

乌梅丸联合 5-氨基水杨酸治疗溃疡性结肠炎的临床研究

魏 华

仙桃市中医医院, 湖北 仙桃 433000

摘 要: **目的** 探讨乌梅丸联合 5-氨基水杨酸治疗溃疡性结肠炎的临床疗效。**方法** 选取 2014 年 3 月—2015 年 7 月仙桃市中医医院消化内科收治的溃疡性结肠炎患者 76 例, 按治疗方法不同分为对照组和治疗组, 每组各 38 例。对照组口服 5-氨基水杨酸肠溶片, 2 片/次, 3 次/d。治疗组在对照组治疗基础上口服乌梅丸, 6 丸/次, 3 次/d。两组患者均连续治疗 6 周。观察两组的临床疗效, 比较治疗前后两组中医症状评分、血清炎症因子包括 IL-6、IL-8、IL-10、TNF- α 水平变化, 同时比较两组肠道菌群的变化情况。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为 78.95%、94.74%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组患者中医症状评分、IL-6、IL-8 及 TNF- α 均降低, IL-10 显著升高, 同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标的改善程度优于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者双歧杆菌和乳酸菌均显著升高, 大肠杆菌显著降低, 同组治疗前后差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标的改善程度优于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 乌梅丸联合 5-氨基水杨酸肠溶片治疗溃疡性结肠炎具有较好的临床疗效, 可降低患者临床中医症状评分, 改善血清炎症细胞因子水平, 促进肠道菌群恢复, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 乌梅丸; 5-氨基水杨酸肠溶片; 溃疡性结肠炎

中图分类号: R975

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2016)05-0650-04

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2016.05.020

Clinical study on Wumei Pills combined with 5-aminosalicylic acid in treatment of ulcerative colitis

WEI Hua

Traditional Chinese Medicine Hospital of Xiantao, Xiantao 433000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Wumei Pills combined with 5-aminosalicylic acid in treatment of ulcerative colitis. **Methods** Patients (76 cases) with ulcerative colitis in Traditional Chinese Medicine Hospital of Xiantao from March 2014 to July 2015 were enrolled in this study. According to the different treatment plans, patients were divided into control group (38 cases) and treatment group (38 cases). The patients in the control group were *po* administered with 5-Aminosalicylic Acid Enteric Tablets, 2 tablets/time, three times daily. The patients in the treatment group were *po* administered with Wumei Pills on the basis of control group, 6 pills/time, three times daily. The patients in two groups were treated for 6 weeks. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and the changes of syndrome scores, serum inflammatory factors including IL-6, IL-8, IL-10, and TNF- α , and intestinal flora before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the efficacies in the control and treatment groups were 78.95% and 94.74%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, syndrome scores, IL-6, IL-8, and TNF- α in two groups were significantly decreased, and IL-10 was significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the observational indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, *bifidobacteria* and *lactobacillus* in two groups were significantly increased, and *E.coli* was significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the observational indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Wumei Pills combined with 5-aminosalicylic acid has clinical curative effect in treatment of ulcerative colitis, and can decrease the clinical symptom scores, and can improve the serum levels of inflammatory cytokines, also can promote the intestinal flora restore, which has a certain clinical application value.

Key words: Wumei Pill; 5-Aminosalicylic Acid Enteric Tablets; ulcerative colitis

收稿日期: 2015-12-29

作者简介: 魏 华 (1964—), 男, 副主任医师, 研究方向是中西医结合治疗疾病。Tel: 13803531516 E-mail: weihua4330@163.com

溃疡性结肠炎是以腹泻、腹痛、黏液脓血便及里急后重等为主要临床表现的非特异炎症性疾病^[1]。其病情可反复发作、迁延不愈,属于临床上的难治性疾病,也是发生结肠肿瘤的主要危险因素^[2]。溃疡性结肠炎没有特效的治疗药物,临床上常给予糖皮质激素和柳氮磺吡啶为主^[3],但存在较多的副作用,且极易复发。因此,寻找安全有效的治疗方法对于溃疡性结肠炎患者来说极为重要。5-氨基水杨酸具有抑制肠黏膜细胞炎症反应、清除氧自由基、抑制脂肪酸氧化及降低肠上皮通透性等作用,有利于肠道功能恢复^[4]。乌梅丸具有酸甘化阴、苦辛通降、共奏和肝扶脾止利之功效^[5]。基于上述药物作用,仙桃市中医医院采用乌梅丸联合5-氨基水杨酸治疗溃疡性结肠炎,取得了较为满意的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2014年3月—2015年7月仙桃市中医医院消化内科收治的溃疡性结肠炎患者76例为研究对象,所有患者均符合溃疡性结肠炎的诊断标准^[6]。其中男性患者39例,女性患者37例;年龄25~60岁,平均年龄(43.37±4.38)岁;病程1~12年,平均病程(4.89±1.25)年。

排除标准 (1)伴有自身免疫性疾病者;(2)伴有严重肝肾功能不全者;(3)患有精神疾病及不配合治疗者;(4)伴有肠结核、恶性肿瘤者;(5)妊娠及哺乳期妇女;(6)近期应用过糖皮质激素等对研究效果有影响的药物者;(7)未签署知情同意书者。

1.2 药物

乌梅丸由北京同仁堂股份有限公司同仁堂制药厂生产,规格3 g/丸,产品批号20140108;5-氨基水杨酸肠溶片由安徽东盛制药有限公司生产,规格0.4 g/片,产品批号20140207。

1.3 分组和治疗方法

根据治疗方案的不同将所有患者分为对照组和治疗组,每组各38例。其中,对照组男19例,女19例;年龄26~60岁,平均年龄(43.38±4.39)岁;病程2~12年,平均病程(4.88±1.25)年。治疗组男性患者20例,女性患者18例;年龄25~60岁,平均年龄(43.35±4.36)岁;病程1~10年,平均病程(4.86±1.22)年。两组患者一般临床资料比较差异没有统计学意义,具有可比性。

所有患者均给予营养支持、调整饮食结构等常

规干预措施。对照组口服5-氨基水杨酸肠溶片,2片/次,3次/d。治疗组在对照组治疗基础上口服乌梅丸,6丸/次,3次/d。两组患者均连续治疗6周后进行疗效评价。

1.4 临床疗效评价标准^[7]

显效:经治疗后患者的临床症状及体征完全消失,肠镜下见病变的黏膜恢复正常或溃疡灶形成瘢痕,大便常规镜检3次均正常;有效:治疗后患者的临床症状及体征基本消失,肠镜下见病变的黏膜轻度炎症反应及部分假息肉形成,大便常规镜检正常;无效:治疗后患者的临床症状及体征、大便镜检和肠镜检查均没有改善。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

参考《溃疡性结肠炎中西医结合诊治方案(草案)》制定的标准“中医症状轻重分级表”,采用半定量等级资料计分评价方法^[8],即按无、轻、中、重4个等级,主症计为0、2、4、6分,次症计为0、1、2、3分,舌脉具体描述,不记分,对两组患者治疗前后中医症候评分情况进行比较;采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测两组患者治疗前后血清炎症因子包括IL-6、IL-8、IL-10、TNF- α 的变化情况;治疗前后取患者粪便进行细菌培养,检查治疗前后肠道菌群的变化情况。

1.6 不良反应

对两组患者治疗过程中可能出现的恶心、头晕、腹胀等不良反应情况进行比较。

1.7 统计分析

采用SPSS 19.0统计软件对所得数据进行统计学分析,计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,总有效率的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组显效14例,有效16例,总有效率为78.95%;治疗组显效24例,有效12例,总有效率为94.74%,两组总有效率比较差异具有统计学意义($P<0.05$),见表1。

2.2 两组症状评分和血清炎症因子比较

治疗后,两组患者症状评分、IL-6、IL-8及TNF- α 均改善降低,IL-10显著升高,同组治疗前后差异具有统计学意义($P<0.05$);且治疗组这些观察指标的改善程度优于对照组,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表2。

2.3 两组肠道菌群变化比较

治疗后,粪便细菌培养发现,两组患者双歧杆菌和乳酸菌均显著升高,大肠杆菌显著降低,同组

治疗前后差异具有统计学意义 ($P < 0.05$);且治疗组这些观察指标的改善程度优于对照组,两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表3。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	38	14	16	8	78.95
治疗	38	24	12	2	94.74*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组中医症状评分和血清炎症因子比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 38$)

Table 2 Comparison on syndrome scores and serum inflammatory factors between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 38$)

组别	观察时间	中医症状评分/分	血清炎症因子			
			IL-6/(ng·L ⁻¹)	IL-8/(ng·L ⁻¹)	IL-10/(ng·L ⁻¹)	TNF- α /(ng·L ⁻¹)
对照	治疗前	18.59 $\pm$ 3.28	72.52 $\pm$ 2.71	98.82 $\pm$ 7.83	199.23 $\pm$ 36.52	69.37 $\pm$ 3.71
	治疗后	8.76 $\pm$ 1.32*	44.73 $\pm$ 3.23*	68.42 $\pm$ 6.45*	247.32 $\pm$ 37.56*	45.76 $\pm$ 3.74*
治疗	治疗前	18.62 $\pm$ 5.37	72.45 $\pm$ 2.63	98.75 $\pm$ 7.62	198.76 $\pm$ 36.43	69.34 $\pm$ 3.66
	治疗后	5.37 $\pm$ 1.25* [▲]	31.57 $\pm$ 2.35* [▲]	42.63 $\pm$ 5.36* [▲]	278.63 $\pm$ 37.82* [▲]	20.56 $\pm$ 2.65* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表3 两组肠道菌群变化比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 38$)

Table 3 Changes on intestinal flora between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 38$)

组别	观察时间	双歧杆菌/(cfu·g ⁻¹)	乳酸菌/(cfu·g ⁻¹)	大肠杆菌/(cfu·g ⁻¹)
对照	治疗前	7.08 $\pm$ 0.42	7.93 $\pm$ 0.38	9.77 $\pm$ 0.48
	治疗后	7.87 $\pm$ 0.53*	8.57 $\pm$ 0.51*	7.52 $\pm$ 0.36*
治疗	治疗前	7.06 $\pm$ 0.44	7.92 $\pm$ 0.36	9.72 $\pm$ 0.45
	治疗后	8.54 $\pm$ 0.55* [▲]	9.13 $\pm$ 0.54* [▲]	6.67 $\pm$ 0.32* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.4 不良反应情况比较

治疗过程中两组患者均未出现恶心、头晕、腹胀等不良反应情况。

3 讨论

溃疡性结肠炎是一种侵犯结肠黏膜的非特异性炎症性疾病,其发病机制尚不明确,可能与机体自身免疫和微生物感染有关^[9],具有病程长、易复发及治疗难度大等特点,给患者的身心健康带来极大的影响。现代医学认为促炎性细胞因子与抗炎细胞因子的比例失衡是导致溃疡性结肠炎发病的重要机制之一。IL-6是由巨噬细胞、淋巴细胞及上皮细胞等产生的一种白细胞趋化因子,是炎症反应的重要递质之一,在急性炎症反应中表现为对多种细胞

的促炎作用和诱导急性反应蛋白生成,所以在溃疡性结肠炎患者的血清中 IL-6 要高于健康成人^[10]。IL-8是由上皮细胞、T淋巴细胞及单核细胞等在IL-1、TNF和LPS的刺激下产生的一种强有力的中性粒细胞趋化和活化因子,可促进中性粒细胞纤溶酶的活性剂吞噬作用,溃疡性结肠炎患者血清IL-8水平升高与炎症反应程度具有相关性,检测IL-8可作为判断疾病严重程度及疗效的指标^[11]。TNF- α 可以上调IL-8趋化因子的表达,是溃疡性结肠炎发病机制中的启动因子^[12]。IL-10是机体细胞合成的抑制因子,属于抗炎因子,具有调节免疫和抗炎作用,可下调由单核-巨噬细胞合成分泌的IL-6、IL-8及TNF- α 等细胞因子,可减轻患者肠道

黏膜的损伤^[13]。因此,降低血清炎症因子,促进肠道受损黏膜恢复,对溃疡性结肠炎患者来说极为重要。

5-氨基水杨酸肠溶片是治疗溃疡性结肠炎的主要药物,在胃和小肠内不会被吸收和分解,可到达结肠从而发挥药效作用。5-氨基水杨酸肠溶片通过抑制机体内脂质氧化酶、环氧化酶等活性,从而减少花生四烯酸的生成,起到抑制肠黏膜细胞炎症反应的作用。此外,5-氨基水杨酸肠溶片还能清除氧自由基,抑制肠黏膜的脂肪酸氧化,降低肠上皮的通透性,进而促进肠道功能恢复,因此可以有效的缓解溃疡性结肠炎患者的临床症状^[4]。乌梅丸由乌梅肉、党参、干姜、黄连、细辛、黄柏、当归、花椒、附子及桂枝等制成,方中乌梅肉具有养阴生津、涩肠止泻等功用;配以黄柏和黄连起到清热燥湿、厚肠止泻的功效;干姜、花椒、桂枝、细辛、附子起到温脏祛寒、涩肠止泻的功效;党参和当归起着益气养血、扶助正气的功效;全方寒热并用,寒以清上热,热以温下寒,兼以补虚,达到调理寒热虚实错杂的目的^[5]。有关研究显示,乌梅丸具有抑制结肠黏膜组织中TLR4表达的作用,进而使核因子 $\kappa\beta$ p65蛋白活性降低,并降低IL-1、IL-8、前列腺素E₂、TNF- α 、过氧化物酶的表达,而升高IL-10、IL-13的表达,进而调整促炎细胞因子与抗炎细胞因子间的平衡关系,通过寒热配伍起到减毒、协同增效的作用^[14]。

本研究结果显示,治疗后,治疗组与对照组的总有效率分别为94.74%、78.95%,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组患者中医症候评分均较治疗前明显降低,但治疗组降低的更显著($P<0.05$)。治疗后,两组患者血清IL-6、IL-8、IL-10及TNF- α 均较治疗前明显改善,但治疗组改善的更明显($P<0.05$)。治疗后,两组患者双歧杆菌和乳酸菌均升高,而大肠杆菌降低,且治疗组上述肠道细菌改善的更明显($P<0.05$),说明乌梅丸联合5-氨基水杨酸肠溶片治疗溃疡性结肠炎具有较好的临床疗效,可降低患者临床中医症状评分,改

善血清炎症细胞因子水平,促进肠道菌群恢复,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 赵曼,高峰. 溃疡性结肠炎发病机制研究进展 [J]. 现代生物医学进展, 2010, 10(16): 3160-3165.
- [2] 郑家驹. 炎症肠病基础与临床 [M]. 北京: 科学出版社, 2001: 326-328.
- [3] 丁敏,亢锴. 美沙拉嗪与柳氮磺吡啶治疗溃疡性结肠炎的临床疗效比较 [J]. 药物评价研究, 2016, 39(2): 271-273.
- [4] 温忠慧,欧阳钦. 氨基水杨酸药理作用研究进展 [J]. 中国药理学通报, 1998, 14(S1): 83-85.
- [5] 宋俊生,郝应强,商铁刚,等. 乌梅丸的药理实验研究 [J]. 天津中医药大学学报, 1995, 11(3): 26-44.
- [6] 中华医学会消化病学分会. 对炎症性肠病诊断治疗规范的建议 [J]. 中华消化杂志, 2007, 27(8): 545-550.
- [7] 全国慢性非感染肠道疾病学术研讨会. 溃疡性结肠炎的诊断及疗效标准 [J]. 中华消化杂志, 1993, 13(6): 354-354.
- [8] 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治方案(草案) [J]. 中国中西医结合杂志, 2004, 24(11): 1052-1055.
- [9] 于海食,洪纓,王玉蓉,等. 溃疡性结肠炎发病机制 [J]. 实用医学杂志, 2010, 26(2): 323-325.
- [10] Aleksandra Nielsen A, Nederby Nielsen J, Schmedes A, et al. Saliva Interleukin-6 in patients with inflammatory bowel disease [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2005, 40(12): 1444-1448.
- [11] Reddy K P, Markowitz J E, Ruchelli E D, et al. Lamina propria and circulating interleukin-8 in newly and previously diagnosed pediatric inflammatory bowel disease patients [J]. *Dig Dis Sci*, 2007, 52(2): 365-372.
- [12] Schinzari F, Armuzzi A, De Pascalis B, et al. Tumor necrosis factor -alpha antagonism improves endothelial dysfunction in patients with Crohn's disease [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2008, 83(1): 70-76.
- [13] Anker P, Lyautey J, Lederrey C, et al. Circulating nucleic acids in plasma or serum [J]. *Clin Chim Acta*, 2001, 313(2): 143-146.
- [14] 闫曙光,惠毅,周永学. 乌梅丸拆方对溃疡性结肠炎大鼠细胞因子的影响及其寒热配伍的意义研究 [J]. 上海中医药杂志, 2012, 46(8): 85-89.