

## 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

丁海荣, 王丙信, 任清华, 伏爱国, 杨 云

中国人民解放军第二五一医院 消化内科, 河北 张家口 075000

**摘要:** **目的** 探讨复方甘草酸苷联合柳氮磺吡啶治疗溃疡性结肠炎的临床疗效。**方法** 选取2010年2月—2014年10月中国人民解放军第二五一医院消化内科收治的溃疡性结肠炎患者260例,随机分为对照组和治疗组,每组各130例。对照组患者口服柳氮磺吡啶肠溶片,1.0 g/次,4次/d。治疗组在对照组治疗基础上口服复方甘草酸苷片,2片/次,3次/d。两组均连续治疗4周。观察两组的临床疗效,同时比较治疗前后两组临床活动指数、血清白介素-6(IL-6)、白介素-8(IL-8)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )的变化情况。观察两组患者的不良反应和1年内的复发情况。**结果** 治疗后,对照组和治疗组的总有效率分别为80.00%、96.15%,两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后,两组临床活动指数、IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ 水平均显著降低,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下降程度优于对照组,两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗组1年复发率明显低于对照组,平均复发次数明显少于对照组,两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** 复方甘草酸苷联合柳氮磺吡啶治疗溃疡性结肠炎具有较好的临床疗效,可显著抑制炎症反应,同时还可降低远期复发率,具有一定的临床推广应用价值。

**关键词:** 复方甘草酸苷片;柳氮磺吡啶肠溶片;溃疡性结肠炎;临床活动指数

中图分类号: R975 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2016)03-0367-04

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2016.03.023

## Clinical study on compound glycyrrhizin combined with sulfasalazine in treatment of ulcerative colitis

DING Hai-rong, WANG Bing-xin, Ren Qing-hua, Fu Ai-guo, YANG Yun

Department of Gastroenterology, the 251<sup>st</sup> Hospital of PLA, Zhangjiakou 075000, China

**Abstract:** **Objective** To investigate the clinical effect of compound glycyrrhizin combined with sulfasalazine in treatment of ulcerative colitis. **Methods** Patients (260 cases) with ulcerative colitis in Department of Gastroenterology of the 251<sup>st</sup> Hospital of PLA from February 2010 to October 2014 were randomly divided into control ( $n = 130$ ) and treatment ( $n = 130$ ) groups. The patients in the control group were *po* administered with Sulfasalazine Enteric-coated Tablets, 1.0 g/time, four times daily. The patients in the treatment group were *po* administered with Compound Glycyrrhizin Tablets on the basis of the control group, 2 tablets/time, three times daily. The patients in two groups were treated for 4 weeks. After treatment, the efficacy was evaluated, and the changes of clinical activity indexes, IL-6, IL-8, and TNF- $\alpha$  in two groups were compared. The adverse reactions and relapse within 1 year in two groups were observed. **Results** After treatment, the efficacies in the control and treatment groups were 80.00% and 96.15%, respectively, and there were differences between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, clinical activity indexes, IL-6, IL-8, and TNF- $\alpha$  in two groups were 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 ( $P < 0.05$ ). The recurrence rate within 1 year and the average numbers of recurrence in the treatment group were obviously lower than those in the control group, and there were differences between two groups ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Compound glycyrrhizin combined with sulfasalazine has clinical curative effect in treatment of ulcerative colitis, and can inhibit the inflammatory response, also can reduce long-term recurrence rate, which has a certain clinical application value.

**Key words:** Compound Glycyrrhizin Tablets; Sulfasalazine Enteric-coated Tablets; ulcerative colitis; clinical activity indexes

收稿日期: 2015-11-11

作者简介: 丁海荣, 研究方向是消化内科疾病的诊疗。Tel: 13643139139 E-mail: dinghairong36@sina.com

溃疡性结肠炎为结肠癌前病变,患者患结肠癌的风险要明显高于正常人。溃疡性结肠炎病变多可侵犯直肠和乙状结肠,临床主要表现为黏液脓血便、腹泻及腹痛等,严重影响到患者的生活质量<sup>[1]</sup>。由于溃疡性结肠炎的发病机制与病因目前尚未完全明晰,因此没有有效的根治方法。目前仍以激素、免疫抑制剂、水杨酸制剂等常规疗法为主,但疗效欠佳,且存在明显的药物不良反应<sup>[2]</sup>。近年来研究发现,溃疡性结肠炎的产生和氧化应激密切相关,氧化应激反应产生的大量氧自由基在溃疡性结肠炎的发病中可起到重要作用。而复方甘草酸苷的有效成分甘草酸具有多种药理作用,可增强细胞的抗氧化能力,故用于溃疡性结肠炎的治疗是有效的。本研究在常规柳氮磺吡啶治疗基础上联合复方甘草酸苷治疗溃疡性结肠炎取得了满意疗效。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2010年2月—2014年10月中国人民解放军第二五一医院消化内科收治的溃疡性结肠炎患者260例,所有患者均符合溃疡性结肠炎的诊断标准<sup>[3]</sup>。其中,男158例,女102例;年龄17~69岁,平均年龄 $(40.5 \pm 7.4)$ 岁;病程1~28年,平均病程为 $(4.49 \pm 1.40)$ 年。排除药物过敏者、单纯性直肠炎或缺血性直肠炎、暴发型溃疡性胃肠炎、合并严重并发症、严重心肺肝肾等脏器功能不全、存在严重出血性倾向、既往肠道手术史、妊娠及哺乳期妇女。所有患者均知情同意,并签署知情同意书。

所有患者随机分成对照组和治疗组,每组各130例。其中对照组男81例,女49例;年龄17~69岁,平均年龄 $(40.7 \pm 6.8)$ 岁;病程1~26年,平均病程 $(4.47 \pm 1.19)$ 年。治疗组男77例,女53例;年龄19~68岁,平均年龄 $(40.3 \pm 6.5)$ 岁;病程1~28年,平均病程 $(4.52 \pm 1.31)$ 年。两组患者一般资料比较差异无统计学意义,具备可比性。

### 1.2 药物

复方甘草酸苷片由江苏鹏鹞药业有限公司生产,每片含甘草甜素25 mg、甘氨酸25 mg和蛋氨酸25 mg,产品批号091104;柳氮磺吡啶肠溶片由上海信谊天平药业有限公司生产,规格0.25 g/片,产品批号090513。

### 1.3 分组和治疗方法

对照组患者口服柳氮磺吡啶肠溶片,1.0 g/次,4次/d。治疗组在对照组治疗基础上口服复方甘草

酸苷片,2片/次,3次/d。两组均连续治疗4周。

### 1.4 临床疗效评定标准<sup>[3]</sup>

参照2000年全国炎症性肠病诊疗规范对患者的治疗效果进行评价。完全缓解:症状消失,结肠镜可见黏膜基本正常;有效:症状基本消失,结肠镜下黏膜存在轻度炎症或有假息肉形成;无效:症状及结肠镜检查无改善或加重。

总有效率=(完全缓解+有效)/总例数

### 1.5 观察指标

临床活动指数依据患者的大便次数、体温、脉搏、血沉、血红蛋白5项指标进行评定<sup>[4]</sup>。临床活动指数 $\leq 4$ 分为缓解。治疗前后采取夹心酶联免疫吸附法检测两组患者血清白介素-6(IL-6)、白介素-8(IL-8)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )。对所有患者进行1年随访,比较两组患者的复发率和复发次数。

### 1.6 不良反应

观察并记录两组患者在治疗过程中有无恶心、厌食、红斑、瘙痒、头痛、心悸等不良反应发生。

### 1.7 统计学方法

采取SPSS 21.0统计学软件对所得数据进行统计学分析,计数资料以百分数表示,采取 $\chi^2$ 检验,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 $t$ 检验。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组完全缓解9例,有效95例,总有效率为80.00%;治疗组完全缓解20例,有效105例,总有效率为96.15%,两组总有效率比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表1。

### 2.2 两组观察指标比较

治疗后,两组临床活动指数、IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ 水平均显著降低,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下降程度优于对照组,两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表2。

### 2.3 两组不良反应和复发情况比较

治疗过程中,两组均未发生恶心、厌食、红斑、瘙痒、头痛、心悸等不良反应。

经1年随访,治疗组130例患者中有14例复发,复发率为10.77%,平均复发次数为 $(3.92 \pm 0.52)$ 次;对照组130例患者中有43例复发,复发率为33.08%,平均复发次数为 $(4.75 \pm 0.47)$ 次。治疗组1年复发率明显低于对照组,平均复发次数明显少于对照组,两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

| 组别 | n/例 | 完全缓解/例 | 有效/例 | 无效/例 | 总有效率/% |
|----|-----|--------|------|------|--------|
| 对照 | 130 | 9      | 95   | 26   | 80.00  |
| 治疗 | 130 | 20     | 105  | 5    | 96.15* |

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 2 两组观察指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 130$ )

Table 2 Comparison on observational indexes between two groups ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 130$ )

| 组别 | 观察时间 | 临床活动指数            | IL-6/(ng·L <sup>-1</sup> ) | IL-8/(ng·L <sup>-1</sup> ) | TNF- $\alpha$ /(ng·L <sup>-1</sup> ) |
|----|------|-------------------|----------------------------|----------------------------|--------------------------------------|
| 对照 | 治疗前  | 7.83 $\pm$ 1.26   | 165.2 $\pm$ 27.3           | 273.1 $\pm$ 30.6           | 154.9 $\pm$ 23.2                     |
|    | 治疗后  | 3.98 $\pm$ 0.85*  | 118.7 $\pm$ 14.2*          | 179.6 $\pm$ 25.2*          | 93.7 $\pm$ 12.4*                     |
| 治疗 | 治疗前  | 7.90 $\pm$ 1.41   | 168.4 $\pm$ 25.2           | 275.4 $\pm$ 33.5           | 156.7 $\pm$ 21.5                     |
|    | 治疗后  | 1.52 $\pm$ 0.52*▲ | 96.5 $\pm$ 12.4*▲          | 145.0 $\pm$ 29.2*▲         | 74.6 $\pm$ 10.5*▲                    |

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

### 3 讨论

在我国溃疡性结肠炎病情一般以轻中型多见,但发病率近几年来有所上升。目前认为溃疡性结肠炎的发病和遗传、自身免疫、感染、氧自由基以及肠道屏障功能破坏存在相关性。因溃疡性结肠炎的发病机制尚未完全明确,因此仍缺乏特异性的治疗方法,目前治疗以控制症状,减轻炎性病变,控制急性发作以及减少复发为主<sup>[5]</sup>。柳氮磺吡啶是用于治疗溃疡性结肠炎的经典药物,经口服后可被分解成 5-氨基水杨酸,5-氨基水杨酸可改变肠道微生物体系,抑制黏膜白三烯与前列腺素 E 的释放,清除氧自由基等损伤因子,进而起到抗炎作用<sup>[6-7]</sup>。此外,5-氨基水杨酸还可对白细胞的黏附与细胞因子的合成起到抑制作用。但在临床应用过程中发现,柳氮磺吡啶在治疗溃疡性结肠炎时,患者的症状缓解率以及黏膜愈合率普遍偏低,且停药后复发率高,长期服用还可出现明显的胃肠道反应与粒细胞减少等毒副作用<sup>[8]</sup>。故近年来,临床着力于寻找更为有效的治疗措施以提高溃疡性结肠炎的治疗效果,其中针对病因进行治疗在临床实践中取得了一定的成效。

正常的生理条件下,机体内的氧化与抗氧化处于动态平衡中,当机体出现炎症反应时可使这一动态平衡被打破,大量的氧自由基对机体组织产生攻击,通过脂质过氧化反应产生大量的炎性递质,使炎症反应进一步活化。溃疡性结肠炎的产生与发展与这一过程密切相关<sup>[9]</sup>。本研究中观察的 IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$  均属于常见的促炎因子,其中 TNF- $\alpha$  是公认

的介导溃疡性结肠炎的细胞因子,可参与溃疡性结肠炎患者机体内的免疫反应与炎症反应,还可通过诱导单核细胞、巨噬细胞、血管内皮细胞等产生和释放 IL-6、IL-8,造成组织细胞浸润,进而加重结肠黏膜的炎性损伤与局部组织的病理损害。司徒绮仪等<sup>[10]</sup>的研究发现,溃疡性结肠炎模型大鼠的肠黏膜超氧化物歧化酶(SOD)活力下降,而丙二醛(MDA)、髓过氧化物酶(MPO)有所上升,提示,溃疡性结肠炎肠黏膜清除氧自由基的能力下降,无法有效抑制脂质过氧化反应,使炎症反应加重。可见,在溃疡性结肠炎的治疗中,有效抑制炎症反应,减轻结肠黏膜损害是治疗的关键。

复方甘草酸苷中的主要成分为甘草酸,甘草酸可于体内被  $\beta$ -葡糖醛酸苷酶水解为甘草次酸,甘草次酸的化学结构类似于肾上腺皮质激素,可促使体液 IgE 水平下降,抑制肥大细胞释放出组胺,故具有有效的抗炎及抗变态反应、解毒、类固醇样及免疫调节作用<sup>[11]</sup>。此外,复方甘草酸苷中的另外两种成分甘氨酸与蛋氨酸也都具有强效的抗变态反应与解毒作用。目前复方甘草酸苷已被广泛应用于慢性肝炎、肝硬化、荨麻疹、斑秃以及溃疡性结肠炎等的治疗中<sup>[12-13]</sup>。复方甘草酸苷治疗溃疡性结肠炎的作用机制多与其能减轻及阻断结肠黏膜组织的脂质过氧化反应,抑制氧自由基对黏膜组织上皮细胞的损伤,进而改善黏膜病变程度等有关。

本研究结果显示,治疗组患者在联合复方甘草酸苷治疗后,患者的临床总有效率可达 96.15%,临

床活动指数较治疗前也有显著下降,提示复方甘草酸苷可有效改善溃疡性结肠炎患者的黏液脓血便、腹痛、腹泻等临床症状,促进结肠黏膜的炎症吸收与黏膜组织的恢复。治疗组治疗后血清 IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$  水平分别为( $96.5 \pm 12.4$ )ng/L、( $145.0 \pm 29.2$ )ng/L、( $74.6 \pm 10.5$ )ng/L,与治疗前相比均有明显下降,且与对照组治疗后相比,治疗组下降更显著。提示在柳氮磺胺吡啶治疗基础上联合复方甘草酸苷治疗,其抗炎效果要明显优于单用柳氮磺胺吡啶。此外,本研究在对所有患者进行1年的随访中发现,治疗组患者的复发率和复发次数均显著低于对照组,可见复方甘草酸苷在提高溃疡性结肠炎近期治疗效果的同时,可有效减少远期复发率,故疗效更为确切。

综上所述,复方甘草酸苷联合柳氮磺胺吡啶治疗溃疡性结肠炎具有较好的临床疗效,可显著抑制炎症反应,促进结肠黏膜的恢复,同时还可降低远期复发率,具有一定的临床推广应用价值。

#### 参考文献

- [1] 陈灏珠,林果为,王吉耀.实用内科学[M].第14版.北京:人民卫生出版社,2013:1966-1972.
- [2] 杨晓平,杜位良.溃疡性结肠炎的药物治疗进展[J].西南军医,2015,17(1):56-59.
- [3] 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,2001,21(4):236-239.
- [4] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病协作组.对我国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见[J].胃肠病学,2007,12(8):488-495.
- [5] 刘元艳,刘学文.基于文本挖掘探索溃疡性结肠炎药物的治疗规律[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(15):329-332.
- [6] 郑家驹.氨基水杨酸盐治疗炎症性肠病的药理学研究[J].中国药房,2005,16(13):1025-1028.
- [7] 赵炳超,张涛.舒肝解郁胶囊联合柳氮磺胺吡啶治疗复发型溃疡性结肠炎的疗效观察[J].现代药物与临床,2015,30(12):1487-1489.
- [8] 黄旭,赵义,李小霞.柳氮磺胺吡啶致中性粒细胞缺乏症[J].药物不良反应杂志,2012,14(4):260-262.
- [9] 刘华龙,周嘉嘉,吴仙蓉.细胞因子对溃疡性结肠炎活动性的评价[J].中华临床医师杂志:电子版,2015,9(6):41-43.
- [10] 司徒绮仪,刘国栋,杜子明,等.复方甘草酸苷抗大鼠溃疡性结肠炎作用机制的研究[J].中国医药导报,2013,10(21):24-26.
- [11] 张明发,沈雅琴.甘草酸及其苷元甘草次酸的糖皮质激素样作用[J].现代药物与临床,2011,26(1):33-35.
- [12] 陈敏,朱俊,张敬,等.复方甘草酸苷联合还原型谷胱甘肽治疗酒精性肝硬化的疗效观察[J].胃肠病学和肝病学杂志,2014,23(5):506-508.
- [13] 路涛,曾抗,邹金波,等.复方甘草酸苷联合西替利嗪治疗慢性荨麻疹的有效性和安全性系统评价[J].中国皮肤性病学杂志,2013,27(11):1083-1087.