

doi:10.3969/j.issn.1671-038X.2015.04.06

丹参酮胶囊联合美沙拉嗪对活动期溃疡性结肠炎患者高凝状态的影响及其临床疗效分析

徐幼飞

(慈溪市第三人民医院 消化内科,浙江 宁波 315300)

摘要:[目的]探讨丹参酮胶囊联合美沙拉嗪对活动期溃疡性结肠炎(UC)患者高凝状态的影响及其临床疗效。[方法]将 84 例 UC 患者随机分为观察组(42 例)和对照组(42 例),对照组给予口服美沙拉嗪肠溶片治疗,观察组给予口服丹参酮胶囊+美沙拉嗪肠溶片治疗,疗程均为 8 周;同时选取我院健康体检者 40 例作对照;检测 2 组患者治疗前及治疗后 1、4 及 8 周的凝血功能指标,如活化部分凝血酶原时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)、血小板计数(PLT)、D-二聚体(D-D)及 C-反应蛋白(CRP),记录治疗前及治疗后的症状积分、肠镜下黏膜积分及结肠组织病理积分及临床疗效。[结果]与健康对照组比较,2 组患者治疗前 D-D、CRP、FIB、PLT 均增高,APTT 降低($P<0.05$);2 组治疗后 4、8 周的 D-D、CRP、PLT 均降低($P<0.05$),且观察组在治疗后 4、8 周低于对照组($P<0.05$);观察组治疗 8 周后的症状积分、肠镜下黏膜积分及结肠组织病理积分等均低于对照组($P<0.05$);观察组治疗后总有效率优于对照组($P<0.05$);多因素 Logistic 回归分析显示:D-D、CRP 及肠镜下黏膜积分、广泛结肠病变是影响疗效的独立预测因素($P<0.05$)。[结论]丹参酮胶囊联合美沙拉嗪治疗 UC 的临床疗效显著,在改善患者的临床症状方面优于单一美沙拉嗪,其机制与其抑制 UC 患者的炎症及改善患者的高凝状态有关。

关键词:丹参酮;美沙拉嗪;溃疡性结肠炎;高凝状态;

中图分类号:R574.62 **文献标志码:**A **文章编号:**1671-038X(2015)04-0245-05

Influence of danshentone combined with mesalazine on high coagulation state in patients with active ulcerative colitis and clinical effect

XU You-fei

(Department of Gastroenterology, The Third People's Hospital of Cixi, Ningbo 315300, China)

Abstract:[Objective]To explore the influence of danshentone combined with mesalazine on high coagulation state in patients with active ulcerative colitis(UC)and clinical effect. [Methods]Eighty-four patients with UC were randomly divided into observation group($n=42$ cases)and control group($n=42$ cases),control group were given oral treatment of mesalazine;the observation group was given treatment of danshentone combined with mesalazine,both groups were given a course of 8 weeks,meanwhile 40 cases of healthy people were chosen as contrast;coagulation function index such as activated partial prothrombin time (APTT),fibrinogen (FIB),platelet count (PLT),D-dimer (D-D),and C-reactive protein (CRP) of two groups were detected before treatment and 1,4 and 8 weeks after treatment;score of symptoms,colonoscopy under mucosa and colon tissue pathological integral and clinical curative effect were recorded. [Results]Compared with healthy control group,D-D,CRP,FIB and PLT were higher before treatment($P<0.05$),APTT were lower($P<0.05$);D-D,CRP,PLT of two group were decreased after treatment of 4,8 weeks($P<0.05$),D-D,CRP,PLT of observation group were lower than the control group($P<0.05$);all index score of observation group were lower than the control group after treatment of 8 weeks($P<0.05$);effective rate of observation group was higher than that of control group(95.2% vs 76.2%,chi square value = 6.222, $P=0.013$). Multiariable Logistic regression analysis showed that D-D,CRP and score of colonoscopy under mucosa,extensive colon lesions were independent predictors of affect curative effect($P<0.05$). [Conclusion]The clinical effect of danshentone combined with mesalazine is distinct,and improve the clinical symptoms by the mechanism of

its inhibition of inflammation in patients with UC and improving high coagulation state of the patients.

Key words: Danshentone; mesalazine; ulcerative colitis; high coagulation state

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是消化内科常见的慢性肠道非特异性炎性疾病,其发病机制相对复杂,治疗困难且易复发,给患者的身心健康带来诸多不利影响。其发病机制至今尚不明确,已有的研究显示 UC 发病与环境、免疫学说、遗传机制及肠道菌群失调有关^[1]。目前的研究显示,UC 患者治疗欠佳的主要原因是患者机体存在炎症及高凝状态^[2]。本研究通过丹参酮胶囊联合美沙拉嗪治疗 UC 患者后观察凝血及炎性指标的变化,探讨其治疗的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2013 年 3 月~2014 年 8 月在我院门诊或住院接受治疗的 UC 患者 84 例,其中男 48 例、女 36

例;年龄 21~64 岁,平均(44.5±9.5)岁;病程 3~13 年,平均(6.1±2.0)年;UC 的诊断参照文献^[3]执行;排除标准:严重的心肝肾功能障碍;内分泌系统疾病;恶性肿瘤;血液病及消化道手术切除病史,过去 3 个月内有大手手术、严重创伤者;治疗前均签署知情同意书并经过医院伦理委员会批准;同时选取与 UC 患者年龄及性别相匹配的我院健康体检者 40 例作对照,其中男 25 例、女 15 例;年龄 24~68 岁,平均(46.7±10.4)岁。

将纳入的 UC 患者随机分为观察组(42 例)和对照组(42 例),2 组患者的一般资料,如年龄、性别、体质量指数(BMI)、病变部位及病情轻重程度构成比等差异无统计学意义,具有可比性。见表 1。

表 1 2 组患者一般临床资料的比较

$\bar{x} \pm s$

组别	例数	年龄/岁	男/女	BMI/(kg·m ⁻²)	病程/年	病变范围/例			临床分级/例	
						直肠	左半结肠	广泛结肠	轻度	中度
对照组	42	44.8±9.7	23/19	19.5±1.5	6.3±1.7	17	16	9	19	23
观察组	42	44.1±10.1	25/17	19.7±2.0	6.0±1.8	18	14	10	17	25

1.2 方法

对照组给予口服美沙拉嗪肠溶片治疗,0.8 g/次,3 次/d;观察组给予口服美沙拉嗪肠溶片+丹参酮胶囊,1 g/次,3 次/d;2 组均治疗 8 周。

1.3 观察指标

检测 2 组患者治疗前及治疗后 1、4 及 8 周的凝血功能指标如活化部分凝血酶原时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)、血小板计数(PLT)、D-二聚体(D-D)及 C-反应蛋白(CRP),记录治疗前及治疗后 8 周的症状积分,参照《中药新药临床研究指导原则》^[4],肠镜下黏膜积分参照文献^[5]进行评分;镜下正常肠道黏膜为记为 0 分、轻度病变记为 3 分、中度病变记为 6 分、重度病变记为 9 分;结肠组织病理积分参照文献^[6]评分。

1.4 疗效评定

①完全恢复:治疗 8 周后临床症状体征消失,肠镜检查提示肠道黏膜基本正常;②有效:治疗 8 周后临床症状体征好转,肠镜检查提示假性息肉形成或者肠道黏膜轻度炎症;③无效:治疗 8 周后症状体征、肠镜检查未有显著好转或恶化加重。治疗的总有效率=(完全缓解+有效)/治疗总例数×100%。

1.5 统计学处理

应用 SPSS19.0 统计软件进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用成组 *t* 检验;计数资料处理采用 χ^2 检验;重复测量资料采用重复测量设计的方差分析处理,治疗效果的影响因素采用多因素 Logistic 回归分析处理,*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者治疗前后凝血指标及 CRP 的比较

与健康对照组比较,2 组患者治疗前 D-D、CRP、FIB、PLT 均增高,APTT 降低(*P*<0.05);2 组治疗后 4、8 周的 D-D、CRP、PLT 均降低(*P*<0.05),且观察组在治疗后 4、8 周低于对照组(*P*<0.05)。见表 2。

2.2 2 组患者治疗后症状积分、肠镜检查黏膜积分及结肠组织病理积分的比较

观察组治疗 8 周后的症状积分、肠镜下黏膜积分及结肠组织病理积分等均低于对照组(*P*<0.05)。见表 3。

2.3 2 组患者治疗后临床疗效的比较

观察组治疗后总有效率优于对照组(*P*<

0.05)。见表 4。

2.4 治疗效果的影响因素采用多因素 Logistic 回归分析处理

以治疗 8 周后治疗效果为因变量[将治疗分为二变量:治疗无效与治疗总有效(完全缓解+有

效)],年龄、性别、病程、病理部位、症状积分、肠镜检查、凝血指标及 CRP 等为自变量,多因素 Logistic 回归分析显示:D-D、CRP 及肠镜下黏膜积分、广泛结肠病变是影响疗效(治疗无效)的独立预测因素($P<0.05$)。见表 5。

表 2 2 组患者治理前及治疗后凝血指标及 CRP 的比较						$\bar{x}\pm s$
组别	例数	APTT/($\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$)	FIB/($\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	PLT/($\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$)	D-D/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	CRP/($\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$)
对照组	42					
治疗前		29.57±4.45 ¹⁾	4.91±0.58 ¹⁾	328.12±75.25 ¹⁾	378.63±64.14 ¹⁾	20.57±4.45 ¹⁾
治疗后 1 周		30.42±4.36	4.58±0.54	315.71±70.62	369.59±71.20	18.92±4.36
治疗后 4 周		31.35±5.04	3.93±0.42	287.13±64.11 ²⁾	258.51±50.16 ²⁾	15.15±3.74 ²⁾
治疗后 8 周		32.45±3.77	3.11±0.35	241.08±59.64 ²⁾	192.42±37.27 ²⁾	11.69±3.10 ²⁾
观察组	42					
治疗前		29.89±4.37 ¹⁾	4.93±0.42 ¹⁾	325.15±72.47 ¹⁾	375.38±70.19 ¹⁾	20.39±4.37 ¹⁾
治疗后 1 周		30.82±4.56	4.07±0.40	309.22±60.61	349.46±67.47 ²⁾³⁾	18.42±4.31
治疗后 4 周		32.25±3.74	3.34±0.28	242.29±48.49 ²⁾³⁾	204.30±49.65 ²⁾³⁾	11.18±3.05 ²⁾³⁾
治疗后 8 周		34.47±5.21	2.71±0.40	207.27±45.20 ²⁾³⁾	159.35±30.26 ²⁾³⁾	8.17±2.56 ²⁾³⁾
健康体检组	40	34.69±4.72	2.67±0.43	213.35±58.37	134.25±25.56	1.42±0.38

与健康体检组比较,¹⁾ $P<0.05$;与治疗前比较,²⁾ $P<0.05$;与对照组比较,³⁾ $P<0.05$ 。

表 3 2 组患者治疗后症状积分、肠镜检查黏膜积分及结肠组织病理积分的比较						分, $\bar{x}\pm s$
组别	例数	治疗时间	症状积分	肠镜检查黏膜积分	结肠组织病理积分	
对照组	42	治疗前	14.89±2.57	7.12±2.21	8.73±2.14	
		治疗后	9.35±1.50 ¹⁾	5.85±1.30 ¹⁾	5.91±1.69 ¹⁾	
观察组	42	治疗前	14.94±2.84	7.09±2.16	8.67±2.27	
		治疗后	5.45±1.21 ¹⁾²⁾	4.25±1.11 ¹⁾²⁾	3.70±1.52 ¹⁾²⁾	

与治疗前比较,¹⁾ $P<0.05$;与对照组比较,²⁾ $P<0.05$ 。

表 4 2 组患者治疗后临床疗效的比较					例(%)
组别	例数	完全缓解	有效	无效	总有效率/%
对照组	42	14(33.3)	26(61.9)	2(4.8)	40(95.2)
观察组	42	9(21.4)	23(54.8)	10(23.8)	32(76.2) ¹⁾

与对照组比较,¹⁾ $P<0.05$ 。

表 5 治疗效果的影响因素采用多因素 Logistic 回归分析处理						
变量	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>Wald</i> χ^2 值	<i>df</i>	<i>P</i>	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)
常数项	-14.572	3.672	28.583	1	0.000	
广泛结肠病变	0.610	0.185	23.628	1	0.000	1.814(1.567~3.234)
CRP	0.705	0.306	9.149	1	0.002	2.024(1.237~4.103)
D-D	0.128	0.061	4.562	1	0.035	1.137(1.032~1.310)
肠镜检查黏膜积分	0.427	0.180	6.103	1	0.018	1.532(1.249~2.352)

3 讨论

近年研究显示,溃疡性结肠炎(UC)患者由于受到内外环境因素的影响导致肠屏障损伤,肠黏膜通透性增高,肠腔内毒素及细菌进而转移至黏膜固有层,使固有层单核细胞、T 淋巴细胞激活后释放大量的 TNF- α 、IL-1 β 等触发肠道炎症反应,导致凝血-纤溶系统异常,致使患者处于高凝血状态,患者肠黏膜及黏膜下微循环障碍易形成微血栓,导致血循环淤滞,最终导致患者肠道黏膜缺血缺氧,出现坏死溃疡^[7]。Shen 等^[8]报道,UC 患者机体外周血 PLT、PT、APTT 及 FIB 等凝血指标显著高于健康体检者,并认为 UC 的高凝状态是患者发生血栓的独立预测因素,亦是导致病情反复发生的重要因素。宋军民等^[9]报道显示,UC 患者 PLT、D-D 及 CRP 显著高于肠道息肉患者,并且经过低分子肝素治疗后可显著下降。

引起 UC 患者主要临床特征之一的“黏液血便及便血”并不是由患者凝血功能低下造成的,而是由患者肠道黏膜炎症反应诱发的高凝状态及微循环血栓所造成。UC 患者传统的治疗方式是采用免疫抑制剂、激素、5-氨基水杨酸制剂及生物制剂等方案,但仍有部分患者无法取得满意的治疗效果,甚至病情复发,追其原因可能是 UC 患者高凝状态引起的。本研究显示,与健康对照组比较,2 组患者治疗前 D-D、CRP、FIB、PLT 均增高,APTT 降低,提示 UC 患者处于血液高凝及继发纤溶系统亢进状态,这为患者临床症状体征打下了病理生理基础。D-D 目前被认为具有反映机体高凝及纤溶状态,亦是早期诊断血栓性性疾病并评估抗凝治疗效果的重要生化指标^[10]。FIB 作为凝血过程的重要蛋白质,除在正常的生理条件如在妊娠情况下增高外,在烧伤、急性感染及自身免疫性疾病等情况下亦会增高。此外,在高凝状态的形成过程中,血小板受到相关炎性递质的激活亦能通过局部粘附、聚集及释放效应发挥重要功能。CRP 是一种经典的反映炎症反应的敏感标志物,当在组织损伤、感染等情况下 CRP 水平明显增高,可在促进高凝状态及血栓过程中发挥重要作用^[11]。

本病发病特点及发病机制与中医“血瘀证”相符,中医学中该病以“寒热错杂、本虚标实、湿热为标及脾虚为本”为特点。“久病入络”及“久病多瘀”,患者“血脉淤滞、淤血内阻”是 UC 的基本病理过程^[12]。本研究显示,2 组患者治疗后 4、8 周的 D-D、CRP、PLT 均降低($P < 0.05$),且观察组在治疗后 4、8 周低于对照组;且观察组治疗后症状积分、肠镜下黏膜积分及结肠组织病理积分低于对照组、且治

疗疗效优于对照组,说明丹参酮胶囊联合美沙拉嗪能够显著降低 UC 患者炎症反应,改善高凝状态,进而促进患者临床症状的改善。丹参酮是从丹参中提取的有效成分,具有祛风止痛及活血行气之功效。现代药理学证实它具有抗炎、清除氧自由基、改善能量代谢作用,抑制细胞因子及炎性递质的激活、抑制血小板聚集、保护微循环功能。张俐等^[13]在防治脊髓缺血再灌注损伤的大鼠模型中报道,丹参酮能够显著抑制 IL-1 β 、ICAM-1 水平,进而抑制血小板的聚集及粘附能力,改善大鼠缺血再灌注损伤的微循环障碍。李敬等^[14]在治疗糖尿病肾病的高凝状态时报道,丹参酮能够显著降低患者 FIB 及 PLT,改善凝血功能及抑制炎性因子,具有良好的疗效。

美沙拉嗪目前已经广泛应用于 UC 的治疗中,该药能够有效抑制 TNF- α 相关基因的表达,抑制 TNF- α 分泌释放从而减轻其对肠道黏膜的损害,此外,美沙拉嗪亦能抑制 CRP 的合成及释放,进而减少了 CRP 对单核巨细胞及粒细胞的刺激,避免了大量细胞因子的分泌释放。目前的研究显示美沙拉嗪具有一定的改善凝血-纤溶机制紊乱的功能,韩柯等^[15]报道显示美沙拉嗪无论采用灌肠还是口服方式均能够降低 UC 患者的 FIB,升高 MVP;刘翼超等^[16]报道显示美沙拉嗪能够降低 UC 患者的 PLT,其具体的机制与其抑制炎性反应有关。本研究中的观察组改善 UC 高凝状态、抑制 CRP、治疗后疗效优于对照组,也提示了丹参酮胶囊联合美沙拉嗪治疗 UC 优于单一美沙拉嗪。

综上所述,丹参酮胶囊联合美沙拉嗪治疗 UC 的临床疗效显著,在改善患者的临床症状方面优于单一美沙拉嗪用药,其机制与其抑制 UC 患者的炎症及改善患者的高凝状态有关。

参考文献

- [1] 贺国斌, 欧阳钦. 溃疡性结肠炎结肠组织微血栓形成的研究[J]. 中国内镜杂志, 2013, 9(7): 34—35.
- [2] FREYNHOFFER M K, BRUNO V, WILLHEIM M. Vasoconstrictor-stimulated phosphoprotein-phosphorylation assay in patients on clopidogrel: does standardisation matter? [J]. Thromb Haemost, 2012, 107: 538—544.
- [3] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病协作组. 对我国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见[J]. 中国胃肠杂志, 2007, 12(8): 488—492.
- [4] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 129—129.
- [5] 中华中医药学会. 中医内科常见病诊疗指南[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2008: 107—107.
- [6] PULLAN R D, RHODES J, GANESH S, et al. Transdermal nicotine for active ulcerative colitis[J]. New Engl J

Med, 1994, 330:811—819.

[7] 郝丽君,唐文君,李海英.老年溃疡性结肠炎患者 D-二聚体、部分凝血活酶时间及纤维蛋白原的变化与意义[J].中华医院感染学杂志,2011,21(10):4469—4471.

[8] SHEN J, RAN Z H, ZHANG Y, et al. Biomarkers of altered coagulation and fibrinolysis as measures of disease activity in active inflammatory bowel disease: a gender-stratified, cohort analysis [J]. Thromb Res, 2010, 123:604—611.

[9] 宋军民,李 卉,李 岩.低分子肝素皮下注射治疗轻-中度活动性溃疡性结肠炎的疗效评价[J].胃肠病学和肝病学杂志,2013,10(18):997—1000.

[10] 霍 红,李艳梅.溃疡性结肠炎的临床特点与血小板、D-二聚体的相关性[J].世界华人消化杂志,2014,28(22):4360—4363.

[11] 刘 伟,刘 允,张春阳.注射用丹参粉针剂治疗溃疡性结肠炎患者出凝血时影响[J].中华中医药学刊,2011,10(8):2304—2305.

[12] 贾金玲,吕冠华,解 赢.王长洪应用健脾祛湿清热化痰法治疗溃疡性结肠炎经验[J].中国中西医结合消化杂志,2013,21(1):33—34.

[13] 张 俐,林庆宾.丹参及丹参酮Ⅱ_A 磺酸钠对脊髓缺血再灌注损伤 IL-1 β 、ICAM-1 及 MPO 表达的影响[J].中华中医药杂志,2012,18(8):2042—2047.

[14] 李 敬,苏保林.丹参酮对糖尿病肾病患者凝血功能及炎症因子的影响[J].湖南中医杂志,2013,18(7):48—49.

[15] 韩 柯,王永生,向 前.美沙拉嗪对溃疡性结肠炎主要不良反应及最佳给药方式[J].世界华人消化杂志,2014,16(8):2361—2364.

[16] 刘翼超,易珂苇,李 娜.美沙拉嗪对活动性溃疡性结肠炎的疗效观察[J].上海医药,2014,15(21):25—27.

网上投稿注意事项

本刊采用远程投稿处理系统,请登录“www.whuhzss.com”投稿。注册用户名上传文章后,投稿系统一旦收到稿件,即自动发回“收稿回执”并通知编号。作者可根据此编号上网查询稿件处理情况。凡寄给个人的稿件,本刊一律不予受理。凡通过 E-mail 投寄的稿件均不算正式投稿。

请另寄纸质稿件存档。纸质稿件一份为计算机打印稿,要求字迹清楚,附单页标注第一作者联系电话(手机)及 E-mail 信箱。英文摘要及参考文献应隔行打印。特殊文种、上下角标符号、字母大小写及需排斜体等应予注明。照片图要求有良好的清晰度和对比度,不可用复印件,黑白图、彩色图(要求刊印彩色图者需另附彩色图印刷工本费)均可;图中需标注的符号(包括箭头)请用另纸标上,不要直接写在图片上,每幅图片的背面应贴上标签,注明图号、作者姓名及图的上下方位,图片不可折损。线条图应墨绘在白纸上,以计算机制图者应提供激光打印图样。病理照片要求注明染色方法和放大倍数。图中各种标志均应打印。每幅图、表各占 1 页,并连带图、表说明集中附于文后,分别按其在正文中出现的先后顺序连续编码。

来稿均须附单位推荐信及 50 元审稿费。推荐信应注明稿件无一稿多投、不涉及保密、署名无争议等内容。作者中如有外籍作者或论文系作者在国外进修、学习、工作后撰写,还应附有国外所属工作单位同意在本刊发表的函件。

本刊再次强调:在审阅中的稿件,作者如欲改投他刊,请立刻与本刊联系说明原因,如发现一稿多投的情况,视为学术不端,我们将严肃处理,通报所有相关杂志和该作者单位,并予以披露。本刊一般不退原稿,请作者自留底稿。

如有疑问,请拨打编辑部电话咨询,咨询电话:(027)85726342-8034。