

三氧疗法配合柳氮磺吡啶经结肠途径治疗溃疡性结肠炎

耿焱¹, 王伟², 马强³, 彭莉琼¹, 梁仲惠¹ (¹解放军第303医院消化科, 广西 南宁 530021; ²南方医科大学²南方医院临床医学实验研究中心, ³生物技术学院, 广东 广州 510515)

摘要:目的 观察三氧疗法配合柳氮磺吡啶经结肠途径治疗轻、中度远段溃疡性结肠炎的效果。方法 采用前瞻性随机对照试验, 将符合入选标准的活动期轻、中度远段溃疡性结肠炎患者分成三氧加结肠组、结肠组及对照组各18例。3组均予柳氮磺吡啶2 g/d, 三氧加结肠组和结肠组经结肠机途径给药, 三氧加结肠组加用三氧, 对照组经灌肠途径给药。临床观察期4周, 分别于第0、2、4周复查大肠镜, 进行疾病活动度评价, 第0、4周取活检进行组织学评价。结果 三氧加结肠组临床症状缓解速度, 以及组织学分级下降程度均优于单纯柳氮磺吡啶结肠组和灌肠治疗组, 治疗过程中无一例发生不良反应。结论 三氧疗法经结肠途径治疗溃疡性结肠炎是可行, 值得进一步研究。

关键词: 溃疡性结肠炎; 结肠途径治疗系统; 三氧疗法

中图分类号: R574 文献标志码: A 文章编号: 1673-4254(2010)12-2683-03

Ozone therapy combined with sulfasalazine delivered via a colon therapy system for treatment of ulcerative colitis

GENG Yan¹, WANG Wei², MA Qiang³, PENG Li-qiong¹, LIANG Zhong-hui¹

¹Department of Gastroenterology, 303 Hospital of PLA, Guangxi 530021, China; ²Research Centre of Clinical Medicine, ³School of Biotechnology, Nanfang hospital, Southern Medical university, Guangzhou 510515, China

Abstract: Objective To assess the therapeutic effect of ozone therapy combined with sulfasalazine delivered via a colon therapy system in the treatment of distal ulcerative colitis. **Methods** This prospective randomized controlled clinical trial involved 54 patients with mild to moderate active distal ulcerative colitis, who were randomized into 3 groups in accordance with the inclusion criteria ($n=18$). Each group was given sulfasalazine at the daily dose of 2 g, and in colon therapy group and ozone therapy plus sulfasalazine therapy group, sulfasalazine was delivered via a colon therapy system on a daily basis; the control group received sulfasalazine via retention enema only. At 0, 2, and 4 weeks of the treatment, colonoscopy was performed to evaluate the disease activity, and biopsy samples were obtained at 0 and 4 weeks for histological examination. **Results** In comparison with colon therapy group and control group, ozone therapy plus colon therapy resulted in more rapid alleviation of the clinical symptoms and better histological improvement without any adverse effects. **Conclusion** Ozone therapy combined with sulfasalazine delivered via a colon therapy system is feasible and effective for treatment of ulcerative colitis.

Key words: ulcerative colitis; colon therapy system; ozone therapy

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种病因尚未完全明确的炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD),多数发病缓慢,病变范围多自远段结肠开始,在我国以轻、中型为多见,重型或暴发型罕见。抗炎与免疫调节是UC的主要治疗方法,由于UC可能与肠道细菌和细菌的某些抗原诱导粘膜炎症有关,因此,抗菌治疗被尝试用于其治疗^[1]。三氧在临床上主要用于治疗感染性疾病,与抗生素相比,具有无毒副作用,且价格低廉的优点^[2],目前尚未见三氧用于UC治疗的研究报道。我院自2009年1月始应用

GK-B三氧治疗仪配合柳氮磺吡啶,通过结肠途径治疗系统(简称结肠机)治疗轻、中度活动期远段UC,效果较好,现报告如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

按2000年全国炎症性肠病学术研讨会制定的诊断治疗规范的建议^[3]纳入2009年1月至2010年2月期间,我院消化科门诊以及住院确诊的慢性轻、中度活动期远段UC患者。均1月内未使用激素及免疫抑制剂治疗,并剔除以下情况:重度及暴发型UC患者;感染性结肠炎、肠阿米巴病者;年龄在18岁以下或65岁以上,妊娠或哺乳期妇女,过敏体质者;合并心脑血管、肝、肾和造血系统等严重原发性疾病,精神病患者;有结肠局部狭窄、肠梗阻、肠穿孔、中毒性结

收稿日期:2010-06-03

基金项目:广西科技厅计划项目(Z2009400)

作者简介:耿焱(1974-),男,博士,主治医师, E-mail: gytools@163.com

通讯作者:梁仲惠, E-mail: drjiang@163.com

肠扩张、结肠癌、直肠癌等并发症者;不符合纳入标准,未按规定用药,无法判断疗效,或资料不全影响疗效判断者。所有纳入病例均取得知情同意书。

1.2 方法

用随机数表法产生随机序列,按就诊先后顺序,将研究对象编号,依据随机序列进入各处理组。治疗前后均详细询问病史,接受体检、血粪常规、肝肾功能、大肠镜检查。三氧加结疗组:三氧仪连接氧气,氧流量设定为 2 L/min,将三氧仪探头置入结肠清洗液(含氯化钠 40 g、碳酸氢钠 20 g、碳酸镁 60 g,用蒸馏水定容至 10000 ml,水温 38 ℃),15 min 后取出探头,经结疗机途径用含三氧的结肠清洗液灌注清洗肠道 30 min,适温生理盐水 1000 ml 再次清洗 10 min。清洗完成后,柳氮磺吡啶 2 g 加入生理盐水 100 ml 中,经结疗机途径注入结肠深部,保留灌肠。1 次/d,2 周 1 疗程,第 1 疗程结束后,休息 3 d 后接受第 2 疗程,共治疗 2 疗程。结疗组:用未经三氧仪处理的结肠清洗液清洗肠道后予柳氮磺吡啶 2 g 保留灌肠(具体方法同三氧组)。对照组仅予柳氮磺吡啶 2 g 保留灌肠,1 次/d,2 周 1 疗程,第 1 疗程结束后,休息 3 d 后接受第 2 疗程,共治疗 2 疗程。以上 3 组均观察 4 周,分别在治疗前及 4 周后大肠镜下取活检。

1.3 评分标准

采用 Southerland UC 疾病活动指数(DAI)评价表^[4]对进行疾病活动性评分。以单个病人的各项得分相加作为总评分,分别统计病人 0 周、2 周及 4 周的总评分。病理组织学分级标准^[5]:0 级:粘膜固有层无中性白细胞浸润;I 级:粘膜固有层有少量中性白细胞(<10 个/HPF)浸润,累及少量隐窝;II 级:粘膜固有层有明显中性白细胞(10~50 个/HPF)浸润;III 级:粘膜固有层有大量中性粒细胞(>50 个/HPF)浸润,伴隐窝脓肿;IV 级:固有层明显急性炎症伴溃疡形成。由病理专科医师评分。

1.3 统计学处理

计量资料以均数±标准差表示,采用 3×3 析因设计方差分析(ANOVA)比较不同治疗方法及治疗后时间对症状改善影响的差异,组间差异用 LSD 法比较。计数资料采用卡方检验比较。差异有统计学意义, $P<0.05$ 。所有的统计分析由 SPSS 13.0 统计软件包完成。

2 结果

2.1 临床特点

本研究共纳入病例 54 例,3 组各 18 例。男性 34 例,女性 20 例,年龄 16~63(37.3±9.46)岁,病变均为直肠、直乙结肠,轻、中度慢性复发型或持续型。3 组病例特征见表 1,各项数据经统计分析 $P>0.05$,提示 3 组具有可比性。

表 1 三氧加结疗组、结疗组和对照组的临床特点

项目		三氧加结疗组(18 例)		结疗组(18 例)		对照组(18 例)	
		例数	率(%)	例数	率(%)	例数	率(%)
性别	男	11	61	11	61	12	66
	女	7	39	7	39	6	34
部位	直肠	9	50	10	55	8	44
	直乙结肠	6	33	5	27	6	33
	左半结肠	3	17	3	17	4	23
类型	慢性持续型	10	55	9	50	11	61
	慢性复发型	8	45	9	50	7	39
活动度	轻	11	61	10	55	10	55
	中	7	39	8	45	8	45

2.2 疾病活动度

不同分组、不同时间 DAI 统计见表 1。析因设计的方差分析显示,不同分组、不同时间均有统计学差异, F 值分别为 7.002、166.275, P 值均 <0.01 。三氧加结疗组、结疗组、对照组除第 0 周 DAI 无显著性差异外($F=0.037$, $P=0.963$),第 2 周和第 4 周,各组 DAI 均有统计学差异, F 值分别为 19.240 和 4.466, P 值均 <0.05 。

表 2 不同治疗方法第 0、2、4 周的疾病活动指数($n=7$, $\bar{x}\pm s$)

组别	0周	2周	4周	Sum	F	P
三氧加结疗组	5.61±1.29	2.28±0.46 [▲]	1.17±0.38 [△]	3.02±2.07	142.811	0.000
结疗组	5.61±1.42	2.78±0.55 ^{▲▲}	2.00±1.33 ^{△△}	3.46±1.94	47.788	0.000
对照组	5.50±1.50	3.79±1.06	2.17±1.25	3.81±1.86	30.328	0.000
Sum	5.56±1.40	2.95±0.69	1.78±0.99	3.43±1.96	7.002*	0.001*
F	0.037	19.240	4.466	166.275*		
P	0.963	0.000	0.016	0.000*	($F=2.908$, $P=0.024$) [#]	

*主效应的 F 统计量和 P 值; #交互效应的 F 统计量和 P 值。

▲三氧加结疗组与结疗组、对照组比较 $P<0.001$; △三氧加结疗组与结疗组、对照组比较 $P<0.001$ 。

▲▲结疗组与对照组比较 $P<0.001$; △△结疗组与对照组比较 $P>0.05$ 。

固定时间,各干预因素单独效应及多重比较显示:第 0 周三组 DAI 比较无显著性差异;第 2 周和第

4 周三氧加结疗组与结疗组、对照组 DAI 有显著性差异($P<0.05$);结疗组与对照组 DAI 第 2 周有显著性

差异($P<0.05$),第 4 周无显著性差异($P=0.644$)。

固定分组,各时间因素的单独效应及多重比较显示:各分组各时间点两两比较均有显著差异。各干预因素和时间之间有交互作用($F=2.908$, $P<0.05$),三组病人病情缓解的速率有差异。

2.3 组织学分级

三氧加结疗组、结疗组及对照组治疗前均以Ⅱ级为主,分别为 55.3%、59.7%和 57.3%,组间无显著性差异($P>0.05$)。治疗 4 周后三组组织学分级有显著性差异($P<0.001$),三氧加结疗组以Ⅰ级为主(59.6%),结疗组和对照组仍以Ⅱ级为主,分别为 40.3%和 47.5%,但Ⅰ级比例较治疗前增加,治疗前后Ⅰ级比例结疗组分别为 17.9%和 32.5%,对照组分别为 18.3%和 26.7%。

2.4 不良反应

检查所有纳入病例的肝肾功能、血清胆红素、血常规等,在治疗过程中未发现异常改变者。

3 讨论

UC 迄今发病原因不明,目前认为是多因素相互作用的结果,主要包括遗传、感染、环境和免疫因素^[6]。常用的三类药物有水杨酸类、类固醇类和免疫抑制剂。对于轻、中度 UC,柳氮磺吡啶及 5-ASA 是目前的主要治疗药物,总有效率仅为 70%~80%^[7]。近年来,肠道菌群紊乱也被认为是 IBD 发病的重要因素^[8]。菌群失调可能通过抗原刺激、肠上皮细胞受损、粘膜屏障通透性增加,影响肠粘膜的免疫系统而产生肠道持续性炎症^[8]。IBD 动物模型处于无菌状态时,不能诱导肠道炎症,恢复正常菌群后,出现肠道炎症,使用抗生素后,又可减少肠道炎症的发生^[9]。Ohkusa 等^[10]报道,联用抗生素(阿莫西林、四环素、甲硝唑)治疗慢性活动性 UC 是安全有效的。三氧(O_3)又称臭氧,是一种活性氧,在医学领域的应用被称作三氧疗法,是近年来伴随“生物-氧化疗法”发展起来的一种新的医疗方法。三氧为广谱有效的强杀菌剂,对于包括大肠杆菌在内的各种病原菌均有较好的杀灭效能^[11]。与抗生素相比,三氧是通过物理方法杀灭细菌,无耐药性影响,且费用低廉。本组资料中接受三氧疗法配合柳氮磺吡啶经结疗机途径治疗轻、中度活动期远段 UC 的患者,其 DAI 下降的速度和幅度均优于单纯经灌肠途径或结疗机途径使用柳氮磺吡啶,同时组织非特异性炎症的恢复也优于单纯经灌肠途径或结疗机途径使用柳氮磺吡啶,且治疗过程中无一例发生不良反应,提示三氧治疗是安全有效的。

UC 治疗的给药途径包括全身用药和局部用药,与全身用药相比,局部用药可避开胃酸的破坏,使药物直接作用在病变部位,具有安全有效、简便易行、不

良反应少等特点,目前对于 UC 病变局限在直肠、乙状结肠者推荐使用^[12]。与传统的灌肠方法相比,结疗机可通过将滞留在结、直肠中的粪便软化和分次排出,可以清除结、直肠中有害微生物和有害物质,减少其对肠道的刺激;反复注入一定量的温水,通过温度改善局部微循环及机械性扩张和收缩,有助于肠道正常蠕动功能的恢复;在机器的动力推动下,可让灌肠液迅速达到全结肠。本组资料中单纯予柳氮磺吡啶治疗的两组病人,与传统的灌肠给药途径对比,经结疗机途径组虽然总体临床症状改善程度无显著差异(第 4 周 DAI, $P=0.644$),但起效速度(第 2 周 DAI, $P<0.05$),及组织学分级下降程度均优于灌肠途径。提示经结疗机给药途径优于灌肠给药途径。

综上所述,采用三氧疗法配合柳氮磺吡啶经结肠途径治疗 UC 是可行的,并且效果优于单纯使用柳氮磺吡啶经结肠途径疗法及灌肠疗法。由于时间问题,样本较少,且仅对短期疗效进行比较分析,期待有更进一步的研究。

参考文献:

- [1] 田士军. 溃疡性结肠炎的药物治疗进展[J]. 医学综述, 2009, 15(17): 2612-5.
- [2] 时永豪, 温勇伟, 王伟. 三氧治疗乳腺脓肿的临床分析[J]. 现代医院, 2009, 9(10): 37-38.
- [3] 欧阳钦, 潘国宗, 温忠慧等. 对炎症性肠病诊断治疗规范的建议[J]. 中华消化杂志, 2001, 40(2): 236-239.
- [4] Sutherland L, Martin F, Greer S, et al. 5-Aminosalicylic acid enema in the treatment of distal ulcerative colitis, proctosigmoiditis and proctitis [J]. Gastroenterology, 1987, 92(6): 1894-8.
- [5] Pullan RD, Rhodes J, Ganosh S, et al. Transdermal nicotine for active ulcerative colitis [J]. New Engl J Med, 1994, 330(2): 811-815.
- [6] Sands BE. Inflammatory bowel disease: past, present, and future [J]. J Gastroenterol, 2007, 42(1): 16-25.
- [7] 梁红亮, 欧阳钦. 罗格列酮联合氨基水杨酸治疗溃疡性结肠炎[J]. 中华内科杂志, 2006, 45(7): 548-551.
- [8] Sanderson JD, Moss MT, Tizard ML, Hermon-Taylor J. Mycobacterium paratuberculosis DNA in Crohn's disease tissue [J]. Gut, 1992, 33(7): 890-6.
- [9] Ewaschuk JB, Tejpar QZ, Soo I, et al. The role of antibiotic and probiotic therapies in current and future management of inflammatory bowel disease [J]. Curr Gastroenterol Rep, 2006, 8(6): 486-98.
- [10] Ohkusa T, Nomura T, Terai T, et al. Effectiveness of antibiotic combination therapy inpatients with active ulcerative colitis: A randomized, controlled pilot trial with long-term follow-up [J]. Scand J Gastroenterol, 2005, 40(11): 1334-42.
- [11] 蔡秀珍. 臭氧消毒医院手术室空气效果观察[J]. 中华护理杂志, 1983, 6(3): 297-300.
- [12] 朱勇, 谢会忠. 锡类散与美沙拉嗪灌肠治疗溃疡性结肠炎的疗效比较[J]. 世界华人消化杂志, 2008, 16(32): 3700-3.

(编辑:吴锦雅)