

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2023.07.015

❖ 临床研究 ❖

参苓白术散加减联合奥沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎的 临床疗效

张效君¹, 韩丽君¹, 雷曙强²

(山西中医药大学附属医院, 1. 肛肠科; 2. 脾胃病科, 山西 太原 030024)

【摘要】目的: 分析参苓白术散加减联合奥沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎(UC)脾虚湿盛型的疗效及其对患者肠道动力学的影响。**方法:** 根据治疗方法不同将120例UC脾虚湿盛型患者分为观察组和对照组, 每组各60例。对照组患者给予奥沙拉嗪进行治疗; 观察组患者采用参苓白术散加减联合奥沙拉嗪治疗, 两组均连续治疗12周。观察并比较两组患者临床疗效、中医证候和不良反应。采用流式细胞术检测患者治疗前后CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺水平并计算CD4⁺/CD8⁺值。采用肛门直肠动力学测定仪检测患者治疗前后直肠感知阈值、疼痛阈值、排便阈值和肛门抑制反射时最小充气量。**结果:** 治疗后, 观察组临床疗效高于对照组($P < 0.05$); 腹痛、腹泻和粘液脓血中医证候积分均低于对照组($P < 0.05$); CD8⁺水平低于对照组, CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平高于对照组($P < 0.05$); 直肠感知阈值、排便阈值、疼痛阈值及肛门抑制反射最小充气量高于对照组($P < 0.05$)。两组患者不良反应发生率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论:** 采用参苓白术散加减联合奥沙拉嗪治疗UC脾虚湿盛型的临床疗效较显著, 可改善中医症状及脾胃功能, 缓解肠道动力学各项指标。

【关键词】 溃疡性结肠炎; 脾虚湿盛型; 参苓白术散; 奥沙拉嗪; 脾胃功能

【中图分类号】 R574.62 **【文献标志码】** A

Curative effect of modified Shenling Baizhu Powder combined with olsalazine on ulcerative colitis

ZHANG Xiao-jun¹, HAN Li-jun¹, LEI Shu-qiang²

(1. Department of Proctology; 2. Department of Spleen and Stomach Diseases, Affiliated Hospital of Shanxi University of Traditional Chinese Medicine, Taiyuan 030024, Shanxi, China)

【Abstract】Objective: To analyze the curative effect of modified Shenling Baizhu Powder combined with olsalazine on ulcerative colitis (UC) of spleen-deficiency dampness-overabundance type and its influences on intestinal motility. **Methods:** According to different treatment methods, 120 patients with UC of spleen-deficiency dampness-overabundance type were divided into observation group ($n = 60$) and control group ($n = 60$). The control group was treated with olsalazine, while observation group was additionally treated with modified Shenling Baizhu Powder. All were treated continuously for 12 weeks. The clinical curative effect, TCM syndromes and adverse reactions in the two groups were observed. The levels of CD3⁺, CD4⁺, and CD8⁺ were detected by flow cytometry before and after treatment and calculated the CD4⁺/CD8⁺ values. The rectal perception threshold, pain threshold, defecation threshold and minimum aeration volume during anal inhibition reflex were detected by anorectal dynamometer before and after treatment. **Results:** After treatment, clinical curative effect in observation group was better than that in control group ($P < 0.05$), and scores of TCM syndromes (abdominal pain, diarrhea, mucopurulent bloody stool) were lower than those in control group ($P < 0.05$). CD8⁺ level in observation group was lower than that in control group, while CD3⁺, CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺ were higher than those in control group ($P < 0.05$). The rectal perception threshold, pain threshold, defecation threshold and minimum aeration volume during anal inhibition reflex in observation group were higher than those in control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** Modified Shenling Baizhu Powder combined with olsalazine has good clinical curative effect in patients with UC of spleen-deficiency dampness-overabundance type, which can improve TCM symptoms and spleen-stomach function, and alleviate intestinal motility indexes.

【Key words】 Ulcerative colitis; Spleen-deficiency dampness-overabundance type; Shenling Baizhu Powder; Olsalazine; Spleen-stomach function

基金项目: 山西省重点研发计划项目(201903D321212)

作者简介: 张效君(1980-), 男, 主治医师。E-mail: zxj15252491666@163.com

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 是一种慢性终生疾病,可发生在结、直肠的任何部位,其中以直肠和乙状结肠最为常见^[1]。UC起病多数缓慢,少数急性起病,常有反复发作或持续加重,时刻影响患者生活质量^[2-3]。奥沙拉嗪属于水杨酸类药物,用于治疗溃疡性结肠炎,但长期服用可能产生毒副作用^[4]。祖国医学认为 UC 属于“泄泻”“便血”“肠风”“脏毒”“肠辟”等范围,临床多认为 UC 病机为正虚邪实,脾虚湿热,气血失调、脏腑食积、邪气外袭、内生邪气、虚实夹杂之候,治疗当辨清标本缓急,分别论治^[5]。参苓白术散加减出自《太平惠民合剂局方》,由党参、苍术、白术、茯苓、甘草、山药、半夏、白扁豆、薏苡仁、陈皮等十味中药组成,主治脾虚证^[6]。目前尚无研究将两药联合应用于 UC 患者治疗中,本研究拟对 UC 患者给予参苓白术散加减联合奥沙拉嗪治疗,旨在探讨治疗前后中医证候积分、Mayo 评分、T 细胞群分布及肠道动力学指标变化。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 10 月至 2022 年 10 月山西中医药大学附属医院收治的 120 例 UC 脾虚湿盛型患者为研究对象。患者年龄 25~81 岁,病程 0.6~6.5 年。根据治疗方法不同将患者分为观察组和对照组,每组各 60 例。其中观察组男性 11 例,女性 49 例;对照组男性 12 例,女性 48 例。纳入标准:(1)西医诊断标准^[7]符合《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见》中 UC 相关诊断,且经影像学和病理学确诊的为 UC;(2)中医诊断标准^[8]符合中医脾虚湿蕴证的诊断,主要症状为黏液脓便血,白多赤少;腹泻腹胀。次要症状为腹痛,疲乏,纳差。舌脉:舌淡红有齿痕,苔薄白腻,脉细或滑。排除标准:(1)非溃疡性结肠炎者;(2)存在免疫系统功能障碍;(3)严重脏功能损伤者;(4)恶性肿瘤者;(5)重度 UC 患者及其它不明原因且影响研究结果的结肠炎患者;(6)依从性较差者。患者及其家属对本研究内容详细了解并签署同意书。两组患者年龄、性别、病程等一般资料比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。本研究通过医院伦理委员会审核。

1.2 治疗方法

对照组给予奥沙拉嗪治疗(天津力生制药股份有限公司),1.0 g/次,3 次/d。观察组在对照组的基础上,再服用参苓白术散加减方剂(党参 6 g、苍术 8 g、炒白术 8 g、茯苓 12 g、炙甘草 9 g、山药 10 g、半夏 6 g、白扁豆 12 g、薏苡仁 15 g、陈皮 6 g、六一散 10 g),水煎服,每日 1 剂,口服 2 次。4 周为 1 个疗

程,连续治疗 12 周。

1.3 临床疗效观察

显效:患者经治疗后临床症状基本消失,结肠镜复查显示肠黏膜基本恢复正常,Mayo 评分^[9]降低幅度 $\geq 30\%$ 。有效:患者经治疗后临床症状有所缓解,结肠镜复查显示肠道黏膜伴有轻微炎症反应但无糜烂溃疡表现,Mayo 评分降低幅度为 10%~30%。无效:患者经治疗后临床症状及结肠镜表现无任何改善,Mayo 评分降低幅度下 $\leq 10\%$ 。

1.4 中医证候观察

对照组和观察组治疗前后的中医证候计分参照《中药新药临床研究指导原则》评定标准^[10],评价腹痛、腹泻和粘液脓血便等证候。无评为 0 分;轻度评为 2 分;中度评为 4 分;重度评为 8 分,评分越低表示症状越轻。

1.5 T 淋巴细胞亚群水平检测

采集两组患者治疗前后空腹外周静脉血 3 mL,离心分离,取血清,采用流式细胞仪(南京珺蔚生物科技有限公司)进行检测 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 并计算 CD4⁺/CD8⁺ 值。

1.6 肠道动力学指标检测

采用肛门直肠动力学测定仪(合肥奥源科技发展有限公司)检测患者治疗前后直肠感知阈值、疼痛阈值、排便阈值和肛门抑制反射时最小充气量。

1.7 不良反应

记录 UC 患者因服药而产生如头晕、腹部不适、恶心呕吐等副作用,并计算治疗期间不良反应发生率。

1.8 统计学分析

采用 SPSS23.0 软件进行统计分析。计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较行独立两样本 t 检验,组内行配对样本 t 检验;计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,组间比较行独立样本 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗后临床疗效比较

观察组患者总有效率为 95.00%,高于对照组的 83.33% ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者疗效比较 [$n(\%)$]

| 组别 | 显效 | 有效 | 无效 | 总有效 |
|----------------|------------|------------|------------|------------|
| 观察组 ($n=60$) | 21 (35.00) | 36 (60.00) | 3 (5.00) | 57 (95.00) |
| 对照组 ($n=60$) | 19 (31.67) | 31 (51.67) | 10 (16.67) | 50 (83.33) |
| χ^2 值 | | | | 4.227 |
| P 值 | | | | 0.040 |

2.2 两组患者治疗前后中医证候积分比较

治疗前,两组患者在腹痛、腹泻和粘液脓血便中

医证候积分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患者在腹痛、腹泻和粘液脓血便中医证候积分均下降($P < 0.05$),且观察组患者腹痛、腹泻

和粘液脓血便中医证候积分低于对照组($P < 0.05$)。见表2。

表2 两组患者治疗前后中医证候积分比较($\bar{x} \pm s$,分)

| 组别 | 腹痛 | | 腹泻 | | 粘液脓血便 | |
|---------------|-------------|--------------|-------------|--------------|-------------|--------------|
| | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 观察组($n=60$) | 3.64 ± 0.56 | 2.03 ± 0.21* | 4.63 ± 0.51 | 2.95 ± 0.31* | 6.47 ± 0.65 | 3.15 ± 0.32* |
| 对照组($n=60$) | 3.82 ± 0.63 | 2.66 ± 0.27* | 4.58 ± 0.49 | 3.35 ± 0.34* | 6.63 ± 0.66 | 5.01 ± 0.50* |
| t 值 | 1.654 | 14.267 | 0.548 | 6.734 | 1.338 | 24.270 |
| P 值 | 0.101 | <0.001 | 0.585 | <0.001 | 0.184 | <0.001 |

* $P < 0.05$,与同组治疗前比较。

2.3 两组患者治疗前后T淋巴细胞亚群比较

治疗前,两组患者T淋巴细胞亚群比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患者CD8⁺

均降低,且观察组低于对照组;两组患者CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺均升高($P < 0.05$),且观察组高于对照组($P < 0.05$)。见表3。

表3 两组患者治疗前后T淋巴细胞亚群比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | CD3 ⁺ (%) | | CD4 ⁺ (%) | | CD8 ⁺ (%) | | CD4 ⁺ /CD8 ⁺ | |
|---------------|----------------------|---------------|----------------------|---------------|----------------------|---------------|------------------------------------|--------------|
| | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 观察组($n=60$) | 49.35 ± 5.13 | 56.31 ± 5.64* | 44.38 ± 4.55 | 59.58 ± 6.07* | 34.89 ± 3.86 | 25.67 ± 3.06* | 1.34 ± 0.14 | 1.86 ± 0.27* |
| 对照组($n=60$) | 48.21 ± 5.07 | 52.54 ± 5.32* | 43.67 ± 4.42 | 56.27 ± 5.64* | 34.24 ± 3.65 | 30.45 ± 3.14* | 1.36 ± 0.17 | 1.54 ± 0.29* |
| t 值 | 1.224 | 3.766 | 0.867 | 3.094 | 0.948 | 8.445 | 0.703 | 6.256 |
| P 值 | 0.223 | <0.001 | 0.388 | 0.003 | 0.345 | <0.001 | 0.483 | <0.001 |

* $P < 0.05$,与同组治疗前比较。

2.4 两组患者治疗前后肠道动力学指标比较

治疗前,两组患者直肠感知阈值、排便阈值、疼痛阈值和肛门抑制反射最小充气量比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患者直肠感知

阈值、排便阈值、疼痛阈值和肛门抑制反射最小充气量升高($P < 0.05$),且观察组高于对照组($P < 0.05$)。见表4。

表4 两组患者治疗前后肠道动力学指标比较($\bar{x} \pm s$,mL)

| 组别 | 直肠感知阈值 | | 排便阈值 | | 疼痛阈值 | | 肛门抑制反射最小充气量 | |
|---------------|--------------|---------------|--------------|---------------|---------------|-----------------|--------------|---------------|
| | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 观察组($n=60$) | 52.72 ± 6.23 | 78.63 ± 6.02* | 35.85 ± 5.67 | 56.10 ± 4.27* | 86.33 ± 11.84 | 158.74 ± 10.86* | 19.68 ± 1.52 | 35.67 ± 2.38* |
| 对照组($n=60$) | 52.23 ± 6.12 | 69.57 ± 5.34* | 35.12 ± 5.62 | 48.58 ± 4.87* | 85.68 ± 11.37 | 138.63 ± 10.42* | 19.32 ± 1.54 | 28.64 ± 2.86* |
| t 值 | 0.434 | 8.721 | 0.708 | 8.993 | 0.307 | 10.349 | 1.288 | 14.635 |
| P 值 | 0.664 | <0.001 | 0.480 | <0.001 | 0.759 | <0.001 | 0.200 | <0.001 |

* $P < 0.05$,与同组治疗前比较。

2.5 两组患者不良反应比较

治疗过程中,两组患者总不良反应发生率,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表5。

表5 两组患者不良反应发生率比较 [n (%)]

| 组别 | 头晕 | 腹部不适 | 恶心呕吐 | 合计 |
|---------------|---------|---------|---------|-----------|
| 观察组($n=60$) | 2(3.33) | 2(3.33) | 1(1.67) | 5(8.33) |
| 对照组($n=60$) | 5(8.33) | 3(5.00) | 2(3.33) | 10(16.67) |
| χ^2 值 | 1.905 | | | |
| P 值 | 0.168 | | | |

3 讨论

UC是一种以结肠黏膜连续弥漫的炎症改变为特征的慢性疾病,临床针对病情较轻患者多选用磺胺类药物治疗,对于服药效果不明显以及久治不愈

的患者则选择手术治疗,但其治疗存在明显不适感^[11]。中医从整体观念以及辨证论治的原则,使用中药方剂治疗UC,同时辅以其他治疗手段,可有效提高临床治疗效果,降低不良反应发生率,缩短用药周期,进而促进UC患者恢复^[12]。

脾虚盛湿型UC患者湿气代谢不出,留滞体内,形成湿邪而致病,治疗上一健脾运化,补气燥湿为主^[13]。参苓白术散加减出最早记载于宋代官方颁布的《太平惠民和剂局方》中,具有益气健脾,渗湿止泻等功效,是治疗脾虚湿盛泄泻的常用方^[14]。参苓白术散加减方中党参具有补气、健脾益气、养血的功效。苍术与茯苓通用治疗水湿内停的痰饮泄泻;与薏苡仁同用可祛湿。白术具有健脾益气、燥湿利水、止汗等功效。山药的根可入药,甘,温、平,无毒,

具有益肾气,健脾胃,止泄痢,化痰涎,润皮毛功效。半夏具有镇咳祛痰、降逆止呕、抗溃疡、增强肝功能等功效。白扁豆具有健脾、淡渗、利湿的作用。陈皮具有通温行气、健脾和胃、燥湿化痰等功效。甘草具有健脾、养血、温胃、和中、缓急、止痛的作用,用于调和诸药。上述诸药用于肺脾气虚,具有补肺健脾利湿的功效。本研究发现,与对照组相比,观察组的临床症状有所缓解,临床疗效有所提高,中医证候积分降低,这可能是由于方剂中具有抗过敏和调节肠道功能的药物,可在一定程度上缓解 UC 患者服用西药后引起的不良反应,与石鹏等^[15]研究结果存在差异,可能是因为本研究纳入样本量较小,且来源单一,仍需扩大样本量进行分析参苓白术散加减联合奥沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎患者是否会增加不良反应的发生风险。

本研究中,观察组患者治疗后直肠疼痛阈值、排便阈值、疼痛阈值和肛门抑制反射最小充气量数值均小于对照组,提示直肠敏感性增加,耐受性下降,出现便秘与腹泻等症状,这与刘传辉等^[16]研究结果类似。本研究还发现治疗后观察组患者 CD8⁺明显低于对照组,CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺高于对照组。现代药理学研究表明,党参和茯苓中的有效成分能提高人体的免疫能力,促进疾病好转^[17-18]。白术可推进小肠功能,调节 T 淋巴细胞亚群的分布,促进细胞免疫。甘草常与党参、白术等同用,治疗胃痛、腹痛及腓肠肌挛急疼痛等。山药具有抗氧化,抑制细胞损伤,调节免疫系统^[19]。本研究结果提示参苓白术散加减联合奥沙拉嗪可改善 UC 患者肠道微环境,促进免疫球蛋白合成,调节 T 淋巴细胞亚群,缓解 UC 患者临床症状缓解,促进患者康复。此外,由于参苓白术散加减抗炎、抗氧化和抗过敏等功效,两组患者不良反应发生率比较无明显差异,说明参苓白术散加减联合奥沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎在提高疗效的同时并未增加不良反应的发生率,安全性和有效性较高。

综上,UC 脾虚湿盛型患者经参苓白术散加减联合奥沙拉嗪治疗后获得良好疗效,可缓解腹痛、腹泻和便血等症状,缓解肠道动力学各项指标和提高机体免疫功能。

参考文献

- [1] Khanna R,Chande N,Marshall JK. Ozanimod for the treatment of ulcerative colitis[J]. *Gastroenterology*,2022,162(7):2104-2106.
- [2] Kucharzik T,Koletzko S,Kannengiesser K, et al. Ulcerative colitis-diagnostic and therapeutic algorithms[J]. *Deutsches Arzteblatt International*,2020,117(33-34):564-574.
- [3] Lasa JS,Olivera PA,Danese S, et al. Efficacy and safety of biologics

- and small molecule drugs for patients with moderate-to-severe ulcerative colitis:a systematic review and network meta-analysis[J]. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*,2022,7(2):161-170.
- [4] 李俏飞,闻新丽,王洋洋,等. 奥沙拉嗪对比柳氮磺吡啶治疗溃疡性结肠炎的疗效和安全性 Meta 分析[J]. *现代消化及介入诊疗*,2022,27(4):469-475.
- [5] 魏玮,卿香丽,张涛,等. 中医药治疗溃疡性结肠炎的思路和临床用药经验[J]. *北京中医药*,2022,41(9):951-953.
- [6] Zhang S,Xu Z,Cao X, et al. Shenling Baizhu San improves functional dyspepsia in rats as revealed by 1H-NMR based metabolomics[J]. *Analytical Methods: Advancing Methods and Applications*,2020,12(18):2363-2375.
- [7] 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]. *中华消化杂志*,2018,38(5):292-311.
- [8] 张声生,沈洪,郑凯,等. 溃疡性结肠炎中医诊疗专家共识意见(2017)[J]. *中华中医药杂志*,2017,32(8):3585-3589.
- [9] 范普雨,王宁. 白头翁汤联合透灸对湿热型溃疡性结肠炎患者炎症细胞因子和免疫功能的影响[J]. *中医学报*,2021,36(6):1335-1338.
- [10] 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.
- [11] Raine T,Bonovas S,Burisch J, et al. ECCO guidelines on therapeutics in ulcerative colitis:medical treatment[J]. *Journal of Crohn's and Colitis*,2022,16(1):2-17.
- [12] Zheng S,Xue T,Wang B, et al. Chinese medicine in the treatment of ulcerative colitis:the mechanisms of signaling pathway regulations[J]. *The American Journal of Chinese Medicine*,2022,50(7):1781-1798.
- [13] Fries W,Demarzo MG,Navarra G, et al. Ulcerative colitis in adulthood and in older patients: same disease, same outcome, same risks? [J]. *Drugs & Aging*,2022,39(6):441-452.
- [14] 张羽,黄美祯,潘春曲,等. 参苓白术散治疗溃疡性结肠炎效应机制研究进展[J]. *辽宁中医药大学学报*,2022,24(6):205-209.
- [15] 石鹏,雷彪,牛魁,等. 参苓白术散加减保留灌肠联合美沙拉嗪肠溶片治疗慢性直结肠炎的疗效及安全性[J]. *现代中西医结合杂志*,2019,28(13):1400-1403.
- [16] 刘传辉,韦宝石,邱庆明,等. 纳布啡联合丙泊酚对行肠道内镜黏膜下剥离术患者血流动力学和应激反应的影响[J]. *中国药业*,2020,29(6):142-145.
- [17] Deng Y,Xie J,Luo Z, et al. Synergistic immunomodulatory effect of complex polysaccharides from seven herbs and their major active fractions[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*,2020,165(Pt A):530-541.
- [18] Liu H,Zhang S,Qiu M, et al. Garlic (*Allium sativum*) and Fu-ling (*Poria cocos*) mitigate lead toxicity by improving antioxidant defense mechanisms and chelating ability in the liver of grass carp (*Ctenopharyngodon idella*)[J]. *Ecotoxicology*,2021,30(5):885-898.
- [19] Huang R,Shen M,Yu Y, et al. Physicochemical characterization and immunomodulatory activity of sulfated Chinese yam polysaccharide[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*,2020,165:635-644.

(收稿日期:2023-01-24

修回日期:2023-03-15)