

健肠愈疡散对溃疡性结肠炎患者肠道益生菌的影响 及临床疗效观察*

温晓文¹ 徐斌¹ 何钦¹

[摘要] 目的:观察健肠愈疡散对溃疡性结肠炎(UC)患者的临床疗效,及其对肠道益生菌的影响。方法:将符合UC中西医诊断标准的50例患者随机分为治疗组和对照组,每组各25例。治疗组给予健肠愈疡散治疗,对照组给予美沙拉嗪肠溶片治疗,2组疗程均为8周。结果:治疗8周后,2组患者中医症候积分、Mayo评分均较治疗前改善($P<0.05$),且治疗组下降优于对照组($P<0.05$);治疗8周后,2组患者益生菌数量均较治疗前上升,且治疗组改善较对照组更明显;治疗8周后,2组患者IL-2水平以及对照组患者INF- γ 水平与治疗前比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗组治疗8周后INF- γ 水平较治疗前升高,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗8周后,2组患者IL-4水平较治疗前均有所下降,且治疗组下降优于对照组($P<0.05$);治疗8周后,2组患者IL-10水平较治疗前均上升,且治疗组上升较对照组更明显($P<0.05$)。结论:健肠愈疡散对UC有一定的治疗作用,可能通过对肠道益生菌的调控来达到调节Th1/Th2免疫漂移,从而改善患者症状,减轻结肠黏膜的炎症反应。

[关键词] 健肠愈疡散;溃疡性结肠炎;肠道益生菌;免疫漂移

DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2021.07.07

[中图分类号] R574.62 **[文献标志码]** A

Influence of Jianchang Yuyang Powder on healthful intestinal microflora in patients with ulcerative colitis

WEN Xiaowen XU Bin HE Qin

(Traditional Medicine Center, Jinhua Hospital Affiliated to Zhejiang University School of Medicine, Jinhua, 321000, China)

Corresponding author: HE Qin, E-mail: 642237851@qq.com

Abstract Objective: To observe the effect of Jianchang Yuyang Powder on healthful intestinal microflora and clinical effect in patients with ulcerative colitis(UC). **Methods:** Fifty patients diagnosed by Traditional Chinese and Western Medicine who were randomly divided into treatment group(25 cases) and control group(25 cases). The patients of treatment group were administrated with Jianchang Yuyang Powder for eight weeks, while the other one with Mesalazine enteric-coated tablets. **Results:** Compared with the control group, the TCM syndrome scores and the Mayo scores of the treatment group decreased more obviously($P<0.05$). After treatment, the levels of healthful intestinal microflora in the treatment group were higher the control group, which existing an obvious difference compared to the control group($P<0.05$). There was no significant difference in IL-2 level between the two groups before and after treatment($P>0.05$). There was no statistical difference in the INF- γ level of the control group before and after treatment, while the INF- γ expression level of the treatment group increased after treatment, which was statistically significant($P<0.05$). After treatment, the expression of the IL-10 level escalated and the IL-4 level decreased in the both group($P<0.05$), the treatment group existing an obvious difference compared to the control group($P<0.05$). **Conclusion:** Jianchang Yuyang Powder has played a therapeutic effect in UC through the regulation of healthful intestinal microflora, the immune drift of Th1/Th2 can be regulated, so as to improve the symptoms of patients and reduce the inflammatory response of colonic mucosa.

Key words Jianchang Yuyang Powder;ulcerative colitis;healthful intestinal microflora;immune drift

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis,UC)是慢性肠道炎症性肠病的一种,临床以腹痛、腹泻、黏液脓血便为主要表现,全身可伴随不同程度的症状,其

发病率有逐年升高的趋势,目前暂无法治愈^[1]。UC发病与感染、免疫、遗传和精神等因素有关,病因尚不明确。现阶段的研究发现免疫因素是其最根本的发病机制^[2-3]。UC患者存在肠道菌群失调^[4-5],肠道菌群作为肠生物屏障,在维持免疫稳态时起着至关重要的作用,与UC的发病密切相关^[6-9]。因此,笔者开展了运用中药健肠愈疡散干预

*基金项目:金华市社会发展类重点科技项目(No:2018-3-015)

¹浙江大学医学院附属金华医院传统医学中心(浙江金华,321000)

通信作者:何钦,E-mail:642237851@qq.com

调节 UC 患者肠道菌群的临床研究,现总结如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择

1.1.1 诊断标准 西医诊断标准参照 2018 年中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组制定的《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见》^[1], 诊断为 UC 轻、中度患者。中医诊断标准参照《中药新药临床研究指导原则》^[10], 证属气阴两虚型, 主症: 大便秘结或少量脓血便, 腹痛隐隐, 午后发热, 盗汗; 次症: 五心烦热, 头晕眼花, 神疲懒言, 脉细数。

1.1.2 纳入标准 ①符合西医 UC 轻、中度诊断标准及中医证属气阴两虚型; ②年龄 18~60 周岁; ③近 1 周未服用激素、美沙拉嗪以及中草药; ④签署知情同意等相关文书。

1.1.3 排除标准 ①近 4 周内服用激素、抗生素、免疫抑制剂、益生菌、美沙拉嗪以及中草药者; ②近 12 周内患有腹泻、便秘、痢疾等消化疾病者; ③有结肠狭窄、肠梗阻、肠穿孔、结肠癌等并发症者; ④重度、爆发型 UC 患者; ⑤合并有精神疾病、自身免疫性疾病、心肝肺肾功能不全等其他系统疾病者; ⑥其他脏器、系统有肿瘤者; ⑦妊娠或准备妊娠以及哺乳期妇女。

1.2 临床资料

选择 2017 年 6 月—2019 年 6 月在我院传统医学中心及消化科就诊的 50 例 UC 患者, 按随机数字表法分为治疗组(25 例)和对照组(25 例)。治疗组男 14 例, 女 11 例; 年龄(48.22±5.66)岁; 病程(3.38±1.48)年; 病变部位: 直肠 12 例、乙状结肠 8 例、降结肠 5 例; 病情: 轻度 15 例、中度 10 例。对照组男 15 例, 女 10 例; 年龄(48.87±6.39)岁; 病程(3.59±1.25)年; 病变部位: 直肠 13 例、乙状结肠 8 例、降结肠 4 例; 病情: 轻度 14 例、中度 11 例。2 组患者治疗前在性别、年龄、病程、病变部位、病情方面比较, 均差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有基线可比性。

1.3 治疗方法

治疗组: 运用自拟方中药健肠愈疡散(三七粉 2 g、西洋参粉 2 g、锡类散 2 g)治疗, 1 剂/d, 早晚 2 次服用(吞服或者温水冲服)。对照组: 予美沙拉嗪肠溶片治疗, 用法: 口服, 1 g/次, 3 次/d。2 组均治疗 8 周。

1.4 观察指标

1.4.1 中医证候积分 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[10], 并给予量化处理。无症状记 0 分, 主症按轻、中、重度分级, 分别记 2、4、6 分; 次症也按轻、中、重度分级, 分别记 1、2、3 分; 脉象为必备条件而不予计分。

1.4.2 改良 Mayo 评分 治疗前后采用改良 Mayo 评分^[1], 评估 2 组患者结肠黏膜炎症反应情

况, 评分越低, 即肠道炎症反应越轻。

1.4.3 肠道益生菌 观察治疗前后肠道双歧杆菌、乳酸杆菌的变化。检测方法为: 0.5 h 内用光冈法检测患者新鲜留取的粪便样本 5 g, 在厌氧箱内培养 48 h 以上进行分析, 滴种于双歧杆菌、乳酸杆菌选择性培养液上, 对培养液生长菌落总数进行统计, 计量单位为 logN/g^[11]。

1.4.4 细胞因子 所有患者均清晨空腹采静脉血 5 mL, 血标本静置 2 h 后用离心机离心, 3500 r/min, 15 min 后分离血清, -20℃冰冻保存, 待查。血清中 Th1 细胞因子(IL-2、INF-γ)及 Th2 细胞因子(IL-4、IL-10)的含量, 采用酶联免疫法(ELISA)检测。

1.5 统计学方法

所有数据均采用 SPSS 21.0 软件进行统计学处理; 其中计数资料以率表示, 采用 χ^2 检验; 计量资料均以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后 2 组患者中医证候积分比较

治疗后, 2 组患者中医证候积分均较治疗前降低($P < 0.05$), 且治疗组降低优于对照组($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 2 组患者治疗前后中医证候积分的比较
分, $\bar{x} \pm s$

组别	例数	治疗前	治疗后
治疗组	25	15.22±3.78	8.10±1.68 ¹⁾²⁾
对照组	25	16.02±4.43	12.05±3.82 ¹⁾

与同组治疗前比较,¹⁾ $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较,²⁾ $P < 0.05$ 。

2.2 治疗前后 2 组患者改良 Mayo 评分比较

治疗后, 2 组患者改良 Mayo 评分较治疗前下降($P < 0.05$), 且治疗组下降较对照组更明显($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 2 组患者治疗前后改良 Mayo 评分比较
分, $\bar{x} \pm s$

组别	例数	治疗前	治疗后
治疗组	25	6.51±1.35	2.49±0.86 ¹⁾²⁾
对照组	25	6.87±2.62	4.52±1.90 ¹⁾

与同组治疗前比较,¹⁾ $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较,²⁾ $P < 0.05$ 。

2.3 治疗前后 2 组患者肠道益生菌的改变情况

治疗后, 2 组患者的肠道乳酸杆菌、双歧杆菌数量均较治疗前上升, 且观察组上升数量较对照组更加明显($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 治疗前后2组患者Th1及Th2细胞因子水平比较

2组患者治疗前Th1、Th2表达水平差异无统计学意义($P>0.05$);2组患者治疗前后IL-2水平以及对照组患者治疗前后INF- γ 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),而治疗组治疗后INF- γ 表达水平升高,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后,2组患者IL-4表达水平较治疗前均下降,且治疗组下降较对照组更明显($P<0.05$);治疗后,2组患者IL-10表达水平较治疗前均上升,且治疗组上升较对照组更明显($P<0.05$)。见表4。

表4 2组患者治疗前后细胞因子水平比较

组别	例数		IL-2/ $(\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1})$	INF- γ / $(\text{pg} \cdot \text{L}^{-1})$	IL-4/ $(\text{pg} \cdot \text{L}^{-1})$	IL-10/ $(\text{pg} \cdot \text{L}^{-1})$
治疗组	25	治疗前	3.76 \pm 1.27	35.38 \pm 5.66	13.25 \pm 2.15	2.68 \pm 1.26
		治疗后	3.62 \pm 1.54 ¹⁾²⁾	40.37 \pm 5.20 ¹⁾²⁾	4.85 \pm 1.93 ¹⁾²⁾	4.98 \pm 2.51 ¹⁾²⁾
对照组	25	治疗前	3.68 \pm 1.82	35.76 \pm 4.23	14.02 \pm 2.69	2.62 \pm 1.72
		治疗后	3.82 \pm 1.50 ¹⁾	36.29 \pm 4.56 ¹⁾	8.79 \pm 1.86 ¹⁾	3.66 \pm 1.52 ¹⁾

与同组治疗前比较,¹⁾ $P<0.05$;与对照组治疗后比较,²⁾ $P<0.05$ 。

3 讨论

UC是慢性非特异性肠道炎性疾病,病变主要累及结肠黏膜和黏膜下层,病变呈“倒灌性”向近端发展,甚至累及全结肠和末端回肠,呈“连续性”分布。UC属于世界卫生组织认为的现代难治病之一。UC的发生、发展与机体免疫功能紊乱密切相关,研究证实UC患者中存在Th1/Th2免疫漂移^[12-13],而肠道菌群在Th细胞的分化中发挥重要的作用^[14-16]。

UC属中医“久泻、久痢、血痢、休息痢、下痢、疳痢、滞下、肠风下血、脏毒”等范畴。《黄帝内经·素问》有“注泄赤白”“下脓血”“下白沫”“下沃赤白”“血便”“腹痛”等病状的描述。发病多由于先天禀赋不足、脾肾虚弱,或内伤饮食,或外感时疫邪毒,或情志不及而诱发,脾失升清,肾不主水,以致水谷、水湿等不化,下注于肠,湿热疫毒蕴结肠中,阻滞脉络,腑气雍塞,血腐肉败,从而导致本病的发生。如《景岳全书》载:“泄泻之本…脾胃受伤…精华之气不能输化…合污下降而泻痢作。”又有《医宗必读·痢疾》中书:“痢之为证,多本脾肾,脾司仓廩…肾主蛰藏…二脏皆根本之地。”脾肾虚弱(气虚),阴血生化无源,或久病阴血耗伤,均可导致阴血亏虚。因此,UC病在脾肾,病位在肠,病理性质总属本虚标实,本虚责于脾肾虚弱、阴血亏虚为主,标实在于湿热、血瘀等。

在此基础上,笔者运用健肠愈疡散(三七粉、西洋参粉、锡类散)治疗UC。其中西洋参味甘性凉,入心肺肾经,有益气养阴生血的作用;三七味甘性温,入肝胃经,有化瘀止痛之功;锡类散取其清热解

表3 2组患者治疗前后肠道益生菌的改变情况

组别	例数		logN/g 湿便, $\bar{x} \pm s$	
			双歧杆菌	乳酸杆菌
观察组	25	治疗前	7.03 \pm 2.80	5.46 \pm 1.58
		治疗后	8.85 \pm 3.22 ²⁾	7.32 \pm 1.48 ¹⁾²⁾
对照组	25	治疗前	7.12 \pm 1.89	5.52 \pm 2.10
		治疗后	7.79 \pm 3.18 ¹⁾	6.78 \pm 2.05

与同组治疗前比较,¹⁾ $P<0.05$;与对照组治疗后比较,²⁾ $P<0.05$ 。

毒、化腐生肌之效。全方补其不足,清其内热,通其瘀滞,寓消于补,温清并用,共奏益气养血、清热解毒、化腐生肌之功效。西洋参、三七同属五加科人参属,均富含人参皂苷,现代药理研究表明,人参皂苷具有调节肠道菌群^[17-18]、改善Th1和Th2细胞因子失衡的功能^[19];锡类散由珍珠母、青黛、人指甲(滑石粉制)、牛黄、冰片、壁钱炭等成分组成,临床具有消炎、收缩血管及镇静止痛等功效,可保护UC患者的肠道黏膜,促进其修复^[20],且能调节UC患者Th1/Th2细胞平衡^[21]。因此,笔者运用健肠愈疡散治疗UC患者,既改善了患者的临床症状、结肠黏膜的炎症反应,又提高了患者的肠道益生菌数量,调节Th1/Th2免疫漂移。

健肠愈疡散治疗UC的主要作用机制与肠道菌群介导的Th1/Th2免疫漂移相关,主要体现在以下2个方面:①下调IL-4和上调INF- γ 表达水平。研究表明,IL-4是促使Th0细胞向Th2细胞转化的主要刺激信号,其表达受INF- γ 、IL-12的负调节,也能负调控INF- γ 水平^[22]。IL-4具有多种生物学功能,主要为抑制炎症的作用^[23]。IL-4在UC治疗前处在高表达水平,随着病情的缓解逐渐降低,一方面是IL-4发挥抑制炎症的作用,另一方面是受到INF- γ 低表达的负调节^[24]。②上调IL-10。IL-10可以抑制Th1细胞分化,并抑制激活的T细胞及巨噬细胞等,从而抑制促炎因子的分泌,发挥抗炎作用^[25-26]。

综上所述,健肠愈疡散在明确了虚、热、瘀是UC的主要病理特征的基础上,通过对肠道益生菌的调节来达到干预Th1/Th2免疫漂移,从而改善

了 UC 患者症状、减轻了结肠黏膜的炎症反应,其疗效肯定,值得临床上进一步推广运用。

参考文献

- [1] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见[J]. 中华消化杂志, 2018, 38(5):292-311.
- [2] Castro-Dopico T, Dennison TW, Ferdinand JR, et al. Anti-commensal IgG drives intestinal inflammation and type 17 immunity in ulcerative colitis[J]. *Immunity*, 2019, 50(4):1099-1114.
- [3] Friedrich M, Pohin M, Powrie F. Cytokine networks in the pathophysiology of inflammatory bowel disease[J]. *Immunity*, 2019, 50(4):992-1006.
- [4] Danilova NA, Abdulkhakov SR, Grigoryeva TV, et al. Markers of dysbiosis in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease [J]. *Ter Arkh*, 2019, 91(4):17-24.
- [5] Zheng JD, He Y, Yu HY, et al. Unconjugated bilirubin alleviates experimental ulcerative colitis by regulating intestinal barrier function and immune inflammation[J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(15):1865-1878.
- [6] Ping Y, Min C, Haikun W, et al. Quantitative Analysis of Intestinal Flora of Uygur and Han Ethnic Chinese Patients with ulcerative colitis[J]. *Gastrentest Res Pract*, 2016, 2016:9186232.
- [7] Zhu Y, He C, Li X, et al. Gut microbiota dysbiosis worsens the severity of acute pancreatitis in patients and mice[J]. *J Gastroenterol*, 2019, 54(4):347-358.
- [8] Zha Z, Lyu Y, Tang H, et al. An orally administered butyrate-releasing xylan derivative reduces inflammation in dextran sulphate sodium-induced murine colitis[J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 15(6):1217-1233.
- [9] He Q, He LW, Zhang FR, et al. Stachyose modulates gut microbiota and alleviates dextran sulfate sodium-induced acute colitis in mice[J]. *Saudi J Gastroenterol*, 2020, 26(3):153.
- [10] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2002:125-129.
- [11] 王云霞, 李旺俊. 肠道菌群失调与阿尔茨海默病相关性及其双歧杆菌四联活菌片对其改善作用[J]. *中国老年学杂志*, 2021, 41(2):104-107.
- [12] 袁权利, 王毅刚, 唐宇杰, 等. 溃疡性结肠炎相关性结肠癌大鼠 Th1/Th2 漂移与微血管密度的关系[J]. *现代免疫学*, 2020, 40(3):226-232.
- [13] 马明, 李峰. 结灌肠液辅助治疗溃疡性结肠炎的疗效及对 Th1/Th2 免疫平衡和肠道菌群的影响[J]. *川北医学院学报*, 2020, 35(5):883-886.
- [14] Honda K, Littman DR. The microbiota in adaptive immune homeostasis and disease[J]. *Nature*, 2016, 535(7610):75-84.
- [15] 陈莹, 侯亚义, 王婷婷. 肠道菌群对 CD4+T 淋巴细胞分化和稳态影响的研究进展[J]. *江苏大学学报(医学版)* 2020, 30(4):376-385.
- [16] Ueno A, Jeffery L, Kobayashi T, et al. Th17 plasticity and its relevance to inflammatory bowel disease[J]. *J Autoimmun*, 2018, 87(1):38-49.
- [17] 孙伟, 许桂凤, 唐小杭, 等. 人参总皂苷对高脂模型小鼠的降血脂作用[J]. *中成药*, 2020, 42(12):1726-1731.
- [18] Huang G, Khan I, Li X, et al. Ginsenosides Rb3 and Rd reduce polyps formation while reinstate the dysbiotic gut microbiota and the intestinal microenvironment in ApcMin/+ mice[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):12-52.
- [19] 缪志伟, 严晶, 顾鸣佳, 等. 人参皂苷 Rg3 对 DSS 诱导的溃疡性结肠炎小鼠 Th1/Th2 失衡的影响[J]. *中药药理与临床*, 2019, 35(1):47-51.
- [20] 侯新颖, 李岩. 结肠镜下观察锡类散灌肠治疗溃疡性结肠炎的疗效分析[J]. *临床医药文献电子杂志*, 2020, 7(46):138-140.
- [21] 朱莹. 锡类散联合美沙拉秦肠溶片治疗大肠湿热型溃疡性结肠炎临床观察[J]. *中国中医药现代远程教育*, 2021, 19(2):150-152.
- [22] 周晓涵, 宁玉梅, 马军. 老年不同级别宫颈病变患者 Treg, IFN- γ 及 IL-4 水平变化及其临床意义[J]. *现代实用医学*, 2021, 33(1):35-37.
- [23] Gandhi GR, Neta MTSL, Sathiyabama RG, et al. Flavonoids as Th1/Th2 cytokines immunomodulators: A systematic review of studies on animal models[J]. *Phytomedicine*, 2018, 44(15):74-84.
- [24] 王玮, 谭玉婷, 罗丹, 等. Th1/Th2 细胞因子在初发型溃疡性结肠炎治疗前后的血清水平变化[J]. *河北医学*, 2018, 24(1):167-170.
- [25] Wang W, Zhang L, Battiprolu PK, et al. Malonyl CoA decarboxylase inhibition improves cardiac function postmyocardial infarction[J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2019, 4(3):385-400.
- [26] Fathy SA, Mohamed MR, Ali MA, et al. Influence of IL-6, IL-10, IFN- γ and TNF- α genetic variants on susceptibility to diabetic kidney disease in type 2 diabetes mellitus patients[J]. *Biomarkers*, 2019, 24(1):43-55.

(收稿日期:2021-01-31)