

姜黄水煎剂灌肠联合英夫利昔单抗治疗 难治性溃疡性结肠炎疗效观察

王 禾, 雷天能

(宜宾市第一人民医院 消化内科, 四川 宜宾 644000)

摘要:[目的]观察姜黄水煎剂灌肠联合英夫利昔单抗(infliximab, IFX)治疗难治性溃疡性结肠炎(RUC)的临床疗效。[方法]将 80 例难治性溃疡性结肠炎患者按随机数字表法为观察组和对照组,各 40 例。对照组予以英夫利昔单抗治疗,观察组在对照组基础上联合姜黄水煎剂灌肠治疗,22 周后观察 2 组临床症状、内镜发现、炎性指标及粪便钙卫蛋白。[结果]治疗 1 次后,2 组无患者进入临床缓解,观察组治疗应答者多于对照组($P < 0.05$);治疗 3 次后,观察组临床缓解及治疗应答者多于对照组($P < 0.05$);治疗 1 次后,2 组无患者黏膜愈合,观察组内镜应答者多于对照组($P < 0.05$);治疗 3 次后及 5 次后,观察组内镜应答者均多于对照组($P < 0.05$)。治疗 3 次后及 5 次后,观察组 CRP、IL-1、TNF- α 、粪便钙卫蛋白低于对照组($P < 0.05$)。[结论]姜黄水煎剂灌肠联合 IFX 治疗 RUC 能加速患者临床症状缓解,促进患者肠黏膜恢复,使炎性指标降至更低水平。

关键词:难治性溃疡性结肠炎;姜黄素;灌肠

doi:10.3969/j.issn.1671-038X.2019.03.13

中图分类号:R574.62 **文献标志码:**A

Therapeutic effect of turmeric decoction enema combined with infliximab in the treatment of refractory ulcerative colitis

WANG He, LEI Tian-neng

(Department of Gastroenterology, the First People's Hospital of Yibin, Sichuan, Yibin 644000, China)

Corresponding author: WANG He, E-mail: zeyang200606@163.com

Abstract:[Objective] To observe the clinical efficacy of turmeric decoction enema combined with infliximab (IFX) in the treatment of refractory ulcerative colitis (RUC). [Methods] Eighty patients with refractory ulcerative colitis were randomly divided into observation group and control group, 40 patients in each group. The control group was treated with infliximab. The observation group was treated with turmeric decoction enema on the basis of the control group. After 22 weeks, the clinical symptoms, endoscopic findings, inflammatory markers and fecal calprotectin were observed. [Results] After treatment for 1 time, no patients in the two groups entered the clinical remission. The observation group responded more than the control group ($P < 0.05$). After 3 treatments, the observation group had more clinical remission and treatment response than the control group ($P < 0.05$). After treatment for 1 time, no mucosa healed in the two groups. The endoscopic responders in the observation group were more than the control group ($P < 0.05$). After 3 treatments and 5 treatments, the endoscopy responders in the observation group were more than the control group ($P < 0.05$). After treatment for 3 and 5 times, the CRP, IL-1, TNF- α and fecal calprotectin in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). [Conclusion] Treatment of RUC with turmeric decoction enema and IFX could accelerate the improvement of clinical symptoms, promote the recovery of intestinal mucosa, and reduce the inflammatory index to a lower level.

Key words: Refractory ulcerative colitis; curcumin; enema

收稿日期:2018-10-22

作者简介:王 禾,男,本科,副主任医师,研究方向:炎症性肠病

通讯作者:王 禾, E-mail: zeyang200606@163.com

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种病因及发病机制尚未明确的主要累及直肠和结肠的黏膜和黏膜下层的慢性非特异性炎症,其属于炎症性肠病(inflammatory bowel diseases, IBD)的范畴^[1]。UC 的临床表现主要为持续或反复发作的腹痛、腹泻、黏液脓血便等,也可伴有肠外表现^[2]。近年来,UC 的患病率呈显著上升趋势。UC 的首选治疗药物为氨基水杨酸制剂及激素,约 60% 的患者可产生应答而缓解^[3]。据统计,约 16% 的患者出现激素抵抗,约 22% 的患者出现激素依赖,1 年后约 30% 的患者需内科药物拯救治疗甚至外科手术^[4]。目前国内学者普遍认为以标准剂量的激素治疗时出现激素依赖或激素抵抗为 RUC^[5]。RUC 患者的治疗主要包括免疫抑制剂(环孢素 A、硫唑嘌呤、6-巯基嘌呤等)、生物制剂(IFX 等)及粪菌移植技术、干细胞移植等。IFX 是一种抗肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 单克隆抗体,是唯一被我国批准用于治疗 IBD 的生物制剂,也被推荐用于 RUC 的治疗^[6]。中医药治疗 UC 历史悠久,疗效显著,是我国的特色优势,在 2010 世界胃肠病组织 IBD 诊断和治疗的实践指南中也被推荐使用^[7]。本研究将姜黄水煎剂灌肠联合 IFX 治疗 RUC,取得良好效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2014 年 12 月~2017 年 12 月我院消化内科收治的 80 例 RUC 患者。纳入标准:均符合《炎症性肠病诊断及治疗的共识意见(2012 年·广州)》^[1]中关于 UC 的临床表现、结肠镜检查、黏膜活检组织学检查的诊断标准,且为激素抵抗或激素依赖的患者;年龄 ≤ 65 岁;符合改良 Truelove 和 Witts 标准^[8]中度、重度标准;首次使用 IFX。排除标准:合并肠梗阻、肠穿孔、中毒性巨结肠、消化道大出血等需外科手术的情况;合并严重基础疾病,如恶性肿瘤、中重度心力衰竭、自身免疫病、多器官功能不全综合征等;合并结核感染、乙肝病毒感染及其他活动性感染;妊娠期或哺乳期女性。将所有患者按随机数字表法分为观察组及对照组,各 40 例。观察组男 27 例,女 13 例;年龄 30~65 岁,平均(36.8 \pm 11.4)岁;病程 3.2~9.5 年,平均(7.3 \pm 3.1)年;中度 32 例,重度 8 例。对照组男 25 例,女 15 例;年龄 32~64 岁,平均(37.3 \pm 10.9)岁;病程 2.8~9.6 年,平均(7.1 \pm 2.8)年;中度 33 例,重度 7 例。2 组性别、年龄、病程等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准,患者及其家属均签署知情同意书。

1.2 方法

对照组:IFX(瑞士 Cilag AG,注册证号 S20120012):在第 0、2、6 周以 5 mg/kg 剂量静脉注射 1 次诱导缓解,随后每隔 8 周给予相同剂量 1 次维持治疗。治疗过程中 IFX 剂量随体质量增长而做出相应调整。观察组在对照组基础上睡前予以姜黄(50 g)水煎 150 ml 冷却至 37 $^{\circ}$ C~40 $^{\circ}$ C 以直肠滴入法保留灌肠,每晚 1 次,配合 IFX 使用当天开始连续 7 d。22 周(即治疗 5 次)后评价疗效。

1.3 评价指标

分别记录观察组及对照组治疗前、治疗 1 次后、治疗 3 次后、治疗 5 次后的临床数据信息,包括:临床症状、内镜发现、实验室指标等。参照改良 Mayo 评分进行临床疗效判定^[9]:①临床缓解:总 Mayo 评分 ≤ 2 分且无单个分项评分 > 1 分,且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治疗应答:总 Mayo 评分从基线水平降低 $\geq 30\%$ 或 ≥ 3 分。③无效:经治疗后达不到上述标准。内镜发现采用内镜亚评分^[9](0 分-黏膜正常;1 分-黏膜红斑,血管纹理减少、轻度易脆;2 分-黏膜有接触性出血、明显红斑,血管纹理缺乏、易脆伴糜烂;3 分-黏膜有自发性出血及溃疡形成)进行评价:①黏膜愈合:内镜亚评分绝对分为 0 分或 1 分;②内镜应答:内镜亚评分相对于基线下降至少 1 分。实验室指标包括:C 反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子(TNF- α)、白细胞介素-1(IL-1)、粪便钙卫蛋白。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 21.0 软件进行统计学分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计量资料比较用 t 检验,计数资料比较用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组临床疗效比较

治疗 1 次后,2 组无患者进入临床缓解,观察组治疗应答者多于对照组($P < 0.05$);治疗 3 次后,观察组临床缓解及治疗应答者多于对照组($P < 0.05$);治疗 5 次后,观察组临床缓解及治疗应答者与对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 2 组内镜发现比较

治疗 1 次后,2 组无患者黏膜愈合,观察组内镜应答者多于对照组($P < 0.05$);治疗 3 次和 5 次后,观察组黏膜愈合者与对照组比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);观察组内镜应答者均多于对照组($P < 0.05$)。见表 2。

表1 2组临床疗效比较

例(%)

组别	例数	治疗1次后		治疗3次后		治疗5次后	
		临床缓解	治疗应答	临床缓解	治疗应答	临床缓解	治疗应答
观察组	40	0(0.00)	11(27.5) ¹⁾	15(37.5)	30(75.0) ¹⁾	19(47.5)	33(82.5)
对照组	40	0(0.00)	2(5.0)	6(15.0)	20(50.0)	18(45.0)	32(80.0)

与对照组比较,¹⁾ $P < 0.05$ 。

表2 2组内镜发现比较

例(%)

组别	例数	治疗1次后		治疗3次后		治疗5次后	
		黏膜愈合	内镜应答	黏膜愈合	内镜应答	黏膜愈合	内镜应答
观察组	40	0(0.00) ¹⁾	13(32.5) ¹⁾	15(37.5)	33(80.0) ¹⁾	18(45.0)	36(90.0) ¹⁾
对照组	40	0(0.00)	2(5.0)	14(35.0)	24(70.0)	17(42.5)	28(70.0)

与对照组比较,¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.3 2组炎症因子水平比较

2组治疗后CRP、IL-1、TNF- α 均低于治疗前($P < 0.05$);治疗前及治疗1次后,2组CRP、IL-1、TNF- α 比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗3次和5次后,观察组CRP、IL-1、TNF- α 低于对照组($P < 0.05$)。见表3。

2.4 2组粪便钙卫蛋白比较

2组治疗后粪便钙卫蛋白均低于治疗前($P < 0.05$);治疗前及治疗1次后,2组粪便钙卫蛋白比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗3次后及5次后,观察组粪便钙卫蛋白低于对照组($P < 0.05$)。见表4。

表3 2组炎症因子水平比较

 $\bar{x} \pm s$

项目	组别	例数	治疗前	治疗1次后	治疗3次后	治疗5次后
CRP/(mg·L ⁻¹)	观察组	40	47.24±9.34	28.21±5.52 ¹⁾	13.33±3.80 ¹⁾	12.32±3.68 ¹⁾
	对照组	40	45.76±7.35	29.60±6.36 ¹⁾	15.69±4.64 ¹⁾	14.29±3.00 ¹⁾
TNF- α /(ng·ml ⁻¹)	观察组	40	43.70±8.48	26.54±8.56 ¹⁾	16.15±4.39 ¹⁾	10.81±2.66 ¹⁾
	对照组	40	43.07±9.34	26.93±7.34 ¹⁾	19.33±5.83 ¹⁾	13.63±3.25 ¹⁾
IL-1/(μ g·L ⁻¹)	观察组	40	0.37±0.11	0.29±0.09 ¹⁾	0.19±0.05 ¹⁾	0.16±0.05 ¹⁾
	对照组	40	0.37±0.12	0.30±0.05 ¹⁾	0.23±0.06 ¹⁾	0.21±0.06 ¹⁾

与治疗前比较,¹⁾ $P < 0.05$ 。

表4 2组粪便钙卫蛋白比较

 μ g/g, $\bar{x} \pm s$

组别	例数	治疗前	治疗1次后	治疗3次后	治疗5次后
观察组	40	446.62±75.68	347.89±48.93 ¹⁾	213.30±35.54 ¹⁾	103.19±31.68 ¹⁾
对照组	40	464.71±59.46	337.12±49.12 ¹⁾	257.45±33.69 ¹⁾	134.51±30.01 ¹⁾

与治疗前比较,¹⁾ $P < 0.05$ 。

3 讨论

目前,RUC的发生机制及病理生理过程并未阐明,研究认为可能与巨细胞病毒(CMV)感染、基因异常、糖皮质激素受体(glucocorticoid receptor, GR)功能紊乱及各种炎性因子作用等因素有关^[5]。RUC患者往往伴有中重度腹痛、贫血、血小板增多、

低蛋白血症及广泛的结肠病变等表现,病情反复、迁延不愈,患者长期面临着癌变、结肠切除的风险^[10]。既往,西医治疗RUC的药物主要为免疫抑制剂,但免疫抑制剂不仅不良反应发生率较高,而且有相当部分的患者因不能耐受其不良反应而停止用药^[11]。随着生物制剂的应用,一些难治性的、中重度活动性

的 UC 治疗有了新的选择。

IFX 是临床应用最广泛的抗 TNF- α 单抗生物制剂,属于人鼠嵌合 IgG 单克隆抗体,主要作用机制主要为与 TNF- α 特异性结合,阻止 TNF- α 与细胞受体相互作用,降低因 TNF- α 过度产生所导致炎症反应及损伤,另外,也可诱导炎症细胞凋亡^[5]。杨俊等^[12]研究表明,IFX 可有效降低患者炎症因子水平,改善其肠道黏膜状态,治疗 UC 效果确切。贾燕等^[13]研究报道,IFX 对难治性 UC 及合并肠外表现 UC 患者均有较好的疗效,且安全性较高。Rutgeerts 等^[14]研究表明,IFX 对激素依赖或抵抗型的中-重度 UC 患者均有显著疗效。美国胃肠病学会把 IFX 作为治疗中-重度激素抵抗或激素依赖型 UC 推荐的 A 级药物并列入指南^[15]。CRP 是反应炎症活动程度的敏感指标,IL-1、TNF- α 是炎症因子,其所致的炎症反应造成肠黏膜损伤,参与 RUC 的发生、发展;粪便钙卫蛋白能很好地预测 IBD 患者黏膜愈合^[16]。本研究结果显示,治疗 5 次后,观察组与对照组临床缓解率分别为 47.5%、45.0%,治疗应答率分别为 82.5%、80.0%;黏膜愈合率分别为 45.0%、42.5%,内镜应答率分别为 90.0%、70.0%;2 组治疗后 CRP、IL-1、TNF- α 、粪便钙卫蛋白均低于治疗前。结果提示,IFX 改善临床症状,促进黏膜愈合,降低炎症因子水平,疗效确切。

中药姜黄是姜科植物姜黄的根茎,姜黄性温,味辛苦,归肝经、脾经,具有破血、行气、通经、止痛等功效。姜黄素是姜黄的主要有效成分,是一类天然酚性物质,被广泛用作色素及食品添加剂。近年来,多项研究表明^[17],姜黄素具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤、抗凝及抗微生物等药理作用,已被应用于 IBD 的治疗中。一项随机、双盲、多中心的对照试验^[18]表明,姜黄素能改善缓解期 UC 患者的临床活动指数及内镜指数,减少其复发率。Lang 等^[19]研究表明,姜黄素对轻中度 UC 患者有维持缓解的作用。姜黄素治疗 IBD 的作用机制尚未完全阐明,研究表明可能与对免疫功能的影响,抑制 NF- κ B 活化,调控细胞因子活性,增加 PPAR- γ (Peroxisome proliferator-activated receptor gamma),抑制 MAPK(Mitogen activated protein kinase)和 STAT3 信号通路等方面有关^[20]。本研究结果表明,姜黄水煎剂灌肠联合 IFX 治疗 1 次后,2 组无患者进入临床缓解,观察组治疗应答者多于对照组($P < 0.05$);治疗 3 次后,观察组临床缓解及治疗应答者多于对照组($P < 0.05$);治疗 1 次后,2 组无患者黏膜愈合,观察组内镜应答者多于对照组($P < 0.05$);治疗 3 次后及 5 次后,观察组内镜应答者均多于对照组($P < 0.05$)。

治疗 3 次后及 5 次后,观察组 CRP、IL-1、TNF- α 、粪便钙卫蛋白低于对照组($P < 0.05$)。结果提示,在联合姜黄水煎剂灌肠后,患者能更快地进入临床缓解及治疗应答,且更多的患者出现内镜应答,能更好地降低炎症指标。以上结果表明姜黄素可能从修复肠道屏障功能、调控 T 细胞活性、减少炎症因子、阻断炎症信号等多个途径发挥作用。UC 的病变部位多为直肠和乙状结肠,灌肠可使药物充分接触损伤的肠黏膜,直接作用于病灶,使药物迅速吸收,提高血药浓度;也可避开肝脏的首过效应,减少不良反应^[21]。

综上所述,姜黄水煎剂灌肠联合 IFX 治疗 RUC 能加速患者临床症状缓解,促进患者肠黏膜恢复,使炎症指标降至更低水平。传统中药与现代西医相结合,在 RUC 的治疗方面体现出一定的优势。本研究样本量较小,且观察时间短,治疗的长期疗效及复发率还有待进一步跟踪研究。

参考文献

- [1] 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,2012,17(12):763-781.
- [2] 陈建林,陈锦锋,邓健敏,等. 硫唑嘌呤合加味愈疡汤对激素依赖型溃疡性结肠炎患者激素替代的临床研究[J]. 中国中西医结合消化杂志,2016,24(4):287-289.
- [3] Faubion WA, Loftus EV, Harmsen WS, et al. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study[J]. Gastroenterology,2001,121(2):255-260.
- [4] Ho GT, Chiam P, Drummond H, et al. The efficacy of corticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: analysis of a 5-year UK inception cohort[J]. Aliment Pharmacol Ther,2006,24(2):319-330.
- [5] 刘秀艳,高文艳. 难治性溃疡性结肠炎研究进展[J]. 现代中西医结合杂志,2017,26(29):3302-3306.
- [6] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 抗肿瘤坏死因子 α 单克隆抗体治疗炎症性肠病专家共识(2017)[J]. 协和医学杂志,2017,12(8):239-243.
- [7] Bernstein CN, Fried M, Krabshuis JH, et al. World Gastroenterology Organization Practice Guidelines for the diagnosis and management of IBD in 2010[J]. Inflamm Bowel Dis,2010,16(1):112-124.
- [8] Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis: final report on a therapeutic trial[J]. Br Med J,1955,2(4947):1041-1048.
- [9] 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 溃疡性结肠炎中西医结合诊疗共识意见(2017 年)[J]. 中国中西医结合消化杂志,2017,26(2):105-111,120.
- [10] 曹倩,薛猛,雷敏. 234 例难治性溃疡性结肠炎患者临

- 床特征及治疗分析[J]. 中华消化杂志, 2011, 31(9): 577-581.
- [11] Amin J, Huang B, Yoon J, et al. Update 2014: Advances to Optimize 6-Mercaptopurine and Azathioprine to Reduce Toxicity and Improve Efficacy in the Management of IBD [J]. *Inflammatory Bowel Diseases*, 2015, 21(2): 445-452.
- [12] 杨俊, 金玉, 潘迪, 等. 英夫利昔单抗治疗溃疡性结肠炎的效果及对炎症因子水平的影响[J]. 中国医药导报, 2017, 14(15): 148-151.
- [13] 贾燕, 潘元明, 陆晓娟, 等. 英夫利昔在难治性及合并肠外表现的溃疡性结肠炎中的疗效及安全性分析[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2018, 27(5): 513-517.
- [14] Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feaganb G, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis[J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(23): 2462-2476.
- [15] Kornbluth A, Sachar DB, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee[J]. *Am J Gastroenterol*, 2010, 105(3): 501-523.
- [16] 郑静, 张铁, 韩呈武. 粪便生物标志物在炎症性肠病诊疗中的应用进展[J]. 检验医学与临床, 2018, 15(15): 2342-2346.
- [17] 王彬辉, 章文红, 张晓芬, 等. 姜黄素的药理及剂型研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2013, 31(5): 1102-1105.
- [18] Hanai H, Iida T, Takeuchi K, et al. Curcumin maintenance therapy for ulcerative colitis: randomized, multicenter, doubleblind, placebo-controlled trial [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2006, 4(12): 1502-1506.
- [19] Lang A, Salomon N, Wu JC, et al. Curcumin in combination with mesalamine induces remission in patients with mild-to-moderate ulcerative colitis in a randomized controlled trial[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2015, 13(8): 1444-1449.
- [20] 胥媚, 刘榴, 甘华田. 姜黄素治疗炎症性肠病的作用机制[J]. 成都医学院学报, 2015, 10(6): 741-743.
- [21] 张声生, 杨雪, 赵鲁卿, 等. 清热除湿中药灌肠方治疗溃疡性结肠炎近期疗效的观察[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2015, 25(6): 401-405.
- (上接第 218 页)
- [9] 屠燕钗, 黄国永, 张小妹, 等. 纤维蛋白原浓度对机采血小板聚集功能的影响[J]. 临床血液学杂志, 2010, 23(5): 580-581.
- [10] 龚志刚, 丁世芳, 李志刚. 炎症和氧化应激对内皮祖细胞动员及其功能的影响[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2013, 22(6): 552-556.
- [11] 何姗姗, 王晓燕, 赵英帅, 等. 冠心病患者冠状动脉病变程度与血清胱抑素 C 及内皮功能相关性分析[J]. 重庆医学, 2017, 46(1): 64-67.