

◆经典经方研究◆

## 葛根芩连汤保留灌肠对湿热下注型溃疡性直肠炎患者血清CRP及IL-8影响的研究

魏琳玲<sup>1</sup>, 王微<sup>1</sup>, 陈红<sup>1</sup>, 郁一波<sup>2</sup>

1. 杭州市红十字会医院中药房, 浙江 杭州 310000; 2. 宁波市第一医院中医内科, 浙江 宁波 315010

**[摘要]** 目的: 观察葛根芩连汤对溃疡性直肠炎患者外周血中C-反应蛋白(CRP)、白细胞介素-8(IL-8)的影响。方法: 纳入溃疡性直肠炎患者60例, 按照随机数字表法将其分为2组各30例。观察组采用葛根芩连汤基础方灌肠, 对照组采用复方黄柏液灌肠。治疗半个月, 观察并记录2组用药前后的症状(腹痛、肛门灼热或坠胀、里急后重感等)、体征, 用以评价临床疗效, 采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测2组血清中的CRP、IL-8的水平变化并使用电子结肠镜检查2组治疗前后肠黏膜变化情况。结果: 总有效率观察组为93.3%, 对照组为73.3%, 2组比较, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗前, 2组CRP、IL-8比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后, 2组CRP、IL-8均较前改善( $P < 0.05$ ), 观察组改善优于对照组( $P < 0.05$ )。治疗前, 2组肠黏膜病变记分比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。2组治疗后肠黏膜病变记分下降( $P < 0.05$ ), 观察组治疗后记分低于对照组( $P < 0.05$ )。结论: 葛根芩连汤保留灌肠治疗湿热下注型溃疡性直肠炎患者, 能改善患者的症状、体征, 明显改善炎症。

**[关键词]** 溃疡性直肠炎; 葛根芩连汤; C-反应蛋白(CRP); 白细胞介素-8(IL-8); 炎症反应

**[中图分类号]** R574.63 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415(2019)04-0065-04

**DOI:** 10.13457/j.cnki.jncm.2019.04.020

## Effect of Retention Enema with Gegen Qinlian Tang on CRP and IL-8 in Serum of Patients with Ulcerative Proctitis of Damp-heat Pouring Downward Type

WEI Linling, WANG Wei, CHEN Hong, YU Yibo

**Abstract:** **Objective:** To observe the effect of Gegen Qinlian tang on C-reactive protein(CRP) and interleukin-8(IL-8) in peripheral blood in the patients with ulcerative proctitis. **Methods:** A total of 60 cases of patients with ulcerative proctitis were included and divided into two groups according to random number table method, 30 cases in each group. The observation group was performed enema with Gegen Qinlian tang, while the control group was performed enema with compound Huangbai liquid. The course of treatment lasted for half a month. The symptoms including abdominal pain, burning sensation or bulge in anus and abdominal urgency with rectal heaviness, and body signs in the two groups were observed and recorded before and after treatment to evaluate the clinical effect. The changes in the levels of CRP and IL-8 in serum in the two groups were detected by enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA), and the changes of intestinal mucosa in the two groups were detected by electronic colonoscopy before and after treatment. **Results:** The total effective rate was 93.3% in the observation group and 73.3% in the control group, the difference being significant( $P < 0.05$ ). There was no significant difference being found in the comparisons of the levels of CRP and IL-8 before treatment( $P > 0.05$ ). After treatment, the levels of CRP and IL-8 in the two groups were improved when compared with those before treatment( $P < 0.05$ ), and the improvement in the observation group was better than that in the control group( $P < 0.05$ ). Compared the scores of lesions of intestinal mucosa in the two groups before treatment, there was no significance in the difference( $P > 0.05$ ). The scores of lesions of intestinal mucosa were decreased in the two groups after treatment( $P < 0.05$ ), and the score of lesions of intestinal

**[收稿日期]** 2018-08-30

**[作者简介]** 魏琳玲(1990-), 女, 中药师, 研究方向: 中药学。

**[通信作者]** 郁一波, E-mail: mubird@foxmail.com。

mucosa in the observation group was lower than that in the control group after treatment ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Retention enema with Gegen Qinlian tang can improve the symptoms and body signs of patients with ulcerative proctitis of damp-heat pouring downward type, and significantly improve inflammation.

**Keywords:** Ulcerative proctitis; Gegen Qinlian tang; C-reactive protein (CRP); Interleukin-8 (IL-8); Inflammatory responses

溃疡性直肠炎(Ulcerative proctitis, UP),是慢性肠道疾病的一种,从病理学的角度来看,其本质是慢性非特异性炎症,溃疡性结肠炎的肠道黏膜发生炎症病变时,并无局限于某一部分,个体之间的差异性还是相对比较的。然而,炎症发生的时候多主要集中在肠道的黏膜层,只有少数发展到黏膜下层,如果任由疾病发展。严重者累及肌层、浆膜层,主要表现为直肠功能紊乱。因此,当溃疡性结肠炎的肠道黏膜发生炎症病变时,直肠部分都会受到不同程度的累及,直肠黏膜的炎症发生相对起其他区域更为多见<sup>[1]</sup>。多认为溃疡性直肠炎,即直肠慢性非特异性炎症性疾病。由于其迁延面广、病情反复发作、治疗效果欠佳、病情迁延不愈、癌变性大等特点,且发病率呈逐年上升的趋势。目前已被世界卫生组织确定为世界上难以治疗的疾病中的一种<sup>[2]</sup>。西医对其认识仍受限,临床疗效不尽理想,大量的研究证实中医在该病的治疗上确有疗效。笔者采用葛根芩连汤保留灌肠治疗湿热下注型溃疡性直肠炎患者,观察其临床疗效及对血清CRP及IL-8的影响,现将结果报道如下。

## 1 临床资料

**1.1 一般资料** 纳入就诊于本院住院和门诊的湿热下注型溃疡性直肠炎而且符合纳入治疗标准的患者共60例,按照数字随机分配为2组各30例。观察组男17例,女13例;年龄20~60岁,平均40岁;平均病程3~47月。对照组男16例,女14例;年龄22~59岁,平均41岁;平均病程3~46月。2组性别、年龄、病程经统计学处理,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

**1.2 诊断标准** 参考《中国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见》<sup>[3]</sup>拟定诊断标准。临床症状方面:下腹部疼痛,便前疼痛明显,便后可缓解或减轻,排便次数增多,但有不尽感和里急后重,或感直肠内肿胀,持续不缓解,小便不畅或频数,病情时轻时重。病程一般在4~6周以上。可伴有发热等肠道外临床表现。少数患者会出现结膜炎、口腔溃疡、关节肿大疼痛。电子纤维结肠镜检查:病变多从直肠开始,显示①直肠黏膜弥漫或局限点片状充血、黏膜水肿,呈紫红色或暗紫色,或有“沙样”或“苔样”变、易脆、点状或小片状出血点、黄白色分泌物附着于表面;②直肠黏膜血管纹理不清,甚至紊乱、消失;③膜皱襞肥厚,伴或不伴糜烂或溃疡;④慢性病变者可以看见结肠袋囊变浅、变钝或消失,假息肉及桥形黏膜等。肛门指诊:指检可扪及直肠黏膜弹性减弱,肛门括约肌痉挛明显,伴颗粒状突起或瘢痕狭窄。

**1.3 辨证标准** 根据中华中医药学会脾胃病分会《关于溃疡性结肠炎中医诊疗共识意见》<sup>[4]</sup>及《中医病症诊断疗效标准》<sup>[5]</sup>湿热内蕴证辨证标准。主症:腹痛、腹泻、里急后重感、黏液脓血便,舌苔黄腻;次症:大便臭秽,小便短赤,肛门灼热,食少纳呆,口苦、口干、口臭,脉滑数或濡数;具备主症加次症3项或3项以上者即可辨证为湿热内蕴证。

**1.4 纳入标准** 符合诊断、辨证标准的患者;治疗前在本院或者外院经电子肠镜明确诊断为溃疡性直肠炎;符合本课题所定的观察年龄范围在18~65岁的患者;无合并肠道恶性肿瘤、肛门直肠畸形,严重的心、肝、肾脏等疾病患者以及中枢神经系统疾病、精神系统疾病患者;能够配合治疗,完成疗程,资料完整,签署知情同意书者。

**1.5 排除标准** 经检查证实由于肠道感染所引起的感染性直肠炎,为其它炎性肠病,如恶性肿瘤引起的放射性肠炎、肠易激综合征(IBS)、克罗恩病(CD)等引起的腹泻;有肠道器质性病变及明显并发症者,如局部狭窄、肠梗阻、肠穿孔、直肠息肉、直肠癌及肛门疾患;合并有严重的其他系统疾病以及精神病患者;妊娠或准备妊娠以及哺乳期妇女、精神病患者、高龄患者、幼儿;已知对该类药物或其组成成份过敏者及过敏体质者;参与本次研究前服用过其他药物,可能影响观察结果者。

## 2 治疗方法

**2.1 观察组** 采用葛根芩连汤保留灌肠,处方:葛根15g,黄连、黄芩各9g,甘草6g。灌肠方法:治疗前嘱患者排空大小便后,取膝胸位,取葛根芩连汤100mL,待水温至38~40℃左右灌肠,分别2次用无菌注射器抽取50mL后连接一次性导尿管,在导尿管末端涂适量凡士林润滑剂后,轻柔缓慢地插入肛门直肠内,深约9~15cm,然后缓慢将药液注入直肠内。灌肠完毕后,嘱患者卧床休息1h以上,以平卧、左侧卧位为主,并抬高臀部,这样有便于药液缓缓流入肠腔,让其充分吸收。尽量2h内不要让患者排便,使药汁能够保留至少2h。早晚各1次。

**2.2 对照组** 取复方黄柏液(山东汉方制药有限公司,国药准字Z10950097)100mL,用温开水调匀至200mL,同样使药汁保持在水温38~40℃左右,使用与观察组相同的方法,将药汁灌入肠腔内。治疗方法同观察组。早晚各1次。

疗程为15天。适当锻炼,保持心情愉悦。

## 3 观察指标与统计学方法

**3.1 观察指标** ①2组有效率。②比较2组治疗前后的血清

CRP、IL-8 炎症指标。采用放射免疫法检测，仪器为我院 BS-400 全自动生化分析仪(迈瑞医疗国际有限公司)，试剂盒均购买自上海信帆生物科技有限公司。③电子纤维内镜下检查黏膜变化情况。

3.2 统计学方法 采用 SPSS22.0 统计学软件分析数据。计量资料以  $(\bar{x} \pm s)$  表示，采用 *t* 检验；计数资料以率(%)表示，采用  $\chi^2$  检验。 $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 参照 2007 年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》<sup>[9]</sup> 中溃疡性直肠炎疗效标准为依据。完全缓解：治疗后症状体征基本消失且直肠黏膜基本恢复。显效：患者临床症状基本消失黏膜充血、水肿消退明显。有效：患者临床症状部分减轻，肛检和肠镜示直肠黏膜表面充血、或有假息肉，水肿范围减少，有所改善。无效：症状体征无变化或者恶化。

4.2 2 组临床疗效比较 见表 1。总有效率观察组为 93.3%，对照组为 73.3%，2 组比较，差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

表1 2组临床疗效比较 例(%)

| 组别  | n  | 完全缓解     | 显效       | 有效       | 无效      | 总有效                   |
|-----|----|----------|----------|----------|---------|-----------------------|
| 观察组 | 30 | 11(36.7) | 11(45.5) | 6(20.0)  | 2(6.7)  | 28(93.3) <sup>①</sup> |
| 对照组 | 30 | 5(16.7)  | 6(20.0)  | 11(36.7) | 8(26.7) | 22(73.3)              |

与对照组比较，① $P < 0.05$

4.3 2 组治疗前后 CRP、IL-8 比较 见表 2。治疗前，2 组 CRP、IL-8 比较，差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后，2 组 CRP、IL-8 均较前改善( $P < 0.05$ )，观察组改善优于对照组( $P < 0.05$ )。

表2 2组治疗前后 CRP、IL-8 比较  $(\bar{x} \pm s)$

| 组别  | n  | 时间  | CRP(mg/L)                  | IL-8(ng/L)                 |
|-----|----|-----|----------------------------|----------------------------|
| 观察组 | 30 | 治疗前 | 24.23 ± 13.4               | 243.8 ± 13.4               |
|     |    | 治疗后 | 14.11 ± 12.6 <sup>①②</sup> | 189.8 ± 12.6 <sup>①②</sup> |
| 对照组 | 30 | 治疗前 | 26.21 ± 11.5               | 235.1 ± 11.5               |
|     |    | 治疗后 | 20.33 ± 10.2 <sup>①</sup>  | 200.3 ± 10.2 <sup>①</sup>  |

与本组治疗前比较，① $P < 0.05$ ；与对照组治疗后比较，② $P < 0.05$

4.4 2 组治疗前后肠黏膜病变记分比较 见表 3。治疗前，2 组肠黏膜病变记分比较，差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。2 组治疗后肠黏膜病变记分下降( $P < 0.05$ )，观察组治疗后记分低于对照组( $P < 0.05$ )。

5 讨论

溃疡性直肠炎在中医学中属于泄泻、痢疾等范畴。中医学认为，溃疡性直肠炎病因为感受湿邪、饮食不当、劳倦过度、情志内伤、脾肾阳虚等。上述原因可致湿邪内蕴，气血相搏，肠腑脂膜受损，化腐成脓而见脓血便。中医学认为其病机

表3 2组治疗前后肠黏膜病变记分比较  $(\bar{x} \pm s)$  分

| 组别  | n  | 时间  | 肠黏膜病变记分                   |
|-----|----|-----|---------------------------|
| 观察组 | 30 | 治疗前 | 1.96 ± 0.61               |
|     |    | 治疗后 | 1.10 ± 0.84 <sup>①②</sup> |
| 对照组 | 30 | 治疗前 | 2.10 ± 0.54               |
|     |    | 治疗后 | 1.58 ± 0.76 <sup>①</sup>  |

与本组治疗前比较，① $P < 0.05$ ；与对照组治疗后比较，② $P < 0.05$

多主要是由于感受湿邪导致脏腑气血阴阳的失调，最终肠络受伤而成本病。故治疗上宜为清热利湿、调气行血为法。郝微微等<sup>[9]</sup>亦提出本病初起主要病机在于湿蒸热壅，瘀血凝滞，属标实；久病或反复发作，日久伤脾，致脾肾俱虚，属“本虚”标实缠绵难祛，则本虚扶正不易，此乃导致本病反复难愈的关键因素，湿热既是病理产物，同时又是病理因素。刘河间《素问玄机原病式》指出：“诸泻痢皆属于湿，湿热甚于肠胃之内，而肠胃拂郁，以致气液不得宣通而成”，可将它归为中医的湿热病，治宜清热除湿。葛根芩连汤出自东汉张仲景的《伤寒杂病论》，组成为：葛根、黄连、甘草、黄芩，本方以清热止利为主，兼以透表，具解表清里之功，为表里双解之剂，用于治疗太阳表邪内陷所致热下利证。方中重用葛根为君，能升脾胃之阳，而治下利，同时能升阳止泻；以苦寒之黄连、黄芩清热燥湿、解毒止痢，共为臣；甘草调和诸药，为使药。全方标本兼顾，既能扶正，又能祛邪，寓消于补，使补不碍滞，消不伤正，共奏清热燥湿、健脾止泻之功。牛立军等<sup>[7]</sup>对于白葛芩连汤方联合美沙拉嗪栓治疗溃疡性直肠 100 例的疗效观察，结果提示：观察组总有效率为 94%，对照组为 71%，观察组用药后恢复时间明显加快。张青云等<sup>[8]</sup>在加味葛根芩连汤灌肠治疗湿热蕴结型溃疡性结肠炎的疗效观察，提示葛根芩连汤具有减轻肠道炎症反应、抗病毒、免疫调节的作用。本次研究发现观察组疗有效率为 93.3%，对照组为 73.3%，观察组明显优于对照组( $P < 0.05$ )。

溃疡性直肠炎归属于炎症性肠病的范畴，其主要病机为肠道黏膜免疫系统异常，进而诱发肠道免疫过度过速反应，细胞因子、炎症介质分泌增加，肠黏膜炎症过度反应。参与的细胞经细胞抗原递呈后，释出相应抗体、有关炎症因子和介质，这些介质的参与更进一步加重炎症反应，最终导致直肠黏膜充血水肿、变性坏死，甚则糜烂、溃疡。溃疡性直肠炎实质是免疫性疾病，肠道对本身的免疫耐受能力下降，甚至丧失，错误地将自身正常微生物识别为抗原，从而发生抗原抗体反应，导致炎症发生及迁延不愈。诸多炎症性细胞因子参与了这一过程，而 IL-8 是溃疡性结直肠炎发生过程中必不可少的炎症介质，其升高程度与病变范围的扩大和病变程度的增加高度一致，该病患者的 IL-8 含量无论是在血清、粪便还是组织中，溃疡性直肠炎患者的 IL-8 含量均明显增高，而且随着病情加重而呈增加趋势，与溃疡性直肠炎病变肠黏膜损伤组织中的中性粒细

胞数目成正相关<sup>[9-10]</sup>。CRP 是组织损伤或炎症时由巨噬细胞释放且肝脏合成的急性相蛋白常被用于溃疡性结肠炎的辅助诊断是临床的常见检验指标之一。本研究发现,治疗前 2 组患者血清中 IL-8 及 CRP 均是呈升高状态,治疗后观察组两者均有降低,且低于对照组( $P < 0.05$ )。观察组疗效优于对照组,肠黏膜病变记分改善也优于对照组。

可见,葛根芩连汤保留灌肠对湿热下注型溃疡性结肠炎效果良好,能改善患者的临床症状,纠正炎症反应,抑制肠壁萎缩的发展。

#### [参考文献]

- [1] Hanauer SB, Present DH, Rubin DT. Emerging issues in ulcerative colitis and ulcerative proctitis: individualizing treatment to maximize outcomes[J]. Gastroenterol Hepatol (NY), 2009, 5: 4-16.
- [2] Koido S, Ohkusa T, Takakura K, et al. Clinical significance of serum procalcitonin in patients with ulcerative colitis[J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(45): 8335-8341.
- [3] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病协作组. 中国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见[J]. 中华内科杂志, 2008, 47(1): 73-79.
- [4] 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.
- [5] 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]. 现代消化及介入诊疗, 2008, 13(2): 139-145.
- [6] 郝微微, 温红珠. 从湿热瘀结论治溃疡性结肠炎[J]. 上海中医药杂志, 2013, 47(6): 79-80.
- [7] 牛立军, 苏强, 刘启旺, 等. 白葛芩连组方联合美沙拉嗪栓治疗溃疡性结肠炎 100 例[J]. 中国中医药现代远程教育, 2016, 14(12): 98-99.
- [8] 张青云, 肖鑫波. 加味葛根芩连汤灌肠治疗湿热蕴结型溃疡性结肠炎的疗效观察[J]. 求医问药(下半月), 2012, 10(2): 605-606.
- [9] 施晓伟, 刘文, 王群, 等. 葛根芩连汤的研究进展[J]. 贵阳中医学院学报, 2013, 35(1): 21-24.
- [10] 滕健. 葛根芩连汤方证研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2012.

(责任编辑: 吴凌, 李海霞)