复方苦参肠炎康片联合柳氮磺吡啶治疗溃疡性结肠炎的临床研究

房修罗, 赵太云, 陆兴俊, 张洪领, 王胤
亳州市人民医院 消化内科, 安徽 亳州 236800

摘要: **目的** 探讨复方苦参肠炎康片联合柳氮磺吡啶治疗溃疡性结肠炎的临床效果。**方法** 选取 2019 年 3 月—2021 年 7 月亳州市人民医院收治的 118 例溃疡性结肠炎患者, 随机分成对照组和治疗组, 每组各 59 例。对照组口服柳氮磺吡啶肠溶片, 4 片/次, 3 次/d。在对照组基础上, 治疗组口服复方苦参肠炎康片, 4 片/次, 3 次/d。两组患者连续治疗 8 周。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者典型表现评分, 改良 Mayo 评分和炎症性肠病问卷 (IBDQ) 总分, 及血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-17 (IL-17) 和单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1) 水平。**结果** 治疗后, 治疗组临床有效率 (94.92%) 较对照组 (83.05%) 显著增高 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组腹痛、脓血便及腹泻评分均显著低于治疗前 ($P < 0.05$), 且以治疗组的下降更显著 ($P < 0.05$)。与治疗前对比, 两组治疗后改良 Mayo 评分均显著减少, 而 IBDQ 总分则均显著增加 ($P < 0.05$), 且以治疗组 2 项评分改善更显著 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清 TNF- α 、IL-17 和 MCP-1 水平均显著低于治疗前 ($P < 0.05$), 且治疗后治疗组患者血清 TNF- α 、IL-17 和 MCP-1 水平的降低水平较对照组更显著 ($P < 0.05$)。**结论** 复方苦参肠炎康片联合柳氮磺吡啶对溃疡性结肠炎患者具有确切的临床疗效, 可有效减轻患者症状、促进病情缓解及改善生活质量, 并能进一步抑制患者体内炎症反应, 且安全性较好。

关键词: 柳氮磺吡啶肠溶片; 复方苦参肠炎康片; 溃疡性结肠炎; 炎症性肠病问卷; 改良 Mayo 评分; 单核细胞趋化蛋白-1
中图分类号: R975 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2022)07-1538-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.07.019

Clinical study on Compound Kushen Changyankang Tablets combined with sulfasalazine in treatment of ulcerative colitis

FANG Xiu-luo, ZHAO Tai-yun, LU Xing-jun, ZHANG Hong-ling, WANG Yin
Department of Gastroenterology, Bozhou People's Hospital, Bozhou 236800, China

Abstract: Objective To explore the clinical effect of Compound Kushen Changyankang Tablets combined with sulfasalazine in treatment of ulcerative colitis. **Methods** Patients (118 cases) with ulcerative colitis in Bozhou People's Hospital from March 2019 to July 2021 were randomly divided into control and treatment group, and each group had 59 cases. Patients in the control group were *po* administered with Sulfasalazine Enteric-coated Tablets, 4 tablets/time, three times daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Compound Kushen Changyankang Tablets on the basis of the control group, 4 tablets/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 8 weeks. After treatment, the clinical evaluation was evaluated, the typical performance scores, modified Mayo scores and IBDQ total scores, and the serum levels of TNF- α , IL-17 and MCP-1 in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical effective rate of the treatment group [94.92% (56/59)] was significantly higher than that of the control group [83.05% (49/59)] ($P < 0.05$). After treatment, the scores of abdominal pain, purulent and bloody stool and diarrhea in two groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$), especially in the treatment group ($P < 0.05$). Compared with those before treatment, the modified Mayo score were significantly decreased, while the total score of IBDQ were significantly increased in two groups after treatment ($P < 0.05$), especially in the treatment group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of serum TNF- α , IL-17 and MCP-1 in two groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$), and the levels of serum TNF- α , IL-17 and MCP-1 in the treatment group were more significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Compound Kushen Changyankang Tablets combined with sulfasalazine in treatment of ulcerative colitis has

收稿日期: 2022-02-07

基金项目: 亳州市重点研发计划项目 (bzzc2021023)

作者简介: 房修罗, 男, 副主任医师, 研究方向为消化方向疾病治疗。E-mail: fangxiuluo@163.com

definite clinical effect, can effectively reduce the symptoms of patients, promote the remission of the disease and improve the quality of life, and can further inhibit the inflammatory reaction in patients, and it is safe.

Key words: Sulfasalazine Enteric-coated Tablets; Fufang Kushenchangyankang Tablet; ulcerative colitis; IBDQ; modified Mayo scores; MCP-1

溃疡性结肠炎是一种结直肠慢性非特异性炎症疾病,病变局限于黏膜及黏膜下层,典型临床表现为腹痛、脓血便、腹泻等。本病好发于 20~49 岁青壮年,无明显性别差异。据推测,我国溃疡性结肠炎患病率约为 0.011 6%,1991—2000 年较 1981—1990 年该病病例数上升了 3.08 倍^[1-2]。由于该炎症性肠病目前暂无法彻底治愈,又易复发,临床中多呈现反复发作的慢性病程,且随着病程迁延,可伴关节、皮肤黏膜、肝胆和眼等肠外表现,严重影响患者生活质量。当前临床上针对溃疡性结肠炎的处理原则多采用健康管理、药物治疗、长期随访维持治疗、必要时手术治疗的综合方案,旨在缓解患者症状、促进肠黏膜愈合、减少并发症及提高患者生命质量^[3]。柳氮磺吡啶属于氨基水杨酸制剂,有抗炎、免疫调节等作用,是治疗溃疡性结肠炎的常用药物^[4]。复方苦参肠炎康片为祛湿类中成药,有清热、燥湿、止泻之效,主治湿热蕴肠所致的肠道疾病^[5]。因此,本研究对溃疡性结肠炎患者采取复方苦参肠炎康片联合柳氮磺吡啶进行治疗,取得了较为满意的临床效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2019 年 3 月—2021 年 7 月亳州市人民医院收治的 118 例溃疡性结肠炎患者为研究对象,其中男 62 例,女 56 例;年龄 20~64 岁,平均年龄(34.5±6.9)岁;病变范围:直肠型 42 例,左半结肠型 36 例,广泛结肠型 40 例;病程 1~7 年,平均病程(3.5±0.8)年;肠黏膜病变分级:1 级 30 例,2 级 52 例,3 级 36 例。

纳入标准:(1)患者均符合溃疡性结肠炎诊断标准^[6];(2)年龄 18~65 岁,性别不限;(3)能积极配合完成改良 Mayo 评分和炎症性肠病问卷(IBDQ)等相关指标评估;(4)自愿签订知情同意书;(5)对复方苦参肠炎康片、柳氮磺吡啶无使用禁忌症;(6)入组前 2 周内无激素、免疫调节剂等相关治疗史。

排除标准:(1)难治性溃疡性结肠炎或需行手术治疗者;(2)伴有肝肾功能不全;(3)合并肠梗

阻、中毒性巨结肠、肠穿孔等严重并发症;(4)妊娠或哺乳期女性;(5)既往有肠道器质性病变史;(6)伴有严重心脑血管疾病或恶性肿瘤;(7)合并细菌性痢疾、肠结核等感染性结肠炎或放射性肠炎、缺血性肠炎等非感染性结肠炎;(8)近期有严重感染、外伤或手术史;(9)既往有消化系统手术史。

1.2 药物

柳氮磺吡啶肠溶片由华润双鹤药业股份有限公司生产,规格 0.25 g/片,产品批号 20190112、20200103、20210225;复方苦参肠炎康片由通化东宝药业股份有限公司生产,规格 0.42 g/片,产品批号 1812025、1912216、2012153。

1.3 分组及治疗方法

按随机数字表法将 118 例对象分成对照组和治疗组,每组各 59 例。其中对照组男 32 例,女 27 例;年龄 20~63 岁,平均年龄(34.9±6.8)岁;病变范围:直肠型 20 例,左半结肠型 18 例,广泛结肠型 21 例;病程 1~6 年,平均病程(3.4±0.6)年;肠黏膜病变分级:1 级 14 例,2 级 25 例,3 级 20 例。治疗组男 30 例,女 29 例;年龄 21~64 岁,平均年龄(33.7±7.1)岁;病变范围:直肠型 22 例,左半结肠型 18 例,广泛结肠型 19 例;病程 1~7 年,平均病程(3.6±0.7)年;肠黏膜病变分级:1 级 16 例,2 级 27 例,3 级 16 例。两组患者性别、年龄、病变范围、病程、肠黏膜病变分级等一般资料对比差异无统计学意义,具有可比性。

所有对象均给予相同的常规治疗,包括维持液体及电解质平衡、饮食和作息调整、营养支持和并发症防治。对照组口服柳氮磺吡啶肠溶片,4 片/次,3 次/d。在对照组基础上,治疗组口服复方苦参肠炎康片,4 片/次,3 次/d。两组患者连续治疗 8 周后评估两组疗效。

1.4 疗效判定标准^[7]

近期治愈:症状(腹痛、脓血便、腹泻等)消失,结肠镜复查黏膜正常,仅用维持量药物或停药后 6 个月无复发;有效:腹泻、腹痛等症状基本消失,结肠镜复查肠黏膜部分假息肉形成并仍伴轻度炎症;无效:症状(腹泻、腹痛等)、内镜及病理检

查无改善。

总有效率 = (近期治愈例数 + 有效例数) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 典型表现评分标准^[8] 腹痛: 无 (0 分)、腹部偶发轻微隐痛 (3 分)、每日发作数次腹痛或胀痛 (6 分)、腹部有反复发作的剧痛或绞痛 (9 分); 脓血便: 无 (0 分)、少量脓血 (3 分)、脓血便为主 (6 分)、全部脓血便或便新鲜血 (9 分); 腹泻: 无 (0 分)、腹泻 < 4 次/d (3 分)、腹泻 4~6 次/d (6 分)、腹泻 > 6 次/d (9 分)。

1.5.2 改良 Mayo 评分标准^[9] 该测评工具共有腹泻、便血、内镜发现和医师评估病情 4 项, 每项均按其严重程度计 0~3 分, 满分 12 分, 评分越高则病情活动性越强。

1.5.3 IBDQ^[10] 该问卷共有肠道症状、全身症状、情感功能和社会功能 4 个维度内容, 包含 32 个问题, 每题计 1~7 分, 总分 (32~224 分) 越高则生活质量越佳。

1.5.4 血清因子水平 治疗前后采集每位患者空腹肘静脉血 3 mL, 常规制备血清标本, 采用 Labserv K3 酶标仪 (美国赛默飞世尔公司) 及酶联免疫法 (试剂盒均由深圳晶美生物提供) 测定血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-17 (IL-17) 和单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1) 水平, 操作均按说明书进行。

1.6 不良反应观察

汇总所有患者因用药引起的不良反应。

1.7 统计学分析

使用统计软件 SPSS 23.0 处理数据, 计数资料以百分数表示, 行 χ^2 检验, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 行 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗组总有效率 (94.92%) 较对照组 (83.05%) 显著升高 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组典型表现评分比较

治疗后, 两组腹痛、脓血便及腹泻评分均显著低于治疗前 ($P < 0.05$), 且均以治疗组的下降更显著 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组改良 Mayo 评分和 IBDQ 总分比较

与治疗前对比, 两组治疗后改良 Mayo 评分均显著减少, IBDQ 总分则均显著增加 ($P < 0.05$); 且均以治疗组的改善更显著 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组血清 TNF- α 、IL-17 和 MCP-1 水平比较

治疗后, 两组血清 TNF- α 、IL-17 和 MCP-1 浓度均显著低于治疗前 ($P < 0.05$); 且治疗后, 治疗组血清 TNF- α 、IL-17 和 MCP-1 水平的降低作用较对照组更显著 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组不良反应比较

对照组有食欲下降、恶心、头痛各 2 例, 皮疹、乏力各 1 例; 治疗组发生食欲下降、恶心、乏力、头痛各 2 例, 口干、便秘各 1 例。治疗组不良反应率 (16.9%) 较对照组 (13.6%) 差异无统计学意义。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	近期治愈/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	59	15	34	10	83.05
治疗	59	23	33	3	94.92*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组典型表现评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on typical performance scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	腹痛评分	脓血便评分	腹泻评分
对照	59	治疗前	6.06 $\pm$ 1.44	4.85 $\pm$ 1.21	5.41 $\pm$ 0.98
		治疗后	3.12 $\pm$ 0.79*	1.76 $\pm$ 0.43*	2.89 $\pm$ 0.62*
治疗	59	治疗前	5.88 $\pm$ 1.35	4.72 $\pm$ 1.09	5.62 $\pm$ 1.17
		治疗后	2.43 $\pm$ 0.31** $\blacktriangle$	1.21 $\pm$ 0.18** $\blacktriangle$	1.92 $\pm$ 0.21** $\blacktriangle$

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 3 两组改良 Mayo 评分和 IBDQ 总分比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison on modified Mayo scores and IBDQ total scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	改良 Mayo 评分		IBDQ 总分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	59	8.41±2.17	3.38±1.11*	114.62±12.27	152.73±15.71*
治疗	59	8.54±2.03	2.02±0.54*▲	108.81±11.26	198.16±18.54*▲

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 两组血清 TNF- α 、IL-17 和 MCP-1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on serum levels of TNF- α , IL-17 and MCP-1 between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	TNF- α (ng·L ⁻¹)	IL-17/(ng·L ⁻¹)	MCP-1/(ng·L ⁻¹)
对照	59	治疗前	236.36±26.27	307.25±32.15	182.63±24.71
		治疗后	157.27±15.18*	176.83±19.02*	143.27±15.82*
治疗	59	治疗前	235.22±30.82	311.72±31.96	186.26±28.33
		治疗后	120.19±10.73*▲	142.16±14.77*▲	110.83±12.58*▲

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

3 讨论

溃疡性结肠炎在亚洲国家的发病率呈逐年升高趋势,近年来亦成为我国临床常见病。该病以结肠黏膜连续性、弥漫性炎症改变为特点,其发病机制复杂,目前可概括为环境因素(吸烟、高脂肪与低膳食纤维饮食、维生素 D 缺乏)、肠道微生物(致病菌增多、真菌菌落失调、病毒感染)、遗传因素[自噬相关基因 16L1 (ATG16L1)、核苷酸结合寡聚化结构域 2 (NOD2) 基因表达缺失]、免疫因素(先天性或获得性免疫反应异常、微小核糖核酸表达异常)及精神因素等^[11]。溃疡性结肠炎病程迁延不愈、反复发作,给患者日常工作及生活带来极大的困扰,且随着疾病进展,可引起中毒性结肠扩张、肠穿孔、大出血、癌变等并发症,甚至导致死亡,已被世界卫生组织认定为难治性疾病之一。柳氮磺吡啶属于磺胺类抗菌药,作为治疗溃疡性结肠炎的常用水杨酸制剂,其主要有效成分 5-氨基水杨酸可直接作用于肠道黏膜组织,通过抑制前列腺素合成、减少白三稀合成、抑制炎症因子释放等多种途径起到抗炎作用,同时可发挥免疫调节作用,减轻肠黏膜免疫病理损伤,最终缓解肠黏膜病理损害^[12]。但单纯西药治疗的手段长期使用副作用明显,疗效也不甚理想,中医药能从多环节干预溃疡性结肠炎,具有独特优势。

溃疡性结肠炎属于中医学“肠癖”“痢疾”等范畴。中医认为,该肠道疾病的发生发展与湿热蕴肠

密切相关,该病理因素可引起气血不调,肠络阻滞不通,发为腹痛,还可损伤肠腑脂膜血络,发为脓血便,亦可导致大肠传导失司,发为腹泻,治宜清热化湿、调气和血为主。复方苦参肠炎康片为纯中药制剂,主要是由苦参、黄芩、车前子、甘草等八味药材经现代制药工艺精制而成的肛肠科常用药,有清热燥湿、缓急止痛、固肠止泻、益气养血等功效,正中溃疡性结肠炎大肠湿热证之中医病机要点。文献显示,复方苦参肠炎康片可通过抑制大肠推进性运动,来发挥止泻作用,同时本品还具有抗大肠埃氏杆菌感染、抑制炎症反应及解热等药理作用^[13]。既往研究表明,在美沙拉嗪(氨基水杨酸制剂)基础上加用复方苦参肠炎康片治疗溃疡性结肠炎能进一步提高临床治疗效果,缩短退热时间与止泻时间,且不良反应少^[14]。本研究显示,治疗组将复方苦参肠炎康片与柳氮磺吡啶二者联用后总有效率达到 94.92%,较单用柳氮磺吡啶的对照组显著提高;且治疗后,患者典型表现(腹痛、脓血便、腹泻)评分和改良 Mayo 评分均显著低于对照组,IBDQ 总分则显著高于对照组。另外,本研究从药物不良反应角度对复方苦参肠炎康片与柳氮磺吡啶联合用药方案进行了分析,结果发现,复方苦参肠炎康片的使用并未明显增加联合用药组患者不良反应的发生率,且患者耐受性良好。提示复方苦参肠炎康片与柳氮磺吡啶联合用于治疗溃疡性结肠炎是安全可行且有效的。

炎症反应是溃疡性结肠炎病理生理基础。TNF- α 属于前炎性因子, 可通过促进白三烯、一氧化氮等活性物质释放, 介导肠黏膜组织损伤并引起微小血栓形成, 进而加重肠黏膜的缺血缺氧性损伤; 还可通过上调成纤维生长因子与黏附分子表达、直接细胞毒性作用及诱导组织细胞凋亡等途径, 参与肠黏膜组织病理损害^[15]。IL-17 是辅助性 T 细胞 17 的特异性细胞因子, 可通过刺激巨噬细胞、内皮细胞等靶细胞分泌 TNF- α 、粒细胞趋化因子等多种炎症介质, 激活中性粒细胞并募集于炎症部位, 从而诱导并扩大肠黏膜炎症反应^[16]。MCP-1 是一种重要的趋化因子, 肠道炎症时, 内皮细胞、单核细胞等靶细胞在 TNF- α 、IL-1 等炎性因子刺激下会大量释放 MCP-1, 而该趋化因子可高度特异性地激活并趋化淋巴细胞和单核-巨噬细胞等免疫细胞向正常肠黏膜组织聚集, 并促进这些免疫细胞潜入发炎的肠黏膜组织, 进而使肠黏膜发生更严重的免疫炎性损害^[17]。本研究显示治疗后, 治疗组对血清 TNF- α 、IL-17、MCP-1 水平的降低作用较对照组更显著; 提示, 复方苦参肠炎康片联合柳氮磺吡啶治疗溃疡性结肠炎能更有效地减轻体内炎症反应, 从而有利于控制病情活动。

综上所述, 复方苦参肠炎康片联合柳氮磺吡啶治疗溃疡性结肠炎的整体疗效满意, 是减轻患者症状、促进病情缓解及改善生活质量的有效途径, 并能进一步减轻患者体内炎性损伤, 且安全性较好, 值得临床推广。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Jiang X L, Cui H F. An analysis of 10 218 ulcerative colitis cases in China [J]. *World J Gastroenterol*, 2002, 8(1): 158-161.
- [2] APDW2004 Chinese IBD Working Group. Retrospective analysis of 515 cases of Crohn's disease hospitalization in China: Nationwide study from 1990 to 2003 [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2006, 21(6): 1009-1015.
- [3] 张娇娇, 张帆, 余星星, 等. 溃疡性结肠炎发病机制及

中西医结合治疗研究进展 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2021, 23(1): 70-74.

- [4] 史丽璞, 赵小顺. 柳氮磺胺吡啶的药理与临床应用 [J]. *青岛医药卫生*, 2004, 36(2): 110-111.
- [5] 中国药典 [S]. 四部. 2020: 1325-1326.
- [6] 李军祥, 陈詒. 溃疡性结肠炎中西医结合诊疗共识意见(2017年) [J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2018, 26(2): 105-111.
- [7] 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.
- [8] 国家中医药管理局医政司. 22个专业95个病种中医诊疗方案合订本 [M]. 北京: 国家中医药管理局医政司, 2010: 435-443.
- [9] D'Haens G, Sandborn W J, Feagan B G, et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis [J]. *Gastroenterology*, 2007, 132(2): 763-786.
- [10] 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.
- [11] 崔畅婉, 孙峥嵘. 溃疡性结肠炎发病机制研究进展 [J]. *现代免疫学*, 2019, 39(1): 77-81.
- [12] 康澍, 陈振锋, 梁宏. 柳氮磺胺吡啶的合成、药理及配合物的研究进展 [J]. *广西师范大学学报: 自然科学版*, 2002, 20(4): 75-80.
- [13] 国家药典委员会. 国家食品药品监督管理局国家药品标准: 新药转正标准(第38册) [M]. 北京: 国家药典委员会, 2004: 10-13.
- [14] 丁雪. 复方苦参肠炎康片联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎的临床疗效 [J]. *临床合理用药杂志*, 2016, 9(6): 80-81.
- [15] 王青, 沃铭毅, 沈彦, 等. 溃疡性结肠炎患者肠道菌群变化及与 TNF- α 、IL-10、NO 的关系 [J]. *现代实用医学*, 2018, 30(3): 320-322.
- [16] 陈孝国, 王荣芋, 施培华. Th17、Treg 细胞及其相关细胞因子对溃疡性结肠炎发病的影响 [J]. *皖南医学院学报*, 2018, 37(4): 325-327.
- [17] 赵现波. 溃疡性结肠炎患者血清趋化因子和肿瘤坏死因子- α 的变化及意义 [J]. *中国实用医刊*, 2012(4): 40-41.

[责任编辑 金玉洁]