

盐酸小檗碱片联合美沙拉嗪治疗远端溃疡性结肠炎的临床研究

竺添雨, 王亚东, 孔弘伟

泰州市中西医结合医院 消化内科, 江苏 泰州 225300

摘要: **目的** 探讨盐酸小檗碱片联合美沙拉嗪治疗远端溃疡性结肠炎的临床疗效。**方法** 收集泰州市中西医结合医院 2015 年 1 月—2017 年 12 月收治远端溃疡性结肠炎的患者 80 例, 随机分为对照组和治疗组, 每组各 40 例。对照组口服美沙拉嗪缓释颗粒剂, 1.0 g/次, 4 次/d。治疗组在对照组治疗基础上口服盐酸小檗碱片, 0.2 g/次, 3 次/d。两组患者均连续治疗 2 个月。观察两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者症状消失时间和炎症因子。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组临床有效率分别为 75.00% 和 92.50%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组患者腹痛、腹泻和脓血便的临床症状消失时间明显早于对照组患者, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者炎症指标白细胞介素-6 (IL-6)、IL-8 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 较治疗前显著降低 ($P < 0.05$), IL-10 较治疗前显著升高 ($P < 0.05$), 且治疗组 IL-6、IL-8 和 IL-10 水平明显好于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 盐酸小檗碱片联合美沙拉嗪治疗远端溃疡性结肠炎患者效果显著, 尤其在减轻炎症因子方面优势明显, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 盐酸小檗碱片; 美沙拉嗪缓释颗粒剂; 远端溃疡性结肠炎; 临床疗效; 脓血便; 肿瘤坏死因子- α

中图分类号: R914

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2018)12-3183-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.12.022

Clinical study on Berberine Hydrochloride Tablets combined with mesalazine in treatment of distal ulcerative colitis

ZHU Tian-yu, WANG Ya-dong, KONG Hong-wei

Department of Gastroenterology, TCW Integrated Hospital of Taizhou, Taizhou 225300, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Berberine Hydrochloride Tablets combined with mesalazine in treatment of distal ulcerative colitis. **Methods** Patients (80 cases) with distal ulcerative colitis in TCW Integrated Hospital of Taizhou from January 2015 to December 2017 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 40 cases. Patients in the control group were *po* administered with Mesalazine SR Granules, 1.0 g/time, four times daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Berberine Hydrochloride Tablets on the basis of the control group, 0.2 g/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 2 months. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the disappearance time of clinical symptoms and the inflammatory factors levels in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment groups was 75.00% and 92.50% respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the disappearance time of abdominal pain, diarrhea and pus and blood stool in the treatment group were significantly earlier than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the IL-6, IL-8, and TNF- α levels in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), but IL-10 levels were significantly increased ($P < 0.05$), and the IL-6, IL-8 and IL-10 levels in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Berberine Hydrochloride Tablets combined with mesalazine in treatment of distal ulcerative colitis has significant clinical efficacy, especially in alleviating inflammatory factors, which has a certain clinical application value.

Key words: Berberine Hydrochloride Tablets; Mesalazine SR Granules; distal ulcerative colitis; clinical efficacy; pus and blood stool; TNF- α

远端溃疡性结肠炎在消化科属于一种慢性非特异性的炎症疾病, 且患者常常表现脓血便和腹痛及

腹泻等临床症状, 久治不愈, 严重影响患者的生活质量。当前临床对于溃疡性结肠炎的治疗药物主要

收稿日期: 2018-06-20

作者简介: 竺添雨 (1982—), 男, 主治医师, 主要从事临床消化内科工作。E-mail: zhuhm2017@163.com

包括免疫抑制剂、氨基水杨酸类药物、糖皮质激素等,而单一用药效果并不是很理想^[1-2]。美沙拉嗪是治疗溃疡性结肠炎的常用药物,是一种新型的氨基水杨酸类药物,其作用机制主要是通过抑制白三烯、结肠过氧化物酶、前列腺素等炎症介质的合成和分泌,清除机体活性氧等损伤因子,减少血小板活化因子,降低肠道黏膜通透性,缓解消化道黏膜水肿^[3]。小檗碱在动物模型中研究较多,实验证明其能显著降低血清中的炎症因子水平,促进多种原因引起的肠黏膜屏障损伤的再生修复,降低肠壁通透性^[4-5]。本研究将美沙拉嗪和小檗碱联合使用,观察在远端溃疡性结肠炎中的疗效及其对炎症因子的影响。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

收集泰州市中西医结合医院2015年1月—2017年12月收治的80例远端溃疡性结肠炎患者为研究对象,且患者均符合《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012年·广州)》^[6]中关于该病的诊断标准。80例患者中男45例,女35例,患者年龄20~66岁,平均年龄(36.35±4.08)岁。

纳入标准:符合临床中远端溃疡性结肠炎的临床诊断标准;病情程度属于轻中度,病变在直肠位置患者;本次研究2周内未服用其他的相关药物治疗;知情同意,且愿意参加此次临床研究。

排除标准:伴有结肠和直肠癌的患者;伴有急性感染和肝肾功能异常的患者;出现药物过敏和哺乳期,精神异常患者。

1.2 药物

美沙拉嗪缓释颗粒剂由上海爱的发制药有限公司生产,规格0.5 g/袋,产品批号2013799、13799、13858、14377;盐酸小檗碱片由东北制药集团沈阳第一制药有限公司生产,规格0.1 g/片。产品批号1304020。

1.3 分组和治疗方法

随机将所有患者分为对照组和治疗组,每组各40例。其中对照组患者男22例,女18例,平均年龄(34.62±3.44)岁,平均病程(3.01±0.19)年,病情轻度20例,中度20例,疾病初发10例,慢性持续型16例,慢性复发型8例。治疗组患者男23例,女17例,平均年龄(37.87±4.12)岁,平均病程(3.62±0.33)年,病情轻度26例,中度14例,疾病初发10例,慢性持续型24例,慢性复发型12例。两组患者一般临床资料比较差异无统计学意义,

具有可比性。

两组患者均给予常规治疗,包括合理控制饮食和调节情志与营养。对照组在常规治疗基础上口服美沙拉嗪缓释颗粒剂,1.0 g/次,4次/d。治疗组在对照组治疗基础上口服盐酸小檗碱片,0.2 g/次,3次/d。两组患者均连续治疗2个月。

1.4 疗效评价标准

依据《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012年·广州)》^[6]中标准进行评估。完全缓解:临床症状缓解即排便≤3次/d、无血便、无里急后重,结肠镜复查见黏膜大致正常;有效:临床症状好转,疾病活动度评分下降>30%,便血量减少,结肠镜复查见黏膜轻度炎症或假息肉形成;无效:临床症状、结肠镜复查和病理检查结果均无改善。

总有效率=(完全缓解+有效)/总例数

1.5 观察指标

观察比较两组患者腹痛、脓血便和腹泻症状消失时间。两组患者治疗前后分别抽空腹静脉血5 mL,进行血清白细胞介素-6(IL-6)、IL-8、IL-11及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)检测,试剂采用南京建成工程研究所生产IL-6、IL-8和IL-10及TNF- α 酶联免疫(ELISA)试剂盒,操作步骤严格按照试剂盒说明书进行。

1.6 不良反应观察

对治疗期间两组患者出现的药物相关不良反应进行比较。

1.7 统计学处理

采取SPSS 17.0统计学软件处理,计量数据用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间数据 t 检验,计数资料采取%表示,组间数据用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组完全缓解18例,有效12例,无效10例,临床总有效率为75.00%;治疗组完全缓解27例,有效10例,无效3例,临床总有效率为92.50%,两组临床有效率比较差异具有统计学意义($P<0.05$),见表1。

2.2 临床症状消失时间比较

治疗后,治疗组患者腹痛、腹泻和脓血便的临床症状消失时间明显的早于对照组患者,两组比较差异具有统计学差异($P<0.05$),见表2。

2.3 两组炎症因子比较

治疗后,两组患者炎症指标IL-6、IL-8和TNF- α

较治疗前显著降低, IL-10 较治疗前显著升高, 且治疗后治疗组炎症因子水平明显优于对照组, 两组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$); 且治疗后治疗组炎症因子水平明显优于对照组, 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 efficacy between two groups

组别	n/例	完全缓解/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	40	18	12	10	75.00
治疗	40	27	10	3	92.50*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

表2 两组临床症状消失时间比较 ($\bar{x}\pm s$)Table 2 Comparison on disappearance time of clinical symptoms between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n/例	腹痛消失时间/d	腹泻消失时间/d	脓血便消失时间/d
对照	40	14.83±2.08	12.67±1.38	8.57±1.73
治疗	40	11.35±2.47*	10.33±1.06*	6.21±1.52*

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 factors levels between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n/例	观察时间	IL-6/(pg·mL ⁻¹)	IL-8/(pg·mL ⁻¹)	IL-10/(pg·mL ⁻¹)	TNF- α /(pg·mL ⁻¹)
对照	40	治疗前	97.25±10.09	110.44±10.76	28.66±2.12	18.99±2.38
		治疗后	58.47±6.23*	70.34±5.64*	36.22±3.19*	10.62±2.03*
治疗	40	治疗前	103.28±8.39	122.39±13.96	29.38±2.71	16.40±2.18
		治疗后	44.89±4.75*▲	56.95±9.64*▲	42.65±3.84*▲	8.68±2.05*

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

3 讨论

远端溃疡性结肠炎在临床中属于炎症性肠病, 发病率较高, 我国3100例溃疡性结肠炎大样本调查结果显示, 远端溃疡性结肠炎发生率占溃疡性结肠炎的41.2%^[7]。且病情反复, 部分患者久治不愈引发疾病恶化, 严重的影响患者的生活质量^[8]。同时, 炎症介质被激活, 在其中发挥着重要作用, 并使病情进一步加重^[9-10]。

既往临床多采用口服柳氮磺吡啶的方式治疗远端溃疡性结肠炎, 并取得显著疗效, 但该药常常引起消化系统、泌尿系统、生殖系统以及造血系统的不良反应或过敏反应, 如肝损伤、头痛、管型尿、骨髓抑制、皮疹、恶心呕吐等^[11-12]。美沙拉嗪是临床中常见的一种5-氨基水杨酸抑制剂, 是治疗溃疡性结肠炎的常规药物, 这种药物效果优于柳氮磺吡啶, 副作用小, 可抑制炎症介质, 降低肠道黏膜通透性^[3, 13]。同时, 美沙拉嗪对改善溃疡表面微循环

有着较强的作用, 对改善患者的腹泻和腹痛等临床症状有优势, 并能快速修复患者结肠粘膜^[14]。小檗碱属于一种异喹啉类的生物碱, 其在临床中具有较强的抗炎与免疫调节作用。该药物可以进一步改善患者肠道菌群的生物结构, 更好的改善肠屏障功能, 调节免疫的应答反应^[5, 15]。二者联合应用可通过不同机制抑制炎症, 增强免疫调节, 降低肠道黏膜通透性, 提高肠道的防御能力, 快速清除致病菌, 显著改善肠道菌群环境。本研究显示, 治疗组患者腹痛、腹泻和脓血便等临床症状消失时间明显缩短, 且采用联合治疗方案, 可以更好的发挥药物作用, 更快改善临床症状。同时, 治疗组患者炎症指标IL-6、IL-8和IL-10及TNF- α 水平较治疗前均明显改善, 且改善程度好于治疗后对照组。IL-1、IL-2、IL-6、IL-8、IFN- γ 和TNF- α 等属于促炎性细胞因子, 是公认的能促进UC发病的炎性细胞因子, 而IL-4、IL-10和IL-13等细胞因子具有抗炎作用, 在维持体

内及肠道正常的免疫功能平衡时中起重要作用^[4]。

小檗碱在该研究中显著降低患者血清中炎症因子水平,降低肠壁通透性,减轻了中性粒细胞与巨噬细胞向炎症部位的聚集,从而促进多种原因引起的肠黏膜屏障损伤的再生修复,使整体治疗效果更突出。

综上所述,盐酸小檗碱片联合美沙拉嗪治疗远端溃疡性结肠炎效果显著,可以提高患者临床疗效,快速清除炎症因子,改善患者临床症状,值得临床中应用推广。

参考文献

- [1] 张月凡,李楠,张林,等.远端型溃疡性结肠炎临床特点及复方血竭灌肠疗效分析[J].军医进修学院学报,2012,33(5):470-472,515.
- [2] 王建云,王新月,孙慧怡,等.溃疡性结肠炎患者血清及结肠组织 α 1-抗胰蛋白酶水平与肺功能损害相关性研究[J].中国中西医结合杂志,2014,34(1):20-26.
- [3] 魏来,黄永坤.微生态制剂联合美沙拉嗪对溃疡性结肠炎的疗效及对肠道菌群和血清指标影响[J].检验医学与临床,2018,15(15):2254-2257.
- [4] 李红枚,党万太,杨小红.小檗碱抗炎机制的研究进展[J].中国医药导报,2017,14(33):31-34.
- [5] 陈坚,刘杰.小檗碱的临床新用途及其作用机制研究进展[J].上海医药,2016,37(3):26-30.
- [6] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组.炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012年·广州)[J].中华内科杂志,2012,51(10):818-831.
- [7] 中国炎症性肠病协作组,王玉芳,欧阳钦.3100例溃疡性结肠炎住院病例回顾分析[J].中华消化杂志,2006,26(6):368-372.
- [8] 丁益宏.全结肠型与远端型溃疡性结肠炎的临床病理和内镜特点分析[J].中国误诊学杂志,2012,12(18):4935-4936.
- [9] Fujita K, Mizumoto Y, Moriyoshi K, *et al.* Acute onset of ulcerative colitis during chemoradiotherapy for anaplastic lymphoma kinase-positive lung adenocarcinoma [J]. *Respirol Case Rep*, 2017, 6(2): e00288.
- [10] Qiu X Y, Ma J J, Jiao C H, *et al.* Alterations in the mucosa-associated fungal microbiota in patients with ulcerative colitis [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(64): 107577-107588.
- [11] 刘丹.美沙拉嗪与柳氮磺吡啶对溃疡性结肠炎的效果比较分析[J].中国医学创新,2018,15(23):23-27.
- [12] 杨新.柳氮磺吡啶肠溶片不良反应4例报告及分析[J].中国药物经济学,2017,12(1):29-31.
- [13] 杨云.美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎的临床效果及对血清IL-6、IL-8、TNF- α 的影响[J].中国社区医师,2017,33(17):81,83.
- [14] 戈弋巾,王颖,唐文,等.黛力新和美沙拉嗪合并使用治疗结肠炎患者的临床效果评价[J].海南医学院学报,2014,20(8):1073-1075.
- [15] 李呈贞,陈广洁.小檗碱治疗肠道炎症的机制研究[J].现代免疫学,2013,33(1):74-76.