

- bule growth and catastrophe; unifying theory and experiment [J]. Trends Cell Biol, 2015, 25(12): 769–779
- 7 宋彬彬, 王玉波, 贾炳泉, 等. 微管正端示踪蛋白与神经系统疾病[J]. 医学研究杂志, 2019, 48(8): 5–8
 - 8 Almeida TB, Carnell AJ, Barsukov IL, *et al.* Targeting SxIP – EB1 interaction: an integrated approach to the discovery of small molecule modulators of dynamic binding sites [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 15533
 - 9 Nehlig A, Molina A, Rodrigues – Ferreira S, *et al.* Regulation of end – binding protein EB1 in the control of microtubule dynamics [J]. Cell Mol Life Sci, 2017, 74(13): 2381–2393
 - 10 Komarova Y, De Groot CO, Grigoriev I, *et al.* Mammalian end binding proteins control persistent microtubule growth [J]. J Cell Biol, 2009, 184(5): 691–706
 - 11 van Haren J, Charafeddine RA, Ettinger A, *et al.* Local control of intracellular microtubule dynamics by EB1 photodissociation [J]. Nat Cell Biol, 2018, 20(3): 252–261
 - 12 Yang C, Wu J, de Heus C, *et al.* EB1 and EB3 regulate microtubule minus end organization and Golgi morphology [J]. J Cell Biol, 2017, 216(10): 3179–3198
 - 13 Biosse Duplan M, Zalli D, Stephens S, *et al.* Microtubule dynamic instability controls podosome patterning in osteoclasts through EB1, cortactin, and Src [J]. Mol Cell Biol, 2014, 34(1): 16–29
 - 14 Schaaf MB, Keulers TG, Vooijs MA, *et al.* LC3/GABARAP family proteins: autophagy – (un) related functions [J]. FASEB J, 2016, 30(12): 3961–3978
 - 15 Islam MA, Sooro MA, Zhang P. Autophagic regulation of p62 is critical for cancer therapy [J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(5): 1405
 - 16 Mackeh R, Perdiz D, Lorin S, *et al.* Autophagy and microtubules – new story, old players [J]. J Cell Sci, 2013, 126(Pt 5): 1071–1080
 - 17 Wei RJ, Lin SS, Wu WR, *et al.* A microtubule inhibitor, ABT – 751, induces autophagy and delays apoptosis in Huh – 7 cells [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2016, 311: 88–98
 - 18 Wei J, Xu H, Meng W. Noncentrosomal microtubules regulate autophagosome transport through CAMSAP2 – EB1 cross – talk [J]. FEBS Lett, 2017, 591(16): 2379–2393
 - 19 Akhmanova A, Steinmetz MO. Control of microtubule organization and dynamics: two ends in the limelight [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2015, 16(12): 711–726
 - 20 Wang Y, Song M, Song F. Neuronal autophagy and axon degeneration [J]. Cell Mol Life Sci, 2018, 75(13): 2389–2406

(收稿日期: 2021–05–17)

(修回日期: 2021–06–07)

穿心莲内酯对溃疡性结肠炎患者外周血单个核细胞 IL – 23/IL – 17 轴的影响

朱 琴 束 龙 冯玉良 郑培奋

摘 要 **目的** 研究穿心莲内酯对溃疡性结肠炎(UC)患者外周血单个核细胞 IL – 23/IL – 17 轴的调控作用,以探讨其治疗 UC 的可能作用机制。**方法** 提取溃疡性结肠炎患者外周血单个核细胞,培养后处理分成空白对照组、低浓度穿心莲内酯(10 μg/ml AG)组、中浓度穿心莲内酯(20 μg/ml AG)组、高浓度穿心莲内酯(30 μg/ml AG)组。基于 IL – 23/IL – 17 轴,ELISA 法检测 IL – 23 浓度、Western blot 法检测 Th17 细胞相关转录因子 ROR – γt 表达水平、流式细胞法检测 Th17 (CD4⁺ IL – 17⁺) 细胞亚群占 CD4⁺ T 细胞比例及 ELISA 法检测下游促炎性细胞因子 IL – 17A 水平。**结果** 与空白对照组比较,低、中、高浓度穿心莲内酯均能降低 UC 患者 IL – 23 水平 ($P = 0.000$),降低 Th17 细胞亚群的比例 ($P = 0.000$)、Th17 细胞相关转录因子 ROR – γt 表达水平 ($P = 0.000$) 及相关促炎性细胞因子 IL – 17A 水平 ($P = 0.000$),并且呈剂量依赖效应。**结论** 穿心莲内酯通过下调 IL – 23/IL – 17 轴,即下调 IL – 23 水平,抑制 Th17 细胞分化,从而减少下游促炎性细胞因子的释放,起到抑制 UC 炎性反应的作用。

关键词 溃疡性结肠炎 IL – 23/IL – 17 轴 穿心莲内酯

中图分类号 R574.6

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.11.011

Effect of Andrographolide on the Levels of IL – 23/IL – 17 Axis in Peripheral Blood Mononuclear Cells from Ulcerative Colitis Patients.

Zhu Qin, Shu Long, Feng Yuliang, *et al.* Zhejiang Hospital, Zhejiang 310013, China

Abstract Objective To explore the effects of andrographolide on IL – 23/IL – 17 axis of peripheral blood mononuclear cells from

基金项目:国家自然科学基金青年科学基金资助项目(82004040);浙江省自然科学基金资助项目(LQ15H030005);浙江省中医药科学研究基金资助项目(2020ZB009)

作者单位:310013 杭州,浙江医院

通讯作者:郑培奋,电子信箱:kuaidou09@163.com

UC patients. **Methods** Peripheral blood mononuclear cells were isolated from patients with ulcerative colitis and treated with various concentrations of andrographolide (0,10,20 and 30 μ g/ml). Based on the IL-23/IL-17 axis, the concentration of IL-23 was detected by ELISA, the expression level of Th17 cell-related transcription factor ROR- γ t was detected by Western blot. The subpopulation of Th17 (CD4⁺IL-17⁺) cells was detected by flow cytometry, and the level of downstream pro-inflammatory factor IL-17A were detected by ELISA. **Results** Compared with the control group, the low, medium and high concentrations of andrographolide could reduce IL-23 levels in patients with UC ($P=0.000$), reduce the proportion of Th17 cell subsets ($P=0.000$), and Th17 cell-related transcription factors ROR- γ t ($P=0.000$), and the level of downstream pro-inflammatory factor IL-17A ($P=0.000$), which showed a dose-dependent effect. **Conclusion** We demonstrated that andrographolide inhibited the activity of IL-23/IL-17 axis and downstream pro-inflammatory factors so as to suppress inflammation response, resulting in the relieving of UC.

Key words Ulcerative colitis; IL-23/IL-17 axis; Andrographolide

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 是一种慢性、非特异性肠道炎症性疾病。据报道,近年来在我国的发生率呈明显的上升趋势,其好发于青壮年,病程迁延、易复发,给家庭、社会带来巨大的负担^[1]。目前 UC 治疗的主要药物仍存在不良反应多、耐药、及价格昂贵的缺点。

UC 的发病机制目前尚不明确,但普遍认为与遗传易感宿主对肠道菌群的免疫应答失常有关。目前研究表明,IL-23/IL-17 轴在 UC 的发病机制中可能处于重要地位。肠道炎症时,肠道细菌抗原可刺激肠道内专职抗原递呈细胞,促使其分泌 IL-23 等前炎症性细胞因子,初始 CD4⁺T 细胞在其作用下,经 STAT3 通路激活控制辅助性 T 细胞 17 分化的关键转录因子——视黄酸相关核受体 (ROR- γ t),促进 T 细胞分化为 Th17 细胞,并诱导编码 IL-17 基因表达,使 Th17 细胞特征性分泌 IL-17。IL-17 具有强大的募集和激活嗜中性粒细胞的能力,刺激成纤维细胞、内皮细胞、巨噬细胞和上皮细胞分泌 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等多种促炎性细胞因子。在正常肠道环境中,Th17 细胞的主要作用可能是保护性的,而在 UC 的发病机制中,高表达的 IL-23 激活了 IL-17 的致病性,造成肠道严重的组织损伤^[2,3]。

穿心莲内酯是穿心莲的提取物及主要有效成分,分子式为 C₂₀H₃₀O₅。笔者进行的前期动物实验发现,穿心莲内酯能够抑制 IL-23/IL-17 轴,降低 TNBS 结肠炎小鼠疾病活动指数评分,促进肠道黏膜修复^[4]。然而穿心莲内酯对 UC 患者 IL-23/IL-17 轴的影响尚未完全阐明。本研究利用 UC 患者外周血单个核细胞 (peripheral blood mononuclear cells, PBMCs),通过体外细胞实验,探讨穿心莲内酯对 IL-23/IL-17 轴的调控作用及治疗 UC 的作用机制,为探索 UC 治疗的新策略提供线索和理论依据。

对象与方法

1. 主要试剂:穿心莲内酯 (andrographolide, AG) 购自美国 Sigma-Aldrich 公司;人淋巴细胞分离液购自加拿大 Cedarlane 公司;RPMI-1640 购自美国 HyClone 公司;人 IL-23 酶联免疫分析试剂盒、人 IL-17A 酶联免疫分析试剂盒购自中国 Bioss 公司;anti-CD4-FITC、anti-IL-17-PE 购自美国 BioLegend 公司;ROR- γ t 抗体购自英国 Abcam 公司;抗 GAPDH 购自美国 Cell Signaling Technology 公司;HRP 标记抗体购自碧云天生物技术有限公司;流式细胞仪 (Accuri C6) 购自美国 Bio-Rad Laboratories 公司。

2. 研究对象:获取知情同意后,30 例来自浙江医院消化内科的 UC 患者进入了研究。所有 UC 的诊断均根据临床特征、结肠镜、影像学、手术及病理的结果,符合 2012 年中华医学会消化病学分会制定的诊断标准。所有受试者均采集静脉血样本 20ml。本研究方案通过浙江医院医学伦理学委员会审核批准 [2015(10K)号],入组患者均签署了知情同意书。

3. 外周血单个核细胞 (peripheral blood mononuclear cells, PBMCs) 获取:将 2ml 新鲜血样本转入 10ml 无菌离心管中,加入 2ml PBS 溶液稀释,轻轻混匀;加入 4ml 人淋巴细胞分离液。然后将稀释的血液 4ml 轻轻加到离心管的淋巴细胞分离液上层;2000r/min 离心 20min, PBMC 所在细胞层为白色。用移液器将该层细胞吸取在另一干净无菌的 10ml 离心管中。1500r/min, 10min 离心后去掉上清,再加入 PBS 至 5ml,进行相同操作的清洗 3 次;加入 1ml RPMI-1640 完全培养基重悬细胞,即得单核细胞悬液。

4. 细胞培养及分组处理:PBMCs 细胞采用含 10% 胎牛血清,1% 双抗 (青链霉素混合液) 的 RPMI-1640 培养液,置于 37 $^{\circ}$ C, 5% CO₂ 的培养箱中进行培养。显微镜下观察其为悬浮细胞,台盼蓝染色活细胞率达 95% 以上。PBMCs 细胞按照每孔 100 万的密度

铺入 12 孔板中。将提取的每份 PBMCs 细胞再分成 4 份,分别处理。其中空白对照组:PBMC 细胞加入 DMSO 培养;低浓度穿心莲内酯($10\mu\text{g}/\text{mlAG}$)组、中浓度穿心莲内酯($20\mu\text{g}/\text{mlAG}$)组、高浓度穿心莲内酯($30\mu\text{g}/\text{mlAG}$)组分别加入相应浓度的穿心莲内酯处理 48h。处理后的 PBMCs 细胞分别进行 ELISA、流式细胞检测及 Western blot 法检测。

5. ELISA 法检测细胞培养液中 IL-23 和 IL-17A 浓度:应用双抗体夹心法测定细胞培养液中 IL-23 和 IL-17A 浓度。用纯化的人 IL-23 和 IL-17A 抗体分别包被微孔板,制成固相抗体,往包被单抗的微孔中分别依次加入 IL-23 和 IL-17A,再与 HRP 标记的 IL-23 和 IL-17A 抗体结合,形成抗体-抗原-酶标抗体复合物,经过彻底洗涤后加底物 TMB 显色。TMB 在 HRP 酶的催化下转化呈蓝色,并在酸的作用下转化呈最终的黄色。颜色的深浅和样品中的 IL-23 和 IL-17A 呈正相关。用酶标仪在 450nm 波长下测定吸光度(A)值,通过标准曲线计算样品中 IL-23 和 IL-17A 浓度。

6. 流式细胞法检测 Th17($\text{CD4}^+\text{IL}-17^+$)细胞亚群占 $\text{CD4}^+\text{T}$ 细胞比例:将单核细胞悬液进行细胞计数;以 1000r/min 离心 10min,弃上清,沉淀用 RMPI-1640 培养基重悬;用 RMPI-1640 培养基调整待检测细胞浓度为 0.5×10^5 个/毫升,接种于 24 孔板中,加入佛波醇乙酯(PMA)100ng/ml,离子霉素 $1\mu\text{g}/\text{ml}$ 和蛋白质转运抑制剂莫能菌素 $1\mu\text{g}/\text{ml}$,之后放入 37℃ 5% CO_2 的细胞培养箱中培养 4h;用 anti-CD4-FITC 标记 4℃ 1h;孵育结束后,预冷 PBS 洗涤两次后加 500 μl 4% 多聚甲醛 PBS 溶液固定,避光放置 20min,300 $\times g$,离心 5min,沉淀细胞用 0.1% PBS-Triton 溶液破膜,避光放置 10min,离心弃上清。用 anti-IL-17-PE 进行标记。流式细胞仪检测各细胞亚群比例。 $\text{CD4}^+\text{IL}-17^+$ 为 Th17 细胞。

7. Western blot 法检测 Th17 细胞相关转录因子 ROR- γt 表达水平:将培养的 PBMC 细胞从培养箱中取出,吸去培养液,适量预冷的 $1 \times \text{PBS}$ 洗涤 2 次,吸去 PBS,加入含有蛋白酶和磷酸酶抑制剂的裂解液,4℃ 充分裂解细胞,将细胞刮入 1.5ml EP 管中,95℃ 以上加热 10min,12000 $\times g$ 离心 10min,取上清,进行蛋白质定量后贮存于 -80℃ 冰箱。BCA 法蛋白定量。SDS-PAGE 电泳:取蛋白上样量 80 μg ,再加 1/4 总体积的蛋白上样缓冲液,最后用 RIPA 补齐至总体积相等(20 μl),混匀后沸水煮 5min。上样,接通电

源,80V 电泳至分离胶 120V 电泳。半干式转膜 25V 转膜 30min。封闭:5% 脱脂奶粉室温封闭 1h 或 4℃ 过夜。一抗:ROR- γt 1:1500,GAPDH1:2000 稀释抗体,抗体加入封闭液中稀释到所需浓度,室温孵育 2h 或 4℃ 孵育过夜。二抗:孵育一抗的膜用 TBST 洗涤 3 次,每次 5min。随后根据用量,按照 1:1000 稀释 HRP 标记的二抗,37℃ 孵育 1h。用 TBST 洗涤 3 次,每次 5min。ECL 化学发光检测。

8. 统计学方法:采用 GraphPad Prism (version 6.0)统计学软件对数据进行统计分析。符合正态分布的实验数据以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析(One-way ANOVA),组间两两比较采用 LSD-t 检验;不服从正态分布采用非参数的秩和检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

通过检测比较 UC 空白对照组与低、中、高浓度穿心莲内酯组 IL-23 浓度、Th17 细胞相关转录因子 ROR- γt 表达水平、Th17 细胞亚群的比例及下游促炎性细胞因子 IL-17A 水平,研究穿心莲内酯对 UC 患者 PBMCs IL-23/IL-17 轴的调控作用。

1. 穿心莲内酯(AG)对 UC 患者 PBMCs 分泌 IL-23 和 IL-17A 的作用:ELISA 检测空白对照组、低浓度穿心莲内酯($10\mu\text{g}/\text{mlAG}$)组、中浓度穿心莲内酯($20\mu\text{g}/\text{mlAG}$)组、高浓度穿心莲内酯($30\mu\text{g}/\text{mlAG}$)组细胞培养液中 IL-23 和 IL-17A 浓度。与空白对照组比较,低、中、高浓度穿心莲内酯组的 IL-23 和 IL-17A 浓度均明显下降($P = 0.000$),且呈穿心莲内酯剂量依赖效应(表 1、图 1)。

表 1 各组 UC 患者细胞培养液中 IL-23 和 IL-17A 浓度($\bar{x} \pm s$, ng/L)

组别	n	IL-23	IL-17A
空白对照组	30	632.33 $\pm$ 42.92	125.78 $\pm$ 3.90
低浓度穿心莲内酯组	30	528.26 $\pm$ 20.21	102.30 $\pm$ 7.93
中浓度穿心莲内酯组	30	447.88 $\pm$ 13.51	75.14 $\pm$ 4.58
高浓度穿心莲内酯组	30	363.08 $\pm$ 31.32	58.24 $\pm$ 2.27
F/χ^2	-	84.952	31.890
P	-	0.000	0.000

2. 穿心莲内酯对 UC 患者 Th17 细胞亚群/ CD4^+ T 细胞比例的作用:空白对照组 Th17($\text{CD4}^+\text{IL}-17^+$)细胞亚群占 $\text{CD4}^+\text{T}$ 细胞比例为 16.17% $\pm$ 0.45%。与空白对照组比较,低浓度穿心莲内酯组

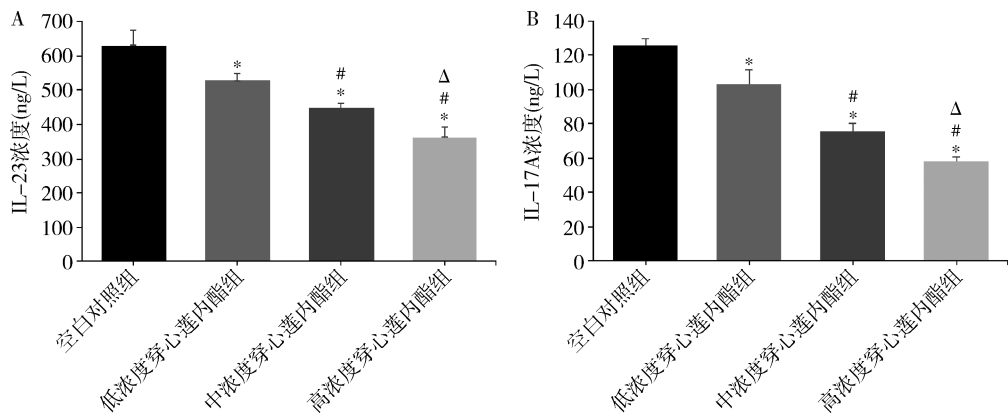


图 1 穿心莲内酯 (AG) 对 UC 患者 PBMCs 分泌 IL - 23 和 IL - 17A 的作用

A. 空白对照组与低、中、高浓度穿心莲内酯组 IL - 23 浓度比较;B. 空白对照组与低、中、高浓度穿心莲内酯组 IL - 17A 浓度比较。
与空白对照组比较, * $P=0.000$;与低浓度穿心莲内酯组比较, # $P=0.000$;与中浓度穿心莲内酯组比较, Δ $P=0.000$

($10.13\% \pm 0.37\%$)、中浓度穿心莲内酯组($7.22\% \pm 0.67\%$)、高浓度穿心莲内酯组($4.51\% \pm 0.18\%$)的 Th17($CD4^+ IL-17^+$) 细胞亚群占 $CD4^+$ T 细胞比例均降低,差异均有统计学意义($F=382.832$, P 均为 0.000),且不同浓度穿心莲内酯组间呈剂量依赖效应($P=0.000$),详见图 2。

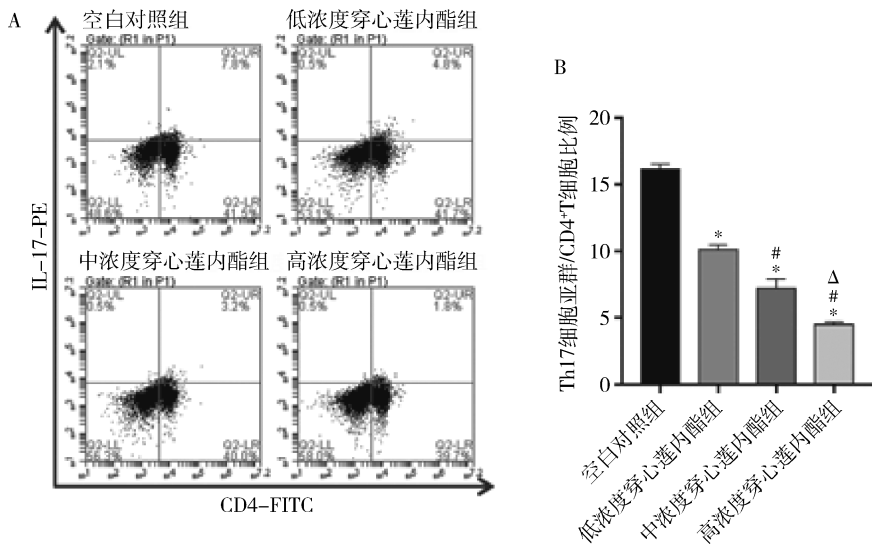


图 2 穿心莲内酯对 UC 患者 Th17 细胞亚群/ $CD4^+$ T 细胞比例的作用

A. 流式细胞法检测结果;B. 各组 PBMCs 中 Th17($CD4^+ IL-17^+$) 细胞亚群占 $CD4^+$ T 细胞比例。
Th17 细胞($CD4^+ IL-17A^+$ 细胞):右上象限, $CD4^+$ T 细胞:右上及右下象限。与空白对照组比较,
* $P=0.000$;与低浓度穿心莲内酯组比较, # $P=0.000$;与中浓度穿心莲内酯组比较, Δ $P=0.000$

3. 穿心莲内酯对 UC 患者 PBMCs 中 Th17 细胞相关转录因子 $ROR-\gamma t$ 表达水平的作用:与空白对照组比较,低、中、高浓度穿心莲内酯组 $ROR-\gamma t$ 表达水平显著降低($P=0.000$);不同浓度穿心莲内酯组 $ROR-\gamma t$ 表达水平呈剂量依赖效应($P=0.000$),详见表 2、图 3。

讨 论

溃疡性结肠炎的病因和发病机制尚未完全阐明,

表 2 各组 UC 患者 PBMCs 中 Th17 细胞相关转录因子 $ROR-\gamma t$ 表达水平($\bar{x} \pm s$)

组别	n	ROR - γ t/GADPH 比例
空白对照组	30	0.74 $\pm$ 0.11
低浓度穿心莲内酯组	30	0.45 $\pm$ 0.07
中浓度穿心莲内酯组	30	0.29 $\pm$ 0.12
高浓度穿心莲内酯组	30	0.16 $\pm$ 0.03
F	-	22.955
P	-	0.000

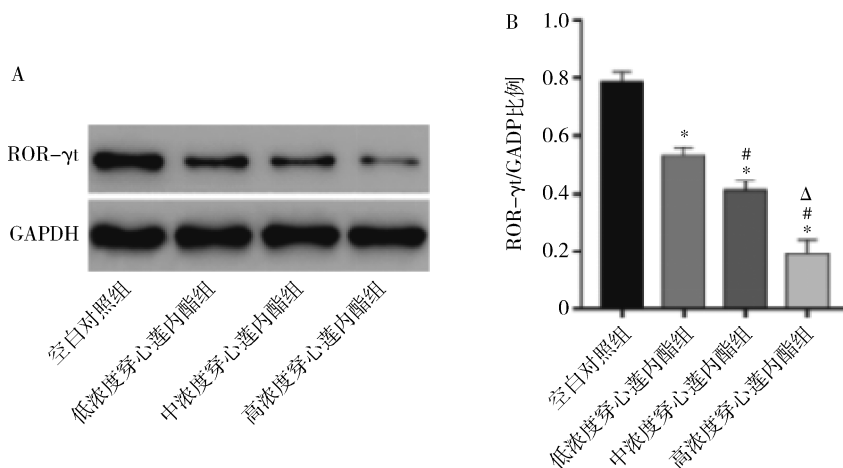


图3 穿心莲内酯对 UC 患者 PBMCs 中 ROR- γ t 水平的作用

A. Western blot 法检测结果图; B. 各组 ROR- γ t/GAPDH 比例。与空白对照组比较, * $P=0.000$;

与低浓度穿心莲内酯组比较, # $P<0.05$; 与中浓度穿心莲内酯组比较, Δ $P<0.05$

但免疫应答失常在 UC 发病中十分关键。目前已证实,促炎性细胞因子包括肿瘤坏死因子 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 等与 UC 的发病密切相关^[5]。IL-23/IL-17 轴已报道可调节促炎性细胞因子 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6,因此在 UC 的发病中可能起关键作用^[3,6]。有研究证明,UC 患者肠道黏膜中 IL-23R、IL-17 的 mRNA 表达增加,并且与 UC 患者疾病活动度评分呈正相关^[7]。Zhang 等^[8]研究发现,IL-17R 敲除或 IL-17R IgG 处理后的小鼠与野生型小鼠比较,对 2,4,6-三硝基苯磺酸 (TNBS) 引起的结肠炎有更强的抵抗力。Elson 等^[9]研究发现,抗 IL-23 亚基 p19 的抗体可降低肠道中促炎性细胞因子的表达,从而导致 Th17 细胞凋亡并抑制肠道炎症。这些研究均表明了 IL-23/IL-17 轴在 UC 发病中的重要作用。

目前临床治疗 UC 的药物主要包括 5-氨基水杨酸、糖皮质激素、免疫抑制剂和单克隆抗体等,但存在不同程度的不良反应 (如骨髓肝脏毒性、增加感染风险) 及耐药性等问题,且价格昂贵,给患者家庭及我国医保系统带来较大经济负担^[10,11]。因此,研发具有自主知识产权的抗 UC 药物,具有重要的临床及经济价值。

穿心莲属爵床科植物,临床常用于治疗肠道腹泻及呼吸道感染性疾病,其中药汤剂在 UC 的临床治疗中也取得了良好疗效。穿心莲内酯是穿心莲的主要有效成分。目前穿心莲内酯治疗脓毒血症、脑膜炎、急性肺损伤等的研究结果提示其具有良好的抗氧化及抗炎作用^[12-16]。本课题组一直致力于 UC 发病机

制及治疗方面的研究,前期动物实验中,笔者所在团队利用 TNBS 诱导的溃疡性结肠炎小鼠模型,研究结果显示,穿心莲内酯能下调 IL-23/IL-17 轴,抑制 IL-17 及 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等促炎性细胞因子水平 ($P=0.000$),并有效地改善结肠炎小鼠的结肠黏膜大体形态及组织病理学评分 ($P<0.05$)^[4]。表明穿心莲内酯可以抑制肠道炎症,促进肠道黏膜修复。

本研究进一步利用 UC 患者外周血单个核细胞,分别予低浓度穿心莲内酯 (10 μ g/ml AG)、中浓度穿心莲内酯 (20 μ g/ml AG)、高浓度穿心莲内酯 (30 μ g/ml AG) 处理。研究结果发现,与空白对照组比较,低、中、高浓度穿心莲内酯均能降低 UC 患者 IL-23 水平 ($P=0.000$),降低 Th17 细胞亚群的比例 ($P=0.000$)、Th17 细胞相关转录因子 ROR- γ t 表达水平 ($P=0.000$) 及相关促炎性细胞因子 IL-17A 水平 ($P=0.000$),并且呈剂量依赖效应。

综上所述,本研究结果显示,穿心莲内酯对 IL-23/IL-17 轴有抑制作用,可能通过下调 IL-23/IL-17 轴,起到抑制 UC 炎性反应的作用。研究结果为探索 UC 治疗的新策略及穿心莲内酯治疗 UC 的临床应用提供科学依据。

参考文献

- 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组, 钱家鸣, 吴开春. 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, 5: 292-311
- Dragasevic S, Stankovic B, Sokic-Milutinovic A, et al. Importance of TLR9-IL23-IL17 axis in inflammatory bowel disease development: gene expression profiling study [J]. Clin Immunol, 2018,

- 197: 86-95
- 3 王宁, 张卫宁, 陈雨婕, 等. IL-23/IL-17 炎症轴与炎症性肠病的关系研究进展[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2021, 37(3): 271-277
 - 4 Zhu Q, Zheng PF, Chen XY, *et al.* Andrographolide presents therapeutic effect on ulcerative colitis through the inhibition of IL-23/IL-17 axis [J]. *Am J Transl Res*, 2018, 10(2): 465-473
 - 5 Scarpa M, Castagliuolo I, Castoro C, *et al.* Inflammatory colonic carcinogenesis: a review on pathogenesis and immunosurveillance mechanisms in ulcerative colitis [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20: 6774-6785
 - 6 Fragoulis GE, Siebert S, McInnes IB. Therapeutic targeting of IL-17 and IL-23 cytokines in immune-mediated diseases [J]. *Annu Rev Med*, 2016: 337-353
 - 7 Eastaff-Leung N, Mabarrack N, Barbour A, *et al.* Foxp3+ regulatory T cells, Th17 effector cells, and cytokine environment in inflammatory bowel disease [J]. *J Clin Immunol*, 2010, 30: 80-89
 - 8 Zhang Z, Zheng M, Bindas J, *et al.* Critical role of IL-17 receptor signaling in acute TNBS-induced colitis [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2006, 12: 382-388
 - 9 Elson CO, Cong Y, Weaver CT, *et al.* Monoclonal anti-interleukin 23 reverses active colitis in a T cell-mediated model in mice [J]. *Gastroenterology*, 2007, 132: 2359-2370
 - 10 Hartmann F, Stein J. Clinical trial: controlled, open, randomized multicentre study comparing the effects of treatment on quality of life, safety and efficacy of budesonide or mesalazine enemas in active left-sided ulcerative colitis [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2010, 32: 368-376
 - 11 Iskandar HN, Dhare T, Farraye FA. Ulcerative colitis: update on medical management [J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2015, 17: 44
 - 12 Lee W, Ku S, Yoo H, *et al.* Andrographolide inhibits HMGB1-induced inflammatory responses in human umbilical vein endothelial cells and in murine polymicrobial sepsis [J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2014, 211(1): 176-187
 - 13 Guo WJ, Liu W, Chen G, *et al.* Water-soluble andrographolide sulfonate exerts anti-sepsis action in mice through down-regulating p38 MAPK, STAT3 and NF- κ B pathways [J]. *Int Immunopharmacol*, 2012, 14(4): 613-619
 - 14 Yu Z, Lu B, Sheng Y, *et al.* Andrographolide ameliorates diabetic retinopathy by inhibiting retinal angiogenesis and inflammation [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1850: 824-831
 - 15 吴斐, 刘新平. 穿心莲内酯联合氨苄青霉素对奈瑟球菌感染脑膜炎大鼠治疗作用的研究[J]. 医学研究杂志, 2020, 49(12): 109-113
 - 16 Parichatikanond W, Suthisisang C, Dhepakson P, *et al.* Study of anti-inflammatory activities of the pure compounds from andrographis paniculata (burm. f.) nees and their effects on gene expression [J]. *Int Immunopharmacol*, 2010, 10: 1361-1373

(收稿日期: 2021-04-14)

(修回日期: 2021-06-08)

25 羟维生素 D 对幽门螺杆菌感染患者根治率的影响

赵瀚东 杨小平 赵鑫 赵新艳 高鹏 詹丽

摘要 **目的** 探讨影响幽门螺杆菌(*helicobacter pylori*, Hp)根除率的相关因素。**方法** 选取甘肃省人民医院 2020 年 3~12 月 Hp 感染的消化性溃疡或慢性胃炎患者 134 例,同时对所有患者行 25 羟维生素 D、临床生化指标测定以及记录患者的一般资料,随后对所有患者给予四联根除方案(雷贝拉唑、枸橼酸铋钾颗粒、阿莫西林、呋喃唑酮)两周,停药 4 周,复查¹⁴C 呼气试验,根据复查结果分为 Hp 根除成功组($n=99$)和失败组($n=35$),采用 χ^2 检验分析两组一般资料性别、年龄、25 羟维生素 D 水平、体重指数(BMI)、疾病类别、吸烟、饮酒、牙周疾病、足量足疗程、学历、居住地、工作环境、分餐指标的差异,采用 *Mann-Whitney U* 检验分析两组临床指标,谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)指标的差异,采用 *Logistic* 回归分析影响 Hp 根除的危险因素。**结果** 在选取的 134 例患者中, Hp 根除成功的有 99 例,失败的有 35 例,根除率 73.8%。成功组与失败组比较,25 羟维生素 D 水平、足量足疗程、分餐指标之间比较,差异有统计学意义($P<0.05$),而性别、年龄、体重指数(BMI)、疾病类别、吸烟、饮酒、牙周疾病、学历、居住地、工作环境、ALT、AST、TC、TG、HDL-C、LDL-C 指标之间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。*Logistic* 回归分析显示,25 羟维生素 D $<20\text{ng/ml}$ 、未分餐饮食是影响 Hp 根除的危险因素(OR 值分别为 2.75、3.18, $P<0.05$)。**结论** 25 羟维生素 D 水平、分餐饮食可以影响 Hp 的根除效果。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81660398)

作者单位:730000 兰州,甘肃中医药大学第一临床医学院(甘肃省人民医院)(赵瀚东、杨小平、赵鑫、赵新艳);730000 兰州,甘肃省人民医院普外科(高鹏),消化内科(詹丽)

通讯作者:詹丽,电子邮箱:zhanlilanzhou@163.com