

附子理中汤加味方对结肠炎患者外周血 MMP-2、MMP-9 的调控作用

童景飞

杭州市中医院肛肠科, 浙江 杭州 310007

[摘要] 目的: 探讨附子理中汤加味方对结肠炎患者外周血 MMP-2、MMP-9 的调控作用。方法: 将结肠炎患者 120 例随机分为观察组和对照组各 60 例, 对照组给予柳氮磺吡啶片口服治疗, 观察组在其基础上给予附子理中汤加味方治疗; 评估 2 组患者临床疗效及治疗前后中医证候积分、结肠镜积分; 检测治疗前后血浆基质金属蛋白酶-2 (MMP-2)、基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 和乳果糖/甘露醇 (L/M) 浓度。结果: 总有效率观察组为 93.33%, 对照组为 75.00%, 2 组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 2 组患者 MMP-2、MMP-9 及 L/M 值均较治疗前降低 ($P < 0.05$), 且观察组 3 项指标均低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 2 组患者各中医证候积分及结肠镜评分均较治疗前下降 ($P < 0.05$), 且观察组上述指标评分均低于对照组 ($P < 0.05$)。结论: 附子理中汤加味方通过降低结肠炎患者外周血 MMP-2、MMP-9 水平及 L/M 值, 改善其肠黏膜通透性, 达到治疗效果, 并能显著改善临床症状, 提高临床疗效。

[关键词] 结肠炎; 附子理中汤加味方; 柳氮磺吡啶片; MMP-2; MMP-9

[中图分类号] R574.62 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2016) 11-0033-03

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2016.11.015

结肠炎是因遗传、自身免疫反应、精神神经因素等导致的结肠炎炎症性病变, 临床表现主要为腹泻、腹痛、黏液、脓血便、里急后重、大便秘结、消瘦乏力等, 常反复发作, 严重降低了患者生活质量, 危害其生命健康^[1]。该病临床治疗通过阻断炎症反应, 调节免疫功能, 控制疾病症状, 促进缓解, 防止复发为目的, 目前中药和中西医结合治疗的研究占国内研究的 80%, 疗效均较满意, 常用方剂有白头翁汤、三黄汤、葛根芩连汤等^[2-3], 但关于中药汤方治疗机制的研究报道为数不多。笔者近年来应用附子理中汤加味方治疗结肠炎患者, 并分析其对患者基质金属蛋白酶的调控机制。结果报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 抽选 2014 年 3 月—2015 年 6 月就诊于本院的结肠炎患者 120 例, 按随机数字表法分为观察组和对照组各 60 例, 观察组中男 33 例, 女 27 例; 年龄 20~63 岁, 平均(39.6±18.7)岁; 病程 1~20 年, 平均(5.4±8.6)年。对照组中男 29 例, 女 31 例; 年龄 19~64 岁, 平均(38.5±19.3)岁; 病程 1~21 年, 平均(5.1±8.4)年。2 组患者年龄、性别、病程等基线资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 纳入标准 符合《中西医结合胃肠病学》^[4]中结肠炎诊

断标准; 符合《中医内科学》^[5]中脾肾阳虚辨证标准, 主症: 久泻不愈、肢冷畏寒、遇寒更甚、迁延难愈, 脉沉细、舌淡苔白; 结肠镜检查示肠黏膜充血, 血管纹理不清, 并可见透明黏液。

1.3 排除标准 未成年及年龄 > 80 岁者; 临床资料不完整者; 孕期或哺乳期妇女; 精神障碍及言语功能异常不能配合研究者; 过敏体质及对本研究药物过敏者; 非自愿参与本研究及不签署知情同意书者; 合并心、肝、肾脏疾病者; 感染性结肠炎、细菌性痢疾、结肠癌等疾病者。

2 治疗方法

2.1 对照组 给予柳氮磺吡啶片口服治疗, 每次 1.0 g, 每天 4 次, 1 月为 1 疗程, 嘱患者食用易消化、少纤维、富营养的食物。

2.2 观察组 在对照组基础上给予附子理中汤加味方治疗。处方: 干姜 10 g, 炒白术、藿香各 30 g, 人参(另煎)、附子(先煎)、葛根、肉豆蔻(去油)、乌药、蒲公英、枳壳各 12 g, 吴茱萸、肉桂各 6 g, 高良姜 9 g, 并以生姜大枣为引。加减: 久泻不止者加柿蒂、石榴皮; 里急后重者加槟榔、白芍; 久泻脱肛者加柴胡、升麻; 腰膝酸软, 五更泄泻者加补骨脂。每天 1 剂, 水煎取汁早晚分服。1 周为 1 疗程, 每个疗程间停药休

[收稿日期] 2016-06-26

[作者简介] 童景飞 (1983-), 男, 医师, 研究方向: 中医肛肠外科。

息1天,连续治疗4疗程。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 取治疗前后患者清晨空腹平静状态下肘静脉血5 mL,双抗体夹心ELISA法检测血浆基质金属蛋白酶-2(MMP-2)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)水平。取患者尿液20 mL,离心处理取上清液,以HPLC示法检测乳果糖/甘露醇(L/M)浓度;尿液采集方法为:第1天晚10点后禁止饮水,次日清晨空腹排尿后口服乳果糖和甘露醇测试液各50 mL,禁水30 min 禁食2 h,收集患者6 h内尿液20 mL。

评估患者治疗前后中医症状积分(腹痛腹泻、里急后重、脓血便)及结肠镜检查前后改善评分,以0~3分评估法(0分为无症状,3分为症状严重),得分越高表示症状越严重。

3.2 统计学方法 数据采用统计学SPSS 19.0软件处理,计数资料比较采用 χ^2 检验,计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,行 t 检验。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[6]拟定。显效:临床症状、体征消失,结肠镜检查示黏膜病变征象恢复正常,随访半年以上未复发;有效:临床症状、体征明显改善,大便次数减少,结肠镜示好转;无效:临床症状、体征未见好转,甚至加重。

4.2 2组临床疗效比较 见表1。总有效率观察组为93.33%,对照组为75.00%,2组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

组别	n	显效	有效	无效	总有效率(%)
观察组	60	29(48.33)	27(45.00)	4(6.67)	93.33
对照组	60	17(28.33)	28(46.67)	15(25.00)	75.00
χ^2 值					7.566
P					<0.05

4.3 2组外周血MMP-2、MMP-9及L/M值比较 见表2。治疗后,2组患者MMP-2、MMP-9及L/M值均较治疗前降低($P < 0.05$),且观察组3项指标均低于对照组($P < 0.05$)。

组别	n	时间	MMP-2(pg/L)	MMP-9(pg/L)	L/M
观察组	60	治疗前	7.46 ± 0.83	8.34 ± 0.51	0.10 ± 0.02
		治疗后	4.04 ± 0.51	5.43 ± 0.48	0.07 ± 0.01
对照组	60	治疗前	7.49 ± 0.82	8.32 ± 0.52	0.11 ± 0.01
		治疗后	4.67 ± 0.70	5.92 ± 0.50	0.09 ± 0.01

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

4.4 2组治疗前后各中医证候积分及结肠镜积分比较 见表3。治疗后,2组患者各中医证候积分及结肠镜评分均较治疗前下降($P < 0.05$),且观察组上述指标评分均低于对照组($P < 0.05$)。

表3 2组治疗前后各中医证候积分及结肠镜积分比较 $(\bar{x} \pm s)$ 分

组别	n	时间	腹痛腹泻	里急后重	脓血便	结肠镜
观察组	60	治疗前	2.69 ± 0.20	2.05 ± 0.76	2.33 ± 0.64	2.47 ± 0.41
		治疗后	1.44 ± 0.32	0.62 ± 0.23	1.58 ± 0.39	1.32 ± 0.30
对照组	60	治疗前	2.70 ± 0.23	2.10 ± 0.78	2.36 ± 0.61	2.48 ± 0.39
		治疗后	2.37 ± 0.42	1.61 ± 0.54	2.01 ± 0.54	1.82 ± 0.35

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

5 讨论

结肠炎属中医学腹痛、泄泻、便血等范畴,因外感六淫、饮食不节、七情不和等导致脏腑功能失调、水湿不化、湿邪内生蕴结肠腑,气血凝滞,壅而化脓;脾虚胃弱,缠绵久滞不去致肾阳虚衰,无以温化脾土,致脾肾两虚。临床以反复发作肠鸣、腹泻、脓血便,腹胀腹痛、里急后重等。治疗应温中散寒,补肾健脾;肾阳振则脾气盛,脾健运则水湿化、泻痢止。

水杨酸类制剂(柳氮磺吡啶)是治疗本病常用药,药物在肠微生物作用下分解,并停留在肠壁组织发挥抗菌消炎(大肠埃希菌、梭状芽胞杆菌等)、免疫抑制作用(抑制前列腺素、炎症介质白三烯合成)^[7]。本研究中以此药作为对照组用药。附子理中汤源于《三因极一病证方论》,本研究中以附子理中汤加味方作为观察组用药,方中干姜温脾胃祛里寒;人参大补元气;白术补气健脾,燥湿利水而助运化;附子、肉桂回阳救逆,补火助阳,散寒止痛;吴茱萸温中散寒,止痛佳;葛根升发清阳,鼓舞脾胃清阳之气上行;高良姜温散脾胃寒邪,止痛止呕;肉豆蔻温中行气,涩肠止泻;乌药行气止痛;蒲公英清热解毒;藿香芳香行散,能化湿浊。诸药合用以温中祛寒、补气健脾、涩肠利湿止泻。现代药理学研究表明,该方药可兴奋迷走神经,促使大肠兴奋,收缩加强,刺激消化道黏膜引起反射性兴奋,使胃肠蠕动增强而又节律性。

前期研究显示,结肠炎患者肠黏膜通透性改变,细胞外基质(ECM)降解与合成失常,而基质金属蛋白酶(MMPs)是ECM降解成分,MMP-2、MMP-9可降解基底膜(阻止细胞浸润和炎症扩散的屏障),故MMPs活性增加将损伤结肠上皮,其活性越高提示结肠炎程度越重^[8]。乳果糖通过小肠黏膜上皮细胞吸收,甘露醇通过小肠上皮细胞膜上毛细孔吸收,最终由尿排出,故L/M值可反映肠黏膜通透性。本研究检测了2组患者治疗前后MMP-2、MMP-9及L/M值,结果显示观察组治疗后上述3项指标显著低于对照组,提示观察组肠黏膜损伤改善效果更佳。动物实验研究显示,中药复方清肠汤能显著改善大鼠肠道病理损伤,减轻肠黏膜损伤^[9],与本研究结果基本吻合。同时中医症状积分及结肠镜检查均显示,观察组腹痛腹泻、里急后重、脓血便等症状及结肠镜改善效果更佳;临床总有效率达93.33%,明显高于对照组。

综上所述,附子理中汤加味方能有效改善结肠炎患者肠黏膜损伤,缓解临床症状,提高有效率。但肠黏膜通透性改变及

结肠炎与许多因素相关, 还需后期进一步研究。

[参考文献]

- [1] 陈军, 鲁磊, 刘志国, 等. 加味附子理中汤治疗脾肾阳虚型溃疡性结肠炎疗效观察[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2014, 22(10): 624-625, 627.
- [2] 王义相, 王润贤. 煨葛根茯苓汤联合锡类散灌肠治疗结肠炎临床疗效观察[J]. 湖北中医药大学学报, 2014, 16(5): 64-65.
- [3] 李春耕. 附子理中汤合白头翁汤加味治疗直乙型溃疡性结肠炎 70 例[J]. 陕西中医, 2014, 35(5): 531-532.
- [4] 周振理 袁红霞. 中西医结合胃肠病学[M]. 武汉: 华中科技大学出版社, 2009: 504.
- [5] 周仲瑛. 中医内科学[M]. 北京: 中国中医药出版社,

2003: 3.

- [6] 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: 59.
- [7] 张华军, 徐海东. 溃结宁汤联合柳氮磺吡啶肠溶片治疗慢性溃疡性结肠炎 80 例[J]. 陕西中医, 2014, 35(11): 1494-1495.
- [8] 薛永举, 梅俏, 丁浩, 等. 溃疡性结肠炎患者外周血中 MMP-2、MMP-9 与肠黏膜通透性关系的临床研究[J]. 安徽医科大学学报, 2014, 49(4): 495-498.
- [9] 黄鹤, 赵易平, 周毅, 等. 中药复方清肠汤对大鼠实验性结肠炎的疗效观察[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2014, 22(2): 73-77.

(责任编辑: 冯天保)

肝苏胶囊联合恩替卡韦片治疗慢性乙型病毒性肝炎临床观察

徐小佩¹, 谢冬梅²

1. 永嘉县中医院内科, 浙江 永嘉 325100; 2. 温州医科大学附属第一医院永嘉分院内科, 浙江 永嘉 325100

[摘要] 目的: 观察肝苏胶囊联合恩替卡韦片治疗湿热中阻证慢性乙型病毒性肝炎的临床疗效。方法: 将 130 例湿热中阻证慢性乙型病毒性肝炎患者随机分为观察组和对照组各 65 例。对照组给予恩替卡韦片治疗, 观察组在对照组的用药基础上联合肝苏胶囊治疗, 3 月为 1 疗程, 2 组均连续治疗 4 疗程。观察 2 组临床症状的改善情况及治疗前、治疗 6、12 月和停药 3 月时的肝功能指标 [谷丙转氨酶 (ALT)、谷草转氨酶 (AST)、总胆红素 (TBil)]、乙肝病毒基因 (HBV-DNA)、肝纤维化指标 [透明质酸 (HA)、型前胶原 (PC-Ⅰ)、型胶原 (CIV)、层粘连蛋白 (LN)] 含量的变化; 观察 2 组治疗前后的不良反应发生情况。结果: 观察组总有效率为 86.15%, 对照组总有效率为 66.16% ($P < 0.05$)。治疗前, 2 组 ALT、AST、TBil、HA、PC-Ⅰ、CIV、LN 及 HBV-DNA 含量比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗 6、12 月和停药 3 月后, 2 组 ALT、AST、TBil、HA、PC-Ⅰ、CIV、LN 及 HBV-DNA 含量均较治疗前下降 ($P < 0.05$); 观察组的 3 项肝功能、4 项肝纤维化指标及 HBV-DNA 含量均低于同期对照组 ($P < 0.05$), HBV-DNA 含量虽低于同期对照组, 但差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。停药 3 月后, 2 组 3 项肝功能、4 项肝纤维化指标和 HBV-DNA 含量与治疗 12 月后比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论: 肝苏胶囊联合恩替卡韦片治疗湿热中阻证慢性乙型病毒性肝炎疗效显著, 能有效改善患者的肝功能及肝纤维化指标, 且不良反应少。

[关键词] 慢性乙型病毒性肝炎; 湿热中阻证; 中西医结合疗法; 肝苏胶囊; 恩替卡韦片

[中图分类号] R512.6+2 [文献标志码] A [文章编号] 0256-7415 (2016) 11-0035-03

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2016.11.016

慢性乙型病毒性肝炎是我国常见病之一, 具有发病率高、病程长、不易根治、易反复等临床特征。目前, 治疗慢性乙型病毒性肝炎主要采取抗病毒治疗, 但长期用药具有一定的副作用,

且容易形成耐药。鉴于多年来我国致力于中药制剂治疗乙型病毒性肝炎的研究, 笔者采用肝苏胶囊联合恩替卡韦片治疗湿热中阻证慢性乙型病毒性肝炎, 获满意疗效, 现报道如下。

[收稿日期] 2016-07-22

[作者简介] 徐小佩 (1982-), 女, 主治医师, 研究方向: 内科临床研究。