

经内镜肠道植管术联合美沙拉秦灌肠治疗溃疡性结肠炎的应用研究^{*}

葛巍¹ 范建先² 杨苏琴¹ 谢昌营^{1#}

(1 江西中医药大学附属医院 南昌 330006; 2 江西省抚州市南城县人民医院 南城 344700)

摘要:目的:观察经内镜肠道植管术(TET)联合美沙拉秦(5-ASA)灌肠治疗广泛结肠型轻中度溃疡性结肠炎(UC)的临床疗效及安全性。方法:选取 2019 年 1 月~2020 年 10 月在江西中医药大学附属医院就诊的广泛结肠型轻中度 UC 患者 58 例,采用随机数字表法分为两组,最终观察组 27 例、对照组 28 例纳入研究。两组均给予相同剂量 5-ASA 治疗(口服+灌肠),观察组行 TET 联合 5-ASA 保留灌肠,对照组采用 5-ASA 灌肠液经肛保留灌肠,观察期为 7 d。对比两组治疗前后改良 Mayo 评分,血沉(ESR)和 C 反应蛋白(CRP)水平,肠道保留时间、不良反应发生率及满意度。结果:治疗第 7 天,两组改良 Mayo 评分,ESR 和 CRP 水平均较治疗前 1 d 明显降低($P<0.05$),且观察组改良 Mayo 评分,ESR 和 CRP 水平改善均优于对照组($P<0.05$)。相比对照组,观察组肠道保留时间延长($P<0.05$)。结论:TET 是提升广泛结肠型轻中度 UC 药物均疗效的有效措施,具有可行、安全、有效等特点。

关键词:溃疡性结肠炎;经内镜肠道植管术;美沙拉秦;保留灌肠

Application of Transendoscopic Enteral Tubing Combined with Mesalazine Enema in the Treatment of Ulcerative Colitis^{*}

GE Wei¹, FAN Jian-xian², YANG Su-qin¹, XIE Chang-ying^{1#}

(1 Affiliated Hospital of Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330006;

2 Fuzhou Nancheng People's Hospital of Jiangxi Province, Nanchang 344700)

Abstract: Objective: To observe the clinical efficacy and safety of transendoscopic enteral tubing (TET) combined with mesalazine (5-ASA) enema in the treatment of extensive colonic mild to moderate ulcerative colitis (UC). Methods: 58 Patients with extensive colonic mild to moderate UC treated in the affiliated hospital of Jiangxi university of traditional chinese medicine from January 2019 to October 2020 were divided into two groups according to the random number table method, 27 cases in the observation group and 28 cases in the control group were included studies. Both groups were given the same dose of 5-ASA (oral plus enema). The observation group was treated with TET combined with 5-ASA retention enema, and the control group was treated with 5-ASA enema solution anal retention enema. The observation period was 7 days. The modified Mayo score, erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP) levels, intestinal retention time, incidence of adverse reactions and satisfaction were compared between the two groups before and after treatment. Results: After 7 days of treatment, the modified Mayo score, ESR and CRP levels of the two groups were significantly lower than those of the 1 day before treatment ($P<0.05$), and the modified Mayo score, ESR and CRP levels in the observation group were better than those in the control group ($P<0.05$). Compared with the control group, the intestinal retention time of the observation group was longer ($P<0.05$). Conclusion: TET is an effective measure to improve the efficacy of extensive colonic mild to moderate UC drugs. It has the characteristics of feasibility, safety and effectiveness.

Key words: Ulcerative colitis; Transendoscopic enteral tubing; Mesalazine; Retention enema

中图分类号: R574.62

文献标识码: B

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2021.17.002

溃疡性结肠炎(Ulcerative Colitis, UC)是发生于结肠黏膜层及黏膜下层的慢性非特异性肠道炎症,其病变区域多累及远段结肠、直肠,也可逆行向近段发展,甚至累及全结肠。《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018 年·北京)》^[1]指出,5-氨基水杨酸(5-ASA)制剂是轻中度 UC 诱导并维持临床缓解的一线药物。尽管如此,口服类 5-ASA 制剂存在小肠过早释药和结肠靶向性差等缺点,难以满足结肠黏膜药物浓度,这成为影响 5-ASA 药效的重要原因^[2-3]。因此,精准结肠靶向技术对提高 5-ASA 药效至关重要。研究探讨采用内镜下肠道植管术

(Transendoscopic Enteral Tubing, TET)联合 5-ASA 保留灌肠治疗广泛结肠型轻中度 UC 的疗效。现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 1 月~2020 年 10 月在江西中医药大学附属医院就诊的 58 例广泛结肠型轻中度 UC 患者作为研究对象,其中男 36 例,女 22 例;平均年龄(47.90±12.59)岁。纳入标准:符合《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018 年·北京)》中 UC 的诊断标准;依据 UC 病变范围的蒙特利尔分型属广泛结肠型(广泛病变累及脾曲以近乃

^{*} 基金项目:江西省卫生健康委科技计划项目(编号:20195530);

江西省中医药科技项目(编号:2019A281)

通信作者:谢昌营, E-mail: xcyxcy85091@126.com

至全结肠,E3);依据改良 Truelove 和 Witts 疾病严重程度分型属活动期轻中度;年龄 18~70 岁;患者及家属知情,签署知情同意书。排除标准:活动期症状严重,5-ASA 被认为无法诱导缓解者;评估存在操作风险和不宜植管者;钛夹固定区域存在大量假息肉或严重溃疡者;近 3 个月内使用过氨基水杨酸制剂、生物制剂、免疫抑制剂及激素等药物者;存在结肠肿瘤、肠结核等疾病者;合并中毒型巨结肠、肠梗阻及肠道自发性出血等严重并发症者;伴有严重基础疾病、凝血功能异常及恶病体质者;行为举止不受控制者。将 58 例患者采用随机数字表法分为观察组 29 例和对照组 29 例,其中观察组 2 例因 TET 植管时间小于 7 d 退出研究,对照组 1 例因肠道保留时间小于 60 min 退出研究,最终观察组 27 例和对照组 28 例纳入研究。本研究经江西中医药大学附属医院医学伦理委员会审批。

1.2 治疗方法 两组患者均常规予以美沙拉秦缓释颗粒(国药准字 H20143164)口服,1 g/次,3 次/d。观察组采用经内镜结肠植管术(TET 管由南京法迈特科技公司提供)联合 5-ASA 保留灌肠,行 TET 植管后取右侧卧位,用 50 ml 注射器将美沙拉秦灌肠液(国药准字 H20150127)稀释液(美沙拉秦灌肠液 30 ml+生理盐水 70 ml)注入肠道中,注入温度为 37~39℃,推注速度不低于 50 ml/min,1 次/d,同时视具体情况灵活变换体位,如病变以降结肠为主,体位宜选用左侧卧位;若以乙状结肠或横结肠为主,宜选用俯卧位;若腹泻与肛门失禁时,应采取臀高头低体位。对照组采用自备灌肠器经肛将美沙拉秦灌肠液 30 ml 从肛门注入,注入温度为 37~39℃,1 次/d。两组灌肠结束后嘱患者肠道保留时间不少于 60 min,并密切观察患者生命体征。TET 操作:常规行全结肠检查与评估,并停留于回盲部;将装有导丝的

TET 管由内镜钳道插入至回盲部;直视状态下边退肠镜边送入 TET 管至完全退出肠镜,确保 TET 管前端留在回盲部;再次行肠镜至回盲部,在直视状态下用钛夹将 TET 管固定线固定于肠道皱襞上,第一站用钛夹 2 枚,退镜过程中视情况再行第 2、3 站钛夹固定(夹持区域避开重度糜烂、溃疡或假息肉,夹持方向避免与肠壁斜面相交);退镜结束后去除导丝,稍稍外拔 TET 管以减少弯曲度,剪去多余 TET 管并连接单向阀,胶布固定肛门左侧臀部皮肤。

1.3 观察指标 以往文献记载 TET 中位滞留时间为 8.5 d(IQR7~11)^[4],因而本研究起始时间为 TET 当日,终止时间为治疗第 7 天。(1)记录两组在观察期内肠道保留时间和不良反应发生率。(2)临床症状:记录两组治疗前 1 d 和治疗第 7 天(24 h)内排便次数及便血情况,具体参照改良 Mayo 评分。见表 1。(3)炎症指标:记录两组治疗前 1 d 和治疗第 7 天的红细胞沉降率(ESR)和 C 反应蛋白(CRP)水平。

表 1 改良 Mayo 评分				
项目	0 分	1 分	2 分	3 分
排便次数 [△]	排便次数正常	比正常排便次数增加 1~2 次/d	比正常排便次数增加 3~4 次/d	比正常排便次数增加 5 次/d 或以上
便血 [▲]	未见出血	不到一半时间内出现便中混血	大部分时间内为便中混血	一直存在出血

注:△,每位受试者作为自身对照,从而评价排便次数的异常程度;▲,每日出血评分代表 1 d 中最严重出血情况。

1.4 统计学方法 采用 SPSS19.0 软件处理数据。计数资料以%表示,采用 χ^2 检验;计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,行 t 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效比较 治疗第 7 天,两组改良 Mayo 评分,ESR 和 CRP 水平均较治疗前 1 d 明显降低($P<0.05$),且观察组改良 Mayo 评分,ESR 和 CRP 水平改善均明显优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组治疗前后改良 Mayo 评分,ESR、CRP 水平比较($\bar{x} \pm s$)							
组别	n	治疗前 1 d			治疗第 7 天		
		Mayo 评分(分)	ESR(mm/h)	CRP(mg/L)	Mayo 评分(分)	ESR(mm/h)	CRP(mg/L)
观察组	27	1.56± 0.64	29.30± 4.73	30.01± 7.92	0.70± 0.54 ^{△#}	18.15± 7.70 ^{△#}	17.85± 6.85 ^{△#}
对照组	28	1.61± 0.74	27.79± 8.07	29.87± 5.28	1.04± 0.43 [#]	22.04± 3.89 [#]	22.19± 4.85 [#]

注:与对照组比较,△ $P<0.05$,▲ $P<0.01$;与治疗前 1 d 比较,[#] $P<0.01$ 。

2.2 两组肠道保留时间和不良反应发生率比较 观察组肠道保留时间明显长于对照组($P<0.05$)。观察组 27 例 TET 过程顺利,无不适反应,植管时间均大于 7 d,给药过程中亦无明显不适感;对照组 28 例肠道保留时间均超过 60 min,其中有 3 例存在明显肛门坠胀及便意感,但无须处理自行缓解。两组不

良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

表 3 两组肠道保留时间和不良反应发生率比较($\bar{x} \pm s$)			
组别	n	肠道保留时间(h)	不良反应发生率(%)
观察组	27	7.69± 2.18*	0.00
对照组	28	3.93± 1.65	10.71

注:与对照组比较,* $P<0.05$ 。

3 讨论

目前临床使用氨基水杨酸类制剂诱导 UC 缓解失败或不耐受时,往往选择升级阶梯的药物治疗方案^[9]。糖皮质激素和免疫抑制剂均属于全身性免疫抑制的药物,对 UC 诱导缓解具有积极的治疗效果,但长期使用会增加机会性感染发生率和肿瘤发生风险,甚至死亡^[6]。而抗-TNF 生物制剂也因失应答率高、副作用大及高额的治疗费用等因素被有限应用^[7]。因而,5-ASA 仍然被推荐为活动期轻中度 UC 的一线用药。研究发现 5-ASA 在结肠病变部位易被细菌释放酶所催化分解,明显地抑制黏膜炎症反应,尤其对肠壁结缔组织炎症效果显著^[8],这也提示精确提高结肠病变部位的 5-ASA 药物浓度是提升 UC 缓解率的有效措施。

目前改进的 pH 依赖型、时间控释型、菌群触发型、多机制结合型、压力控释型、生物黏附型等新型 5-ASA 制剂受到胃肠触发因子干扰、载药材料不稳定、药用辅料安全不确定性,以及进食方式、胃肠蠕动和胃肠环境等因素的影响,造成了美沙拉秦生物利用度低和结肠靶向效果差的现状^[9]。

传统灌肠疗法主要存在以下优势^[10]:一是药物直接被结直肠黏膜吸收进入体内循环,避免胃肠消化液和消化酶对药物的影响和破坏作用,提高药物生物利用度;二是避免药物代谢的首关消除效应,减少药物对肝脏的毒副作用;三是药物直接长时间作用结直肠病变部位,提升局部药物浓度。黄河等^[11]研究对比美沙拉秦的两种 UC 给药途径发现,口服+灌肠组的 Baron 内镜评分、DAI 指数及炎症细胞因子水平等改善情况显著优于口服组。保留灌肠给药途径被列为远端结肠及直肠疾病的最优治疗方案^[12]。然而相比于传统的保留灌肠,通过改良灌肠器具、垫高臀部、保持恒定的温度和滴速,增加插入深度等改良方式可显著延长药物在肠道保留时间,同时明显提高左半结肠、直肠型 UC 的疗效^[13-14]。

一项结肠 TET 技术应用于 FMT 的前瞻性研究结果表明,TET 是一种可行、实用、安全的结肠靶向给药技术,且患者满意度高。在本研究中,相比对照组,观察组肠道保留时间延长;治疗第 7 天,两组改良 Mayo 评分,ESR、CRP 水平均较治疗前 1 d 明显降低,且观察组改良 Mayo 评分,ESR、CRP 水平改善均优于对照组,表明 TET 联合 5-ASA 保留灌肠能够有效改善广泛结肠型轻中度 UC 的临床症状,且在降低 ESR 和 CRP 方面优于单纯 5-ASA 保留灌肠。分析原因考虑为 TET 可通过增强对全结肠病

变的靶向治疗,延长肠道保留时间,提高局部药物浓度,提升 5-ASA 生物利用度,进而缓解肠道炎症。

综上所述,TET 技术是提升广泛结肠型轻中度 UC 药物疗效的有效措施,具有可行、安全、有效等特点,但如何延长植管时间尚待解决。对此有几点建议:(1)TET 操作时,宜选用多枚大尺寸钛夹固定 TET,前两站固定部位应选择升结肠区域,钳夹方向应垂直于结肠瓣;(2)植管期间宜采用流质或半流质饮食,减少有渣食物的摄入,必要时给予药物控制排便。

参考文献

[1]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.

[2]Wó jcik-Pastuszka D,Potempa A,Musiał W.Bipolymeric Pectin Millibeads Doped with Functional Polymers as Matrices for the Controlled and Targeted Release of Mesalazine [J].Molecules, 2020,25(23):5711.

[3]Karkossa F,Klein S.A Biopredictive In Vitro Comparison of Oral Locally Acting Mesalazine Formulations by a Novel Dissolution Model for Assessing Intraluminal Drug Release in Individual Subjects[J].J Pharm Sci,2018,107(6):1680-1689.

[4]Zhang T,Long C,Cui B,et al.Colonic transendoscopic tube-delivered enteral therapy (with video):a prospective study [J].BMC Gastroenterol,2020,20(1):135.

[5]Pané s J,Alfaro I.New treatment strategies for ulcerative colitis[J]. Expert Rev Clin Immunol,2017,13(10):963-973.

[6]Zabana Y,Rodríguez L,Lobatón T,et al.Relevant Infections in Inflammatory Bowel Disease,and Their Relationship With Immunosuppressive Therapy and Their Effects on Disease Mortality [J].J Crohns Colitis,2019,13(7):828-837.

[7]Farrell RJ.Biologics beyond Anti-TNF Agents for Ulcerative Colitis-Efficacy,Safety,and Cost [J].N Engl J Med,2019,381 (13): 1279-1281.

[8]Le Berre C,Roda G,Nedeljkovic Protic M,et al.Modern use of 5-aminosalicylic acid compounds for ulcerative colitis [J].Expert Opin Biol Ther,2020,20(4):363-378.

[9]赵亚绘,张赫然,王彦竹,等.美沙拉秦结肠靶向制剂研究进展[J].中国新药杂志,2015,24(12):1387-1392.

[10]隋楠,曹军,田振国.两种中药保留灌肠技术治疗溃疡性结肠炎的 疗效观察[J].中医药导报,2019,25(6):98-101.

[11]黄河,张阳,刘柱成,等.美沙拉秦口服联合灌肠治疗高龄活动期溃 疡性左半结肠炎的疗效[J].实用医学杂志,2020,36(3):365-368.

[12]中华中医药学会肿瘤分会.放射性直肠炎(肠癖)中医诊疗专家共 识(2017 版)[J].中医杂志,2018,59(8):717-720.

[13]李伟,阎慧,孟宪静,等.舒适护理干预在保留灌肠法治疗溃疡性结 肠炎患者中的应用[J].实用临床医药杂志,2016,20(10):181-182.

[14]郑志伟,范慧玲.不同保留灌肠法治疗溃疡性结肠炎的效果研究 [J].中医临床研究,2016,8(10):125-126.

(收稿日期: 2021-03-19)