

加味葛根芩连汤联合西药治疗重度溃疡型结肠炎疗效观察

王君君, 张国浩, 鲁静, 张华

(荆门市中医医院, 湖北 荆门 448000)

摘要: 目的: 分析自拟加味葛根芩连汤联合西药治疗重度溃疡型结肠炎(UC)患者的疗效及安全性。方法: 选取2020年6月~2021年6月于本院胃肠科收治的74例重度UC患者, 根据随机数字表法分为对照组(美沙拉嗪配合氢化可的松琥珀酸钠治疗)与观察组(对照组基础联合自拟加味葛根芩连汤)各37例, 治疗1月, 比较两组患者的临床疗效、中医证候积分、Baron评分、Mayo评分和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-8 (IL-8)、白介素-10 (IL-10)以及丙二醛(MDA)、血小板(PLT)水平, 统计两组患者不良反应发生率。结果: 治疗1月后, 观察组有效率为92.68%, 明显高于对照组的73.17% ($P<0.05$); 治疗后观察组各项中医证候积分、Baron评分、Mayo评分、TNF- α 、IL-8和IL-10水平以及PLT、MDA水平均低于对照组 ($P<0.05$), 观察组不良反应发生率为2.70%, 低于对照组的16.22% ($P<0.05$)。结论: 自拟加味葛根芩连汤联合美沙拉嗪、氢化可的松琥珀酸钠治疗重度UC, 可提升疗效, 缓解中医证候, 保护结肠黏膜, 减少炎症和应激反应, 改善血液高凝状态, 安全性较好。

关键词: 加味葛根芩连汤; 美沙拉嗪; 氢化可的松琥珀酸钠; 重度溃疡型结肠炎; 疗效

中图分类号: R 574.62 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-3649 (2023) 05-0127-03

溃疡型结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 是一类非特异性结肠炎症类疾病^[1], 主要症状表现为便血、腹痛、里急后重, 其病因目前尚未完全明确, 易反复发作, 给患者生活带来极大的不便。有研究认为^[2], 炎症反应与氧自由基受损可能是导致UC发生的关键因素。西医治疗UC方案一般采用免疫抑制剂、美沙拉嗪等, 氢化可的松琥珀酸钠是一类抗炎药, 与美沙拉嗪配合使用, 可有效减轻患者炎症。然而报道指出^[3], 单用美沙拉嗪治疗效果不佳, 容易复发, 中西医结合治疗具有其独特的优势。UC在祖国医学中被归于“痢疾”“肠澼”和“脏毒”, 中医证候多为脾气亏虚、湿热蕴肠。葛根芩连汤最早源自《伤寒论》, 多用于治疗腹泻、痢疾, 有清热解毒之功。在此背景下, 本研究分析自拟加味葛根芩连汤联合美沙拉嗪、氢化可的松琥珀酸钠治疗重度UC的疗效, 有如下报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2020年6月~2021年6月于本院胃肠科接收的74例重度UC患者, 剔除病历资料

不齐、依从性差的患者, 随机数字表法将患者分为观察组与对照组各37例。观察组男20例、女17例, 年龄40~65岁, 平均年龄(53.67 $\pm$ 12.31)岁, 病程(5.67 $\pm$ 2.21)年, 结肠黏膜病变Baron评分^[4](3.63 $\pm$ 0.95)分, 发病部位: 左半结肠16例、直乙状结肠13例、全结肠8例; 对照组男22例、女15例, 年龄42~65岁, 平均年龄(55.18 $\pm$ 13.04)岁, 病程(5.26 $\pm$ 2.37)年, Baron评分(3.70 $\pm$ 0.86)分, 发病部位: 左半结肠18例、直乙状结肠13例、全结肠6例; 两组一般资料比较, 差异不存在统计学意义 ($P>0.05$), 具可比性。

1.2 纳入及排除标准 纳入标准: ①符合临床对UC的最新标准^[5], 表现为腹痛、腹泻、便血等; ②经结肠镜检查可见出血, 组织病理检查属于重度UC; ③对本研究了解, 并签署知情同意书。排除标准: ①细菌性痢疾或感染性结肠炎; ②对治疗药物过敏; ③肝肾疾病; ④肠功能紊乱; ⑤凝血、认知功能障碍; ⑥中途退出研究。

1.3 方法 对照组, 患者服用美沙拉嗪配合氢化可

[9] Luo W, Li Y, Luo Z, et al. Chronic atrophic gastritis aggravate chronic periodontitis with Helicobacter pylori infection and CD4+Th cytokines infiltration [J]. Histo Histopathol, 2019, 35 (7): 665-672.

[10] 黄远程, 朱朝阳, 梁怀枫, 等. 基于数据挖掘的慢性非萎缩性胃炎与慢性萎缩性胃炎用药规律及差异研究 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2021, 27 (3): 457-461, 471.

[11] 朱静怡, 翟惠虹, 李鹏. 慢性萎缩性胃炎的诊断与随访 [J]. 中华内科杂志, 2020, 59 (1): 71-74.

[12] 王晓楠, 张亚峰, 许翠萍. 慢性萎缩性胃炎的诊治进展 [J]. 中南医学科学杂志, 2020, 48 (3): 323-326.

[13] 付玉, 王莎莎, 张莹, 等. 基于“络病”病机分阶段诊治慢性萎缩性胃炎 [J]. 环球中医药, 2020, 13 (2): 314-316.

[14] 陈丹, 徐胜利, 曹慧珍. 温阳健脾汤治疗慢性萎缩性胃炎的疗效观察 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2020, 20 (11): 1316-1320.

[15] 干晓花, 袁成业. 健脾清热化湿汤对脾胃湿热型慢性萎缩性胃炎患者中医证候积分、萎缩评分及PG I、PG II的影响 [J]. 四川中医, 2021, 39 (12): 109-112.

[16] 顾洁, 储开枫. 麦冬汤加减对胃阴不足型慢性萎缩性胃炎患者EGF、CDX2表达的影响研究 [J]. 现代消化及介入诊疗, 2021, 26 (11): 1404-1408.

(收稿日期 2022-12-14)

的松琥珀酸钠治疗，口服美沙拉嗪片（0.25g×24s，葵花药业公司），每次 1g，每日 4 次；同时加氢化可的松琥珀酸钠（利华制药有限公司）100mg 于 100ml 生理盐水混匀，灌肠，每日 2 次，治疗 1 月。观察组，患者在对照组基础上服用自拟加味葛根芩连汤治疗，方药：葛根、白芍 15g，白术 12g，黄芩 9g，甘草、木香、干姜 6g，黄连 3g。每次 200ml，早晚各服 1 次，连续治疗 1 月。两组患者治疗过程均遵循医嘱，饮食以易消化、低纤维为主，多休息，适当补水。每周复查大便常规，治疗结束后复查大便常规与结肠镜。

1.4 观察指标 ①中医证候评分，参考相关标准^[6]对 UC 患者中医证候进行定量评估，主要证候包括：腹泻、腹痛、黏液血便和里急后重。每项 0-6 分，得分越高提示中医证候越严重。②比较两组患者治疗前后的 Baron 评分、改良 Mayo 评分^[7]，改良 Mayo 评分分为大便常规、内镜评估和便血等项目。③炎症因子，治疗前后分别抽取患者肘处静脉血 4ml，离心后低温保存待测，采用 Elisa 法检测肿瘤坏死因子-α（tumour necrosis factor-α，TNF-α）、白介素-8（interleukin-8，IL-8）和白介素-10（interleukin-10，IL-10）水平。④凝血、应激因子，采用化学发光法检测应激因子丙二醛（malondialdehyde，MDA）水平，使用全自动生化仪（东芝 TBA-120FR）检测血小板（platelets，PLT）水平。⑤安全性，统计两组患者用药治疗过程发生的不良反应，常见有恶心、呕吐及头晕等。

1.5 临床疗效 参考相关标准^[8]，对 UC 患者疗效进行评估，治愈：症状完全消失，大便常规正常，结肠黏膜正常；显效：症状基本消失，大便常规正常，结肠存在炎症；有效：症状有所好转，大便常规正常，结肠黏膜出血，局部糜烂、溃疡；无效：症状、大便常规与结肠镜检查均无明显改善。

1.6 统计学方法 本研究数据应用 IBM SPSS Statistics 24.0 软件进行处理，重度 UC 患者的计量资料采用（ $\bar{x} \pm s$ ）表示，行独立 t 检验；计数资料采用率（%）表示，行 χ^2 检验， $P < 0.05$ 定义差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效 结果显示，两组治疗 1 月后疗效比较，观察组有效率为 92.68%，明显高于对照组的 73.17%（ $P < 0.05$ ），见表 1。

表 4 两组炎症因子水平比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

组别	n	TNF-α (ng/L)		IL-8 (pg/mL)		IL-10 (pg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	37	72.90±10.35	36.52±5.90 ^①	482.45±79.63	212.87±38.23 ^①	38.06±8.60	13.52±4.41 ^①
观察组	37	72.74±9.27 ^③	19.32±4.12 ^{①②}	447.53±95.14 ^③	102.96±29.78 ^{①②}	36.28±9.73 ^③	8.27±1.65 ^{①②}

注：与同组治疗前比较，^① $P < 0.05$ ；与对照组比较，^② $P < 0.05$ ，^③ $P > 0.05$

2.5 两组凝血、应激因子水平 结果显示，治疗前两组 PLT、MDA 水平比较，差异无统计学意义（ $P >$

表 1 两组临床疗效比较 [n (%)]

组别	n	治愈	显效	有效	无效	有效率
对照组	37	1(2.70)	15(40.54)	13(35.14)	8(21.62)	29(78.38)
观察组	37	5(13.51)	19(51.35)	11(29.73)	2(5.41)	35(94.59) ^②

注：与对照组比较，^② $P < 0.05$

2.2 两组中医证候评分 结果显示，治疗前两组各项证候评分比较，差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）；治疗后两组腹泻、腹痛、黏液血便与里急后重评分均降低（ $P < 0.05$ ），且观察组低于对照组（ $P < 0.05$ ），见表 2。

表 2 两组中医证候评分比较（ $\bar{x} \pm s$ ，分）

中医证候	时间	对照组(n=37)	观察组(n=37)
腹泻	治疗前	5.33±1.18	5.12±1.06 ^③
	治疗后	3.58±0.97 ^①	2.03±0.90 ^{①②}
腹痛	治疗前	4.74±0.91	4.68±0.83 ^③
	治疗后	3.63±0.76 ^①	2.11±0.74 ^{①②}
黏液血便	治疗前	4.30±1.14	4.45±1.25 ^③
	治疗后	3.49±1.03 ^①	2.26±0.78 ^{①②}
里急后重	治疗前	5.06±1.21	5.10±1.07 ^③
	治疗后	3.28±0.94 ^①	1.98±0.82 ^{①②}

注：与同组治疗前比较，^① $P < 0.05$ ；与对照组比较，^② $P < 0.05$ ，^③ $P > 0.05$

2.3 两组 Baron 评分、Mayo 评分 结果显示，治疗前两组 Baron 评分、Mayo 评分比较，差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）；治疗后两组 Baron 评分、Mayo 评分均降低（ $P < 0.05$ ），且观察组低于对照组（ $P < 0.05$ ），见表 3。

表 3 两组 Baron 评分、Mayo 评分比较（ $\bar{x} \pm s$ ，分）

组别	n	Baron 评分		Mayo 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	37	3.70±0.86	2.14±0.71 ^①	7.12±1.40	3.75±1.13 ^①
观察组	37	3.63±0.95 ^③	1.53±0.63 ^{①②}	7.30±1.23 ^③	2.17±0.82 ^{①②}

注：与同组治疗前比较，^① $P < 0.05$ ；与对照组比较，^② $P < 0.05$ ，^③ $P > 0.05$

2.4 两组炎症因子水平 结果显示，治疗前两组各炎症因子水平比较，差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）；治疗后两组 TNF-α、IL-8 和 IL-10 水平均降低（ $P < 0.05$ ），且观察组低于对照组（ $P < 0.05$ ），见表 4。

0.05)；治疗后两组 PLT、MDA 水平均降低（ $P < 0.05$ ），且观察组低于对照组（ $P < 0.05$ ），见表 5。

表 5 两组凝血、应激因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	PLT($\times 10^9/L$)		MDA(nmol/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	37	352.33 $\pm$ 53.41	280.62 $\pm$ 38.72 ^①	7.76 $\pm$ 0.98	5.82 $\pm$ 1.02 ^①
观察组	37	327.26 $\pm$ 45.34 ^③	219.64 $\pm$ 34.03 ^{①②}	7.51 $\pm$ 1.02 ^③	3.67 $\pm$ 0.91 ^{①②}

注:与同组治疗前比较,^① $P<0.05$;与对照组比较,^② $P<0.05$,^③ $P>0.05$

2.6 不良反应 治疗期间,两组患者均有少数不良反应发生,其中对照组 1 例头晕、2 例恶心、3 例呕吐,观察组出现 1 例呕吐,程度较轻,予以对症处理后得到缓解,观察组不良反应发生率为 2.70% (1/37),低于对照组的 16.22% (6/37) ($P<0.05$)。

3 讨 论

UC 病因复杂、病程迁延难愈,西医治疗多以控制发作、缓解为主,如使用氨基水杨酸、糖皮质激素等药物治疗,但对于重度 UC 疗效欠佳,无法治本。传统中医将 UC 归类于“肠癖”“痢疾”“泄泻”范畴,认为其病机虚实夹杂,胃肠乃病位,累及五脏六腑,初期湿热蕴肠,中期阻滞气机,后期伤损肠络。相比轻度 UC,重度 UC 患者溃疡程度深,炎症反应明显,部分患者也存在依赖激素、缓解效果不理想的问题。目前治疗重度 UC 的方法除外科手术外,还有英夫利昔或环孢素单抗治疗,但其用药方案存在较大分歧^[9]。而关于中药治疗重度 UC 患者的报道相较一般 UC 而言,较为少见,故本研究采用自拟加味葛根芩连汤联合美沙拉嗪、氢化可的松琥珀酸钠治疗重度 UC,效果不俗,有望为重度 UC 的临床用药方案贡献可靠的建议。

本次研究发现,治疗 1 月后观察组疗效更为显著,同时观察组治疗后的各项中医证候积分更低,提示自拟加味葛根芩连汤联合美沙拉嗪、氢化可的松琥珀酸钠治疗重度 UC 能较好提高治疗效果,改善患者中医证候。分析这一结果,原因推测是方中葛根有生津止渴、升阳止泻之功,黄连、黄芩具清热燥湿、活血解毒之效,白术补中益气、健脾祛湿,木香、干姜亦能扶正祛邪、温中理气,甘草为使,和中调理,诸方配伍联用,共奏清热祛湿和健脾止痢之效。配合西药使用,更能有效改善患者临床症状,提高疗效。张宁^[10]的研究中亦发现葛根芩连汤联合西医治疗效果要明显优于西医单独治疗。同时,本研究发现两组的 Baron 评分、Mayo 评分相较治疗前均有下降,其中观察组的下降幅度更为显著,说明观察组患者的结肠黏膜损伤与病情程度均得到更好的缓解,国内学者^[11]在葛根芩连汤加味联合低 FODMAP 饮食治疗 UC 的报道中,发现加味葛根芩连汤能有效改善患者 Mayo 评分,与本研究结论基本吻合。

另一方面,本研究结果表明,治疗后观察组的 TNF- α 、IL-8、IL-10 水平低于对照组,提示自拟加味葛根芩连汤联合美沙拉嗪、氢化可的松琥珀酸钠治疗重度 UC,能有效减轻炎症反应。追其原因,可能是氢化可的松琥珀酸钠能通过抗炎作用增强肠道

血管张力,改变管壁通透性,炎性物渗出量减少,肠壁炎症反应得以控制;另外葛根芩连汤也可通过增加机体抗氧化作用,降低促炎因子的表达。赵益^[12]在早前的研究亦证实了这点。此外,近期临床实践^[13]发现,重度 UC 患者因血液高凝而导致血栓风险上升。本次研究表明,观察组的 PLT、MDA 水平低于对照组,说明自拟加味葛根芩连汤联合美沙拉嗪、氢化可的松琥珀酸钠治疗重度 UC,能活血祛湿,防止发生血栓,减少应激反应。

同时发现,用药过程两组不良反应均较轻微,且观察组不良反应发生率低于对照组,说明自拟加味葛根芩连汤与西药联用,具有较好的安全性。

综上,自拟加味葛根芩连汤联合美沙拉嗪、氢化可的松琥珀酸钠治疗重度 UC,疗效良好,可缓解中医证候,保护结肠黏膜,减少炎症、应激反应,改善血液高凝状态,安全性好。应留意到本研究治疗后未进行远期随访,其长期疗效仍有待于之后深入分析予以证实。

参考文献

- [1] 胡锋,薛挺.血清 I-FABP、PCT 联合 hs-CRP 对溃疡性结肠炎的临床价值 [J]. 中南医学科学杂志, 2018, 46 (3): 305-307, 311.
- [2] Okugawa Y, Toiyama Y, Kusunoki M, et al. Re: Cumulative burden of inflammation predicts colorectal neoplasia risk in ulcerative colitis: a large single-centre study [J]. Gut, 2019, 68 (3): 575.
- [3] 赵红莉,闫燕,杨会,等.甘草泻心汤联合美沙拉嗪治疗对溃疡性结肠炎(寒热错杂证)患者中医证候积分、肝功能指标及不良反应的影响 [J]. 四川中医, 2019, 37 (2): 113-115.
- [4] 欧阳钦,苗新普.炎症性肠病评估指标的临床应用 [J]. 中华消化杂志, 2009, 29 (3): 209-212.
- [5] 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 [J]. 中华中医药杂志, 2010, 25 (6): 891-895.
- [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] Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis [J]. N Engl J Med, 2006, 353 (23): 2462-2476.
- [8] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组.炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012 年,广州) [J]. 胃肠病学, 2012, 17 (12): 763-781.
- [9] 董宁宁,周艳华,何振,等.急性重度溃疡性结肠炎的治疗进展 [J]. 临床和实验医学杂志, 2017, 16 (24): 2491-2494.
- [10] 张宁,周晓丽,刘帅.加味葛根芩连汤联合常规治疗对重度湿热型溃疡性结肠炎患者的临床疗效 [J]. 中成药, 2020, 42 (2): 351-355.
- [11] 陈燕,章小艳,黄益倩,等.葛根芩连汤加味联合低 FODMAP 饮食对溃疡性结肠炎患者的疗效影响 [J]. 医学研究杂志, 2021, 50 (2): 69-73.
- [12] 赵益,赖小东,叶争荣,等.葛根芩连汤对溃疡性结肠炎模型大鼠抗氧化及抗炎的作用机制 [J]. 中华中医药杂志, 2016, 31 (5): 1741-1745.
- [13] 薛晔,曹志群,周晓凤,等.中药芪苈苏子汤口服治疗脾虚湿蕴型溃疡性结肠炎疗效及患者的血清炎症和氧化应激指标变化观察 [J]. 山东医药, 2019, 59 (33): 65-68.

(收稿日期 2022-11-16)