

亮菌甲素治疗溃疡性结肠炎疗效及对血清 IL-1 β 、IL-4 的影响

郭永高 吴萍 吴明波 黄海燕 王秀力

【摘要】 目的 探讨亮菌甲素对溃疡性结肠炎患者的治疗作用及对血清 IL-1 β 、IL-4 的影响。方法 将 2009 年 1 月至 2012 年 12 月收治住院的病变累及部位在直肠和乙状结肠的溃疡性结肠炎患者随机分为三组, 亮菌甲素治疗组 (I 组)、亮菌甲素联合地塞米松治疗组 (II 组) 和地塞米松对照组 (III 组)。I 组予以生理盐水 100 ml, 加入亮菌甲素 10 mg 灌肠治疗, 每晚 1 次; II 组予以生理盐水 100 ml, 加入亮菌甲素 10 mg 和地塞米松 5 mg 灌肠治疗, 每晚 1 次。III 组予以生理盐水 100 ml, 加入地塞米松 5 mg 灌肠治疗, 每晚 1 次; 观察三组患者治疗前后的疗效及血清 IL-4 和 IL-1 β 的变化。结果 三组均治疗 4 周后, I 组的总有效率为 90.0%, II 组的总有效率为 95.0%, 高于 III 组 70.0% ($P < 0.05$)。I 组和 II 组的 IL-4 与治疗前及 III 组比较均明显升高 ($P < 0.05$), IL-1 β 均明显降低 ($P < 0.05$)。结论 亮菌甲素治疗病变累及部位在直肠和乙状结肠的溃疡性结肠炎疗效显著, 有助于增加溃疡性结肠炎患者的 IL-4 和降低 IL-1 β , 其作用机制可能与其调节机体的免疫有关。

【关键词】 结肠炎, 溃疡性; 亮菌甲素; 白细胞介素 1 β ; 白细胞介素 4

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 是一种病因未明, 与免疫相关的炎症性疾病, 近年来发病率在我国不断上升, 其发病机制尚不十分明确, 大多数研究认为是由多因素在内因和外因的共同作用下才导致溃疡性结肠炎——包括以下三个可能因素: 基因因素、机体不适当的免疫反应、环境中的某些因素等。近年来, 细胞因子在发病、发展及其预后中的作用已得到公认, 促炎症细胞因子和抗炎性因子之间的平衡失调起着关键性作用^[1-2]。研究发现, 白介素 (IL) 在溃疡性结肠炎的发病中起了重要作用^[3]。本研究旨在探讨亮菌甲素对溃疡性结肠炎患者 IL-1 β 、IL-4 的影响及疗效观察。

一、资料与方法

1. 一般资料: 纳入标准: (1) 入选前 1 周内均行肠镜检查, 符合 2007 年中华医学会消化病学分会炎症性肠病协作组制定的溃疡性结肠炎诊断标准^[4]; (2) 临床类型属于慢性复发型溃疡性结肠炎活动期患者; (3) 轻中度溃疡性结肠炎患者; (4) 年龄 17~70 岁; (5) 签署知情同意书。排除标准: 排除有心脑血管、肝、肾和造血系统等严重原发性疾病; 有严重并发症, 如局部狭窄、肠梗阻、肠穿孔、直肠息肉、中毒性直肠扩张、结肠癌、直肠癌患者及妊娠及哺乳期妇女。

60 例均为我院 2009 年 1 月至 2012 年 12 月收治住院的病变累及部位主要在直肠和乙状结肠的溃疡性结肠炎患者, 随机分成三组, 亮菌甲素治疗组 (I 组) 20 例, 其中男 12 例, 女 8 例; 年龄 18~68 岁, 平均 (39.62 \pm 11.24) 岁; 病程最短 6 个月, 最长 11 年, 平均 (4.20 \pm 4.75) 年; 病情程度分级: 轻度 14 例, 中度 6 例。亮菌甲素联合地塞米松组 (II 组) 20 例, 其中男 14 例, 女 6 例; 年龄 17~69 岁, 平均 (38.42 \pm 10.54) 岁; 病程最短 5 个月, 最长 10 年, 平均 (5.20 \pm 4.15) 年; 病情程

度分级: 轻度 13 例, 中度 7 例。地塞米松对照组 (III 组) 20 例, 其中男 11 例, 女 9 例; 年龄 19~70 岁, 平均 (39.62 \pm 11.24) 岁; 病程最短 5 个月, 最长 10 年, 平均 (5.15 \pm 3.75) 年; 病情程度分级: 轻度 14 例, 中度 6 例。三组患者性别、年龄、病程及病情程度比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

2. 治疗方法: I 组予以生理盐水 100 ml, 加入亮菌甲素 10 mg 灌肠治疗, 每晚 1 次; II 组予以生理盐水 100 ml, 加入亮菌甲素 10 mg 和地塞米松 5 mg 灌肠治疗, 每晚 1 次; III 组予以生理盐水 100 ml, 加入地塞米松 5 mg 灌肠治疗, 每晚 1 次, 疗程 4 周, 两组均于治疗前及治疗 4 周后复查肠镜以评价疗效。

3. 观察指标与检测方法: 治疗组及对照组治疗前后各空腹抽静脉血 5 ml, 检测血清 IL-1 β 和 IL-4 的水平。采用 ELISA 法检测各组患者治疗前后血清中水平, 检测试剂盒购自上海西唐生物科技有限公司, 操作均严格按照试剂盒说明书进行操作

4. 疗效标准^[4-5]: 治愈: 临床症状消失, 结肠镜检查发现黏膜大致正常。显效: 临床症状消失, 肠镜检查示肠黏膜病变明显改善。有效: 临床症状基本消失, 结肠镜检查发现黏膜轻度炎症或假息肉形成。无效: 经治疗后临床症状、内镜及病理检查结果均无改善。总有效率为痊愈+显效+有效。

5. 统计学方法: 所有数据均使用 SPSS 13.0 软件进行统计学分析。定量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 t 检验, 计数资料用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

二、结果

1. 三组疗效比较: 经过 4 周的治疗, 治疗 I 组的总有效率为 90.0%, 治疗 II 组的总有效率为 95.0%, 对照 III 组的总有效率为 70.0%, I 组和 II 组与 III 组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2. 三组治疗前后 IL-4 和 IL-1 β 的表达水平: 治疗 4 周后, IL-4 与治疗前比较明显升高, 且治疗组与对照组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2; IL-1 β 与治疗前比较明显降低, 且治疗组与对照组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表1 三组患者治疗有效率

组别	例数	痊愈[例,(%)]	显效[例,(%)]	有效[例,(%)]	无效[例,(%)]	总有效率(%)
I组	20	9(45.0)	6(30.0)	3(15.0)	2(10.0)	90.0 ^a
II组	20	12(60.0)	6(30.0)	1(5.0)	1(5.0)	95.0 ^a
III组	20	3(15.0)	5(25.0)	6(30)	6(30.0)	70.0

注:与III组比较, ^aP<0.05

表2 三组治疗前后血清 IL-4 表达水平的变化比较(pg/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后
I组	20	5.8±2.1	12.2±3.1 ^{ab}
II组	20	6.1±3.1	16.2±4.1 ^{ab}
III组	20	5.5±4.1	8.2±2.3 ^a

注:与本组治疗前比较, ^aP<0.05;与III组治疗后比较, ^bP<0.05

表3 三组治疗前后血清 IL-1β 表达水平的变化比较(ng/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后
I组	20	1.3±0.3	0.8±0.2 ^{ab}
II组	20	1.2±0.2	0.6±0.3 ^{ab}
III组	20	1.4±0.3	1.0±0.2 ^a

注:与本组治疗前比较, ^aP<0.05;与III组治疗后比较, ^bP<0.05

三、讨论

溃疡性结肠炎临床以腹泻、腹痛、黏液脓血便为主要临床表现,其病程长、病变广、易复发,严重影响患者的生活质量,本病被认为是结肠癌的癌前病变,已被世界卫生组织列为现代难治病之一。目前对溃疡性结肠炎的病因和发病机制尚不完全明确,主要认为与自身免疫损伤、遗传、感染、神经精神等因素有关。

近年来细胞因子在治疗溃疡性结肠炎中的作用越来越被大家重视,促炎性细胞因子 IL-1β 和抑炎性细胞因子 IL-4 的作用也越来越明了,二者的失衡很大程度上促进了溃疡性结肠炎的发生和发展。溃疡性结肠炎发生时组织中会生成大量的 IL-1β 会激活 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞来上调免疫功能,同时 IL-1β 将促进其他炎性细胞因子表达共同促进中性粒细胞浸润,此外,溃疡性结肠炎时腹泻症状的发生一方面也是由于 IL-1β 诱导释放 H₂O₂,影响 Ca²⁺的释放,从而导致溃疡性结肠炎患者的结肠平滑肌收缩功能紊乱所致^[6]。

细胞因子 IL-4 在维持肠道免疫及抑制和消除肠道炎症反应中发挥着非常重要的作用^[7],其抑制炎症特性主要表现在能抑制单核巨噬细胞产生 IL-1β,能下调活化的单核巨噬细胞分泌氧自由基的能力。岳文杰等^[8]研究发现,溃疡性结肠炎患者病变肠黏膜局部 IL-4 的表达水平明显高于正常黏膜,表明 IL-4 参与了溃疡性结肠炎的发病,同时研究还发现,在溃疡性结肠炎患者中,重度活动组的 IL-4 表达水平明显高于轻、中度活动组,提示 IL-4 在溃疡性结肠炎肠黏膜局部的表达水平随临床疾病活动度加重而增加,其表达水平可用于评估溃疡性结肠炎的严重程度。

亮菌甲素是一种香豆素化合物是从假密环菌中提取的有效成分之一,也可人工进行合成,其主要用于急性胆囊炎、慢性胆囊炎发作,其他胆道疾病并发急性感染及慢性浅表性胃炎、慢性浅表性萎缩性胃炎^[9]。同时亮菌甲素也能调节并促进免疫功能及增强吞噬细胞的作用而产生抑菌作用,并能改善蛋白质代谢,调节肝功能。

本研究采用亮菌甲素或是亮菌甲素联合激素治疗溃疡性结肠炎,结果发现,经过4周的治疗,亮菌甲素治疗溃疡性结肠炎的总有效率为90.0%,亮菌甲素联合激素治疗溃疡性结肠炎的总有效率为95.0%,明显高于单用激素治疗溃疡性结肠炎的总有效率70.0%,治疗后作为抑炎性细胞因子 IL-4 的水平明显高于治疗前,同时应用亮菌甲素或是亮菌甲素联合激素治疗溃疡性结肠炎与单用激素的对照组比较,IL-4 的水平也明显增高,而促炎性细胞因子 IL-1β 的水平与治疗前明显降低,治疗组与对照组比较,IL-1β 的水平也明显降低,说明亮菌甲素对溃疡性结肠炎的疗效显著,同时我们也发现,亮菌甲素联合激素治疗溃疡性结肠炎的疗效也高于单独使用亮菌甲素,说明对于治疗溃疡性结肠炎患者来说,两者联合使用疗效更佳。

综上所述,本研究发现亮菌甲素治疗病变累及直肠和乙状直肠的溃疡性结肠炎疗效显著,同时亮菌甲素联合地塞米松治疗溃疡性结肠炎疗效更佳,有助于增加溃疡性结肠炎患者的 IL-4 和降低 IL-1β,其作用机制可能与其调节机体的免疫有关,为临床探索治疗溃疡性结肠炎的有效手段提供了一定的理论依据。

参 考 文 献

- [1] 戴思思,董克礼.愈疡灌肠方治疗溃疡性结肠炎疗效及对血清 IL-4、IL-10 的影响. 辽宁中医药大学学报,2010,12:152-153.
- [2] 张志杰,谢胜,马高峰,等.中药对溃疡性结肠炎患者血清 IL-8、IL-10 的影响. 陕西中医,2011,32:566-568.
- [3] 陈强妹.美沙拉嗪缓释颗粒对溃疡性结肠炎患者血清 IL-6、TNF-α 影响机制的研究. 临床研究,2011,49:34-35.
- [4] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病协作组.对我国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见. 胃肠病学,2007,12:488-495.
- [5] 郝丽君,唐文君,郑荣娟.谷氨酰胺颗粒灌肠对溃疡性结肠炎患者 IFN-γ、IL-4、IL-8 的影响及疗效观察. 中华医院感染学杂志,2011,21:4742-4744.
- [6] Cao W, Vrees MD, Potenti FM, et al. Interleukin 1β induced production of H₂O₂ contributes to reduced sigmoid colonic circular smooth muscle contractility in ulcerative colitis. J Pharmacol Exp Ther, 2004, 311: 60-70.
- [7] Mittal RD, Bid HK, Ghoshal UC. IL-1 receptor antagonist(IL-1Ra) gene polymorphism in patients with inflammatory bowel disease in India. Scand J Gastroenterol, 2005, 40: 827-831.
- [8] 岳文杰,刘懿,徐薇,等.溃疡性结肠炎(UC)肠黏膜中 IL-2、IL-4、IL-17 和 IL-10 的表达特点及其与疾病活动度的关系. 复旦学报:医学版,2012,39:454-459.

[9] 沈朝敏, 张国强. 应用亮菌甲素治疗急性胆系感染疗效观察. 浙江创伤外科, 2011, 16: 825-826.

(收稿日期: 2013-08-06)

(本文编辑: 马超)

郭永高, 吴萍, 吴明波, 等. 亮菌甲素治疗溃疡性结肠炎疗效及对血清 IL-1 β 、IL-4 的影响[J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2013, 7(18): 8458-8460.



中华医学会