

芪仙汤对溃疡性结肠炎患者血清 TNF- α , IL-8 的影响及疗效观察

陈爱民¹, 刘永芬^{2*}, 熊雯雯³, 江一平⁴, 洪滔⁵

(1. 江西中医学院基础医学院方剂教研室, 南昌 330004; 2. 江西中医学院临床技能中心, 南昌 330004;
3. 江西中医学院医务所, 南昌 330004; 4. 江西中医学院附属医院消化内科, 南昌 330006;
5. 江西中医学院高职学院实验科, 南昌 330004)

[摘要] 目的: 观察芪仙汤治疗溃疡性结肠炎的效果及探讨芪仙汤对溃疡性结肠炎患者的细胞因子的影响。方法: 将 50 例溃疡性结肠炎患者随机分成治疗组、对照组。分别予芪仙汤煎剂口服灌肠、柳氮磺胺吡啶片口服, 结合地塞米松灌肠治疗。观察临床疗效, 并检测治疗前后及 25 例健康志愿者的血清肿瘤坏死因子(TNF- α), 白细胞介素-8(IL-8)的含量。结果: 治疗组疗效明显优于西药对照组($P < 0.05$), 治疗组更能显著降低溃疡性结肠炎患者血清 TNF- α , IL-8 水平。结论: 芪仙汤治疗溃疡性结肠炎疗效显著, 可能通过调节溃疡性结肠炎患者细胞因子而达到治疗作用。

[关键词] 芪仙汤; 溃疡性结肠炎; 肿瘤坏死因子; 白细胞介素-8

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)08-0255-03

Influence and Therapeutic Effect of Qixian Tang on TNF- α and IL-8 in Patients with Ulcerative Colitis

CHEN Ai-min¹, LIU Yong-fen^{2*}, XONG Wen-wen³, JIANG Yi-ping⁴, HONG Tao⁵
(Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effects of Qixiantang on TNF- α and IL-8 in patients with ulcerative colitis (UC). **Method:** Fifty patients with UC were divided into therapy group (25 patients treated with Qixiantang) and control group (25 patients treated with sulfasalazine and dexamethasone). TNF- α and IL-8 in serum were detected by ELISA for all patients before and after treatment, and compared with 25 healthy volunteers. **Result:** Creative effects in therapy group was obviously better than that in control group, the difference was significance ($P < 0.05$). After treatment, compared with control group, therapy group had the lower plasma levels of TNF- α and IL-8 ($P < 0.05$). **Conclusion:** Qixiantang is effective for patients with UC. The down regulation of the expressions of TNF- α and IL-8 in serum may be one of the therapeutic mechanism.

[Key words] Qixiantang; ulcerative colitis; TNF- α ; IL-8

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种主

要累及结肠和直肠的慢性特发性炎症反应, 属于炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的一种。此病病程长, 病情复杂, 迁延难愈。其病因和发病机制尚不十分明确, 研究认为可能与一系列的易感基因、环境因素及免疫系统异常的相互作用有关^[1]。但细胞因子在发病、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。在促炎因子中具有代表性的是

[收稿日期] 20101210(007)

[第一作者] 陈爱民, 硕士研究生, 主治医师, 讲师, 从事中医方剂配伍规律的研究, Tel: 13576019546, E-mail: cam21cn@163.com

[通讯作者] * 刘永芬, 硕士研究生, 主治医师, 讲师, 从事中医消化内科疾病的临床及研究工作, Tel: 13767114527, E-mail: lyfcam@126.com

白细胞介素(IL)-1, IL-6, 肿瘤坏死因子(TNF- α)等, 抗炎因子中具有代表性的是 IL-4, IL-10 等。目前对 UC 尚无满意的治疗手段, 西医治疗仍以氨基水杨酸制剂、糖皮质激素、免疫抑制剂为主, 但效果不很理想, 且副作用较多。而中医药具有毒副作用小, 远期疗效好等优势。芪仙汤是名中医朱良春教授的经验方, 具有健脾益气, 温阳涩肠, 止泻止痛, 兼活血之功。2007 年起作者观察了芪仙汤对 UC 患者的治疗作用及对血清 TNF- α , IL-8 的影响。

1 资料与方法

1.1 病例选择 2007 年 3 月至 2010 年 3 月在江西中医学院附属医院消化科住院的活动期 UC 患者 50 例, 随机分为 2 组。其中治疗组 25 例, 男 14 例, 女 11 例; 年龄为 23 ~ 58 岁, 平均 (36.25 ± 6.6) 岁; 病程 6 周 ~ 12 年, 平均 (5.35 ± 2.43) 年; 全部病例均经本院电子结肠镜检查诊断, 病理组织学确诊为溃疡性结肠炎, 其中左半结肠病变 11 例, 直乙状结肠病变 12 例, 溃疡伴出血 2 例。病情轻度 11 例, 中度 12 例, 重度 2 例。对照组 25 例, 男 13 例, 女 12 例; 年龄 27 ~ 69 岁, 平均 (38.63 ± 7.4) 岁; 病程 7 周 ~ 13 年, 平均 (5.76 ± 2.81) 年; 其中左半结肠病变 10 例, 直乙结肠病变 14 例, 溃疡伴出血 1 例。病情轻度 11 例, 中度 13 例, 重度 1 例。两组资料比较, 两组间性别、年龄、病程、病情程度比较无显著差异, 具有可比性。另选 25 例健康体检者为健康对照组, 其中男 11 例, 女 14 例, 年龄 20 ~ 59 岁, 平均 (35.63 ± 6.4) 岁。

1.2 诊断标准 参照 2000 年全国炎症性肠病学术研讨会《对炎症性肠病诊断治疗规范的建议》制定^[2]。

1.3 纳入标准 入选前 1 周内均行肠镜检查, 符合溃疡性结肠炎诊断标准。轻、中程度符合 Edwards 和 Fruelove 综合分类标准。

1.4 排除标准 入院做相关检查, 排除有严重的脓血便、活动性胃、十二指肠溃疡患者、消化道肿瘤患者、消化道切除手术患者、有严重心、肝、肾等重要脏器和血液、内分泌系统疾病患者、孕妇、哺乳期妇女、有水杨酸类药物过敏或过敏体质患者、需加用类固醇激素治疗者、精神病患者、不能完成疗程、治疗期间不遵医嘱用药者。另外, 暴发型并发中毒性巨结肠患者因需手术治疗予排除。

1.5 治疗方法

1.5.1 治疗组 治疗组给予芪仙汤, 方药组成为: 黄芪 30 g、仙鹤草 30 g、白术 15 g、五倍子 15 g、细辛 3 g、乌梅 15 g。每日 2 剂, 其中 1 剂水煎分 2 次温服, 另 1 剂煎汁浓缩至 100 mL, 于每晚睡前保留灌肠, 药液 38 ℃ 左右为宜, 采取左侧卧位灌入, 然后取膝胸位 15 min, 再平卧, 保留 4 h 以上。

1.5.2 对照组 对照组给予柳氮磺胺吡啶口服 (1.0 g 每天 4 次)。另每晚予生理盐水 100 mL (38 ℃), 加入地塞米松 5 mg 保留灌肠, 方法同治疗组。两组均于治疗前及治疗 4 周后复查肠镜以评价疗效。健康对照组不予用药及肠镜检查。

1.6 观察指标及检测方法 治疗组及对照组治疗前后各空腹抽静脉血 5 mL, 离心分离血清, 置 -20 ℃ 冰箱保存待检。使用 TNF- α 检测试剂盒、IL-8 检测试剂盒, 检测试剂盒采用深圳晶美生物工程有限公司提供的美国 GBI 公司产品。采用夹心酶联免疫吸附法 (ELISA 法), 严格按试剂盒说明书进行操作, 同期测定 25 例成人健康体检者血清 TNF- α , IL-8 值作为正常对照。

1.7 疗效评价 根据溃疡性结肠炎疗效标准^[2]。完全缓解: 临床症状消失, 结肠镜检查黏膜大致正常; 有效: 临床症状基本消失, 结肠镜复查黏膜轻度炎症或假息肉形成; 无效: 经治疗后临床症状、内镜及病理检查无改善。

1.8 统计学方法 采用 SPSS 15.0 统计软件, 计量指标以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 符合正态分布者用 t 检验, 不符合正态分布用秩和检验。计数指标的比较用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法检验, $P < 0.05$ 为有显著性统计学意义。

2 结果

2.1 研究效果分析 在本次研究所观察的 50 例患者, 1 例患者因柳氮磺胺吡啶过敏脱落研究, 2 例失去联系 (对照组及治疗组各 1 例)。故总失访数为 3 例。

2.2 疗效结果 2 组疗效比较见表 1。

表 1 2 组治疗效果比较

组别	<i>n</i>	无效 /例	有效 /例	完全缓解 /例	有效率 /%
治疗	24	1	9	14	95.8 ¹⁾
对照	23	3	12	8	87.0

注: 与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.3 血清 TNF- α , IL-8 的含量变化 治疗前, 2 组患

者的血清 TNF- α , IL-8 水平明显高于健康组 ($P < 0.01$), 2 组间这些指标的差异则无统计学意义。治疗后, 2 组患者血清 TNF- α , IL-8 水平明显下降, 与治疗前比较, 2 组均有显著性差异 ($P < 0.01$); 与对照组比较, 治疗后治疗组 TNF- α , IL-8 含量水平的下降更有显著性差异 ($P < 0.05$) (表 2)。

表 2 2 组患者血清 TNF- α , IL-8 治疗前后含量的变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	TNF- α /ng·L ⁻¹	IL-8/ng·L ⁻¹
治疗	24	治疗前	169.35 $\pm$ 20.56 ¹⁾	102.87 $\pm$ 10.34 ¹⁾
		治疗后	65.43 $\pm$ 9.53 ^{2,3)}	53.12 $\pm$ 5.45 ^{2,3)}
对照	23	治疗前	171.54 $\pm$ 21.20 ¹⁾	110.13 $\pm$ 13.34 ¹⁾
		治疗后	85.98 $\pm$ 12.42 ^{1,2)}	68.93 $\pm$ 9.84 ^{1,2)}
健康	25		69.35 $\pm$ 10.56	52.35 $\pm$ 4.36

注: 与健康组比较¹⁾ $P < 0.01$; 与同组治疗前比较²⁾ $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较³⁾ $P < 0.05$ 。

3 讨论

现代医学认为, 溃疡性结肠炎是一种非特异性炎症性肠病, 免疫系统调节异常可能是溃疡性结肠炎发病的重要环节, 主要表现为不能下调免疫激活所致的促炎细胞因子增高^[3-4]。研究显示溃疡性结肠炎患者结肠活检组织和血清 TNF- α , IL-8 水平升高, 其水平与患者疾病严重程度、累及范围及是否复发相关。

中医认为, 溃疡性结肠炎属“泄泻”“肠癖”等范畴, 其病因病机多为饮食不节、情志内伤、外感邪毒、劳倦过度等因素都损伤脾胃, 导致泄泻, 久病及肾, 脾肾阳虚, 中气不运, 水湿停留; 气虚及寒凝则血运无力致瘀血阻滞, 或湿热蕴结损伤血络。病性属本虚标实, 脾虚为发病之本, 湿盛为发病之标, 血瘀为局部病理变化。

芪仙汤是名老中医朱良春用于治疗溃疡性结肠炎的经验方。方中重用黄芪, 味甘微温, 入脾肺经, 补气健脾, 为君药, 且黄芪有升阳之用, 用其可防止久泻导致中气下陷; 配伍白术补气健脾燥湿为臣, 与黄芪合用, 以增强其补气健脾祛湿之功, 此为治其本。仙鹤草, 既能收涩止泻, 活血止血, 又能消积止痢, 补虚健脾, 以助黄芪健脾之功, 标本兼治, 是为臣药; 乌梅和五倍子酸涩, 涩肠止泻; 细辛辛温, 温脾助运, 散寒止痛, 共为佐治之药。诸药合用, 共奏补气

健脾, 温阳涩肠, 止泻止痛, 兼以活血之功。药理研究认为, 健脾益气的中药能提高淋巴细胞转化率及 NK 细胞活性, 抑制细胞因子的释放^[5], 从多个方面调节机体的体液免疫及细胞免疫功能, 促进炎症消退, 使病情趋于好转。芪仙汤中黄芪、白术健脾益气, 提高免疫功能; 仙鹤草活血止血, 现代药理研究表明其粗浸膏有增加血小板, 促进血液凝固的作用, 改善肠黏膜的微循环, 具有抑菌抑制炎症反应作用; 现代药理研究表明乌梅具有抗菌作用, 五倍子有很强的抑制人类免疫缺陷病毒 (HIV-Rt) 活性, 还具有清除自由基和抗氧化作用, 可以在局部产生蛋白膜, 保护肠黏膜不受刺激, 减少肠壁充血、水肿, 促进溃疡愈合, 并有杀菌止血的功效。细辛具有镇痛、退热、抗炎、抑菌等作用。

本文结果显示芪仙汤对溃疡性结肠炎患者有显著的疗效, 其总疗效比西药柳氮磺胺吡啶效果为佳。对溃疡性结肠炎患者炎症细胞因子的影响方面, 经治疗后两组 TNF- α , IL-8 含量明显下降, 说明两组均有调节免疫的作用, 但与对照组比较, 以治疗组下降更为明显, 与对照组比较, 有显著性差异 ($P < 0.05$), 提示芪仙汤可能通过调节溃疡性结肠炎患者的血清细胞因子而达到治疗作用, 具体的调节信号通路有待进一步研究。

【参考文献】

- [1] Hanauer S B. Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathogenesis and therapeutic opportunities [J]. Inflamm Bowel Dis, 2006, 12(S1): 3.
- [2] 中华医学会消化病学分会. 对炎症性肠病诊断治疗规范的建议[J]. 中华内科杂志, 2001, 40(2): 138.
- [3] Lakatos L. Immunology of inflammatory bowel disease[J]. Acta Physiol Hung, 2000, 87(4): 355.
- [4] Blumberg R S, Strober W. Prospects for research in inflammatory bowel disease [J]. JAMA, 2001, 285(5): 643.
- [5] 王晓娣, 白如雪. 溃疡性结肠炎患者肠粘膜固有层淋巴细胞表达 IL-6 的研究[J]. 中日友好医院学报, 2001, 15(4): 204.

[责任编辑 邹晓翠]