

舒血宁注射液联合常规疗法治疗活动期 溃疡性结肠炎患者疗效观察

谢中华 汪铁军 郑元秀 黄芳芳 王珠美

摘要 目的 观察舒血宁注射液对活动期溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)患者的治疗效果,初步探讨其机制。**方法** 91 例 UC 活动期患者随机分为治疗组(47 例)和对照组(44 例),对照组给予溃疡性结肠炎常规治疗,治疗组在此基础上予舒血宁注射液 15 mL 稀释后静脉注射,每天 2 次,共 14 天,治疗前后行结肠镜检查,采用 Mayo 评分系统及 Baron 内镜下 UC 活动度分级评定疗效,采用 ELISA 法检测血清 IL-6、TNF- α 水平,采用黄嘌呤氧化酶法测定 SOD 活性,采用硫代巴比妥酸比色法(thiobarbituric acid, TBA)测定 MDA 含量,并与 20 名体检健康者进行对照。**结果** 82 例患者最终完成了本研究(治疗组 42 例,对照组 40 例)。治疗组及对照组治疗前血清 IL-6、TNF- α 、SOD、MDA 水平 Mayo 评分及内镜分级评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。与健康组比较,治疗组及对照组治疗前血清 IL-6、TNF- α 、MDA 水平升高($P < 0.01$),SOD 水平降低($P < 0.01$)。与本组治疗前比较,治疗组及对照组患者血清 IL-6、TNF- α 、MDA 水平、Mayo 评分及内镜分级评分均降低($P < 0.01$, $P < 0.05$)。与对照组同期比较,治疗组治疗后血清 IL-6、TNF- α 、MDA 水平、Mayo 评分及内镜分级评分均降低($P < 0.01$, $P < 0.05$),SOD 升高($P < 0.05$)。血清 SOD 水平与血清 IL-6、TNF- α 水平、Mayo 评分及内镜分级评分均呈明显负相关(r 分别为 -0.621、-0.638、-0.509、-0.787, $P < 0.01$);血清 MDA 水平与血清 IL-6、TNF- α 水平、Mayo 评分、内镜分级评分均呈明显正相关(r 分别为 0.711、0.882、0.525、0.639, $P < 0.01$)。**结论** 舒血宁注射液可改善活动期 UC 患者炎症损伤及临床症状,其机制可能与抗氧化,清除氧自由基有关。

关键词 舒血宁注射液;溃疡性结肠炎;氧化应激

Shuxuening Injection Combined with Routine Therapy in Treating Patients with Active Ulcerative Colitis: an Analysis of Efficacy XIE Zhong-hua, WANG Tie-jun, ZHENG Yuan-xiu, HUANG Fang-fang, and WANG Zhu-mei Department of Internal Medicine, Yuhang District Second People's Hospital of Hangzhou City, Hangzhou(311121), China

ABSTRACT Objective To observe the therapeutic effect and relevant mechanism of Shuxuening Injection (SI) in treating patients with active ulcerative colitis (UC). **Methods** Totally 91 patients with active UC were randomly assigned to 2 groups, 44 in the control group and 47 in the treatment group. Patients in the control group received routine treatment, while patients in the treatment group additionally received intravenous injection of SI (15 mL), twice daily for 14 days in total. Colonoscopy was performed before and after treatment. The therapeutic effect was assessed by Mayo scoring system and the grading of activities evaluated by Baron endoscope. Serum levels of IL-6 and TNF- α were detected by ELISA. The activity of SOD was detected by xanthine oxidase method. The content of MDA was detected by thiobarbituric acid (TBA). Besides, 20 healthy subjects were recruited as the healthy control group. **Results** Totally 82 patients completed the study (40 in the control group and 42 in the treatment group). There was no statistical difference in serum levels of IL-6, TNF- α , SOD, MDA, the Mayo score and endoscope grading between the two groups before treatment ($P > 0.05$). Compared with the healthy control group, serum levels of IL-6, TNF- α , MDA significantly increased ($P < 0.01$), and the serum SOD level decreased ($P <$

0.05) in the treatment group and the control group before treatment. Compared with before treatment in the same group, serum levels of IL-6, TNF- α , MDA, the Mayo score and endoscope grading all decreased in the treatment group and the control group after treatment ($P < 0.01$, $P < 0.05$). Compared with the control group after treatment, serum levels of IL-6, TNF- α , MDA, the Mayo score and endoscope grading all decreased ($P < 0.01$, $P < 0.05$), the serum SOD level increased ($P < 0.05$) in the treatment group after treatment. The serum SOD level was obviously negative correlated with serum levels of IL-6, TNF- α , Mayo score, and endoscope score ($r = -0.621, -0.638, -0.509, -0.787, P < 0.01$). The serum MDA level was obviously positive correlated with serum levels of IL-6, TNF- α , Mayo score, and endoscope score ($r = 0.711, 0.882, 0.525, 0.639, P < 0.01$). Conclusion SI could improve inflammatory injury and clinical symptoms of patients with active UC, and its mechanism might be associated with antioxidant and scavenging oxygen free radicals.

KEYWORDS Shuxuening Injection; ulcerative colitis; oxidative stress

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种原因不明的肠道慢性非特异性炎症性疾病,病程漫长迁延,反复发作,是一种难治性疾病^[1]。我国 UC 发病率有增高趋势,严重危害患者身心健康^[2]。然而,由于 UC 病因及发病机制尚未完全明确,临床疗效仍欠理想,传统治疗药物以 5-氨基水杨酸、激素及免疫抑制剂为主,长期服用易出现毒副作用。因此,寻找安全有效的治疗药物已成为 UC 治疗研究领域的热点。近年来研究发现,UC 的发生和发展与氧自由基(reactive oxygen species, ROS)及脂质过氧化关系密切^[3,4]。舒血宁注射液为银杏叶提取物(*Ginkgo biloba extract*, GbE)制剂,现代药理学认为 GbE 具有抗氧化,清除氧自由基,改善微循环等作用^[5]。本研究观察了舒血宁注射液对 UC 活动期患者氧化应激水平的影响,以期明确舒血宁注射液对活动期 UC 的疗效,并初步探讨其作用机制。

资料与方法

1 诊断标准及疾病活动度判定标准 UC 诊断参照《中国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见》^[6]。疾病活动度判定采用 Mayo 评分系统评定(主要包括大便频数、便血、内镜下发现及临床医师总体评估 4 个指标)^[7]。

2 纳入、排除及脱落标准 纳入标准:符合诊断标准,且 Mayo 指数评分 ≥ 3 分;年龄 20~75 岁;签署知情同意书。排除标准:合并严重心、肝、肾疾病或者妊娠、哺乳期;1 个月内已应用磺胺吡啶类、糖皮质激素类和免疫抑制剂治疗;凝血功能异常或出血倾向;心、肝、肾功能不全;伴有糖尿病、高血压病、冠心病、自身免疫性疾病、肿瘤。脱落标准:试验中退出研究。

3 一般资料 选择 2012 年 1 月—2013 年 8 月

浙江省杭州市余杭区第二人民医院消化内科活动期 UC 住院患者 91 例,采用随机数字表法分为治疗组及对照组。治疗组 47 例,男 21 例,女 26 例;平均年龄(47 ± 10)岁;平均病程(3.00 ± 0.23)年;疾病严重程度分级:轻度 15 例,中度 23 例,重度 9 例。对照组 44 例,其中男 25 例,女 19 例;平均年龄(50 ± 7)岁;平均病程(4.78 ± 0.25)年;疾病严重程度分级:轻度 14 例,中度 19 例,重度 11 例。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。另选择 20 名接受结肠镜检查的健康体检者为健康组。

4 治疗方法 治疗组及对照组患者依据病情给予常规治疗:美沙拉嗪缓释片 1.0 g[500 mg,辉凌国际制药(瑞士)有限公司,批号:H20100609],每餐后及睡前服用,病情严重者加用泼尼松片等糖皮质激素治疗。治疗组在常规治疗基础上给予舒血宁注射液(每支 5 mL,含总黄酮醇甙 4.2 mg、银杏内酯 0.70 mg,神威药业有限公司,批号:Z13020795)15 mL 加 5%葡萄糖注射液 250 mL 静脉滴注,每天 2 次。两组均连续治疗 14 天。

5 观察指标及方法 入组后于早晨 7:00—10:00 点采集前臂静脉血 5 mL,置于 EP 室温下放置 1 h,4℃ 2 000 r/min 离心 10 min,取血清置 -70℃ 冰箱保存待用。所有 UC 患者治疗前 1 天及治疗结束后 1 周内行结肠镜检查各 1 次,同时进行内镜评分分级。

5.1 血清 IL-6、TNF- α 水平检测 采用 ELISA 法。IL-6、TNF- α ELISA 试剂盒均由深圳晶美生物工程公司提供,严格按照操作说明书进行检测,测定仪器为上海迅达医疗仪器公司 XD-7n 型酶标分析仪。

5.2 血清结肠黏膜组织超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、丙二醛(malondialde-

hyde,MDA)水平检测 SOD 活性采用用黄嘌呤氧化酶法测定,MDA 含量采用硫代巴比妥酸比色法(thiobarbituric acid,TBA)比色法测定。试剂盒均由南京建成生物工程公司提供。

5.3 临床疗效判定 干预前后采用 Mayo 评分系统^[7]进行的 UC 活动度评定。采用改进的 Baron 内镜下 UC 活动度分级^[8]进行内镜分级,并依据分级程度转换为定量评分,0 分:0 级,黏膜正常;1 分:I 级,黏膜充血、血管模糊,2 分:II 级,黏膜有接触性出血,3 分:III 级,黏膜有内发性出血;4 分:IV 级,黏膜可见大小不等的溃疡。定量评分由 2~3 位内镜医师共同操作。

6 统计学方法 采用 SPSS 11.5 软件,正态分布数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,经方差齐性检验后采用独立样本 t 检验。计数资料采用率或构成比表示,应用 χ^2 检验,相关性分析采用 Spearman 进行分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 病例脱落情况 9 例患者拒绝干预结束后的结肠镜检查而脱落(治疗组 5 例,对照组 4 例)。

2 各组治疗前后血清 IL-6、TNF- α 水平比较(表 1) 治疗组及对照组治疗前血清 IL-6、TNF- α 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。与健康组比较,两个患者组治疗前血清 IL-6、TNF- α 水平升高,差异有统计学意义($P < 0.01$)。与本组治疗前比较,两个患者组血清 IL-6、TNF- α 水平均降低($P < 0.01$, $P < 0.05$)。与对照组同期比较,治疗组治疗后血清 IL-6、TNF- α 水平降低($P < 0.01$, $P < 0.05$)。

表 1 各组治疗前后血清 IL-6、TNF- α 水平比较 (ng/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	IL-6	TNF- α
健康		20	16 $\pm$ 6	8 $\pm$ 4
对照	治疗前	47	78 $\pm$ 10 *	33 $\pm$ 10 *
	治疗后	42	47 $\pm$ 9 Δ	22 $\pm$ 7 Δ
治疗	治疗前	44	70 $\pm$ 11 *	36 $\pm$ 9 *
	治疗后	40	31 $\pm$ 6 $\Delta\Delta\Delta$	12 $\pm$ 5 $\Delta\Delta\Delta$

注:与健康组比较,* $P < 0.01$;与本组治疗前比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$;与对照组同期比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

3 各组治疗前后血清 SOD、MDA 水平比较(表 2) 治疗组及对照组治疗前血清 SOD、MDA 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。与健康组比较,两个患者组治疗前血清 SOD 水平降低($P < 0.01$),血清 MDA 水平升高($P < 0.01$)。与本组治疗前比较,两个患者组血清 SOD 均升高($P < 0.01$, $P <$

0.05),MDA 水平均降低($P < 0.01$, $P < 0.05$)。与对照组同期比较,治疗组治疗后血清 SOD 升高($P < 0.05$),MDA 水平降低($P < 0.05$)。

表 2 各组治疗前后血清 SOD、MDA 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	SOD(U/mL)	MDA(μ mol/L)
健康		20	140 $\pm$ 21	4.0 $\pm$ 0.2
对照	治疗前	47	73 $\pm$ 20 *	9.4 $\pm$ 1.0 *
	治疗后	42	96 $\pm$ 17 Δ	6.9 $\pm$ 0.4 $\Delta\Delta$
治疗	治疗前	44	69 $\pm$ 21 *	8.9 $\pm$ 1.1 *
	治疗后	40	108 $\pm$ 33 $\Delta\Delta\Delta$	5.0 $\pm$ 0.3 $\Delta\Delta\Delta$

注:与健康组比较,* $P < 0.01$;与本组治疗前比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$;与对照组同期比较, $\Delta P < 0.05$

4 两组 Mayo 评分及内镜分级评分比较(表 3) 两组治疗前 Mayo 评分及内镜分级评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。与本组治疗前比较,两组患者 Mayo 评分及内镜分级评分均降低($P < 0.01$, $P < 0.05$)。与对照组同期比较,治疗组治疗后 Mayo 评分及内镜分级评分均降低($P < 0.01$, $P < 0.05$)。

表 3 两组 Mayo 评分及内镜分级评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	Mayo 评分	内镜分级评分
对照	治疗前	47	10.8 $\pm$ 1.2	3.22 $\pm$ 0.48
	治疗后	42	6.1 $\pm$ 0.4 **	2.33 $\pm$ 0.66 *
治疗	治疗前	44	9.6 $\pm$ 1.6	3.16 $\pm$ 0.69
	治疗后	40	5.0 $\pm$ 0.8 ** Δ	1.74 $\pm$ 0.08 * Δ

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与对照组同期比较, $\Delta P < 0.05$

5 相关性分析(表 4) 血清 SOD 水平与血清 IL-6、TNF- α 水平、Mayo 评分及内镜分级评分均呈明显负相关($P < 0.01$);血清 MDA 水平与血清 IL-6、TNF- α 水平、Mayo 评分及内镜分级评分均呈明显正相关($P < 0.01$)。

表 4 SOD、MDA 与血清 IL-6、TNF- α 水平、Mayo 评分及内镜分级评分相关性 (r)

指标	IL-6	TNF- α	Mayo 评分	内镜分级评分
SOD	-0.621	-0.638	-0.509	-0.787
MDA	0.711	0.882	0.525	0.639

讨 论

活动期 UC 的治疗以氨基水杨酸制剂及激素治疗为主^[9],但远期临床疗效往往欠理想,迫切需要寻找新的治疗途径。近年来,氧自由基对 UC 的潜在致病性也日益受到人们的重视^[10]。在炎性刺激物的作用下,炎症区域释放大量氧自由基,而参与清除自由基的 SOD 等亦随之而减少,当氧自由基不断增多超过

机体清除能力时,则引起周围组织破坏性损伤。此外,过多的自由基还可触发细胞膜上的多链不饱和脂肪酸发生脂质过氧化的链式反应并产生 MDA 等脂质过氧化物^[11]。SOD 是存在于生物体内的重要的抗氧化酶系,能有效地清除氧自由基,抑制肠组织中的脂质过氧化反应。MDA 是自由基攻击细胞膜不饱和脂肪酸的最终产物,可间接反映机体细胞受自由基损伤的程度^[12]。因此,氧自由基对机体肠道黏膜氧化损伤的程度可以通过检测血清 SOD、MDA 含量的变化进行间接评估。本研究中,两组 UC 患者血清 SOD 水平均较健康组显著下降,而血清 MDA 水平健康组显著升高,提示 UC 患者存在明显的氧化损伤。

中医学认为,瘀血阻络、气滞血瘀是 UC 发生发展的重要环节和病机关键,活血化瘀法是治疗该病的重要法则,应贯穿于 UC 治疗过程的始末^[13]。中医学理论认为银杏叶性味甘、苦、涩、平,有敛肺、平喘、活血化瘀、止痛的功效,用于肺虚咳喘等症,主要有效成分为黄酮类和萜类内酯化合物^[5],现代药理学认为 GbE 具有抗氧化,清除氧自由基,改善微循环等作用^[14],临床上亦广泛运用其活血化瘀之功效防治心脑血管等疾病,其在 UC 的临床及基础研究中亦有较多报道^[15,16],证实其具有良好的疗效。本研究参考文献[13]报道,选择活动期 UC 患者,应用舒血宁注射液治疗 14 天后,治疗组患者血清 IL-6、TNF- α 水平均较治疗前及治疗后的对照组明显下降,Mayo 评分及内镜分级评分亦均较治疗前及治疗后对照组明显下降,IL-6、TNF- α 是 UC 炎症损伤的生化指标,故舒血宁注射液作为 UC 活动期治疗的辅助用药,对于改善患者炎症损伤及临床症状有一定作用。进一步研究发现,应用舒血宁注射液治疗后,治疗组患者血清 SOD 较治疗前及治疗后的对照组明显升高,而 MDA 水平较对照组明显降低,相关性分析表明,血清 SOD 水平与血清 IL-6、TNF- α 水平、Mayo 评分、内镜分级评分均呈负相关,血清 MDA 水平与血清 IL-6、TNF- α 水平、Mayo 评分、内镜分级评分均呈正相关,提示联合舒血宁注射液治疗后,患者临床症状好转,氧化应激水平下降。舒血宁注射液可能通过抗氧化,清除氧自由基抑制炎症介质,改善临床症状。

限于研究条件,本研究入组的研究样本偏少,需要进一步扩大样本量,进一步验证舒血宁注射液在 UC 中的治疗作用。且干预时间仍需进行对照研究,以寻求最佳治疗方案,为 UC 治疗提供新的途径。

参 考 文 献

- [1] 宋卫生,刘思德. 溃疡性结肠炎药物治疗进展[J]. 中国消化内镜, 2008, 2(4): 18-20.
- [2] 刘青梅,陈曦,邢乃欣,等. 中医药治疗溃疡性结肠炎作用机制的研究进展[J]. 中国老年医学杂志, 2008, 28(8): 830-832.
- [3] Rezaie A, Parker RD, Abdollahi M. Oxidative stress and pathogenesis of inflammatory bowel disease: an epiphenomenon or the cause[J]. Dig Dis Sci, 2007, 52(9): 2015-2021.
- [4] Kruidenier L, Verspaget HW. Review article: oxidative stress as a pathogenic factor in inflammatory bowel disease - radicals or ridiculous[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2002, 16(12): 1997-2015.
- [5] 李治,郑伟文. 银杏叶提取物的药理研究与临床应用[J]. 现代食品与药品杂志, 2007, 17(2): 79-80.
- [6] 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]. 中华内科杂志, 2008, 47(1): 73-78.
- [7] Gionchetti P, D'Arienzo A, Rizzello F, et al. Topical treatment of distal active ulcerative colitis with beclomethasone dipropionate or mesalamine: a single-blind randomized controlled trial[J]. J Clin Gastroenterol, 2005, 39(4): 291-297.
- [8] Jun S, Hua RZ, Lu TJ, et al. Are endoscopic grading and scoring systems in inflammatory bowel disease the same[J]. Saudi Med J, 2008, 29(10): 1432-1437.
- [9] 吴开春,张欣,宋瑛. 溃疡性结肠炎的治疗策略[J]. 临床消化病杂志, 2007, 19(1): 6-8.
- [10] 解春静,庄彦华,栾雨茏. 溃疡性结肠炎发病机制中免疫因素的研究进展[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2013, 29(8): 889-892.
- [11] Teleman MD, Chee CB, Earnest A, et al. Hepatotoxicity of tuberculosis chemotherapy under general programme condition in Singapore[J]. Int Tuberc Lung Dis, 2002, 6(8): 699-705.
- [12] 李军华,周薇,于皆平. 抗氧化剂对溃疡性结肠炎患者的治疗作用及其机制[J]. 中国现代医学杂志, 2009, 19(3): 462-464.
- [13] 齐洪军. 以活血化瘀为主治疗慢性溃疡性结肠炎的机理探讨[J]. 四川中医, 2009, 27(1): 33-35.
- [14] 李治,郑伟文. 银杏叶提取物的药理研究与临床应用[J]. 现代食品与药品杂志, 2007, 17(2): 79-80.
- [15] 苑坤,齐玲芝,于燕. 舒血宁注射液治疗溃疡性结肠炎的疗效观察[J]. 中国实用医药, 2012, 7(32): 145-146.
- [16] 寇继光,池晨,袁岸龙,等. 银杏叶提取物对大鼠结肠炎的治疗效果及机理研究[J]. 中华消化杂志, 2007, 27(4): 269-270.

(收稿:2013-11-20 修回:2014-06-20)