

化毒愈肠方治疗溃疡性结肠炎 40 例

赵新芳^{1*}, 孙维华², 甘霞¹, 林红¹, 周云¹

(1. 石河子大学医学院 第一附属医院, 新疆 石河子 832000;
2. 石河子市人民医院, 新疆 石河子 832000)

[摘要] **目的:**观察化毒愈肠方治疗溃疡性结肠炎(UC)(脾虚湿蕴证)的临床疗效及对肠黏膜核转录因子- κ B(NF- κ B)和 β -防御素(HBD-2)及血清促炎性因子的影响。**方法:**将 80 例 UC 患者随机按数字法分为对照组和观察组各 40 例。对照组采用美沙拉嗪肠溶片,吞服勿咀嚼,1 g/次,4 次/d。对于中度患者反应不佳者加用泼尼松龙片,10 mg/次,3 次/d。观察组在对照组治疗的基础上加服化毒愈肠方,1 剂/d,常规水煎煮 2 次,分早晚 2 次内服。两组疗程均为 8 周。进行治疗前后脾虚湿蕴证评分、结肠镜及黏膜组织学评分;采用免疫组化 SP 法检测肠黏膜 NF- κ B 和 HBD-2 阳性表达情况,检测治疗前后血清白细胞介素-1(IL-1)、白细胞介素-8(IL-8)及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)。**结果:**治疗后观察组脾虚湿蕴证、结肠镜和肠黏膜组织评分均低于对照组($P < 0.01$);治疗后观察组肠黏膜 NF- κ B 和 HBD-2 阳性表达情况均低于对照组($P < 0.01$);治疗后观察组血清 IL-1,IL-8 和 TNF- α 水平均低于对照组($P < 0.01$);经 Ridit 分析,观察组临床综合疗效优于对照组($P < 0.05$);观察组中医证候疗效优于对照组($P < 0.05$)。**结论:**化毒愈肠方能改善 UC 患者的症状,促进溃疡愈合,临床疗效显著,其作用机制可能是通过抑制炎症细胞因子,保护肠道黏膜屏障功能来实现的。

[关键词] 溃疡性结肠炎;脾虚湿蕴证;化毒愈肠方;核转录因子- κ B; β -防御素;促炎性因子
[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)22-0216-04
[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2014220216

Huadu Yuchang Decoction in Treating 40 Cases with Ulcerative Colitis

ZHAO Xin-fang^{1*}, SUN Wei-hua², GAN Xia¹, LIN Hong¹, ZHOU Yun¹

(1. First Affiliated Hospital of Shihezi University School of Medicine, Shihezi 832000, China;
2. People's Hospital of Shihezi City, Shihezi 832000, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the clinical effect of Huadu Yuchang decoction and its influence on nuclear transcription factor- κ B (NF- κ B) of intestinal mucosa, human β -defensin-2 (HBD-2) and serous proinflammatory cytokine in treating ulcerative colitis (UC) which belonged to spleen deficiency and dampness syndrome in tradition Chinese medical (TCM) syndromes. **Method:** Eighty patients with UC were randomly divided into control group (40 cases) and observation group (40 cases) by random number table. Patients in control group took mesalazine enter-coated tablets, to swallow not chew, 1 g per time, 4 times per day. Moderate patients who were in bad condition added prednisolone tablets, 10 mg per time, 3 times per day. Based on the treatment of control group, patients in observation group added Huadu Yuchang decoction after decocting for two times, 1 dose per day, divided for 2 times. The patients in two groups received 8-week period of treatment. Scores of spleen deficiency and dampness syndrome, colonoscopy and gastric histology were graded before and after treatment. Condition of positive expression of intestinal mucosa NF- κ B and HBD-2 were detected by immunohistochemistry SP method, and serous interleukin-1 (IL-1), interleukin-8 (IL-8) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) were detected. **Result:** After treatment, scores of spleen deficiency and dampness syndrome,

[收稿日期] 20140801(197)
[基金项目] 新疆兵团科技攻关计划课题(2011BA053)
[通讯作者] *赵新芳,硕士,副主任医师,从事中医脾胃病的临床研究,Tel:13899509220,E-mail:zzzj70@126.com

colonoscopy and gastric histology in observation group were lower than those in control group ($P < 0.01$). Condition of positive expression of intestinal mucosa NF- κ B and HBD-2 in observation group were lower than those in control group ($P < 0.01$). Levels of IL-1, IL-8 and TNF- α were lower than those in control group ($P < 0.01$). According to ridit analysis, the comprehensive curative effect in observation group was superior to that in control group ($P < 0.05$). Syndromes curative effect of TCM syndromes in observation group was better than that in control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Huadu Yuchang decoction could ameliorate symptoms, improve peptic ulcer healing, and therefore had obvious clinical effect in patients with UC. Its mechanism of action may be related to inhibiting proinflammatory cytokines and protecting barrier function of intestine mucosa.

[**Key words**] ulcerative colitis; spleen deficiency and dampness syndrome; Huadu Yuchang decoction; transcription factor κ B; human β -defensin; proinflammatory cytokines

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)病因及发病机制尚未明确,且难治愈,已被世界卫生组织列为现代难治病^[1]。临床以腹泻、黏液脓血便、腹痛、里急后重为特征,病程漫长,其反复发作,目前仍无根治方法,临床治疗颇为棘手。现代研究认为多种因素参与了 UC 的发病,这些因素可能触发一个连续的慢性免疫过程,炎性细胞浸润及大量细胞因子释放,参与了 UC 发生发展,导致结肠黏膜及黏膜下层受损、发生充血、糜烂、溃疡^[2]。核转录因子- κ B(NF- κ B)和 β -防御素(HBD-2)在 UC 患者结肠黏膜中高表达,与炎症性反应密切相关^[3]。

根据 UC 临床表现特点,可归属中医“休息痢”、“久痢”和“肠癖”等病范畴。中医药对本病的防治具有较好疗效,治疗 UC 方案层出不穷,被广泛应用于治疗肠道疾病,并形成了《中医治疗 UC 共识》^[3]和《中西医结合诊疗指南》^[4]。

笔者根据临床经验总结出化毒愈肠方治疗本病,本研究笔者从循证医学方面探讨了其疗效,并探讨了其对肠黏膜 NF- κ B 和 HBD-2 及血清炎症因子白细胞介素-1(IL-1)、白细胞介素-8(IL-8)及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 80 例 UC 患者来源于 2012 年 10 月—2014 年 2 月石河子大学医学院第一附属医院和石河子市人民医院各 40 例。采用随机按数字表法分为对照组和观察组。对照组 40 例,男 23 例,女 17 例;年龄 27 ~ 65 岁,平均(37.2 ± 7.5)岁;病程 1 ~ 15 年,平均(4.7 ± 3.2)年;临床类型:初发 6 例,复发 34 例;病情程度:轻度 22 例,中度 18 例;合并使用泼尼松龙 18 例。观察组 40 例,男 21 例,女 19 例;年龄 25 ~ 65 岁,平均(38.1 ± 8.2)岁;病程 1 ~ 17 年,平均(5.2 ± 3.5)年;临床类型:初发 5 例,复发 35 例;病情程度:轻度 20 例,中度 20 例;合并使

用泼尼松龙 19 例。两组患者年龄、性别、病程、临床类型及激素使用情况等一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照《溃疡性结肠炎中西医结合诊疗指南(草案)》^[4],根据临床症状,结合结肠镜检查 and 钡剂灌肠进行确诊。严重程度分级^[4]:轻度:患者腹泻 < 4 次/d,便血轻或无,无发热、脉搏加快或贫血,红细胞沉降率(ESR)正常;中度:介于轻度和重度之间;重度:腹泻 ≥ 6 次/d,伴明显黏液血便,体温 > 37.5 ℃,脉搏 > 90 次/min,血红蛋白 < 100 g·L⁻¹, ESR > 30 mm·h⁻¹。

1.2.2 脾虚湿蕴证辨证标准^[4] 主证:①大便溏薄,黏液白多赤少,或为白冻;②舌质淡红,边有齿痕,苔白腻。次证:①腹痛隐隐;②脘腹胀满,食少纳差;③肢体倦怠,神疲懒言;④脉细弱或细滑。

1.3 自拟纳入标准 ①符合轻、中度 UC 诊断标准;②符合脾虚湿蕴证辨证者;③年龄 18 ~ 65 岁者;④病情处于活动期;⑤取得患者知情同意。

1.4 排除标准 ①重度 UC 患者;②由菌痢、阿米巴痢疾、肠结核等导致的特异性感染性结肠炎;③UC 合并严重并发症者:如局部狭窄、肠梗阻、直肠息肉、中毒性巨结肠扩张等;④合并心、脑、肝、肾和造血系统等严重并发性疾病,精神病患者及肿瘤患者;⑤过敏体质者,对多种药物过敏者。

1.5 治疗方法 对照组服用美沙拉嗪肠溶片(葵花药业集团佳木斯鹿灵制药有限公司,国药准字 H19980148),1 g/次,4 次/d;对于中度患者反应不佳者加用泼尼松龙片(西安利君制药有限责任公司,国药准字 H10950316),10 mg/次,3 次/d。观察组在对照组治疗的基础上加用化毒愈肠方:炒白术 15 g,苍术 10 g,党参 20 g,炒薏苡仁 30 g,木香 10 g,黄连 6 g,地榆 10 g,陈皮 12 g,茯苓 20 g,白及 15 g,

炒白扁豆 30 g,肉豆蔻 10 g,紫苏 10 g,甘草 6 g;随证加减:脾气虚者加黄芪 30 g;脾阳虚者加干姜 6 g;大便脓血者加败酱草、秦皮各 15 g;腹痛明显者加延胡索 10 g;便血者加仙鹤草炭 20 g。1 剂/d,常规水煎 2 次,分早晚 2 次内服。疗程:两组均进行 8 周的随访观察。

1.6 观察指标

1.6.1 脾虚湿蕴证评分^[5] 主证按无、轻、中、重分别记录 0,2,4,6 分,次证分别记录 0,1,2,3 分。

1.6.2 结肠镜评分标准^[2] 正常黏膜图像记 0 分;轻度病变:血管纹理模糊,黏膜充血但无出血,记 1 分;中度病变:黏膜呈颗粒样变化,中度接触性出血,记 2 分;重度病变:黏膜溃疡并自发性出血,记 3 分。治疗前后各评价 1 次。

1.6.3 黏膜组织学评分^[2] 黏膜固有层无中性白细胞浸润,0 分;固有层有少量中性白细胞(<10 个/HP)浸润,累及少量隐窝;3 分:固有层有明显中性白细胞(10~50 个/HP)浸润,累及 50% 以上隐窝;6 分:固有层有大量中性白细胞(>50 个/HP)浸润,伴隐窝脓肿;12 分:固有层有明显急性炎症伴溃疡形成。治疗前后各评价 1 次。

1.6.4 肠黏膜 NF-κB 和 HBD-2 检测 标本经 10% 甲醛溶液固定后石蜡包埋,连续切片,选择典型切片,进行脱蜡、水化,采用免疫组化 SP 法进行,兔抗人 NF-κB p65 多克隆抗体和 HBD-2 多克隆抗体均购于美国 Santa CruZ 公司,按试剂盒说明书经显色、冲洗、苏木精复染、脱水、透明步骤,以棕黄色颗粒为染色阳性,在 200 倍视野下随机选择 10 个不重叠视野进行观察,并计算阳性率。治疗前后各评价 1 次。

1.6.5 血清 IL-1,IL-8 和 TNF-α 水平 采用酶联免疫吸附法检测,试剂盒由上海依科生物科技公司提供,批号 20140235。治疗前后各评价 1 次。

1.7 疗效标准 临床综合疗效标准^[5] 完全缓解:临床症状消失,肠镜检查黏膜大致正常;有效:临床症状基本消失,肠镜复查黏膜轻度炎症或部分假息肉形成;无效:临床症状、肠镜检查无改善。中医证候疗效^[5] 采用尼莫地平法计算:疗效指数=(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分×100%。临床痊愈:疗效指数≥95%。显效:疗效指数≥70%但<95%。有效:疗效指数≥30%但<70%。无效:疗效指数<30%。

1.8 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计分析软件,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验,计数

资料比较采用 χ^2 检验,等级资料采用 Ridit 分析,以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后脾虚湿蕴证、结肠镜和肠黏膜组织评分比较 治疗后两组脾虚湿蕴证、结肠镜和肠黏膜组织评分均比治疗前明显下降(*P*<0.01),治疗后观察组脾虚湿蕴证、结肠镜和肠黏膜组织评分低于对照组(*P*<0.01),见表 1。

表 1 两组治疗前后脾虚湿蕴证、结肠镜和肠黏膜组织评分比较($\bar{x} \pm s, n = 40$)					分
组别	时间	脾虚湿蕴证	结肠镜	肠黏膜组织	
对照	治疗前	18.61 ± 3.15	1.74 ± 0.36	7.82 ± 1.47	
	治疗后	6.57 ± 1.82 ¹⁾	0.85 ± 0.21 ¹⁾	3.77 ± 1.05 ¹⁾	
观察	治疗前	18.39 ± 2.87	1.81 ± 0.38	7.93 ± 2.35	
	治疗后	2.83 ± 0.75 ^{1,2)}	0.44 ± 0.19 ^{1,2)}	2.26 ± 0.84 ^{1,2)}	

注:与本组治疗前比较¹⁾ *P*<0.01;与对照组治疗后比较²⁾ *P*<0.01(表 2~3 同)。

2.2 两组治疗前后肠黏膜 NF-κB 和 HBD-2 阳性表达情况比较 治疗后两组肠黏膜 NF-κB 和 HBD-2 阳性表达均较治疗前显著下降(*P*<0.01),治疗后观察组肠黏膜 NF-κB 和 HBD-2 阳性表达情况低于对照组(*P*<0.01),见表 2。

表 2 两组治疗前后肠黏膜 NF-κB 和 HBD-2 阳性表达情况比较($\bar{x} \pm s, n = 40$)					%
组别	时间	NF-κB	HBD-2		
对照	治疗前	74.6 ± 8.53	80.4 ± 9.27		
	治疗后	43.5 ± 7.05 ¹⁾	46.9 ± 8.06 ¹⁾		
观察	治疗前	76.2 ± 8.78	78.7 ± 10.13		
	治疗后	32.8 ± 6.71 ^{1,2)}	30.8 ± 7.54 ^{1,2)}		

2.3 两组治疗前后血清 IL-1,IL-8 和 TNF-α 水平比较 治疗后两组血清 IL-1,IL-8 和 TNF-α 水平均比治疗前显著下降(*P*<0.01);治疗后观察组血清 IL-1,IL-8 和 TNF-α 水平均低于对照组(*P*<0.01),见表 3。

表 3 两组治疗前后血清 IL-1,IL-8 和 TNF-α 水平比较($\bar{x} \pm s, n = 40$)					
组别	时间	IL-1 /μg·L ⁻¹	IL-8 /μg·L ⁻¹	TNF-α /ng·L ⁻¹	
对照	治疗前	1.81 ± 0.32	0.92 ± 0.16	33.5 ± 4.16	
	治疗后	1.40 ± 0.28 ¹⁾	0.73 ± 0.14 ¹⁾	27.4 ± 3.08 ¹⁾	
观察	治疗前	1.87 ± 0.36	0.94 ± 0.18	34.2 ± 4.43	
	治疗后	0.93 ± 0.31 ^{1,2)}	0.56 ± 0.16 ^{1,2)}	21.6 ± 2.89 ^{1,2)}	

2.4 两组临床综合疗效比较 经 Ridit 分析,观察

组临床综合疗效优于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 4。

表 4 两组疾病综合疗效比较

组别	完全缓解	有效	无效
对照	12	18	10
观察	15	23	2

2.5 两组临床中医证候疗效比较 经 Ridit 分析,观察组临床中医证候疗效优于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 5。

表 5 两组中医证候疗效比较

组别	痊愈	显效	有效	无效
对照	17	10	8	5
观察	24	10	6	0

3 讨论

UC 多因外感时邪、饮食不节(洁)、情志内伤、素体脾肾不足所致,其病位在大肠,涉及脾、肝、肾、肺诸脏。脾虚失健为主要发病基础,饮食不调常是主要发病诱因,湿热蕴肠,气滞络瘀为基本病机,反复发作,损耗正气,形成脾肾亏虚为本,湿、热、瘀、积的病机特点^[1-2]。

化毒愈肠方中以炒白术健脾益气、燥湿利水,党参补益气,茯苓、炒白扁豆、炒薏苡仁健脾渗湿,苍术燥湿健脾、祛风散寒,陈皮调中理气健脾、燥湿化痰,木香行气止痛,黄连清热燥湿化毒,白及止血、生肌止痛,地榆凉血止血、解毒敛疮,肉豆蔻温中、下气、消食、固肠,紫苏理气宽中,甘草和中止痛。全方共奏健脾渗湿、理气和中、化毒生肌,敛疮止痛之功,专为脾虚湿毒内蕴而设。

现代研究认为 UC 与肠壁黏膜组织内免疫调节功能发生异常,肠道感染和肠黏膜缺损,炎症介质的增多及遗传和精神因素等有关,其中促炎症细胞因子升高是该疾病的重要机制,其导致的肠黏膜免疫屏障功能改变是 UC 发病的关键机制^[5-6]。IL-1, IL-8 和 TNF- α 均是重要的促炎症细胞因子。NF- κ B 在多种因素刺激下激活并启动炎症反应,可上调肠黏膜中致炎细胞因子的表达,加重肠黏膜的炎症,引起上皮细胞的凋亡^[7]。NF- κ B 使肥大细胞激活并释放 TNF- α 和 IL-1,IL-1 可进一步通过激活辅助性 T 细胞,释放 IL-2,4,6,8 等细胞炎性因子。IL-8 是一种中性粒细胞趋化和活化因子,主要作用为激活中性粒细胞,增加中性粒细胞的吞噬作用和溶酶体活性,对嗜碱性粒细胞和 T 细胞有一定的趋化作用,作为炎症介质,介导了结肠黏膜的病理损伤,从

而诱发了溃疡性结肠炎肠黏膜的炎症反应^[5]。HBD-2 是一种具有广谱抗菌和细胞毒活性的多肽,被促炎性细胞因子激活后发挥抗菌防御作用,是机体的保护性因子,在肠道黏膜中起促进屏障保护功能的作用^[3]。UC 患者结肠黏膜炎症性反应剧烈时,HBD-2 合成增加,表达强度升高,以提高肠黏膜屏障抵御侵袭的功能,同时也反映了病情程度^[8]。

本研究显示在西医常规治疗的基础上加用化毒愈肠方治疗后,脾虚湿蕴证、结肠镜和肠黏膜组织评分均低于对照组,提示了化毒愈肠方能从临床症状、结肠镜及病理组织等 3 个层次方面改善 UC 的病情,其疾病综合疗效和中医证候疗效均优于对照组。

进一步研究显示,治疗后观察组肠黏膜 NF- κ B 和 HBD-2 阳性表达情况低于对照组,血清 IL-1,IL-8 和 TNF- α 水平低于对照组,提示了化毒愈肠方能抑制 UC 患者促炎症细胞因子,减轻了炎症反应,从而有利于肠糜烂溃疡面的愈合。

综上,化毒愈肠方能显著改善 UC 患者的症状,促进溃疡愈合,其作用机制可能与抑制 UC 患者促炎症细胞因子,保护肠道黏膜屏障功能有关。

[参考文献]

[1] 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.

[2] 中华中医药学会脾胃病分会. 溃疡性结肠炎中医诊疗共识(2009)[J]. 中国中西医结合杂志, 2010, 30 (5):527.

[3] 唐巧珍,刘玉兰. 溃疡性结肠炎和肠易激综合征结肠黏膜 HBD-2,NF- κ B,IL-6 和 IL-23 的表达[J]. 中国现代医生,2013,51(22):42.

[4] 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指南(草案)[J]. 中国中西医结合消化杂志,2011,19(1):61.

[5] 罗世英,周乐,吕小华,等. 白花蛇舌草总黄酮对实验性溃疡性结肠炎的作用及免疫学机制研究[J]. 中国中药杂志,2014,39(5):896.

[6] 吴华君,陈哉考. 固肠止泻丸联合维柳芬对溃疡性结肠炎患者血清 IL-2,IL-8 的影响及疗效观察[J]. 辽宁中医杂志,2014,41(3):462.

[7] 梁海清,李俊玲,王世和. NF- κ B 在溃疡性结肠炎中的作用[J]. 国际消化病杂志,2008,28(1):40.

[8] 李慕然,姜葵,张庆瑜. 溃疡性结肠炎患者结肠黏膜 HBD-2 和 NF- κ B 及 IL-8 的表达[J]. 国际消化病杂志,2008,28(4):340.

[责任编辑 何希荣]