

芪倍合剂联合美沙拉嗪治疗活动期溃疡性结肠炎的临床研究

张彩凤¹, 张超群¹, 杜学芳¹, 夏永华², 董良鹏³, 郭晓鹤¹, 张利利¹, 姬娟娟¹, 韩宇¹

1. 新乡医学院第一附属医院 消化内科, 河南 新乡 453100

2. 新乡医学院第一附属医院 皮肤科, 河南 新乡 453100

3. 新乡医学院第一附属医院 普通外科, 河南 新乡 453100

摘要: **目的** 探讨芪倍合剂联合美沙拉嗪肠溶片治疗活动期溃疡性结肠炎的临床疗效。**方法** 选取2019年1月—2019年6月于新乡医学院第一附属医院门诊及住院治疗的96例活动期溃疡性结肠炎患者作为研究对象, 将所有溃疡性结肠炎患者随机分为对照组和治疗组, 每组各48例。对照组口服美沙拉嗪肠溶片, 1 g/次, 4次/d; 治疗组在对照组治疗的基础上口服芪倍合剂, 50 mL/次, 3次/d。两组疗程均为8周。观察两组患者的临床疗效, 比较两组的临床症状缓解时间、血清白细胞介素-33(IL-33)、可溶性血清基质裂解素(sST2)水平和复发率情况。**结果** 治疗后, 对照组、治疗组的临床总有效率分别为79.17%、93.75%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组血便消失平均时间、腹泻次数至少降低50%所需时间与对照组相比均显著缩短, 差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗2、4、8周后, 两组患者血清IL-33、sST2水平同治疗前相比均显著下降($P < 0.05$); 且治疗2、4、8周后, 治疗组患者血清IL-33、sST2水平均显著低于同期对照组($P < 0.05$), 差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。随访3个月, 对照组和治疗组患者的复发率分别为30.56%、9.30%, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 芪倍合剂联合美沙拉嗪肠溶片治疗活动期溃疡性结肠炎的临床疗效较好, 能迅速改善患者血便、腹泻症状, 降低机体的炎症因子水平, 有着良好的临床应用价值。

关键词: 芪倍合剂; 美沙拉嗪肠溶片; 活动期溃疡性结肠炎; 血便消失时间; 腹泻次数至少降低50%所需时间; 白细胞介素-33; 可溶性血清基质裂解素

中图分类号: R975

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2020)04-0673-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.04.015

Clinical study on Qibei Mixture combined with mesalazine in treatment of active ulcerative colitis

ZHANG Cai-feng¹, ZHANG Chao-qun¹, DU Xue-fang¹, XIA Yong-hua², DONG Liang-peng³, GUO Xiao-he¹, ZHANG Li-li¹, JI Juan-juan¹, HAN Yu¹

1. Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang 453100, China

2. Department of Dermatology, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang 453100, China

3. Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang 453100, China

Abstract: Objective To explore the clinical efficacy of Qibei Mixture combined with Mesalazine Enteric-coated Tablet in treatment of active ulcerative colitis. **Methods** Patients (96 cases) with active ulcerative colitis in outpatient and inpatient of the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University from January 2019 to June 2019 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 48 cases. Patients in the control group were *po* administered with Mesalazine Enteric-coated Tablets, 1 g/time, four times daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Qibei Mixture on the basis of the control group, 50 mL/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 8 weeks. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and the remission time of clinical symptoms, the serum levels of IL-33 and sST2, and the relapse rate in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 79.17% and 93.75%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the average time of bloody stool disappearance and the frequency of diarrhea decreased at least 50% than before treatment in the treatment group were significantly lower than those in the control group.

收稿日期: 2020-02-12

基金项目: 河南省科技攻关项目(192102310315)

作者简介: 张彩凤, 女, 副主任医师, 副教授, 硕士, 研究方向为炎症性肠病的发病机制及临床治疗。E-mail: dr1452@163.com

($P < 0.05$). After treatment for 2, 4, and 8 weeks, the serum levels of IL-33 and sST2 in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the serum levels of IL-33 and sST2 in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). Follow up for 3 months, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 30.56% and 9.30%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Qibei Mixture combined with Mesalazine Enteric-coated Tablet has clinical curative effect in treatment of active ulcerative colitis, can rapidly improve the symptoms of bloody stool and diarrhea, reduce the levels of IL-33 and ST2, and has a good clinical application value.

Key words: Qibei Mixture; Mesalazine Enteric-coated Tablets; active ulcerative colitis; remission time of clinical symptom; IL-33; sST2

溃疡性结肠炎是累及结肠、直肠黏膜的非特异性炎症反应, 临床表现以下腹痛、腹泻、脓血便等较为常见, 部分患者会出现肺栓塞、脑栓塞等危重并发症^[1]。既往研究认为, 遗传、感染、免疫等多种因素共同导致溃疡性结肠炎发病^[2-3], 但溃疡性结肠炎具体发病机制目前仍尚不清楚。美沙拉嗪是治疗溃疡性结肠炎的一线用药, 能够有效抑制炎症因子的合成和释放, 进而减轻肠黏膜的炎性状态, 改善肠道屏障功能^[4]。芪倍合剂是根据张仲景的大黄附子汤加味制成可口服或灌肠的中药制剂, 对溃疡性结肠炎具有治疗效果。本研究采用芪倍合剂联合美沙拉嗪肠溶片治疗活动期溃疡性结肠炎, 进一步明确芪倍合剂对溃疡性结肠炎的免疫调控机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 1 月—2019 年 6 月于新乡医学院第一附属医院门诊及住院治疗的 96 例活动期溃疡性结肠炎患者作为研究对象。其中男 50 例, 女 46 例; 年龄 36~58 岁, 平均年龄 (45.36 ± 6.22) 岁; 病程 4 个月~11 年, 平均 (6.12 ± 1.23) 年; 轻度 43 例, 重度 53 例; 累及直肠 13 例, 左半结肠 55 例, 全结肠 28 例。采用改良 Truelove、Witts 评估病情严重程度^[5], 发病部位采用蒙特利尔分型^[6]。所有患者对本研究均知情同意, 且签订知情同意书, 本研究经医院伦理委员会批准。

纳入标准: (1) 活动期溃疡性结肠炎患者诊断符合 2018 年制定的中国炎症性肠病诊疗指南规范的标准^[7], 主要包括临床表现、内镜、组织活检 3 个方面; (2) 临床资料完整。

排除标准: (1) 合并急性感染性肠炎、阿米巴肠病、肠结核、克罗恩病等; (2) 合并严重肝肾功能不全、恶性肿瘤、风湿性疾病等。

1.2 药物

芪倍合剂为新乡医学院第一附属医院内制

剂, 豫药制字 Z04070018, 规格 100 mL/瓶, 产品批号 20190106、20190412。美沙拉嗪肠溶片由黑龙江天宏药业股份有限公司生产, 规格 0.25 g/片, 产品批号 20180903。

1.3 分组和治疗方法

将所有患者随机分为对照组和治疗组, 每组各 48 例, 其中对照组男 27 例, 女 21 例; 年龄 36~57 岁, 平均年龄 (44.21 ± 6.86) 岁; 病程 4 个月~11 年, 平均病程 (5.89 ± 1.83) 年; 轻型 20 例, 重型 28 例; 累及直肠、左半结肠和全结肠分别为 7、28、13 例。治疗组男 23 例, 女 25 例; 年龄 37~58 岁, 平均年龄 (46.58 ± 6.35) 岁; 病程 4 个月~10.5 年, 平均病程 (6.25 ± 1.46) 年; 轻型 23 例, 重型 25 例; 累及直肠、左半结肠和全结肠分别为 6、27、15 例。两组患者在性别、年龄、病程、病情严重程度及累及部位等基线资料比较无显著差异, 具有一定可比性。

对照组口服美沙拉嗪肠溶片, 1 g/次, 4 次/d; 治疗组在对照组的基础上口服芪倍合剂, 50 mL/次, 3 次/d。两组疗程均为 8 周。

1.4 临床疗效评价标准^[7]

缓解: 临床症状消失, 肠黏膜经结肠镜复查基本正常, 无活动性炎症; 有效: 临床症状基本消失, 肠黏膜经结肠镜复查可见轻度炎症; 无效: 临床症状、结肠镜复查均无明显改善。

总有效率 = (缓解 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 临床症状缓解时间 比较两组患者血便消失所需时间、每日腹泻次数同治疗前至少降低 50% 所需时间。

1.5.2 血清白细胞介素-33 (IL-33)、可溶性血清基质裂解素 (sST2) 于空腹抽取两组患者治疗前和 2、4、8 周后外周静脉血 3 mL 于抗凝管中, 离心后将血清保存在 EP 管中, 置入 -80 °C 冰箱中保存。

采用酶联免疫吸附实验 (ELISA) 试剂盒检测两组患者血清中 IL-33、sST2 水平, 所有操作步骤均按照试剂盒中说明书进行。人血清 IL-33 检测试剂盒购自上海纪宁实业有限公司, 人血清 sST2 检测试剂盒购自北京百奥莱博科技有限公司。

1.6 不良反应观察

观察治疗期间两组患者肝肾功能受损、消化道症状如恶心呕吐、食欲不振、药物疹及其他不良反应发生情况。

1.7 随访评价

经过 8 周治疗后, 对两组患者进行为期 3 个月的随访。

1.8 统计学分析

数据处理采用 SPSS 22.0 软件。采用 t 检验及 χ^2 检验分析数据。

2 结果

2.1 两组临床疗效的比较

治疗后, 对照组、治疗组的临床总有效率分别为 79.17%、93.75%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组临床症状缓解时间比较

治疗后, 治疗组血便消失平均时间、腹泻次数至少降低 50% 所需时间与对照组相比均显著缩短, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组血清 IL-33 和 sST2 水平比较

治疗 2、4、8 周后, 两组患者血清 IL-33、sST2 水平同治疗前相比均显著下降 ($P < 0.05$); 且治疗 2、4、8 周后, 治疗组患者血清 IL-33、sST2 水平均显著低于同期对照组 ($P < 0.05$), 差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$), 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	48	25	13	10	79.17
治疗	48	30	15	3	93.75*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组临床症状缓解时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on the remission time of clinical symptoms between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	血便消失时间/d	腹泻次数至少降低50%所需时间/d
对照	48	38.17 ± 6.33	27.58 ± 4.26
治疗	48	25.08 ± 5.14*	20.02 ± 5.93*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组血清 IL-33 和 sST2 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on the serum levels of IL-33 and sST2 between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	IL-33/(pg mL ⁻¹)	sST2/(ng mL ⁻¹)
对照	48	治疗前	127.23 ± 20.56	54.12 ± 12.15
		治疗 2 周	98.13 ± 19.24*	43.17 ± 5.38*
		治疗 4 周	74.09 ± 10.45*	31.57 ± 4.06*
		治疗 8 周	55.35 ± 6.79*	15.43 ± 3.65*
治疗	48	治疗前	129.81 ± 19.62	57.31 ± 10.23
		治疗 2 周	80.05 ± 18.37*▲	35.28 ± 4.15*▲
		治疗 4 周	60.12 ± 12.03*▲	24.12 ± 3.29*▲
		治疗 8 周	40.79 ± 5.33*▲	10.36 ± 3.87*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗同期比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group in the same period

2.4 两组不良反应比较

对照组丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 或天门冬氨酸氨基转移酶 (AST) 升高 2 例、出现消化道症状 1 例, 皮肤过敏反应 2 例, 不良反应总发生率为

10.42%; 治疗组患者 ALT 或 AST 升高 1 例, 肌酐水平升高 1 例, 出现消化道症状 1 例, 皮肤过敏反应 3 例, 不良反应总发生率为 12.50%, 两组不良反应总发生率相比无显著差异, 见表 4。

表 4 两组不良反应发生情况的比较

Table 4 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	例数	ALT 或 AST 升高/例	肌酐水平升高/例	消化道症状/例	皮肤过敏反应/例	总发生率/%
对照	48	2	0	1	2	10.42
治疗	48	1	1	1	3	12.50

2.5 随访结果比较

治疗后, 对两组患者进行为期 3 个月随访, 其中对照组失访 12 人, 治疗组失访 5 人。对照组 36 例随访患者中, 复发 11 例, 复发率为 30.56%, 而治疗组 43 例随访患者中, 复发 4 例, 复发率为 9.30%, 与对照组相比, 治疗组复发率显著降低, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。

3 讨论

溃疡性结肠炎属于一种免疫性肠道炎症疾病, 尤其是肠道黏膜中、血清中的炎性介质在维持肠道局部炎症、加速病情进展中起到了重要作用^[3]。美沙拉嗪属于柳氮磺胺吡啶水杨酸制剂, 能够有效抑制溃疡性结肠炎患者外周、肠道组织中炎性因子的产生, 最终起到缓解肠道组织炎症的作用^[4]。芪倍合剂属于复方中药制剂, 是根据张仲景的大黄附子汤加味后研制, 主要组分包括黄芪 300 g、附子 60 g、大黄 50 g、干姜 30 g、五倍子 50 g、赤石脂 600 g、白芨 50 g 等, 其中黄芪具有补气升阳、行滞通痹之功效, 附子可驱寒止痛、收敛止血, 大黄可泻下攻积, 因此对溃疡性结肠炎具有一定的疗效。本课题组前期研究发现^[8], 芪倍合剂对溃疡性结肠炎的治疗作用主要与调节 T 淋巴细胞亚群、抑制血清凋亡调节蛋白 Fas 等有关。本研究结果发现, 治疗后芪倍合剂联合美沙拉嗪的有效率显著升高, 提示芪倍合剂联合美沙拉嗪对活动期溃疡性结肠炎的临床疗效显著。血便、腹泻是活动期溃疡性结肠炎最常见的临床症状, 因此本研究中同样发现, 芪倍合剂联合美沙拉嗪能快速缓解活动期溃疡性结肠炎患者的血便、腹泻症状, 提高患者的生活质量。

IL-33 属于 IL 家族中的新型炎症因子, 研究发现 IL-33 及其受体 ST2 在溃疡性结肠炎的发病机制中扮演了重要作用^[9]。溃疡性结肠炎主要是累及直

肠、结肠的黏膜上皮组织, 在黏膜上皮组织损伤后血清 IL-33 水平显著升高^[10]; 另一方面 IL-33 已被证实参与了多种自身免疫性疾病如银屑病^[11]、系统性红斑狼疮^[12]等发病机制中, 而银屑病、系统性红斑狼疮患者共患溃疡性结肠炎风险显著升高^[13-14], 提示 IL-33 也可能参与了溃疡性结肠炎的发病机制。叶石才等^[15]对 88 例溃疡性结肠炎患者进行回顾性研究发现, 溃疡性结肠炎患者血清中 IL-33 水平显著升高, 且与病情的严重程度呈现显著的正相关性, IL-33 高表达与溃疡性结肠炎不良预后密切相关; 彭洪等^[16]发现溃疡性结肠炎患者经过治疗后, 血清 IL-33 水平显著降低。因此, 以上结果提示 IL-33 在溃疡性结肠炎病因、发病机制中可能扮演了重要作用。美沙拉嗪对溃疡性结肠炎患者血清中 IL-33 水平的影响报道不多, 王好等^[17]证实美沙拉嗪治疗慢性溃疡性结肠炎后血清 IL-33 水平显著降低, 说明美沙拉嗪能显著抑制溃疡性结肠炎患者血清中 IL-33 水平。本研究中, 两组患者血清中 IL-33 和 sST2 水平均呈现逐渐下降趋势, 说明两组患者机体炎性状态得到显著缓解; 然而, 对比两组患者后发现, 在治疗 2、4、8 周后, 治疗组患者血清 IL-33 和 sST2 水平均显著低于对照组, 提示与美沙拉嗪治疗机制类似, 芪倍合剂也能显著抑制活动期溃疡性结肠炎患者血清中 IL-33、sST2 水平, 芪倍合剂的治疗作用可能与机体炎症因子 IL-33 及其 sST2 得到有效抑制有关。

在 3 个月随访期间, 治疗组患者复发率显著低于对照组, 说明芪倍合剂对维持患者临床症状的缓解时间上更为持久。在安全性上, 采用芪倍合剂联合美沙拉嗪治疗后, 两组患者用药期间发生的不良反应率比较无显著差异, 提示芪倍合剂联合美沙拉嗪的安全性较好, 在本研究中未出现严重过敏反应,

最为常见的不良反应为皮肤过敏症状,给予外用抗过敏乳膏后缓解。

综上所述,芪倍合剂联合美沙拉嗪肠溶片治疗活动期溃疡性结肠炎的临床疗效较好,能迅速改善患者血便、腹泻症状,降低机体的炎症因子水平,有着良好的临床应用价值。

参考文献

- [1] 成春丽. 溃疡性结肠炎并发血栓栓塞性疾病 15 例临床特点分析 [J]. 中国社区医师, 2018, 34(1): 31-32.
- [2] Klotz C, Barret M, Dhooge M, et al. Management of diagnosis and treatment in ulcerative colitis [J]. *Presse Med*, 2015, 44(2): 144-149.
- [3] Tatiya-Aphiradee N, Chatuphonprasert W, Jarukamjorn K. Immune response and inflammatory pathway of ulcerative colitis [J]. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*, 2018, 30(1): 1-10.
- [4] 张啸尘, 白 岩, 赵国刚. 美沙拉嗪对溃疡性结肠炎患者血清 TNF- α 、IL-6、IL-17 表达及肠道屏障功能的影响 [J]. 中国生化药物杂志, 2017, 37(1): 182-184.
- [5] Truelove S C, Witts L J. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial [J]. *Br Med J*, 1955, 2(4947): 1041-1048.
- [6] Satsangi J, Silverberg M S, Vermeire S, et al. The montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications [J]. *Gut*, 2006, 55(6): 749-753.
- [7] 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(2018年,北京) [J]. 中华消化杂志, 2018, 38(5): 292-311.
- [8] 郭晓鹤, 张彩凤, 夏永华, 等. 双歧杆菌四联活菌片联合芪倍合剂对溃疡性结肠炎患者 T 细胞亚群及 Fas/FasL 系统表达的调节 [J]. 重庆医学, 2014, 43(14): 1684-1686.
- [9] Seidelin J B, Coskun M, Kvist P H, et al. IL-33 promotes GATA-3 polarization of gut-derived T cells in experimental and ulcerative colitis [J]. *J Gastroenterol*, 2015, 50(2): 180-190.
- [10] 吴 娜, 李 多, 高会斌, 等. ATG16 L1、Gal-9、IL-1 β 、IL-33 在溃疡性结肠炎静息期和发病期的表达差异及临床意义 [J]. 河北医科大学学报, 2019, 40(9): 1013-1016.
- [11] 甄 希, 赵金涛, 王晓龙, 等. 126 例进展期寻常型银屑病血清和皮损中 IL-33 表达水平的检测 [J]. 皮肤性病诊疗学杂志, 2019, 26(4): 215-220.
- [12] 王霞, 索明环, 胡婷, 等. IL-33 及其受体 sST2 在 SLE 患儿血清中的表达及意义 [J]. 检验医学, 2019, 34(6): 518-521.
- [13] Fu Y, Lee C H, Chi C C. Association of psoriasis with inflammatory bowel disease: A systematic review and Meta-analysis [J]. *JAMA Dermatol*, 2018, 154(12): 1417-1423.
- [14] Mansour H E, Arafa S G, Shehata W A. Systemic lupus erythematosus with inflammatory bowel disease-ulcerative colitis: case report [J]. *Lupus*, 2018, 27(7): 1198-1201.
- [15] 叶石才, 孙碧兰, 冯 晓, 等. 溃疡性结肠炎患者血清 IL-33 表达水平及其临床意义 [J]. 慢性病学杂志, 2014, 15(6): 438-440.
- [16] 彭 洪, 林中超, 祝秀华. 四君子汤加减方治疗溃疡性结肠炎临床疗效观察及对血清 IL-33 含量的影响 [J]. 中医药学报, 2016, 44(4): 37-41.
- [17] 王 好. 美沙拉嗪联合补中益气汤治疗慢性溃疡性结肠炎的临床效果观察 [J]. 结直肠肛门外科, 2019, 25(1): 91-95.