

• 论 著 •

益生菌联合美沙拉嗪治疗对溃疡性结肠炎患者 IL-23/IL-17 炎症轴的影响

梁金仙

(广西壮族自治区民族医院消化内科, 南宁 530000)

摘要:目的 探讨益生菌联合美沙拉嗪治疗对溃疡性结肠炎(UC)患者白细胞介素(IL)-23/IL-17 炎症轴的影响。方法 选取 100 例 UC 患者,随机分为观察组($n=50$)和对照组($n=50$)。对照组给予美沙拉嗪治疗,观察组给予益生菌联合美沙拉嗪,连续治疗 8 周。比较两组患者临床疗效、血清炎症因子(IL-23、IL-17)表达、复发率及不良反应。结果 治疗后,观察组血清 IL-23、IL-17 水平分别为(407.2 ± 93.4)、(256.3 ± 32.4)pg/mL,对照组分别为(589.3 ± 86.2)、(341.6 ± 45.3)pg/mL,观察组显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组和对照组治疗有效率分别为 94.0%(47/50)、80.0%(40/50),观察组临床疗效显著优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组和对照组复发率分别为 4.2%(1/24)、26.3%(5/19),观察组显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组均未出现严重不良反应。结论 益生菌联合美沙拉嗪治疗 UC,可显著提高临床疗效,而调节 IL-23/IL-17 炎症轴可能是其作用机制。

关键词: 益生菌; 美沙拉嗪; 溃疡性结肠炎; 白细胞介素-23; 白细胞介素-17

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2017.10.027 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2017)10-1434-03

The efficacy of probiotics adjuvant therapy on IL-23/IL-17 inflammatory axis in patients with ulcerative colitis

LIANG Jinxian

(Department of Gastroenterology, National Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning, Guangxi 530000, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the efficacy of probiotics combined with mesalazine treatment on IL-23/IL-17 inflammatory axis in patients with ulcerative colitis (UC). **Methods** A total of 100 patients with UC were divided into observation group ($n=50$) and control group ($n=50$). The probiotics combined with mesalazine were used in observation group and mesalazine was used in control group, the treatment lasted for 8 weeks. The clinical efficacy, serum inflammatory factor (IL-23 and IL-17) expression, recurrence rate and adverse reaction were compared between the two groups. **Results** After treatment, the serum IL-23 and IL-17 levels of observation group were (407.2 ± 93.4) and (256.3 ± 32.4) pg/mL respectively, and which of control group respectively were (589.3 ± 86.2) and (341.6 ± 45.3) pg/mL. Differences were statistically significant ($P < 0.05$). The clinical efficacy of observation group [94.0%(47/50)] was significantly higher than that of the control group [80.0%(40/50)]. The recurrence rate of observation group [4.2%(1/24)] was significantly lower than that of the control group [26.3%(5/19)], the recurrence rate of observation group was significantly lower than control group ($P < 0.05$). Adverse reactions were not severed in two groups. **Conclusion** Using probiotics combined with the mesalazine treatment on patients with UC, could significantly improve the clinical curative effect, and adjusting the IL-23/IL-17 expression may be its mechanism.

Key words: probiotics; mesalazine; ulcerative colitis; IL-23; IL-17

溃疡性结肠炎(UC)是一类多发于直肠和结肠的非特异性炎症性疾病,其发病机制尚未完全明确^[1]。近年来研究证实,UC 的发生、发展与机体免疫应答密切相关,而白细胞介素-23(IL-23)/IL-17 炎症轴在其中发挥重要作用^[2]。而调控 IL-23/IL-17 介导的免疫应答可能是治疗 UC 的新途径。美沙拉嗪是临床治疗 UC 的常用药物,其治疗效果已得到公认,但仍有部分患者无法获益。如何联合用药并提高 UC 治疗效果是临床亟待解决的问题。益生菌作为一类对宿主有益的菌群,对肠道免疫应答起着重要调节作用,并可影响全身免疫状态^[3]。近年来,益生菌制剂在防治 UC 方面显示出良好的应用前景,但其作用机制有待进一步明确^[4]。针对上述问题,本研究选取 100 例 UC 患者为研究对象,从调节 IL-23/IL-17 炎症轴入手,探讨益生菌辅助治疗 UC 的作用及机制,旨在为临床提供可靠依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2010 年 1 月至 2015 年 1 月广西壮族自治区民族医院消化内科收治的 UC 患者共 100 例为研究对象,UC 诊断及分级标准依据《中国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见》^[5]。纳入标准:(1)年龄 ≥ 18 岁;(2)明确 UC 诊断;(3)初诊者。排除标准:(1)合并其他消化道疾病者;(2)合并其他炎症性疾病;(3)妊娠期或哺乳期妇女;(4)合并恶性肿瘤、免疫系统疾病者;(5)对受试药物过敏者;(6)复发者。按随机数字表法将入组患者分为两组,即对照组($n=50$)和观察组($n=50$)。对照组中男 32 例,女 18 例;年龄 21~73 岁,平均(41.8 ± 11.5)岁;病程 4~36 个月,平均(16.4 ± 3.8)个月。观察组中男 29 例,女 21 例;年龄 22~69 岁,平均(42.5 ± 10.7)岁;病程 7~41 个月,平均(17.1 ± 4.5)个月。两组患者一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法 对照组给予美沙拉嗪缓释颗粒(益普生制药有限公司,每袋 100 mg),每次 0.5 g,每日 3 次,连续治疗 8 周。观察组在对照组治疗基础上联合枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊(北京韩美药品有限公司,每粒 0.25 g,批号:H20130904),每次 0.5 g,每日 3 次,连续治疗 8 周。

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效^[5] 痊愈:临床症状、体征完全消失,内镜检查可见肠黏膜大致正常;有效:临床症状、体征基本消失,内镜检查可见肠黏膜轻度炎症或假息肉形成;无效:临床症状无改善甚至加重,内镜检查无改善。

1.3.2 血清学检测 抽取受试者清晨空腹肘静脉血 5 mL,常规分离血清,采用酶联免疫吸附试验检测血清中 IL-23、IL-17 水平。

1.3.3 复发率 治疗后随访 6 个月,统计痊愈患者 UC 复发情况。复发率=(复发例数/痊愈例数)×100%。

1.3.4 不良反应 观察用药治疗期间患者不良反应发生率。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件对数据进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料

采用百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 观察组患者临床总有效率(94.0%)高于对照组(80.0%),差异有统计学意义($\chi^2 = 4.332, P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较[n(%)]					
组别	<i>n</i>	痊愈	有效	无效	总有效
观察组	50	24(48.0)	23(46.0)	3(6.0)	47(94.0)
对照组	50	19(38.0)	21(42.0)	10(20.0)	40(80.0)
χ^2					4.332
<i>P</i>					0.037

2.2 两组患者血清 IL-23、IL-17 水平比较 治疗前两组血清 IL-23、IL-17 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后两组血清 IL-23、IL-17 水平均较治疗前显著降低,且观察组显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 2 两组血清 IL-23、IL-17 水平比较(pg/mL, $\bar{x} \pm s$)									
组别	<i>n</i>	IL-23		<i>t</i>	<i>P</i>	IL-17		<i>t</i>	<i>P</i>
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
观察组	50	853.4±88.9	407.2±93.4	8.112	0.000	472.8±53.1	256.3±32.4	7.358	0.000
对照组	50	860.2±74.5	589.3±86.2	4.124	0.007	466.9±42.7	341.6±45.3	3.917	0.012
<i>t</i>		0.114	3.734			0.048	3.587		
<i>P</i>		0.915	0.013			0.963	0.022		

2.3 两组患者复发率比较 治疗后随访 6 个月,观察组患者复发率[4.2%(1/24)]显著低于对照组[26.3%(5/19)],差异有统计学意义($\chi^2 = 4.333, P = 0.037$)。

2.4 两组患者不良反应发生情况 用药过程中,观察组 1 例出现腹胀症状,经停药后自行缓解;对照组患者无明显不适。两组患者均未出现严重不良反应。

3 讨论

既往研究认为,Th1/Th2 免疫失衡是诱发 UC 的主要机制^[6]。新辅助性 T 细胞亚群 Th17 的发现使人们对机体免疫系统有了新的认识。Th17 细胞在机体免疫应答中的作用完全不同于 Th1/Th2 细胞,其可通过分泌以 IL-17、IL-23 为主的特异性细胞因子介导免疫应答及炎症级联反应,从而参与多种自身免疫性疾病和炎症性疾病的发生和发展^[7-9]。姚宏凤等^[10]通过检测 UC 患者血浆及肠黏膜组织中 IL-17、IL-23 表达发现,UC 患者血浆及肠黏膜组织中 IL-17、IL-23 表达均显著高于正常对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),且二者表达水平与 UC 病情严重程度密切相关,UC 病理分级越高则 IL-17、IL-23 表达越高,提示 IL-23/IL-17 炎症轴介导的炎性反应在可能是 UC 发病机制中的关键环节。IL-17 属于促炎细胞因子,可其过量分泌可诱发炎症级联反应,破坏肠黏膜屏障,损伤肠上皮细胞,进而诱导肠道局部病变^[11]。IL-23 虽不直接参与炎症级联反应,但其通过与特异性受体相结合,促使 Th17 细胞增殖、分化,促进 IL-17 分泌,进而加剧肠道炎性反应^[12]。因此,有学者提出调控 IL-23/IL-17 炎症轴可能是治疗 UC 的

新思路^[13]。

研究发现,肠道菌群失调在 UC 发病中发挥重要作用,其机制与肠道菌群失调所致的肠道免疫系统紊乱有关,而补充益生菌可使 UC 患者肠道菌群失调情况得到明显改善、缓解病情^[14]。因此,益生菌在 UC 治疗中的作用日益受到重视,但其机制尚有待明确。本研究结果显示,治疗后观察组患者血清 IL-17、IL-23 水平较对照组显著降低,差异有统计学意义($P < 0.05$),提示在美沙拉嗪常规治疗基础上联合益生菌治疗,可有效拮抗 UC 所致的 IL-17、IL-23 过表达,抑制炎症级联反应。分析其原因,可能与益生菌促进肠道有益菌群繁殖、抑制有害菌群生长、纠正肠道微生态平衡、修复肠道生物屏障、减少肠毒素过量分泌所致的肠道异常免疫应答有关。本研究结果显示,与对照组相比,观察组患者临床疗效显著提高,差异有统计学意义($P < 0.05$),复发率显著降低,差异也有统计学意义($P < 0.05$),与国内文献^[15]报道一致。提示在美沙拉嗪常规治疗基础上联合益生菌治疗 UC 具有协同作用,而调控 IL-23/IL-17 炎症轴可能是其主要作用机制。

综上所述,益生菌联合美沙拉嗪治疗 UC,可显著提高临床疗效,而调节 IL-23/IL-17 炎症轴可能是其作用机制。

参考文献

[1] Conrad K,Roggenbuck D,Laass MW. Diagnosis and classification of ulcerative colitis[J]. Autoimmun Rev,2014, 13(4/5):463-466. (下转第 1438 页)

栓发生的重要因素。

综上所述,本试验研究了 AIS 患者血浆 TAFI 水平与炎症因子及急性期蛋白的变化,发现患者 TAFI 水平下降,炎症因子和急性期蛋白水平升高,二者呈显著负相关关系。TAFI 有可能成为早期诊断 AIS 或评估其高危风险性的一项良好指标。

参考文献

- [1] Plug T, Meijers JC. Stimulation of thrombin-and plasmin-mediated activation of thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor by anionic molecules[J]. *Thromb Res*, 2016, 146(1): 7-14.
- [2] Vercauteren E, Gils A, Declercq PJ. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor; a putative target to enhance fibrinolysis[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2013, 39(4): 365-372.
- [3] Schellinger PD, Alexandrov AV, Barreto AD, et al. Combined lysis of thrombus with ultrasound and systemic tissue plasminogen activator for emergent revascularization in acute ischemic stroke (CLOTBUST-ER): design and methodology of a multinational phase 3 trial[J]. *Int J Stroke*, 2015, 10(7): 1141-1148.
- [4] Beyazit Y, Sayilir A, Tanoglu A, et al. Plasma Thrombin-activatable Fibrinolysis Inhibitor Levels Correlate with the Disease Activity of Ulcerative Colitis[J]. *Intern Med*, 2016, 55(14): 1831-1836.
- [5] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014[J]. *中国神经科杂志*, 2015, 48(4): 246-257.

- [6] Mook-Kanamori BB, Valls Serón M, Geldhoff M, et al. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor influences disease severity in humans and mice with pneumococcal meningitis[J]. *J Thromb Haemost*, 2015, 13(11): 2076-2086.
- [7] Plug T, Meijers JC. Structure-function relationships in thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor[J]. *J Thromb Haemost*, 2016, 14(4): 633-644.
- [8] Alessi MC, Gaudin C, Grosjean P, et al. Changes in Activated Thrombin-Activatable Fibrinolysis Inhibitor Levels Following Thrombolytic Therapy in Ischemic Stroke Patients Correlate with Clinical Outcome[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2016, 42(5/6): 404-414.
- [9] Naito M, Taguchi O, Kobayashi T, et al. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor protects against acute lung injury by inhibiting the complement system[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2013, 49(4): 646-653.
- [10] Sager HB, Nahrendorf M. Inflammation; a trigger for acute coronary syndrome[J]. *Q J Nucl Med Mol Imaging*, 2016, 60(3): 185-193.
- [11] Swirski FK, Nahrendorf M. Leukocyte Behavior in Atherosclerosis, Myocardial Infarction, and Heart Failure[J]. *Science*, 2013, 339(6116): 161-166.
- [12] Cybulsky MI, Cheong C, Robbins CS. Macrophages and Dendritic Cells; Partners in Atherogenesis[J]. *Circ Res*, 2016, 118(4): 637-652.

(收稿日期:2016-12-21 修回日期:2017-01-19)

(上接第 1435 页)

- [2] 付好,童晶晶,潘琦,等. IL-23/IL-17 炎症轴在溃疡性结肠炎中的作用[J]. *中华消化内镜杂志*, 2010, 27(4): 200-203.
- [3] Chibbar R, Dieleman LA. Probiotics in the management of ulcerative colitis[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2015, 49(S1): 50-55.
- [4] Derikx LA, Dieleman LA, Hoentjen F. Probiotics and prebiotics in ulcerative colitis[J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2016, 30(1): 55-71.
- [5] 郝丽君,唐文君,郑荣娟. 谷胺酰胺颗粒灌肠对溃疡性结肠炎患者 IFN- γ 、IL-4、IL-8 的影响及疗效观察[J]. *中华医院感染学杂志*, 2011, 21(22): 4742-4744.
- [6] 陈英全,陈万般. 活动期溃疡性结肠炎患者 Th1/Th2 平衡的特点与药物调节[J]. *海南医学院学报*, 2010, 16(4): 429-431.
- [7] 王程玉林,孙军刚,耿煜,等. Treg/Th17 平衡轴在溃疡性结肠炎发病中的意义及流式细胞术检测进展[J]. *免疫学杂志*, 2015, 31(6): 541-544.
- [8] 刘雪平,赵中松,李建华,等. 溃疡性结肠炎治疗前后 Treg 及 Th17 细胞的变化及意义[J]. *世界华人消化杂志*, 2014, 22(29): 4525-4529.
- [9] 张晓斐,蒋文瑜,于鹏丽,等. Th17 细胞及其相关因子在

活动期溃疡性结肠炎患者中的表达及意义[J]. *世界华人消化杂志*, 2013, 21(1): 19-26.

- [10] 姚宏凤,沈洪,郑凯,等. 溃疡性结肠炎患者血浆及肠黏膜组织中 IL-23、IL-17 的表达及相互关系[J]. *世界华人消化杂志*, 2013, 21(29): 3153-3157.
- [11] Feng JS, Yang Z, Zhu YZ, et al. Serum IL-17 and IL-6 increased accompany with TGF- β and IL-13 respectively in ulcerative colitis patients[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2014, 7(12): 5498-5504.
- [12] Gheita TA, El Gazzar II, El-Fishawy HS, et al. Involvement of IL-23 in enteropathic arthritis patients with inflammatory bowel disease: preliminary results [J]. *Clin Rheumatol*, 2014, 33(5): 713-717.
- [13] 肖南平,欧阳钦. IL-23/IL-17 轴与炎症性肠病[J]. *国际消化病杂志*, 2008, 28(3): 234-236.
- [14] Mullner K, Miheller P, Herszenyi L, et al. Probiotics in the management of Crohn's disease and ulcerative colitis [J]. *Curr Pharm Des*, 2014, 20(28): 4556-4560.
- [15] 庞智,李宁,丁海燕,等. 益生菌联合美沙拉秦治疗溃疡性结肠炎的疗效和安全性观察[J]. *中国微生态学杂志*, 2016, 28(1): 41-46.

(收稿日期:2016-12-21 修回日期:2017-01-19)