

胶体酒石酸铋胶囊联合美沙拉秦治疗溃疡性结肠炎的临床研究

文廷玉, 张磊, 曹砚杰

郑州大学附属郑州中心医院 消化内科, 河南 郑州 450000

摘要: **目的** 观察胶体酒石酸铋胶囊联合美沙拉秦治疗溃疡性结肠炎的临床效果。**方法** 选择2017年2月—2019年3月在郑州大学附属郑州中心医院治疗的溃疡性结肠炎患者79例, 随机分成对照组(40例)和治疗组(39例)。对照组口服美沙拉秦肠溶片, 1.5 g/次, 3次/d。治疗组在对照组的基础上口服胶体酒石酸铋胶囊, 3粒/次, 4次/d。两组患者均连续治疗4周。观察两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-10、一氧化氮(NO)、过氧化脂质(LPO)和超氧化物歧化酶(SOD)水平, 及临床症状缓解时间和溃疡性结肠炎活动度指数(DAI)。**结果** 治疗后, 对照组临床有效率72.40%, 显著低于治疗组的92.31%, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后两组患者IL-6、TNF- α 、NO和LPO水平均显著降低($P < 0.05$), 而SOD和IL-10水平显著升高($P < 0.05$); 且治疗后治疗组患者这些指标水平明显比对照组好。治疗后, 两组患者DAI水平均显著降低($P < 0.05$), 且治疗组明显比对照组低($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组黏液脓血便缓解时间和腹泻缓解时间明显比对照组短($P < 0.05$)。**结论** 胶体酒石酸铋联合美沙拉秦治疗溃疡性结肠炎, 可纠正促炎因子, 缓解氧化应激反应, 改善腹泻等临床症状。

关键词: 胶体酒石酸铋胶囊; 美沙拉秦肠溶片; 溃疡性结肠炎; 过氧化脂质; 超氧化物歧化酶; 溃疡性结肠炎活动度指数

中图分类号: R975 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2020)09-1782-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.09.010

Clinical study on Colloidal Bismuth Tartrate Capsules combined with mesalazine in treatment of ulcerative colitis

WEN Ting-yu, ZHANG Lei, CAO Yan-jie

Department of Gastroenterology, Zhengzhou Central Hospital Affiliated of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, China

Abstract: **Objective** To observe the clinical effect of Colloidal Bismuth Tartrate Capsules combined with mesalazine in treatment of ulcerative colitis. **Methods** Patients (79 cases) with ulcerative colitis in Zhengzhou Central Hospital Affiliated of Zhengzhou University from February 2017 to March 2019 were randomly divided into control (40 cases) and treatment (39 cases) groups. Patients in the control group were *po* administered with Mesalazine Enteric-coated Tablets, 1.5 g/time, three times daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Colloidal Bismuth Tartrate Capsules on the basis of the control group, 3 grains/time, four times daily. Patients in two groups were treated for 4 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the levels of IL-6, TNF- α , IL-10, NO, LPO and SOD, the relief time of clinical symptom and DAI in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control group was 72.40%, which was significantly lower than 92.31% in the treatment group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of IL-6, TNF- α , NO, LPO in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), but the levels of IL-10 and SOD were significantly increased ($P < 0.05$), and these indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the DAI level in two groups was significantly decreased ($P < 0.05$), and which in the treatment group were significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the remission time of mucinous purulent bloody stool and diarrhea in the treatment group was significantly shorter than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Colloidal Bismuth Tartrate Capsules combined with mesalazine in treatment of ulcerative colitis can correct the imbalance of pro-inflammatory and anti-inflammatory factors, alleviate oxidative stress reactions, and improve clinical symptoms such as diarrhea.

Key words: Colloidal Bismuth Tartrate Capsules; Mesalazine Enteric-coated Tablets; ulcerative colitis; LPO; SOD; DAI

收稿日期: 2020-03-13

基金项目: 河南省高等学校重点科研项目(19A320079)

作者简介: 文廷玉, 研究方向为消化道肿瘤及胃肠动力。E-mail: 2669649869@qq.com

溃疡性结肠炎是临床中常见的炎症性肠病,病变位置主要位于乙状结肠、直肠的黏膜下层和黏膜,临床主要表现为腹痛、腹泻、大便次数增多和便血等,具有病程迁延、易于癌变、间歇发作等特点^[1]。该病如果得不到及时、有效治疗,会导致患者电解质、水失调,甚至引起肠穿孔等并发症出现,严重影响患者生活质量。因此,合理有效的治疗十分重要,美沙拉秦为临床治疗溃疡性结肠炎常用药物,肠道中可分解成5-氨基水杨酸分子,可将机体中自由基和病变肠道的炎症介质清除,起到受损肠黏膜修复的功能,用于溃疡性结肠炎治疗,有一定的治疗效果^[2]。胶体酒石酸铋是由三价金属铋离子和酒石酸生成的酸式盐,口服之后在胃液中生成胶体性溶胶,有助于消除炎症,修复肠黏膜损害,促进溃疡愈合,用于溃疡性结肠炎治疗,明显改善患者临床症状,缓解机体炎症反应和氧化应激反应水平^[3]。本研究对溃疡性结肠炎患者采用胶体酒石酸铋胶囊联合美沙拉秦进行治疗,取得了满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2017年2月—2019年3月在郑州大学附属郑州中心医院治疗的溃疡性结肠炎患者79例,均满足《消化内科学》中关于溃疡性结肠炎的相关诊断要求^[4]。其中男性患者51例,女性患者28例,年龄21~51岁,平均年龄 (37.84 ± 8.52) 岁;病程2~16个月,平均病程 (7.11 ± 1.41) 个月;轻度溃疡39例、中度溃疡25例、重度溃疡15例。此研究已由郑州大学附属郑州中心医院伦理委员会核查、通过。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:(1)患者满足上述相关诊断标准;(2)患者临床上有反复性、持续性黏液血便和腹痛症状;(3)患者大便培养没有致病菌;(4)患者年龄18~60岁;(5)患者资料齐全;(6)患者及家属已知情,且签订入组同意书。

排除标准:(1)伴有克罗恩病、痢疾、结直肠恶性肿瘤或感染性肠炎者;(2)心、肝、肾功能严重不全者;(3)对本研究所使用的药物过敏者;(4)伴随心理、精神类疾病,依从性较差,不能坚持完成治疗者;(5)哺乳期、妊娠期女性。

1.3 药物

美沙拉秦肠溶片由Haupt Pharma Wülfring GmbH生产,规格500 mg/片,产品批号20160514;

胶体酒石酸铋胶囊由山西新宝源制药有限公司生产,规格55 mg/粒,产品批号20160721。

1.4 分组和治疗方法

将患者随机分成对照组(40例)和治疗组(39例),其中对照组男性患者25例,女性患者15例,年龄22~51岁,平均年龄 (37.99 ± 9.02) 岁;病程2~15个月,平均病程 (6.84 ± 1.27) 个月;轻度溃疡19例、中度溃疡12例、重度溃疡9例。治疗组男性患者26例,女性患者13例,年龄21~49岁,平均年龄 (38.20 ± 8.23) 岁;病程3~16个月,平均病程 (7.33 ± 1.42) 个月;轻度溃疡20例、中度溃疡13例、重度溃疡6例。两组疾病程度、病程、年龄和性别等一般资料对比差异无统计学意义,具有可比性。

两组患者均给予对症治疗、营养支持等常规治疗。对照组口服美沙拉秦肠溶片,1.5 g/次,3次/d。治疗组在对照组基础上口服胶体酒石酸铋胶囊,3粒/次,4次/d。两组患者均连续治疗4周。

1.5 临床疗效判断标准

显效:患者临床症状消失,肠镜复查结果表明黏膜大致正常,每天大便次数不超过2次;有效:患者临床症状明显好转,肠镜复查结果表明部分假息肉形成且黏膜轻度炎症,每天大便次数3~4次;无效:患者临床症状、肠镜复查结果、大便次数没有改善,甚至有所加重^[5]。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.6 观察指标

1.6.1 炎症因子水平 取患者8 mL空腹静脉血,使用酶联免疫吸附试验测定白细胞介素-6(IL-6)、白介素-10(IL-10)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平。

1.6.2 氧化应激指标水平 采用黄嘌呤氧化酶法测定超氧化物歧化酶(SOD),采用硫代巴比妥酸反应产物比色法测定过氧化脂质(LPO),采用亚硝酸盐还原酶比色法测定一氧化氮(NO),检测试剂盒均由北京索莱宝科技有限公司生产。

1.6.3 临床症状缓解时间和溃疡性结肠炎活动度指数(DAI) 观察并比较两组黏液脓血便和腹泻的缓解时间以及DAI^[6],DAI的评分标准见表1。

1.7 不良反应观察

观察并对比两组不良反应情况,包括皮肤过敏、腹胀、恶心等。

1.8 统计学处理

利用SPSS 21.0统计学软件对研究数据进行统

表1 DAI评分标准
Table 1 Scoring criteria of DAI

项目	分值			
	0	1	2	3
腹泻	1~2次/d	多于1~2次/d	多于3~4次/d	多于5次/d
便血	无	较少	显著	主要为血
黏膜	正常	轻度易脆	中度易脆	严重易脆且有渗出
病情医师评估	正常	轻度	中度	重度

计学处理,使用百分数、 $\bar{x} \pm s$ 表示,进行 t 、 χ^2 检验,单侧检验。

2 结果

2.1 两组临床效果比较

治疗后,对照组患者显效17例,有效12例,无效11例,总有效率72.40%;治疗组患者显效22例,有效14例,无效3例,总有效率92.31%,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

2.2 两组炎症因子水平比较

与治疗前相比,治疗后两组患者IL-6、TNF- α

水平均显著降低($P < 0.05$),IL-10水平均显著升高($P < 0.05$);且治疗后治疗组患者IL-6、TNF- α 水平明显比对照组低($P < 0.05$),IL-10水平明显比对照组高($P < 0.05$),见表3。

2.3 两组氧化应激反应指标比较

与治疗前相比,治疗后两组NO和LPO水平均显著降低($P < 0.05$),SOD水平均显著升高($P < 0.05$);且治疗后治疗组NO和LPO水平明显比对照组低($P < 0.05$),SOD水平明显比对照组高($P < 0.05$),见表4。

表2 两组临床疗效比较
Table 2 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	40	17	12	11	72.40
治疗	39	22	14	3	92.31*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表3 两组炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 3 Comparison on inflammatory response levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	IL-6/(ng·L ⁻¹)		IL-10/(ng·mL ⁻¹)		TNF- α /(ng·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	40	71.21 ± 16.37	42.59 ± 9.38*	27.86 ± 5.18	47.34 ± 9.11*	58.73 ± 10.28	34.52 ± 7.60*
治疗	39	70.85 ± 15.79	35.14 ± 8.18*▲	28.39 ± 5.06	58.25 ± 11.61*▲	59.06 ± 11.07	26.17 ± 5.33*▲

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4 两组氧化应激反应指标比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 4 Comparison on oxidative stress reaction levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	SOD/(U·mL ⁻¹)		NO/(U·mL ⁻¹)		LPO/(mol·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	40	22.95 ± 4.83	36.85 ± 7.63*	17.79 ± 4.51	12.82 ± 2.85*	7.67 ± 1.71	6.46 ± 1.40*
治疗	39	23.24 ± 5.08	49.29 ± 10.54*▲	18.16 ± 4.28	9.27 ± 2.03*▲	7.27 ± 1.62	5.53 ± 1.39*▲

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 两组临床症状缓解时间和 DAI 比较

与治疗前相比,治疗后两组患者 DAI 水平均显著降低 ($P<0.05$),且治疗组 DAI 水平明显比对照

组低 ($P<0.05$);同时,治疗组黏液脓血便缓解时间和腹泻缓解时间明显比对照组短,两组比较差异有统计学意义 ($P<0.05$),见表 5。

表 5 两组临床症状缓解时间和 DAI 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison on relief time of clinical symptom and DAI between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	DAI		黏液脓血便缓解时间/d	腹泻缓解时间/d
		治疗前	治疗后		
对照	40	7.62 $\pm$ 1.24	5.56 $\pm$ 0.85*	12.85 $\pm$ 2.76	15.68 $\pm$ 3.51
治疗	39	7.59 $\pm$ 1.08	2.41 $\pm$ 0.45* [▲]	6.94 $\pm$ 1.63 [‡]	10.14 $\pm$ 2.02 [‡]

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

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

2.5 两组不良反应情况比较

治疗组共 6 例出现不良反应,其中 2 例皮肤过敏、3 例腹胀、1 例恶心,不良反应发生率为 15.38%,对照组共 5 例有不良反应,其中 1 例皮肤过敏、2 例腹胀、2 例恶心,不良反应发生率为 12.50%。两组不良反应发生率相比差异无统计学意义。

3 讨论

溃疡性结肠炎为一种较为常见的慢性非特异性炎症性病症,病变部位多位于乙状结肠和直肠。该病具有较高的发病率,各年龄阶段均可发病,而中青年人群为高发人群^[7]。目前,溃疡性结肠炎发病机制尚不明确,可能有饮食、免疫、感染、环境等因素相互作用所导致,许多学者认为,免疫功能异常与该病发病密切相关^[8]。该病临床症状常表现为黏液血便、腹泻、腹痛等,影响患者正常工作和学习。美沙拉秦为水杨酸制品,5-氨基水杨酸为其有效成分,可抑制前列腺素、白三烯等炎症因子的合成,缓解机体炎症反应水平;该药可将氧自由基清除,拮抗血小板活化因子,实现抗炎、抑菌目的;该药可抑制局部免疫反应从而抑制炎症因子释放,起到溃疡面微循环改善和损伤组织修复的作用,用于溃疡性结肠炎,可使患者临床症状有所改善,有一定的治疗效果^[9]。

胶体酒石酸铋为三价金属铋离子和酒石酸生成的酸式盐,聚合不同程度 D-半乳糖醛酸,作用机制为:(1)在受损肠道黏膜中,肠细胞二胺氧化酶(DAO)显著降低,胶体酒石酸铋中活性成分可改善 DAO 降低情况,从而缓解肠黏膜损害,可起到肠黏膜保护和细胞自身修复的作用;(2)该药除了有收敛止泻的作用外,还促进胃肠蠕动、抑菌、抗毒素、生成胶体渗透压等;(3)该药胶体特性稳定,

在酸性胃液、碱性肠液中均能形成稳定胶体,胶体和胃肠道受损细胞具有亲和力,可形成保护膜,抑制肠道细菌、毒素、有害物质损伤细胞,有助于消除炎症和溃疡愈合^[10]。

本研究中,治疗组治疗总有效率明显比对照组高,表明胶体酒石酸铋联合美沙拉秦治疗溃疡性结肠炎,可明显改善患者临床症状、肠镜检查结果,降低大便次数,临床疗效较好。溃疡性结肠炎是由中介淋巴细胞导致的自身免疫病,炎症因子水平在该病发生、进展中有重要作用,IL-6、TNF- α 等炎症因子可促进炎症细胞表达,IL-10 为炎症细胞抑制因子,可抑制促炎因子表达^[11]。与治疗前相比,治疗后两组 IL-6、TNF- α 水平均降低 ($P<0.05$),IL-10 水平均增高 ($P<0.05$),且治疗后治疗组患者 IL-6、TNF- α 水平明显比对照组低 ($P<0.05$),IL-10 水平明显比对照组高 ($P<0.05$),表明胶体酒石酸铋联合美沙拉秦治疗溃疡性结肠炎,可明显改善患者机体炎症反应水平。氧化应激反应也是溃疡性结肠炎的一种发病机制,LPO 为不饱和脂肪酸受自由基作用生成的过氧化物,抑制机体免疫功能;SOD 可通过清除或抑制氧自由基起到抗氧化效果;NO 能和超氧阴离子反应合成超氧亚硝酸自由基,氧化活性强,损伤细胞功能^[12]。与治疗前相比,治疗后两组 NO 和 LPO 水平均降低 ($P<0.05$),SOD 水平均增高 ($P<0.05$),且治疗后治疗组 NO 和 LPO 水平明显比对照组低 ($P<0.05$),SOD 水平明显比对照组高 ($P<0.05$),表明胶体酒石酸铋联合美沙拉秦治疗溃疡性结肠炎,可明显降低机体氧化应激反应水平。与治疗前相比,治疗后两组 DAI 水平均降低 ($P<0.05$),且治疗后治疗 DAI 水平明显比对照组低 ($P<0.05$),表明胶体酒石酸铋联合美沙拉秦

治疗溃疡性结肠炎,可明显改善患者结直肠功能。治疗组黏液脓血便缓解时间和腹泻缓解时间明显比对照组短($P<0.05$),表明胶体酒石酸铋联合美沙拉秦治疗溃疡性结肠炎,可使患者临床症状快速改善。

综上所述,胶体酒石酸铋联合美沙拉秦治疗溃疡性结肠炎,可纠正促炎因子、抗炎因子失衡,缓解氧化应激反应,改善腹泻等临床症状,临床效果较好,且没出现严重不良反应,安全可靠。

参考文献

- [1] 郭玉波. 中西医结合治疗溃疡性结肠直肠炎 100 例临床分析 [J]. 齐鲁医学杂志, 2006, 21(3): 248.
- [2] 杨士伟, 辛学知, 刘钧宁, 等. 美沙拉秦栓治疗轻、中度远端溃疡性结肠炎的疗效评价 [J]. 临床药物治疗杂志, 2015, 13(2): 38-40.
- [3] 柴晓霞, 张秋丽, 程晓华, 等. 胶体酒石酸铋联合兰索拉唑治疗幽门螺杆菌阳性胃溃疡的临床疗效 [J]. 辽宁医学杂志, 2019, 33(3): 25-27.
- [4] 刘新光. 消化内科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 83-85.
- [5] 孙传兴. 临床疾病诊断依据治愈好转标准 [M]. 北京: 人民军医出版社, 1998: 75-76.
- [6] 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.
- [7] Kato S, Ishibashi A, Kani K, *et al.* Optimized management of ulcerative proctitis: When and how to use mesalazine suppository [J]. *Digestion*, 2018, 97(1): 59-63.
- [8] Huguet J M, Ferrer-Barcelo L, Suarez P, *et al.* Endoscopic progression of ulcerative proctitis to proximal disease. Can we identify predictors of progression? [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2018, 53(10-11): 1286-1290.
- [9] 肖丽萍, 余新沛, 刘 岗, 等. 美沙拉秦缓释片维持治疗缓解期溃疡性结肠炎患者的有效性和安全性 [J]. 现代消化及介入诊疗, 2016, 21(1): 28-31.
- [10] 汪启斌, 向 玲, 梨朝良, 等. 胶体酒石酸铋联合柳氮磺吡啶治疗溃疡性结肠炎疗效评价 [J]. 山西医药杂志, 2016, 45(19): 2286-2287.
- [11] 张碧琼, 李雪梅. 溃疡性结肠炎患者血清细胞因子检测结果分析 [J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(13): 1803-1804.
- [12] 郝志明, 苒新明, 王利公. 溃疡性结肠炎患者血清MDA 及 SOD 的变化 [J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2000(2): 47-48.