

奥替溴铵联合柳氮磺吡啶治疗溃疡性结肠炎的临床研究

曹鸿飞, 潘颖, 褚慧春

赤峰学院附属医院 消化内科, 内蒙古 赤峰 024005

摘要: **目的** 探讨采用奥替溴铵联合柳氮磺吡啶治疗溃疡性结肠炎的有效性与安全性。**方法** 选取2016年3月—2017年3月赤峰学院附属医院收治的溃疡性结肠炎患者121例, 随机分成对照组(60例)和治疗组(61例)。对照组患者口服柳氮磺吡啶肠溶片, 6片/次, 3次/d。治疗组在对照组的基础上口服奥替溴铵片, 2片/次, 3次/d。两组患者均连续治疗8周。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者临床症状恢复时间、临床活动指数、炎症因子和肠黏膜TLR-4水平。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的临床有效率分别为81.67%和95.08%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者临床活动指数评分均显著降低($P < 0.05$), 且治疗后治疗组患者临床活动指数评分显著低于对照组($P < 0.05$), 治疗组患者血便消失时间、腹泻症状恢复时间均显著短于对照组患者($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者的IL-6、TNF- α 血清水平和肠黏膜TLR-4组织水平均显著降低, 同组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗组IL-6、TNF- α 和TLR-4水平明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 奥替溴铵联合柳氮磺吡啶治疗溃疡性结肠炎疗效好、不良反应少, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 奥替溴铵片; 柳氮磺吡啶片; 溃疡性结肠炎; 临床疗效; 临床症状恢复时间; 临床活动指数; 炎症因子

中图分类号: R975 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2018)07-1682-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.07.028

Clinical study on otibromide combined with sulfasalazine in treatment of ulcerative colitis

CAO Hong-fei, PAN Ying, CHU Hui-chun

Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Chifeng University, Chifeng 024005, China

Abstract: Objective To investigate the efficacy and safety of otibromide combined with sulfasalazine in treatment of ulcerative colitis. **Methods** Patients (121 cases) with ulcerative colitis in Affiliated Hospital of Chifeng University from March 2016 to March 2017 were randomly divided into control (60 cases) and treatment (61 cases) groups. Patients in the control group were *po* administered with Sulfasalazine Enteric-coated Tablets, 6 tablets/time, three times daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Otilonium Bromide Tablets on the basis of the control group, 2 tablets/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 8 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the clinical symptoms recovery time, clinical activity index, the inflammatory factors and TLR-4 levels in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment groups was 81.67% and 95.08%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the clinical activity index score in two groups was significantly decreased ($P < 0.05$), and the score in the treatment group after treatment was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the disappearance time bloody stool and diarrhea in the treatment group after treatment was earlier than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the IL-6, TNF- α and TLR-4 levels in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the IL-6, TNF- α and TLR-4 levels in the treatment group after treatment were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** otibromide combined with sulfasalazine in treatment of ulcerative colitis has good curative effect and high safety, which has a certain clinical application value.

Key words: Otilonium Bromide Tablets; Sulfasalazine Enteric-coated Tablets; ulcerative colitis; clinical efficacy; clinical symptoms recovery time; clinical activity index; inflammatory factors

收稿日期: 2018-01-02

作者简介: 曹鸿飞(1973—), 女, 本科, 副主任医师, 主要从事消化内科工作。E-mail: cfsyychf@163.com

溃疡性结肠炎是一种慢性非特异性结肠黏膜炎症性疾病,是消化内科常见疾病,患者临床症状主要表现为腹痛、腹泻、呕吐等^[1]。近年来我国溃疡性结肠炎的发病率逐年上升,以20~50岁多见,男性患病率要显著高于女性^[2]。目前临床治疗溃疡性结肠炎主要依靠药物,但对于溃疡严重者还需手术进行治疗。柳氮磺吡啶是一种口服难以吸收的磺胺类药物,制成肠溶片后可将大部分药物送入结肠或远端小肠处,具有抗菌、消炎的作用,对溃疡性结肠炎具有一定的治疗效果^[3]。奥替溴铵是一种多通道受体拮抗剂,包括钙离子通道、速激肽 NK-2 受体、毒蕈碱受体,具有强效的胃肠道平滑肌解痉作用,对溃疡性结肠炎患者的腹部疼痛、绞痛具有一定的缓解作用^[4]。本研究将奥替溴铵片和柳氮磺吡啶联合用于治疗溃疡性结肠炎,取得了良好的治疗效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2016年3月—2017年3月赤峰学院附属医院消化内科收治的121例溃疡性结肠炎患者作为研究对象,所有患者入院前均表现出不同程度的腹痛、腹泻、便血等临床症状,入院后均采用电子肠镜和病理组织活检等方式进行确诊,且诊断均符合《内科学》中关于溃疡性结肠炎的描述^[5]。121例患者中男79例,女42例;年龄26~59岁,平均年龄(45.19±10.87)岁;病程3个月~5年,平均病程(2.14±1.03)年;直肠乙状结肠病变患者64例,全结肠病变患者33例,直肠病变13例,左半结肠6例,右半结肠5例。

1.2 药物

柳氮磺吡啶肠溶片由上海福达制药有限公司生产,规格0.25 g/片,产品批号20150607;奥替溴铵片由晋城海斯制药有限公司生产,规格40 mg/片,产品批号20151203。

1.3 分组及治疗方法

将所有患者随机分成对照组(60例)和治疗组(61例),其中对照组男41例,女19例;年龄26~59岁,平均年龄(45.30±10.62)岁;病程3个月~5年,平均病程(2.10±1.07)年;直肠乙状结肠病变患者31例,全结肠病变患者17例,直肠病变6例,左半结肠3例,右半结肠3例。治疗组男38例,女23例;年龄26~59岁,平均年龄(44.93±10.59)岁;病程5个月~5年,平均病程(2.18±

0.93)年;直肠乙状结肠病变患者33例,全结肠病变患者16例,直肠病变7例,左半结肠3例,右半结肠2例。两组患者在性别、年龄、病程及病变部位比较差异均无统计学意义,具有可比性。

两组患者入组后均严格按照制订的治疗方案进行治疗。对照组口服柳氮磺吡啶肠溶片,6片/次,3次/d。治疗组在对照组的基础上口服奥替溴铵片,2片/次,3次/d。两组患者均连续治疗8周。

1.4 疗效评价标准^[6]

显效:患者所有临床症状均完全消失,且电子肠镜复查结肠黏膜已正常;有效:患者临床症状较治疗前显著改善,电子肠镜复查显示结肠黏膜有轻度炎症存在;无效:患者临床症状及电子肠镜均较治疗前无改善或加重。

有效率=(显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 临床症状恢复时间 医护人员在治疗后定期复查两组患者血便消失时间、腹泻症状恢复时间。

1.5.2 临床活动指数 根据患者的排便次数、便血、黏膜炎症、医护人员整体评价以及组织学炎症等各方面进行评分,总分为15分,分数越高表明患者疾病活动性越强^[7]。

1.5.3 IL-6、TNF- α 血清水平 分别采用IL-6检测试剂盒(北京热景生物技术有限公司)、TNF- α 检测试剂盒(上海康朗生物科技有限公司)对两组患者治疗前后血清IL-6、TNF- α 水平进行检测。

1.5.4 肠黏膜TLR-4水平 治疗前后采用电子肠镜检测提取病变黏膜组织,然后采用TLR-4检测试剂盒(上海富众生物科技发展有限公司)对其TLR-4水平进行检测。

1.6 不良反应

对治疗期间患者发生的所有药物不良反应进行统计分析。

1.7 统计学方法

本次研究中的所有数据均采用SPSS 19.0统计学软件处理,计数资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,率的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组显效31例,有效18例,无效11例,有效率为81.67%;治疗组显效37例,有效21例,无效3例,有效率为95.08%,两组临床疗效比较差异具有统计学意义($P<0.05$),见表1。

2.2 两组临床症状恢复时间和临床活动指数比较

治疗后, 两组患者临床活动指数评分均显著降低, 同组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组患者临床活动指数评分显著低于对照组患者, 治疗组患者血便消失时间、腹泻症状恢复时间均显著短于对照组患者, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组炎症因子和肠黏膜 TLR-4 水平比较

治疗后, 两组患者的 IL-6、TNF- α 血清水平和肠黏膜 TLR-4 组织水平均较治疗前显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组 IL-6、TNF- α 和 TLR-4 水平明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	60	31	18	11	81.67
治疗	61	37	21	3	95.08*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组临床症状恢复时间和临床活动指数比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on clinical symptoms recovery time and clinical activity index between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	血便消失时间/d	腹泻症状恢复时间/d	临床活动指数/分	
				治疗前	治疗后
对照	60	5.37 \pm 1.46	6.22 \pm 1.68	7.72 \pm 2.26	4.67 \pm 1.18*
治疗	61	3.16 \pm 0.89 [▲]	3.58 \pm 1.13 [▲]	7.65 \pm 2.34	2.25 \pm 0.67* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组炎症因子和 TLR-4 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on inflammatory cytokines and TLR-4 levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	IL-6/(ng·L ⁻¹)		TNF- α /(ng·L ⁻¹)		TLR-4/(ng·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	60	177.18 \pm 22.49	110.38 \pm 16.98*	154.66 \pm 19.38	95.48 \pm 13.51*	20.14 \pm 1.82	14.67 \pm 1.24*
治疗	61	175.94 \pm 23.66	83.97 \pm 13.47* [▲]	152.19 \pm 18.97	70.65 \pm 10.34* [▲]	19.62 \pm 1.87	10.52 \pm 1.03* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.4 两组不良反应比较

两组患者治疗期间均出现了一些药物不良反应, 如恶心、呕吐, 皮疹, 咽喉肿痛, 肝肾功能异常等, 其中对照组发生恶心呕吐 2 例, 皮疹 1 例, 咽喉肿痛 2 例, 肝肾功能异常 2 例, 不良反应发生率为 11.67%; 治疗组发生恶心呕吐 3 例, 皮疹 1 例, 咽喉肿痛 1 例, 肝肾功能异常 1 例, 不良反应发生率为 9.84%, 两组比较差异无统计学意义。

3 讨论

溃疡性结肠炎是临床上一种病因不明的大肠慢性、溃疡性病损, 临床研究认为其与遗传、感染及免疫因素均有一定的联系^[8]。溃疡性结肠炎

病程长, 若不在最佳时期内进行治疗则有可能造成迁延不愈、危害巨大^[9]。柳氮磺吡啶是溃疡性结肠炎临床上常用的治疗药物, 口服入体后在肠道内可水解成 5-氨基水杨酸和磺胺吡啶, 其中磺胺吡啶是该药的载体分子, 其主要作用是将 5-氨基水杨酸送入肠道内, 并起到一定的抗菌作用, 而 5-氨基水杨酸具有抑制体内多种炎症介质的释放, 包括前列腺素、白三烯等, 以此减轻患者体内的炎症反应, 同时还可降低肠道内有害自由基含量来减少肠黏膜损害^[10]。奥替溴铵属于钙离子通道类阻滞剂, 可减轻患者肠道内平滑肌的痉挛作用, 同时改变患者内脏敏感性, 从而达到治疗胃炎、肠炎以及肠易激综合

征的目的^[4]。

本研究中,治疗组患者的临床总有效率显著高于对照组,另外在血便、腹泻症状改善方面也同样优于对照组,表明奥替溴铵片可以在柳氮磺吡啶治疗溃疡性结肠炎的基础上提升临床治疗效果,改善患者的血便和腹泻症状,为彻底治愈溃疡性结肠炎提供了基础。溃疡性结肠炎等炎症性肠病是一种病因复杂、难以彻底治愈的临床常见性疾病,若仅仅以临床表现对患者疾病状态进行评价有失偏颇,因此多数国家均制定出临床活动指数用以评价该病的活动性,为观察、判断该病的治疗提供指导。本研究中治疗后治疗组的临床活动指数评分显著低于对照组,说明经过奥替溴铵片和柳氮磺吡啶的联合治疗可显著减轻溃疡性结肠炎的临床活动性。

溃疡性结肠炎在电子肠镜下可见明显的溃疡炎症组织,相关研究也表明溃疡性结肠炎患者外周血中的 IL-6 和 TNF- α 炎症因子显著升高,这可能与 TH1/Th2 失衡后 Th1 反应占主导有关^[11]。IL-6 是一种急性炎症因子,主要由免疫细胞、巨噬细胞等分泌,对机体内的免疫反应和炎症反应可诱发结肠炎黏膜炎性反应的加重,而 TNF- α 也是一种促进炎症反应加重的促炎因子之一,对患者内分泌系统-神经系统-免疫系统均具有显著调节作用^[12]。另外近年来研究人员发现 Toll 受体在机体内免疫反应的启动方面具有关键作用,其中 TLR-4 可识别肠黏膜处革兰阴性菌,因此溃疡性结肠炎患者肠黏膜组织中 TLR-4 水平可显著升高^[13]。本研究中,治疗后两组患者的 IL-6、TNF- α 血清水平和肠黏膜 TLR-4 组织水平均较治疗前显著改善,且治疗组患者改善的更为明显,说明奥替溴铵片和柳氮磺吡啶的联用可显著改善溃疡性结肠炎患者的炎症水平,为改善患者病情,彻底治愈溃疡性结肠炎提供了依据。治疗期间两组患者均出现了恶心、呕吐,皮疹,咽喉肿痛,肝肾功能异常等不良反应,但两组不良反应发生率相比差异无统计学意义,说明奥替溴铵片与柳氮磺吡啶

的联用并未增加单独用药的不良反应,安全性较高。

综上所述,奥替溴铵片联合柳氮磺吡啶治疗溃疡性结肠炎疗效好,不良反应少,值得进一步扩大样本研究。

参考文献

- [1] 欧阳钦,梁红亮. 溃疡性结肠炎 [J]. 继续医学教育, 2006, 20(3): 30-34.
- [2] 陈铭诗,杜立阳. 溃疡性结肠炎的流行病学 [J]. 中国实用乡村医生杂志, 2013, 20(21): 6-7.
- [3] 史丽璞,赵小顺. 柳氮磺胺吡啶的药理与临床应用 [J]. 青岛医药卫生, 2004, 36(2): 110-111.
- [4] 党静,苏建彬,王亚民. 奥替溴铵在溃疡性结肠炎治疗中的应用分析 [J]. 南通大学学报: 医学版, 2016, 36(6): 635-636.
- [5] 葛均波,徐永健. 内科学 [M]. 第8版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 385-390.
- [6] 郑筱萸. 中药新药治疗慢性非特异性溃疡性结肠炎的临床研究指导原则 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 129-134.
- [7] 谢艳,魏兵,欧阳钦. 疾病活动指数在炎症性肠病诊治中的应用 [J]. 中华消化杂志, 2001, 21(9): 559-560.
- [8] 潘国宗. 溃疡性结肠炎的病因和发病机制 [J]. 现代消化及介入诊疗, 2008, 13(2): 103-105.
- [9] 姚炜,杨雪松,刘文斌,等. 溃疡性结肠炎的临床特点和转归 [J]. 中国实用内科杂志, 2006, 26(24): 1971-1973.
- [10] 赵炳超,张涛. 舒肝解郁胶囊联合柳氮磺胺吡啶治疗复发型溃疡性结肠炎的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2015, 30(12): 1487-1489.
- [11] 施嫣红,郭传勇. 溃疡性结肠炎的免疫学研究进展 [J]. 中华疾病控制杂志, 2006, 10(3): 302-304.
- [12] 王猛,王启之. 溃疡性结肠炎抗 TNF- α 单抗治疗的最新进展 [J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2016, 25(4): 468-471.
- [13] Scarpa M, Cardin R, Bortolami M, et al. Mucosal immune environment in colonic carcinogenesis: CD80 expression is associated to oxidative DNA damage and TLR4-NF κ B signaling [J]. *Eur J Cancer*, 2013, 49(1): 254-263.