

补中益气汤联合英夫利西单抗治疗活动性克罗恩病临床研究

郑伟伟

温州市中医院消化内科, 浙江 温州 325000

【摘要】目的：观察补中益气汤联合英夫利西单抗治疗活动性克罗恩病的临床疗效，以及对患者免疫功能的影响。**方法：**按随机数字表法将 86 例活动性克罗恩病患者分为对照组和观察组，每组 43 例。对照组予以英夫利西单抗治疗，观察组在对照组基础上予以补中益气汤治疗。对比 2 组临床疗效、黏膜愈合率、复发率及不良反应发生率，观察 2 组治疗前后克罗恩病活动指数（CDAI）、克罗恩病内镜下严重指数（CDEIS）、免疫功能指标的变化。**结果：**观察组总有效率 95.35%，高于对照组 79.07%（ $P < 0.05$ ）。观察组黏膜愈合率 88.37%，高于对照组 69.77%（ $P < 0.05$ ）。观察组复发率 5.56%，低于对照组 35.71%（ $P < 0.05$ ）。治疗后，2 组 CDAI、CDEIS 评分均较治疗前降低（ $P < 0.05$ ），观察组 CDAI、CDEIS 评分均低于对照组（ $P < 0.05$ ）。治疗后，2 组血清 CD3⁺、CD4⁺水平均较治疗前降低（ $P < 0.05$ ），血清 CD4⁺/CD25⁺ 调节性 T 细胞（Treg）水平均较治疗前升高（ $P < 0.05$ ）；观察组血清 CD3⁺、CD4⁺水平均低于对照组（ $P < 0.05$ ），血清 CD4⁺/CD25⁺ Treg 水平高于对照组（ $P < 0.05$ ）。观察组不良反应发生率 9.30%，与对照组 4.65% 比较，差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。**结论：**补中益气汤联合英夫利西单抗治疗活动性克罗恩病，可增强疗效、减少复发，并能改善患者的免疫功能，安全性高。

【关键词】 活动性克罗恩病；补中益气汤；英夫利西单抗；克罗恩病活动指数；克罗恩病内镜下严重指数；复发；免疫功能

【中图分类号】 R57 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 0256-7415 (2023) 02-0023-05

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2023.02.006

Clinical Study on Buzhong Yiqi Decoction Combined with Infliximab for Active Crohn Disease

ZHENG Weiwei

Abstract: Objective: To observe the clinical effect of Buzhong Yiqi Decoction combined with Infliximab for active Crohn disease and its effect on the immune function of patients. **Methods:** A total of 86 cases of patients with active Crohn disease were divided into the control group and the observation group according to the random number table method, with 43 cases in each group. The control group was treated with Infliximab, and the observation group was additionally treated with Buzhong Yiqi Decoction based on the treatment of the control group. Clinical effects, mucosa healing rates, recurrence rates and the incidence of adverse reactions were compared between the two groups. Changes in Crohn Disease Activity Index (CDAI), Crohn Disease Endoscopic Index of Severity (CDEIS) and indexes of immune function in the two groups before and after treatment were observed. **Results:** The total effective rate was 95.35% in the observation group, higher than that of 79.07% in the control group ($P < 0.05$). The mucosa healing rate was 88.37% in the observation group, higher than that of 69.77% in the control group ($P < 0.05$). The recurrence

【收稿日期】 2022-04-15

【修回日期】 2022-10-17

【作者简介】 郑伟伟（1982-），女，硕士，副主任中医师，E-mail: 181143287@qq.com。

rate was 5.56% in the observation group, lower than that of 35.71% in the control group($P < 0.05$). After treatment, the scores of CDAI and CDEIS in the two groups were decreased when compared with those before treatment($P < 0.05$), and the two scores in the observation group were lower than those in the control group($P < 0.05$). After treatment, the levels of $CD3^+$ and $CD4^+$ in serum in the two groups were decreased when compared with those before treatment($P < 0.05$), and the levels of $CD4^+/CD25^+$ regulatory T cell(Treg) in serum were increased when compared with those before treatment($P < 0.05$); the levels of $CD3^+$ and $CD4^+$ in serum in the observation group were lower than those in the control group($P < 0.05$), and the levels of $CD4^+/CD25^+$ Treg in serum were higher than that in the control group($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions were 9.30% in the observation group and 4.65% in the control group, there being no significance in the difference($P > 0.05$). **Conclusion:** Buzhong Yiqi Decoction combined with Infliximab for active Crohn disease can enhance the curative effect, reduce recurrence, and improve the immune function of patients with high safety.

Keywords: Active Crohn disease; Buzhong Yiqi Decoction; Infliximab; Crohn Disease Activity Index; Crohn Disease Endoscopic Index of Severity; Recurrence; Immune function

活动性克罗恩病是一种呈节段性分布的肉芽肿性消化道疾病,发生于末端回肠及其邻近结肠部位,临床以腹泻、体质量下降、腹痛为主要表现,部分患者可出现肛周病变、肠梗阻、消化道出血等症状^[1]。有研究指出,经糖皮质激素、抗生素等治疗效果不佳者,可考虑使用生物制剂进行优化治疗^[2]。英夫利西单抗为生物制剂,能通过抑制炎症及免疫反应,起到缓解病情的作用,但单独用药仍有部分患者无法达到理想效果^[3-4]。活动性克罗恩病归属于中医学泄泻、肠痈、腹痛等范畴,脾气虚证是其常见证型,病机为脾胃虚弱、中气不足。补中益气汤具有补中益气、升阳举陷功效。本研究观察补中益气汤联合英夫利西单抗治疗脾气虚型活动性克罗恩病的临床疗效,以及对患者免疫功能的影响,报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 符合文献[5]中活动性克罗恩病的诊断标准。①全层性肠道炎症性病变,并伴狭窄或肿物。②肠黏膜有纵向溃疡或存在卵石样表现。③非连续性肠道病变。④瘻管或裂沟。⑤存在结节病样非干酪样坏死性肉芽肿。⑥存在肛裂、肛瘘等肛周病变。满足④⑤⑥中任意1项+①②③,或⑤+①②③中任意2项即可确诊。

1.2 辨证标准 参考《中医消化病诊疗指南》^[6]辨为

脾气虚证,症见腹痛,泄泻,大便稀溏,神疲乏力,食欲不振,面色萎黄,腰膝酸软,舌质淡、苔白腻,脉沉细。

1.3 纳入标准 符合上述诊断及辨证标准;年龄 ≥ 18 岁;克罗恩病活动指数(CDAI)评分150~600分;意识清楚,视听、认知、交流功能均正常;签署知情同意书。

1.4 排除标准 对本研究所用药物过敏;有胃肠道手术史;恶性肿瘤患者;有中枢神经系统脱髓鞘疾病史;合并感染性疾病;合并精神、血液系统疾病;存在消化道梗阻;肾、肝、心功能异常;哺乳期或妊娠期妇女。

1.5 一般资料 选取2019年4月—2020年9月在温州市中医院治疗的86例脾气虚型活动性克罗恩病患者,以随机数字表法分为对照组和观察组,每组43例。对照组男26例,女17例;年龄19~62岁,平均 (41.15 ± 10.28) 岁;病情程度:轻度(CDAI评分151~220分)9例,中度(CDAI评分221~450分)23例,重度(CDAI评分 > 450 分)11例;病程13~85个月,平均 (38.73 ± 11.62) 个月。观察组男24例,女19例;年龄18~64岁,平均 (42.07 ± 10.51) 岁;病情程度:轻度6例,中度24例,重度13例;病程12~81个月,平均 (39.56 ± 12.24) 个月。2组一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

2 治疗方法

2.1 对照组 予以注射用英夫利西单抗(西安杨森制药有限公司,批准文号S20120012,规格:100 mg/瓶)静脉滴注,剂量5 mg/kg。首次给药后第2周、6周以相同剂量各给药1次,之后每8周以相同剂量给药1次,共治疗6次。

2.2 观察组 在对照组基础上予以补中益气汤治疗。处方:黄芪15 g,柴胡、生姜各12 g,白术、当归、炙甘草各9 g,陈皮、升麻、人参各6 g,大枣6枚。每天1剂,由温州市中医院中药房统一制成免煎颗粒,以温开水溶解后口服。

2组均治疗30周,随访12周。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①临床疗效。②黏膜愈合率及复发率。黏膜愈合:内镜检查显示溃疡消失或瘢痕化。复发:进入缓解期后,CDAI再次高于150分且较前提升超过100分。③CDAI、克罗恩病内镜下严重指数(CDEIS)评分。CDAI包含腹痛程度、腹部包块、体质量、一般情况、稀便次数等8项,总分超过450分为重度,221~450分为中度,151~220分为轻度^[7]。CDEIS分为回肠、结肠等5个部分,包括9类黏膜病变,根据镜检结果进行评分,总分0~44分,分值越高提示病变程度越重^[8]。④免疫功能。采用FACSCanto II型流式细胞仪(美国BD公司)测定2组治疗前后血清CD3⁺、CD4⁺及CD4⁺/CD25⁺调节性T细胞(Treg)水平。⑤不良反应发生率。

3.2 统计学方法 采用SPSS24.0统计学软件分析数据。符合正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)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 参考《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018年·北京)》^[9]制定。临床缓解:临床症状、体征消失,内镜检查显示炎症反应趋于稳定,CDAI评分 < 150 分;有效:临床症状、体征减轻,CDAI评分下降 ≥ 100 分;无效:临床症状、体征、内镜检查均无好转甚至加重,CDAI评分 ≥ 150 分。总有效率=(临床缓解+有效)例数/总例数 $\times 100\%$ 。治疗30周后评价疗效。

4.2 2组临床疗效比较 见表1。观察组总有效率95.35%,高于对照组79.07%,差异有统计学意

义($P < 0.05$)。

表1 2组临床疗效比较

组别	例数	临床缓解	有效	无效	总有效
观察组	43	18(41.86)	23(53.49)	2(4.65)	41(95.35)
对照组	43	14(32.56)	20(46.51)	9(20.93)	34(79.07)
χ^2 值					5.108
P 值					0.024

4.3 2组黏膜愈合率及复发率比较 观察组黏膜愈合率88.37%(38/43),高于对照组69.77%(30/43),差异有统计学意义($\chi^2=4.497$, $P < 0.05$)。观察组复发率5.56%(1/18),低于对照组35.71%(5/14),差异有统计学意义($\chi^2=4.702$, $P < 0.05$)。

4.4 2组治疗前后CDAI、CDEIS评分比较 见表2。治疗前,CDAI、CDEIS评分组间比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,2组CDAI、CDEIS评分均较治疗前降低($P < 0.05$),观察组CDAI、CDEIS评分均低于对照组($P < 0.05$)。

表2 2组治疗前后CDAI、CDEIS评分比较($\bar{x} \pm s$) 分

组别	例数	CDAI评分		CDEIS评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	43	286.18 $\pm$ 37.52	112.74 $\pm$ 18.51 ^①	11.53 $\pm$ 2.69	3.25 $\pm$ 0.91 ^①
对照组	43	283.94 $\pm$ 35.06	137.96 $\pm$ 23.85 ^①	11.07 $\pm$ 2.86	4.42 $\pm$ 1.13 ^①
t 值		0.286	5.478	0.768	5.288
P 值		0.778	< 0.001	0.445	< 0.001

注:①与同组治疗前比较, $P < 0.05$

4.5 2组治疗前后血清CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD25⁺Treg水平比较 见表3。治疗前,血清CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD25⁺Treg水平组间比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,2组血清CD3⁺、CD4⁺水平均较治疗前降低,血清CD4⁺/CD25⁺Treg水平均较治疗前升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$);观察组血清CD3⁺、CD4⁺水平均低于对照组,血清CD4⁺/CD25⁺Treg水平高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

4.6 2组不良反应发生率比较 见表4。观察组不良反应发生率9.30%,与对照组4.65%比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

5 讨论

活动性克罗恩病是一种临床表现复杂、病因未明确的慢性消化道疾病,研究认为,免疫功能

表3 2组治疗前后血清CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD25⁺Treg水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CD3 ⁺		CD4 ⁺		CD4 ⁺ /CD25 ⁺ Treg	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	43	72.07±8.25	55.14±5.88 ^①	45.62±6.39	29.34±4.97 ^①	1.82±0.46	3.56±0.95 ^①
对照组	43	71.81±8.43	59.87±6.25 ^①	45.75±6.61	34.15±5.02 ^①	1.87±0.51	2.69±0.72 ^①
t值		0.145	3.615	0.093	4.465	0.477	4.786
P值		0.885	0.001	0.926	<0.001	0.634	<0.001

注：①与同组治疗前比较， $P < 0.05$

表4 2组不良反应发生率比较

组别	例数	血压下降	头晕	恶心呕吐	总发生[例(%)]
观察组	43	0	2	2	4(9.30)
对照组	43	1	1	0	2(4.65)
χ^2 值					0.717
P值					0.397

紊乱、肠道菌群变化、环境影响、肠系膜改变、遗传等因素可能与本病的发生有关^[10]。英夫利西单抗是人鼠嵌合单克隆抗体，属抗肿瘤坏死因子- α (TNF- α)生物制剂，对TNF- α 亲和力好，特异性强，可通过与TNF- α 高度结合，使其活性受到抑制，从而产生炎症免疫级联反应阻断作用，缓解病情^[11]。英夫利西单抗对肠道黏膜屏障有一定修复作用，能减少肠黏膜内白细胞表达^[12]。但英夫利西单抗作用机制较单一，治疗活动性克罗恩病部分患者疗效欠佳。

活动性克罗恩病属于中医学泄泻、肠痛、腹痛等范畴。《景岳全书·泄泻》曰：“泄泻之本，无不由于脾胃。”《素问·脏气法时论》云：“脾病者……虚则腹满肠鸣，飧泄，食不化。”可见其病位主要在脾。先天禀赋不足，加之饮食不节、七情内伤、感受外邪，致脾胃虚弱，中气不足，运化失职，水谷精微纳运乏力，升降失调，清阳下陷，湿浊蕴结，引发腹痛、泄泻等症状。治疗当以健脾益气、补中升阳、利水燥湿为主。补中益气汤源于《脾胃论》，方中黄芪益气、补中、升阳，为君药。人参补脾益气，白术利水渗湿、益气健脾，两者共为臣药。生姜解表止呕，当归养血和营，陈皮健脾、理气、燥湿，升麻、柴胡升阳举陷，大枣补脾、和胃、益气，六者共为佐药，既能助君药、臣药健脾和胃，升提下陷之中气，又能利水燥湿。炙甘草补脾益气，更兼调和药性，为使药。诸药合用，共奏补脾

益气、温中升阳、利水燥湿之效。药理学研究表明，黄芪有调节免疫平衡、抗炎、抗菌、抗溃疡及利尿等作用^[13]；人参中所含的皂苷及多糖成分可增强机体免疫功能，并有抗炎、抗溃疡、抗应激作用^[14]；山药中含有多糖、氨基酸、脂肪酸等多种成分，能抑制胃排空，促进小肠吸收，具有胃肠保护作用，同时能调节机体免疫力^[15]；柴胡中的多糖成分具有较好的免疫调节活性，挥发油成分具有退热、镇痛、抗炎效果^[16]；白术可减轻炎症反应，刺激肠上皮细胞增殖，促进黏膜修复^[17]；甘草多糖具有免疫调节作用，甘草总黄酮有抗炎、抗氧化活性，可保护胃黏膜，促进溃疡修复^[18]。

本研究结果显示，治疗后，观察组临床疗效优于对照组($P < 0.05$)，黏膜愈合率高于对照组($P < 0.05$)，复发率低于对照组($P < 0.05$)，CDAI、CDEIS评分均低于对照组($P < 0.05$)。提示观察组所用治疗方案在增强疗效、促进患者病情改善、预防复发方面有确切作用。研究表明，活动性克罗恩病与患者自身免疫状态密切相关^[19]。T细胞是人体重要的免疫细胞，其亚群间比例失衡可引起一系列免疫反应，其中CD3⁺、CD4⁺在克罗恩病患者血清中异常升高，CD4⁺/CD25⁺Treg则有明显下降^[20-21]。治疗后，观察组血清CD3⁺、CD4⁺水平均低于对照组，血清CD4⁺/CD25⁺Treg水平高于对照组，差异均有统计学意义($P < 0.05$)。分析原因可能与补中益气汤方中部分药物具有免疫调节作用有关。观察组不良反应发生率9.30%，与对照组4.65%比较，差异无统计学意义($P > 0.05$)。表明补中益气汤联合英夫利西单抗治疗脾气虚型活动性克罗恩病安全性较好。

综上所述，补中益气汤联合英夫利西单抗治疗脾气虚型活动性克罗恩病的临床疗效较好，能调节患者的免疫功能，安全性良好，临床应用价值高。

[参考文献]

- [1] 陈媛媛, 赵丽, 汪芳裕, 等. 上消化道克罗恩病的临床特征及诊治现状与分析[J]. 东南国防医药, 2020, 22(4): 385-389.
- [2] 曹倩. 克罗恩病患者生物制剂的优化治疗策略[J]. 内科理论与实践, 2017, 12(3): 159-161.
- [3] 孙俊, 王宏志, 汪毅, 等. 英夫利西单抗联合自拟行气活血汤保留灌肠对中重度小肠克罗恩病患者免疫及凝血功能的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(13): 1402-1406.
- [4] 范春梅, 陈风慧. 沙利度胺联合英夫利西治疗克罗恩病的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2018, 33(11): 2919-2923.
- [5] BERNSTEIN C N, ELIAKIM A, FEDAIL S, et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Inflammatory Bowel Disease: Update August 2015[J]. J Clin Gastroenterol, 2016, 50(10): 803-818.
- [6] 李乾构, 周学文, 单兆伟. 中医消化病诊疗指南[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2006: 116-119.
- [7] LEE J S, KIM H J, CHO H M, et al. The importance of the Crohn's disease activity index in surgery for small bowel Crohn's disease[J]. J Visc Surg, 2016, 153(5): 339-345.
- [8] ZHU N Y, ZHAO X S, MIAO F. Magnetic resonance imaging and Crohn's disease endoscopic index of severity: Correlations and concordance[J]. World J Gastroenterol, 2018, 24(21): 2279-2290.
- [9] 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.
- [10] 王木岭, 万苹, 李娅琳, 等. 克罗恩病发病机制及其药物治疗的研究进展[J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(17): 1891-1895.
- [11] 汪燕燕, 戴钰洁, 胡乃中, 等. 英夫利西单抗治疗克罗恩病的临床评价[J]. 中国新药与临床杂志, 2021, 40(11): 756-759.
- [12] 兰雨桐, 刘威宇, 邢俊伟, 等. 英夫利西单抗治疗中重度活动性克罗恩病的疗效及安全性[J]. 中国医科大学学报, 2018, 47(4): 333-337.
- [13] 姜辉, 顾胜龙, 张玉婷, 等. 黄芪化学成分和药理作用研究进展[J]. 安徽中医药大学学报, 2020, 39(5): 93-96.
- [14] 高健, 吕邵娃. 人参化学成分及药理作用研究进展[J]. 中医药导报, 2021, 27(1): 127-130, 137.
- [15] 陈梦雨, 刘伟, 俞桂新, 等. 山药化学成分与药理活性研究进展[J]. 中医药学报, 2020, 48(2): 62-66.
- [16] 颜美玲, 杨柳, 侯阿娇, 等. 柴胡化学成分及药理作用研究进展[J]. 中医药信息, 2018, 35(5): 103-109.
- [17] 顾思浩, 孔维崧, 张彤, 等. 白术的化学成分与药理作用及复方临床应用进展[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(1): 69-73.
- [18] 张燕丽, 孟凡佳, 田园, 等. 炙甘草的化学成分与药理作用研究进展[J]. 化学工程师, 2019, 33(8): 60-63, 66.
- [19] 巫协宁, 吴坚炯. 克罗恩病和自身免疫[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2018, 27(10): 1081-1085.
- [20] 袁柏思, 金鑫鑫, 路又可, 等. 克罗恩病患者外周血 CD3⁺、CD4⁺和 CD8⁺T 细胞变化与炎症标记物的关系[J]. 胃肠病学, 2015, 20(3): 143-146.
- [21] 孙菁, 李卫鹏, 姚玮艳, 等. CD4⁺CD25⁺调节性T细胞与克罗恩病发病关系[J]. 中华消化杂志, 2007, 27(5): 303-306.

(责任编辑: 刘迪成, 蒋维超)