

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.30.027

## 痛泻宁颗粒联合美沙拉秦口服治疗溃疡性结肠炎的疗效观察

黄国栋<sup>1</sup>,武艳<sup>1</sup>,廖鹏<sup>1</sup>,黄媛华<sup>2</sup>,李倩<sup>3</sup>,葛善飞<sup>1</sup>,游宇<sup>1</sup>,梅文娟<sup>1</sup>

(1.南昌大学第一附属医院中西医结合科,南昌 330006;2.湖南中医药大学

附属衡阳医院肛肠科,湖南衡阳 421001;3.湖南省马王堆医院消化内科,湖南长沙 410001)

**[摘要]** **目的** 观察痛泻宁颗粒联合美沙拉秦颗粒治疗轻度、中度溃疡性结肠炎(UC)的临床疗效。**方法** 选择 380 例内镜检查临床确诊的轻度、中度 UC 患者,将其分为观察组(190 例)与对照组(190 例)。观察组给予痛泻宁颗粒联合美沙拉秦颗粒口服治疗,对照组予美沙拉秦颗粒口服治疗,疗程均为 8 周。分别统计两组的总有效率,并测定两组患者治疗前、后血清基质金属蛋白酶-2(MMP-2)与基质金属蛋白酶-9(MMP-9)水平,免疫组织化学 SP 法检测肠道标本 S100 钙结合蛋白 A12(S100A12)及晚期糖基化终末产物受体(RAGE)的表达。**结果** 观察组总有效率为 94.74%,对照组为 89.47%,差异有统计学意义( $P<0.01$ );治疗后,两组 MMP-2、MMP-9 表达水平均降低,且观察组低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.01$ )。治疗后,观察组 RAGE 及 S100A12 表达水平降低,与对照组比较差异有统计学意义( $P<0.01$ )。**结论** 痛泻宁颗粒联合美沙拉秦颗粒口服治疗轻度、中度 UC 较单用美沙拉秦颗粒口服能更好地改善患者的临床症状,具有更好的临床疗效。

**[关键词]** 结肠炎,溃疡性;美沙拉秦;痛泻宁颗粒;疗效观察**[中图分类号]** R574.62**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2016)30-4261-04**Experimental study on the treatment of ulcerative colitis with the combination of Tongxiening granule and Mesalazine**Huang Guodong<sup>1</sup>, Wu Yan<sup>1</sup>, Liao Peng<sup>1</sup>, Huang Yuanhua<sup>2</sup>, Li Qian<sup>3</sup>, Ge Shanfei<sup>1</sup>, You Yu<sup>1</sup>, Mei Wenjuan<sup>1</sup>

(1. Department of Chinese and Western Medicine, the First Affiliated Hospital of Nanchang University,

Nanchang, Jiangxi 330006, China; 2. Department of Anorectal, the Affiliated Hengyang Hospital of

Traditional Chinese Medicine of Hunan University, Hengyang, Hunan 421001, China;

3. Department of Gastroenterology, Mawangdui Hospital of Hunan Province, Changsha, Hunan 410001, China)

**[Abstract]** **Objective** To observe the clinical effect of combination of Tongxiening granule and Mesalazine on treating mild and moderate ulcerative colitis(UC). **Methods** Totally 380 patients with mild-to-moderate UC diagnosed through endoscopy were allocated to the control group ( $n=190$ ) and observation group( $n=190$ ). For the observation group, patients were remedied with the combination of Tongxiening Granules and the Mesalazine by oral administration for eight weeks, meanwhile the control group only received the Mesalazine for eight weeks. The total effective rate of the two groups were statistically analyzed, and the levels of serum MMP-2 and MMP-9 before and after treatment in the two groups were measured. The expression of S100A12 and RAGE were detected by immunohistochemistry SP method. **Results** The total effective rate of the observation group and the control group was 94.74% and 89.47% respectively, and the difference was statistically significant( $P<0.01$ ). After treatment, the expression levels of MMP-2 and MMP-9 in the two groups were decreased, additionally the expression levels in the observation group was lower than those in the control group, and the difference was statistically significant ( $P<0.01$ ). After treatment, the expression levels of RAGE and S100A12 in the observation group were decreased, and there was a significant difference when compared with the control group( $P<0.01$ ). **Conclusion** Combined application of Tongxiening Granules and Mesalazine in treating patients with mild-to-moderate UC could better improve clinical symptoms and bring better therapeutic effect than single use of Mesalazine.

**[Key words]** colitis, ulcerative; mesalazine; Tongxiening granules; clinical effects observation

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种慢性非特异性炎症性疾病,病变部位主要是大肠黏膜和黏膜下层,临床表现为反复出现的腹痛、腹泻、黏液脓血便,同时伴有部分肠外症状和全身症状,严重影响患者的身体健康。UC 因其具有病程较长,病情缠绵难愈,容易复发等特点,在治疗上难度较大。现代医学在该病的治疗中尚缺乏特效的方法,中医学将辨证论治与辨病施治相结合,针对 UC 的病因、病机及具体临床表现进行辨证分型、选方用药,可谓治法众多、灵活多变。此外,还将中医基本理论中标本兼顾、整体与局部相结合的方法运用于临床实际。南昌大学第一附属医院 2012 年 10 月至 2015 年 9 月对 380 例 UC 患者用痛泻宁颗粒联合美沙拉秦颗粒口服治疗该病,与美沙拉秦颗粒对照,并采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清基质金属蛋白酶-2(MMP-2)及基质金属蛋白酶-9(MMP-9)水平,免疫组织化学 SP 法检测肠道标本 S100

钙结合蛋白 A12(S100A12)及晚期糖基化终末产物受体(RAGE)的表达。并观察对比痛泻宁颗粒与美沙拉秦口服联合用药在 UC 治疗中的效果,为中药治疗 UC 提供实践依据,现报道如下。

**1 资料与方法**

**1.1 一般资料** 收集 UC 患者 380 例,男 260 例,女 120 例,年龄 21~65 岁,平均(37.6±5.2)岁,均为南昌大学第一附属医院 2012 年 10 月至 2015 年 9 月住院患者,其中轻度 UC 患者 150 例,中度患者 230 例。病例的纳入标准参照《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见》<sup>[1]</sup>(以下简称标准,2012 年广州中华医学会消化病学炎症性肠病学组制订),《标准》中明确规定“结肠镜检查黏膜活检组织学结论提示重要改变”,同时,“具有持续发作或者反复腹痛、腹泻和黏液脓血便、里急后重等症,伴或不伴不同程度的全身症状”中的至少 1 项即可明

确诊 UC。如果患者 UC 临床症状不明显,而结肠镜及黏膜活检组织学检查的结论典型(或者有 X 射线钡剂灌肠检查表现明显)者也可以诊断 UC。UC 没有特异性症状与体征,故在诊断中有一定难度,目前主要方法是排除性诊断,只有在排除掉各种可能性的其他疾病之后才能对该病做出诊断。此次全部入选的患者病例均为轻度或中度 UC,且为初发型、处于活动期的 UC 患者,依从性好,对于必要的检查项目充分配合,且积极听从医生的治疗建议。此次病例的排除标准:对试验研究表示拒绝者,已发展为重度 UC 者,特异性感染者,缺血性结肠炎患者,克罗恩病患者,近期(1 个月内)服用过对 UC 的治疗可能会产生影响的药物者,以及对美沙拉秦或痛泻宁颗粒药物过敏者。所有受试者均签署知情同意书,愿意配合检查、积极治疗,可随时随访;南昌大学附属医院伦理委员会对此次研究的伦理性进行了审核批准。将入选的 UC 患者分为对照组与观察组,各 190 例。对照组中,男 140 例,女 50 例,平均年龄(39.9±4.3)岁;其中轻度 UC 患者 70 例,中度患者 120 例。观察组中,男 120 例,女 70 例,平均年龄(36±6.2)岁;其中轻度 UC 患者 80 例,中度患者 110 例。

## 1.2 方法

**1.2.1 给药方法** 对照组:美沙拉秦(商品名:艾迪莎,国药准字 H20100063,生产厂家:法国爱的发制药厂)每次 1.0 g,4 次/日,口服。观察组:在对照组美沙拉秦用药基础上加用痛泻宁颗粒(商品名:痛泻宁,国药准字 Z20090043,生产厂家:重庆华森制药有限公司)每次 5 g,3 次/日,口服。两组疗程均为 3 个月。受试者治疗期间均摄入高热量、高蛋白、易消化的饮食,少食多餐,补充维生素制剂;注意避免或减少刺激性食物、膳食纤维的摄入。试剂情况:人 MMP-2、MMP-9 ELISA 试剂盒(美国 R&D 公司);RAGE 鼠抗人单克隆抗体、S100A12 抗体(美国 Santa Cruzs 公司);PV-6000 免疫组织化学检测试剂(北京中杉金桥生物技术有限公司);3,3'-二氨基联苯胺(DAB)显色液(福州迈新生物技术有限公司)。

**1.2.2 标本获取** 血清标本获取方法:受检对象均于清晨空腹平静状态下肘部抽取 5 mL 静脉血,分离得到血清,然后置于 EP 管,6℃ 冰箱存放。肠黏膜标本获取方法:在内镜下应用活检钳夹取镜下 UC 炎症最明显部位的 1~2 块黏膜组织,予甲醛保存,常规方法制片待测。

**1.2.3 ELISA 法检测血清 MMP-2、MMP-9 表达** 操作过程全部严格遵照 ELISA 试剂盒说明书。

**1.2.4 免疫组织化学 SP 法检测肠道标本 S100A12 和 RAGE 表达** 操作过程全部严格遵照 SP 法。

**1.2.5 疗效标准** 参照 2007 年济南会议对我国炎症性肠病(IBD)诊断治疗规范的共识意见<sup>[1]</sup>。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS21.0 进行统计分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料以频数表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 两组临床疗效比较** 观察组疗效明显优于对照组。观察组和对照组的总有效率比较,差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),见表 1。

表 1 两组疗效比较[n=190,n(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效率
对照组	100(52.63)	70(36.84)	20(10.53)	170(89.47)
观察组	140(73.68)*	40(21.05)*	10(5.26)*	180(94.74)*

\*:  $P < 0.01$ ,与对照组比较。

**2.2 两组血清 MMP-2、MMP-9 水平比较** 经过治疗,对照组血清 MMP-2 为(8.50±0.33)pg/L, MMP-9 为(9.70±0.41)pg/L,观察组血清 MMP-2 为(4.50±0.31)pg/L, MMP-9 为(5.20±0.32)pg/L;对照组治疗后 MMP-2、MMP-9 水平均高于观察组治疗后,差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),提示观察组和对照组都可使患者 MMP-2、MMP-9 表达水平降低,但观察组效果更加明显,见表 2。

表 2 观察组和对照组经治疗前后 MMP-2 和 MMP-9 表达(n=190,  $\bar{x} \pm s$ , pg/L)

组别	治疗前		治疗后	
	MMP-2	MMP-9	MMP-2	MMP-9
对照组	12.30±1.02	14.40±1.05	8.50±0.33	9.70±0.41
观察组	12.20±1.04	14.20±1.05	4.50±0.31*	5.20±0.32*

\*:  $P < 0.01$ ,与对照组治疗后比较。

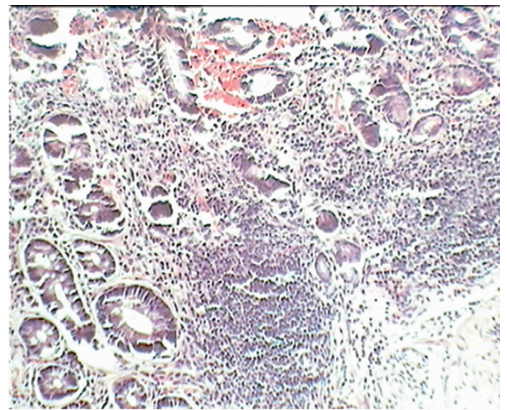


图 1 对照组治疗前苏木精-伊红染色(×100)

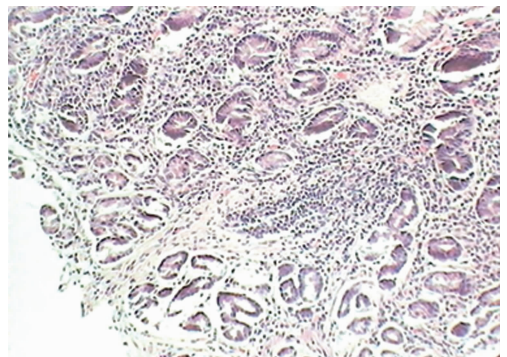


图 2 对照组治疗后苏木精-伊红染色(×100)

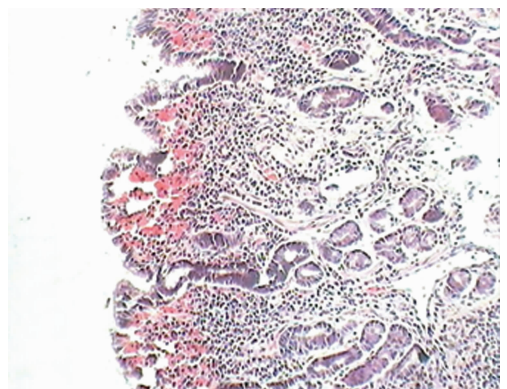


图 3 观察组治疗前苏木精-伊红染色(×100)

**2.3 两组治疗后肠黏膜病理切片比较** 对照组经治疗后结肠黏膜发生轻度糜烂、溃疡,溃疡面减少。观察组患者治疗后结

肠黏膜存在轻度的炎症充血、水肿,以及细胞浸润,个别患者存在部分黏膜的表层坏死,但相对对照组,观察组患者上述明显程度轻、范围小,且仅局限于浅层局部,溃疡面明显减少,见图 1~4。

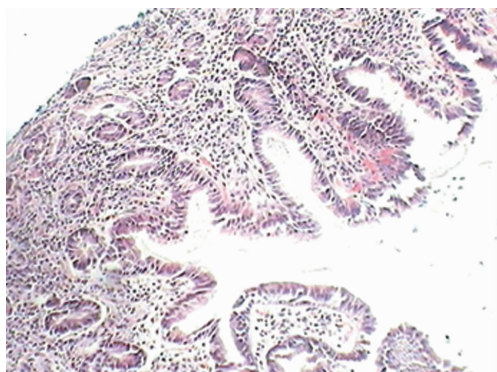


图 4 观察组治疗后苏木精-伊红染色(×100)

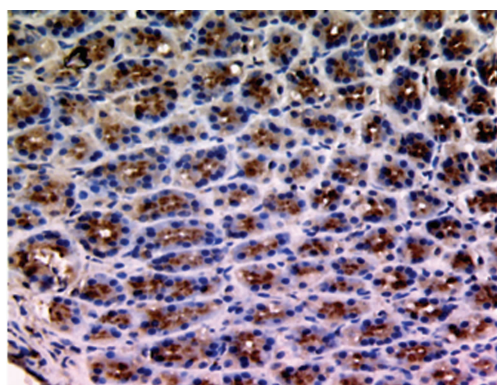


图 5 对照组治疗前 S100A12 的表达(×400)

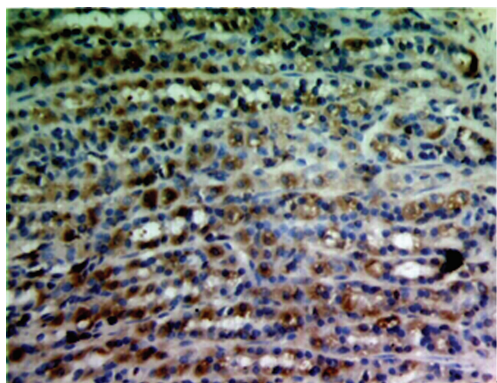


图 6 对照组治疗后 S100A12 的表达(×400)

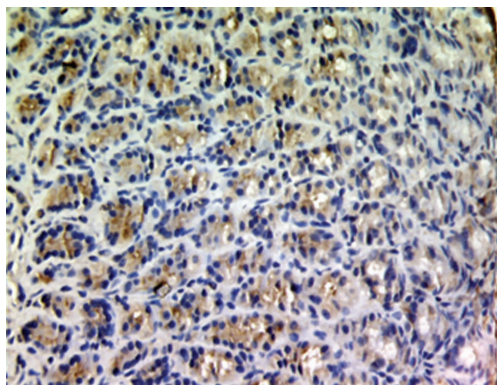


图 7 观察组治疗前 RAGE 的表达(×400)

边组织 RAGE 和 S100A12 表达,RAGE 和 S100A12 表达进一步减弱,与对照组治疗后相比差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),见表 3、图 5~8。

表 3 两组治疗后 RAGE 和 S100A12 表达比较( $n=190, \bar{x} \pm s, \%$ )

组别	RAGE	S100A12
观察组	5.03 ± 1.23*	3.23 ± 0.31*
对照组	9.72 ± 1.32	7.25 ± 0.31

\*:  $P < 0.01$ , 与对照组比较。

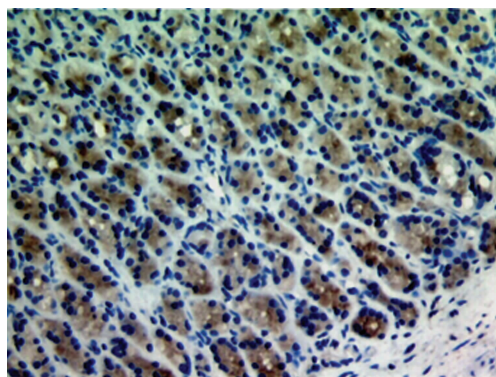


图 8 观察组治疗后 RAGE 的表达(×400)

### 3 讨 论

当前普遍观点是促炎细胞因子与抗炎细胞因子的失衡导致了 UC 的发生<sup>[2-4]</sup>。基质金属蛋白酶(MMPs)作为一种蛋白水解酶,可有效降解细胞外基质成分,其活性的增加很可能会引起结肠上皮的损伤,所以,普遍认为其在结肠黏膜组织破坏和重构中发挥了重要作用<sup>[5]</sup>,故 MMPs 在 UC 的发病过程中具有重要意义。另外,研究显示,MMP-2 和 MMP-9 在 UC 病程中可以降解基底膜的主要成分 IV 型胶原<sup>[6]</sup>,而 IV 型胶原可以有效阻止炎症扩散<sup>[7]</sup>。同时,测定细胞来源的蛋白标志物对判断肠道炎症具有重要意义。国外已有资料显示,UC 患者肠道黏膜中 RAGE 及其配体均高度表达<sup>[8-11]</sup>,认为 RAGE 及其配体在肠道的持续性损伤中扮演着重要角色。

当前临床应用美沙拉秦作为一线用药治疗轻度、中度 UC。美沙拉秦颗粒剂的有效成分是 5-氨基水杨酸(5-ASA),通过抑制结肠黏膜释放白三烯,清除活性氧等损伤性因子。基于传统药物及近年来新技术治疗 UC 的不良反应较多,不利于长期使用,且复发率较高,价格昂贵。笔者运用痛泻宁颗粒与美沙拉秦颗粒联合用药来治疗 UC,尤其在轻度、中度腹泻型 UC 患者的治疗中取得了较好疗效。本研究选择 380 例内镜检查证实的轻中度 UC 患者,将其分为观察组(190 例)、对照组(190 例)。观察组予痛泻宁颗粒联合美沙拉秦颗粒口服,对照组予美沙拉秦颗粒口服,疗程均为 8 周。分别统计两组总有效率,并测定两组患者治疗前、后血清 MMP-2 和 MMP-9 水平。结果发现观察组总有效率为 94.74%,对照组总有效率为 89.47%,两组都可使患者治疗后 MMP-2 和 MMP-9 表达水平明显降低;但观察组疗效更明显,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。观察组应用美沙拉秦联合痛泻宁颗粒用药后 RAGE、S100A12 表达进一步减弱,与对照组比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),由此得出结论,痛泻宁颗粒联合美沙拉秦颗粒口服治疗轻度、中度溃疡性结肠炎具有更好的临床疗效,能更好地改善临床症状。其机制可能为痛泻宁颗粒中各种中药(如白芍等)柔肝缓急止痛,抑制 MMP-2、MMP-9、RAGE 和 S100A12 的表达,减少黏膜破坏,抑制促炎介质释放,达到黏膜修复作

用等。

综上所述,痛泻宁颗粒可柔肝缓急止腹痛、疏肝行气、理脾运湿,并对多种肠道致病菌有抑制作用,能促进巨噬细胞的吞噬功能<sup>[12-15]</sup>;美沙拉秦有抗炎、抗免疫、近期疗效佳的特点,采用痛泻宁颗粒联合美沙拉秦口服治疗 UC,既可缩短病程,又能充分减轻药物不良反应对患者的不利影响,防止复发,具有更好的临床疗效。

#### 参考文献

- [1] 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]. 中华内科杂志, 2012, 51(10): 818-823.
- [2] 汪鸿志. 溃疡性结肠炎的发病机理和诊断[J]. 中华消化杂志, 2006, 25(5): 534.
- [3] 孙晓丹, 吕英姿, 杨志超. 美沙拉秦治疗溃疡性结肠炎 39 例疗效观察[J]. 实用临床医学, 2007, 8(3): 35-36.
- [4] 章荣华. 炎症性肠病的免疫学研究进展[J]. 国际免疫学杂志, 2000, 23(1): 57-61.
- [5] Cirillo C, Sarnelli G, Esposito G, et al. Increased mucosal nitric oxide production in ulcerative colitis is mediated in part by the enteroglial-derived S100B protein[J]. Neurogastroenterol Motil, 2009, 21(11): 1209-e112.
- [6] Hayden DM, Forsyth C, Keshavarzian A. The role of matrix metalloproteinases in intestinal epithelial wound healing during normal and inflammatory states[J]. J Surg Res, 2011, 168(2): 315-324.
- [7] Brinckerhoff CE, Matrisian LM. Matrix metalloproteinases: a tail of a frog that became a prince[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2002, 3(3): 207-214.

- [8] Leclerc E, Fritz G, Vetter SW, et al. Binding of S100A12 to RAGE: all update[J]. Biochim Biophys Acta, 2009, 1793(6): 993-1007.
- [9] Foell D, Kucharzik T, Kraft M, et al. Neutrophil derived human S100A12 (EN-RAGE) is strongly expressed during chronic active inflammatory bowel disease[J]. Gut, 2003, 52(6): 847-853.
- [10] Zen K, Chen CX, Chen YT, et al. Receptor for advanced glycation endproducts mediates neutrophil migration across intestinal epithelium[J]. J Immunol, 2007, 178(4): 2483-2490.
- [11] Garg P, Ravi A, Patel NR, et al. Matrix metalloproteinase-9 regulates MUC-2 expression through its effect on goblet cell differentiation[J]. Gastroenterology, 2007, 132(5): 1877-1889.
- [12] 吴慧丽, 李慧. 白芍总甙对溃疡性结肠炎大鼠细胞因子影响的研究[J]. 中南药学, 2010, 8(2): 129-131.
- [13] 王垂杰, 包艳莉, 李玉锋. 痛泻要方对肠易激综合征模型大鼠血清 5-HT 和 NO 影响的实验研究[J]. 世界中西医结合杂志, 2009, 4(11): 776.
- [14] 李冬华, 白霞, 谢小磊, 等. 从脑肠互动的角度研究痛泻要方治疗肠易激综合征的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(12): 118-121.
- [15] 姜建萍. 白芍的现代药理研究及临床应用概况[J]. 中医药信息, 2000, 17(3): 6-8.

(收稿日期: 2016-04-18 修回日期: 2016-06-26)

(上接第 4260 页)

#### 参考文献

- [1] 陈家兰, 王月玲, 李旭, 等. 应用高强度聚焦超声治疗子宫肌瘤近期疗效的 Meta 分析[J]. 中国妇幼健康研究, 2013, 24(5): 651-654, 665.
- [2] Al-Bataineh O, Jenne J, Huber P. Clinical and future applications of high intensity focused ultrasound in cancer[J]. Cancer Treat Rev, 2012, 38(5): 346-353.
- [3] 郎景和, 石一复, 王智彪. 微无创医学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 258.
- [4] Kim YS, Kim JH, Rhim H, et al. Volumetric MR-guided High-Intensity Focused Ultrasound Ablation with a One-Layer Strategy to Treat Large Uterine Fibroids: Initial Clinical Outcomes[J]. Radiology, 2012, 263(2): 600-609.
- [5] Peng S, Xiong Y, Li K, et al. Clinical utility of a microbubble-enhancing contrast ("SonoVue") in treatment of uterine fibroids with high intensity focused ultrasound: a retrospective study[J]. Eur J Radiol, 2012, 81(12): 3832-3838.
- [6] Zhang L, Wang ZB. High-intensity focused ultrasound tumor ablation: review of ten years of clinical experience[J]. Front Med China, 2010, 4(3): 294-302.
- [7] Zhou M, Jy C, Tang LD, et al. Ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound ablation for adenomyosis: clinical experience of a single center[J]. Fertil Steril, 2011, 95(3): 900-905.

- [8] Leon-Villalpalos J, Kaniorou-Larai M, Dziewulski P. Full thickness abdominal burn following magnetic resonance guided focused ultrasound therapy[J]. Burns, 2005, 31(8): 1054-1055.
- [9] 鄢利梅, 何佳, 黄国华, 等. 高强度聚焦超声消融子宫后位肌瘤的临床研究[J]. 中国超声医学杂志, 2012, 28(1): 72-74.
- [10] 冯若, 王志彪. 实用超声治疗学[M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2002: 38.
- [11] 曾彪, 周敏, 华媛媛, 等. 高强度聚焦超声治疗子宫肌瘤的安全性分析[J]. 重庆医学, 2013, 42(4): 370-372.
- [12] 杨武威, 李静, 盖绿华, 等. 镇静止痛条件下聚焦超声治疗实体肿瘤的初步临床研究[J]. 解放军医学杂志, 2008, 33(6): 767-768, 778.
- [13] 朱丽, 陈文直, 陈锦云, 等. 咪唑安定-芬太尼镇静镇痛在超声消融子宫肌瘤中的应用研究[J]. 重庆医科大学学报, 2009, 34(11): 1556-1558.
- [14] Razavi MK, Hwang G, Jahed A, et al. Abdominal myomectomy versus uterine fibroid embolization in the treatment of symptomatic uterine leiomyomas[J]. AJR Am J Roentgenol, 2003, 180(6): 1571-1575.
- [15] Wang W, Wang Y, Wang T, et al. Safety and efficacy of US-guided high-intensity focused ultrasound for treatment of submucosal fibroids[J]. Eur Radiol, 2012, 22(11): 2553-2558.

(收稿日期: 2016-03-10 修回日期: 2016-06-26)