

· 论 著 ·

痛泻宁颗粒对 D-IBS 患者外周血清 IL-18/IL-10 的影响

田树英, 郑国启, 魏思忱, 宋 慧, 李春英
(河北省沧州市中心医院消化科 401147)

摘要:目的 观察痛泻宁颗粒治疗腹泻型肠易激综合征(D-IBS)的临床疗效并探讨其作用机制。方法 将 70 例 D-IBS 患者随机分为痛泻宁颗粒试验组 38 例(A 组)和匹维溴铵(商品名:得舒特)32 例(B 组),健康对照组 30 例(C 组),疗程均为 3 周,采用双抗夹心 ELISA 法分别检测 2 组患者治疗前后和 30 名健康志愿者血清中白细胞介素(IL)-18/IL-10 的含量。结果 A 组总有效率为 86.84%,明显高于 B 组(65.62%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。A 组和 B 组治疗前 IL-18 水平明显高于 C 组,A 组治疗后 IL-18 的水平与 C 组差异无统计学意义($P > 0.05$),而 B 组仍高于 C 组。两组患者治疗前 IL-10 水平明显低于 C 组,但是在应用药物干预后 A 组 IL-10 的水平与 C 组差异无统计学意义($P > 0.05$),而 B 组仍低于 C 组。结论 痛泻宁颗粒治疗 D-IBS 安全有效,下调 IL-18、上调 IL-10 是发挥其治疗作用的机制之一。

关键词:白细胞介素 18/白细胞介素 10;酶联免疫吸附测定;腹泻型肠易激综合征;痛泻宁颗粒

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2013.10.002

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)10-1084-02

The effects of Tong XieNing particles on peripheral blood IL-18/IL-10 in D-IBS patients

Tian Shuying, Zheng Guoqi, Wei Sichen, Song Hui, Li Chunying

(Department of Gastroenterology, Center Hospital of Cangzhou City, Cangzhou, Hebei 401147, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical curative effect and function mechanism of Tong XieNing particles to D-IBS. **Methods** 70 patients with D-IBS were randomly divided into Tong XieNing particle group (group A, with 38 cases) and Pinaverium Bromide group (brand name: Dicitel) (group B, with 32 cases), and there were 30 cases in the control groups (group C). All the treatments were for three weeks, and then the expressions of serum IL-18/IL-10 of Tong XieNing particle group and Pinaverium Bromide group before and after treatment and healthy controls were determined by double resistance to sandwich enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Results** The total effective rate of group A was 86.84%, which was much higher than group B (65.62%) ($P < 0.05$). Before treatment, the IL-18 level of group A and group B was significantly higher than that of group C; after treatment, there was no significant difference in IL-18 level between group A and group C ($P > 0.05$), but the IL-18 level of group B was still higher than that of group C. Before treatment, the IL-10 level of group A and group B was significantly lower than that of group C; after treatment, there was no significant difference of IL-10 level between group A and group C ($P > 0.05$), but the IL-10 level of group B was still lower than that of group C. **Conclusion** Tong XieNing particles was safe and effective for the treatment of D-IBS, and its treatment mechanism was cutting IL-18 and raising IL-10.

Key words: interleukin-18/interleukin-10; enzyme-linked immunosorbent assay; irritable bowel syndrome; Tong XieNing particles

肠易激综合征(IBS)是最常见的功能性肠病,人群发病率约 5%~11%,根据 IBS 症状分为便秘型、腹泻型、腹泻和便秘交替型,其中腹泻型最常见,占 74.1%^[1]。IBS 的发生与多种因素有关,如内肠动力异常、内脏高敏感性、粪便传输异常及精神因素等,近年研究认为感染、炎症和免疫激活参与了 IBS 的发病^[2-3]。目前,治疗 IBS 的药物主要是用西药对症治疗,缺乏整体的治疗方法及特色药品。对症治疗,常需多药联合应用,服药剂量大,导致患者依从性低,经济负担重,而且西药不良反应大,不能长期服用,所以临床应用非常缺乏能全方位治疗 IBS 的药物。目前,能安全、有效治疗 IBS 的药物非常有限。痛泻宁颗粒来源于经典名方“痛泻要方”,经多年临床验证,获得了最佳疗效的科学配方和用量。经多中心临床试验验证,痛泻宁颗粒是治疗腹泻型肠易激综合征(D-IBS)安全有效的药物,可多环节、多靶点治疗 IBS,但是否有调节免疫作用尚无人研究^[4]。本研究旨在观察痛泻宁颗粒治疗 D-IBS 临床疗效及安全性,探讨其可能的作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院消化科 2010 年 11 月至 2012 年 1 月门诊就诊的 D-IBS 患者 83 例,年龄 18~65 岁。符合罗马 III

诊断标准并以腹泻为主,均经电子肠镜检查排除肠道器质性病变,将患者按随机数字表法分为两组:痛泻宁颗粒试验组 43 例(A 组)和匹维溴铵(商品名:得舒特)40 例(B 组)。排除标准:(1)妊娠或哺乳期妇女及合并心血管、肝、肾、脑和造血系统等严重原发疾病,恶性肿瘤、精神病患者;(2)入选前 2 周内使用解痉剂及其他治疗 IBS 药物者;(3)医嘱性差及脱落患者。最后完成研究的共 70 例,其中男 30 例,女 40 例,平均(40.25±11.75)岁,A 组 38 例,B 组 32 例。两组年龄、性别构成、病程、症状比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。选取健康人 30 例作为健康对照组(C 组),其中男 13 例,女 17 例,平均(38.25±7.80)岁,C 组在年龄和性别构成上与其他组基本一致,无消化道症状和体征,无免疫疾病、感染病史及近期服药史。

1.2 治疗方法 A 组给予痛泻宁颗粒(重庆华森制药有限公司),5 克/袋,1 袋/次,3 次/天,温水冲服,B 组给予匹维溴铵 50 mg,3 次/天,口服。疗程 3 周。

1.3 观察指标及检测方法

1.3.1 血清中白细胞介素(IL)-18/IL-10 的含量 分别测量 C 组及治疗前后 A、B 两组血清中 IL-18/IL-10 的含量。IL-10/IL-18 双抗夹心 ELISA 试剂盒为深圳晶美生物工程公司提供,

酶联免疫分析仪采用德国 MR 5000 分析仪。患者于清晨空腹采肘静脉血 3 mL,离心取血清(颜色为黄色),置-20℃保存待同时检测。

1.3.2 疗效判断 用药前、用药 3 周后分别进行 IBS 症状评分:包括腹痛时间、腹痛频率、排便性状异常、排便过程异常、黏液便和排便时腹胀情况 6 个方面,每项 0~3 分,总分 18 分。显效:症状消失或症状积分减少大于 80%;有效:症状积分减少 50%~80%;无效:症状积分减少小于 50%。总有效包括显效和有效。

1.3.3 不良事件与不良反应的观察 密切观察不良事件与不良反应,记录其发生的时间、表现、处理经过及结果,注意有无严重不良事件与不良反应发生。

1.4 统计学处理 采用 SPSS11.5 统计软件包进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 *t* 检验,计数资料以率或构成比表示,比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 2 各组患者血浆 IL-18/IL-10 的含量比较($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

项目	A 组(n=38)		B 组(n=32)		C 组(n=30)
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	
IL-18	145.05±21.67*	82.68±21.35▲	147.05±22.12*	136.68±20.37*	72.68±20.37
IL-10	63.47±20.49*	38.77±10.52▲	61.45±19.36*	56.78±12.31*	33.78±11.63

*: $P < 0.05$; ▲: $P > 0.05$,与 C 组的比较。

3 讨 论

长期以来 IBS 并不被看做是一种炎性反应性疾病,近年来有学者从 IBS 患者结肠标本内发现明显增多的肥大细胞,从而提出了肠道炎症参与了 IBS 的发病^[5]。O'Sullivan 等^[6]发现末端回肠及盲肠黏膜内肥大细胞明显增多,目前肠道炎症和 IBS 的关系已有很好的认识^[7]。肠道中的肥大细胞是一种既具有免疫活性,又能分泌多种介质的重要免疫细胞,参与肠黏膜的免疫调节。免疫功能紊乱是 IBS 重要病理生理机制^[8]。O'Mahony 等^[9]研究发现 IBS 患者肠黏膜 IL-10/IL-12 比例异常,促炎因子呈优势状态,国内梁海清等^[10]研究 IBS 患者外周血中存在细胞因子失调,感染后 IBS 尤为明显。

IL-18 是一种重要的促炎因子,主要有活化的巨噬细胞产生,促进 Th1 细胞分化,并诱导 Th1 和 NK 细胞产生 IL-1B、TNF- α ,促进 TNF 和多种趋化因子的合成等多种生物学功能,在炎症反应、感染性疾病及自身免疫性疾病中起重要作用。IL-10 是一种重要的炎症抑制因子,主要由 TH2 细胞、单核/巨噬细胞、活化的 B 细胞产生,其主要的生物学活性是抑制抗体产生和前炎症细胞因子如 IL-1、IL-6、IL-8、TNF- α 等的释放及活化,在维持细胞因子的网络平衡中起重要的调节作用^[11]。近期研究 IL-10 与 IBS 密切相关,Gonsalkorale 等^[12]发现,IBS 患者 IL-10 基因频率较正常显著降低,提示 IBS 症状发生与 IL-10 产生减少有关。

痛泻宁颗粒由白芍、白术、薤白、青皮组成,采用超声震荡提取技术,在低温下进行提取,保证了有效成分的稳定。痛泻宁颗粒具有柔肝缓急止痛、疏肝行气消胀、理脾运湿调便的功效,可降低内脏敏感性、调节胃肠功能、抗炎调节免疫多靶点治疗 IBS,在治疗 IBS 方面具有独特优势^[13-15]。匹维溴胺是一种选择性胃肠道钙离子拮抗剂,可与肠道平滑肌细胞膜 L 型双氢吡啶位点结合,有效阻止钙离子内流,抑制细胞收缩,保持平滑肌松弛,可缓解 D-IBS 患者的临床症状,广泛用于临床。

痛泻宁颗粒中君药为白芍,白芍为毛茛科植物芍药的干燥

2 结 果

2.1 A 组总有效率为 86.84%,明显高于 B 组 65.62% ($P < 0.05$),见表 1。另外 A 组未出现明显不良反应,B 组仅有 1 例出现轻度恶心、头晕,停药后症状消失。

表 1 A 组和 B 组疗效比较(n)

组别	总例数	显效	有效	无效	总有效率(%)
A 组	38	27	7	4	86.84
B 组	32	15	6	11	65.62

2.2 A 组和 B 组治疗前血浆 IL-18 水平明显高于 C 组 ($P < 0.05$),A 组治疗后血浆 IL-18 的水平与 C 组差异无统计学意义 ($P > 0.05$),而 B 组仍高与 C 组 ($P < 0.05$)。两组患者治疗前血浆 IL-10 水平明显低于 C 组 ($P < 0.05$),但是在应用药物干预后 A 组 IL-10 的水平与 C 组差异无统计学意义 ($P > 0.05$),而 B 组仍低于与 C 组 ($P < 0.05$),见表 2。

根,祖国医学认为其有养血、益气、止痹、通络作用,是风湿类疾病、自身免疫性疾病等治疗的重要组方之一。白芍中的主要有效成分为白芍总苷(TGP),已广泛用于风湿及免疫性疾病药。药理研究表明,TGP 具有明显的抗炎、免疫调节和抗氧化等作用,实验证明 TGP 通过抑制 NF- κ B 的活化而减少促炎因子,同时上调 IL-10 水平,从而改善免疫调节紊乱及抑制肠道局部炎症^[16-17]。薤白有明显抗炎作用^[18],通过抑制肠道炎症亦可协同白芍改善患者免疫紊乱。本研究通过检测痛泻宁颗粒治疗前后患者血浆 IL-18/IL-10 的含量并与健康对照组比较,结果表明,IBS 患者存在血浆细胞因子失衡,促炎因子 IL-18 含量明显升高,抑炎因子 IL-10 含量明显降低。A 组通过治疗后,IBS 患者血浆促炎因子 IL-18 含量较治疗前明显降低,而抑炎因子 IL-10 含量较治疗前明显升高,与 C 组已无明显差别 ($P > 0.05$),细胞因子失衡恢复。B 组治疗前后血浆 IL-18/IL-10 含量变化不明显。

本研究结果显示,痛泻宁颗粒治疗 D-IBS 安全有效,有效率达 86.84%,与痛泻宁颗粒研究协作组报道相符^[4],疗效明显高于传统西药匹维溴胺 ($P < 0.05$),下调促炎因子,上调抑炎因子,回复免疫平衡是发挥其治疗作用的机制之一。

参考文献:

[1] Spiller R, Aziz Q, Greed F, et al. Guidelines on the irritable bowel syndrome: mechanisms and practical management [J]. Gut, 2007, 56(12): 1770-1798.
 [2] Chadwick VS, Chen W, Shu D, et al. Activation of the mucosal immune system in irritable bowel syndrome [J]. Gastroenterology, 2002, 122(7): 1778-1783.
 [3] Adam B, Liebrechts T, Gschosmann JM, et al. Severity of mucosal inflammation as a predictor for alterations of visceral sensory function in a rat model [J]. Pain, 2006, 123(1/2): 179-186. (下转第 1088 页)

组晚期并发症发生率较低,1 例在假体外侧出现异位骨化,无 1 例出现假体松动、下沉,说明骨水泥型假体在提供长期稳定性方面较内固定更有优势;但半髌组早期并发症发生率较高,4 例原有脑梗死或冠心病加重,2 例出现中度贫血,1 例伤口感染,考虑半髌置换术创伤较大,出血量多,疼痛、失血导致血压、心率的变化,进而诱发或导致心脑血管疾病加重,且患者高龄,机体代偿能力差,术后患者处于应激状态,抵抗力低下,易导致伤口感染。

综上所述,PFNA 及半髌关节置换术治疗高龄不稳定型股骨粗隆间骨折各有自身的优劣势,对于骨质疏松程度较轻、内科疾患较多、身体素质相对较差的患者,PFNA 更适用,在积极预防治疗内科疾病的同时,必须重视抗骨质疏松治疗,并适当延长患肢负重时间;半髌关节置换术更适用于伴有严重骨质疏松、无严重内科疾患、身体素质较好的患者。在临床上应该根据患者身体状况、骨折类型、骨质疏松程度等多个方面综合考虑,选择合适的治疗方法。

参考文献:

- [1] Park-Wyllie LY, Mamdani MM, Juurlink DN, et al. Bisphosphonate use and the risk of subtrochanteric or femoral shaft fractures in older women[J]. JAMA, 2011, 305(8):783-789.
- [2] Lee PC, Hsieh PH, Chou YC, et al. Dynamic hip screws for unstable intertrochanteric fractures in elderly patients—encouraging results with a cement augmentation technique[J]. J Trauma, 2010, 68(4):954-964.
- [3] Harris WH. Traumatic arthritis of the hip after dislocation and acetabular fractures; treatment by mold arthroplasty. An end-result study using a new method of result evaluation[J]. Bone Joint Surg Am, 1969, 51(4):737-755.
- [4] Haidukewych GJ, Israel TA, Berry DJ. Reverse obliquity fractures of the intertrochanteric region of the femur[J]. Bone Joint Surg, 2001, 8(3):643-647.
- [5] 刘建斌,王栋,赵法章,等. PFNA 治疗高龄不稳定股骨粗隆间骨折[J]. 中国骨质疏松杂志, 2011, 17(6):529-531.
- [6] 陈灼彬,李桂英. 半髌关节置换与 DHS 内固定治疗高龄股骨粗隆间不稳定骨折的疗效比较[J]. 河北医学, 2011, 17(7):875-878.
- [7] Kaplan K, Miyamoto R, Levine BR, et al. Surgical management of hip fractures; an evidence-based review of the literature II: intertrochanteric fractures[J]. J Am Acad Orthop Surg, 2008, 16(11):665-673.
- [8] Simmermacher RK, Ljungqvist J, Bail H, et al. The new proximal femoral nail antirotation (PFNA) in daily practice: results of a multicentre clinical study [J]. Injury, 2008, 39(8):932-939.
- [9] Hwang JH, Oh JK, Han SH, et al. Mismatch between PFNA and medullary canal causing difficulty in nailing of the pertrochanteric fractures[J]. Arch Orthop Trauma Surg, 2008, 8(12):1443-1446.
- [10] Mereddy P, Kamath S, Ramakrishnan M, et al. The AO/ASIF proximal femoral nail antirotation (PFNA): a new design for the treatment of unstable proximal femoral fractures[J]. Injury, 2009, 40(4):428-432.
- [11] 续力民,项毅,孙振军,等. 髌关节置换治疗严重粉碎移位的股骨粗隆间骨折[J]. 重庆医学, 2011, 40(10):984-985.
- [12] 黄成国. 股骨粗隆间骨折治疗综述[J]. 医学信息, 2011, 22(6):2844.
- [1] Park-Wyllie LY, Mamdani MM, Juurlink DN, et al. Bisphosphonate use and the risk of subtrochanteric or femoral shaft fractures in older women[J]. JAMA, 2011, 305(8):783-789.
- [2] Lee PC, Hsieh PH, Chou YC, et al. Dynamic hip screws for unstable intertrochanteric fractures in elderly patients—encouraging results with a cement augmentation technique[J]. J Trauma, 2010, 68(4):954-964.
- [3] Harris WH. Traumatic arthritis of the hip after dislocation and acetabular fractures; treatment by mold arthroplasty. An end-result study using a new method of result evaluation[J]. Bone Joint Surg Am, 1969, 51(4):737-755.
- [4] 痛泻宁颗粒研究协作组. 痛泻宁颗粒治疗腹泻型肠易激综合征的随机、双盲、安慰剂对照多中心临床试验[J]. 中华消化杂志, 2010, 30(5):327-330.
- [5] Piche T, Saint-Paul MC, Dainese R, et al. Mast cells and cellularity of the colonic mucosa correlated with fatigue and depression in irritable bowel syndrome [J]. Gut, 2008, 57(4):468-473.
- [6] O'Sullivan M, Clayton N, Breslin NP, et al. Increased mast cells in the irritable bowel syndrome[J]. Neurogastroenterol Motil, 2000, 12(5):449-457.
- [7] 刘雁冰,刘菲,袁耀宗. 肠道炎症与肠易激综合征[J]. 国外医学:消化系疾病分册, 2004, 24:326-329.
- [8] 刘菲. 重视肠黏膜免疫在肠易激综合征发病机制中的作用[J]. 国际消化病杂志, 2011, 31(4):189-191.
- [9] O'Mahony L, McCarthy J, Kelly P, et al. Lactobacillus and bifidobacterium in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles[J]. Gastroenterology, 2005, 128(3):541-551.
- [10] 梁海清,王世和,李长青. 肠易激综合征患者外周血炎症性细胞因子表达失衡的分析[J]. 胃肠病学, 2008, 13(2):111-113.
- [11] Kmiec Z. Cytokines in inflammatory bowel diseases [J]. Arch Immunol Ther Exp (Warsz), 1998, 46(3):143-155.
- [12] Gonsalkorale WM, Perrey C, Pravica V, et al. Interleukin 10 genotypes in irritable bowel syndrome: evidence for an inflammatory component? [J]. Gut, 2003, 52(1):91-93.
- [13] 李佃贵,赵玉斌. 痛泻要方对肠易激综合征作用机制的实验研究[J]. 中草药, 2006, 37(11):1681-1685.
- [14] 刘增娟,赵玉斌. 痛泻要方抑制致敏大鼠腹腔肥大细胞脱颗粒的研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2007, 16(14):1901-1903.
- [15] 赵玉斌,李佃贵. 健脾解毒化浊方对肠易激综合征作用机制的实验研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2008, 17(20):3091-3094.
- [16] 周进,吴正祥,杨九华,等. 白芍总苷对 TNBS 诱导的大鼠实验性结肠炎的影响[J]. 胃肠病学, 2009, 14(3):154-158.
- [17] 陈菲菲,朱晓芳,高慧,等. 白芍总苷对接触性皮炎小鼠核因子- κ B、CD1a 因子、肿瘤坏死因子的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2010, 14(11):5-8.
- [18] 陈锡雄. 薤白抑菌作用的初步研究[J]. 杭州师范学院学报:自然科学版, 2004, 3(4):337-340.

(收稿日期:2012-10-08 修回日期:2012-12-12)

(收稿日期:2012-11-08 修回日期:2012-12-28)