

四神丸联合美沙拉秦治疗溃疡性结肠炎的临床研究

程晓华, 张秋丽, 巩小琳, 赵彬, 柴晓霞

濮阳市人民医院 消化科, 河南 濮阳 457000

摘要: **目的** 探讨四神丸联合美沙拉秦治疗溃疡性结肠炎的临床疗效。**方法** 选取濮阳市人民医院 2016 年 1 月—2017 年 6 月收治的溃疡性结肠炎活动期患者 184 例, 随机分为对照组和治疗组, 每组各 92 例。对照组患者口服美沙拉秦缓释颗粒, 1 g/次, 3 次/d; 治疗组患者在对照组基础上口服四神丸, 9 g/次, 3 次/d。两组患者均治疗 12 周。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者血红蛋白 (Hgb)、血沉 (ESR)、C-反应蛋白 (CRP)、前列腺素 E2 (PGE2)、白三烯 B4 (LTB4) 和血小板活动因子 (PAF) 水平及 Mayo 积分和每日平均腹泻次数。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组临床总有效率分别为 71.17%、89.13%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 Hgb 明显升高, ESR 和 CRP 水平明显降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组患者 ESR 和 CRP 水平明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 PGE2、LTB4 和 PAF 水平均明显降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组患者 PGE2 和 LTB4 水平明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 Mayo 评分和每日腹泻次数均较治疗前明显降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组患者 Mayo 评分和每日腹泻次数明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 四神丸联合美沙拉秦可以有效改善溃疡性结肠炎患者临床症状, 控制炎症, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 四神丸; 美沙拉秦缓释颗粒; 溃疡性结肠炎; 临床疗效; 血小板活动因子; 前列腺素; 腹泻

中图分类号: R975 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2018)05-1085-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.05.018

Clinical study on Sishen Pills combined with mesalazine in treatment of ulcerative colitis

CHENG Xiao-hua, ZHANG Qiu-li, GONG Xiao-lin, ZHAO Bin, CHAI Xiao-xia

Department of Gastroenterology, Puyang People's Hospital, Puyang 457000, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical efficacy and safety of Sishen Pills combined with mesalazine in treatment of ulcerative colitis. **Methods** Patients (184 cases) with ulcerative colitis in Puyang People's Hospital from January 2016 to June 2017 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 92 cases. Patients in the control group were *po* administered with Mesalazine Sustained Release Granules, 1 g/time, three times daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Sishen Pills on the basis of the control group, 9 g/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 12 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, the Hgb, ESR, CRP, PGE2, LTB4 and PAF levels, the Mayo scores and frequency of diarrhea in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment groups were 71.17% and 89.13% respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the Hgb level in two groups was significantly increased, but ESR and CRP level was significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the ESR and CRP level in the treatment group after treatment was significantly lower than that in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, PGE2, LTB4 and PAF level in two groups was significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the PGE2, LTB4 level in the treatment group after treatment was significantly lower than that in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the Mayo scores and frequency of diarrhea in two groups was significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And these indexes in the treatment

收稿日期: 2017-11-11

作者简介: 程晓华, 女, 主治医师, 主要从事消化内科工作。E-mail: puyangcheng@126.com

group after treatment were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Sishen Pills combined with mesalazine can effectively improve the clinical symptoms in treatment of ulcerative colitis, and effectively control inflammation, which has a certain clinical application value.

Key words: Sishen Wan; Mesalazine Sustained Release Granules; clinical efficacy; PAF; PGE; diarrhea

溃疡性结肠炎是一种自身免疫病, 临床表现为反复发作的特发性慢性腹痛、腹泻和黏液脓血便^[1]。活动期患者病情较重, 常采用激素、5-氨基水杨酸和免疫抑制剂等进行治疗。美沙拉秦即 5-氨基水杨酸, 可通过剂量相关方式抑制前列腺素合成, 减少前列腺素 E2 (PGE2) 在人结肠黏膜的释放。同时, 美沙拉秦对趋化性人白三烯 B4 (LTB4) 和白三烯产生也具有剂量效应抑制, 可抑制血小板活化因子 (PAF) 的合成, 从而发挥治疗作用^[2-3]。美沙拉秦对缓解溃疡性结肠炎症状有较好疗效, 但是复发率较高, 因此临床上常联合其他药物进行治疗^[4]。中医药在溃疡性结肠炎的治疗中已经得到广泛应用^[5], 其中四神丸具有温肾散寒、涩肠止泻等功效。动物研究表明, 四神丸能对抗乙酰胆碱和氯化钡引起的肠痉挛, 减少小鼠及兔的腹泻次数, 可能是其抗胆碱和直接作用与胃肠道平滑肌有关^[6-7], 临床常用于溃疡性结肠炎等慢性腹泻^[8-10]。因此本研究采用四神丸联合美沙拉秦治疗溃疡性结肠炎。

1 资料和方法

1.1 一般临床资料

选取 2016 年 1 月—2017 年 6 月濮阳市人民医院收治的溃疡性结肠炎活动期患者 184 例, 参照《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见 (2012·广州)》中关于溃疡性结肠炎活动期的诊断标准^[12]。其中男 98 例, 女 86 例; 年龄 20~65 岁, 平均年龄 (46.1±16.4) 岁。本研究经医院伦理委员会批准, 患者及其家属均签订入组研究同意书。

排除标准: 所有患者均排除合并严重及急性心、脑血管疾病、内分泌疾病、肾病、恶性肿瘤、精神病及传染病等; 并发严重感染、中毒性巨结肠、结肠癌患者; 严重肝损害及孕妇等。

1.2 药物

美沙拉秦缓释颗粒由上海爱的发制药有限公司生产, 规格 0.5 mg/袋, 产品批号 20150406; 四神丸由河北万岁药业有限公司生产, 规格 9 g/袋, 产品批号 20150324。

1.3 分组及治疗方法

随机将患者分为对照组和治疗组, 每组各 92

例。其中对照组男 50 例, 女 42 例, 年龄 21~65 岁, 平均年龄 (46.3±16.5) 岁, 平均病程 (3.6±0.7) 年。治疗组男 48 例, 女 44 例, 年龄 20~64 岁, 平均年龄 (47.5±16.8) 岁, 平均病程 (3.5±0.8) 年。两组患者年龄、性别、病情严重程度、病程等方面比较差异无统计学意义, 具有可比性。

对照组患者口服美沙拉秦缓释颗粒, 1 g/次, 3 次/d; 治疗组患者在对照组基础上口服四神丸, 9 g/次, 3 次/d。两组患者均治疗 12 周。

1.4 疗效评价标准^[12]

缓解: 患者临床症状消失, 结肠镜下显示黏膜无活动性炎性反应或大致正常; 有效: 患者临床症状基本消失, 结肠镜下显示黏膜轻度炎性反应; 无效: 患者临床症状、结肠镜下检查均无改善。

总有效率 = (缓解 + 有效) / 总例数。

1.5 观察指标

采用海力孚 HF-3200 血常规检测仪分析治疗前后血红蛋白 (Hgb)、Testi 全自动血沉仪检测血沉 (ESR)、Axis-Shield 特定蛋白仪检测 C-反应蛋白 (CRP) 水平。Elisa 法检测血清前列腺素 E2 (PGE2)、白三烯 B4 (LTB4)、血小板活动因子 (PAF) 水平的变化。记录治疗前后两组患者每日平均腹泻次数和 Mayo 评分^[12]。

1.6 不良反应

对两组患者治疗过程中可能出现与药物相关的恶心、呕吐、皮疹、头晕、肝功能损害等不良反应进行观察。

1.7 统计学分析

采用 GraphPad Prism 5.0 软件进行统计分析, 计数资料采用 χ^2 检验, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 若符合正态分布及方差齐, 两组间比较采用 t 检验; 若不符合正态分布, 采用秩和检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组缓解 26 例, 有效 40 例, 总有效率为 71.17%; 治疗组缓解 36 例, 有效 46 例, 总有效率为 89.13%, 两组临床疗效比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组 Hgb、ESR、CRP 水平比较

治疗后, 两组患者 Hgb 明显升高, ESR 和 CRP 水平明显降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$); 且治疗后治疗组患者 ESR 和 CRP 水平明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 2。

2.3 两组 PGE2、LTB4、PAF 水平比较

治疗后, 两组患者 PGE2、LTB4 和 PAF 水平均明显降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$); 且治疗后治疗组患者 PGE2 和 LTB4 水平明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	缓解/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	92	26	40	26	71.17
治疗	92	36	46	10	89.13*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

表 2 两组 Hgb、ESR、CRP 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison on Hgb, ESR and CRP levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	Hgb/(g·L ⁻¹)	ESR/(mm·h ⁻¹)	CRP/(mg·L ⁻¹)
对照	92	治疗前	95.6±4.8	35.78±5.46	13.58±2.18
		治疗后	106.3±6.0*	30.72±3.32*	9.20±1.44*
治疗	92	治疗前	97.7±4.7	33.84±4.68	13.65±2.20
		治疗后	105.0±6.0*	24.37±2.30*▲	7.04±1.11*▲

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 PGE2、LTB4 和 PAF 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison on PGE2, LTB4 and PAF levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	PGE2/(ng·L ⁻¹)	LTB4/(ng·L ⁻¹)	PAF/(mg·L ⁻¹)
对照	92	治疗前	330.80±12.41	77.33±5.66	21.50±2.07
		治疗后	223.30±4.16*	45.82±4.43*	16.90±1.80*
治疗	92	治疗前	327.20±11.64	76.23±5.25	20.44±2.05
		治疗后	185.00±5.69*▲	27.92±4.22*▲	15.28±2.12*

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 两组 Mayo 积分和每日平均腹泻次数比较

治疗后, 两组患者 Mayo 评分和每日腹泻次数均较治疗前明显降低, 同组比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$); 且治疗后治疗组患者 Mayo 评分和每日腹泻次数明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 4。

2.5 两组不良反应比较

两组患者治疗期间未出现不良反应。

3 讨论

溃疡性结肠炎是一种反复发作的肠道慢性非特异性炎症和溃疡性疾病, 病因及发病机制尚不明确,

表 4 两组 Mayo 积分和腹泻次数比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on Mayo scores and frequency of diarrhea between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	Mayo 积分	每日腹泻次数
对照	92	治疗前	10.42±2.25	12.3±1.5
		治疗后	7.54±1.20*	7.54±1.2*
治疗	92	治疗前	10.60±2.26	11.6±1.2
		治疗后	3.48±1.17*▲	4.5±1.3*▲

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

活动期的患者病情复杂,病程长,容易导致患者长期的肠道功能失调、贫血,甚至发展为肠道癌性病变^[12]。目前发病机制研究表明,PGE2可通过增加血管通透性引起组织水肿,促使白细胞有趋化,致炎细胞浸润,造成结肠黏膜的炎症、组织破坏,形成肠道的多发溃疡^[13]。动物实验结果指出,当溃疡性结肠炎发病时候,PAF既可以激活血小板,又可由血小板产生,二者相互激活,使活动期溃疡性结肠炎血流异常,出现血栓等并发症。同时PAF刺激血小板和白细胞聚集,促进氧自由基产生,促进前列腺素和白三烯的释放而产生炎症反应^[14]。美沙拉秦对对缓解溃疡性结肠炎症状有较好疗效,但是复发率较高,因此临床上常联合其他药物进行治疗^[4]。四神丸能对抗乙酰胆碱和氯化钡引起的肠痉挛,减少小鼠及兔的腹泻次数,临床常用于溃疡性结肠炎等慢性腹泻^[8-10]。

本研究采用四神丸联合美沙拉秦联合治疗溃疡性结肠炎活动期患者12周后,治疗组患者总有效率为89.13%,明显高于对照组71.17%的总有效率。文献指出血沉及C反应蛋白明显上升是溃疡性结肠炎活动期的标志,并伴随血Hgb中度下降^[15]。本研究发现两组患者贫血减轻,营养状态改善,尤其是治疗组ESR、CRP水平得到了有效的降低,且疗效明显优于对照组,提示全身炎症状态明显改善。治疗组患者Mayo积分明显低于对照组,同样地,腹泻次数也明显减少。治疗组患者血清PGE2、LTB4均较对照组明显下降,提示肠道黏膜炎症得到抑制。

综上所述,四神丸联合美沙拉秦可有效保护肠黏膜、调控炎症因子的表达,改善临床症状,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] Ouyang Q, Xue L Y. Inflammatory bowel disease in the 21st century in China: Turning challenges into opportunities [J]. *J Dig Dis*, 2012, 13(4): 195-199.
- [2] 牟海军, 陈幸幸, 周光群, 等. 美沙拉秦肠溶片治疗激素抵抗型重症溃疡性结肠炎的临床研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(21): 1950-1952.

- [3] 丁敏, 亢锴. 美沙拉秦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] 刘巍. 美沙拉秦与柳氮磺吡啶比较治疗溃疡性结肠炎疗效与安全性的系统评价 [J]. 中国实用医药, 2015, 10(5): 151-152.
- [5] Salaga M, Zatorski H, Sobczak M, et al. Chinese herbal medicines in the treatment of IBD and colorectal cancer: A review [J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2014, 15(3): 405-420.
- [6] 胡隐恒, 胡月娟, 周京滋. 四神丸及其组成对家兔离体小肠运动的影响 [J]. 中成药研究, 1981(9): 31-34.
- [7] 王燕, 何兰娟, 朱向东, 等. 四神丸对脾肾阳虚型溃疡性结肠炎大鼠血清TGFβ1、IL-6及结肠组织TLR-4 mRNA表达的影响 [J]. 中医医学报, 2015, 43(5): 118-122.
- [8] 谢硕, 李建军. 四神丸超微颗粒剂保留灌肠治疗中度溃疡性结肠炎脾肾阳虚证58例 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2010, 8(15): 17-19.
- [9] 李柏林. 四神丸治疗慢性结肠炎的临床疗效观察 [J]. 河南医学研究, 2015, 24(5): 60-61.
- [10] 吕文辉, 王建民. 四神丸汤剂辅助治疗溃疡性结肠炎脾肾阳虚证疗效分析 [J]. 中医药临床杂志, 2014, (3): 235-236.
- [11] 胡品津, 钱家鸣, 吴开春, 等. 我国炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012年·广州) [J]. 内科理论与实践, 2013, 8(1): 61-75.
- [12] Van Assche G, Dignass A, Bokemeyer B, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 3: Special situations (Spanish version) [J]. *Rev Gastroenterol Mex*, 2015, 80(1): 74-106.
- [13] 崔淑华. 溃疡性结肠炎大鼠体内3种炎症介质的变化 [J]. 河北医科大学学报, 2007, 28(6): 417-419.
- [14] 何山, 刘凯, 黄永坤. 美沙拉秦、酪酸梭菌、蒙脱石散对溃疡性结肠炎大鼠血中PGE2、LTB4、PAF、VEGF的影响 [J]. 中国免疫学杂志, 2016, 32(8): 1212-1218.
- [15] 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.