

香连化滞丸联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎的临床研究

杨晓庆, 张俊, 黄振, 李道宽*

驻马店市中医院 肝胆脾胃科, 河南 驻马店 463000

摘要: **目的** 探讨香连化滞丸联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎的临床疗效。**方法** 纳入驻马店市中医院于 2020 年 1 月—2021 年 6 月收治的 98 例溃疡性结肠炎患者为研究对象, 随机分为对照组和治疗组, 每组各 49 例。对照组患者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口服香连化滞丸, 12 g/次, 2 次/d。两组均治疗 12 周。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者临床症状缓解时间, 二胺氧化酶、D-乳酸、超氧化物歧化酶、丙二醛、转化生长因子- β (TGF- β)、白细胞介素-10 (IL-10) 和 IL-17 水平。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组总有效率分别为 81.63%、95.92%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 与对照组相比, 治疗组血便消失平均时间及腹泻次数至少降低 50% 所需时间显著缩短 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组二胺氧化酶、D-乳酸、丙二醛和 IL-17 水平均显著降低, 超氧化物歧化酶、TGF- β 和 IL-10 水平显著升高 ($P < 0.05$), 且治疗组这些指标显著好于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 香连化滞丸联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎临床疗效显著, 能显著改善溃疡性结肠炎患者的肠道黏膜屏障功能、氧化应激水平及 Th17/Treg 细胞失衡。

关键词: 香连化滞丸; 美沙拉嗪肠溶片; 溃疡性结肠炎; 肠黏膜屏障; 氧化应激; Th17/Treg 细胞失衡

中图分类号: R975 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2022)09 - 2044 - 05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.09.025

Clinical study on Xianglian Huazhi Pills combined with mesalazine in treatment of ulcerative colitis

YANG Xiao-qing, ZHANG Jun, HUANG Zhen, LI Dao-kuan

Department of Hepatobiliary and Splenogastric, Zhumadian TCM Hospital, Zhumadian 463000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Xianglian Huazhi Pills combined with mesalazine in treatment of ulcerative colitis. **Methods** 98 Patients with ulcerative colitis admitted to Zhumadian TCM Hospital from January 2020 to June 2021 were included and randomly divided into control and treatment group, and each group had 49 cases. Patients in the control group were *po* administered with Mesalazin Enteric-coated Tablets, 1 g/time, four times daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Xianglian Huazhi Pills on the basis of the control group, 12 g/time, twicece daily. Patients in two groups were treated for 12 weeks. After treatment, the clinical evaluation was evaluated, the remission time of clinical symptoms, the levels of diamine oxidase, D-lactic acid, superoxide dismutase, malondialdehyde, TGF- β , IL-10, and IL-17 in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical effective rates of the control group and the treatment group were 81.63% and 95.92% respectively, and there was significant difference between the two groups ($P < 0.05$). After treatment, compared with the control group, the average time of disappearance of bloody stool and the number of diarrhea were significantly shortened by at least 50% ($P < 0.05$) in the treatment group. After treatment, the levels of diamine oxidase, D-lactic acid, malondialdehyde, and IL-17 were significantly decreased, while the levels of superoxide dismutase, TGF- β , and IL-10 were significantly increased in two groups ($P < 0.05$), and these indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** The clinical effect of Xianglian Huazhi Pills combined with mesalazine in treatment of ulcerative colitis is remarkable, can significantly improve intestinal mucosal barrier function, oxidative stress level and Th17/Treg cell imbalance in patients with ulcerative colitis.

Key words: Xianglian Huazhi Pills; Mesalazin Enteric-coated Tablets; ulcerative colitis; intestinal mucosal barrier; oxidative stress; Th17/Treg cell imbalance

收稿日期: 2022-03-31

作者简介: 杨晓庆, 女, 硕士, 研究方向为消化内科。E-mail: y109107@126.com

*通信作者: 李道宽 E-mail: 790726856@qq.com

溃疡性结肠炎是一种累及结直肠黏膜的慢性非特异性肠道炎症,具体发病机制不清,临床主要表现为里急后重、黏液脓血便、腹痛、腹泻等。流行病学研究证实,溃疡性结肠炎患者并发结直肠癌等风险显著升高^[1-2],因此,系统治疗溃疡性结肠炎尤为重要。美沙拉嗪是治疗溃疡性结肠炎的一线药物,通过抑制肠道中炎症介质如前列腺素、白三烯的合成,从而缓解肠黏膜的慢性炎症状态^[3]。香连化滞丸是常用于治疗溃疡性结肠炎复方中成制剂,对溃疡性结肠炎具有显著的临床疗效^[4]。本研究通过纳入驻马店市中医院溃疡性结肠炎患者,观察香连化滞丸联合美沙拉嗪肠溶片治疗的临床疗效,为溃疡性结肠炎的中医治疗提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

纳入 2020 年 1 月—2021 年 6 月就诊于驻马店市中医院消化内科的 98 例溃疡性结肠炎患者为研究对象,其中男 50 例,女 48 例,年龄 32~43 岁,平均年龄(38.12±3.26)岁,病程 3~8 个月,平均病程(5.67±1.15)个月,累及直肠 40 例,结肠 32 例,结直肠 26 例,轻度 59 例,重度 39 例。

纳入标准:(1)符合溃疡性结肠炎诊断标准^[5],具体根据内镜、临床表现及病理活检等确诊;(2)临床资料完整,完成随访;(3)所有患者均知情同意,自愿加入本研究。排除标准:(1)合并肠结核、细菌性痢疾、克罗恩病、肠道肿瘤等;(2)合并严重的心脏疾病、肝肾功能不全、恶性肿瘤病史及孕妇等;(3)治疗期间对本药物过敏且难以耐受等。

1.2 药物

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 20190520、20191115、20200510;香连化滞丸由北京同仁堂制药有限公司生产,规格 6 g/粒,产品批号 20190825。

1.3 分组与治疗方法

将所有患者随机分为对照组和治疗组,每组各 49 例。其中对照组男 26 例,女 23 例,年龄 32~42 岁,平均年龄(37.95±3.12)岁,病程 3~8 个月,平均病程(5.65±1.02)个月,累及直肠 21 例,结肠 17 例,结直肠 11 例,轻度 32 例,重度 17 例。治疗组男 24 例,女 25 例,年龄 32~43 岁,平均年龄(38.95±3.05)岁,病程 3~8 个月,平均病程(5.84±1.31)个月,累及直肠 19 例,结肠 15 例,结直肠 15 例,轻度 27 例,重度 22 例。两组研究对

象基线资料对比差异无统计学意义,具有可比性。

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口服香连化滞丸,12 g/次,2 次/d。两组均治疗 12 周。

1.4 疗效评价标准^[6]

显效:所有临床不适症状消失,内镜检查肠黏膜无炎症;有效:所有临床不适症状较治疗前明显好转,内镜检查肠黏膜有轻度炎症;无效:所有临床不适症状较治疗前无明显差异,内镜检查肠黏膜炎症状态无变化或较前加重。

总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 临床症状缓解时间 比较两组治疗期间血便消失所需时间、腹泻次数至少降低 50% 所需时间。

1.5.2 肠黏膜屏障功能 两组治疗前后空腹抽取外周静脉血 3 mL,4 °C 离心 5 min 后上层血清保存于 -80 °C 冰箱中备用。两组治疗前后采用 ELISA 试剂盒检测血清中二胺氧化酶及 D-乳酸的水平。ELISA 试剂盒购买于碧云天生物技术有限公司。

1.5.3 氧化应激水平 采用 ELISA 试剂盒检测血清中超氧化物歧化酶和丙二醛的水平。ELISA 试剂盒购买于碧云天生物技术有限公司。

1.5.4 两组炎症因子水平的比较 两组血清中白细胞介素-17(IL-17)、转化生长因子-β(TGF-β)和白细胞介素-10(IL-10)炎症因子水平采用 ELISA 试剂盒检测,具体操作步骤参考说明书。ELISA 试剂盒购自于碧云天生物技术有限公司。

1.6 不良反应观察

治疗期间统计两组恶心、呕吐、头晕、嗜睡、皮疹等发生情况。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 22.0 统计学软件分析数据。计量资料符合正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验分析,计数资料采用频数表示,两组间比较采用 χ^2 检验分析。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,治疗组患者总有效率(95.92%)显著高于对照组(81.63%, $P<0.05$),见表 1。

2.2 两组临床症状缓解时间比较

治疗后,与对照组相比,治疗组血便消失平均时间及腹泻次数至少降低 50% 所需时间显著缩短($P<0.05$),见表 2。

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	49	30	10	9	81.63
治疗	49	35	12	2	95.92*

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的比较 ($\bar{x} \pm s$)

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	49	41.23 ± 3.45	34.44 ± 5.45
治疗	49	29.87 ± 4.38*	23.15 ± 4.92*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.3 两组肠道黏膜屏障功能比较

治疗后, 两组二胺氧化酶和 *D*-乳酸水平均显著降低 ($P < 0.05$), 治疗组二胺氧化酶和 *D*-乳酸水平显著低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组氧化应激水平比较

治疗后, 两组超氧化物歧化酶水平显著升高, 而丙二醛水平显著降低 ($P < 0.05$), 且与对照组相比, 治疗组超氧化物歧化酶水平显著升高, 丙二醛

水平显著降低 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组炎症因子水平比较

治疗后, 两组 TGF- β 和 IL-10 水平显著升高, 而 IL-17 水平显著降低 ($P < 0.05$), 且与对照组相比, 治疗组 TGF- β 和 IL-10 水平显著升高, IL-17 水平显著降低 ($P < 0.05$), 见表 5。

2.6 两组不良反应比较

治疗期间两组发生的不良反应主要以胃肠道症状、神经系统症状以及皮肤过敏为主, 对照组和治疗组不良反应发生率分别为 24.49%、30.61%, 两组不良反应发生率无显著差异, 见表 6。

3 讨论

溃疡性结肠炎属于一种肠道慢性炎症性疾病, 国内一项流行病学研究结果显示, 2000—2014 年溃疡性结肠炎患者住院比例从 0.04% 上升到 0.20%^[7], 欧洲、亚洲及北美年发病率分别为 0.024 35、0.006 3%、0.019 2%, 且发病率随时间呈上升趋势^[8]。溃疡性结

表 3 两组肠黏膜屏障功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on intestinal mucosal barrier function between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	二胺氧化酶/(U·L ⁻¹)		<i>D</i> -乳酸/(mmol·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	49	9.65 ± 1.12	5.39 ± 0.18*	6.52 ± 1.84	4.65 ± 0.62*
治疗	49	9.87 ± 1.05	2.65 ± 0.14*▲	6.84 ± 1.23	3.58 ± 0.78*▲

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 两组氧化应激水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	超氧化物歧化酶/(U·mL ⁻¹)		丙二醛/(nmol·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	49	1.15 ± 0.05	1.98 ± 0.11*	8.95 ± 1.58	5.35 ± 0.87*
治疗	49	1.14 ± 0.09	2.43 ± 0.15*▲	9.03 ± 1.07	3.56 ± 0.54*▲

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 5 两组治疗前后 IL-17、TGF- β 和 IL-10 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 5 Comparison on IL-17, TGF- β and IL-10 levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	IL-17/(ng·mL ⁻¹)		TGF- β /(ng·mL ⁻¹)		IL-10/(ng·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	49	85.64 \pm 5.63	59.77 \pm 4.98*	25.68 \pm 3.17	63.54 \pm 8.78*	9.87 \pm 2.54	15.87 \pm 2.65*
治疗	49	84.97 \pm 5.14	20.35 \pm 3.87* \blacktriangle	24.36 \pm 4.82	98.56 \pm 11.54* \blacktriangle	10.32 \pm 1.62	28.36 \pm 3.87* \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 6 两组不良反应比较

Table 6 Comparison on the incidence of adverse reactions between two groups

组别	n/例	恶心、呕吐/例	嗜睡、头晕/例	过敏性皮疹/例	发生率/%
对照	49	5	3	4	24.49
治疗	49	6	2	7	30.61

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

肠炎难以治愈,需长期用药控制症状,故而患者生活质量往往较差,如何系统治疗及预防其复发是临床工作的重点与难点。

美沙拉嗪对溃疡性结肠炎具有显著的疗效,单独治疗有效率在 80%~85%,美沙拉嗪主要是通过抑制肠道中炎症介质的合成而缓解肠道的慢性炎症状态,此外,美沙拉嗪也能抑制患者血清中促炎细胞因子,如 IL-33、IL-6、TNF- α 的合成^[9-10];动物实验发现美沙拉嗪的治疗机制可能与提高脾脏中 CD4⁺、CD8⁺ 水平有关。香连化滞丸是由黄连、木香、黄芩、枳实等多味中药制成的复方中药制剂,具有清热利湿、行血化滞的功效,可用于湿热凝滞引起的里急后重及腹痛下痢。研究发现溃疡性结肠炎患者采用香连化滞丸治疗后肠道黏膜的出血及炎症状态得到明显缓解^[4],然而其具体治疗机制目前报道仍较少。

近年来中药制剂联合西药治疗溃疡性结肠炎已经成为趋势,本研究发现,治疗 12 周后,治疗组总有效率显著高于对照组,且不良反应发生率无显著差异,治疗组临床症状缓解时间也明显低于对照组,提示香连化滞丸对溃疡性结肠炎具有显著的临床疗效和安全性;另一方面,溃疡性结肠炎患者肠道黏膜屏障功能受损较为明显^[12],二胺氧化酶和 D-乳酸水平主要用于反映患者肠道黏膜屏障功能是否良好,本研究发现,治疗后治疗组二胺氧化酶和 D-乳酸水平显著低于对照组,提示香连化滞丸能明显改善患者的肠道黏膜屏障功能。氧自由基可损伤线粒

体功能和抑制 DNA 合成,从而诱导肠道黏膜损伤,超氧化物歧化酶具有清除氧自由基的能力,而丙二醛属于一种脂质过氧化物,其水平越高,反映自由基损伤程度越严重,研究发现^[13],溃疡性结肠炎患者在治疗后超氧化物歧化酶水平显著升高,而丙二醛水平显著降低。本研究同样证实,两组患者在治疗后超氧化物歧化酶水平显著升高,而丙二醛水平显著降低,且治疗组 2 种指标变化更为显著,结果提示香连化滞丸治疗溃疡性结肠炎疗效显著的原因可能与改善患者的氧化应激水平有关。溃疡性结肠炎作为一种肠道炎症性疾病,Th17/Treg 细胞失衡在溃疡性结肠炎的发病机制中也扮演了重要作用,Th17 主要分泌 IL-17,IL-17 作为一种促炎细胞因子在溃疡性结肠炎肠道组织中高表达,且与炎症状态呈显著正相关性^[14],动物实验进一步证实腹腔内注射 IL-17A 抗体后能显著降低溃疡性结肠炎小鼠肠道的炎症程度^[15]。机体正常情况下 Th17/Treg 细胞保持动态平衡,当 Treg 细胞向 Th17 细胞偏倚后会引起溃疡性结肠炎的发生发展,杜学芳等^[16]研究证实,溃疡性结肠炎患者存在 Th17/Treg 细胞失衡现象,当经过治疗后,溃疡性结肠炎患者 IL-17 水平显著降低,TGF- α 和 IL-10 水平显著升高。本研究证实,治疗后,与对照组相比,治疗组 IL-17 水平显著降低,TGF- α 和 IL-10 水平显著升高,提示香连化滞丸治疗疗效可能与其能显著改善溃疡性结肠炎患者 Th17/Treg 细胞失衡现象。

综上所述,香连化滞丸联合美沙拉嗪治疗溃疡

性结肠炎安全有效, 治疗机制可能与香连化滞丸能显著改善患者肠黏膜屏障功能、氧化应激水平及 Th17/Treg 细胞失衡有关, 本治疗方案值得进一步在临床上推广使用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Yao D B, Dong M, Dai C L, *et al.* Inflammation and inflammatory cytokine contribute to the initiation and development of ulcerative colitis and its associated cancer [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2019, 25(10): 1595-1602.
- [2] Bopanna S, Ananthakrishnan A N, Kedia S, *et al.* Risk of colorectal cancer in Asian patients with ulcerative colitis: A systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2017, 2(4): 269-276.
- [3] 许国彩, 高燕, 周虹文. 美沙拉嗪在溃疡性结肠炎治疗过程中效果和安全性 [J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(21): 4703-4705.
- [4] 关成治. 香连化滞丸联合抗生素治疗溃疡性结肠炎的临床观察 [J]. 安徽卫生职业技术学院学报, 2017, 16(4): 50-51.
- [5] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组, 钱家鸣, 吴开春. 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] 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] 阮水良, 沈海燕, 陆其明, 等. 2000—2014 年我院炎症性肠病发病趋势及临床特征 [J]. 中国医药导报, 2016, 13(22): 40-43.
- [8] Molodecky N A, Soon I S, Rabi D M, *et al.* Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review [J]. *Gastroenterology*, 2012, 142(1): 46-54.
- [9] 张彩凤, 张超群, 杜学芳, 等. 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 [J]. 现代药物与临床, 2020, 35(4): 673-677.
- [10] 杨华丽. 美沙拉嗪与双歧三联活菌联合治疗溃疡性结肠炎疗效观察 [J]. 医学理论与实践, 2021, 34(4): 602-604.
- [11] 魏永凯, 耿福能, 赵微, 等. 美沙拉嗪、柳氮磺胺吡啶对葡聚糖硫酸钠诱导的 Balb/c 小鼠急性溃疡性结肠炎的治疗和免疫影响 [J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36(14): 1190-1195.
- [12] 马涛. 溃疡性结肠炎组织中 NOX1、NOX2 表达量与肠黏膜氧化应激反应、屏障功能损伤的相关性 [J]. 海南医学院学报, 2017, 23(19): 2638-2641.
- [13] 黄志刚, 刘有理, 俞善春. 美沙拉嗪联合双歧杆菌三联活菌治疗溃疡性结肠炎的疗效及对氧化应激、炎症因子的影响 [J]. 海南医学院学报, 2016, 22(6): 545-547.
- [14] 岳文杰, 刘懿, 徐薇, 等. 溃疡性结肠炎 (UC) 肠黏膜中 IL-2、IL-4、IL-17 和 IL-10 的表达特点及其与疾病活动度的关系 [J]. 复旦学报: 医学版, 2012, 39(5): 454-459.
- [15] 朱超慧, 吴凯, 姚怡, 等. IL-17 抗体对 DSS 诱导小鼠溃疡性结肠炎的影响 [J]. 解放军医药杂志, 2021, 33(1): 11-15.
- [16] 杜学芳, 马尚超, 张彩凤, 等. 芪倍合剂联合美沙拉嗪对活动期溃疡性结肠炎患者 Th17、Treg 细胞及其相关细胞因子水平的影响 [J]. 药物评价研究, 2020, 43(11): 2254-2258.

【责任编辑 金玉洁】