

中医药治疗难治性溃疡性结肠炎的临床研究

陈治水 聂志伟 孙旗立 王云翔 池 勇 杜 民 陶玉滨

内容提要 对 153 例难治性溃疡性结肠炎随机分为 3 组, 分别用健脾灵口服与苦参槐花合剂灌肠, 柳氮磺胺吡啶(SASP)口服与地塞米松灌肠, 安慰剂口服与苦参槐花合剂灌肠。治疗 90 天, 3 组治愈率分别为 53.1%、27.7%和 19.0%, 总有效率分别为 85.9%、59.6%和 45.2% ($P < 0.001$)。提示健脾灵加苦参槐花合剂综合治疗方案疗效最佳。

关键词 溃疡性结肠炎 免疫功能调节 中药抑菌试验

Clinical Study in Treating Intractable Ulcerative Colitis with Traditional Chinese Medicine Chen Zhi-shui, Nie Zhi-wei, Sun Qi-li, et al The 211 Hospital of PLA, Harbin (150080)

Clinical double blind study in treating 153 intractable ulcerative colitis with Chinese medicinal herbs was conducted, the patients were randomly assigned to three groups. Group I is administered with Jian Pi Ling (JPL) tablet with retention-enema of Radix Sophorae Flavescentis and Flos Sophora (RSF-FS) decoction per night, group II with salicylazosulfapyridine (SASP) and retention-enema of dexamethasone, group III with placebo and retention-enema of decoction as that in group I. After 90 days every patients were checked by means of fibro-enteroscope, pathologic and immunologic parameters. The results: the curative rates of group I, II, III, were 53.1%, 27.7% and 19.0%, the total effective rates were 85.9%, 59.6% and 45.2% respectively. By comparison among groups, the efficacy of group I was the best ($P < 0.01$). The check of T and B lymphocyte subpopulation showed the B lymphocyte of group I markedly decreased, OKT₃ and OKT₈ obviously increased, the ratio of OKT₄ and OKT₈ approached normal value. The amount of IgG, IgM, C₃ increased abnormally, decreased dramatically after medication, while those of group II and III have not changed significantly. The bacteriostatic test in vitro showed the bacteriostatic effect of RSF-FS on pathogenic B. coli, Shigella dysenteriae and Staphylococcus aureus was the best, that of solution Jian Pi Ling the next, that of SASP was the least effective. Therefore, the principle and method of group I seems to be the best therapeutic programme.

Key words ulcerative colitis, modulation of immune function, bacteriostatic test of Chinese materia medica

难治性溃疡性结肠炎属内科临床疑难重症疾病之一。近年来, 我们在健脾益气、调节免疫中药内服的基础上, 配合苦参槐花合剂灌肠治疗本病, 临床采用随机双盲法观察治疗 153 例。现将观察结果报告如下。

资料与方法

1 诊断标准与临床分组

1.1 诊断标准 (1) 具有溃疡性结肠炎的一般临床表现特征。(2) 肠镜检查肠道病变广

泛而严重。(3) 局部和全身并发症多。(4) 症状反复发作, 应用常规药物治疗疗效不佳。

1.2 临床分组 病例按入院次序随机分为 3 组。其中治疗 I 组 64 例, 治疗 II 组 47 例, 治疗 III 组 42 例。

2 一般资料

本组病例共 153 例, 其中男 89 例, 女 64 例, 男:女=1.39:1; 年龄最小 17 岁, 最大 53 岁, 平均年龄 33.5 岁; 病程最短 2 年, 最长 23 年, 平均病程 6.31 年。发病部位: 直肠、乙状结肠 21 例, 左半结肠 43 例, 右半结肠 3 例, 全结肠 86 例。中医辨证, 脾气虚 17

例, 脾阳虚 21 例。脾肾阳虚 67 例, 肝郁脾虚 13 名, 脾虚湿热 35 名。

3 组病例的一般情况及并发症分布基本一致, 统计学处理无显著差异 $P > 0.05$ 。另外选择健康献血者 30 名作为免疫指标检查对照组, 其中男 16 名, 女 14 名; 年龄 25~50 岁, 平均 31.3 岁。

3 治疗方法

3.1 口服制剂 (1) I 号片剂: 即健脾灵片(含黄芪 15 g 党参 15 g 白芍 15 g 木香 10 g 乌梅 15 g 儿茶 15 g 甘草 5 g 等)。制成 0.5 g 片剂, 每片含生药 0.74 g。(2) II 号片剂: 由柳氮磺胺吡啶(SASP)和麦芽制成 0.5 g 片剂, 每片含 SASP 0.125 g。(3) III 号片剂: 为安慰剂, 由麦芽制成 0.5 g 片剂。

3.2 灌肠制剂 (1) I 号灌肠液: 苦参 30 g 槐花 30 g, 水煎 2 次, 浓缩成 90 ml, 内加锡类散 2 支, 1% 奴夫卡因 10 ml。以 100 ml 瓶封装备用。(2) II 号灌肠液, 地塞米松 5 mg 活性炭 5 g 1% 奴夫卡因 10 ml, 加生理盐水至 100 ml 装瓶备用。

3.3 用药方法 双盲用药, I、II、III 组分别给以口服 I、II、III 号片剂, 每次 8 片, 每日口服 4 次, 晚 8:00 分别用 I、II、I 号灌肠液 100 ml 保留灌肠, 口服片剂均以 30 天为 1 个疗程, 连服 3 个疗程。保留灌肠 15 天为 1 个疗程, 间隔 5 天行下 1 个疗程。连用 3 个疗程, 治疗前后均作肠镜等检查。

4 观察指标及方法 T、B 细胞亚群检查用单克隆抗体荧光染色法, Ia 代表 B 淋巴细胞, OKT₃ 代表外周血总 T 细胞, OKT₄ 代表辅助性 T 细胞, OKT₈ 代表抑制性 T 细胞; 免疫球蛋白测定用单向免疫扩散法; C₃ 测定用琼脂单向扩散法; 血清抗大肠抗体用酶标对流电泳法。体外细菌抑制实验方法: 将装有 15 ml 培养基的玻璃器分成 7 组, 第 1 组加入 1 ml 生理盐水, 第 2、3、4 组分别加入 100% 的健脾灵液, 100% SASP 液和 100% 苦参槐花合剂各 1 ml, 第 5、6、7 组分别加入上述 3 种药液各 0.5 ml, 每个培养器分别接种金黄

色葡萄球菌, 致病性大肠杆菌 O₁₁₁ 族、O₁₂₇ 族和痢疾杆菌 F_{2a}, 放入培养箱中培养 48 h 后观察并计算抑菌率。

结 果

1 疗效判断标准 (1) 近期治愈: 临床症状、体征消失, 纤维结肠镜检查粘膜病变恢复正常或遗留瘢痕, 随访 0.5 年未复发者。(2) 显效: 症状、体征基本消失, 结肠镜检查肠粘膜仅有轻度炎性改变者。(3) 好转: 症状、体征减轻, 结肠镜检查粘膜病变程度有所减轻。(4) 无效: 症状、体征、结肠镜检查均无变化者。

2 治疗结果

2.1 各组临床疗效: I 组 64 例中, 近期治愈、显效、好转、无效分别为 34 例(53.1%)、13 例、8 例和 9 例, 总有效率 85.9%; II 组 47 例中分别为 13 例(27.7%)、8 例、7 例和 19 例, 总有效率 59.6%; III 组 42 例中分别为 8 例(19.0%)、5 例、6 例和 23 例, 总有效率 45.2%。统计学处理, I 组的治愈率和总有效率均明显高于 II、III 两组($P < 0.01$), 而 II、III 两组间比较无显著差异($P > 0.05$), 说明健脾灵加苦参槐花合剂的疗效最佳。

2.2 治疗前后肠粘膜病理组织学变化 I 组治疗后肠粘膜病理消失率在 50%~76.6% 之间, II 组消失率在 33.3%~44.1% 之间, III 组消失率在 21.4%~33.3% 之间, 3 组对比有明显差异($P < 0.001$)。

从附表看出, 治疗前 3 组病例的 B 淋巴细胞(Ia)均明显高于健康组($P < 0.01$)。OKT₃ 和 OKT₈ 均明显低于健康组($P < 0.01$), OKT₄ 在健康值范围, 但 OKT₄/OKT₈ 的比值明显上升, 提示难治性溃疡性结肠炎患者存在抑制性 T 细胞降低, B 淋巴细胞增多的免疫紊乱现象。治疗后 I 组患者的 Ia 明显下降。OKT₃ 和 OKT₈ 明显上升, OKT₄/OKTB 比值恢复至正常水平。II、III 两组治疗前后对比无明显变化, 提示 I 组药物

附表 3 组治疗前后 T、B 细胞亚群变化 ($\%$, $\bar{x} \pm S$)

组别	例数	Ia		OKT ₃		OKT ₄		OKT ₈	
		疗前	疗后	疗前	疗后	疗前	疗后	疗前	疗后
I	64	24.10 $\pm 3.63^*$	21.33 $\pm 3.95 \Delta$	68.7 $\pm 5.6^*$	72.2 $\pm 5.6 \Delta$	48.3 ± 3.3	49.2 ± 3.0	23.3 $\pm 3.1^*$	26.7 $\pm 3.5 \Delta$
II	47	24.61 $\pm 3.70^*$	23.90 $\pm 3.83^*$	68.5 $\pm 4.1^*$	67.1 $\pm 6.0^*$	48.2 ± 2.9	47.5 ± 3.0	23.6 $\pm 2.8^*$	24.4 $\pm 4.7^*$
III	42	24.05 $\pm 3.05^*$	24.03 $\pm 3.70^*$	68.2 $\pm 3.7^*$	69.3 $\pm 4.5^*$	48.7 ± 3.5	48.3 ± 2.5	23.4 $\pm 3.1^*$	25.1 $\pm 3.2^*$
健康	30	20.86 ± 3.98		73.8 ± 5.1		49.7 ± 3.2		28.1 ± 3.4	

注: 与健康组比较, $^*P < 0.01$; 与疗前比较, $\Delta P < 0.01$

有显著的免疫调节作用。

2.3.2 体液免疫指标检查 治疗前 3 组病例的 IgG、IgM 和 C₃ 均明显增高 ($P < 0.001$), 治疗后 I 组 3 项指标均有明显降低, 其他两组治疗前后对比无明显变化, 提示 I 组药物有明显抑制体液免疫作用。

2.3.3 血清抗大肠抗体检查 治疗前 I、II、III 组分别检测出 27/34 例、25/32 例和 21/27 例, 治疗后 I 组转阴 20 例 (74.1%), II 组转阴 8 例 (32%), III 组转阴 6 例 (28.6%), 3 组转阴率比较有非常显著性差异 ($P < 0.001$)。

3 抑菌实验结果 3 种制剂中, 以苦参槐花合剂的抑菌作用最强, 100% 浓度抑菌环直径在 19.5 mm 左右, 抑菌率为 95% 以上, 50% 浓度抑菌环直径在 13 mm 左右, 抑菌率为 65% 左右, 菌种间抑菌率无明显差别。100% 健脾灵溶液抑菌环直径在 15 mm 左右, 抑菌率为 75% 左右, 50% 浓度的抑菌环直径在 9 mm 左右, 抑菌率为 45% 左右, 菌种间抑菌率无明显差别。SAPS 的抑菌率最低, 100% 浓度仅对大肠杆菌 O₁₁₁ 族有轻度抑制作用 (抑菌环直径 6.6 mm, 抑菌率为 33%), 对其他菌无抑制作用, 50% 浓度时对上述菌均无抑制作用。

讨 论

中医临床分型表明, 难治性溃疡性结肠炎中以脾肾阳虚型为最多。我们制定了健脾益气, 调节免疫治本为主, 抗菌消炎, 生肌敛疮治标为辅, 内外合治的综合治疗方法。I 号口服方有健脾益气, 调节免疫, 缓急止痛, 涩肠止泻, 生肌敛疮, 消炎抑菌作用。根据本病的肠道病变广泛, 溃疡及出血多和菌群失调等特点, 我们选用抑菌效果较为突出的苦参槐花合剂, 合剂中锡类散为中医治疗内痢的要药, 经灌肠直接作用于病变局部, 有使充血、水肿消失, 促进溃疡愈合的作用。由于针对本病主要发病机理和致病因素, 故明显提高了疗效。而西药 SASP 加激素灌肠治疗疗效并不佳, 可能是不能针对难治性溃疡性结肠炎的抑制性 T 细胞功能低下和肠道菌群失调的主要发病因素。苦参槐花合剂的抑菌作用最强, 但单独应用不能解决免疫功能失常这一最根本的内在发病因素。仅能治标而不求其本, 故单独应用疗效亦不理想。根据本组双盲对照治疗结果, 证实了以健脾益气、调节免疫治本, 缓急止痛, 涩肠止泻, 敛疮生肌, 抗菌消炎治标, 内外合治的综合治疗方法, 是目前治疗难治性溃疡性结肠炎最为理想的治疗方案。