

· 临床 ·

祛湿清肠方内服联合中药灌肠治疗轻中度活动期溃疡性 结肠炎大肠湿热证临床观察

冯卓, 韩昌鹏, 李盈, 王振宜, 杨豪杰*

(上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院, 上海 200437)

[摘要] **目的:**观察祛湿清肠方内服联合中药灌肠治疗轻中度活动期溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)大肠湿热证的临床疗效及安全性,同时考察外周血细胞因子白细胞介素-17(interleukin-17, IL-17),白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6),白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10),转化生长因子- β_1 (transforming growth factor-beta 1, TGF- β_1)的变化。**方法:**70例轻中度活动期 UC 大肠湿热证患者随机分为观察组和对照组,各 35 例。观察组给予中药口服,配合中药灌肠。对照组给予美沙拉嗪肠溶片口服。两组疗程均为 3 个月。比较两组患者 Truelove 与 Witts 分度, Sutherland DAI 活动指数,中医证候改善情况,缓解率及外周血细胞因子 IL-17, IL-6, IL-10, TGF- β_1 水平,并监测用药安全性。**结果:**治疗后观察组排便血次数少于对照组($P < 0.05$),红细胞沉降率(ESR)及 C 反应蛋白(CRP)水平显著低于对照组($P < 0.01$),脉搏、体温及血红蛋白无差异。两组 Sutherland DAI 积分无差异,医师评估情况积分,观察组高于对照组($P < 0.05$),排便次数、血便及内镜黏膜表现均无差异。观察组较对照组能更有效改善 UC 导致的临床症状($P < 0.01$)。对照组缓解率 51.43% (18/35),观察组缓解率 74.29% (26/35),观察组优于对照组($P < 0.05$)。观察组 IL-17, IL-10 水平显著低于对照组($P < 0.01$), TGF- β_1 水平低于对照组($P < 0.05$), IL-6 水平无明显差异。观察组出现不良反应 2 例(恶心不适、肛周皮肤瘙痒),对照组出现不良反应 3 例(丙氨酸氨基转移酶升高至 $80 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ 以上)。**结论:**祛湿清肠方内服联合中药灌肠治疗轻中度活动期 UC 大肠湿热证有效、安全,而且对症状的改善优于美沙拉嗪。

[关键词] 溃疡性结肠炎; 白细胞介素; 美沙拉嗪; 转化生长因子- β_1

[中图分类号] R259; R287; R22; R24; R2-031 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)05-0149-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2018050149

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20171127.0932.036.html>

[网络出版时间] 2017-11-27 9:32

Clinical Observation of Qushi Qingchang Recipe Combined with Chinese Medicine for Treating Mild-to-moderate Ulcerative Colitis with Syndrome of Dampness-heat in Large Intestine

FENG Zhuo, HAN Chang-peng, LI Ying, WANG Zhen-yi, YANG Hao-jie*

(1. Yueyang Hospital of Integrative Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai University of
Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200437, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the clinical effects and safety of Qushi Qingchang recipe for treating mild-to-moderate ulcerative colitis with syndrome of dampness-heat in large intestine, and investigate the changes in expression levels of cytokines interleukin (IL) -17, IL-6, IL-10 and transforming growth factor-beta 1 (TGF- β_1) in peripheral blood. **Method:** The 70 patients with mild-to-moderate ulcerative colitis were assigned to experiment group (35 cases) and control group (35 cases) randomly. Patients in experiment group took Qushi Qingchang

[收稿日期] 20170814(020)

[基金项目] 国家自然科学基金青年基金项目(81403399, 81603633);上海市科委“科技创新行动计划”项目(16401971400)

[第一作者] 冯卓, 博士, 副主任医师, 从事中医外科肛肠方向研究, Tel: 021-65161782-6053, E-mail: fengzhuo1819@163.com

[通信作者] * 杨豪杰, 硕士, 医师, 从事中医外科肛肠方向研究, Tel: 021-65161782-6053, E-mail: tonyhaojie@163.com

recipe orally, combined with Chinese medicine by gavage administration. Those in control group took mesalazine enteric-coated tablet. The treatment course was 3 months in both groups. The Truelove and Witts score, sutherland disease activity index and the remission rate were compared between two groups. Meanwhile, expressions of cytokines IL-17, IL-6, IL-10 and TGF- β_1 in peripheral blood were compared and the medication safety was monitored. **Result:** By the end of the treatment, the frequency of hemafecia and mucosanguineous stools in experiment group was less than that in control group ($P < 0.05$); erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP) levels were significantly lower than those in control group ($P < 0.01$), but with no difference in body temperature, pulse, and hemoglobin. There was no difference between two groups in Sutherland DAI scores, and there were no differences in the number of defecation, bloody stool and endoscopic mucosal performance, but the score of physician evaluation index in experiment group was higher than that in control group ($P < 0.05$). The experiment group can improve the clinical symptoms more effectively than control group ($P < 0.01$). The remission rate was 51.43% (18/35) in control group, lower than 74.29% (26/35) in experiment group ($P < 0.05$). The levels of IL-17 and IL-10 in experiment group were significantly lower than those in control group ($P < 0.01$), and the level of TGF- β_1 was lower than that of the control group ($P < 0.05$), but there was no significant difference in the level of IL-6. Patients in experiment group had adverse reactions (nausea, perianal pruritus), and 3 patients in control group had adverse reactions (ALT increased to more than 80 U·L⁻¹). **Conclusion:** Qushi Qingchang recipe combined with herbal enema was effective and safe in treating mild-to-moderate ulcerative colitis with syndrome of dampness-heat in large intestine. Besides, its effect on improving the symptoms was better than that of mesalazine enteric-coated tablet.

[**Key words**] ulcerative colitis; interleukin (IL); mesalazine; transforming growth factor-beta 1 (TGF- β_1)

溃疡性结肠炎(UC)属于炎性肠病的一种,病程长达十几年甚至几十年,存在明显高于正常人群数倍的癌变率^[1-2]。UC好发于欧美等发达国家,在我国较少见。随着环境和生活方式的改变,近年来的流行病学调查显示国内的就诊人数呈上升趋势^[3-4]。UC发病机制尚未明确,Th17/Treg细胞关系失衡紊乱导致的肠黏膜炎症反应可能是UC发病重要的免疫机制之一^[5-7]。中医在UC的治疗中注重整体及辨证施治,具有一定优势^[8-10]。笔者在UC的治疗中按照疾病的不同时期,注重“扶正”和“祛邪”相结合,UC活动期从肠道湿热论治,确立“清热利湿”为核心的治疗原则,祛湿清肠方源于《伤寒论》葛根苓连汤加味,灌肠方为全国著名老中医柏连松教授

验方,两者联合使用,在临床取得了良好的疗效。本研究通过观察祛湿清肠方内服联合中药灌肠治疗轻、中度活动期UC的临床疗效及安全性,为中医药治疗UC提供科学证据,同时考察Th17/Treg相关炎症因子的变化,探讨其治疗UC的可能机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 70例均为2012年1月至2016年12月就诊于上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院的住院及门诊患者,采用中央随机系统(由上海中医药大学药物临床研究中心提供)申请随机分配入组,分为观察组和对照组,每组35例,无脱落,无剔除。两组治疗前一般资料(表1)比较差异无统计学意义。

表 1 两组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of general data between two groups

组别	性别(男/女)/例	年龄 ($\bar{x} \pm s$)/岁	病程 ($\bar{x} \pm s$)/月	病情程度 (轻度/中度)/例	病变范围(直肠/直乙结肠/左半结肠/广泛结肠/全结肠)/例
观察	26/9	42.43 ± 11.65	36.31 ± 24.76	8/27	10/17/3/3/2
对照	23/12	41.94 ± 13.25	37.37 ± 22.98	10/25	9/19/2/2/3

1.2 诊断标准 西医诊断标准参照《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012年·广州)》^[4],属活

动期轻、中度UC。严重度采用Truelove与Witts分度,活动性采用Sutherland DAI活动指数^[11]。中医

辨证标准参照《溃疡性结肠炎中医诊疗共识意见》^[12],属大肠湿热证,主证,腹痛,腹泻,便下黏液脓血;舌质红,苔黄腻。次证,肛门灼热;里急后重;身热,小便短赤;口干口苦,口臭;脉滑数。

1.3 纳入标准 符合UC西医诊断标准轻、中度活动期患者,及中医辨证属大肠湿热证;年龄18~65岁;2个月内未接受过其他治疗的患者;患者或其家属签署知情同意书;试验遵照赫尔辛基宣言,且方案获得上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院伦理委员会批准(批准号2011-020-01),并全过程跟踪。

1.4 排除标准 不符合纳入标准的患者;妊娠期或哺乳期妇女,过敏体质以及对本研究中涉及药物过敏者;合并有心血管、脑血管、肝、肾和造血系统等严重原发性疾病及精神病患者;法律规定的残疾患者;并发症如肠道局部狭窄、肠梗阻、肠穿孔、直肠息肉、中毒性结肠扩张、结直肠癌患者;未按研究规定用药,无法判定疗效或资料不全等影响疗效判断者。

1.5 治疗方法 观察组给予祛湿清肠方(由葛根30g,马齿苋30g,黄柏9g,黄芩9g,黄连9g,炙甘草6g组成)口服,每日1剂,煎2次,混合至200mL,分2次服用。配合清热利湿灌肠方(由虎杖20g,蒲公英20g,苦参10g,黄柏10g组成)灌肠,煎2次,浓缩至100mL,每晚睡前灌肠,每周3次。药品由上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院药剂科制备提供,经本院药剂科王凌主任药师鉴定,符合2015年版《中国药典》的相关要求。对照组给予美沙拉嗪肠溶片(莎尔福,德国Losan Pharma GmbH公司,国药准字H20100110,0.5g/片)口服,吞服勿咀嚼,每次0.5g,3次/d(早中晚餐后0.5h)。两组疗程均为3个月。

1.6 观察项目与检测方法

1.6.1 Truelove与Witts分度^[13] 轻度,脓血便次数<4次/d;脉搏<90次/min;体温<37.5℃;血红蛋白(Hb)>115g·L⁻¹;红细胞沉降率(ESR)<20mm·h⁻¹;C反应蛋白(CRP)正常(<10mg·L⁻¹);中度,脓血便次数=4或5/d;脉搏≤90次/min;体温≤37.8℃;Hb≥105g·L⁻¹;ESR≤30mm·h⁻¹;CRP≤30mg·L⁻¹;重度,脓血便次数≥6/d;脉搏>90次/min;体温>37.8℃;Hb<105g·L⁻¹;ESR>30mm·h⁻¹;CRP>30mg·L⁻¹。

1.6.2 Sutherland DAI活动指数^[13] ①排便次数,排便次数正常,记0分;比正常排便次数增加1~2次/d,记1分;比正常排便次数增加3~4次/d,记2分;比正常排便次数增加5次/d或以上,记3分。

②血便,未见出血,记0分;少量痕迹,记1分;明显,记2分;血便为主,记3分。③内镜黏膜表现,正常或无活动性病变,记0分;轻度病变(红斑、血管纹理减少、轻度易脆),记1分;中度病变(红斑明显、血管纹理缺乏、易脆、糜烂),记2分;重度病变(自发性出血、溃疡形成),记3分。④医师评估病情,正常,记0分;轻,记1分;中,记2分;重,记3分。总分≤2分为缓解期,总分≥3分为活动期。

1.6.3 中医证候改善情况 参照《中药新药临床研究指导原则》^[14]中的相关标准,治疗前后分别记录患者症状(腹泻、脓血便、腹痛、腹胀、肛门灼热、里急后重)进行评分。①腹泻,无,记0分;每日<4次,记3分;每日4~6次,记6分;每日>6次,记9分。②脓血便,无,记0分;少量脓血,记3分;脓血便为主,记6分;全部脓血便或便新鲜血,记9分。③腹痛,无,记0分;腹痛轻微、隐痛、偶发,记3分;腹痛或胀痛,每日发作数次,记6分;腹部剧痛或绞痛,反复发作,记9分。④腹胀,无,记0分;偶有、轻微腹胀,记2分;腹胀较重,反复出现,但能忍受,记4分;剧烈腹胀,持续出现,不能忍受,记6分。⑤肛门灼热,无,记0分;有,记1分。⑥里急后重,无,记0分;有,记1分。

1.6.4 缓解率 Sutherland DAI^[13]积分≤2分为缓解期。

1.6.5 实验室指标 ①Hb采用XT-4000i型希森美康血常规全自动分析仪进行检测;②ESR采用毛细管动态光学检测法,使用ALIFAX型全自动快速血沉分析仪检测;CRP采用乳胶增强散射免疫比浊法,使用国赛Aristo型全自动特定蛋白分析仪检测;③白细胞介素(IL)-17,IL-6,IL-10,转化生长因子-β₁(TGF-β₁)检测采用双抗体夹心法酶联免疫吸附试验,试剂盒购自上海源叶生物科技有限公司,批号E20120902A。以上指标均由上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院中心实验室完成。

1.6.6 安全性评价 观察并记录可能出现的不良反应,包括不良反应的临床表现、检测指标异常、严重程度及处理方法^[15]。主要包括胃肠道反应,精神性异常,皮肤异常及肝功能异常。

1.7 统计学方法 采用SPSS 22.0统计软件。计数资料用%表示,采用χ²检验。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,符合正态分布者,组间比较采用独立样本t检验,不符合正态分布者,组间比较采用两个独立样本的Wilcoxon秩和检验;差值符合正态分布者,组内比较采用配对t检验,差值不符合正态分布者,组内

比较采用两个相关样本的 Wilcoxon 秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后 Truelove, Witts 分度比较
与本组治疗前比较, 两组脓便血次数, ESR, CRP

水平均显著下降 ($P < 0.01$), 脉搏、体温及血红蛋白差异无统计学意义; 与对照组比较, 治疗后观察组脓便血次数明显减少 ($P < 0.05$), ESR 及 CRP 水平显著降低 ($P < 0.01$), 脉搏、体温及血红蛋白无明显差异。见表 2。

表 2 两组患者 Truelove, Witts 分度比较 ($\bar{x} \pm s, n = 35$)

Table 2 Comparison of Truelove, Witts' severity index between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 35$)

组别	时间	脓便血次数/次	脉搏/次/min	体温/°C	Hb/g·L ⁻¹	ESR/mm·h ⁻¹	CRP/mg·L ⁻¹
观察	治疗前	4.09 ± 0.95	72.14 ± 9.11	37.03 ± 0.37	115.97 ± 9.10	19.34 ± 6.28	17.12 ± 7.00
	治疗后	1.02 ± 1.07 ^{1,2)}	72.54 ± 7.93	37.03 ± 0.32	118.83 ± 7.70	8.63 ± 3.63 ^{1,3)}	9.23 ± 3.29 ^{1,3)}
对照	治疗前	4.09 ± 0.95	72.14 ± 9.11	37.03 ± 0.37	115.97 ± 9.10	19.34 ± 6.28	17.12 ± 7.00
	治疗后	1.74 ± 1.44 ¹⁾	71.51 ± 9.85	37.07 ± 0.35	116.80 ± 9.94	13.86 ± 0.87 ¹⁾	12.54 ± 3.57 ¹⁾

注: 与本组治疗前相比¹⁾ $P < 0.01$; 与对照组治疗后相比²⁾ $P < 0.05$, ³⁾ $P < 0.01$ (表 5 同)。

2.2 两组患者治疗前后 Sutherland DAI 活动指数比较
与本组治疗前比较, 治疗后两组各项指标均显著下降 ($P < 0.01$); 治疗后两组总积分差异无统

计学意义, 治疗后观察组医师评估情况积分高于对照组 ($P < 0.05$), 其余各指标积分差异均无明显差异。见表 3。

表 3 两组患者 Sutherland DAI 积分比较 ($\bar{x} \pm s, n = 35$)

Table 3 Comparison of sutherland disease activity index between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 35$)

组别	时间	排便次数	血便	内镜黏膜表现	医师评估情况	总分
观察	治疗前	2.31 ± 0.63	2.11 ± 0.68	1.60 ± 0.65	1.74 ± 0.44	7.77 ± 2.11
	治疗后	0.80 ± 0.72 ¹⁾	0.69 ± 0.63 ¹⁾	1.00 ± 0.49 ¹⁾	0.26 ± 0.44 ^{1,2)}	2.74 ± 1.74 ¹⁾
对照	治疗前	2.31 ± 0.63	2.08 ± 0.70	1.34 ± 0.73	1.69 ± 0.47	7.43 ± 2.27
	治疗后	1.11 ± 0.87 ¹⁾	0.94 ± 0.64 ¹⁾	1.11 ± 0.63 ¹⁾	0.63 ± 0.69 ¹⁾	3.8 ± 2.39 ¹⁾

注: 与本组治疗前相比¹⁾ $P < 0.01$; 与对照组治疗后相比²⁾ $P < 0.05$ 。

2.3 两组患者治疗前后中医证候积分比较
与本组治疗前比较, 两组治疗后各项指标均显著下降 ($P < 0.01$); 治疗后观察组腹痛积分、腹胀不适积分、总积分显著低于对照组 ($P < 0.01$), 观察组治疗

后缓解腹泻、脓血便, 改善肛门灼热及里急后重症状与对照组比较无明显差异。表明中药治疗能更有效改善 UC 导致的临床症状。见表 4。

2.4 两组患者缓解率比较 对照组进入缓解期

表 4 两组患者中医证候积分比较 ($\bar{x} \pm s, n = 35$)

Table 4 Comparison of traditional Chinese medicine syndrome scores between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 35$)

组别	时间	腹泻	脓血便	腹痛	腹胀	肛门灼热	里急后重	总分
观察	治疗前	6.85 ± 1.87	5.91 ± 2.12	4.54 ± 1.52	2.97 ± 1.01	0.77 ± 0.42	0.71 ± 0.46	21.77 ± 5.76
	治疗后	2.40 ± 2.16 ¹⁾	2.06 ± 1.89 ¹⁾	1.64 ± 1.83 ^{1,2)}	1.26 ± 1.29 ^{1,2)}	0.26 ± 0.44 ¹⁾	0.29 ± 0.46 ¹⁾	7.89 ± 5.44 ^{1,2)}
对照	治疗前	6.94 ± 1.89	6.00 ± 1.93	4.11 ± 1.47	2.85 ± 1.00	0.69 ± 0.47	0.66 ± 0.48	21.26 ± 5.56
	治疗后	3.51 ± 2.67 ¹⁾	3.00 ± 2.18 ¹⁾	2.91 ± 1.54 ¹⁾	2.17 ± 1.22 ¹⁾	0.42 ± 0.50 ¹⁾	0.45 ± 0.50 ¹⁾	12.49 ± 6.40 ¹⁾

注: 与本组治疗前相比¹⁾ $P < 0.01$; 与对照组治疗后相比²⁾ $P < 0.01$ 。

患者 18 例, 缓解率 51.43% (18/35); 观察组进入缓解期患者 26 例, 缓解率 74.29% (26/35)。观察组缓解率高于对照组 ($P < 0.05$)。

2.5 两组患者治疗前后 IL-17, IL-6, IL-10, TGF- β_1 水

平比较 与本组治疗前相比, 两组治疗后各项指标均显著下降 ($P < 0.01$); 治疗后观察组 IL-17, IL-10 水平显著低于对照组 ($P < 0.01$), TGF- β_1 水平低于对照组 ($P < 0.05$), IL-6 水平无明显差异。见表 5。

表 5 两组患者 IL-17, IL-6, IL-10, TGF-β₁ 水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 35$)

Table 5 Comparison of IL-17, IL-6, IL-10 and TGF-β₁ levels between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 35$)

ng · L⁻¹

组别	时间	IL-17	IL-6	IL-10	TGF-β ₁
观察	治疗前	14.59 ± 2.81	12.45 ± 2.64	23.31 ± 5.28	165.46 ± 49.69
	治疗后	11.82 ± 1.43 ^{1,3)}	8.84 ± 2.42 ¹⁾	13.22 ± 2.32 ^{1,3)}	121.48 ± 29.99 ^{1,2)}
对照	治疗前	15.10 ± 2.67	13.16 ± 2.76	21.58 ± 7.39	171.59 ± 39.63
	治疗后	13.02 ± 1.24 ¹⁾	9.72 ± 1.16 ¹⁾	16.72 ± 3.28 ¹⁾	138.68 ± 26.12 ¹⁾

2.6 安全性评价 治疗组出现不良反应 2 例, 不良反应发生率 5.71% (2/35), 1 例患者口服中药后出现恶心不适, 1 例患者中药灌肠后出现肛周皮肤瘙痒。对照组出现不良反应 3 例, 不良反应发生率 8.57% (3/35), 均为肝功能异常 (丙氨酸氨基转移酶升高至 80 U · L⁻¹ 以上)。两组不良反应发生率无明显差异。

3 讨论

美沙拉嗪是治疗 UC 的一线用药^[11], 但因本病临床病理机制复杂, 病程较长, 单纯采用西医治疗易出现耐药性, 且复发率高。中药可有效缓解 UC 病情, 改善临床不适症状, 提高生活质量, 维持缓解期, 降低复发率^[12]。目前相关临床研究较多, 但疗效报道参差不齐, 且较多文献方法学质量均较低, 研究结论有一定局限性, 且大多中医辨病辨证标准模糊, 结果不能令人十分信服^[16-17]。本研究以 UC 的病机演变规律为基础, 针对患者 UC 活动期临床症状特点, 辨证施治体现了中医药治疗 UC 的规律和特点^[18]。同时采用了较为严谨的方法学设计, 对 Truelove 与 Witts 分度, DAI 活动指数, 中医证候积分的每 1 项内容进行了详细分析, 旨在对其临床疗效做出科学的评估, 以期为临床决策提供循证医学证据。

本研究在治疗过程中采用中药内服联合灌肠, 其中内服中药源于《伤寒论》葛根芩连汤加味。方中葛根升脾胃清阳而止泻, 马齿苋味甘酸, 性寒, 归肝、脾、大肠经, 有清热解毒, 凉血止痢之功, 两者重用为君; 黄芩、黄连味苦、性寒, 功效清热燥湿, 泻火解毒, 善清上、中焦湿热, 与黄柏配伍使用, 同荡胃肠道湿热之邪, 加强清热泻火之功, 共为臣药。甘草甘缓和中, 调和诸药, 为使药。诸药合用, 身热下利得愈。灌肠方则为全国著名老中医柏连松教授验方, 具有降低黏膜血管通透性, 抑制肠道炎症的作用。方中重用蒲公英为君药, 其味甘平, 既能泻火, 又不损土, 为全方点睛之笔; 苦参、黄柏、虎杖均为苦、寒之品, 具清热燥湿之功效, 常用于治疗湿热泻痢。

研究结果显示, 清热利湿中药内服联合灌肠能

减少脓血便次数, 改善患者腹痛及腹胀不适症状, 有效缓解 UC 病情。然而根据 Truelove 与 Witts 分度与中医证候积分的不同评价标准, 减少脓血便一项, 两者结果并不一致。清热利湿法治疗后组间比较, 治疗组脓血便次数少于对照组, 但若通过症状积分形式进行比较, 则两组无明显差异。这一结果提示在临床试验研究中, 与积分等间接指标相比, 能直接反映患者症状、体征的评价指标, 能更科学、正确的体现治疗效果。目前在大多中医药临床研究中, 由于缺乏统一的评价标准, 研究者常通过自拟中医证候积分这一方法对疗效进行比较, 此疗效评价指标多受患者的主观因素及个人感受影响, 可能会造成夸大或低估疗效。因此未来临床研究尽量采用统一、标准化的疗效标准, 有利于中医药的深入研究。

肠道黏膜异常免疫应答是 UC 发病过程中的关键, T 淋巴细胞作为免疫调节的中心环节, 对 UC 的发病起着非常重要的作用^[19]。当前关于 UC 免疫机制的研究较为深入。已有研究证明 CD4⁺ T 细胞亚群 Th17/Treg 细胞之间的免疫失衡可能是其发病最为直接重要的因素^[5]。

Th17 和 Treg 细胞在分化调节上关系非常密切。Treg 细胞具有抗炎和维持免疫耐受功能, 而 Th17 细胞的功能与之相反。二者在功能和分化过程相互对抗, 机体处于正常状态下两者保持平衡, 但机体发生功能异常时常表现出 Th17/Treg 失衡, 引起一系列炎症反应, 损伤机体^[20-22]。

研究结果提示治疗组 UC 患者 ESR 及 CRP 水平低于对照组, 说明清热利湿中药内服联合灌肠能有效抑制 UC 导致的肠黏膜炎症。进一步检测 UC 患者外周血, 发现其能降低 IL-17, IL-6, IL-10, TGF-β₁ 水平。初始 CD4⁺ T 细胞接受抗原刺激后, 在 TGF-β 和 IL-6 的共同诱导下分化为 Th17, 分泌 IL-6, IL-17, 参与炎症反应和自身免疫性疾病^[23], IL-10 则具有很强免疫抑制及免疫调控作用。因此清热利湿中药可能通过抑制 Th17 细胞的分化进而抑制肠黏膜炎症, 达到治疗 UC 的目的。

[参考文献]

- [1] Cheddani H, Dauchet L, Fumery M, et al. Cancer in elderly onset inflammatory bowel disease: a population-based study[J]. *Am J Gastroenterol*, 2016, 111(10): 1428-1436.
- [2] Caini S, Bagnoli S, Palli D, et al. Total and cancer mortality in a cohort of ulcerative colitis and Crohn's disease patients: the florence inflammatory bowel disease study, 1978-2010 [J]. *Dig Liver Dis*, 2016, 48(10): 1162-1167.
- [3] WANG Y, QIN O. Ulcerative colitis in China: retrospective analysis of 3100 hospitalized patients[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2007, 22(9): 1450-1455.
- [4] 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(2012年·广州)[J]. *中华内科杂志*, 2012, 51(10): 763-781.
- [5] Fuss I J, Neurath M, Boirivant M, et al. Disparate CD4⁺ lamina propria (LP) lymphokine secretion profiles in inflammatory bowel disease: Crohn's disease LP cells manifest increased secretion of IFN- γ , whereas ulcerative colitis LP cells manifest increased secretion of IL-5[J]. *J Immunology*, 1996, 157(3): 1261-1270.
- [6] Caprioli F, Pallone F, Monteleone G. Th17 immune response in IBD: a new pathogenic mechanism [J]. *J Crohns Colitis*, 2008, 2(4): 291-295.
- [7] Symons A, Budelsky A L, Towne J E. Are Th17 cells in the gut pathogenic or protective? [J]. *Mucosal Immunol*, 2012, 5(1): 4-6.
- [8] 吴闯,王芳,王振宜. 从瘀虚论治溃疡性结肠炎[J]. *山东中医杂志*, 2012(10): 731-732.
- [9] 吴闯,王振宜,张海岩,等. 扶正祛瘀法治疗溃疡性结肠炎研究[J]. *长春中医药大学学报*, 2012, 28(3): 441-443.
- [10] 吴闯,夏宇虹,王芳,等. 溃结II号方治疗溃疡性结肠炎33例[J]. *中国中西医结合外科杂志*, 2014(4): 404-406.
- [11] 王俊珊,刘占举. 炎症性肠病的诊断和药物治疗相关指南解读[J]. *世界临床药物*, 2015(12): 809-813.
- [12] 中华中医药学会脾胃病分会. 溃疡性结肠炎中医诊疗共识意见[J]. *中华中医药杂志*, 2010, 25(6): 891-895.
- [13] Truelove S C, Witts L J. Cortisone and corticotrophin in ulcerative colitis [J]. *Br Med J*, 1959, 1(5119): 387-394.
- [14] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2002: 129-134.
- [15] 贺海辉,沈洪,郑凯,等. 清肠化湿方治疗溃疡性结肠炎活动期湿热内蕴证的疗效观察[J]. *中国中西医结合杂志*, 2012, 32(12): 1598-1601.
- [16] 熊俊,董文军,宋俊生,等. 乌梅丸及其加减方治疗溃疡性结肠炎临床随机对照试验的系统评价[J]. *吉林中医药*, 2008, 28(4): 296-299.
- [17] 朱向刚,周滔,陈谿. 中药保留灌肠治疗溃疡性结肠炎疗效的系统评价[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2012, 25(1): 1016-1019.
- [18] 周滔,张声生,崔超,等. 中药分期二步法治疗溃疡性结肠炎的临床研究[J]. *中国中西医结合杂志*, 2012, 32(2): 172-175.
- [19] Xavier R J, Podolsky D K, Xavier R J, et al. Unraveling the pathogenesis of inflammatory bowel disease [J]. *Nature*, 2007, 448(7152): 427-434.
- [20] Afzali B, Lombardi G, Lechler R I, et al. The role of T helper 17 (Th17) and regulatory T cells (Treg) in human organ transplantation and autoimmune disease [J]. *Clin Exp Immunol*, 2007, 148(1): 32-46.
- [21] Bettelli E, Carrier Y, GAO W, et al. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector Th17 and regulatory T cells [J]. *Nature*, 2006, 441(7090): 235-238.
- [22] Monteleone G, Pallone F, Macdonald T T. Interleukin-21: a critical regulator of the balance between effector and regulatory T-cell responses [J]. *Trends Immunol*, 2008, 29(6): 290-294.
- [23] 王伟伟,沈茜. Th17细胞和Treg细胞在人类常见疾病中的表达及相互关系[J]. *中国免疫学杂志*, 2010, 26(3): 284-288.

[责任编辑 张丰丰]