

## 美沙拉秦栓治疗轻、中度远端溃疡性结肠炎的疗效评价

杨士伟<sup>1</sup>, 辛学知<sup>2\*</sup>, 刘钧宁<sup>2</sup>, 李志<sup>2</sup>

(1. 山东中医药大学, 济南 250014; 2. 山东大学附属千佛山医院, 济南 250014)

**【摘要】目的:** 评价美沙拉秦栓治疗轻、中度溃疡性结肠炎的疗效及安全性。**方法:** 符合《溃疡性结肠炎中西医结合诊疗共识(2010)》确诊的轻、中度溃疡性结肠炎作为研究对象, 进行双盲双模拟, 平行对照研究: A组: 美沙拉秦栓(32例) 每日1.5 g; B组: 柳氮磺吡啶片(32例) 每日3 g。疗程均为8周。**结果:** 用药8周后A组与B组总有效率分别为90.625%, 71.875%, 两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 治疗前和治疗2周、4周、8周后A, B组内镜指数均有显著差异( $P < 0.05$ ); 两组比较发现, 美沙拉秦组的内镜指数下降更低( $P < 0.05$ )。治疗期间, A组不良反应发生率3.125%, B组为31.25%, 2组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。两组血、尿、粪常规及心、肝、肾功能检查, 均无统计差异( $P > 0.05$ )。**结论:** 美沙拉秦栓治疗轻、中度溃疡性结肠炎临床疗效显著, 临床用药更安全。

**【关键词】** 美沙拉秦栓; 溃疡性结肠炎; 疗效; 评价

**【中图分类号】** R574.62

**【文献标志码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2015)02-0038-03

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2015.02.009

### Assessment of clinical efficacy of mesalazine suppositories on active mild or moderate ulcerative colitis

YANG Shi-wei<sup>1</sup>, XIN Xue-zhi<sup>2\*</sup>, LIU Jun-ning<sup>2</sup>, LI Zhi<sup>2</sup>

(1. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Ji'nan 250014, China; 2. Shandong Anorectal Hospital, Qianfoshan Hospital Affiliated to Shandong University, Ji'nan 250014, China)

**【Abstract】 Objective:** To evaluate the efficacy and safety of Mesalazine Suppositories on the treatment of active mild or moderate ulcerative colitis(UC). **Methods:** 64 patients who were diagnosed as mild or moderate UC based on (the Consensus of cooperation of Chinese and western medicine diagnosis on treatment of ulcerative colitis in 2010) were enrolled in this randomized, multicenter, double blind, double dummy, and parallel controlled study. Among of them, 32 patients were assigned to receive 1.5 g mesalazine suppositories daily for 8 weeks(Group A), another 32 to orally receive 3 g Sulfasalazine tablets daily for 8 weeks (Group B). **Results:** The total effective rates of Group A and B were 90.625% and 71.875%, respectively. There was significant statistical difference between the two groups( $P < 0.05$ ). The endoscopic index of Group A and B had significant statistical differences between before and 2, 4, and 8 weeks after administration( $P < 0.05$ ). The endoscopic index of Group A was much lower than that of Group B( $P < 0.05$ ). The incidence of adverse reaction for group A and Group B was 3.125% and 31.25% during the treatment, with significant statistical difference between the two groups( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Clinical curative effect of Mesalazine Suppositories on treating mild or moderate ulcerative colitis was more remarkable and safe.

**【Keywords】** mesalazine suppositories; ulcerative colitis; clinical efficacy; evaluation

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种原因不明的慢性非特异性肠道炎症性疾病, 病程长, 反复发作, 治愈困难, 临床以腹痛、腹泻、黏液脓血便为特征。中医学属“泄泻”、“痢疾”、“便血”等范畴。目前国外治疗溃疡性结肠炎首选美沙拉秦制剂。本组试验的目的是比较美沙拉秦栓与柳氮磺吡啶片治疗轻、中度远端溃疡性结肠炎的疗效,

评价其安全性。

### 1 临床资料

#### 1.1 一般资料

收集2013年4月至2014年4月山东省千佛山医院门诊及住院活动期轻、中度UC患者64例, 男30例, 女34例, 年龄20~64岁, 平均年龄( $36.6 \pm 4.8$ )

**【收稿日期】** 2014-11-18

**【基金项目】** 山东省中医药科技发展计划资助项目(2011-188)

**【作者简介】** 杨士伟, 男, 硕士研究生, 研究方向: 中西医结合治疗肛肠病学

**【通讯作者】** \*辛学知, 男, 主任医师, 研究方向: 中西医结合治疗肛肠病学, Tel: (0531)89268910, E-mail: sinxz@sina.com

岁, 病程 3 个月 ~5 年, 平均病程 ( $2.3 \pm 0.4$ ) 年。

## 1.2 诊断标准

符合中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会制定的《溃疡性结肠炎中西医结合诊疗共识(2010)》<sup>[1]</sup>, 临床表现: 有腹痛、腹泻、黏液血便, 不伴有发热、恶病质。肠镜检查结果: 见肠黏膜充血、水肿、散在出血点, 病变区肠黏膜较脆易出血, 病变多局限于直肠或乙状结肠部位。多见小型溃疡, 溃疡表面有脓性分泌物, 部分可见肉芽增生。

UC 分度标准<sup>[2]</sup> 根据临床严重程度可分为轻度、中度和重度。轻度: 患者腹泻每日少于 3 次以下, 便血轻或无, 无发热、脉搏加快或贫血, 血沉正常; 中度: 介于轻度和重度之间; 重度: 腹泻每日 6 次以上, 明显黏液血便, 体温  $> 37.5\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 脉搏  $> 90\text{ 次/min}$ , 血红蛋白(Hb) $< 100\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ , 血沉  $> 30\text{ mm}\cdot\text{h}^{-1}$ 。

## 1.3 纳入标准

①符合 UC 临床诊断标准, 属于轻、中度, 病变范围包括直肠、乙状结肠; ②肠镜检查示: 肠黏膜轻度充血、水肿, 无糜烂, 无假性息肉形成; ③患者停用一切影响 UC 的药物至少 1 周(包括激素、抗生素、中药等)并签署知情同意书。

## 1.4 排除标准

①患有严重心、肝、肾等重要脏器疾病或血液、内分泌系统疾病患者; ②病变范围超过结肠脾区、重度 UC, UC 急性期、感染性肠炎、克罗恩氏病、肠腔狭窄及假性息肉形成者; ③消化道肿瘤患者; ④有消化道切除手术史患者; ⑤孕妇、哺乳期妇女; ⑥有水杨酸类药物过敏或过敏体质患者; ⑦精神病患者。

# 2 方法

## 2.1 试验方法

试验为随机、双盲、双模拟、阳性药物平行对照临床实验。将符合入选标准的患者按随机表, 以 1:1 随机分配到 A 组(美沙拉秦栓, 商品名: 莎尔福, 德国 Dr.Falk 制药厂, 深圳康哲药业有限公司, 每粒 0.5 g, H20100126)和模拟柳氮磺吡啶片)或 B 组(柳氮磺吡啶片: 上海福达制药有限公司, 每片 0.25 g, 国药准字 H31020840 和模拟美沙拉秦栓)。美沙拉秦栓每日 1.5 g, 早中晚各 1 粒纳肛; 柳氮磺吡啶片每日 3.0 g, 早中晚各 1.0 g po, 疗程 8 周。访视时间为用药后 2, 4, 8 周。进行实验病例数为 64 例。

## 2.2 评价指标

**2.2.1 内镜病变分级标准** 根据改进的 Baron 内镜下 UC 活动度分级标准<sup>[3]</sup>来记录。0 级: 肠镜下肉眼黏膜无炎症性改变, 或仅有假性息肉形成; 1 级: 肠黏膜轻度充血水肿, 血管不清, 触之易出血, 肠壁轻度糜烂, 溃疡呈散在性分布, 数量少于 3 个; 2 级: 肠黏膜中度充血水肿, 中度糜烂可伴有出血, 溃疡散在分布数量多于 3 个, 周边明显红肿, 有脓性分泌物; 3 级: 肠黏膜重度充血水肿, 重度糜烂触之易出血, 溃疡多、且深, 表面布满脓苔, 周边显著红肿或伴肠管狭窄、扩张, 肠壁僵硬, 无蠕动。  
**2.2.2 结肠镜检查评分** 参照《中药新药临床研究指导原则》<sup>[2]</sup> 自拟。①充血: 无充血为 0 分; 血管纹理增粗为 2 分; 血管纹理不清, 纹理紊乱为 4 分; 血管纹理消失为 6 分。②水肿: 无水肿为 0 分; 黏膜反光增强为 2 分; 黏膜反光增强明显为 4 分; 黏膜反光增强明显, 呈铺路样改变为 6 分。③糜烂: 无为 0 分; 轻度为 2 分; 可伴有出血为 4 分; 触之有明显出血为 6 分。④溃疡: 无溃疡为 0 分; 散在分布, 数量  $< 3$  个, 周边轻度红肿为 2 分; 散在分布, 数量  $> 3$  个, 周边红肿明显为 4 分; 表面布满脓苔, 周边显著红肿为 6 分。

**2.2.3 临床症状分级**<sup>[4]</sup> 0 级: 排便次数每日  $\leq 2$  次, 无黏液、血便, 无腹痛; 1 级: 排便次数每日 3~6 次, 少量黏液、血便, 腹痛可自行缓解; 2 级: 排便次数每日  $> 6$  次, 大量黏液、血便, 腹痛必须用药缓解。

**2.2.4 安全性评估指标** 根据临床症状、生命体征、实验室检查等评估不良反应情况。

## 2.3 评价方法

**2.3.1 临床症状及结肠镜分级的综合指标**<sup>[3-4]</sup> 痊愈: 结肠镜分级达到 0 级, 并且临床症状中黏液血便为阴性、腹痛达到 0 级, 大便次数达到患病前水平。显效: 结肠镜分级达到 0 级, 或者临床症状中黏液血便为阴性、腹痛达到 0 级, 且大便次数达到患病前水平。进步: 结肠镜分级改善 1 级, 或者临床症状中腹痛、黏液血便有 1 项改善 1 级, 或者大便次数较治疗前减少。无效: 结肠镜分级与临床症状分级均无改善。根据临床症状及结肠镜分级的综合指标计算的总有效率, 定义为痊愈及显效患者之和占该组患者的百分比。

**2.3.2 据结肠镜检查评分计算内镜指数** ( $\bar{x} \pm s$ )<sup>[5]</sup>。

## 2.4 统计学方法

采用 SPSS 17.0 软件系统, 计量资料用  $\bar{x} \pm s$

表示, 采用  $t$  检验, 计数资料用  $\chi^2$  检验。

### 3 结果

#### 3.1 综合指标改善情况

A 组与 B 组总有效率分别为 90.625%, 71.875%, 两组比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 见表 1。

#### 3.2 两组治疗前后内镜指数比较

两组治疗前和治疗 2, 4, 8 周后内镜指数均有显著差异, 说明美沙拉秦栓和柳氮磺吡啶片均对轻中度远端 UC 确有显著疗效, 见表 2。两组比较发现, 美沙拉秦栓 (莎尔福) 组的内镜指数下降更低 ( $P<0.05$ ), 说明美沙拉秦栓的临床疗效优于柳氮磺吡啶片。

#### 3.3 不良反应

治疗期间, A 组出现恶心 1 例; B 组出现皮疹 3 例, 恶心 2 例, 上腹部不适 5 例。A 组不良反应发生率 3.125%, B 组为 31.25%, 两组比较差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。两组血、尿、粪常规及心、肝、肾功能检查, 均无统计差异 ( $P>0.05$ )。

### 4 讨论

UC 是一种慢性非特异性结肠炎症, 其病因和发病机制尚不完全明确, 目前认为可能是遗传易感者对某些环境始动因素 (感染、药物或其他制剂等) 的反应, 而这一异常反应造成肠道上皮屏障作用下降, 以及黏膜免疫系统的功能障碍<sup>[6-8]</sup>。体内免疫系统被激活, 导致细胞因子网络的平衡受到破坏, 各种炎症细胞活化, 黏附分子表达异常, 并向炎症部位聚集, 释放多种炎性因子, 从而导致肠组织的慢性炎症反应<sup>[9-11]</sup>。

美沙拉秦栓主要成分是美沙拉秦。美沙拉秦栓为 5-氨基水杨酸的控释剂型, 在胃和小肠内不吸收, 能定向在回肠末端和结肠内释放 5-氨基水杨酸而发挥作用, 其疗效确切, 且耐受性好, 无明显不良反应, 国外已广泛应用于治疗轻、中度 UC。

美沙拉秦栓作为一种新的用药剂型, 做成栓剂

表 1 两组综合指标的改善情况.  $n=32$ ,  $\bar{x} \pm s$

组别	无效	进步	显效	痊愈
A	0 (0%)	3 (9.375%)	22 (68.75%)	7 (21.875%)
B	3 (9.375%)	6 (18.75%)	17 (53.125%)	6 (18.75%)

表 2 两组治疗前和治疗 2, 4, 8 周的内镜指数比较.  $n=32$ , ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	治疗前	治疗 2 周	治疗 4 周	治疗 8 周
A	8.541 $\pm$ 2.463	6.613 $\pm$ 2.451 <sup>1,2)</sup>	4.547 $\pm$ 2.649 <sup>1,2)</sup>	1.704 $\pm$ 1.421 <sup>2)</sup>
B	8.475 $\pm$ 2.682	7.022 $\pm$ 3.014 <sup>1)</sup>	5.603 $\pm$ 2.772 <sup>1)</sup>	2.722 $\pm$ 1.206 <sup>1)</sup>

注: 与治疗前比较, <sup>1)</sup>  $P<0.05$ ; 与 B 组比较, <sup>2)</sup>  $P<0.05$ 。

纳肛能使药物高浓度地直接作用于病变部位, 加速肠黏膜的修复, 药物经直肠吸收后大部分绕过肝脏直接进入全身血液循环起到治疗作用, 减少了肝脏对药物的首过效应, 从而减轻了药物对肝肾的毒副作用。同时, 经肛栓给药避免了胃肠消化液及消化酶对药物的影响<sup>[12]</sup>。而且经标记结合闪烁扫描的研究表明, 栓剂在接触体温融熔后 2~3h 扩散达到峰值, 其分布主要局限于直肠和直肠乙状结肠结合部, 因此美沙拉秦栓尤其适用于远端直肠型溃疡性结肠炎。

64 例患者用药 8 周后, 两组总有效率分别是 90.625%, 71.875%, 美沙拉秦栓 (莎尔福) 组内镜指数明显低于柳氮磺吡啶组, 说明美沙拉秦栓的临床疗效确切。比较两组治疗期间不良反应发生情况, 美沙拉秦栓 (莎尔福) 组不良反应发生率仅为 3.125%, 显著低于柳氮磺吡啶组的 31.25%, 说明美沙拉秦栓临床用药更安全且耐受性好。

#### 【参考文献】

- [1] 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 溃疡性结肠炎中西医结合诊疗共识 (2010) [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2010,18(6): 416-419.
- [2] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002:129-130.
- [3] Baron J H, Connell A M, Lennard-jones J E: Variation between observers in describing mucosal appearances in proctocolitis[J]. Br Med, 1964(1):89-92.
- [4] Kombluth A, Sachar D B. Practice parameters committee of the American college of gastroenterology. Ulcerative colitis practice guidelines in adults (update): American college of gastroenterology, practice parameters committee[J]. Am J Gastroenterol, 2004, 99(7):1371-1385.
- [5] Raehmilewitz D. Coated mesalazine versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial[J]. Br Med J, 1989,298(6666):82-86.
- [6] Polosky D K. Inflammatory bowel disease[J]. N Engl J Med, 2002, 347(6):417-429.
- [7] 孙芳美. 溃疡性结肠炎的发病机制与治疗进展 [J]. 中国医药指南, 2012,12(10):445-447.
- [8] 周婷婷, 全巧云. 溃疡性结肠炎发病机制的研究进展 [J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2012,21(12):1163-1166.
- [9] Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: etiology and pathogenesis[J]. Gastroenterology, 1998,115(1):182-205.
- [10] 赵曼, 高峰. 溃疡性结肠炎发病机制研究进展 [J]. 现代生物医学进展, 2010,10(16):3160-3165.
- [11] 翁一洁, 郑学宝. 溃疡性结肠炎的细胞免疫学机制及中医学研究进展 [J]. 中国中西医结合杂志, 2009,29(5):471-473.
- [12] 杨士伟, 辛学知, 刘钧宁, 等. 锡类散栓治疗轻中度远端溃疡性结肠炎 32 例疗效观察 [J]. 中医杂志, 2014,55(6):486-488.