

• 溃疡性结肠炎专栏 •

doi:10.3969/j.issn.1671-038X.2017.06.01

清热除湿中药灌肠方治疗溃疡性结肠炎近期疗效的观察

张声生¹, 杨雪¹, 赵鲁卿¹, 沈洪², 赵文霞³, 唐志鹏⁴, 谢胜⁵, 谢静¹

¹首都医科大学附属北京中医医院 消化科, 北京 100010;

²南京中医药大学附属医院 消化科, 江苏 南京 210029;

³河南中医学院第一附属医院 消化科, 河南 郑州 450000;

⁴上海中医药大学附属龙华医院 消化科, 上海 200032;

⁵广西中医药大学第一附属医院 脾胃病科, 广西 南宁 530023)

摘要:[目的]评价清热除湿中药灌肠方对溃疡性结肠炎(UC)患者快速诱导缓解和改善症状的有效性。[方法]按照多中心、随机、对照临床研究设计,将 5 个临床中心的 80 例 UC 患者采用口服美沙拉嗪基础治疗联合清热除湿中药灌肠治疗(试验组)或者阳性对照药物柳氮磺吡啶栓纳肛治疗(对照组),疗程 4 周,比较 2 组患者快速诱导缓解率及症状改善情况。[结果]治疗结束时试验组缓解率为 50.0%,对照组缓解率为 40.0%,差异无统计学意义。试验组腹痛症状总有效率为 94.3%,对照组为 84.0%,差异有统计学意义($P < 0.05$),脓血便、腹泻、腹胀症状总有效率组间比较差异无统计学意义。试验组大肠湿热证证候临床总有效率为 95.0%,对照组为 88.6%,差异无统计学意义。[结论]清热除湿中药灌肠方联合美沙拉嗪口服能够使 UC 快速诱导缓解,能够有效改善症状,尤其对腹痛症状有良好的治疗效果。

关键词:溃疡性结肠炎;中药灌肠;快速诱导缓解率

中图分类号:R574.62

文献标志码:A

文章编号:1671-038X(2017)06-0401-05

Short term efficacy of traditional Chinese medicine of clearing heat and dispelling dampness enema for ulcerative colitis

ZHANG Sheng-sheng¹, YANG Xue¹, ZHAO Lu-qing¹, SHEN Hong², ZHAO Wen-xia³,
TANG Zhi-peng⁴, XIE Sheng⁵, XIE Jing¹

(¹Department of Gastroenterology, Beijing Hospital of TCM, Capital Medical University, Beijing 100010, China; ²Department of Gastroenterology, The Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China; ³Department of Digestive Diseases, The First Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China; ⁴Department of Gastroenterology, Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China; ⁵Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530023, China)

Corresponding author: Zhang Sheng-sheng, E-mail: zhss2000@163.com

Abstract:[Objective]To evaluate the response of clearing heat and dispelling dampness enema for ulcerative colitis(UC). [Methods]According to the multi-center, randomized, controlled clinical study design, 80 patients with ulcerative colitis in the five centers were treated with mesalazine as basic treatment and Traditional Chinese medicine of enema treatment(treatment group)or sulfasalazine suppository treatment(control group)for 4 weeks, and compared with the remission rate and clinical curative effect of two

收稿日期:2017-01-17

基金项目:国家中医药管理局国家中医临床研究基地业务建设科研专项课题(No:JDZX2012080)

作者简介:张声生,男,医学博士,教授,主任医师,博士后导师,研究方向:中西医结合治疗脾胃病

通讯作者:张声生, E-mail: zhss2000@163.com

groups. [Results] In the end of treatment, the remission rate of Traditional Chinese medicine treatment group was 50.0%; comparison group was 40.0%, indicating that the former was not inferior to the latter. Evaluated TCM syndrome efficacy in two groups after treatment, abdominal pain symptom was statistically significant difference in which of the treatment group was 94.3% while the comparison group was 84.0% ($P < 0.05$), and the rest symptoms had no statistically significant difference. Compared those two groups after treatment, the total symptom curative effect of treatment group was 95.0%, while comparison group 88.6%, there was no statistical significance. [Conclusion] Traditional Chinese Medicine of clearing heat and dispelling dampness enema combined oral mesalazine can make UC quickly induce remission, and had curative effect in improvement of symptoms, especially in abdominal pain.

Key words: ulcerative colitis; traditional Chinese medicine of enema; remission rates

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种慢性非特异性肠道炎症性疾病,其发病机制目前尚不明确,该病变主要侵及直肠、结肠的黏膜层及黏膜下层,临床以黏液脓血便、腹痛、腹泻为主要表现。本病严重影响患者的身体健康和生活质量,难以治愈,容易复发及癌变,是我国消化内科的常见疑难病。在我国,中医药已成为 UC 主要治疗方法之一^[1]。中药灌肠对 UC 有确切疗效^[2],是中医治疗特色^[3],其临床应用较为广泛,是 UC 中医药治疗的研究热点之一。但目前许多临床研究设计存在不足^[4],亟需进一步运用循证医学研究方法对 UC 进行较为全面和深入的临床研究。目前临床多认为湿热瘀毒为 UC 活动期的主要病理基础^[5],本试验在中医理论的指导下,选用临床较为常用的经验灌肠方^[6-7],根据有效、安全、可比原则选用柳氮磺吡啶栓作为阳性对照药物进行临床研究,评价本方灌肠治疗 UC 的近期疗效,为今后形成规范的 UC 中药灌肠治疗方案提供参考及依据。

1 资料与方法

1.1 诊断标准

1.1.1 西医诊断标准 参照《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见》^[8]中的 UC 诊断标准,同时排除感染性和其他非感染性结肠炎,如阿米巴肠病、急性感染性肠炎、肠结核、肠道血吸虫病、放射性肠炎、结肠克罗恩病、缺血性结肠炎等疾病。

1.1.2 中医诊断标准 选取大肠湿热证患者,证型分类标准参照《溃疡性结肠炎中医诊疗共识意见》^[2],需满足全部主症加 2 项及以上次证。主症:①黏液脓血便、腹痛、腹泻;②舌红,苔黄腻。次症:①肛门灼热;②里急后重;③口干苦,口臭;④身热,小便短赤;⑤脉滑数。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:①符合 UC 西医诊断标准,排除感染性和其他非感染性结肠炎;②选择活动期且临床严重程度为轻、中度的初发型及慢性复发型患者,病变

范围以直乙远端结肠及左半结肠为主;③中医辨证为大肠湿热证;④年龄 ≥ 18 岁或 ≤ 65 岁患者,性别不限;⑤患者知情同意,志愿受试。

排除标准:①患有直肠息肉、肠道梗阻、肠穿孔、肠腔局部狭窄、中毒性结肠扩张、直肠或结肠癌等严重并发症及肛门疾病患者;②患有严重原发性心、肺、肝、肾、血液疾病或影响其生存疾病的患者;③妊娠期及哺乳期妇女;④法律规定的残疾患者;⑤已知对本研究药物成分过敏或对食物过敏,或过敏体质者;⑥怀疑或确有中药滴注、酒精滥用病史者;⑦经过研究者判断不适宜入组的患其他疾病者;⑧同时参加其他药物临床试验的患者。

1.3 一般资料

本研究所有病例均来源于 2014 年 2 月~2015 年 7 月就诊于我院、广西中医药大学第一附属医院、上海中医药大学附属龙华医院、江苏省中医院和河南中医学院第一附属医院消化科的门诊及住院患者。采用随机分配入组的方法,将患者分为中药灌肠试验组与柳氮磺吡啶栓纳肛对照组。共纳入 80 例患者进行研究,符合方案有效病例共 75 例,其中试验组 40 例,对照组 35 例。见表 1。

1.4 方法

基础治疗以西药美沙拉嗪肠溶片(5-ASA),吞服勿嚼服,1 g/次,4 次/d。试验组在基础治疗基础上,加用中药方(黄柏 30 g,石菖蒲 20 g,苦参 10 g,地榆 20 g,白及 9 g,三七粉 3 g,诃子 10 g,青黛 3 g 等)(由各研究单位制剂部负责煎制)水煎 150 ml,以直肠滴入法每晚睡前灌肠 1 次。对照组在基础治疗基础上给予柳氮磺吡啶栓,每次 1 粒,纳肛,每晚睡前 1 次。除试验用药外,在疗程内禁止应用其他治疗 UC 药物,但可以根据病情需要给予要素饮食及营养支持。2 组疗程均为 28 d。对 5 个临床中心的所有参与研究人员进行治疗方案培训,以保证方案实施的一致性。

1.5 观察指标

1.5.1 诱导缓解计分方法 根据临床症状、肠镜表现,计算治疗前后反映疾病诱导缓解情况的 Sutherland DAI 积分,见表 2。

表 1 基线资料的可比性分析 例(%), $\bar{x}\pm s$

特征	试验组(n=40)	对照组(n=35)	P
性别			0.097
男	13(32.5)	18(51.4)	
女	27(67.5)	17(48.6)	
年龄/岁	43.9 $\pm$ 12.7	40.6 $\pm$ 11.1	0.245
病程/月	62.4 $\pm$ 58.8	57.1 $\pm$ 60.9	0.900
≤ 12	6(15.0)	6(17.1)	
$>12, \leq 60$	19(47.5)	18(51.4)	
$>60, \leq 120$	11(27.5)	7(20.0)	
>120	4(10.0)	4(11.4)	
临床类型			0.550
初发型	2(5.0)	4(11.4)	
复发型	38(95.0)	31(88.6)	
病情程度			0.252
轻度	11(27.5)	14(40.0)	
中度	29(72.5)	21(60.0)	
病变范围			0.597
直肠	13(32.5)	13(37.1)	
左半结肠	19(47.5)	18(51.4)	
广泛结肠	8(20.0)	4(11.4)	

表 2 Sutherland 指数 DAI

项目	计分/分			
	0	1	2	3
腹泻频次	正常	每日超出正常频次 1~2 次	每日超出正常频次 3~4 次	每日超出正常频次 ≥ 5 次
出血量	无	少许	明显	以血为主
镜下黏膜表现	正常	红斑、易脆	红斑、易脆、糜烂	出血、溃疡
医师评估病情	正常	轻度	中度	重度

1.5.2 中医症状量化分级评分方法 根据“中药新药治疗慢性非特异性溃疡性结肠炎的临床研究指导原则”,对中医症状进行量化分级并评分,对常见的 UC 症状按照正常、轻、中、重度 4 个严重程度进行

分级并分别赋予 0 分、3 分、6 分、9 分,对不典型 UC 症状按照有无进行分级并分别赋予 1 分、0 分,各症状分值相加之和作为证候积分,见表 3。于治疗前后记录症状量化分级评分,计算证候积分。

表 3 中医症状量化分级评分标准

症状	分级/分值	评分标准
腹泻	正常 0 分	无
	轻度 3 分	每日频次 <4 次
	中度 6 分	每日频次 4~6 次
	重度 9 分	每日频次 >6 次
脓血便	正常 0 分	无
	轻度 3 分	便中可见少量脓血
	中度 6 分	脓血便为主
	重度 9 分	全部脓血便或便新鲜血
腹痛	正常 0 分	无
	轻度 3 分	腹部隐痛,发作频次少
	中度 6 分	痛或胀,每日发作数次
	重度 9 分	剧痛或表现为绞痛,反复发作
腹胀	正常 0 分	无
	轻度 2 分	偶有,症状轻微
	中度 4 分	较重,反复发作,能忍受
	重度 6 分	剧烈,持续发作,不能忍受
肛门灼热	无	0 分
	有	1 分
里急后重	无	0 分
	有	1 分
纳呆	无	0 分
	有	1 分
乏力	无	0 分
	有	1 分

1.5.3 观察记录内容及时间 各组治疗前后均行结肠镜检查,取病变处肠黏膜组织常规病理送检。各组于治疗前及治疗结束后记录患者的临床症状并评分、计算并记录 Sutherland DAI 积分。

1.6 疗效评定标准

1.6.1 诱导缓解标准 Sutherland DAI 总分 ≤ 2 分。

1.6.2 单项症状临床疗效评定标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^[9],根据治疗前及全部疗程结束后症状量化分级改善情况进行评价。①临床控制:经治疗后量化评分为 0 分,症状完全消失;②显效:经治症状分级减少 2 级;③有效:经治症状分级减少 1 级;④无效:未达到上述标准者。

1.6.3 证候积分评定标准 参照《溃疡性结肠炎中医诊疗共识意见》及《中药新药临床研究指导原则》，采用尼莫地平法对中医证候积分进行评价，疗效指数=(疗前证候积分-疗后证候积分)/疗前证候积分 $\times 100\%$ 。①临床控制：疗效指数 $\geq 95\%$ ；②显效：70% $\leq$ 疗效指数 $< 95\%$ ；③有效：30% $\leq$ 疗效指数 $< 70\%$ ；④无效：疗效指数 $< 30\%$ 。总有效率=(临床控制例数+显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.7 统计学处理

应用 SPSS 19.0 统计软件对数据进行统计分析。各变量分析采用符合方案集。对描述性统计分析，定性资料以频数表、%描述；定量资料以 $\bar{x} \pm s$ 描述。对比分析 2 组变量，对定性资料采用 χ^2 检验、Wilcoxon 秩和检验；符合正态分布的定量资料采用 t 检验，不符合正态分布的定量资料采用 Wilcoxon

秩和检验。统一使用双侧检验进行假设检验，列出检验统计量以及相对应的 P 值，以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者诱导缓解率比较

治疗 4 周结束时，Sutherland DAI 积分 ≤ 2 分者，2 组共 34 例，其中试验组 20 例，缓解率为 50.0%；对照组 14 例，缓解率为 40.0%。经 χ^2 检验，差异无统计学意义($\chi^2 = 0.753$, $P = 0.385$)。

2.2 2 组患者 UC 常见单项症状临床疗效

治疗 4 周结束时，腹痛症状试验组与对照组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)，见表 4。

2.3 证候临床疗效

治疗 4 周结束时，试验组与对照组大肠湿热证证候积分比较差异无统计学意义，见表 5。

表 4 治疗结束时 2 组患者 UC 常见单项症状临床疗效情况

例(%)

症状	组别	例数	临床控制	显效	有效	无效	总有效率/%
腹泻	试验组	39	22(56.4)	6(15.4)	7(17.9)	4(10.3)	89.7
	对照组	33	16(48.5)	1(3.0)	9(27.3)	7(21.2)	78.8
脓血便	试验组	38	24(63.2)	7(18.4)	3(7.9)	4(10.5)	89.5
	对照组	32	16(50.0)	4(12.5)	5(15.6)	7(21.9)	78.1
腹痛	试验组	35	29(82.9)	0	4(11.4)	2(5.7)	94.3 ¹⁾
	对照组	25	19(76.0)	0	2(8.0)	4(16.0)	84.0
腹胀	试验组	27	20(74.1)	0	1(3.7)	6(22.2)	77.8
	对照组	20	13(65.0)	2(10.0)	0	5(25.0)	75.0

与对照组比较，¹⁾ $P < 0.05$ 。

表 5 治疗结束时 2 组患者大肠湿热证证候疗效情况

例(%)

组别	例数	临床控制	显效	有效	无效	总有效率/%
试验组	40	11(27.5)	17(42.5)	10(25.0)	2(5.0)	95.0
对照组	35	9(25.7)	12(34.3)	10(28.6)	4(11.4)	88.6

3 讨论

UC 是一种慢性非特异性炎症疾病，属于炎症性肠病范畴，是消化内科常见疑难病，近年来 UC 的发病率呈逐年上升趋势^[10]，目前氨基水杨酸类制剂是临床治疗轻中度 UC 的首选药物^[11]，但在治疗过程中，其疗效远不能令人满意^[12]。

有研究表明，对于病变部位局限的轻、中、度 UC 患者，采取西药口服联合中药灌肠，可取得良好的临床疗效，是目前中西医结合治疗 UC 的热点^[13-15]。尽管近年来不断有研究表明，美沙拉嗪联合中药灌肠治疗 UC 收效良好，但多数研究仅以症

状有效率作为疗效评价指标，评价项目较为单一，缺乏对西药联合中药灌肠治疗 UC 较为全面和系统的临床研究^[14,16]。而本研究则从 UC 的快速诱导缓解、单一临床症状及中医大肠湿热证证候改善方面对清热除湿中药方灌肠联合美沙拉嗪口服治疗 UC 做较为系统的评价。本研究结果显示，治疗 28 d 后，试验组缓解率为 50.0%，不劣于对照组的 40.0%。试验组在改善腹痛症状方面总有效率为 94.3%，优于对照组的 84.0% ($P < 0.05$)。试验组大肠湿热证证候临床总有效率为 95.0%，与对照组的 88.6% 比较差异无统计学意义。可见清热除湿

中药灌肠方能够较快诱导病情缓解,改善患者症状,尤其对改善腹痛症状的效果显著。

本方为临床较为常用的中药灌肠治疗 UC 经验方,针对湿热蕴肠,气血凝滞,血腐肉败的病机,方中选以黄柏、苦参为君药,地榆为臣药,石菖蒲、白及、三七、诃子及青黛共为佐使。苦参、黄柏性寒味苦,入大肠经,寒能清热,苦能燥湿,善除大肠湿热以治病,二者共同作为君药,可专攻病在肠腑之湿热毒邪壅滞。地榆为臣药,苦、酸、涩、微寒,归大肠经,功能凉血止血,涩肠止痢,配合三七化瘀止血,共奏除瘀清热之功。石菖蒲行胃肠之气,治湿浊、热毒蕴结肠中,与青黛共为佐药,以增强清热除湿之效。研究表明前人灌肠方多以清热燥湿、凉血止血为主要治法^[17],本方在清热燥湿、凉血止血的基础上加以创新,少佐白及、诃子以增强去腐逐瘀生新,收敛止血之效,辅佐诸药,促进溃疡的修复。

现代研究表明,氧化苦参碱可减轻肠黏膜炎症^[18];地榆能够抗菌,其中的鞣质、三萜皂苷等成分能够缩短凝血时间,减少创面渗出;青黛可降低毛细血管通透性,抑制平滑肌,清除氧自由基;白及中的鞣质成分能够覆盖黏膜表面,形成保护膜,同时其粘附力强,可以将药物粘附于肠壁,增加药物与病变黏膜的接触。黄柏具有广谱抗菌作用,并能够促进溃疡愈合^[19]。三七提取物能够促进黏膜血管增生,促进溃疡愈合^[20]。

中药灌肠局部治疗,避开了肝脏的首过效应,可将药物直接作用于肠道炎症部位,减少了不良反应;通过局部用药,能够提高病所血药浓度,同时可起到保护肠道溃疡面、促进溃疡愈合的作用^[21]。本研究在中药灌肠的基础上,选用了直肠滴注法,其给药方式对肠壁刺激小,肛管插入深度较传统灌肠延长,扩大了治疗优势,可增加药液在体内保留时间,部分减轻治疗期间患者的不适感,提高临床疗效^[22]。

参考文献

- [1] 沈洪,朱磊,张露. 溃疡性结肠炎中医药疗效评价策略[J]. 中医杂志, 2016, 57(2):126—130.
- [2] 中华中医药学会脾胃病分会,张声生. 溃疡性结肠炎中医诊疗共识意见[J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(6):891—895.
- [3] 张声生,赵鲁卿. 溃疡性结肠炎的中医治疗策略和思考[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2016, 24(6):411—413.
- [4] 罗云,岳小强. 近十年轻中度溃疡性结肠炎的中医药治疗研究概况[J]. 中医药导报, 2016, 22(12):93—97.
- [5] 沈洪,朱磊. 重视溃疡性结肠炎的中西医结合治疗[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2016, 24(8):571—574.
- [6] 张声生,崔超,吴兵,等. 中医药分期治疗溃疡性结肠炎 27 例临床研究[J]. 中医杂志, 2012, 53(2):122—125.
- [7] 沈洪,张声生,王垂杰,等. 中药分期序贯治疗轻中度溃疡性结肠炎 111 例疗效观察[J]. 中医杂志, 2011, 52(13):1108—1111.
- [8] 中华医学会消化病分会炎症性肠病学组,胡品津. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012 年·广州)[J]. 胃肠病学, 2012, 17(12):763—781.
- [9] 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, 2002:132—134.
- [10] 中国炎症性肠病协作组,王玉芳,欧阳钦. 3100 例溃疡性结肠炎住院病例回顾分析[J]. 中华消化杂志, 2006, 26(6):368—372.
- [11] 丁辉,钱家鸣. 5-氨基水杨酸治疗溃疡性结肠炎的研究进展[J]. 中国医院用药评价与分析, 2008, 8(9):714—716.
- [12] 李鹏,汪玉兰. 美沙拉嗪口服联合灌肠治疗轻中度远段溃疡性结肠炎的近期临床疗效分析[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2014, 19(8):907—911.
- [13] 丁医峰. 美沙拉嗪联合中药灌肠治疗溃疡性结肠炎临床疗效观察[J]. 中国药物与临床, 2014, 14(2):254—255.
- [14] 何显,张清泉,王真,等. 中药灌肠对轻、中度溃疡性结肠炎患者的疗效及脂联素的调节作用[J]. 世界华人消化杂志, 2015, 23(17):2834—2838.
- [15] 张维,李红. 中药灌肠联合美沙拉嗪治疗 80 例溃疡性结肠炎临床观察[J]. 中国现代药物应用, 2015, 9(15):174—176.
- [16] 刘军楼,沈洪,顾培青,等. 清肠化湿灌肠方联合美沙拉嗪治疗远端溃疡性结肠炎的临床疗效[J]. 世界华人消化杂志, 2015, 23(35):5715—5721.
- [17] 杜斌,沈洪,王军,等. 基于数据挖掘方法对溃疡性结肠炎灌肠方用药及配伍规律分析[J]. 辽宁中医杂志, 2014, 41(4):627—629.
- [18] 周承志,姜楠,周从辉,等. 复方苦参汤对溃疡性结肠炎模型大鼠的干预及作用机制研究[J]. 中国药师, 2016, 19(10):1816—1820.
- [19] 谭朝晖,刘荣火,邹立华,等. 白头翁汤对溃疡性结肠炎黏膜愈合的影响及部分机制研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2016, 23(7):30—34.
- [20] 朱凌云,顾贤,马贵同,等. 三七提取物对三硝基苯磺酸诱导溃疡性结肠炎大鼠结肠血管生成的研究[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2008, 16(2):99—102.
- [21] 刘洋,王建民. 中药灌肠治疗溃疡性结肠炎的研究进展[J]. 中医药临床杂志, 2015, 27(2):287—289.
- [22] 邓耀松. 中药直肠滴入治疗慢性非特异性溃疡性结肠炎随机平行对照研究[J]. 实用中医内科杂志, 2013, 27(5):55—56.