

溃疡性结肠炎患者血清 IL-23、IL-17 水平变化与脾虚湿热证的相关性分析

杨芳 葛桂萍 曹红艳 喻海中

(南京中医药大学附属南通市中医院,南通,226000)

摘要 目的:观察细胞因子 IL-23/IL-17 在脾虚湿热型和非脾虚湿热型患者中的表达,探讨其与脾虚湿热型溃疡性结肠炎的关系。方法:选取2014年7月至2016年3月南通市中医院收治的溃疡性结肠炎患者60例,用ELISA法检测30例脾虚湿热型、30例非脾虚湿热型患者、20例健康人 IL-23 及 IL-17 水平,对所有受试对象进行脾虚湿热证型评分,分析 IL-23 及 IL-17 与脾虚湿热证的相关性。结果:脾虚湿热型和非脾虚湿热型溃疡性结肠炎组血清 IL-23、IL-17 水平明显升高,与健康者比较差异有统计学意义($P < 0.05$),脾虚湿热型和非脾虚湿热型之间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);轻、中、重度溃疡性结肠炎患者血清 IL-17、IL-23 组间水平较差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:IL-23、IL-17 与溃疡性结肠炎患者脾虚湿热证程度呈正相关。

关键词 溃疡性结肠炎;脾虚湿热;IL-23;IL-17

Correlation Analysis Between Serum IL-23, IL-17 and Syndrome of Dampness-heat Due to Spleen Deficiency in Patients with Ulcerative Colitis

Yang Fang, Ge Guiping, Cao Hongyan, Yu Haizhong

(1 Nantong Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Nantong 226000, China)

Abstract Objective: To observe the expression of cytokine IL-23/IL-17 in patients with and without syndrome of dampness-heat due to spleen deficiency, and explore the relationship between patients with ulcerative colitis (UC) and syndrome of dampness-heat due to spleen deficiency. **Methods:** In total, 60 cases of UC patients admitted in Nantong Hospital of Traditional Chinese Medicine from July 2014 to March 2016 were selected as the research subjects. ELISA method was used to test the IL-23 and IL-17 levels of 30 patients with syndrome of dampness-heat due to spleen deficiency, 30 patients without syndrome of dampness-heat due to spleen deficiency, and 20 healthy people. The syndrome of dampness-heat due to spleen deficiency of all research subjects was graded, and the correlation between IL-23 and IL-17 levels and syndrome of dampness-heat due to spleen deficiency was analyzed. **Results:** The IL-23/IL-17 levels in patients with and without syndrome of dampness-heat due to spleen deficiency increased significantly, and there was significant difference when compared with healthy subjects ($P < 0.05$). There was no significant difference between patients with and without syndrome of dampness-heat due to spleen deficiency ($P > 0.05$). There were statistically significant differences in the serum IL-17/IL-23 levels among patients with mild, moderate and severe UC patients ($P < 0.05$). **Conclusion:** There was positive correlation between IL-23 /IL-17 and the severity of syndrome of dampness-heat due to spleen deficiency.

Key Words Ulcerative colitis; Syndrome of dampness-heat due to spleen deficiency; IL-23; IL-17

中图分类号:R256.3 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.03.030

溃疡性结肠炎(Ulcerative Colitis, UC),是一种临床上非常常见的慢性非特异性肠道炎性反应,在我国的发病率呈逐年上升趋势。目前其发病机制仍不明确;近年来,随着 IL-23/IL-17 通路的阐明,溃疡性结肠炎的发病机制有了深入研究。目前研究已证明,IL-23/IL-17 通路可能是溃疡性结肠炎发病的重要免疫应答通路,它在慢性肠道炎性反应中可能处于重要地位^[1]。我们通过长期的临床观察发现,脾

虚湿热证在临床中较其他证型更多见,本课题旨在通过观察 UC 临床常见的脾虚湿热证患者血清 IL-17、IL-23 水平的测定,为活动期 UC 的诊断及脾虚湿热 UC 患者的辨、病情评估及未来中医药治疗提供可靠的客观理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2014年7月至2016年3月南通市中医院收治的住院患者中诊断为活动期 UC

患者 60 例,其中 30 例脾虚湿热证 UC 患者(脾虚湿热组),30 例非脾虚湿热证 UC 患者(非脾虚湿热组),脾虚湿热组患者中男 17 例,女 13 例,年龄 18 ~ 65 岁,平均年龄(45.52 ± 14.36)岁;病程 0.5 ~ 30 年,平均病程(8.17 ± 9.36)年;30 例非脾虚湿热组患者中,男 15 例,女 15 例;年龄 18 ~ 64 岁,平均年龄(43.56 ± 14.89)岁;病程 0.5 ~ 30 年,平均病程(5.65 ± 6.85)年。此外,选择本院健康体检者 20 例为正常对照组(健康组),其中男 10 例,女 10 例;年龄 18 ~ 65 岁,平均年龄(44.25 ± 15.31)岁。经统计学分析,脾虚湿热组、非脾虚湿热组、健康组在年龄、性别等方面比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 西医诊断标准采用《中国炎症反应性肠病诊断治疗规范的共识意见》(2007 年山东济南会议),确定溃疡性结肠炎的诊断标准^[2]。中医诊断标准参照国家标准《中医病证治法术语》制定,大瘕泻之脾虚湿热证:腹痛、腹胀、便中夹脓血,肛门灼热或有坠胀感,里急后重、身热、纳呆、神疲、乏力、面色少华,舌质红胖,舌苔黄滑、脉濡数,其中主症:大便夹有脓血伴腹痛腹胀,纳呆,神疲乏力、舌质红胖舌苔黄滑,次证:肛门灼热或坠胀感,里急后重、面色少华,脉濡数。溃疡性结肠炎疾病分度:轻度:患者每日腹泻 4 次以下,便血轻或无,无发热、脉搏加快或贫血,红细胞沉降率正常;中度:介于轻度和重度之间;重度:腹泻 6 次/d 以上,伴明显黏液血便,体温 $> 37.5\text{ }^{\circ}\text{C}$,脉搏 $> 90\text{ 次/min}$,血红蛋白(Hb) $< 100\text{ g/L}$,红细胞沉降率 $> 30\text{ mm/h}$ 。

1.3 纳入标准 半年之内做过肠镜,肠镜、病理及中医证型符合上述中西医诊断标准。

1.4 排除标准 病情程度为缓解期患者;细菌性痢疾、阿米巴痢疾、伪膜性肠炎、肠结核等感染性结肠炎;克罗恩病患者;缺血性肠炎、放射性肠炎患者;合并严重其他系统疾病患者。

1.5 剔除标准 不愿意配合此项临床研究的患者。

1.6 观察指标 脾虚湿热型和非脾虚湿热型患者血清 IL-17、IL-23 水平;溃疡性结肠炎患者疾病分级与血清 IL-17、IL-23 的关系;脾虚湿热证评分方法每个主症记 2 分,每个次症记 1 分。最高分 12 分,最低分 4 分。其余组最高分 4 分,最低分 0 分。所有溃疡性结肠炎患者在入院第 2 天抽取清晨空腹肘静脉血 3 mL,对照组(体检健康者)在体检时抽取空腹肘静脉血 3 mL,由南通市中医院化实验室进行 4 000 r/min 离心,分离血清后于统一于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱贮存

并统一检测。采用双抗体夹心(ELISA)法,检测程序按照试剂盒说明书进行。

1.7 统计学方法 采用统计软件 SPSS 21.0 进行统计学分析,数据采用($\bar{x} \pm s$)表示,采用非参数检验方法。血清 IL-17/IL-23 表达水平与脾虚湿热证评分之间的相关性用 Spearman 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清 IL-17,IL-23 比较 脾虚湿热型和非脾虚湿热型患者血清 IL-17、IL-23 水平较健康组明显升高($P < 0.05$),脾虚湿热型和非脾虚湿热型之间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 不同证型患者血清 IL-17、IL-23 水平($\bar{x} \pm s$)

分组	例数	IL-17 (ng/L)	IL-23 (ng/L)
脾虚湿热证	30	375.49 ± 182.04 *	87.74 ± 62.76 *
非脾虚湿热证	30	374.22 ± 199.40 **	86.52 ± 61.89 **
健康人	20	278.19 ± 138.83	60.86 ± 53.21

注:与健康人比较 * $P < 0.05$, ** $P < 0.05$ 。

2.2 溃疡性结肠炎患者疾病分级与血清 IL-17、IL-23 的关系 轻、中、重度溃疡性结肠炎患者血清 IL-17、IL-23 组间水平较差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 2 轻、中、重度患者血清 IL-17、IL-23 水平($\bar{x} \pm s$)

UC 病情分级	例数	IL-17 (ng/L)	IL-23 (ng/L)
轻度	30	275.49 ± 135.04	70.54 ± 27.40
中度	20	574.22 ± 206.56 *	85.35 ± 40.23 *
重度	10	778.19 ± 321.56 **	96.86 ± 52.36 **

注:与轻度患者比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.05$ 。

2.3 IL-17、IL-23 与脾虚湿热证评分值的相关性 脾虚湿热型评分与 IL-17、IL-23 均呈正相关。见表 3。

表 3 IL-17、IL-23 与脾虚湿热证评分值的相关性

Spearman 检验	脾虚湿热证评分	IL-17	IL-23
脾虚湿热型评分	1.000	0.215	0.321
Sig(2-tailed)	0	0.023	0.014
例数	80	80	80

3 讨论

中医理论根据溃疡性结肠炎的临床表现,可归于“泄泻、下利、痢疾、肠癖”等范畴。《黄帝内经》称为“濡泄”“洞泄”“注下”“后泄”“鹜溇”“飧泄”等,《诸病源侯论·痢病诸侯》中有赤白痢、血痢、脓血痢、热痢等名称;《备急千金药方·热痢》指出“大凡痢有四种,谓冷、热、疳、蛊:冷则白,热则赤,疳则赤白相杂……,蛊则纯痢瘀血”,并举有治赤白滞下方;

《外台秘要·水谷痢》对痢之分型更多,列有治痢方剂 170 余首,其中重下方 6 首。该病的病因病机主要为饮食不节或者外感湿热之邪损伤脾胃,脾虚则运化失司,水湿内停,日久化热,湿热下注肠道,致肠道传导失司,脂络受伤,气滞血瘀,而致血败肉腐成脓而发生此病,可见脾虚是发病的根本,湿热是标,正如张景岳所云“凡痢疾,病在广肠最下端,而其病变不在广肠而在脾也,揭示了 UC 脾虚湿热证的本质。

目前研究发现溃疡性结肠炎的发病与遗传、肠黏膜屏障功能异常、肠黏膜免疫失调、肠道细菌紊乱等等多种机制有关,虽然致病的始动因素尚未确定,但持续存在的肠黏膜免疫失调仍然是溃疡性结肠炎发病的关键。随着对溃疡性结肠炎发病机制的不断深入,各种炎性反应细胞因子在 UC 的发病过程中起着重要作用,已有研究表明^[3-4]认为 IL-23/IL-17 炎性反应轴 IL-23/IL-17 轴在肠道炎性反应中发挥重要。IL-23 主要是由 IL-12p40 和 IL-23p19,2 个亚单位组成,其主要是由被激活的单核-巨噬细胞和树突状细胞所分泌。IL-23 通过结合细胞膜表面分泌的 IL-23 受体复合物,从而刺激细胞内的信号传导系统,进而诱导细胞激活。IL-23 在 CD4⁺T 等免疫细胞应答中起关键作用,其能刺激炎性反应细胞向病变部位聚集,从而诱导炎性反应肉芽肿形成。因此,近年来研究发现,IL-23 在 UC 的发病中扮演了重要角色,在 UC 的发病中有着积极的免疫调节作用,这种作用是通过促进 IL-17 的分泌发挥的,IL-23 是一种强烈的细胞免疫调节因子和刺激因子,它可以诱导记忆型的 Th17 细胞分泌大量 IL-17。现阶段有研究证实,溃疡性结肠炎患者肠黏膜中 IL-23 含量较正常组对比,其含量明显升高^[5-6]。随着溃疡性结肠炎疾病的进展,IL-23/IL-17 免疫通路逐渐失调,自身组织和抗原的免疫耐受逐渐破坏,最终诱发了自身免疫性疾病的发生。

IL-17 主要是由 Th17 细胞诱导、基质细胞产生的一种可溶性炎性反应细胞因子,能刺激内皮细胞、上皮细胞产生粒细胞集落刺激因子、IL-8、IL-6 和 PGE2 等,并能促进血液中中性粒细胞发育成熟。有研究发现,溃疡性结肠炎患者血清 IL-17 的浓度水平与其病情呈现正相关,重度患者 IL-17 含量高于中度患者,中度患者 IL-17 含量又高于轻度患者,说明 IL-17 的表达水平与溃疡性结肠炎的炎性反应程度及疾病进展密切相关。溃疡性结肠炎患者结肠组织中 IL-17 表达明显增高,说明局部 IL-17 聚集,从

而诱发了溃疡性结肠炎的发生^[7-10],由此推断,阻断 IL-17 分泌可能成为治疗 UC 的一个新手段。其致病机制可能为 IL-17 通过刺激上皮细胞盒抗原递呈细胞产生 TNF、IL-6、IL-8、IL-1 等炎性反应因子,进而募集并激活大量中性粒细胞,大量的炎性反应因子迁移到结肠炎性反应部位而致溃疡性结肠炎的发生。

本次试验研究表明,UC 组和健康对照组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$);UC 轻、中、重度患者血清 IL-23、IL-17 表达水平组间比较差异有统计学意义,在脾虚湿热型与非脾虚湿热型 UC 组间,差异无统计学意义($P > 0.05$),这与南方医科大学中医药学院研究的湿热型和非湿热型溃疡性结肠炎组血清 IL-17 水平明显升高,与对照组比由统计学意义研究结果不一致。我们分析,第一,可能与溃疡性结肠炎患者脾虚湿热证及非脾虚湿热证患者的样本量过少有关,第二,溃疡性结肠炎患者本身疾病错综复杂,统一时期本身存在脾虚湿热,同时也存在瘀血阻络的证型,单一证型难以概括,同一患者不同时期表现的中医证型不同,早期可能为湿热下注,中期可能为脾虚湿热,后期发展成为脾肾阳虚,而且早、中、晚 3 期界限难以确定,单一的一个证型难以概括。但是 Spesrman 检验说明了 IL-23/IL-17 与脾虚湿热证呈现正相关,说明 IL-23/IL-17 与 UC 的疾病进程密切相关,与溃疡性结肠炎严重程度相关,且可能在 UC 的发病机制中发挥主要的作用。

综上所述,溃疡性结肠炎是一种由多种复杂因素介入的一种免疫性疾病,IL-23/IL-17 的高表达参与了溃疡性结肠炎疾病进程中慢性炎性反应的形成,且两者的血清含量与脾虚湿热证有密切的相关性,为临床上我们运用健脾清热利湿剂治疗溃疡性结肠炎可提供理论依据,并可以作为评价药物疗效的指标参考。

参考文献

- [1] Weaver CT, Harrington LE, Mangan PR, et al. Th17: an effector CD4⁺T cell lineage with regulatory T cell ties[J]. Immunity, 2006, 24(6): 677-688.
- [2] 中华医学会消化病分会炎症性肠病协作组. 对我国炎症肠病诊断治疗规范的共识意见(2007, 济南)[J]. 中华消化杂志, 2007, 27(8): 545-550.
- [3] 付好, 童晶晶, 潘琦, 等. IL-23/IL-17 炎性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.
- [4] 童霞, 骆成俊, 许晓梅, 等. 美沙拉嗪联合双歧三联活菌对溃疡性结肠炎患者 TNF- α 、IL-8 及 IL-10 水平的影响[J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(23): 4534-4536.

期的临床实践中总结而出脾虚气滞是中医痞满病的根本病机,因而健脾理气法也是治疗胃痞的常用治法。在具体的治疗手段上,除在临床中已广泛应用的口服中药制剂以外,中医外治法因其安全、操作简单,易于普及推广等特点,近年中已逐步成为临床研究的热点。如针刺、电针疗法、穴位注射、穴位埋线以及穴位贴敷疗法已广泛应用于临床治疗以及科研当中^[11],而穴位贴敷疗法又因其无创伤无痛苦的优势,更容易被广大患者所接受。

本次研究中,内服中药汤剂选用健脾古方“四君子汤”为基础,佐以理气行气之品,其功效为益气健脾,和胃理气。其中四君可健脾益气;苏梗、煨木香、枳壳、香附能和胃行气;诸药合用,针对其脾虚气滞的根本病机,共奏虚实兼顾,行补并施之功效。在内服中药汤剂的基础上,同时将健脾理气的药物制成药膏,通过穴位贴敷外用治疗,以达到内病外治、内外兼施的效果。而内病外治的思想则是中医理论的精髓,是中医学的一项特色疗法,现代医学一般称其为中药透皮技术或经皮给药系统。本次观察所使用的穴位贴敷疗法就是以中医经络学说为理论基础,通过刺激局部的俞穴,从而疏通经络、激发经气、促进气血的运行,是调整人体脏腑功能的一种外治法^[12]。治疗所选取的神阙穴(肚脐),为冲脉循行之处,同时也是任脉要穴,有着沟通上下内外诸经百脉和五脏六腑的功效。且脐下有腹部下动静脉及丰富的毛细血管网,有比较于其他体表部位更强的神经敏感度,因此上更加便于外敷药物穿透皮肤组织,在人体内部弥散并且吸收入血,进而直接发挥药物的治疗作用,因此起效较快^[13]。中药膏剂外敷肚脐还能够同时刺激到了神阙穴周围的神经,进一步通过神经体液的调节功能,达到促进胃肠道蠕动的目的^[14],因此上疗效显著。穴位贴敷外治法在兼具无创伤无痛苦,操作简单,价格低廉,患者依从性好等特点的同时,也减少了药物的不良反应。

中医药治疗消化不良的机制主要包括节胃神经递质、激素的含量、抗幽门螺杆菌、改善心理因素、增

加 Cajal 间质细胞的数量、一定程度上降低内脏的高敏感性等多个方面^[15]。研究表明,以健脾理气法内外兼治功能性消化不良餐后不适综合征疗效确切,且优于西药治疗组。而具体的选方用药、穴位的选取、贴敷时间的长短,以及根据不同证型如何进行辨证施治,也值得我们进一步的探讨和更深层次的研究。

参考文献

- [1] Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process[J]. *Gastroenterology*, 2006, 130(6): 1377-1390.
- [2] 魏睦新,王平. 胃肠动力中药的基础与临床[M]. 北京:化学工业出版社, 2010: 255.
- [3] 刘若吟,黄绍鹏,邵卫华. 莫沙必利治疗功能性消化不良及近端胃舒张和胃排空功能的临床疗效[J]. *北方药学*, 2016, 13(2): 28-29.
- [4] 中华中医药学会脾胃病分会. 消化不良中医诊疗共识意见(2009)[J]. *中国中西医结合杂志*, 2010, 30(5): 533-537.
- [5] 刘汶,张声生,唐博祥,等. 健脾消胀冲剂治疗功能性消化不良多中心临床研究[J]. *北京中医药大学学报:中医临床版*, 2006, 13(4): 3-5.
- [6] 中华医学会消化病学分会胃肠功能性疾病协作组,中华医学会消化病学分会胃肠动力学组. 中国肠易激综合征专家共识意见(2015年,上海)[J]. *中华消化杂志*, 2016, 36(5): 299-312.
- [7] 崔二丽,王智昊,王丽波,等. 功能性消化不良的诊治进展[J]. *中国老年学杂志*, 2015, 35(9): 2564-2568.
- [8] 刘松林,梅国强,赵映前,等. 功能性消化不良的中医临床辨证规律研究[J]. *中国医药学报*, 2004, 19(8): 499-501.
- [9] 陈永堂. 五花巧草汤加味治疗功能性消化不良 50 例[J]. *中国中医药信息杂志*, 2003, 10(9): 35-36.
- [10] 张声生,陈贞. 中医药治疗功能性消化不良若干问题的思考[J]. *环球中医药*, 2009, 2(4): 245-248.
- [11] 许建军,李雪波,刘静. 中医外治法治疗功能性消化不良临床研究进展[J]. *河北中医*, 2016, 38(6): 952-956.
- [12] 陈细明,邱荣标,蔡树辉,等. 理中汤加味配合中药穴位贴敷促进骨科术后胃肠功能恢复[J]. *当代医学*, 2012, 18(7): 155-156.
- [13] 石恩娟. 丁桂儿脐贴预防红霉素胃肠道副作用的观察[J]. *护理与康复*, 2009, 8(3): 258.
- [14] 陈建飞,王嘉轩,陈炳. 中药穴位贴敷神阙穴治疗脑卒中后便秘的效果观察[J]. *护理与康复*, 2012, 11(10): 991-992.
- [15] 陈维琴. 中医药治疗功能性消化不良研究进展[J]. *长春中医药大学学报*, 2011, 27(1): 149-150.

(2017-01-09 收稿 责任编辑:王明)

(上接第 597 页)

- [5] Liu Z, Yadav PK, Xu X, et al. The increased expression of IL-23 in inflammatory bowel disease promotes intraepithelial and lamina propria lymphocyte inflammatory responses and cytotoxicity[J]. *J Leukoc Biol*, 2011, 89(4): 597-606.
- [6] 刘占举,杨丽,崔铁,等. 白细胞介素-23 在炎症性肠病的表达升高并诱导促炎细胞因子分泌[J]. *中华消化杂志*, 2009, 29(6): 370-373.

- [7] 何英,李春明,侯风雪,等. IL-17 及 IFN- γ 在溃疡性结肠炎中的表达[J]. *中国当代医药*, 2010, 17(19): 36-37.
- [8] 何英,李春明,单景军,等. Th17 类细胞因子在溃疡性结肠炎患者中的表达[J]. *中国临床医学*, 2010, 17(4): 501-503.
- [9] 杨淑萍,智绪亭,卢雪峰,等. IL-17A/及 Th17 在炎症性肠病中的作用[J]. *中国现代普通外科进展*, 2009, 12(3): 222-225.
- [10] 梁雄均,马泽,曾雅静. 白介素 4 和 17 在溃疡性结肠炎发生发展中的作用[J]. *右江医学*, 2005, 33(1): 628.

(2016-12-13 收稿 责任编辑:王明)