

## 健脾补肾方联合柳氮磺吡啶对慢性溃疡性结肠炎患者 疗效及炎症因子影响\*

刘春雨, 卢彩宝<sup>△</sup>, 叶秋, 骆文君, 李丽

(陆军军医大学附属新桥医院, 重庆 400037)

**摘要:**目的 探讨健脾补肾方联合柳氮磺吡啶对慢性溃疡性结肠炎患者疗效及炎症因子影响。方法 选取慢性溃疡性结肠炎患者 102 例, 随机分为治疗组 51 例和对照组 51 例。对照组给予柳氮磺吡啶治疗, 治疗组在对照组基础上结合健脾补肾方治疗。2 组疗程均为 8 周。比较 2 组治疗疗效, 治疗前后中医证候积分、结肠组织病理积分、肠镜表现积分和炎症因子变化及不良反应。结果 治疗组总有效率(92.16%)高于对照组(72.55%)( $P < 0.05$ ); 治疗后 2 组中医证候积分较治疗前降低( $P < 0.05$ ), 治疗组中医证候积分低于对照组( $P < 0.05$ ); 2 组结肠组织病理积分和肠镜表现积分较治疗前降低( $P < 0.05$ ), 治疗组结肠组织病理积分和肠镜表现积分低于对照组( $P < 0.05$ ); 2 组血清 IL-6、TNF- $\alpha$  和 CRP 水平较治疗前降低( $P < 0.05$ ), 治疗组血清 IL-6、TNF- $\alpha$  和 CRP 水平低于对照组( $P < 0.05$ ); 治疗组不良反应发生率低于对照组。结论 健脾补肾方联合柳氮磺吡啶肠溶片对慢性溃疡性结肠炎患者疗效明显, 可减轻炎症反应, 不良反应少。

**关键词:** 健脾补肾方; 柳氮磺吡啶; 慢性溃疡性结肠炎; 疗效; 炎症因子

中图分类号: R259

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2018)01-0065-03

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2018.01.016

慢性溃疡性结肠炎发病率不断上升, 该病病程常迁延数年至数十年, 严重影响人们身心健康和生生活质量<sup>[1-2]</sup>。临床治疗慢性溃疡性结肠炎目的是控制活动性炎症及调节免疫紊乱, 但疗效并不十分理想, 且药物不良反应较大, 容易复发<sup>[3]</sup>。当前中医药治疗慢性溃疡性结肠炎取得较好疗效, 且远期效果良好<sup>[4-5]</sup>。笔者观察了健脾补肾方联合柳氮磺吡啶对慢性溃疡性结肠炎患者疗效及炎症因子的影响, 现报道如下。

### 1 资料与方法

1.1 临床资料 选自我院于 2015 年 12 月至 2017 年 12 月收治的慢性溃疡性结肠炎患者 102 例, 随机分为治疗组 51 例和对照组 51 例。治疗组中, 男 28 例、女 23 例, 年龄 26~73 岁, 平均年龄(50.52 ± 4.62)岁, 平均病程(3.16 ± 0.57)年, 肠黏膜病变分级: I 级 19 例、II 级 23 例、III 级 9 例; 对照组中, 男 30 例、女

21 例, 年龄 24~74 岁, 平均年龄(49.81 ± 5.13)岁, 平均病程(3.09 ± 0.73)年, 肠黏膜病变分级: I 级 17 例、II 级 24 例、III 级 10 例。2 组一般资料比较差异无统计学意义, 具有可比性。

1.2 诊断标准 西医诊断标准: 参照《溃疡性结肠炎中西医结合诊疗方案(草案)》<sup>[6]</sup>中诊断依据: ①具有反复发作或持续的反复腹泻、里急后重、黏液脓血便、腹痛等临床表现; ②黏膜组织学检查显示存在弥漫性慢性炎症细胞、嗜酸性粒细胞及中性粒细胞浸润; ③结肠镜检查病变呈弥漫性、连续性分布。中医诊断标准: 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》<sup>[7]</sup>中诊断依据: 临床症状主要表现为腹泻、里急后重、黏液脓血便、腰痠膝软、腹胀、懒言、纳差, 舌苔白、边有齿痕, 脉沉细。

1.3 纳入标准及排除标准 纳入标准: ①符合慢性溃疡性结肠炎西医和中医诊断标准者; ②患者年龄 ≥

\* 基金项目: 重庆市医学科研计划项目(JC2014011)

收稿日期: 2018-01-22

作者简介: 刘春雨(1982-), 女, 主治医师, 从事消化内科工作。

<sup>△</sup>通信作者: 卢彩宝, E-mail: 187216931099.com

24岁;③签订知情同意书。排除标准:①合并缺血性结肠炎、放射性结肠炎和感染性结肠炎;②合并肝肾功能不良;③合并直肠癌、肠梗阻、肠穿孔及直肠息肉等严重并发症;④精神疾病者;⑤妊娠或哺乳期妇女。

1.4 治疗方法 对照组:口服柳氮磺吡啶 1 g/次,3次/d;治疗组:在对照组基础上服用健脾补肾方,组方:熟地黄 20 g,淫羊藿 15 g,补骨脂 15 g,菟丝子 15 g,茯苓 15 g,白术 15 g,党参 15 g,黄芪 15 g,白芍 10 g,葛根 10 g,甘草 6 g,水煎服,每次服用 150 mL,分早晚 2 次服用。2 组疗程均为 8 周。

1.5 疗效判定标准<sup>[7]</sup> ①治愈:主要症状腹痛、腹泻等消失,且结肠黏膜基本恢复正常;②显效:主要症状腹痛、腹泻等明显改善,且结肠黏膜明显改善;③有效:主要症状腹痛、腹泻等改善,且结肠黏膜改善;④无效:主要症状及结肠黏膜无改善。

1.6 观察指标 (1)观察 2 组治疗前后中医证候积分变化,依据《中药新药临床研究指导原则(试行)》<sup>[7]</sup>对腹泻、里急后重、黏液脓血便等中医证候评分,按照病情严重程度评分依次为 0 分(无)、2 分(轻度)、4 分(中度)、6 分(重度)。(2)观察 2 组治疗前后结肠组织病理积分和肠镜表现积分变化。①结肠组织病理积分评价:依据《溃疡性结肠炎中西医结合诊疗方案(草案)》<sup>[6]</sup>中标准:以黏膜固有层细胞计数<10 个/高倍镜视野(HP),且有少量隐窝累及为 0 分;以黏膜固有层细胞计数 10~50 个/HP,且存在 50%以上隐窝累及为 3 分;以黏膜固有层细胞计数>50 个/HP,且存在隐窝脓肿为 6 分;以黏膜固有层出现急性炎症反应和溃疡为 12 分。②肠镜表现积分:依据《炎症性肠病》<sup>[8]</sup>中关于 Baron 内镜评分标准:以黏膜图像正常为 0 分;以黏膜仅表现出血等轻度病变,且无出血发生为 3 分;以黏膜出现颗粒样变化为 6 分;以黏膜出现自发性出血和溃疡为 9 分。(3)观察 2 组治疗前后炎症因子水平变化,包括白介素-6(IL-6)、C 反应蛋白(CRP)和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ),分别于治疗前后抽取患者 3 mL 静脉血,以离心半径 15 cm、3 000 r/min,离心 10~12 min,分离血清,置于-70℃下保存待测,采用酶联免疫吸附法(ELISA 法)测定血清 IL-6、CRP 和 TNF- $\alpha$  含量。(4)观察 2 组不良反应。

1.7 统计学方法 数据采用 SPSS22.0 统计学软件处理。对于计数资料采用例数或率表示,样本率的

比较采用 $\chi^2$ 检验;而数据中两组组间或组内计量资料组间比较采用  $t$  检验。 $P<0.05$  表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 2 组疗效比较 治疗组总有效率(92.16%),高于对照组(72.55%)( $P<0.05$ )。见表 1。

表 1 2 组疗效比较  $n(\%)$

组别	$n$	治愈	显效	有效	无效	总有效率
治疗组	51	24 (47.06)	14 (27.45)	9 (17.65)	4 (7.84)	47 (92.16)
对照组	51	15 (29.41)	12 (23.53)	10 (19.61)	14 (27.45)	37 (72.55)
$\chi^2$	-	-	-	-	-	6.746
$P$	-	-	-	-	-	<0.05

2.2 2 组治疗前后中医证候积分比较 2 组治疗前中医证候积分比较差异无统计学意义( $t=0.986, P>0.05$ );治疗后 2 组中医证候积分较治疗前降低(治疗组: $t=50.875$ , 对照组: $t=32.291, P<0.05$ ),治疗组中医证候积分低于对照组( $t=14.132, P<0.05$ )。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	$n$	中医证候积分
治疗组	治疗前	51 30.27 $\pm$ 3.42
	治疗后	51 5.13 $\pm$ 0.87 <sup><math>\Delta</math></sup>
对照组	治疗前	51 31.01 $\pm$ 4.13
	治疗后	51 9.83 $\pm$ 2.21 <sup>*</sup>

注:与治疗前同组对比,<sup>\*</sup> $P<0.05$ ;与治疗后对照组对比, <sup>$\Delta$</sup>  $P<0.05$

2.3 2 组治疗前后结肠组织病理积分和肠镜表现积分比较 2 组治疗前结肠组织病理积分和肠镜表现积分比较无统计学差异( $t=0.499, 0.920, P>0.05$ );2 组治疗后结肠组织病理积分和肠镜表现积分较治疗前降低(治疗组: $t=29.830, 51.478$ , 对照组: $t=18.172$ 、

表 3 2 组治疗前后结肠组织病理积分和肠镜表现积分比较( $\bar{x}\pm s$ , 分)

组别	$n$	结肠组织病理积分	肠镜表现积分
治疗组	治疗前	51 7.21 $\pm$ 0.72	51 7.62 $\pm$ 0.51
	治疗后	51 3.40 $\pm$ 0.56 <sup><math>\Delta</math></sup>	51 3.28 $\pm$ 0.32 <sup><math>\Delta</math></sup>
对照组	治疗前	51 7.13 $\pm$ 0.89	51 7.74 $\pm$ 0.78
	治疗后	51 4.37 $\pm$ 0.62 <sup>*</sup>	51 4.71 $\pm$ 0.51 <sup>*</sup>

注:与治疗前同组对比,<sup>\*</sup> $P<0.05$ ;与治疗后对照组对比, <sup>$\Delta$</sup>  $P<0.05$

23.219,  $P < 0.05$ ), 治疗组结肠组织病理积分和肠镜表现积分低于对照组 ( $t = 8.291, 16.962, P < 0.05$ )。见表 3。

2.4 2 组治疗前后炎症因子水平比较 2 组治疗前血清 IL-6、TNF- $\alpha$  和 CRP 水平比较差异无统计学意义 ( $t = 0.504, 0.693, 0.649, P > 0.05$ ); 2 组治疗后血清 IL-6、TNF- $\alpha$  和 CRP 水平较治疗前降低 (治疗组:  $t = 15.209, 25.335, 21.799$ , 对照组:  $t = 7.487, 8.938, 8.480, P < 0.05$ ), 治疗组血清 IL-6、TNF- $\alpha$  和 CRP 水平低于对照组 ( $t = 9.117, 12.075, 8.942, P < 0.05$ )。见表 4。

表 4 2 组治疗前后炎症因子水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	IL-6 (pg·mL <sup>-1</sup> )	TNF- $\alpha$ (pg·L <sup>-1</sup> )	CRP (mg·L <sup>-1</sup> )
治疗组	治疗前	51 61.32±14.21	24.52±4.21	14.32±2.47
	治疗后	51 28.93±5.42* <sup>△</sup>	8.93±1.26* <sup>△</sup>	5.87±1.25* <sup>△</sup>
对照组	治疗前	51 59.98±12.58	25.19±5.47	13.92±3.64
	治疗后	51 43.25±9.82*	16.49±4.29*	8.93±2.10*

注:与治疗前同组对比,\* $P < 0.05$ ;与治疗后对照组对比,<sup>△</sup> $P < 0.0$

2.5 不良反应 治疗组中不良反应腹胀、头晕各 1 例,对照组中不良反应腹胀 3 例、恶心 3 例、头晕 4 例;治疗组不良反应低于对照组。2 组不良反应均为轻微不良反应,能够耐受,停药后自动消失。

### 3 讨论

慢性溃疡性结肠炎具体发病机制尚未完全阐明,认为可能与遗传、感染、免疫反应、过敏及精神状态等相关<sup>[9-10]</sup>。中医学认为慢性溃疡性结肠炎属“肠癖”“痢疾”等范畴,其病位主要在肠,且与脾、肾密切相关<sup>[11]</sup>。饮食不节、久病、水湿停聚和运化失常引起脾气受损、水湿停聚、运化失常,内生寒湿或湿热,与水谷杂下,流注肠间,而为泄泻。加之泄痢日久,脾虚加重,伤阴损阳,渐而及肾,造成脾肾并虚。肠络失和,肉腐血败,脂膜受损,肉溃成疡,故而出现一系列如腹痛、腹泻、里急后重及黏液脓血便等症<sup>[12-13]</sup>。因此,脾肾亏虚为慢性溃疡性结肠炎发病关键。本文研究采用健脾补肾方治疗,方中熟地补血滋阴,淫羊藿补肾兴阳,补骨脂温补脾肾,收涩止泻,菟丝子补肾益脾止泻,茯苓健脾渗湿止泻,白术健脾益气、燥湿利水,党参补脾益气,黄芪健脾益气、利水消肿,白芍养血敛阴、缓急止痛,葛根升阳止泻,甘草具有健脾、调和诸药功效。全

方共奏健脾补肾之功。柳氮磺吡啶在肠道微生物分解下形成 5-氨基水杨酸与柳氮吡啶,其中 5-氨基水杨酸能够与肠上皮接触后抑制白三烯和前列腺素的合成,且具有抗炎、免疫抑制作用<sup>[14]</sup>。本文研究表明,治疗组总有效率高于对照组,治疗后中医证候积分低于对照组,治疗后结肠组织病理积分和肠镜表现积分低于对照组,不良反应发生率低于对照组,说明健脾补肾方联合柳氮磺吡啶疗效明显,用药安全。炎症因子与慢性溃疡性结肠炎发生、发展密切相关<sup>[15-16]</sup>。IL-6 是一种免疫调节细胞因子,在溃疡性结肠炎发病机制中,主要通过 STAT3 信号通路发挥作用。CRP 是一种急性时相反应蛋白,在自身免疫性疾病、机体防御反应中扮演重要角色。TNF- $\alpha$  是慢性非特异性炎症性肠病病理进程中关键细胞因子之一,通过启动细胞毒性、降纤维增殖因子和黏附分子及表达凝血因子等过程发挥作用。本文研究表明,治疗组治疗后血清 IL-6、TNF- $\alpha$  和 CRP 水平低于对照组,说明健脾补肾方联合柳氮磺吡啶可降低 IL-6、TNF- $\alpha$  和 CRP 水平而减轻炎症反应。

综上所述,健脾补肾方联合柳氮磺吡啶对慢性溃疡性结肠炎患者疗效明显,可减轻患者炎症反应,不良反应少,可在临床借鉴。

### 参考文献:

- [1] 周婷婷,全巧云. 溃疡性结肠炎发病机制的研究进展[J]. 胃肠病学和肝病学杂志,2012,21(12):1163-1166.
- [2] LIGHTNER A L, MATHIS K L, DOZOIS E J, et al. Results at up to 30 years after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis [J]. Inflammatory Bowel Diseases, 2017, 23(5):781-790.
- [3] 陈璐,周中银. 溃疡性结肠炎发病机制的研究进展[J]. 疑难病杂志,2016,15(6):650-654.
- [4] 余海平,张建兴,李春耕. 附子理中汤加味治疗慢性溃疡性结肠炎的临床评价[J]. 中国药业,2017,26(13):67-69.
- [5] 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,2012,13(2):263-267.
- [6] 侯朝英. 血竭地榆合剂灌肠联合美沙拉秦口服下调 IL-17 对溃疡性结肠炎黏膜愈合的影响[D]. 北京:北京中医药大学,2014.
- [7] 梁茂新,洪治平. 对新版《中药新药临床研究指导原则》的若干意见 [J]. 世界科学技术-中医药现代化,2004,6(5):40-43.

(下转第 80 页)

- [10] 孟国林,刘建,裴国献,等. Intertan 髓内钉治疗老年骨质疏松性股骨转子间骨折[J]. 中华创伤骨科杂志,2014,16(2):176-178.
- [11] HAYHOE R P,LENTJES M A,LUBEN R N,et al. Dietary magnesium and potassium intakes and circulating magnesium are associated with heel bone ultrasound attenuation and osteoporotic fracture risk in the EPIC-Norfolk cohort study [J]. *Am J Clin Nutr*,2015,102(2):376-384.
- [12] MILLER P D,HATTERSLEY G,RIIS B J,et al. Effect of abaloparatide vs placebo on new vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis:a randomized clinical trial[J]. *JAMA*,2016,316(7):722-733.
- [13] FRANCESCO L,ELISA B,RAFFAELLA M,et al. Assessing risk of osteoporotic fractures in primary care:development and validation of the FRA-HS algorithm[J]. *Calcif Tissue Int*,2017,100(6):537-549.
- [14] MYERS G,PRINCE R L,KERR D A,et al. Tea and flavonoid intake predict osteoporotic fracture risk in elderly Australian women:a prospective study [J]. *Am J Clin Nutr*,2015,102(4):958-965.
- [15] 沈卫,杨蔚,张冠亚. 补肾活血汤联合补钙剂口服治疗老年性骨质疏松症临床观察[J]. 风湿病与关节炎,2017,6(1):22-25.
- [16] 陈献锦,王辉敏. 自拟补肾壮筋中药汤剂辅助治疗骨质疏松性骨折的临床观察[J]. 中国中医急症,2017,26(8):1462-1464.
- [17] 邹厚辉,范超领,葛继荣. 从肝论治原发性骨质疏松症的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志,2016,22(6):766-770.
- [18] WANG J,WANG X,FANG Z,et al. The effect of FRAX on the prediction of osteoporotic fractures in urban middle-aged and elderly healthy Chinese adults [J]. *Clinics (Sao Paulo)*,2017,72(5):289-293.
- [19] 周洪保. 仙灵骨葆胶囊联合防旋型股骨近端髓内钉治疗老年股骨粗隆间骨折的效果分析[J]. 北方药学,2017,14(3):20-21.
- [20] SINGER A,EXUZIDES A,SPANGLER L,et al. Burden of illness for osteoporotic fractures compared with other serious diseases among postmenopausal women in the United States[J]. *Mayo Clin Proc*,2015,90(1):53-62.

(上接第67页)

- [8] 冉志华,刘文忠. 炎症性肠病[M]. 北京:人民卫生出版社,2010:203.
- [9] ANGELISON L,ALMER S,ERIKSSON A,et al. Long-term outcome of infliximab treatment in chronic active ulcerative colitis:a Swedish multicentre study of 250 patients[J]. *Aliment Pharmacol Ther*,2017,45(4):519-532.
- [10] 桑力轩,刘汉立,姜敏. 溃疡性结肠炎发病机制研究进展[J]. 世界华人消化杂志,2007,10(20):2249-2254.
- [11] 刘方荣. 健脾化湿汤联合中药清肠栓治疗慢性溃疡性结肠炎临床观察[J]. 中西医结合心血管病电子杂志,2017,5(20):157-158.
- [12] 高玉霞. 乌梅丸合附子理中汤加减治疗慢性溃疡性结肠炎35例疗效观察[J]. 临床研究,2017,25(1):2-3.
- [13] 刘长军. 参苓白术散加味治疗溃疡性结肠炎40例[J]. 中外医疗,2007,26(23):55.
- [14] 丁海荣,王丙信,任清华,等. 复方甘草酸苷联合柳氮磺吡啶治疗溃疡性结肠炎的临床研究[J]. 现代药物与临床,2016,31(3):367-370.
- [15] 王雁梅,康美清,崔燕兵,等. 葛根芩连五炭汤内外合治活动期溃疡性结肠炎[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(17):267-270.
- [16] 易国栋,周翔禹,向兴朝,等. 双歧杆菌三联活菌胶囊、复方谷氨酰胺肠溶胶囊联合美沙拉嗪对溃疡性结肠炎的疗效观察[J]. 临床消化病杂志,2017,29(3):139-143.