

doi:10.3969/j.issn.1671-038X.2015.05.06

健脾清热疏肝化瘀方治疗难治型溃疡性结肠炎 临床随机对照研究

季 芳, 王长洪

(沈阳军区总医院 中医科, 辽宁 沈阳 110840)

摘要:[目的]观察自拟健脾清热疏肝化瘀方对难治型溃疡性结肠炎临床疗效。[方法]选取我院经确诊的病例 84 例,随机分为西药组和中药组,每组分别给予相应药物治疗 8 周。分别于治疗前、治疗 1 周、4 周和 8 周进行各症状积分和总积分、临床综合疗效和肠黏膜病变评分进行测定;与治疗前及治疗 8 周进行 SF-36 积分测定;停药 4 周进行远期疗效评估。[结果]每项症状积分比较治疗 8 周脓血便及里急后重的症状,组间差异显著且有统计学意义($P<0.05$),各组于治疗 8 周与本组治疗前比较差异均有统计学意义($P<0.01$)。各症状积分及症状总积分比较,治疗 8 周组间比较差异有统计学意义($P<0.05$)。各组于治疗 8 周与本组治疗前比较,差异均有统计学意义($P<0.01$);临床综合疗效比较治疗后 8 周组间比较差异有统计学意义($P<0.05$)。肠镜检查结果治疗后 8 周中药组肠镜检查结果明显好于西药组,差异有统计学意义($P<0.05$)。SF-36 积分比较:中药组在改善 BP、VT、SF、MH 方面优于西药组($P<0.05$)。2 组患者远期疗效比较:停药 4 周中药组复发或加重程度均少于或好于西药组,2 组间比较差异有统计学意义($P<0.01$)。[结论]中药治疗在临床症状及生活质量方面双相调节优于西药组,达到疾病治疗稳态。

关键词:健脾清热疏肝化瘀方;难治型;溃疡性结肠炎;生活质量

中图分类号:R574.62

文献标志码:A

文章编号:1671-038X(2015)05-0327-05

A randomized controlled clinical trial of Jianpi Qingre Shugan Huayu recipe to treat refractory ulcerative colitis

Ji Fang, WANG Chang-hong

(Department of Traditional Chinese Medicine, the General Hospital of Shenyang Military Command, Shenyang 110840, China)

Corresponding author: WANG chang-hong, E-mail: WCH239@163.com

Abstract:[Objective]To study the clinical effects of self-made Jianpi Qingre Shugan Huayu Recipe in treating refractory ulcerative colitis. [Methods]Eighty-four patients were randomly divided into 2 groups and treated by western medicine and traditional Chinese medicine for 8 weeks respectively. Symptoms, clinical comprehensive therapeutic effect and intestinal mucosal lesion were determined before treatment, 1 week, 4 weeks and 8 weeks after the treatment. SF-36 was determined before treatment and after 8 weeks' treatment. Evaluation of long-term effect was implemented 4 weeks after drug withdrawal. [Results]There were significant differences between the two groups in pus and blood stool and tenesmus symptoms after 8 weeks treatment ($P<0.05$). There were also significant differences in each group compared with before treatment and after 8 weeks' treatment ($P<0.01$). The differences were statistically significant when comparing the single symptom score and overall symptom scores between the two groups after 8 weeks treatment ($P<0.05$). The same results were found in each group when comparing the single symptom score and overall symptom scores before and after the treatment. There was significant difference between the two groups in the clinical comprehensive therapeutic effects after 8 weeks' treatment ($P<0.05$). Colonoscopy results after 8 weeks treatment showed obviously better outcome in traditional Chinese medicine

收稿日期:2014-10-09

作者简介:季 芳,女,医学硕士,主治医师,从事中西医结合临床消化研究

通讯作者:王长洪,E-mail:WCH239@163.com

group than western medicine group ($P < 0.05$). When comparing the SF-36, traditional Chinese medicine had better effects than western medicine in improving BP, VT, SF and MH ($P < 0.05$). There was significant difference between the two groups in the long-term effects, with lower relapse rate or less severity after 4 weeks drug withdrawal in traditional Chinese medicine group than the western medicine group ($P < 0.01$). [Conclusion] Traditional Chinese medicine was better than western medicine in improving clinical symptoms, the quality of life and achieving the steady situation of disease treatment.

Key words: Jianpi Qingre Shugan Huayu Recipe; refractory; ulcerative colitis; quality of life

溃疡型结肠炎(ulcerative colitis, UC)是临床一种原因不明、慢性非特异性结肠炎症,病变主要位于结肠黏膜层,以溃疡为主,临床表现主要为腹痛、腹泻及粘液脓血便,有复发性及难治性特点。目前西药治疗方法单一,且效果一般,复发率、不良反应、治疗费用均较高等情况直接影响本病的治疗效果。中药在对 UC 方面的治疗有其独特的优势,尤其针对难治型 UC,通过改善症状及提升患者的生活质量作用,达到效果明显、复发率低,现总结如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

随机选取 2012 年~2013 年间就诊于我院慢性持续型或慢性复发型的溃疡型结肠炎活动期患者共 84 例,病变部位全结肠 10 例,直肠及乙状结肠 38 例,降结肠 18 例,横结肠 11 例,升结肠 7 例。经入选的患者均符合 2007 年中华消化学会炎症性肠病协作组制定的诊断标准^[1],均有不同程度的腹泻、腹痛、脓血便及里急后重的症状。随机将患者分为西药组和中药组,每组各 42 例,其中西药组男性 23 例,女性 19 例,年龄平均 35.6 岁,病程平均 5.7 年;中药组男性 28 例,女性 14 例,年龄平均 37.8 岁,病程平均 6.4 年。统计 2 组性别、年龄和病程组间差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 排除范围

①出现严重并发症如中毒性巨结肠、直肠结肠癌、肠道大出血、急性肠穿孔、肠梗阻、败血症等严重情况;②合并心脑血管、内分泌等系统性疾病;③妊娠、哺乳期妇女均不纳入本研究范围内。

1.3 方法

西药组给予美沙拉嗪缓释颗粒剂(商品名艾迪莎,0.5 g/袋)1.0 g 口服,一日 4 次;服药时要整粒吞服。中药组给予健脾疏肝、清热解毒、化痰通络的中药汤口服,组方中每位单味中药由广东一方生产,为免煎颗粒。每付水冲成 200 ml,100 ml 口服 2 次/d。共治疗 8 周。基本组方黄芪 30 g、败酱草 10 g、白头翁 15 g、白术 15 g、白芍 15 g、苍术 15 g、苦参 10 g、青黛 10 g、当归 15 g、丹参 15 g、炙甘草 10 g,随证加减。

1.4 观察指标

参考文献^[2]并加以自行改良,对各症状积分及各症状总积分确定评定判定标准。

各症状及肠黏膜病变评分比较 ①治疗前及治疗后 1 周、4 周、8 周分别对患者进行复诊,腹痛、腹泻、腹胀、脓血便及里急后重症状(在表 1 中分别由 a、b、c、d、e 来代替)依据无、轻、中、重,分别记为 0、1、2、3 分;②治疗前及治疗后 1 周、4 周、8 周进行肠镜复查,肠镜观察的充血、糜烂、溃疡无、轻、中、重,分别记为 0、1、2、3 分。

各症状总积分比较 对治疗前及治疗后分别对 1 周、4 周、8 周患者的腹泻、脓血便、腹痛、腹胀及里急后重的症状积分进行相加,所得分数为不同时间的各症状总积分。

1.5 疗效判定标准

参照文献^[3]确定综合疗效及黏膜病变疗效的评定标准。综合疗效评定标准:显效或完全缓解:临床症状消失、结肠镜检查黏膜大致正常;有效:临床症状基本消失,结肠镜复查黏膜轻度炎症反应或部分假息肉形成;无效:临床症状、内镜及病理检查无改善。黏膜病变疗效判定标准:显效:肠镜复查黏膜恢复正常或溃疡病灶已形成疤痕;肠镜复查黏膜病变恢复程度达 2 级以上;有效:肠镜复查黏膜病变恢复程度达 1 级以上;无效:肠镜检查黏膜病变改善未达到以上标准甚至加重者。

1.6 生活质量状况的测评

采用简明健康调查量表(SF-36)^[4]问卷表,于同一位研究员在患者治疗前及治疗后(8 周)分别进行 1 次测评。

SF-36 该量表包含生理功能(PF)、生理职能(RP)、躯体疼痛(BP)、总体健康(GH)、活力(VT)、社会功能(SF)、情感职能(RE)、心理健康(MH)和健康变化(HT)9 个方面。为了便于比较,计分采用极差变换法将各方面的实际得分(X)变换为在 1-100 内取值的标准分(S)。Min 为该方面可能得分的最小值,Max 为该方面可能得分的最大值,R 为该方面得分极差,即 $R = \text{Max} - \text{Min}$ 。计算公式: $S = (X - \text{Min}) / R \times 100$ 。

1.7 统计学处理

采用 SPSS 18.0 软件进行统计, 计量资料采用 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 症状积分比较

2.1.1 每项症状积分比较 腹痛、腹泻、腹胀、脓血便及里急后重症状与治疗前组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 治疗 4 周组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 治疗 8 周脓血便及里急后重的症状, 组间差

异有统计学意义 ($P < 0.05$), 在这两方面中药组优于西药组。各组于治疗终点 (治疗 8 周), 与本组治疗前比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 1。

2.1.2 各症状总积分的比较 在治疗 1 周、4 周组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 提示 2 组治疗疗效无差异。但是于治疗终点 (治疗 8 周), 组间比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。各组于治疗终点 (治疗 8 周), 与本组治疗前比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 2。

表 1 2 组治疗前后不同症状积分比较

分

组别	例数	治疗前					治疗 1 周				
		a	b	c	d	e	a	b	c	d	e
西药组	42	2.2±0.89	2.0±0.76	2.3±0.68	2.6±0.62	2.2±0.76	1.8±0.73	1.7±0.74	1.9±0.75	1.8±0.79	1.8±0.74
中药组	42	2.2±0.73	2.1±0.84	2.1±0.73	2.4±0.70	2.4±0.79	1.6±0.66	1.8±0.77	1.9±0.68	1.6±0.67	1.6±0.67
组别	例数	治疗 4 周					治疗 8 周				
		a	b	c	d	e	a	b	c	d	e
西药组	42	1.3±0.92	1.3±0.79	1.5±0.86	1.4±0.85	1.3±0.86	1.1±0.93	1.2±0.78	1.0±0.92	1.1±0.92	1.2±0.93 ²⁾
中药组	42	1.1±0.74	1.0±0.80	1.4±0.86	1.3±0.89	1.2±0.77	1.0±0.66	0.9±0.71	0.9±0.77	0.7±0.64 ¹⁾	0.9±0.57 ¹⁾²⁾

与西药组治疗同期比较,¹⁾ $P < 0.05$; 与治疗前比较,²⁾ $P < 0.01$ 。

表 2 2 组治疗前后总积分比较

分

组别	例数	治疗前	治疗 1 周	治疗 4 周	治疗 8 周
西药组	42	11.3±3.40	9.0±2.79	6.8±3.57	5.6±2.58 ²⁾
中药组	42	11.1±3.56	10.1±3.75	6.0±3.36	4.4±2.07 ¹⁾²⁾

与西药组治疗同期比较,¹⁾ $P < 0.05$; 与治疗前比较,²⁾ $P < 0.01$ 。

2.2 临床综合疗效比较

治疗后 8 周试验组完全缓解 10 例、有效 23 例、无效 9 例; 对照组完全缓解 26 例、有效 16 例、无效 0 例, 对照组临床疗效明显好于试验组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.3 肠镜检查结果比较

治疗后 8 周西药组完全缓解 11 例、部分缓解 25 例、无效 6 例; 中药组完全缓解 25 例、部分缓解 17 例、无效 0 例, 中药组肠镜检查结果明显好于西药组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.4 SF-36 积分比较

2 组患者在治疗前和治疗后 8 周 SF-36 积分比

较, 2 组治疗前 SF-36 各项症状积分比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。治疗后中药组在 BP、GH、VT、SF、MH 积分均有明显升高 ($P < 0.01$); 西药组在 BP、GH、VT、SF 积分也均有明显升高 ($P < 0.01$); 中药组在改善 BP、VT、SF、MH 方面优于西药组 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.5 2 组患者远期疗效比较

2 组患者均治疗 8 周后, 停药 4 周进行随访, 中药组有 8 例 (19.04%, 8/42) 复发或加重, 西药组有 15 例 (35.71%, 15/42) 复发或加重, 2 组间比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。

表3 2组患者治疗前后 SF-36 积分比较

分, $\bar{x} \pm s$

项目	中药组		西药组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
PF	60.70±12.33	68.90±14.67	60.00±12.30	69.80±13.97
RP	53.00±24.82	59.00±25.87	48.20±24.93	61.30±24.82
BP	31.40±20.23	67.60±15.09 ¹⁾²⁾	31.60±17.50	60.90±15.15 ²⁾
GH	32.30±9.24	64.90±6.16 ²⁾	31.00±10.48	65.20±6.85 ²⁾
VT	26.20±7.72	67.60±10.66 ¹⁾²⁾	25.60±8.50	61.30±7.89 ²⁾
SF	41.50±17.01	63.80±11.78 ¹⁾²⁾	38.60±16.51	56.60±10.06 ²⁾
RE	60.30±22.38	69.80±33.58	61.10±24.32	63.50±28.33
MH	32.40±6.30	65.50±9.84 ¹⁾²⁾	30.10±8.01	61.00±8.74

与对照组治疗后比较,¹⁾ $P < 0.05$;与本组治疗前比较,²⁾ $P < 0.01$ 。

3 讨论

该研究中的健脾疏肝清热化痰方治疗难治型 UC 在临床中取得较好的疗效。此方药是以王长洪教授多年对 UC 的中医发病机理进行了深入研究基础上,结合临床实践经验而得出。王长洪教授认为 UC 以脾虚为本、热为标、血瘀为局部病理损害,并且贯穿疾病全过程。基本组方黄芪、败酱草、白头翁、白术、白芍、苍术、苦参、青黛、当归、丹参、炙甘草。随证加减,大便干燥加酒军、厚朴,脓血便者加秦皮、地榆;便前腹痛、腹痛欲泻、泻后痛减,加木香、防风、陈皮;少腹胀满,加乌药、小茴香,息肉形成加莪术、薏苡仁。

有研究显示采用 SF-36 对 UC 患者的生活质量进行评价分析,结果表明 UC 的患者生活质量较一般人群已出现明显损害,其生理、心理、社会技能均会受到很大影响^[5]。所以本研究在疗效评估方面结合 SF-36 积分,评价结果更全面、更客观。基于上述研究得出,UC 症状好转或加重,与生理、心理及社会机能等综合的生活质量有不可忽视的相关性。分析原因是难治型 UC,病程较长、易复发,缺少理想治疗药物,病人痛苦大,大部分病人都有较重的负性情绪反应,有的患者还可出现严重的焦虑、抑郁情绪,患者心理应激无时无刻不在^[6],机体始终处于这种应激调节中,这种调节所带来的神经内分泌免疫紊乱又进一步加重了局部病变,直接影响了躯体健康。例如焦虑、紧张亦会引起迷走神经兴奋性增高,刺激肠蠕动,增强肠黏膜分泌,使结肠黏膜屏障减弱,造成黏膜炎症、化脓、溃疡、出血等症状^[7]。这一变化再次反馈至中枢神经系统,形成了一种恶性循环,使患者病情不断复发、加重。从中医角度分析是脾胃失养,气血生化不足,肝木失于阴血濡润,肝失疏泄,脉络瘀阻,血溢于脉外,故稍加饮食失调、劳累

及精神刺激,正虚邪恋,则顽疾易加重复发。因而针对难治型 UC,在原有治疗原则基础上,加用疏肝解郁。有研究报道^[8]张燕生教授经过多年临床观察,发现相当部分溃疡性结肠炎慢性复发型患者单纯从脾论治,收效不佳;而在疏肝健脾基础上佐加理气活血,化痰解毒之品后疗效大为改观。张西亮等报道^[9]通过认知疗法在提高 UC 伴情绪障碍患者的临床疗效及生活质量的同时,2 组患者结肠镜下肠黏膜修复明显好于治疗前。这与本研究中肠镜结论相一致。基于上述研究结果,对于难治型 UC,在健脾益气基本治疗的基础上加用疏肝解郁,收效显著。方中白芍酸寒,柔肝缓急止痛,白芍与白术相配,于土中泻木,肝脾并补、健脾养肝。现代药理提示白芍对 UC 患者面临的持续心理应激有很好的疗效^[10],它影响着疾病的发展,有着良好的抗应激作用,实验研究表明从亳白芍提取出 TGP(5-40 mg/kg)腹腔注射呈剂量依赖性延长小鼠常压缺氧存活时间。本研究结果提示 2 组对 BP、GH、VT、SF 有明显改善作用;且中药组在 BP、VT、SF、MH 方面优于西药组。进一步证实中药治疗在临床症状及生活质量方面双相调节优于西药组,达到疾病治疗稳态。这是中药的第一个优势。

本试验的西药组美沙拉嗪为近年研制的一种新型 5-氨基水杨酸剂,对溃疡性结肠炎有良好的疗效而无明显不良反应。已有研究表明,美沙拉嗪清除氧自由基,抑制肠黏膜的脂肪酸氧化,降低肠上皮通透性,减轻肠道炎症^[11],抑制大鼠结肠组织 NF-KB 的表达发挥治疗溃疡性结肠炎的作用^[12-13]。但是本研究提示在治疗 8 周中药组的脓血便、里急后重的症状改善均好于同期治疗的西药组,说明中药在这方面治疗效果更明显,这与文献报道^[14]在复方苦参结肠溶胶囊在改善粘液脓血便和肛门灼热症状疗效

判定方面治疗效果更有优势的结论相一致。除此之外,难治型 UC 患者常伴有血液高凝状态,且血栓栓塞的发生率随炎症活动加重而增加。同时机体高凝状态又能加重慢性 UC 病情的发展,进而形成恶性循环^[15]。而中药通过加用活血化瘀的药物能够得到改善。动物实验研究^[16]得出,白头翁汤(中药成分包含白头翁、黄柏、黄连及秦皮)的组方,通过对活动性 UC 小鼠的 miR-19 a 表达下调,从而起到炎症减轻、病情缓解的作用。现代药理研究得出,白术煎剂有明显促进小鼠胃排空及小肠推进功能作用,且较小剂量的水煎剂对离体豚鼠回肠平滑肌收缩有轻度抑制效应^[17];白术不仅控制有害的自身免疫反应,对血小板聚集也有明显的抑制作用^[18];薏苡仁 75%醇提取物能够抑制水浸应激性小鼠、盐酸性小鼠肠道溃疡的形成,同时可抑制番泻叶性小鼠腹泻,且对小白鼠(电刺激法)与大白鼠(辐射热法)均有明显镇痛效果^[19]。这均能说明中药能够对 UC 的治疗需要进行多途径、多靶点的干预,这是中药的第二个优势。

在 2 组治疗前后总积分对比情况(见表 2)可见,在治疗 1 周时,西药组的起效似乎更快,而中药相对较慢,但是从治疗 4 周可见 2 组总积分均明显下降,而且中药组下降更明显,欧洲有学者经过实际工作^[20]得出 4 周时间足够可以评估药物对症状的控制效果,说明治疗 4 周后的中药效果得到确认。治疗 8 周后,中药组总积分明显低于西药组,说明中药组的症状控制效果优于西药组。同时结合治疗终点时(治疗 8 周)临床综合疗效及肠镜检查结果对比,再次证实了中药在治疗方面起效较慢,但是达到稳态的状态后治疗效果相对稳定的特点,对长期预后有良好的作用,这是中药第三个优势。

总之,中药对难治型 UC 在辨证论治的理念,从整体上多途径、多靶点及多层次来发挥效应、对机体进行调整,使临床治疗有效、病情恢复稳定、复发率较低。但是中药的起效相对较慢,这也是中药的缺点,我们可以从本试验研究结果中得到启发,在今后对于难治型 UC 可以选择中西医结合治疗,发挥各自的优点。使治疗覆盖疾病的整个疗程,延长治疗时间,进一步提升治疗效果,减轻患者的心身负担,对疾病的恢复起到更积极的作用。

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[J]. 胃肠病学, 2007, 12(8):488—495.

[2] 张 援,林一帆,王长洪,等. 健脾温肾、清热活血方联合整肠生治疗慢性复发型溃疡性结肠炎[J]. 辽宁中医

药大学学报, 2011, 13(7):211—212.

[3] 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, 2002:143—143.

[4] 魏朝晖,莫一心,陈和年. 生命质量测定量表 SF-36 的应用[J]. 国外医学社会医学分册, 1997, 14(4):145—147.

[5] 王文娟. SF-36 量表在糖尿病患者生存质量测量中的应用[J]. 中国临床康复, 2002, 6(7):932—933.

[6] 马晓松. 白术促进小鼠胃肠运动机制的探讨[J]. 中国医院药学杂志, 1995, 15(4):167—167.

[7] 周 璐,陆星华. 炎症性肠病患者的健康相关生存质量[J]. 中华内科, 2004, 43(5):392—394.

[8] 秦震声. 舒肝健脾颗粒治疗溃疡性结肠炎(肝郁脾虚型)的实验与临床研究[D]. 北京中医药大学, 2007.

[9] 张西亮,许春进,丁 辉. 认知行为疗法治疗溃疡性结肠炎伴情绪障碍患者临床研究[J]. 中国临床实用医学, 2007, 1(10):9—11.

[10] 任大宾,孙仁宇. 白介素-10 的抗炎功能及其分子机制[J]. 国外医学呼吸系统分册, 2005, 25(3):175—175.

[11] 郝 悦,黄裕新,王景杰. 美沙拉嗪对溃疡性结肠炎粘膜 MDA 及 SOD 的影响[J]. 第四军医大学学报, 2002, 23(1):42—42.

[12] 罗 南,颜 玉. 美沙拉嗪对大鼠溃疡性结肠炎 NF-kB 和 TGF- β 表达的影响[J]. 黑龙江医药科学, 2010, 33(4):11—12.

[13] 梁 丽,范 恒,段雪云. β_2 AR、 β -arrestin2、NF-kBp65 在溃疡性结肠炎大鼠中的表达及乌梅丸的干预作用[J]. 世界华人消化杂志, 2010, 18(16):1650—1655.

[14] 王长洪,高文艳,林一帆,等. 复方苦参结肠溶胶囊治疗湿热内蕴型溃疡性结肠炎的研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2009, 18(13):1453—1455.

[15] 郑 洁. 溃疡性结肠炎血浆血栓素和 6-酮-PGF 1α 的检测及意义[J]. 中国肛肠病杂志, 2003, 23(7):3—3.

[16] 周鹏志,刘凤斌,罗 琦,等. 白头翁汤对溃疡性结肠炎小鼠肠道 miR-19a 表达的影响[J]. 南方医科大学学报, 2013, 32(11):1597—1599.

[17] 丁晓刚,黄芩汤有效成分配方对大鼠实验性溃疡性结肠炎的免疫调节作用[J]. 中医药学刊, 2003, 21(1):126—128.

[18] 丁正康. 重用白芍治肠道激惹综合症[J]. 浙江中医杂志, 1990, 25(10):445—445.

[19] 闵 丽. 中药灌肠治疗慢性非特异性溃疡性结肠炎临床研究进展[J]. 河北中医, 2012, 34(11):1738—1739.

[20] CORAZZIARI E, BYTZER P, DELVAUX M, et al. Consensus rEport: clinical trial guidelines for pharmacological treatment of irritable bowel syndrome[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2003, 18:569—580.