博士, 教授, 博士生导师, 从事中西医结合消化疾病的临床、教学与科研工作, E-mail: Tngx668nc@sohu.com

whose symptoms were not changed after getting for 4 weeks in control group got prednisone acetate tablets,  $0.75 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  for 3 times. Based on the treatment in control group, patients in observation group added Huaihuasan combined with Taohuatang, 1 dose/day. The course of treatment was 4 weeks. At remission period, mesalazine slow release tablets were used for maintain long-term maintenance therapy,  $0.5 \text{ g}/\text{times}$ , 3 times/days. Scores of disease activities were graded by improvement mayo, and clinical remission and clinical efficacy were recorded, scores of cold-heat complicated syndrome, mucous membrane under enteroscopy and histology of mucosa belongs to Geboes were graded. And levels of tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) in peripheral blood, interleukin-8 (IL-8), IL-10, T lymphocyte subsets ( $\text{CD4}^+$ ,  $\text{CD8}^+$ ), and adverse reactions, 6 months' follow-up and recurrence were also be recorded. **Result:** Therapeutic effect of traditional Chinese medicine syndromes were analyzed by rank sum test, which in observation group was better than that in control group ( $Z = 1.915$ ,  $P < 0.05$ ). Clinical effect in observation group was 98.04% (50/51) higher than 84.00% (42/50) in control group, clinical remission rate was 94.12% (48/51) higher than 78.00% (39/50) in control group, and mucosal healing rate was 96.08% (49/51) higher than 82.00% (41/50) in control group ( $P < 0.05$ ). Scores of mayo, cold-heat complicated syndrome, colonic mucosa and index scores of Geboes were all lower than those in control group ( $P < 0.01$ ). And levels of TNF- $\alpha$ , IL-8 and  $\text{CD8}^+$  were lower than those in control group ( $P < 0.01$ ), and levels of IL-10,  $\text{CD4}^+$  and  $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$  were higher than those in control group ( $P < 0.01$ ). Recurrence rate during 6 months in observation group was 10.42% (5/48) lower than 30.77% (12/39) in control group ( $\chi^2 = 5.669$ ,  $P < 0.05$ ), as for adverse reactions, there was no significant difference between two groups. **Conclusion:** Huaihuasan combined with Taohuatang can induce UC to remission period, inhibit the activity of disease, alleviate clinical symptoms, regulate immune function and expression of inflammatory factors, alleviate inflammatory reaction, promote intestinal mucosal healing, and can maintain clinical remission and reduce recurrence. The clinical efficacy is superior to that of 5-ASA/glucocorticoid in Western medicine.

[Key words] ulcerative colitis; cold-heat complicated syndrome; Huaihuasan; Taohuatang; T cell subsets; inflammatory factors

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 是以结肠、直肠黏膜炎症及黏膜损伤为特征的慢性复发性肠道疾病, UC 发病率及患病率逐渐增高, 其迁延难愈, 易于复发, 并存在癌变风险, UC 为终身性疾病, 是现代疑难疾病, 因此, 寻找疗效确切、安全可靠的治疗方法显得日益重要<sup>[1]</sup>。由于 UC 发病机制目前尚不明确, 临床上尚缺乏能够彻底治愈其的方法, 且长期药物治疗的不良反应等仍困扰医患双方<sup>[2]</sup>。

中医将 UC 归为痢疾、泄泻、肠癖等范畴, 其病位在大肠, 并与诸脏功能失调相关, 活动期以实证为主, 病机关键在于湿热蕴肠, 损伤肠络, 络损血溢, 但过用苦寒之品, 日久伤阳, 可致病情由热转寒, 或脾虚生湿, 久蕴化热, 或过用温燥之品, 可由寒转热, 临床往往出现寒热错杂证的病机转化<sup>[3]</sup>。四川省名中医唐学贵教授认为 UC 以黏液脓血便、腹泻的主要表现, 符合中医血水同病理论, 血与水是 UC 病机关键, 并创血水同治之法治疗本病, 屡获佳效<sup>[4]</sup>。槐花散出自《普济本事方》, 能清泻肠热、疏风行气、凉血活血止血, 用该方“治血”兼清化热毒; 前期

冯智等<sup>[5]</sup>以本方治疗活动期 UC 取得了较好临床疗效。桃花汤载于《伤寒论》, 是张仲景治疗虚寒痢、血痢的代表方, 既能温脾散寒, 又能涩肠止泻, 也能收敛止血, 能起到血水共治的效果, 临床用于 UC 疗效确切<sup>[6]</sup>。槐花散合桃花汤正投 UC 寒热错杂证之病机, 血与水共治, 紧扣 UC 临床特点, 本研究评价了槐花散合桃花汤加减治疗 UC 寒热错杂证的临床疗效及作用机制。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 本组共筛选了 112 例患者, 均来源于川北医学院附属医院中西医结合肛肠科, 纳入时间为 2017 年 10 月至 2018 年 12 月。按随机数字表法分为对照组和观察组各 56 例。对照组男性 33 例, 女性 23 例; 年龄 26~65 岁, 平均  $(35.92 \pm 5.81)$  岁; 病程 1~11 年, 平均  $(3.63 \pm 0.86)$  年; 病变范围有直肠型 18 例, 左半结肠型 24 例, 广泛结肠 14 例; 病情程度见轻度 13 例, 中度 31 例, 重度 12 例。试验期间脱落、失访 2 例, 违背方案剔除 4 例, 完成 50 例。观察组男性 31 例, 女 25 例; 年龄 25~63 岁, 平

均(34.53 ± 5.27)岁;病程 1 ~ 10 年,平均(3.52 ± 0.75)年;病变范围有直肠型 20 例,左半结肠型 23 例,广泛结肠 13 例;病情程度见轻度 11 例,中度 33 例,重度 12 例。试验期间脱落、失访 3 例,违背方案剔除 2 例,完成 51 例。两组患者以上基线资料比较,差异无统计学意义,具有可比性。本研究经医院伦理委员会审查批准(批号 201703CYKY014-03)。

## 1.2 诊断标准

**1.2.1 UC 诊断标准** 参照《溃疡性结肠炎中医诊疗专家共识意见(2017)》<sup>[3]</sup>制定标准。①临床表现见黏液脓血便或血性腹泻、里急后重,可伴有腹痛、乏力、食欲减退、发热等全身症状,病程多在 6 周以上。②内镜表现为持续性、融合性的结肠炎性反应和直肠受累,黏膜血管纹理模糊、紊乱或消失,严重者可见黏膜质脆、自发性出血和溃疡形成。③病理表现,可见结构改变(隐窝分叉、隐窝结构变形、隐窝萎缩和表面不规则)、上皮异常(黏蛋白耗竭和潘氏细胞化生)和炎性反应表现(固有层炎性反应细胞增多、基底部浆细胞增多、淋巴细胞增多,固有层嗜酸性粒细胞增多)。

**1.2.2 寒热错杂证辨证标准** 参照文献<sup>[3]</sup>制定标准。主证为①腹痛绵绵;②下痢稀薄,脓血便,夹有黏冻,反复发作;③肛门灼热。次证为①畏寒怕冷;②口渴不欲饮;③饥不欲食。舌脉,舌质红,苔薄黄,脉弦,或细弦。证型确定由主证 2 项 + 次证 2 项,参考舌脉象,即可确诊。

**1.3 纳入标准** ①经内镜和病理检查明确诊断为 UC,初发型或慢性复发型;②处于活动期,改良 mayo 评分系统 3 ~ 12 分的轻、中、重度患者;③辨证为寒热错杂证者;④年龄 20 ~ 65 岁,男女不限;⑤所有患者均签署知情同意书。

**1.4 排除标准** ①有严重并发症的 UC 患者;②合并消化道肿瘤患者;③合并慢性腹泻疾病、直肠、肛周疾病者;④妊娠期或准备妊娠、哺乳期妇女;⑤精神病、抑郁证患者,认知功能障碍者;⑥合并其他系统急慢性疾病,需要紧急治疗者。

**1.5 治疗方法** 对照组轻度、中度患者,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),1.0 g/次,3 次/d。重度或轻、中度患者服药 4 周后疗效仍然不佳者,采用醋酸泼尼松片(上海信谊药厂有限公司,国药准字 H31020675),0.75 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,分 3 次口服。观察组在对照组治疗的基础上采用槐花散合桃花汤加减内服,药物组成有黄柏 10 g,侧柏叶 15 g,荆芥穗

10 g,槐花 15 g,枳壳 10 g,干姜 5 g,赤石脂 20 g<sup>(先煎)</sup>,粳米 30 g,党参片 20 g,麸炒白术 30 g,当归 10 g,随证加减,寒多热少者加肉豆蔻 10 g;热多寒少者加红藤、败酱草各 15 g,便脓血者加白头翁、地锦草各 15 g;大便稀溏者加泽泻、山药各 20 g,炒薏苡仁 30 g;腹痛者加白芍 15 g,徐长卿 20 g。1 剂/d,饮片由医院中药房统一提供,采用煎药机以常规水煎煮 2 次,混合药液,分早、晚 2 次服用。两组疗程均为连续治疗 4 周。缓解期采用美沙拉嗪肠溶片,0.5 g/次,3 次/d,长期维持治疗。

## 1.6 观察指标

**1.6.1 主要疗效指标** 改良 mayo 评分<sup>[7]</sup>,评价疾病活动情况。轻度活动,3 ~ 5 分;中度活动,6 ~ 10 分;重度活动,11 ~ 12 分。于治疗前后各评价 1 次。临床缓解为 mayo 评分 ≤ 2 分且无单个分项评分 > 1 分,有效为 mayo 评分相对于基线值的降幅 ≥ 30% 以及 ≥ 3 分,且便血的分项评分降幅 ≥ 1 分或该分项评分为 0 或 1 分。记录有效、缓解情况。

**1.6.2 次要疗效指标** ①寒热错杂证评分,参照《中药新药临床研究指导原则》进行评价,腹泻,黏液脓血便,腹痛,肛门灼热,畏寒怕冷,口渴不欲饮,饥不欲食等症状进行分级与评分,按无、轻、中、重,主证记 0 ~ 6 分,次证记 0 ~ 3 分;于治疗前后各评价 1 次。②肠镜和黏膜组织学检查,于治疗前后各评价 1 次。肠镜下黏膜表现与评分<sup>[8]</sup>,0 级(0 分),黏膜无活动性病变;I 级(3 分),红斑(黏膜充血、水肿),无出血,轻度易脆,血管纹理紊乱;II 级(6 分),明显红斑,黏膜接触性出血,易脆,呈颗粒样变化;III 级(9 分),黏膜自发性出血,溃疡形成。黏膜组织学采用 Geboes 指数<sup>[9]</sup>,0 级(0 分),结构改变;1 级(1 分),慢性炎细胞浸润;2 级(2 分),中性和嗜酸性粒细胞;3 级(3 分),上皮层中性粒细胞;4 级(4 分),隐窝破坏;5 级(5 分),糜烂和溃疡。③不良反应及随访复发情况,记录治疗期间出现的不良反应,并随访 6 个月,记录复发情况,复发定义为缓解后便血,腹泻又出现, mayo 评分 ≥ 3 分<sup>[7]</sup>。④血清炎症因子和 T 淋巴细胞亚群检测,于治疗前后两组患者均空腹抽取静脉采血约 5 mL,3 500 r·min<sup>-1</sup>离心 8 min 后,取上清液于离心管中,至 -20 ℃ 冰箱保存备检。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测肿瘤坏死因子-α(TNF-α),白细胞介素-8(IL-8),IL-10 水平,试剂盒(上海酶联生物科技有限公司,批号分别为 201810021,201811034,20180356),严格按照试剂盒说明书进行试验操作,

设备为美国 Bio-Rad 公司的 iMark 型酶标仪。采用流式细胞仪检测 T 淋巴细胞亚群水平 (CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>), 设备为美国 ACEA Biosciences 公司, 型号 NovoCyte3130。

**1.7 疗效标准** ①中医证候疗效标准, 参照文献 [3] 制定。临床缓解为疗效指数 ≥ 95%; 显效为 70% ≤ 疗效指数 < 95%; 有效为 30% ≤ 疗效指数 < 69%; 无效为疗效指数 < 30%。②疾病疗效标准, 参照文献 [3] 制定。包括临床疗效和肠镜疗效, 前者采用改良 mayo 评分, 包括临床有效和临床缓解见 1.6.1 项下; 肠镜疗效包括内镜应答和黏膜愈合。

**1.8 统计学方法** 数据采用 SPSS 22.0 统计软件进行管理与分析, 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 符合正态分布采用 *t* 检验, 不符合正态分布采用非参数检验, 等级资料采用秩和检验, 计数资料采用  $\chi^2$  检验, 均以  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者中医证候疗效比较** 中医证候疗效经秩和检验分析, 观察组优于对照组, 差异有统计学意义 ( $Z = 1.915, P < 0.05$ ), 见表 1。

**2.2 两组患者疾病疗效比较** 观察组临床有效率为 98.04%, 高于对照组的 84.00% ( $\chi^2 = 4.523, P < 0.05$ ); 临床缓解率为 94.12%, 高于对照组的 78.00%

表 1 两组患者中医证候疗效比较

Table 1 Comparison of efficacy of traditional Chinese medical syndrome between two groups

组别	例数	临床缓解	显效	有效	无效
对照	50	33	10	5	2
观察	51	44	6	1	0

( $\chi^2 = 5.493, P < 0.05$ ); 黏膜愈合率为 96.08% 高于对照组的 82.00% ( $\chi^2 = 5.156, P < 0.05$ ); 观察组内镜应答率高于对照组, 比较差异无统计学意义。见表 2。

表 2 两组患者疾病疗效比较

Table 2 Comparison of efficacy of disease between two groups

组别	例数	临床有效	临床缓解	内镜应答	黏膜愈合
对照	50	42(84.00)	39(78.00)	45(90.00)	41(82.00)
观察	51	50(98.04)	48(94.12)	50(98.04)	49(96.08)

**2.3 两组患者治疗前后 mayo, 寒热错杂证、结肠黏膜和 Geboes 指数评分比较** 与治疗前相比较, 治疗后, 两组患者 mayo, 寒热错杂证、结肠黏膜和 Geboes 指数评分均明显降低 ( $P < 0.01$ ); 治疗后, 观察组以上指标评分均低于对照组, 比较差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ), 见表 3。

表 3 两组患者治疗前后 mayo, 寒热错杂证、结肠黏膜和 Geboes 指数评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of scores of mayo, miscellaneous syndrome of cold and heat, colonic mucosa and index of Geboes between two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	Mayo 评分	寒热错杂评分	结肠黏膜评分	Geboes 指数
对照	50	治疗前	9.02 ± 1.36	23.59 ± 3.06	5.62 ± 0.94	3.85 ± 0.73
		治疗后	2.56 ± 0.47 <sup>1)</sup>	6.41 ± 1.22 <sup>1)</sup>	1.65 ± 0.34 <sup>1)</sup>	1.14 ± 0.29 <sup>1)</sup>
观察	51	治疗前	9.13 ± 1.48	23.46 ± 3.17	5.74 ± 1.01	3.91 ± 0.79
		治疗后	1.81 ± 0.34 <sup>1,2)</sup>	2.52 ± 0.73 <sup>1,2)</sup>	0.80 ± 0.25 <sup>1,2)</sup>	0.75 ± 0.26 <sup>1,2)</sup>

注: 与本组治疗前比较<sup>1)</sup>  $P < 0.01$ ; 与对照组治疗后比较<sup>2)</sup>  $P < 0.01$  (表 5, 6 同)。

**2.4 两组患者治疗前后 TNF- $\alpha$ , IL-8 和 IL-10 水平变化情况比较** 与治疗前相比较, 治疗后两组患者 TNF- $\alpha$ , IL-8 水平较治疗前明显下降 ( $P < 0.01$ ), IL-10 水平升高 ( $P < 0.01$ ); 治疗后, 观察组患者 TNF- $\alpha$ , IL-8 水平均低于对照组 ( $P < 0.01$ ), IL-10 水平高于对照组 ( $P < 0.01$ ), 见表 4。

**2.5 两组患者治疗前后 T 淋巴细胞亚群变化情况比较** 与治疗前相比较, 治疗后两组患者 CD4<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 较治疗前显著升高, CD8<sup>+</sup> 明显降低 ( $P < 0.01$ ); 治疗后, 观察组患者 CD4<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 均高于对照组, CD8<sup>+</sup> 低于对照组 ( $P < 0.01$ ), 见表 5。

表 4 两组患者治疗前后 TNF- $\alpha$ , IL-8 和 IL-10 水平变化情况比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Comparison of changes of TNF- $\alpha$ , IL-8 and IL-10 between two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	TNF- $\alpha$	IL-8	IL-10
对照	50	治疗前	58.49 ± 4.29	28.65 ± 2.42	38.24 ± 3.93
		治疗后	29.58 ± 3.72 <sup>1)</sup>	23.54 ± 2.90 <sup>1)</sup>	45.19 ± 4.82 <sup>1)</sup>
观察	51	治疗前	58.26 ± 4.62	28.52 ± 2.64	37.72 ± 3.66
		治疗后	23.61 ± 2.84 <sup>1,2)</sup>	19.18 ± 2.84 <sup>1,2)</sup>	54.63 ± 4.29 <sup>1,2)</sup>

表 5 两组患者治疗前后 T 淋巴细胞亚群变化情况比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 5 Comparison of changes of T lymphocyte subsets between two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	CD4 <sup>+</sup> / %	CD8 <sup>+</sup> / %	CD4 <sup>+</sup> / CD8 <sup>+</sup>
对照	50	治疗前	34.42 ± 2.73	37.89 ± 2.78	0.91 ± 0.10
		治疗后	37.05 ± 2.82 <sup>1)</sup>	31.36 ± 2.44 <sup>1)</sup>	1.18 ± 0.12 <sup>1)</sup>
观察	51	治疗前	34.55 ± 2.77	37.65 ± 2.63	0.92 ± 0.09
		治疗后	40.63 ± 2.97 <sup>1,2)</sup>	27.65 ± 2.52 <sup>1,2)</sup>	1.45 ± 0.10 <sup>1,2)</sup>

2.6 两组患者治疗后不良反应比较 观察组出现 1 例恶心呕吐、1 例胃部不适、1 例头晕,总发生率为 5.88%;对照组出现 2 例恶心呕吐、1 例胃部不适、1 例腹痛,1 例头痛,总发生率为 10%,组间比较无统计学差异,两组患者治疗期间均无严重不良事件发生。

2.7 两组患者治疗后复发情况比较 对缓解期患者随访 6 个月,观察组 48 例随访,复发 5 例,复发率 10.42% (5/48);对照组 39 例随访,复发 12 例,复发率为 30.77% (12/39),组间比较差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 5.669, P < 0.05$ )。

### 3 讨论

UC 为现代难治疾病,其发生与环境因素、免疫、遗传易感性因素、感染因素、肠道黏膜屏障等有关,但机制不明,我国 UC 发病率和患病率快速升高,已经造成沉重的经济和社会负担<sup>[1]</sup>。活动期治疗目的是诱导进入缓解,并维持临床缓解,促进黏膜愈合、防止并发症、减少复发等,治疗要根据分级、分期、分段的原则<sup>[10]</sup>。5-氨基水杨酸(5-ASA)的作用机制广泛,疗效稳定,是 UC 基础用药,是轻、中度患者一线药物,也是缓解期的维持治疗主要药物;糖皮质激素用于重度或对 5-ASA 无效者,能显著降低炎症反应,临床诱导缓解<sup>[1]</sup>。但 5-ASA 和糖皮质激素均有诸多的不良反应,特别是糖皮质激素易产生激素依赖及激素抵抗,长期使用副作用显著<sup>[1]</sup>。

中医治疗 UC 具有手段丰富,如中药口服、药物灌肠、穴位敷贴、针灸等,能够弥补西医的不足,能明显改善 UC 患者体质,可逐渐减少甚至停用美沙拉嗪制剂,具有副反应小、复发率低等优势<sup>[10]</sup>。中医认为 UC 病机多以素体脾气虚弱,感受外邪、饮食不节、情志不调、禀赋不足为诱因,使脾胃运化失调,大肠传导功能失司,水湿内停,湿郁化热蕴肠,脂膜血络受伤,络损血溢,出现便血、腹泻之证<sup>[3]</sup>。著名中医脾胃病专家张声生教授认为 UC 以脾胃亏虚为病理基础,迁延难愈,反复发作,日久脾胃更虚、中阳不振或久病及肾,可导致脾肾阳虚,或痼病日久亦可见

脾肾阳虚之候,或过用苦寒之品,日久伤阳,由热转寒;湿热滞肠则邪热炽盛,内窜营血则血热内蕴,此为寒热错杂之证,因此治疗主张寒热并用<sup>[3,11]</sup>。陶夏平教授也认为湿热之邪蕴于肠道,日久损伤脾胃,泄痢日久,脾病及肾,出现脾肾阳虚、寒热错杂之证,下痢积年不瘥,必然正气虚寒,寒热错杂是 UC 病情反复的病理属性,使病情变得复杂难治<sup>[12]</sup>。

槐花散合桃花汤加减中槐花清大肠湿热、凉血止血,黄柏清热燥湿、泻火解毒,侧柏叶凉血止血,荆芥穗散风热、消疮,枳壳疏郁理气,赤石脂涩肠、止血、生肌敛疮,干姜温中散寒、暖下焦气分而补虚,粳米温和胃、益气止泻,党参片补脾肺气虚、健脾益肺,麸炒白术健脾益气、化湿止泻,当归活血和血。全方寒热并调,血水共治,具有温中涩肠补虚,清热化湿止血之功。现代药理证实槐花具有止血、抗氧化、增强免疫力、抗菌、抗肿瘤等作用<sup>[13]</sup>。赤石脂具有止血、抗炎、止泻、保护消化道黏膜等作用<sup>[14]</sup>。党参具有促进造血机能、抗缺氧、抗应激、增强机体免疫力、调节胃收缩、保护胃肠道黏膜及抗溃疡等多种药理作用<sup>[15]</sup>。侧柏叶具有抗菌、抗肿瘤、凝血、抗氧化、抗炎等作用<sup>[16]</sup>。粳米益脾胃,甘缓留中,煮熟后使药液质地黏稠,有利于方中药物有效成分更长时间停留于胃肠道中,延长药效发挥时间,增强药效。

本组资料结果显示观察组中医证候疗效、临床有效率,临床缓解率,黏膜愈合率均优于对照组,观察组 mayo,寒热错杂证、结肠黏膜和 Geboes 指数评分均低于对照组,提示了在常规西医治疗的基础上,槐花散合桃花汤加减可提高中医证候疗效、临床疗效和黏膜愈合率,诱导 UC 进入缓解,抑制疾病的活度,减轻临床症状,促进肠黏膜的愈合。

肠道内的促炎与抗炎因子的平衡对于维持肠道的正常功能至关重要,炎症因子失调是炎症性肠病的重要病理特征,TNF- $\alpha$ , IL-8 及 IL-10 的表达与 UC 的炎症程度密切相关,TNF- $\alpha$  和 IL-8 能诱发多种炎症基因和促炎因子的表达,导致 UC 的发病与进展<sup>[17-18]</sup>,而 IL-10 作为一种抗炎因子,能抑制淋巴细胞、巨噬细胞等炎症细胞的产生,对机体炎症反应起到抑制作用,IL-10 可减轻免疫复合物引起的急性结肠炎,改善 DSS 诱导的结肠炎的肠道炎症<sup>[19]</sup>。免疫炎症反应是 UC 的重要特征,T 淋巴细胞是抗原递呈的核心环节,又是重要的免疫调节剂,参与 UC 患者黏膜炎症的多种免疫反应,多个研究显示 UC 患者外周血 T 细胞活化,处于免疫调节失衡状态,并与炎症相关指标相关,可能是诱发 UC 活动的重要

因素<sup>[20-21]</sup>。本组资料显示,治疗后观察组患者 TNF- $\alpha$ , IL-8 均低于对照组, IL-10 水平高于对照组, CD4<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 均高于对照组, CD8<sup>+</sup> 低于对照组,提示了槐花散合桃花汤具有调节免疫功能和炎症因子表达的作用,使其恢复平衡,减轻了炎症损伤,促进了疾病的恢复。

本研究对缓解期患者进行了 6 个月随访,观察组的复发率低于对照组,可见槐花散合桃花汤加减方在维持临床缓解和减少复发方面具有一定优势。

综上,槐花散合桃花汤加减用于 UC 活动期寒热错杂证患者,可诱导 UC 进入缓解,抑制疾病的活跃度,减轻临床症状,并能调节免疫功能和炎症因子表达,减轻炎症反应,促进肠黏膜愈合,并能维持临床缓解和减少复发,临床疗效优于 5-ASA/糖皮质激素的西医疗方案。

#### [参考文献]

[1] 沈洪,邢敬. 中西医结合治疗溃疡性结肠炎的优势及临床应用[J]. 医学研究生学报, 2019, 32(6): 586-590.

[2] 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.

[3] 中华中医药学会脾胃病分会. 溃疡性结肠炎中医诊疗专家共识意见(2017)[J]. 中国中西医结合杂志, 2017, 32(8): 3585-3589.

[4] 冯智,唐学贵,申旭龙,等. 基于“血水同病”理论治疗溃疡性结肠炎的体会[J]. 成都中医药大学学报, 2015, 38(3): 98-99, 104.

[5] 罗芬,原相军,占煜,等. 仙方活命饮合槐花散加减治疗溃疡性结肠炎 31 例疗效观察[J]. 湖南中医杂志, 2014, 30(1): 39-41.

[6] 魏妮,孟凡冰,王宗柱. 桃花汤治疗溃疡性结肠炎的研究进展[J]. 国医论坛, 2007, 22(5): 55-56.

[7] 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.

[8] DHAENS G, SANDBORN W J, FEAGAN B G, et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis[J]. Gastroenterol, 2007, 132(2): 763-786.

[9] GEBOES K, RIDDELL R, OST A, et al. A reproducible

grading scale for histological assessment of inflammation in ulcerative colitis[J]. Gut, 2000, 47(3): 404-409.

[10] 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意见(2017年)[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2018, 26(2): 105-111, 120.

[11] 张旭,周强,吴兵,等. 张声生从“寒热”“气血”论治溃疡性结肠炎[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(7): 2885-2887.

[12] 刘明坤,于博文,陶夏平. 陶夏平辨治溃疡性结肠炎经验浅析[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(10): 4081-4083.

[13] 贾佼佼,苗明三. 槐花的化学、药理及临床应用[J]. 中医学报, 2014, 29(5): 716-717, 745.

[14] 孙文君,周灵君,丁安伟. 矿物药赤石脂的研究进展[J]. 广州化工, 2010, 38(11): 39-41.

[15] 张鑫,李建宽,赵玉静,等. 党参化学成分及其体外抗氧化活性分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(24): 53-59.

[16] 张俊飞,孙广璐,张彬,等. 侧柏叶药理作用的研究进展[J]. 时珍国医国药, 2013, 24(9): 2231-2233.

[17] HEDL M, PROCTOR D D, ABRAHAM C. JAK2 Disease-Risk variants are gain of function and JAK signaling threshold determines innate receptor-induced proinflammatory cytokine secretion in macrophages[J]. J Immunol, 2016, 197(9): 3695-3704.

[18] BASS J, SHAKHNOVICH V, CARPENTER E, et al. P-201 cardiac manifestations of pediatric inflammatory bowel disease [J]. Inflamm Bowel Dis, 2016, 22: S69-S70.

[19] EBRAHIMI DARYANI N, SAGHAZADEH A, MOOSSAVI S, et al. Interleukin-4 and interleukin-10 gene polymorphisms in patients with inflammatory bowel disease[J]. Immunol Invest, 2017, 46(7): 714-720.

[20] 袁柏思,金鑫鑫,路又可,等. 溃疡性结肠炎外周血 CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>T 细胞的活化及其与炎症标志物的关系[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2015, 24(8): 939-942.

[21] 冯卓,韩昌鹏,李盈,等. 祛湿清肠方内服联合中药灌肠治疗轻中度活动期溃疡性结肠炎大肠湿热证临床观察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(5): 149-154.

[责任编辑 何希荣]