

破壁松花粉联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎的疗效 及对免疫功能的影响

罗雯鹏, 李克亚, 陆文洪, 王真权

(湖南中医药大学第二附属医院肛肠科, 湖南省长沙市 410005)

[关键词] 破壁松花粉; 美沙拉嗪; 溃疡性结肠炎; 免疫功能

[摘要] 目的 探讨破壁松花粉联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎(UC)患者的临床效果及对免疫功能的影响。方法 回顾性分析 55 例溃疡性结肠炎患者的临床资料,将其分为美沙拉嗪组 27 例和破壁松花粉联合组 28 例,美沙拉嗪组给予美沙拉嗪口服,破壁松花粉联合组给予破壁松花粉联合美沙拉嗪口服。观察两组患者治疗前后疗效情况。结果 与美沙拉嗪组比较,破壁松花粉联合组总有效率显著增高($P<0.05$);结肠黏膜病变、疾病活动度、免疫功能均明显改善($P<0.05$)。两组患者均未发生严重的不良反应。结论 破壁松花粉联合美沙拉嗪能改善 UC 肠道黏膜炎症,有效控制疾病活动症状,促进机体免疫功能恢复。

[中图分类号] R574.62

[文献标识码] A

Clinical effect of pollen from broken wall pine combined with mesalazine in the treatment of ulcerative colitis and effect on immune function

LUO Wenpeng, LI Keya, LU Wenhong, WANG Zhenquan

(Department of Anorectal, the Second Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410005, China)

[KEY WORDS] broken pine pollen; mesalazine; ulcerative colitis; immune function

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the clinical effect and the effect on immune function of the treatment of patients with ulcerative colitis (UC) by the combination of mural pine pollen and mesalazine. **Methods** Retrospective analysis was performed on 55 patients with ulcerative colitis who met the criteria, with 27 patients in the mesalazine group and 28 patients in the combined group. The mesalazine group was given oral administration of mesalazine, and the combined group was given oral administration of broken pine pollen combined with mesalazine. The curative effect of two groups before and after treatment was observed. **Results** Compared with the mesalazine group, the total effective rate of the combined group was significantly higher($P<0.05$). Colonic mucosal lesions, disease activity and immune function were significantly improved($P<0.05$). No serious adverse reactions occurred in both groups. **Conclusion** The combination of pine pollen and mesalazine could improve intestinal mucosal inflammation of UC, effectively mesalazine the symptoms of disease activity, and promote the recovery of immune function.

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种非特异性炎症性疾病,属于炎症性肠病的一种,病变部位多发生于直肠及乙状结肠,严重者蔓延到整个结肠,该病具有病程长、久治不愈、反复反作、癌变倾向等特点^[1]。UC 发病机制较为复杂,现代医学多认为与遗传、易感、环境因素、自身免疫和肠道微

生态失调等有关^[2]。美沙拉嗪是溃疡性结肠炎的常规基础用药,但不良反应大^[3]。中医药在 UC 的治疗中已取得很大进展,尤其在缓解临床症状、改善机体免疫及恢复肠道微生态等方面^[4-5]。本文在美沙拉嗪治疗基础上加用破壁松花粉,探讨其临床效果及对免疫指标的影响,报道如下。

[收稿日期] 2020-12-25

[修回日期] 2021-02-22

[基金项目] 湖南省中医药管理局项目(201786);湖南省中医药重点研究室建设项目(湘中医药函[2020]51号)

[作者简介] 罗雯鹏,硕士研究生,主治医师,研究方向为肛肠疾病的中西医结合防治,E-mail 为 601771203@qq.com。通信作者王真权,博士研究生,主任医师,硕士研究生导师,研究方向为肛肠疾病的中西医结合防治,E-mail 为 wangzhenquan123456@163.com。

1 资料和方法

1.1 一般资料

回顾性选择 2019 年 1 月—2020 年 3 月在本院就诊且符合纳入标准的溃疡性结肠炎患者 55 例,按照治疗方法不同,将入选病例分别纳入美沙拉嗪组和破壁松花粉联合组,破壁松花粉联合组 28 例,美沙拉嗪组 27 例。两组患者性别、年龄、病程、病情程度、病变范围比较差异均无显著性($P>0.05$;表 1),具有可比性。

表 1 两组患者一般资料比较

项目	美沙拉嗪组 ($n=27$)	破壁松花粉联合组 ($n=28$)
男性/[例(%)]	15(55.6)	17(60.7)
年龄/岁	39.88±9.86	39.65±10.23
病程/年	2.48±1.29	2.37±1.35
病情程度/[例(%)]		
轻度	7(25.9)	9(32.1)
中度	20(74.1)	19(67.9)
病变范围/[例(%)]		
直肠型	8(29.6)	7(25.0)
左半结肠型	14(51.9)	16(57.1)
广泛型	5(18.5)	5(17.9)

1.2 诊断标准

符合《炎症性肠病诊断和治疗共识意见(2018 年·北京)》中关于 UC 的诊断标准^[6]。临床表现:腹泻、腹痛、黏液脓血便、里急后重等;电子肠镜检查:肠黏膜血管纹理模糊紊乱、充血水肿、出血糜烂等;病理检查结果提示肠黏膜广泛炎性细胞浸润等,符合 UC 病理改变。

1.3 病例选择标准

纳入标准:①符合 1.2 诊断标准;②病情程度属于轻、中度;③年龄 18~60 岁;④患者同意本次治疗方案且自愿签署知情同意书。排除标准:①合并克罗恩病、放射性肠炎、感染性肠炎、结直肠癌等其他肠道疾病者;②合并心、脑、肝、肾、血液等脏器功能障碍者及精神异常无法配合者;③妊娠期或哺乳期妇女;④正在使用可能影响本研究观察指标的药品;⑤对本研究所使用药物过敏者。

1.4 治疗方法

美沙拉嗪组口服美沙拉嗪肠溶片(葵花药业集团佳木斯鹿灵制药有限公司,批准文号:H19980148,0.25 g/片),1.0 g/次,每日 3 次。破壁松花粉联合组在美沙拉嗪组治疗的基础上加用破壁松花粉(烟台新

时代健康产业有限公司,批准文号:G20070244,3 g/袋),3 g/次,每日 1 次,空腹温水送服。治疗期间两组患者均行饮食营养干预,多吃易消化、高蛋白食物,禁止摄入辛辣刺激食品,忌烟忌酒,注意纠正水电解质平衡,疗程均为 12 周。

1.5 临床疗效评估

临床疗效评估参照《溃疡性结肠炎中医诊疗专家共识意见》^[7]拟定。显效:症状、体征完全消失,电子肠镜检查提示糜烂消失、溃疡愈合、肠黏膜大致正常,大便常规检查呈阴性;有效:症状、体征好转,电子肠镜检查黏膜轻度炎症,大便常规检查呈阴性;无效:症状体征、电子肠镜检查、大便常规均无变化甚至有加重趋势。

1.6 结肠黏膜病变评估

结肠黏膜病变评估采用 Baron 评分^[8],评估两组患者治疗前后肠镜下结肠黏膜表现,0~3 分四级计分。正常(无活动性病变,黏膜图像正常)记 0 分;轻度(肠黏膜血管纹理模糊,充血但无出血)记 1 分;中度(肠黏膜血管纹理缺失,充血水肿,有接触性出血)记 2 分;重度(肠黏膜可见多发性糜烂或溃疡,有自发性出血)记 3 分。

1.7 疾病活动度评估

疾病活动度评估采用改良 Mayo 评分系统^[6],评估两组患者治疗前后疾病活动性,包括排便系统、便血、肠镜结果、总体评价 4 个方面,每项按正常、轻、中、重程度分别记为 0、1、2、3 分;评分越高,提示病情越重。观察两组患者在治疗期间是否出现头晕、头痛、恶心呕吐等不良反应并进行统计。

1.8 免疫功能指标检测

采集两组患者治疗前后空腹肘静脉血 5 mL,分离血清后,采用流式细胞仪(美国贝克曼库尔特有限公司)检测 T 细胞亚群($CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$)、自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)水平;采用全自动生化分析仪(美国贝克曼库尔特有限公司)以免疫比浊法检测免疫球蛋白 IgA、IgG、IgM 水平。

1.9 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件统计分析,计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,若满足正态分布、方差齐者用 t 检验,否则采用非参数检验;计数资料采用 χ^2 检验;等级资料采用秩和检验。 $P<0.05$ 为差异有显著性。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

破壁松花粉联合组总有效率显著高于美沙拉

嗝组($P<0.05$;表2)。两组各有1例出现轻度恶心呕吐;两组患者治疗期间均无明显不良事件发生。

表2 两组患者临床疗效比较

单位:例(%)

分组	<i>n</i>	显效	有效	无效	总有效率
美沙拉嗪组	27	5(18.5)	15(55.6)	7(25.9)	20(74.1)
破壁松花粉联合组	28	12(42.8)	15(53.6)	1(3.6)	27(96.4) ^a

注:a为 $P<0.05$,与美沙拉嗪组比较。

2.2 两组患者治疗前后 Baron 评分、Mayo 评分比较

治疗后两组患者的 Baron 评分及 Mayo 评分较治疗前均明显降低($P<0.05$),且破壁松花粉联合组评分低于美沙拉嗪组($P<0.05$;表3)。

表3 两组患者治疗前后 Baron 评分及 Mayo 评分比较

单位:分

分组	<i>n</i>		Baron 评分	Mayo 评分
美沙拉嗪组	27	治疗前	2.15±0.79	7.43±1.36
		治疗后	0.96±0.50 ^a	3.35±0.87 ^a
破壁松花粉联合组	28	治疗前	2.12±0.82	7.89±1.43
		治疗后	0.72±0.31 ^{ab}	1.99±0.61 ^{ab}

注:a为 $P<0.05$,与本组治疗前比较;b为 $P<0.05$,与美沙拉嗪组治疗后比较。

2.3 两组患者治疗前后淋巴细胞亚群的比较

两组治疗后外周血 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、NK 水平均高于治疗前,CD8⁺水平低于治疗前($P<0.05$)。破壁松花粉联合组治疗后 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、NK 均高于美沙拉嗪组,而 CD8⁺低于美沙拉嗪组($P<0.05$;表4)。

表4 两组患者治疗前后淋巴细胞亚群的比较

分组	<i>n</i>		CD4 ⁺ /%	CD8 ⁺ /%	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	NK/%
美沙拉嗪组	27	治疗前	32.13±3.56	34.42±2.17	1.05±0.46	10.46±2.02
		治疗后	38.89±2.67 ^a	31.04±2.88 ^a	1.41±0.62 ^a	13.69±2.11 ^a
破壁松花粉联合组	28	治疗前	32.53±3.10	34.89±1.90	1.02±0.41	10.51±2.15
		治疗后	44.51±3.09 ^{ab}	26.36±3.02 ^{ab}	1.89±0.91 ^{ab}	17.27±2.49 ^{ab}

注:a为 $P<0.05$,与同组治疗前比较;b为 $P<0.05$,与美沙拉嗪组治疗后比较。

2.4 两组患者治疗前后免疫球蛋白的比较

两组治疗后血清 IgA、IgG 水平均较治疗前降低($P<0.05$),且破壁松花粉联合组低于美沙拉嗪组($P<0.05$;表5)。

表5 两组患者治疗前后免疫球蛋白比较

单位:g/L

分组	<i>n</i>		IgA	IgG	IgM
美沙拉嗪组	27	治疗前	1.98±0.49	12.47±0.53	1.36±0.42
		治疗后	1.77±0.43 ^a	10.32±0.49 ^a	1.37±0.46
破壁松花粉联合组	28	治疗前	2.01±0.44	12.49±0.38	1.43±0.16
		治疗后	1.33±0.56 ^{ab}	8.52±0.54 ^{ab}	1.38±0.33

注:a为 $P<0.05$,与同组治疗前比较;b为 $P<0.05$,与美沙拉嗪组治疗后比较。

3 讨论

UC 在全球范围内发病率逐年增加,各年龄层均可见,且迁延难愈,对患者的工作及生活影响极大。传统中医学根据其临床特点归于“泄泻”、“痢疾”、“肠癖”、“下利”等疾病范畴。《诸病源候

论》曰“凡痢皆由荣卫不足,肠胃虚弱,冷热之气乘虚入客于肠间,虚则泄,故为痢也”。因此古代医家多认为 UC 乃本虚标实之证,脾胃虚弱为病因根本,脾虚胃弱,运化不利,内生湿、热、瘀、毒,留滞肠腑,日久发病,邪气留存不去,表现为腹泻、腹痛、黏液脓血便、里急后重等。

松花粉最早记载于唐·《新修本草》,现收录在《中华人民共和国药典》中,其性味甘平无毒,归肝、脾二经,主润心肺、益气、除风、收湿、止血,药食同用。松花粉可用于治疗头晕目眩、中焦虚寒、久痢不止、湿疮烂毒、创伤出血等多种病症。现代药理学研究证实,松花粉富含多种营养成分及生物活性成分,堪称“花粉之王”,其有效成分被包裹于坚实的壳壁内,将松花粉进行干法破壁后更有利于人体吸收。松花粉的有效成分酯化多糖可促进 T 细胞、B 细胞、巨噬细胞等多种淋巴细胞的增殖,激活细胞免疫功能,提高免疫力^[9-10]。亦有学者^[11]通过实验证实松花粉可增强小鼠淋巴细胞增殖能力、腹腔巨噬细胞吞噬率以及 NK 细胞活性^[11]。目前临床无特异性的 UC 治疗药物,一般以水杨酸类、肾上腺皮质激素类、免疫抑制剂、微生态制剂为主。美沙拉

嗪主要成分为 5-氨基水杨酸,是治疗 UC 的一线用药,其效果得到临床肯定。但西药治疗周期长,且停药后易复发,容易出现肝肾等不良反应。

免疫失衡是 UC 发病的重要原因,尤其受 T 淋巴细胞亚群的调节。 $CD4^+$ 为辅助性 T 细胞亚群,具有调节免疫反应活性的作用; $CD8^+$ 为细胞毒性 T 细胞亚群,具有直接及间接杀伤活性的作用^[12]。 $CD4^+/CD8^+$ 是反映 T 细胞平衡状态的重要指标,通常情况下两者比例在 1.4~2.0 之间,超出范围则提示机体免疫功能紊乱^[13-14]。UC 患者外周血中的 $CD4^+$ 细胞比例和 $CD4^+/CD8^+$ 比值明显低于正常人群, $CD8^+$ 细胞比例则高于正常人^[15-16]。NK 为自然杀伤细胞,是固有免疫系统的主要淋巴细胞,可合成和分泌多种细胞因子,活化后可调节机体免疫功能,有直接杀伤靶细胞的作用^[17]。免疫球蛋白普遍存在于血液及组织液中,在机体的体液免疫中起主要作用,尤其是 IgA、IgG、IgM 的水平。UC 患者受体内炎症因子影响,免疫球蛋白异常表达显著升高,并在病损部位聚集,形成沉淀或免疫复合物,进而激活人体的补体系统,造成自身免疫损伤^[18]。

本文破壁松花粉联合组 Baron 及 Mayo 评分明显低于美沙拉嗪组,表明破壁松花粉联合美沙拉嗪可有效抑制溃疡性结肠炎的疾病活动度,具有促进肠黏膜愈合的作用。治疗后破壁松花粉联合组外周血中 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 、NK 水平高于美沙拉嗪组, $CD8^+$ 水平低于美沙拉嗪组,这提示破壁松花粉联合美沙拉嗪可有效调节淋巴细胞亚群的比例,增加细胞免疫,促进机体康复。在免疫球蛋白方面,治疗后破壁松花粉联合组血清 IgA、IgG 均低于美沙拉嗪组,提示破壁松花粉联合美沙拉嗪有效改善炎症反应,能降低患者体内免疫球蛋白水平,避免过度免疫亢进,减轻自身免疫损伤。此外,破壁松花粉联合组总有效率显著高于美沙拉嗪组,两组均未发生明显不良反应,这提示破壁松花粉联合美沙拉嗪治疗 UC 患者疗效确切,同时安全性较高。

综上,破壁松花粉联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎可有效控制黏膜炎症,促进愈合,防止病情进展,调节 UC 患者外周血淋巴细胞亚群的比例、改善免疫球蛋白水平,促进免疫功能恢复。

[参考文献]

- [1] 郑慧怡,马芙蓉,罗晓清,等.牛初乳通过调节肠道菌群对小鼠溃疡性结肠炎的改善作用[J].中南医学科学杂志,2020,48(5):531-535.
- [2] NANKI K, FUJII M, SHIMOKAWA M, et al. Somatic inflammatory

gene mutations in human ulcerative colitis epithelium[J]. Nature, 2020, 577(7789): 254-259.

- [3] 郑小娟,郑海燕,罗灵和,等.枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊联合美沙拉嗪肠溶片对溃疡性结肠炎患者的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2016,32(3):212-214.
- [4] 蒋志滨,高洁,李文,等.痛泻要方对 TNBS 诱导的肝郁脾虚型溃疡性结肠炎大鼠血清 TNF- α 、5-HT 及肝组织 SCD1、5-HT2 受体 mRNA 表达的影响[J].中华中医药学刊,2020,38(3):57-59.
- [5] 王康,缪志伟,董筠,等.基于 STAT3/NF- κ B/IL-6 通路研究加味黄芩汤治疗溃疡性结肠炎的作用机制[J].南方医科大学学报,2020,40(2):196-202.
- [6] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组.炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018 年·北京)[J].中国实用内科杂志,2018,38(9):796-813.
- [7] 中华中医药学会脾胃病分会.溃疡性结肠炎中医诊疗专家共识意见(2017 年)[J].中华中医药杂志,2017,32(8):3585-3589.
- [8] 林燕萍.国医大师徐景藩清肠化湿灌肠方治疗轻中度溃疡性结肠炎活动期的疗效评价[D].南京:南京中医药大学,2017:1-50.
- [9] 侯晨晨,沈蓉,刘迪,等.松花粉药理作用及临床应用研究进展[J].中国中医药信息杂志,2017,24(9):124-127.
- [10] GENG Y, XING L, SUN M, et al. Immunomodulatory effects of sulfated polysaccharides of pine pollen on mouse macrophages[J]. Int J Biol Macromol, 2016, 91: 846-855.
- [11] 王言之,张静姝,顾晨曦,等.不破壁松花粉对小鼠免疫功能的调节作用[J].食品安全质量检测学报,2020,11(20):7449-7454.
- [12] 孙盟朝,田晶晶,崔莉红.乌梅丸治疗溃疡性结肠炎的疗效分析及对 T 淋巴细胞的影响[J].中国中西医结合外科杂志,2018,24(5):545-549.
- [13] 王猛,蒋进广,管靖,等.白头翁汤保留灌肠联合针刺治疗溃疡性结肠炎临床研究[J].中国中西医结合外科杂志,2017,23(6):645-648.
- [14] NINOMIYA K, HISABE T, OKADO Y, et al. Comparison of small bowel lesions using capsule endoscopy in ulcerative colitis and crohn's disease: a single-center retrospective analysis[J]. Digestion, 2018, 98(2): 119-126.
- [15] 施煜燕,周建波.老年溃疡性结肠炎患者炎症细胞因子、T 淋巴细胞亚群和凝血功能变化[J].中国老年学杂志,2018,38(2):382-384.
- [16] 袁柏思,金鑫鑫,路又可,等.溃疡性结肠炎外周血 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ T 细胞的活化及其与炎症标志物的关系[J].胃肠病学和肝病学杂志,2015,24(8):939-942.
- [17] WANG F, PENG P L, LIN X, et al. Regulatory role of NKG2D+ NK cells in intestinal lamina propria by secreting double-edged Th1 cytokines in ulcerative colitis[J]. Oncotarget, 2017, 8(58): 98945-98952.
- [18] TRBOJEVIĆ I, VENTHAM N T, THEODORATOU E, et al. Inflammatory bowel disease associates with proinflammatory potential of the immunoglobulin G glycome[J]. Inflamm Bowel Dis, 2015, 21(6): 1237-1247.

(此文编辑 蒋湘莲)