

· 临床研究 ·

美沙拉嗪缓释片联合低分子肝素治疗溃疡性结肠炎的效果及对高凝状态影响

李娟

[摘要] **目的** 探讨美沙拉嗪缓释片联合低分子肝素治疗溃疡性结肠炎的效果及对高凝状态的影响。**方法** 选择60例溃疡性结肠炎患者,按照随机数字表法分为两组,每组30例。对照组给予美沙拉嗪缓释片,观察组给予美沙拉嗪缓释片+低分子肝素,比较两组的总有效率、症状评分、血清炎症因子指标、血液流变学指标、不良反应发生率。**结果** 治疗2周后,观察组的总有效率96.67%高于对照组80.00%,差异有统计学意义($\chi^2=4.04, P<0.05$)。治疗后,观察组的腹痛、腹泻、便血评分均低于对照组,差异均有统计学意义(t 分别=4.14、4.15、4.16, P 均 <0.05);观察组的C反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)均低于对照组,差异均有统计学意义(t 分别=4.23、4.13, P 均 <0.05);观察组的红细胞压积(HCT)、血细胞沉降率(ESR)、血浆黏度(PV)均低于对照组,差异均有统计学意义(t 分别=4.63、4.49、4.54, P 均 <0.05)。观察组不良反应发生率为6.67%,与对照组3.33%比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.35, P>0.05$)。**结论** 美沙拉嗪缓释片与低分子肝素用于溃疡性结肠炎患者中,可有效缓解症状,减轻炎症反应及高凝状态,疗效显著,且不良反应少,安全性良好。

[关键词] 溃疡性结肠炎; 美沙拉嗪缓释片; 低分子肝素

Therapeutic effect of mesalazine sustained-release tablets combined with low molecular weight heparin on ulcerative colitis and its influence on hypercoagulable state LI Juan. Department of Anorectal, Haining Second People's Hospital, Haining 314419, China.

[Abstract] **Objective** To investigate the therapeutic effect of mesalazine sustained-release tablets combined with low molecular weight heparin on ulcerative colitis and its influence on hypercoagulable state. **Methods** Sixty patients with ulcerative colitis were randomly divided into two groups with 30 cases in each group. The control group was given mesalazine sustained-release tablets, while the observation group was given mesalazine sustained-release tablets combined with low molecular heparin. The total effective rate, symptom score, serum inflammatory factor index, hemorheology index, and adverse reaction rate were compared between the two groups. **Results** After two weeks of treatment, the total effective rate of the observation group was 96.67%, which was higher than that of the control group (80.00%), and the difference was statistically significant ($\chi^2=4.04, P<0.05$). After treatment, the scores of abdominal pain, diarrhea and hematochezia in the observation group were lower than those in the control group, and the differences were statistically significant ($t=4.14, 4.15, 4.16, P<0.05$). C-reactive protein (CRP) and procalcitonin (PCT) in the observation group were lower than those in the control group ($t=4.23, 4.13, P<0.05$). The hematocrit (HCT), erythrocyte sedimentation rate (ESR) and plasma viscosity (PV) of the observation group were lower than those of the control group ($t=4.63, 4.49, 4.54, P<0.05$). The incidences of adverse reactions in the observation group and control group were 6.67% and 3.33%, the difference was not statistically significant ($\chi^2=0.35, P>0.05$). **Conclusion** Mesalazine sustained-release tablets combined with low molecular weight heparin can effectively relieve symptoms, inflammation and hypercoagulable state in patients with ulcerative colitis, with obvious curative effect, less adverse reactions and good safety.

[Key words] ulcerative colitis; mesalazine sustained release tablets; low molecular weight heparin

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2021.002.010

作者单位: 314419 浙江海宁, 海宁市第二人民医院肛肠科

溃疡性结肠炎是临床常见胃肠道疾病, 症状为

腹痛、腹泻等^[1-3],美沙拉嗪是该疾病治疗时常用药物^[4],但部分患者经美沙拉嗪治疗后效果不理想。有研究指出,采用低分子肝素可解除溃疡性结肠炎患者的血液高凝状态,提高疗效^[5],本次研究探讨美沙拉嗪缓释片联合低分子肝素对溃疡性结肠炎的治疗效果及对高凝状态的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2017年1月至2020年9月海宁市第二人民医院收住的溃疡性结肠炎患者60例,其中男性33例、女性27例;年龄21~64岁,平均(42.74±10.91)岁。纳入标准为:①经临床症状观察、肛肠镜检查、实验室检查,确诊溃疡性结肠炎;②年龄≥20岁;③神志清醒,可配合完成研究。排除标准为:①合并严重肝肾功能不全;②存在精神障碍;③既往有药物过敏史;④合并其他胃肠道疾病;⑤中途脱落研究,未完成治疗。本研究符合《赫尔辛基宣言》中伦理学原则,患者在知情情况下同意加入研究。按照随机数字表法分为两组,各30例。观察组中男性16例、女性14例;平均年龄(42.93±8.45)岁。对照组中男性17例、女性13例,平均年龄(42.55±8.37)岁;两组一般资料比较,差异均无统计学意义(P 均>0.05)。

1.2 方法 对照组给予美沙拉嗪缓释片(由瑞士 Ferring International Center 公司生产)1.0 g口服,每日4次,持续2周。观察组给予美沙拉嗪缓释片+低分子肝素(由葛兰素史克天津有限公司生产),美沙拉嗪缓释片给药方法参考对照组,低分子肝素4100 U皮下注射,每日1次,持续2周。

1.3 观察指标 比较两组患者的总有效率、症状评分、血清炎症因子指标、血液流变学指标、不良反应发生率。疗效评价标准:痊愈:全部症状完全消失,肠镜检查发现无异常;好转:全部症状均缓解,肠镜检查显示结肠溃疡病灶面积缩小;无效:症状未缓解,肠镜检查显示结肠溃疡病灶面积未缩小,甚至增大^[6]。

总有效率=(痊愈+好转)/总人数×100%。

症状评分:采用视觉模拟评分法(visual analogue score, VAS)对患者腹痛、腹泻、便血等症状严重程度进行评估,分值最低0分,最高10分,得分越高,症状越严重。血清炎症因子指标包括:C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、降钙素原(procalcitonin, PCT),CRP采用免疫比浊法测定,PCT采用免疫层析法测定。血液流变学指标:包括红细胞压积(hematocrit, HCT)、血细胞沉降率(erythrocyte sedimentation

rate, ESR)、血浆黏度(plasma viscosity, PV),采用流式细胞仪检测HCT、ESR,采用黏度计检测PV。

1.4 统计学方法 采用SPSS 26.0统计学软件进行数据分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示。计量资料比较采用 t 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验。设 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组的总有效率比较见表1

表1 两组总有效率比较/例(%)

组别	n	痊愈	好转	无效	总有效率
观察组	30	15(50.00)	14(46.67)	1(3.33)	29(96.67)*
对照组	30	11(36.67)	13(43.33)	6(20.00)	24(80.00)

注:*:与对照组比较, $P<0.05$ 。

由表1可见,观察组的总有效率高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=4.04, P<0.05$)。

2.2 两组治疗前后的症状评分比较见表2

表2 两组治疗前后的症状评分比较/分

组别		腹痛	腹泻	便血
观察组	治疗前	6.26±1.41	6.04±1.53	5.81±1.32
	治疗后	3.87±0.94*#	3.72±0.98*#	3.61±0.90*#
对照组	治疗前	6.35±1.39	6.18±1.42	5.92±1.27
	治疗后	4.98±1.13*	4.87±1.16*	4.66±1.05*

注:*:与同组治疗前比较, $P<0.05$;#:与对照组治疗后比较, $P<0.05$ 。

由表2可见,两组患者治疗前的腹痛、腹泻、便血评分比较,差异均无统计学意义(t 分别=0.25、0.37、0.33, P 均>0.05);两组治疗后的腹痛、腹泻、便血评分均低于治疗前,差异均有统计学意义(t 分别=7.73、6.99、7.54、4.19、3.91、4.19, P 均<0.05),且观察组的各症状评分均低于对照组,差异均有统计学意义(t 分别=4.14、4.15、4.16, P 均<0.05)。

2.3 两组治疗前后的血清炎症因子和血液流变学指标比较见表3

由表3可见,治疗前,两组的CRP、PCT和HCT、ESR、PV比较,差异均无统计学意义(t 分别=0.26、0.22、0.13、0.14、0.28, P 均>0.05)。治疗后,两组的CRP、PCT、HCT、ESR、PV均低于治疗前,差异均有统计学意义(t 分别=7.95、7.34、4.10、3.93、9.23、8.76、9.49、5.27、4.50、5.18, P 均<0.05),且观察组的CRP、PCT、HCT、ESR、PV均低于对照组,差异均有统计学意义(t 分别=4.23、4.13、4.63、4.49、4.54, P 均<0.05)。

表3 两组治疗前后的血清炎症因子和血液流变学指标比较

组别		CRP/mg/L	PCT/ng/ml	HCT/%	ERP/mm/h	PV/mPa·s
观察组	治疗前	9.72 ± 1.64	1.93 ± 0.37	38.31 ± 5.29	28.32 ± 5.95	2.41 ± 0.53
	治疗后	6.69 ± 1.29* [#]	1.30 ± 0.29* [#]	27.65 ± 3.47* [#]	16.41 ± 4.48* [#]	1.29 ± 0.37* [#]
对照组	治疗前	9.83 ± 1.61	1.95 ± 0.34	38.49 ± 5.23	28.53 ± 5.89	2.45 ± 0.59
	治疗后	8.20 ± 1.47*	1.62 ± 0.31*	32.14 ± 4.02*	22.06 ± 5.23*	1.76 ± 0.43*

注: *: 与同组治疗前比较, $P < 0.05$; #: 与对照组治疗后比较, $P < 0.05$ 。

2.4 不良反应发生率比较 观察组用药后发生1例皮下瘀斑、1例恶心, 不良反应发生率为6.67%; 对照组用药后发生1例呕吐, 不良反应发生率为3.33%。两组比较, 差异无统计学意义($\chi^2=0.35, P>0.05$)。

3 讨论

溃疡性结肠炎是一种以结肠局灶性溃疡性病变为主要临床特征的胃肠道病变, 其发病率高, 随着近年来饮食结构和饮食习惯的改变, 我国发生溃疡性结肠炎的人数增多^[7,8]。溃疡性结肠炎发生后, 患者往往会出现腹痛、腹泻、便血等症状, 随着病情进展, 患者结肠局灶性溃疡病灶继续扩大, 易引起肠道穿孔及坏死病变, 甚至部分患者还会累及皮肤、关节等其他组织, 引发高热、乏力等全身症状, 对患者的身心健康造成严重危害^[9,10]。

临床上主张对溃疡性结肠炎实施积极治疗, 但临床上关于溃疡性结肠炎的发病机制尚未完全明确, 关于溃疡性结肠炎的发病, 临床上多认为与炎症感染、肠道菌群失衡有关^[11]。氨基水杨酸制剂是临床用于溃疡性结肠炎治疗中的主要药物, 美沙拉嗪缓释片是一种氨基水杨酸制剂, 该药物经口服后会延迟释放药效, 药物在小肠内的吸收量较少, 多进入结肠, 在结肠内可快速分解为5-氨基水杨酸, 与肠壁结缔组织进行络合, 可长时间停留于结肠肠壁组织中, 抑制结肠内病原菌活性, 减少炎症因子释放, 还可纠正肠道内菌群失衡, 重建肠道内菌群平衡, 达到控制病情的目的^[12,13]。

近年来, 临床上发现溃疡性结肠炎发病除与炎症感染有关外, 还与血液高凝状态有关, 溃疡性结肠炎患者血液往往处于高凝状态, 临床治疗该疾病时可将“解除血液高凝状态”作为切入点, 寻找有效治疗溃疡性结肠炎的药物。低分子肝素是临床上最常用的抗凝药物之一, 该药物可作用于凝血因子IIa和凝血因子Xa, 对血小板的活化和聚集进行抑制, 可有效降低血栓风险, 降低血管内血流阻力, 解除血液高凝状态^[14]。本次研究结果显示, 美沙拉嗪缓释片联合低分子肝素治疗患者的总有

效率高于单用美沙拉嗪缓释片治疗者, 治疗后的腹痛、腹泻、便血等症状评分, CRP、PCT、HCT、ESR、PV均低于单用美沙拉嗪缓释片治疗者(P 均 <0.05), 说明低分子肝素的应用可增强美沙拉嗪缓释片治疗溃疡性结肠炎的效果, 更加有效地缓解症状, 有效减少炎症因子, 可降低患者血液黏稠度, 改善血液流变学, 促使患者高凝状态得以解除。

本次研究还显示, 两组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 说明在美沙拉嗪缓释片基础上加用低分子肝素不会增加不良反应, 具有良好的用药安全性。与马冰芬^[15]的研究结果部分一致, 充分说明了美沙拉嗪缓释片+低分子肝素对溃疡性结肠炎患者的有效性和安全性。

综上所述, 美沙拉嗪缓释片与低分子肝素用于溃疡性结肠炎患者中, 可有效缓解症状, 减轻炎症反应及高凝状态, 疗效显著, 且不良反应少, 安全性良好。而本次研究中选择的样本量较小, 可能会影响到研究结果的客观可靠性, 为更好地提高研究可靠性, 建议继续积累更多的样本量, 以进一步开展大样本量研究。

参考文献

- 1 Komoto S, Matsuoka K, Kobayashi T, et al. Safety and efficacy of leukocytapheresis in elderly patients with ulcerative colitis: The impact in steroid-free elderly patients [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2018, 33(8): 1485-1491.
- 2 Kim JH, Cheon JH, Park Yehyun, et al. Effect of mucosal healing (Mayo 0) on clinical relapse in patients with ulcerative colitis in clinical remission [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2016, 51(9): 1069-1074.
- 3 Osterman MT, Rosario M, Lasch K, et al. Vedolizumab exposure levels and clinical outcomes in ulcerative colitis: determining the potential for dose optimisation [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2019, 49(4): 408-418.
- 4 郑小娟, 郑海燕, 罗灵和, 等. 枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊联合美沙拉嗪肠溶片对溃疡性结肠炎患者的临床研究 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2016, 32(3): 212-214.

(下转第144页)

- 尺骨鹰嘴截骨入路内固定治疗 AO—C3 型肱骨远端骨折的比较[J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2017, 32(1): 92-93.
- 6 王贤, 尹东, 梁斌, 等. 螺旋钢板微创内固定治疗肱骨干近段骨折的临床疗效[J]. 中国修复重建外科杂志, 2016, 33(7): 799-803.
 - 7 贺韬, 张云辉, 李亘, 等. 肘关节前内侧入路治疗冠状突骨折的解剖学研究及临床应用[J]. 中华创伤骨科杂志, 2017, 19(7): 559-565.
 - 8 韦旭明, 芮永军, 宋晓军, 等. 前侧和外侧联合入路治疗肘关节损伤三联征的疗效评价[J]. 中华创伤杂志, 2016, 32(10): 921-925.
 - 9 唐浩琛, 向明, 徐虹霞, 等. 两种手术治疗老年骨质疏松性复杂肱骨远端骨折的早期疗效比较[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2016, 23(8): 11-15.
 - 10 Pol DVD, Alaekhaneshir S, Kuijer PPFM, et al. Reproducibility of the SPI-US protocol for ultrasound diameter measurements of the posterior circumflex humeral artery and deep brachial artery: an inter-rater reliability study[J]. Eur Radiol, 2016, 26(8): 2455-2461.
 - 11 李英周, 叶锋, 陈圆升, 等. 肘外侧切口结合 Hohert 螺钉在肱骨远端 B3 型骨折治疗中的应用[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2017, 31(7): 60-61.
 - 12 罗伟渊, 吴松, 邓宇杰, 等. 三种不同入路在肱骨髁间骨折治疗中的应用疗效分析[J]. 创伤外科杂志, 2017, 19(10): 762-765.
 - 13 颜景涛, 何磊, 王现海, 等. 有限内固定联合铰链式外固定治疗肘关节“三联征”的临床疗效[J]. 中国矫形外科杂志, 2017, 25(20): 1905-1908.
 - 14 Köse A, Aydin A, Ezirmik N, et al. Treatment of ipsilateral distal humerus and diaphyseal ulna fractures by using an olecranon osteotomy and intramedullary nail[J]. J Orthop Trauma, 2016, 30(5): 251-255.
 - 15 张磊, 左玉明, 王月光, 等. 切开复位内固定治疗儿童肱骨髁间骨折[J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2016, 31(1): 92-93.
 - 16 吴敏, 官建中, 代秀松, 等. 皮质剥脱术联合皮质外骨桥桥技术治疗肱骨干骨折术后萎缩型骨不连[J]. 中华创伤骨科杂志, 2017, 43(12): 1085-1088.
 - 17 张友, 刘世清, 周宏斌, 等. 肘关节恐怖三联征改良分型标准及治疗探讨[J]. 中国修复重建外科杂志, 2016, 11(3): 353-358.
 - 18 Von KA, Kachooei AR, Moradi A, et al. Outcome of surgical fixation of lateral column distal humerus fractures[J]. J Orthop Trauma, 2016, 30(4): 245-250.
 - 19 唐浩琛, 向明, 陈杭, 等. 手法复位小夹板外固定结合微动理念锻炼治疗肱骨干骨折[J]. 中国骨伤, 2016, 29(1): 82-86.
 - 20 Wijffels M, Stomp W, Krijnen P, et al. Computed tomography for the detection of distal radioulnar joint instability: Normal variation and reliability of four CT scoring systems in 46 patients[J]. Skeletal Radiol, 2016, 45(11): 1487-1493.

(收稿日期 2020-08-03)

(本文编辑 蔡华波)

(上接第 136 页)

- 5 马其辉. 低分子肝素治疗溃疡性结肠炎高凝状态的疗效观察[J]. 中国基层医药, 2018, 25(2): 141-144.
- 6 黄志刚, 刘有理, 俞善春, 等. 美沙拉嗪联合双歧杆菌三联活菌治疗溃疡性结肠炎的疗效及对氧化应激、炎症因子的影响[J]. 海南医学院学报, 2016, 22(6): 545-547.
- 7 Hirai F, Watanabe M, Tada T, et al. Complete mucosal healing of distal lesions induced by twice-daily budesonide 2-mg foam promoted clinical remission of mild-to-moderate ulcerative colitis with distal active inflammation: Double-blind, randomized study[J]. J Gastroenterol, 2018, 53(4): 494-506.
- 8 罗舒丹, 詹丽, 杨娟, 等. 益生菌联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎的临床疗效及对血清炎症指标的影响[J]. 中国微生态学杂志, 2020, 32(2): 200-203.
- 9 陈玉林, 董甲庆. 复方谷氨酰胺颗粒与肠内营养治疗溃疡性结肠炎临床研究[J]. 陕西医学杂志, 2020, 49(1): 115-117, 封3.
- 10 吴霞, 龙再菊. 自拟愈溃汤联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎疗效及对肠道黏膜屏障功能、氧化应激指标和血管内皮细胞功能的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(10): 1078-1081.
- 11 舒宝莲, 桂若虎, 郑新平, 等. 不同 Souterland 疾病活动指数溃疡性结肠炎的肠道菌群失调与不同免疫球蛋白水平相关性分析[J]. 中国卫生标准管理, 2020, 11(5): 33-35.
- 12 林勇, 叶丹, 施正超, 等. 微生态制剂联合美沙拉嗪治疗轻中度溃疡性结肠炎临床疗效[J]. 中国微生态学杂志, 2016, 28(2): 185-187.
- 13 陈一鹏, 韩丰. 美沙拉嗪联合益生菌对老年中度活动期溃疡性结肠炎患者细胞因子水平的影响[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(10): 2385-2387.
- 14 杨帆. 柳氮磺胺吡啶加用低分子肝素对溃疡性结肠炎疗效及高凝状态的影响观察[J]. 结直肠肛门外科, 2017, 23(1): 82-86.
- 15 马冰芬. 美沙拉嗪肠溶片联合低分子肝素对溃疡性结肠炎的治疗效果及对高凝状态的影响[J]. 中国卫生标准管理, 2017, 8(26): 68-71.

(收稿日期 2020-08-27)

(本文编辑 蔡华波)