

老年性溃疡性结肠炎患者临床特征及中医证型分布研究

石裕¹ 卢璐¹

【摘要】 目的:分析老年性溃疡性结肠炎(UC)患者的临床类型、疾病活动度、既往用药及中医证型分布。**方法:**收集 2018 年 8 月—2021 年 7 月在上海中医药大学附属龙华医院脾胃病科住院及门诊治疗的 UC 患者共 302 例,运用临床流行病学研究方法,分别采集患者的性别、年龄、病程、临床发病类型、疾病活动度、病变范围、内镜下评分、既往用药情况及中医证型分布等信息,分析比较老年 UC 的临床特征。**结果:**302 例患者中,≥60 岁患者共 87 例,占总人数的 28.81%;其中 60 岁前确诊者 68 例,≥60 岁确诊者 19 例,分别占老年 UC 的 78.16% 和 21.84%。临床发病类型中,初发型老年患者仅 1 例,占总人数 0.33%。慢性复发型老年患者 86 例,占总人数 28.48%。属重度活动期的老年患者 1 例,占总人数 0.33%,而轻中度活动期老年患者共 72 例,占总人数 23.84%。病变属 E1~E2 的老年患者共 78 例,占总人数 25.83%;病变属 E3 的老年患者 9 例,占总人数 2.98%。回顾患者既往 2 年内用药发现口服或局部应用 5-ASA 的老年患者 61 例,占总人数的 20.20%;静脉或口服激素的老年患者 3 例,占总人数 0.99%。使用硫唑嘌呤的老年患者 1 例,占总人数 0.33%。应用生物制剂的老年患者 5 例,占总人数 1.66%。中药或中成药在老年患者中被更多地采用,共有 46 例,占总人数的 15.23%。在所纳入的老年患者中中医辨证属脾虚湿蕴证者 23 例,占老年患者 26.44%,其次分别为脾肾阳虚证及肝郁脾虚证。通过中医分型与患者病程及疾病活动度的相关性分析表明,患者的证型分布主要与疾病活动度相关,而与病程长短无关。**结论:**老年性 UC 主要以左半结肠型为主,活动期患者多为轻中度。5-ASA 是老年性 UC 最常用的药物。老年 UC 患者的中医证型分布,脾虚湿蕴证者最多,其次分别为脾肾阳虚证及肝郁脾虚证,与患者的疾病特点相吻合。

【关键词】 溃疡性结肠炎;老年;临床特征;中医证型

DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2022.05.12

【中图分类号】 R574.62 **【文献标志码】** A

Clinical characteristics and TCM syndrome distribution of elderly patients with ulcerative colitis

SHI Yu LU Lu

(Department of Gastroenterology, Longhua Hospital, Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai, 200032, China)

Corresponding author: LU Lu, E-mail: olinalu@hotmail.com

Abstract Objective: To analyze the clinical type, disease activity severity, previous medication and TCM syndrome distribution of elderly patients with ulcerative colitis. **Methods:** A total of 302 inpatients and outpatients with ulcerative colitis treated in the Department of Gastroenterology, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine from August 2018 to July 2021 were collected. Using the method of clinical epidemiological research, the gender collecting, age, course of disease, type of clinical onset, degree of disease activity, lesion scope, endoscopic score, previous medication were analyzed and the clinical characteristics of UC in elderly patients were compared. **Results:** Among the 302 patients, there were 87 patients aged 60 or older, accounting for 28.81% of the total. Among them, 68 cases were diagnosed before the age of 60 and 19 cases were diagnosed at or above the age of 60, accounting for 78.16% and 21.84% of the elderly UC respectively. Among the clinical incidence types, there was only 1 case of newly diagnosed elderly patient, accounting for 0.33% of the total. There were 86 elderly patients with chronic relapse, accounting for 28.48% of the total. There was one elderly patient in severe active phase, while there were 72 patients in mild to moderate active phase, accounting for 23.84% of the total. There were 78 elderly patients with E1-E2 lesions, accounting for 25.83%. There were 9 elderly patients with E3, accounting for 2.98% of the total. In the past two years, 61 elderly patients with oral or local application of 5-ASA were found, accounting for 20.20%; There were 3 elderly patients with intravenous or oral hormones, accounting for 0.99% of the total. One elderly patient used azathioprine, accounting for 0.33% of

¹上海中医药大学附属龙华医院脾胃病科(上海,200032)

通信作者:卢璐,E-mail:olinalu@hotmail.com

the total. There were 5 elderly patients using biological agents, accounting for 1.66% of the total. Traditional Chinese Medicine is commonly used in elderly patients, a total of 46 cases, accounting for 15.23% of the total number. Among the included elderly patients, 23 cases belonged to spleen deficiency and dampness accumulation syndrome according to TCM syndrome differentiation, accounting for 26.44% of elderly patients, followed by spleen and kidney yang deficiency syndrome and liver depression and spleen deficiency syndrome respectively. Through the correlation analysis between TCM classification and patients' course of disease and disease activity, it shows that the distribution of syndrome types is mainly related to disease activity, but not to the length of disease course. **Conclusion:** Elderly patients with ulcerative colitis were mainly left colon lesions, and most patients in active showed mild to moderate symptoms. 5-ASA was the most used drug for elderly patients. The distribution of TCM syndrome types of elderly UC patients was spleen deficiency and dampness accumulation syndrome, followed by spleen and kidney yang deficiency syndrome and liver depression and spleen deficiency syndrome, which is consistent with the disease characteristics of patients.

Key words ulcerative colitis; elderly patient; clinical characteristics; TCM syndrome distribution

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是指一种主要局限于结直肠的非特异性炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)。临床以腹痛、腹泻、黏液脓血便及发热为主要表现。UC的诊断主要依据临床表现、内镜和病理组织学进行综合分析。大部分的UC患者在20~40岁的年龄段内被诊断,但仍有大约15%的患者在60岁以后方才确诊^[1]。同时,随着全球人口老龄化,年轻时即被诊断的UC患者因为年龄增长,终使老年UC患者逐渐增多。与青年期发生的UC相比,老年UC不仅有其特殊的临床特征,并且由于常常伴有其他合并疾病和较高的药物不良反应率,使老年UC患者的总体住院率和死亡风险增高。所以探索老年UC患者的病程特点,对于治疗的优化管理尤为重要。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集2018年8月—2021年7月在上海中医药大学附属龙华医院脾胃病科住院及门诊治疗的UC患者共302例,年龄15~78岁。所有病例具备完整的门诊或住院病历,参照《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012年·广州)》^[2]进行诊断。入组患者需排除各系统恶性肿瘤及严重心、脑、肺、肝、肾疾病。

1.2 观察指标

运用临床流行病学研究方法,分别采集患者的性别、年龄、病程、临床发病类型、疾病活动程度、病变范围、内镜下评分、既往用药情况、中医证型分布等信息,分析比较老年UC的临床特征。

1.2.1 临床类型 临床类型分为初发型、慢性复发型^[3]。

1.2.2 疾病活动严重程度 本课题组采用改良Truelove-Witts疾病严重程度分型标准^[4]将UC分为活动期和缓解期;采用改良Mayo评分^[5],将活动期UC按严重程度分为轻、中、重度。该评分根据患者排便次数、便血情况、内镜下表现以及医师的总体评价,分别赋值0~3分,总分≤2分为缓

解期;3~5分为轻度活动;6~10分为中度活动;11~12为重度活动。参照2005年蒙特利尔分类法^[6]确定肠道病变范围,分别为直肠型(E1)、左半结肠型(E2)、广泛结肠型(E3)。

1.2.3 既往用药情况 目前应用于UC的药物主要有氨基水杨酸制剂(5-ASA)、糖皮质激素、免疫调节剂、生物制剂,可以单药治疗或联合应用。大部分来我院就诊的UC患者愿意同时接受中医药治疗。本研究回顾了患者近2年内用药情况。

1.2.4 中医证型辨证标准 UC中医证型参照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》^[7]。包括大肠湿热证、热毒炽盛证、脾虚湿蕴证、寒热错杂证、肝郁脾虚证、脾肾阳虚证、阴血亏虚证。

1.3 统计学方法

应用Graphpad Prism 9.0进行统计学分析。符合正态分布的连续性资料,采用 $\bar{X} \pm S$ 表示,不符合正态分布的,采用中位数 $M(P_{25}, P_{75})$ 描述;等级资料采用非参数检验;各种率的比较采用 χ^2 检验和秩和检验,平均值用 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象的临床情况

2.1.1 UC患者年龄分布情况 302例患者中,年龄分布为15~78岁,平均(42.13 ± 13.0)岁,其中≥60岁患者共87例,占总人数的28.8%。其中60岁前确诊者68例,≥60岁确诊者19例,分别占老年UC的78.2%和21.8%。见表1。

表1 UC患者年龄分布情况

性别	年龄/岁			
	<20	20~59	60~69	70~79
男性	12	98	39	7
女性	6	99	36	5
总计	18	197	75	12

2.1.2 UC 患者病程情况 302 例 UC 患者中,病程最短者<1 年,最长者>30 年,将病程分为以下 4 个时段。老年患者中病程≤3 年者 4 例,4~7 年者 21 例,8~11 年者 31 例,>11 年者 45 例。见表 2。

表 2 UC 患者病程情况 例(%)

病史/年	年龄/岁		
	<60	60~69	70~79
≤3	28(9.27)	4(1.32)	0
4~7	121(40.07)	18(5.96)	3(0.99)
8~11	34(11.26)	22(7.28)	9(2.98)
>11	18(5.96)	29(9.60)	16(5.30)

2.1.3 UC 患者临床发病类型 302 例患者中,初发型老年患者仅 1 例,占总人数 0.33%。慢性复发型老年患者 86 例,占总人数 28.47%。见表 3。

表 3 UC 患者临床发病类型 例(%)

临床发病类型	年龄/岁		
	<60	60~69	70~79
初发型	12(3.97)	1(0.33)	0
慢性复发型	203(67.22)	74(24.50)	12(3.97)

2.1.4 UC 患者病变范围 302 例患者中,病变属 E1~E2 的老年患者共 78 例,占总人数 25.83%。病变属 E3 的老年患者 9 例,占总人数 2.98%。病变属 E1~E2 的青中年患者共 128 例,占总人数 42.38%。病变属 E3 的青中年患者有 87 例,占总人数的 28.81%。见表 4。

表 4 UC 患者病变范围 例(%)

病变范围	年龄/岁		
	<60	60~69	70~79
E1	31(10.26)	13(4.30)	9(2.98)
E2	97(32.12)	53(17.54)	3(0.99)
E3	87(28.81)	9(2.98)	0

2.1.5 UC 患者疾病活动度 302 例患者中,属重度活动期的老年患者 1 例,而轻中度活动期老年患者共 72 例,占总人数 23.84%,缓解期患者 14 例,占总人数 4.64%。而在中青年患者中,重度活动期患者有 36 例,占总人数 11.92%,轻中度活动期患者 150 例,占总人数 49.67%,缓解期患者 29 例,占总人数 9.60%。见表 5。

2.1.6 UC 患者既往用药情况 本研究纳入的患者中,部分患者有合并用药情况,其中口服或局部应用 5-氨基水杨酸(5-aminosalicylic acid,5-ASA)的青中年患者 197 例,占总人数的 65.23%;老年患

者 61 例,占总人数的 20.20%;静脉或口服激素的青中年患者 44 例,占总人数 14.57%;老年患者 3 例,均<70 岁,占总人数 0.99%。使用硫唑嘌呤的青中年患者 12 例,占总人数 3.97%;老年患者 1 例,<70 岁,占总人数 0.33%。共 33 例青中年患者应用英夫利西单抗(infliximab,IFX),占总人数 10.93%;老年患者 5 例,均<70 岁,占总人数 1.66%。中药或中成药被更多老年患者采用,共有 46 例,占总人数的 15.23%;青中年患者 59 例,占总人数 19.54%。见表 6。

表 5 UC 患者疾病活动度 例(%)

疾病活动度	年龄/岁		
	<60	60~69	70~79
缓解期	29(9.60)	6(1.99)	8(2.65)
轻度	62(20.53)	32(10.59)	3(0.99)
中度	88(29.13)	36(11.92)	1(0.33)
重度	36(11.92)	1(0.33)	0

表 6 UC 患者既往用药情况 例(%)

药物使用	年龄/岁		
	<60	60~69	70~79
5-ASA	197(65.23)	54(17.88)	7(2.32)
糖皮质激素	44(14.57)	3(0.99)	0
硫唑嘌呤	12(3.97)	1(0.33)	0
IFX	33(10.93)	5(1.66)	0
中药/中成药	59(19.54)	38(12.58)	8(2.65)

2.2 UC 患者中医证型分布情况

2.2.1 UC 患者中医基本证型分布 在所纳入的青中年患者中证属脾虚湿蕴证的患者最多,共 104 例,占总人数 34.43%,其次为大肠湿热证,共 69 例,占总人数 22.84%;在老年患者中脾虚湿蕴证者 23 例,占总人数 7.62%,占老年患者的 26.44%。其次分别为脾肾阳虚证及肝郁脾虚证。见表 7。

表 7 UC 患者中医证型分布 例(%)

中医证型	年龄/岁		
	<60	60~69	70~79
热毒炽盛	6(1.99)	1(0.33)	0
大肠湿热	69(22.84)	9(2.98)	0
脾虚湿蕴	104(34.43)	21(6.95)	2(0.66)
寒热错杂	8(2.65)	11(3.64)	1(0.33)
肝郁脾虚	25(8.28)	14(4.64)	3(0.99)
脾肾阳虚	2(0.66)	14(4.64)	4(1.32)
阴血亏虚	1(0.33)	5(1.66)	2(0.66)

2.2.2 UC患者中医证型分布与病程的关系 采用秩和检验,比较UC患者中医证型分布与病程的关系,差异无统计学意义($P=0.16$),表明患者的病程与中医证型分布无相关性。见表8。

表8 UC患者中医证型分布与病程的关系 例

病史/年	热毒 炽盛	大肠 湿热	脾虚 湿蕴	寒热 错杂	肝郁 脾虚	脾肾 阳虚	阴血 亏虚
≤3	5	6	11	0	9	1	0
4~7	1	63	59	1	16	1	1
8~11	1	3	31	12	9	7	2
>11	0	6	26	7	8	11	5

2.2.3 UC患者中医证型分布与临床发病类型的关系 采用秩和检验, $P=0.00$,表明不同疾病分期患者中医证型分布差异有统计学意义。见表9。

表9 UC患者中医证型分布与临床发病类型的关系 例

临床发 病类型	热毒 炽盛	大肠 湿热	脾虚 湿蕴	寒热 错杂	肝郁 脾虚	脾肾 阳虚	阴血 亏虚
缓解期	0	0	33	5	23	16	6
活动期	7	78	94	15	19	4	2

3 讨论

随着IBD发病率的上升^[8]以及我国人口老龄化,老年IBD的患者数量逐渐增多。目前将60岁或以上发病的患者定义为老年性IBD。鉴于当前大部分的临床研究都将老年患者剔除,所以关于老年IBD的临床研究较少。中国香港的一项研究结果显示,老年UC发病率在1991—2010年间增长了13%,而2010年后,60岁以后新诊断的UC患者占比从10年前的10.4%增加至21.6%^[9]。

老年IBD无论是起病情况或是临床特征均有别于中青年患者,其诊断和管理更具挑战性。在诊断前他们往往需要经历更多的鉴别诊断,常导致误诊或诊断延迟^[10]。许多在老年患者中常见的肠道疾病,如缺血性肠病、憩室炎、非甾体抗炎药相关性肠病、显微镜下肠炎以及其他感染性肠炎(包括艰难梭状芽孢杆菌感染、巨细胞病毒感染、EB病毒感染),其临床表现与IBD相似,需要仔细甄别和排除^[11]。

本研究纳入的老年性UC患者中,68例于60岁前确诊,≥60岁确诊者19例,分别占老年UC的78.2%和21.8%。临床类型上初发型老年患者仅1例,慢性复发型老年患者86例,占总人数28.47%。病变属E1~E2的老年患者共78例,占总人数25.83%。病变属E3的老年患者9例,占总人数2.98%。属重度活动期的老年患者1例,而

轻中度活动期患者共72例,占总人数23.84%。可见老年性UC主要以左半结肠型为主,处活动期患者也以轻中度为主。

由于老年UC患者往往合并有较多基础疾病,需要同时服用多种药物,所以UC治疗药物的选择具有一定挑战性。5-ASA是老年性UC最常用的药物,本研究中有61例老年患者接受口服或局部应用5-ASA,占总人数的20.20%。本研究中使用糖皮质激素、免疫抑制剂和生物制剂的老年性UC分别为3例、1例、5例,分别占总人数0.99%、0.33%和1.66%。目前的研究结果认为老年UC患者长期应用糖皮质激素会显著增加骨质疏松、严重感染的发生率,并且使原有的高血压病、糖尿病等慢性疾病难以控制,而硫唑嘌呤类药物会增加老年患者淋巴增殖性疾病的发生风险^[12]。同样,生物制剂,特别是英夫利西单抗(IFX),会显著增加老年患者机会性感染、恶性肿瘤和死亡的发生率^[13]。2021年维得利珠单抗(vedolizumab,VDZ)在国内上市,作为一种新型肠道选择性单克隆抗体药物,可特异性结合 $\alpha4\beta7$ 整合素,阻止炎症细胞迁移到肠道,抑制肠道炎症反应,有较好的临床疗效和安全性。美国VICTORY联盟的真实世界研究表明,与接受IFX单药治疗的患者相比,接受VDZ治疗的患者发生严重感染和严重不良事件的比率更低^[14]。VDZ将成为老年UC患者生物制剂的更优选择。鉴于以上研究结果,对老年UC患者药物治疗的选择应结合患者全身情况充分考虑利弊,并给予严密的监测。

中医中药或能成为改善老年UC患者病程、维持缓解、减少复发的有力手段。本研究对老年UC患者的中医证型分布分析后发现,脾虚湿蕴证者最多,其次分别为脾肾阳虚证及肝郁脾虚证。通过中医分型与患者病程及疾病活动度的相关性分析表明,患者的证型分布主要与疾病活动度相关,而与病程长短无关。老年UC患者多为久病反复,迁延日久,故病机以本虚标实为主。《黄帝内经·素问·示从容论》云:“年长则求之于腑”。清代黄元御则解释为:“年长者,肠胃日弱,容纳少而传化迟,腑病为多,故求之于腑。”此“腑”即表示胃肠,与脾相关。脾为后天之本,主运化,脾虚湿蕴证则是因为脾虚引起患者体内水液代谢运行失常,进而出现腹泻等湿盛的情况。亦如《景岳全书·泄泻》云:“泄泻之本,无不由于脾胃……脾与胃受伤,则水反为湿,谷反为滞,精华之气不能输化,乃至合污下降,而泻痢作矣。”饮食不节、寒热不调,损伤脾胃,生湿成痰,痰浊日久化热,湿热内生,与气血相搏终使肠道传导失司,化腐成脓,血脉损阻,而见下痢赤白脓血。近年来通过对一些经方验方的药理学研究发现,中药能通过多通路多靶点治疗UC,并且

UC 中医证型的分布与患者的病变范围及疾病严重程度具有相关性^[15-18],表现为 E1 型以脾虚湿蕴证为主,E2 型以肝郁脾虚证、脾肾阳虚证为主,而 E3 型以脾肾阳虚证为主。轻度患者以大肠湿热为主,中度患者以脾虚湿热、肝郁脾虚为主,重度则以热毒炽盛为主,与本次研究结果相符。亦有学者将 UC 患者的中医证型分布与患者肠镜的相关性进行研究,结果表明两者间存在较强的相关性,不同的证型常有对应的肠道黏膜损伤情况,以此展开辨证论治或能有效缓解肠道损伤^[19]。

由于饮食习惯的西化,我国 UC 的发病率正逐年增长,我们对疾病的认识和治疗手段也在不断升级,但老年 UC 群体却常常受到忽略。他们的治疗需要绝对的个体化,不仅要考虑到患者的疾病类型、严重程度以及伴发疾病,还应当考虑患者的长期预后和不良事件发生,权衡利弊,让患者最大程度获益。由于受到地域或中医院的限制,本研究所纳入的老年患者样本量相对较少,后期将开展多中心病例收集,以提高研究结果的深度和可信度。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Sturm A, Maaser C, Mendall M, et al. European Crohn's and Colitis Organisation Topical Review on IBD in the Elderly[J]. J Crohns Colitis, 2017, 11(3): 263-273.
- [2] 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]. 中华消化杂志, 2012, 32(12): 796-813.
- [3] Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, et al. Corrigendum: Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management [J]. J Crohns Colitis, 2017, 11(12): 1512.
- [4] Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis: final report on a therapeutic trial[J]. Br Med J, 1955, 2(4947): 1041-1048.
- [5] Lewis JD, Chuai S, Nessel L, et al. Use of the noninvasive components of the Mayo score to assess clinical response in ulcerative colitis[J]. Inflamm Bowel Dis, 2008, 14(12): 1660-1666.
- [6] Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, et al. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications [J]. Gut, 2006, 55(6): 749-753.
- [7] 张声生,沈洪,郑凯,等. 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.
- [8] Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review [J]. Gastroenterology, 2012, 142(1): 46-54, e42; quiz e30.
- [9] Shi HY, Chan FK, Leung WK, et al. Natural History of Elderly-onset Ulcerative Colitis: Results from a Territory-wide Inflammatory Bowel Disease Registry [J]. J Crohns Colitis, 2016, 10(2): 176-185.
- [10] 熊波,方盛泉. 溃疡性结肠炎临床治疗的研究进展 [J]. 中国医药导刊, 2020, 22(3): 170-173.
- [11] 陈蕊. 溃疡性结肠炎证治规律研究[D]. 南京:南京中医药大学, 2012.
- [12] Spinelli A, Allaix ME. Restorative Proctocolectomy in IBD: Does It Fit Elderly Patients Too? [J]. J Crohns Colitis, 2017, 11(6): 647-648.
- [13] Cottone M, Kohn A, Daperno M, et al. Advanced age is an independent risk factor for severe infections and mortality in patients given anti-tumor necrosis factor therapy for inflammatory bowel disease [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2011, 9(1): 30-35.
- [14] Lukin D, Weiss A, Aniwan S, et al. Comparative safety profile of vedolizumab and tumour necrosis factor-antagonist therapy for inflammatory bowel disease: a multicentre consortium propensity score-matched analysis [J]. J Crohns Colitis, 2018, 12: S036 (abstract DOP009).
- [15] 刘凤斌,阮氏明秋,Nguyen TA,等. 179例溃疡性结肠炎患者中医证型分布研究 [J]. 养生保健指南, 2019, (9): 239-240.
- [16] 惠瑜婷. 溃疡性结肠炎的证型分布规律及其相关因素研究[D]. 南京:南京中医药大学, 2017.
- [17] 刘新波. 溃疡性结肠炎内镜下表现与中医证型的相关性研究 [J]. 中医临床研究, 2016, 8(35): 8-10.
- [18] 陈思羽,张涛,黄李冰雪,等. 从网络药理学和分子对接角度解析驻车丸治疗溃疡性结肠炎的药理作用机制 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2020, 28(11): 842-850.
- [19] 安玉秋,王惠娟. 溃疡性结肠炎中医证型分布及与肠镜相关性研究进展 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2021, 29(5): 373-376.

(收稿日期:2022-01-28)