

中医外治法联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎 32例临床研究

邱伟 方晓华 杨振斌 夏文娟 陈莉丽

(南京中医药大学附属扬州市中医院,江苏扬州 225002)

摘要 目的:研究中药灌肠、穴位贴敷联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎的临床疗效及作用机制。方法:按随机数字表法将 96 例溃疡性结肠炎患者随机分为治疗组(灌肠+穴位贴敷+美沙拉嗪)、对照 1 组(灌肠+美沙拉嗪)、对照 2 组(穴位贴敷+美沙拉嗪),每组 32 例,分别治疗 4 周后观察各组患者临床疗效,比较肠镜下黏膜评分、黏膜病理评分及肠黏膜组织中转化生长因子- β (TGF- β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)表达的改变情况。结果:治疗后治疗组总有效率为 96.88%,明显高于对照 1 组的 84.38%和对照 2 组的 78.12%($P<0.05$)。与治疗前比较,3 组患者治疗后肠镜下黏膜评分、黏膜病理评分均较治疗前明显降低($P<0.05$),治疗组改善更为明显($P<0.05$)。与正常肠黏膜相比,3 组患者治疗前肠黏膜组织 TGF- β 表达均明显下降($P<0.05$),TNF- α 表达明显上升($P<0.05$);治疗后 3 组患者肠黏膜组织 TGF- β 因子表达均较治疗前明显升高,TNF- α 表达明显下降($P<0.05$),组间比较治疗组改善更为明显($P<0.05$)。结论:中药灌肠、穴位贴敷联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎疗效确切,其可能的作用机制是调节 TGF- β 、TNF- α 表达。

关键词 溃疡性结肠炎 榆萸方 穴位贴敷 转化生长因子- β 肿瘤坏死因子- α 直肠投药 清热止痢膏 美沙拉嗪
中图分类号 R574.620.5 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X(2017)05-0029-03

溃疡性结肠炎(Ulcerative colitis, UC)是一种原因不明的慢性非特异性肠道炎症性疾病。肠黏膜免疫失衡是 UC 发生发展的重要机制,调节性 T 细胞(Regulatory cell, Treg)是近两年来研究热点,能分泌转化生长因子- β (Transforming growth factor, TGF- β)起到免疫负调节作用,而肿瘤坏死因子(Tumor necrosis factor, TNF- α)是促炎因子,引起肠道黏膜持续性慢性炎症,抑炎—促炎因子失衡,两种因子的表达情况可作为评估病情及预后的重要指标。目前西医治疗本病以 5-氨基水杨酸、激素、免疫抑制剂为主,复发率高。近年来,本院脾胃病科采用

自拟榆萸方保留灌肠、中药穴位贴敷联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎,取得了较好的疗效,现将相关临床研究结果报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选取 2013 年 1 月至 2015 年 12 月期间我院脾胃病科门诊与病房接受治疗的轻-中度、活动性、左半结肠 UC 患者 96 例,按照随机数字表法分为治疗组、对照 1 组和对照 2 组,每组 32 例。所有患者就诊前均口服美沙拉嗪,就诊时有不同程度的腹痛、腹泻、黏液或脓血便、里急后重等症。治疗组:男 15 例,女 17 例;平均年龄(35 \pm 3)岁;

性高血压病肾气亏虚证患者血清卵泡刺激素的敏感性调控因素。说明老年女性高血压病肾气亏虚证患者的白介素-2 对雌二醇具有负向调控作用,对卵泡刺激素无调控作用。

参考文献

- [1] 张磊,于杰,郭伟星,等.性激素水平与女性老年人高血压病肾气亏虚证的相关性研究[J].辽宁中医杂志,2011,38(10):1945.
- [2] 郭伟星,于杰,张磊.不同证型老年女性高血压病患者性激素相关调控因素的比较研究[J].辽宁中医杂志,2012,39(5):771.
- [3] 戴霞,郭伟星.老年高血压病肾气亏虚证规范化诊断标准

的建立方法探讨[J].时珍国医国药,2011,22(6):1491.

- [4] 郑耀庭,王伟凡.对中医学精气学说本质初步探讨[J].中国中医基础医学杂志,2000,6(5):22.
- [5] 沈自尹.肾虚与衰老的微观比较研究[J].中医杂志,2002,43(8):565.

第一作者:张磊(1982—),男,医学博士,主治医师,从事中医药治疗心血管疾病的基础与临床研究。

通讯作者:刘迎迎,研究生学历,主治医师。
zhanglei198222@126.com

收稿日期:2016-11-28

编辑:王沁凯 岐 轩

平均病程(2.5±0.3)年;位于直肠 11 例,直乙结肠 10 例,左半结肠 11 例;初发型 9 例,慢性复发型 12 例,慢性持续型 11 例。对照 1 组:男 18 例,女 14 例;平均年龄(31±2)岁;平均病程(2.3±0.2)年;位于直肠 12 例,直乙结肠 10 例,左半结肠 10 例;初发型 10 例,慢性复发型 12 例,慢性持续型 10 例。对照 2 组:男 16 例,女 16 例;平均年龄(33±3)岁;平均病程(2.7±0.4)年;位于直肠 11 例,直乙结肠 12 例,左半结肠 9 例;初发型 13 例,慢性复发型 9 例,慢性持续型 10 例。3 组患者性别、年龄、病程等一般情况比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。另取病理科 32 例正常肠黏膜作为正常组,做 TGF- β 、TNF- α 对照观察。

1.2 诊断标准 符合 2007 年中华医学会消化病学分会炎症性肠病协作组《对我国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见》^[1]及《溃疡性结肠炎中医诊疗共识(2009)》^[2]关于溃疡性结肠炎活动期的诊断标准。

1.3 纳入标准 肠镜、病理明确诊断为 UC 者,16 岁<年龄<70 岁,病变部位位于左半结肠,签署知情同意书。

1.4 排除标准 合并有严重心、肺、肝、肾功能等器质性疾病或其他自身免疫性疾病者;有精神疾病者;依从性差者。

2 治疗方法

2.1 对照 1 组 予榆菟方保留灌肠与美沙拉嗪口服。榆菟方药物组成:生地榆 50g、马齿苋 50g、白头翁 50g、黄柏 30g、苡仁 50g、秦皮 30g、仙鹤草 30g、白及 20g,由本院制剂室按要求浓煎成 100mL。急性活动期 1 次/d,保留灌肠 2 周,后隔日 1 次,治疗 2 周,总疗程 4 周。美沙拉嗪(葵花药业集团佳木斯鹿灵制药有限公司,批号:130718、140926、150513)口服,每次 1g,4 次/d,连续服用 4 周。

2.2 对照 2 组 予清热止痢膏穴位贴敷与美沙拉嗪口服。清热止痢膏药物组成:黄连 100g、黄柏 100g、五倍子 100g、丹皮 60g,由本院制剂室按要求研成纳米级超微细末,凡士林调成膏状,每次 3g 置于 5cm×5cm 的穴位贴(济宁康盛源医用材料有限公司提供)上。取穴大肠俞、天枢、上巨虚穴位贴敷,1 次/d,6h,隔日左右交替,共贴敷 4 周。美沙拉嗪口服,同对照 1 组。

2.3 治疗组 予榆菟方保留灌肠、清热止痢膏穴位贴敷与美沙拉嗪口服,方法及疗程同对照 1 组、对照 2 组。

3 疗效观察

3.1 观察指标

3.1.1 肠镜下黏膜评分与黏膜病理评分 所有患者治疗前后均在我院根据随机数表法编号由主任内

镜医师行无痛肠镜(奥林巴斯 Q260Z)检查,观察肠黏膜色泽、血管纹理、黏膜炎症程度及愈合情况,分别于直肠、乙状结肠、左半结肠三处取肠黏膜组织,由两位主任病理医师进行病理诊断。肠镜下黏膜分级采用 Baron 评分^[3],分 0~3 级分别记 0、1、2、3 分。0 级:黏膜色泽正常,血管纹理清晰;1 级:黏膜发红但无明显出血,血管纹理稍紊乱;2 级:黏膜有接触性出血,血管纹理模糊;3 级:明显阿弗他溃疡,自发性出血。黏膜病理评分参考 TrueLove-Richards 标准^[3],分 0~3 级分别记 0、1、2、3 分。0 级:黏膜上皮形态结构正常;1 级:可能有慢性病变的结构改变和小淋巴细胞浸润,无隐窝脓肿及上皮形态结构改变;2 级:大量炎细胞浸润,充血、出血、水肿,但黏膜结构尚完整;3 级:重度炎症,淋巴细胞、粒细胞明显浸润,隐窝脓肿、黏膜表层溃疡形成。

3.1.2 免疫组化的方法检测患者治疗前后肠黏膜 TGF- β 、TNF- α 表达情况 鼠抗人 TGF- β 、TNF- α 均购自武汉博士德生物有限公司作为一抗,二抗免疫组织化学试剂盒购自北京生物金桥公司,一抗以 PBS 作为阴性对照。TGF- β 、IL-10 因子多数于细胞浆内表达,观察 5 个高倍视野($\times 400$),阳细胞数<25%(-),25%~50%为(+),50%~75%为(++),>75%(+++),以此分别计 0、1、2、3 分。

3.2 疗效标准 疗效标准参考《对我国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见》^[1]拟定。治愈:主要临床症状消失,肠镜检查黏膜正常无炎症,血管纹理清晰;有效:主要症状基本消除,肠镜检查黏膜炎症减轻,血管纹理稍紊乱,病理提示黏膜慢性炎症;无效:经规定疗程治疗后主要症状、肠镜、病理无改善。

3.3 统计学方法 使用 SPSS 18.0 软件对数据进行统计,以独立样本 t 检验进行组间计量资料($\bar{x}\pm s$)比较, χ^2 检验进行组间计数资料比较,组内比较采用配对 t 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

3.4 治疗结果

3.4.1 3 组患者临床疗效比较 见表 1。

组别	例数	治愈	有效	无效	总有效率(%)
治疗组	32	18(56.25)	13(40.62)	1(3.12)	96.88
对照 1 组	32	10(31.25)	17(53.12)	5(15.62)	84.38*
对照 2 组	32	10(31.25)	15(46.88)	7(21.88)	78.12*

注:与治疗组比较,* $P<0.05$ 。

3.4.2 3 组患者治疗前后肠镜下肠黏膜评分及黏膜病理评分比较 见表 2。

表2 治疗组与对照1组、对照2组治疗前后肠镜下黏膜评分、黏膜病理评分比较(±s) 分

组别	例数	治疗前		治疗后	
		黏膜评分	黏膜病理评分	黏膜评分	黏膜病理评分
治疗组	32	3.11±0.12	2.97±0.02	1.17±0.22 [#]	1.27±0.14 [#]
对照1组	32	3.07±0.42	3.37±0.32	2.01±0.12 [#]	2.23±0.22 [#]
对照2组	32	2.87±0.32	3.24±0.12	1.93±0.242 [#]	2.11±0.11 [#]

注:与本组治疗前比较,[#] $P<0.05$;与治疗组治疗后比较,^{*} $P<0.05$ 。

3.4.3 3组患者治疗前后肠黏膜组织中 TGF- β 、TNF- α 因子表达情况比较 见表3。与正常黏膜相比,各给药组治疗前肠黏膜组织中 TGF- β 因子表达明显降低,TNF- α 因子表达明显增加,差异有统计学意义($P<0.05$);各给药组治疗后 TGF- β 因子表达增加,TNF- α 因子表达降低,与治疗前比较差异显著($P<0.05$),其中治疗组改善更为明显($P<0.05$)。

表3 治疗组与对照1组、对照2组治疗前后肠黏膜 TGF- β 、TNF- α 因子的表达评分比较(±s) 分

组别	例数	时间	TGF- β	TNF- α
正常组	32		1.6±0.5 [△]	0.3±0.2 [△]
治疗组	32	治疗前	0.7±0.1	2.4±0.5
		治疗后	2.9±0.4 [#]	0.4±0.2 [#]
对照1组	32	治疗前	0.5±0.2	2.4±0.2
		治疗后	1.4±0.3 [#]	1.2±0.1 [#]
对照2组	32	治疗前	0.6±0.3	2.1±0.4
		治疗后	1.5±0.2 [#]	1.3±0.3 [#]

注:与各用药组治疗前比较,[△] $P<0.05$;与本组治疗前比较,[#] $P<0.05$;与治疗组治疗后比较,^{*} $P<0.05$ 。

4 讨论

溃疡性结肠炎(UC)是一种以直、结肠炎症和溃疡为病理特点的慢性非特异性肠道疾病,以腹泻、黏液脓血便、腹痛、里急后重为主要症状,发病率逐年上升,呈年轻化趋势,病程迁延、反复,虽发病机制不明确,但肠道免疫失衡,尤其是促炎因子—抑炎因子的表达失衡在UC的发生发展中起着极为重要作用。美沙拉嗪作为治疗UC最常用药物,能抑制前列腺素和白三烯的合成,对肠壁炎症有较好的疗效,但其副作用较大,如骨髓毒性、肝肾功能损伤等,停药后易出现复发。

UC属中医“泄泻”“久痢”“肠癖”范畴,病机以脾虚为本、湿热为标。中药保留灌肠对溃疡性结肠炎有较高临床疗效^[4]。本研究所使用的保留灌肠方榆菀方为我科多年经验方。方中地榆为君药,有凉血止血、消肿敛疮之功;秦皮、马齿苋、白头翁、黄柏清热燥湿、止痢,为臣药;辅以仙鹤草补虚、止血,薏仁清热排脓,白及敛疮生肌。局部用药直达病处,同时现代研究证实主要药物成分有抗炎抗过敏、抑菌、止血、保护黏膜、促进溃疡愈合、免疫调节、镇痛的作用^[5-7]。大肠俞、天枢、上巨虚分别是大肠经之背

俞穴、募穴、下合穴,在穴位上敷以清热止痢膏(我科方晓华主任医师验方),方中黄连、黄柏清热燥湿、止泻,丹皮凉血止血,五倍子涩肠止泻,药物循经络运行,达到行气血、调阴阳、和脏腑的功效。通过中药灌肠联合药物穴位贴敷,达到局部治疗与全身治疗相结合的功效^[8]。

本研究表明,3组患者治疗后结肠镜下黏膜评分和黏膜病理评分均明显低于治疗前,其中以灌肠+穴位贴敷联合美沙拉嗪疗效最好,在临床疗效方面,治疗组也有更高的总有效率,说明在服用美沙拉嗪的基础上结合灌肠、穴位贴敷能明显改善UC临床症状,加快肠黏膜修复,改善病理分级。3组均能上调TGF- β 因子表达,降低TNF- α 表达,而以治疗组效果最为明显,可见灌肠+穴位贴敷联合美沙拉嗪可达到稳定抑炎因子—促炎因子平衡的作用,考虑为其治疗UC可能的作用机制。因本研究观察病例数有限,促炎因子、抑炎因子种类较少,下一步拟探究本疗法对于不同种类促炎因子—抑炎因子失衡的作用。

参考文献

- [1] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病协作组. 对我国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见[J]. 胃肠病学, 2007, 12(8):488.
- [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意见(2009)[J]. 中国中西医结合杂志, 2010, 30(5):527.
- [3] 黄红丽, 聂玉强, 李瑜元. 溃疡性结肠炎临床严重度分型与内镜、病理分级的关系[J]. 现代消化及介入诊疗, 2008, 13(2):79.
- [4] 付学源, 王真权. 近5年来中药灌肠治疗溃疡性结肠炎的研究进展[J]. 现代中医药, 2012, 32(1):85.
- [5] 许继艳, 常秀武, 丁瑞峰, 等. 白及愈疡汤对老年溃疡性结肠炎患者免疫功能的影响[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(8):2121.
- [6] 潘燕, 欧阳钦. 八味锡类散灌肠对溃疡性结肠炎的治疗作用及其机制研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2014, 34(1):27.
- [7] 李洪娟, 侯广云, 曹玲, 等. 内服中药配合中药灌肠治疗溃疡性结肠炎30例的疗效观察[J]. 中国实用医药, 2014, 9(7):184.
- [8] 周萍, 曾志华, 管江. 芍药汤加减结合针刺治疗溃疡性结肠炎湿热蕴结证活动期临床研究[J]. 中成药, 2016, 38(7):1477.

第一作者:邱伟(1985—),男,医学硕士,主治医师,研究方向为炎症性肠病、萎缩性胃炎及癌前病变、慢性肝胆疾病。

通讯作者:方晓华,本科学历,主任中医师,教授。yzfangxiaohua@163.com

收稿日期:2016-12-16

编辑:吴宁