

• 临床论著 •

中药分期序贯治疗轻中度溃疡性结肠炎 111 例疗效观察

沈 洪^{1*} 张声生² 王垂杰³ 赵文霞⁴ 叶 柏¹ 周 滔² 李玉锋³
韩 捷⁴ 郑 凯¹ 顾培青¹ 崔 超² 邹建东¹ 朱 磊¹

(1. 南京中医药大学附属医院, 南京市汉中路 155 号, 210029; 2. 首都医科大学附属北京中医医院;

3. 辽宁中医药大学附属医院; 4. 河南中医学院第一附属医院)

基金项目:“十一五”国家科技支撑计划(2006BAI04A14); 国家自然科学基金资助项目(81072778)

* 通讯作者: shenhong999@163.com, (025)86617141 转 30918

[摘要] 目的 评价中药分期序贯治疗方案对轻中度溃疡性结肠炎(UC)的临床疗效。方法 按照多中心、随机、对照、非劣效性研究设计, 将4个临床中心的239例轻中度 UC 患者随机分为试验组及对照组, 试验组分阶段予以清肠化湿方汤剂口服、灌肠方灌肠及清肠方汤剂口服, 对照组口服美沙拉嗪肠溶片, 疗程24周。记录治疗前及治疗后2、4、8、12、16、20和24周的症状积分, 比较两组患者症状积分变化, 评价临床疗效。结果 239例患者中, 符合方案有效病例204例, 试验组111例, 对照组93例。治疗结束时, 试验组症状总有效率87.4%, 对照组症状总有效率84.9%, 试验组的症状总有效率非劣效于对照组($P < 0.05$)。治疗前后症状积分比较, 试验组在治疗第8周时对症状总积分的改善优于对照组($P < 0.01$), 在第4周和第8周对腹胀和腹痛的改善分别优于对照组($P < 0.05$)。结论 中药分期序贯治疗方案对轻中度 UC 患者的症状有明显改善作用, 并能较快地诱导患者症状的缓解, 尤其对腹胀、腹痛的改善早于西药治疗。

[关键词] 溃疡性结肠炎; 序贯疗法; 中药灌肠

Effect of Stage Sequential Treatment of Chinese Medicine on 111 Cases of Mild to Moderate Ulcerative Colitis

SHEN Hong¹, ZHANG Shengsheng², WANG Chuijie³, ZHAO Wenxia⁴, YE Bai¹, ZHOU Tao², LI Yufeng³, HAN Jie⁴, ZHENG Kai¹, GU Peiqing¹, CUI Chao², ZOU Jiandong¹, ZHU Lei¹

(1. The Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029; 2. Beijing TCM Hospital Affiliated to Capital Medical University; 3. The Affiliated Hospital of Liaoning University of Chinese Medicine; 4. The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine)

ABSTRACT Objective To evaluate the effect of stage sequential treatment of Chinese medicine on mild to moderate ulcerative colitis (UC). **Methods** A multi-central, randomized-controlled, and non-inferiority designed study was carried out. Totally 239 patients from four clinical centers with mild to moderate UC were randomized into study group and control group. The study group received the stage sequential treatment of Chinese medicine, i. e., the decoction of Qingchang Huashi Recipe (Recipe for clearing intestine and dissolving damp) for oral taking, the decoction of Guanchang Recipe (Recipe for enema) for enema, and the decoction of Qingchang Recipe (Recipe for clearing intestine) for oral taking. The control group received mesalazine enteric coated tablets for oral taking. The course of treatment was of 24 weeks. The symptom scores of before treatment and 2, 4, 8, 12, 16, 20, 24 weeks after treatment were recorded to compare the changes of two groups for evaluating the clinical effect. **Results** Of the 239 patients, 204 cases were up to the treatment plan, 111 in the study group and 93 in the control group. At the end of the treatment, the total effective rate of the study group was 87.4%, while that of the control group was 84.9%, indicating that the former was not inferior to the latter ($P < 0.05$). In the comparison of difference of symptom scores between the two groups, the improvement in the total symptom score of the 8th week in the study group was better than that of the control group ($P < 0.01$), and the improvement in the abdominal distention and abdominal pain of the 4th and 8th weeks in the study group was better than that of the control group respectively ($P < 0.05$). **Conclusion** Stage sequential treatment of Chinese medicine could remarkably improve symptoms of mild to moderate UC patients, and could quickly induce symptom relief, especially the earlier improvement of abdominal distention and abdominal pain.

Key Words ulcerative colitis (UC); stage sequential treatment; enema with Chinese medicine decoction

溃疡性结肠炎(Ulcerative colitis, UC)是临床常见的难治性疾病。目前中医药在本病临床研究方面缺乏大样本、高质量的临床试验,亟待在中医学理论指导下,应用循证医学的研究方法进行系统深入的研究。我们针对 UC 在活动期和缓解期呈现不同的证候特点,总结了以病情分期为基础,结合中医辨证的序贯治疗方法,即活动期以清肠化湿、调气和血、敛疡生肌为法,配合中药灌肠,内外合治,控制病情;缓解期以健脾助运,佐以清肠化湿,同时参以补肾调肺,以巩固疗效,减少复发。通过与美沙拉嗪肠溶片(5-ASA)的阳性对照研究,全面评价其临床疗效,为 UC 中医规范化治疗方案的形成提供依据。

1 临床资料

1.1 诊断标准

1.1.1 西医诊断标准 符合 2007 年《对我国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见》^[1]中 UC 诊断标准,并排除细菌性痢疾、阿米巴痢疾、慢性血吸虫病、肠结核等感染性结肠炎及结肠克罗恩病、缺血性结肠炎、放射性结肠炎等。

1.1.2 中医诊断标准 参照《溃疡性结肠炎中西医结合诊治方案(草案)》^[2]制定。符合湿热内蕴证,主症:腹泻,脓血便或血便,里急后重,腹痛。次症:肛门灼热,身热,溲赤,舌红,苔黄腻,脉滑或滑数。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:①符合溃疡性结肠炎西医诊断标准。②临床类型为初发型、慢性复发型。③临床严重程度为轻度、中度;④病情分期为活动期的患者。⑤中医辨证属湿热内蕴证。⑥年龄 18~65 岁,性别不限。⑦患者知情同意。

排除标准:①有严重并发症如局部狭窄、肠梗阻、肠穿孔、中毒性结肠扩张、大出血、结肠癌、直肠癌患者。②妊娠期、哺乳期妇女。③具有严重的原发性心、肝、肺、肾、血液或影响其生存的严重疾病者。④过敏体质,如对两种或以上药物或食物过敏史者;或已知对本药成分过敏者。⑤正在参加其他药物临床研究的患者。

1.3 一般资料

研究病例来源于 2008 年 1 月—2010 年 7 月南京中医药大学附属医院、首都医科大学附属北京中医医院、辽宁中医药大学附属医院及河南中医学院第一附属医院 4 个临床中心消化科住院及门诊患者。采用中央随机系统申请随机分配入组,分为试验组与对照组。共纳入研究病例 239 例,研究过程

中共脱落 35 例,最终有效病例 204 例,试验组 111 例,对照组 93 例。试验组中男 65 例,女 46 例;年龄 19~63 岁,平均(39.3±10.6)岁;病程 0.1~30.2 年,平均(4.4±4.9)年;轻度 56 例,中度 55 例;直肠型 41 例,乙状结肠型 33 例,左半结肠型 14 例,右半结肠型 4 例,广泛结肠型 7 例,全结肠型 12 例。对照组中男 56 例,女 37 例;年龄 20~65 岁,平均(38.7±11.1)岁;病程 0.1~20.3 年,平均(4.4±4.2)年;轻度 47 例,中度 46 例;直肠型 37 例,乙状结肠型 21 例,左半结肠型 10 例,右半结肠型 5 例,广泛结肠型 6 例,全结肠型 14 例。两组患者性别、年龄、病程、病情程度、病变范围等比较无统计学差异($P>0.05$),具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

试验组:予序贯治疗。方法:第一阶段辨证属湿热内蕴证予清肠化湿方[组成:黄连 6g,黄芩 10g,白头翁 10g,(煨)木香 10g,(炒)当归 10g,(炒)白芍 20g,肉桂 3g(后下),甘草 6g 等]口服,每日 1 剂,分 2 次服用,并根据病情变化情况随症加减。配合灌肠方(组成:黄柏 30g,苦参 10g,地榆 30g,白及 9g,三七粉 3g,锡类散 1.5g 等)灌肠,每晚睡前 1 次,每连续灌肠 12 天后停灌 2 天。诱导病情缓解并维持治疗 1 周后进入第二阶段治疗,予扶正清肠方[组成:(炙)黄芪 20g,(炒)白术 10g,(炒)薏苡仁 30g,白及 6g,(炒)白芍 20g,桔梗 6g,木香 10g,黄连 3g,补骨脂 10g,炙甘草 5g 等]口服,每日 1 剂,分 2 次服用,并根据病情变化情况随症加减。

对照组:给予美沙拉嗪肠溶片(5-ASA)(规格:0.25g/片,佳木斯鹿灵制药有限公司生产,国药准字 H19980148),吞服勿咀嚼,活动期每次 1g,每日 4 次,症状缓解后,维持治疗 1 周,再改为每次 0.5g,每日 3 次。

两组疗程均为 24 周。

2.2 观察指标和方法

记录治疗前及治疗后第 2 周、第 4 周、第 8 周、第 12 周、第 16 周、第 20 周和第 24 周的症状积分。观察临床疗效、各时间点积分变化及单个症状积分变化。

2.3 疗效标准

2.3.1 症状计分方法 参照文献^[3]标准。计分标准:腹泻:0 分,无;3 分,每日<4 次;6 分,每日 4~6 次;9 分,每日>6 次。脓血便:0 分,无;3 分,少量脓

血;6分,脓血便为主;9分,全部脓血便或便新鲜血。腹痛:0分,无;3分,腹痛轻微,隐痛,偶发;6分,腹痛或胀痛,每日发作数次;9分,腹部剧痛或绞痛,反复发作。腹胀:0分,无;2分,偶有,轻微腹胀;4分,腹胀较重,反复出现,但能忍受;6分,剧烈腹胀,持续出现,不能忍受。肛门灼热:0分,无;1分,有。里急后重:0分,无;1分,有。食欲减退:0分,无;1分,有。乏力:0分,无;1分,有。

2.3.2 疗效评定标准 参照文献[3]标准。①临床缓解:临床症状、体征消失或基本消失(疗效指数 $\geq 95\%$);②显效:临床症状、体征明显改善($70\% \leq$ 疗效指数 $< 95\%$);③有效:临床症状、体征均有好转($30\% \leq$ 疗效指数 $< 70\%$);④无效:临床症状、体征均无明显改善,甚或加重(疗效指数 $< 30\%$)。

疗效指数=(疗前积分-疗后积分)/疗前积分 $\times 100\%$ 。

2.4 统计学方法

采用 SAS 9.13 统计软件进行数据处理。定性资料以百分率或构成比描述;定量资料以均数 $\pm$ 标准差表示。两组对比分析,定量资料符合正态分布用 t 检验,不符合正态分布用 Wilcoxon 秩和检验。定性资料采用卡方检验, Wilcoxon 秩和检验。对主要疗效指标的非劣效性评价采用单侧检验及可信区间方法,其余假设检验统一使用双侧检验。

3 结果

3.1 两组患者临床疗效比较

表 1 两组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	例数	临床缓解	显效	有效	无效	总有效
试验组	111	18(16.2)	43(38.7)	36(32.4)	14(12.6)	97(87.4)
对照组	93	8(8.6)	38(40.9)	33(35.5)	14(15.1)	79(84.9)

表 2 两组患者各观察时点症状积分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后第 2 周	治疗后第 4 周	治疗后第 8 周	治疗后第 12 周	治疗后第 16 周	治疗后第 20 周	治疗后第 24 周
试验组	111	14.83 $\pm$ 4.66	9.62 $\pm$ 4.26	7.76 $\pm$ 4.64	6.36 $\pm$ 4.22	5.37 $\pm$ 3.43	4.97 $\pm$ 4.09	4.81 $\pm$ 4.16	4.55 $\pm$ 4.26*
对照组	93	13.94 $\pm$ 3.85	9.33 $\pm$ 3.61	7.97 $\pm$ 3.85	7.42 $\pm$ 4.22	6.83 $\pm$ 3.97	6.49 $\pm$ 4.49	5.74 $\pm$ 3.68	4.67 $\pm$ 3.64*

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.01$

表 3 两组患者治疗前后单个症状积分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	腹泻	脓血便	腹痛	腹胀	里急后重	肛门灼热
试验组	治疗前	4.38 $\pm$ 2.14(109)	4.04 $\pm$ 1.60(110)	3.54 $\pm$ 1.16(95)	2.14 $\pm$ 0.51(60)	1.00 $\pm$ 0.00(81)	1.00 $\pm$ 0.00(59)
	治疗后	1.58 $\pm$ 1.94(109)*	1.09 $\pm$ 1.67(110)*	0.99 $\pm$ 1.55(95)*	0.43 $\pm$ 0.083(60)*	0.13 $\pm$ 0.33(81)*	0.08 $\pm$ 0.28(59)*
	差值	2.81 $\pm$ 2.67	2.94 $\pm$ 2.31	2.52 $\pm$ 1.78	1.69 $\pm$ 0.97	0.88 $\pm$ 0.33	0.88 $\pm$ 0.33
对照组	治疗前	4.13 $\pm$ 1.92(93)	3.61 $\pm$ 1.21(89)	3.61 $\pm$ 1.32(69)	2.45 $\pm$ 0.94(50)	1.00 $\pm$ 0.00(59)	1.00 $\pm$ 0.00(46)
	治疗后	1.40 $\pm$ 1.63(93)*	1.01 $\pm$ 1.43(89)*	0.94 $\pm$ 1.59(69)*	0.42 $\pm$ 0.82(50)*	0.21 $\pm$ 0.41(59)*	0.14 $\pm$ 0.35(46)*
	差值	2.70 $\pm$ 2.47	2.45 $\pm$ 1.74	2.69 $\pm$ 2.28	2.00 $\pm$ 1.18	0.79 $\pm$ 0.41	0.84 $\pm$ 0.37

(注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$);括号内为例数

表 1 示,试验组总有效率 87.4%,对照组总有效率 84.9%。经 χ^2 检验, $\chi^2 = 0.255$, $P = 0.614 > 0.05$,差异无统计学意义。经非劣效性检验,95% C_L 为 $-6.19 > -\delta$ (非劣效可信区间界值 δ 为 10), $u = 2.37$, $P = 0.0089 < 0.05$,说明试验组症状总有效率非劣效于对照组。

3.2 两组患者不同时间点症状积分比较

表 2 示,两组患者治疗前后症状总积分比较,试验组 $Z = -8.992$, $P < 0.01$;对照组 $Z = -8.049$, $P < 0.01$,差异均有统计学意义,说明试验组和对照组治疗后症状积分均有显著下降。症状总积分治疗前后差值比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗第 8 周之前及治疗结束时,两组患者症状积分治疗前后变化差异均无统计学意义,而在治疗第 8 周时试验组治疗前后的积分差值高于对照组($Z = -2.886$, $P < 0.01$)。说明试验组对患者总体症状的改善早于对照组。

3.3 两组患者治疗前后单个症状积分比较

表 3 示,治疗结束时两组患者各症状积分均较治疗前有明显改善($P < 0.05$),而治疗前后积分差值两组间比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

表 4 示,各个观测时点腹胀积分情况,试验组在治疗第 4 周时对腹胀的改善优于对照组($P < 0.05$),说明试验组对患者腹胀的改善早于对照组。

表 5 示,各个观测时点腹痛积分情况,试验组在治疗第 8 周时对腹痛的改善优于对照组($P < 0.05$),说明试验组对患者腹痛的改善早于对照组。

两组患者腹泻、脓血便、里急后重及肛门灼热的各观测时点积分变化差异没有统计学意义。

表 4 两组患者各观察时点腹胀积分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后第 2 周	治疗后第 4 周	治疗后第 8 周	治疗后第 12 周	治疗后第 16 周	治疗后第 20 周	治疗后第 24 周
试验组	60	2.14±0.51	1.15±1.06	0.90±1.13*	0.83±1.06	0.57±0.91*	0.46±0.93	0.54±0.90	0.43±0.83
对照组	50	2.45±0.94	1.21±1.07	1.29±1.13	0.96±1.09	0.92±1.43	0.45±0.94	0.62±0.94	0.42±0.82

注:与对照组同时点比较,* $P<0.01$

表 5 两组患者各观察时点腹痛积分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后第 2 周	治疗后第 4 周	治疗后第 8 周	治疗后第 12 周	治疗后第 16 周	治疗后第 20 周	治疗后第 24 周
试验组	95	3.54±1.16	1.99±1.62	1.80±1.95	1.29±1.79*	1.06±1.51	0.90±1.52	1.08±1.58	0.99±1.55
对照组	69	3.61±1.32	1.97±1.70	1.79±1.74	1.75±1.74	1.57±1.69	1.57±1.85	1.43±1.69	0.94±1.59

注:与对照组同时点比较,* $P<0.05$

4 讨论

UC 属于中医学“肠癖”、“休息痢”、“便血”等范畴,脾胃虚弱、湿热蕴结是其基本病机,疾病过程中可产生湿、热、痰、瘀、毒等病理产物,使病情缠绵难愈。针对 UC 在活动期和缓解期呈现出不同的证候特点,我们总结了以病情分期为基础,结合中医辨证的序贯治疗方案:活动期口服药以黄连、黄芩、白头翁清热燥湿,木香、当归、白芍、肉桂调气和血;灌肠方以黄柏、苦参清肠祛湿,地榆、白及、三七粉、锡类散敛疮生肌。内外合治,快速控制病情。缓解期药用黄芪、白术、补骨脂、薏苡仁益气扶正,佐以黄连、木香清化余邪,从而巩固疗效,减少复发。

本试验结果显示,治疗 24 周后,试验组的症状总有效率达 87.4%,非劣效于对照组的 84.9% ($P<0.05$)。试验组在治疗第 8 周时症状总积分的改善优于对照组($P<0.05$),在治疗第 4 周和第 8 周分别对腹胀和腹痛的改善优于对照组($P<0.05$)。可见,中药分期序贯疗法能较快地改善患者临床症状,诱导病情缓解。

药理研究发现,黄连、黄芩能通过阻止炎症介质环氧合酶-2(COX-2)的转录活性,抑制体内促炎因子肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的产生,具有抗炎和抗癌作用^[4-5]。白芍的主要成分能通过调节 T 细胞亚群从而发挥抗炎作用,而白芷能够抑制一氧化氮(NO)、前列腺素 E2(PGE2)、核因子- κ B(NF- κ B)以及 COX-2、TNF- α 等炎症介质的生成^[6],甘草可以通过选择性地抑制花生四烯酸的活性而起到抗炎作用。前期研究表明^[7],地榆可以抑制 UC 模型大鼠结肠组织 NF- κ B 和 TNF- α 、白介素-1 β (IL-1 β)等细胞因子的表达,从而起到治疗作用。对中药序贯治疗方案作用机理的实验研究显示^[7-8],参与结肠组织 NF- κ B/COX-2、过氧化物酶体增殖物激活受体- γ

(PPAR- γ)/NF- κ B 及 Toll 样受体(TLR)/NF- κ B 等信号通路的调控,抑制 TNF- α 、IL-1 β 、IL-8 等促炎因子表达,可能是中药序贯治疗方案快速诱导 UC 缓解,防止复发的作用途径之一。

参考文献

[1] 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):488-495.

[2] 陈治水,危北海,张万岱,等. 溃疡性结肠炎中西医诊疗方案(草案)[J]. 中国中西医结合消化杂志,2005,13(2):133-135.

[3] 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,2002:132-134.

[4] Fukuda K, Hibiya Y, Mutoh M, et al. Inhibition by berberine of cyclooxygenase-2 transcriptional activity in human colon cancer cells[J]. J Ethnopharmacol,1999, 66(2):227-233.

[5] Chi YS, Lim H, Park H, et al. Effects of wogonin, a plant flavone from Scutellaria radix, on skin inflammation: in vivo regulation of inflammation-associated gene expression[J]. Biochem Pharmacol,2003, 66(7): 1271-1278.

[6] Kang OH, Lee GH, Choi HJ, et al. Ethyl acetate extract from Angelica Dahuricae Radix inhibits lipopolysaccharide-induced production of nitric oxide, prostaglandin E₂ and tumor necrosis factor- α via mitogen-activated protein kinases and nuclear factor- κ B in macrophages[J]. Pharmacol Res,2006, 55(4): 263-270.

[7] 郑子春,沈洪,朱萱萱,等. 黄柏、地榆、白及对溃疡性结肠炎大鼠组织中 NF- κ B 和细胞因子表达的影响[J]. 中国中医急症,2010,19(3):685-688.

[8] 顾培青,沈洪,刘丽,等. 清肠化湿方对溃疡性结肠炎模型大鼠结肠 TLR-4、NF- κ Bp65 蛋白表达的影响[J]. 中国中医急症,2010,19(1):99-101.

(收稿日期:2010-05-16;修回日期:2011-02-28)