doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2021.14.013

美沙拉嗪联合丹参酮ⅡA治疗溃疡性结肠炎临床研究*

符 晶,谭 琰,符白玉

(海南医学院第一附属医院消化内科,海南 海口 570102)

摘要:目的 探讨美沙拉嗪联合丹参酮ⅡA治疗溃疡性结肠炎的临床疗效,以及对患者肠黏膜环氧化酶－2(COX－2)及核因子κB(NF－κB)水平的影响。**方法** 选取医院2018年1月至2020年1月收治的溃疡性结肠炎患者80例,按治疗方法的不同分为对照1组(25例)、对照2组(25例)和观察组(30例)。对照1组患者予美沙拉嗪肠溶片口服,对照2组患者予丹参酮ⅡA磺酸钠注射液静脉注射,观察组患者联用上述两药,3组均治疗1周。**结果** 观察组总有效率为90.00%,显著高于对照1组的56.00%和对照2组的60.00%($P<0.05$);治疗后,观察组患者的肿瘤坏死因子－α、超敏C反应蛋白、白细胞介素6、白细胞介素8、肠黏膜COX－2及NF－κB表达水平均显著低于对照1组和对照2组($P<0.05$);3组间不良反应发生率相当($P>0.05$)。**结论** 美沙拉嗪联合丹参酮ⅡA治疗溃疡性结肠炎有一定疗效,可下调患者肠黏膜COX－2和NF－κB表达水平,减轻肠黏膜炎性反应,较单用美沙拉嗪或丹参酮ⅡA治疗更具优势。

关键词:溃疡性结肠炎;美沙拉嗪;丹参酮ⅡA;炎性反应;临床疗效

中图分类号:R969.4;R975+.6 **文献标志码:A** **文章编号:1006－4931(2021)14－0048－04**

Clinical Study of Mesalazine Combined with Tanshinone ⅡA in the Treatment of Ulcerative Colitis

FU Jing, TAN Yan, FU Baiyu

(*Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou, Hainan, China 570102*)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of mesalazine combined with tanshinone ⅡA in the treatment of patients with ulcerative colitis and its effect on the expression levels of cyclooxygenase－2(COX－2) and nuclear factor－κB(NF－κB) in the intestinal mucosa of patients. **Methods** A total of 80 patients with ulcerative colitis admitted to our hospital from January 2018 to January 2020 were selected and divided into the control group Ⅰ(25 cases), the control group Ⅱ(25 cases) and the observation group(30

*基金项目:海南省自然科学基金[819MS063]。

第一作者:符晶,女,大学本科,研究方向为消化内科学,(电子信箱)aaa69886@163.com。

[2] 付思红,彭 潇,蒋 礼,等. 苗药芭蕉根化学成分研究[J]. 中药材,2018,41(3):98－102.

[3] 张 倩,康文艺. 芭蕉根活性成分研究[J]. 中国中药杂志,2010,35(18):2424－2426.

[4] JIANG L, ZHANG B, WANG Y, et al. Three new acenaphthene derivatives from rhizomes of *Musa basjoo* and their cytotoxic activity[J]. Natural Product Research, 2021, 35(8): 1307－1312.

[5] 徐 锋,吴红梅,杨 烨,等. 苗药芭蕉根的研究进展[J]. 中国民族医药杂志,2012,18(7):56－58.

[6] 刘 洋,卢 群,周志远,等. 芭蕉植物的研究及开发进展[J]. 广东药学院学报,2013,29(6):675－677.

[7] 蒋 礼,雷 艳,黄 勇,等. 苗药芭蕉根的化学成分研究(Ⅱ)[J]. 中药材,2019,42(12):2809－2812.

[8] 何江波,牛燕芬,陈武荣,等. 花花柴化学成分的研究[J]. 中成药,2016,38(5):1062－1066.

[9] ITOKAWA H, QIAO YF, TAKEYA K, et al. New triterpenoids from *Rubia cordifolia* var. pratensis(Rubiaceae)[J]. Chem Pharm Bull, 2008, 37(6): 1670－1672.

[10] 殷姝君,赵焕新,王晓静. 分心木正丁醇部位化学成分研究[J]. 中药材,2018,41(1):105－108.

[11] LUIS JG, FLETCHER WQ, ECHEVERRI F, et al. New Phenalenone－type Phytoalexins from *Musa acuminata*(Colla AAA) Grand Nain[J]. Natural Product Letters, 1995, 6(1): 23－30.

[12] 刘年珍,赵碧清,钱群刚,等. 玄参化学成分的研究[J]. 中成药,2019,41(3):576－579.

[13] OTÁLVARO F, NANCLARES J, VÁSQUEZ LE, et al. Phenalenone－Type Compounds from *Musa acuminata* var. "Yangambi km 5"(AAA) and Their Activity against *Mycosphaerella fijiensis*[J]. Journal of Natural Products, 2007, 70(5): 887－890.

[14] 吴红梅,徐 锋,王远敏,等. 羽扇豆酮对2型糖尿病大鼠胰岛素抵抗的一般情况、葡萄糖耐量及胰岛素耐量的影响[J]. 时珍国医国药,2017,28(5):1035－1037.

[15] 方紫岑,周志远,谢 哲,等. 芭蕉花活性成分提取及其体外生物活性研究[J]. 广东药科大学学报,2017,33(4):503－508.

[16] 王 威,廖苏平,危 蕾. 骨康胶囊辅助治疗老年桡骨远端骨折的临床疗效分析[J]. 中药材,2015,38(1):193－196.

[17] 李文华. 痛点封闭配合痛舒、肿痛气雾剂治疗肱骨外上髁炎[J]. 现代中西医结合杂志,2008,17(6):822.

(收稿日期:2021－03－04)

cases) according to the different treatment method. The patients in the control group Ⅰ were treated with Mesalazine Enteric Coated Tablets, the patients in the control group Ⅱ were treated with Tanshinone ⅡA Sodium Sulfonate Injection by intravenous injection, while the patients in the observation group were treated with the above two drugs. The three groups were treated for one week. **Results** The total effective rate of the observation group was 90.00%, which was significantly higher than 56.00% of the control group Ⅰ and 60.00% of the control group Ⅱ ($P < 0.05$). After treatment, the levels of tumor necrosis factor-α (TNF-α), hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP), interleukin-6 (IL-6) and interleukin-8 (IL-8), the expression levels of COX-2 and NF-κB in the intestinal mucosa in the observation group were significantly lower than those in control group Ⅰ and control group Ⅱ ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions was similar among the three groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Mesalazine combined with tanshinone ⅡA is effective in the treatment of patients with ulcerative colitis, it can down-regulate the expression levels of COX-2 and NF-κB in the intestinal mucosa, which is superior to mesalazine and tanshinone ⅡA alone.

Key words: ulcerative colitis; mesalazine; tanshinone ⅡA; inflammatory reaction; clinical efficacy

近年来，我国溃疡性结肠炎患病人数呈增长趋势，以武汉市为高发区[1]。临床多以药物治疗缓解症状，美沙拉嗪为氨基水杨酸类药物，是治疗该病的常用药[2]。丹参酮ⅡA具有抗氧化作用，可增加肠道黏膜血流，改善微循环，促进消化道黏膜黏液分泌和溃疡边缘黏膜细胞DNA合成，有助于溃疡愈合[3]。本研究中探讨了美沙拉嗪联合丹参酮ⅡA治疗溃疡性结肠炎的临床疗效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准：符合溃疡性结肠炎的诊断标准[4]；经结肠镜和肠黏膜活检确诊；治疗前未使用影响本研究的相关药物；依从性好。本研究经医院医学伦理委员会批准，患者签署知情同意书。

排除标准：对本研究拟用药物过敏；合并其他肠道疾病（如放射性结肠炎、结肠息肉、结肠肿瘤等）；合并其他疾病（如凝血功能障碍、精神疾病、严重肝肾功能不全等）；小于18岁。

病例选择与分组：选取医院2018年1月至2020年1月收治的溃疡性结肠炎患者80例，按治疗方法的不同分为对照1组（25例）、对照2组（25例）和观察组（30例）。3组患者一般资料比较，差异无统计学意义（$P>0.05$），具有可比性。详见表1。

1.2 方法

观察组患者口服美沙拉嗪肠溶片（葵花药业集团佳木斯鹿灵制药有限公司，国药准字H19980148，规格为每片0.25 g），溃疡性结肠炎活动期每次4片、每日4次，缓解期每次2片、每日3次；并予丹参酮ⅡA磺酸钠注射液（上海第一生化药业有限公司，国药准字H31022558，规格为每支2 mL∶10 mg）40～80 mg，溶于25%葡萄糖注射液20 mL静脉注射，每日1次，治疗1周。治疗期间医护人员指导患者合理作息和饮食，食物以易消化、无刺激性食物为主，病情严重者选择流食或禁食，并应用肠外营养代替。医护人员密切观察患者临床症状变化情况和有无药品不良反应发生，做好静脉注射部位消毒工作，避免感染，观察患者情志变化，如有不良情绪出现及时给予心理疏导。对照1组患者仅予美沙拉嗪肠溶片口服；对照2组患者仅予丹参酮ⅡA磺酸钠注射液静脉注射，用法用量及日常护理、治疗周期均同观察组。

表1 3组患者一般资料比较

Tab. 1 Comparison of the patients' general data among the three groups

组别	性别（男/女，例）	分型（初发型/慢性复发型，例）	严重程度（轻/中/重，例）	病情分期（活动期/缓解期，例）	年龄（$\bar{X}\pm s$，岁）	病程（$\bar{X}\pm s$，月）
观察组（$n=30$）	18/12	20/10	12/10/8	19/11	20.12±5.23	6.32±2.31
对照1组（$n=25$）	15/10	16/9	10/8/7	15/10	19.87±5.62	6.52±2.41
对照2组（$n=25$）	14/11	15/10	9/9/7	13/12	20.33±5.45	6.08±2.33
χ^2/F值	0.113	0.263	0.145	0.746	0.045	0.220
P值	0.945	0.877	0.996	0.689	0.956	0.803

1.3 观察指标与疗效判定标准

炎性因子指标：治疗前后抽取患者晨起空腹静脉血各5 mL，3 000 r/min离心10 min，分离、得血清，采用酶联免疫吸附法测定肿瘤坏死因子-α（TNF-α）、超敏C反应蛋白（hs-CRP）、白细胞介素6（IL-6）、白细胞介素8（IL-8）水平。

免疫组化指标：以结肠镜采集患者最显著病变部位的肠黏膜组织，以多聚甲醛固定，常规制备石蜡切片，切片厚约4 μm，采用SP免疫组化染色（试剂盒购自美国Maxim公司）测定肠黏膜环氧化酶-2（COX-2）、核因子κB（NF-κB）表达水平。评定标准以染色结果定位，COX-2定位于核膜或细胞浆，NF-κB定位于细胞浆或胞核出现，在每张切片上随机选取高倍（400倍）视野5个，采用全自动图像分析仪计算阳性细胞数平均占比；计分方式，0分为阳性细胞占比10%及以下，1分为10%＜阳性细胞占比≤50%，2分为50%＜阳性细胞占比＜75%，3分为阳性细胞占比≥75%。染色强度计分，0分为无色，1分为淡黄色，2分为棕黄色，3分为棕褐色。评分标准，阳性细胞占比积分染色强度积分，3分及以上为阳性反应[5]。

疗效判定：显效，临床症状（便血、下腹痛、腹泻）消失，大便常规、结肠镜检查恢复正常；有效，临床症状缓解或减轻，大便常规、结肠镜检查较前明显好转；无效，临床症状无好转，或有加重，大便常规、结肠镜检查无明显改善。总有效=显效+有效。

安全性：观察患者恶心、头痛、头晕、胃部不适、皮疹等不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 20.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示，采用单因素方差分析，行 F 检验，3组间两两比较行 q 检验；计数资料以率（%）表示，组间比较行 *Fisher* 或 χ^2 检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表5。

表2 3组患者炎性因子水平比较（$\bar{X} \pm s$）

Tab. 2 Comparison of inflammatory factor levels among the three groups（$\bar{X} \pm s$）

组别	TNF-α(ng/L)		hs-CRP(mg/L)		IL-6(ng/L)		IL-8(ng/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组（n=30）	265.32±30.56	125.34±15.08*	32.12±5.21	16.51±5.32*	169.12±21.32	86.69±15.32*	0.92±0.23	0.39±0.12*
对照1组（n=25）	263.57±30.64	160.42±18.29*	31.64±6.03	19.96±6.05*	170.59±21.98	97.34±16.11*	0.93±0.24	0.47±0.13*
对照2组（n=25）	266.21±31.54	165.32±19.27*	33.22±6.22	20.08±6.11*	172.35±22.13	99.07±17.15*	0.94±0.24	0.48±0.12*
F值	0.048	43.692	0.491	3.430	0.150	4.835	0.049	4.503
P值	0.954	<0.001	0.614	0.037	0.861	0.011	0.952	0.014

注：与本组治疗前比较，* $P<0.05$。表3同。

Note: Compared with those before treatment, * $P<0.05$, as well as Tab. 3.

表3 3组患者COX-2和NF-κB表达水平比较（$\bar{X} \pm s$）

Tab. 3 Comparison of the expression levels of COX-2 and NF-κB among the three groups（$\bar{X} \pm s$）

组别	COX-2		NF-κB	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组（n=30）	6.31±1.54	3.06±1.01*	6.19±1.59	2.91±0.82*
对照1组（n=25）	6.32±1.52	3.73±1.17*	6.22±1.61	3.32±0.93*
对照2组（n=25）	6.29±1.56	3.75±1.12*	6.20±1.63	3.29±0.95*
F值	0.002	3.609	0.002	3.997
P值	0.998	0.032	0.998	0.022

表4 3组患者临床疗效比较[例（%）]

Tab.4 Comparison of clinical efficacy among the three groups[case(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组（n=30）	11(36.67)	16(53.33)	3(10.00)	27(90.00)
对照1组（n=25）	6(24.00)	8(32.00)	11(44.00)	14(56.00)
对照2组（n=25）	5(20.00)	10(40.00)	10(40.00)	15(60.00)
χ^2值				9.520
P值				0.049

表5 3组患者不良反应发生情况比较[例（%）]

Tab. 5 Comparison of incidence of adverse reactions among the three groups[case(%)]

组别	恶心	头痛	头晕	胃部不适	皮疹	合计
观察组（n=30）	2(6.67)	2(6.67)	1(3.33)	0(0)	0(0)	5(16.67)
对照1组（n=25）	0(0)	0(0)	2(8.00)	1(4.00)	1(4.00)	4(16.00)
对照2组（n=25）	2(8.00)	1(4.00)	0(0)	0(0)	1(4.00)	4(16.00)
χ^2值						0.006
P值						0.997

3 讨论

目前，溃疡性结肠炎的病因病机尚未清楚，多认为感染和环境因素作用于遗传易感者，并在肠道菌群的参与下，使肠道免疫或非免疫系统启动，导致肠道黏膜免疫调节紊乱，加上抗原的持续刺激，致使肠道黏膜慢性炎症和组织损伤发生[6]。溃疡性结肠炎患者血液中可检测出特异性自身抗体，因此常表现出免疫调节异常，肠道局部体液或细胞免疫活性增强，Th_2细胞被选择性激活导致Th_1与Th_2细胞因子失衡，促使炎性反应发生。肠黏膜免疫细胞增多，导致大量中性粒细胞和单核细胞进入病变区域，并分泌大量细胞因子，引起炎性反应扩大效应[4,7]。COX-2基因定位于1号染色体1q25.2-q25.3，有9个内含子和10个外显子构成，主要分布于细胞核核膜上，可由TNF、IL-1、紫外线、转化生长因子、癌基因等诱导表达，表达部位多为与炎症相关的细胞和组织[8]。NF-κB属关键性核转录因子，以非活性形式存在细胞质中，在应激性刺激、病毒、多种细胞因子等因素下被激活，其错误调节可引发自身免疫疾病、多种癌症和慢性炎症[9]。

美沙拉嗪为水杨酸衍生物，是治疗溃疡性结肠炎的常用药物，具有较好的抗炎效果。丹参酮ⅡA是从唇形科植物丹参中分离的二萜醌类化合物，临床多用于心血管疾病，能增加冠脉血流，改善心肌缺血，还可改善局部微循环，促进毛细血管开放，加快血液流速，增加血流量。

本研究结果显示，观察组临床疗效明显优于对照1组及对照2组，表明美沙拉嗪联合丹参酮ⅡA治疗溃疡性结肠炎比单独应用美沙拉嗪或参酮ⅡA更有优势，与李秋