

• 论 著 •

芪倍合剂联合康复新液治疗对溃疡性结肠炎患者 肠道菌群及 APTT、IL-23 的影响

樊冬杰¹, 侯 健², 黄玉伟^{1△}

(上海市第一人民医院宝山分院: 1. 消化内科; 2. 检验科, 上海 200940)

摘要:目的 分析芪倍合剂联合康复新液治疗对溃疡性结肠炎(UC)患者肠道菌群及活化部分凝血活酶时间(APTT)、白细胞介素(IL)-23 的影响。方法 将 2017 年 1 月至 2018 年 11 月 100 例 UC 患者随机分为观察组及对照组, 对照组在常规治疗基础上口服芪倍合剂治疗, 观察组在对照组基础上采用康复新液干预。治疗结束后对患者疗效进行评估, 以及检测治疗后患者粪便球杆比, 并对两组患者治疗前后 APTT、纤维蛋白原(FIB)、IL-23、IL-17 及肿瘤坏死因子(TNF)- α 水平进行比较分析。结果 观察组临床疗效及肠道菌群失调改善情况均显著优于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 观察组治疗后 APTT 水平显著高于对照组, FIB、IL-23、IL-17 及 TNF- α 水平显著低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 采用芪倍合剂联合康复新液对 UC 患者治疗后可显著改善患者病情及肠道菌群, 并显著降低患者血中 FIB 及 IL-23 水平。

关键词:芪倍合剂; 康复新液; 溃疡性结肠炎; 肠道菌群; 活化部分凝血活酶时间
DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2020.08.006 中图法分类号: R574.62
文章编号: 1673-4130(2020)08-0920-04 文献标识码: A

Effect of Qibei mixture and Kangfuxin solution on intestinal microflora, APTT and IL-23 in patients with ulcerative colitis FAN Dongjie¹, HOU Jian², HUANG Yuwei^{1△}

(1. Department of Gastroenterology; 2. Department of Clinical Laboratory, Baoshan Branch, Shanghai First People's Hospital, Shanghai 200940, China)

Abstract: **Objective** To analyze the effect of Qibei mixture combined with Kangfuxin liquid on intestinal flora, activated partial thromboplastin time (APTT) and interleukin-23 (IL-23) in ulcerative colitis (UC) patients. **Methods** 100 UC patients were divided into observation group and control group randomly, from January 2017 to November 2018. The control group was treated with Qibei mixture on the basis of routine treatment, while the observation group was treated with Kangfuxin solution on the basis of control group. After the treatment, the therapeutic effect of the patients was evaluated, and the fecal ball-to-stick ratio of patients was measured after treatment; The levels of APTT, fibrinogen (FIB), IL-23, IL-17 and tumor necrosis factor- α (TNF- α) were compared before and after treatment. **Results** The clinical efficacy and improvement of intestinal flora imbalance in the observation group were significantly better than those in the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$); After treatment, the APTT level in the observation group was significantly higher than that in the control group, and the levels of FIB, IL-23, IL-17 and TNF- α were significantly lower than those in the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Qibei mixture combined with Kangfuxin solution can significantly improve the condition and intestinal flora of UC patients after treatment, and significantly reduce the levels of FIB and IL-23 in patients with UC.

Key words: Qibei mixture; Kangfuxin liquid; ulcerative colitis; intestinal flora; activated partial thromboplastin time

溃疡性结肠炎(UC)是目前临床中较为常见的消化系统疾病之一,其属于经典的炎性反应性肠道疾病,患者主要以腹泻、腹痛、黏液脓血便为主要临床特征^[1]。一般情况下,UC 患者病情反复发作且持续时间长,极易复发^[2]。目前,UC 的发病机制尚未完全揭示,但多数学者认为 UC 属于一种经典的炎性反应疾

作者简介:樊冬杰,男,主治医师,主要从事消化内科方向研究。△ 通信作者, E-mail: Dr_yuwei@sina.com。

本文引用格式:樊冬杰,侯健,黄玉伟. 芪倍合剂联合康复新液治疗对溃疡性结肠炎患者肠道菌群及 APTT、IL-23 的影响[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(8): 920-922.

病,其与免疫、感染、精神等多种因素密切相关,常使用糖皮质激素、水杨酸制剂及免疫抑制药进行治疗^[3]。芪倍合剂是在大黄附子汤加味的基础上所研制的新型灌肠剂,其组方主要包括黄芪、附子、大黄、五倍子、干姜、白芨、赤石脂等^[4]。康复新液保留灌肠可有效直达肠道病变部位,不良反应较少,药物吸收率高,以逐渐成为辅助治疗 UC 的方案^[5]。但芪倍合剂与康复新液的联合应用价值仍鲜少报道,因而笔者选择本院收治的 UC 患者作为研究对象,分析芪倍合剂联合康复新液治疗对 UC 患者肠道菌群及活化部分凝血活酶时间(APTT)、白细胞介素(IL)-23 的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 经本院伦理委员会批准,将 2017 年 1 月至 2018 年 11 月符合入组及排除标准的 100 例 UC 患者依照随机信封法分为观察组和对照组各 50 例。观察组中男 32 例、女 18 例,平均年龄为(42.23±8.29)岁,病程(33.28±7.29)个月,病灶部位全结肠 12 例、中直肠或乙状结肠 23 例、左半结肠 15 例,病情严重程度轻度 19 例、中度 21 例、重度 10 例。对照组中男 34 例、女 16 例,平均年龄为(43.28±9.11)岁,病程(34.21±8.02)个月,病灶部位全结肠 10 例、中直肠或乙状结肠 24 例、左半结肠 16 例,病情严重程度轻度 20 例、中度 21 例、重度 9 例,两组一般临床资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 入组标准 (1)符合 2012 年中华医学会消化病学分会所制定的 UC 诊断标准^[6];(2)存在黏液脓血便、腹泻等 UC 临床症状;(3)入组前 4 周内未服用免疫抑制剂、糖皮质激素或其他氨基水杨酸制剂治疗;(4)对本研究知情并签署知情同意书。

1.3 排除标准 (1)血液系统疾病或心肝肾功能不全者;(2)哺乳或妊娠期女性;(3)合并自身免疫性疾病,如系统性红斑狼疮、类风湿关节炎等患者;(4)合并肠道良恶性肿瘤患者;(5)存胃肠道手术切除史者;(6)康复新液或芪倍合剂使用禁忌者。

1.4 方法 患者均给予常规方案进行治疗,主要包括营养支持、纠正水电解质紊乱、纠正酸碱平衡,以及补液,同时口服双歧杆菌四联活菌片(杭州远大生物制药有限公司, S20060010)进行治疗,对照组在常规治疗基础上口服芪倍合剂(自制)每天两次,每次 50 mL。观察组在对照组基础上采用康复新液(昆明赛诺制药有限公司, Z53020054)进行干预,使用 150 mL 生理盐水稀释 30 mL 康复新液,加温至 37℃,患者垫高臀部,取膝胸位,灌肠管置入肛门,每次灌肠 20~30 min,每天 1 次,两组均干预 4 周。

1.5 观察指标 治疗结束后对疗效^[7]进行评估,共

包括治愈、显效、有效、无效四项。治愈:患者临床症状消失,肠镜复查结果显示黏膜病变恢复正常;显效:临床症状基本消失,复查结果显示肠道黏膜有部分假息肉和轻度炎症反应;有效:临床症状有所改善,肠黏膜较治疗前有一定程度好转;无效:肠镜复查及临床症状无明显改善或进一步出现恶化。总有效率为治愈率、显效率及有效率之和。治疗后检测患者粪便球杆比;使用无菌推片选取新鲜粪便匀速推片,自然干燥后酒精等火焰固定 3 次,采用革兰染色,油镜下选择菌膜体尾交界染色均匀处计 1 000 个细菌并对粪便球杆比进行计算。治疗前后采集患者空腹静脉血,采用全自动凝血分析仪对患者 APTT 及纤维蛋白原(FIB)水平进行检测。治疗前后采集空腹静脉血并收集血清,后采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测血中 IL-23、IL-17 及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平。

1.6 统计学处理 采用 SPSS20.0 进行统计分析,计数资料采用百分率(%)表示,组间比较行 χ^2 检验,计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较行 LSD- t 检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效调查结果比较 观察组治疗临床疗效总有效率为 96.00%,明显高于对照组(78.00%),差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组临床疗效调查结果比较					
组别	<i>n</i>	治愈 [<i>n</i> (%)]	显效 [<i>n</i> (%)]	有效 [<i>n</i> (%)]	无效 [<i>n</i> (%)]
观察组	50	28(56.00)	16(32.00)	4(8.00)	2(4.00)
对照组	50	21(42.00)	10(20.00)	8(16.00)	11(22.00)
χ^2					14.324
<i>P</i>					0.000

2.2 两组肠道菌粪便球杆比结果 观察组患者治疗后肠道菌群粪便球杆比情况与对照组比较,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 肠道菌粪便球杆比[<i>n</i> (%)]				
球杆比	<1:10	1:10~<1:6	1:6~<1:4	≥1:4
观察组	31(62.00)	15(30.00)	3(6.00)	1(2.00)
对照组	20(40.00)	19(38.00)	6(12.00)	5(10.00)
χ^2			13.02	
<i>P</i>			0.005	

2.3 两组 APTT 及 FIB 检测结果比较 观察组治疗后 APTT 水平显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组治疗后 FIB 水平显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

2.4 两组炎症因子水平比较 两组治疗前 IL-23、IL-17 及 TNF- α 水平比较,差异无统计学意义($P>$

0.05);两组治疗后 IL-23、IL-17 及 TNF- α 水平与治疗前比较均明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组治疗后 IL-23、IL-17 及 TNF- α 水平显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

表 3 两组 APTT 及 FIB 水平检测结果比较($\bar{x}\pm s$)				
组别	时间	<i>n</i>	APTT(s)	FIB(g/L)
观察组	治疗前	50	28.32 $\pm$ 1.29	3.86 $\pm$ 0.12
	治疗后		33.97 $\pm$ 1.31	2.03 $\pm$ 0.08
对照组	治疗前	50	28.36 $\pm$ 1.27	3.91 $\pm$ 0.17
	治疗后		31.07 $\pm$ 1.30	2.89 $\pm$ 0.10

表 4 两组炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$)					
组别	时间	n	IL-23(pg/mL)	IL-17(pg/mL)	TNF- α (ng/mL)
观察组	治疗前	50	884.29 $\pm$ 98.38	459.69 $\pm$ 69.28	55.38 $\pm$ 9.38
	治疗后		219.32 $\pm$ 41.21	218.32 $\pm$ 50.19	24.01 $\pm$ 5.11
对照组	治疗前	50	887.28 $\pm$ 91.28	457.21 $\pm$ 72.32	56.12 $\pm$ 10.03
	治疗后		438.16 $\pm$ 56.37	334.84 $\pm$ 47.21	35.38 $\pm$ 6.24

3 讨 论

UC 属于临床中十分常见的非特异性炎症性疾病,有研究结果显示炎症性肠道疾病患者体内多伴随多种炎症因子表达异常^[8]。但目前临床在对 UC 患者进行治疗时多无明显的抗菌药物使用指征,因而西医保守治疗主要包括免疫调节和非特异性抗炎等,因而临床疗效相对较差^[9]。

传统中医理论认为,UC 属于泄泻证的范畴且患者在病情活动期常伴随血性腹泻,且与体内湿热等因素密切相关,故在临床中可采用湿热下注治疗^[10]。此外,UC 多以灼伤脉络证为主,可以收湿止泄、清热凉血为主。康复新液是目前肠胃科中应用广泛药物,在对溃疡性疾病进行治疗时具有良好的疗效,具有养阴生津、通利血脉功效^[11]。有研究结果指出,采用康复新液灌肠对炎症性肠病进行治疗时具有较好的临床疗效,且无明显的不良反应,用药安全性较高,可有效加速溃疡面修复^[12]。灌肠属于临床中相对较为常见的治疗方案,其与其他药物联合应用后可有效增强临床疗效,具有较高的应用价值^[13]。本研究选择芪倍合剂联合康复新液对 UC 患者治疗后,可有效提高单独使用芪倍合剂的临床疗效。结果表明,在采用芪倍合剂治疗的基础上联合康复新液治疗后可显著提高患者临床疗效。

有研究指出,UC 患者多伴随出现一定程度的肠道菌群失调,且患者多表现为菌群种类多样性减少,其中乳杆菌、双歧杆菌等有益菌体内数量减少,并伴随出现肠球菌数量增加^[14]。有研究指出,采用益生菌对 UC 进行治疗后可显著改善患者临床疗效。UC 患

者体内菌群平衡对疾病活动度的评估具有较高的参考价值,且在治疗过程中粪便球杆比对 UC 患者评估具有十分重要的意义^[15]。本研究显示,采用芪倍合剂联合康复新液对 UC 患者进行治疗后,可显著改善患者粪便球杆比。分析认为,UC 患者肠道菌群失调与病情发展呈显著正相关,芪倍合剂联合康复新液对 UC 患者进行治疗有助于纠正患者肠道菌群失调,具有较高的应用价值。

UC 患者采用芪倍合剂联合康复新液治疗后可显著改善患者 APTT 及 FIB 水平,并可显著降低患者血中 IL-23、IL-17 及 TNF- α 水平。分析认为,采用芪倍合剂联合康复新液对 UC 患者治疗后可能导致患者体内血浆Ⅷ、Ⅸ及Ⅺ水平减低,导致体内纤溶活力增强,并延长患者血中 APTT 水平,进一步分析认为观察组患者采用该方案治疗后可有效纠正患者急性期反应蛋白异常升高状态,有效改善体内出现的异常纤维蛋白原消耗状态,降低患者血中 FIB 水平。此外,采用芪倍合剂联合康复新液对 UC 患者治疗后可有效改善患者微循环,有效降低患者全血黏度、血细胞比容、红细胞聚集指数、血浆黏度及红细胞电泳指数等,并有助于降低患者血液黏度,有效控制并改善微循环作用。该治疗方案可有效改善血小板聚集等情况。此外,芪倍合剂联合康复新液可具有养阴生肌、利通血脉作用,并可用于对溃疡性疾病进行治疗,显著促进溃疡面肉芽组织和表皮细胞生长,加速坏死组织脱落和新生血管形成,并有助于促进溃疡创面的修复和愈合。芪倍合剂联合康复新液可有效改善患者体内多项炎症指标的水平,有助于控制患者体内炎症反应,改善患者病情。

4 结 论

综上所述,采用芪倍合剂联合康复新液对 UC 患者治疗后可显著改善患者病情及肠道菌群,并显著降低患者血中 FIB 及 IL-23 水平,但本研究并未对患者行长期随访研究且临床样本数较少,有待后续深入追踪。

参考文献

[1] LI H B, CHEN M Y, QIU Z W, et al. Efficacy and safety of Kangfuxin liquid combined with aminosalicylic acid for the treatment of ulcerative colitis[J]. *Medicine*, 2018, 97 (21):e10807.

[2] EBNER M, BIRSCHMANN I, PETER A, et al. Emergency coagulation assessment during treatment with direct oral anticoagulants: limitations and solutions[J]. *Critical Care*, 2017, 21(1):32.

[3] ZHU X, QI T, YANG Q, et al. Host-induced gene silencing of the MAPKK gene PsFUZ7 confers stable resistance to wheat stripe rust[J]. *Plant Physiol*, 2017, 175(4): 1853.

(下转第 926 页)

参考文献

[1] 马运宾,刘骞.术前血清 CEA、CA19-9、CA50 联合检测在结直肠癌肝转移预测中的应用[J/CD].中华结直肠疾病电子杂志,2018,7(5):453-457.

[2] 石援援,薄晓通,董翠梅,等.结直肠癌患者血清 CEA、CA199 的表达变化与肝转移的多因素相关性分析[J].肿瘤药学,2018,8(3):387-391.

[3] 周德君,袁航.血清 miR-29a、COX-2 及 MMP2 水平在结直肠癌肝转移中的表达意义[J].中华全科医学,2017,15(11):1944-1947.

[4] 莫湘琼,牛斌,卜巨源,等.血清 CD44V6、VEGF 在大鼠结直肠癌肝转移诊断中的意义[J/CD].中华肝脏外科手术学电子杂志,2017,6(3):233-237.

[5] 刘龔航,刘映辉,周宇轩.结直肠癌肝转移患者血清糖类抗原 199、癌胚抗原的表达及意义[J].中国老年学杂志,2018,38(12):2883-2885.

[6] 李成东,赖少伟,何俞,等.CT 联合血清 CEA 和 CA199 检测对乙状结肠癌患者肝转移的诊断价值[J].中国肿瘤临床与康复,2018,25(8):961-964.

[7] 樊振兴.血清肿瘤标志物检测对肝癌及转移患者的价值[J].黑龙江医药科学,2018,41(2):128-129.

[8] TORRE L A,BRAY F,SIEGEL R L,et al. Global cancer statistics,2012[J]. CA Cancer J Clin,2015,65(2):87-108.

(上接第 922 页)

[4] 张庆,张培影,陈永刚,等.黄芪保心合剂对心肌梗死后心衰大鼠心肌保护作用机制研究[J].江苏中医药,2017,49(4):78-81.

[5] WANG L J,LU J Z,CAI B N,et al. Effect of compound zhuye shigao granule on acute radiation-induced esophagitis in cancer patients; a randomized controlled trial[J]. Chin J Integ Med,2017,23(2):98-104.

[6] CHEN P P,MA X Y,LIN Q,et al. Kangfuxin promotes apoptosis of gastric cancer cells through activating ER-stress and autophagy[J]. Mol Med Rep,2017,16(6):9043-9050.

[7] 张青波.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].山西医药杂志,2018,47(1):76-77.

[8] ZHU J J,YAO S,GUO X,et al. Bioactivity-guided screening of wound-healing active constituents from american cockroach (periplaneta americana) [J]. Molecules,2018,23(1):101.

[9] SHEN Y,SUN J,NIU C,et al. Mechanistic evaluation of gastroprotective effects of Kangfuxin on ethanol-induced gastric ulcer in mice[J]. Chem Biol Interact,2017,273(1):115-124.

[9] POLAT E,DUMAN U,DUMAN M,et al. Diagnostic value of preoperative serum carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 in colorectal cancer [J]. Current Oncol,2014,21(1):1-7.

[10] DING Y,XUAN W,CHEN C,et al. Differences in carcinoembryonic antigen levels between colon and rectal cancer [J]. Mol Clin Oncol,2014,2(4):618-622.

[11] 惠菲菲,刘凯,范明明,等.伴有肝转移的结直肠癌患者血清 CEA、CA199 的分析[J/CD].中华结直肠疾病电子杂志,2015,24(4):47-52.

[12] 张蒂,徐唐鹏,熊斌.结直肠癌肝转移与血清肿瘤标志物水平的关系[J].武汉大学学报(医学版),2013,34(2):222-224.

[13] 彭红飞,梁春霞,赵小玲,等.结直肠癌肝转移与血清肿瘤标志物表达的相关性分析[J].实用癌症杂志,2014,29(4):389-390.

[14] WOO J,KIM J,PARK I,et al. Perioperative serum carcinoembryonic antigen ratio is a prognostic indicator in patients with stage II colorectal cancer [J]. Annals Coloproctol,2018,34(1):4-10.

[15] GIESSEN C,NAGEL D,GLAS M,et al. Preoperative serum for individual patient prognosis in stage I - III colon cancer [J]. Tumour Biol,2014,35(10):10237-10248.

(收稿日期:2019-08-03 修回日期:2019-12-30)

[10] 刘果,孙慧怡,周波,等.益气活血解毒法抗溃疡性结肠炎复发的临床疗效评价[J].北京中医药大学学报,2013,36(1):61-63.

[11] VANDE CASTEELE N,KHANNA R. Therapeutic drug monitoring of golimumab in the treatment of ulcerative colitis[J]. Pharm Res,2017,34(8):1556-1563.

[12] YAJNIK V,KHAN N,DUBINSKY M,et al. Efficacy and safety of vedolizumab in ulcerative colitis and Crohn's disease patients stratified by age[J]. Adv Ther,2017,34(2):542-559.

[13] 王卫国.龙血竭散灌肠联合柳氮磺吡啶肠溶片治疗溃疡性结肠炎的临床研究[J].现代药物与临床,2018,33(6):142-146.

[14] TAN C X,BRAND H S,DE BOER N K,et al. Gastrointestinal diseases and their oro-dental manifestations: Part 2 ulcerative colitis[J]. Br Dent J,2017,222(1):53-57.

[15] MATHUR J,NAING S,MILLS P,et al. A randomized clinical trial of vitamin D₃ (cholecalciferol) in ulcerative colitis patients with hypovitaminosis D₃ [J]. Peer J,2017,5(4):e3654.

(收稿日期:2019-07-28 修回日期:2020-01-07)