

[文章编号] 1000-4718(2007)09-1853-02

柳氮磺胺吡啶对溃疡性结肠炎患者血清 IFN- γ 、IL-4 及黏膜炎症的影响

钟英强¹, 黄花荣², 朱兆华¹(中山大学附属第二医院¹ 消化内科,² 儿科, 广东 广州 510120)

[摘要] 目的: 探讨柳氮磺胺吡啶(SASP)对溃疡性结肠炎(UC)患者血清干扰素(IFN)- γ 、白细胞介素(IL-4)和黏膜炎症的影响。方法: 活动期中度 UC 患者 50 例, 口服 SASP 1 g, 每日 3 次, 共 6 周, 应用 ELISA 法检测血清 IFN- γ 、IL-4, 组织学检测黏膜炎症。结果: 患者治疗前血清 IFN- γ 为 (31.6 ± 4.3) ng/L, 显著高于治疗后的 (22.3 ± 5.6) ng/L ($P < 0.05$), 治疗前 IFN- γ 明显高于对照组的 (17.5 ± 5.9) ng/L ($P < 0.01$); 治疗前 IL-4 为 (4.6 ± 1.8) ng/L, 显著低于治疗后的 (8.9 ± 2.0) ng/L ($P < 0.05$), 治疗前 IL-4 明显低于对照组的 (10.9 ± 2.7) ng/L ($P < 0.01$)。治疗前后嗜酸性粒细胞浸润率分别为 100.0% 和 90.0% ($P < 0.05$), 隐窝脓肿分别为 48.0% 和 13.3% ($P < 0.01$), 黏膜组织学分级分别为 (2.49 ± 0.84) 级和 (1.31 ± 0.75) 级 ($P < 0.01$)。结论: SASP 能明显逆转中度活动期 UC 患者的 Th1 和 Th2 细胞的失衡状态和 UC 炎症黏膜的隐窝脓肿, 减少中性白细胞和嗜酸性粒细胞的浸润, 从而促进炎症黏膜的愈合。

[关键词] 柳氮磺胺吡啶; 结肠炎, 溃疡性; 干扰素类; 白细胞介素 4

[KEY WORDS] Sulfasalazine; Colitis, ulcerative; Interferons; Interleukin-4

[中图分类号] R363 **[文献标识码]** A

柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine, SASP)治疗溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)已有 60 多年的历史, 对轻中度 UC 有较好的疗效, 但其机制尚未完全清楚。目前, 已明确 UC 与 T 细胞的功能紊乱有关, 但 SASP 对 T 细胞亚群影响的相关文献甚少。我们应用 SASP 口服治疗中度活动期溃疡性结肠炎, 观察其对 UC 患者的血清干扰素(IFN)- γ 、白细胞介素 4(IL-4)和黏膜炎症的影响, 从而探讨 SASP 治疗 UC 的部分机制。

材 料 和 方 法

1 研究对象

中度活动期 UC 患者 50 例, 均符合我国的诊断标准^[1], 男性 28 例, 女性 22 例, 男女之比为 1.27:1, 年龄为 14-65 岁[平均为 (32.8 ± 10.5) 岁]; 对照组为正常体检者 25 例, 男性 13 例, 女性 12 例; 男女之比为 1.08:1, 年龄为 20-56 岁[平均为 (35.6 ± 11.4) 岁]。2 组间年龄、男女之构成比和临床分型均无显著差异。排除了细菌性、阿米巴痢疾, 真菌性肠炎、肠结核及缺血性、放射性结肠炎。

2 方法

2.1 处理 UC 患者均口服 SASP 1 g tid, 共 6 周, 在治疗前及治疗未做电子肠镜检查, 每例复查活检标本部位与治疗前相近。抽取空腹静脉血 5 mL, 收集血清, -20 °C 保存待测。

2.2 血清 IFN- γ 、IL-4 水平的检测 应用 ELISA 法检测, 使用酶标仪在 450 nm 处测定 A 值, 转化为浓度。试剂盒购自

深圳晶美生物工程有限公司, 按试剂盒说明书操作。

2.3 肠镜检查和活检 应用电子肠镜进行全结肠镜检查, 在退镜时, 位于左侧结肠或直肠炎症最明显处, 取活检黏膜 3-5 块, 以 10% 甲醛液中固定, 常规制片镜检。

2.4 黏膜炎症观察指标^[2] ①黏膜上皮细胞间的炎性细胞浸润: 淋巴组织增生、淋巴滤泡形成、嗜酸性粒细胞(eosinophil, Eos)、浆细胞浸润。②隐窝脓肿。

2.5 组织学分级标准^[2] 0 级: 黏膜固有层无中性白细胞浸润。I 级: 黏膜固有层有少量中性白细胞 (< 10 cells/HPF) 浸润, 累及少量隐窝。II 级: 黏膜固有层有明显中性白细胞 ($10-50$ cells/HPF) 浸润, 累及 50% 以上隐窝。III 级: 黏膜固有层有大量中性粒细胞 (> 50 cells/HPF) 浸润, 伴隐窝脓肿。IV 级: 固有层明显急性炎症伴溃疡形成。

3 统计学处理

计量资料采用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组均数比较采用独立 t 检验, 治疗前后对比, 应用配对 t 检验方法; 计数资料采用率或构成比表示, 应用 χ^2 检验。所有数据运算均在计算机 SPSS 10.0 统计软件包中进行。

结 果

1 对血清 IFN- γ 、IL-4 的影响

UC 治疗前 IFN- γ 水平显著高于对照组 ($P < 0.01$), 而 IL-4 显著低于对照组 ($P < 0.01$); 治疗后, IFN- γ 有显著回升 ($P < 0.05$); 而 IL-4 显著回升 ($P < 0.05$), 见表 1。

2 对黏膜炎症和组织学分级的影响

治疗前 Eos 浸润的发生率为 100.0%，高于治疗后的 90.0% ($P < 0.05$)。但对淋巴细胞增生、淋巴滤泡形成和浆细胞浸润均无影响(表 2)。SASP 可明显减轻隐窝脓肿,由 48% 降到 13.3% ($P < 0.01$),使活检黏膜的组织学分级明显降低,由 (2.49 ± 0.84) 级降至 (1.31 ± 0.75) 级 ($P < 0.01$)。

讨 论

SASP 治疗 AUC 的机制一般认为是抑制白三烯、前列腺

表 1 SASP 对 UC 患者血清 IFN- γ 、IL-4 的影响

Tab 1 Effect of SASP on serum IFN- γ and IL-4 levels of patients with UC (ng/L. $\bar{x} \pm s$)

Group	n	IFN- γ	IL-4
Normal control	25	17.5 \pm 5.9	10.9 \pm 2.7
Before treatment	50	31.6 \pm 4.3 [#]	4.6 \pm 1.8 [#]
After treatment	50	22.3 \pm 5.6 [*]	8.9 \pm 2.0 [*]

* $P < 0.05$ vs before treatment; [#] $P < 0.01$ vs control.

表 2 SASP 对 UC 黏膜炎症细胞浸润的影响

Tab 2 Effects of SASP on mucosal inflammatory cell infiltration of patients with UC

	Lymphocyte hyperplasia		Lymphoid follicle		Eos [*] infiltration		Plasmacyte infiltration	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Before treatment	37	74.0	35	70.0	50	100.0	46	92.0
After treatment	35	70.0	30	60.0	45	90.0	43	86.0

* $P < 0.05$ vs before treatment.

素和自由基的产生,并通过干扰炎性介质的合成而发挥治疗作用,同时抑制免疫细胞的免疫反应。我们以往的研究发现:随着 UC 病情的加重,T 细胞和 Ts 细胞减少,而 Th 细胞逐渐增加^[3]。UC 的发病机制与机体的 CD4⁺T 细胞的 Th1/Th2 细胞分泌的细胞因子失衡相关。Th1 细胞主要分泌 IL-2、IFN- γ 等,Th2 主要分泌 IL-4、IL-6、IL-10 等^[4]。IFN- γ 的主要功能是免疫调节作用,是强有力的吞噬细胞和中性粒细胞激活物,促进 T、B 细胞分化,是 IL-4 的拮抗因子,在维持正常黏膜免疫方面起一定的作用。IL-4 可刺激 T、B 细胞增殖,IL-4 可抑制 IL-1 β 、肿瘤坏死因子(TNF)- α 、IL-6、IL-8 和 NO 的产生,在抑制和消除炎症中起重要作用。

本组研究表明:UC 患者的血清 IFN- γ 明显升高,IL-4 明显下降,提示 UC 患者的 Th1 细胞功能增强,Th2 细胞功能下降。这可能是由于 IFN- γ 可促进 Th2 分化为 Th1 细胞,同时,IL-4 能促进 Th0 细胞分化为 Th2 细胞和抑制 Th1 细胞功能减弱。因此,Th1/Th2 细胞功能失衡可能是 UC 的发病机制之一。

SASP 治疗后,IFN- γ 可明显下降,但仍比正常对照组高,IL-4 可上调,但仍比对照组低。这提示 SASP 可在一定程度上纠正 Th1/Th2 细胞功能失衡,但仍无法完全纠正。这可解释为什么单独应用 SASP 治疗 UC,复发率较高的可能机制^[5]。

本实验经过应用 SASP 口服治疗活动期 UC 6 周后发现:能明显地改善炎症黏膜隐窝脓肿,减少中性白细胞、Eos 在黏膜上皮内的浸润,使治疗后的黏膜组织学分级明显降低。中性粒细胞的胞浆内的颗粒可释放出各种水解酶、阳离子蛋白等,对局部组织造成损伤,是炎症病损的原因之一,被激活的中性粒细胞可产生活性氧和几种活性分子,促进炎症的发生与发展。Eos 在肠黏膜中浸润与肠的慢性炎症的发病和程度有关^[6,7]。在活动期 UC 中,Eos 常伴有脱颗粒现象,认为 Eos 主要是以脱颗粒方式参与活动期 UC 的变态反应。Eos 的胞

浆中含有较多的嗜酸性颗粒,其内含有 4 种毒性的阳离子蛋白,对机体细胞均有毒性作用。

因此,SASP 口服能有效地治疗活动期 UC,其中可能的部分机制为:SASP 能明显改善活动期中度 UC 患者的 Th1 和 Th2 细胞的失衡状态和 UC 炎症黏膜的腺隐窝脓肿,减少中性白细胞和 Eos 的浸润,从而促进炎症黏膜的愈合。

[参 考 文 献]

- [1] 中华医学会消化病学分会. 对炎症性肠病诊断治疗规范的建议[J]. 中华消化杂志, 2001, 21 (4): 236 - 239.
- [2] 钟英强, 朱兆华, 幸连春. 活动期溃疡性结肠炎活检黏膜的病理组织学特征、分级及其与疾病程度的关系[J]. 中华消化杂志, 2003, 23(7): 414 - 417.
- [3] Zhong YQ, Huang HR, Wei J. Clinical significances and changes of level of NK cell and T cell subsets in peripheral blood of patients with variety degree of ulcerative colitis [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2005, 20(Suppl): A287.
- [4] 季敬璋, 胡璟谊, 吕建新. 牛膝多糖对 CD4⁺T 细胞的诱导和分化作用研究[J]. 中国病理生理杂志, 2006, 22(2): 228 - 233.
- [5] 钟英强, 黄花荣, 朱兆华, 等. 全结肠型与末端型溃疡性结肠炎的临床病理和内镜特点分析[J]. 中华消化杂志, 2006, 26(4): 232 - 235.
- [6] Bischoff SC, Wedemeyer J, Herrmann A, et al. Quantitative assessment of intestinal eosinophils and mast cells in inflammatory bowel disease[J]. Histopathology, 1996, 28 (1): 1 - 13.
- [7] 钟英强, 黄花荣, 曾志勇, 等. 嗜酸性粒细胞分级在活动期溃疡性结肠炎严重性评价中的应用[J]. 中华消化杂志, 2004, 24(9): 559 - 560.