

引用: 胡锦涛, 蒋士生, 牛俊杰. 芪连结肠宁治疗溃疡性结肠炎的临床疗效及其对炎症因子的影响[J]. 湖南中医杂志, 2022, 38(5): 11-14.

芪连结肠宁治疗溃疡性结肠炎的临床疗效 及其对炎症因子的影响

胡锦涛¹, 蒋士生², 牛俊杰¹

(1. 湖南省中医药研究院附属医院, 湖南 长沙, 410006;

2. 湖南省中医药研究院, 湖南 长沙, 410006)

[摘要] 目的: 观察芪连结肠宁治疗慢性复发型溃疡性结肠炎脾虚湿蕴证的临床疗效及其对炎症因子的影响。方法: 将60例慢性复发型溃疡性结肠炎脾虚湿蕴证患者采用随机数字表法分为治疗组和对照组, 每组各30例。对照组给予西医常规治疗, 并配合饮食指导和心理健康宣教, 治疗组在对照组的基础上加服芪连结肠宁汤治疗。治疗8周后比较2组治疗前后中医证候积分、溃疡性结肠炎改良梅奥(Mayo)积分, 检测粪便钙卫蛋白(FC)浓度及血清白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平, 并观察不良反应。结果: 中医证候总有效率治疗组为93.33%(28/30), 对照组为83.33%(25/30), 2组比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后2组中医证候积分、Mayo积分、粪便FC浓度及血清IL-6、TNF- α 水平均较治疗前下降, 且治疗组下降幅度较对照组大, 2组比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结论: 芪连结肠宁可有效改善慢性复发型溃疡性结肠炎脾虚湿蕴证的临床症状, 控制疾病活动性, 降低粪便FC浓度及血清IL-6、TNF- α 水平, 值得临床推广应用。

[关键词] 溃疡性结肠炎; 脾虚湿蕴证; 芪连结肠宁; 炎症因子

[中图分类号] R259.746.2 **[文献标识码]** A DOI: 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2022.05.003

Clinical effect of Qilian Jiechangning in treatment of ulcerative colitis and its effect on inflammatory factors

HU Jinyang¹, JIANG Shisheng², NIU Junjie¹

(1. The Affiliated Hospital of Hunan Academy of Chinese Medicine, Changsha 410006, Hunan, China;

2. Hunan Academy of Chinese Medicine, Changsha 410006, Hunan, China)

[Abstract] Objective: To investigate the clinical effect of Qilian Jiechangning in the treatment of chronic recurrent ulcerative colitis with spleen deficiency and dampness accumulation and its effect on inflammatory factors. Methods: A total of 60 patients with chronic recurrent ulcerative colitis with spleen deficiency and dampness accumulation were divided into treatment group and control group using a random number table, with 30 patients in each group. The patients in the control group were given conventional Western medicine treatment combined with dietary guidance and mental health education, and those in the treatment group were given Qilian Jiechangning in addition to the treatment in the control group. After 8 weeks of treatment, the two groups were compared in terms of traditional Chinese medicine (TCM) syndrome score, modified Mayo score for ulcerative colitis, fecal calprotectin

基金项目: 全国第五批名老中医药专家蒋士生传承工作室建设项目(国中医药人教发[2013]47号); 湖南省中医药科研计划青年基金项目(2021177); 湖南省中医药研究院联合基金重点项目(202118)

第一作者: 胡锦涛, 女, 医学硕士, 主治医师, 研究方向: 中医药防治消化系统疾病的临床与基础研究

通信作者: 牛俊杰, 男, 医学硕士, 主治医师, 研究方向: 中医药防治消化道肿瘤临床与基础研究, E-mail: 563649472@qq.com

(FC) concentration, and serum levels of interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor- α (TNF- α), and adverse events were observed for both groups. Results: There was a significant difference in overall response rate between the treatment group and the control group [93.33% (28/30) vs 83.33% (25/30), $P < 0.05$]. After treatment, both groups had significant reductions in TCM syndrome score, Mayo score, FC concentration, the serum levels of IL-6 and TNF- α , and the treatment group had significantly greater reductions than the control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Conclusion: In the treatment of chronic recurrent ulcerative colitis with spleen deficiency and dampness accumulation, Qilian Jiechangning can effectively improve clinical symptoms, control disease activity, and reduce FC and the serum levels of IL-6 and TNF- α , and therefore, it holds promise for clinical application.

[**Keywords**] ulcerative colitis; spleen deficiency and dampness accumulation; Qilian Jiechangning; inflammatory factor

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 是一种慢性非特异性肠道炎症疾病, 以结肠黏膜持续、弥漫性炎症改变为特征。该病易复发且病程长, 甚则伴随患者终生^[1], 被认为是结肠癌的高危因素^[2], 给患者带来沉重的心理压力和经济损失。西医主要采用对症治疗, 多以激素及免疫抑制剂治疗为主, 但存在疗效不稳定、毒副作用大、依赖性强等不足。中医药治疗该病具有独特的优势^[3], 但缺乏系统评价体系。蒋士生教授根据本病“脾胃虚弱, 湿热蕴肠”的病机特点, 形成了活动期“标本同治”、缓解期“扶正固本”的治则, 创立了经验方芪连结肠宁^[4]。本研究主要观察芪连结肠宁治疗慢性复发型 UC 脾虚湿蕴证的临床疗效及其对炎症因子的影响, 现报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选择 2019 年 6 月至 2021 年 5 月在湖南省中医药研究院附属医院门诊及住院部就诊的慢性复发型 UC 脾虚湿蕴证患者 60 例, 采用随机数字表法, 将其分为治疗组和对照组, 每组各 30 例。治疗组中, 男 12 例, 女 18 例; 年龄 21~64 岁, 平均 (45.90±12.29) 岁; 病程 12 个月至 13 年, 平均 (6.26±3.59) 年。对照组中, 男 16 例, 女 14 例; 年龄 24~63 岁, 平均 (44.90±12.54) 岁; 病程 13 个月至 10 年, 平均 (5.49±2.96) 年。2 组性别、年龄、病程等一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。本研究经院临床伦理委员会批准。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 符合《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见 (2018 年, 北京)》^[5] 中的相关标准。1) 有便下脓血、里急后重、肛门灼热等症状; 2) 症状反复或持续发作; 3) 依据 UC 改良梅奥

(Mayo) 评分系统评为轻中度活动期。

1.2.2 中医辨证标准 依据《溃疡性结肠炎中西医结合诊疗专家共识意见 (2017 年)》^[1] 拟定脾虚湿蕴证的辨证标准。主症: 1) 黏液脓血便, 白多赤少, 或为白冻; 2) 腹泻便溏, 夹有不消化食物; 3) 脘腹胀满。次症: 1) 腹部隐痛; 2) 肢体困倦; 3) 食少纳差; 4) 神疲懒言。舌脉: 舌质淡红, 边有齿痕, 苔薄白腻, 脉细弱或细滑。具备主症 2 项, 次症 2 项, 符合舌脉即可明确辨证。

1.3 纳入标准 1) 符合上述西医诊断及中医辨证标准; 2) 年龄 > 18 岁, < 65 岁; 3) 处于轻中度活动期; 4) 治疗前至少 2 周末服用其他相关治疗药物, 1 个月未参加其他临床研究; 5) 自愿参加本研究, 并签署知情同意书。

1.4 排除标准 1) 合并严重并发症, 如局部狭窄、直肠息肉、肠梗阻、肠穿孔、中毒性结肠扩张、结肠癌、直肠癌、肛管疾病等; 2) 处于孕期或哺乳期; 3) 对本研究药物过敏或为过敏体质; 4) 患有肝肾功能不全或血液系统、内分泌系统等严重原发疾病及精神疾病; 5) 病情危重, 无法评估疗效和安全性; 6) 感染性或其他非感染性结肠炎或有肠外表现; 7) 不能配合完成本研究。

2 治疗方法

2.1 对照组 给予西医常规治疗。柳氮磺吡啶片 (SASP) (上海信谊天平药业有限公司, 批准文号: 国药准字 H31020450, 规格: 0.25 g/片) 口服, 4 片/次, 4 次/d。同时配合饮食和心理健康教育指导。治疗期间, 嘱患者停用与疾病有关的药物, 注意休息, 调整情绪, 采用低纤维、高营养饮食, 忌烟酒、辛辣、生冷食品。

2.2 治疗组 在对照组的基础上加服芪连结肠宁

治疗。药物组成: 黄芪 15 g, 党参 15 g, 炒白术 15 g, 陈皮 10 g, 黄连 10 g, 炮干姜 6 g, 蒲黄 10 g, 蒲公英 15 g, 败酱草 15 g, 椿根皮 10 g, 木香 10 g, 白芍 15 g, 甘草 5 g。上述中药饮片均由湖南省中医药研究院附属医院中药房提供。每天 1 剂, 水煎, 早晚分服。

2 组疗程均为 8 周。

3 疗效观察

3.1 观察指标 1) 中医证候积分。参照《溃疡性结肠炎中西医结合诊疗共识意见(2017 年)》^[1], 对临床症状腹痛、腹胀、腹泻、黏液脓血便、里急后重按无、轻、中、重度分别计 0、2、4、6 分。2) Mayo 积分。参考《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018 年, 北京)》^[5] UC Mayo 评分系统评分。该系统主要包括腹泻、便血、内镜发现和医师总体评价 4 个维度, 根据病情分别计 0、1、2、3 分。症状缓解: 总分≤2 分; 轻度活动: 3~5 分; 中度活动: 6~10 分; 重度活动: 11~12 分。评分越高, 表示病情越严重, 于治疗前后各评价 1 次, 并比较 2 组积分。3) 粪便钙卫蛋白(FC)。于结肠镜检查前 1~2 d 和治疗后, 收集粪便标本 5~10 g, 通过酶联免疫吸附试验(ELISA)采用瑞士布尔曼钙蛋白检测试剂盒测定 FC 浓度^[5]。4) 血清炎症因子。取外周静脉血 5 ml, 离心分离血清, 采用 ELISA 试剂盒检测 2 组治疗前后肿瘤坏死因子-α(TNF-α)和白细胞介素-6(IL-6)水平。

3.2 疗效标准 参照《溃疡性结肠炎中西医结合诊疗共识意见(2017 年)》^[1]中的有关中医证候疗效标准拟定。疗效指数=(治疗前中医证候积分-治疗后中医证候积分)/治疗前中医证候积分×100%。治愈: 中医症状、体征基本改善, 疗效指数≥95%; 显效: 中医症状、体征明显改善, 70%≤疗效指数<95%; 有效: 中医症状、体征均有改善, 30%≤疗效指数<70%; 无效: 中医症状、体征无明显改善甚至加重, 疗效指数<30%。

3.3 统计学方法 采用 SPSS 24.0 统计软件进行数据分析。计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 不符合正态分布的计量资料用“中位数(四分位数间距)”[M(P25, P75)]描述, 计数资料以率(%)表示, 并进行 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

3.4 治疗结果

3.4.1 2 组中医证候疗效比较 总有效率治疗组为 93.33%, 对照组为 83.33%, 2 组比较, 差异有统计学意义($P<0.05$)。(见表 1)

表 1 2 组中医证候疗效比较[例(%)]

组别	例数	治愈	显效	有效	无效	总有效
治疗组	30	3(10.00)	13(43.33)	12(40.00)	2(6.67)	28(93.33) ^a
对照组	30	1(3.33)	10(33.33)	14(46.67)	5(16.67)	25(83.33)

注: 与对照组比较, ^a $P<0.05$ 。

3.4.2 2 组治疗前后中医证候积分比较 治疗前 2 组中医证候积分比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); 治疗后 2 组中医证候积分均显著降低($P<0.01$), 且治疗组降低幅度大于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。(见表 2)

表 2 2 组治疗前后中医证候积分比较[$\bar{x} \pm s$, 分]

组别	例数	治疗前	治疗后	Z 值	P 值
治疗组	30	19.45±3.45	8.41±2.73	-7.201	<0.01
对照组	30	18.78±3.59	11.71±3.01	-7.198	<0.01
Z 值		-0.311	-4.207		
P 值		0.043	0.039		

3.4.3 2 组治疗前后 Mayo 积分比较 治疗前 2 组 Mayo 积分比较, 差异无统计学意义; 治疗后 2 组 Mayo 积分均明显降低($P<0.01$), 且治疗组下降幅度大于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。(见表 3)

表 3 2 组治疗前后 Mayo 积分比较[$\bar{x} \pm s$, 分]

组别	例数	治疗前	治疗后	Z 值	P 值
治疗组	30	8.45±1.83	1.73±0.72	-4.793	<0.01
对照组	30	8.53±2.01	1.99±0.78	-4.801	<0.01
Z 值		-0.299	-2.755		
P 值		0.713	0.041		

3.4.4 2 组治疗前后 FC、IL-6、TNF-α 水平比较 治疗前 2 组 FC、IL-6、TNF-α 水平比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); 治疗后 2 组 FC、IL-6、TNF-α 水平均明显降低($P<0.05$), 且治疗组各指标水平降低幅度均大于对照组, 差异均有统计学意义($P<0.01$)。(见表 4)

3.4.5 2 组不良反应发生率比较 治疗期间治疗组有 1 例患者出现恶心症状, 对照组有 1 例患者出现恶心、头晕等症状, 经对症治疗后均消失, 2 组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义($\chi^2=0.412$, $P=0.517$)。

表 4 2 组治疗前后 FC、IL-6、TNF-α 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	FC($\mu\text{g/g}$)		IL-6(pg/ml)		TNF- α (pg/ml)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	30	819. 81 $\pm$ 4. 72	76. 91 $\pm$ 5. 72	317. 45 $\pm$ 4. 99	113. 71 $\pm$ 8. 11 ^a	69. 12 $\pm$ 3. 74	26. 71 $\pm$ 3. 74 ^a
对照组	30	821. 01 $\pm$ 3. 83	141. 33 $\pm$ 3. 79	318. 16 $\pm$ 7. 83	163. 11 $\pm$ 3. 47 ^a	70. 33 $\pm$ 1. 10	43. 71 $\pm$ 7. 74 ^a
<i>t</i> 值		0. 041	3. 591	0. 093	2. 012	0. 191	2. 733
<i>P</i> 值		0. 915	0. 001	0. 901	0. 001	0. 877	0. 003

4 讨 论

UC 属中医学“久痢”范畴。素体脾气虚弱是发病基础,感受外邪、饮食不节(洁)、情志失调等是主要的发病诱因^[6]。其病位在大肠,与脾、肝、肾、肺等脏腑功能失调有关。多因饮食不节,嗜食肥甘厚味,或先天禀赋异常,情志失调,劳倦太过而致脾胃损伤,湿热滞留大肠,气血相搏、气血瘀阻导致血络损伤而成疾。芪连结肠宁方中黄芪补气健脾,黄连清中焦湿火郁结,二药相须为用,补泻兼施,同为君药,共奏健脾益气、清热除湿之功;党参益气生津,炒白术补气健脾、除湿利水,陈皮燥湿健脾,蒲公英燥湿清热,椿根皮收涩止泻,均为臣药;败酱草清热解毒、排脓破瘀,蒲黄凉血止血、活血消瘀,炮干姜温中散寒、健运脾胃,木香辛行苦降、行气止痛、化瘀止血,白芍酸收,缓泻止痛,诸药合为佐药;甘草为使药,起调和诸药之用^[4]。诸药配合,共奏益气健脾、清热祛湿、凉血活血、化瘀止痛之效。

FC 是一种发现于炎症细胞胞浆中的钙锌结合蛋白,其在粪便中的浓度与肠腔中性粒细胞的数量成正比,此比值可反映肠道炎症程度^[5]。UC 的发病与免疫调节机制中的促炎性细胞因子关系密切。促炎细胞因子(TNF-α、IL-6)的过表达在一定程度上会加重肠道损伤导致肠道炎症发生^[7]。其中 TNF-α 可诱导肠黏膜损伤^[8];IL-6 具有多种免疫功能,其表达水平可作为机体炎性反应和组织破坏的信号分子,并可预测病情进展^[9]。

本次观察病例的平均年龄在 45 岁左右,以青中年人群为主,这与国内文献报道的情况相近^[10],平均病程在 6 年左右,与国外报道该病反复发作、病情活动而不易缓解的情况相近^[11]。本观察结果显示,中医证候总有效率治疗组为 93. 33%,对照组为 83. 33%,2 组差异有统计学意义($P<0. 05$);治疗后,2 组中医证候积分、Mayo 积分及 FC、IL-6、TNF-α 水平均降低,且治疗后治疗组低于对照组,差异均

有统计意义($P<0. 05$ 或 $P<0. 01$);治疗过程中,2 组不良反应少且轻微,差异无统计学意义($P>0. 05$)。

综上所述,在西医常规治疗的基础上加用芪连结肠宁,对慢性复发型轻中度活动期溃疡性结肠炎脾虚湿蕴型疗效颇佳,可改善腹痛、腹泻、黏液脓血便等主要症状,在有效控制疾病进展、调节机体炎症反应、降低炎症因子水平、提高患者生存质量等方面,疗效优于单纯西药治疗,值得临床推广应用。

参考文献

[1] 李军祥,陈詒. 溃疡性结肠炎中西医结合诊疗专家共识意见(2017 年)[J]. 中国中西医结合消化杂志,2018,26(2):105-111,120.

[2] TUN X,YASUKAWA K,YAMADA KI. Nitric oxide is involved in activation of Toll-like receptor 4 signaling through tyrosine nitration of src homology protein tyrosine phosphatase 2 in murine dextran sulfate-induced colitis[J]. Biol Pharm Bull,2018,41(12):1843-1852.

[3] 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,2019,36(6):586-590.

[4] 胡锦涛,蒋士生,王红梅,等. 蒋士生治疗溃疡性结肠炎经验[J]. 湖南中医杂志,2021,37(5):43-44.

[5] 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]. 中华消化杂志,2018,38(5):292-311.

[6] 张伯臾. 中医内科学[M]. 上海:上海科学技术出版社,1985:156-157.

[7] 宋爱玲. TNF-α、IL-6、IL-8 与溃疡性结肠炎严重程度相关研究[J]. 中国实用医药,2008,3(36):3-4.

[8] 李鹏帆,罗月,顾思臻,等. 基于网络药理学探讨苦参治疗溃疡性结肠炎的作用机制[J]. 中医药导报,2020,26(10):178-185.

[9] 彭洪,林中超,祝秀华,等. 四君子汤加减方治疗溃疡性结肠炎临床疗效观察及对血清 IL-33 含量的影响[J]. 中医学报,2016,44(4):37-41.

[10] 张进文. 炎症性肠病患者生存质量分析[D]. 广州:中山大学,2010.

[11] ZHONG J, GU YB. New progress in pathogenesis, diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease[J]. Journal of Internal Medicine Concepts & Practice,2017,11(3):6-7.