

盐酸小檗碱片联合柳氮磺吡啶治疗溃疡性结肠炎的临床研究

崔文娟, 蔡杰超, 巩 颖, 高 超

漯河市中医院 肛肠科, 河南 漯河 462000

摘 要: **目的** 探讨盐酸小檗碱片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 2019 年 2 月—2020 年 2 月在漯河市中医院诊治的溃疡性结肠炎患者 94 例, 根据就诊顺序分为对照组 (47 例) 和治疗组 (47 例)。对照组口服柳氮磺吡啶肠溶片, 初始剂量为 1 g/次, 若无不适增至 2 g/次, 3 次/d, 待症状缓解后减至 1 g/次, 2 次/d。治疗组在对照组的基础上口服盐酸小檗碱片, 0.3 g/次, 3 次/d。两组患者经 3 个月治疗。观察两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者临床症状改善时间, DAI、ESCA、IBDQ 和 SF-36 评分, 血清白细胞介素-17 (IL-17)、IL-23、低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)、环氧合酶-2 (COX-2)、基质金属蛋白酶-1 (MMP-1) 和 β -内啡肽 (β -EP) 水平, 及二胺氧化酶 (DAO) 和 D 乳酸 (D-LA) 水平。**结果** 治疗后, 对照组临床有效率为 80.85%, 显著低于治疗组的 97.87%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组患者症状改善时间均明显早于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 DAI 评分均显著降低 ($P < 0.05$), 而 ESCA 评分、IBDQ 评分和 SF-36 评分均显著升高 ($P < 0.05$), 且治疗组这些评分项目明显好于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 IL-17、IL-23、HIF-1 α 、COX-2、MMP-1、 β -EP、DAO、D-LA 水平均明显降低 ($P < 0.05$), 且治疗组患者明显低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 盐酸小檗碱片联合柳氮磺吡啶肠溶片治疗溃疡性结肠炎可显著改善临床症状, 降低炎症反应, 促进肠道黏膜屏障功能改善, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 盐酸小檗碱片; 柳氮磺吡啶肠溶片; 溃疡性结肠炎; 低氧诱导因子-1 α ; 肠道黏膜屏障功能; 基质金属蛋白酶-1

中图分类号: R975 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2021)01-0085-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.01.017

Clinical study on Berberine Hydrochloride Tablets combined with sulfasalazine in treatment of ulcerative colitis

CUI Wen-juan, CAI Jie-chao, GONG Ying, GAO Chao

Department of Anorectal, Luohe Hospital of Traditional Chinese Medicine, Luohe 462000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Berberine Hydrochloride Tablets combined with sulfasalazine in treatment of ulcerative colitis. **Methods** Patients (94 cases) with ulcerative colitis in Luohe Hospital of traditional Chinese medicine from February 2019 to February 2020 were divided into control (47 cases) and treatment (47 cases) groups bases on visiting sequence. Patients in the control group were *po* administered with Sulfasalazine Enteric-coated Tablets, the initial dose was 1 g/time, if there was no discomfort, the dose was increased to 2 g/time, three times daily, and reduced the dose to 1 g/time after symptom relief, twice daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Berberine Hydrochloride Tablets on the basis of the control group, 0.3 g/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 3 months. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the disappearance time of clinical symptoms, the scores of DAI, ESCA, IBDQ and SF-36, the serum levels of IL-17, IL-23, HIF-1 α , COX-2, MMP-1 and β -EP, and the levels of DAO and D-LA in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control group was 80.85%, which was significantly lower than 97.87% in the treatment group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the improvement time of clinical symptoms in the treatment group was significantly earlier than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the DAI scores in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), but the ESCA, IBDQ and SF-36 scores were significantly increased ($P < 0.05$), and these scores in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of IL-17, IL-23, HIF-1 α , COX-2, MMP-1, β -EP, DAO and D-LA in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and these indexes in the treatment

收稿日期: 2020-08-03

基金项目: 河南省医学科技攻关计划项目 (201503236)

作者简介: 崔文娟, 副主任医师, 研究方向为西医普外科。E-mail: 454575629@qq.com

group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Berberine Hydrochloride Tablets combined with Sulfasalazine Enteric-coated Tablets in treatment of ulcerative colitis can significantly improve the clinical symptoms, reduce the inflammatory reaction, promote the improvement of intestinal mucosal barrier function, which has a certain clinical application value.

Key words: Berberine Hydrochloride Tablets; Sulfasalazine Enteric-coated Tablets; ulcerative colitis; HIF-1 α ; intestinal mucosal barrier function; MMP-1

溃疡性结肠炎是一种慢性非特异性炎症性肠病, 其病因复杂, 并具有癌变倾向, 是公认的难治性疾病^[1]。柳氮磺吡啶肠溶片的主要活性成分为 5-氨基水杨酸 (5-ASA), 其进入机体内可抑制肠道炎症细胞合成前列腺素, 并可抑制白三烯形成, 进而起到抗炎作用^[2]。盐酸小檗碱片的主要成分为盐酸小檗碱, 其具有抗炎与免疫调节作用^[3]。基于上述药物作用, 本研究对溃疡性结肠炎患者在给予柳氮磺吡啶肠溶片治疗的同时还给予盐酸小檗碱片治疗, 获得了满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2019 年 2 月—2020 年 2 月在漯河市中医院进行诊治的 94 例溃疡性结肠炎患者为研究对象, 均符合溃疡性结肠炎诊断标准^[4]。其中男 47 例, 女 47 例; 年龄 24~47 岁, 平均年龄 (41.23 $\pm$ 1.27) 岁; 病程 1~11 年, 平均病程 (7.37 $\pm$ 1.24) 年。

排除标准: (1) 伴有肠梗阻者; (2) 患有卟啉症; (3) 伴有葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏者; (4) 对药物成分过敏者; (5) 伴有泌尿系统梗阻者; (6) 伴有溶血性贫血者; (7) 未取得知情同意者。

1.2 药物

柳氮磺吡啶肠溶片由上海中西三维药业有限公司生产, 规格 0.25 g/片, 产品批号 190107; 盐酸小檗碱片由东北制药集团沈阳第一制药有限公司生产, 规格 0.1 g/片, 产品批号 190108。

1.3 分组和治疗方法

将患者随机分为对照组和治疗组, 每组各 47 例。其中对照组男 23 例, 女 24 例; 年龄 24~46 岁, 平均年龄 (41.01 $\pm$ 1.13) 岁; 病程 1~10 年, 平均病程 (7.12 $\pm$ 1.05) 年。治疗组男 24 例, 女 23 例; 年龄 24~47 岁, 平均年龄 (41.37 $\pm$ 1.42) 岁; 病程 1~11 年, 平均病程 (7.53 $\pm$ 1.36) 年。两组患者基础资料间比较差异无统计学意义, 具有可比性。

对照组患者口服柳氮磺吡啶肠溶片, 初始剂量为 1 g/次, 若无不适增至 2 g/次, 3 次/d, 待症状缓解后可减至 1 g/次, 2 次/d。治疗组在对照组的基础

上口服盐酸小檗碱片, 0.3 g/次, 3 次/d。两组患者经 3 个月治疗后进行效果对比。

1.4 疗效评价标准^[5]

完全缓解: 经治疗, 患者相关症状明显缓解, 排便每天低于 3 次, 没有血便及里急后重感, 纤维电子结肠镜见黏膜大致正常; 有效: 经治疗, 患者相关症状有所好转, 疾病活动度评分下降 30% 以上, 便血量也减少, 纤维电子结肠镜见黏膜轻度炎症或形成假息肉; 无效: 未达到上述标准。

有效率 = (完全缓解 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 两组临床症状改善时间相关量表积分 DAI 评分^[6]: 根据症状轻重分为 4 个等级, 分别对应 0、1、2、3 分, 0~5 分为轻度, 6~10 分为中度, 超过 10 分为重度; ESCA 评分^[7]: 共 172 分, 分数越高自我护理能力越强; IBDQ 评分^[8]: 共 224 分, 分数越高生活质量越好; SF-36 评分^[9]: 共 100 分, 分数越高生活质量越好。

1.5.2 血清学指标 采用 ELISA 法检测白细胞介素-17 (IL-17)、白细胞介素-23 (IL-23)、低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)、环氧化酶-2 (COX-2)、基质金属蛋白酶-1 (MMP-1)、 β -内啡肽 (β -EP) 水平, 试剂盒均购于武汉华美生物工程有限公司, 仪器为 DG5033A 酶标仪。

1.5.3 肠道黏膜屏障功能指标 采用 ELISA 检测二胺氧化酶 (DAO)、D 乳酸 (D-LA) 水平, 试剂盒购于上海纪宁实业有限公司。

1.6 不良反应观察

对药物相关的药热、皮疹、厌食、胃部不适等不良反应进行对比。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 19.0 软件, 两组临床症状改善时间、相关量表评分、血清学指标比较采用 t 检验, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 有效率比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组患者完全缓解 21 例, 有效 17

例, 无效 9 例, 临床有效率为 80.85%; 治疗组患者完全缓解 35 例, 有效 11 例, 无效 1 例, 临床有效率为 97.87%, 两组临床有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组临床症状改善时间比较

治疗后, 治疗组患者腹泻、脓血便、腹痛、里急后重、肛门灼热改善时间均明显短于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组相关量表积分比较

经治疗, 两组患者 DAI 评分均显著降低 ($P <$

0.05), 而 ESCA 评分、IBDQ 评分和 SF-36 评分均显著升高 ($P < 0.05$), 且治疗组这些评分项目明显好于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组血清学指标比较

经治疗, 两组患者血清 IL-17、IL-23、HIF-1 α 、COX-2、MMP-1、 β -EP 水平均明显降低 ($P < 0.05$), 且治疗组患者明显低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组肠道黏膜屏障功能指标比较

经治疗, 两组患者 DAO、D-LA 水平明显降低 ($P < 0.05$), 且治疗组降低更明显 ($P < 0.05$), 见表 5。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	完全缓解/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	75	21	17	9	80.85
治疗	75	35	11	1	97.87*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组临床症状改善时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	腹痛改善时间/d	腹泻改善时间/d	脓血便改善时间/d	里急后重改善时间/d	肛门灼热改善时间/d
对照	75	4.57 $\pm$ 0.53	4.38 $\pm$ 0.23	5.13 $\pm$ 0.47	4.28 $\pm$ 0.34	3.72 $\pm$ 0.28
治疗	75	2.32 $\pm$ 0.41*	2.25 $\pm$ 0.14*	2.16 $\pm$ 0.35*	2.05 $\pm$ 0.27*	1.57 $\pm$ 0.23*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组相关量表积分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparisons on related scales scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	DAI 评分	ESCA 评分	IBDQ 评分	SF-36 评分
对照	75	治疗前	6.45 $\pm$ 0.57	92.46 $\pm$ 7.57	142.53 $\pm$ 12.49	73.51 $\pm$ 8.42
		治疗后	4.18 $\pm$ 0.37*	132.75 $\pm$ 9.53*	174.36 $\pm$ 15.13*	84.38 $\pm$ 9.67*
治疗	75	治疗前	6.42 $\pm$ 0.53	92.45 $\pm$ 7.53	142.51 $\pm$ 12.46	73.47 $\pm$ 8.38
		治疗后	2.76 $\pm$ 0.24* $\blacktriangle$	162.83 $\pm$ 9.87* $\blacktriangle$	197.86 $\pm$ 15.48* $\blacktriangle$	96.54 $\pm$ 9.76* $\blacktriangle$

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $\blacktriangle P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\blacktriangle P < 0.05$ vs control group after treatment

表 4 两组血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 75$)

Table 4 Comparison on serological indexes between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 75$)

组别	观察时间	IL-17/(ng·L ⁻¹)	IL-23/(ng·L ⁻¹)	HIF-1 α /(μ g·L ⁻¹)	COX-2/(μ g·L ⁻¹)	MMP-1/(μ g·L ⁻¹)	β -EP/(pg·mL ⁻¹)
对照	治疗前	325.79 $\pm$ 18.57	618.76 $\pm$ 27.35	195.65 $\pm$ 15.47	186.75 $\pm$ 16.51	2.49 $\pm$ 0.74	13.67 $\pm$ 2.34
	治疗后	165.37 $\pm$ 12.51*	215.47 $\pm$ 23.18*	164.38 $\pm$ 12.84*	164.82 $\pm$ 11.74*	2.14 $\pm$ 0.17*	8.74 $\pm$ 1.25*
治疗	治疗前	325.72 $\pm$ 18.53	618.74 $\pm$ 27.32	195.62 $\pm$ 15.43	186.78 $\pm$ 16.47	2.47 $\pm$ 0.72	13.65 $\pm$ 2.38
	治疗后	148.83 $\pm$ 12.47* $\blacktriangle$	193.03 $\pm$ 22.14* $\blacktriangle$	156.84 $\pm$ 12.75* $\blacktriangle$	154.53 $\pm$ 11.62* $\blacktriangle$	1.03 $\pm$ 0.15* $\blacktriangle$	5.25 $\pm$ 1.16* $\blacktriangle$

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $\blacktriangle P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\blacktriangle P < 0.05$ vs control group after treatment

表 5 两组肠道黏膜屏障功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 5 Comparison on intestinal mucosal barrier function between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	DAO/(IU·mL ⁻¹)		D-LA/(mmol·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	75	7.64 ± 1.28	5.94 ± 0.87*	7.25 ± 0.56	5.26 ± 0.48*
治疗	75	7.62 ± 1.26	4.34 ± 0.82*▲	7.27 ± 0.52	3.12 ± 0.43*▲

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

2.6 两组不良反应比较

两组治疗期间均无药物相关不良反应发生。

3 讨论

溃疡性结肠炎的发病机制尚未明确,有研究认为与 T 细胞免疫系统及细胞因子间有关,病变多发生在直肠、左半结肠黏膜和黏膜下层,若治疗不当,很容易并发肠穿孔、中毒性结肠扩张等并发症,并有着癌变风险^[4]。

柳氮磺吡啶肠溶片的主要活性成分为 5-ASA,其进入机体内可抑制肠道炎症细胞合成前列腺,并可抑制白三烯形成,进而起到抗炎作用^[2, 10]。盐酸小檗碱片的主要成分为盐酸小檗碱,其具有抗炎与免疫调节作用,可提高肠壁通透性,防止炎症因子在炎症部位聚集,从而促进肠黏膜屏障修复^[3, 11]。基于上述药物作用,本研究对溃疡性结肠炎患者在给予柳氮磺吡啶肠溶片治疗的同时还给予盐酸小檗碱片治疗,获得了满意效果。

IL-17 具有激活促炎症介质的作用,从而使得肠道损伤加重^[12]。IL-23 是由抗原提呈细胞分泌的,同细胞表面分泌的 IL-23R 结合,进而对细胞内信号通路进行刺激,促使炎症反应^[12]。HIF-1 α 是机体内重要的缺氧调控因子,同肠黏膜屏障功能修复有着密切关系^[13]。COX-2 为 COX 的同工酶,同时也是 HIF-1 α 的靶基因产物,与血管生成、细胞凋亡等生物学有着密切关联^[13]。MMP-1 为金属基质蛋白酶的一种,其在溃疡性结肠炎患者表达增高,可加重肠黏膜的损伤^[14]。 β -EP 可有效反应溃疡性结肠炎活动期炎症反应及免疫损伤程度^[15]。本研究,经治疗,治疗组血清 IL-17、IL-23、HIF-1 α 、COX-2、MMP-1、 β -EP 水平均显著低于对照组,说明溃疡性结肠炎患者采用盐酸小檗碱片同柳氮磺吡啶肠溶片相结合治疗可有效降低机体炎症反应,促进损伤修复。

肠道黏膜屏障功能对肠道内环境有保护作用,其被破坏也是导致炎性肠病的重要因素。D-LA 为

肠道乳酸菌等固有细菌的产物,DAO 存在于肠黏膜绒毛细胞中的高活性细胞内酶内,当肠黏膜功能发生损伤时,二者均可入血,可作为肠道屏障功能的重要指标,并同病情程度呈正比^[16]。本研究中,经治疗,治疗组 DAO、D-LA 表达均低于对照组,说明溃疡性结肠炎患者采用盐酸小檗碱片联合柳氮磺吡啶肠溶片治疗可有效促进肠道黏膜屏障修复。此外,对照组有效率显著低于治疗组。经治疗,在临床症状改善时间上治疗组优于对照组。治疗组相关量表评分改善明显好于对照组,说明盐酸小檗碱片联合柳氮磺吡啶肠溶片治疗溃疡性结肠炎效果显著。

综上所述,盐酸小檗碱片联合柳氮磺吡啶肠溶片治疗溃疡性结肠炎患者可显著改善临床症状,降低机体炎症反应,促进肠道黏膜屏障功能改善,有着良好临床应用价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 江学良,崔慧斐. 对我国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见的解析 [J]. 世界华人消化杂志, 2008, 16(11): 1141-1143.
- [2] 关文博. 柳氮磺吡啶保留灌肠治疗溃疡性结肠炎的临床疗效 [J]. 中国医药指南, 2020, 18(15): 108-109.
- [3] 陈 丹,王桢桢. 盐酸小檗碱片辅助治疗远端溃疡性结肠炎的效果及对患者血清炎症因子水平的影响 [J]. 中国现代药物应用, 2020, 14(10): 135-137.
- [4] 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.
- [5] 江学良,权启镇,王志奎. 溃疡性结肠炎的诊断、分型及疗效标准 [J]. 世界华人消化杂志, 2000, 8(3): 332-334.
- [6] 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.
- [7] 皋文君,袁长蓉. 中文版造口患者适应量表的信效度

- 测评 [J]. 中华护理杂志, 2011, 46(8): 811-813
- [8] 彦 成, 郑 烈, 张亚利, 等. 健脾清肠方对溃疡性结肠炎患者生活质量作用的随机对照试验 (英文) [J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(5): 1926-1932.
- [9] 张 磊, 徐德忠, 黄久仪, 等. SF-36 量表中文版的应用及分级截断点选择的研究 [J]. 中华流行病学杂志, 2004, 2(1): 62-63.
- [10] 李军辉, 黄 璠, 许晓虹, 等. 柳氮磺吡啶联合地衣芽孢杆菌对溃疡性结肠炎患者血清炎症因子水平的影响 [J]. 药物评价研究, 2020, 43(11): 2280-2283.
- [11] 孟治平, 路曼琪, 苏文强, 等. 盐酸小檗碱粉雾剂的制备及其对金黄色葡萄球菌肺炎的作用研究 [J]. 中草药, 2020, 50(2): 348-355.
- [12] 常 旭. 血清 IL-23 和 IL-17 水平变化在溃疡性结肠炎临床诊断中的应用价值 [J]. 中国现代药物应用, 2017, 11(2): 68-70.
- [13] 李 楠, 王雪明, 姜立君, 等. 缺氧诱导因子-1 α 、环氧合酶-2 和 C 反应蛋白联合检查用于溃疡性结肠炎诊断的研究 [J]. 中华消化内镜杂志, 2013, 30(8): 450-453.
- [14] 毛靖伟, 唐海英, 王英德. MMP-1、TIMP-1 和 TNF- α 在溃疡性结肠炎中表达的意义 [J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2009, 18(8): 738-740.
- [15] 刘 琳, 刘 丽, 张 蕊, 等. 溃疡性结肠炎患者 β -内啡肽表达与免疫功能变化的相关性 [J]. 临床荟萃, 2017, 32(11): 969-973.
- [16] 周婷婷, 宋莎莎, 唐 敏, 等. 溃疡性结肠炎患者肠粘膜屏障功能测定的临床意义 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(61): 3-4.

【责任编辑 金玉洁】