

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2016.09.027

文章编号: 1005-8982(2016)09-0124-04

## 复方黄柏液联合美沙拉嗪对溃疡性结肠炎 及肠道菌群和血清炎症因子的影响

邓台燕, 全大祥, 吴彬

(四川省成都市第五人民医院 中医肛肠科, 四川 成都 611130)

**摘要:目的** 探讨复方黄柏液灌肠联合美沙拉嗪口服治疗溃疡性结肠炎(UC)疗效及对患者肠道菌群和血清炎症因子的影响。**方法** 选取 2014 年 1 月 -2014 年 12 月于该院接受治疗的 120 例 UC 患者作为研究对象,按照随机数字表法随机分为对照组 60 例和观察组 60 例。常规治疗基础上,对照组给予美沙拉嗪口服治疗,观察组在对照组的基础上联合给予复方黄柏液灌肠治疗。随访 6 个月,比较两组患者临床疗效。疗程结束后,比较两组肠道菌群及血清炎症因子情况。治疗期间,观察不良反应发生情况。**结果** 随访 6 个月,观察组和对照组总有效率分别为 93.3%和 80.0%,组间比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),观察组总有效率高于对照组。疗程结束后,两组患者粪便中肠球菌、乳酸杆菌、双歧杆菌含量,肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白介素-6(IL-6)、白介素-8(IL-8)水平差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),观察组粪便中肠球菌、乳酸杆菌及双歧杆菌含量高于对照组,TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8 水平低于对照组。**结论** 复方黄柏液灌肠联合美沙拉嗪口服治疗 UC 疗效可靠,能够提高临床疗效,有效调节肠道菌群,减轻机体炎症反应,且不良反应轻微。

**关键词:** 复方黄柏液;灌肠;美沙拉嗪;溃疡性结肠炎;肠道菌群;炎症因子

**中图分类号:** R574.1;R259

**文献标识码:** B

## Effect of Compound Huangbai Solution combined with oral Mesalazine on ulcerative colitis, intestinal microflora and serum inflammatory factors

Tai-yan Deng, Da-xiang Quan, Bin Wu

(Anorectal Department of Traditional Chinese Medicine, the Fifth People's  
Hospital of Chengdu, Chengdu, Sichuan 611130, China)

**Abstract: Objective** To investigate the clinical effect of Compound Huangbai Solution as an enema in combination with oral administration of Mesalazine in the treatment of ulcerative colitis (UC) and its effects on intestinal microflora and serum inflammatory factors. **Methods** In this study, 120 patients with UC who received therapy in our hospital from January 2014 to December 2014 were selected as research objects. According to random number table, those patients were divided into two groups equally. Besides conventional treatments, the control group was treated with oral administration of Mesalazine, while the observation group was treated with oral administration of Mesalazine and Compound Huangbai Solution as an enema. After six-month follow-up, the curative efficacy was compared between the two groups. And after the course of treatment, the content of intestinal microflora and levels of serum inflammatory factors were compared. During the treatment, the incidence of adverse reactions was observed. **Results** After the six-month follow-up, the observation group had a total therapeutic rate of 93.3%, which was statistically higher than that of 80.0% in the control group ( $P < 0.05$ ). After the course of the treatment, the quantities of *Enterococcus*, *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* in the feces in the observation group were statistically higher than those in the control group

( $P < 0.05$ ). After the treatment the levels of TNF- $\alpha$ , IL-6 and IL-8 in the observation group were statistically lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). During the treatment, the incidence of adverse reactions in the observation group and the control group was 10.0% and 15.0% respectively without statistical difference ( $P > 0.05$ ). **Conclusions** Compound Huangbai Solution as an enema in combination with oral administration of Mesalazine is effective for UC, which can significantly increase curative efficacy, effectively regulate intestinal microflora and alleviate inflammatory reaction with few adverse reactions.

**Keywords:** Compound Huangbai Solution; enema; Mesalazine; ulcerative colitis; intestinal microflora; inflammatory factor

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是感染、免疫、环境、遗传等多种因素共同作用导致的慢性非特异性肠道疾病,主要表现为腹痛、腹泻、黏液脓血便,具有反复发作、病情迁延不愈等特点,严重影响患者的生活质量<sup>[1]</sup>。随着疾病进展,可以导致肠道糜烂、溃疡等病变而出现肠穿孔、肠道出血等危及生命的严重并发症<sup>[2]</sup>。该疾病会明显增加胃肠肿瘤发生率,不利于患者远期预后<sup>[3]</sup>。研究显示,肠道菌群失调在 UC 的发生、发展中发挥重要作用<sup>[4]</sup>。另外,炎症因子失衡在 UC 发病机制中的作用也逐渐受到广泛关注<sup>[5]</sup>。目前,临床上 UC 的治疗方案较多,但疗效差异大,尚无统一标准,有待进一步探讨,且药物治疗对肠道菌群影响的研究甚少。本研究旨在探讨复方黄柏液灌肠联合美沙拉嗪口服治疗 UC 疗效及对患者肠道菌群和血清炎症因子的影响,以期为 UC 的临床治疗提供一定的参考依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2014 年 1 月 -2014 年 12 月于本院接受治疗的 120 例 UC 患者作为研究对象,按照随机数字表法随机分为对照组 60 例和观察组 60 例。所有入选患者均符合 UC 的相关诊断标准<sup>[6]</sup>,经结肠镜或直肠镜确诊,排除美沙拉嗪、中药制剂应用禁忌,肠道感染性疾病、肠道器质性疾病,合并肠道出血、穿孔等严重并发症,及严重心、肺、肝、肾功能不全,依从性差等患者。所有患者对具体治疗方案知情同意,自愿参与本研究。其中,观察组男性 32 例,女性 28 例;年龄 41 ~ 60 岁,平均(56.2 ± 9.2)岁;病程 2 ~ 6 年,平均(5.1 ± 1.2)年;轻度 38 例,中度 22 例;病变部位:直肠 28 例,乙状结肠 20 例,降结肠 12 例。对照组男性 36 例,女性 24 例;年龄 40 ~ 63 岁,平均(56.8 ± 8.6)岁;病程 2 ~ 7 年,平均(5.5 ± 1.3)年;轻度 35 例,中度 25 例;病变部位:直肠 25 例,乙状结肠 21 例,降结肠 14 例。观察组和对照组在性别、年

龄、疾病程度及部位等一般资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

### 1.2 方法

**1.2.1 治疗方法** 所有入选病例均给予维持水电解质、酸碱平衡、改善营养等基础治疗。对照组给予美沙拉嗪(葵花药业集团佳木斯鹿灵制药有限公司,国药准字 H19980148)治疗,具体给药方法:美沙拉嗪 1.0 g,口服,3 次/d,疗程 4 周。观察组在对照组的基础上联合复方黄柏液(山东汉方制药有限公司,国药准字 Z10950097)灌肠治疗,具体给药方案:复方黄柏液 100 ml 保留灌肠,2 次/d,15 d 为 1 个疗程。间隔 1 周后,进行下一个疗程,连续应用 3 个疗程。

**1.2.2 疗效评价及观察指标** 随访 6 个月,评价疗效,标准如下:①治愈。治疗后患者临床症状消失,大便常规正常,电子肠镜复查病变恢复正常,随访 6 个月无复发;②好转。治疗后患者临床症状基本消失,大便常规及电子肠镜检查较治疗前明显好转;③无效。治疗后患者临床症状、大便常规及电子肠镜检查无明显改善。其中治愈、好转均为治疗有效。于治疗前及药物疗程结束后,观察肠道菌群含量,具体操作:采集患者 0.5 g 新鲜大便标本,10 倍连续稀释,滴注法接种于选择培养基上,计算每克粪便湿重内肠球菌、乳酸菌和双歧杆菌 CFU 的对数值(IgCFU/g)。取空腹静脉血,采用酶联免疫吸附法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)(试剂盒由上海基免实业有限公司提供)检测观察组和对照组血清肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6(Interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-8(Interleukin-8, IL-8)等炎症因子水平。治疗期间,观察两组患者不良反应发生情况。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS 16.0 统计软件对数据进行分析,计量资料以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,用  $t$  检验,计数资料用  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 临床疗效比较

治疗后,随访 6 个月,观察组治疗总有效率与对照组比较,差异有统计学意义( $\chi^2=4.624, P=0.032$ ),观察组治疗总有效率高于对照组(93.3% vs 80.0%)。见表 1。

### 2.2 肠道菌群含量比较

治疗前,两组患者粪便中肠球菌、乳酸杆菌及双歧杆菌含量比较,经  $t$  检验,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后,除对照组肠球菌含量无明显变化外( $P>0.05$ ),其余肠道菌群含量两组与治疗前比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),较治疗后均有不同程度增加。观察组治疗后粪便中肠球菌、乳酸杆菌及双歧杆菌含量增加。见表 2。

### 2.3 炎症因子水平比较

治疗前,观察组和对照组炎症因子 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8 水平大体一致( $P>0.05$ );治疗后,两组患

者的 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8 水平与治疗前比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),治疗后较治疗前均有不同程度降低。见表 3。

### 2.4 不良反应

治疗期间,观察组 9 例(15.0%)出现不良反应,其中腹泻 3 例,皮肤瘙痒 4 例,腹痛 2 例;对照组 6 例(10.0%)出现不良反应,其中腹泻 2 例,皮肤瘙痒 3 例,腹痛 1 例。观察组和对照组的不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $\chi^2=0.682, P=0.408$ ),对症处理后临床症状均缓解,不良反应轻微,药物安全性好。

表 1 两组临床疗效比较 例(%)

组别	治愈	好转	无效	总有效率
对照组	20(33.3)	28(46.7)	12(20.0)	48(80.0)
观察组	25(41.7)	31(51.7)	4(6.7)	56(93.3)
$\chi^2$ 值				4.624
$P$ 值				0.032

表 2 两组治疗前后肠道菌群含量比较 (lgCFU/g,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	治疗前			治疗后		
	肠球菌	乳酸杆菌	双歧杆菌	肠球菌	乳酸杆菌	双歧杆菌
对照组	7.01 $\pm$ 0.72	5.64 $\pm$ 0.90	5.92 $\pm$ 1.01	6.88 $\pm$ 0.81	6.63 $\pm$ 0.83 <sup>†</sup>	6.48 $\pm$ 1.06 <sup>†</sup>
观察组	6.96 $\pm$ 0.75	5.71 $\pm$ 0.87	6.01 $\pm$ 0.97	7.56 $\pm$ 0.86 <sup>†</sup>	7.32 $\pm$ 0.94 <sup>†</sup>	7.45 $\pm$ 1.12 <sup>†</sup>
$t$ 值	0.372	0.434	0.498	4.459	4.263	4.872
$P$ 值	0.710	0.666	0.619	0.000	0.000	0.000

注:† 与治疗前比较,  $P<0.05$

表 3 两组治疗前后炎症因子水平比较 (ng/ml,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	治疗前			治疗后		
	TNF- $\alpha$	IL-6	IL-8	TNF- $\alpha$	IL-6	IL-8
对照组	215.2 $\pm$ 23.6	143.4 $\pm$ 14.9	0.9 $\pm$ 0.4	176.3 $\pm$ 16.7	117.5 $\pm$ 13.8	0.6 $\pm$ 0.2 <sup>†</sup>
观察组	214.7 $\pm$ 26.8	144.3 $\pm$ 13.3	0.8 $\pm$ 0.3	112.4 $\pm$ 13.5 <sup>†</sup>	86.2 $\pm$ 14.7 <sup>†</sup>	0.3 $\pm$ 0.1 <sup>†</sup>
$t$ 值	0.113	0.342	1.548	23.052	12.023	10.386
$P$ 值	0.914	0.736	0.124	0.000	0.000	0.000

注:† 与治疗前比较,  $P<0.05$

## 3 讨论

美沙拉嗪是临床上 UC 治疗的常用水杨酸制剂,在缓解患者腹泻、腹痛、黏液脓血便等症状,改善直肠、结肠黏膜病变方面具有确切疗效,且不良反应轻微,但其疗效有待进一步提高<sup>[7]</sup>。复方黄柏液含有黄柏、连翘、金银花、蒲公英、蜈蚣等多种药理成分的

复方中药制剂,具有清热解毒、消痈散结功效<sup>[8]</sup>。现代药理学证实<sup>[9]</sup>,该药具有抗感染、提高机体免疫功能、促进组织修复、溃疡愈合等多种作用。经肛门直肠灌肠途径给药,药物能够直接到达病灶,有效减少首过效应,药物利用度高,治疗效果提高<sup>[10]</sup>。本研究中,单用美沙拉嗪患者治疗总有效率为 80.0%,而

联合应用复方黄柏液灌肠总有效率提高至 93.3%,表明联合方案在缓解 UC 患者临床症状、改善结肠黏膜病变方面效果更明显。

研究显示<sup>[1]</sup>,UC 患者肠道菌群失衡,乳酸杆菌、双歧杆菌等益生菌数量的减少,极大地削弱肠道黏膜对致病菌的防御功能,加重 UC 患者肠道损伤,促进疾病发展,不利于疾病预后。另外,炎症反应在促进 UC 发生、发展中发挥重要作用,多种促炎因子参与结肠黏膜损伤过程,导致溃疡的发生<sup>[2]</sup>。UC 患者中 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8 等促炎因子水平升高,肠道炎症反应损伤肠道黏膜而引起溃疡病变<sup>[4]</sup>。因此,调节肠道菌群和减轻机体炎症反应是 UC 治疗的关键环节。本研究中,与单用美沙拉嗪比较,联合复方黄柏液治疗后粪便中肠球菌、乳酸杆菌及双歧杆菌含量明显增加,炎症因子 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8 水平明显降低,表明复方黄柏液能够有效调节 UC 患者肠道菌群,减轻机体炎症反应。复方黄柏液灌肠联合美沙拉嗪口服治疗 UC 疗效可靠,有效调节肠道菌群,减轻机体炎症反应,且不良反应轻微。

#### 参 考 文 献:

- [1] PANACCINONE R, GHOSH S, MIDDLETON S, et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in flulcerative colitis[J]. *Gastroenterology*, 2014, 146(2): 392-400.
- [2] HAN J, WANG J, WANG J H. Effects of jianpi herbal suppository on hemorheology and CD62p in patients with ulcerative colitis[J]. *J Tradit Chin Med*, 2014, 34(2): 155-158.
- [3] DYLAG K, HUBALEWSKA-MAZGAJ M, SURMIAK M, et al. Probiotics in the mechanism of protection against gut inflammation and therapy of gastrointestinal disorders[J]. *Current Pharmaceutical Design*, 2014, 20(7): 1149-1155.
- [4] 徐佰国,王英凯,王策,等. 肠道菌群与溃疡性结肠炎[J]. *中国老年学杂志*, 2012, 32(12): 2665-2667.
- [5] 李姿慧,王键,蔡荣林,等. 参苓白术散对脾虚湿困型溃疡性结肠炎大鼠结肠组织 NF- $\kappa$ B p65 蛋白表达及相关炎症因子的影响[J]. *北京中医药大学学报*, 2015(5): 315-317.
- [6] 薛林云,欧阳钦. 世界胃肠病组织推荐的 IBD 全球实践指南[J]. *国际消化病杂志*, 2010, 30(4): 195-199.
- [7] 程华,李雪梅,杨爱萍,等. 美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎的临床疗效及对 ESR、PLT、D-二聚体影响的多中心研究[J]. *中国生化药物杂志*, 2014(9): 134-136.
- [8] 李惠,弓娟琴. 复方黄柏液治疗急性、亚急性湿疹的临床研究[J]. *南京中医药大学学报*, 2014, 30(5): 492-494.
- [9] 李敬峰,张鹏飞,姜红英,等. 复方黄柏液保留灌肠治疗溃疡性结肠炎的疗效[J]. *实用临床医学*, 2013, 14(4): 12-13.
- [10] 潘文. 康复新液灌肠治疗溃疡性结肠炎 40 例 [J]. *陕西中医*, 2012, 33(9): 1125-1127.
- [11] 牛敏,邵天波,陈瑞春,等. 溃疡性结肠炎患者肠道菌群分析和细菌毒素基因检测[J]. *郑州大学学报(医学版)*, 2015(4): 514-518.
- [12] 张红. 美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎疗效及对炎症因子的影响[J]. *中国医师杂志*, 2013, 15(4): 553-554.
- [13] 王艳萍,姬林松,倪猛,等. 不同严重程度溃疡性结肠炎患者血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6 及 IL-8 的表达及意义[J]. *中国老年学杂志*, 2015(14): 3940-3941.

(申海菊 编辑)