

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2020.05.34

❖ 论著 ❖

溃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

马明¹, 李峰²

(安庆市第一人民医院, 1. 物流中心科; 2. 消化内科, 安徽 安庆 246004)

【摘要】目的: 探讨溃结灌肠液辅助治疗溃疡性结肠炎(UC)的疗效及对 Th1/Th2 免疫平衡和肠道菌群的影响。**方法:** 78 例 UC 患者, 采用随机数表法分为对照组和观察组, 每组各 39 例。对照组患者接受临床 UC 常规治疗, 观察组患者在常规治疗的基础上加用溃结灌肠液直肠滴入。检测血清 Th1/Th2 细胞因子、粪便肠道菌群。**结果:** 治疗后, 两组患者疗效分级比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 总有效率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。观察组患者的前下腹部胀痛、大便次数、大便黏液脓血便、肛门坠胀感积分值低于对照组($P < 0.05$)。观察组患者血清中 IFN- γ 的水平及 IFN- γ /IL-4 比值低于对照组, IL-4 水平高于对照组($P < 0.05$)。观察组患者粪便组织中双歧杆菌、乳酸杆菌、真杆菌的计数值高于对照组, 肠杆菌、肠球菌的计数值低于对照组($P < 0.05$)。治疗期间, 两组患者均未出现明显不良反应。**结论:** 溃结灌肠液辅助治疗 UC 能够调节 Th1/Th2 免疫平衡和肠道菌群稳态, 但是否能提升整体疗效仍待进一步观察。

【关键词】 溃疡性结肠炎; 溃结灌肠液; Th1/Th2; 肠道菌群

【中图分类号】 R574.62 **【文献标志码】** A

Therapeutic effect of Kuijie bowel fluid assisted by ulcerative colitis and its effect on Th1/Th2 immune balance and intestinal flora

MA Ming¹, LI Feng²

(1. Department of Logistics Center; 2. Department of Gastroenterology, the First People's Hospital, Anqing 246004, Anhui, China)

【Abstract】Objective: To investigate the therapeutic effect of Kuijie bowel fluid assisted by ulcerative colitis (UC) and its effect on Th1/Th2 immune balance and intestinal flora. **Methods:** 78 cases of UC patients were divided into control group and observation group according to random number table method, 39 cases in each group. Patients in the control group underwent routine clinical UC treatment, patients in the observation group received routine treatment combined with Kuijie bowel fluid. The serum Th1/Th2 cytokines and fecal intestinal flora were detected. **Results:** After treatment, there was statistically significant difference in the grade of efficacy between the two groups ($P < 0.05$). There was no significant difference in total effective rate between two groups ($P > 0.05$). In the observation group, the scores of anterior and lower abdominal distension, stool frequency, stool mucus, pus and blood stool, anus drop and distension were lower than those of the control group ($P < 0.05$). The serum IFN- γ level and the ratio of IFN- γ /IL-4 in observation group were lower than those in control group, IL-4 level was higher than that in control group ($P < 0.05$). The counts of bifidobacteria, lactobacillus and eubacillus in fecal tissues of observation group were higher than those of control group, enterobacteria and enterococcus were lower than those of control group ($P < 0.05$). During the treatment period, no significant adverse reactions occurred in either group. **Conclusion:** Adjuvant therapy of Kuijie bowel fluid can regulate Th1/Th2 immune balance and intestinal flora homeostasis, however, whether it can improve the overall effect remains to be further observed.

【Key words】 Ulcerative colitis; Kuijie bowel fluid; Th1/Th2; Intestinal flora

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是累及结肠的慢性非特异性炎症性疾病,病变位于大肠黏膜及黏膜下层,其病程漫长且易反复发作^[1-2]。UC以腹泻、腹痛、里急后重等为主要表现,也可伴有关节炎、肝功能障碍,影响患者的日常生活。目前,临床上治疗 UC 的常规手段包括全身支持治疗、柳氮

磺胺吡啶水杨酸制剂、皮质类固醇等,但患者病情变化程度差异较大,因此迫切需要寻找新的治疗手段。中医认为 UC 发病与感受外邪、饮食所伤、病后体虚相关。溃结灌肠液是由著名老中医丁泽明教授由临床经验得出的临床验方,已经被证实可改善溃疡性结肠炎模型大鼠的黏膜组织损伤^[3]。基于此,本研

究将溃结灌肠液用于 UC 患者的辅助治疗,分析溃结灌肠液辅助治疗 UC 的疗效及对 Th1/Th2 免疫平衡和肠道菌群的影响。

1 资料与方法

1.1 纳入、排除及病例脱落标准

纳入标准:(1)符合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(2012年·广州)》中对 UC 的诊断标准^[4]。(2)合并肠道恶性肿瘤性疾病;(3)年龄 18~79 岁;(4)本人签署知情同意书。排除标准:(1)合并肠道恶性肿瘤性疾病;(2)合并系统性红斑狼疮、强直性脊柱炎等自身免疫性疾病;(3)合并肺炎等全身活动性感染;(4)入院前自主治疗或者他院治疗史;(5)妊娠或者哺乳期女性。排除标准:(1)未遵医嘱服药;(2)治疗中途离组、导致疗程中断;(3)治疗过程中突发急诊、需进行其他治疗;(4)不配合相关检查、临床数据收集不完整。

1.2 一般资料

2018 年 1 月至 2019 年 1 月本院首诊的 UC 患者 78 例均符合上述纳入、排除标准并作为研究对象,经随机数字表法分为对照组和观察组,每组各 39 例。研究期间无病例脱落。本研究获医院伦理委员会审核批准。两组患者的基础资料分布情况见表 1。

表 1 两组患者的基础资料分布情况比较

资料	对照组(n=39)	观察组(n=39)	χ^2/t 值	P 值
性别(男/女)	21/18	20/19	0.051	0.821
年龄(岁)	34.84±5.81	34.60±6.23	0.176	0.430
体重(kg)	56.38±9.23	56.20±8.75	0.088	0.465
肠道不适病程(月)	4.38±0.76	4.41±0.68	0.184	0.427
病情严重程度(轻/中/重)	11/20/8	13/19/7	0.259	0.879

1.3 治疗方法

对照组患者接受临床 UC 常规治疗,包括卧床休息,柳氮磺吡啶结肠肠胶囊(广东强基药业有限公司,批号:20180611)口服,1g/次,4次/d。观察组患者在对照组治疗基础上同时接受溃结灌肠液直肠滴入治疗,具体如下:苦参、金银花各 30 g,北败酱草、醋延胡索、生地榆各 15 g,煎煮后取药 200 mL,直肠滴入治疗 1 次/d。首先将药物加温至 35~40℃,输注于一次性灌肠袋中并将其悬吊,连接一次性输液导管、剪掉过滤器及注射针头、排空导管中的空气,涂抹适量润滑剂后插入患者肛门(插入深度以距肛门 10~15 cm 为宜),患者取左侧卧位并适当抬高臀部(必要时以枕头垫高臀部),控制药液低

速在 40~60 滴/min。上述治疗 1 次/d,以 7 d 为 1 疗程,持续治疗 2 疗程后评估疗效。

1.4 疗效评定及症状评分

参照《对我国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见》^[5]自拟疗效分级标准。治愈:患者临床症状完全消除,结肠镜下见肠黏膜病变消失,粪便常规检查结果在正常范围内;显效:患者临床症状基本消失,结肠镜下可见肠黏膜炎症反应明显减轻,粪便常规结果基本正常;有效:患者临床症状较治疗前减轻,结肠镜下肠黏膜炎症反应较治疗前减轻、病变范围较治疗前缩小,粪便常规提示红细胞、白细胞计数值下降但仍偏高;无效:临床症状、结肠镜下所见及粪便常规结果均无好转甚至加重。总有效率 = [(治愈例数 + 显效例数 + 有效例数)/总例数] × 100%。对 UC 的主要症状进行评分,包括下腹部胀痛:无(0 分)、偶发隐痛(1 分)、每日数次发作但可忍受(2 分)、反复发作且剧痛难忍(3 分);大便次数:1~2 次/d(0 分)、3 次/d(1 分)、4~5 次/d(2 分)、≥6 次/d(3 分);大便黏液脓血便:无(0 分)、少量黏液、夹杂血丝(1 分)、中等黏液及血量(2 分)、以黏液血便为主(3 分);肛门坠胀感:无(0 分)、偶感(1 分)、排便时伴有(2 分)、持续坠胀难忍(3 分)。

1.5 Th1/Th2 相关细胞因子水平检测

治疗前后分别留取两组患者的外周静脉血标本 3~5 mL 并分离血清,采用酶联免疫吸附法检测其中 Th1 细胞相关因子干扰素- γ (IFN- γ)、Th2 细胞相关因子白细胞介素-4(IL-4)的水平。酶联免疫试剂盒购自上海邦景实业有限公司。

1.6 肠道菌群分布

治疗前后采集两组患者的新鲜无污染粪便组织 0.5 g,置入无菌小瓶中、加入 4.5 mL 稀释液,300 rpm 震荡 1 min。按照 10 倍稀释原则将 7 个小瓶的粪便标本浓度稀释至 10^{-8} ,取其中 10 μ L 接种于不同培养基中。双歧杆菌、乳酸杆菌、真杆菌使用厌氧培养基培养;肠杆菌、肠球菌使用需氧培养基。置于 37℃ 温箱培养。

1.7 治疗安全性

治疗期间,记录两组患者出现不适感受的情况,包括皮疹皮炎、头晕头痛、胸闷心悸、休克等。

1.8 统计学分析

采用 SPSS 19.0 软件处理数据。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较使用 t 检验;等级资料以频数表示,组间比较使用 U 检验;计数资料以 [$n(\%)$] 表示,组间比较使用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗效果比较

治疗后,两组患者的疗效分级比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);总有效率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者治疗效果比较

组别	痊愈	显效	有效	无效	总有效率[$n(\%)$]
对照组($n=39$)	3	11	21	4	35(89.74)
观察组($n=39$)	7	19	12	1	38(97.44)
U/χ^2 值		7.988			1.923
P 值		0.046			0.165

2.2 两组患者症状积分值比较

两组患者治疗前下腹部胀痛、大便次数、大便黏液脓血便、肛门坠胀感等症状积分值比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者治疗后上述症状积分值均较治疗前下降,其中观察组患者各项症状积分值低于对照组患者,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者症状积分值比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	下腹部胀痛	大便次数	大便黏液脓血便	肛门坠胀感
对照组治疗前($n=39$)	2.17 ± 0.28	2.32 ± 0.27	2.08 ± 0.27	2.53 ± 0.41
对照组治疗后($n=39$)	1.63 ± 0.18	1.84 ± 0.20	1.65 ± 0.18	1.72 ± 0.23
观察组治疗前($n=39$)	2.20 ± 0.26	2.30 ± 0.26	2.10 ± 0.26	2.51 ± 0.39
观察组治疗后($n=39$)	1.30 ± 0.17	1.27 ± 0.16	1.19 ± 0.14	1.20 ± 0.15
t/P 组间治疗前	0.490/0.313	0.333/0.370	0.333/0.370	0.221/0.413
t/P 对照组组内	10.131/0.001	8.921/0.001	8.275/0.001	10.760/0.001
t/P 观察组组内	18.093/0.001	21.070/0.001	19.245/0.001	19.579/0.001
t/P 组间治疗后	8.324/0.001	13.898/0.001	12.598/0.001	11.826/0.001

2.3 两组患者 Th1/Th2 细胞相关因子比较

两组患者治疗前血清中 IFN- γ 、IL-4 水平及 IFN- γ /IL-4 比值比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者治疗后血清中 IFN- γ 的水平及 IFN- γ /IL-4 比值低于治疗前,IL-4 水平高于治疗前,其中治疗后观察组患者各项指标水平变化幅度大于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

2.4 两组患者肠道菌群分布比较

两组患者治疗前粪便组织中双歧杆菌、乳酸杆菌、真杆菌、肠杆菌、肠球菌的计数值比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后两组患者粪便组织中双歧杆菌、乳酸杆菌、真杆菌的计数值较治疗前增加,肠杆菌、肠球菌的计数值较治疗前下降,其中治疗后观察组患者各个菌群计数值变化幅度大于对照

组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 5。

表 4 两组患者血清 Th1/Th2 细胞相关因子水平的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	IFN- γ (pg/mL)	IL-4(pg/mL)	IFN- γ /IL-4
对照组治疗前($n=39$)	12.84 ± 1.93	6.88 ± 0.79	1.87 ± 0.24
对照组治疗后($n=39$)	10.34 ± 1.57	8.21 ± 0.96	1.26 ± 0.16
观察组治疗前($n=39$)	12.78 ± 1.65	6.91 ± 0.85	1.85 ± 0.22
观察组治疗后($n=39$)	8.02 ± 0.98	9.17 ± 0.99	0.87 ± 0.09
t/P 组间治疗前	0.148/0.442	0.161/0.436	0.384/0.351
t/P 对照组组内	6.275/0.001	6.681/0.001	13.207/0.001
t/P 观察组组内	15.490/0.001	10.816/0.001	25.747/0.001
t/P 组间治疗后	7.828/0.001	4.347/0.001	13.267/0.001

表 5 两组患者的肠道菌群分布情况比较($\lg^{CFU/g}$, $\bar{x} \pm s$)

组别	双歧杆菌	乳酸杆菌	真杆菌	肠杆菌	肠球菌
对照组治疗前($n=39$)	5.14 ± 0.59	5.43 ± 0.59	6.47 ± 0.71	7.94 ± 0.85	7.43 ± 0.82
对照组治疗后($n=39$)	6.03 ± 0.67	6.01 ± 0.68	7.02 ± 0.75	7.26 ± 0.81	6.99 ± 0.78
观察组治疗前($n=39$)	5.12 ± 0.57	5.42 ± 0.57	6.43 ± 0.73	7.91 ± 0.83	7.41 ± 0.84
观察组治疗后($n=39$)	6.58 ± 0.72	6.46 ± 0.72	7.42 ± 0.88	6.84 ± 0.75	6.61 ± 0.73
t/P 组间治疗前	0.152/0.440	0.076/0.470	0.245/0.403	0.158/0.438	0.106/0.458
t/P 对照组组内	6.226/0.001	4.023/0.001	3.326/0.001	3.617/0.001	2.428/0.009
t/P 观察组组内	9.929/0.001	7.073/0.001	5.407/0.001	5.973/0.001	4.489/0.001
t/P 组间治疗后	3.492/0.001	2.838/0.003	2.160/0.017	2.376/0.010	2.221/0.015

2.5 药物相关不良反应

治疗期间,两组患者均未出现明显不良反应。

3 讨论

中医将 UC 归于“泄泻”、“久痢”范畴,以脾气亏虚为发病之本、湿热邪毒为发病之标。溃结灌肠液方中由苦参、金银花、北败酱草、醋延胡索、生地榆等多味中药制成,苦参为君药,性苦寒、清热燥湿;北败酱草为臣药,可增强苦参燥湿之功效,兼具活血祛瘀、缓解疼痛之作用;以醋延胡索、生地榆、金银花为佐助药,其中醋延胡索辛温发散、助气通血,生地榆清热解毒、凉血止血;金银花清热解毒、凉血止痢。诸药共奏清热化湿、护膜生肌之功效^[6-7]。

肠道黏膜免疫系统在 UC 病程中发挥重要作用,故作为免疫系统重要组成部分的 CD4⁺T 淋巴细胞在该病发生发展中的作用受到较多关注^[8-9]。Th1、Th2 细胞是 CD4⁺T 淋巴细胞的重要亚型,较多研究^[10-12]发现活动期 UC 患者 Th1 细胞因子 IFN- γ 的异常高表达,以及 Th2 细胞因子 IL-4 的异常低表达,推测 Th1/Th2 免疫失衡是导致 UC 发生的重要原因之一。文中两组患者治疗后血清中 IFN- γ 水平呈下降趋势,IL-4 水平呈上升趋势,其中观察组治疗

后这一变化趋势更为显著,说明溃结灌肠液可能通过积极减轻 UC 患者的 Th1/Th2 免疫失衡而改善病情。

研究^[13-14]发现肠道菌群种类、比例失调等均可能导致 UC 发生,且 UC 发生率最高的肠道部位就是肠道致病菌定植量最大的位置。UC 患者的肠道菌群失调主要体现为菌群多样性下降,具体表现为益生菌定植量减少、机会性致病菌、致病菌定植量增加^[15-16]。两组患者治疗后双歧杆菌、乳酸杆菌、真杆菌等益生菌的计数值呈增加趋势而肠杆菌、肠球菌等机会性致病菌的定植计数值呈下降趋势,其中观察组患者中上述变化趋势更为显著,说明溃结灌肠液辅助治疗在优化 UC 患者肠道菌群分布方面具有积极作用,推测这是该方剂发挥治疗作用的重要机制之一。本研究也发现,观察组患者中痊愈、显效的比例明显增加,总有效率高于对照组,但差异无统计学意义($P > 0.05$),其可能原因是纳入病例数较少,但仍能在一定程度上提示溃结灌肠液可能具有优化 UC 治疗效果的作用,需要在今后扩大样本量来进一步证实溃结灌肠液在 UC 治疗中的价值。

治疗期间两组患者均未出现明显药物相关不良反应,说明溃结灌肠液的局部应用是相对安全性的。本研究尚未涉及溃结灌肠液直肠滴入治疗对 UC 患者远期预后的影响,有待长程随访开展及更多数据。同时,尽管受限于样本量较小、未能在整体疗效上观察到溃结灌肠液治疗 UC 的优势,本研究还将从 Th1/Th2 免疫平衡、肠道菌群的较低来进一步评价溃结灌肠液治疗 UC 的价值,旨在为今后进一步扩大样本量来明确溃结灌肠液治疗 UC 的优势提供参考。

综上所述,UC 患者在西医治疗同时加入溃结灌肠液直肠滴入治疗,在优化疗效分级方面具有肯定作用,且可促进机体 Th1/Th2 免疫平衡、肠道菌群稳态的恢复,是一种安全可靠的辅助治疗手段。

参考文献

[1] Kanmura S, Hamamoto H, Tanaka A, et al. Diagnostic utility of linked color imaging in the evaluation of colonic mucosal inflammation in ulcerative colitis: a pilot study[J]. *Endosc Int Open*, 2019, 7(8): E937 - E943.
[2] Shen M, Meng L. Peripheral blood miR-372 as a biomarker for ul-

cerative colitis via direct targeting of NLRP12[J]. *Exp Ther Med*, 2019, 18(2): 1486 - 1492.
[3] 李睿瑛,朱维娜,赵敏,等. 丁氏溃结灌肠液对溃疡性结肠炎模型大鼠黏膜组织炎症介质和 PPAR- γ 的影响研究[J]. *江苏中医药*, 2018, 50(7): 74 - 78.
[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): 818 - 831.
[5] 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[J]. *胃肠病学*, 2007, 12(8): 488 - 495.
[6] 赵学金,王宗荣. 益生菌气药灌肠在中度溃疡性结肠炎治疗中的应用疗效分析[J]. *中国肛肠病杂志*, 2018, 38(12): 35 - 37.
[7] 李睿瑛,赵敏,张亚杰,等. 丁氏溃结灌肠液对 DSS 诱导的溃疡性结肠炎大鼠肠道屏障的保护作用[J]. *江苏中医药*, 2016, 48(11): 79 - 82.
[8] Whiteoak SR, Claridge A, Balendran CA, et al. MicroRNA-31 Targets Thymic Stromal Lymphopoietin in Mucosal Infiltrated CD4⁺ T Cells: A Role in Achieving Mucosal Healing in Ulcerative Colitis? [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2018, 24(11): 2377 - 2385.
[9] Lu D, Lan B, Din Z, et al. A vitamin D receptor agonist converts CD4⁺ T cells to Foxp3⁺ regulatory T cells in patients with ulcerative colitis[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(32): 53552 - 53562.
[10] Zhu Q, Zheng P, Zhou J, et al. Andrographolide affects Th1/Th2/Th17 responses of peripheral blood mononuclear cells from ulcerative colitis patients[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(1): 622 - 626.
[11] Wang F, Peng PL, Lin X, et al. Regulatory role of NKG2D + NK cells in intestinal lamina propria by secreting double-edged Th1 cytokines in ulcerative colitis[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(58): 98945 - 98952.
[12] Kim WS, Song HY, Mushtaq S, et al. Therapeutic Potential of Gamma-Irradiated Resveratrol in Ulcerative Colitis via the Anti-Inflammatory Activity and Differentiation of Tolerogenic Dendritic Cells [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2019, 52(5): 1117 - 1138.
[13] 张孟爽,杜艳. 基于 NF- κ B 信号通路的益生菌治疗溃疡性结肠炎的研究进展[J]. *中国微生态学杂志*, 2019, 31(1): 104 - 107.
[14] Huang G, Ye L, Du G, et al. Effects of curcumin plus Soy oligosaccharides on intestinal flora of rats with ulcerative colitis[J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2017, 63(7): 20 - 25.
[15] 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.
[16] 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.

(收稿日期:2020-02-03)

学术编辑:刘福)