doi:10.3969/j.issn.1671-038X.2018.09.16

健脾清肠方联合美沙拉嗪对改善溃疡性结肠炎患者生活质量的影响

李 静[1]， 柳玉强[1]， 袁 元[2]

([1] 宝鸡市中医医院 脾胃肝病一科，陕西 宝鸡 721000；
[2]宝鸡市中医医院 脾胃肝病二科，陕西 宝鸡 721000)

摘要：[目的]探讨健脾清肠方联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎的临床疗效及对患者生活质量改善的影响。**[方法]**将 80 例脾虚湿热证的溃疡性结肠炎患者随机分为观察组(健脾清肠方联合美沙拉嗪治疗，40 例)和对照组(美沙拉嗪单药治疗，40 例)，2 组患者均进行 8 周的疗效观察，比较 2 组临床疗效及生活质量的改善(IBDQ 评分和 SF-36 评分)，并评估用药安全性。**[结果]**观察组患者临床疗效总有效率显著高于对照组(92.5%：75.0%，$P=0.034$)。治疗后观察组患者在 IBDQ 评分中的肠道症状、全身症状和情感功能等三个维度和 IBDQ 总分，SF-36 评分中的生理机能、躯体疼痛、精力和精神健康等四个维度和 SF-36 总分均高于照组患者($P<0.05$)。并且观察组患者治疗后的 Sutherland DAI 评分显著低于对照组患者(2.2±0.8：2.8±0.9，$P=0.002$)。2 组患者治疗过程中的不良反应率差异无统计学意义。**[结论]**联合应用健脾清肠方能够有效提高美沙拉嗪对溃疡性结肠炎的临床疗效，并显著改善患者的生活质量。

关键词：溃疡性结肠炎；健脾清肠方；美沙拉嗪；生活质量

中图分类号：R574.62 **文献标志码：**A **文章编号：**1671-038X(2018)09-0783-05

Effect of Jianpi Qingchang decoction combined with mesalazine on improving quality of life in patients with ulcerative colitis

LI Jing[1], *LIU Yu-qiang*[1], *YUAN Yuan*[2]

([1]Department of the First Spleen Stomach and Live Disease, Baoji Medical Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shaanxi, Baoji 721000, China; [2]Department of the Second Spleen Stomach and Live Disease, Baoji Medical Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shaanxi, Baoji 721000, China)

Corresponding author: YUAN Yuan, E-mail: yuan72327@163.com

Abstract: [**Objective**] To investigate the clinical efficacy of Jianpi Qingchang decoction combined with mesalazine in the treatment of ulcerative colitis and its effect on the quality of life of patients. [**Methods**] A total of eighty patients with ulcerative colitis with spleen deficiency and dampness-heat syndrome were randomly divided into observation group (40 cases treated with Jianpi Qingchang decoction and mesalazine) and control group (40 cases treated with mesalamine alone). All patients were followed up for 8 weeks. The clinical efficacy and quality of life (IBDQ score and SF-36 scores) were compared between the two groups, and the safety of medication was also evaluated. [**Results**] The total effective rate of observation group was significantly higher than the control group (92.5% vs. 75.0%, $P=0.034$). After treatment, three dimensions of the intestinal symptoms, systemic symptoms and emotional function in IBDQ and IBDQ's total score, and four dimensions of physical function, body pain, vitality and mental health in SF-36 and SF-36's total scores in observation group were significantly higher than that in control group ($P<0.05$). The Sutherland DAI score in the observation group was significantly lower than that in the control group (2.2±0.8 vs. 2.8±0.9, $P=0.002$). There was no significant difference in the rate of adverse events between the two groups during treatment. [**Conclusion**] The combined application of Jianpi Qingchang decoction can effectively improve the clinical efficacy of mesalazine on ulcerative colitis and significantly improve the quality of life of patients.

收稿日期：2018-02-07

作者简介：李 静，女，硕士，主治医师，研究方向：肝病；糖尿病(中医或中西医结合)

通讯作者：袁 元，E-mail：yuan72327@163.com

Key words: ulcerative colitis; Jianpi Qingchang decoction; mesalazine; the quality of life

溃疡性结肠炎是一种慢性肠道炎症性疾病，其发病机制尚不清楚，主要表现为慢性腹泻、粘液脓血便、里急后重、腹痛等。由于溃疡性结肠炎的病程较长、病变肠道范围广和易复发等因素而严重影响患者的生活质量[1]。改善生活质量、诱导和维持临床缓解和肠道黏膜愈合、预防并发症发生是溃疡性结肠炎的主要治疗目标[2]。目前已有研究揭示了中医症状评分和肠道黏膜愈合的相关性，并发现许多临床症状并非由活动性炎症驱动，因此只注重免疫调节治疗并不能完全满足患者的需求。精神压力和心理健康状态对患者病情和治疗过程中的生活质量的影响越来越受到重视[3]。健脾清肠方可用于辨证为脾虚湿热证的溃疡性结肠炎患者的治疗，能够有效降低患者的 Sutherland 疾病活动指数（disease activity index，SDAI）[4]。尽管健脾清肠方对溃疡性结肠炎患者有一定的疗效，但通过结肠镜检查、Sutherland DAI 指数和黏膜愈合指数等客观性指标并不能敏感的反映出患者的心理、社会能力等状态，也不能体现健脾清肠方在溃疡性结肠炎治疗中的中医辨证优势[5]。美沙拉嗪是目前临床上治疗轻度至中度活性的溃疡性结肠炎的一线用药，但尚无美沙拉嗪与健脾清肠方联合用药的临床报告。因此本研究主要探讨健脾清肠方联合美沙拉嗪口服对溃疡性结肠炎治疗疗效和生活质量改善的临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究前瞻性纳入 2015 年 1 月～2016 年 12 月期间在我院收治的溃疡性结肠炎患者进行病例对照研究。患者纳入标准：①符合中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组制定的《炎症性诊断与治疗的共识意见（2012 年·广州）》[6]中关于溃疡性结肠炎的诊断标准，并基于 Sutherland DAI 指数诊断疾病处于轻度至中度活动性[7]；②中医辨证为脾虚湿热证，其症状包括腹胀、腹痛、大便次数增多、粪便稀薄、大便呈鲜红或白色黏稠果冻状或为未消化食物、脸色苍白、精神疲劳、舌淡苔白、苔薄弱、脉沉细；③年龄大于 18 周岁。排除标准：①拒绝参加研究的患者；②合并其他组织脏器疾病而可能严重影响生活质量的患者；③无法理解或完成问卷的患者；④有药物过敏史患者；⑤同时参与其他临床试验的患者。

1.2 方法

根据研究设计，将患者分为健脾清肠方联合美沙拉嗪口服治疗的观察组和仅接受美沙拉嗪口服的对照组，共计纳入 80 例患者，根据 Excel 随机数表进行 1～80 随机编号，分配到 1～40 的患者被纳入观察组中，被分配到 41～80 编号的患者纳入对照组中，每组患者 40 例。2 组患者均给予调节水电解质、酸碱平衡和改善营养状况等基础治疗。对照组患者接受美沙拉嗪单药口服治疗，具体为美沙拉嗪缓释颗粒（国药准字 H20143164）口服，1 g/次、4 次/d，观察疗程为 8 周。观察组在对照组用药的基础上加用健脾清肠方口服，具体为：炙黄芪 30 g、黄连 3 g、党参 15 g、马齿苋 30 g、生地榆 15 g、三七 6 g、白芨 3 g、木香 6 g、生甘草 6 g，制成 400 ml 煎剂，200 ml/次、2 次/d，观察疗程为 8 周。

1.3 疗效评价

在 8 周治疗疗程结束后，按照《中药新药临床研究指导原则（试行）》[8]对所有患者进行疗效评价，评价标准为：治愈：临床症状消失、结肠镜检查黏膜正常；显效：临床症状基本消失、仅有轻度的肠黏膜炎症；有效：临床症状基本消失、结肠镜复查黏膜轻度炎症反应及部分假息肉形成；无效：临床症状及结肠镜检查较治疗前无明显改善或进一步加重。

1.4 主要评估指标和次要评估指标

主要评估指标是通过炎症性肠病问卷（inflammatory bowel disease questionnaire，IBDQ）和 SF-36 健康调查量表评估患者治疗前后的生活质量。次要评估指标是治疗前后的 Sutherland DAI 评分，其中各项分数之和≤2 分为症状缓解、3～5 分为疾病轻度活动、6～10 分为中度活动、11～12 分为重度活动。

1.5 安全性评估指标

所有患者在 8 周的治疗前后均进行常规检查，包括血液、尿液和粪便检查、心电图、肝肾功能等。并记录整个治疗周期内的不良反应事件的类型、发生时间、频率、持续时间和严重程度等。

1.6 统计学处理

本研究采用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示，统计方法采用 t 检验；计数资料以例数和百分比（%）表示，统计方法采用秩和（χ^2）检验。对所有数据进行方差正态性和同质性检验，对于正态分布且方差齐的数据，通过方差分析比较多组的组间差异。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者的治疗前基线资料比较

根据随机数表将 80 例患者分为观察组（$n=40$）和对照组（$n=40$），2 组患者治疗前的基线资料比较

如表 1 所示，2 组患者的年龄、性别构成、病程长度、Sutherland DAI 评分、SF-36 评分、IBDQ 评分和中医症状评分差异无统计学意义，说明 2 组患者存在可比性（表 1）。

2.2　临床疗效比较

经 8 周的治疗后，观察组和对照组患者的临床疗效分布情况如表 2 所示，观察组中 33 例患者治疗有效、总有效率为 92.5%；对照组中 30 例患者治疗有效、总有效率为 75.0%，观察组患者的总有效率显著高于对照组患者、差异有统计学意义（$P=0.034$）（表 2）。

2.3　主要评估指标比较

2 组患者治疗前后的 IBDQ 评分和 SF-36 评分分别见表 3、表 4 所示。在 IBDQ 评分中，与基线水平相比，观察组和对照组患者治疗后的 IBDQ 总分和各维度得分均存在统计学意义的增加趋势（$P<0.05$）；在 2 组患者治疗后的 IBDQ 评分比较中，观察组患者的肠道症状、全身症状和情感功能等三个维度和 IBDQ 总分的改善均明显优于对照组患者、并具有统计学意义（$P<0.05$）（表 2）。

在 SF-36 评分中，观察组和对照组患者治疗后的 SF-36 总分和各维度得分均高于治疗前对应得分，且具有统计学意义（$P<0.05$）；在 2 组患者治疗后的 SF-36 评分比较中，生理机能、躯体疼痛、精力和精神健康等四个维度和 SF-36 总分均明显高于对照组患者、并具有统计学意义（$P<0.05$）（表 3）。

表 1　2 组患者治疗前基线资料比较　分，$\bar{x}\pm s$

指标	对照组	观察组	t/χ^2 值	P 值
年龄/岁	41.4±7.2	43.2±6.8	1.150	0.254
男性/例（%）	22(55.0)	19(47.5)	0.450	0.502
病程/月	33.8±11.5	32.9±12.0	0.342	0.733
Sutherland DAI 评分	6.8±3.0	6.4±2.3	0.669	0.505
疾病活动程度/例（%）			0.051	0.882
轻度	22(55.0)	23(57.5)		
中度	18(45.0)	17(42.5)		
SF-36 总分	60.9±19.1	62.4±18.3	0.359	0.721
IBDQ 总分	169.2±34.2	163.4±29.2	0.816	0.417
中医症状评分				
脓血便	4.2±2.4	4.0±2.9	0.336	0.738
腹泻	6.5±2.8	6.3±2.5	0.337	0.737
腹痛	3.5±1.7	3.7±1.4	0.574	0.567
乏力	4.5±2.2	4.2±1.7	0.682	0.497
里急后重	5.9±2.1	6.0±2.3	0.203	0.840
味苦	4.2±2.1	3.8±1.4	1.002	0.319
腹胀	4.0±1.5	4.3±1.9	0.784	0.436

表 2　2 组患者的临床疗效比较　例（%）

组别	例数	治愈	显效	有效	无效	总有效率/%
对照组	40	6(15.0)	13(32.5)	11(27.5)	10(25.0)	75.0
观察组	40	9(22.5)	16(40.0)	12(30.0)	3(7.5)	92.5[1)]

与对照组比较，[1)] $P<0.05$。

表 3　2 组患者治疗前后的 IBDQ 评分比较　分，$\bar{x}\pm s$

项目	对照组		观察组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
肠道症状	54.2±9.4	58.4±7.9[1)]	51.7±10.6	69.6±9.2[1)2)]
全身症状	23.9±5.6	29.4±4.9[1)]	22.5±5.4	35.5±6.0[1)2)]
情感功能	60.7±14.1	63.5±12.5[1)]	59.2±12.4	69.7±12.1[1)2)]
社会功能	26.3±4.2	28.4±5.5[1)]	25.5±6.4	28.9±5.8[1)]
总分	169.2±34.2	179.7±29.9[1)]	163.4±29.2	194.7±31.8[1)2)]

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

表4 2组患者治疗前后的SF-36评分比较 分，$\bar{x}\pm s$

项目	对照组		观察组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
生理机能	85.6±15.6	88.9±12.8[1)]	86.5±14.8	96.4±11.3[1)2)]
生理职能	44.1±12.1	64.3±19.9[1)]	43.9±13.0	65.4±18.7[1)]
躯体疼痛	57.7±20.2	74.1±20.3[1)]	59.8±20.1	86.2±20.1[1)2)]
一般健康状况	43.6±18.4	48.6±19.4[1)]	43.5±19.5	51.5±16.4[1)]
精力	58.2±12.5	60.1±12.8[1)]	59.7±16.2	65.6±11.7[1)2)]
社会功能	71.1±22.4	79.5±19.8[1)]	76.2±24.5	79.5±21.8[1)]
情感职能	52.3±16.8	68.5±19.0[1)]	53.4±15.5	71.8±24.4[1)]
精神健康	64.9±17.6	72.3±16.1[1)]	64.7±18.2	79.8±1.35[1)2)]
总分	60.9±19.1	72.1±18.4[1)]	62.4±18.3	81.3±18.9[1)2)]

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

2.4 次要评估指标比较

2组患者治疗前后的Sutherland DAI评分见表5所示。观察组和对照组患者治疗后的Sutherland DAI评分均低于治疗前，并具有统计学意义（$P<0.05$）。此外，在治疗后的比较中，观察组患者治疗后的Sutherland DAI评分显著低于对照组患者（2.2±0.8∶2.8±0.9，$P=0.002$）（表5）。

表5 2组患者治疗前后的Sutherland DAI评分比较 分，$\bar{x}\pm s$

组别	例数	治疗前	治疗后
对照组	40	6.8±3.0	2.8±0.9[1)]
观察组	40	6.4±2.3	2.2±0.8[1)2)]

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

2.5 不良反应比较

在治疗过程中，观察组中有8例（20.0%）患者出现不良反应、对照组中有7例（17.5%）患者出现不良反应。不良反应事件主要为恶心、乏力、头晕、消化不良等，2组患者的不良反应发生率差异无统计学意义（$\chi^2=0.082$，$P=0.775$）。

3 讨论

大多数溃疡性结肠炎患者处于情绪低落状态，表现为焦虑和抑郁等。并且由于溃疡性结肠炎是一种易复发和难治疗的慢性疾病，治疗费用较高、药物副作用较多而严重影响患者的生活质量，易导致患者出现身心不适[9-10]。目前有学者认为不良的心理和生理状态可引起脑-肠轴功能改变，继发自主神经系统，促进各种神经递质的释放、增强免疫细胞活性，影响肠道内菌群与肠道黏膜上皮的相互作用[11]。脑-肠轴功能的异常导致了溃疡性结肠炎的发生和进展，并加剧患者的生理和心理不适感[12]。因此，心理和社会因素、以及高昂的治疗费用将严重影响溃疡性结肠炎患者的生活治疗和肠道症状[13]。

美沙拉嗪是治疗溃疡性结肠炎的一线用药，美沙拉嗪经肠内细菌分解为5-氨基水杨酸（5-ASA）而发挥作用，可有效缓解溃疡性结肠炎患者的临床症状、提高患者的生活治疗[14]。溃疡性结肠炎的临床症状类似于中医的肠炎，主要因脾虚引起湿热瘀阻而发病[15]。脾虚可严重影响大肠的消化功能，导致食欲不振、腹胀、乏力、排便次数增加，而湿热可损害大肠的脉络，导致脓血便的发生。因此对于溃疡性结肠炎的中药治疗主要在于调节气虚脾胃和消除湿热证。健脾清肠方的方剂主要就是根据这个原理进行调配，党参和炙黄芪能够滋补气血、马齿苋和生地榆能清热利湿、三七和白芨能够通过清除血瘀而促进血液循环。基础研究发现含黄芪多糖的黄芪在结肠炎动物模型具有良好的免疫调节功能，能够促进T辅助细胞1（Th1）和T辅助细胞2（Th2）特异性转录因子的表达，介导免疫细胞向Th2表型转变而发挥免疫清除功能[16]。黄连素是黄连的主要有效成分，能够通过抑制Th17的免疫应答而降低硫酸葡聚糖钠诱导的结肠炎的严重程度[17]。健脾清肠方可以上调外周血单核细胞中糖皮质激素受体α的表达，从而改善类固醇依赖性患者的激素依赖状态[18]，还能够抑制核因子kB（nuclear factor-kappa B，NF-kB）信号通路的激活，减少硫酸葡聚糖钠诱导的结肠炎小鼠的炎症因子表达[19]，从而改善结肠黏膜的炎症严重程度，并缓解疾病发展。

本研究是一个单中心、随机、对照研究。在以往

的研究基础上，应用 IBDQ 和 SF-36 量表反映患者的生活质量，并结合 Sutherland DAI 评分观察健脾清肠方联合美沙拉嗪对脾虚湿热证的溃疡性结肠炎患者的临床疗效和在改善生活质量的作用。以上结果表明健脾清肠方联合美沙拉嗪对溃疡性结肠炎的治疗有效率显著优于美沙拉嗪单药治疗，并且对联合用药对 Sutherland DAI 评分的改善也优于美沙拉嗪单药治疗。并且通过 IBDQ 和 SF-36 量表评分也证实了健脾清肠方联合美沙拉嗪对溃疡性结肠炎患者的生活治疗改善价值优于美沙拉嗪单药治疗。

健脾清肠方能够有效改善中医证型为脾虚湿热证的活动性溃疡性结肠炎患者的生活治疗，反映了健脾清肠方在溃疡性结肠炎中的个体化和差异化治疗的优势。在这种情况下，从对患者的主观症状和传统症候的评价转向基于生活质量评估的客观性评估，可以为溃疡性结肠炎患者的标准化治疗和临床疗效评估提供较为客观的依据。此外，还可以反映出溃疡性结肠炎患者的一般健康状况、心境情绪等，为临床治疗和疗效评估提供有力依据，补充并丰富现有的评价体系。但由于本研究样本量较少，仍需要进一步通过多中心的大样本研究以进一步明确健脾清肠方在缓解溃疡性结肠炎患者的临床症状和改善生活治疗的价值和重要性，以提高溃疡性结肠炎患者的生存质量。

参考文献

[1] 辛桂霞，宋艳君，高镨月，等．老年溃疡性结肠炎患者生活质量评价研究[J]．中华老年医学杂志，2015，34(9)：992－995.

[2] Bressler B，Marshall J K，Bernstein C N，et al. Clinical practice guidelines for the medical management of non-hospitalized ulcerative colitis：the toronto consensus[J]. Gastroenterology，2015，148(5)：1035－1058.

[3] Bernstein C N. Treatment of IBD：where we are and where we are going[J]. Am J Gastroenterol，2015，110(1)：114－126.

[4] 戴彦成，郑烈，张亚利，等．健脾清肠方对溃疡性结肠炎患者生活质量作用的随机对照试验(英文)[J]．中华中医药杂志，2016，31(5)：1926－1932.

[5] 戴彦成，张亚利，唐志鹏．中医药治疗溃疡性结肠炎生存质量评价的现状与展望[J]．世界中医药，2015，10(6)：951－953.

[6] 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]．胃肠病学，2012，51(12)：763－781.

[7] Caprilli R，Viscido A，Latella G. Current management of severe ulcerative colitis[J]. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol，2007，4(2)：92－101.

[8] 郑筱萸．中药新药临床研究指南原则(试行)[M]．中国医药科技出版社，2002.

[9] 刘平，滕敬华．心理干预对溃疡性结肠炎患者生活质量的影响[J]．国际护理学杂志，2012，31(7)：1279－1281.

[10] Trindade I A，Ferreira C，Pintogouveia J. Ulcerative colitis symptomatology and depression：the exacerbator role of maladaptive psychological processes[J]. Dig Dis Sci，2015，60(12)：3756－3763.

[11] Tabatabaeian M，Afshar H，Roohafza H R，et al. Psychological status in Iranian patients with ulcerative colitis and its relation to disease activity and quality of life[J]. J Res Med Sci，2015，20(6)：577－584.

[12] Leblanc K，Mosli M，Baker K A，et al. The impact of biological interventions for ulcerative colitis on health-related quality of life[J]. Cochrane Database Syst Rev，2015，9(9)：CD008655.

[13] 钟丽艳．中医辨证治疗慢性溃疡性结肠炎[J]．吉林中医药，2017，37(3)：253－256.

[14] 窦红宇，孙滨滨，丁珂，等．美沙拉嗪口服联合龙血竭散灌肠治疗溃疡性结肠炎疗效及对患者生活质量的影响[J]．中国现代医学杂志，2014，24(34)：81－85.

[15] 李毅，刘艳，刘力，等．溃疡性结肠炎症状学聚类研究[J]．现代中西医结合杂志，2016，25(10)：1027－1029.

[16] Gao Y J，Zhu F，Qian J M，et al. Therapeutic and immunoregulatory effect of GATA-binding protein-3/T-box expressed in T-cells ratio of astragalus polysaccharides on 2，4，6-trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis in rats[J]. Chin J Integr Med，2016，22(12)：918－924.

[17] Li Y H，Xiao H T，Hu D D，et al. Berberine ameliorates chronic relapsing dextran sulfate sodium-induced colitis in C57 BL/6 mice by suppressing Th17 responses[J]. Pharmacol Res，2016，110：227－239.

[18] 张亚利，郭倩，戴彦成，等．健脾清肠方对脾虚湿热型激素依赖溃疡性结肠炎患者 GRα 表达的影响[J]．中国中西医结合消化杂志，2014，22(12)：706－709.

[19] Zheng L，Zhang Y L，Dai Y C，et al. Jianpi qingchang decoction alleviates ulcerative colitis by inhibiting nuclear factor-κB activation[J]. World J Gastroenterol，2017，23(7)：1180－1188.