

“健脾调肝化滞方”联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎合并抑郁 30 例临床研究

王峰 景珊 曹红艳

(南通市中医院, 江苏南通 226001)

摘要 目的:观察健脾调肝化滞方对溃疡性结肠炎(UC)合并抑郁患者临床疗效与抑郁自评量表(SDS)评分及粪便钙卫蛋白、血清多巴胺(DA)和5-羟色胺(5-HT)等指标水平的影响。方法:收集中医辨证属肝郁脾虚夹滞证且抑郁评分大于正常的UC患者,随机分为治疗组与对照组,最终每组各完成30例。治疗组采用中药健脾调肝化滞方联合美沙拉嗪治疗,对照组仅采用美沙拉嗪治疗,2组疗程均为3个月。比较2组患者临床疗效以及治疗前后疾病活动度(DAI)积分、中医证候积分、SDS评分、血沉(ESR)和C反应蛋白(CRP)、粪便钙卫蛋白、DA、5-HT水平变化情况。结果:治疗组总有效率为96.67%,明显高于对照组的76.67% ($P<0.01$)。2组患者治疗后DAI积分、中医证候积分、SDS评分和CRP、粪便钙卫蛋白含量均较治疗前明显降低 ($P<0.01$), ESR明显减慢 ($P<0.01$), 血清DA、5-HT水平明显升高 ($P<0.01$), 且治疗组对上述指标的改善均明显优于对照组 ($P<0.05$, $P<0.01$)。结论:在美沙拉嗪治疗的基础上加用健脾调肝化滞方能更好地改善UC抑郁患者的临床症状,降低疾病活动度,抑制炎症反应,同时在改善抑郁症状和升高血清DA、5-HT水平上显示出更大的优势。

关键词 溃疡性结肠炎;抑郁;健脾调肝化滞方;多巴胺;5-羟色胺;肝郁脾虚;美沙拉嗪缓释颗粒

中图分类号 R574.620.5 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X (2019) 12-0040-04

基金项目 南通市科技计划项目 (MS12017020-1)

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 是一种主要发生于直肠与乙状结肠的慢性非特异性炎症性疾病,属于炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD), 其病因尚不明确,可能与遗传、环境、肠道菌群、免疫失调及精神心理因素相关^[1-2]。目前西医治疗溃疡性结肠炎主要使用氨基水杨酸制剂、激素、免疫抑制剂或生物制剂,但治疗效果尚不满意,且长期使用副作用增加。《溃疡性结肠炎中医诊疗共识 (2009)》^[3]中指出情志内伤是UC主要发病诱因。UC合并抑郁多与肝失疏泄、脾不藏意有关。健脾调肝化滞方由本院制剂健脾化滞丸及古方痛泻要方加减而来,具有健脾调肝化滞、燥湿活血解毒的作用。近年来,我们观察到此方治疗肝郁脾虚夹滞证UC合并抑郁患者临床疗效肯定,故设计本临床研究,观察在美沙拉嗪基础上加用健脾调肝化滞方对患者临床疗效、疾病活动度、中医证候积分、抑郁评分以及粪便钙卫蛋白和血清多巴胺 (DA)、5-羟色胺 (5-HT) 表达水平的影响,现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选择2017年1月至2019年3月于南通市中医院门诊或病房治疗的UC患者62例,中医辨

证均属肝郁脾虚夹滞证,抑郁评分均大于正常。随机分为治疗组和对照组各31例,研究过程中2组各脱落1例。治疗组完成30例:男15例,女15例;平均年龄 (46.5 ± 14.1) 岁;平均病程 (4.60 ± 3.70) 年;轻度5例,中度22例,重度3例;轻度抑郁25例,中度抑郁4例,重度抑郁1例。对照组完成30例:男16例,女14例;平均年龄 (48.01 ± 11.9) 岁;平均病程 (4.63 ± 3.04) 年;轻度7例,中度21例,重度2例;轻度抑郁24例,中度抑郁5例,重度抑郁1例。2组患者性别、年龄、病程及病情轻重程度等一般资料比较,差异均无统计学意义 ($P>0.05$),具有可比性。本研究经南通市中医院伦理委员会审查通过,伦理批件号:通中院[2017]字003。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 符合《对我国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见》^[4]中溃疡性结肠炎的诊断标准。采用抑郁自评量表 (SDS) 进行评分^[5],将20个题目的得分相加,乘以1.25后取整数部分得到标准分,低于53分为正常,53~62分为轻度抑郁,63~72分为中度抑郁,72分以上为重度抑郁。

1.2.2 中医证型诊断标准 参照《溃疡性结肠炎中医诊疗共识 (2009)》^[3]中肝郁脾虚夹滞证诊断标准。

主症:(1)大便溏薄,夹有黏液、脓血;(2)腹痛即泻,泻后痛减;(3)舌质淡红,或边见齿痕,苔白腻或黄腻。次症:(1)暖气,食少;(2)倦怠乏力;(3)脉细弦或弦滑;(4)情绪抑郁,善太息,或常因情志或饮食因素而诱发;(5)脘腹胀满。主症必备,次症具备2个以上便可诊断。

1.3 纳入标准 符合西医诊断标准和中医肝郁脾虚夹滞证诊断标准;SDS评分 ≥ 53 分;粪便培养未发现病原体,结肠镜检查符合溃疡性结肠炎病变特征;不合并其他有可能影响本研究的疾病,如放射性结肠炎及有癌变倾向的溃疡性结肠炎;患者知情同意。

1.4 排除标准 孕、产、哺乳期妇女;肝、肾功能障碍者;近1个月内服用过糖皮质激素者;伴发严重免疫系统疾病者;合并其他系统严重疾病者;并发有中毒性巨结肠、大出血、肠穿孔、重度异型增生等并发症,需要外科手术治疗者。

2 治疗方法

2.1 对照组 服用美沙拉嗪缓释颗粒(上海艾迪发制药有限公司生产,国药准字:H20143164),1.0g/次,3~4次/d,疗程3个月。

2.2 治疗组 在对照组治疗的基础上加用健脾调肝化滞中药免煎颗粒口服,方药组成:炒白术10g,炒白芍10g,枳壳10g,防风10g,陈皮6g,炒柴胡10g,制香附10g,黄柏6g,煨木香10g,炒山楂15g,槟榔10g,炒槐花15g,仙鹤草15g,炮姜6g,凤尾草15g,败酱草15g。颗粒剂由江阴天江药业有限公司提供,每日1剂,开水冲,早晚饭后1h分服,疗程为3个月。

3 疗效观察

3.1 疗效标准 参照《对我国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见》^[4]拟定疗效标准。完全缓解:临床症状消失,复查肠镜见黏膜基本恢复正常;有效:临床症状基本缓解,复查肠镜见黏膜溃疡明显减少,仅有轻度糜烂或者有假息肉形成;无效:临床症状及内镜下表现改善不明显。

3.2 观察指标

3.2.1 疾病活动度(DAI)积分 治疗前后参照《对我国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见》^[4],根据Sutherland疾病活动指数表评价2组患者的DAI积分,评分标准见表1。

3.2.2 中医证候积分 治疗前后参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[6]对2组患者的主次症状予以评分。评分标准:(1)根据主症的轻、中、重度分别记2、4、6分,腹泻 <2 次/d记1分,大便仅有黏液无脓血记1分。(2)根据次症的轻、中、重度分别记1、2、4分,无症状记0分。(3)舌脉不计分。

3.2.3 SDS评分 治疗前后采用抑郁自评量表对2组患者进行评分^[5]。

3.2.4 粪便钙卫蛋白水平 治疗前后留取2组患者粪便标本,由本院检验科采用胶体金免疫层析法检测钙卫蛋白水平。

3.2.5 血沉(ESR)、C反应蛋白(CRP)和血清DA、5-HT检测 采集2组患者治疗前后晨起空腹血样,检测ESR、CRP和血清DA、5-HT含量。

3.3 统计学方法 采用SPSS 13.0软件对数据进行统计分析,计量数据以($\bar{x} \pm s$)表示,用Levene方法进行方差齐性检验,组间数据比较采用One-way ANOVA方法。方差齐则再用LSD-t法进行比较。治疗前后比较用配对样本 t 检验,计数资料比较用 χ^2 检验, $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

3.4 治疗结果

3.4.1 2组患者临床疗效比较 治疗组完全缓解16例,有效13例,无效1例,总有效率为96.67%;对照组完全缓解9例,有效14例,无效7例,总有效率为76.67%。治疗组总有效率明显高于对照组($P<0.01$)。

3.4.2 2组患者治疗前后DAI积分、中医证候积分、SDS评分比较 见表2。

表1 Sutherland 疾病活动指数

项目	积分			
	0分	1分	2分	3分
腹泻	正常	超出正常,1~2次/d	超出正常,3~4次/d	超出正常,5次/d
便血	无	少许	明显	以血为主
黏膜表现	无	轻度易脆	中度易脆	重度易脆伴渗出
医师评估病情	正常	轻	中	重

表2 治疗组与对照组患者治疗前后DAI积分、中医证候积分、SDS评分比较($\bar{x} \pm s$) 分

组别	例数	时间	DAI 积分	中医证候积分	SDS 评分
治疗组	30	治疗前	8.00 $\pm$ 1.76	11.93 $\pm$ 3.47	59.20 $\pm$ 4.41
		治疗后	2.03 $\pm$ 0.93 ^{###}	2.40 $\pm$ 1.63 ^{###}	47.70 $\pm$ 4.10 ^{###}
对照组	30	治疗前	7.63 $\pm$ 1.94	11.60 $\pm$ 3.38	58.97 $\pm$ 5.39
		治疗后	3.57 $\pm$ 1.52 ^{##}	4.87 $\pm$ 2.36 ^{##}	52.83 $\pm$ 4.89 ^{##}

注:与本组治疗前比较,## $P<0.01$;与对照组治疗后比较,** $P<0.01$ 。

3.4.3 2组患者治疗前后血沉、CRP、粪便钙卫蛋白和血清DA、5-HT水平比较 见表3。

4 讨论

急、慢性应激通过作用于脑—肠轴,增强了肠道通透性,削弱了肠道的紧密连接,促进细菌向肠壁内移位,使结肠组织的微生物负荷增加,细胞因子过度释放,从而对IBD产生不利影响^[7]。抑郁、焦虑症状为UC患者最主要的异常心理特征,且患者抑郁症状与疾病活动性相关,重度UC患者比轻中度患者更容易出现^[8],故抑郁症状也可能是UC疾病活动的结果。临床发现心理干预治疗有助于缓解病情^[9],联合应用抗抑郁药帕罗西汀能减轻患者腹泻、腹痛等症状,提高生活质量^[10]。亦有研究发现对于溃疡性结肠炎合并抑郁患者,在美沙拉嗪治疗的同时加用舍曲林,可发挥良好的治疗抑郁症的作用,但对UC临床疗效无显著改善^[11]。

有研究报道,UC患者炎症黏膜中DA与5-HT水平明显降低^[12],多巴胺能系统受损似乎是IBD的一个特征^[13],而抑郁患者血清中白介素-6、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、皮质醇显著增加,5-HT水平显著下降^[14],炎性细胞因子在5-HT的代谢中起调节作用,5-HT的产物反过来也会影响免疫系统的调节^[15]。血沉及CRP是临床评价UC炎症反应的常用指标。粪便钙卫蛋白均匀分布于粪便中,具有保护细胞内外环境的稳定,诱导自体吞噬和细胞凋亡,调节炎症反应的作用,研究证实FC与IBD内镜下评分具有很好的相关性,近年来已成为评价IBD严重程度的一个重要指标^[16]。

“健脾调肝化滞方”方中炒白术燥湿健脾;柴胡、制香附疏肝理气,防风散肝郁,现代药理学研究发现它们具有抑制中枢、镇静、抗抑郁作用,同时亦可抗炎、抑菌;白芍柔肝缓急止痛,具有抗溃疡、解痉镇痛、抗应激、调节免疫等作用^[17];黄柏清热燥湿,善清下焦湿热;凤尾草清热利湿,具有抗菌、抗氧化、抗突变作用^[18];败酱草清热解毒、消痈排脓、祛瘀止痛;槐花活血,仙鹤草止血、镇痛,二者均具有抗炎、抗溃疡作用^[19]。《济生方》云:“必先导滞肠胃,次正根本。”故应用木香、枳壳、炒山楂、槟榔等行气导滞之品,避免“闭门留寇”;陈皮燥湿健脾;炮姜温中止泻。诸药合用,共奏健脾调肝化滞、燥湿活血解毒之效。

本研究结果表明,在常规使用美沙拉嗪的基础上加用健脾调肝化滞方,不仅可提高临床疗效,明显降低DAI积分、中医证候积分及粪便钙卫蛋白水

表3 治疗组与对照组患者治疗前后血沉、CRP、粪便钙卫蛋白和血清DA、5-HT水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	ESR (mm/min)	CRP (mg/mL)	粪便钙卫蛋白 ($\mu\text{g/g}$)	DA (ng/mL)	5-HT (ng/mL)
治疗组	30	治疗前	23.42 $\pm$ 23.17	18.70 $\pm$ 22.53	93.85 $\pm$ 68.62	2.23 $\pm$ 0.49	1.52 $\pm$ 0.72
		治疗后	9.76 $\pm$ 4.93 ^{###}	4.73 $\pm$ 4.39 ^{###}	22.20 $\pm$ 10.94 ^{###}	3.49 $\pm$ 0.56 ^{###}	2.92 $\pm$ 0.79 ^{###}
对照组	30	治疗前	24.35 $\pm$ 12.74	14.46 $\pm$ 10.75	77.23 $\pm$ 42.12	2.13 $\pm$ 0.40	1.65 $\pm$ 0.79
		治疗后	12.54 $\pm$ 4.42 ^{##}	7.75 $\pm$ 4.63 ^{##}	35.63 $\pm$ 20.90 ^{##}	2.70 $\pm$ 0.53 ^{##}	2.26 $\pm$ 0.73 ^{##}

注:与本组治疗前比较,### $P < 0.01$;与对照组治疗后比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$ 。

平,还能降低SDS评分,升高血清DA、5-HT水平。2组患者在UC病情好转的同时,抑郁症状及相关指标亦明显改善,可能因为炎症与抑郁存在一定的因果关系,随着炎症反应减轻,患者的抑郁症状亦会改善,而治疗组改善更为明显。说明加用健脾调肝化滞方后不仅能取得更好的临床疗效,抑制肠道炎症反应,而且在改善抑郁症状和升高血清DA、5-HT水平上显示出更大的优势。下一步拟纳入更多病例以开展更大规模的研究,并对中药的作用机理进行深入探讨。

参考文献

- [1] SCARPA M, CASTAGLIUOLO I, CASTORO C, et al. Inflammatory colonic carcinogenesis: a review on pathogenesis and immunosurveillance mechanisms in ulcerative colitis[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20 (22): 6774.
- [2] 景娜,王新月,杨雪,等.溃疡性结肠炎大鼠肺、肠组织先天与后天免疫应答的改变及中药复方的干预作用[J].中国中西医结合杂志,2015,5 (1): 63.
- [3] 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.
- [4] 欧阳钦,胡品津,钱家鸣,等.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.
- [5] WILLIAM W K, ZUNG M D, DURHAM N A. Self-Rating Depression Scale[J].Archives of general psychiatry, 1965, 12 (1): 63.
- [6] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行) [M].北京:中国医药科技出版社,2002: 129.
- [7] BRZOZOWSKI B, MAZUR-BIALY A, PAJDO R, et al. Mechanisms by which stress affects the experimental and clinical inflammatory bowel disease (IBD): role of brain-gut axis[J].Curr Neuropsychol, 2016, 14 (8): 892.
- [8] 程文芳,施瑞华.溃疡性结肠炎患者心理特征的研究[J].胃肠病学和肝病学杂志,2007,16 (5): 437.
- [9] 陶娜,庄丽维.心理干预对溃疡性结肠炎的诊疗效果分析[J].哈尔滨医科大学学报,2018,52 (4): 351.
- [10] 宋军民,战玉华,李岩.帕罗西汀对轻-中度溃疡性结肠炎伴焦虑/抑郁的疗效评价[J].胃肠病学和肝病学杂志,2012,21 (5): 441.

“利湿解毒汤”联合重组人干扰素 α -2b 凝胶治疗宫颈高危 HPV 感染 50 例临床研究

李春香 吴香竹 徐月萍 王屹丹 朱文敏 何 叶 杨燕婷 高小红

(德清县中医院, 浙江德清 313200)

摘 要 目的:观察利湿解毒汤联合重组人干扰素 α -2b 凝胶治疗宫颈高危型人乳头瘤病毒(HPV)感染的临床疗效。方法:选取150例宫颈高危型HPV阳性患者,按数字表法随机分为3组。随访组50例,无药物干预;西药组50例,予重组人干扰素 α -2b 凝胶阴道给药;观察组50例,在对照组治疗的基础上加利湿解毒汤口服。对比3组患者治疗或观察3、6、12个月时宫颈高危型HPV转阴和中医证候疗效。结果:3组患者在6、12个月时HPV感染、中医证候总有效率均明显高于本组3个月时($P<0.05$);观察组在治疗12个月时中医证候总有效率明显高于本组治疗6个月时($P<0.05$)。与随访组比较,西药组和观察组在治疗6、12个月时HPV感染、中医证候总有效率明显提高($P<0.05$);与西药组比较,观察组在治疗6、12个月时HPV感染总有效率明显提高($P<0.05$),在治疗12个月时中医证候总有效率明显提高($P<0.05$)。结论:利湿解毒汤联合重组人干扰素 α -2b 凝胶治疗宫颈高危型HPV感染有效。

关键词 利湿解毒汤;重组人干扰素 α -2b 凝胶;宫颈高危HPV感染;脱落细胞;HPV-DNA

中图分类号 R711.740.5 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X (2019) 12-0043-03

宫颈癌是常见的妇科肿瘤,近年来患者逐渐年轻化。宫颈高危型人乳头瘤病毒(HPV)感染是引起宫颈癌及其癌前病变的主要危险因素^[1]。本病可归属于中医学“带下”“五色带”等范畴。近年来,本院应用自拟利湿解毒汤治疗带下病效果显著,且临床发现其可抑制宫颈高危型HPV感染并提

高HPV转阴率。本研究观察了利湿解毒汤联合重组人干扰素 α -2b 凝胶对宫颈高危型HPV感染患者HPV转阴和中医证候的改善作用,现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选择德清县中医院妇产科门诊宫颈高危型HPV阳性患者150例,中医诊断符合“带

- [11] 尹丽敏,张忠臣,刘津麟.盐酸舍曲林片治疗溃疡性结肠炎合并抑郁症的疗效观察[J].中华全科医学,2016,14(5):810.
- [12] MAGRO F, VIEIRA-COELHO M A, FRAGA S, et al. Impaired synthesis or cellular storage of norepinephrine, dopamine, and 5-hydroxytryptamine in human inflammatory bowel disease[J]. Dig Dis Sci, 2002, 47(1):216.
- [13] TOLSTANOVA G, DENG X M, AHLUWALIA A, et al. Role of dopamine and D2 dopamine receptor in the pathogenesis of inflammatory bowel disease[J]. Dig Dis Sci, 2015, 60:2963.
- [14] 李永超,彭亮,王高华,等.炎症因子、皮质醇、5-羟色胺与抑郁严重程度关系的初步研究[J].国际精神病学杂志,2015,42(6):6.
- [15] 吕薇,白洁.抑郁症中免疫系统与五羟色胺系统的相互作用[J].中国老年学杂志,2016,36(7):1757.

- [16] SIPPONEN T, KOLHO K L. Fecal calprotectin in diagnosis and clinical assessment of inflammatory bowel disease[J]. Scand J Gastroenterol, 2015, 50(1):74.
- [17] 沈映君.中药药理学(第二版)[M].北京:人民卫生出版社,2018:123.
- [18] 高燕萍,吴强,张亚梅,等.凤尾草化学成分及药理活性研究进展[J].安徽农业科学,2017,45(29):126.
- [19] 黄兴,王哲,王保和.仙鹤草药理作用及临床应用研究进展[J].山东中医杂志,2017,36(2):172.

第一作者:王峰(1979—),男,本科学历,副主任中医师,从事中医药治疗脾胃、肝胆疾病的研究。

通讯作者:景珊,医学博士,副主任中医师。
625126351@qq.com

收稿日期:2019-05-07

编辑:吴 宁