

资生丸联合柳氮磺吡啶肠溶片治疗溃疡性结肠炎的临床研究

李向阳¹, 唐泉森², 聂萌², 王雷³

1. 河南医学高等专科学校附属医院 消化内科, 河南 郑州 451191

2. 河南医学高等专科学校附属医院 内科, 河南 郑州 451191

3. 河南医学高等专科学校附属医院 外科, 河南 郑州 451191

摘要: **目的** 探讨资生丸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** 选择2018年3月—2020年3月河南医学高等专科学校附属医院收治的113例溃疡性结肠炎患者,根据随机分层抽样法分为对照组(56例)和治疗组(57例)。对照组口服柳氮磺吡啶肠溶片,1 g/次,3次/d。治疗组在对照组治疗的基础上口服资生丸,10丸/次,3次/d。两组均治疗4周。观察两组临床疗效,比较两组临床症状改善时间、疾病活动指数(DAI)评分、血清白细胞介素-8(IL-8)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、C反应蛋白(CRP)水平。**结果** 治疗后,治疗组的总有效率91.23%,比对照组的73.21%更高($P < 0.05$)。治疗后,治疗组治愈时间、黏液脓血便消失时间、黏膜愈合时间短于对照组($P < 0.05$)。治疗后,两组患者DAI评分均下降($P < 0.05$),且治疗组DAI评分低于对照组($P < 0.05$)。治疗后,两组TNF- α 、IL-8、CRP水平均显著下降($P < 0.05$),且治疗组TNF- α 、IL-8、CRP水平较对照组更低($P < 0.05$)。**结论** 资生丸联合柳氮磺吡啶肠溶片治疗溃疡性结肠炎患者可改善临床症状,同时还可降低血清IL-8、TNF- α 、CRP水平,具有较好的疗效。

关键词: 资生丸; 柳氮磺吡啶肠溶片; 溃疡性结肠炎; 临床症状改善时间; DAI评分; 炎症因子

中图分类号: R975 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2021)03-0502-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.03.017

Clinical study on Zisheng Pills combined with Sulfasalazine Enteric-coated Tablets in treatment of ulcerative colitis

LI Xiang-yang¹, TANG Quan-miao², NIE Meng², WANG Lei³

1. Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Henan Medical College, Zhengzhou 451191, China

2. Department of Internal Medicine, Affiliated Hospital of Henan Medical College, Zhengzhou 451191, China

3. Department of Surgery, Affiliated Hospital of Henan Medical College, Zhengzhou 451191, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical efficacy of Zisheng Pills combined with Sulfasalazine Enteric-coated Tablets in treatment of ulcerative colitis. **Methods** Patients (113 cases) with ulcerative colitis in the Affiliated Hospital of Henan Medical College from March 2018 to March 2020 were randomly divided into the control group (56 cases) and the treatment group (57 cases). Patients in the control group were *po* administered with Sulfasalazine Enteric-coated Tablets, 1 g/time, three times daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Zisheng Pills on the basis of the control group, 10 pills/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 4 weeks. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and the improvement time of clinical symptoms, the DAI scores, and the levels of IL-8, TNF- α , and CRP in two groups were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group was 91.23%, which was higher than 73.21% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the cure time, the disappearance time of mucus pus and bloody stool, and the mucosal healing time of the treatment group were shorter than those of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the DAI scores of two groups were decreased ($P < 0.05$), and the DAI score of the treatment group was lower than that of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of TNF- α , IL-8, and CRP in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the levels of TNF- α , IL-8, and CRP in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Zisheng Pills combined with Sulfasalazine Enteric-coated Tablets can improve the clinical symptoms of patients with ulcerative colitis, and reduce the serum levels of IL-8, TNF- α , and CRP, which has a good curative effect.

收稿日期: 2020-12-03

基金项目: 河南省科技发展计划项目(1823041086)

作者简介: 李向阳(1976—),男,河南南阳人,副主任医师,硕士,研究方向为消化科疾病。E-mail: a15502240883@163.com

Key words: Zisheng Pills; Sulfasalazine Enteric-coated Tablets; ulcerative colitis; clinical symptom improvement time; DAI score; inflammatory factor

溃疡性结肠炎多发病于结肠黏膜,在黏膜下层也有发病,病变部位较广,分布较为弥散,可累及乙状直肠,属消化科常见疾病^[1]。该病的临床特点以结肠黏膜下层炎性反应为主,包括腹痛、黏液脓血便等症状,给患者的健康和生活质量带来了严重的影响。现阶段有关该病仍不具备统一的标准治疗方案,且因其具有病程长、反复发作的特点,已被列为现代难治疾病之一^[2]。柳氮磺吡啶是氨基水杨酸类药物的典型代表药物,临床常用于溃疡性结肠炎的治疗。但是此类药物同时也存在停药后易复发、长期应用不良反应大、患者耐受性和依从性差等不足^[3]。近年来,中医辨证论治在溃疡性结肠炎的治疗中取得了较大的进展。资生丸具有健脾开胃、消食止泻之功效,对于脾胃虚弱引起的食欲不振、大便溏泄、饮食不消化等症状均有较好的缓解作用^[4]。本研究选择河南医学高等专科学校附属医院收治的113例溃疡性结肠炎患者,给予资生丸联合柳氮磺吡啶肠溶片治疗,以探究其临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2018年3月—2020年3月河南医学高等专科学校附属医院收治的113例溃疡性结肠炎患者。其中男性64例,女性49例;年龄20~62岁,平均年龄 (39.86 ± 4.89) 岁;病程1~9年,平均病程 (4.39 ± 1.32) 年;体质量指数 $20 \sim 27 \text{ kg/m}^2$,平均体质量指数 $(23.22 \pm 1.41) \text{ kg/m}^2$ 。

1.2 纳入、排除标准

纳入标准:(1)诊断标准参考《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见》^[5];(2)研究无伦理学争议;(3)经过电子结肠镜检查确诊;(4)患者及其家属知情本研究且签订知情同意书;(5)患者具有良好的沟通、认知能力。

排除标准:(1)对本研究用药过敏者;(2)妊娠期或哺乳期女性;(3)意识障碍或有精神疾病史者;(4)放射性肠炎、感染性结肠炎、缺血性肠炎患者;(5)合并其他全身系统性炎症者;(6)合并心、肺、肝、肾等系统疾病者。

1.3 分组和治疗方法

根据随机分层抽样法分为对照组(56例)和治疗组(57例)。其中对照组男性31例,女性25例;

年龄23~62岁,平均年龄 (39.87 ± 5.32) 岁;病程2~9年,平均病程 (4.36 ± 1.19) 年;体质量指数 $20 \sim 27 \text{ kg/m}^2$,平均体质量指数 $(23.19 \pm 1.42) \text{ kg/m}^2$ 。治疗组男性33例,女性24例;年龄20~60岁,平均年龄 (39.66 ± 5.24) 岁;病程1~8年,平均病程 (4.42 ± 1.29) 年;体质量指数 $21 \sim 27 \text{ kg/m}^2$,平均体质量指数 $(23.24 \pm 1.53) \text{ kg/m}^2$ 。对比两组一般资料无差异,具有临床可比性。

两组患者入院后给予规范饮食、适量运动、休息、常规心理干预等基础治疗。对照组口服柳氮磺吡啶肠溶片(山西同达药业有限公司生产,规格0.25 g/片,产品批号20180123、20190418),1 g/次,3次/d。治疗组在对照组治疗的基础上口服资生丸(甘肃扶正药业科技股份有限公司生产,规格为每10丸相当于原药材3 g,产品批号20180206、20190528),10丸/次,3次/d。两组均治疗4周。

1.4 临床疗效判断标准^[6]

治愈:X线、结肠镜检查肠道无病变,无临床症状,机体各部位状态好转。好转:X线、结肠镜检查显示肠道病变有所好转,症状好转,全身情况好转。无效:未达到以上治疗标准者。

总有效率=(治愈+好转)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 临床症状改善时间 比较两组患者治愈时间、黏液脓血便消失时间、黏膜愈合时间。

1.5.2 疾病活动指数(DAI)评分 于治疗前后采用DAI评分评价患者的病情严重程度。DAI评分中轻度评分为0~5分,中度评分为6~10分,重度评分为11~15分。

1.5.3 炎症因子水平 取两组治疗前后的外周静脉血4 mL,肝素钠抗凝后,3 400 r/min离心13 min,离心半径13 cm,分离血清待测。采用酶联免疫法检测两组白细胞介素-8(IL-8)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平,试剂盒均购自德国德赛公司。血清C反应蛋白(CRP)水平的检测采用颗粒增强免疫透射比浊法,试剂盒购自上海通蔚生物科技有限公司,按说明书严格操作。

1.6 不良反应观察

比较两组患者不良反应发生情况,包括恶心、腹泻、胃灼烧感、头晕等。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 25.0 进行统计分析, 计数资料以例或百分数的形式表示, 行 χ^2 检验, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 的形式表示, 行 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 治疗组的总有效率为 91.23%, 比对照组的 73.21% 更高 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组临床症状改善时间比较

治疗后, 治疗组治愈时间、黏液脓血便消失时

间、黏膜愈合时间短于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组 DAI 评分比较

治疗后, 两组 DAI 评分均下降 ($P < 0.05$), 且治疗组 DAI 评分低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组炎症因子水平比较

治疗后, 两组 TNF- α 、IL-8、CRP 水平均显著下降 ($P < 0.05$), 且治疗组 TNF- α 、IL-8、CRP 水平较对照组更低 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组不良反应比较

两组不良反应发生率对比无差异, 见表 5。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	治愈/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	56	17	24	15	73.21
治疗	57	23	29	5	91.23*

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 the improvement time of clinical symptoms between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	治愈时间/d	黏液脓血便消失时间/d	黏膜愈合时间/d
对照	56	23.72 $\pm$ 2.04	15.82 $\pm$ 1.35	9.58 $\pm$ 1.91
治疗	57	16.13 $\pm$ 2.15*	12.09 $\pm$ 1.17*	7.17 $\pm$ 1.73*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组 DAI 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on DAI scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	DAI 评分	
		治疗前	治疗后
对照	56	7.92 $\pm$ 1.27	4.61 $\pm$ 0.86*
治疗	57	7.99 $\pm$ 1.10	2.87 $\pm$ 0.73*▲

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 4 两组炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on inflammatory factor levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	IL-8/(ng L ⁻¹)	TNF- α /(ng L ⁻¹)	CRP/(mg L ⁻¹)
对照	56	治疗前	32.12 $\pm$ 2.86	47.32 $\pm$ 3.34	8.21 $\pm$ 1.38
		治疗后	23.45 $\pm$ 2.69*	38.54 $\pm$ 3.87*	5.93 $\pm$ 1.25*
治疗	57	治疗前	31.97 $\pm$ 2.74	46.91 $\pm$ 4.08	8.35 $\pm$ 1.52
		治疗后	16.71 $\pm$ 2.83*▲	30.13 $\pm$ 3.91*▲	2.78 $\pm$ 0.94*▲

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5 两组不良反应比较

Table 5 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	恶心/例	腹泻/例	胃灼烧感/例	头晕/例	发生率/%
对照	56	2	1	1	2	10.71
治疗	57	3	2	1	2	14.04

3 讨论

近年来,经济的飞速发展给人们生活带来极大便利,加快了生活节奏,快消行业的兴起改变了饮食物质结构,受两者的影响,溃疡性结肠炎的发病率逐年上涨。流行病学显示^[8],从全世界趋势来看,该病患率为5.5~24.3人/万人,患病率方面,我国处于中等,约为11.6人/万人。溃疡性结肠炎疾病早期可引起肠黏膜溃疡甚至糜烂,到疾病中后期可诱发肠息肉、大出血等,同时该病也属于结肠癌的癌前病变,患癌风险显著高于正常人,严重威胁到患者的生命质量,带来极大的安全隐患^[9]。所以,尽早对该病患者进行诊疗干预,可减少结肠癌的患病机率,同时改善患者预后,具有极大的医疗价值。现临床有关该病的发病机制并不十分明确,主要与自身免疫功能、微生物感染、炎症反应等有关,特别是对于易感宿主来说,以上的多项因素极易触发肠黏膜的免疫机制,从而发生异常的免疫反应,导致炎症因子水平异常,对肠黏膜造成进一步损伤^[10]。

目前临床主要通过控制临床症状、减轻炎症病变、改善免疫反应等为溃疡性结肠炎的主要治疗目的。柳氮磺吡啶是常用于治疗溃疡性结肠炎的抗菌药物,进入人体后在肠道微生物的作用下分解为具有较强抗炎作用的5-氨基水杨酸,5-氨基水杨酸与肠壁的结缔组织结合继而停留在肠壁上,持续性减少炎症介质的释放,通过发挥抗炎功效而改善溃疡性结肠炎的临床症状^[11]。此外,柳氮磺吡啶还可改变肠道微生物体系,从而改变黏膜内电解质交换和前列腺素合成^[12]。由于溃疡性结肠炎为慢性疾病,需长期服药缓解症状,而化药治疗普遍存在停药后易复发、不良反应大等特征。中医辨证论治对溃疡性结肠炎患者个体化治疗意义重大,中医将本病归属于“泄泻”“休息痢”等范畴,多由素体虚弱,情志失调或饮食所伤,导致脾胃运化失常,脾失运化,导致大肠传导失司,湿阻肠道,湿从热化则湿热蕴结,湿从寒化则寒湿阻滞。故中医治疗主张健脾益胃、扶正祛邪^[13]。资生丸为《先醒斋医学广笔记》

之方,方中以党参为君,益气健脾;白术、山药、茯苓、扁豆为臣,健脾益胃;白蔻仁、芡实、薏苡仁、黄连、藿香、泽泻为佐药,祛湿化浊;全方共奏温益脾阳、健脾开胃、消食止泻之效^[14]。本研究结果显示,与单纯的柳氮磺吡啶肠溶片治疗相比,资生丸联合柳氮磺吡啶肠溶片治疗溃疡性结肠炎患者可促进症状改善,阻止疾病进展,进一步提高治疗效果。中西医结合治疗可取长补短,发挥协同作用,效果显著。

溃疡性结肠炎患者体内肠道极易发生非特异性炎症反应,究其原因为细胞因子的异常分泌导致数量失衡,CRP是最早发现急性时相蛋白,是一种重要的非特异性炎症标记物,机体存在炎症反应时,其水平迅速升高^[15]。TNF- α 是由单核-巨噬细胞产生的细胞炎症因子,可对机体细胞产生极大作用,在细胞的生长、分化中发挥着重要的调节作用^[16]。IL-8是一种敏感标记物,可起到对炎症反应的标记作用,TNF- α 可激活核因子-传导通路,从而间接的提高IL-8水平^[17]。治疗后两组IL-8、TNF- α 、CRP水平均降低,且治疗组低于对照组,可见资生丸联合柳氮磺吡啶肠溶片治疗可有效调控机体炎症因子。另对比两组不良反应无差异,表明该联合治疗方案安全有效,利于患者耐受。

综上所述,资生丸联合柳氮磺吡啶肠溶片治疗溃疡性结肠炎患者可改善临床症状,同时还可降低血清IL-8、TNF- α 、CRP水平,具有较好的疗效。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 李军祥,谭 祥,毛堂友. 溃疡性结肠炎中西医结合治疗策略 [J]. 中国中西医结合杂志, 2017, 37(4): 398-400.
- [2] 张 娜,赵和平,霍丽娟. 溃疡性结肠炎治疗进展 [J]. 中国药物与临床, 2016, 16(7): 1003-1006.
- [3] 向黎莉. 布拉氏酵母菌散联合柳氮磺吡啶治疗溃疡性结肠炎的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2018, 33(9): 2360-2364.
- [4] 张建忠,熊秀萍. 缪希雍资生丸化裁临床应用验案5则

- [J]. 江苏中医药, 2018, 50(12): 55-57.
- [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(2018年, 北京) [J]. 中华消化杂志, 2018, 38(5): 292-311.
- [6] 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.
- [7] 谢 艳, 魏 兵, 欧阳钦. 疾病活动指数在炎症性肠病诊治中的应用 [J]. 中华消化杂志, 2001, 21(9): 559-560.
- [8] 何 琼, 李建栋. 炎症性肠病流行病学研究进展 [J]. 实用医学杂志, 2019, 35(18): 2962-2966.
- [9] 万 健, 吴开春. 溃疡性结肠炎癌变的危险因素和监测 [J]. 中华消化杂志, 2018, 38(12): 865-867.
- [10] 徐岩岩, 何安琪, 杨立胜, 等. 溃疡性结肠炎相关性结直肠癌发病与肠道菌群关系的研究进展 [J]. 中华普通外科杂志, 2018, 33(10): 893-895.
- [11] 钱立平, 林庚金, 徐三荣. 5-氨基水杨酸肠溶片治疗溃疡性结肠炎 [J]. 中国新药与临床杂志, 2004, 23(10): 702-705.
- [12] 陈 爽, 张 艳, 陈 亮, 等. 柳氮磺胺吡啶联合丽珠肠乐治疗溃疡性结肠炎的疗效及对患者炎症反应的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(16): 3162-3166.
- [13] 郑薇薇, 潘林康, 刘兴山, 等. 溃疡性结肠炎中医诊治思路探微 [J]. 中医药信息, 2019, 36(6): 125-128.
- [14] 杨 曦, 常晓一. 王有鹏运用资生丸治验 3 则 [J]. 江苏中医药, 2016, 48(1): 51-52.
- [15] 由 玥, 孙 静. 活动期溃疡性结肠炎患者血清 C 反应蛋白的检测及临床意义 [J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(8): 904-905.
- [16] 梁秀云. 溃疡性结肠炎患者血清 TNF- α 与内毒素水平检测及临床意义 [J]. 临床和实验医学杂志, 2013, 12(9): 685-686.
- [17] 任保从. 溃疡性结肠炎患者血清 IL-6、IL-8、TNF- α 水平变化及意义 [J]. 山东医药, 2010, 50(26): 57.

【责任编辑 解学星】