

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.18.021

肠炎康颗粒对溃疡性结肠炎患者血清 TNF- α , 25-(OH)D, YKL-40 水平的影响 *

杨家群¹ 熊伟¹ 杨琳¹ 肖烨² 付芬³

(1 重庆医科大学附属第三医院 消化科 重庆 401120;

2 解放军第 324 医院 消化科 重庆 404000;3 重庆市城南医院 消化科 重庆 400065)

摘要 目的:探讨肠炎康颗粒治疗溃疡性结肠炎的疗效及其对患者血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、25-羟维生素 D(25-(OH)D)、甲壳质酶蛋白 40(YKL-40)水平的影响。**方法:**将 98 例溃疡性结肠炎患者参照随机数表法分为对照组(n=49)与研究组(n=49),对照组予以常规治疗,研究组基于对照组加用肠炎康颗粒治疗,比较两组的临床疗效,治疗前后血清 TNF- α 、25-(OH)D、YKL-40、丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、血小板计数(PLT)、D-二聚体(D-D)、CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺的变化情况以及不良反应的发生情况。**结果:**治疗后,研究组总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义(P<0.05),研究组血清 TNF- α 、YKL-40、MDA、PLT、D-D、CD⁺水平均低于对照组(P<0.05),血清 25-(OH)D、SOD、CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平均高于对照组(P<0.05)。两组不良反应发生情况比较差异无统计学意义(P>0.05)。**结论:**肠炎康颗粒治疗溃疡性结肠炎的疗效可靠,可调节血清 TNF- α 、25-(OH)D、YKL-40 分泌,缓解氧化应激损伤,改善血液高凝、免疫功能紊乱状态。

关键词:溃疡性结肠炎;肠炎康颗粒;疗效;肿瘤坏死因子- α ;25-羟维生素 D;甲壳质酶蛋白 40

中图分类号:R574.62 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)18-3494-04

Effect of Changyankang Granules on the TNF- α , 25-(OH) D, YKL-40 Levels of Patients with Ulcerative Colitis*

YANG Jia-qun¹, XIONG Wei¹, YANG Lin¹, XIAO Ye², FU Fen³

(1 Department of Gastroenterology, the Third Affiliated Hospital of Medical University of Chongqing, Chongqing, 401120, China;

2 Department of Gastroenterology, the 324th Hospital of PLA, Chongqing, 404000, China;

3 Department of Gastroenterology, Chongqing Chengnan hospital, Chongqing, 400065, China)

ABSTRACT Objective: To research the effect of changyankang granules on the tumor necrosis factor- α (tnf- α), 25-hydroxyl vitamin d (25 - (oh) d), chitin enzyme protein 40(ykl-40) levels of patients with ulcerative colitis. **Methods:** 98 patients with ulcerative colitis with reference the stochastic indicator method divided into control group (n=49) and research group (n=49), the control group was treated with routine treatment, the research group based on the control group with changyankang granule treatment, the curative effect, the changes of serum TNF- α , 25-(OH)D, YKL-40, propanediol (MDA), superoxide disproportionation alcohol (SOD), platelet count (PLT), D-dimer (D-D), CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺ levels and the occurrence of adverse reactions of two groups were compared before and after the treatment. **Results:** After the treatment, the total effective rate of research group was higher than the control group, the difference was statistically significant (P<0.05). the serum of TNF- α , YKL-40, MDA, PLT, D-D, CD8⁺ levels in research group was lower than the control group (P<0.05). The serum 25- (OH)D, SOD, CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ levels in research group were higher than those of the control group (P<0.05). No significant difference was found in the adverse reactions between the two groups (P>0.05). **Conclusion:** Changyankang granules was effective in the treatment of ulcerative colitis, which could adjust the secretion of TNF- α , 25 - (OH) D, YKL-40 relieve oxidative stress damage, improve the high blood coagulation and immune dysfunction.

Key words: Ucerative colitis; Enteritis kang granules; Curative effect; Tumor necrosis factor- α ; 25 - hydroxy vitamin D; Chitin enzyme protein 40

Chinese Library Classification(CLC): R574.62 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)18-3494-04

前言

溃疡性结肠炎是临床多见的慢性消化系统疾病,起病迟缓和反复性发作,病情程度不一,主要表现为腹泻、腹痛、血

便。目前研究显示肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、25-羟维生素 D(25-(OH)D)可参与溃疡性结肠炎发病,同时甲壳质酶蛋白 40(YKL-40)与疾病有着良好的相关性^[1]。临床报道报道溃疡性结肠炎是结肠癌的独立危险因素,因此及时诊治并避免其癌变有

* 基金项目:四川省卫生厅科研基金项目(200001)

作者简介:杨家群(1982-),女,本科,主治医师,研究方向:消化系统疾病,电话:13452965634

(收稿日期:2017-01-12 接受日期:2017-01-29)

着重要临床价值^[2]。常规西医治疗虽可控制症状进展,但长时间使用容易诱导副作用,且复发率较高^[3]。肠炎康颗粒具有抑菌、抗炎等作用^[4]。本研究就主要探讨了肠炎康颗粒用于溃疡性结肠炎的疗效及对血清 TNF- α 、25-(OH)D、YKL-40 的影响。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择我院 2014 年 7 月~2016 年 7 月收治的 98 例溃疡性结肠炎患者。入选标准^[5]:可出现腹泻、腹痛、血便等临床表现,且经病理学及结肠镜等检查首次明确诊断;中医诊断为湿热毒雍型痢疾;病情程度在轻、中度;近期无急性创伤或者手术史;近期末接受抗血小板、抗凝药物、免疫抑制剂等治疗;非妊娠及哺乳阶段。排除标准:伴其他胃肠道疾病;消化道切除史;肝肾等主要脏器病变;过敏体质。参照随机数表法分为两组。对照组男性 26 例,女性 23 例;年龄 22~65 岁,平均(43.55 $\pm$ 3.67)岁;病情程度:24 例轻度,25 例中度。研究组男性 22 例,女性 27 例;年龄 20~67 岁,平均(42.96 $\pm$ 3.83)岁;病情程度:有 22 例轻度,有 27 例中度。两组一般临床资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$),有比较性。本研究患者及家属均签署知情同意书,且经过医院伦理委员会许可。

1.2 治疗方法

对照组予以常规治疗,口服 0.5 g 美沙拉嗪(0.25 g/片),每天 3 次,并予以营养支持、纠正酸碱平衡、水电解质紊乱等基础治疗。研究组基于对照组加用肠炎康颗粒治疗,方剂组成:白术、苍术、黄芪各 10 g,川芎、干姜各 6 g,肉桂、黄连、青黛、苦参

各 3 g,三七 2 g。每剂予以温水冲成 200 mL,分两次服用。两组均持续治疗 8 周,于治疗结束时评估疗效,并评估不良反应。

1.3 观察指标

1.3.1 指标检测 于治疗前后抽取患者 2 mL 空腹静脉血,以 3000 r/min 分离 10min,保存待检。TNF- α 、25-(OH)D、YKL-40 按酶联免疫双抗体夹心法检测。丙二醇(MDA)按硫代巴比妥酸比色法检测,超氧化物歧化酶(SOD)按黄嘌呤氧化酶法检测。血小板计数(PLT)、D-二聚体(D-D)按凝固法检测。CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺按流式细胞术检测。

1.3.2 疗效观察 治疗后临床表现全部消失,大便次数低于 2 次/天,粪便检查呈阴性,结肠镜检查提示结肠黏膜基本正常,原溃疡面全部愈合,未见糜烂即显效;治疗后临床表现消失,大便次数 2~4 次/天,粪便检查呈阴性,结肠镜检查提示结肠黏膜可伴轻微炎症或可见假性息肉形成即有效;临床表现未见改善或者加剧,结肠镜检查提示无变化即无效,显效和有效即总有效^[6]。

1.4 统计学分析

选择 SPSS18.0 行数据统计,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,用 t 检验,计数资料以[(例)%]表示,用 χ^2 检验,等级资料用秩和检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效的比较

研究组总有效率为 93.87%,显著高于对照组 79.59%,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组临床疗效的比较[(例)%]

Table 1 Comparison of the curative effect between two groups [(n)%]

Groups	Markedly	Effective	Invalid	Total effective rate
Control group(n=49)	14(28.57)	25(51.02)	10(20.41)	39(79.59)
Research group(n=49)	27(55.10)	19(38.77)	3(6.13)	46(93.87) [#]

Note: Compared with control group [#] $P<0.05$.

2.2 两组治疗前后血清 TNF- α 、25-(OH)D、YKL-40 水平的比较

治疗前,两组血清 TNF- α 、25-(OH)D、YKL-40 水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组血清 TNF- α 、YKL-40

均显著降低,且研究组下降更明显;两组血清 25-(OH)D 水平均显著上升,且研究组高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 两组治疗前后血清 TNF- α 、25-(OH)D、YKL-40 水平的比较($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of the serum TNF- α 、25-(OH)D and YKL-40 levels between two groups before and after the treatment ($\bar{x}\pm s$)

Groups	Time	TNF- α (ng/L)	25-(OH)D(μ g/L)	YKL-40(μ g/L)
Control group(n=49)	Before treatment	42.80 $\pm$ 5.35	15.85 $\pm$ 1.98	30.67 $\pm$ 3.83
	After treatment	33.68 $\pm$ 4.21 ^a	41.74 $\pm$ 5.96 ^a	18.73 $\pm$ 2.34 ^a
Research group(n=49)	Before treatment	41.39 $\pm$ 5.17	15.21 $\pm$ 2.18	31.22 $\pm$ 3.90
	After treatment	25.65 $\pm$ 3.20 ^{a #}	29.36 $\pm$ 3.60 ^{a #}	25.46 $\pm$ 3.19 ^{a #}

Note: Compared with control group [#] $P<0.05$; Compared with before treatment ^a $P<0.05$.

2.3 两组治疗前后血清 SOD、MDA 水平的比较

治疗前,两组血清 SOD、MDA 水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组血清 SOD 水平均明显上升,且研究

组明显高于对照组,两组血清 MDA 水平均明显降低,且研究组明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 3 两组治疗前后血清 SOD、MDA 水平的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of the serum SOD and MDA levels between two groups before and after the treatment($\bar{x} \pm s$)

Groups	Time	SOD(U/mL)	MDA(nmol/mL)
Control group(n=49)	Before treatment	1.15± 0.14	8.49± 1.06
	After treatment	1.30± 0.16 ^a	7.20± 0.90 ^a
Research group(n=49)	Before treatment	1.16± 0.13	8.11± 1.02
	After treatment	1.43± 0.17 ^{a #}	6.13± 0.76 ^{a #}

Note: Compared with control group ^aP<0.05; Compared with before treatment ^a P<0.05.

2.4 两组治疗前后 PLT、D-D 水平的比较

(P>0.05); 治疗后, 两组 PLT、D-D 均较治疗前显著降低, 且研究

治疗前, 两组 PLT、D-D 水平比较差异均无统计学意义 组低于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05), 见表 4。

表 4 两组治疗前后 PLT、D-D 水平的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of the PLT and D-D levels between two groups before and after the treatment ($\bar{x} \pm s$)

Groups	Time	PLT($\times 10^9/L$)	D-D(mg/L)
Control group(n=49)	Before treatment	313.85± 39.12	0.39± 0.04
	After treatment	252.41± 31.50 ^a	0.27± 0.03 ^a
Research group(n=49)	Before treatment	312.69± 39.14	0.38± 0.05
	After treatment	230.86± 28.74 ^{a #}	0.24± 0.03 ^{a #}

Note: Compared with control group ^aP<0.05; Compared with before treatment ^a P<0.05.

2.5 两组治疗前后 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平的比较

均上升, 且研究组显著高于对照组, 两组 CD8⁺ 均降低, 研究组

治疗前, 两组 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平比较差异 明显低于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05), 见表 5。

均无统计学意义(P>0.05); 治疗后, 两组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺

表 5 两组治疗前后 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of the CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ and CD4⁺/CD8⁺ between two groups before and after the treatment($\bar{x} \pm s$)

Groups	Time	CD3 ⁺ (%)	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
Control group(n=49)	Before treatment	52.87± 6.60	32.23± 4.03	29.82± 3.72	1.10± 0.13
	After treatment	58.96± 7.37 ^a	35.61± 4.45 ^a	26.80± 3.81 ^a	1.37± 0.19 ^a
Research group(n=49)	Before treatment	51.60± 6.45	32.70± 4.08	29.13± 4.15	1.11± 0.15
	After treatment	62.74± 7.85 ^{a #}	38.11± 4.76 ^{a #}	24.77± 3.53 ^{a #}	1.59± 0.22 ^{a #}

Note: Compared with control group ^aP<0.05; Compared with before treatment ^a P<0.05.

2.6 两组不良反应发生情况的比较

用药期间, 两组均未见肝肾功能等异常, 且无严重不良反应发生。

3 讨论

溃疡性结肠炎多于直肠和乙状结肠发病, 能够引起系列并发症, 甚者可诱发癌变^[7], 因易反复发作, 临床治疗难度较大。美沙拉嗪是其常用药物, 短期疗效确切, 且可使不良反应降低, 但长时间使用仍可诱导多种副反应^[8]。溃疡性结肠炎属中医痢疾范畴, 饮食不节、脾胃虚弱、内伤劳倦、身感外邪等均可诱发本病^[9]。中医认为其病在于肠、脾胃, 脾虚湿热是本病之关键, 脾胃受损可致水谷不化, 内生湿热, 并于肠腑内蕴结^[10]。病初多内结肠腑, 内生湿热, 引瘀滞内聚; 久病可致脾肾生阳虚, 虚实和杂, 治疗应以健脾和胃, 清热解毒为主^[11]。

肠炎康中白术入胃、脾经, 可益气健脾燥湿, 创术入肝、脾

胃经, 可增强健脾燥湿之功, 黄芪入肺、脾经, 可补益中气, 健脾生肌。肉桂大热辛甘、可疏通筋脉、助阳补火, 干姜性味辛热、可温阳通脉、祛风散寒。青黛、苦参、黄连可清热解毒, 增强解毒燥湿之功效。另辅川芎以活血行气、三七以活血祛瘀, 加用甘草以调和诸药, 并起益气补脾之功效。现代药理研究报道川芎、三七等活血化瘀药可促进微循环的改善, 利于溃疡表层的组织的恢复; 黄芪可加强机体免疫力, 使血液黏稠度下降, 促进氧自由基的清除; 白术、甘草等可利于黏膜损伤的修复; 苍术可抗炎、抗病毒、抗溃疡、调控胃肠道的功能^[12]。

目前, 溃疡性结肠炎的发病机制尚未阐明。正常情况下, 机体促炎症因子和抗炎症因子于肠道里保持动态平衡, 一旦失衡, 即可发生各种肠道疾病^[13]。TNF- α 不仅能够对抗肿瘤, 同时能够介导机体的慢性炎症反应, 能够聚集中性粒细胞, 释放炎症介质, 可促进多种白细胞介素的合成, 诱导炎症因子浸润与肠道组织内, 加速肠上皮细胞的坏死^[14]。25-(OH)D 作为类固

醇一种衍生物,可在抗菌感染、免疫调节等方面起着关键作用,溃疡性结肠炎患者因肠道黏膜出现不同肠道的损伤,造成肠道的吸收功能出现障碍,导致 25-(OH)D 浓度降低^[15]。YKL-40 作为一种 18 糖基水解酶,可经系列途径诱导溃疡性结肠炎起病,促进 TNF- α 等分泌,加剧肠道的炎症反应,也可诱导细胞分化、增殖,并可促进血管的新生,加剧病情发展^[16]。本研究显示肠炎康颗粒治疗后 TNF- α 、YKL-40 浓度降低,25-(OH)D 浓度明显上升,提示肠炎康颗粒促进肠道炎症的缓解,阻止血管新生,提高益生菌的活性。

近年来研究显示溃疡性结肠炎发病与氧化应激损伤有着紧密联系。正常状态下,机体 SOD 可保持氧自由基的平衡,抑制 MDA 产生^[17]。溃疡性结肠炎时,肠黏膜中的吞噬细胞进入黏膜组织,于花生四烯酸、氧化酶等趋化下可诱发氧自由基过度产生,导致过氧化损伤,且可使黏膜通透性产生增加,引起病情加剧^[18]。本研究显示肠炎康颗粒治疗后 SOD 明显上升,MDA 相应降低,提示肠炎康颗粒可增加 SOD 的活性,增强其对自由基的清除能力,缓解过氧化损伤,使病情减缓。国外研究报道溃疡性结肠炎患者血液多呈高凝状态,促进肠道形成微血栓,诱导肠黏膜出现缺血性损伤,甚者可形成溃疡^[19]。血小板活化后可诱导氧自由基、白细胞介素等生成,增强其趋化、聚集能力,参与溃疡性结肠炎患者的炎症反应,同时细胞因子可促进血小板的生成,引起 PLT 上升^[20]。D-D 为纤溶酶的降解产物,其浓度上升是血液高凝状态的标志物。本研究显示肠炎康颗粒治疗后 PLT、D-D 均降低,提示其可利于血液状态的缓解,促进血液循环,利于溃疡的修复。有关研究指出溃疡性结肠炎病变与细胞免疫相关,免疫反应异常是其发病的关键环节,T 淋巴细胞亚群紊乱可加剧炎症细胞的表达,使肠道黏膜出现进一步受损^[21]。本研究显示肠炎康颗粒治疗后免疫功能改善比较明显,提示其可纠正机体的免疫功能紊乱,提高免疫能力。同时,本研究显示肠炎康颗粒治疗后总有效率较高,且未见明显不良反应,说明其安全性高。

综上所述,肠炎康颗粒治疗溃疡性结肠炎的疗效可靠,可调节血清 TNF- α 、25-(OH)D、YKL-40 分泌,缓解氧化应激损伤,改善血液高凝、免疫功能紊乱状态。

参考文献 (References)

- [1] Vind I, Johansen JS, Price PA, et al. Serum YKL-40, a potential new marker of disease activity in patients with inflammatory bowel disease[J]. Scand J Gastroenterol, 2003, 38(6): 599-605
- [2] Liu YX, Yang XS, Fu W, et al. Association of single nucleotide polymorphism rs6983267 with ulcerative colitis and colorectal cancer [J]. Beijing Da Xue Xue Bao, 2016, 48(6): 994-999
- [3] Meglicka M, Szczepański M, Dańdalski M, et al. Clinical evaluation of children with ulcerative colitis treated between 2013-2015 - own experience[J]. Dev Period Med, 2016, 20(3): 197-204
- [4] Ke F, Yadav PK, Ju LZ. Herbal medicine in the treatment of ulcerative colitis[J]. Saudi J Gastroenterol, 2012, 18(1): 3-10
- [5] Sonnenberg E, Siegmund B. Ulcerative Colitis[J]. Digestion, 2016, 94(4): 181-185
- [6] Roose L, D'cunja J, Biedermann L. Ulcerative colitis [J]. Praxis, 2016, 105(11): 607-615
- [7] Lundgren D, Rutegård J, Eklöf V, et al. Patients with longstanding ulcerative colitis in remission do not have more irritable bowel

- syndrome-like symptoms than controls[J]. BMC Gastroenterol, 2016, 16(1): 139
- [8] Rubin DT, Bradette M, Gabalec L, et al. Ulcerative Colitis Remission Status After Induction With Mesalazine Predicts Maintenance Outcomes: the MOMENTUM Trial[J]. J Crohns Colitis, 2016, 10(8): 925-933
- [9] Mashtoub S, Hoang BV, Vu M, et al. Clinical and structural effects of traditional Chinese medicine and the herbal preparation, Iberogast, in a rat model of ulcerative colitis [J]. J Evid Based Complementary Altern Med, 2014, 19(1): 10-19
- [10] Wu J, Wang XY, Sun HY. Study on the correlation between Chinese medicine syndrome and the intestinal mucosal manifestations of 137 patients with active ulcerative colitis [J]. Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi, 2012, 32(4): 445-449
- [11] Zhang C, Jiang M, Lu A. Considerations of traditional Chinese medicine as adjunct therapy in the management of ulcerative colitis [J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2013, 44(3): 274-283
- [12] Zhou T, Zhang SS, Cui C. Clinical study of comprehensive treatment of Chinese medicine in treating ulcerative colitis based on two steps according to the stage of disease[J]. Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi, 2012, 32(2): 172-175
- [13] Lin AN, Li YQ, Zhong MX, et al. Expressions of inflammatory cytokines in intestinal mucosa and their prognostic value in patients with ulcerative colitis[J]. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao, 2016, 36(12): 1712-1717
- [14] Tavares M, de Lima C, Fernandes W, et al. Tumour necrosis factor- α (-308G/A) promoter polymorphism is associated with ulcerative colitis in Brazilian patients [J]. Int J Immunogenet, 2016, 43(6): 376-382
- [15] Xia S, Xia X, Wang W, et al. Associations of ulcerative colitis with vitamin D receptor gene polymorphisms and serum levels of 25-hydroxyl vitamin D [J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2014, 94(14): 1060-1066
- [16] Koutroubakis IE, Petinaki E, Dimoulis P, et al. Increased serum levels of YKL-40 in patients with inflammatory bowel disease [J]. Int J Colorectal Dis, 2003, 18(3): 254-259
- [17] Samsamkor M, Daryani NE, Asl PR, et al. Resveratrol Supplementation and Oxidative/Anti-Oxidative Status in Patients with Ulcerative Colitis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Pilot Study[J]. Arch Med Res, 2016, 47(4): 304-309
- [18] Yan X, Wang XY, Sheng YH, et al. Exploration of the theory of "Fei and Dachang being interior-exteriorly related" from observing changes of inflammatory cytokines and oxygen free radicals in the lung tissue of ulcerative colitis rats[J]. Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi, 2014, 34(4): 455-459
- [19] Zha A, Wang Y, Zha R. Meta analysis of the changes of blood coagulation in patients with active ulcerative colitis [J]. Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi, 2015, 31(11): 1528-1532
- [20] Bai M, Xing L, Feng J, et al. Mean platelet volume as a possible marker for monitoring the disease activity in ulcerative colitis[J]. Int J Lab Hematol, 2016, 38(4): e77-e79
- [21] Baird AC, Mallon D, Radford-Smith G, et al. Dysregulation of innate immunity in ulcerative colitis patients who fail anti-tumor necrosis factor therapy[J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(41): 9104-9116