

● 诊疗经验 ●

探究美沙拉嗪双途径给药治疗轻中度溃疡性结肠炎患者的临床疗效

孟利军

(新乡医学院第一附属医院 河南卫辉 453100)

摘要:目的:探究美沙拉嗪双途径给药治疗轻中度溃疡性结肠炎患者的临床疗效。方法:选取 2019 年 1 月至 2020 年 1 月收治的 94 例轻中度溃疡性结肠炎患者,按照随机数字表法分为观察组和对照组各 47 例。两组均给予常规治疗,对照组采用美沙拉嗪肠溶片治疗,观察组采用美沙拉嗪肠溶片+美沙拉嗪灌肠液治疗。比较两组临床疗效,治疗前后内镜评分、疾病活动指数评分及血清肿瘤坏死因子(Tumor Necrosis Factor, TNF)- α 、C 反应蛋白(C-Reactive Protein, CRP)、白细胞介素-1(Interleukin-1, IL-1)、血清 CC 趋化因子配体 11(CC Chemokine Receptor 11, CCL11)、肠黏膜受体型蛋白酪氨酸磷酸酶 O(PTPRO)表达水平。结果:观察组治疗总有效率 91.49% 高于对照组的 76.60% ($P<0.05$);两组治疗后内镜评分、疾病活动指数评分均较治疗前降低,且观察组低于对照组($P<0.05$);两组治疗后 TNF- α 、CRP 及 IL-1 水平均较治疗前降低,且观察组低于对照组($P<0.05$)。两组治疗后 CCL11 及 PTPRO 表达水平均较治疗前降低,且观察组低于对照组($P<0.05$)。结论:轻中度溃疡性结肠炎患者采用美沙拉嗪双途径给药的治疗效果显著,可有效降低内镜评分、疾病活动指数评分,缓解炎症反应。

关键词:溃疡性结肠炎;轻中度;美沙拉嗪;双途径

中图分类号:R574.62

文献标识码:B

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2022.03.024

溃疡性结肠炎是消化内科常见多发病,是发生于直肠和结肠黏膜及黏膜下层的慢性非特异性炎症疾病,临床多表现为黏液脓血便、间断性腹泻、腹痛等,具有病程漫长、易反复等特点,多发于 20~49 岁青壮年^[1-2]。根据目前临床医学的发展来看,对于该病症的具体病因诊断尚未探究明确,现今认为主要与环境、遗传以及个人免疫差异相关。该症是一种肠道严重失衡情况,在发生溃疡后,还会引发持续性炎症反应,使肠道屏障功能受损。该病的主要临床治疗手段为手术治疗和药物干预治疗。其中手术采取切除结肠的方法,可根治溃疡性结肠炎,但多数患者不能接受,因此临床多以药物治疗为主,美沙拉嗪为治疗常用药物,可有效缓解肠壁炎症,改善患者腹痛、腹泻等症状。有研究显示,口服用药药物利用率低,效果欠佳^[3]。大多数药物治疗均仅能够作用于直肠远端及乙状结肠远端的病变部位,无法直接作用于近端病变病灶处。因此,选择合理高效的用药方法,对提高治疗效果、药物利用率有重要意义。本研究选取我院 94 例轻中度溃疡性结肠炎患者作为研究对象,旨在探究美沙拉嗪双途径给药的治疗效果。现报

道如下:

1 资料和方法

1.1 一般资料 选取我院收治的 94 例轻中度溃疡性结肠炎患者(收治时间为 2019 年 1 月至 2020 年 1 月),按照随机数字表法分为观察组和对照组各 47 例。观察组女 23 例,男 24 例;年龄 24~72 岁,平均(48.68 $\pm$ 5.97)岁;病程 5 个月~8 年,平均(4.21 $\pm$ 1.58)年;轻度 27 例,中度 20 例。对照组女 22 例,男 25 例;年龄 22~70 岁,平均(47.98 $\pm$ 6.02)岁;病程 6 个月~9 年,平均(4.97 $\pm$ 1.64)年;轻度 28 例,中度 19 例。两组年龄、病程、病情程度、性别等一般资料均衡可比($P>0.05$)。本研究经我院伦理委员会批准同意(批准号:EC-021-160)。

1.2 选取标准 (1)纳入标准:均符合《溃疡性结肠炎中西医结合诊疗共识意见(2017 年)》^[4]诊断标准;均为轻中度;知情本研究,签署同意书。(2)排除标准:合并心、肾、肝功能异常;对本研究涉及药物过敏;哺乳或妊娠期。

1.3 治疗方法 两组均接受补充蛋白质、补钾、控制饮食等基础治疗。对照组采用美沙拉嗪肠溶片(国

药准字 H19980148) 治疗,口服,1 g/ 次,1 次 /d,连续用药 7 d。观察组采用美沙拉嗪肠溶片 + 美沙拉秦灌肠液(注册证号 H20150127) 治疗,美沙拉嗪肠溶片用法与对照组相同,用药剂量减半;美沙拉秦灌肠液,2 g/ 次,1 次 /d,睡前从肛门灌进大肠,连续用药 7 d。

1.4 观察指标 (1)临床疗效。疗效评估标准:腹痛、腹泻等症状完全消失,肠镜检查显示黏膜恢复正常为显效;腹痛、腹泻等症状明显改善,肠镜检查显示黏膜为轻度炎症为有效;未达到上述标准为无效。总有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数 × 100%。(2)比较两组治疗前后内镜评分、疾病活动指数(DAI)评分。内镜评分标准:血管分布,完全消失为 2 分,模糊紊乱为 1 分,正常为 0 分;颗粒感,有为 2 分,无为 0 分;黏膜损害,明显损害为 4 分,轻度损害为 2 分,无损害为 0 分;黏膜变脆易损,显著增加且伴有自发性出血为 4 分,轻度增加并伴有接触性出血为 2 分,为增加为 0 分。DAI 评分标准:腹泻,每天 >5 次为 3 分,每天 3~4 次为 2 分,每天 1~2 次为 2 分,正常为 1 分;便血,主要为便血为 3 分,明显便血为 2 分,少许便血为 1 分,无便血为 0 分;医师评价,重度为 3 分,中度为 2 分,轻度为 1 分,正常为 0 分。(3)比较两组治疗前后血清肿瘤坏死因子-α(Tumor Necrosis Factor, TNF)-α、C 反应蛋白(C-Reactive Protein, CRP)、白细胞介素-1(Interleukin-1, IL-1),晨起取空腹静脉血 3 ml,离心取上清液,TNF-α、IL-1 以酶联免疫吸附(ELISA)法检测,CRP 以免疫比浊法检测。(4)比较两组治疗前后的血清 CC 趋化因子配体 11(CC Chemokine Receptor 11, CCL11)的水平及肠黏膜受体型蛋白酪氨酸磷酸酶 O(PTPRO) 指标情况,CCL11 采用 ELISA 法进行检测,晨起取空腹静脉血 3 ml,离心取上清液进行检测。PTPRO 采用蛋白质印迹检测法

进行检测,取治疗前后肠道黏膜细胞,离心取上清液进行电泳处理,进行转膜、洗膜处理,最终采用磷酸盐吐温缓冲液(Phosphate Buffer Solution Tween, PBST)清洗曝光,进行结果观察。

1.5 统计学方法 采用 SPSS22.0 统计学软件处理数据,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 *t* 检验,计数资料用%表示,采用 χ^2 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 观察组治疗总有效率 91.49%高于对照组的 76.60%(*P* < 0.05)。见表 1。

表 1 两组临床疗效比较[例(%)]

组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	总有效
观察组	47	20(42.55)	23(48.94)	4(8.51)	43(91.49)
对照组	47	16(34.04)	20(42.55)	11(23.40)	36(76.60)
χ^2					3.887
<i>P</i>					0.048

2.2 两组治疗前后内镜评分、DAI 评分比较 治疗前两组内镜评分、DAI 评分比较无明显差异(*P* > 0.05);治疗后两组内镜评分、DAI 评分均较治疗前降低,且观察组低于对照组(*P* < 0.05)。见表 2。

表 2 两组治疗前后内镜评分、DAI 评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	内镜评分		DAI 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	47	7.29± 1.18	2.47± 0.68*	6.84± 1.28	1.97± 0.25*
对照组	47	7.38± 1.21	3.94± 0.73*	7.01± 1.31	3.14± 0.28*
<i>t</i>		0.365	10.102	0.636	21.369
<i>P</i>		0.716	0.000	0.526	0.000

注:与同组治疗前对比,**P* < 0.05。

2.3 两组治疗前后炎症介质水平比较 治疗前两组血清 TNF-α、IL-1、CRP 水平比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05);治疗后两组血清 TNF-α、IL-1、CRP 均较治疗前降低,且观察组低于对照组(*P* < 0.05)。见表 3。

表 3 两组治疗前后炎症介质水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	TNF-α(μg/L)		IL-1(ng/L)		CRP(mg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	47	0.57± 0.11	0.18± 0.07*	1.48± 0.16	0.83± 0.12*	12.37± 2.86	6.01± 1.52*
对照组	47	0.55± 0.13	0.32± 0.09*	1.51± 0.18	1.11± 0.14*	12.71± 2.63	8.13± 1.87*
<i>t</i>		0.805	8.418	0.854	10.410	0.600	6.031
<i>P</i>		0.423	0.000	0.395	0.000	0.550	0.000

注:与同组治疗前对比,**P* < 0.05。

2.4 两组治疗前后血清 CCL11 水平以及 PTPRO 表达比较 治疗前, 两组血清 CCL11 水平以及 PTPRO 表达比较无明显差异 ($P>0.05$); 治疗后两组 CCL11 水平以及 PTPRO 表达均较治疗前降低, 且观察组低于对照组 ($P<0.05$)。见表 4。

表 4 两组治疗前后血清 CCL11 水平以及 PTPRO 表达比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	血清 CCL11 (ng/ml)		PTPRO 表达	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	47	1.25± 0.24	0.46± 0.14	3.72± 0.64	2.05± 0.54
对照组	47	1.26± 0.21	0.75± 0.13	3.69± 0.71	2.51± 0.77
t		0.215	10.406	0.215	3.353
P		0.830	0.000	0.830	0.001

3 讨论

溃疡性结肠炎是常见的消化系统疑难疾病, 治愈率低且易复发, 其中溃疡性结肠炎根据严重程度分为轻度、中度以及重度。本研究主要探究轻中度溃疡性结肠炎的治疗措施, 其主要临床表现为体温在 37.8℃ 以下, 脉搏最高可达到 89 次 / 分, 血红蛋白指数 ≥ 10.5 g/dl, 血沉水平正常或略高于正常值, 但是会低于 30 mm/h。该症的临床表现为慢性或亚急性腹泻、腹痛、黏液脓血便等, 具有诸多诱发因素, 包括但不限于肠道感染、气候变化以及饮食不洁等, 对于阑尾切除的操作与该症之间的关系尚未得到证实, 但相关病例显示有一定的诱发因素。病因尚未明确, 可能与遗传、环境、肠道微生态、免疫失衡等因素有关, 但基本的病因均会导致一定程度的肠内菌群紊乱, 使肠道黏膜受损, 继而引发炎症反应, 最终引起肠道屏障功能受损, 发生溃疡。随着医学研究进展的深入, 发现 TNF- α 以及 IL-1 等促炎因子水平肠道内难以维持平衡, 对于溃疡性结肠炎具有一定的影响。TNF- α 为一种致使肿瘤出血性坏死的物质, 虽然缺乏对肿瘤的靶向作用, 但是对于局部肿瘤仍有一定程度的干预作用。IL-1 是白细胞介素的一种, 白细胞介素是一种中性粒细胞相互作用的淋巴因子, 具有一定程度的游离性, 在机体内具有免疫调节、传递信息的作用。肠道内 TNF- α 及 IL-1 水平失衡, 会导致肠内肿瘤细胞无法及时清除, 淋巴因子不能够与白细胞等免疫细胞进行交流, 致使自身炎症因子增多, 最终引发溃疡发炎。若未及时治疗, 随着病情发展,

可引起中毒性结肠扩张、肠穿孔、大出血等, 严重者甚至演变为直肠癌, 严重影响患者身心健康。该病为慢性消化系统疾病, 易复发, 并且治疗周期与病程均较长, 患者一旦患病后, 在较长一段时间内均需要进行治疗, 临床治疗该病症的主要目标在于肠内病灶的精准清除以及肠黏膜的修复, 营造正常的肠内菌群环境, 轻中度患者常采用药物进行治疗, 对于重度患者需要进行手术治疗, 实际上手术治疗方式疗效最佳, 但是需要对患处肠道进行切除, 轻中度患者病情相对稳定, 临床表现较轻, 故患者多避免选用手术切除的治疗手段。由于溃疡性结肠炎具有特殊性以及进展性, 故临床应及时采用有效治疗方案, 以控制病情发展, 改善预后。

本研究采用美沙拉嗪进行治疗, 美沙拉嗪主要成分为 5- 氨基水杨酸, 作为一类非甾体类抗炎药物, 可作用于患者体内的前列腺素 E₂、白三烯 B₄ 及血小板活动因子等, 对其合成、释放产生抑制作用, 加之美沙拉嗪具有一定的抑制白细胞氧化酶效果, 还可清除氧自由基, 高剂量使用该药品还能够抑制白细胞迁移, 进而降低体内炎症反应, 减少炎性细胞聚集, 减轻过激炎症反应导致的患处水肿, 降低肠内黏液含量, 缓解病情进展^[5]。临床多采用口服用药, 但有研究指出, 口服用药后美沙拉嗪在人体内血药浓度较低, 药物利用率只有 50%~80%, 加之口服用药的药物作用范围较小, 仅能够作用于直肠远端以及乙状结肠远端, 对于直肠近端的病变作用不大, 长期口服用药, 易引起肠胃不适, 并偶有头晕、头痛的症状发生^[6]。肠溶片剂于肠内进行崩解, 仅有少部分药物能够被结肠吸收, 大部分均经过血液代谢以及肝脏代谢排出^[7], 在一定程度生加重了肝脏代谢负担, 长期服用还会引发一定的肝脏疾病; 灌肠或肛塞用药可使药物直接作用于病变部位, 使病变部位药物浓度升高, 在肠壁内进行乙酰化反应, 本体位于肠内的半衰期仅有 0.5~2.0 h, 但是其乙酰化产物在机体内的半衰期能够提升至 10 h 左右, 能够保证病灶长期处于药物干预治疗的环境下, 加快组织愈合, 缓解全身反应, 加之该用药方式对于肾脏、肝脏的损害均较小, 大部分药液均由大肠排出, 减轻了代谢负担, 减少了对肝脏、肾脏的不良反应, 但此方法价格

昂贵,患者不易接受^[8-9]。因此本研究采取口服+灌肠方法治疗,降低了口服用药的剂量,加入一定剂量的灌肠液进行治疗,可减少单一使用灌肠液的用量,在一定程度下减轻了患者的经济负担。结果显示,观察组治疗总有效率 91.49% 高于对照组的 76.60%,治疗后内镜评分、DAI 评分均低于对照组,可见轻中度溃疡性结肠炎患者采用美沙拉嗪双途径给药的治疗效果显著,可有效降低内镜评分、DAI 评分。血清 CRP、TNF- α 、IL-1 作为反映机体炎症反应的指标,其水平可反映机体炎症状态^[10]。治疗后观察组血清 TNF- α 、IL-1、CRP 均低于对照组,血清 CCL11 及 PTPRO 表达水平的改善幅度也优于对照组 ($P<0.05$),提示轻中度溃疡性结肠炎患者采用美沙拉嗪双途径给药可有效缓解炎症反应。

综上所述,轻中度溃疡性结肠炎患者采用美沙拉嗪双途径给药的治疗效果显著,可有效降低内镜评分、DAI 评分,缓解炎症反应。

参考文献

[1]高娃,曹春莉.胃乐新颗粒联合美沙拉嗪治疗重度溃疡性结肠炎的

临床研究[J].现代药物与临床,2019,34(12):3634-3637.

[2]付小燕,徐长青.清热利湿、解痉止痛灌肠方治疗溃疡性结肠炎的临床观察[J].中国中医急症,2017,26(10):1848-1850.

[3]霍红,张怡,吴贵恺,等.紫艾汤保留灌肠联合美沙拉嗪肠溶片口服治疗远端结肠型溃疡性结肠炎的临床效果[J].中华中医药学刊,2018,36(3):748-750.

[4]中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会.溃疡性结肠炎中西医结合诊疗共识意见(2017年)[J].中国中西医结合消化杂志,2018,26(2):105-111,120.

[5]叶益平.白头翁汤治疗溃疡性结肠炎临床疗效及对血清炎症因子水平的影响[J].中华中医药学刊,2017,35(6):1627-1629.

[6]李周玉.美沙拉嗪口服联合灌肠治疗轻-中型急性溃疡性结肠炎患者的疗效研究[J].结直肠肛门外科,2019,25(2):217-220,225.

[7]田洁,王亮,徐宁.美沙拉嗪、枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊联合用于轻、中度溃疡性结肠炎患者的疗效观察[J].实用药物与临床,2019,22(3):296-299.

[8]何元清,何子彬,张晗,等.美沙拉嗪联合康复新液保留灌肠治疗活动期溃疡性结肠炎的临床观察[J].中国药房,2017,28(29):4133-4136.

[9]邱伟,方晓华,杨振斌,等.中医外治法联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎 32 例临床研究[J].江苏中医药,2017,49(5):29-31.

[10]陈浩,张波,徐速,等.甘草泻心汤联合美沙拉嗪对溃疡性结肠炎的疗效及对血清炎症指标的影响[J].中药材,2017,40(2):475-478.

(收稿日期: 2021-10-22)

(上接第 63 页)

参考文献

[1]Loredana Lucarelli,Cristina Sechi,Silvia Cimino,et al. Avoidant/restrictive food intake disorder: A longitudinal study of malnutrition and psychopathological risk factors from 2 to 11 years of age[J].Frontiers in psychology,2018(9):1608.

[2]Hanyuan Gao,Xutong Zhang,Wenjie He,et al.To study the intervention mechanism of pediatric massage on intestinal flora and host metabolism in children with anorexia [J].Medicine (Baltimore), 2020,99(47):e23349.

[3]Loredana Lucarelli,Massimo Ammaniti,Alessio Porreca,et al. Infantile anorexia and co-parenting: A pilot study on mother-father-child triadic interactions during feeding and play [J].Frontiers in psychology,2017,(8):376.

[4]吴晓燕,宋莹莹,成斌.神曲消食口服液配合五维赖氨酸治疗厌食症的疗效观察[J].中医药导报,2017,23(23):107-110.

[5]国家中医药管理局.中医病证诊断疗效标准[S].北京:中国医药科技出版社,2012.65.

[6]胡亚美.诸福棠实用儿科学[M].第 8 版.北京:人民卫生出版社, 2015.208.

[7]方旭仙,王有成,朱璐卡,等.小儿厌食颗粒联合布拉氏酵母菌治疗

小儿厌食症的临床疗效及对血清细胞因子的影响[J].中国实验方剂学杂志,2019,25(12):115-120.

[8]Shi-Bing Liang,Bao-Yong Lai,Hui-Juan Cao,et al.Pediatric tuina for the treatment of anorexia in children under 14 years: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Complement Ther Med,2020(51):102411.

[9]李玉霞,史正刚,吴丽萍.张士卿教授运用对药治疗小儿厌食症经验 [J].南京中医药大学学报,2019,35(6):735-737.

[10]赵林涛,高凯,宋延平,等.小儿化滞健脾丸对小儿厌食症模型大鼠下丘脑和外周血胆囊收缩素和 β -内啡肽表达的影响[J].药物评价研究,2019,42(11):2147-2152.

[11]李冉,孟宪珍,孙燕红.神曲消食口服液联合推拿疗法治疗小儿厌食脾失健运证的临床疗效[J].泸州医学院学报,2019,42(1):77-80.

[12]高阿宁,周莉,闫红霞.健脾益气理念下推拿治疗小儿厌食症 43 例 [J].陕西中医药大学学报,2019,42(5):69-72,77.

[13]唐莉,郑小萍.神曲消食口服液联合甘草锌颗粒治疗小儿厌食症的临床研究[J].现代药物与临床,2019,34(11):3310-3313.

[14]董珊珊.醒脾消积推拿法联合神曲消食口服液治疗小儿积滞(脾虚夹积型)的临床疗效观察[D].黑龙江中医药大学,2020.24.

[15]吴晓燕,宋莹莹,成斌.神曲消食口服液配合五维赖氨酸治疗厌食症的疗效观察[J].中医药导报,2017,23(23):107-110.

(收稿日期: 2021-10-18)