

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2014.11.008

临床研究

溃结复发方加减对慢性溃疡性结肠炎患者抗中性粒细胞胞浆抗体的影响

刘 果^{*}, 刘大铭², 孙慧怡², 朱 立², 周 波², 王新月²

(1. 北京中医药大学基础医学院, 北京市朝阳区北三环东路 11 号, 100029; 2. 北京中医药大学东直门医院)

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (30572390); 国家重点基础研究发展计划 (“973” 计划) 资助项目 (2009CB522705)

摘要 目的 观察溃结复发方加减治疗慢性溃疡性结肠炎 (UC) 的临床疗效及可能作用机制。方法 60 例慢性 UC 患者随机分为治疗组和对照组各 30 例, 治疗组给予溃结复发方加减中药汤药口服, 每日 1 剂; 对照组给予柳氮磺胺吡啶肠溶片每日 4~6 g 口服, 两组疗程均为 3 个月, 并在治疗后 6 个月随访。比较两组治疗前后内镜指数评分、组织学炎症分级情况和血清抗中性粒细胞胞浆抗体 (ANCA) 水平, 并判定临床综合疗效及复发情况。结果 治疗组综合疗效总有效率为 100%、ANCA 阴转率为 90.91%, 明显高于对照组的 74.07%、40.00% ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。两组患者治疗后及随访时内镜指数评分均较本组治疗前明显降低, 并且随访时治疗组评分低于对照组 ($P < 0.05$)。随访时治疗组复发率为 17.86%, 对照组为 70.00%, 治疗组复发率明显低于对照组 ($P < 0.01$)。结论 溃结复发方加减治疗 UC 疗效优于西药柳氮磺胺吡啶肠溶片, 且能降低患者复发率, 其作用机制可能和提高患者血清 ANCA 阴转有关。

关键词 溃疡性结肠炎; 溃结复发方; 抗中性粒细胞胞浆抗体

抗中性粒细胞胞浆抗体 (ANCA) 是一组以中性粒细胞 (PMN) 和单核细胞胞浆成分为抗原的自身抗体。近年来的研究证实, ANCA 与炎症性肠病 (IBD), 尤其是与溃疡性结肠炎 (UC) 关系密切, ANCA 对 UC 的敏感性达 60%~72%, 特异性达 90%~94%^[1], 因此认为 ANCA 对 UC 可能具有特异的鉴别诊断意义。本研究采用随机、对照方法, 观察溃结复发方加减对 UC 患者 ANCA 的影响。

1 资料

1.1 诊断标准

UC 西医诊断标准采用中华医学会消化病学分会炎症性肠病协作组制定的《对我国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见》^[2]。脾胃虚弱、湿热瘀阻证候诊断标准参照《溃疡性结肠炎中西医结合诊治方案 (草案)》^[3] 拟定, 主症: ①腹泻便溏; ②大便有黏液、脓血, 血色紫暗; ③腹痛; ④里急后重; ⑤舌质淡、胖、黯或齿痕, 苔薄腻或黄腻; ⑥脉沉或沉滑。次症: ①腹胀、肠鸣; ②纳呆; ③

肢体倦怠; ④神疲懒言; ⑤面色萎黄。具备主症 2 项 (第 1 项必备)、次症 2 项或主症第 1 项、次症 3 项即可诊断。

1.2 纳入标准

符合上述诊断及辨证标准者; 属于慢性复发型活动期和慢性持续型者; 年龄 14~80 岁; 签署知情同意书者。

1.3 排除标准

①妊娠或准备妊娠的妇女, 哺乳期妇女。②有严重的并发症, 如局部狭窄、肠梗阻、肠穿孔、直肠息肉、中毒性结肠扩张、结肠癌、直肠癌及肛门疾病者。③合并有心血管、脑血管、肝、肾和造血系统等严重原发性疾病, 精神病患者。

1.4 一般资料

收集 2007 年 3 月至 2010 年 12 月在北京中医药大学东直门医院、北京中医药大学东方医院、卫生部中日友好医院门诊和病房 UC 患者 60 例, 先将要纳入的 60 例患者依先后顺序编号, 再从随机数字表中的任意行作为起点, 以此随机数依次取其表中的系列数字, 与纳入的患者编号配对, 并列出

* 通讯作者: liuguo980131@163.com, 13522657738

样本的随机分配表格,以随机表的奇数代表治疗组,偶数代表对照组。治疗组 30 例,男 18 例,女 12 例;病程 6 个月~30 年,平均 (4.05 ± 4.66) 年;年龄 16~75 岁,平均 (40.95 ± 15.48) 岁;病情程度^[2]:轻度 10 例,中度 16 例,重度 4 例;病变范围:直肠 8 例,直肠乙状结肠炎 12 例,左半结肠 2 例,全结肠 6 例,区域性 2 例。对照组 30 例,男 16 例,女 14 例;病程 1 个月~40 年,平均 (4.58 ± 5.63) 年;年龄 14~73 岁,平均 (42.25 ± 16.50) 岁;病情程度:轻度 12 例,中度 14 例,重度 4 例;病变范围:直肠 6 例,直肠乙状结肠炎 16 例,左半结肠 3 例,全结肠 5 例。两组患者一般资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

治疗组给予溃结复发方并随症加减。基本方:黄芪 30g,麸炒白术 15g,茯苓 15g,赤芍 10g,白芍 10g、三七粉(冲) 3g,生蒲黄(包) 10g,炒五灵脂 10g,黄连片 10g,煨木香 10g,焦槟榔 20g,连翘 10g。便血明显者加珍珠粉 0.6g;腹痛甚者加延胡索 10g;每日肠鸣、腹泻次数 6 次以上者,加党参片 10g,五倍子 10g;积滞者加麸炒枳实 10g;脓血便甚者加白头翁 10g;腹冷痛者加炮姜 10g,桂枝 6g;大便滑脱不禁者加肉豆蔻 10g,酸石榴皮 10g;乏力、倦怠神疲者加灵芝 10g,山药 30g。每日 1 剂,分早晚 2 次口服。

对照组给予柳氮磺胺吡啶肠溶片,上海中西三维药业有限公司,国药准字 H31020450,每日 4~6g,分 4 次口服。两组疗程均为 3 个月。

2.2 观察指标及方法

2.2.1 综合疗效评定标准 参照文献^[2]标准,完全缓解:临床症状消失,结肠镜检查黏膜大致正常;有效:临床症状基本消失,结肠镜复查黏膜轻度炎症或假息肉形成;无效:经治疗后临床症状、内镜及病理检查无改善。

2.2.2 内镜指数评分 参照文献^[4],①颗粒感:0 分=无,2 分=有;②血管型分布:0 分=正常,1 分=模糊紊乱,2 分=完全消失;③黏膜变脆:0 分=无,2 分=轻度增加(接触出血),4 分=明显增加(自发性出血);④黏膜损害(黏液、纤维素、渗出物、糜烂、溃疡):0 分=无,2 分=轻,4 分=明显。于治疗前后及随访时(治疗后 6 个月)各评价 1 次。

2.2.3 复发情况 随访时观察完全缓解及有效病例的复发情况,复发判定标准为自拟。临床症状复发:①症状缓解的基础上再次出现黏液脓血便、腹泻、腹痛、里急后重等表现;②黏液脓血便、腹泻、腹痛等症状减轻的基础上再次加重。肠镜检查复发:①肠镜检查再次见到多个浅表溃疡形成,表面覆盖黄白苔,黏膜充血糜烂,病变呈连续性、弥漫性。②肠镜检查发现浅表小溃疡数量增多,原有溃疡扩大、加深,黏膜充血糜烂加重,并可见炎性息肉。符合上述临床症状和肠镜检查复发判定中任意 1 项即可判断为复发。

2.2.4 组织学炎症分级情况 电子结肠镜治疗前后各检查 1 次,每次常规取活组织,经 10% 甲醛固定、石蜡包埋后,连续切片 $(5\mu\text{m})$ 2~3 张,HE 染色。参照 Biancone 等^[5]方法进行组织学炎症分级,并判断有无肠黏膜血管炎。分级标准:Ⅰ级,正常;Ⅱ级,黏膜轻度水肿或萎缩,固有层少量炎细胞浸润;Ⅲ级,黏膜上皮层、固有层大量炎细胞浸润,有部分($<50\%$)隐窝脓肿形成,轻度杯状细胞减少;Ⅳ级,有明显($>50\%$)隐窝脓肿,杯状细胞减少,黏膜糜烂;Ⅴ级,黏膜溃疡、坏死,伴各层大量炎性细胞浸润。

2.2.5 血清 ANCA 检测 治疗前后及随访时,抽取患者静脉血各 1 次,以空白或 EDTA 抗凝采血管采血 5ml, -20°C 以下保存,免疫荧光法检测,采用欧蒙公司试剂盒(批号 EA1201-9601G),以结果大于 1:10 为阳性。比较治疗前 60 例 UC 患者不同病情程度、不同病变范围、不同组织学炎症分级患者 ANCA 阳性情况;并比较治疗前后两组患者 ANCA 阳性情况。

2.3 统计学方法

采用统计软件 SPSS 17.0 进行数据分析。计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,进行正态分布检验,若符合正态分布,两组样本组间比较采用 t 检验,多组间差异采用单因素方差分析(ANOVA),不符合正态分布,采用非参数检验。

3 结果

治疗组脱落 2 例,1 例为病情较重加用激素者,1 例自行停药;对照组脱落 3 例,1 例用药期间病情加重,1 例出现皮疹,1 例精子活动度下降。

3.1 两组患者综合疗效比较

表 1 示,治疗组综合疗效总有效率明显高于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 1 两组 UC 患者综合疗效比较 例 (%)]

组别	例数	完全缓解	有效	无效	总有效
治疗组	28	24 (85.71)	4 (14.29)	0	28 (100)
对照组	27	12 (44.44)	8 (29.63)	7 (25.93)	20 (74.07)

3.2 两组患者治疗前后及随访时内镜指数评分比较

表 2 示, 两组患者治疗后及随访时内镜指数评分均较本组治疗前明显降低 ($P < 0.05$); 治疗后两组组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 但随访时治疗组评分低于对照组 ($P < 0.05$)。

表 2 两组 UC 患者治疗前后及随访时内镜指数评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后	随访时
治疗组	28	5.93 $\pm$ 3.27	1.28 $\pm$ 1.14*	1.16 $\pm$ 2.06* Δ
对照组	27	6.13 $\pm$ 2.14	2.05 $\pm$ 1.62*	3.28 $\pm$ 2.09*

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组同时时间点比较, $\Delta P < 0.05$

3.3 两组患者随访时复发率比较

治疗组 28 例中复发 5 例占 17.86%, 对照组 20 例中复发 14 例占 70.00%, 治疗组复发率明显低于对照组 ($P < 0.01$)。

3.4 两组患者治疗前后组织学炎症分级情况比较

表 3 示, 两组患者治疗后组织学炎症分级情况与本组治疗前比较差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$), 治疗后两组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 3 两组 UC 患者治疗前后组织学炎症分级情况比较 例 (%)]

组别	时间	例数	I—II 级	III—V 级
治疗组	治疗前	28	9 (32.14)	19 (67.86)
	治疗后	28	28 (100)	0
对照组	治疗前	27	7 (25.93)	20 (74.07)
	治疗后	27	18 (66.67)	9 (33.33)

3.5 治疗前不同病情程度患者 ANCA 阳性情况

治疗前 60 例 UC 患者中轻度 22 例、中度 30 例、重度 8 例, 各程度患者 ANCA 阳性率分别为 86.36% (19/22)、86.67% (26/30) 和 87.5% (7/8), 随病情加重 ANCA 阳性率有增高趋势, 但无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3.6 治疗前不同病变范围患者 ANCA 阳性情况

治疗前 60 例 UC 患者中直肠炎 14 例、直肠乙状结肠炎 28 例、左半结肠炎 5 例、区域性结肠炎 2 例、全结肠炎 11 例, 各病变范围患者的 ANCA 阳性率分别为 78.57% (12/14)、89.29% (25/28)、80.00% (4/5)、50.00% (1/2) 和 81.82% (9/11)。各病变范围患者 ANCA 阳性率差异无统计学意义

($P > 0.05$)。

3.7 治疗前不同组织学炎症分级患者 ANCA 阳性情况

治疗前 60 例 UC 患者组织学炎症分级 I—II 级 22 例, ANCA 阳性 16 例占 72.72%; III—V 级 38 例, ANCA 阳性 36 例占 94.73%。说明黏膜炎症程度越重, ANCA 阳性率越高 ($P < 0.05$)。

3.8 两组患者治疗前后 ANCA 阳性情况比较

治疗组 28 例中治疗前 ANCA 阳性 22 例, 治疗后 ANCA 阳性 2 例, 阴转率为 90.91% (20/22); 对照组 27 例中治疗前 ANCA 阳性 25 例, 治疗后 ANCA 阳性 15 例, 阴转率为 40.00% (10/25); 两组 ANCA 阴转率差异具有统计学意义 ($P < 0.01$)。

4 讨论

UC 是一种以结肠黏膜及黏膜下层形成慢性炎症和溃疡为主要病理特点的肠道疾病, 西医治疗药物主要有氨基水杨酸类、皮质内固醇类、免疫抑制剂、生物制剂等, 其主要优点是短期缓解率高, 但需长期服用, 疗效欠稳定, 长期应用毒副作用大, 患者耐受性差。UC 属中医学“休息痢”范畴, 溃结复发方重用黄芪补益脾胃, 生肌敛疮。清代徐大椿在《神农本草经百种录》注曰“黄芪得土中之正味正性, 故其功专补脾胃……, 为外科生肌长肉之圣药”, 一味黄芪, 身兼两职, 切合病机。炒白术健脾燥湿, 合黄芪共同健脾益气, 专建中宫, 同时生肌敛疮, 同为君药。赤芍、白芍、黄连、煨木香、焦槟榔合用寓有芍药汤之意, 亦体现了本方重视瘀血这一与反复发作、缠绵难愈密切相关的病机, 共为臣药, 即《素问病机气宜保命集》所谓“调气则后重自除, 和血则便脓自愈”。赤芍、白芍清热凉血, 和营缓急止痛; 黄连清热燥湿解毒, 木香、焦槟榔行气导滞、和调肠中气机。加用失笑散通利血脉、活血祛瘀、行气止痛; 五灵脂行血、生蒲黄行气, 两相配合, 加强化瘀止痛之力; 连翘清热解毒, 消痈散结, 为疮家圣药, 上药共为佐使, 加强活血解毒之力。本方运用化湿、清热、凉血、解毒之黄连、赤芍及连翘, 通过清热、燥湿、解毒等法除湿热、热毒等积滞, 积滞除则瘀血去, 气血生, 肠络活, 腐肉化而新肌生, 机体气血生化有源而运行通畅, 局部黏膜得以修复与再生。以清补并用、升降气机、药到病所、给邪出路、促其外散为治疗要点, 其制方之理深符柳宝诒提出的“一要药到病所, 二要托邪外出, 三要固护正气”的伏气温病治疗原则。

ANCA 最初是在肉芽肿血管炎患者中被发现的,用间接免疫荧光法检测 ANCA 时常显示两种不同的形态,一种呈胞浆染色,称为 CANCA,另一种呈核周染色,称为 p-ANCA。1990 年 Saxon 等^[1]首先报道在 UC 患者血清中也存在 ANCA,且以 p-ANCA 为主,随后得到许多研究者的证实,并且认为 p-ANCA 可能对 UC 具有特异的诊断和鉴别诊断价值^[2]。本研究结果发现,60 例 UC 患者 ANCA 的阳性率与病情程度、病变范围均无关系,但是通过病理学研究发现,肠黏膜炎症程度较重的 UC 患者 ANCA 阳性率越高,这提示 ANCA 可能通过某种方式参与 UC 的发病。本研究结果还显示,与柳氮磺胺吡啶肠溶片比较,溃结复发方加减有效地阻抑了愈后复发,其中在提高综合疗效、改善内镜指数评分方面皆优于柳氮磺胺吡啶肠溶片,且治疗组的低复发率表明溃结复发方能有效降低 UC 患者愈后复发,为实现患者的高依从性提供可靠证据。治疗组治疗后 ANCA 阴转率明显高于对照组,显示出其在改善患者整体免疫紊乱状态方面的优势。溃结复发方加减的治疗使得 UC 患者的血清 ANCA 保持连续的低水平,有可能减少了对中性粒细胞、单核细胞的活化、降低了黏附分子的表达及炎性细胞的趋化,有效地抑制了结肠黏膜局部炎症的持续存在,避免了黏膜的进一步损伤,从而达到 UC 复发的目的,这需要进一步深入研究。

Effect of Modified Kuijie Fufa Formula on Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody in Patients With Chronic Ulcerative Colitis

LIU Guo¹, LIU Daming², SUN Huiyi², ZHU Li², ZHOU Bo², WANG Xinyue²

(1. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029; 2. Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine)

ABSTRACT Objective To observe the therapeutic effect and possible mechanism of modified *Kuijie Fufa Formula* (Formula for ulcerative colitis relaps) for chronic ulcerative colitis (UC). **Methods** Sixty cases of chronic UC were randomized into treatment group and control group, with 30 in each. The patients in the treatment group were orally taken modified *Kuijie Fufa Formula* one dose daily. The patients in the control group were orally taken 4 g to 6 g sulfasalazine enteric-coated tablets. The treatment lasted for 3 months in both groups. The patients were followed up 6 months after treatment. The endoscopic index score, histological inflammation grade and serum levels of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) were compared before and after treatment in both groups. The comprehensive efficacy and recurrence was determined. **Results** The comprehensive efficacy and ANCA negative rate was 100% and 90.91% in the treatment group, which was significantly higher than 74.07% and 40.00% in the control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The endoscopic index scores were significantly decreased in both groups after treatment and during the follow-up, especially in the treatment group during the follow-up ($P < 0.05$). The recurrence rate in the treatment group and control group was 17.86% and 70.00% respectively, with a significant difference between groups ($P < 0.01$). **Conclusion** The efficacy of modified *Kuijie Fufa Formula* is superior to that of sulfasalazine enteric-coated tablets with a lower relapse, which may be relevant to increasing the negative rate of ANCA. **Keywords** ulcerative colitis; *Kuijie Fufa Formula*; anti-neutrophil cytoplasmic antibody

参考文献

- [1] Hardarson S, Labrecque DR, Mitros FA, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibody in inflammatory bowel and hepatobiliary disease. High prevalence in ulcerative colitis, primary sclerosing cholangitis, and autoimmune hepatitis [J]. *Am J Clin Pathol*, 1993, 99(3): 277-281.
- [2] 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): 488-494.
- [3] 陈治水, 危北海, 张万岱, 等. 溃疡性结肠炎中西医结合诊治方案(草案) [J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2005, 13(2): 133-136.
- [4] Rachmilewitz D. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial [J]. *BMJ*, 1989, 298(6666): 82-86.
- [5] Biancone L, Mandal A, Yang H, et al. Production of immunoglobulin G and G1 antibodies to cytoskeletal protein by lamina propria cells in ulcerative colitis [J]. *Gastroenterology*, 1995, 109(1): 3-12.
- [6] Saxon A, Shanahan F, Landers C, et al. A distinct subset of antineutrophil cytoplasmic antibodies is associated with inflammatory bowel disease [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 1990, 86(2): 202-210.
- [7] Hardarson S, Labrecque DR, Mitros FA, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibody in inflammatory bowel disease and hepatobiliary disease: high prevalence in ulcerative colitis, primary sclerosing cholangitis, and autoimmune hepatitis [J]. *Am J Clin Pathol*, 1993, 99(3): 277-281.

(收稿日期: 2013-11-13; 修回日期: 2014-03-27)

编辑: 邓 媛