

新加白头翁汤治疗活动期溃疡性结肠炎的 临床疗效评价*

缪志伟¹ 王晓瑜¹ 张晓光¹ 张耀辉¹ 徐艳¹

[摘要] 目的:观察新加白头翁汤联合西药对比单用西药治疗溃疡性结肠炎(UC)的临床疗效。方法:采用前瞻性队列研究。纳入活动期 UC 患者 50 例,对照组 24 例,试验组 26 例。试验组予新加白头翁汤联合西药治疗,对照组单用西药治疗,观察临床疗效。结果:与对照组比较,试验组临床缓解率 69.2% 高于对照组 37.5% ($P < 0.05$);临床有效率 84.6% 高于对照组 58.3% ($P < 0.05$),试验组黏膜愈合率为 46.2%,对照组 29.1%,2 组差异无统计学意义。在症状改善方面,试验组对腹痛和黏液脓血便症状改善更好 ($P < 0.05$),但在腹泻症状改善方面 2 组差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。在理化指标方面,治疗后试验组血沉(ESR)和粪钙卫蛋白(FCP)显著低于对照组 ($P < 0.05, P < 0.01$),但治疗后 2 组 C 反应蛋白(CRP)比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗过程中 2 组患者均未发现明显不良反应,安全性较好。结论:新加白头翁汤联合西药治疗 UC 时可起到明显的增效作用。

[关键词] 新加白头翁汤;溃疡性结肠炎;临床疗效

DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2021.02.04

[中图分类号] R574.62 **[文献标志码]** A

Clinical efficacy assessment of new Baitouweng decoction in the treatment of active ulcerative colitis

MIAO Zhiwei WANG Xiaoyu ZHANG Xiaoguang ZHANG Yaohui XU Yan

(Department of Gastroenterology, Zhangjiagang TCM Hospital Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Zhangjiagang, 215600, China)

Corresponding author: WANG Xiaoyu, E-mail: xiaou0503@163.com

Abstract Objective: To observe the clinical efficacy of new Baitouweng decoction combined with Western medicine in the treatment of ulcerative colitis(UC). **Methods:** A prospective cohort study was conducted. Fifty patients with active UC, 24 in the control group and 26 in the experimental group were included. The experimental group was treated with new Baitouweng decoction combined with Western medicine, while the control group was treated with Western medicine alone. **Results:** Compared with the control group, the clinical remission rate of

*基金项目:国家自然科学基金青年基金(No:81503536);张家港市科技支撑计划(No:ZKS1730,ZKS1839,ZKS1949)

¹南京中医药大学附属张家港医院脾胃病科(江苏张家港,215600)

通信作者:王晓瑜,E-mail:xiaou0503@163.com

- [4] Wilde B, Katsounas A. Immune Dysfunction and Albumin-Related Immunity in Liver Cirrhosis[J]. Mediators Inflamm, 2019, 2019(4):1-9.
- [5] 张静雯, 时永全, 韩英. 肝硬化的治疗进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(3):465-468.
- [6] Ozcelik F. The association of bile acids and adrenomedullin, which can lead to hyperdynamic circulation in cirrhosis[J]. Europ J Gastroenterol Hepatol, 2019, 31(1):141.
- [7] 吴继雄, 邓亚芳, 方亮, 等. 双歧三联活菌联合乳果糖治疗肝硬化肠源性内毒素血症的疗效及其对肝功能和凝血功能的影响[J]. 疑难病杂志, 2016, 15(5):453-455, 459.
- [8] Butterworth, Roger F. Hepatic Encephalopathy in Cirrhosis: Pathology and Pathophysiology [J]. Drugs, 2019, (3):1-5.
- [9] 肖丹, 贾业贵. 双歧三联活菌辅助治疗对肝硬化患者肠道菌群、血浆内毒素及肠黏膜屏障功能的影响[J]. 药物流行病学杂志, 2016, 25(6):339-341, 353.
- [10] Inka M, Miguel AR, Ana de H, et al. Outcomes of Bariatric Surgery in Patients with Cirrhosis[J]. Obesity Surgery, 2019, 29(2):585-592.
- [11] 孙永强. 原发性胆汁性肝硬化的机制研究及愈肝方联合熊去氧胆酸的疗效评价[D]. 西安:第四军医大学, 2014.
- [12] 任晓丽. 维生素 D 联合熊去氧胆酸治疗原发性胆汁性肝硬化的疗效分析:回顾性临床研究[D]. 西安:第四军医大学, 2015.
- [13] 毛辉, 李海强. 血清降钙素原与 C-反应蛋白联合检测在肝硬化并肺部感染患者中的诊断价值[J]. 标记免疫分析与临床, 2016, 23(12):1446-1449.
- [14] 郭锐, 覃进. 随机对照试验研究熊去氧胆酸治疗原发性胆汁性肝硬化患者的疗效及安全性[J]. 实用肝脏病杂志, 2017, 20(1):109-110.
- [15] 王立, 盛吉芳, 郑春华, 等. 血清降钙素原与内毒素对肝硬化患者腹水感染的诊断分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(1):43-45.

(收稿日期:2020-04-03)

the experimental group was 69.2%, which was higher than 37.5% of the control group ($P < 0.05$); The clinical effective rate of 84.6% was higher than 58.3% of the control group ($P < 0.05$); The mucosal healing rate of the experimental group was 46.2%, which was 29.1% of the control group. In terms of symptom improvement, the experimental group had better improvement on abdominal pain and bloody mucus ($P < 0.05$), but there was no significant difference in the improvement of diarrhea ($P > 0.05$). In terms of physical and chemical indexes, ESR and FCP in the experimental group were significantly lower than those in the control group after treatment ($P < 0.05$, $P < 0.01$), but there was no significant difference in CRP between the two groups after treatment ($P > 0.05$). During the treatment, no obvious adverse reactions were found in the two groups, and the safety was good. **Conclusion:** New Baitouweng decoction combined with western medicine can play a significant synergistic effect in the treatment of UC.

Key words new Baitouweng decoction; ulcerative colitis; clinical efficacy

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 是一种难治性疾病, 发病率正逐年增高。UC 的治疗目标是快速诱导病情缓解并维持缓解, 目前常用的治疗方法有 5-氨基水杨酸、硫唑嘌呤、类固醇激素、抗 TNF- α 单克隆抗体等^[1], 虽然取得了一定的疗效, 但其临床缓解率仍有待提高。另外, 部分患者对激素产生依赖或抵抗, 长期使用免疫抑制剂增加了感染和肿瘤的风险, 对常规治疗无反应的患者可选择抗 TNF- α 生物制剂, 但其价格昂贵, 应用尚未普及, 部分 UC 患者预后不佳最终采取手术, 生活质量受到严重影响^[2]。所以, 如何进一步提高 UC 的临床疗效, 在治疗过程中减少激素需求、抵抗及依赖, 防止并发症, 降低手术率, 一直是国内外学者研究的重点。

中医对 UC 的认识源远流长, 大量医籍记载了本病的类似病症, UC 属于中医“久痢”“肠风”“脏毒”等范畴。中医药治疗 UC 具有疗效稳定, 不良反应少, 价格低廉等特点。近年来多项研究已经证明, 在采用西药常规治疗的基础上结合中医药治疗 UC, 在诱导缓解、提高应答率, 预防复发方面有显著的优势。国内专家认为, 中医药是治疗 UC 不可忽视的一种方法^[3-4]。我们参考相关文献, 并在前期的临床工作中积累了经验, 主张从“瘀、毒”论治^[5], 采用新加白头翁汤联合西药治疗活动期 UC, 取得了显著的临床效果。药用: 白头翁、血见愁、黄连、黄柏、秦皮、赤白芍、炒当归、地榆、仙鹤草、煨木香和生甘草。以清热解毒、凉血活血立法, 符合 UC 的中医病机特点。本研究通过观察新加白头翁汤联合西药对比单用西药治疗 UC 的验证其临床疗效, 为中西医结合治疗 UC 提供新方法。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究采用前瞻性队列研究, 阳性对照设计, 不设盲法。总病例数 50 例, 试验组予新加白头翁汤联合西药治疗, 对照组单用西药治疗。患者自愿入组, 非随机方式。共收集 2019 年 6 月—2020 年 6 月在我院消化科就诊的 UC 活动期患者, 共 50 例, 对照组 24 例, 试验组 26 例。对照组中男性占

45.8%, 女性占 54.2%, 平均年龄 (42.7 ± 11.9) 岁, 平均病程 (6.3 ± 3.5) 年; 试验组中男性占 57.7%, 女性占 42.3%, 平均年龄 (40.2 ± 9.9) 岁, 平均病程 (5.8 ± 2.7) 年, 经 χ^2 检验, 2 组性别、年龄、病程分布比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组制定的《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见 (2018 年·北京)》^[1] 进行诊断, 且 Mayo 评分 ≥ 3 。

1.2.2 中医诊断标准 参照 2017 年中华中医药学会脾胃病分会制定的《溃疡性结肠炎中医诊疗专家共识意见 (2017 年)》、国家食品药品监督管理局《中药新药临床研究指导原则》及周仲瑛主编的第 7 版《中医内科学》制定^[6-9]。

大肠热毒证主症: ①腹痛, 腹泻, 便下脓血量多; ②舌质红绛, 苔黄腻或黄燥。次症: ①肛门灼热; ②里急后重; ③身热或壮热口渴, 小便短赤; ④口干口苦; ⑤脉滑数。具主症 2 项, 次症 2 项, 即可诊断。

1.3 纳入及排除标准

1.3.1 纳入标准 ①符合西医 UC 活动期诊断标准; ②中医辨证符合大肠热毒证; ③受试者年龄为 18~70 岁, 性别不限; ④患者知情并同意。

1.3.2 排除标准 ①不符合 UC 活动期或大肠热毒证诊断标准; ②妊娠或哺乳期妇女; ③过敏体质及对多种药物过敏者; ④合并肝、肾、造血系统、内分泌系统等严重原发性疾病及精神病患者; ⑤参加其他药物临床研究的患者。

1.4 方法

对照组方案参考《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见 (2018 年·北京)》^[1] 制定, 予美沙拉嗪 4 g/d 口服, 病情缓解后予 2~3 g/d 维持。

试验组在对照组治疗方案基础上采用新加白头翁汤: 白头翁 10 g, 血见愁 15 g, 黄连 3 g, 黄柏 10 g, 秦皮 15 g, 赤白芍各 15 g, 炒当归 10 g, 紫草

15 g,地榆 10 g,仙鹤草 30 g,煨木香 10 g,生甘草 5 g。每日 1 剂,分 2 次服用。并根据病情变化情况随证加减:如便血量多,加紫草 15 g,荆芥 10 g。如伴发热,可加金银花 20 g,连翘 15 g。如腹痛较甚,加乌药 10 g,制香附 10 g。如大便次数多,加乌梅 10 g,诃子 10 g。如便血消失,去白头翁、血见愁、地榆,加炙黄芪 15 g,白术 12 g,炒山药 20 g。

2 组患者疗程均为 3 个月。

1.5 观察指标

观察 2 组患者治疗前后症状积分、肠镜+黏膜组织活检、Mayo 评分、血沉(ESR)、C-反应蛋白(CRP)、粪钙卫蛋白(FCP)、血常规、尿常规、粪常规、心电图、肝功能、肾功能。

1.6 疗效指标

主要疗效指标:①临床缓解率;②临床有效率;③黏膜愈合率。次要疗效指标:①主要症状积分;②中医证候疗效;③相关理化指标(ESR、CRP、FCP)。

1.7 疗效评价标准

1.7.1 主要疗效指标 ①临床缓解:总 Mayo 评分 ≤ 2 分且无单个分项评分 > 1 分。②临床有效:总 Mayo 评分相对于基线值的降幅 $\geq 30\%$ 及 ≥ 3 分,而且便血的分项评分降幅 ≥ 1 分或该分项评分为 0 分或 1 分。③黏膜愈合:改良 Mayo 评分中,内镜发现评分的绝对分为 0 分或 1 分。黏膜愈合率=黏膜愈合例数/总例数 $\times 100\%$ 。

1.7.2 次要疗效指标 ①主要症状积分疗效标准:对主要症状进行积分,积分标准见表 2(参照 2002 年《中药新药临床指导原则》中“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”制定^[7])。所有症状分为无、轻、中、重 4 级,分别记 0、2、4、6 分,在次症分别及 0、1、2、3 分。然后按尼莫地平法判定疗效指数。②相关理化指标:对比患者治疗前后 ESR、CRP、FCP 评分等指标的变化情况,可帮助判断病情活动程度。

1.7.3 安全性指标 通过观察血、尿常规、大便常规、心电图、ALT、BUN、Scr 等指标变化情况,判断患者是否出现不良反应以及并发症。

1.8 统计学处理

将 CRF 表数据资料用 Excel 数据库录入整理,用 SPSS Statistics 22.0 统计软件进行分析。定性资料以例(%)描述,采用 χ^2 检验、Fisher 精确概率法、Wilcoxon 秩和检验;定量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 描述,符合正态分布的使用 Student's t-test(组间进行方差齐性检验,方差不齐时选用 Welch's t-test),不符合正态分布用 Wilcoxon 秩和检验。等级资料采用 wilcoxon 秩和检验。采用双侧检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 主要疗效指标

对照组临床缓解 9 例,有效 14 例,缓解率为 37.5%,有效率为 58.3%;试验组临床缓解 18 例,有效 22 例,缓解率为 69.2%,有效率为 84.6%。临床缓解率和临床有效率优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

对照组黏膜愈合 7 例,黏膜愈合率 29.2%;试验组黏膜愈合 12 例,黏膜愈合率 46.2%。2 组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 次要疗效指标

2.2.1 主要症状比较 治疗前,2 组腹痛、腹泻、黏液脓血便积分经秩和检验差异无统计学意义,具有可比性。治疗后,2 组均较治疗前下降($P < 0.01$),但试验组腹痛症状及黏液脓血便症状改善比对照组好,差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 1。

2.2.2 相关理化指标比较 治疗前,2 组 ESR、CRP、FCP 比较差异无统计学意义,具有可比性。治疗后试验组 ESR 和 FCP 显著低于对照组($P < 0.05$),治疗后 2 组 CRP 比较,差异无统计学意义,见表 2。

表 1 主要症状积分比较

分, $\bar{x} \pm s$

组别	例数	腹痛		腹泻		黏液脓血便	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	24	4.8 \pm 1.2	2.6 \pm 1.4 ¹⁾	4.8 \pm 1.4	2.6 \pm 1.7 ¹⁾	4.8 \pm 1.4	2.6 \pm 1.7 ¹⁾
试验组	26	4.2 \pm 1.1	1.1 \pm 1.1 ¹⁾²⁾	5.1 \pm 1.1	2.2 \pm 1.6 ¹⁾	5.1 \pm 1.1	2.2 \pm 1.6 ¹⁾²⁾

与同组治疗前比较,¹⁾ $P < 0.01$;与对照组比较,²⁾ $P < 0.01$ 。

表 2 理化指标比较

$\bar{x} \pm s$

组别	例数	ESR/(mm \cdot L ⁻¹)		CRP/(mg \cdot L ⁻¹)		FCP/(μ g \cdot g ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	24	10.5 \pm 7.7	9.1 \pm 5.6 ¹⁾	12.2 \pm 7.6	3.5 \pm 2.0 ¹⁾	446.9 \pm 462.8	29.4 \pm 19.9 ¹⁾
试验组	26	11.1 \pm 6.0	6.5 \pm 2.8 ¹⁾²⁾	11.4 \pm 7.1	3.6 \pm 2.4 ¹⁾	458.9 \pm 364.8	15.0 \pm 10.1 ¹⁾²⁾

与同组治疗前比较,¹⁾ $P < 0.05$;与对照组比较,²⁾ $P < 0.05$ 。

2.3 安全性评价

治疗过程中,对血常规、尿常规、心电图、肝肾功能等指标进行观察,2组患者均未出现明显不良反应和并发症。

3 讨论

UC的发病机制仍不十分明确,目前认为与免疫失调、肠道菌群改变、遗传易感性和环境因素有关。中医认为,本病是在先天禀赋不足,脾胃功能不健基础上感受湿热之邪,或外感寒湿,郁而化热,或由饮食不节,恣食肥甘油腻,辛辣厚味,酿生湿热,湿热内蕴肠腑,气滞血瘀,脂膜血络受损,血败肉腐为疡,故大便见有脓血,或纯为血便。该病缠绵难愈,久病入络,化火酿毒,入营动血,甚者可出现大量便血、发热,甚则内陷心营,有神昏痉厥,内闭外脱之变。“瘀”和“毒”是活动期UC的病机特点。活动期UC主症多有腹痛、脓血便和发热,为大肠热毒表现。腹痛者痛处不移,时而发作,便血者多有血块,色鲜红或暗红,符合血瘀表现。所以活动期UC辨证应抓住“热毒”和“瘀血”2个关键病理因素,治疗时不仅要清热而且要解毒,不仅要治气,更要凉血散瘀。《伤寒论》有云:“热重下利者,白头翁汤主之”。故我们以白头翁汤为主方清热解毒,并结合芍药汤,取“行血则便脓自愈”之意,加入凉血活血之品,组成新加白头翁汤。药用:白头翁、血见愁、黄连、黄柏、秦皮、赤白芍、炒当归、地榆、仙鹤草、煨木香和生甘草。以清热解毒、凉血活血立法,符合UC的中医病机特点。

白头翁汤的功效是清热解毒兼凉血^[10]。江昂在《医方集解》中云:“白头翁苦寒能入阳明血分,而凉血止痢;秦皮苦寒性涩,能凉肝益肾而固下焦;黄连凉心清肝,黄柏泻火补水,并能燥湿止痢而厚肠,取寒能胜热,苦能坚肾,涩能断下也。”新加白头翁汤是在白头翁汤的基础上加入了血见愁、赤白芍、炒当归、地榆、仙鹤草、煨木香、生甘草。血见愁别名铁苋菜,是南方民间野菜品种之一,全草可入药,具有清热解毒、利湿止血的功效。赤白芍、当归、仙鹤草、地榆能凉血活血,止血而不留瘀。煨木香、生甘草调气和中。全方共收清热解毒、活血止痢之功。

我们通过此次对照试验发现,新加白头翁汤联

合西药治疗的UC患者与单用西药的患者相比,临床缓解率更高,临床有效率更高,腹痛和黏液脓血便症状改善更好,对ESR和FCP的降低更显著,但在黏膜愈合率和腹泻症状和CRP的改善方面两者比较,差异无统计学意义。治疗过程中2组患者均未发现明显不良反应和并发症,说明该方案安全性较好。但本研究尚有一些不足之处。首先,本次研究纳入病例数量偏少,可能会降低统计效应,带来偏倚风险。其次,本研究随访的时间仍不够长,无法评判远期疗效,有待在未来的研究中改进。

总之,通过研究我们发现新加白头翁汤联合西药是活动期UC是理想的治疗方案,值得临床推广。

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(2018年·北京)[J]. 中国实用内科杂志,2018,38(9):796-813.
- [2] Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, et al. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 2: current management[J]. J Crohns Colitis, 11(7):769-784.
- [3] 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.
- [4] 王新月,王建云. 溃疡性结肠炎中医药治疗的关键问题与优势对策[J]. 中华中医药杂志,2012,27(2):263-267.
- [5] 缪志伟,叶柏. 从瘀毒论治溃疡性结肠炎临证心得[J]. 江苏中医药,2019,51(11):44-46.
- [6] 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]. 中华中医药杂志,2017,32(8):3585-3589.
- [7] 郑筱萸. 中药新药临床指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002.
- [8] 周仲瑛. 中医内科学[M]. 北京:中国中医药出版社,2007.
- [9] 李军祥,陈詒. 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,2018,26(2):105-111.
- [10] 李鹏帆,罗月,顾思臻,等. 基于网络药理学探讨白头翁汤治疗溃疡性结肠炎的作用机制[J]. 中国中西医结合消化杂志,2020,28(7):527-533.

(收稿日期:2020-11-07)