

丹参多酚酸盐对溃疡性结肠炎的疗效

林海, 董云, 费志勇, 陈兴田, 王瑞武, 陈庆法, 徐燕

■背景资料

溃疡性结肠炎(UC)虽然表现为黏液脓血便,但却往往合并血液高凝及血小板数目及活化增多。丹参多酚酸盐为新一代活血化瘀药物,不良反应少,用于心脏及大脑缺血性疾病较多,而目前探讨丹参多酚酸盐对UC的治疗作用的研究极少。

林海, 董云, 费志勇, 陈兴田, 王瑞武, 陈庆法, 徐燕, 山东省临沂市沂水中心医院消化内科 山东省临沂市 276400

林海, 主要从事消化系疾病的相关研究。

作者贡献分布: 此研究由林海、费志勇及陈兴田设计; 研究过程由林海、董云、王瑞武及徐燕完成; 数据分析由林海与陈庆法完成; 本论文写作由林海完成。

通讯作者: 林海, 276400, 山东省临沂市沂水县健康路17号, 临沂市沂水中心医院消化科。xiaolinhai139@163.com

电话: 0539-2251731-71739

收稿日期: 2012-11-10 修回日期: 2013-01-24

接受日期: 2013-03-15 在线出版日期: 2013-04-08

Therapeutic effect of salvianolate against ulcerative colitis

Hai Lin, Yun Dong, Zhi-Yong Fei, Xing-Tian Chen, Rui-Wu Wang, Qing-Fa Chen, Yan Xu

Hai Lin, Yun Dong, Zhi-Yong Fei, Xing-Tian Chen, Rui-Wu Wang, Qing-Fa Chen, Yan Xu, Department of Gastroenterology, Central Hospital of Yishui, Linyi 276400, Shandong Province, China

Correspondence to: Hai Lin, Department of Gastroenterology, Central Hospital of Yishui, 17 Jiankang Road, Yishui County, Linyi 276400, Shandong Province, China. xiaolinhai139@163.com

Received: 2012-11-10 Revised: 2013-01-24

Accepted: 2013-03-15 Published online: 2013-04-08

Abstract

AIM: To investigate the correlation between changes in platelets and coagulation and disease severity in patients with ulcerative colitis (UC) and to investigate the therapeutic effect of salvianolate against UC.

METHODS: One hundred and ten patients with UC and 84 healthy controls were included in the study. Platelet count (PLT), mean platelet volume (MPV), erythrocyte sedimentation rate (ESR), and C-reactive protein (CRP) were compared between UC patients and healthy controls. UC patients were randomly divided into a control group and a treatment group. The control group received only routine treatment, while the treatment group received both salvianolate and routine treatment. PLT, MPV, ESR, and CRP were compared between the two groups. Stool characters and colonoscopy performance were also observed to evaluate the treatment effect.

RESULTS: PLT in UC patients was superior to that in normal controls (292.0 ± 104.8 vs 217.2 ± 45.6), while MPV in UC patients was inferior to that in normal controls (9.1 ± 0.8 vs 10.5 ± 1.1 , $P < 0.05$). PLT was higher in patients with severe disease than in those with mild disease (292.0 ± 104.8 vs 244.2 ± 74.8 , $P < 0.05$). There was no significant difference in PLT between patients with mild and those with moderate disease (244.2 ± 74.8 vs 255.0 ± 52.3 , $P > 0.05$), or between those with moderate and severe disease (255.0 ± 52.3 vs 292.0 ± 104.8 , $P > 0.05$). There were significant differences in MPV (9.5 ± 0.6 vs 9.2 ± 0.6 vs 8.5 ± 1.0), ESR (6.1 ± 4.5 vs 17.1 ± 9.0 vs 30.0 ± 19.7), CRP (9.3 ± 4.3 vs 14.7 ± 9.8 vs 31.2 ± 21.0) between patients with mild, moderate and severe disease (all $P < 0.05$). PLT (218.0 ± 34.8 vs 245.0 ± 45.3), ESR (7.3 ± 5.1 vs 14.7 ± 4.7) and CRP (8.3 ± 3.7 vs 11.6 ± 6.4) were lower, but the effective rate (93.8% vs 75.0%) and MPV (10.1 ± 1.0 vs 9.7 ± 0.8) were higher in the treatment group than in the control group after therapy (all $P < 0.05$).

CONCLUSION: PLT and MPV can be used as markers for assessing the severity of UC. Treatment with salvianolate can improve the treatment effect of UC by reducing PLT number and activation and activating blood circulation.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Ulcerative colitis; Platelet count; Mean platelet volume, Salvianolate

Lin H, Dong Y, Fei ZY, Chen XT, Wang RW, Chen QF, Xu Y. Therapeutic effect of salvianolate against ulcerative colitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(10): 936-939
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/936.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i10.936>

摘要

目的: 探讨溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)患者血小板改变情况,并观察丹参多酚酸盐对UC的治疗作用及对患者血小板计数(platelet count, PLT),血小板平均体积(mean platelet volume, MPV),及血沉(erythrocyte sedimentation rate, ESR),血清C反应蛋白

■同行评议者

丁士刚, 教授, 北京大学第三医院消化科

(C-reactive protein, CRP)的影响。

方法: 检测110例UC患者及84例健康者PLT、MPV、ESR、CRP, 并将80例UC患者随机分为对照组(常规治疗32例)和治疗组(常规治疗加丹参多酚酸盐50 mg静脉滴注48例), 比较两组治疗前后病情改善情况。

结果: UC患者PLT较健康对照者升高(292.0 ± 104.8 vs 217.2 ± 45.6 , $P < 0.05$), 而MPV较对照组降低(9.1 ± 0.8 vs 10.5 ± 1.1 , $P < 0.05$)。重度组UC患者较轻度组UC患者PLT升高(292.0 ± 104.8 vs 244.2 ± 74.8 , $P < 0.05$), 轻、中度组(244.2 ± 74.8 vs 255.0 ± 52.3 , $P > 0.05$)及中、重度组(255.0 ± 52.3 vs 292.0 ± 104.8 , $P > 0.05$) UC患者PLT无明显差异; 轻、中、重度组间MPV(9.5 ± 0.6 vs 9.2 ± 0.6 vs 8.5 ± 1.0), ESR(6.1 ± 4.5 vs 17.1 ± 9.0 vs 30.0 ± 19.7), CRP(9.3 ± 4.3 vs 14.7 ± 9.8 vs 31.2 ± 21.0)差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗组的总有效率及完全缓解率均优于对照组(93.8% vs 75.0% , $P < 0.05$)。两组治疗后治疗组PLT(218.0 ± 34.8 vs 245.0 ± 45.3), ESR(7.3 ± 5.1 vs 14.7 ± 4.7), CRP(8.3 ± 3.7 vs 11.6 ± 6.4)低于对照组, MPV高于对照组(10.1 ± 1.0 vs 9.7 ± 0.8 , $P < 0.05$)。

结论: PLT、MPV可作为UC病情的评估指标, 丹参多酚酸盐通过降低PLT, 活化程度及活血化瘀而改进UC的治疗效果, 有必要对丹参多酚在UC治疗中的作用作进一步研究。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 溃疡性结肠炎; 血小板计数; 平均血小板体积; 丹参多酚酸盐

核心提示: 丹参多酚酸盐提取工艺先进, 其中丹酚酸B含量超过80%。本研究从丹参多酚酸盐活血化瘀, 降低血黏度, 抑制血小板聚集, 改善肠黏膜微循环方面探讨其对于溃疡性结肠炎的治疗作用。

林海, 董云, 费志勇, 陈兴田, 王瑞武, 陈庆法, 徐燕. 丹参多酚酸盐对溃疡性结肠炎的疗效. 世界华人消化杂志 2013; 21(10): 936-939 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/936.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i10.936>

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)为结直肠非特异性炎性病变, 病因尚不完全清楚。目前研究发现多数UC患者存在血小板和凝血机制改变^[1]。血小板活化增多及血液高凝导致的微循环障碍

及微血栓形成是UC发病的机制之一^[2]。血小板平均体积(mean platelet volume, MPV)变小可代表血小板活化, 但关于血小板计数(platelet count, PLT)及血小板活化改变与UC活动关系尚不完全明确。丹参多酚酸盐具有降低血液黏度、改善微循环作用, 常用于冠心病、脑血管硬化等缺血性疾病的治疗, 但有关该药用于UC治疗的报道不多。我们将丹参多酚酸盐用于UC患者的辅助治疗, 旨在探讨其在UC的治疗价值。

1 材料和方法

1.1 材料 110例活动期UC患者均来自我院消化内科住院患者, 并经肠镜及病理检查诊断明确, UC活动度评估采用临床活动度指数(clinical activity index, CAI), CAI评分 ≤ 4 分为缓解期, > 5 分为活动期^[3]。年龄17-76岁(平均48.5岁 ± 13.9 岁), 诊断标准参考2007年中华医学会炎症性肠病诊断标准^[4]。即内镜下表现为肠黏膜充血水肿, 多发糜烂, 溃疡, 血管纹理不清。活检病理符合UC表现。排除服用对化验检查有影响的药物(包括阿司匹林、华法林、避孕药及中药等), 并除外导致血小板及凝血异常的疾病。疾病程度按Truelove分级标准分为轻、中、重度3组^[5]。轻度37例(平均43.3岁 ± 12.9 岁), 中度48例(平均50.7岁 ± 12.9 岁), 重度25例(平均51.9岁 ± 15.4 岁)。

1.2 方法

1.2.1 检测指标: 收集110例经肠镜及病理确诊的UC活动期患者及健康对照者84例, 常规方法化验UC患者及健康对照者PLT、MPV、血沉(erythrocyte sedimentation rate, ESR), 血清C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平。

1.2.2 治疗干预: 将80例UC患者随机分为对照组32例及治疗组48例, 两组在年龄、性别、病情及病变范围方面无统计学差异($P > 0.05$)。对照组: 口服柳氮磺胺吡啶片(250 mg/片)1 g tid, 病变局限于直肠或乙状结肠者同时行地塞米松5 mg及锡类散1 g保留灌肠。治疗组: 对照组治疗方法基础上加用丹参多酚酸盐50 mg静脉滴注(qd), 3 wk为一疗程。治疗前后复查血常规, 血小板, 肝肾功, 电解质, 凝血常规, ESR, CRP, 并随时观察患者临床症状及大便改善情况。1疗程后复查肠镜。

1.2.3 疗效判定: 完全缓解: 临床症状消失, 大便正常, 复查肠镜结肠黏膜正常, 溃疡愈合, 糜烂消失; 治疗有效: 临床症状消失, 大便基本正常, 复查肠镜结肠黏膜炎症轻微或假息肉形成; 无

■ 研发前沿

UC为肠黏膜缺血性炎症, 应用活血化瘀及抗凝药物降低血黏度, 抑制血小板聚集, 从而改善肠黏膜循环, 促进肠黏膜修复成为近年来研究热点之一。

■ 相关报道

Patel等应用氯吡格雷抗凝, 抗血小板聚集有助于减轻UC肠道炎症活动, 并促进受损肠黏膜修复。

■应用要点

丹参多酚酸盐通过抑制血小板聚集、抗氧化、改善肠黏膜微循环作用而改善UC治疗的效果,且不良反应少,有必要对其做进一步研究。

表 1 活动期溃疡性结肠炎各组患者血小板计数、血小板平均体积、血沉和血清C反应蛋白的比较

分组	<i>n</i>	血小板计数	血小板平均体积(fl)	血沉(mm/h)	血清C反应蛋白(mg/L)
轻度	37	244.2 ± 74.8	9.5 ± 0.6	6.1 ± 4.5	9.3 ± 4.3
中度	48	255.0 ± 52.3	9.2 ± 0.6	17.1 ± 9.0 ^a	14.7 ± 9.8 ^a
重度	25	292.0 ± 104.8 ^c	8.5 ± 1.0 ^{ac}	30.0 ± 19.7 ^{ac}	31.2 ± 21.0 ^{ac}

^a*P* < 0.05 vs 轻度组; ^c*P* < 0.05 vs 中度组。

表 2 两组治疗后血小板计数、血小板平均体积、血沉和血清C反应蛋白的比较

分组	<i>n</i>	血小板计数	血小板平均体积(fl)	血沉(mm/h)	血清C反应蛋白(mg/L)
治疗组	48	218.0 ± 34.8 ^a	10.1 ± 1.0 ^a	7.3 ± 5.1 ^a	8.3 ± 3.7 ^a
对照组	32	245.0 ± 45.3	9.7 ± 0.8	14.7 ± 4.7	11.6 ± 6.4

^a*P* < 0.05 vs 对照组。

效:临床症状,大便及肠镜检查无改善。

统计学处理 应用SPSS16.0统计软件进行分析,计量资料以mean ± SD表示,比较采用*t*检验。计数资料比较采用 χ^2 检验。*P* < 0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 UC患者与健康者PLT、MPV、ESR、CRP比较 UC患者PLT较健康对照组升高(292.0 ± 104.8 vs 217.2 ± 45.6), MPV较对照组降低(9.1 ± 0.8 vs 10.5 ± 1.1),差异均具有统计学意义(*P* < 0.05)。UC患者ESR为16.4 mm/h ± 14.3 mm/h,而CRP为16.6 mg/L ± 14.6 mg/L。

2.2 不同病情UC患者MPV、PLT、ESR、CRP比较 重度组UC患者较轻度组UC患者PLT升高,轻、中度组及中、重度组UC患者PLT均无明显差异(*P* > 0.05);各组间MPV、CRP、ESR差异均有统计学意义(*P* < 0.05,表1)。

2.3 临床疗效比较 48例治疗组患者中完全缓解者28例,有效者17例,总有效率93.8%,而32例对照组患者中完全缓解者10例,有效者14例,总有效率75.0%,两组比较差异有统计学意义(*P* < 0.05)。

2.4 两组治疗后PLT、MPV、ESR和CRP比较 治疗组PLT、ESR、CRP高于对照组,MPV低于对照组(*P* < 0.05,表2)。

3 讨论

黏液脓血便为UC患者活动期主要临床表现,但研究发现多数UC患者却反而合并血液高凝及微循环高血栓形成状态。Graef通过对100例UC

患者的尸解发现UC患者高凝及合并血栓的发生率多达39%。既往有研究认为这种血液高凝状态与UC患者存在血小板活化,纤维蛋白原及氧自由基形成增多相关,但尚缺乏系统的研究。我们研究发现活动期UC患者合并有PLT及活化增加,与既往研究认为PLT及MPV可以作为评估UC活动度及严重程度的指标相一致^[6,7]。血小板数目及活化增加不仅可以引起血小板聚集,阻塞肠道微循环,还可引起肠黏膜缺血,缺氧,坏死导致血栓形成,而且通过释放多种炎症因子,如:血小板因子4(platelet factor 4),血小板活化因子(platelet-activating factor)等促进白细胞在炎症内皮细胞上沉积,产生氧自由基等引起肠黏膜炎症损伤而诱发UC。有关UC患者血小板异常的原因尚未完全明确,我们考虑与下列因素可能相关:(1)UC患者黏液脓血便较多,导致血容量减少,血小板相对较高;(2)部分严重血便患者由于应用止血药,而导致血液高凝及血小板异常;(3)各种肠道毒素及炎性细胞刺激血小板生成增多;(4)应用糖皮质激素患者也可因糖皮质激素刺激骨髓血小板生成及活化增加。而对于MPV减小的机制,目前认为与UC产血小板巨核细胞容积变小,血小板颗粒内容物增加及血小板活化增多相关^[7]。

由于UC患者多合并明显血液高凝状态和微循环障碍,且其脓血便因肠黏膜炎症及微血栓形成所致,而非凝血机能下降所致,因此改善UC患者血液高凝,减少肠黏膜微血栓,抑制血小板活化,对于UC治疗具有较高价值。

既往已有应用丹参注射液活血化瘀,降低血

小板活化以治疗UC的报道^[8]。但丹参类制剂由于存在有效成分不明确, 质量控制指标及安全难以规范等问题而导致不良反应增加^[9]。丹参多酚酸盐为丹参芬的混合药, 易溶于水, 由于提纯工艺先进且采用原瓶冻干技术, 其丹参最有效成分-丹酚酸B含量超过80%, 且不良反应明显减少。本研究所有应用丹参多酚酸盐的患者均无不良反应发生。丹参多酚酸盐不仅具有活血化瘀, 降低血黏度, 抑制血小板聚集, 而且对胶原诱导的血小板释放5-羟色胺也有显著抑制作用, 从而改善肠黏膜微循环^[10]。此外丹参多酚具有调节机体免疫力, 以及通过增加肠黏膜超氧化物歧化酶活性, 从而清除肠黏膜细胞中的氧自由基, 抑制脂质过氧化, 稳定肠黏膜细胞通透性, 减少黏膜出血, 增强肠黏膜抗感染能力^[11]。我们研究发现丹参多酚酸盐治疗组较对照组治疗效果改善明显, 推测与丹参多酚酸盐通过抑制血小板聚集, 降低活化, 从而改善微血栓及血液高凝状态, 促进肠黏膜修复有关。

由于UC合并血小板及凝血异常, 目前不仅有应用中药活血化瘀改善肠黏膜循环的研究, 而且国内外亦有应用肝素、阿司匹林及氯吡格雷抗凝、抑制血小板聚集及活化而减少激素用量并促进UC受损肠黏膜修复的报道^[12,13]。因为抗凝, 抗血小板治疗一方面可以通过减轻组织淤血状态而使肠黏膜渗出减少, 促进溃疡, 糜烂愈合; 另一方面具有改善组织血供, 提供病变修复所需营养元素, 调节机体免疫力而辅助治疗UC, 但由于阿司匹林类药物对胃肠道黏膜具有损伤作用, 有关此类药物在UC中的应用仍有争议^[14]。

总之, 丹参多酚酸盐可以通过降低血液黏度及血细胞聚集性, 通畅血流, 改善病变肠黏膜血供, 减少炎症渗出, 调节机体免疫功能而促进溃疡修复。但有关此类抗凝, 抗血小板, 活血化瘀类药物的应用, 目前尚缺乏统一认识, 需进一步探索研究^[15]。

4 参考文献

- 1 施斌斌, 黄重发, 朱清. 溃疡性结肠炎的临床及内镜特点分析120例. 世界华人消化杂志 2008; 16: 1951-1953
- 2 Danese S, Fiocchi C. Etiopathogenesis of inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 4807-4812 [PMID: 16937461]
- 3 Rachmilewitz D. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial. *BMJ* 1989; 298: 82-86 [PMID: 2563951 DOI: 10.1136/bmj.298.6666.82]
- 4 中华医学会消化病学分会炎症性肠病协作. 对我国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见. 胃肠病学 2007; 22: 488-495
- 5 Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955; 2: 1041-1048 [PMID: 13260656 DOI: 10.1136/bmj.2.4947.1041]
- 6 Järemo P, Sandberg-Gertzen H. Platelet density and size in inflammatory bowel disease. *Thromb Haemost* 1996; 75: 560-561 [PMID: 8743178]
- 7 Kapsoritakis AN, Koukourakis MI, Sfiridaki A, Potamianos SP, Kosmadaki MG, Koutroubakis IE, Kouroumalis EA. Mean platelet volume: a useful marker of inflammatory bowel disease activity. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 776-781 [PMID: 11280550 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2001.03621.x]
- 8 孙建顺, 樊慧丽, 张长庚. 丹参合用柳氮磺胺吡啶对溃疡性结肠炎患者血液流变学的影响及疗效观察. 临床消化病杂志 2006; 18: 106-107
- 9 麦荣国, 覃彪民. 丹参注射液不良反应因素探析. 中国医药指南 2011; 9: 11-12
- 10 张连峰, 刘继周. 丹参对溃疡性结肠炎病人血小板功能的影响. 中华消化杂志 2002; 22: 383-384
- 11 范雪亮. 丹参多酚酸盐药理及临床应用. 中国医药 2012; 7: 1343-1344
- 12 徐德亮, 穆平, 沙士义, 王雪萍, 金廷, 刘云涛. 溃疡性结肠炎血液流变学及抗凝治疗的临床研究. 胃肠病学和肝病学杂志 2005; 14: 413-415
- 13 Patel SH, Rachchh MA, Jadav PD. Evaluation of anti-inflammatory effect of anti-platelet agent-clopidogrel in experimentally induced inflammatory bowel disease. *Indian J Pharmacol* 2012; 44: 744-748 [PMID: 23248405 DOI: 10.4103/0253-7613.103278]
- 14 Yi F, Xia B. Aspirin use and development of inflammatory bowel disease: confounding or causation? *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 1350-1351; author reply 1351 [PMID: 22085378 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04872.x]
- 15 Stadnicki A. Involvement of coagulation and hemostasis in inflammatory bowel diseases. *Curr Vasc Pharmacol* 2012; 10: 659-669 [PMID: 22272910]

■同行评价

本文以UC合并血小板和凝血机制改变为靶点研究丹参多酚酸盐在UC治疗中的作用有一定意义。

编辑 田滢 电编 闫晋利

