

美沙拉嗪联合丹参注射液治疗溃疡性结肠炎的疗效及对患者炎症因子与凝血指标的影响

邓文珺, 马颖才, 马丽莉

■背景资料

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 属于一种较为常见的肠道疾病, 发病机制尚未完全明确, 反复发作、病情迁延, 明显影响患者生活及正常工作。目前, UC 主要采用药物治疗, 方案较多, 但疗效有待进一步提高。

邓文珺, 马颖才, 马丽莉, 青海省人民医院消化内科 青海省西宁市 810001

邓文珺, 主治医师, 主要从事消化系统疾病的治疗研究。

作者贡献分布: 本课题由邓文珺设计; 研究过程由邓文珺与马颖才操作完成; 数据测定和分析由马丽莉完成; 论文写作由邓文珺完成。

通讯作者: 邓文珺, 主治医师, 810001, 青海省西宁市共和路2号, 青海省人民医院消化内科。sf197908@163.com
电话: 0971-8066122

收稿日期: 2015-09-25
修回日期: 2015-12-04
接受日期: 2015-12-14
在线出版日期: 2016-01-28

Mesalazine in combination with Danshen injection for treatment of ulcerative colitis: Curative efficacy and effect on inflammatory factors and coagulation parameters

Wen-Jun Deng, Ying-Cai Ma, Li-Li Ma

Wen-Jun Deng, Ying-Cai Ma, Li-Li Ma, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Qinghai Province, Xining 810001, Qinghai Province, China

Correspondence to: Wen-Jun Deng, Attending Physician, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Qinghai Province, 2 Gonghe Road, Xining 810001, Qinghai Province, China. abudu197701@163.com

Received: 2015-09-25
Revised: 2015-12-04
Accepted: 2015-12-14
Published online: 2016-01-28

■同行评议者

迟雁, 副教授, 北京大学第一医院
消化内科

Abstract

AIM: To investigate the clinical effects of mesalazine in combination with Danshen injection in the treatment of ulcerative colitis (UC) and its effects on inflammatory factors and coagulation parameters.

METHODS: One hundred cases of UC treated at our hospital from January 2013 to December 2014 were included and randomly divided into two groups equally. Besides conventional treatments, the control group was additionally given mesalazine, while the observation group was additionally given mesalazine in combination with Danshen injection. The curative efficacy, levels of inflammatory factors and coagulation parameters were compared. After 6-month follow-up, recurrence rates of UC between the two groups were compared. Adverse reactions were also observed and compared.

RESULTS: The total response rate of the observation group was statistically higher than that of the control group (94.5% vs 80.0%, $P < 0.05$). In comparison with the control group after treatment, tumor necrosis factor α (TNF- α), interleukin (IL)-6, and IL-8 in the observation group were statistically lower ($P < 0.05$ for all). As to coagulation parameters, in comparison with the control group after treatment, the observation group had statistically lower levels of plasma fibrinogen (FIB), platelet count (PLT) and higher level of mean platelet volume (MPV) ($P < 0.05$ for all). At the 6-month follow-up, the recurrence rate of UC in the observation group

was statistically lower than that in the control group (5.4% vs 20.0%, $P < 0.05$). During the treatment, incidence of adverse reactions in the observation group and the control group was 10.9% and 7.3%, respectively, with no statistical difference ($P > 0.05$).

CONCLUSION: Combined treatment of mesalazine and Danshen injection is effective for UC, which can significantly increase curative efficacy, alleviate inflammatory reaction, improve coagulation parameters and decrease recurrence rate with minor adverse reactions.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Mesalazine; Danshen injection; Ulcerative colitis; Inflammatory factors; Coagulation parameters

Deng WJ, Ma YC, Ma LL. Mesalazine in combination with Danshen injection for treatment of ulcerative colitis: Curative efficacy and effect on inflammatory factors and coagulation parameters. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(3): 462-466 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/462.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i3.462>

摘要

目的: 探讨美沙拉嗪联合丹参注射液治疗溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)疗效及对患者炎性因子与凝血指标的影响。

方法: 选取2013-01/2014-12于青海省人民医院接受治疗的110例UC患者作为研究对象,按照随机数字表法随机分为对照组55例和观察组55例。在常规治疗基础上,对照组给予美沙拉嗪治疗,观察组在对照组的基础上联合给予丹参注射液治疗。比较两组患者临床疗效、炎性因子及凝血指标。随访6 mo,比较组间UC复发率。并于治疗期间,观察患者不良反应的发生情况。

结果: 疗效评价结果显示,观察组治疗总有效率明显高于对照组(94.5% vs 80.0%)($P < 0.05$)。治疗后,与对照组相比,观察组炎性因子肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、白介素(interleukin, IL)-6、IL-8水平降低,凝血指标纤维蛋白原(plasma fibrinogen, FIB)、血小板(blood platelet, PLT)水平降低,血小板平均体积(mean platelet volume, MPV)水平升高(均 $P < 0.05$)。随访6 mo,观察组复发率明显

低于对照组(5.4% vs 20.0%)($P < 0.05$)。治疗期间,观察组和对照组不良反应发生率无显著差异(10.9% vs 7.3%, $P > 0.05$)。

结论: 美沙拉嗪联合丹参注射液治疗UC疗效可靠,能够明显提高临床疗效,减轻机体炎性反应,改善凝血指标,降低复发率,且不良反应轻微,值得临床推广使用。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 美沙拉嗪; 丹参注射液; 溃疡性结肠炎; 炎性因子; 凝血指标

核心提示: 本文通过前瞻性临床研究,探索了新治疗方案美沙拉嗪联合丹参注射液治疗溃疡性结肠炎(ulcerative colitis)的疗效及可能机制,结果表明该治疗方案疗效较好并且可靠。

邓文珺, 马颖才, 马莉莉. 美沙拉嗪联合丹参注射液治疗溃疡性结肠炎的疗效及对患者炎性因子与凝血指标的影响. *世界华人消化杂志* 2016; 24(3): 462-466 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/462.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i3.462>

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)属于一种炎症性肠病,发病机制尚未完全明确,多认为与感染、免疫、遗传等多方面因素有关^[1]。临床上,该疾病多表现为腹痛、腹泻、黏液脓血便,且反复发作、病情迁延,明显影响患者生活及正常工作^[2]。研究^[3]显示,炎症反应具有促进UC发生发展的作用。进一步的研究表明^[4],UC患者凝血指标存在异常,可以作为疾病病情判断及疗效评价指标。目前,UC主要采用药物治疗,方案较多,但疗效有待进一步提高,且关于药物对UC患者凝血指标影响的研究较少。本研究旨在探讨美沙拉嗪联合丹参注射液治疗UC疗效及对患者炎性因子与凝血指标的影响,以期UC的药物治疗提供一定参考依据。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2013-01/2014-12于青海省人民医院接受治疗的110例UC患者作为研究对象,按照随机数字表法随机分为对照组55例和观察组55例。入选标准: (1)符合UC的相关诊断标准^[5],并经电子结肠镜确诊; (2)排除克罗恩病、肠结

■ 研发前沿

寻找较好的UC治疗方案是肠道疾病的热点问题之一。近年来的研究发现,炎症反应和凝血指标异常均可能参与UC发生发展,而这些方面的改善则可能改善患者治疗效果,引起医学界广泛关注。

■ 相关报道

多项研究表明,UC患者血清促炎性因子水平和促凝血指标的降低可以使患者临床症状显著缓解,并且同患者预后密切相关。美沙拉嗪是一种5-氨基水杨酸制剂,可迅速缓解UC症状。丹参注射液具有改善循环、促进溃疡愈合的作用。

■创新盘点

目前关于美沙拉嗪联合丹参注射液治疗UC尚未见报道, 其作为新的治疗方案, 疗效与机制值得探索。另外, 尽管炎症反应与凝血异常与UC发生发展相关, 关于药物治疗对这些指标影响的报道却较少, 机制尚未阐明。

核、血液系统疾病、凝血功能异常、机体器官功能不全、药物应用禁忌、依从性差等患者。对照组男性患者23例, 女性患者32例, 年龄41-64岁, 平均57.6岁 \pm 7.5岁; 病程1.5-7.0年, 平均4.5 d \pm 1.3 d; 疾病严重程度: 轻度38例, 中度17例, Mayo评分7.4分 \pm 3.2分。观察组男性患者25例, 女性患者30例, 年龄43-63岁, 平均58.3岁 \pm 8.2岁; 病程1-7.5年, 平均4.8年 \pm 1.4年; 疾病严重程度: 轻度36例, 中度19例, Mayo评分7.8分 \pm 3.6分。对照组和观察组在一般资料方面比较差异无统计学意义(均 $P>0.05$), 具有可比性。本研究经本院伦理委员会批准, 患者及家属签署知情同意书。美沙拉嗪, 法国爱的发制药公司, 批准文号: H20100063; 丹参注射液, 正大天晴药业集团股份有限公司, 国药准字Z32021228。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 所有入选患者均给予清淡饮食、禁烟酒、维持水电解质、酸碱平衡等基础治疗措施。在此基础上, 对照组给予美沙拉嗪治疗, 给药方案: 1.0 g, 口服, 3/d; 观察组在对照组基础上联合应用丹参注射液治疗, 给药方案: 5%葡萄糖250 mL+丹参注射液20 mL, 静滴, 1/d。两组疗程均为4 wk。所有患者缓解期均给予柳氮磺胺吡啶维持治疗。

1.2.2 疗效评价及观察指标: 4 wk后, 进行疗效评价。痊愈: 治疗后患者腹痛、腹泻、黏液脓血便等临床症状完全消失, 复查结肠镜显示肠黏膜基本恢复正常; 好转: 治疗后患者上述临床症状明显缓解, 复查结肠镜显示肠黏膜病变较有明显改善; 无效: 治疗后患者临床症状及复查结肠镜无明显改善甚至进一步加重。其中痊愈和好转均为治疗有效。治疗前后, 采用ELISA法比较组间肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis α , TNF- α)、白介素6(interleukin-6, IL-6)、IL-8等炎症因子水平, 试剂盒均由南京森贝伽生物科技有限公司提供。全自动血凝分析仪测定比较纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)水平, 全自动血常规分析仪测定比较血小板(platelet, PLT)和平均血小板体积(mean platelet volume, MPV)水平。随访6 mo, 观察比较UC复发率。并于治疗期间, 观察组间不良反应发生情况。

统计学处理 采用统计学软件SPSS16.0对数据进行分析, 计量资料以mean \pm SD表示, 采

用 t 检验比较分析, 计数资料采用 χ^2 检验比较分析, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 治疗后, 观察组痊愈24例, 好转28例, 无效3例, 总有效率为94.5%, 对照组痊愈18例, 好转26例, 无效11例, 总有效率为80.0%。与对照组相比, 观察组总有效率显著提高, 差异具有统计学意义($\chi^2 = 5.24, P = 0.02$)。

2.2 两组炎症因子水平比较 治疗前, 两组患者炎症因子TNF- α 、IL-6、IL-8水平无明显差异(均 $P>0.05$)。治疗后, 两组上述炎症因子水平均有不同程度降低(均 $P<0.05$), 与对照组相比, 观察组治疗后TNF- α 、IL-6、IL-8水平明显降低, 差异具有统计学意义(均 $P<0.05$)(表1)。

2.3 两组凝血指标比较 治疗前, 两组患者凝血指标FIB、PLT、MPV比较无统计学差异(均 $P>0.05$)。治疗后, 对照组上述指标无明显改变(均 $P>0.05$), 而观察组上述指标明显改善(均 $P<0.05$)。与对照组相比, 观察组治疗后FIB、PLT水平降低, MPV水平升高, 差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$)(表2)。

2.4 复发率 随访6 mo, 对照组11例复发, 复发率为20.0%。观察组3例复发, 复发率为5.4%, 与对照组相比, 观察组复发率明显降低, 比较有统计学意义($\chi^2 = 5.24, P = 0.02$)。

2.5 不良反应 治疗期间, 观察组6例(10.9%)出现不良反应, 其中腹泻3例, 皮肤瘙痒1例, 腹痛2例; 对照组腹泻4例(7.3%)出现不良反应, 其中腹泻2例, 皮肤瘙痒1例, 腹痛1例。组间不良反应发生率比较无统计学意义($\chi^2 = 0.44, P = 0.51$)。不良反应轻微, 对症处理后均缓解, 药物安全性好。

3 讨论

UC是一种非特异性肠道炎性疾病, 其反复发作的腹痛、腹泻、黏液脓血便等临床症状明显困扰着患者的日常生活工作, 严重者会出现肠道出血、穿孔、中毒性巨结肠等并发症, 甚至有研究显示该疾病与结肠癌发病存在一定关系^[6,7]。因此, UC的及早治疗具有重要的临床意义。目前, 临床上常采用联合用药缓解症状、促进溃疡愈合, 方案较多, 但仍未攻克UC这一现代难治性疾病。

■应用要点

美沙拉嗪联合丹参注射液治疗UC不但疗效可靠, 还可以在在一定程度上减轻机体炎症反应, 改善凝血指标, 降低复发率, 且不良反应轻微, 值得临床上进一步推广应用。

表 1 两组炎症因子水平比较 ($n = 55$, mean \pm SD, ng/mL)

分组	时间	TNF- α	IL-6	IL-8
对照组	治疗前	224.55 \pm 25.74	171.56 \pm 15.43	1.13 \pm 0.32
	治疗后	184.91 \pm 23.83 ^a	123.87 \pm 12.13 ^a	0.71 \pm 0.22 ^a
观察组	治疗前	225.12 \pm 26.25	172.36 \pm 16.22	1.20 \pm 0.42
	治疗后	125.52 \pm 20.38 ^{ac}	97.58 \pm 10.41 ^{ac}	0.31 \pm 0.13 ^{ac}

^a $P < 0.05$ vs 治疗前; ^c $P < 0.05$ vs 对照组. TNF- α : 肿瘤坏死因子 α ; IL: 白介素.

表 2 两组凝血指标比较 ($n = 55$, mean \pm SD)

分组	时间	FIB(g/L)	PLT($\times 10^9$ /L)	MPV(fl)
对照组	治疗前	3.61 \pm 1.12	223.54 \pm 97.66	7.02 \pm 0.41
	治疗后	3.43 \pm 0.72	218.62 \pm 95.14	7.15 \pm 0.63
观察组	治疗前	3.72 \pm 0.90	226.81 \pm 90.42	7.11 \pm 0.42
	治疗后	2.50 \pm 0.33 ^{ac}	182.73 \pm 88.25 ^{ac}	9.95 \pm 0.53 ^{ac}

^a $P < 0.05$ vs 观察治疗前; ^c $P < 0.05$ vs 对照组治疗后. FIB: 纤维蛋白原; PLT: 血小板; MPV: 平均血小板体积.

美沙拉嗪是临床上常用于UC治疗的一种5-氨基水杨酸制剂,在迅速缓解UC临床症状、促进溃疡愈合方面疗效确切^[8].丹参注射液的主要成分为丹参,具有改善微循环、清除氧自由基、促进溃疡愈合等多种作用^[9].刘超^[10]研究显示,丹参注射液能够缓解UC患者临床症状,且能有效改善结肠黏膜病变.但目前关于美沙拉嗪联合丹参注射液治疗UC的研究较少.本研究中,与单一应用美沙拉嗪组相比,联合应用丹参注射液组的治疗总有效率显著提高,复发率明显降低,表明丹参注射液能够增强UC治疗疗效,并有效减少疾病复发.

研究^[11]表明,炎症反应在促进UC发生发展中发挥重要作用,多种促炎因子参与了结肠黏膜损伤过程,导致溃疡的发生.其中,TNF- α 、IL-6、IL-8等促炎因子水平在UC患者中明显升高,导致肠道炎症反应,并损伤肠道黏膜而引起溃疡病变^[12].同时,霍红等^[13]、陆明琳等^[14]的研究显示,UC患者存在血液高凝状态,发生血栓的风险增加,从而加重肠道黏膜溃疡,并能够进一步加重炎症反应,不利于疾病治疗及预后.与血栓形成相关的凝血指标中,FIB、PLT、MPV等指标容易检测,临床上常用.与健康人群相比,UC患者FIB、

PLT水平显著增高,MPV水平明显下降,均表明患者存在血液高凝状态,血栓形成相关凝血指标异常^[15].因此,减轻机体炎症反应,改善凝血指标是UC治疗的重要环节.本研究中,与单用美沙拉嗪组相比,联合应用丹参注射液组治疗后炎症因子TNF- α 、IL-6、IL-8水平降低,凝血指标FIB、PLT水平降低,MPV水平升高,比较均具有统计学差异,结果表明丹参注射液能够减轻UC患者的炎症反应,并改善凝血指标,这可能是该联合方案提高UC治疗疗效,减少疾病复发的重要作用机制.分析原因,一方面,丹参能够抑制白细胞趋化性,清除抑制中性粒细胞产生的氧自由基,从而稳定细胞膜,减轻炎症反应^[16];另一方面,丹参具有活血化瘀、抑制血小板聚集、降低血液黏稠度等作用,从而改善凝血指标,纠正高凝状态,从多个方面促进溃疡愈合,改善临床症状^[10].

总之,美沙拉嗪联合丹参注射液治疗UC疗效可靠,能够明显提高临床疗效,减轻机体炎症反应,改善凝血指标,降低复发率,且不良反应轻微,值得临床应用.

4 参考文献

- 1 Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, Márquez JR, Scott BB, Flint L, van Hoogstraten HJ, Chen AC,

■名词解释

溃疡性结肠炎:是一种非特异性肠道炎症性疾病,其反复发作的腹痛、腹泻、黏液脓血便等临床症状明显困扰着患者的日常生活工作,严重者会出现肠道出血、穿孔、中毒性巨结肠等并发症,甚至有研究显示该疾病与结肠癌发病存在一定关系.

■同行评价

本文立意新颖, 课题设计合理, 文章撰写条理清楚、有理有据, 为溃疡性结肠炎的治疗提供了较为可靠的新治疗方案, 在临床上具有一定价值, 值得推广应用。

- 1 Zheng H, Danese S, Rutgeerts P. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014; 146: 392-400.e3 [PMID: 24512909]
- 2 Han J, Wang J, Wang JH. Effects of jianpi herbal suppository on hemorheology and CD62p in patients with ulcerative colitis. *J Tradit Chin Med* 2014; 34: 155-158 [PMID: 24783925 DOI: 10.1016/S0254-6272(14)60070-4]
- 3 林燕. 解毒化瘀中药灌肠对溃疡性结肠炎活动期及缓解期炎症反应的影响. *中国中西医结合消化杂志* 2014; 22: 61-64
- 4 潘庚, 朱桢. 改良康复新液保留灌肠治疗溃疡性结肠炎疗效及对血清凝血指标的影响. *河北医药* 2012; 34: 1623-1625
- 5 胡品津. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012年·广州)解读. 2012中国消化系统疾病学术大会论文集, 2012: 89-89
- 6 程华, 李雪梅, 杨爱萍, 黎兆艳, 何孝燕, 陈健. 美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎的临床疗效及对ESR, PLT, D-二聚体影响的多中心研究. *中国生化药物杂志* 2014; 34: 134-136,139
- 7 张永锋, 郭长军, 谭永港, 杨敏, 陈曼茵. 溃疡性结肠炎相关性结肠癌差异表达的miRNA的筛选研究. *中国中西医结合消化杂志* 2014; 22: 65-68
- 8 谭悦, 杨俊, 郑长青. 美沙拉嗪口服联合灌肠治疗溃疡性结肠炎的疗效评价. *实用药物与临床* 2012; 15: 344-346
- 9 蒋劲松, 曹火留. 丹参联合柳氮磺胺吡啶治疗溃疡性结肠炎的系统评价. *河南中医* 2015; 35: 334-337
- 10 刘超. 丹参注射液联合双歧三联活菌佐治溃疡性结肠炎36例. *中国药业* 2013; 22: 97
- 11 王承党, 郭晓雄. 溃疡性结肠炎缓解期的肠道黏膜低度炎症反应及其意义. *国际消化病杂志* 2014; 34: 3-5
- 12 王艳萍, 姬林松, 倪猛, 樊宏伟. 不同严重程度溃疡性结肠炎患者血清TNF- α 、IL-6及IL-8的表达及意义. *中国老年学杂志* 2015; 35: 3940-3941
- 13 霍红, 李艳梅, 王灿, 郝丽君, 王立新, 信朝霞, 吴贵恺, 刘国祥, 司雁菱. 低分子肝素治疗溃疡性结肠炎高凝状态的效果. *广东医学* 2014; 35: 2209-2210
- 14 陆琳琳, 沈洪, 朱庆平, 张露. 清肠化湿方治疗溃疡性结肠炎的临床疗效及对ESR, PLT, D-二聚体的影响. *中国实验方剂学杂志* 2014; 20: 199-202
- 15 巩俊卿, 鄢春风, 张立生. 口服美沙拉嗪联合康复新液灌肠治疗溃疡性结肠炎的疗效及其对凝血指标的影响. *武警医学* 2015; 26: 440-443
- 16 Teixeira LG, Leonel AJ, Aguilar EC, Batista NV, Alves AC, Coimbra CC, Ferreira AV, de Faria AM, Cara DC, Alvarez Leite JI. The combination of high-fat diet-induced obesity and chronic ulcerative colitis reciprocally exacerbates adipose tissue and colon inflammation. *Lipids Health Dis* 2011; 10: 204 [PMID: 22073943 DOI: 10.1186/1476-511X-10-204]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

