

云南白药胶囊联合西药治疗溃疡性结肠炎血瘀肠络证临床研究

陈华, 楼颂羔, 张水法

嵊州市中医院, 浙江 嵊州 312400

[摘要] 目的: 观察云南白药胶囊联合西药治疗溃疡性结肠炎(UC)血瘀肠络证的临床疗效。方法: 将60例UC血瘀肠络证患者按随机数字表法分为对照组和治疗组各30例。对照组口服柳氮磺吡啶肠溶片和甲泼尼龙片治疗, 治疗组在对照组基础上加服云南白药胶囊, 2组均连续治疗8周。比较2组治疗前后中医证候积分、Southerland疾病活动指数、大肠黏膜评分及血浆基质金属蛋白酶(MMP)-3和金属蛋白酶抑制剂(TIMP)-1水平, 对比分析临床疗效。结果: 治疗后, 2组4项中医证候积分均较治疗前降低($P < 0.01$); 治疗组4项中医证候积分均低于对照组($P < 0.01$)。治疗后, 2组Southerland疾病活动指数及大肠黏膜评分均较治疗前降低($P < 0.01$); 治疗组Southerland疾病活动指数及大肠黏膜评分均低于对照组($P < 0.01$)。治疗组总有效率(93.33%)高于对照组(66.67%), 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 2组血浆MMP-3及TIMP-1水平均较治疗前下降($P < 0.01$); 治疗组血浆MMP-3及TIMP-1水平均低于对照组($P < 0.01$)。结论: 云南白药胶囊联合西药治疗UC血瘀肠络证可提高临床疗效, 作用机制可能与下调血浆MMP-3和TIMP-1水平有关。

[关键词] 溃疡性结肠炎(UC); 血瘀肠络证; 中西医结合疗法; 云南白药胶囊; 基质金属蛋白酶(MMP)-3; 金属蛋白酶抑制剂(TIMP)-1

[中图分类号] R574.62 [文献标志码] A [文章编号] 0256-7415 (2019) 06-0148-03

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2019.06.044

Clinical Study on Yunnan Baiyao Capsules Combined with Western Medicine for Ulcerative Colitis with Blood Stasis in the Intestinal Collateral Syndrome

CHEN Hua, LOU Songgao, ZHANG Shuifa

Abstract: **Objective:** To observe the clinical effect of Yunnan Baiyao capsules combined with western medicine for ulcerative colitis (UC) with blood stasis in the intestinal collateral syndrome. **Methods:** A total of 60 cases of UC patients with blood stasis in the intestinal collateral syndrome were divided into the control group and the treatment group according to the random number table method, 30 cases in each group. The control group was treated with the oral administration of sulfasalazine enteric-coated tablets and methylprednisolone tablets, and the treatment group was additionally treated with Yunnan Baiyao capsules based on the treatment of the control group. Both groups were treated for eight weeks. The Chinese medicine syndrome scores, the Southerland Disease Activity Indexes, the scores of the colorectal mucosa as well as the levels of matrix metalloproteinase (MMP) -3 and tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP) -1 in plasma before and after treatment in the two groups were compared. The clinical effect was compared and analyzed. **Results:** After treatment, the four Chinese medicine syndrome scores in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P < 0.01$), and the four Chinese medicine syndrome scores in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.01$). After treatment, the Sutherland Disease Activity Indexes and the scores of the colorectal mucosa in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P < 0.01$); the above scores in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.01$). The total effective rate was 93.33% in the treatment group, higher than that of 66.67% in the control group, the difference being significant ($P < 0.05$). After treatment, the levels of MMP-3 and TIMP-1 in plasma in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P < 0.01$); the above levels in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.01$). **Conclusion:** The therapy of Yunnan Baiyao capsules combined with western medicine for UC with blood stasis in the intestinal collateral syndrome can improve the

[收稿日期] 2018-10-12

[作者简介] 陈华 (1975-), 女, 主管药师, 研究方向: 中药炮制。

clinical effect, whose mechanism is probably related to the down-regulation of the levels of MMP-3 and TIMP-1 in plasma.

Keywords: Ulcerative colitis(UC); Blood stasis in the intestinal collateral syndrome; Integrated Chinese and western medicine therapy; Yunnan Baiyao capsules; Matrix metalloproteinase(MMP) -3; Tissue inhibitor of metalloproteinase(TIMP) -1

溃疡性结肠炎(Ulcerative colitis, UC)有反复发作的特点,是世界卫生组织所列难治病之一。云南白药具有化瘀止血、活血止痛、解毒消肿的功效,有研究发现,云南白药治疗 UC 疗效显著^[1]。本研究观察在常规治疗基础上加用云南白药胶囊治疗 UC 血瘀肠络证的临床疗效及对患者血浆基质金属蛋白酶(MMP)-3 和金属蛋白酶抑制剂(TIMP)-1 水平的影响,现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选取 2017 年 1 月—2018 年 1 月在本院就诊的 UC 血瘀肠络证患者 60 例,按照随机数字表法分为对照组和治疗组各 30 例。对照组男 22 例,女 8 例;年龄 29~58 岁,平均(44.01±6.21)岁;病程 2.5~6 年,平均(4.05±0.56)年;病情程度^[2]:轻度 9 例,中度 21 例。治疗组男 20 例,女 10 例;年龄 28~59 岁,平均(43.88±5.93)岁;病程 2~6.5 年,平均(4.01±0.61)年;病情程度:轻度 11 例,中度 19 例。2 组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 纳入标准 ①符合《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018·北京)》^[3]中的诊断标准;②符合《溃疡性结肠炎诊疗指南》^[4]中血瘀肠络证的辨证标准,症见泻下不爽,下利脓血或黑便,腹痛拒按,痛有定处,腹部或有痞块,面色晦暗,舌质紫暗或有瘀点、瘀斑,脉沉涩;③年龄 20~60 岁;④病情程度属轻、中度;⑤患者签署知情同意书,符合本院伦理学相关要求。

1.3 排除标准 ①妊娠或哺乳期妇女;②伴结肠多发息肉、肠结核、肠梗阻等并发症者;③精神疾病患者;④未按规定用药者;⑤伴肝、肾、血液系统等严重疾病者。

2 治疗方法

2.1 对照组 口服柳氮磺吡啶肠溶片(上海信谊天平药业有限公司,国药准字 H31020557),缓解期每天 2 次,每次 1 g,活动期每天 3 次,每次 2 g;口服甲泼尼龙片(Pfizer Italia Srl,批准文号 T81280,规格:每片 4 mg),每天 1 次,每次 3~5 片。根据患者的病情和耐受程度调整用药剂量。

2.2 治疗组 在对照组基础上予云南白药胶囊(云南白药集团股份有限公司,国药准字 Z53020799,规格:每粒 0.25 g)治疗,口服,每天 4 次,每次 2 粒。

2 组均连续治疗 8 周。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①记录 2 组治疗前后的中医证候积分,根据《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[5]中的评分标准对泻下不

爽、下利脓血或黑便、腹痛拒按、面色晦暗进行记分,按症状无、轻、中、重度分别记 0、1、2、4 分。②对比 2 组治疗前后 Southerland 疾病活动指数及大肠黏膜评分。Southerland 疾病活动指数评价包括患者的腹泻、便血、黏膜表现和医师评估病情,每项按轻重程度记 0、1、2、3 分,总分越高提示病情越重^[6]。使用结肠镜观察黏膜变化,采用 Baron 内镜评分法^[6]计分:正常(0 分);轻度(大肠黏膜充血、水肿、血管纹理模糊,但是无黏膜出血,2 分);中度(在轻度的基础上大肠黏膜有接触性出血、局部黏膜有颗粒样改变,4 分);重度(在中度的基础上有大肠黏膜溃疡并出血,6 分)。③观察 2 组治疗前后 MMP-3 和 TIMP-1 水平的变化。采取酶联免疫吸附法测定。

3.2 统计学方法 采取 SPSS19.0 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 χ^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^[4] 临床痊愈:症状、体征消失,中医证候积分减分率 $\geq 95\%$;显效:症状、体征明显好转,70% \leq 中医证候积分减分率 $<95\%$;有效:症状、体征有所好转,30% \leq 中医证候积分减分率 $<70\%$;无效:症状、体征无明显改善或加重,中医证候积分减分率 $<30\%$ 。中医证候积分减分率=(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分 $\times 100\%$ 。

4.2 2 组治疗前后中医证候积分比较 见表 1。治疗后,2 组 4 项中医证候积分均较治疗前降低($P<0.01$);治疗组 4 项中医证候积分均低于对照组($P<0.01$)。

表 1 2 组治疗前后中医证候积分比较($\bar{x}\pm s$) 分

组别	例数	时间	泻下不爽	下利脓血或黑便	腹痛拒按	面色晦暗
治疗组	30	治疗前	3.26±0.36	3.14±0.38	3.06±0.38	2.95±0.33
	30	治疗后	0.68±0.12 ^②	0.65±0.10 ^②	0.61±0.09 ^②	0.72±0.11 ^②
对照组	30	治疗前	3.31±0.39	3.19±0.36	3.03±0.35	2.98±0.36
	30	治疗后	1.49±0.19 ^①	1.44±0.21 ^①	1.41±0.19 ^①	1.39±0.18 ^①

与同组治疗前比较,① $P<0.01$;与对照组治疗后比较,

② $P<0.01$

4.3 2 组 Southerland 疾病活动指数及大肠黏膜评分比较 见表 2。治疗后,2 组 Southerland 疾病活动指数及大肠黏膜评分均较治疗前降低($P<0.01$);治疗组 Southerland 疾病活动指数及大肠黏膜评分均低于对照组($P<0.01$)。

4.4 2 组临床疗效比较 见表 3。治疗组总有效率(93.33%)高于对照组(66.67%),差异有统计学意义($P<0.05$)。

表2 2组 Southerland 疾病活动指数及大肠黏膜评分比较($\bar{x} \pm s$) 分

组别	例数	时间	Southerland 疾病活动指数	大肠黏膜评分
治疗组	30	治疗前	7.34 ± 0.98	3.91 ± 0.45
	30	治疗后	2.49 ± 0.39 ^{①②}	1.08 ± 0.17 ^{①②}
对照组	30	治疗前	7.40 ± 0.92	3.99 ± 0.48
	30	治疗后	3.15 ± 0.44 ^①	1.81 ± 0.25 ^①

与同组治疗前比较, ① $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较, ② $P < 0.01$

表3 2组临床疗效比较 例(%)

组别	例数	临床痊愈	显效	有效	无效	总有效
治疗组	30	14(46.67)	11(36.67)	3(10.00)	2(6.67)	28(93.33) ^①
对照组	30	8(26.67)	9(30.00)	3(10.00)	10(33.33)	20(66.67)

与对照组比较, ① $P < 0.05$

4.5 2组血浆 MMP-3 及 TIMP-1 水平比较 见表4。治疗后, 2组血浆 MMP-3 及 TIMP-1 水平均较治疗前下降($P < 0.01$); 治疗组血浆 MMP-3 及 TIMP-1 水平均低于对照组($P < 0.01$)。

表4 2组血浆 MMP-3 及 TIMP-1 水平比较($\bar{x} \pm s$) pg/mL

组别	例数	时间	MMP-3	TIMP-1
治疗组	30	治疗前	220.97 ± 23.88	7.15 ± 0.85
	30	治疗后	143.09 ± 16.13 ^{①②}	5.72 ± 0.66 ^{①②}
对照组	30	治疗前	221.59 ± 25.04	7.19 ± 0.89
	30	治疗后	167.43 ± 17.21 ^①	6.33 ± 0.71 ^①

与同组治疗前比较, ① $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较, ② $P < 0.01$

5 讨论

UC 病位在肠, 血瘀肠络证是其常见证型之一。中医学认为, UC 的发生与饮食不节、外感时邪等有关, 以上因素引起湿热蕴结于肠道, 湿热之邪深入血分与气血搏结, 导致络脉不通, 血行不畅, 形成脓血, 血瘀集聚于肠络致肠道气机阻滞, 故表现为腹泻、腹痛、黏液脓血便及里急后重等临床症状; 久病未愈, 瘀血滞留肠间, 气血壅结, 使得肠道传导失司, 经络受损, 血不循经而外溢, 故见便血。肠络瘀滞, 滞塞气机, 不通则痛, 故见腹痛、腹胀。《临证指南医案》指出: “初为气结在经, 久则血伤入络。”治疗当以活血化瘀、理肠通络为主。

云南白药胶囊属保密方, 功效为化瘀止血、活血止痛、解毒消肿。现代药理学研究证实, 云南白药可降低毛细血管通透性, 改善结肠黏膜的微循环, 减少渗出, 消除黏膜充血水肿, 促进溃疡愈合, 并能抑制肠道内细菌生长; 同时, 云南白药可有效降低血液黏滞度, 有缩短凝血时间、诱导血小板聚集和促进凝血因子释放的作用, 增加病变部位微循环血流量, 使炎症水肿迅速消退^[7]。赵文珍等^[8]研究报道, 云南白药辅助常规西医

治疗 UC, 可缩短患者的症状缓解时间, 提高生活质量。本研究结果显示, 治疗后治疗组中医证候评分、Southerland 疾病活动指数及大肠黏膜评分均低于对照组($P < 0.05$); 治疗组总有效率(93.33%)高于对照组($P < 0.05$)。提示云南白药胶囊可改善 UC 的症状、体征, 提高临床疗效, 体现了中医对症治疗的优点。

结肠黏膜细胞外基质的降解和溃疡的形成是 UC 的主要病理变化之一。MMP-3 通过诱发肠道糜烂、溃疡形成, 参与 UC 肠道发生局部炎症过程。TIMP-1 是 MMPs 的天然抑制剂, UC 病情越重血浆 TIMP-1 水平越高, 是反应患者结肠黏膜组织损伤程度的重要指标之一^[9]。本研究结果显示, 治疗后治疗组血浆 MMP-3 及 TIMP-1 水平均低于对照组($P < 0.01$), 提示云南白药胶囊治疗 UC 的作用机制可能与降低血浆 MMP-3 及 TIMP-1 水平有关。

综上所述, 云南白药胶囊治疗 UC 血瘀肠络证能有效改善患者的症状、体征, 提高临床疗效, 作用机制可能与下调血浆 MMP-3 和 TIMP-1 水平有关。

[参考文献]

- [1] 赵文珍, 刁娜, 谷艺修, 等. 云南白药辅助治疗溃疡性结肠炎的开放随机对照研究[J]. 南方医科大学学报, 2016, 36(9): 1186-1191.
- [2] 中华中医药学会. 溃疡性结肠炎诊疗指南[J]. 中国中医药现代远程教育, 2011, 9(10): 126-128.
- [3] 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(2018年·北京)[J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(9): 796-813.
- [4] 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: 151-155.
- [5] 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 溃疡性结肠炎中西医结合诊疗指南(草案)[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2011, 19(1): 61-65.
- [6] 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.
- [7] 黄仲彪, 李秀娟, 姚萍, 等. 云南白药治疗溃疡性结肠炎的 meta 分析[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2014, 22(4): 199-203.
- [8] MÄKITALO L, PIEKKALA M, ASHORN M, et al. Matrix metalloproteinases in the restorative proctocolectomy pouch of pediatric ulcerative colitis[J]. World J Gastroenterol, 2012, 18(30): 4028-4036.

(责任编辑: 吴凌, 刘迪成)