

doi:10.3969/j.issn.1674-4616.2018.05.001

• 临床研究 •

丹参酮联合美沙拉秦对溃疡性结肠炎患者凝血功能及组织 TF、TFPI 表达的影响

何灏澜

沈阳医学院附属中心医院消化内科, 沈阳 110020

摘要 目的 探讨丹参酮胶囊联合美沙拉秦肠溶片对溃疡性结肠炎患者凝血功能及溃疡周围黏膜组织中 TF、TFPI 表达的影响。方法 将 88 例溃疡性结肠炎患者应用随机数字法分为对照组和治疗组, 每组 44 例。对照组予以美沙拉秦肠溶片治疗, 治疗组在对照组基础上加用丹参酮胶囊进行治疗, 2 组均治疗 14 d 为 1 个疗程, 共治疗 2 个疗程。观察 2 组治疗前后凝血功能指标, 包括血小板计数 (PLT)、血小板平均体积 (MPV)、活化部分凝血酶原时间 (APTT)、纤维蛋白原 (FIB)、D-二聚体 (D-D)、C-反应蛋白 (CRP) 水平的变化, 观察 2 组治疗前后溃疡周围黏膜组织中 TF、TFPI 阳性率的表达情况。**结果** 治疗前, 2 组患者各项凝血指标及 TF、TFPI 表达, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 2 组患者 PLT、MPV、APTT、FIB、D-D、CRP 均较前改善 ($P < 0.05$), 且治疗组改善程度优于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 对照组溃疡周围黏膜组织 TF 阳性率为 36.36%, 治疗组阳性率为 18.18%, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 对照组溃疡周围黏膜组织 TFPI 阳性率为 34.09%, 治疗组阳性率为 13.64%, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 丹参酮联合美沙拉秦能够显著改善溃疡性结肠炎患者的高凝状态, 降低微血栓形成的风险, 疗效显著, 值得临床推广。

关键词 溃疡性结肠炎; 丹参酮; 美沙拉秦; 高凝状态

Effects of Tanshinone Combined with Mesalazine on Coagulation Function and Tissue TF and TFPI Expression in Patients with Ulcerative Colitis

HE Haolan

Department of Gastroenterology, Affiliated Central Hospital of Shenyang Medical College, Shenyang 110020, China

Abstract Objective To investigate the effect of tanshinone capsule combined with mesalazine enteric-coated tablets on coagulation function and TF and TFPI expression in mucosa around ulcerative colitis. **Methods** Eighty-eight patients with ulcerative colitis were randomly divided into control group ($n=44$) and treatment group ($n=44$). The control group was treated with mesalazine enteric-coated tablets, and the treatment group was treated with tanshinone capsule on the basis of the control group. Both groups were treated for 14 days as a course of treatment, a total of two courses of treatment. The parameters of coagulation function before and after treatment were observed in the two groups, including the changes of platelet count (PLT), mean platelet volume (MPV), activation partial prothrombin time (APTT), fibrinogen (FIB), D-dimer (D-D) and C-reactive protein (CRP). And the expression of TF and TFPI in mucosa around ulcer were observed before and after treatment. **Results** Before treatment, there was no significant difference in coagulation indexes and TF and TFPI expression between the two groups ($P > 0.05$). After treatment, the levels of PLT, MPV, APTT, FIB, D-D and CRP were improved in both groups ($P < 0.05$), and the improvement in the treatment group were better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the positive rate of TF in mucosa around ulcer was 36.36% in the control group, and the treatment

group was 18.18%. The difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the positive rate of TF-PI in mucosa around ulcer was 34.09% in the control group, and the treatment group was 13.64%. The difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Tanshinone capsule combined with mesalazine enteric-coated tablets can significantly improve the hypercoagulable state of patients with ulcerative colitis and reduce the risk of microthrombus formation, which is worthy of clinical promotion.

Key words ulcerative colitis; tanshinone; mesalazine; hypercoagulable state

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 作为临床常见的非特异性肠道疾病, 其病变主要累及肠黏膜及黏膜下层, 以腹痛、腹泻、黏液脓血便等为主要临床表现, 具有反复发作、迁延难愈、易于癌变的特点。近年来, 我国 UC 患者数量呈逐年上升趋势, 近 10 年内 UC 发病率升高约 3 倍以上^[1]。UC 的发病机制尚未明确, 目前有研究证实其与免疫、遗传、高凝状态及肠道菌群失调等因素相关; 调节机体免疫功能、抗凝及改善肠道菌群微环境等方法已逐渐成为目前治疗 UC 的主要手段^[2]。而研究^[3]表明, 在高凝状态下, 微血栓的形成与组织因子 (TF) 及组织因子途径抑制物 (TFPI) 的表达有着密切关系。然而以 UC 患者作为研究对象, 探讨 TF 及 TFPI 表达的报道较为少见。本研究探讨丹参酮联合美沙拉秦对 UC 患者凝血功能及溃疡周围黏膜组织中 TF、TFPI 表达的影响, 现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2015 年 8 月—2018 年 6 月于本院门诊或病房接受治疗的 UC 患者 88 例, 采用随机数字法将其分为对照组和治疗组, 每组 44 例。对照组, 其中男 26 例, 女 18 例; 年龄 18~70 岁, 平均年龄 (45.88±9.22) 岁; 病程 6 个月~18 年, 平均病程 (7.21±5.30) 年; 缓解期 20 例, 活动期 24 例; 轻度溃疡 22 例, 中度溃疡 15 例, 重度溃疡 7 例; 溃疡部位: 左半结肠 10 例, 乙状结肠 10 例, 直肠 15 例, 全结肠 9 例。治疗组, 其中男 24 例, 女 20 例; 年龄 18~67 岁, 平均年龄 (44.56±10.11) 岁; 病程 6 个月~20 年, 平均病程 (8.06±4.83) 年; 缓解期 15 例, 活动期 29 例; 轻度溃疡 20 例, 中度溃疡 14 例, 重度溃疡 10 例; 溃疡部位: 左半结肠 15 例, 乙状结肠 6 例, 直肠 16 例, 全结肠 7 例。2 组患者在性别、年龄、病程、溃疡程度及部位等一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准: ①符合中华医学会制定的《溃疡性结

肠炎诊疗指南》^[4]中关于 UC 的诊断标准; ②符合结肠镜对 UC 的病理诊断: 肠壁溃疡呈连续性、弥漫性分布, 黏膜充血水肿、脆性增加, 易出血及脓性分泌物附着; ③患者及其直系家属均自愿签署相关知情同意书, 并经过本院伦理委员会批准。

排除标准: ①患有痢疾、感染性肠炎、克罗恩病以及结、直肠恶性肿瘤者; ②严重心、肝、肾功能不全; ③血液病及消化道手术者; ④妊娠或哺乳期妇女; ⑤存在精神或神经系统疾病; ⑥对研究药物过敏。

1.3 治疗方法

对照组给予美沙拉秦肠溶片 (恒诚制药集团淮南有限公司, 国药准字 H20020211) 口服, 0.8 g/次, 3 次/日。治疗组在对照组基础上加用丹参酮胶囊 (河北兴隆希力药业有限公司, 国药准字 Z13020110), 1 g/次, 3 次/日。2 组均治疗 14 d 为 1 个疗程, 共治疗 2 个疗程。

1.4 观察指标

观察 2 组治疗前后凝血功能指标, 包括血小板计数 (PLT)、血小板平均体积 (MPV)、活化部分凝血酶原时间 (APTT)、纤维蛋白原 (FIB)、D-二聚体 (D-D)、C-反应蛋白 (CRP) 的水平变化。采用 S-P 免疫组织化学染色法检测溃疡周围黏膜组织中 TF、TFPI 的表达阳性率, 在 400× 的高倍视野下溃疡周围黏膜组织涂片染色呈现 ≥ 视野 5% 视为阳性, < 5% 视为阴性。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计学软件对研究数据进行分析, 计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 t 检验, 计数资料以率 (%) 表示, 采用 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组凝血功能指标比较

治疗前, 2 组患者各项凝血指标比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 2 组 PLT、MPV、APTT、FIB 均有所改善 ($P < 0.05$), 且治疗组改善程度优于对照组 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 2 组患者凝血功能比较 (n=44, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	PLT($\times 10^9/L$)	MPV(fl)	APTT($\mu g/mL$)	FIB(g/L)
对照组	治疗前	247.42 \pm 91.80	7.30 \pm 0.32	32.08 \pm 3.55	4.92 \pm 0.50
	治疗后	213.06 \pm 65.08*	7.52 \pm 0.21*	34.50 \pm 3.67*	4.25 \pm 0.44*
治疗组	治疗前	245.90 \pm 91.12	7.43 \pm 0.30	31.88 \pm 3.39	4.90 \pm 0.46
	治疗后	194.13 \pm 60.80* Δ	9.68 \pm 0.75* Δ	40.17 \pm 4.06* Δ	3.39 \pm 0.30* Δ

与治疗前比较* P<0.05;与对照组比较 Δ P<0.05

2.2 2 组 D-二聚体及 C-反应蛋白水平比较

治疗前,2 组患者 D-D 及 CPR 水平比较,差异无统计学意义(P>0.05)。治疗后,2 组的 D-D 和 CRP 均有所改善(P<0.05),且治疗组改善程度优于对照组(P<0.05)。见表 2。

表 2 2 组患者 D-D 和 CRP 水平比较 (n=44, mg/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	D-D	CRP
对照组	治疗前	0.72 \pm 0.07	18.56 \pm 3.34
	治疗后	0.46 \pm 0.17*	12.40 \pm 1.69*
治疗组	治疗前	0.73 \pm 0.06	18.60 \pm 3.29
	治疗后	0.25 \pm 0.06* Δ	7.24 \pm 1.41* Δ

与治疗前比较* P<0.05;与对照组比较 Δ P<0.05

2.3 2 组溃疡处组织 TF 表达阳性率比较

治疗前,2 组 TF 阳性率比较,差异无统计学意义(P>0.05);治疗后,2 组 TF 阳性率均较治疗前降低(P<0.05);其中对照组 TF 阳性率为 36.36%,观察组为 18.18%,组间比较,差异具有统计学意义(P<0.05)。见表 3。

表 3 2 组患者溃疡处组织 TF 表达阳性率比较 (n=44, 例, %)

组别	时间	阳性例数	阴性例数	TF 阳性率
对照组	治疗前	26	18	59.09
	治疗后	16	28	36.36*
治疗组	治疗前	24	20	54.55
	治疗后	8	36	18.18* Δ

与治疗前比较* P<0.05;与对照组比较 Δ P<0.05

2.4 2 组溃疡处组织 TFPI 表达阳性率比较

治疗前,2 组 TFPI 阳性率比较,差异无统计学意义(P>0.05);治疗后,2 组 TFPI 阳性率均较治疗前降低(P<0.05);其中对照组 TFPI 阳性率为 34.09%,观察组为 13.64%,组间比较,差异具有统计学意义(P<0.05)。见表 4。

表 4 2 组患者溃疡处组织 TFPI 表达阳性率比较 (n=44, 例, %)

组别	时间	阳性例数	阴性例数	TFPI 阳性率
对照组	治疗前	22	22	50.00
	治疗后	15	29	34.09*
治疗组	治疗前	24	20	54.55
	治疗后	6	38	13.64* Δ

与治疗前比较* P<0.05;与对照组比较 Δ P<0.05

3 讨论

UC 作为临床常见的消化内科疾病,常表现为血性腹泻、里急后重等,具有病程长、反复发作及易于癌变的特点,严重影响患者的日常生活和工作。近年来研究^[5-6]显示,由于肠道内、外环境因素影响,肠黏膜屏障受损,肠壁黏膜细胞通透性升高,凝血-纤溶系统紊乱,使得 UC 患者处于高凝状态,微循环血栓形成风险增加,肠道血运障碍,从而引发肠壁黏膜缺血、坏死、溃疡。有学者认为,高凝状态引发微循环血栓是诱发 UC 的独立危险因素之一,同时也是 UC 反复发作的主要因素^[7]。

APTT 是检测患者是否存在凝血功能异常的常用指标,其可有效反映内、外源性凝血功能,敏感性较高。FIB 是凝血过程中的重要蛋白质,当血小板被炎症介质激活后,FIB 能够通过黏附、聚集等效应发挥作用。血小板作为人体凝血功能的重要参与者,其膜磷脂表面为凝血反应提供场所,亦是检测机体是否存在高凝状态的重要指标。D-D 作为早期诊断血栓性疾病及评价抗凝治疗效果的重要指标之一,亦能反应机体是否处于高凝或纤溶状态。当机体发生应激或炎症反应时,CRP 水平明显升高,同时其亦在促进高凝状态及形成血栓过程中发挥重要作用^[8]。

在某些诱因作用下外源性凝血系统组织因子(TF)从内皮细胞释放,与凝血因子结合形成复合物后被活化,从而诱发机体呈血液高凝状态。组织因子途径抑制物(TFPI)与凝血因子结合后,对 TF 进行灭活,从而抑制外源性凝血途径;TF 和 TFPI 共同维持

了机体血液的正常流动。高凝状态下 TF 会升高,从而 TFPI 代偿性增加;或由于内皮细胞受损,内皮细胞对 TFPI 的结合力下降引起 TFPI 升高^[9]。本研究从机体高凝状态出发,将 TF 及 TFPI 与溃疡性结肠炎发病机制相结合,通过观察溃疡周围黏膜组织 TF 和 TFPI 表达的阳性率发现,UC 患者 TF 和 TFPI 表达阳性率显著高于正常群体,这与前期研究^[10]结果大致相符。

美沙拉秦作为治疗 UC 的一线药物,是一种氨基水杨酸制剂,能改善血液循环,促进溃疡面愈合,有效缓解腹痛、腹泻、里急后重等临床症状,临床应用广泛。有研究^[11]证实,美沙拉秦通过不同途径给药方式均能有效改善机体凝血-纤溶机制,降低 UC 患者 FIB 和 PLT 水平。丹参酮作为中药丹参的有效成分,具有活血化瘀、行气止痛的功效,研究^[12]证实其具有抑制血小板聚集,降低 PLT 及 FIB,防治高凝状态的功能。本研究将丹参酮与美沙拉秦联合应用,结果发现,治疗后 2 组的 PLT、MPV、APTT、FIB、D-D、CRP 均有所改善,且治疗组优于单纯西药对照组。

综上所述,丹参酮胶囊联合美沙拉秦肠溶片能够显著改善 UC 患者的血液高凝状态,降低溃疡组织局部 TF 和 TFPI 表达,疗效显著,值得推广应用。

参 考 文 献

[1] WANG YF, OUYANG Q, HU RW. Progression of inflammatory bowel disease in China[J]. *J Dig Dis*, 2010, 11(2):76-82.
[2] 李明明,王启之. 溃疡性结肠炎药物治疗的研究进展[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2017, 26(4):458-461.

[3] 段朝霞,刘锋,冯云,等. 组织因子及其抑制剂-1、2 与肿瘤转移及血栓形成的相关性研究[J]. *肿瘤研究与临床*, 2010, 22(4):228-230, 234.
[4] 中华中医药学会. 溃疡性结肠炎诊疗指南[J]. *中国中医药现代远程教育*, 2011, 9(10):126-128.
[5] 王献春,张莉莉,郭振凯. 丹参注射液联合美沙拉秦治疗溃疡性结肠炎的疗效及对炎症因子、凝血指标的影响[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2017, 17(3):344-345, 348.
[6] XU G, TIAN KL, LIU GP, et al. Clinical significance of plasma D-dimer and von Willebrand factor levels in patients with ulcer colitis[J]. *World J Gastroenterol*, 2002, 8(3):575-576.
[7] DAN-NIELSEN S, WEWER V, PAERREGAARD A, et al. Does infliximab prevent colectomy in acute and chronic active ulcerative colitis? [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2014, 58(6):768-772.
[8] 董时洁,马含夕,袁捷. 溃疡性结肠炎与凝血功能异常[J]. *临床荟萃*, 2013, 28(4):464-467.
[9] 闵定宏,余绍青,陈国安,等. 中重度烧伤合并脓毒症患者 TFPI、TF、TNF- α 的变化[J]. *实用临床医学*, 2012, 13(12):12-14, 21.
[10] 何灏澜. 溃疡性结肠炎组织中 TF 及 TFPI 的表达[D]. 沈阳:中国医科大学, 2009.
[11] 梁新雨,张相安. 益气活血法联合美沙拉秦治疗慢性溃疡性结肠炎疗效观察[J]. *国医论坛*, 2018, 33(4):47-48.
[12] 徐幼飞. 丹参酮胶囊联合美沙拉秦对活动期溃疡性结肠炎患者高凝状态的影响及其临床疗效分析[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2015, 23(4):245-249.

(收稿日期:2018-09-06)

文 题 的 规 范

文题是论文的必要组成部分,它是读者识别论文并判断是否需要阅读的主要依据。因此,文题的作用十分重要,务必字斟句酌,细心推敲。文题的用字要求简洁、明了,能概括论文主要内容,并便于标引和检索。一般使用充分反映文章主题内容的短语,不使用具有主、谓、宾结构的完整语句,不使用标点。中文题名一般不宜超过 20 字,如语意未尽,则可借助于副标题(可在总标题之后用圆括号括出,也可在副标题前加破折号示之)予以补充。文题应避免使用非公知公认的缩略语、字符和代号,尽量不出现结构式和数学式等,也不宜将原形词和缩略语同时列出。虚词应尽可能不用,避免使用“……的研究”、“……的探讨”、“……的体会”、“……的报告”等非特定词。说明文题的重要信息不应遗漏,可在文题右上角加“*”号,然后在文题页下方划一横线,与作者信息一起,予以注释。