

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.11.012

美沙拉嗪对溃疡性结肠炎患者血清炎症因子与凝血指标的影响*

李韶华 王 新 李亚妮 柯小茹 谢华红

(第四军医大学西京医院 消化内科 陕西 西安 710032)

摘要 目的:分析美沙拉嗪对溃疡性结肠炎患者血清炎症因子与凝血指标的影响。**方法:**按抽签法将 102 例溃疡性结肠炎患者分为对照组和研究组,各 51 例,对照组治疗采用柳氮磺胺吡啶,研究组治疗采用美沙拉嗪,观察两组治疗前后血清白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-8(IL-8)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、血小板(PLT)、纤维蛋白原(Fg)、凝血酶原时间(PT)、D-二聚体(D-D)水平,氧化应激指标,免疫功能,临床疗效及安全性。**结果:**治疗后,研究组患者血清 IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 、Fg、D-D 水平及 PLT 均显著低于对照组,PT 高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。研究组氧化应激过氧化脂质(LPO)、丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、免疫功能(CD3 $^{+}$ 、CD4 $^{+}$ 、CD8 $^{+}$ 、CD4 $^{+}$ /CD8 $^{+}$)改善均优于对照组($P<0.05$)。研究组总有效率高于对照组,不良反应率低于对照组,均有统计学差异($P<0.05$)。**结论:**美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎患者可显著抑制炎症,改善氧化应激状态,纠正凝血功能障碍并改善免疫功能,且临床疗效和安全性均较好。

关键词: 溃疡性结肠炎;美沙拉嗪;炎症因子;凝血指标

中图分类号:R574.62 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2017)11-2050-04

Effects of Mesalazine on the Serum Inflammatory Cytokines and Coagulation Parameters of Patients with Ulcerative Colitis*

LI Shao-hua, WANG Xin, LI Ya-ni, KE Xiao-ru, XIE Hua-hong

(Department of internal medicine, Xijing Hospital, The Fourth Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710032, China)

ABSTRACT Objective: To analyze the effects of mesalazine on the serum inflammatory cytokines and coagulation parameters of patients with ulcerative colitis. **Methods:** 102 patients with ulcerative colitis were divided into the control group and the treatment group by lottery method with 51 cases in each group, the control group was treated by willow sulfasalazine, while the treatment group was treated by mesalazine, the serum interleukin 1 β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8), tumor necrosis factor- α (TNF- α), platelet(PLT), fibrinogen (Fg), prothrombin time(PT), D-dimer(D-D), oxidative stress indicators, immune function, clinical curative effect and security were observed and compared between two groups after treatment. **Results:** After treatment, the serum IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , PLT, Fg, D-D levels of treatment group were lower than those of the control group, PT was higher than that of the control group ($P<0.05$). The improvement of oxidative stress lipid peroxide (LPO) and malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD), immune function (CD3 $^{+}$, CD4 $^{+}$, CD8 $^{+}$, CD4 $^{+}$ /CD8 $^{+}$) of treatment group were better than those of the control group ($P<0.05$). The total effective rate of treatment group was higher than that of the control group, the adverse reaction rate was lower than that of the control group($P<0.05$). **Conclusion:** Mesalazine could significantly inhibit the inflammatory response, improve the oxidative stress, coagulation disorders and immune function of patients with ulcerative colitis with good clinical efficacy and safety.

Key words: Ulcerative colitis; Mesalazine; Serum inflammatory factors; Blood coagulation indexes

Chinese Library Classification(CLC): R574.62 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)11-2050-04

前言

溃疡性结肠炎是临床多见的慢性消化系统疾病,起病迟缓和反复性发作。病情多程度不一,主要表现为腹泻、腹痛、血便^[1]。病毒、细菌等病原菌能够于结肠黏膜表面共同作用,诱导局部性的炎症反应,进而参与溃疡性结肠炎的进展^[2]。另有研究表明溃疡性结肠炎患者多伴凝血功能异常,血液为高凝状态,进而可利于微血栓的形成,导致病情加剧^[3]。因此,临床治疗时应尽可能减轻炎症反应,缓解凝血功能,使临床效果提高。美沙

拉嗪是临床上治疗溃疡性结肠炎的新型药物,但关于其治疗对溃疡性结肠炎的报道并不全面^[4]。本研究旨在分析溃疡性结肠炎患者应用美沙拉嗪对血清炎症因子和凝血指标的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2014 年 3 月~2016 年 3 月于我院诊治的溃疡性结肠炎患者 102 例,按抽签法分为对照组和研究组各 51 例,家属及患者均签署知情同意书,同时经过本院伦理委员会的审核。对

* 基金项目:陕西省自然科学基金项目(13080M120)

作者简介:李韶华(1974-),女,硕士,主治医师,研究方向:消化内镜下治疗,电话:13319156612, E-mail: mayahui79@sina.com

(收稿日期:2016-11-12 接受日期:2016-11-28)

照组 27 例男性,24 例女性;年龄 20~65 岁,平均(41.27± 2.58)岁;病情程度:22 例轻度,29 例中度。研究组 23 例男性,有 28 例女性;年龄 20~66 岁,平均(41.12± 2.36)岁;24 例轻度,27 例中度。两组性别、年龄、病情程度比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:① 与合溃疡性结肠炎的诊断标准相符^[9],且依据临床表现、病理学及结肠镜等检查首次明确诊断;② 病情程度为轻、中度;③ 近期未使用抗血小板、抗凝药物、免疫抑制剂等;④ 近期无急性创伤或者手术史;⑤ 未行相关治疗。排除标准:① 心、肝肾等功能严重不全;② 伴消化道切除史;③ 合并其他胃肠道疾病;④ 过敏体质;⑤ 妊娠或者哺乳期。

1.3 治疗方法

两组患者均予以改善营养状态、纠正酸碱平衡及水电解质等基础治疗。对照组治疗采用柳氮磺胺吡啶,先予以患者口服 1~1.5 g 柳氮磺胺吡啶(江西金钥药业有限公司,0.25 g/片,20140115),每天 1 次,待患者无明显不适后以每次 0.5 g 维持治疗,每天 3 次。研究组治疗采用美沙拉嗪,口服 0.5 g 美沙拉嗪(云南汇丹制药有限公司,0.25g/片,20140218),每天 3 次。两组均持续用药 8 周。

1.4 观察指标

抽取两组患者治疗前和治疗结束时的 4mL 外周空腹静脉血,常规抗凝后分离血液。炎症因子[白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6 (IL-6)、白细胞介素-8 (IL-8)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)],试剂盒来自湖南芙蓉制药有限公司。凝血指标[血小

板(PLT)、纤维蛋白原(Fg)、凝血酶原时间(PT)、D-二聚体(D-D)]采用 MB21B 型全自动血液分析仪测定。氧化应激指标[过氧化物脂质(LPO)、丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)]采用免疫放射法测定,试剂盒来自昆明赛诺制药有限公司。免疫功能[CD3 $^{+}$ 、CD4 $^{+}$ 、CD8 $^{+}$ 、CD4 $^{+}$ /CD8 $^{+}$]采用 EPICS 型流式细胞仪测定。

1.5 临床疗效评价标准

于治疗结束时评估临床疗效,参照相关标准进行^[9]。显效:治疗后临床表现全部消失,大便次数低于 2 次/天,粪便检查呈阴性,结肠镜检查提示结肠黏膜基本正常,原溃疡面全部愈合,未见糜烂;有效:治疗后临床表现消失,大便次数 2~4 次/天,粪便检查呈阴性,结肠镜检查提示结肠黏膜可伴轻微炎症或可见假性息肉形成;无效:临床表现未见改善或者加剧,结肠镜检查提示无变化,显效和有效即总有效。治疗期间记录患者用药的不良反应,并检测患者肝肾功能、血尿常规等。

1.6 统计学分析

选择 spss18.0 行数据统计,计量资料用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,用 t 检验比较,计数资料用表示,用 χ^2 检验比较,等级资料用秩和检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后血清炎症因子的比较

治疗前,两组血清 IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 水平比较差异无统计学意义 ($P>0.05$);治疗后,两组血清 IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 水平均较治疗前显著降低,且研究组明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组患者治疗前后血清 IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of the serum IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α levels between two groups before and after treatment

Groups	n	IL-1β(μg/L)		t	P	IL-6(μg/L)		t	P	IL-8(μg/L)		t	P	TNF-α(ng/L)		t	P
		Be-fore treatment	After treat-ment			Be-fore treatment	After treat-ment			Be-fore treatment	After treat-ment			Be-fore treatment	After treat-ment		
Control group	51	13.56	6.37	19.85	0.000	36.68	23.48	13.78	0.000	351.6	156.4	37.74	0.000	65.78	45.74	12.81	0.000
		±	±			±	±			9±	7±			±	±		
Treat-ment group	51	2.20	1.36	25.95	0.000	5.87	3.51	25.12	0.000	28.74	23.20	50.12	0.000	8.94	6.70	18.16	0.000
		±	±			±	±			1±	0±			±	±		
		2.12	1.13				5.56			2.17				26.50	18.74		
P		0.744	0.000			0.818	0.000			0.651	0.000			0.391	0.000		

2.2 两组患者治疗前后凝血指标的比较

治疗前,比较两组 PLT、Fg、PT、D-D 无统计学差异($P>0.05$);治疗后,两组 PLT、Fg、D-D 均降低,研究组低于对照组,两组 PT 均上升,研究组上升更明显,比较有统计学差异($P<0.05$),见表 2。

2.3 两组患者治疗前后氧化应激指标的比较

治疗前,比较两组 LPO、MDA、SOD 无统计学差异($P>0.05$);治疗后,两组 LPO、MDA 均降低,研究组下降更明显,两组 SOD 均上升,研究组高于对照组,比较有统计学差异($P<0.05$),见表 3。

2.4 两组患者治疗前后免疫功能的比较

治疗前,比较两组 CD3 $^{+}$ 、CD4 $^{+}$ 、CD8 $^{+}$ 、CD4 $^{+}$ /CD8 $^{+}$ 无统计学差异($P>0.05$);治疗后,两组 CD3 $^{+}$ 、CD4 $^{+}$ 、CD4 $^{+}$ /CD8 $^{+}$ 均上升,研究组高于对照组,两组 CD8 $^{+}$ 均降低,研究组低于对照组,比较有统计学差异($P<0.05$),见表 4。

2.5 两组患者临床疗效的比较

研究组总有效率高于对照组,差异比较有统计学意义($P<0.05$),见表 5。

2.6 两组不良反应发生情况的比较

对照组发生 6 例药疹、3 例发热、4 例胃肠道症状,研究组发生 3 例胃肠道症状,两组不良反应的发生情况比较差异无统计学意义($P<0.05$)。

表 2 两组患者治疗前后凝血指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of the coagulation indicators between the two groups before and after the treatment

Groups	n	PLT($\times 10^9/L$)				Fg(g/L)				PT(s)				D-D(mg/L)			
		Be- froe treat- ment	After treat- ment	t	P	Be- froe treat- ment	After treat- ment	t	P	Be- froe treat- ment	After treat- ment	t	P	Be- froe treat- ment	After treat- ment	t	P
Control group	51	220.4	207.8			3.54	3.11			9.42	10.76			0.87	0.71		
		1 $\pm$	6 $\pm$	2.316	0.022	$\pm$	$\pm$	3.648	0.000	$\pm$	$\pm$	7.050	0.000	$\pm$	$\pm$	8.400	0.000
		28.56	26.11			0.61	0.58			0.86	1.05			0.11	0.08		
Treat- ment group	51	221.9	190.6			3.55	2.87			9.38	12.40			0.86	0.63	15.18	
		7 $\pm$	4 $\pm$	5.986	0.000	$\pm$	$\pm$ 0.5	6.037	0.000	$\pm$	$\pm$	7.592	0.000	$\pm$	$\pm$	5	0.000
		28.31	24.40			0.63	0			0.85	1.13			0.09	0.06		
P		0.782	0.000			0.935	0.027			0.813				0.616	0.000		

表 3 比较两组溃疡性结肠炎患者治疗前后氧化应激指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of the oxidative stress indicators between the two groups before and after treatment

Groups	n	LPO (mol/L)				Fg(g/L)				SOD(U/mL)			
		Befroe treatment	After treatment	t	P	Befroe treatment	After treatment	t	P	Befroe treatment	After treatment	t	P
Control group	51	7.85 $\pm$	6.42 $\pm$			54.89 $\pm$	30.71 $\pm$			21.46 $\pm$	28.70 $\pm$		
		0.56	0.43	14.464	0.000	10.27	5.23	14.983	0.000	2.87	3.12	12.196	0.000
Treatment group	51	7.84 $\pm$	5.93 $\pm$			54.23 $\pm$	25.60 $\pm$			21.20 $\pm$	36.89 $\pm$		
		0.50	0.41	21.094	0.000	10.11	4.25	18.6432	0.000	2.42	3.75	25.105	0.000
P		0.924	0.000			0.744	0.000			0.622	0.000		

表 4 两组患者治疗前后免疫功能比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of the immune functions between the two groups before and after treatment

Groups	n	CD3 ⁺ (%)				CD4 ⁺ (%)				CD8 ⁺ (%)				CD4 ⁺ /CD8 ⁺			
		Be- fore treat- ment	After treat- ment	t	P	Be- fore treat- ment	After treat- ment	t	P	Be- fore treat- ment	After treat- ment	t	P	Be- fore treat- ment	After treat- ment	t	P
Control group	51	57.12	62.17			27.60	30.71			31.58	29.87			1.12	1.26		
		$\pm$	$\pm$	4.153	0.000	$\pm$	$\pm$	4.252	0.000	$\pm$	$\pm$	2.695	0.000	$\pm$	$\pm$	2.717	0.007
		6.08	6.20			3.21	4.12			3.35	3.05			0.25	0.27		
Treat- ment group	51	56.94	67.42			27.73	34.29			31.60	27.40			1.13	1.40		
		$\pm$	$\pm$	8.681	0.000	$\pm$	$\pm$	8.681	0.000	$\pm$	$\pm$	6.767	0.000	$\pm$	$\pm$	5.122	0.000
		6.01	6.18			3.26	4.30			3.29	2.97			0.24	0.29		
P		0.880	0.000			0.839	0.000			0.975	0.000			0.837	0.013		

表 5 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Table 5 Comparison of the clinical curative effect between the two groups[n(%)]

Groups	n	Markedly	Effective	Invalid	Total effective rate
Control group	51	15(29.41)	25(49.01)	11(21.56)	40(78.43)
Treatment group	51	29(56.86)	19(37.25)	3(5.88)	48(94.11)
P			0.001		0.021

3 讨论

溃疡性结肠炎多于直肠和乙状结肠发病，能够引起肠狭窄、肠穿孔、肠息肉等并发症，目前其发病机制尚未明确^[7]。机体正常状态下，促炎症因子和抗炎因子于肠道里保持动态平

衡，一旦失衡，即可发生各种肠道疾病^[8]。IL-1 β 能够使多种炎症因子合成并释放，导致肠道黏膜产生充血、水肿，导致肠道屏障的功能出现减弱，也可增强氧合酶-2 的活性，加剧炎症肠道疾病癌化。此外，IL-1 β 还能干扰钙离子的释放，导致结肠平滑肌的功能出现紊乱，引起腹泻^[9]。IL-6 由多种活化细胞合成，可调

节机体的炎症反应,同时可促进其他炎症因子的表达;IL-8能够趋化并激活中性粒细胞,诱导溶菌酶的释放,加强其活性与吞噬能力,导致局部组织损伤^[10]。TNF- α 不仅能够对抗肿瘤,同时能够介导机体的急慢性炎症反应,能够聚集中性粒细胞,释放炎症介质,可增加IL-8的合成,诱导炎症因子浸润与肠道组织内,加速肠上皮细胞的坏死^[11]。近年来,有关研究显示溃疡性结肠炎患者存在血液流变学异常,病情程度与血液高凝状态表现为正相关,并指出血液长时间的高凝状态容易导致肠壁血管形成微血栓,加剧肠黏膜的溃疡^[12]。同时,炎症反应又可增加血液中Fg浓度,相应增加血浆黏度,导致肠黏膜出现循环障碍,进一步加剧病情^[13]。

溃疡性结肠炎目前尚无特效治疗方式,尽可能缓解临床症状、提高患者生活质量是基本治疗原则^[14]。柳氮磺胺吡啶作为治疗炎症性肠病的传统药物,能够减轻炎症反应,促进黏膜的修复,但可经肠菌分解为磺胺嘧啶,引起多种不良反应,进而降低临床效果^[15]。美沙拉嗪是新型氨基水杨酸制剂,无磺胺成分,能够明显降低不良反应,患者耐受性好^[16]。本研究显示美沙拉嗪治疗者总有效率明显高于柳氮磺胺吡啶者,表明美沙拉嗪更能有效控制临床症状,修复黏膜,使患者痛苦减轻,提高其生活质量。同时,美沙拉嗪治疗者炎症因子水平低于柳氮磺胺吡啶治疗者,表明美沙拉嗪能够恢复机体炎症因子的动态平衡,可能与其能够导致前列腺素、白三烯等释放受到抑制,并阻止巨噬细胞的表达,进而使促炎症因子的水平降低^[17]。本研究显示美沙拉嗪治疗者凝血指标改善更明显,表明其可有效缓解血液高凝状态,利于溃疡的修复。机体内物质参与氧化反应时会有多种活性氧自由基生成,氧自由基浓度过多增加,能够促进炎症因子的释放,加剧病情,机体对于氧自由基的清除能力减弱是引起组织受损与溃疡形成的又一关键因素^[18,19]。本研究显示美沙拉嗪治疗后氧化应激指标优于柳氮磺胺吡啶治疗者,表明其更利于氧自由基的清除,进而改善氧化应激受损。相关研究表示溃疡性结肠炎是自身免疫性疾病,患者多伴免疫功能紊乱^[20,21]。本研究结果显示经美沙拉嗪治疗后T淋巴细胞改善更明显,表明美沙拉嗪能够有效调节免疫反应,纠正免疫紊乱^[22]。此外,美沙拉嗪治疗者不良反应率更低,表明其安全性更高。

综上所述,美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎患者可显著抑制炎症,改善氧化应激状态,纠正凝血功能障碍并改善免疫功能,且临床疗效和安全性均较好。

参考文献(References)

- [1] Ray K. BD: A role for GATA3 in ulcerative colitis [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2016, 13(11): 624
- [2] Gunterberg V, Simrén M, Öhman L, et al. Autonomic nervous system function predicts the inflammatory response over three years in newly diagnosed ulcerative colitis patients [J]. Neurogastroenterol Motil, 2016, 28(11): 1655-1662
- [3] Wei Hong, Miao Xin-jin, Huang Yong-dong, et al. The platelet count and coagulation function in patients with ulcerative colitis detection [J]. The clinical significance of clinical medical journal, 2011, 28(11): 752-754
- [4] Li Yong, Xie Yi-kui, Ding Hong-ling, et al. The salad oxazine new liquid combination therapy and rehabilitation of ulcerative colitis clinical curative effect and the change of the serum levels of cytokines in patients with [J]. Journal of shandong medicine, 2012, 52(25): 55-56
- [5] Qin Ou-yang. Ulcerative colitis clinical diagnostics guide [J]. Journal of clinical digestive diseases, 2007, 19(1): 4-6
- [6] Chinese Society of Traditional Chinese Medicine. Guidelines for diagnosis and treatment of ulcerative colitis [J]. Journal of China modern distance education of Chinese medicine, 2011, 9(10): 126-128
- [7] Hindryckx P, Jairath V, D'Haens G. Acute severe ulcerative colitis: from pathophysiology to clinical management [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2016, 13(11): 654-664
- [8] Kinugasa T, Akagi Y. Status of colitis-associated cancer in ulcerative colitis[J]. World J Gastrointest Oncol, 2016, 8(4): 351-357
- [9] Cao Xiu-hong, Zhang Xue-yan, Zhang Xiao-na. Interleukin research progress in the pathogenesis of ulcerative colitis [J]. Journal of world Chinese digest magazine, 2011, 12(30): 3143-3148
- [10] Zhang Qi-fang Wang Bai-tao, Zheng Yi, et al. Resistance of macrophage migration inhibitory factor an effect for the treatment of ulcerative colitis in mice and the influence of inflammatory factor levels [J]. Journal of guangxi medicine, 2016, 42(5): 615-618
- [11] Wang shao-xin, Pu jiang, Liu Chao-qun, et al. TNF alpha of proinflammatory factor, IL-6 and IL-4 in the expression and clinical significance of ulcerative colitis [J]. Journal of gastroenterology and liver disease, 2015, 24(1): 104-106
- [12] An Yi, Kang kai, He Ya-ni. Inflammatory bowel disease blood coagulation index changes and its clinical significance[J]. Journal of laboratory medicine and clinical, 2016, 13(16): 2306-2308
- [13] Xue Chun-xia. The TCM pathogenesis of ulcerative colitis patients, and serum inflammatory factors level change and its significance[J]. Chinese medicine across the globe, 2014, 7(S1): 84-85
- [14] Whitehead L. The Impact of Biological Interventions for Ulcerative Colitis on Health-Related Quality of Life [J]. Am J Nurs, 2016, 116(11): 21
- [15] Wang Ming-tao. Willow nitrogen sulfanilamide pyridine treatment of elderly ulcerative colitis serum calcitonin original, the influence of the level of c-reactive protein [J]. Chinese journal of gerontology, 2013(2): 321-322
- [16] He Jia-yu, He Yong-mei. The salad oxazine combined bifidobacterium triple viable treatment of ulcerative colitis and influence on serum inflammatory factors [J]. Journal of sichuan medicine, 2015, 36(6): 854-857
- [17] Ke Xian-sheng. Beauty salad lamictal in ulcerative colitis patients serum interleukin 6 and interleukin 8 and the effect of tumor necrosis factor alpha [J]. Journal of xinxiang medical college, 2012, 29(12): 950-951+957
- [18] Zhu Juan, Liu Zhi-feng. Ulcerative colitis patients serum levels of inflammatory factor and oxidative stress changes and significance [J]. Modern combine traditional Chinese and western medicine journal, 2016, 25(14): 1492-1494
- [19] Ming he, Xie Han, He Ke. New liquid recovery combined beauty salad oxazine treatment the curative effect of ulcerative colitis and in patients with inflammatory factors and the effects of oxidative stress levels [J]. World Chinese digest magazine, 2015, 23(4): 684-688
- [20] Zhao Xu-hong, Chang Li-li, Tian Chun-feng, et al. The immune function of patients with ulcerative colitis analysis [J]. Journal of hebei medicine, 2012, 34(4): 560-561
- [21] Shen Hao. The state of the immune function of patients with ulcerative colitis clinical research [J]. Modern digestion and interventional diagnosis and treatment, 2016, 21(4): 554-556
- [22] Zheng Qiang. The salad oxazine xianglian pills joint cytokines in patients with ulcerative colitis, and the influence of immune cells [J]. Chinese journal of biochemical drugs, 2016, 36(6): 148-150