

• 论著—研究报告 •

清热化湿颗粒治疗大肠湿热证溃疡性结肠炎的临床观察：
一项随机、前瞻性、双盲临床试验*周海霞¹ 陈鸣¹ 秦黄雯¹ 陈伟¹ 达炜¹ 朱金水¹ 张靖¹

[摘要] 目的:探讨清热化湿颗粒治疗大肠湿热证溃疡性结肠炎(UC)的临床疗效。方法:筛选入组轻、中度大肠湿热证 UC 患者 120 例,随机双盲分为单纯西药组(对照组)和中西医结合治疗组(观察组),每组 60 例。对照组给予美沙拉嗪,1 g/次,3 次/d 口服;观察组给予中药清热化湿颗粒联合美沙拉嗪口服。连续治疗 30 d 为 1 个治疗周期。评价 2 种用药方案的临床疗效有效率、疾病活动指数、结肠镜下肠黏膜组织学评分和安全性。结果:观察组的总有效率高于对照组,差异有统计学意义(93.33% vs 76.67%, $P < 0.05$);治疗后 2 组 UC 患者的改良 Mayo 评分均较治疗前降低,且观察组评分低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.0001$);治疗后 2 组的结肠镜下肠黏膜组织学评分(Geboes 指数)均下降,且观察组评分低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.001$);2 组治疗前后血常规指标(白细胞计数、血红蛋白、血小板、中性粒细胞百分比)、肝肾功能指标(谷丙转氨酶、谷草转氨酶、血肌酐)和炎症水平(C 反应蛋白、血沉)比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论:清热化湿颗粒联合美沙拉嗪治疗大肠湿热证 UC 的疗效确切,可有效减轻患者肠黏膜病变程度,较单纯美沙拉嗪治疗有更好的临床疗效。

[关键词] 溃疡性结肠炎;清热化湿颗粒;大肠湿热证;疗效

DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2024.10.14

[中图分类号] R574.62 **[文献标志码]** A

Clinical observation of Qingre Huashi Granules in the treatment of ulcerative colitis with damp-heat syndrome: a randomized, prospective, double-blind clinical trial

ZHOU Haixia CHEN Ming QIN Huangwen CHEN Wei DA Wei
ZHU Jinshui ZHANG Jing

(Department of Gastroenterology, Shanghai Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, 200233, China)

Corresponding author: ZHANG Jing, E-mail: jing5522724@163.com

Abstract Objective: To investigate the clinical efficacy of Qingre Huashi Granules in the treatment of ulcerative colitis(UC) with damp-heat syndrome. **Methods:** A total of 120 mild to moderate UC patients with large intestine damp-heat syndrome were enrolled, and divided into control group and observation group randomly. The control group was treated with Mesalazine, the observation group was treated with Qingre Huashi Granules combined with Mesalazine. The treatment period lasted for one month. The clinical efficacy, the Mayo score, the histological score under colonoscopy, and blood indexes were recorded and compared between the two groups before and after treatment. **Results:** The total effective rate of the observation group was 93.33%, which was higher than that of the control group(76.67%) with a statistical significance($P < 0.05$). Following treatment, both groups exhibited a decrease in the Mayo score; however, the observation group demonstrated a superior reduction in the Mayo score compared to the control group, and this difference was statistically significant($P < 0.0001$). The histological scores(Geboes index) were significantly decreased in both groups, but the observation group had lower scores than the control group, and this difference was statistically significant($P < 0.001$). Indicators of blood test(WBC, Hb, PLT), serum biochemical indexes(ALT, AST, SCr) and inflammatory factors(CRP, ESR) were also compared between the two groups, and the results showed no difference between the two groups

*基金项目:上海市综合医院中西医结合专项资助项目(No:ZHYY-ZXYJHZX-202013);上海市卫生健康委员会中医药科研
项目(No:2024QN042)

¹上海交通大学医学院附属第六人民医院消化内科(上海,200233)

通信作者:张靖,E-mail:jing5522724@163.com

引用本文:周海霞,陈鸣,秦黄雯,等.清热化湿颗粒治疗大肠湿热证溃疡性结肠炎的临床观察:一项随机、前瞻性、双盲临床试验[J].中国中西医结合消化杂志,2024,32(10):906-909. DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2024.10.14.

($P > 0.05$). **Conclusion:** The therapeutic efficacy of Qingre Huashi Granules combined with mesalazine in the treatment of UC with large intestine damp-heat syndrome is definitive, and they can effectively reduce the degree of intestinal mucosal lesions and exhibit superior clinical effectiveness compared to Mesalazine monotherapy.

Key words ulcerative colitis; Qingre Huashi Granules; damp-heat syndrome; curative effect

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种慢性炎症性肠病,典型症状表现为反复发作的腹泻、腹痛、血便等^[1]。目前临床上常用药物主要包括氨基水杨酸类、免疫抑制剂、糖皮质激素等,但存在不良反应多、单一用药效果不佳等问题。中医认为 UC 发作期多为实证、热证,以大肠湿热证多见,治以清热化湿、调和气血^[2]。根据临床治疗 UC 经验和相关研究,本科室拟定了具有清热化湿功效的中药方剂,并制作为清热化湿颗粒。本研究旨在探讨清热化湿颗粒治疗大肠湿热证 UC 的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 临床资料

筛选 2021 年 10 月—2023 年 4 月于我院治疗的 120 例轻中度大肠湿热证 UC 患者,收集相关临床资料,按随机数字表法分为观察组和对照组。对照组共 60 例,男 34 例,女 26 例;年龄 16~73 岁,平均(48.52±14.83)岁;观察组共 60 例,男 31 例,女 29 例;年龄 23~74 岁,平均(54.36±18.37)岁。2 组患者一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究经我院医学伦理委员会审核批准。

纳入标准:①符合 UC 的西医诊断标准^[3];②符合大肠湿热证的中医辨证标准^[4];③病情程度为轻中度的 UC 患者;④年龄 15~75 岁,自愿配合治疗的患者。

排除标准:①病情程度为重度的 UC 患者;②克罗恩病等其他结肠疾病患者;③合并肠梗阻、结直肠癌等严重并发症的患者;④伴有严重基础疾病的患者,如心血管疾病、肝肾功能不全等;⑤妊娠、哺乳期的妇女;⑥对本试验药物过敏者。

1.2 治疗方法

对照组患者给予美沙拉嗪肠溶片(批号: H19989148,规格:0.25 g/片),1 g/次,3 次/d 口服;同时给予颗粒安慰剂,12 g/袋,3 次/d,1 袋/次,开水冲服,连续治疗 30 d 为 1 个治疗周期。

观察组患者给予中药联合美沙拉嗪治疗,中药组方:蒲公英 30 g、白头翁 30 g、地榆 20 g、槟榔 20 g、槐花 30 g、白及 15 g、赤芍 20 g,制为清热化湿颗粒(批号:20210901,12 g/袋),3 次/d,1 袋/次,开水冲服;美沙拉嗪用药方案同上,连续治疗 30 d 为 1 个治疗周期。

1.3 观察指标和疗效评定

1.3.1 临床疗效评定标准 依据《溃疡性结肠炎中医诊疗专家共识意见(2017)》^[4]的疗效评定标

准,根据临床表现和肠镜检查进行评估,采用改良的 Mayo 评分判定。①显效:Mayo 评分从基线水平降低 $\geq 30\%$ 或 ≥ 3 分,同时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缓解:Mayo 评分 ≤ 2 分且无单个分项评分 > 1 分;③无效:Mayo 评分较治疗前无下降。总有效率=(显效+缓解)例数/总例数 $\times 100\%$

1.3.2 结肠镜下肠黏膜组织学评分 治疗前后采用黏膜组织学评分标准(Geboes 指数)评价患者黏膜愈合情况^[5]。

1.3.3 疾病活动指数 治疗前后依据 Sutherland 疾病活动指数(disease activity index, DAI),即改良 Mayo 评分,对患者的大便次数、便血、内镜改变、总体评价 4 个方面进行评估^[6]。

1.3.4 血液相关指标 治疗前后分别采集患者静脉血,低温保存抗凝血,并用离心机分离血清,分别用于检测白细胞计数(white blood cell, WBC)、血红蛋白(hemoglobin, Hb)、血小板(platelet, PLT)、中性粒细胞百分比(neutrophil percentage, N%)、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、血肌酐、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)和红细胞沉降率(血沉)。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 24.0 软件进行数据分析。计数资料以例(%)表示,采用 χ^2 检验,计量资料以 $\bar{X} \pm S$ 表示,采用独立样本 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组临床疗效有效率比较

观察组的总有效率高于对照组(93.33% vs 76.67%, $P < 0.05$),表明清热化湿颗粒组可提高大肠湿热证 UC 患者的总有效率。见表 1。

表 1 2 组患者治疗效果比较 例

组别	显效	缓解	无效	总有效率/%
对照组($n=60$)	28	18	14	76.67
观察组($n=60$)	34	22	4	93.33
χ^2				6.481
P				0.011

2.2 2 组治疗前后结肠镜下肠黏膜组织学评分比较 治疗后 2 组的结肠镜下肠黏膜组织学评分

(Geboes 指数)均明显降低,且观察组评分显著低于对照组($P<0.05$)。见表 2。

2.3 2 组治疗前后改良 Mayo 评分比较

治疗后 2 组的改良 Mayo 评分均明显降低,且观察组评分显著低于对照组($P<0.05$)。见表 3。

表 2 2 组患者治疗前及治疗后 Geboes 指数评分比较

$\bar{X} \pm S$		
组别	治疗前	治疗后
观察组($n=60$)	5.10 ± 0.24	$0.49 \pm 0.52^{1)}$
对照组($n=60$)	4.89 ± 0.35	$1.55 \pm 1.11^{1)}$
t	2.03	-3.64
P	0.051	0.000 9

与治疗前比较,¹⁾ $P<0.05$ 。

2.4 2 组治疗前后血液相关指标比较

2 组治疗前后血常规指标(WBC、Hb、PLT、N%)、肝肾功能指标(ALT、AST、血肌酐)和炎症因子水平(CRP、血沉)差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 4~6。

表 3 2 组患者治疗前及治疗后改良 Mayo 评分比较

$\bar{X} \pm S$		
组别	治疗前	治疗后
观察组($n=60$)	8.50 ± 1.34	$3.33 \pm 1.19^{1)}$
对照组($n=60$)	8.06 ± 1.35	$5.56 \pm 0.70^{1)}$
t	0.99	-6.83
P	0.328	<0.000 1

与治疗前比较,¹⁾ $P<0.05$ 。

表 4 2 组患者治疗前及治疗后血常规水平比较

$\bar{X} \pm S$					
组别	时间	WBC/($\times 10^9$ /L)	Hb/(g/L)	PLT/($\times 10^9$ /L)	N%
对照组($n=60$)	治疗前	7.56 ± 3.41	129.16 ± 25.18	280.69 ± 94.87	65.35 ± 10.49
	治疗后	7.35 ± 3.24	128.14 ± 23.88	291.69 ± 114.88	62.36 ± 11.66
观察组($n=60$)	治疗前	8.35 ± 3.76	135.11 ± 21.19	268.17 ± 77.94	66.68 ± 10.98
	治疗后	7.36 ± 2.52	129.00 ± 22.15	274.44 ± 84.07	61.27 ± 12.89

表 5 2 组患者治疗前及治疗后肝肾功能水平比较

$\bar{X} \pm S$				
组别	时间	ALT/(U/L)	AST/(U/L)	血肌酐/(μ mol/L)
对照组($n=60$)	治疗前	24.03 ± 22.93	22.48 ± 10.49	71.00 ± 20.14
	治疗后	21.67 ± 14.38	23.76 ± 9.55	65.26 ± 16.60
观察组($n=60$)	治疗前	22.25 ± 10.18	27.69 ± 17.10	72.09 ± 16.19
	治疗后	19.56 ± 8.58	27.19 ± 12.29	64.95 ± 11.95

表 6 2 组患者治疗前及治疗后炎症指标水平比较

$\bar{X} \pm S$			
组别	时间	CRP/(mg/L)	血沉/(mm/h)
对照组($n=60$)	治疗前	24.88 ± 42.25	19.96 ± 21.53
	治疗后	8.83 ± 19.54	23.39 ± 24.86
观察组($n=60$)	治疗前	3.67 ± 7.09	16.36 ± 19.48
	治疗后	2.70 ± 4.44	17.50 ± 16.00

3 讨论

UC 以结肠黏膜溃疡和非特异性炎症为主要特征,其确切发病机制尚不清楚,但遗传、环境和饮食等多种因素可影响 UC 的发生风险。现有研究发现,肠道黏膜屏障的破坏、免疫反应以及肠道菌群失调是 UC 发病和持续炎症反应的重要原因^[1,7]。目前,临床上治疗 UC 主要采取消除炎症、调节肠道免疫系统功能、减轻肠黏膜水肿等策略,以改善患者的病情。研究表明,中药可减轻炎症、调节肠道黏膜免疫、促进肠黏膜愈合和影响肠道菌群等,在减轻 UC 症状、提高临床疗效方面具有重要价值^[8-9]。

中医范畴中将 UC 辨证分型为大肠湿热证、脾虚湿蕴证、寒热错杂证等 7 种,但临床上以大肠湿热证多见,湿热相合,导致 UC 病情反复发作、缠绵难愈^[4,10]。针对此辨证分型,自拟的清热化湿颗粒主要成分为蒲公英、白头翁、地榆、白及等中药,具有清热化湿、调气和血等功效。蒲公英能够抑制炎症因子的表达,调节肠道菌群,其单体蒲公英甾醇具有明显的抗炎作用,其机制可能与调节脂肪酸降解、细胞因子受体信号通路以及肠道菌群有关,对小鼠 UC 模型有显著治疗作用^[11-13]。白头翁有清热解毒、凉血止痢的功效,研究发现其能够减少促炎细胞因子的释放,并保护和修复肠道黏膜^[14-15]。地榆凉血止血、收敛解毒,具有抑制炎症及促进肠黏膜损伤修复等作用^[16-17]。白及有收敛止血的功效,能够上调肠黏膜表面蛋白的表达,保护肠上皮屏障的功能和完整性;还可通过调节肠道微生物组成和肠道代谢产物从而发挥改善 UC 的作用^[18-20]。

本研究结果显示,观察组总有效率为 93.33%,高于对照组的 76.67%($P<0.05$),表明清热化湿颗粒联合美沙拉嗪治疗 UC,疗效优于单

纯服用美沙拉嗪,可以提升 UC 的治疗效果。治疗后 2 组 UC 患者的结肠镜下肠黏膜组织学评分(Geboes 指数)和改良 Mayo 评分均下降,且观察组评分显著低于对照组($P < 0.001$),表明清热化湿颗粒可能具有减轻肠黏膜炎症反应,促进肠黏膜损伤修复的作用。而比较对照组和观察组对大肠湿热证 UC 患者炎症水平以及血常规指标变化的影响,结果发现差异均无统计学意义($P > 0.05$),这可能与患者其他疾病因素有关。CRP、血沉等是非特异性炎症相关指标,受其他因素干扰较多,无法直接反映清热化湿颗粒对机体炎症的影响,还需进一步通过其他相关炎症因子验证。2 组对肝肾功能指标的影响亦差异无统计学意义($P > 0.05$),表明清热化湿颗粒无明显肝肾毒性,药物安全性良好。

本研究局限性在于未评估远期疗效,需进一步开展长期随访,以期观察该方案治疗大肠湿热证 UC 的远期疗效。

综上所述,清热化湿颗粒联合美沙拉嗪治疗大肠湿热证 UC 的疗效确切,可有效减轻患者肠黏膜病变程度,较单纯美沙拉嗪治疗有更好的临床疗效。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Kobayashi T, Siegmund B, Le Berre C, et al. Ulcerative colitis[J]. Nat Rev Dis Primers, 2020, 6(1): 74.
- [2] 马吾生, 田旭东, 李彦龙, 等. 分期论治溃疡性结肠炎临证经验[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2023, 31(3): 220-223.
- [3] 吴开春, 梁洁, 冉志华, 等. 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.
- [4] 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.
- [5] Geboes K, Riddell R, Ost A, et al. A reproducible grading scale for histological assessment of inflammation in ulcerative colitis[J]. Gut, 2000, 47(3): 404-409.
- [6] Walsh AJ, Ghosh A, Brain AO, et al. Comparing disease activity indices in ulcerative colitis[J]. J Crohns Colitis, 2014, 8(4): 318-325.
- [7] Le Berre C, Honap S, Peyrin-Biroulet L. Ulcerative colitis[J]. Lancet, 2023, 402(10401): 571-584.
- [8] Zheng SH, Xue TY, Wang B, et al. Chinese medicine in the treatment of ulcerative colitis: the mechanisms of signaling pathway regulations[J]. Am J Chin Med, 2022, 50(7): 1781-1798.
- [9] 武永连, 陈鹏, 张加敏, 等. 溃疡性结肠炎中活性氧自由基的作用及中医药抗氧化治疗的研究进展[J]. 中国肛肠病杂志, 2022, 42(5): 75-80.
- [10] 梁巧俐, 黄晓燕, 陈柏辉, 等. 溃疡性结肠炎易感体质及方药干预研究进展[J]. 实用中医内科杂志, 2023, 37(6): 55-58.
- [11] 周亚妮, 郭耀东, 刘成飞, 等. 蒲公英多糖对溃疡性结肠炎合并菌群失调小鼠肠道菌群调节及抗炎作用研究[J]. 生物医学工程与临床, 2022, 26(4): 414-419.
- [12] Chen W, Fan HN, Liang R, et al. *Taraxacum officinale* extract ameliorates dextran sodium sulphate-induced colitis by regulating fatty acid degradation and microbial dysbiosis[J]. J Cell Mol Med, 2019, 23(12): 8161-8172.
- [13] Li YN, Chen YL, Sun-Waterhouse D. The potential of dandelion in the fight against gastrointestinal diseases: a review [J]. J Ethnopharmacol, 2022, 293: 115272.
- [14] Wei P, He QZ, Liu TT, et al. Baitouweng decoction alleviates dextran sulfate sodium-induced ulcerative colitis by suppressing leucine-related mTORC1 signaling and reducing oxidative stress[J]. J Ethnopharmacol, 2023, 304: 116095.
- [15] Pan SM, Wang CL, Hu ZF, et al. Baitouweng decoction repairs the intestinal barrier in DSS-induced colitis mice via regulation of AMPK/mTOR-mediated autophagy[J]. J Ethnopharmacol, 2024, 318 (Pt A): 116888.
- [16] Liu YY, Bao DQ, Zhang ZS, et al. *Radix sanguisorbae* improves intestinal barrier in septic rats via HIF-1 α /HO-1/Fe²⁺ axis[J]. Chin J Integr Med, 2024. Epub ahead of print.
- [17] 陈教华, 彭迎迎, 张全辉, 等. 基于 NOXs-ROS-P38MAPK 信号通路探讨加减地榆汤治疗溃疡性结肠炎的作用机制[J]. 时珍国医国药, 2022, 33(9): 2104-2107.
- [18] 李雨芯, 余雪嫣, 黄雪. 白芨多糖上调溃疡性结肠炎小鼠肠黏膜紧密连接蛋白 occludin 的表达[J]. 基础医学与临床, 2021, 41(7): 941-945.
- [19] Xu D, Pan Y, Chen J. Chemical constituents, pharmacologic properties, and clinical applications of *Bletilla striata*[J]. Front Pharmacol, 2019, 10: 1168.
- [20] Zhu T, Hu B, Ye C, et al. *Bletilla striata* oligosaccharides improve ulcerative colitis by regulating gut microbiota and intestinal metabolites in dextran sulfate sodium-induced mice[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 867525.

(收稿日期: 2024-02-06)