

# 乌司他丁对溃疡性结肠炎患者血清炎症因子的影响

何小谷\*,方向明,汪勇,陈时,邓琴(武汉科技大学附属普仁医院,武汉 430000)

中图分类号 R574.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)18-2476-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.18.09

**摘要** 目的:观察乌司他丁对溃疡性结肠炎患者血清炎症因子的影响。方法:60例溃疡性结肠炎患者随机均分为观察组和试验组,同时选择20名健康志愿者作为健康对照组。试验组患者给予营养补充、维持水电解质平衡、5-氨基水杨酸等常规治疗;观察组患者在试验组治疗基础上加用乌司他丁20万U静脉注射,q12h。两组患者均以7d为1个疗程,连续治疗2个疗程。观察两组患者治疗前后肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、IL-8、C反应蛋白(CRP)水平及结肠髓过氧化物酶(MPO)活性和病情活动指数(CAI)评分,与健康对照组进行比较,同时记录不良反应发生情况。结果:两组患者治疗前后TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-8、CRP水平及MPO活性显著高于健康对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗后,两组患者TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 水平和MPO活性、CAI评分及观察组IL-8、CRP水平显著低于同组治疗前,且观察组TNF- $\alpha$ 、IL-8、CRP水平显著低于试验组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。两组患者均未见明显不良反应发生。结论:在常规治疗基础上加用乌司他丁可有效抑制溃疡性结肠炎患者多种血清炎症因子的表达,缓解结肠炎症反应与损伤,且安全性较好。

**关键词** 乌司他丁;溃疡性结肠炎;炎症因子

## Effect of Ulinastatin on the Serum Inflammatory Cytokines of Patients with Ulcerative Colitis

HE Xiao-gu, FANG Xiang-ming, WANG Yong, CHEN Shi, DENG Qin (Puren Hospital Affiliated to Wuhan University of Science and Technology, Wuhan 430000, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To observe the effect of ulinastatin on the serum inflammatory cytokines of patients with ulcerative colitis. **METHODS:** Totally 60 patients with ulcerative colitis were randomly divided into observation group and test group, and another 20 healthy volunteers were selected as normal control group. Test group were received routine treatment, including nutrition support and maintaining water, electrolyte balance and 5-amino salicylic acid (5-ASA), etc. Patients in observation group were treated by ulinastatin 200 000 U by intravenous infusion based on the treatment of test group, q12h. 7 d were as a course for the patients, and it lasted for 2 courses. The clinical data in healthy control group and other 2 groups was observed, including tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), IL-8, C-reactive protein (CRP) levels, colon peroxidase activity (MPO), clinical activity index (CAI) scores and the incidence of adverse reactions before and after treatment. **RESULTS:** Before and after treatment, the TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-8, CRP and MPO in other 2 groups were significantly higher than health control group, with significant differences ( $P<0.05$ ). After treatment, the TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  in 2 groups and the IL-8 and CRP levels in observation group were low than before, and the TNF- $\alpha$ , IL-8 and CRP levels in observation group were significantly lower than test group, with significant differences ( $P<0.05$ ). There were no obvious adverse reactions during treatment. **CONCLUSIONS:** Based on the routine treatment, ulinastatin can effectively inhibit the expression of inflammatory cytokines of patients with ulcerative colitis, and relieve the inflammation and injury of colon, with good safety.

**KEYWORDS** Ulinastatin; Ulcerative colitis; Inflammatory cytokines

溃疡性结肠炎(Ulcerative colitis, UC)至今仍是一种病因不明的直肠和结肠炎性疾病。其主要的病理生理表现为由于各种原因引起的肠道黏膜受损激活体内免疫系统,导致各种炎症细胞活化,释放多种炎症因子,从而导致肠黏膜组织产生过度的炎症反应。因此,抑制机体内过度激活的炎症反应成为目前治疗UC的重要方向<sup>[1-3]</sup>。乌司他丁是一种广谱的蛋白酶抑制剂,临床广泛用于治疗弥散性血管内凝血、胰腺炎、急性肺损伤等疾病<sup>[4-5]</sup>。动物及临床研究表明,乌司他丁能够抑制氧自由基的产生、增加超氧化物歧化酶活性、上调血红素氧化酶1的表达及增加一氧化碳的生成,从而产生抗氧化作用<sup>[6-7]</sup>。此外,乌司他丁亦可抑制肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )等炎症因子的释放而发挥抗炎作用。另有动物实验证明,乌司他丁可显著降低UC模型大鼠血清中炎症因子水

平,并缓解其结肠损伤程度<sup>[8]</sup>。为进一步了解乌司他丁对UC患者炎症反应的影响及其临床治疗作用,笔者对健康志愿者和采用乌司他丁治疗的UC患者进行了对比观察,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

选取2013年1月—2014年6月我院收治的轻、中度UC患者60例,均符合2012年我国《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见》中的UC诊断标准<sup>[9]</sup>。纳入标准:(1)经临床症状、内镜、病理组织学及实验室检查明确诊断为UC;(2)年龄18~65岁;(3)所有患者均能积极规范地治疗2周。排除标准:(1)未能完全排除癌症的患者;(2)合并有严重的心、肝、肾及免疫系统疾病者;(3)有水杨酸类药物过敏史者;(4)患有真菌性肠炎、肠结核、放射性肠炎、细菌性或阿米巴痢疾等相关的感染性与非感染性肠道疾病者;(5)治疗不规范,未能按照规定疗程服药者或者中途退出者。将所有患者按随机数字表法均分为观察

\* 主治医师,硕士。研究方向:消化内科。E-mail: cathyxg@163.com

组和试验组,同时选择20名健康志愿者作为健康对照组。健康对照组和两组患者性别、年龄等基本资料比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性,详见表1。本研究方案经我院医学伦理委员会批准,所有患者均签署了知情同意书。

表1 健康对照组和两组患者基本资料比较(例)

Tab 1 Basic information of healthy control group and 2 patients groups (case)

组别	n	男性/女性	年龄,岁	病情活动指数(CAI)分级 <sup>a,b</sup>	
				缓解期	活动期
试验组	30	16/14	47.9±8.4	18	12
观察组	30	15/15	46.9±9.9	16	14
健康对照组	20	10/10	47.5±8.9		

### 1.2 治疗方法

试验组患者给予营养、维持水电解质平衡、5-氨基水杨酸等常规治疗;观察组患者在试验组治疗基础上加用乌司他丁(广东天普生化医药公司,规格:10万U/支)20万U,静脉注射,q12h。两组患者均7d为1个疗程,连续治疗2个疗程。

### 1.3 观察指标

观察两组患者治疗前后TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-8、C反应蛋白(CRP)水平及结肠髓过氧化物酶(MPO)活性和CAI评分,并与健康对照组进行比较,同时记录不良反应发生情况。

### 1.4 统计学方法

采用SPSS 16.0统计软件对所得数据进行分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用t检验;计数资料以率表示,采用 $\chi^2$ 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 健康对照组和两组患者治疗前后TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-8、CRP水平比较

两组患者治疗前后TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-8、CRP水平显著高于健康对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗前,两组患者TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-8、CRP水平比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后,两组患者TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 及观察组IL-8、CRP水平显著低于同组治疗前,且观察组TNF- $\alpha$ 、IL-8、CRP水平显著低于试验组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),详见表2。

表2 健康对照组和两组患者治疗前后TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-8、CRP水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

Tab 2 Comparison of TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-8 and CRP of healthy control group and 2 patients groups ( $\bar{x}\pm s$ )

指标	健康对照组(n=20)	试验组(n=30)		观察组(n=30)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
TNF- $\alpha$ , ng/ml	96.25±11.28	187.33±36.55	127.65±6.39 <sup>*</sup>	188.45±12.56	121.22±8.59 <sup>**</sup>
IL-1 $\beta$ , ng/L	2.79±1.33	11.66±6.32	7.02±3.66 <sup>*</sup>	12.95±3.45	8.12±1.24 <sup>*</sup>
IL-8, ng/L	5.66±1.21	19.32±4.21	18.37±1.98	18.95±4.29	8.95±3.25 <sup>**</sup>
CRP, mg/L	4.25±1.22	25.22±4.65	22.98±4.25	26.36±2.78	8.36±3.65 <sup>**</sup>

注:与治疗前比较,<sup>\*</sup> $P<0.05$ ;与试验组比较,<sup>\*\*</sup> $P<0.05$

Note: vs. before treatment, <sup>\*</sup> $P<0.05$ ; vs. test group, <sup>\*\*</sup> $P<0.05$

### 2.2 健康对照组和两组患者治疗前后MPO活性、CAI评分比较

两组患者治疗前后MPO活性显著高于健康对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗前,两组患者MPO活性、CAI评分比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后,两组患者MPO活性、CAI评分显著低于同组治疗前,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),但两组间比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),详见表3。

表3 健康对照组和两组患者治疗前后MPO活性、CAI评分比较( $\bar{x}\pm s$ )

Tab 3 Comparison of MPO activity and CAI score of healthy control group and 2 patients groups ( $\bar{x}\pm s$ )

指标	健康对照组(n=20)	试验组(n=30)		观察组(n=30)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
MPO, U/g	8.99±1.02	21.24±2.78	16.25±4.01 <sup>*</sup>	22.78±3.12	14.21±2.98 <sup>*</sup>
CAI评分		4.80±1.10	3.20±1.20 <sup>*</sup>	4.70±1.00	3.30±0.90 <sup>*</sup>

注:与治疗前比较,<sup>\*</sup> $P<0.05$

Note: vs. before treatment, <sup>\*</sup> $P<0.05$

### 2.3 不良反应

两组患者治疗期间均未见明显不良反应发生。

## 3 讨论

UC是炎症性肠病的一个主要类型,是一种原因不明的慢性非特异性肠道炎症,病变位置主要限于结肠的黏膜层和黏膜下层,以溃疡和隐窝脓肿为主要特点,多累及直肠和乙状结肠,也可遍及整个结肠<sup>[7]</sup>。UC发病机制可能与肠道黏膜组织免疫功能下降、肠道内慢性持续性感染、炎症介质的增多有密切关系。TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-8参与了肠道炎症的发生和发展,可促发与加重炎症级联反应,介导UC的发生。IL-8是最强的中性粒细胞趋化因子,其通过趋化中性粒细胞向结肠病变区聚集,并刺激中性粒细胞急剧增加,产生大量毒性物质,从而加重炎症反应<sup>[8]</sup>。宋爱玲<sup>[9]</sup>研究证实,TNF- $\alpha$ 、IL-8在UC的发生及病情进展中起着极为重要的作用,并且可通过外周血TNF- $\alpha$ 、IL-8水平反映UC的病情程度。此外,CRP可较准确地反映出体内的炎症水平,为发生炎症反应的标志物。有研究认为,UC患者血清CRP和D-二聚体水平可作为炎症活性、病情程度及病变范围的判断指标,具有很好的重复性<sup>[9]</sup>。

乌司他丁是从健康成年男性尿液中提取的一种广谱蛋白酶抑制剂,不仅能有效抑制多种蛋白酶的活性,而且还具有调节炎症因子释放,稳定溶酶体膜,抑制氧自由基和心肌抑制因子的产生,改善因手术刺激引起的免疫功能下降、蛋白代谢异常和肾功能降低,防止手术刺激对内脏器官与细胞的损伤,改善休克时的循环状态及抗肿瘤等作用,已广泛应用于急性胰腺炎、脓毒症、器官缺血再灌注损伤等疾病的治疗<sup>[9]</sup>。

本研究结果显示,两组患者治疗前后TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-8、CRP水平及MPO活性显著高于健康对照组,差异均有统计学意义。治疗后,两组患者TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 水平和MPO活性、CAI评分及观察组IL-8、CRP水平显著低于同组治疗前,且观察组TNF- $\alpha$ 、IL-8、CRP水平显著低于试验组,差异均有统计学意义。两组患者治疗期间均未见明显不良反应发生。这表明在常规治疗基础上加用乌司他丁可更显著地抑制UC患者TNF- $\alpha$ 、IL-8、CRP生成,降低炎症水平,且并不增加不良反应。

综上所述,在常规治疗基础上加用乌司他丁可有效抑制溃疡性结肠炎患者多种血清炎症因子的表达,缓解结肠炎症反应与损伤,且安全性较好。由于本研究纳入观察的样本量较小,此结论有待大样本、多中心研究进一步证实。

### 参考文献

- [1] Deberry JJ, Bielefeldt K, Davis BM, et al. Abdominal pain and the neurotrophic system in ulcerative colitis[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2014, 20(12): 2330.
- [2] 宋爱玲. TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8与溃疡性结肠炎严重程度相关研究[J]. *中国实用医药*, 2008, 3(36): 3.
- [3] 赵芯梅. 溃疡性结肠炎分子标志物的筛查和发病机制的

# 多索茶碱与氨茶碱治疗儿童毛细支气管炎的临床观察

何旭露<sup>1\*</sup>, 汪洋<sup>2</sup>, 王章阳<sup>1#</sup> (1. 第三军医大学第一附属医院药剂科, 重庆 400038; 2. 第三军医大学第一附属医院小儿科, 重庆 400038)

中图分类号 R725.6 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)18-2478-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.18.10

**摘要** 目的: 比较多索茶碱与氨茶碱治疗小儿毛细支气管炎的疗效及安全性。方法: 将120例毛细支气管炎患儿随机均分为观察组和对照组。两组患儿均给予常规吸氧、吸痰、补液支持治疗。在此基础上, 观察组患儿给予多索茶碱4 mg/kg加入15%葡萄糖注射液50 ml中缓慢滴注, qd; 对照组患儿给予氨茶碱4 mg/kg加入15%葡萄糖注射液50 ml中缓慢滴注, bid。两组患儿均治疗7 d后评价疗效, 并观察两组患儿治疗前后毛细支气管炎严重程度评分、各临床症状消失时间和住院时间、糖皮质激素使用率及不良反应发生情况。结果: 观察组患儿总有效率显著高于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗48、72 h后, 两组患儿毛细支气管炎严重程度评分均显著低于同组治疗前, 且治疗72 h后观察组低于对照组, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。观察组患儿咳嗽消失时间和住院时间显著短于对照组, 糖皮质激素使用率、不良反应发生率显著低于对照组, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论: 在常规治疗基础上采用多索茶碱治疗小儿毛细支气管炎的疗效及安全性均显著优于氨茶碱。

**关键词** 毛细支气管炎; 多索茶碱; 氨茶碱; 疗效; 安全性

## Clinical Observation of Doxofylline and Aminophylline in the Treatment of Children with Capillary Bronchitis

HE Xu-lu<sup>1</sup>, WANG Yang<sup>2</sup>, WANG Zhang-yang<sup>1</sup> (1. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Third Military Medical University, Chongqing 400038, China; 2. Dept. of Pediatrics, the First Affiliated Hospital of Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To compared the efficacy and safety of doxofylline and aminophylline in the treatment of children with capillary bronchitis. METHODS: Totally 120 children with capillary bronchitis were randomly divided into observation group and control group. All children were given routine treatment, including oxygen inhalation, sputum suction and infusion supporting. Based on it, the observation group was treated by doxofylline 4 mg/kg adding into 15% glucose injection 50 ml by infusion, qd; control group was treated by aminophylline 4 mg/kg adding into 15% glucose injection 50 ml by infusion, bid. The course was 7 d. The capillary bronchitis severity scores, remission time of clinical symptoms, hospitalization time, utilization rate of glucocorticoid and the incidence of adverse reactions were observed. RESULTS: The total effective rate in observation group was significantly higher than control group, with significant difference ( $P < 0.05$ ). After 48 h and 72 h, the capillary bronchitis severity scores were significantly lower than before, and observation group was lower than control group after 72 h, with significant differences ( $P < 0.05$ ). The cough disappeared time and hospitalization time in observation group were significantly shorter than control group, and the utilization rate of glucocorticoid and the incidence of adverse reactions were significantly lower than control group, with significant differences ( $P < 0.05$ ). CONCLUSIONS: Based on the routine treatment, doxofylline has better efficacy and safety than aminophylline in the treatment of children with capillary bronchitis.

**KEYWORDS** Capillary bronchitis; Doxofylline; Aminophylline; Efficacy; Safety

初步探讨[D]. 广州: 南方医科大学, 2013.

[4] Karnad DR, Bhadade R, Verma PK, *et al.* Intravenous administration of ulinastatin (human urinary trypsin inhibitor) in severe sepsis: a multicenter randomized controlled study[J]. *Intensive Care Med*, 2014, 40(6): 830.

[5] 胡品津, 钱家鸣, 吴开春, 等. 我国炎症性肠病诊断与治疗共识意见: 2012年: 广州[J]. *内科理论与实践*, 2013, 8(1): 61.

[6] D'Odorico A, Bortolan S, Cardin R, *et al.* Reduced plasma antioxidant concentrations and increased oxidative DNA damage in inflammatory bowel disease[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2001, 36(12): 1 289.

[7] Truelove SC, Witt LJ. Cortisone in ulcerative colitis. Final report on a therapeutic trial[J]. *Br Med J*, 1995, 2(4 947): 1 041.

[8] 李志晋. 乌司他丁治疗溃疡性结肠炎的实验研究[D]. 广州: 第一军医大学, 2003.

[9] 张霆. 溃疡性结肠炎肠道屏障与STAT3信号转导通路关系的研究[D]. 天津: 天津医科大学, 2013.

(收稿日期: 2015-03-11 修回日期: 2015-05-05)  
(编辑: 陈宏)