

地衣芽孢杆菌联合美沙拉秦治疗活动期溃疡性结肠炎的疗效观察

谭悦, 郑长清*

中国医科大学附属盛京医院 第二消化内科, 辽宁 沈阳 110022

摘要:目的 研究地衣芽孢杆菌胶囊联合美沙拉秦缓释颗粒治疗轻中度活动期溃疡性结肠炎的临床疗效。方法 选取2015年1月—2018年1月中国医科大学附属盛京医院消化内科收治的明确诊断为轻度和中度的初治溃疡性结肠炎住院患者100例为研究对象,采用数字随机表法将所有患者分为对照组和治疗组,每组各50例。对照组口服美沙拉秦缓释颗粒,1.0 g/次,4次/d。治疗组在对照组治疗基础上口服地衣芽孢杆菌活菌胶囊,0.5 g/次,3次/d。两组患者均连续服药12周。观察两组的临床疗效、光镜下组织学损伤情况、内镜愈合率和黏膜愈合率,比较两组的改良 Mayo 评分、Mayo 内镜亚组评分、Geboes 评分、肠道菌群数量。结果 治疗后,对照组、治疗组的总有效率分别为80.00%、94.00%,两组总有效率比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组改良 Mayo 评分、Mayo 内镜亚组评分均显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组 Mayo 评分明显低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,对照组、治疗组肠光镜下上皮杯状细胞和腺体增加,固有层见少量淋巴细胞、嗜酸性粒细胞浸润。治疗后,两组患者 Geboes 评分均显著下降,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),且治疗组的 Geboes 评分显著低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,对照组内镜愈合率为26%,治疗组内镜愈合率为30%,两组内镜愈合率比较差异无统计学意义。治疗后,对照组黏膜愈合率为8%,治疗组黏膜愈合率为8%,两组内镜愈合率比较差异无统计学意义。治疗后,两组双歧杆菌、乳酸杆菌的菌群数量明显升高,粪肠球菌的菌群数量明显降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),并且治疗后治疗组双歧杆菌、乳酸杆菌的菌群数量显著高于对照组,大肠杆菌、粪肠球菌的菌群数量显著低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。结论 地衣芽孢杆菌胶囊联合美沙拉秦缓释颗粒治疗轻中度活动期溃疡性结肠炎具有较好的临床疗效,能够改善内镜和组织学损伤,改善临床症状,调节肠道菌群结构,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 地衣芽孢杆菌胶囊; 美沙拉秦缓释颗粒; 溃疡性结肠炎; 改良 Mayo 评分; Geboes 评分; 黏膜愈合; 肠道菌群

中图分类号: R975 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2018)06-1695-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.06.031

Clinical observation of *Bacillus licheniformis* combined with mesalazine in treatment of active ulcerative colitis

TAN Yue, ZHENG Chang-qing

No. 2 Department of Gastroenterology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110022, China

Abstract: Objective To study the clinical effect of *Bacillus Licheniformis* Capsules combined with Mesalazine SR Granules in treatment of mild and moderate active ulcerative colitis. **Methods** Patients (100 cases) with mild and moderate active ulcerative colitis in Department of Gastroenterology of Shengjing Hospital of China Medical University from January 2015 to January 2018 were enrolled in this study, and were randomly divided into control group and treatment group, and each group had 50 cases. Patients in the control group were iv administered with Mesalazine SR Granules, 1.0 g/time, four times daily. Patients in the treatment group were iv administered with *Bacillus Licheniformis* Capsules on the basis of the control group, 0.5 g/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 12 weeks. After treatment, the clinical efficacies, endoscopic healing rates, and mucosal healing rates were evaluated, histological damage under light microscope were observed, and improved Mayo score, endoscopic subgroup score, Geboes score, and intestinal flora in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 80.00% and 94.00%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, improved

收稿日期: 2018-05-07

基金项目: 辽宁省自然科学基金资助项目(20170540529); 沈阳市科学技术项目(F15-199-1-39)

作者简介: 谭悦,女,辽宁沈阳人,主治医师,博士,研究方向为炎症性肠病基础与临床。E-mail: tanyue2006@163.com

*通信作者 郑长清,男,辽宁沈阳人,教授,博士,研究方向为炎症性肠病基础与临床。E-mail: zhengchangqing88@163.com

Mayo scores and endoscopic subgroup scores in the treatment group were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the Mayo scores in the treatment group were significantly lower than those in the control group in the same period, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the goblet cells and glands in the control group and treatment group were increased under the light microscope, and lymphocytes and eosinophils in the lamina propria were infiltrated. After treatment, Geboes scores in the treatment group were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the Geboes scores in the treatment group were significantly lower than those in the control group in the same period, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the endoscopic healing rates in control group and treatment group were 26% and 30%, respectively, and there was no difference between two groups. After treatment, the mucosal healing rates in control group and treatment group were 8% and 8%, respectively, and there was no difference between two groups. After treatment, the amounts of *Bacillus licheniformis* and *Lactobacillus fermentum* in two groups were significantly increased, but amounts of *Enterococcus faecalis* were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the amounts of *B. licheniformis* and *L. fermentum* in the treatment group was significantly higher than those in the control group, but the amounts of *Escherichia coli* and *E. faecalis* was significantly lower than that in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Bacillus Licheniformis Capsules combined with Mesalazine SR Granules has clinical curative effect in treatment of mild and moderate active ulcerative colitis, can improve endoscopic and histological injuries, improve clinical symptoms, and regulate the structure of intestinal flora, which has a certain clinical application value.

Key words: Bacillus Licheniformis Capsules; Mesalazine SR Granules; ulcerative colitis; improved Mayo score; Geboes score; mucosal healing; intestinal flora

溃疡性结肠炎是炎症性肠病的一个重要的临床亚型,以慢性、复发性、非特异性肠道炎症和黏膜损伤为特点^[1],主要累及结肠和直肠。近年来,我国的溃疡性结肠炎的发病率呈显著上升趋势,成为消化科的常见疾病^[2]。溃疡性结肠炎的发病机制尚不明确,目前认为是遗传因素、免疫紊乱、肠道菌群失调、环境因素等共同作用的结果。目前,黏膜愈合是治疗溃疡性结肠炎的目标和评估药物疗效的重要指标^[3]。黏膜愈合有助于降低溃疡性结肠炎的复发几率,降低糖皮质激素使用率和手术几率^[4]。目前临床上常应用氨基水杨酸类制剂如美沙拉秦治疗溃疡性结肠炎,其有效成分为 5-氨基水杨酸,通过抑制前列腺素分泌、白三烯和自由基产生等途径抑制肠道炎症反应。但是其不良反应发生率较高、单用该药病情容易复发。有研究表明,肠道菌群能够在触发、加重或改善炎症性肠病过程中起到至关重要的作用。益生菌可通过调节肠道菌群结构,改善肠黏膜屏障功能和免疫功能,促进分泌抗炎因子,抑制有害细菌的生长,从而减轻肠道炎症反应^[5]。地衣芽孢杆菌是肠道共生菌,进入肠道后消耗氧气制造缺氧环境,促进正常厌氧菌如双歧杆菌、乳酸杆菌等繁殖,有助于肠道菌群平衡的恢复^[6]。因此本研究使用地衣芽孢杆菌胶囊联合美沙拉秦缓释颗粒治疗轻中度活动期溃疡性结肠炎,为临床应用提供指导。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2015 年 1 月—2018 年 1 月中国医科大学附属盛京医院消化内科收治的明确诊断为轻度和中度的初治溃疡性结肠炎住院患者 100 例为研究对象。其中男 49 例,女 51 例,年龄 20~70 岁,平均(41.8±1.9)岁,轻度 54 例,中度 46 例。本实验通过中国医科大学盛京医院伦理委员会审批,所有患者均签订知情同意书。

诊断标准:符合《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012 广州)》^[7],轻中度溃疡性结肠炎患者符合改良 Mayo 评分标准在 3~10 分。

排除标准:所取肠道组织存在肿瘤或有中重度上皮内瘤变者;与缺血性肠病、克罗恩病、肠结核等其他肠道炎性疾病无法鉴别者;无法耐受结肠镜检查者;入组前接受过免疫抑制剂、糖皮质激素、抗生素、益生菌或氨基水杨酸类药物者;合并严重心、肝、肾、内分泌系统以及血液疾病患者;年龄小于 14 岁或大于 70 岁者;重度溃疡性结肠炎患者;孕妇或哺乳期女性以及过敏体质患者。

1.2 分组和治疗方法

采用数字随机表法将所有患者分为对照组和治疗组,每组各 50 例。对照组男 24 例,女 26 例,年龄 22~70 岁,平均(42.0±2.4)岁,轻度 28 例,中度 22 例。治疗组男 25 例,女 25 例,年龄 20~

69岁,平均(41.5±2.2)岁。轻度26例,中度24例。两组患者一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

两组患者接受相同的饮食指导、营养支持治疗。对照组患者口服美沙拉秦缓释颗粒(上海爱的制药有限公司,规格500 mg/袋,产品批号150624、160725、170101),1.0 g/次,4次/d。治疗组患者在对照组治疗基础上口服地衣芽孢杆菌活菌胶囊[东北制药集团沈阳第一制药有限公司,规格0.25 g(2.5亿活菌)/粒,产品批号201508110、201609169、201710141],0.5 g/次,3次/d。两组患者均连续服药12周。

1.3 临床疗效评价标准^[8]

临床缓解:改良 Mayo 评分≤2分,且无单个分项评分>1分。有效:改良 Mayo 评分相对于基线值的降幅≥30%以及≥3分,且便血的分项评分降幅≥1分或该分项评分为0或1分。

总有效率=(临床缓解+有效)/总例数

1.4 观察指标

1.4.1 改良 Mayo 评分和 Mayo 内镜亚组评分 治疗前后比较两组患者活动度和内镜评分。活动度采用改良的 Mayo 临床评分,项目包括排便次数、便血、内镜发现和医师总体评价4项。排便次数考察中每位受试者作为自身对照,从而评价排便次数的异常程度,其中排便次数正常(0分),比正常排便次数增加1~2次/d(1分),比正常排便次数增加3~4次/d(2分),比正常排便次数增加5次/d或以上(3分)。便血考察中每日出血评分代表1天中最严重出血情况,其中未见出血(0分),不到一半时间出现便中混血(1分),大部分时间内为便中混血(2分),一直存在出血(3分)。内镜发现考察中正常或无活动性病变(0分),轻度病变(红斑、血管紊乱减少、轻度易脆)(1分),中度病变(明显红斑、血管紊乱缺乏、易脆、糜烂)(2分),重度病变(自发性出血,溃疡形成)(3分)。医师总体评价考察中正常(0分),轻度病情(1分),中度(2分),重度(3分)。包括3项标准:受试者对于腹部不适的回顾,总体幸福感以及其他表现,如体检发现和受试者表现状态;评分≤2分且无单个分项评分>1分为临床缓解,3~5分为轻度活动,6~10分为中度活动,11~12分为重度活动;有效定义为评分相对于基线值的降幅≥30%以及≥3分,而且便血的分项评分降幅≥1分或该分项评分为0或1分。

内镜评分采用 Mayo 内镜亚组评分^[8],其中正常或无活动性病变(0分),轻度病变(红斑、血管紊乱、减少、轻度易脆)(1分),中度病变(明显红斑、血管紊乱缺乏、易脆、糜烂)(2分),重度病变(自发性出血,溃疡形成)(3分)。

1.4.2 组织学评估 所有患者均于治疗前后由同一名炎症性肠病医师做肠镜检查,并于病变最重的部位取活组织标本,结肠组织固定在4%多聚甲醛中,石蜡包埋,4 μm切片,HE染色后在光学显微镜下观察肠黏膜组织学变化,参照 Geboes 评分标准^[9],对病理切片进行组织学损伤评分,每个切片随机选取3个以上高倍视野(×200),取平均值作为最终结果。

1.4.3 黏膜愈合情况 参照 Arijis 等^[10]研究方法定义黏膜愈合,即应用 Geboes 指数评价组织学损伤程度^[9],0~1分视为组织学缓解,规定 Mayo 内镜评分0或1分视为内镜下愈合,同时达到上述标准定义为黏膜愈合。

黏膜愈合率=黏膜愈合/总例数

1.4.4 肠道菌群检测 于治疗前1d及治疗后检测两组患者肠道菌群。取无菌新鲜大便0.5g,分别稀释至 1×10^{-9} 、 1×10^{-7} 、 1×10^{-5} 、 1×10^{-3} 、 1×10^{-1} 5个浓度各0.5 mL,接种于双歧杆菌、乳酸杆菌、大肠杆菌、粪肠球菌各培养基中培养,菌落数以其对数表示。

1.5 不良反应观察

治疗期间记录两组患者出现的恶心呕吐、腹胀、过敏等不良反应发生情况。

1.6 统计学方法

数据分析采用 SPSS 20.0 统计软件,计量资料呈正态分布,可采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计量资料间比较采用成组 *t* 检验或配对 *t* 检验,计数资料以百分数表示,采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

治疗后,对照组临床缓解19例,有效21例,总有效率为80.00%;治疗组临床缓解29例,有效18例,总有效率为94.00%,两组总有效率比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组患者改良 Mayo 评分和 Mayo 内镜亚组评分比较

治疗后,两组改良 Mayo 评分、Mayo 内镜亚组评分均显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计

学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组 Mayo 评分明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组组织学损伤情况

治疗前, 对照组、治疗组光镜下可见结肠杯状细胞、腺体明显减少, 隐窝大小、形态不规则, 排列紊乱, 固有层见大量炎性细胞浸润, 部分黏膜腺体被炎细胞浸润破坏, 肠腺口堵塞, 出现隐窝脓肿。治疗后, 对照组、治疗组肠光镜下可见上皮杯状细胞和腺体增加, 固有层见少量淋巴细胞、嗜酸性粒细胞浸润, 见图 1。

2.4 两组患者 Geboes 评分比较

治疗后, 两组患者 Geboes 评分均显著下降, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 且治疗组的 Geboes 评分显著低于对照组, 两组比较

差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.5 两组患者内镜愈合率和黏膜愈合率比较

治疗后, 对照组内镜愈合率为 26%, 治疗组内镜愈合率为 30%, 两组内镜愈合率比较差异无统计学意义, 见表 4。治疗后, 对照组黏膜愈合率为 8%, 治疗组黏膜愈合率为 8%, 两组内镜愈合率比较差异无统计学意义, 见表 4。

2.6 两组患者肠道菌群数量比较

治疗后, 两组双歧杆菌、乳酸杆菌的菌群数量明显升高, 粪肠球菌的菌群数量明显降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 并且治疗后治疗组双歧杆菌、乳酸杆菌的菌群数量显著高于对照组, 大肠杆菌、粪肠球菌的菌群数量显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 5。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	临床缓解/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	50	19	21	10	80.00
治疗	50	29	18	3	94.00*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

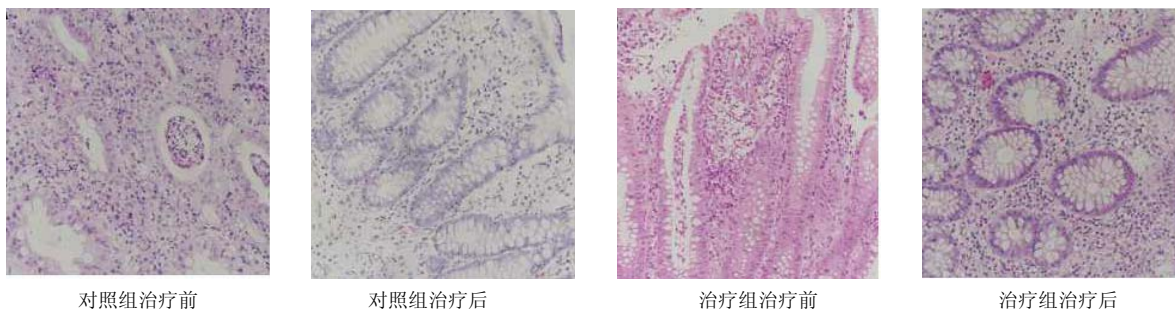
表 2 两组改良 Mayo 评分和 Mayo 内镜亚组评分比较 ($\bar{x} \pm s, n = 50$)

Table 2 Comparison on improved Mayo score and endoscopic subgroup score between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 50$)

组别	n/例	改良 Mayo 评分		Mayo 内镜亚组评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	50	6.76 ± 1.92	4.02 ± 1.72*	2.36 ± 0.56	2.02 ± 0.74*
治疗	50	6.56 ± 1.88	2.96 ± 1.21*▲	2.32 ± 0.55	1.17 ± 0.53*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment



对照组治疗前

对照组治疗后

治疗组治疗前

治疗组治疗后

图 1 结肠组织学改变

Fig. 1 Histological changes of colon

表3 两组组织学 Geboes 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 3 Comparison on histology Geboes score between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	Geboes 评分
对照	50	治疗前	2.42 ± 0.55
		治疗后	2.15 ± 0.62*
治疗	50	治疗前	2.43 ± 0.51
		治疗后	1.86 ± 0.61*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$
* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

表4 两组黏膜愈合率比较
Table 4 Comparison on mucosal healing rate between two groups

组别	n/例	治疗后 Geboes ≤ 1/例	治疗后 Mayo 内 镜评分 ≤ 1/例	内镜愈合率/%	Geboes ≤ 1 且 Mayo 内 镜 ≤ 1/例	黏膜愈合 率/%
对照	50	4	13	26	4	8
治疗	50	4	15	30	4	8

表5 两组肠道菌群比较 ($\bar{x} \pm s, n = 50$)
Table 5 Comparison on intestinal flora between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 50$)

组别	观察时间	大肠杆菌/(CFU·g ⁻¹)	粪肠球菌/(CFU·g ⁻¹)	双歧杆菌/(CFU·g ⁻¹)	乳酸杆菌/(CFU·g ⁻¹)
对照	治疗前	7.56 ± 0.67	7.63 ± 0.45	2.55 ± 0.62	2.75 ± 0.58
	治疗后	7.34 ± 0.74	6.80 ± 0.65*	4.10 ± 0.47*	4.57 ± 0.90*
治疗	治疗前	7.53 ± 0.67	7.49 ± 0.48	2.51 ± 0.46	2.82 ± 0.59
	治疗后	6.86 ± 0.37*▲	5.05 ± 0.82*▲	5.45 ± 0.81*▲	5.37 ± 0.92*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$
* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.7 两组患者不良反应发生情况

对照组有 2 例出现恶心, 2 例腹胀, 1 例皮疹, 1 例便秘和 1 例轻度白细胞下降, 不良反应发生率为 14%; 治疗组有 1 例出现恶心, 2 例出现腹胀, 1 例皮疹和 1 例头晕, 不良反应发生率为 10%。两组不良反应发生差异无统计学意义。不良反应患者均能耐受, 继续用药后自行缓解。

3 讨论

溃疡性结肠炎是一种慢性炎症性疾病, 能引起结直肠黏膜持续性炎症反应, 临床特点是反复发作和缓解交替, 病变呈连续性, 累及直肠, 并不同程度地累及结肠。其发病机制尚未完全明确, 目前认为可能是遗传易感性、特异性黏膜免疫反应、肠道菌群紊乱、环境因素、感染等共同作用的结果^[11], 其中遗传易感性与肠道菌群失调尤为重要。有研究表明, 携带炎症性肠病易感基因的人群, 即使并未出现炎症性肠病的临床表现, 亦能表现出肠道菌群

的改变^[12]。与正常人群比较, 溃疡性结肠炎患者肠道促炎菌群增加, 而抗炎菌群减少^[13], 活动期较缓解期溃疡性结肠炎患者比较, 肠道有益菌群明显减少, 有害菌大量增多, 肠道菌群紊乱。动物实验和临床实验表明, 粪菌移植能够通过改变肠道内微生物菌群的构成来诱导和维持溃疡性结肠炎缓解^[14]。

目前溃疡性结肠炎的治疗目标是诱导并维持缓解, 治疗药物主要有美沙拉秦、糖皮质激素、免疫抑制剂和生物制剂等, 缺点是部分药品价格昂贵和副作用大^[15]。美沙拉秦是氨基水杨酸制剂, 它是诱导和维持轻-中度溃疡性结肠炎患者缓解的主要药物, 但仍有部分患者治疗后无法达到临床缓解, 需要副作用较大的糖皮质激素或免疫抑制剂等治疗。近年来, 益生菌通过调节肠道菌群作为补充治疗或替代治疗方法获得越来越多的关注。体外实验表明, 益生菌可以起到改善肠道微生态环境、抑制肠道炎症反应、修复肠道黏膜屏障损伤的作用^[16]。但临床

实验的结果并不一致,部分研究表明益生菌能够帮助诱导和维持缓解,在溃疡性结肠炎治疗中,作用效果与美沙拉秦相似^[17]。而部分实验未得到相似的结论,可能与益生菌的种类和实验方法有关^[18-19]。本研究选用的地衣芽孢杆菌胶囊是一种耗氧或兼性耗氧益生菌制剂,属肠道共生菌,与乳杆菌和双歧杆菌等发酵来源的益生菌比较,地衣芽孢杆菌胶囊对胃肠道环境有更高的耐受性,存活率达90%以上,可常温存储,患者方便服用,依从性好。

本研究结果显示,与单用美沙拉秦比较,美沙拉秦联合地衣芽孢杆菌胶囊治疗,能明显增加肠道乳酸杆菌和双歧杆菌等有益菌的数量,降低大肠杆菌和肠球菌等有害菌的数量。此外,本研究采用改良 Mayo 临床和内镜评分系统进行疗效评价,发现联合应用地衣芽孢杆菌胶囊能够更显著地改善患者的临床症状,提高治疗有效率。实验连续观察 12 周,两组患者不良反应发生无显著差异,且无严重不良反应发生,提示地衣芽孢杆菌胶囊是一种安全有效的辅助治疗药物。

目前广泛认为黏膜愈合是溃疡性结肠炎治疗目标^[3],达到黏膜愈合能减少糖皮质激素的应用和结肠切除率^[20]。近年来,一些研究将内镜下愈合认为是黏膜愈合,Mayo 内镜亚组评分的 0 分和 1 分视为达到内镜愈合。但有研究提出,内镜下愈合与组织学愈合尚不一致,存在组织学炎症的缓解期患者与组织学正常的患者比较,有更高的复发几率^[21]。本研究参考 Arijs 等^[10]的研究,采用 Geboes 评分评价组织学损伤程度,0~1 分视为组织学愈合,应用 Mayo 内镜评分评价内镜表现,0 或 1 分视为内镜下愈合,内镜下和组织学同时愈合称为黏膜愈合。实验结果显示,联合应用地衣芽孢杆菌胶囊能够显著降低溃疡性结肠炎患者 Mayo 内镜评分和组织学评分,促进黏膜愈合,但可能由于样本量有限,两组的黏膜愈合率相比尚无明显统计学差异。

综上所述,地衣芽孢杆菌胶囊联合美沙拉秦缓释颗粒治疗轻中度活动期溃疡性结肠炎具有较好的临床疗效,能够改善内镜和组织学损伤,改善临床症状,调节肠道菌群结构,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] Abraham C, Cho J H. Inflammatory bowel disease [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(21): 2066-2078.
- [2] Yun J, Xu C T, Pan B R. Epidemiology and gene markers

of ulcerative colitis in the Chinese [J]. *World J Gastroenterol*, 2009, 15(7): 788-803.

- [3] Riddell R H. IBD: Mucosal healing in ulcerative colitis: what constitutes remission? [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 14(1): 5-6.
- [4] Shah S C, Colombel J F, Sands B E, et al. Mucosal healing is associated with improved long-term outcomes of patients with ulcerative colitis: A systematic review and Meta-analysis [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2016, 14(9): 1245-1255.
- [5] Amer M, Nadeem M, Nazir SUR, et al. Probiotics and their use in inflammatory bowel disease [J]. *Altern Ther Health Med*, 2018, 24(3): 16-23.
- [6] Zheng Y, Ye Z L, Fang X L, et al. Production and characteristics of a bioflocculant produced by *Bacillus* sp. F19 [J]. *Bioresour Technol*, 2008, 99(16): 7686-7691.
- [7] 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 (2012 年. 广州) [J]. *胃肠病学*, 2012, 17(12):763-781.
- [8] D'Haens G, Sandborn W J, Feagan B G, et al. A review of activity indices and efficacy end Points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis [J]. *Gastroenterology*. 2007, 132(2): 763-786.
- [9] Geboes K, Riddell R, Ost A, et al. A reproducible grading scale for histological assessment of inflammation in ulcerative colitis [J]. *Gut*, 2000, 47(3): 404-409.
- [10] Arijs I, De Hertogh G, Lemmens B, et al. Effect of vedolizumab (anti- α 4 β 7-integrin) therapy on histological healing and mucosal gene expression in patients with UC [J]. *Gut*, 2018, 67(1): 43-52.
- [11] Singh U P, Singh N P, Murphy E A, et al. Chemokine and cytokine levels in inflammatory bowel disease Patients [J]. *Cytokine*, 2016, 77: 44-9.
- [12] Imhann F, Vich Vila A, Bonder M J, et al. Interplay of host genetics and gut microbiota underlying the onset and clinical presentation of inflammatory bowel disease [J]. *Gut*, 2018, 67(1): 108-119.
- [13] Gevers D, Kugathasan S, Denson L A, et al. The treatment-naive microbiome in new-onset Crohn's disease [J]. *Cell Host Microbe*, 2014, 15(3): 382-392.
- [14] Tian Z, Liu J, Liao M, et al. Beneficial effects of fecal microbiota transplantation on ulcerative colitis in mice [J]. *Dig Dis Sci*, 2016, 61(8): 2262-2271.
- [15] Luthra P, Peyrin-Biroulet L, Ford A C. Systematic review and meta-analysis: opportunistic infections and malignancies during treatment with anti-integrin antibodies in inflammatory bowel disease [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2015, 41(12): 1227-1236.

- [16] Gong Y, Li H, Li Y. Effects of *Bacillus subtilis* on epithelial tight junctions of mice with inflammatory bowel disease [J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2016, 36(2): 75-85.
- [17] Derwa Y, Gracie D J, Hamlin P J, *et al.* Systematic review with meta-analysis: the efficacy of probiotics in inflammatory bowel disease [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2017, 46(4): 389-400.
- [18] Yoshimatsu Y, Yamada A, Furukawa R, *et al.* Effectiveness of probiotic therapy for the prevention of relapse in patients with inactive ulcerative colitis [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(19): 5985-5994.
- [19] Petersen A M, Mirsepasi H, Halkjaer S I, *et al.* Ciprofloxacin and probiotic *Escherichia coli* Nissle add-on treatment in active ulcerative colitis: a double-blind randomized placebo controlled clinical trial [J]. *J Crohns Colitis*, 2014, 8(11): 1498-1505.
- [20] Lau W L, Liu S M, Pahlevan S, *et al.* Role of Nrf2 dysfunction in uremia-associated intestinal inflammation and epithelial barrier disruption [J]. *Dig Dis Sci*, 2015, 60(5): 1215-1222.
- [21] Park S, Abdi T, Gentry M, *et al.* Histological disease activity as a predictor of clinical relapse among patients with ulcerative colitis: Systematic review and Meta-analysis [J]. *Am J Gastroenterol*, 2016, 111(12): 1692-1701.