

· 循证医学 ·

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.10.031

## 肝素类药物对炎症性肠病患者治疗 有效性与安全性的 Meta 分析\*

青青<sup>1</sup>,张绍衡<sup>2△</sup>,谢玥<sup>2</sup>,陈烨<sup>3</sup>

(1. 广州医科大学附属第三医院消化内科 510150; 2. 南方医科大学珠江医院消化内科, 广州 510282; 3. 南方医科大学南方医院消化内科, 广州 510515)

**[摘要]** **目的** 系统评价肝素类药物(HPs)在炎症性肠病(IBD)治疗中的临床有效性、安全性。**方法** 选择 PubMed、EMBASE、Web of Science、中国知网数据库,检索 IBD 与 HPs 治疗相关的随机对照、盲法设计试验的报道,评价含 HPs 的治疗方案与临床转归、安全性等的关系,采用 RevMan 软件进行 Meta 分析。**结果** 共有 6 项研究被纳入系统评价;受试者均为 IBD 患者(UC,  $n=400$ )。HPs 治疗 UC 的安全性尚可(总不良反应 33.0%, 严重不良反应 2.9%),但常规静脉注射、皮下注射并不能获得明显疗效[采用低分子肝素(LMWH)皮下注射,Meta 分析  $RR=1.06, 95\%CI: 0.91\sim 1.23, P=0.43$ ]。肠溶型 LMWH 应用后患者的临床缓解率可较安慰剂组显著提高(增加 20.3%,  $P=0.011$ ),并显著降低患者的直肠出血比例、结肠黏膜脆性等指标。**结论** 对 HPs 进行改良、变更给药途径(如口服肠溶型 LMWH 等),或可取得较好的黏膜保护、炎症调控等效果,为 IBD 的治疗提供新的选择。

**[关键词]** 炎症性肠病;溃疡性结肠炎;肝素;临床试验;Meta 分析**[中图分类号]** R453.9**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2020)10-1681-06

## Efficacy and safety of heparins for inflammatory bowel disease: a Meta analysis\*

QING Qing<sup>1</sup>, ZHANG Shaoheng<sup>2△</sup>, XIE Yue<sup>2</sup>, CHEN Ye<sup>3</sup>

(1. Department of Gastroenterology, the Third Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou, Guangdong 510150, China; 2. Department of Gastroenterology, Zhujiang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong 510282, China; 3. Department of Gastroenterology, Nanfang Hospital of Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong 510515, China.)

**[Abstract]** **Objective** To systematically evaluate the clinical efficacy and safety of heparin drugs (HPs) in the treatment of inflammatory bowel disease (IBD). **Methods** Chinese and foreign databases (PubMed, EMBASE, Web of Science, CNKI, etc.) were selected to retrieve reports of IBD and HPs-related randomized controlled, blind design trials, and evaluate the relationship between treatment regimens containing HPs and clinical outcome, safety, etc. RevMan software was used for Meta analysis. **Results** A total of 6 trials have been identified. The all subjects were patients with ulcerative colitis (UC,  $n=400$ ). The safety of HPs treatment in UC patients was acceptable (the total adverse reaction was 33.0% and the severe adverse reactions was 2.9%), but the efficacy of routine intravenous and subcutaneous injections was not obvious (subcutaneous injection with low molecular weight heparin (LMWH), Meta-analysis showed  $RR=1.06, 95\%CI: 0.91\sim 1.23, P=0.43$ ). By contrast, the administration of oral colon-release LMWH tablets led to an improvement of clinical remission rate compared with placebo (20.3%,  $P=0.011$ ), and reductions of rectal bleeding rate and mucosal friability. **Conclusion** Improving and changing the routine administration of HPs (such as oral enteric type LMWH, etc.) may achieve better effects of mucosal protection and inflammatory regulation, providing new options for the treatment of IBD.

**[Key words]** inflammatory bowel disease; ulcerative colitis; heparin; clinical trial; Meta-analysis

\* 基金项目:国家自然科学基金青年项目(81800460);2018年度广东省科技创新战略专项资金项目(2018A030310166);广州医科大学附属第三医院 2017 年度博士启动科研项目(2017B03)。作者简介:青青(1985—),主治医师,博士,主要从事代谢性疾病、炎症性肠病的肠道屏障改变的研究。△ 通信作者, E-mail: zshiny2008@sina.com。

炎症性肠病(IBD)包括溃疡性结肠炎(UC)和克罗恩病(CD);近年来,全球 IBD 的发病率明显增多,呈逐年上升趋势<sup>[1]</sup>。对 IBD 的传统治疗药物有氨基水杨酸类、皮质类固醇、免疫抑制剂、生物制剂等。尽管有这些药物的使用,在 IBD 发展过程中,75%患者仍会经历复发的过程,而 2%~25%的患者需接受手术治疗<sup>[2]</sup>。对 IBD 患者进行正确、合理的治疗仍为临床工作的棘手问题,在临床实际工作中亦迫切需要更多的高效药物以控制 IBD 疾病进展。

值得注意的是,IBD(尤其是处于活动期)患者的血液常呈高凝状态,他们具有较高的血栓等并发症发生风险。有研究提示,肠黏膜微血栓的形成可能是 IBD 的重要发病机制之一<sup>[3]</sup>。作为临床上主要的抗凝药物,普通肝素(UH)、低分子肝素(LMWH)及其他肝素类药物(HPs)常用于血栓栓塞性疾病、心肌梗死、心血管手术、心脏导管检查、体外循环、血液透析等;目前越来越多的基础及临床证据提示 HPs 能够用于 IBD 的治疗。但是,现有研究多数为较小规模的临床试验,各研究的干预措施和结局指标不尽统一、研究质量高低不等<sup>[4-9]</sup>。虽然已有周旭贤等<sup>[10-11]</sup>的系统评价 Meta 分析了 HPs 的抗炎作用,但其仅纳入含“轻中度活动性 UC 患者”的研究,文献检索、数据提取等过程难免遗漏肝素治疗中重度活动性 UC、CD 等的重要数据。因此,人们对 HPs 在 IBD 治疗中所起作用仍缺乏全面了解,对其应用的安全性仍存在较多疑虑。

本文拟对现有的 HPs 对 IBD 的治疗作用进行 Meta 分析,旨在明确此类药物的临床应用价值,为新的 IBD 治疗方法提供一定的理论资料与临床证据。

## 1 资料与方法

### 1.1 文献纳入与排除标准

(1)研究设计:纳入已发表和未发表的随机对照、盲法设计的临床试验;语言不受限制。(2)研究对象:确定罹患 IBD[CD 和(或)UC]的患者;年龄、性别不限。研究对象应排除:脑、心、肝、肾等重要器官功能异常者;妊娠或哺乳期妇女;有严重躯体或中枢神经系统疾病。(3)干预措施:试验组给予 HPs 治疗,治疗剂量、疗程、给药途径不限。对照组采用安慰剂或传统药物治疗。(4)观察指标:主要结局指标为 IBD 患者使用 HPs 后的总有效比例,即完全缓解(显效)与部分缓解(有效)的比例之和。如纳入的研究指标允许,则统计次要结局指标,如不良反应发生率、消化内镜下胃肠道表现、患者生活质量、经济负担等。(5)排除标准:“综述”“述评”“信件”“病例报道”等类型的文献;会议摘要而无法索取全文;重复报告性或数据不全的文献资料。

### 1.2 检索策略

计算机检索不同电子数据库,主要包括:PubMed、EMBASE、Web of Science、中国知网数据库。在临床试验注册中心查找正在研究的临床试验。检索语种不限,检索时间为建库至 2019 年 4 月 30 日。中文检索策略为(克罗恩病 OR 溃疡性结肠炎 OR 炎症性肠病) AND 肝素。英文检索策略为:(Crohn's disease OR ulcerative colitis OR inflammatory bowel disease) AND heparin。如可筛选,选择文章/研究类型为“临床试验”(clinical trial)、“随机对照试验”(“controlled clinical trial OR randomized controlled trial”)。手工检索相关文献的参考文献及国内外重要胃肠病会议的摘要,如美国消化疾病周(DDW)、欧洲联合胃肠病周(UEGW)、亚太消化疾病周(APDW)等。联系相关医药公司获取相关信息,联系作者获取原文未发表的数据。

### 1.3 数据提取

根据纳入和排除标准由两名研究者(张绍衡、青青)独立进行文献质量评价,有意见分歧时由两人讨论并最终决定是否纳入文献。设计并制作数据提取表,包括基本情况(编号、标题、第一作者、发表年份、杂志名称、试验国家),试验对象特征(例数、年龄、性别、种族、病情、基线),干预措施(种类、用药剂量、剂型、给药途径、疗程、随访情况),研究特征(随机方法、隐蔽分组、盲法、退出与失访数量和原因),研究结果(有效例数或不良反应例数、总例数)。对纳入的每一个 RCT 分别提取数据。对失访与退出情况,尽量获得意向性分析(ITT 分析)数据。

### 1.4 质量评价

采用 Jadad 量表进行文献质量评价<sup>[12]</sup>。Jadad 量表的主要评分标准为:通过计算机产生的随机序列或随机数字表产生的序列,获 2 分,试验提到随机分配,但产生随机序列的方法未予交待获 1 分,半随机或准随机试验获 0 分;描述了实施双盲的具体方法并且被认为是恰当的,如采用完全一致的安慰剂等获 2 分,试验仅提及采用双盲法获 1 分,试验提及采用双盲,但方法不恰当获 0 分;对退出与失访的病例数和退出理由进行了详细的描述获 1 分,没有提到退出与失访获 0 分。最后得分小于或等于 2 分为低质量 RCT,≥3 分为高质量 RCT。

### 1.5 统计学处理

如纳入的研究数目较少,仅行定性系统评价。如纳入的研究数目足够,将提取的数据制成四格表,应用 Cochrane 协作网提供的 Review Manager 5.3.5 软件分析二分类变量。效应量为风险比(risk ratio, RR),并计算其 95%可信区间(CI)。统计学异质性采

用  $\chi^2$  检验,无统计学异质性时( $P>0.10$ )采用固定效应模型(mantel-haenszel 法),有统计学异质性( $P\leq 0.10$ )时采用随机效应模型(derSimonian-laird 法)。异质性大时( $I^2>50\%$ )进行亚组分析、敏感性分析处理。如纳入研究数量较多( $n>10$ ),制作漏斗图分析是否存在发表偏倚。合并效应量的检验采用 Z 检验,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

### 2.1 文献纳入情况

通过搜索电子数据库和手工检索,共检出 142 篇相关文献;经查看标题与摘要、阅读全文、逐一核对纳入标准,排除重复、非临床研究等进行逐层筛选,最终共 6 篇文献(6 项临床试验)<sup>[4-9]</sup>符合要求纳入研究(图 1),其中,中文文献、英文文献分别为 1 篇<sup>[9]</sup>、5 篇<sup>[4-8]</sup>。该 6 项试验共纳入 400 例患者,包括肝素试验组 199 例,对照组 201 例。所有入选研究的试验对象均为 UC 患者,无 CD 患者被纳入。所有 6 篇入选文献的具体情况见表 1。

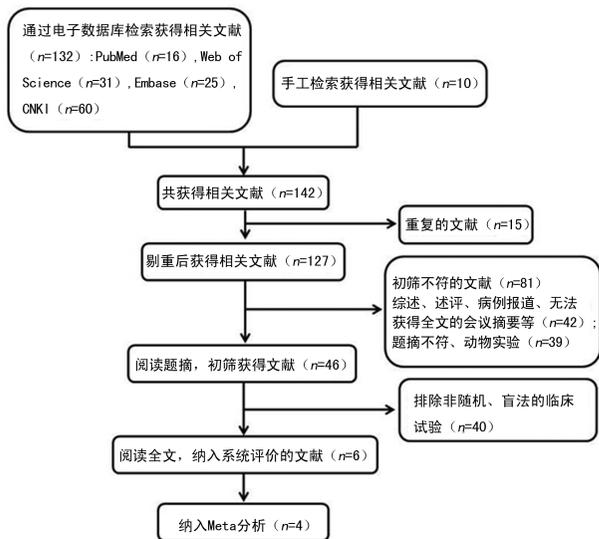


图 1 筛选流程图

### 2.2 肝素治疗的临床有效性评价

在 6 项纳入分析的临床研究中(表 1),4 项研究<sup>[4-5,7,9]</sup>的试验组采用了 LMWH 针剂治疗,1 项研究<sup>[8]</sup>采用了口服肠溶型 LMWH 治疗,1 项研究<sup>[6]</sup>采

用了 UH 针剂治疗。

### 2.3 LMWH 针剂的治疗有效性

在 4 项采用 LMWH 针剂治疗 UC 的研究中,仅于萍<sup>[9]</sup>报道了 LMWH 的抗炎效果优于常规治疗;其纳入难治性 UC 患者,对照组患者( $n=48$ )接受美沙拉嗪、氨甲蝶呤等的常规治疗,试验组患者( $n=48$ )在常规治疗的基础上加用 LMWH 治疗;试验组患者经治疗后达完全缓解 29 例,达部分缓解 18 例,无效 1 例,对照组分别为 17 例、21 例、10 例,因此试验组的治疗总有效率为 97.92%,显著高于对照组(79.17%);同时,治疗后试验组患者的血小板计数、血浆 D-二聚体指标显著低于对照组( $P<0.05$ )。与之不同的是,另外 3 项国外研究<sup>[4-5,7]</sup>均报道了 LMWH 使用后轻-中活动度的 UC 患者并不能获得优于安慰剂的治疗效果。英国 BLOOM 等<sup>[4]</sup>报道,在皮下注射 LMWH 后试验组( $n=48$ )与对照组( $n=52$ )的疾病活动指数(colitis activity index, CAI)无显著差异( $P=0.84$ ),且次要评价指标(患者临床自测评分、治疗反应比例及生活质量等)均无显著改善( $P>0.05$ );荷兰 DE BIÈVRE 等<sup>[5]</sup>报道在治疗 8 周后,试验组( $n=15$ )与对照组( $n=14$ )的患者在 CAI、临床症状评分(CSG)、内镜和组织学评分(HDA)及 IBD 生存质量问卷(IBDQ)等指标均无显著差异;荷兰 VRIJ 等<sup>[7]</sup>报道了 LMWH 使用后试验组虽能获得较理想的抗栓效果(APTT、ETP、ITP、anti-IIa、anti-Xa,  $P<0.05$ ),但在 CAI、IBDQ、内镜学评分(EGS)和 HDA 等方面却无显著差异。

对以上 4 项研究<sup>[4-5,7,9]</sup>的临床疗效进行 Meta 分析,发现各项研究之间的总治疗有效率不存在异质性( $P=0.16$ ;  $I^2=43\%$ ),使用固定效应模型,结果显示 126 例 LMWH 试验组中 90 例患者获得改善,治疗总有效率是 71.4%;对照组 127 例患者中的 84 例患者获得治疗后改善,总有效率为 66.1%;采用固定效应模型统计,LMWH 与对照组间的治疗总有效率不存在显著的统计学差异( $RR=1.06$ , 95% CI: 0.91~1.23,  $P=0.43$ ),见图 2。

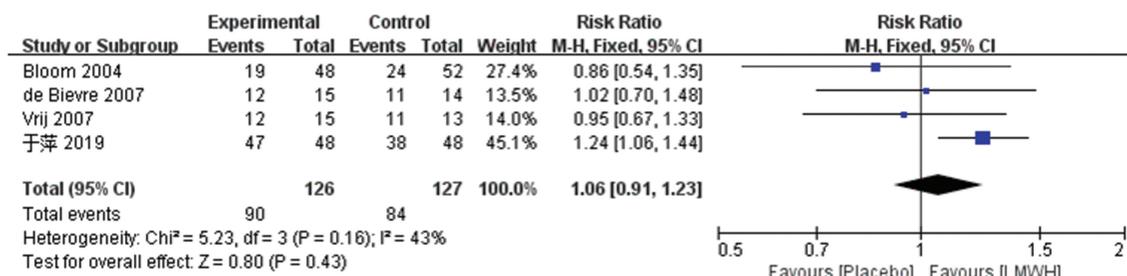


图 2 LMWH 针剂在 UC 治疗中的疗效

表 1 纳入 HPs 治疗 IBD 的随机对照、盲法试验研究的基本特点<sup>[4-9] #</sup>

作者及年份	国家	疾病病情划分	例数(试验/对照, n)	基础治疗	试验治疗	对照治疗	Jadad 评分(分)	试验治疗有效性的总体结论
BLOOM 等 <sup>[4]</sup> 2004	英国	UC(轻-中度)	100 (48/52)	SASP	LMWH (Tinzaparin), 175 anti-Xa IU · kg <sup>-1</sup> · d <sup>-1</sup> , 皮下注射, 每天 1 次, 14 d; 4 500 anti-Xa IU · kg <sup>-1</sup> · d <sup>-1</sup> , 皮下注射, 每天 1 次, 28 d	安慰剂	5	不优于安慰剂
DE BIÈVRE 等 <sup>[5]</sup> 2007	荷兰	UC(轻-中度)	29 (15/14)	SASP	LMWH (reviparin), 3 436 IU, 皮下注射, 每天 2 次, 56 d	安慰剂	5	不优于安慰剂
PANÉS 等 <sup>[6]</sup> 2000	西班牙	UC(中-重度)	25 (12/13)	未描述	UH, 12 500 U, 静脉注射, 每天 2 次, 10 d	甲基泼尼松龙+安慰剂	5	不优于对照组
VRJ 等 <sup>[7]</sup> 2007	荷兰	UC(轻-中度)	29(15/14)	SASP	LMWH (reviparin), 3 436 IU, 皮下注射, 每天 2 次, 56 d	安慰剂	4	不优于安慰剂
CELASCO 等 <sup>[8]</sup> 2010	意大利	UC(轻-中度)	121 (61/60)	SASP	Parnaparin (CB-01-05 MMX), 210 mg, 口服, 每天 1 次, 56 d	安慰剂	5	显著优于安慰剂
于萍 <sup>[9]</sup> 2019	中国	UC(难治性)	96 (48/48)	美沙拉嗪 氨甲蝶呤	LMWH, 5000 IU, 皮下注射, 每天 1 次, 56 d	仅基础治疗	3	显著优于对照组

SASP: 柳氮磺胺吡啶。

表 2 与肝素治疗 IBD 相关的不良反应<sup>[4-9]</sup>

作者及年份	试验组药物 <sup>#</sup>	n	所记录的不良反应		其中的严重不良反应 <sup>a</sup>	
			n	事件(n)	n	事件(n)
BLOOM 等 <sup>[4]</sup> 2004	LMWH (Tinzaparin)	48	29	未描述。	3	UC 病情加重(n=2); 不可解释的肠炎(n=1)
DE BIÈVRE 等 <sup>[5]</sup> 2007	LMWH (reviparin)	15	13	注射点血肿(3 例次)、肝酶升高(1 例次)、头痛(3 例次)、关节痛(2 例次)、恶心(3 例次)、鼻衄(1 例次)	0	无
PANÉS 等 <sup>[6]</sup> 2000	UH	12	3	均为严重的不良反应。	3	直肠出血增加(n=3), 其中 1 例转行急诊手术治疗
VRJ 等 <sup>[7]</sup> 2007	LMWH (reviparin)	15	未描述	未描述	0	无
CELASCO 等 <sup>[8]</sup> 2010	Parnaparin (CB-01-05 MMX)	71	10 (19 例次) <sup>a</sup>	腹痛(1 例次); APTT 升高(1 例次); 胆红素升高(1 例次); 黏膜化生、息肉(1 例次); 虚弱感(1 例次); 腹胀(1 例次); 血糖增高(1 例次); 头痛(8 例次); 痔(2 例次); 恶心(1 例次); PT 延长(1 例次)	0	无
于萍 <sup>[9]</sup> 2019	LMWH	48	9	未描述。	0	无

<sup>a</sup>: 试验组共有 10 例患者出现与 Parnaparin (CB-01-05 MMX) 使用相关的、总计 19 例次的不良事件; 受限于研究者的披露, 本文描述了具体的不良事件例次。

## 2.4 UH 针剂的治疗有效性

仅西班牙 PANÉS 等<sup>[6]</sup> 的研究采用了 UH 对中-重活动度的 UC 患者进行了试验性治疗。该研究纳入了 25 例患者: 对照组 13 例患者接受甲基泼尼松龙 (0.75~1.00 mg · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup>) + 安慰剂治疗, 试验组 12 例患者接受 UH (12 500 U, 静脉注射, 每日 2 次) 治疗; 研究原设计在接受治疗后的第 5、10、14 天及第 4 周、第 8 周等时间节点对两组疗效进行评估。但在该项研究进行到第 10 天时被迫停止; 试验组的所有患者 (12/12) 因病情未获改善而退出研究; 在退出的 12 例患者中, 1 例因严重出血并发症接受急诊手术, 11 例换用甲基泼尼松龙且 10 例因此获得病情缓解; 对照组 69% 患者 (9/13) 获得病情缓解。此外, 在第 10 天时试验组的血淋巴细胞计数显著低于对照组 [(8.1±0.9) × 10<sup>9</sup>/L vs. (12.3±1.2) × 10<sup>9</sup>/L], 但 C-反应蛋白仍显著高于对照组 [(65.0±13.0) mg/L

vs. (31.0±9.0) mg/L]。

## 2.5 口服 LMWH 的治疗有效性

意大利 CELASCO 等<sup>[8]</sup> 对左半结肠受累的活动期 UC 患者尝试应用口服肠溶型 LMWH (Parnaparin, CB-01-05 MMX), 这是对口服型肝素的首次临床测试。在口服 LMWH 4 周后, 患者的临床缓解率 (CAI < 4) 即开始出现显著差异; 试验组的临床缓解率可达 59.0%, 较对照组增加 20.1% (P = 0.028); 至治疗 8 周后, 试验组的临床缓解率达到 83.6%, 较对照组增加 20.3% (P = 0.011)。尽管两组的内镜下黏膜愈合率、病变改善率结果接近 (19.6% vs. 18.3%, P = 0.851; 88.5% vs. 76.7%, P = 0.085), 但 LMWH 的应用却可使试验组患者的肠黏膜脆性得以改善 (80.3% vs. 56.7%, P = 0.005)。此外, LMWH 的应用, 似乎提高了组织学愈合率 (42.5% vs. 26.0%, P = 0.085), 但对血沉、C 反应蛋白水平无明

显影响。

## 2.6 肝素治疗的临床安全性评价

所纳入的 6 项研究均在使用 UH 或 LMWH 后发生严重不良反应(表 2);除 VRIJ 等<sup>[7]</sup>的研究外,其余 5 项研究还报道了总不良反应的例数(含轻度及严重不良反应)。据上述研究统计,HPs 治疗 UC 所导致的不良反应发生率为 33.0% (64/194),严重不良反应发生率为 2.9% (6/209);在不良反应中,以头痛、恶心、腹胀、肝酶升高等轻度不良反应为主,但未有致死病例的报道。2 项研究<sup>[4,6]</sup>各报道 3 例患者出现了严重并发症,其中 1 项研究<sup>[6]</sup>报道了与 UH 使用相关的明显的直肠出血。

## 3 讨论

IBD 的发病机制至今仍未明确,如何正确、合理地诊治一直是临床工作者的棘手问题<sup>[1,13]</sup>。许多患者对传统治疗无反应而最终需接受手术治疗,严重影响他们的预后及生活质量,因此,迫切需要开发切实有效的新型药物以利于 IBD 的治疗。

HPs 首先从肝脏发现而得名,它是一种由葡萄糖胺、L-艾杜糖醛苷、N-乙酰葡萄糖胺和 D-葡萄糖醛酸交替组成的黏多糖硫酸脂,平均分子量为  $15 \times 10^3$ ,呈强酸性。它存在于肺、血管壁、肠黏膜等组织中,是动物体内一种天然抗凝血物质,目前主要从牛肺或猪小肠黏膜提取,由 UH 的解聚可获得分子量较低的 LMWH。在临床上,UH、LMWH 及其他 HPs 主要作为抗凝药物,常用于血栓栓塞性疾病、心肌梗死、心血管手术、心脏导管检查、体外循环、血液透析等。不断增加的研究表明,HPs 除发挥抗凝作用外,还可以它的特异空间立体结构与结合表位,发挥控制炎症反应、免疫调节、调控血管生成及肿瘤浸润转移等作用<sup>[14]</sup>。

从理论上而言,HPs 有助于肠道炎症的控制及黏膜的愈合。本研究发现外源性添加 HPs 可显著增加肠道组织中含乙酰硫酸肝素链的多配体蛋白聚糖-1 (Sdc1) 的含量,而 Sdc1 是正常肠道屏障构建及功能维护不可或缺的成分<sup>[15]</sup>;BODE 等<sup>[16]</sup>发现外源性 HPs 可有效降低 TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  等促炎因子引起的肠道屏障的损伤,有效抑制肠道的蛋白丢失;RITCHIE 等<sup>[17]</sup>发现改良后的非抗凝肝素(SST0001)可下调 MMP-9 表达,抑制类肝素酶对 Sdc1 的酶解作用;DAY 等<sup>[18]</sup>发现 HPs 可纠正肠黏膜细胞与碱性纤维母细胞生长因子的结合异常,加速受损黏膜的恢复。由此可看出,HPs 对 IBD 治疗作用的发挥具有一定的分子结构与生物学基础。

从现有的临床试验及本 Meta 分析看,HPs 对 IBD 的疗效仍需商榷。目前,暂无对 CD 患者应用 HPs 的随机、盲法设置的临床试验。除我国于萍<sup>[9]</sup>的报道外,常规应用的(包括静脉推注、皮下注射的)UH

及 LWMH,对轻-中活动度 UC 的治疗不优于安慰剂,其抗炎作用亦明显劣于糖皮质激素。但值得注意的是,CELASCO 等<sup>[8]</sup>的研究采用了 Parnaparin 这一肠溶型的 LMWH,它起到显著治疗作用的同时并不干扰血液凝血等指标。这些证据提示了,HPs 对 UC 仍应有着潜在的、不可忽视的治疗效果,其效果的发挥并非依赖于抗凝功能;HPs 治疗作用的发挥,需要肝素与肠道组织接触后,前者在炎症介导、免疫调节等过程中作用的发挥。现已有体外实验证明,Parnaparin 可抑制大鼠脾细胞 IFN- $\gamma$  的产生,减少 Caco-2 细胞 IL-8 的分泌,下调 CD4<sup>+</sup> 活化细胞的细胞因子的表达、阻止 CD4<sup>+</sup> T 细胞转化为 Th1 细胞<sup>[19]</sup>。此外,硫酸化天麻多糖、硫酸化的(1,6)- $\alpha$ -D-葡聚糖、硫酸昆布多糖、硫酸壳多糖等多种含有类似肝素结构的聚糖类分子已被人工合成<sup>[15]</sup>;多种高效抑制体内硫酸肝素链破坏的新药(如 PI-88、SST0001 等<sup>[17]</sup>),现已逐步投入临床试验。这些非常规应用途径的肝素应用,以及肝素样药物的开发及疗效评估,可能有助于揭示 HPs 保护肠道屏障的具体机制并进一步验证 HPs 对 UC 乃至 IBD 的治疗有效性。

尽管 HPs 有潜在的抗炎特性,但在传统观念里,将具有抗凝作用的 HPs 应用于伴有肠道出血的 UC 等疾病是有一定风险的<sup>[2]</sup>。对该风险的顾虑,限制了 HPs 广泛用于 IBD 的临床治疗。在所纳入的 6 项临床研究中<sup>[4-9]</sup>,严重出血等仅见于应用了 UH 的 PANÉS 等<sup>[6]</sup>的临床试验;除此之外,HPs 的应用虽可引起较高比例的轻度不良反应(33.0%),但总体上是安全的。从现有的 6 项研究<sup>[4-9]</sup>,亦可以初步认识到:HPs 结构的改良及给药途径的改变,或可增加它们对 IBD 等肠道炎症性疾病的治疗作用并降低其对机体凝血系统的影响、减少严重不良反应的发生。例如,UH 的应用需要连续静脉注射且定期监测活化部分凝血酶时间,这势必增加了患者的用药风险及医疗费用,而经 UH 解聚获得的 LMWH 半衰期延长、对血小板功能影响小,无需监测,安全、方便、经济;CELASCO 等<sup>[8]</sup>验证了肠溶型 LMWH 能起到的提高 UC 患者临床缓解率、改善肠黏膜脆性等作用。

应该指出的是,本研究仍存在一定的局限性。尽管本研究纳入了高质量(Jadad 评分 $\geq 3$ )的随机对照、盲法的临床研究,但符合纳入标准的临床试验数量( $n=6$ )、受试患者例数( $n=400$ )仍较少。各试验对疗效评价、最终结局的定义或标准有所差异,HPs 治疗用药剂型、给药途径、疗程、剂量及伴用药物等不尽相同,但受限于纳入的试验数量,并未对单个或多个因素进行亚组分析;因较少的临床研究,无法提供漏斗图、敏感性分析等,影响本研究的偏倚观察及稳定性判定。上述局限性提示本研究存在了潜在的不确定

性, 所得结果还需要更大规模、高质量的临床试验加以验证。

综上所述, 现有的随机、盲法临床试验证明在 UC 患者中应用 HPs 总体是安全的, 但尚无系统性的证据表明常规注射 UH、LMWH 可使 UC 患者获得明显疗效。对 HPs 的改良及给药途径的改变(如口服肠溶型 LMWH 等), 或可取得较好的黏膜保护、炎症调控等效果, 为 IBD 的治疗提供新的选择。

## 参考文献

- [1] BURISCH J, MUNKHOLM M P. The epidemiology of inflammatory bowel disease[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2015, 50(8):942-951.
- [2] MALHOTRA S, BHASIN D, SHAFIQ N, et al. Drug treatment of ulcerative colitis: unfractionated heparin, low molecular weight heparins and beyond[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2004, 5(2):329-334.
- [3] SENCHENKOVA E, SEIFERT H, GRANGER D N. Hypercoagulability and Platelet Abnormalities in Inflammatory Bowel Disease[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2015, 41(6):582-589.
- [4] BLOOM S, KIILLERICH S, LASSEN M R, et al. Low molecular weight heparin (tinzaparin) vs. placebo in the treatment of mild to moderately active ulcerative colitis[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2004, 19(8):871-878.
- [5] DE BIÈVRE M A, VRIJ A A, SCHOON E J, et al. Randomized, placebo-controlled trial of low molecular weight heparin in active ulcerative colitis[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2007, 13(6):753-758.
- [6] PANÉS J, ESTEVE M, CABRÉ E, et al. Comparison of heparin and steroids in the treatment of moderate and severe ulcerative colitis[J]. *Gastroenterology*, 2000, 119(4):903-908.
- [7] VRIJ A A, OBERNDORFF-KLEIN-WOOLTHUIS A, DIJKSTRA G, et al. Thrombin generation in mesalazine refractory ulcerative colitis and the influence of low molecular weight heparin [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2007, 24(2):175-182.
- [8] CELASCO G, PAPA A, JONES R, et al. Clinical trial: oral colon-release parnaparin sodium tablets (CB-01-05 MMX) for active left-sided ulcerative colitis[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2010, 31(3):375-386.
- [9] 于萍. 难治性溃疡性结肠炎应用低分子肝素的临床疗效[J]. *继续医学教育*, 2019, 33(3):136-138.
- [10] 周旭贤. 低分子肝素对轻中度活动性溃疡性结肠炎有效性与安全性的 Meta 分析[D]. 镇江: 江苏大学, 2016.
- [11] 周旭贤, 方燕斐, 王炳芳. 肝素对轻中度活动性溃疡性结肠炎有效性与安全性的系统评价[J]. *临床误诊误治*, 2016, 29(9):89-95.
- [12] JADAD A R, MOORE R A, CARROLL D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? [J]. *Control Clin Trials*, 1996, 17(1):1-12.
- [13] PODOLSKY D K. Inflammatory bowel disease [J]. *N Engl J Med*, 2002, 347(6):417-429.
- [14] MENEGHETTI M C, HUGHES A J, RUDD T R, et al. Heparan sulfate and heparin interactions with proteins[J]. *J R Soc Interface*, 2015, 12(110):589.
- [15] 张绍衡. Syndecan-1 在炎症性肠病中的变化及诊治价值评估[D]. 广州: 南方医科大学, 2013.
- [16] BODE L, EKLUND E A, MURCH S, et al. Heparan sulfate depletion amplifies TNF-alpha-induced protein leakage in an in vitro model of protein-losing enteropathy [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2005, 288(5):G1015-1023.
- [17] RITCHIE J P, RAMANI V C, REN Y, et al. SST0001, a chemically modified heparin, inhibits myeloma growth and angiogenesis via disruption of the heparanase/syndecan-1 axis[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(6):1382-1393.
- [18] DAY R, FORBES A. Heparin, cell adhesion, and pathogenesis of inflammatory bowel disease[J]. *Lancet*, 1999, 354(9172):62-65.
- [19] ROSETTE C, MORO L, CELASCO G, et al. W1616 Anti-Inflammatory and Immunomodulatory Activities of Parnaparin Sodium (CB-01-05) [J]. *Gastroenterology*, 2009, 136(5):A703.