

香连片联合美沙拉嗪治疗慢性溃疡性结肠炎的临床研究

宋 崧¹, 张莹莹², 张 科¹, 谷冬梅³, 王 娟⁴

1. 天津医科大学总医院 药剂科, 天津 300052

2. 天津市第一中心医院 药学部, 天津 300192

3. 天津医科大学总医院 检验科, 天津 300052

4. 天津医科大学总医院 内科, 天津 300052

摘要: **目的** 探讨香连片联合美沙拉嗪治疗慢性溃疡性结肠炎的临床疗效。**方法** 选取 2020 年 2 月—2020 年 11 月在天津医科大学总医院治疗的 104 例慢性溃疡性结肠炎患者, 根据用药的差别分为对照组和治疗组, 每组各 52 例。对照组口服美沙拉嗪肠溶片, 0.5 g/次, 3 次/d。治疗组在对照组基础上口服香连片, 1.5 g/次, 3 次/d。两组均经 3 个月治疗进行效果对比。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者临床症状改善时间, IBDQ、SAS 和 Mayo 评分, 炎症介质 C 反应蛋白 (CRP)、白细胞介素-8 (IL-8)、白细胞介素-33 (IL-33) 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 水平, 及肠道功能屏障。**结果** 经治疗, 对照组和治疗组临床有效率分别为 82.69% 和 98.08%, 对照组明显低于治疗组 ($P < 0.05$)。经治疗, 治疗组症状改善时间明显早于对照组 ($P < 0.05$)。经治疗, 两组 IBDQ 评分明显升高, 而 SAS 和 Mayo 评分显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗组明显好于对照组 ($P < 0.05$)。经治疗, 两组血清 CRP、IL-8、IL-33、TNF- α 水平均明显下降 ($P < 0.05$), 且治疗组更显著 ($P < 0.05$)。经治疗, 两组 D-乳酸、二胺氧化酶、内毒素水平均显著下降 ($P < 0.05$), 且治疗组更明显 ($P < 0.05$)。**结论** 香连片联合美沙拉嗪治疗慢性溃疡性结肠炎可有效改善患者临床症状和疾病活动程度, 降低机体炎症反应, 促进肠道屏障功能的恢复, 促进患者生活质量提高。

关键词: 香连片; 美沙拉嗪肠溶片; 慢性溃疡性结肠炎; 肠道功能屏障; C 反应蛋白; 白细胞介素-33; 二胺氧化酶

中图分类号: R975 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2021)08-1608-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.08.011

Clinical study on Xianglian Tablets combined with mesalazine in treatment of chronic ulcerative colitis

SONG Yin¹, ZHANG Ying-ying², ZHANG Ke¹, GU Dong-mei³, WANG Juan⁴

1. Department of Pharmacy, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

2. Department of Pharmacy, Tianjin First Central Hospital, Tianjin 300192, China

3. Department of Laboratory, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

4. Department of Internal Medicine, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

Abstract: **Objective** To explore the clinical efficacy of Xianglian Tablets combined with mesalazine in treatment of chronic ulcerative colitis. **Methods** Patients (104 cases) with chronic ulcerative colitis in Tianjin Medical University General Hospital from February 2020 to November 2020 were divided into control and treatment groups based on different treatments, and each group had 52 cases. Patients in the control group were *po* administered with Mesalazine Enteric Coated Tablets, 0.5 g/time, three times daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Xianglian Tablets on the basis of the control group, 1.5 g/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 3 months. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, the improvement time of clinical symptoms, IBDQ, SAS and Mayo scores, the inflammatory mediators CRP, IL-8, IL-33 and TNF- α , and the intestinal functional barrier in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical effective rates in the control group and the treatment group were 82.69% and 98.08% respectively, and which in the control group was significantly lower than that in the treatment group ($P < 0.05$). After treatment, the improvement time of symptoms in the treatment group was significantly earlier than

收稿日期: 2021-02-24

基金项目: 天津市教委科研计划项目 (2018KJ059)

作者简介: 宋 崧, 主管药师, 本科, 主要从事医院药剂科工作。E-mail: songyin55033@sina.com

that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, IBDQ scores in two groups were significantly increased, while SAS and Mayo scores were significantly decreased ($P < 0.05$), and these scores in the treatment group was significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum CRP, IL-8, IL-33 and TNF- α levels in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and which in the treatment group was significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the contents of D-lactate, diamine oxidase and endotoxin in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the decreasing ion the treatment group was the most obvious ($P < 0.05$). **Conclusion** Xianglian Tablets combined with mesalazine in treatment of chronic ulcerative colitis can effectively improve the clinical symptoms and disease activity of patients, reduce the body inflammatory reaction, promote the recovery of intestinal barrier function, and improve the quality of life of patients.

Key words: Xianglian Tablets; Mesalazine Enteric Coated Tablets; chronic ulcerative colitis; intestinal functional barrier; CRP; IL-33; diamine

慢性溃疡性结肠炎是由各种致病因素所致的慢性、反复发作的、多发性肠道炎性水肿、溃疡、出血性疾病,多发于20~30岁青壮年,临床上多以下腹痛、黏液便及腹泻等为主要症状^[1]。其临床治愈较难,并且治疗后复发率较高,加上病变范围广泛,病程长等,给临床治疗带来很大困难,以往临床多给予化学药进行治疗,但效果并不理想,而近年来随着中药在慢性溃疡性结肠炎方面药理作用的不断研究,其在疾病治疗中的优势日益凸显,其疗效备受临床重视^[2]。美沙拉嗪肠溶片具有抗炎作用^[3]。香连片具有行气止痛、清热燥湿的功效^[4]。因此,对于慢性溃疡性结肠炎患者本研究给予香连片联合美沙拉嗪肠溶片治疗,旨在探讨其临床效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取2020年2月—2020年11月在天津医科大学总医院治疗的104例慢性溃疡性结肠炎患者为研究对象,其中男84例,女20例,年龄21~47岁,平均年龄(32.54 ± 1.27)岁,病程4~17个月,平均病程(11.34 ± 1.53)个月。

纳入标准:(1)符合慢性溃疡性结肠炎诊断标准^[5];(2)均经电子结肠镜检查证实。排除标准:排除标准:(1)对药物成分过敏者;(2)感染性肠道疾病者;(3)伴胃肠道肿瘤者;(4)伴有精神疾病者;(5)未取得知情同意者。

1.2 药物

美沙拉嗪肠溶片由葵花药业集团佳木斯鹿灵制药有限公司生产,规格0.25 mg/片,产品批号200103;香连片由湖北香连药业有限责任公司生产,规格0.3 g/片,产品批号200103。

1.3 分组和治疗方法

根据用药的差别分为对照组和治疗组,每组各52例。其中对照组男41例,女11例,年龄21~43岁,平均年龄(32.24 ± 1.15)岁,病程4~16个月,

平均病程(11.13 ± 1.27)个月。治疗组男43例,女9例,年龄21~47岁,平均年龄(32.79 ± 1.36)岁,病程4~17个月,平均病程(11.64 ± 1.72)个月。两组一般资料比较差异无统计学意义,有可比性。

所有患者均给予因素及生活指导。对照组口服美沙拉嗪肠溶片,0.5 g/次,3次/d。治疗组在对照组基础上口服香连片,1.5 g/次,3次/d。两组患者均经3月治疗进行效果对比。

1.4 疗效评价标准^[6]

显效:临床症状消失,肠镜复查黏膜正常,停药或仅用维持量药物观察6个月无复发;有效:临床症状基本消失,肠镜复查黏膜轻度炎症反应及部分假息肉形成;无效:临床症状、境内及病理检查无改善。

有效率=(显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 临床症状改善时间 比较两组下腹痛、黏液便、腹泻、便秘与腹泻交替出现等症状改善时间。

1.5.2 相关评分 IBDQ评分^[7]:总分32~224分,分数越低生活质量就越差;SAS评分^[8]:共20项,每项总和 $\times 1.25$ 得到标准分,分数越高焦虑越重;Mayo评分^[9]:总分12分,分数越高病情越重。

1.5.3 炎症介质水平 采用酶联免疫吸附法测定C反应蛋白(CRP)、白细胞介素-8(IL-8)、白细胞介素-33(IL-33)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平,试剂盒购于上海抚生实业有限公司。

1.5.4 肠道功能屏障 采用放射免疫法检测两组D-乳酸、二胺氧化酶、内毒素水平,试剂盒购于北京索莱宝科技有限公司。

1.6 不良反应观察

对两组胃肠不适、头晕等不良反应进行比较。

1.7 统计学分析

统计分析软件为SPSS 19.0,两组血清炎症因子水平、临床症状改善时间比较采用 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 两组临床疗效评价

经治疗, 对照组临床有效率为 82.69%, 显著低于治疗组的 98.08% ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组临床症状改善时间比较

经治疗, 治疗组在下腹痛、黏液便、腹泻、便秘与腹泻交替出现等症状改善时间均早于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组 IBDQ、SAS 和 Mayo 评分比较

经治疗, 两组 IBDQ 评分明显升高, 而 SAS 评

分和 Mayo 评分显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗组上述评分均明显好于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组炎症介质水平比较

经治疗, 两组血清 CRP、IL-8、IL-33、TNF- α 水平均下降 ($P < 0.05$), 且治疗组明显低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组肠道功能屏障比较

经治疗, 两组患者血清 D-乳酸、二胺氧化酶、内毒素水平均显著下降 ($P < 0.05$), 且治疗组明显低于对照组 ($P < 0.05$), 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	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	52	35	8	9	82.69
治疗	52	42	9	1	98.08*

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	下腹痛改善时间/d	黏液便改善时间/d	腹泻改善时间/d	便秘与腹泻交替改善时间/d
对照	52	5.94 $\pm$ 0.83	13.38 $\pm$ 0.43	13.63 $\pm$ 0.54	14.87 $\pm$ 0.95
治疗	52	3.32 $\pm$ 0.76*	11.47 $\pm$ 0.21*	11.54 $\pm$ 0.26*	12.76 $\pm$ 0.84*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组 IBDQ、SAS 和 Mayo 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison on IBDQ, SAS and Mayo scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	IBDQ 评分	SAS 评分	Mayo 评分
对照	52	治疗前	146.62 $\pm$ 15.25	53.52 $\pm$ 8.77	8.76 $\pm$ 1.26
		治疗后	162.32 $\pm$ 16.15*	41.64 $\pm$ 4.86*	4.35 $\pm$ 0.22*
治疗	52	治疗前	146.76 $\pm$ 15.27	53.49 $\pm$ 8.76	8.74 $\pm$ 1.24
		治疗后	168.97 $\pm$ 16.26* Δ	38.36 $\pm$ 4.51* Δ	2.13 $\pm$ 0.17* Δ

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

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

表 4 两组炎症介质水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on inflammatory mediators between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	CRP/(mg·L ⁻¹)	IL-8/(ng·L ⁻¹)	IL-33/(pg·mL ⁻¹)	TNF- α /(pg·mL ⁻¹)
对照	52	治疗前	11.66 $\pm$ 2.17	96.84 $\pm$ 15.36	57.38 $\pm$ 6.43	20.79 $\pm$ 3.36
		治疗后	7.51 $\pm$ 0.89*	73.58 $\pm$ 14.19*	32.45 $\pm$ 3.86*	11.52 $\pm$ 1.56*
治疗	52	治疗前	11.68 $\pm$ 2.14	96.82 $\pm$ 15.33	57.32 $\pm$ 6.48	20.83 $\pm$ 3.35
		治疗后	4.25 $\pm$ 0.65* Δ	62.47 $\pm$ 13.64* Δ	21.54 $\pm$ 3.72* Δ	7.13 $\pm$ 1.43* Δ

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

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

表5 两组肠道功能屏障比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 5 Comparison on intestinal functional barrier between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	D-乳酸/(mmol·L ⁻¹)	二胺氧化酶/(U·L ⁻¹)	内毒素/(pg·mL ⁻¹)
对照	52	治疗前	5.69 ± 0.38	7.85 ± 1.35	10.67 ± 1.34
		治疗后	3.95 ± 0.21*	5.45 ± 0.52*	7.72 ± 0.64*
治疗	52	治疗前	5.67 ± 0.35	7.87 ± 1.33	10.64 ± 1.37
		治疗后	2.14 ± 0.16* [▲]	4.92 ± 0.41* [▲]	5.16 ± 0.57* [▲]

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

慢性溃疡性结肠炎的患者日益增多, 腹痛、腹泻及病程的迁延给患者的日常工作及生活带来极大的影响。西医对慢性溃疡性结肠炎的治疗手段单一、疗效也存在着局限性, 寻找有效的辅助治疗措施备受临床关注慢性溃疡性结肠炎在中医上属于“泄泻”的范畴, 其发病是因脾胃虚弱导致外邪入侵及纳运失常等所引起的炎症性疾病, 治疗上多以止泻祛湿、健脾和胃及清热解毒等为主要治疗原则^[10]。

美沙拉嗪肠溶片在肠道中崩解, 绝大部分药物能够达到结肠, 作用在炎症黏膜, 抑制前列腺素的合成和白三烯的形成, 进而发挥抗炎作用^[3]。香连片是由木香及黄连制成的中成药, 具有行气止痛、清热燥湿的作用, 临床多用于泄泻腹痛, 便黄而黏的治疗^[4]。所以, 对于慢性溃疡性结肠炎患者本研究在给予美沙拉嗪肠溶片治疗的同时还给予香连片治疗, 取得了满意效果。

CRP 是反映机体感染程度的一种急性时相蛋白^[11]。IL-8 是一种炎症因子, 当发生感染后, 其会促使黏膜微环境发生改变, 打破抗炎、促炎细胞间平衡, 进而加重黏膜炎症^[12]。IL-33 是一种促炎因子, 可诱导 IL-17、IL-5 等促炎因子释放, 进而加重炎症反应^[13]。TNF- α 是常用于评价机体炎症反应的一种促炎因子^[14]。本研究中, 经治疗, 两组血清 CRP、IL-8、IL-33、TNF- α 水平均下降, 且治疗组最显著。说明, 香连片联合美沙拉嗪肠溶片治疗慢性溃疡性结肠炎可显著降低机体炎症反应。

慢性溃疡性结肠炎患者的肠道屏障功能常被破坏, 致使肠道黏膜通透性改变、使肠道菌群发生移位, 最终使病情逐渐加重^[15]。D-乳酸是细菌发酵的一种代谢产物, 正常情况下血液中其水平较低, 当肠道屏障功能受到破坏时其通过损伤的肠黏膜大量

进入血液循环中^[16]。二胺氧化酶主要存在肠黏膜上皮绒毛中, 正常情况下血液中含量极低, 是评价肠黏膜屏障的指标^[17]。内毒素是细菌死亡后分解或细菌代谢过程被释放入肠道或血液循环中的产物, 在肠道黏膜屏障被破坏时其可大量渗透入血, 进而引起一系列病理反应^[18]。本研究显示, 经治疗两组血清 D-乳酸、二胺氧化酶、内毒素表达均下降, 且治疗组最明显, 说明香连片联合美沙拉嗪肠溶片治疗慢性溃疡性结肠炎可有效保护肠道黏膜功能屏障。此外, 在疗效及临床症状改善时间上治疗组均优于对照组。经治疗, 两组 IBDQ 评分、SAS 评分、Mayo 评分均改善, 且治疗组最明显, 说明香连片联合美沙拉嗪肠溶片治疗慢性溃疡性结肠炎效果显著。

综上所述, 香连片联合美沙拉嗪肠溶片治疗慢性溃疡性结肠炎可有效改善患者临床症状和疾病活动程度, 降低机体炎症反应, 促进肠道屏障功能的恢复, 促进患者生活质量提高, 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] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病协作组. 对我国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见 (2007 年, 济南) [J]. 中华消化杂志, 2007, 27(8): 545-550.
- [2] 郭纯艳, 徐进, 纪小亮, 等. 慢性结肠炎的中医治疗近况 [J]. 中医学报, 2011, 39(4): 107-108.
- [3] 尤国莉. 美沙拉嗪肠溶片联合金双歧对炎症性肠病的疗效及血清炎症因子的影响 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(A4): 242-243.
- [4] 李泽林. 香连片加中药灌肠治疗慢性结肠炎 62 例 [J]. 中医学报, 2010, 38(2): 128-129.
- [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: 129-134.

- [7] 高永健, 钱家鸣, 朱 峰, 等. 炎症性肠病患者生存质量问卷调查研究 [J]. 中国全科医学, 2012, 15(17): 1974-1976.
- [8] 中华医学会精神病学分会焦虑障碍协作组. 综合医院焦虑抑郁诊断和治疗的专家共识 [J]. 中华医学杂志, 2012, 92(31): 2174-2181.
- [9] D'Haens G, Sandborn W J, Feagan B G, *et al.* A review of activity indices and efficacy and points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis [J]. *Gastroenterology*, 2007, 132(2): 763-786.
- [10] 井小会, 王晓莉, 杨少军, 等. 中医药治疗慢性结肠炎研究进展 [J]. 河南中医, 2014, 34(1): 178-180.
- [11] 刘 丹, 周 磊. 溃疡性结肠炎患者血小板、C 反应蛋白、血沉的临床意义 [J]. 中国现代药物应用, 2015, 9(18): 13-15.
- [12] 杨宝玲. 溃疡性结肠炎患者血清 IL-8、SOD 及 Leptin 水平与病情的相关分析 [D]. 唐山: 华北理工大学, 2019.
- [13] 唐 栓, 王小云, 龚 镭, 等. IL-33 在溃疡性结肠炎中作用的研究进展 [J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2015, 9(19): 3612-3615.
- [14] 冯百岁, 刘占举. 抗肿瘤坏死因子- α 单克隆抗体与小鼠发生慢性结肠炎的关系 [J]. 中国实用内科杂志, 2006, 6(4): 280-282.
- [15] 张博荀. 基于“肠道菌群—黏膜屏障”研究“黄芩-黄连”药对治疗 T2DM 的疗效机制及配伍效应 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2020.
- [16] 叶娟娟, 赵 梦. 固肠胶囊联合双歧杆菌四联活菌片治疗 IBS-D 疗效及对患者肠道菌群、肠黏膜屏障功能的影响 [J]. 药物流行病学杂志, 2019, 28(5): 293-297.
- [17] Blemur L, Le T C, Marcocci L, *et al.* Carboxymethyl starch/alginate microspheres containing diamine oxidase for intestinal targeting [J]. *Biotechnol Appl Biochem*, 2016, 63(3): 344-353.
- [18] Wang Y K, Yan Y X, Kim H B, *et al.* A chimeric protein comprising the glucosyltransferase and cysteine proteinase domains of toxin B and the receptor binding domain of toxin A induces protective immunity against *Clostridium difficile* infection in mice and hamsters [J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2015, 11(9): 2215-2222.

[责任编辑 金玉洁]