

# 美沙拉嗪对溃疡性结肠炎主要不良反应及最佳给药方式

韩柯, 王永生, 向前

韩柯, 王永生, 向前, 南阳市中心医院肛肠科 河南省南阳市 473009

韩柯, 副主任医师, 主要从事中西医结合肛肠科、中医外科、溃疡性结肠炎、便秘的研究。

作者贡献分布: 本研究设计由韩柯完成; 研究过程王永生与向前参与; 文章撰写由韩柯完成。

通讯作者: 韩柯, 副主任医师, 473009, 河南省南阳市工农路312号, 南阳市中心医院肛肠科。13938963062@139.com

收稿日期: 2014-05-05 修回日期: 2014-05-18

接受日期: 2014-05-20 在线出版日期: 2014-06-08

## Adverse reactions and optimal administration of mesalazine in patients with ulcerative colitis

Ke Han, Yong-Sheng Wang, Qian Xiang

Ke Han, Yong-Sheng Wang, Qian Xiang, Department of Anorectal Medicine, Nanyang Central Hospital, Nanyang 473000, Henan Province, China

Correspondence to: Ke Han, Associate Chief Physician, Department of Anorectal Medicine, Nanyang Central Hospital, 312 Gongnong Road, Nanyang 473000, Henan Province, China. 13938963062@139.com

Received: 2014-05-05 Revised: 2014-05-18

Accepted: 2014-05-20 Published online: 2014-06-08

## Abstract

**AIM:** To explore the adverse reactions and optimal administration of mesalazine in patients with ulcerative colitis.

**METHODS:** Ninety-nine patients with ulcerative colitis treated at our hospital were equally divided into three groups: two observation groups and one control group. The first observation group was given oral mesalazine, 0.5 g each time, 4 times a day; the second observation group were given mesalazine 2 g each day (oral dose was 1 g, 0.5 g each time, 2 times a day after meals, and another 1.0 g was crushed into powder and added to warm water for retention enema, once a day). The control group was given oral sulfasalazine. All treatments lasted 8 weeks. After treatment, adverse reactions and clinical efficacy were compared among the three groups. Serum cell factors and coagulation indexes were also compared.

**RESULTS:** In the first observation group, 1 patient developed nausea and gastrointestinal discomfort. In the second observation group, two patients had nausea. In the control group, 3 patients had allergies, 2 had leukopenia, and 3 had edema. The rates of adverse reactions in the observation groups were significantly lower than that in the control group ( $\chi^2 = 19.101, 12.856, P < 0.05$  for both), although there was no significant difference between the two observation groups ( $\chi^2 = 4.358, P = 0.303$ ). After 8 weeks of treatment, the total effective rate in the second observation group was significantly higher than those in the first observation group and the control group ( $\chi^2 = 4.358, 9.746, P < 0.05$  for both). After treatment, serum interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), IL-1, IL-6, IL-8, and fibrillation (Fib) were significantly decreased, and MPV was increased significantly in all three groups compared with before treatment ( $t = 10.099, 19.158, 11.818, P < 0.05$  for all); the improvement was more significant in the second observation group than in the first observation group and control group ( $t = 9.689, 8.896, P < 0.05$  for both), and no significant difference was observed between the first observation group and the control group ( $t = 0.962, P > 0.05$ ).

**CONCLUSION:** Mesalazine at a conventional dose can significantly improve the clinical efficacy and inflammatory state in patients with ulcerative colitis, with less adverse reactions.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Sulfasalazine; Mesalazine; Ulcerative colitis; Adverse reactions

Han K, Wang YS, Xiang Q. Adverse reactions and optimal administration of mesalazine in patients with ulcerative colitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(16): 2361-2364 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2361.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i16.2361>

## 摘要

**目的:** 探讨美沙拉嗪的不良反应及最佳给药方式。

## ■背景资料

目前研究证实, 溃疡性结肠炎是多种因素共同作用所致, 如自身免疫低下、肠道菌群失调、遗传因素以及环境因素等。柳氮磺吡啶是临床上常用的溃疡性结肠炎治疗药物, 对中轻度溃疡性结肠炎有显效果, 但是仍有15%-45%的患者服用柳氮磺吡啶会出现明显的不良反应, 甚至因不能耐受而中断治疗, 因此不宜长期使用。近年来大量报道对溃疡性结肠炎采用美沙拉嗪治疗, 取得了满意的效果。

## ■同行评议者

缪应雷, 主任医师, 昆明医科大学第一附属医院消化内科

## ■研究前沿

溃疡性结肠炎是以非特异性结肠炎为临床表现的慢性炎症性疾病,其发病机制尚不清楚。

**方法:** 将我院治疗的99例溃疡性结肠炎患者分为观察1组、观察2组和对照组各33例。观察1组口服美沙拉嗪每次0.5 g, 每日4次; 观察2组口服美沙拉嗪1 g, 每日2次, 每次0.5 g, 同时将美沙拉嗪1.0 g研成粉末并加入温开水保留灌肠, 1次/d; 对照组餐后口服柳氮磺吡啶, 连续治疗8 wk, 对比三组患者不良反应发生情况、临床疗效, 并对治疗前后血清细胞因子及凝血指标水平进行检测, 综合评价三组疗效。

**结果:** 观察1组1例(3.03%)用药后出现恶心、胃肠道不适等不良反应; 观察2组2例(6.06%)出现恶心, 但均为一过性, 继续治疗3 d后反应消失。对照组3例(9.09%)出现过敏, 2例(6.06%)白细胞明显减少; 3例(9.09%)出现水肿, 观察1组、观察2组不良反应发生率显著低于对照组( $\chi^2 = 19.101, 12.856, P < 0.05$ ), 而观察1组和观察2组不良反应发生率相比差异无统计学意义( $\chi^2 = 4.358, P = 0.303$ )。治疗8 wk后, 观察2组总有效率显著高于观察1组和对照组( $\chi^2 = 4.358, 9.746, P < 0.05$ )。三组患者治疗后干扰素- $\gamma$ (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )、白介素-1(interleukin-1, IL-1)、IL-6、IL-8、纤维蛋白原(fibrillation, Fib)均显著降低, 血小板容积(mean platelet volume, MPV)明显升高( $t = 10.099, 19.158, 11.818, P < 0.05$ ); 其中观察2组各指标改善情况显著优于观察1组及对照组( $t = 9.689, 8.896, P < 0.05$ )。而观察2组与对照组之间无统计学意义( $t = 0.962, P > 0.05$ )。

**结论:** 常规治疗剂量的美沙拉嗪可以显著提高患者临床疗效, 改善患者炎症状态, 且不良反应较轻, 值得临床推广。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 柳氮磺吡啶; 美沙拉嗪; 溃疡性结肠炎; 不良反应

**核心提示:** 本研究在总给药量不变的情况下, 联合口服和灌肠给药, 结果显示观察2组总有效显著高于观察1组, 且不良反应未见增加。为了更好的评价给药剂量, 我们进一步对患者细胞因子水平进行检测分析, 结果发现观察2组各指标改善情况显著优于观察1组及对照组, 说明口服联合灌肠给予美沙拉嗪可以改善患者血液的高凝状态, 减轻炎症反应, 降低肠黏膜的损伤。

韩柯, 王永生, 向前. 美沙拉嗪对溃疡性结肠炎主要不良反应及最佳给药方式. 世界华人消化杂志 2014; 22(16): 2361-2364  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2361.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i16.2361>

## ■相关报道

伍运生对柳氮磺吡啶的不良反应进行分析后发现, 该药磺胺吡啶会引起过敏反应, 包括发热、皮疹、慢性肾炎、肝炎等。

## 0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是以非特异性结肠炎为临床表现的慢性炎症性疾病, 其发病机制尚不清楚。目前研究证实<sup>[1,2]</sup>, 该病是多种因素共同作用所致, 如自身免疫低下、肠道菌群失调、遗传因素以及环境因素等。柳氮磺吡啶是临床上常用的UC治疗药物, 对中轻度UC有显效果。但是仍有15%-45%的患者服用柳氮磺吡啶会出现明显的不良反应<sup>[3]</sup>, 甚至因不能耐受而中断治疗, 因此不宜长期使用。近年来大量报道对UC采用美沙拉嗪治疗, 取得了满意的效果。本研究进一步对美沙拉嗪的治疗剂量及不良反应进行分析, 以期临床治疗提供理论依据, 现将研究成果总结如下。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选择2010-04/2013-04来我院门诊和住院UC患者99例作为研究对象, 其中男54例, 女45例, 年龄19-63岁, 平均年龄41.3岁 $\pm$ 11.8岁。将99例患者按照随机数表法分为观察1组、观察2组、对照组各33例, 其中观察组和对照组患者在年龄、性别构成、病情等一般资料差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 具有可比性, 如表1。纳入标准<sup>[4,5]</sup>: (1)伴有腹泻、腹痛及血便等症状, 或经病理、肠镜检查确诊为UC; (2)常规粪便及霉菌培养无致病菌; (3)所有患者均为轻、中型急性期溃疡性结肠炎; (4)取得患者或家属同意, 并签署知情同意书; (5)经医院伦理委员会同意。排除标准: (1)对柳氮磺吡啶或5-氨基水杨酸无效或过敏者; (2)暴发型溃疡性结肠炎患者; (3)单纯性直肠炎、缺血性直肠炎或细菌学腹泻者; (4)有严重出血性倾向的患者。

### 1.2 方法

**1.2.1 治疗:** 对照组餐后口服柳氮磺吡啶1.0 g, 每日4次; 服用4 wk为一个疗程。观察1组给予美沙拉嗪缓释片2 g, 4次/d, 0.5 g/次; 观察2组口服美沙拉嗪1 g, 2次/d, 0.5 g/次; 同时将美沙拉嗪1.0 g研成粉末并加入温开水保留灌肠, 1次/日。持续治疗8 wk为一个疗程, 一个疗程后进行疗效评价。

**1.2.2 观察指标<sup>[6]</sup>:** (1)记录和分析治疗后两组不良反应发生情况; (2)对患者治疗前后血清干扰素- $\gamma$ (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )、白介素-1(interleukin-1, IL-1)、IL-6、IL-8、纤维蛋白原(fibrillation, Fib)、血小板容积(mean platelet volume, MPV)水平进行检测; 其中细胞因子采用酶联免疫吸附法

表 1 两组患者一般资料对比

分组	n	性别(n)		平均年龄(岁)	病情(n)		
		男	女		轻	中	重
观察组	66	35	31	43.7 ± 10.8	39	21	6
对照组	33	19	14	42.4 ± 13.1	18	13	2
t(或 $\chi^2$ )值		0.973		0.533	1.074		
P值		0.324		0.298	0.300		

表 2 治疗后3组临床疗效对比 [n = 33, mean ± SD, n(%)]

分组	痊愈	好转	无效	总有效率
观察1组	13(39.39)	15(45.45)	5(15.15)	84.85
观察2组	17(51.52)	14(42.42)	2(6.06)	93.94 <sup>ac</sup>
对照组	11(33.33)	15(45.45)	7(21.22)	78.79

<sup>a</sup>P<0.05 vs 对照组; <sup>c</sup>P<0.05 vs 观察1组。

#### ■应用要点

小剂量多次并联合灌肠给予美沙拉嗪可显著提高患者临床疗效,改善患者炎症状态,且不良反应较轻,值得临床推广。

表 3 3组间细胞因子、凝血指标变化对比 (n = 33, mean ± SD)

分组	时段	IFN- $\gamma$ (ng/mL)	IL-1(ng/mL)	IL-6(ng/mL)	IL-8(ng/mL)	Fib(g/L)	MPV(fl)
观察1组	治疗前	284.8 ± 38.1	1.40 ± 0.33	181.4 ± 17.2	0.98 ± 0.29	3.69 ± 0.18	7.78 ± 0.40
	治疗后	187.9 ± 27.6 <sup>a</sup>	0.84 ± 0.19 <sup>a</sup>	119.5 ± 10.7 <sup>a</sup>	0.68 ± 0.17 <sup>a</sup>	3.01 ± 0.31 <sup>a</sup>	8.75 ± 0.38 <sup>a</sup>
观察2组	治疗前	287.6 ± 36.2	1.39 ± 0.41	183.4 ± 10.4	1.01 ± 0.41	3.78 ± 0.21	7.75 ± 0.34
	治疗后	131.7 ± 21.5 <sup>ac</sup>	0.57 ± 0.21 <sup>ac</sup>	75.4 ± 7.8 <sup>ac</sup>	0.45 ± 0.08 <sup>ac</sup>	2.59 ± 0.15 <sup>ac</sup>	9.85 ± 0.53 <sup>ac</sup>
对照组	治疗前	285.4 ± 34.7	1.41 ± 0.43	184.2 ± 11.1	0.97 ± 0.31	3.81 ± 0.18	7.69 ± 0.41
	治疗后	190.3 ± 23.7 <sup>ac</sup>	0.83 ± 0.28 <sup>ac</sup>	117.4 ± 8.4 <sup>ac</sup>	0.70 ± 0.14 <sup>ac</sup>	2.98 ± 0.28 <sup>ac</sup>	8.84 ± 0.38 <sup>ac</sup>

<sup>a</sup>P<0.05 vs 治疗前; <sup>c</sup>P<0.05 vs 观察1组。IFN- $\gamma$ : 干扰素- $\gamma$ ; IL: 白介素; Fib: 纤维蛋白原; MPV: 血小板容积。

(ELISA)检测; 相关试剂盒购自上海酶联生物耗材有限公司; Fib、MPV采用全自动生化仪和血凝分析仪进行检测。

1.2.3 疗效评价<sup>[7]</sup>: 痊愈: 临床症状完全消失, 结肠镜检测黏膜基本恢复正常; 好转: 临床症状明显好转, 结肠镜检查黏膜有轻度炎症; 无效: 临床症状及结肠镜检查无明显变化; 其中总有效率 = 痊愈率 + 好转率。

**统计学处理** 采用SPSS19.0统计学软件进行检验, 患者资料均用mean ± SD表示, 采用组间资料采用方差分析, 两两组内比较采用LSD-t, 率的比较采用 $\chi^2$ 检验,  $\alpha = 0.05$ , P<0.05为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 各组不良反应发生情况对比 观察1组1例(3.03%)用药后出现恶心、胃肠道不适等不良反应, 继续服药后上述反应消失; 观察2组2例(6.06%)出现恶心, 但均为一过性, 继续治疗3 d后反应消失。对照组3例(9.09%)出现过敏, 2例(6.06%)白细胞明显减少, 给予对症治疗后缓解; 3例(9.09%)出现水肿, 给予强的松后消失。观察1组、观察2组不良反应发生率显著低于对照组( $\chi^2 = 19.101, 12.856, P<0.05$ ), 而观察1组和观察2组不良反应发生率相比差异无统计学意义( $\chi^2 = 4.358, P = 0.303$ )。

2.2 治疗后三组临床疗效对比 治疗8 wk后, 观察2组总有效率显著高于观察1组和对照组( $\chi^2 = 4.358, 9.746, P<0.05$ ), 观察1组与对照组相比差异无统计学意义( $\chi^2 = 1.234, P = 0.267$ )(表2)。

2.3 三组间细胞因子、凝血指标变化对比 三组患者治疗后IFN- $\gamma$ 、IL-1、IL-6、IL-8、Fib均显著降低, MPV明显升高( $t = 10.099, 19.158, 11.818, P<0.05$ ); 其中观察2组显著优于观察1组及对照组( $t = 9.689, 8.896, P<0.05$ ), 而观察2组与对照组之间无统计学意义( $t = 0.962, P>0.05$ )(表3)。

## 3 讨论

柳氮磺吡啶是临床上治疗UC的常用药物, 通过抑制各种炎症物质如白三烯、前列腺素等释放而起到抗炎作用, 但不良反应较多<sup>[8]</sup>, 常见有恶心、呕吐等胃肠道反应, 有些患者会出现头痛、食欲减退等; 伍运生<sup>[9]</sup>对柳氮磺吡啶的不良反应进行分析后发现, 该药磺胺吡啶会引起过敏反应, 包括发热、皮疹、慢性肾炎、肝炎等。美沙拉嗪主要成分为5-氨基水杨酸(5-amino-2-hydroxybenzoic acid, 5-ASA)该药物不含磺胺吡啶; 当药物进入结肠部时会裂解成2分子5-ASA, 从而避免了柳氮磺吡啶的不良反应<sup>[10,11]</sup>。在本研究中, 观察组主要不良反应有恶心、呕吐、食欲不振等胃肠道不良反应, 且症状轻微, 简单处理后自行消失。而对照组不良反应有过



### ■同行评价

本研究选题尚可,设计合理,结果可靠,反映了胃肠病学临床和基础研究的一部分水平。

敏、水肿、白细胞计数降低等,经过对症治疗也可消失,但是症状较重,持续时间也较长。因此我们认为相比较于柳氮磺吡啶,美沙拉嗪不良反应少且轻微;但美沙拉嗪的价格较高,应该根据患者病情并结合经济情况选择更合适的药物。

美沙拉嗪治疗UC的剂量目前临床争议较大,由于本品为缓释剂型,可以有效避免消化系统对药物的吸收,是药物能够达到结直肠部位发挥治疗作用。但是王小琴<sup>[12]</sup>研究显示单纯口服给药溃疡周围的药物浓度仍难以达到治疗效果。越来越多的研究显示<sup>[13,14]</sup>口服联合直肠给药可以显著提高治疗效果。本研究在总给药量不变的情况下,联合口服和灌肠给药,结果显示观察2组总有效显著高于观察1组,且不良反应未见增加。为了更好的评价给药剂量,我们进一步对患者细胞因子水平进行检测分析,结果发现观察2组各指标改善情况显著优于观察1组及对照组,说明口服联合灌肠给予美沙拉嗪可以改善患者血液的高凝状态,减轻炎症反应,降低肠黏膜的损伤。我们推测其原因可能是<sup>[15]</sup>: (1)总剂量不变的情况下多次给药可以有效维持病变部位的药物浓度,有效促进溃疡黏膜的愈合; (2)灌肠给药虽然只能到达脾曲,但是药物被稀释后可以作用于整个结肠。

总之,小剂量多次并联合灌肠给予美沙拉嗪可以显著提高患者临床疗效,改善患者炎症状态,且不良反应较轻,值得临床推广。

### 4 参考文献

- 刘维新, 张坤, 任益, 桑立轩, 顾寿智. 溃疡性结肠炎及溃疡性结肠炎相关性结直肠癌小鼠模型中血管生成因子的表达及其与血管新生的关系. 中国医科大学学报 2013; 42: 231-234, 266
- Ramadass SK, Perumal S, Jabaris SL, Madhan B. Preparation and evaluation of mesalamine collagen in situ rectal gel: a novel therapeutic approach for treating ulcerative colitis. *Eur J Pharm Sci* 2013; 48: 104-110 [PMID: 23137838 DOI: 10.1016/j.ejps.2012.10.015]
- 柳汝明, 吴斌, 赵雨晋, 唐尧. 美沙拉嗪与柳氮磺吡啶比较治疗溃疡性结肠炎疗效与安全性的系统评价. 中国循证医学杂志 2011; 11: 181-186
- Turner D, Levine A, Escher JC, Griffiths AM, Russell RK, Dignass A, Dias JA, Bronsky J, Braegger CP, Cucchiara S, de Ridder L, Fagerberg UL, Hussey S, Hugot JP, Kolacek S, Kolho KL, Lionetti P, Paerregaard A, Potapov A, Rintala R, Serban DE, Staiano A, Sweeny B, Veerman G, Veres G, Wilson DC, Ruemmele FM. Management of pediatric ulcerative colitis: joint ECCO and ESPGHAN evidence-based consensus guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 55: 340-361 [PMID: 22773060]
- 刘元艳, 刘学文, 谭勇, 赵思宇, 郭洪涛, 郑光, 姜淼, 吕爱平. 基于文本挖掘探索溃疡性结肠炎药物的治疗规律. 中国实验方剂学杂志 2013; 19: 329-332
- 江学良, 崔慧斐, 任晶. 思密达治疗溃疡性结肠炎腹泻的机制和疗效. 中国全科医学 2011; 14: 2031-2033
- Kleiveland CR, Hult LT, Spetalen S, Kaldhusdal M, Christoffersen TE, Bengtsson O, Romarheim OH, Jacobsen M, Lea T. The noncommensal bacterium *Methylococcus capsulatus* (Bath) ameliorates dextran sulfate (Sodium Salt)-Induced Ulcerative Colitis by influencing mechanisms essential for maintenance of the colonic barrier function. *Appl Environ Microbiol* 2013; 79: 48-56 [PMID: 23064342 DOI: 10.1128/AEM.02464-12]
- 刘沐苍, 王长森. 5-氨基水杨酸锌胶囊治疗溃疡性结肠炎的疗效和安全性. 中国医院药学杂志 2013; 33: 719-722
- 伍运生, 熊国强, 陈出新. 柳氮磺吡啶联合中药保留灌肠治疗溃疡性结肠炎的疗效观察. 新医学 2010; 41: 538-540
- 耿焱, 王伟, 马强, 彭莉琼, 梁仲惠. 三氧疗法配合柳氮磺吡啶经结肠途径治疗溃疡性结肠炎. 南方医科大学学报 2010; 30: 2683-2685
- Meucci G, Fasoli R, Saibeni S, Valpiani D, Gullotta R, Colombo E, D'Inca R, Terpin M, Lombardi G. Prognostic significance of endoscopic remission in patients with active ulcerative colitis treated with oral and topical mesalazine: a prospective, multicenter study. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 1006-1010 [PMID: 21830282 DOI: 10.1002/ibd.21838]
- 王小琴, 孔超美, 张予蜀. 美沙拉嗪缓释颗粒(艾迪莎)对溃疡性结肠炎患者肠黏膜组织病理学改变及血清 ICAM-1水平的影响. 实用临床医药杂志 2010; 14: 66-67, 70
- 王宇, 许贤姬, 王福成. 美沙拉嗪灌肠剂治疗溃疡性结肠炎疗效观察. 临床消化病杂志 2011; 23: 183-184
- 谭悦, 杨俊, 郑长青. 美沙拉嗪口服联合灌肠治疗溃疡性结肠炎的疗效评价. 实用药物与临床 2012; 15: 344-346
- Hanai H, Iida T, Ikeya K, Abe J, Maruyama Y, Shimura T, Sugimoto K, Watanabe F. A new paradigm in ulcerative colitis: regulatory T cells are key factor which induces/exacerbates UC through an immune imbalance. *Mol Immunol* 2013; 54: 173-180 [PMID: 23280396 DOI: 10.1016/j.molimm.2012.11.015]

编辑 郭鹏 电编 鲁亚静

