龙血竭散灌肠联合柳氮磺吡啶肠溶片治疗溃疡性结肠炎的临床研究

王卫国

上海市松江区方塔中医医院, 上海 201600

摘要: **目的** 探讨龙血竭散灌肠联合柳氮磺吡啶肠溶片治疗溃疡性结肠炎的临床疗效。**方法** 选取2015年9月—2017年10月在上海市松江区方塔中医医院接受治疗的溃疡性结肠炎患者105例为研究对象,根据用药方法不同将患者分为对照组(51例)和治疗组(54例)。对照组口服柳氮磺吡啶肠溶片,1.0 g/次,3次/d。治疗组在对照组治疗的基础上灌肠龙血竭散,1.2 g加入到生理盐水100 mL中,肠道保留时间1 h,1次/d。10 d为1个疗程,所有患者均接受4个疗程治疗,疗程间隔时间为5 d。观察两组的临床疗效,比较两组的促炎性因子水平、Sutherland指数和Baron内镜评分。**结果** 治疗后,对照组和治疗组的内镜疗效总有效率分别为76.5%、90.7%,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,对照组和治疗组的临床疗效总有效率分别为82.4%、94.4%,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、C反应蛋白(CRP)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-8 (IL-8)水平均显著降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组这些促炎性因子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Sutherland指数和Baron内镜评分均明显下降,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组这些观察指标明显低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 龙血竭散灌肠联合柳氮磺吡啶肠溶片治疗溃疡性结肠炎具有较好的临床疗效,可改善临床症状,降低促炎性因子水平,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 龙血竭散; 柳氮磺吡啶肠溶片; 溃疡性结肠炎; 促炎性因子; Sutherland指数评分; Baron内镜评分

中图分类号: R975 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2018)06-1419-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.06.028

Clinical study on Longxuejie Powder enema combined with Sulfasalazine Enteric-coated Tablets in treatment of ulcerative colitis

WANG Wei-guo

Songjiang District Fangta Traditional Chinese Medicine Hospital of Shanghai, Shanghai 201600, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Longxuejie Powder enema combined with Sulfasalazine Enteric-coated Tablets in treatment of ulcerative colitis. **Methods** Patients (105 cases) with ulcerative colitis in Songjiang District Fangta Traditional Chinese Medicine Hospital of Shanghai from September 2015 to October 2017 were randomly divided into the control group (51 cases) and the treatment group (54 cases) according to method. Patients in the control group were *po* administered with Sulfasalazine Enteric-coated Tablets, 1.0 g/time, three times daily. Patients in the treatment group were enema administered with Longxuejie Powder on the basis of the control group, 1.2 g added into normal saline 100 mL, intestinal retention time for 1 h, once daily. 10 d for 1 course, patients in two groups were treated for 4 courses with treatment interval of 5 d. Patients in two groups were treated for 4 weeks. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and proinflammatory factor levels, Sutherland index scores, and Baron endoscopy scores in two groups were compared. **Results** After treatment, the endoscopic efficacies in the control and treatment groups were 76.5% and 90.7%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 82.4% and 94.4%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of TNF- α , CRP, IL-1 β , and IL-8 in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the proinflammatory factor levels in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, Sutherland index scores and Baron endoscopy scores in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with

收稿日期: 2018-03-06

作者简介: 王卫国(1964—),男,本科,研究方向为消化内科。E-mail: wangweiguol11@qq.com

significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Longxuejie Powder enema combined with Sulfasalazine Enteric-coated Tablets has clinical curative effect in treatment of ulcerative colitis, can improve clinical symptoms, decrease proinflammatory factor levels, which has a certain clinical application value.

Key words: Longxuejie Powder; Sulfasalazine Enteric-coated Tablets; ulcerative colitis; proinflammatory factor; Sutherland index scores; Baron endoscopy scores

溃疡性结肠炎是临床高发的慢性炎症性肠道疾病之一,尤其是近年来,随着生活方式、饮食结构的改变,在我国溃疡性结肠炎病例不断增多,因此关于溃疡性结肠炎的诊治工作也越来越受到关注。溃疡性结肠炎发病机制复杂,发病过程受多种因素协同影响。西医治疗溃疡性结肠炎主要使用柳氮磺胺吡啶类药物^[1-2]。柳氮磺胺吡啶类药物能够通过直接杀灭细菌、抑制白三烯合成等多种途径产生抗菌消炎作用,但柳氮磺胺吡啶口服吸收效果不佳,单独治疗溃疡性结肠炎的效果并不十分理想。龙血竭作为传统中药,被证实对创面愈合具有促进作用,近年来不断有研究显示龙血竭对溃疡性结肠炎预后具有一定裨益^[3-4]。因此本研究选取2015年9月—2017年10月在上海市松江区方塔中医医院接受治疗的105例溃疡性结肠炎患者采用龙血竭散辅助柳氮磺胺吡啶进行治疗,取得了满意的效果。

1 资料和方法

1.1 临床资料

选取2015年9月—2017年10月在上海市松江区方塔中医医院接受治疗的溃疡性结肠炎患者105例为研究对象,其中男64例,女41例,年龄19~67岁,病程2个月~7年。

纳入标准:依照炎症性肠病的诊断和治疗共识意见^[5],明确诊断为溃疡性结肠炎;就诊时处于轻度或中度活动期;患者知情同意,自愿参加,能够确保规范用药;治疗前未接受对实验结果有影响的治疗。

排除标准:合并克罗恩病、缺血性结肠炎、肠道恶性肿瘤、感染性结肠炎等肠道疾病;合并肝肾功能严重异常等重度并发症;无法耐受内镜检查;依从性不佳或中途退出;妊娠期等特殊时期患者;其他不宜因素。

1.2 分组和治疗方法

根据用药方法不同将患者分为对照组(51例)和治疗组(54例)。对照组男31例,女20例;年龄19~67岁,平均(44.06±4.48)岁;病程2个月~6.5年,平均(2.87±1.55)年。治疗组男33例,女

21例;年龄20~65岁,平均(45.87±4.97)岁;病程3个月~7年,平均(2.98±1.42)年。两组患者一般资料比较差异无显著性,具有可比性。

所有患者均接收常规护理、清淡饮食。对照组口服柳氮磺胺吡啶肠溶片(上海信谊天平药业有限公司生产,规格0.25g/片,产品批号22150103、09170629),1.0g/次,3次/d。治疗组在对照组治疗的基础上灌肠龙血竭散(海南博大制药厂生产,规格1.2g/袋,产品批号151104、160609),1.2g加入到生理盐水100mL中,肠道保留时间1h,1次/d。10d为1个疗程,所有患者均接受4个疗程治疗,疗程间隔时间为5d。

1.3 临床疗效评价标准

1.3.1 内镜疗效评价 按照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[6]肠镜下黏膜疗效标准对本研究内镜疗效进行评价。显效为黏膜形态正常或溃疡处见瘢痕形成;有效为黏膜恢复等级不低于1级;无效为不符合以上标准。

$$\text{总有效率} = (\text{显效} + \text{有效}) / \text{总例数}$$

1.3.2 临床疗效评价 参照《溃疡性结肠炎中西医结合诊疗指南(草案)》^[7]制定的疗效评价标准评价临床疗效。完全缓解为症状、黏膜病变消失,或主要症状、黏膜病变活动指数降低 $\geq 95\%$;显效为主要症状、黏膜病变明显缓解,或主要症状、黏膜病变活动指数降低 $\geq 70\%$;有效为主要症状、黏膜病变有所缓解,或主要症状、黏膜病变活动指数降低 $\geq 30\%$;无效为治疗后症状、内镜、病理结果均无改善甚至加重,或主要症状、肠黏膜病变活动指数降低 $< 30\%$ 。

$$\text{总有效率} = (\text{完全缓解} + \text{显效} + \text{有效}) / \text{总例数}$$

1.4 观察指标

1.4.1 血清促炎性因子 在治疗前后分别空腹抽取外周静脉血,制取血清后,对患者血清促炎性因子水平进行测定,测定指标包括肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、C反应蛋白(CRP)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-8(IL-8)水平,TNF- α 、IL-1 β 、IL-8测定方法为酶联免疫吸附实验(ELISA)法,

所用试剂均为美国 R&D 公司生产; CRP 测定方法为散射光比浊法, 所用试剂为西门子公司生产, 所用 AU480 全自动生化分析仪为贝克曼库尔特公司生产。

1.4.2 Sutherland 疾病活动指数 依据《溃疡性结肠炎中西医结合诊疗指南(草案)》^[7]对溃疡性结肠炎疾病活动指数进行评价, 分数越低, 病情越轻。总分 < 2 分: 症状缓解; 3~5 分: 轻度活动, 6~10 分: 中度活动, 11~12 分: 重度活动。

1.4.3 Baron 内镜评分 治疗前后依据 Baron 评分法^[8]评价肠黏膜病变变化情况, Baron 评分越低, 说明肠黏膜病变越轻, 评分范围 0~3 分(0 分为正常, 1 分为轻度, 2 分为中度, 3 分为重度)。

1.5 不良反应观察

观察恶心呕吐、药疹、腹泻等治疗相关不良反应的发生情况。

1.6 统计学分析

数据分析软件为 SPSS 24.0, 计量数据表现形式为 $\bar{x} \pm s$, 分析方法为独立样本 *t* 检验和配对 *t* 检验;

计数数据表现形式为例数, 分析方法为 χ^2 分析, 等级数据分析方法为非参数检验。

2 结果

2.1 两组内镜疗效比较

治疗后, 对照组显效 14 例, 有效 25 例, 总有效率为 76.5%; 治疗组显效 23 例, 有效 26 例, 总有效率为 90.7%, 两组内镜疗效总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组完全缓解 15 例, 有效 27 例, 总有效率为 82.4%; 治疗组完全缓解 27 例, 有效 24 例, 总有效率为 94.4%, 两组临床疗效总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组促炎性因子水平比较

治疗后, 两组血清 TNF- α 、CRP、IL-1 β 、IL-8 水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组促炎性因子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 两组内镜疗效比较

Table 1 Comparison on endoscopic efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	51	14	25	12	76.5
治疗	54	23	26	5	90.7*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组临床疗效比较

Table 2 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	51	15	27	9	82.4
治疗	54	27	24	3	94.4*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组促炎性因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on proinflammatory factor levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	TNF- α /($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	CRP/($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)	IL-1 β /($\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$)	IL-8/($\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$)
对照	51	治疗前	34.3 $\pm$ 5.7	8.7 $\pm$ 2.4	31.8 $\pm$ 4.7	33.6 $\pm$ 6.1
		治疗后	26.8 $\pm$ 4.3*	5.1 $\pm$ 1.5*	21.4 $\pm$ 3.9*	25.2 $\pm$ 4.8*
治疗	54	治疗前	33.9 $\pm$ 5.2	8.4 $\pm$ 2.2	32.7 $\pm$ 4.5	34.8 $\pm$ 5.4
		治疗后	19.5 $\pm$ 2.7* [▲]	2.2 $\pm$ 0.9* [▲]	13.2 $\pm$ 2.7* [▲]	18.4 $\pm$ 3.1* [▲]

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 Sutherland 指数和 Baron 内镜评分变化

治疗后, 两组 Sutherland 指数和 Baron 内镜评分均明显下降, 同组治疗前后比较差异有统计学意义

($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 4 两组 Sutherland 指数和 Baron 内镜评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on Sutherland index scores and Baron endoscopy scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	Sutherland 指数评分/分	Baron 内镜评分/分
对照	51	治疗前	7.6±2.1	1.7±0.5
		治疗后	4.4±1.1*	1.0±0.4*
治疗	54	治疗前	7.3±2.4	1.8±0.4
		治疗后	1.6±0.9* [▲]	0.5±0.2* [▲]

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

2.5 两组不良反应比较

治疗期间, 治疗组和对照组均未出现严重药物相关的不良反应, 本研究中也无患者中途退出。

3 讨论

溃疡性结肠炎病因、发病机制、诊断、治疗等方面的研究一直备受临床工作者的关注, 虽然相关性研究不断增多、研究层次不断深入, 关于溃疡性结肠炎病因、病理方面的认知有了极大发展, 但目前关于溃疡性结肠炎的发病机制仍未能完全明了, 尚无根治性疗法。西医治疗溃疡性结肠炎的方法主要为抗菌消炎和免疫调节, 虽然能够短时间内减轻症状, 但由于长期使用容易导致菌群失调、细菌耐药、免疫功能紊乱、药物不良反应等情况, 疗效并不理想。

中医虽然没有溃疡性结肠炎这一病名, 但根据其病因病机分析, 可将其归入到“肠癖”、“泄泻”、“痢疾”、“肠风”之内, 而随着中医的发展, 中医药毒副作用小、疗效可靠的优势逐渐地被临床关注。Meta 分析也证实中医疗法对溃疡性结肠炎预后具有促进作用, 能够提升溃疡性结肠炎预后效果, 具有安全性高、疗效好的优点^[9-10]。龙血竭是中医治疗跌打损伤、气血凝滞、外伤出血、久不收口类疾病的传统中药之一, 能够辅助化药治疗溃疡性结肠炎^[11-13]。本研究结果表明, 治疗组患者内镜疗效、临床疗效总有效率显著高于对照组 ($P < 0.05$), 差异有统计学意义。

由于溃疡性结肠炎属于慢性炎症性疾病, 在发病过程中炎症因子发挥了重要作用, 而且溃疡性结肠炎溃疡创面多难以愈合, 肠黏膜病变明显, 因此

在溃疡性结肠炎治疗中抑制炎症反应、促进肠黏膜恢复对预后极为关键。血清 TNF- α 、CRP、IL-1 β 、IL-8 作为临床公认的促炎性因子, 在炎症性疾病早期即可明显升高, 能够较为准确地反映炎症的严重程度^[14-15]。Sutherland 指数、Baron 内镜评分作为溃疡性结肠炎治疗相关指南中推荐的肠黏膜病变程度、临床症状严重程度评价指标, 能够准确评估溃疡性结肠炎疾病严重程度。本研究发现, 在治疗后, 治疗组患者血清促炎性因子水平明显低于对照组, 说明与对照组比较, 治疗组 TNF- α 、CRP、IL-1 β 、IL-8 等促炎性因子水平受抑制效果更明显, 炎症反应更轻微, 并且由于炎症细胞过度表达是组织损伤发生最主要原因之一, 这也间接说明治疗组局部组织损伤程度更轻。不仅如此, 治疗组患者 Sutherland 指数、Baron 评分、疗效评价结果均优于对照组, 说明治疗组的肠黏膜病变程度、临床症状严重程度明显轻于对照组, 在肠黏膜恢复程度、临床症状改善效果更显著, 考虑这与龙血竭散的治疗作用密切相关。龙血竭又被称为云南红药, 具有活血、止血、散瘀、定痛、敛疮、生肌的功效。现代药理学研究发现, 龙血竭具有抑制炎症渗出、防止肿瘤细胞浸润、促进损伤软组织脱落、加快肉芽组织生长、促进表层细胞重建的等多重作用^[16]。由此可见, 在溃疡性结肠炎治疗中应用龙血竭散不仅能够增强抗菌消炎作用, 而且能够加快溃疡愈合。

综上所述, 龙血竭散灌肠联合柳氮磺吡啶肠溶片治疗溃疡性结肠炎具有较好的临床疗效, 可改善临床症状, 降低促炎性因子水平, 具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 张羽萍, 魏 珏, 陈 锐, 等. 柳氮磺胺吡啶胶囊与柳氮磺胺吡啶片治疗老年溃疡性结肠炎疗效比较 [J]. 实用老年医学, 2016, 30(1): 47-49, 53.
- [2] 杨 石, 刘运阳, 喻 瑛, 等. 柳氮磺胺吡啶联合双歧三联活菌胶囊治疗轻中度溃疡性结肠炎的效果观察 [J]. 中国当代医药, 2015, 22(5): 114-116.
- [3] 赵 敏, 王振军, 许艳春. 龙血竭散联合美沙拉嗪缓释片灌肠治疗溃疡性结肠炎 [J]. 长春中医药大学学报, 2016, 32(1): 115-118.
- [4] 雒福东, 唐学贵, 李 敏, 等. 龙血竭对 DSS 诱导 UC 大鼠血小板活化影响的实验研究 [J]. 中国肛肠病杂志, 2013, 33(4): 9-12.
- [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(2012年·广州) [J]. 中华内科杂志, 2012, 51(10): 818-831.
- [6] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 129-133.
- [7] 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疗指南(草案) [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2011, 19(1): 61-65.
- [8] Baron J H, Connell A M, Lennardjones J E. Variation between observers in describing mucosal appearances in proctocolitis [J]. *BMJ*, 1964, 11(5375): 89-92.
- [9] 查安生, 汪 悦, 查瑞瑶. 中药活血化瘀法治疗溃疡性结肠炎的疗效及安全性的系统评价 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(10): 220-224.
- [10] 祁树浩, 陈国忠, 刘锬荣, 等. 中医疗法治疗溃疡性结肠炎缓解期的 Meta 分析 [J]. 云南中医中药杂志, 2014, 35(10): 23-27.
- [11] 朱振燕. 龙血竭联合左氧氟沙星保留灌肠治疗溃疡性结肠炎的护理体会 [J]. 实用临床医药杂志, 2012, 16(8): 47-49.
- [12] 窦红宇, 孙滨滨, 丁 珂, 等. 美沙拉嗪口服联合龙血竭散灌肠治疗溃疡性结肠炎疗效及对患者生活质量的影响 [J]. 中国现代医学杂志, 2014, 24(34): 81-85.
- [13] 文东旭. 龙血竭的研究进展 [J]. 中草药, 2001, 32(11): 1053-1054.
- [14] 张庆富, 高学坡. 促炎性白细胞介素在烧伤炎症反应中的作用 [J]. 中华损伤与修复杂志: 电子版, 2015, 10(5): 48-51.
- [15] 乐海浪, 罗国强. 创伤后早期炎症因子 TNF-a、IL-1、IL-6 的研究进展 [J]. 现代诊断与治疗, 2014, 25(4): 763-765.
- [16] 曾令榜, 张金平. 传统中药材龙血竭药性药理及临床应用探讨 [J]. 亚太传统医药, 2014, 10(3): 43-44.