

## • 论 著 •

## 中药保留灌肠治疗溃疡性结肠炎疗效的荟萃分析

倪晓霞,王庆芬,刘晓玲,叶财发,陈锦珊\* (联勤保障部队第九〇九医院/厦门大学附属东南医院药学科,福建漳州 363000)

**[摘要]** 目的:系统评价中药保留灌肠治疗溃疡性结肠炎(ulcerative colitis,UC)的有效性和安全性。方法:检索Cochrane Library、PubMed、中国期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、万方数据库(Wanfang Data)、中文科技期刊全文数据库(VIP)建库至2017年7月的所有文献。按照Cochrane系统评价方法查找中药保留灌肠治疗UC的临床随机对照试验(RCTs),进行数据提取和质量评价后,采用RevMan 5.3软件进行荟萃(meta)分析。结果:共纳入36篇文献。Meta分析结果显示:治疗组的总有效率优于对照组[RR=1.20,95%CI(1.15,1.25), $P<0.000\ 01$ ];治疗后治疗组中医证候积分低于对照组[SMD=-1.55,95%CI(-2.03,-1.07), $P<0.000\ 01$ ];治疗后治疗组内镜积分低于对照组[SMD=-1.63,95%CI(-2.45,-0.81), $P<0.000\ 1$ ];治疗组复发率低于对照组[RR=0.36,95%CI(0.25,0.52), $P<0.000\ 01$ ];治疗组药品不良反应(ADRs)发生率低于对照组[RR=0.23,95%CI(0.12,0.44), $P<0.000\ 1$ ]。结论:中药保留灌肠治疗可以提高UC的总有效率,减轻相关症状,同时有效降低UC的复发率,减少ADRs发生率。

**[关键词]** 中药保留灌肠;溃疡性结肠炎;荟萃分析

**[中图分类号]** R574.62 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1671-2838(2019)01-0052-07

DOI:10.5428/pcar20190113

## Efficacy of retention enema with Chinese materia medica in the treatment of ulcerative colitis: a meta analysis

NI Xiaoxia, WANG Qingfen, LIU Xiaoling, YE Caifa, CHEN Jinshan\* (Department of Pharmacy, No. 909 Hospital of Joint Logistics Support Force/Southeast Hospital Affiliated to Xiamen University, Fujian Zhangzhou 363000, China)

**[ABSTRACT]** **Objective:** To systematically evaluate the efficacy and safety of retention enema with Chinese materia medica in the treatment of ulcerative colitis(UC). **Methods:** The databases, such as Cochrane Library, PubMed, the Chinese Journal Full-text Database in China National Knowledge Infrastructure(CNKI), the Chinese Biomedical Literature Database(CBM), Wanfang data and the China Science and Technology Journal Database(VIP) were searched from the inception to July, 2017 to collect randomized controlled trials (RCT) in the treatment of UC by retention enema with Chinese materia medica, according to Cochrane Collaboration system review. After data collection and quality evaluation, meta analysis was performed using RevMan 5.3 software. **Results:** A total of 36 RCTs were included. Results of meta analysis showed that total efficacy of the treatment group was higher than that of the control group[RR=1.20,95%CI(1.15,1.25), $P<0.000\ 01$ ]. After treatment, the traditional Chinese medical syndrome scores of the treatment group were lower than those of the control group[SMD=-1.55,95%CI(-2.03,-1.07), $P<0.000\ 01$ ]. The endoscopic scores of the treatment group were lower than those of the control group[SMD=-1.63,95%CI(-2.45,-0.81), $P<0.000\ 1$ ]. The recurrent rate of the treatment group was lower than that of the control group[RR=0.36,95%CI(0.25,0.52), $P<0.000\ 01$ ]. The rate of adverse drug reactions(ADRs) of the treatment group was also lower than that of the control group [RR=0.23,95%CI(0.12,0.44), $P<0.000\ 1$ ]. **Conclusion:** Current limited evidence suggests that retention enema with Chinese materia medica in the treatment of UC could improve total efficacy of the treatment, alleviate the related symptoms and reduce the recurrent rate and the rate of ADRs in UC.

**[KEY WORDS]** retention enema with Chinese materia medica; ulcerative colitis; meta analysis

[Pharm Care Res, 2019, 19(1): 52-58]

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种病因尚不明确的慢性非特异性结肠炎,临床表现以腹

泻、腹痛、黏液脓血便等为主,累及结肠黏膜和黏膜下层,范围涉及直肠及远端结肠,并可向近端扩展<sup>[1]</sup>。根据病因、病机及临床证候,中医将其归属于“肠痹、泄泻、下痢、久痢、休息痢、滞下”等范畴。以湿热蕴肠、气滞络瘀为基本病机,脾虚失健为主要发病基础<sup>[2]</sup>。在治疗上采取清热解毒、健脾益气、祛湿敛疮、止泻止血,内服与局部治疗并用,标本兼顾。中药保留灌肠法利用肠黏膜直接吸收药物,使高浓度药物直达患处,提高肠内局部药物浓度,近年来研

基金项目 解放军第一七五医院 2016 年青年苗圃课题 (16Y025)

作者简介 倪晓霞(女),硕士生,主管药师。

E-mail:lanxueweini@163.com

\*通信作者(Corresponding author):陈锦珊, E-mail:cjs1223@sohu.com

究发现其治疗 UC 临床疗效显著<sup>[3]</sup>。本研究系统评价了中药保留灌肠治疗 UC 的效果,旨在为 UC 的治疗、药物选择以及标准治疗方案的制定提供依据。

## 1 资料和方法

1.1 文献检索 用计算机检索 Cochrane Library、PubMed、中国期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、万方数据库(Wanfang Data)、中文科技期刊全文数据库(VIP)建库至 2017 年 7 月的相关文献,并追查纳入文献的参考文献。英文检索词包括“coloclysis、enema、enteroclysis、ulcerative colitis”等;中文检索词包括“灌肠、中药灌肠、中药保留灌肠、溃疡性结肠炎”等。检索词采用自由词与主题词相结合的方式,根据不同数据库进行调整,并通过学术搜索补充查找文献。

1.2 文献纳入标准 (1)研究对象:临床明确诊断为 UC 的病人,其年龄、性别、病例来源不限。诊断标准参照相应时期中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组的诊断标准。(2)设计方案:临床随机对照试验(randomized controlled trial, RCT),无论是否使用盲法。(3)干预措施:治疗组采用中药保留灌肠治疗,对照组采用纯西药治疗。中药灌肠液方剂、方药不限;西药治疗包含口服或灌肠治疗方法。(4)可比性:治疗组和对照组之间均衡性较好,具有可比性。

1.3 排除标准 (1)克罗恩病、炎症性肠炎或其他结肠炎的文献;(2)综述、动物实验研究、理论探讨或经验交流等非 RCT;(3)试验设计不严谨、未提供完整原始数据并且索取无果的文献;(4)治疗组中药其他疗法配合灌肠治疗的文献;(5)重复发表的文献。

1.4 文献筛选与数据提取 由两名研究者独立进行文献检索与数据提取,并于完成后交叉检查,过程如遇分歧,则讨论解决或请第三位研究者协助解决。阅读文献题目及摘要进行初筛,阅读全文后进行复筛,纳入最后文献。提取资料内容:文献题目、第一作者、发表年份等一般资料,研究对象情况(样本量、病人年龄、性别、基线),纳入研究的干预措施(给药种类、剂量、疗程、具体用药措施),结局指标[总有效率、治疗后中医证候积分、治疗后内镜积分、复发率、药品不良反应(ADRs)]。

1.5 文献质量评价 采用 Cochrane 协作网推荐的工具对纳入文献进行偏倚风险评估,评价条目包括:(1)随机方法是否正确;(2)是否做到分配隐藏,方法是否正确;(3)基于结局指标的基线是否具有可比性;(4)不完整资料报告,有无失访或退出;(5)如有失访,是否采用意向性治疗(ITT)分析;(6)选择性

报告研究结果以及其他偏倚的来源。由两名研究者独立完成并交叉核对,如遇分歧,由第三位研究者协助解决。由于本研究中治疗组均采用保留灌肠作为干预措施,试验中施盲存在一定难度,因此不采用盲法作为评价指标。

1.6 统计学处理 采用 Cochrane 协作网提供的 Revman 5.3 软件进行 meta 分析。总有效率、复发率与 ADRs 发生率采用相对危险系数(risk ratio, RR)及其 95%置信区间(CI)为效应分析的统计量;治疗后中医证候积分与内镜积分根据均数及标准差计算其加权均数差(weighted mean difference, WMD)或标准均数差(standard mean difference, SMD)。采用  $\chi^2$  检验结合  $I^2$  统计量分析各文献间统计学异质性,若  $P \geq 0.1$  且  $I^2 \leq 50\%$ ,定义不存在统计学异质性,采用固定效应模型(Mantel-Haenszel 方法);若  $P < 0.1$  和/或  $I^2 > 50\%$ ,定义各文献间存在异质性,采用随机效应模型(Dersimonian-Laird 方法)。

## 2 结果

2.1 文献检索结果 通过检索上述数据库,共获得文献 2180 篇,剔除重复文献得 1116 篇,阅读文题和摘要后得 274 篇,阅读全文排除非 RCT 文献后得 86 篇,排除措施不符合及数据不完整等文献 50 篇,最终 36 篇文献<sup>[4-39]</sup>纳入 meta 分析。

2.2 纳入文献的基本特征与质量评价 36 篇文献(共 36 项研究)发表于 2006—2017 年,文献的基本特征见表 1。所有纳入研究中只有 8 项<sup>[16,20,23,26,27,30,34,39]</sup>描述了随机分配的具体方法;所有研究均未提及分配隐藏,选择性报道研究结果和其他偏倚来源的信息均不详;所有研究都进行了基线可比性检验,显示基线可比。

### 2.3 Meta 分析结果

2.3.1 总有效率 36 项研究<sup>[4-39]</sup>均报道了治疗组与对照组治疗 UC 的总有效率,总有效率=(显效人数+有效人数)/总人数,共计 3110 例病人,其中治疗组 1635 例,对照组 1475 例。统计学异质性检验显示存在异质性( $\chi^2 = 60.86, P = 0.004, I^2 = 42\%$ ),采用随机效应模型进行数据合并。Meta 分析显示两组差异有统计学意义[RR=1.20, 95%CI (1.15, 1.25),  $P < 0.000 01$ ],提示中药保留灌肠治疗 UC 总有效率优于常规西药治疗。

2.3.2 治疗后中医证候积分 10 项研究<sup>[17-21,23,24,27,30,39]</sup>报道了治疗组与对照组 UC 治疗前后中医证候积分情况,共计 861 例病人,其中治疗组 430 例,对照组 431 例。统计学异质性检验显示

表 1 纳入文献的基本特征  
Table 1 Basic characteristics of included literature

第一作者	样本量 (治疗组/ 对照组,例)	性别 (男/女, 例)	年龄 (岁)	干预措施		疗程 (t/d)	结局指标
				治疗组	对照组		
章 红 <sup>[4]</sup>	38/36	40/34	32~68	A(黄连、黄柏、大黄等)	B	60	总有效率、肠黏膜疗效对比
王幼立 <sup>[5]</sup>	98/49	82/66	16~76	A(黄芪、太子参、当归等)	B	84	总有效率、肠黏膜疗效对比、复发率
贾慧玲 <sup>[6]</sup>	50/50	36/64	18~57	A(三七粉、阿胶、黄柏等)	B	60	总有效率、肠黏膜疗效对比
张 伦 <sup>[7]</sup>	50/40	51/39	18~65	A(苦参、毛冬青、紫珠草等)	B	28	总有效率、ADRs
应 杰 <sup>[8]</sup>	41/41	42/40	18~69	A(党参、白术、木香等)	B	30	总有效率、肠黏膜疗效对比、ADRs、复发率
高国强 <sup>[9]</sup>	66/66	85/47	18~76	A(鲜芦荟、鲜马齿苋等)	B	28	总有效率、肠黏膜疗效对比、复发率、ADRs
邓伟明 <sup>[10]</sup>	30/30	34/26	19~74	A(云南白药)	B	15~30	总有效率、ADRs
刘金华 <sup>[11]</sup>	50/42	52/40	20~58	A(苦参、黄柏、白头翁等)	B	28	总有效率、复发率
赵凤莉 <sup>[12]</sup>	31/31	30/32	18~61	A(黄连、黄芩、黄柏等)	B	30	总有效率
张永恒 <sup>[13]</sup>	30/30	38/22	17~66	A(芪倍合剂)	B	14	总有效率、肠黏膜疗效对比、复发率、ADRs
张桂芳 <sup>[14]</sup>	164/82	138/108	18~63	A(黄芪、白术、败酱草等)	B	60	总有效率、ADRs
张 雷 <sup>[15]</sup>	52/50	54/48	25~65	A(黄连、吴茱萸、儿茶等)	B	30~40	总有效率
刘 剑 <sup>[16]</sup>	27/23	不详	18~46	A(致康胶囊)	B	14	总有效率、复发率
赵翠丽 <sup>[17]</sup>	30/30	29/31	21~65	A(葛根、黄芩、黄连等)	B	30	总有效率、中医证候积分、复发率、ADRs
郝 佳 <sup>[18]</sup>	30/30	31/29	不详	A(干姜、台乌、当归等)	B	27	总有效率、中医证候积分、内镜积分
郭 毅 <sup>[19]</sup>	60/60	51/69	不详	A(白头翁、黄柏、败酱草等)	B	42	总有效率、中医证候积分
李小明 <sup>[20]</sup>	78/78	81/75	21~60	A(白头翁、黄连、黄柏等)	B	60	总有效率、中医证候积分、内镜积分、ADRs
达 南 <sup>[21]</sup>	30/30	34/26	18~83	A(大黄、白附片、丹参等)	B	28	总有效率、中医证候积分
桂 文 <sup>[22]</sup>	38/38	39/37	21~69	A(黄连、五倍子、仙鹤草等)	B	28	总有效率
陈莹璐 <sup>[23]</sup>	32/33	38/27	18~61	A(白头翁、黄柏、秦皮等)	B	14	总有效率、中医证候积分、内镜积分
陈卫东 <sup>[24]</sup>	33/33	37/29	18~83	A(白头翁、黄芩、黄连等)	B	14	总有效率、中医证候积分、肠黏膜疗效对比
陈建科 <sup>[25]</sup>	51/51	53/49	21~75	A(薏苡仁、黄芪、败酱草等)	B	56	总有效率
金瑞放 <sup>[26]</sup>	40/40	35/25	30~46	A(锡类散)	B	56	总有效率、内镜积分、ADRs
戴高中 <sup>[27]</sup>	17/17	14/20	不详	A(白头翁、黄柏、黄连等)	B	45	总有效率、中医证候积分、内镜积分、ADRs
林瑞芳 <sup>[28]</sup>	30/30	29/31	40~71	A(黄柏、黄连、栀子等)	B	14	总有效率、内镜积分
刘 敏 <sup>[29]</sup>	49/49	51/47	25~65	A(黄连、栀子、连翘等)	B	28	总有效率
于 伟 <sup>[30]</sup>	90/90	119/61	20~80	A(白头翁、黄连、黄芩等)	B	28	总有效率、中医证候积分、内镜积分、ADRs
李 芳 <sup>[31]</sup>	20/20	23/17	不详	A(白头翁、黄柏、白及等)	B	45	总有效率、ADRs
安书卷 <sup>[32]</sup>	31/30	33/28	18~75	A(参苓白术散)	B	60	总有效率、ADRs
周押琴 <sup>[33]</sup>	34/34	35/33	18~65	A(白头翁、黄柏、黄连等)	B	60	总有效率、内镜积分、ADRs
张春阳 <sup>[34]</sup>	39/38	不详	18~65	A(黄连、黄柏、黄芩等)	B	56	总有效率
张春阳 <sup>[35]</sup>	30/29	不详	19~64	A(白芍、甘草、延胡索等)	B	56	总有效率、肠黏膜疗效对比、ADRs
张 润 <sup>[36]</sup>	20/20	24/16	18~65	A(黄柏、白及、苦参等)	B	60	总有效率、ADRs
徐亚民 <sup>[37]</sup>	43/42	45/40	不详	A(白术、黄柏、白头翁等)	B	42	总有效率、ADRs
徐亚民 <sup>[38]</sup>	53/53	57/49	不详	A(柴胡、香附、党参等)	B	30	总有效率、ADRs
刘锦红 <sup>[39]</sup>	30/30	32/28	25~50	A(红藤、地榆、败酱草等)	B	14	总有效率、中医证候积分、ADRs

A: 中药保留灌肠; B: 西医常规治疗; ADRs: 药品不良反应

存在异质性( $\chi^2 = 81.75, P < 0.000 01, I^2 = 89\%$ ), 采用随机效应模型进行数据合并。Meta 分析显示两组差异有统计学意义 [SMD = -1.55, 95%CI(-2.03, -1.07),  $P < 0.000 01$ ], 提示中药保留灌肠治疗较常规西药治疗能有效改善 UC 的中医证候。

2.3.3 治疗后内镜积分 8 项研究<sup>[18,20,23,26-28,30,33]</sup>报道了治疗组与对照组 UC 治疗前后内镜积分情况, 共计 703 例病人, 其中治疗组 351 例, 对照组 352 例。统计学异质性检验显示存在异质性( $\chi^2 =$

146.32,  $P < 0.000 01, I^2 = 95\%$ ), 采用随机效应模型进行数据合并。Meta 分析显示两组差异有统计学意义[SMD = -1.63, 95%CI(-2.45, -0.81),  $P < 0.000 1$ ], 提示中药保留灌肠治疗较常规西药治疗能有效改善结肠黏膜溃疡病变。

2.3.4 复发率 7 项研究<sup>[5,8,9,11,13,16,17]</sup>报道了治疗组与对照组 UC 治疗后的复发率, 共计 390 例病人, 其中治疗组 226 例病人中复发 32 例, 占 14.16%; 对照组 164 例病人中复发 69 例, 占 42.07%。统计学异质性检验显示存在同质性( $\chi^2 = 3.51, P =$

0.74,  $I^2 = 0\%$ ), 采用固定效应模型进行数据合并。Meta 分析显示两组差异有统计学意义 [RR = 0.36, 95% CI (0.25, 0.52),  $P < 0.000 01$ ], 提示中药保留灌肠治疗较常规西药治疗 UC 复发率降低。

2.3.5 ADRs 发生率 有 19 项研究<sup>[7-10, 13, 14, 17, 20, 26, 27, 30-33, 35-39]</sup>报道了治疗组与对照组治疗 UC 后的 ADRs, 共计 1699 例病人, 其中治疗组 897 例病人中有 21 例发生 ADRs, 占 2.34%; 对照组 802 例病人中有 134 例发生 ADRs, 占 16.71%。统计学异质性检验显示存在异质性 ( $\chi^2 = 25.04, P = 0.03, I^2 = 44\%$ ), 采用随机效应模型进行数据合并。Meta 分析显示两组差异有统计学意义 [RR = 0.23, 95% CI (0.12, 0.44),  $P < 0.000 1$ ], 提示中药保留灌肠治疗较常规西药治疗 UC ADRs 发生率降低。

2.3.6 漏斗图分析 对所纳入的 36 项研究基于总有效率结局指标进行漏斗图分析, 结果显示两侧分布基本对称, 基本落在区间范围内, 提示存在发表偏移的可能性较小。

### 3 讨论

3.1 保留灌肠治疗 UC 的作用机制 中华中医药学会脾胃病分会于 2017 年制定的《溃疡性结肠炎中医诊疗共识》(2017), 根据证候不同, 将 UC 分为七类证型: 大肠湿热证、热毒炽盛证、脾虚湿蕴证、寒热错杂证、肝郁脾虚证、脾肾阳虚证、阴血亏虚证<sup>[1]</sup>。由于 UC 病因不明、病程较长、病变程度轻重各异、癌变机会多、复发率高等问题, 已被 WHO 列为现代难治病之一。根据其症状特点, 推测其发病机制为湿热蕴结于肠胃, 因发生气血俱伤、内伤饮食导致湿热、气机壅阻、凝滞而发病。

中医药治疗 UC 以中医理论为基础, 临床治疗常用的中药材有黄连、白及、地榆、苦参、白头翁、黄柏、黄芪、甘草等, 其中使用清热药、补益药、止血药、理气药居多<sup>[40]</sup>, 符合该病的中医辨证论治之原理。现代药理学研究表明, 中药具有抗炎、保护黏膜、抑制免疫反应、调节结肠运动、改善机体内环境等多种作用, 与现代医学发病机制研究相符合。

3.2 保留灌肠治疗 UC 的优势与疗效分析 中药保留灌肠是中医外治法的一种, 亦是目前治疗 UC 的主要方法之一。该法具有独到的优越性: (1) 可使高浓度药物与病变部位直接接触, 改善局部血液循环, 促进溃疡愈合, 加速局部炎症消退; (2) 避免首过消除作用, 增加药物生物利用度; (3) 中药药效可靠, 药性温和且毒副作用小、治愈率高。

本研究共收集 36 项研究, 纳入 3110 例病人, meta 分析结果显示: 治疗组与对照组在总有效率、治疗后中医证候积分及内镜积分、复发率、ADRs 发生率等方面差异均具有统计学意义, 提示与常规西药治疗相比, 中药保留灌肠治疗可显著提高 UC 治疗总有效率, 有效修复肠道黏膜并改善相关症状, 同时有效降低 UC 的复发率, 减少 ADRs 发生率。

3.3 现有研究的局限性 (1) 本研究纳入的文献存在偏倚可能, 所有纳入的 36 项研究中, 仅有 7 项详细描述了随机方法, 所有研究均未描述分配隐匿方法, 部分研究未进行或未提及随访/失访, 缺乏脱落人数与原因说明, 所有研究均未对意向性分析情况进行描述。以上因素均造成较高的选择偏倚、实施偏倚和测量偏倚, 使纳入文献的质量普遍偏低。(2) 纳入研究共有 36 项, 但保留灌肠治疗的组方、剂量、具体给药措施和疗程各不相同, 其中详实记录治疗前后中医证候积分、内镜积分及复发率的研究数量偏少, 会导致研究结果有所偏移, 影响疗效分析。(3) 由于阴性结果的文章发表困难, 因此可能存在一定的发表偏倚。(4) 所有纳入的文献均为中文文献, 系统评价的证据强度与成果推广部分受限。

3.4 对今后研究的建议 综上所述, 与常规西药治疗相比较, 中药保留灌肠治疗 UC 具有更为显著的临床疗效与更高的安全性。但由于纳入文献质量参差不齐等多方因素, 本研究存在偏倚可能, 建议今后研究者应严格按照国际草药试验报告统一标准 (CONSORT) 声明的要求<sup>[41]</sup>, 开展符合规范的高质量、多中心、大样本的临床研究, 为中药保留灌肠治疗 UC 的临床推广提供科学依据。

### 【参考文献】

- [1] 中华中医药学会脾胃病分会. 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.  
Branch of Spleen and Stomach Diseases, China Association of Chinese Medicine. Expert consensus on diagnosis and treatment of ulcerative colitis by traditional Chinese medicine theory (2017) [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2017, 32 (8): 3585-3589. In Chinese.
- [2] 吴小玲, 何义波, 吴瑜梅. 柳氮磺吡啶片联合中药保留灌肠治疗溃疡性结肠炎的效果观察 [J]. 中国当代医药, 2015, 22 (26): 158-160.  
WU Xiaoling, HE Yibo, WU Yumei. Effect observation of sulfasalazine tablets combined with traditional Chinese medicine retention enema in the treatment of ulcerative colitis [J]. China Mod Med, 2015, 22 (26): 158-160. In Chinese with English abstract.
- [3] 付学源, 王真权. 近 5 年来中药灌肠治疗溃疡性结肠炎的研究

- 进展[J]. 现代中医药, 2012, 32(1): 85-90.  
FU Xueyuan, WANG Zhenquan. Advances in enema with Chinese materia medica in the treatment of ulcerative colitis in recent 5 years[J]. Mod Tradit Chin Med, 2012, 32(1): 85-90. In Chinese.
- [4] 章红. 健脾止泻方保留灌肠治疗慢性溃疡性结肠炎 38 例疗效观察[J]. 河北中医, 2006, 28(5): 336-337.  
ZHANG Hong. Clinical observation for 38 cases of chronic ulcerative colitis treated by Jianpizhixie prescription [J]. Hebei J Tradit Chin Med, 2006, 28(5): 336-337. In Chinese with English abstract.
- [5] 王幼立, 韩铁山. 愈肠散灌肠治疗溃疡性结肠炎 98 例[J]. 中医研究, 2009, 22(5): 27-28.  
WANG Youli, HAN Tieshan. 98 cases of ulcerative colitis treated by Yuchansan enema[J]. Tradit Chin Med Res, 2009, 22(5): 27-28. In Chinese.
- [6] 贾慧玲, 白国民. 三七阿胶汤保留灌肠治疗慢性非特异性溃疡性结肠炎 50 例临床观察[J]. 河北中医, 2009, 31(5): 666-667.  
JIA Huiling, BAI Guomin. Clinical observation on retention enema with Sanqiejiao decoction in the treatment of chronic nonspecific ulcerative colitis; 50 cases[J]. Hebei J Tradit Chin Med, 2009, 31(5): 666-667. In Chinese.
- [7] 张伦, 戈焰. 中药灌肠治疗溃疡性结肠炎 50 例临床观察[J]. 新中医, 2009, 41(8): 43-44.  
ZHANG Lun, GE Yan. Clinical observation on enema with Chinese materia medica in the treatment of ulcerative colitis; 50 cases[J]. J New Chin Med, 2009, 41(8): 43-44. In Chinese.
- [8] 应杰. 自拟中药治疗溃疡性结肠炎 41 例分析[J]. 中国现代医生, 2009, 47(14): 65, 71.  
YING Jie. Analysis of enema with self-made Chinese materia medica in treatment of ulcerative colitis; 41 cases[J]. China Mod Doct, 2009, 47(14): 65, 71. In Chinese.
- [9] 高国强. 四鲜汤保留灌肠治疗慢性溃疡性结肠炎 66 例[J]. 中国中医急症, 2010, 19(2): 313-314.  
GAO Guoqiang. Retention enema with Sixian decoction in the treatment of chronic ulcerative colitis; 66 cases[J]. J Emerg Tradit Chin Med, 2010, 19(2): 313-314. In Chinese.
- [10] 邓伟明. 云南白药保留灌肠治疗慢性溃疡性结肠炎的疗效观察[J]. 当代医学, 2010, 16(13): 56-57.  
DENG Weiming. Efficacy of retention enema with Yunnan Baiyao in the treatment of chronic ulcerative colitis[J]. Contemp Med, 2010, 16(13): 56-57. In Chinese.
- [11] 刘金华, 陈彦, 孙静. 结肠清保留灌肠治疗溃疡性结肠炎疗效观察[J]. 辽宁中医药大学学报, 2010, 12(1): 118-119.  
LIU Jinhua, CHEN Yan, SUN Jing. Observation of the curative effect of colon-soup retention-enema for the ulcerative colitis[J]. J Liaoning Univ Tradit Chin Med, 2010, 12(1): 118-119. In Chinese with English abstract.
- [12] 赵凤莉. 分期中药保留灌肠治疗溃疡性结肠炎临床观察[J]. 山西中医, 2011, 27(2): 16-17.  
ZHAO Fengli. Clinical observation on retention enema with Chinese materia medica by stages in the treatment of ulcerative colitis[J]. Shanxi J Tradit Chin Med, 2011, 27(2): 16-17. In Chinese.
- [13] 张永恒, 张艳, 卢乙众. 芪倍合剂治疗慢性溃疡性结肠炎的疗效观察[J]. 中成药, 2011, 33(4): 725-726.  
ZHANG Yongheng, ZHANG Yan, LU Yizhong. Efficacy of Qibei mixture in the treatment of chronic ulcerative colitis [J]. Chin Tradit Patent Med, 2011, 33(4): 725-726. In Chinese.
- [14] 张桂芳, 雒焕文. 运脾化湿汤保留灌肠治疗溃疡性结肠炎疗效观察[J]. 中国中医药信息杂志, 2011, 18(3): 74-75.  
ZHANG Guifang, LUO Huanwen. Efficacy of retention enema with Yunpihuashi decoction in the treatment of ulcerative colitis[J]. Chin J Inf Tradit Chin Med, 2011, 18(3): 74-75. In Chinese.
- [15] 张雷, 林艳, 蒋广华. 肠炎宁灌肠散治疗溃疡性结肠炎疗效观察[J]. 中国医院药学杂志, 2011, 31(12): 1009-1011.  
ZHANG Lei, LIN Yan, JIANG Guanghua. Therapeutic effect of Changyanning enema powder in treatment of ulcerative colitis[J]. Chin Hosp Pharm J, 2011, 31(12): 1009-1011. In Chinese with English abstract.
- [16] 刘剑, 郑军, 沙巴义丁·吐尔逊. 致康胶囊治疗溃疡性结肠炎 27 例疗效观察[J]. 新中医, 2011, 43(8): 24-25.  
LIU Jian, ZHENG Jun, Shabayiding · Tuerxun. Efficacy of Zhikang capsules in the treatment of ulcerative colitis; 27 cases[J]. J New Chin Med, 2011, 43(8): 24-25. In Chinese.
- [17] 赵翠丽, 张丽雯, 杨以超. 葛根芩连汤加白及灌肠治疗慢性溃疡性结肠炎急性发作 30 例[J]. 中医药导报, 2012, 18(7): 31-32.  
ZHAO Cuili, ZHANG Liwen, YANG Yichao. Enema with Gegenqinlian decoction and Bletilla in the treatment of acute attack of chronic ulcerative colitis; 30 cases[J]. Guid J Tradit Chin Med Pharm, 2012, 18(7): 31-32. In Chinese.
- [18] 郝佳, 杨云, 刘建平, 等. 中药保留灌肠治疗溃疡性结肠炎的临床观察[J]. 现代中医药, 2012, 32(2): 33-34.  
HAO Jia, YANG Yun, LIU Jianping, et al. Clinical observation on retention enema with Chinese materia medica in the treatment of ulcerative colitis [J]. Mod Tradit Chin Med, 2012, 32(2): 33-34. In Chinese.
- [19] 郭毅, 任伟涛. 自拟灌肠方治疗湿热内蕴型溃疡性结肠炎 60 例[J]. 中国中医药现代远程教育, 2012, 10(7): 156-157.  
GUO Yi, REN Weitao. Enema with self-made Chinese materia medica in the treatment of ulcerative colitis with internal dampness-heat accumulation syndrome type; 60 cases [J]. Chin Med Mod Distan Educ China, 2012, 10(7): 156-157. In Chinese.
- [20] 李小鹏, 郭德良. 白头翁汤加减灌肠治疗湿热内蕴型溃疡性结肠炎 78 例临床观察[J]. 中医药导报, 2012, 18(7): 49-50.  
LI Xiaopeng, GUO Deliang. Clinical observation on enema with modified Baitouwen decoction in the treatment of ulcerative colitis with internal dampness-heat accumulation syndrome type; 78 cases [J]. Guid J Tradit Chin Med Pharm, 2012, 18(7): 49-50. In Chinese.
- [21] 达南, 郑惠之. 中药保留灌肠治疗溃疡性结肠炎 30 例临床观察[J]. 中医临床研究, 2013, 5(1): 14-15.  
DA Nan, ZHENG Huizhi. Clinical observation on the treatment of 30 cases of ulcerative colitis with herbal retention-enema[J]. Clin J Chin Med, 2013, 5(1): 14-15. In Chinese.

- with English abstract.
- [22] 桂文,陈惠华. 连倍合剂保留灌肠治疗溃疡性结肠炎疗效观察[J]. 新中医, 2013, 45(10): 178-179.  
GUI Wen, CHEN Huihua. Efficacy observation on retention enema with Lianbei mixture in the treatment of ulcerative colitis[J]. J New Chin Med, 2013, 45(10): 178-179. In Chinese.
- [23] 陈莹璐,徐月. 解毒活血法治疗溃疡性结肠炎急性发作期临床观察[J]. 中国中医急症, 2014, 23(6): 1042-1043.  
CHEN Yinglu, XU Yue. Clinical curative effect of Jiedu huoxue method on ulcerative colitis with acute attack[J]. J Emerg Tradit Chin Med, 2014, 23(6): 1042-1043. In Chinese.
- [24] 陈卫东,李五生,成川华,等. 白头翁汤加减保留灌肠治疗溃疡性结肠炎临床观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2014, 23(1): 46-47.  
CHEN Weidong, LI Wusheng, CHENG Chuanhua, et al. Clinical observation on retention enema with modified Baitouweng decoction in the treatment of ulcerative colitis[J]. Mod J Integr Tradit Chin West Med, 2014, 23(1): 46-47. In Chinese.
- [25] 陈建科. 中药保留灌肠治疗溃疡性结肠炎临床研究[J]. 中医学报, 2015, 30(5): 731-733.  
CHEN Jianke. Clinical research on retention enema of traditional Chinese materia medica on serum levels of inflammatory factors in ulcerative colitis patients[J]. China J Chin Med, 2015, 30(5): 731-733. In Chinese with English abstract.
- [26] 金瑞放,陈仁聘,陈超,等. 锡类散灌肠治疗活动期溃疡性结肠炎临床疗效与安全性[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(22): 5196-5197, 5202.  
JIN Ruifang, CHEN Renpin, CHEN Chao, et al. Clinical efficacy and safety of Xileisan enema in treatment of active ulcerative colitis[J]. Chin J Nosocomiol, 2015, 25(22): 5196-5197, 5202. In Chinese with English abstract.
- [27] 戴高中,陈晨,范先靖,等. 白头翁汤加减灌肠方治疗左半结肠型急性期溃疡性结肠炎 17 例临床观察[J]. 中医杂志, 2015, 56(21): 1862-1866.  
DAI Gaozhong, CHEN Chen, FAN Xianjing, et al. Modified Pulsatilla decoction for enema treating acute stage of ulcerative colitis of left hemicolon type: a report of 17 cases[J]. J Tradit Chin Med, 2015, 56(21): 1862-1866. In Chinese with English abstract.
- [28] 林瑞芳. 分期中药保留灌肠治疗溃疡性结肠炎的临床疗效[J]. 现代诊断与治疗, 2015, 26(22): 5095-5096.  
LIN Ruifang. Clinical effect of retention enema with Chinese herbal medicine in treatment of ulcerative colitis[J]. Mod Diagn Treat, 2015, 26(22): 5095-5096. In Chinese with English abstract.
- [29] 刘敏. 药物保留灌肠治疗溃疡性结肠炎的临床研究[J]. 辽宁医学杂志, 2015, 29(2): 104-105.  
LIU Min. Clinical study on drug retention enema in the treatment of ulcerative colitis[J]. Med J Liaoning, 2015, 29(2): 104-105. In Chinese.
- [30] 于伟. 白头翁方合益肠液保留灌肠联合西药治疗溃疡性结肠炎随机平行对照研究[J]. 实用中医内科杂志, 2016, 30(11): 83-85.  
YU Wei. Pulsatilla decoction combined beneficial intestinal retention combined with western medicine in treatment of ulcerative colitis in a randomized controlled trial of enema[J]. J Pract Tradit Chin Intern Med, 2016, 30(11): 83-85. In Chinese with English abstract.
- [31] 李芳,黄甫,贾晓东,等. 珍珠固肠散保留灌肠治疗湿热内蕴型左半结肠溃疡性结肠炎临床疗效[J]. 世界华人消化杂志, 2016, 24(19): 3056-3059.  
LI Fang, HUANG Fu, JIA Xiaodong, et al. Therapeutic effects of retention enema with Zhenzhu Guchang powder in active dampness-heat type ulcerative colitis[J]. World Chin J Digestol, 2016, 24(19): 3056-3059. In Chinese with English abstract.
- [32] 安书卷,丁晓玲,胡改霞. 参苓白术散保留灌肠治疗脾肾阳虚型溃疡性结肠炎疗效观察[J]. 中医临床研究, 2016, 8(16): 21-23.  
AN Shujuan, DING Xiaoling, HU Gaixia. Observation of the effect on Pishen Yangxu type of ulcerative colitis by retention enema with Shenling Baizhu San[J]. Clin J Chin Med, 2016, 8(16): 21-23. In Chinese with English abstract.
- [33] 周押琴,张旭东,朱华,等. 白头翁加味汤治疗溃疡性结肠炎的疗效及安全性研究[J]. 药学与临床研究, 2016, 24(3): 234-237.  
ZHOU Yaqin, ZHANG Xudong, ZHU Hua, et al. Efficacy and safety study of compound *Pulsatilla chinensis* decoction in the treatment of ulcerative colitis[J]. Pharm Clin Res, 2016, 24(3): 234-237. In Chinese with English abstract.
- [34] 张春阳. 黄连煎剂对溃疡性结肠炎患者粪中性粒细胞衍生蛋白影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2017, 19(3): 184-186.  
ZHANG Chunyang. Effect of Huanglian decoction enema on neutrophil-derived proteins of ulcerative colitis patients[J]. J Liaoning Univ Tradit Chin Med, 2017, 19(3): 184-186. In Chinese with English abstract.
- [35] 张春阳. 白芍甘草煎剂灌肠治疗溃疡性结肠炎疗效观察[J]. 光明中医, 2017, 32(3): 370-372.  
ZHANG Chunyang. Clinical observation of the therapeutic effects of Baishao Gancao decoction retention-enema on ulcerative colitis[J]. Chin J Guangming Chin Med, 2017, 32(3): 370-372. In Chinese with English abstract.
- [36] 张润,王建民. 肠愈灌肠方保留灌肠治疗湿热内蕴型溃疡性结肠炎-直肠型[J]. 中医药临床杂志, 2017, 29(3): 397-399.  
ZHANG Run, WANG Jianmin. Changyu Guanchang decoction retention enema in the treatment of 20 patients with damp-heat syndrome of ulcerative colitis and rectal type[J]. Clin J Tradit Chin Med, 2017, 29(3): 397-399. In Chinese with English abstract.
- [37] 徐亚民. 白头翁汤与理中汤灌肠治疗溃疡性结肠炎 43 例[J]. 光明中医, 2016, 31(24): 3590-3591.  
XU Yamin. Baitouweng decoction and Lizhong decoction enema in the treatment of ulcerative colitis of 43 cases[J]. Chin J Guangming Chin Med, 2016, 31(24): 3590-3591. In Chinese with English abstract.
- [38] 徐亚民. 疏肝健脾活血方治疗慢性溃疡性结肠炎 53 例[J]. 光明中医, 2017, 32(1): 49-50.  
XU Yamin. Dispersing stagnated liver qi for strengthening spleen and promoting blood circulation prescription in treating ulcerative colitis of 53 cases[J]. Chin J Guangming Chin

- Med, 2017, 32(1):49-50. In Chinese with English abstract.
- [39] 刘锦红,蔡春江,李钰慧,等.自拟方灌肠治疗溃疡性结肠炎的临床观察[J].河北医药,2016,38(22):3476-3477,3481.  
LIU Jinhong, CAI Chunjiang, LI Yuhui, *et al.* Clinical observation on enema with self-made Chinese materia medica prescription in the treatment of ulcerative colitis[J]. Hebei Med J, 2016, 38(22):3476-3477, 3481. In Chinese.
- [40] 陈冠儒,张怡,郑育卿,等.近十年中药灌肠治疗溃疡性结肠炎文献分析[J].亚太传统医药,2017,13(6):61-63.  
CHEN Guanru, ZHANG Yi, ZHENG Yuqing, *et al.* Literature analysis of recent 10 years in the treatment of ulcerative colitis using herbal enema[J]. Asia-Pacific Tradit Med, 2017, 13(6):61-63. In Chinese with English abstract.
- [41] 费宇彤,刘建平.国际草药 CONSORT 声明及中药临床试验报告规范化问题思考[J].中国中药杂志,2008,33(1):89-94.  
FEI Yutong, LIU Jianping. Herbal CONSORT statement and standardization of reporting traditional Chinese drug trials [J]. China J Chin Mater Med, 2008, 33(1):89-94. In Chinese with English abstract.
- [收稿日期] 2018-01-19 [修回日期] 2018-09-10  
[本文编辑] 阳凌燕

(上接第 18 页)

改善冬凌草甲素的水溶性并提高生物利用度,近年来有关其制剂的研究包括制备成包合物、长循环脂质体、固态脂质纳米粒等剂型。在本研究中,结合冬凌草甲素易溶于氯仿、乙酸乙酯等有机溶剂的性质,利用生物可降解材料 PLGA 为载体材料,将冬凌草甲素及 PLGA 共同溶解在乙酸乙酯中作为油相,加入到含有稳定剂 PVA 的水溶液中,通过超声分散,能够形成包含药物及 PLGA 载体材料的小油滴,通过溶剂挥发,可以降低 PLGA 与冬凌草甲素的溶解度,以骨架型结构共同析出形成纳米粒。在制备 PLGA 纳米粒的前期工作中发现,PLGA 纳米粒的理化性质与 PLGA 的规格、药物与 PLGA 的比例、稳定剂 PVA 的浓度、超声时间与超声功率等有关系。PLGA 的分子量越大,越易形成纳米粒,但分子量越大,其降解速度越慢,如考虑发挥长效缓释作用可以选择分子量较大的 PLGA。当处方中 PLGA 的比例较高时,可以增加对药物的包封率,但相应地会影响载药量。而 PVA 除了作为乳化剂降低油水两相之间的表面张力,有利于形成乳剂之外,还可以分散在油滴之间,阻碍油滴与油滴之间的聚集,防止在溶解挥发过程中油滴相互合并而增大粒径。同时,在制备过程中超声功率越大、超声时间越长,能够为体系的乳化环节提供更大的机械能,可以使油滴分散得更细腻、更均匀,有利于减少纳米粒的粒径<sup>[6]</sup>。

大鼠体内药动学结果经 DAS 药动学软件分析,分别按照一室、二室及三室模型进行拟合,其中二室模型的 AIC 值最小,提示在该实验条件下,静脉注射冬凌草甲素 PLGA 纳米粒的药动学模型符合二房室模型,权重为  $1/C^2$  时拟合最好。其中冬凌草甲素的分布半衰期、消除半衰期分别为 2.115 和

69.315 h,表明以消除过程为主,同时消除半衰期接近 70 h,体现出冬凌草甲素 PLGA 纳米粒在体内具有较好的缓释特点。在以后的工作中需要进一步比较和评价冬凌草甲素 PLGA 纳米粒与普通冬凌草甲素制剂的特点及其抗肿瘤作用。

#### 【参考文献】

- [1] 徐懋琳,许雅妮,叶琳,等.冬凌草甲素靶向给药系统研究进展[J].中国现代应用药学,2014,31(8):1031-1036.  
XU Maolin, XU Yani, YE Lin, *et al.* Advances in oridonin targeted drug delivery system[J]. Chin J Mod Appl Pharm, 2014, 31(8):1031-1036. In Chinese with English abstract.
- [2] 齐琦,张配,李其响,等.冬凌草甲素诱导三阴乳腺癌 MDA-MB-231 细胞凋亡及对细胞内活性氧水平的影响[J].中国中药杂志,2017,42(12):2361-2365.  
QI Qi, ZHANG Pei, LI Qixiang, *et al.* Effect of oridonin on apoptosis and intracellular reactive oxygen species level in triple-negative breast cancer MDA-MB-231 cells[J]. Chin J Chin Mater Med, 2017, 42(12):2361-2365. In Chinese with English abstract.
- [3] Rathor S, Bhatt D C, Aamir S, *et al.* A comprehensive review on role of nanoparticles in therapeutic delivery of medicine[J]. Pharm Nanotechnol, 2017, 5(4):263-275.
- [4] Bala I, Hariharan S, Kumar M N. PLGA nanoparticles in drug delivery: the state of the art[J]. Crit Rev Ther Drug Carrier Syst, 2004, 21(5):387-422.
- [5] Choi J S, Cao J, Naeem M, *et al.* Size-controlled biodegradable nanoparticles: preparation and size-dependent cellular uptake and tumor cell growth inhibition[J]. Colloids Surf B Biointerfaces, 2014, 122:545-551.
- [6] Acharya S, Sahoo S K. PLGA nanoparticles containing various anticancer agents and tumour delivery by EPR effect[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2011, 63(3):170-183.
- [收稿日期] 2018-01-24 [修回日期] 2018-08-27  
[本文编辑] 阳凌燕