

盐酸小檗碱片联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎 对患者 T 淋巴细胞亚群及肠道黏膜屏障功能的影响

曹竣植, 童敏思, 祝毛玲, 王保才, 史惠惠, 臧意, 马静, 李力

同济大学附属杨浦医院(上海市杨浦区中心医院)消化科, 上海 200090

【摘要】 目的 探讨盐酸小檗碱片联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎对患者 T 淋巴细胞亚群及肠道黏膜屏障功能的影响。方法 选择 2021 年 1 月至 2022 年 2 月同济大学附属杨浦医院收治的 90 例溃疡性结肠炎患者作为研究对象, 按照随机数表法分为观察组与对照组各 45 例。对照组患者给予美沙拉嗪治疗, 观察组患者在对照组治疗的基础上联合盐酸小檗碱片治疗, 两组患者均持续治疗 3 个月。比较两组患者治疗 3 个月后的临床疗效、症状改善时间, 并比较治疗前、治疗 3 个月后两组患者的 T 淋巴细胞亚群 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 及血清二胺氧化酶(DAO)、D-乳酸(D-LA)水平以及治疗期间的不良反应发生情况。结果 治疗后, 观察组患者的临床治疗总有效率为 95.56%, 明显高于对照组的 80.00%, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 观察组患者的腹痛、腹泻、脓血便、里急后重改善时间分别为(2.49±0.32) d、(2.19±0.30) d、(2.01±0.36) d、(1.95±0.32) d, 明显短于对照组的(4.12±0.57) d、(3.96±0.45) d、(4.07±0.52) d、(3.82±0.43) d, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后, 观察组患者的 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 分别为(68.20±5.61)%、(43.61±4.02)%、1.86±0.23, 明显高于对照组的(62.67±5.25)%、(38.43±3.64)%、1.51±0.20, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后, 观察组患者的血清 DAO、D-LA 水平分别为(3.97±0.52) IU/mL、(3.16±0.38) mmol/L, 明显低于对照组的(5.38±0.61) IU/mL、(4.47±0.59) mmol/L, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 两组患者治疗期间均未发生明显不良反应。结论 盐酸小檗碱片联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎的疗效显著, 且能有效改善 T 淋巴细胞亚群、肠道黏膜屏障功能, 具有临床应用价值。

【关键词】 溃疡性结肠炎; 美沙拉嗪; 盐酸小檗碱片; T 淋巴细胞亚群; 肠道黏膜屏障功能

【中图分类号】 R574.62 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2023)09-1225-04

Effects of berberine hydrochloride tablets combined with mesalazine on T lymphocyte subsets and intestinal mucosal barrier function in patients with ulcerative colitis. CAO Jun-zhi, TONG Min-si, ZHU Mao-ling, WANG Bao-cai, SHI Hui-hui, ZANG Yi, MA Jing, LI Li. Digestive Department, Yangpu Hospital Affiliated to Tongji University (Shanghai Yangpu District Central Hospital), Shanghai 200090, CHINA

【Abstract】 Objective To investigate the effect of berberine hydrochloride tablets combined with mesalazine on T lymphocyte subsets and intestinal mucosal barrier function in patients with ulcerative colitis. **Methods** Ninety patients with ulcerative colitis admitted to Yangpu Hospital Affiliated to Tongji University from January 2021 to February 2022 were selected as the research objects, which were randomly divided into an observation group and a control group, with 45 cases in each group. Patients in the control group were treated with mesalazine, and those in the observation group were treated with berberine hydrochloride tablets combined with mesalazine, both for 3 months. The clinical efficacy and symptom improvement time at 3 months after treatment were compared between the two groups, and the changes of CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺, serum diamine oxidase (DAO), and D-lactic acid (D-LA) levels before and at 3 months after treatment, and occurrence of adverse reactions during treatment were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of clinical treatment in the observation group was 95.56%, which was significantly higher than 80.00% of the control group ($P < 0.05$); the improvement time of abdominal pain, diarrhea, purulent and bloody stool, and tenesmus in the observation group was (2.49±0.32) d, (2.19±0.30) d, (2.01±0.36) d, (1.95±0.32) d, which were significantly shorter than (4.12±0.57) d, (3.96±0.45) d, (4.07±0.52) d, (3.82±0.43) d in the control group ($P < 0.05$). After treatment, CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ in the observation group were (68.20±5.61)%, (43.61±4.02)%, 1.86±0.23, which were significantly higher than (62.67±5.25)%, (38.43±3.64)%, 1.51±0.20 in the control group ($P < 0.05$); after treatment, the serum DAO and D-LA levels in the observation group were (3.97±0.52) IU/mL and (3.16±0.38) mmol/L, which were significantly lower than (5.38±0.61) IU/mL and (4.47±0.59) mmol/L in the control group ($P < 0.05$). There were no obvious adverse reactions between the two groups during treatment. **Conclusion** Berberine hydrochloride tablets combined with mesala-

基金项目: 上海市科学技术委员会科研项目(编号: 18DZ1930300)。

第一作者: 曹竣植(1983—), 男, 主治医师, 主要研究方向为消化科。

通讯作者: 李力(1969—), 男, 硕士, 主任医师, 主要研究方向为消化道肿瘤早期诊治和消化道疾病内镜诊治, E-mail: lli10437@sina.com。

zine in the treatment of ulcerative colitis has a significant effect, which can effectively improve T lymphocyte subsets and intestinal mucosal barrier function, and has high clinical application value.

【Key words】 Ulcerative colitis; Mesalazine; Berberine hydrochloride tablets; T lymphocyte subsets; Intestinal mucosal barrier function

溃疡性结肠炎是消化内科的常见疾病,可导致患者出现腹痛以及腹泻与便血等症状,病情具有易反复发作、迁延难愈的特点。多数研究认为,免疫失调、肠道黏膜屏障功能障碍在其中发挥着重要作用^[1-2]。美沙拉嗪是其中较为常用的药物,有助于减轻肠黏膜炎症,改善病情,但总体疗效仍有待提升。盐酸小檗碱片在临床上具有抗炎、免疫调节等功效,可缓解肠道损伤。近年来也有报道发现,盐酸小檗碱片有助于加强美沙拉嗪的抗炎功效,进一步调节肠道菌群、机体免疫等,对溃疡性结肠炎可能有增效作用^[3]。因此,本研究将盐酸小檗碱片、美沙拉嗪联合用于溃疡性结肠炎患者的治疗,旨在探讨其疗效及其对 T 淋巴细胞亚群、肠道黏膜屏障功能的作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2021 年 1 月至 2022 年 2 月同济大学附属杨浦医院收治的 90 例溃疡性结肠炎患者展开研究。纳入标准:(1)通过临床症状、结肠镜等检查确诊为溃疡性结肠炎^[4];(2)年龄 ≥ 18 岁;(3)病情轻中度。排除标准:(1)合并肠道病毒感染、真菌感染等;(2)合并肠梗阻、结肠息肉、结肠癌等;(3)由于其余肠道疾病所致的腹痛、腹泻等症状;(4)伴有重要脏器功能障碍;(5)近 1 个月激素类药物、免疫抑制剂等;(6)对研究药物成分有应用禁忌证;(7)妊娠期哺乳期。按照随机数表法将患者分为观察组与对照组,每组 45 例。两组患者的一般资料比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表 1。本研究已通过本院医学伦理委员会批准,且患者均签署知情同意书。

表 1 两组患者的一般资料比较 $[\bar{x} \pm s, n(\%)]$

Table 1 Comparison of general data between the two groups $[\bar{x} \pm s, n(\%)]$

组别	例数	性别		年龄(岁)	病程(年)	患病部位		
		男性	女性			左半结肠	乙状结肠	直肠
观察组	45	26 (57.78)	19 (42.22)	42.78 \pm 9.13	3.30 \pm 0.55	21 (46.67)	14 (31.11)	10 (22.22)
对照组	45	24 (53.33)	21 (46.67)	43.60 \pm 8.52	3.26 \pm 0.61	23 (51.11)	11 (24.44)	11 (24.44)
χ^2/t 值			0.180	0.440	0.327		0.499	
P 值			0.671	0.661	0.745		0.779	

1.2 治疗方法 对照组患者给予美沙拉嗪(规格 0.25 g,厂家:葵花药业集团佳木斯鹿灵制药有限公司,国药准字 H19980148)治疗,1 g/次,3 次/d。观察组患者在对照组治疗的基础上联合盐酸小檗碱片(规格 0.1 g,厂家:广东华南药业集团有限公司,国药准字 H44020757)治疗,0.2 g/次,3 次/d。两组患者均持续治疗 3 个月。

1.3 观察指标与评价(检测)方法 (1)临床疗效:比较两组患者治疗 3 个月后的临床疗效。疗效评价标准参照文献^[5],完全缓解:患者症状均完全消失,经结肠镜检查显示肠黏膜得到正常恢复;有效:患者症状疾病消失或者大部分缓解,结肠镜检查显示肠黏膜炎症反应得到明显缓解或有假息肉形成;无效:未满足以上标准。总有效率=显效率+有效率。(2)症状改善时间:记录并比较两组患者腹痛、腹泻、脓血便、里急后重症状的改善时间。(3)T 淋巴细胞亚群、肠道黏膜屏障功能:采集治疗前、治疗 3 个月后两组患者的空腹静脉血,离心处理(转速 3 200 r/min,时间 15 min)后提取血清,采用流式细胞仪测定 T 淋巴细胞亚群 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺的表达,并采用酶联免疫吸附法试剂盒测定肠道黏膜屏障功能指标二胺氧化酶(DAO)、D-乳酸(D-LA)的表达。(4)不良反应:比较两组患者治疗期间的不良发生情况。

1.4 统计学方法 应用 SPSS26.0 软件进行统计学分析。计量资料以均数 \pm 标准差 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较采用 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的临床疗效比较 治疗后,观察组患者的临床治疗总有效率为 95.56%,明显高于对照组的 80.00%,差异有统计学意义($\chi^2=5.075, P=0.024 < 0.05$),见表 2。

表 2 两组患者的临床疗效比较(例)

Table 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups (n)

组别	例数	完全缓解	有效	无效	总有效率(%)
观察组	45	25	18	2	95.56
对照组	45	19	17	9	80.00

2.2 两组患者的症状改善时间比较 观察组患者的腹痛、腹泻、脓血便、里急后重改善时间明显短于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

2.3 两组患者治疗前后的 T 淋巴细胞亚群比较 治疗后,两组患者的 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺明显高于治疗前,且观察组患者 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺明显高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 4。

表 3 两组患者的症状改善时间比较($\bar{x}\pm s, d$)Table 3 Comparison of symptom improvement time between the two groups ($\bar{x}\pm s, d$)

组别	例数	腹痛改善时间	腹泻改善时间	脓血便改善时间	里急后重改善时间
观察组	45	2.49±0.32	2.19±0.30	2.01±0.36	1.95±0.32
对照组	45	4.12±0.57	3.96±0.45	4.07±0.52	3.82±0.43
<i>t</i> 值		16.727	21.954	24.850	23.403
<i>P</i> 值		0.001	0.001	0.001	0.001

表 4 两组患者治疗前后的 T 淋巴细胞亚群比较($\bar{x}\pm s$)Table 4 Comparison of T lymphocyte subsets between the two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	CD3 ⁺ (%)		CD4 ⁺ (%)		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	45	53.17±5.18	68.20±5.61 ^a	31.27±3.58	43.61±4.02 ^a	1.15±0.21	1.86±0.23 ^a
对照组	45	52.95±5.53	62.67±5.25 ^a	31.41±3.20	38.43±3.64 ^a	1.17±0.18	1.51±0.20 ^a
<i>t</i> 值		0.195	4.828	0.196	6.407	0.485	7.703
<i>P</i> 值		0.846	0.001	0.845	0.001	0.629	0.001

注:与本组治疗前比较, ^a*P*<0.05。

Note: Compared with that before treatment in the same group, ^a*P*<0.05.

2.4 两组患者治疗前后的肠道黏膜屏障功能比较 治疗后,两组患者的血清 DAO、D-LA 水平明显低于治疗前,且观察组患者的血清 DAO、D-LA 水平明显低于对照组,差异均有统计学意义(*P*<0.05),见表 5。

表 5 两组患者治疗前后的肠道黏膜屏障功能比较($\bar{x}\pm s$)Table 5 Comparison of intestinal mucosal barrier function between the two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	DAO (IU/mL)		D-LA (mmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	45	7.64±1.30	3.97±0.52 ^a	7.08±1.26	3.16±0.38 ^a
对照组	45	7.57±1.46	5.38±0.61 ^a	7.13±1.05	4.47±0.59 ^a
<i>t</i> 值		0.240	11.800	0.204	12.522
<i>P</i> 值		0.811	0.001	0.838	0.001

注:与本组治疗前比较, ^a*P*<0.05。

Note: Compared with that before treatment in the same group, ^a*P*<0.05.

2.5 两组患者的不良反应比较 两组患者治疗期间均未发生明显不良反应。

3 讨论

溃疡性结肠炎是临床上常见的炎症性肠病,发病部位包括左半和乙状结肠、直肠等,若患者得不到及时的治疗,极易诱发肠穿孔、中毒性结肠扩张等,且有癌变风险,应引起临床重视^[6-7]。

美沙拉嗪是溃疡性结肠炎患者常用的治疗药物之一,其作为新一代的 5-氨基水杨酸药物,主要作用是抗炎、镇痛等,且能调节肠黏膜的炎症及免疫状态,改善病情,但单独用药疗效欠佳^[8]。盐酸小檗碱片在临床上具抗炎、免疫调节等作用,目前在肠道感染疾病、腹泻疾病等治疗中已取得较好成效。有动物研究显示,盐酸小檗碱能缓解溃疡性结肠炎患者的结肠炎症状,主要作用机制是由于其能抑制肠道干细胞、紧密连接蛋白的破坏过程,且能有效保护肠黏膜的机

械屏障稳态^[9]。也有报道指出,盐酸小檗碱有助于调节溃疡性结肠炎患者的肠道菌群,促进黏膜屏障修复,从而对患者起到治疗效果^[10]。

由于溃疡性结肠炎患者机体通常处于高水平的炎症状态,可直接导致细胞免疫功能失衡,削弱肠道的保护能力。有研究显示,T 淋巴细胞亚群在炎症性肠病的发生及发展过程中占据着重要地位,而通过改善机体免疫,有助于加强肠黏膜的免疫功能,促进疾病恢复^[11-12]。除此之外,维持正常的肠道黏膜屏障功能也有助于保护肠道内环境。DAO 的主要分泌于肠黏膜绒毛细胞中细胞内酶之中,D-LA 则是肠道乳酸菌等固有细菌的重要产物,在肠黏膜屏障遭受损伤后,DAO、D-LA 可大量释放入血,对其的检测可了解溃疡性结肠炎患者的肠黏膜损伤程度,而在肠黏膜得到修复后,血清 DAO、D-LA 水平可随之降低^[13-14]。

本研究结果显示,联合盐酸小檗碱片治疗的患者 T 淋巴细胞亚群及血清 DAO、D-LA 水平的改善程度更明显,同时腹痛、腹泻、脓血便、里急后重改善时间更短,临床疗效总有效率更高,体现出更好的应用优势。主要原因是:(1)单纯使用美沙拉嗪仅具有抗炎效果,修复肠黏膜功能方面效果欠佳,而盐酸小檗碱片主要成分提取自黄连、黄柏、三颗针,均具有抗炎效应,联合盐酸小檗碱能同时加强美沙拉嗪的抗炎作用,促进患者肠道炎症进一步缓解,早期改善临床症状;(2)盐酸小檗碱片的成分中,黄连、黄柏等主要成分均对机体免疫失衡有着修复作用,能调节患者免疫功能,提高机体抗病能力;(3)盐酸小檗碱片口服后可直接在肠道发挥作用,有助于加强肠壁通透性,产生修复肠黏膜屏障功能的效果,减少 DAO、D-LA 生成,降低血清 DAO、D-LA 水平,且患者肠道黏膜屏障功能得到有效恢复后,可保证肠道内环境正常,提高防御

能力,避免炎症因子的大量聚集,改善患者症状。由此可见,联合用药更有益于溃疡性结肠炎患者的治疗。崔文娟等^[15]研究也显示,盐酸小檗碱能积极降低溃疡性结肠炎患者血清 DAO、D-LA 水平,对肠道黏膜屏障功能的改善作用显著,与本研究结果相似。但是,溃疡性结肠炎有一定复发率。本研究由于时间限制,未能持续随访患者长期的复发情况等,今后仍有待开展更高质量的研究探讨。

综上所述,盐酸小檗碱片联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎的疗效明显,且能有效改善 T 淋巴细胞亚群、肠道黏膜屏障功能,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] Segal JP, LeBlanc JF, Hart AL. Ulcerative colitis: an update [J]. Clin Med (Lond), 2021, 21(2): 135-139.
- [2] Ramos GP, Papadakis KA. Mechanisms of disease: inflammatory bowel diseases [J]. Mayo Clin Proc, 2019, 94(1): 155-165.
- [3] Li HM, Zhang JH, Huang X, et al. Berberine hydrochloride enhances the effect of mesalazine on the treatment of ulcerative colitis [J]. Guangdong Medical Journal, 2019, 40(7): 922-928.
李洪梅,张君红,黄雪,等.盐酸小檗碱增强美沙拉嗪在治疗溃疡性结肠炎中的作用机制[J].广东医学,2019,40(7):922-928.
- [4] Inflammatory bowel Division, Gastroenterology Branch, Chinese Medical Association. Chinese consensus on diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease (Beijing, 2018) [J]. Chin J Dig, 2018, 38(5): 292-311.
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].中华消化杂志,2018,38(5):292-311.
- [5] Jiang XL, Quan QZ, Wang ZK. Diagnosis, classification and therapeutic criteria of ulcerative colitis [J]. World Chinese Journal of Digestology, 2000, 8(3): 332-334.
江学良,权启镇,王志奎.溃疡性结肠炎的诊断、分型及疗效标准[J].世界华人消化杂志,2000,8(3):332-334.
- [6] Seyedian SS, Nokhostin F, Malamir MD. A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease [J]. J Med Life, 2019, 12(2): 113-122.
- [7] Greuter T, Vavricka SR. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease—epidemiology, genetics, and pathogenesis [J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2019, 13(4): 307-317.
- [8] Akbar A, Arnott I, Kennedy NA, et al. Recommendations for the optimal use of mesalazine in the management of patients with mild to moderate ulcerative colitis [J]. Br J Hosp Med (Lond), 2021, 82(10): 1-11.
- [9] Shen Y, Wang ZL, Zheng HJ, et al. Protective effects of berberine hydrochloride on the intestinal mucosal mechanical barrier in mice with ulcerative colitis [J]. Chin J Mod Appl Pharm, 2018, 35(12): 1765-1770.
沈雁,王章流,郑华君,等.盐酸小檗碱对溃疡性结肠炎小鼠结肠黏膜机械屏障的保护作用[J].中国现代应用药理学,2018,35(12):1765-1770.
- [10] Gan JG, Fan HN, Zhang ZQ. Effects of chlorhexidine hydrochloride on intestinal flora and immune status in patients with ulcerative colitis [J]. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine on Digestion, 2020, 28(12): 949-953.
甘金刚,樊海南,张志强.盐酸小檗碱对溃疡性结肠炎患者肠道菌群及免疫状态的影响[J].中国中西医结合消化杂志,2020,28(12):949-953.
- [11] Xu ZJ, Xu HY. T lymphocyte subsets in inflammatory bowel disease [J]. Chin J Gastroenter Hepatol, 2021, 30(4): 454-458.
徐振江,徐洪雨.T淋巴细胞亚群在炎症性肠病中作用的研究[J].胃肠病学和肝病学杂志,2021,30(4):454-458.
- [12] Zhang YQ, Song L, Xu HL. Effects of modified gegen qinlian decoction on nutritional status, T lymphocyte subsets, CRP and ESR in patients with ulcerative colitis [J]. Information on Traditional Chinese Medicine, 2022, 39(3): 64-68.
张予青,宋蕾,徐慧玲.葛根芩连汤加味对溃疡性结肠炎患者营养状况、T淋巴细胞亚群、CRP及ESR的影响[J].中医药信息,2022,39(3):64-68.
- [13] Qin FF, Zheng CQ, Zhang Z. Effects of Mesalazine combined with Gubenychang tablets on inflammatory factors and intestinal mucosal barrier function in UC patients [J]. Chinese Journal of Clinical Gastroenterology, 2020, 32(3): 168-171.
秦芳芳,郑长清,张喆.美沙拉嗪联合固本益肠片对溃疡性结肠炎患者炎症因子及肠黏膜屏障功能的影响[J].临床消化病杂志,2020,32(3):168-171.
- [14] Wu X, Long ZJ. Efficacy of self-designed Yukui Decoction combined with Mesalazine in the treatment of ulcerative colitis and its effects on intestinal mucosal barrier function, oxidative stress index and vascular endothelial cell function [J]. Modern Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, 2020, 29(10): 1078-1081.
吴霞,龙再菊.自拟愈溃汤联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎疗效及对肠道黏膜屏障功能、氧化应激指标和血管内皮细胞功能的影响[J].现代中西医结合杂志,2020,29(10):1078-1081.
- [15] Cui WJ, Cai JC, Gong Y, et al. Clinical study on Berberine Hydrochloride Tablets combined with sulfasalazine in treatment of ulcerative colitis [J]. Drugs & Clinic, 2021, 36(1): 85-89.
崔文娟,蔡杰超,巩颖,等.盐酸小檗碱片联合柳氮磺吡啶治疗溃疡性结肠炎的临床研究[J].现代药物与临床,2021,36(1):85-89.

(收稿日期:2022-07-27)