

氨基水杨酸联合泼尼松治疗重度溃疡性结肠炎 无效的影响因素分析

Analysis of Influencing Factors for the Ineffectiveness of Aminosalicyclic Acid Combined with Prednisone in the Treatment of Severe Ulcerative Colitis

于贞贞 张 华

YU Zhenzhen, ZHANG Hua

基金项目：河南省医学科技攻关联合共建项目（LHGJ20220649）

作者单位：475000 河南 开封，河南大学第一附属医院静配中心

通信作者：于贞贞，Email: yuan733656518017@163.com

Fund project: Henan Medical Science and Technology Joint Construction Program for Tackling Key Problems (LHGJ20220649)

Affiliation: Intravenous Admixture Center, The First Affiliated Hospital of Henan University, Kaifeng, Henan 475000, China

Corresponding author: YU Zhenzhen, Email: yuan733656518017@163.com

【摘要】 目的 分析探讨氨基水杨酸联合泼尼松治疗重度溃疡性结肠炎（UC）无效的影响因素。方法 选取 2019 年 7 月至 2022 年 7 月河南大学第一附属医院收治的 288 例重度 UC 患者作为研究对象，所有患者均行氨基水杨酸联合泼尼松治疗，收集患者性别、年龄、病程、体重指数、病变部位、是否补充维生素 D、临床疗效以及白蛋白、C 反应蛋白水平等资料，并根据治疗是否有效（含完全缓解、显效、有效）将其分为有效组与无效组，多因素 Logistic 回归分析氨基水杨酸联合泼尼松治疗重度 UC 无效的影响因素。结果 氨基水杨酸联合泼尼松治疗 5 d 后，288 例重度 UC 患者完全缓解 58 例、显效 95 例、有效 43 例、无效 92 例，根据治疗是否有效将其分为有效组 196 例（68.06%）与无效组 92 例（31.94%）。单因素分析结果显示，无效组病变部位为右半结肠、未补充维生素 D 的患者比例均明显高于有效组（ $\chi^2 = 10.191, 13.034, P = 0.006, P < 0.001$ ），白蛋白水平明显低于有效组（ $t = 30.264, P < 0.001$ ）；多因素 Logistic 回归分析结果显示，病变部位为右半结肠、未补充维生素 D 及白蛋白水平低是氨基水杨酸联合泼尼松治疗重度 UC 无效的独立危险因素（95% CI 为 1.367 ~ 3.798、1.521 ~ 4.236、0.674 ~ 0.824， $P = 0.002, P < 0.001, P < 0.001$ ）。结论 氨基水杨酸联合泼尼松治疗重度 UC 无效与病变部位为右半结肠、未补充维生素 D 及白蛋白水平低密切相关，临床应根据患者具体情况及时进行针对性干预，以提高其治疗效果。

【关键词】 溃疡性结肠炎；氨基水杨酸；泼尼松；病变部位；维生素 D；白蛋白

【标志符】 doi: 10.3969/j.issn.1001-0726.2024.05.019

【文章类型】 临床研究

【Abstract】 **Objective** To analyze the influencing factors for the ineffectiveness of aminosalicyclic acid combined with prednisone in the treatment of severe ulcerative colitis (UC). **Methods** 288 patients with severe UC, admitted to The First Affiliated Hospital of Henan University from July 2019 to July 2022, were selected as research subjects. All patients received aminosalicyclic acid combined with prednisone treatment. Patients' data, including sex, age, disease-duration, body mass index, lesion location, with vitamin D supplementation or not, clinical efficacy and the levels of albumin and C-reactive protein were collected. The patients were divided into the effective group and the ineffective group according to

whether the treatment was effective (including complete relief, markedly effective, and effective) or not. Multivariate Logistic regression analysis was conducted to analyze the influencing factors for the ineffectiveness of aminosalicic acid combined with prednisone in the treatment of severe UC. **Results** After 5 days of treatment with aminosalicic acid combined with prednisone, of the 288 patients with severe UC, 58 cases showed their symptoms completely relieved, 95 cases showed markedly effectiveness, 43 cases showed treatment effectiveness, and 92 cases showed treatment ineffectiveness. The patients were divided into the effective group 196 cases (68.06%) and the ineffective group 92 cases (31.94%) according to whether the treatment was effective or not. The results of the univariate analysis showed that the proportions of patients with lesions in the right colon and without vitamin D supplementation were significantly higher in the ineffective group compared with the effective group ($\chi^2 = 10.191$ and 13.034 , $P = 0.006$, $P < 0.001$), and the albumin level was significantly lower in the ineffective group ($t = 30.264$, $P < 0.001$). Multivariate Logistic regression analysis showed that lesions in the right colon, without vitamin D supplementation and low albumin level were independent risk factors for the ineffectiveness of aminosalicic acid combined with prednisone in the treatment of severe UC (95% CI: 1.367–3.798, 1.521–4.236, 0.674–0.824, $P = 0.002$, $P < 0.001$, $P < 0.001$). **Conclusion** The ineffectiveness of aminosalicic acid combined with prednisone in the treatment of severe UC is closely related to such factors as lesions in the right colon, without vitamin D supplementation and low albumin level of patients. Targeted interventions should be taken in clinical practice based on patients' condition in a timely fashion to improve the therapeutic effect.

[Keywords] Ulcerative colitis; Aminosalicic acid; Prednisone; Lesion location; Vitamin D; Albumin

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 是临床常见的慢性肠道疾病, 病程长且常反复急性发作, 临床主要表现为体重减轻、腹痛、便血等, 一旦治疗不及时, 病情加重, 会并发肠穿孔、大出血、息肉等而严重损害患者的身心健康与生存质量^[1]。目前, 抗炎药物联合糖皮质激素类药物是中重度活动期 UC 的首选治疗方式, 其中氨基水杨酸作为临床常用的抗炎药物, 可通过抑制前列腺素合成及白三烯形成对肠黏膜产生抗炎作用^[2]; 泼尼松作为临床常用的糖皮质激素类药物, 能够通过非特异性抑制炎症和过度免疫反应而发挥良好的抗炎及抗过敏作用^[3]。但相关研究显示, 部分 UC 患者因受到个体差异、病情程度及外部环境等因素影响, 即使采用氨基水杨酸与泼尼松联合治疗仍无效, 促使其不得不进行结直肠全切等手术治疗, 而结直肠全切会严重损害水分吸收、食物消化以及粪便排泄等功能, 甚至造成结肠蠕动及吸收功能完全丧失, 导致患者只能依靠肠外营养维持生命^[4]。因此, 积极探寻氨基水杨酸联合泼尼松治疗重度 UC 无效的影响因素, 并予以针对性预防, 以提高其治疗效果、改善患者预后尤为重要。鉴于此, 本研究笔者对氨基水杨酸联合泼尼松治疗重度 UC 无效的影响因素进行了分析, 现报道如下。

1 临床资料

选取 2019 年 7 月至 2022 年 7 月河南大学第一

附属医院收治的 288 例重度 UC 患者作为研究对象。纳入标准: 符合重度 UC 的诊断标准^[5]; 拟接受氨基水杨酸联合泼尼松治疗; 入选时情绪稳定, 依从性良好; 血液系统处于动态稳定状态。排除标准: 合并有感染性疾病; 合并有免疫缺陷性疾病; 合并有恶性肿瘤; 合并有肠息肉、肠梗阻、肠穿孔等其他肠道疾病; 妊娠期或哺乳期女性。本研究经河南大学第一附属医院医学伦理委员会批准 (2017-06-02)。

2 方法

2.1 治疗方法

所有患者入院后均在纠正水电解质紊乱、合理镇痛镇静、营养支持、饮食指导等对症支持治疗及护理的基础上, 口服 5-氨基水杨酸肠溶片 (安徽东盛制药有限公司生产, 国药准字 H20020211), 每次 4 片, 每天 3 次; 醋酸泼尼松片 (天津天药业股份有限公司生产, 国药准字 H12020689), 每次 4 片, 每天 3 次。持续治疗 5 d。

2.2 资料收集与分组

收集患者性别、年龄、病程、体重指数、病变部位、是否补充维生素 D、临床疗效以及白蛋白、C 反应蛋白水平等资料, 并根据治疗是否有效 (含完全缓解、显效、有效) 将其分为有效组与无效组。

于入院时采用 EDTA-K2 抗凝管抽取患者 5 ml 空腹外周肘静脉血, 取 2 ml 置于 XE-2100 型全自

动血细胞分析仪（日本 Sysmex 公司生产）中，采用比色法检测白蛋白水平；剩余 3 ml 静脉血 3 000 r/min 离心 6 min 后，取上层血清，应用 C8000 型全自动生化分析仪（美国 Abbott Laboratories 生产），采用酶联免疫吸附法检测 C 反应蛋白水平。

治疗 5 d 后，根据《溃疡性结肠炎中西医结合诊疗共识意见（2017 年）》^[5] 评估临床疗效：临床症状消失，肠镜检查结果显示黏膜病变基本消失，疾病活动指数（disease activity index, DAI）评分降低 $\geq 95\%$ 为完全缓解；临床症状缓解，肠镜检查结果显示黏膜病变明显减轻，DAI 评分降低 70% ~ <95% 为显效；临床症状有所缓解，肠镜检查结果显示黏膜病变减轻，DAI 评分降低 30% ~ <70% 为有效；临床症状未缓解，肠镜检查结果显示黏膜病变无明显改善，DAI 评分降低 <30% 为无效。

2.3 统计学处理

采用 SPSS 25.0 统计软件处理数据，Shapiro-Wilk 正态性检验结果显示为正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，采用独立样本 *t* 检验；计数资料以频数或百分比表示，采用卡方检验；氨基水杨酸联合泼尼松治疗重度 UC 无效的影响因素采用多因素 Logistic 回归分析；均以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 氨基水杨酸联合泼尼松治疗重度 UC 的临床疗效

氨基水杨酸联合泼尼松治疗 5 d 后，288 例重度 UC 患者完全缓解 58 例、显效 95 例、有效 43 例、无效 92 例，根据治疗是否有效将其分为有效组 196 例（68.06%）与无效组 92 例（31.94%）。

3.2 氨基水杨酸联合泼尼松治疗重度 UC 无效的单因素分析

单因素分析结果显示，无效组病变部位为右半结肠、未补充维生素 D 的患者比例均明显高于有效组，白蛋白水平明显低于有效组（ P 均 < 0.05 ），而性别、年龄、病程、体重指数、C 反应蛋白水平与有效组无明显差异（ P 均 > 0.05 ），详见表 1。

3.3 氨基水杨酸联合泼尼松治疗重度 UC 无效的多因素分析

以治疗 5 d 后临床疗效为因变量（完全缓解、显效、有效 = 0，无效 = 1），病变部位（左半结肠、直肠 = 0，右半结肠 = 1）、是否补充维生素 D（是 = 0，否 = 1）及白蛋白水平（连续变量）为自变量进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示，病变部位为右半结肠、未补充维生素 D 及白蛋白水平低是氨基水杨酸联合泼尼松治疗重度 UC 无效的独立危险因素（ P 均 < 0.05 ），详见表 2。

4 讨论

UC 的致病因素迄今尚未完全明确，多认为与肠道微生态环境、免疫、遗传等多种因素有关。相关研究表明，激素治疗 UC 过程中若发生激素依赖或激素抵抗而导致治疗无效，极易发展为难治性 UC 而增加患者痛苦及经济负担^[6]。本研究结果显示，288 例 UC 患者经氨基水杨酸联合泼尼松治疗 5 d 后无效 92 例（31.94%）。可见，重度 UC 患者经氨基水杨酸联合泼尼松治疗后无效率较高，明确其无效的相关危险因素，并及时予以针对性干预，以提高其治疗效果具有重要的临床意义^[7]。

相关动物实验研究发现，补充维生素 D 能够有效降低 UC 大鼠 DAI、髓过氧化物酶及肿瘤坏死因

表 1 氨基水杨酸联合泼尼松治疗重度 UC 无效的单因素分析

Table 1 Univariate analysis for the ineffectiveness of aminosalicic acid combined with prednisone in the treatment of severe UC

组别 Group	例数 Number of cases	性别 (例) Sex (n)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$) Age (year, $\bar{x} \pm s$)	病程 (年, $\bar{x} \pm s$) Disease- duration (year, $\bar{x} \pm s$)	体重指数 (kg/m^2 , $\bar{x} \pm s$) Body mass index (kg/m^2 , $\bar{x} \pm s$)	病变部位 (例) Lesion location (n)			是否补充维生素 D (例) With vitamin D supplementation (n)		白蛋白 (g/L , $\bar{x} \pm s$) Albumin (g/L , $\bar{x} \pm s$)	C 反应蛋白 (mg/L , $\bar{x} \pm s$) C-reactive protein (mg/L , $\bar{x} \pm s$)
		男 Male	女 Female				左半结肠 Left colon	直肠 Rectal	右半结肠 Right colon	是 Yes	否 No		
有效组 Effective group	196	123	73	53.79 \pm 5.68	5.46 \pm 0.85	23.78 \pm 1.64	75	63	58	115	81	39.68 \pm 5.48	4.98 \pm 2.88
无效组 Ineffective group	92	50	42	53.97 \pm 5.49	5.62 \pm 0.75	23.56 \pm 1.75	25	22	45	33	59	21.50 \pm 2.58	4.56 \pm 2.51
χ^2/t 值 χ^2/t value		1.845		0.253	1.545	1.039	10.191			13.034		30.264	1.201
P 值 P value		0.174		0.800	0.124	0.300	0.006			<0.001		<0.001	0.231

注：UC 为溃疡性结肠炎

Note: UC - ulcerative colitis

表 2 氨基水杨酸联合泼尼松治疗重度 UC 无效的多因素 Logistic 回归分析

Table 2 Multivariate Logistic regression analysis for the ineffectiveness of aminosalicylic acid combined with prednisone in the treatment of severe UC

变量 Variable	β 值 β value	S. E. 值 S. E. value	Wald χ^2 值 Wald χ^2 value	P 值 P value	OR 值 OR value	95% CI
病变部位 Lesion location	0.823	0.261	9.971	0.002	2.278	1.367~3.798
是否补充维生素 D With vitamin D supplementation	0.932	0.261	12.706	<0.001	2.538	1.521~4.236
白蛋白 Albumin	-0.294	0.051	33.232	<0.001	0.745	0.674~0.824
常量 Constant	-6.581	1.045	39.629	0.099	0.333	-

注：UC 为溃疡性结肠炎，CI 为置信区间

Note: UC - ulcerative colitis, CI - confidence interval

子表达水平，抑制肠黏膜中性粒细胞、单核细胞活性及氧化应激反应，进而发挥肠黏膜保护作用，提高治疗效果^[8-9]。本研究通过分析性别、年龄、病程、体重指数、病变部位、是否补充维生素 D 等因素对氨基水杨酸联合泼尼松治疗重度 UC 临床疗效的影响发现，病变部位为右半结肠、未补充维生素 D 及白蛋白水平低是氨基水杨酸联合泼尼松治疗 UC 无效的独立危险因素。分析其原因可能为，右半结肠较左半结肠及直肠吸收功能更好，当其出现病变后，毒素吸收速度也更快，所引发的炎症反应也会随之更重，故与左半结肠及直肠病变选用相同的治疗方案所取得的治疗效果多不明显^[10]；维生素 D 能够参与调节机体炎症反应、免疫功能及氧化应激反应等多种生理功能，若 UC 患者体内维生素 D 相对缺乏且未额外补充，则会影响机体免疫功能，增强机体炎症反应及氧化应激反应程度，加重 UC 病情，影响治疗效果^[11-12]；白蛋白水平低除可引起机体自身修复能力及抵抗力下降，影响机体康复速度外，还可造成肠壁水肿，进而压迫肠壁动、静脉而引发局部血液回流障碍，导致溃疡处缺血、缺氧性坏死，加重患者病情，影响治疗效果^[13-15]。因此，为提高氨基水杨酸联合泼尼松治疗重度 UC 的临床效果，治疗前应完善患者血液及肠镜等检查，及时补充维生素 D 和提高白蛋白水平，并给予右半结肠病变患者加大药物剂量或联合其他抗炎药物治疗，以保证治疗效果。

综上所述，病变部位为右半结肠、未补充维生素 D 以及白蛋白水平低是氨基水杨酸联合泼尼松治疗重度 UC 无效的独立危险因素，临床应根据患者具体情况积极予以针对性干预，以提高治疗效果。

参考文献

[1] 张靖, 冯杰, 贾兴旺. 超氧化物歧化酶在溃疡性结肠炎和结直

肠癌中的应用价值 [J]. 标记免疫分析与临床, 2020, 27 (10): 1723-1726.
 [2] 周雪沁, 苏畅, 李晓桐, 等. N-对氯苯磺酰基-4-氨基水杨酸抑制 DSS 诱导的溃疡性结肠炎的作用 [J]. 药理学学报, 2018, 53 (10): 1652-1659.
 [3] 贺湘. 糖皮质激素治疗重度溃疡性结肠炎的临床效果及相关因素分析 [J]. 中国医药, 2017, 12 (4): 554-557.
 [4] 郭月桂, 许伟民, 朱怡莲, 等. 溃疡性结肠炎回肠储袋术后排便功能与生活质量影响因素分析 [J]. 腹部外科, 2018, 31 (3): 163-168.
 [5] 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意见 (2017 年) [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2018, 26 (2): 105-111, 120.
 [6] 徐岩岩, 何安琪, 杨立胜, 等. 溃疡性结肠炎相关性结直肠癌发病与肠道菌群关系的研究进展 [J]. 中华普通外科杂志, 2018, 33 (10): 893-895.
 [7] 倪杰明, 刘维新. 肠黏膜屏障损伤在溃疡性结肠炎的作用研究进展 [J]. 安徽医科大学学报, 2018, 53 (5): 815-818.
 [8] 孙睿森, 张晶, 马莹, 等. 维生素 C 与维生素 D₃ 联合应用对葡聚糖硫酸钠造模的豚鼠溃疡性结肠炎的改善作用 [J]. 现代预防医学, 2017, 44 (8): 1397-1401.
 [9] 张泽慧, 张晶, 马莹, 等. 维生素 C 联合低剂量维生素 D₃ 对溃疡性结肠炎豚鼠氧化应激的影响 [J]. 营养学报, 2019, 41 (1): 53-57.
 [10] 任思嘉, 王玉芳. 重型溃疡性结肠炎临床分析及激素治疗的疗效预测因素研究 [J]. 实用医院临床杂志, 2017, 14 (4): 74-77.
 [11] 邢伟. 补充维生素 D 辅助治疗炎症性肠病的研究进展 [J]. 中国肛肠病杂志, 2022, 42 (11): 75-77.
 [12] 何东东, 姚萍. 补充维生素 D 对炎症性肠病辅助治疗效果的研究进展 [J]. 国际消化病杂志, 2021, 41 (2): 80-83, 87.
 [13] 李培红, 王静. 英夫利昔单抗治疗溃疡性结肠炎无效的影响因素分析 [J]. 中国烧伤创疡杂志, 2022, 34 (5): 368-371.
 [14] 李鸣涛, 李浩, 朱林林, 等. 重度溃疡性结肠炎激素治疗反应及其预测因素分析 [J]. 胃肠病学, 2019, 24 (7): 395-399.
 [15] 卜一芝, 罗娟, 缪应雷. 5-氨基水杨酸在炎症性肠病中的研究进展及化学预防作用 [J]. 内科理论与实践, 2017, 12 (3): 205-208.

(收稿日期: 2022-09-29)