

肠炎清合剂治疗慢性复发型溃疡性结肠炎 大肠湿热证的临床观察

丛龙玲¹, 吕永慧¹, 姚嘉茵², 吴宇金^{1*}, 詹原泉¹

(1. 广州市中医医院, 广州 510130; 2. 中山大学附属第六医院, 广州 510655)

[摘要] **目的:** 观察肠炎清合剂对慢性复发型溃疡性结肠炎(UC)大肠湿热证患者诱导缓解效果及维持治疗对复发的影响,并从神经-内分泌-免疫炎症网络方面探讨了其作用机制。**方法:** 将 112 例符合要求的患者随机分成对照组 55 例和观察组 57 例。对照组内服美沙拉嗪肠溶片,1.0 g/次,4 次/d; Mayo 评分系统 ≥ 7 分者,加服醋酸泼尼松片,0.75 mg·kg⁻¹·d⁻¹; 加用双歧杆菌活菌散剂,1 包/次,2 次/d,餐后温水冲服。观察组在对照组治疗的基础上服用肠炎清合剂,1 包/次,分早晚 2 次服用。两组疗程均为连续治疗 6 周,再每周门诊复诊 1 次。进入缓解期后,两组患者均给予美沙拉嗪肠溶片,0.5 g/次,3 次/d,维持治疗;观察组仍内服肠炎清合剂内服,至大肠湿热证评分减少 $\geq 90\%$ 以上。记录进入 6 周内缓解期的人数和缓解时间;进行治疗前后结肠镜检查,并进行 Geboes 指数和 Baron 法评价;进行治疗前后大肠湿热证评分和 Mayo 评分;检测治疗前后外周白细胞介素-6(IL-6),IL-8,IL-10,IL-17,血管活性肠肽(VIP),胃动素(MTL)和神经肽 Y(NPY);随访 24 周,记录复发情况。**结果:** 经 6 周治疗后,观察组临床有效率为 100%,黏膜愈合率为 96.4%,均分别高于对照组的 89.09% 和 81.82% ($P < 0.05$),两组患者内镜应答率均为 100%;经 6 周治疗后,观察组临床缓解率为 91.23%,高于对照组的 76.36% ($\chi^2 = 4.581, P < 0.05$),观察组平均缓解时间短于对照组 ($P < 0.01$);治疗后观察组结肠黏膜评分,Geboes 指数、大肠湿热证评分和 Mayo 评分均低于对照组 ($P < 0.01$);观察组患者外周血 IL-6,IL-8 和 IL-17 水平均低于对照组 ($P < 0.01$),IL-10 水平高于对照组 ($P < 0.01$);观察组患者外周血 VIP,MTL 水平均低对照组 ($P < 0.01$),NPY 水平高于对照组 ($P < 0.01$);观察组复发率为 17.54%,低于对照组的 38.18% ($\chi^2 = 5.955, P < 0.05$);观察组平均复发时间长于对照组 ($P < 0.01$)。**结论:** 在常规西医治疗的基础上,肠炎清合剂用于慢性复发型 UC 大肠湿热证的治疗,可诱导病情缓解,缩短病程,并能降低复发率,推迟复发时间,并对神经-内分泌-免疫炎症网络具有调节作用,从而可改善病情。

[关键词] 溃疡性结肠炎;慢性复发型;大肠湿热证;肠炎清合剂;诱导缓解;复发;神经-内分泌-免疫炎症网络

[中图分类号] R24;R289;R256;R442.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)04-0120-06

[doi] 10.13422/j.cnki.sjfx.20192031

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.r.20190627.1059.001.html>

[网络出版时间] 2019-06-28 15:24

Clinical Efficacy of Changyanqing Mixture on Chronic Recurrent Ulcerative Colitis with Damp-heat Ayndrome of Large Intestine

CONG Long-ling¹, LYU Yong-hui¹, YAO Jia-yin², WU Yu-jin^{1*}, ZHAN Yuan-quan¹

(1. Guangzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510130, China;

2. The Sixth Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510655, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the clinical efficacy of Changyanqing mixture on chronic recurrent ulcerative colitis (UC) with damp-heat syndrome of large intestine and the effect on the recurrence of disease, in order to discuss the mechanism of action in terms of the neuro-endocrine-immune inflammation network. **Method:** One hundred and twelve patients were randomly divided into control group (55 cases) and observation group (57

[收稿日期] 20190516(009)

[基金项目] 广东省中医药局科研项目(20173029);广州市中医药和中西医结合科技项目(0025965A10621061)

[第一作者] 丛龙玲,硕士,主治医师,从事中西医结合消化疾病的临床、教学与科研工作,E-mail:214470374@qq.com

[通信作者] * 吴宇金,副主任医师,从事中西医结合消化疾病的临床、教学与科研工作,E-mail:1411468321@qq.com

cases) by random number table. Patients in control group got mesalazine slow release tablets, 0.1 g/time, 4 times/days, and those the score of Mayo ≥ 7 were added with prednisone acetate tablets, 0.75 mg \cdot kg⁻¹ \cdot d⁻¹, and bifidobacterium viable powder with warm water after dinner, 1 pack/day, 2 times/days. In addition to the therapy of control group, patients in observation group were also given Changyanqing mixture in the morning and evening, 1 pack/day. A course of treatment was 6 weeks, and patients got further consultation once a week. During the remission stage, patients in both groups got mesalazine slow release tablets, 0.5 g/time, 3 times/days, and patients in observation group were added with Changyanqing mixture until the score of damp-heat syndrome of large intestine reduced by more than 90%. The number of patients entering the remission stage of 6 weeks and the time of remission stage were recorded. Before and after treatment, colonoscopy was detected, and Geboes index, Baron, damp-heat syndrome of large intestine and Mayo were scored. And levels of peripheral blood interleukin-6 (IL-6), IL-8, IL-10, IL-17, vasoactive intestinal peptide (VIP), motilin (MTL) and neuropeptide (NPY) were detected, and relapse at the 24-week follow-up was recorded. **Result:** After the 6-week treatment, the clinical efficacy in observation group was 100%, which was higher than 89.09% in control group ($P < 0.05$). And the healing rate of mucosa was 96.4%, which was higher than 81.82% in control group ($P < 0.05$). And the response rate in two groups was 100%. At the 6th month after the treatment, the clinical remission rate in observation group was 91.23%, which was higher than 76.36% in control group ($\chi^2 = 4.581, P < 0.05$). And the average remission time was shorter than that in control group ($P < 0.01$). After treatment, scores of colonic mucosa, Geboes index, colonic mucosa and Mayo were all lower than those in control group ($P < 0.01$). And levels of IL-6, IL-8, IL-17, VIP and MTL were lower than those in control group ($P < 0.01$), while levels of IL-10 and NPY were higher than those in control group ($P < 0.01$). The relapse rate in observation group was 17.54%, which was lower than 38.18% in control group ($\chi^2 = 5.955, P < 0.05$). And the mean recurrence time was longer than that in control group ($P < 0.01$). **Conclusion:** In addition to the routine western medicine therapy, Changyanqing mixture can alleviate the condition of patients by shortening the course of the disease, reducing the recurrence rate, delaying the recurrence time, and regulating the nerve-endocrine-immune inflammation network.

[Key words] ulcerative colitis; chronic recurrence; damp-heat syndrome of large intestine; Changyanqing mixture; induced remission; recurrence; neuro-endocrine-immune inflammation network

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 是一种常见的主要累及直肠和结肠黏膜和黏膜下层的慢性非特异性炎症,具体病因不明,尚无治愈本病的方法,病变呈连续性,临床以发作、缓解和复发交替为特点,迁延难愈,为世界卫生组织所列的现代难治病之一^[1]。慢性复发型指临床缓解期再次出现症状,临床上最常见,以便血为主,腹泻亦多见,包括偶发、频发和持续型等临床类型^[2]。UC 机制不清楚,现代医学治疗具有费用高、药物依赖性高、复发率高等缺点,迅速诱导缓解后的长期维持治疗产生诸多的药物不良反应,大大降低了治疗的依从性^[3]。

中医认为 UC 病位在大肠,病机根本在脾,为本虚标实之证,本虚主要责之脾胃运化失健,正虚邪恋,标实为湿热内蕴肠道,气血运行不畅^[3-4]。UC 复发/活动的关键在于湿热蕴肠,脂膜血络受伤,气血不调,大肠传导失司^[1],中医药治疗在消除症状和肠道炎症而诱导缓解、防止疾病复发、促进黏膜

愈合方面具显著优势^[5]。肠炎清合剂是治疗 UC 患者的纯中药制剂,是吕永慧教授以黄连赤石脂汤加减而成,后者载于《全国名医验案类编》,具有清热燥湿、活血化瘀、理气活血之功,实验研究表明可用于 UC,慢性特异性结肠炎引起的腹泻、腹痛、黏液血便和溃疡有较好的效果^[6-8]。实验研究显示具有抗菌、镇痛、止泻、止血功能,有修复受损肠黏膜,改善肠黏膜屏障功能,降低 D-乳酸,增强机体清除自由基和抗氧化能力,及抗炎和免疫炎症调节作用^[9]。临床观察显示肠炎清合剂配合针刺治疗活动期 UC 的改善,患者临床症状及血清免疫球蛋白和炎症因子水平,促进患者肠黏膜恢复^[8]。近来的研究认为 UC 是以肠黏膜屏障损伤为中心的复杂慢性炎症过程,与“神经-内分泌-免疫炎症”网络密切相关^[10]。基于前期肠炎清合剂的研究基础和 UC 近来研究进展,本研究笔者进一步探讨了肠炎清合剂用于 UC 慢性复发型活动期 (大肠湿热证) 患者诱导缓解效

果及维持治疗对复发的影响,并从神经-内分泌-免疫炎症网络方面探讨了其作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本组 125 例患者均来源于 2014 年 10 月至 2018 年 8 月广州市中医医院脾胃科。根据随机按数字表法分为对照组和观察组。对照组 61 例,男性 34 例,女性 27 例;年龄 26 ~ 61 岁,平均(38.49 ± 13.65)岁;病程 1 ~ 13 年,平均(4.47 ± 3.28)年;病变范围^[11]见直肠型 28 例,左半结肠型 20 例,广泛结肠型 13 例;活动期严重程度分级^[11]有轻度 14 例,中度 35 例,重度 12 例;复发类型,偶发 10 例,频发 35 例,持续型 16 例。观察组 64 例,男性 36 例,女性 28 例;年龄 25 ~ 64 岁,平均(38.73 ± 13.02)岁;病程 1 ~ 12 年,平均(4.55 ± 3.46)年;病变范围^[11],直肠型 23 例,左半结肠型 25 例,广泛结肠型 16 例;活动期严重程度分级^[11],轻度 15 例,中度 35 例,重度 14 例。复发类型,偶发 10 例,频发 36 例,持续型 18 例。两组患者基线资料比较,差异无统计学意义,具有可比性。本研究获得医院医学伦理委员会审查批准(批号 2016GZYKY08015)。

1.2 诊断标准 ①UC 诊断标准,采用《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012 年·广州)》^[11]制定。所有患者均有腹痛、腹泻、黏液脓血便、里急后重等临床表现,结合结肠镜检查,黏膜组织学检查,并排除其他炎性肠病确诊。慢性复发型指临床缓解期再次出现症状,疾病处于活动期,改良 Mayo 评分系统^[11] ≥ 3 分。②大肠湿热证诊断标准,采用《溃疡性结肠炎中医诊疗专家共识意见》^[1]制定。主证见腹泻,便下黏液脓血,腹痛,里急后重。次证见肛门灼热,腹胀,小便短赤,口干,口苦。舌脉见舌质红,苔黄腻;脉滑。证候诊断为主证 2 项加次证 2 项,结合舌脉,即可诊断。

1.3 纳入标准 ①符合慢性复发型 UC 诊断标准;②疾病处于活动期,Mayo 评分系统 ≥ 3 分者;③符合中医大肠湿热证辨证标准;④病程 ≥ 1 年;⑤年龄 18 ~ 65 岁,男女不限;⑥患者依从性好,能配合随访治疗,并取得知情同意书。

1.4 排除标准 ①急性暴发型 UC,缓解期 UC 患者;②合并肠穿孔、结直肠癌、肠出血、中毒性结肠扩张等严重并发症者;③合并有肠道器质性病变、手术或其他可导致腹泻疾病者;④ 4 周内采用过激素或免疫抑制剂者;⑤准备妊娠、妊娠期或哺乳期妇女;⑥对本研究已经药物成分过敏者;⑦合并其他系统严重疾病,不适合参加研究者。

1.5 治疗方法 对照组内服美沙拉嗪肠溶片(葵花药业集团佳木斯鹿灵制药有限公司,国药准字 H19980148),1.0 g/次,4 次/d;Mayo 评分系统 ≥ 7 分者,加服醋酸泼尼松片(天津太平洋制药有限公司,国药准字 H12020809),0.75 mg·kg⁻¹·d⁻¹;和双歧杆菌活菌散剂(丽珠集团丽珠制药厂,国药准字 S10960040),1 包/次,2 次/d,餐后温水冲服。观察组在对照组治疗的基础上给予肠炎清合剂(黄连片、黄芪、蒲黄、白及、元胡、赤石脂等按 2:5:3:4:3:2 比例)组成,中药饮片由医院制剂室提供,加 8 倍水量浸泡 30 min 分,2 次煎煮,合并药液,滤液浓缩至相对密度为 1.03 ~ 1.10 (80 °C),规格为 150 mL/包(粤药制字 Z06022718),1 包/次,分早晚 2 次服用。两组疗程均为连续治疗 6 周,再每周门诊复诊 1 次。

进入缓解期后,两组患者均以美沙拉嗪肠溶片,0.5 g/次,3 次/d,维持治疗;观察组仍服用肠炎清合剂,至大肠湿热证评分减少 ≥ 90% 以上。

1.6 观察指标 ①疾病缓解情况以临床缓解为定义,临床完全无症状且内镜复查见黏膜愈合,且 Mayo 评分 ≤ 2 分,记录进入缓解期的人数和缓解时间。②结肠镜检查,采用 Baron 法^[11],0 分,黏膜图像正常;3 分,黏膜充血及血管纹理模糊等轻度病变;6 分,黏膜中度接触性出血及颗粒样病变等中度病变;9 分,黏膜自发性出血及发生溃疡等重度病变。于治疗前后各评价 1 次。③黏膜组织学评价,采用 Geboes 指数见《溃疡性结肠炎中医诊疗专家共识意见》^[1]评判,于治疗前后各评价 1 次。④大肠湿热证评分参见文献[1],0 级(0 分),没有症状;Ⅰ级(1 分),症状轻微,不影响日常生活;Ⅱ级(2 分),症状中等,部分影响日常生活;Ⅲ级(3 分),症状严重,影响到日常生活,难以坚持工作。于治疗前后各评价 1 次。⑤Mayo 评分^[11],包括腹泻、便血、黏膜表现和医师评估病情 4 个方面,从轻到重分 4 个等级,分别记 0 ~ 3 分,满分 0 ~ 12 分。≤ 2 分,且无单项评分;> 1 分为症状缓解;3 ~ 5 分为轻度活动;6 ~ 10 分为中度活动;11 ~ 12 分为重度活动。于治疗前后各评价 1 次。⑥免疫炎症细胞因子检测,检测于治疗前后外周血白细胞介素-6(IL-6),IL-8,IL-10,IL-17 水平,试剂盒(上海江莱生物科技有限公司,批号分别为 2018057B06,201810A1,20180457,201802B1)。⑦神经内分泌激素检查,检测于治疗前后外周血血管活性肠肽(VIP),胃动素(MTL)和神经肽 Y(NPY)水平,试剂盒(军事医学科学院,批

号分别为 20180603, 20180714, 20180120)。⑧ 复发,经诱导治疗进入缓解期的患者每 4 周随访 1 次,连续 24 周,记录复发情况。复发定义为便血,腹泻又出现,并经结肠镜检查证实^[11]。

1.7 疗效标准 参照文献[1]制定。① 临床有效,总 Mayo 评分从基线水平降低 $\geq 30\%$ 或 ≥ 3 分,同时伴有便血亚评分降低 ≥ 1 分或便血亚评分的绝对分为 0 分或 1 分。② 内镜应答,Mayo 评分内镜亚评分相对于基线下降至少 1 分。③ 黏膜愈合,Mayo 评分内镜亚评分的绝对分为 0 分或 1 分。

1.8 统计学处理 数据采用 SPSS 22.0 统计学软件包分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验,均以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者病例完成情况 观察组脱落、失访 7 例,完成 57 例,对照组脱落、失访 6 例,完成 55 例,两组脱落、失访情况,组间比较差异无统计学意义。

2.2 两组患者疾病疗效比较 经 6 周治疗后,观察组临床有效率为 100%,黏膜愈合率为 96.4%,均分别高于对照组的 89.09% ($\chi^2 = 4.594, P < 0.05$) 和 81.82% ($\chi^2 = 6.299, P < 0.05$);两组患者内镜应答率均为 100%,见表 1。

表 3 两组患者治疗前后结肠黏膜评分,Geboes 指数,大肠湿热证评分和 Mayo 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	结肠黏膜	Geboes 指数	大肠湿热证	Mayo
对照	55	治疗前	5.87 ± 1.15	3.71 ± 0.66	22.71 ± 3.73	9.75 ± 1.54
		治疗后	1.80 ± 0.49 ¹⁾	1.04 ± 0.32 ¹⁾	5.49 ± 1.34 ¹⁾	2.81 ± 0.62 ¹⁾
观察	57	治疗前	5.93 ± 1.21	3.82 ± 0.74	23.15 ± 3.84	9.82 ± 1.65
		治疗后	0.85 ± 0.36 ^{1,2)}	0.69 ± 0.25 ^{1,2)}	2.05 ± 0.87 ^{1,2)}	1.73 ± 0.49 ^{1,2)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.01$ (表 4,5 同)。

2.5 两组患者治疗前后外周血 IL-6, IL-8, IL-10 和 IL-17 水平变化情况比较 与治疗前相比较,治疗后两组患者外周血 IL-6, IL-8 和 IL-17 水平均有下降 ($P < 0.01$), IL-10 水平升高 ($P < 0.01$);治疗后,观察组患者外周血 IL-6, IL-8 和 IL-17 水平均明显低于对照组 ($P < 0.01$), IL-10 水平高于对照组 ($P < 0.01$),见表 4。

2.6 两组患者治疗前后外周血 VIP, MTL 和 NPY 水平变化情况比较 与治疗前相比较,两组患者外周血 VIP, MTL 水平均有下降 ($P < 0.01$), NPY 水平上升 ($P < 0.01$);治疗后,观察组患者外周血 VIP,

表 1 两组患者疾病疗效比较

组别	例数	临床有效	内镜应答	黏膜愈合
对照	55	49 (89.09)	55 (100.00)	45 (81.82)
观察	57	57 (100.00)	57 (100.00)	55 (96.49)

2.3 两组患者临床缓解情况比较 经 6 周治疗后,观察组临床缓解率为 91.23%,高于对照组的 76.36% ($\chi^2 = 4.581, P < 0.05$),观察组平均缓解时间短于对照组 ($P < 0.01$),见表 2。

表 2 两组患者临床缓解情况比较

组别	例数	临床缓解/例	缓解率/%	平均缓解时间 ($\bar{x} \pm s$)/周
对照	55	42	76.36	4.96 ± 0.51
观察	57	52	91.23 ¹⁾	4.12 ± 0.48 ²⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$ 。

2.4 两组患者治疗前后结肠黏膜评分, Geboes 指数, 大肠湿热证评分和 Mayo 评分比较 经 6 周治疗后,两组患者结肠黏膜评分, Geboes 指数, 大肠湿热证评分和 Mayo 评分均有下降,治疗后,观察组结肠黏膜评分, Geboes 指数, 大肠湿热证评分和 Mayo 评分均低于对照组 ($P < 0.01$),见表 3。

MTL 水平均明显低对照组 ($P < 0.01$), NPY 水平高于对照组 ($P < 0.01$),见表 5。

2.7 两组患者复发情况比较 两组患者平均随访时间组间比较,差异无统计学意义;观察组复发率为 17.54%,低于对照组的 38.18% ($\chi^2 = 5.955, P < 0.05$);观察组平均复发时间长于对照组 ($P < 0.01$),见表 6。

3 讨论

UC 是一种免疫介导的慢性疾病,虽然近来诊疗技术有所提高,但高复发率仍然是 UC 的临床特征,朱林林等^[12]的多因素 Logistic 回归分析结果显

表 4 两组患者治疗前后外周血 IL-6, IL-8, IL-10 和 IL-17 水平变化情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	IL-6	IL-8	IL-10	IL-17
对照	55	治疗前	40.51 ± 5.74	52.49 ± 7.92	12.05 ± 2.36	47.73 ± 7.29
		治疗后	26.07 ± 4.16 ¹⁾	34.81 ± 4.78 ¹⁾	18.67 ± 3.78 ¹⁾	36.55 ± 5.24 ¹⁾
观察	57	治疗前	39.76 ± 5.53	54.26 ± 8.18	11.85 ± 2.47	45.54 ± 7.16
		治疗后	21.38 ± 2.95 ^{1,2)}	29.67 ± 4.49 ^{1,2)}	22.34 ± 3.91 ^{1,2)}	30.81 ± 4.60 ^{1,2)}

表 5 两组患者治疗前后外周血 VIP, MTL 和 NPY 水平变化情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	MTL	VIP	NPY
对照	55	治疗前	187.73 ± 26.31	97.42 ± 13.28	39.27 ± 6.02
		治疗后	145.24 ± 20.52 ¹⁾	74.67 ± 11.09 ¹⁾	47.49 ± 7.98 ¹⁾
观察	57	治疗前	190.63 ± 27.19	96.36 ± 14.91	40.18 ± 6.14
		治疗后	124.02 ± 17.82 ^{1,2)}	61.29 ± 9.58 ^{1,2)}	54.70 ± 8.39 ^{1,2)}

表 6 两组患者复发情况比较

组别	例数	随访时间 /($\bar{x} \pm s$)周	复发 /例	复发率 /%	平均复发时间 /($\bar{x} \pm s$)周
对照	55	25.76 ± 2.45	21	38.18	15.06 ± 2.73
观察	57	26.35 ± 2.94	10	17.54 ¹⁾	18.42 ± 3.15 ²⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$ 。

示用药依从性; SAS 评分, SDS 评分、重度病情及内镜下评分是影响慢性复发型 UC 频发的独立危险因素。Henriksen 等^[13]对 454 例 UC 的随访显示, 第 1 年的复发超过 50%, 5 年复发率为 78%。为降低复发, 目前采取维持治疗, 目标是维持临床和内镜的无激素缓解, 临床一般采用氨基水杨酸制剂 (SASP) 3 ~ 5 年或长期维持治疗^[2]。若无维持治疗措施, 1 年的复发率可高达 59% ~ 76%, 而采用 SASP 维持治疗者一年的复发率仍然高达 50%, 5 年复发率高达 83.78%^[14], 与国外文献基本一致^[13]。

中医学者认为慢性复发型 UC 的特点更符合中医“休息痢”“久痢”范畴, 复发多与外感、饮食不节、情志失调、先天不足及失治误治等因素有关, 素体脾虚, 水液失于运化, 水湿堆聚, 留恋不去, 气机运行不畅, 瘀血内生是导致复发或缠绵难愈的关键^[3-4]。UC 复发病情活动以实证为主, 主要病机为湿热蕴肠, 气血不调, 重者还有热毒、瘀热为患, 急则治疗其标实, 临床以清热化湿, 调气和血为法^[1]。除诱导缓解, 中医药防治 UC 复发也具有优势^[4], 王利平等^[15]学者对 51 例患者进行辨证论治, 随访 5 年, 其

累积复发概率低于西医维持治疗, 中药对 UC 进行维持治疗效果优于西医治疗, 并发现慢性复发型与慢性持续型 UC 在饮食失宜、情志不遂、气候变化时更易发作。多数中医学者主张在缓解期给予中医维持治疗, 但维持多久, 针对病、还是正在进行维持治疗等仍无定论, 规范的维持治疗方式仍是目前临床需要探讨的难点。

肠炎清方中黄连片清热燥湿, 泻火解毒, 蒲黄活血祛瘀, 收敛止血, 元胡理气、活血、止痛, 白及收敛止血、消肿生肌, 黄芪健脾益气、敛疮生肌、托毒排脓, 共奏清热燥湿、健脾益气、活血化瘀、理气止痛之功, 局部灌肠及口服给药治疗 UC 活动期患者均显示了较好的临床效果^[7-8]。本研究笔者以“大肠湿热证”病机为导向, 评价了在西医常规干预的基础上以肠炎清合剂辅助治疗慢性复发型 UC 对近期诱导缓解和远期复发情况的影响。结果显示, 经 6 周治疗后, 观察组临床有效率和黏膜愈合率均高于对照组, 观察组临床缓解率也高于对照组, 且观察组平均缓解时间短于对照组, 观察组结肠黏膜评分, Geboes 指数、大肠湿热证评分和 Mayo 评分均低于对照组; 经 24 周的随访, 观察组复发率低于对照组, 且观察组平均复发时间长于对照组, 以上结果提示了肠炎清合剂可诱导慢性复发型 UC 进入缓解期, 降低了疾病的活动度和严重程度, 减轻了临床症状, 促进了黏膜组织学愈合, 缩短了疾病活动的病程, 经维持治疗, 降低了 UC 的复发率, 并推迟了复发的时间, 临床疗效优于单纯的西医疗。

UC 的病理表现为慢性非特异性炎症, 结肠黏

膜固有层内可见大量炎性细胞浸润,多种 IL 等细胞因子表达异常、失衡,是导致 UC 发病的重要机制^[10]。IL-6, IL-8 是炎性细胞产生重要促炎因子,IL-6 可使细胞肿胀,通透性增强,IL-8 作为中性粒细胞趋化和活化因子,并与 UC 疾病严重程度成正相关^[16]。IL-10 为多效抑炎细胞因子,具有抑制炎症反应和致炎细胞因子的释放的作用,在 UC 患者中 IL-10 水平下降,加重促炎因子对肠黏膜的损害,加重病情^[17]。IL-17 由 Th17 细胞分泌,在 UC 外周血显著升高,能够激活并趋化中性粒细胞,使炎症扩大,加重肠黏膜损害^[10,17]。脑肠轴相关多肽与 UC 的发病机制也是临床研究的热点,脑肠肽分泌紊乱,作用于肠神经系统,可使肠道平滑肌收缩、痉挛,肠黏膜缺血,也可通过自分泌或旁分泌,造成肠道菌群免疫应答,引起多种促炎性因子的释放,导致局部炎症的形成,引起 UC^[10]。吕飞等^[18]学者研究显示 UC 患者 NPY 水平下降,VIP,MTL 水平升高,且与患者的病情、心理状况具有相关性。UC 发病过程中伴随着脑肠肽的分泌紊乱,通过神经-内分泌-免疫炎症网络调节炎症反应,导致局部溃疡形成,是重要病理机制^[10]。本组资料显示治疗后观察组患者外周血 IL-6,IL-8,IL-17,VIP,MTL 水平均低于对照组,IL-10, NPY 水平均高于对照组,提示了肠炎清合剂的使用可调节炎症细胞因子和脑肠肽,通过对神经-内分泌-免疫炎症网络的调节,起到减轻病情,促进肠黏膜修复的效果。

综上,在常规西医治疗的基础上,肠炎清合剂用于慢性复发型 UC 大肠湿热证的治疗,可诱导病情缓解,缩短病程,并能降低复发率,推迟复发时间,并对神经-内分泌-免疫炎症网络具有调节作用,从而可改善病情。

[参考文献]

[1] 中华中医药学会脾胃病分会. 溃疡性结肠炎中医诊疗专家共识意见(2017)[J]. 中国中西医结合杂志, 2017,32(8):3585-3589.

[2] 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]. 中国实用内科杂志,2018,38(9):796-813.

[3] 刘思雨,刘建平,康欣,等. 中医药抗溃疡性结肠炎复发的优势探究[J]. 河北中医药学报,2018,33(3):59-61,64.

[4] 孟晓燕,查安生. 溃疡性结肠炎缓解期的中医复发病

制及治疗进展[J]. 中医药临床杂志,2016,28(11):1517-1519.

[5] 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.

[6] 傅永锦,张小牧,连大卫,等. 肠炎清对溃疡性结肠炎模型大鼠中分泌型免疫球蛋白 A 和 P 选择素的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2014,20(3):148-152.

[7] 顾鉴秋,邵梦茹,陈家艺,等. 肠炎清口服液改善小鼠溃疡性结肠炎肠道黏膜通透性的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志,2014,20(23):133-137.

[8] 丛龙玲,吕永慧,詹原泉. 针刺联合肠炎清治疗大肠湿热证活动期溃疡性结肠炎临床价值分析[J]. 辽宁中医杂志,2018,45(4):811-815.

[9] 康宜兵,吕永慧,吴宇金,等. 肠炎清联合肠黏膜下注射骨髓干细胞移植治疗 UC 大鼠的研究[J]. 中医临床研究,2016,8(14):4-7.

[10] 赵文畅,刘羽丹,沙磊. 溃疡性结肠炎的免疫机制研究进展[J]. 医学综述,2018,24(22):4421-4426,4432.

[11] 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.

[12] 朱林林,王巧民,陈思,等. 溃疡性结肠炎频发的危险因素 Logistic 回归分析[J]. 临床医学研究与实践,2019,4(11):80-82.

[13] HENRIKSEN M, JAHNSEN J, Lygren I, et al. Ulcerative colitis and clinical course: results of a 5-year population-based follow-up study (the IBSEN study)[J]. Inflamm Bowel Dis, 2010, 12(7):543-550.

[14] 张娜,周璐,曹晓沧,等. 初发型溃疡性结肠炎患者的长期随访—附 37 例病例分析[J]. 天津医科大学学报,2012,18(1):89-92.

[15] 王利平,高文艳,林一帆,等. 溃疡性结肠炎患者中西医维持治疗的对比研究及 101 例病例随访分析[J]. 中国中西医结合消化杂志,2016,24(4):257-261.

[16] 金晨星,李芳. 溃疡性结肠炎相关免疫分子及其临床应用的研究进展[J]. 中国免疫学杂志,2019,35(4):505-508,514.

[17] 冯卓,韩昌鹏,李盈,等. 祛湿清肠方内服联合中药灌肠治疗轻中度活动期溃疡性结肠炎大肠湿热证临床观察[J]. 中国实验方剂学杂志,2018,24(5):149-154.

[18] 吕飞,田书芳,卢光新. 溃疡性结肠炎患者中神经肽 Y 的检测意义分析[J]. 中国实验诊断学,2017,21(6):967-970.

[责任编辑 何希荣]