

布拉氏酵母菌散联合柳氮磺吡啶治疗溃疡性结肠炎的临床研究

向黎莉

恩施自治州中心医院 消化内科, 湖北 恩施 445000

摘要: **目的** 探讨布拉氏酵母菌散联合柳氮磺吡啶肠溶片治疗溃疡性结肠炎的临床疗效。**方法** 选取2015年1月—2017年8月恩施土家族苗族自治州中心医院收治的溃疡性结肠炎患者110例为研究对象,根据随机区组设计法将患者分为对照组和治疗组,每组各55例。对照组口服柳氮磺吡啶肠溶片,1 g/次,4次/d。治疗组在对照组治疗的基础上口服布拉氏酵母菌散,0.25 g/次,2次/d。两组患者均连续治疗4周。观察两组的临床疗效,比较两组的临床症状消失时间、Sutherland 疾病活动指数(DAI)评分、内镜分级评分、血清炎症因子水平。**结果** 治疗后,对照组和治疗组的总有效率分别为78.2%、94.5%,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,治疗组腹泻、腹痛、脓血便、发热消失时间显著短于对照组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组Sutherland ADI评分和内镜分级评分均显著降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组这些观察指标明显低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组血清白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-8(IL-8)、干扰素- γ (IFN- γ)水平均显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组血清炎症因子水平明显低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 布拉氏酵母菌散联合柳氮磺吡啶肠溶片治疗溃疡性结肠炎具有较好的临床疗效,可改善临床症状,降低炎症因子水平,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 布拉氏酵母菌散; 柳氮磺吡啶肠溶片; 溃疡性结肠炎; Sutherland 疾病活动指数; 内镜分级评分; 炎症因子

中图分类号: R975

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2018)09-2360-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.09.045

Clinical study on *Saccharomyces Boulardii* Sachets combined with sulfasalazine in treatment of ulcerative colitis

XIANG Li-li

Department of Gastroenterology, the Central Hospital of Enshi Autonomous Prefecture, Enshi 445000, China

Abstract: Objective To investigate the effect of *Saccharomyces Boulardii* Sachets combined with Sulfasalazine Enteric-coated Tablets in treatment of ulcerative colitis. **Methods** Patients (110 cases) with ulcerative colitis in the Central Hospital of Enshi Autonomous Prefecture from January 2015 to August 2017 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 55 cases. Patients in the control group were *po* administered with Sulfasalazine Enteric-coated Tablets, 1 g/time, four times daily. Patients in the treatment group were *po* administered with *Saccharomyces Boulardii* Sachets on the basis of the control group, 0.25 g/time, twice daily. Patients in two groups were treated for 4 weeks. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and the disappearance times of clinical symptoms, Sutherland ADI score, endoscopic grading score, and levels of serum inflammatory factors in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 78.2% and 94.5%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the disappearance times of diarrhoea, abdominal pain, bloody purulent stool, and fever in the treatment group were significantly shorter than those in the control group, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, Sutherland ADI score and endoscopic grading score in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of IL-6, IL-8, and IFN- γ in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the levels of serum inflammatory factors in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** *Saccharomyces*

收稿日期: 2018-06-05

作者简介: 向黎莉(1984—),女,湖北恩施人,主治医师,本科,主要研究方向为肝脏病学。E-mail: 271710063@qq.com

Boulardii Sachets combined with Sulfasalazine Enteric-coated Tablets has clinical curative effect in treatment of ulcerative colitis, can improve clinical symptoms, and decrease the inflammatory factor levels, which has a certain clinical application value.

Key words: Saccharomyces Boulardii Sachets; Sulfasalazine Enteric-coated Tablets; ulcerative colitis; Sutherland ADI score; endoscopic grading score; serum inflammatory factor

溃疡性结肠炎是一种慢性非特异性结肠炎症,病变部位主要在大肠黏膜及其下层,多位于乙状结肠和直肠,也可累及全段结肠和末段回肠^[1]。临床上主要表现为腹痛、腹泻、黏液脓血便。其发病机制与感染、遗传、环境、免疫、肠道微生物稳态等有关。布拉氏酵母菌散是一种真菌类微生物生态制剂,对溃疡性结肠炎的疗效显著,可有效抑制炎症反应,具有免疫调节作用^[2]。柳氮磺吡啶是治疗溃疡性结肠炎的经典药物,可改善肠道微生物体系,治疗溃疡性结肠炎有较好的疗效,小剂量可减少不良反应的发生^[3]。因此本研究选取2015年1月—2017年8月恩施土家族苗族自治州中心医院收治的110例溃疡性结肠炎患者,探讨布拉氏酵母菌散联合柳氮磺吡啶肠溶片的治疗效果。

1 材料与方法

1.1 一般资料

选取2015年1月—2017年8月恩施土家族苗族自治州中心医院收治的溃疡性结肠炎患者110例为研究对象,所有患者均经过肠镜、病理检查确诊。其中男66例,女44例;年龄24~72岁,平均年龄(42.5±4.2)岁;病程5个月~9年,平均(4.33±1.22)年;病情严重程度:轻度64例,中度46例;病变部位:左半结肠58例,乙状结肠27例,右半结肠25例。

纳入标准:均符合《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见》中关于溃疡性结肠炎诊断标准^[4];本研究经过医院伦理委员会批准,且患者均知情同意,签订知情同意书。

排除标准:近1个月使用过糖皮质激素、免疫制剂;合并严重心肝肾等脏器疾病;有严重出血倾向;精神疾病;肿瘤疾病;对研究药物过敏;妊娠或哺乳期妇女。

1.2 分组和治疗方法

根据随机区组设计法将患者分为对照组和治疗组,每组各55例。其中对照组男32例,女23例;年龄24~71岁,平均(42.6±4.2)岁;病程6个月~8年,平均(4.41±1.25)年;病情严重程度:轻度31例,中度24例;病变部位:左半结肠28例,乙状结肠14例,右半结肠13例;治疗组男34例,女

21例;年龄25~72岁,平均(42.3±4.1)岁;病程5个月~9年,平均(4.26±1.18)年;病情严重程度:轻度33例,中度22例;病变部位:左半结肠30例,乙状结肠13例,右半结肠12例。两组患者的一般资料比较无显著差异,具有可比性。

两组患者在治疗期间均清淡饮食,忌辛辣刺激。对照组口服柳氮磺吡啶肠溶片(上海福达制药有限公司生产,规格0.25 g/片,产品批号140204、150607、160821),1 g/次,4次/d。治疗组在对照组治疗的基础上口服布拉氏酵母菌散(法国百科达制药厂生产,规格0.25 g/袋,产品批号20140301、20150508、20160627),0.25 g/次,2次/d。两组患者均连续治疗4周。

1.3 临床疗效判定标准^[5]

完全缓解:治疗后排便次数低于3次、无血便、无里急后重,肠镜检查显示肠黏膜大致正常;有效:治疗后临床症状有所好转,疾病活动评分下降超过30%,便血量减少,肠镜检查显示肠黏膜轻度炎症或假息肉形成;无效:治疗后临床症状、肠黏膜、病理检查等无任何改善。

总有效率=(完全缓解+有效)/总例数

1.4 观察指标

1.4.1 临床症状改善情况 在治疗过程中,注意记录两组患者腹泻、腹痛、脓血便、发热消失时间。

1.4.2 Sutherland 疾病活动指数(DAI)^[6] DAI评分内容包括4项:肠泄频率、直肠出血、黏膜表现、医师评估,分4个等级(0~3分),总分为各项分数之和;临床症状缓解为0~2分,轻度活动评分为3~5分,中度活动评分为6~10分,重度活动评分为11~12分。

1.4.3 内镜分级评分 采用改进Baron内镜下溃疡性结肠炎活动度分级进行内镜分级^[7]。0分:0级,黏膜正常;1分:I级,黏膜充血、血管模糊,2分;II级,黏膜有接触性出血,3分;III级,黏膜有内发性出血;4分:IV级,黏膜可见大小不等的溃疡。

1.4.4 血清炎症因子 所有研究对象均在治疗前后抽取静脉血4 mL,3 000 r/min离心15 min,分离获得血清,置于-80℃保存待检。白细胞介素-6(IL-6)

水平采用化学发光免疫分析法检测,试剂盒均购自北京普恩光德生物科技发展有限公司,设备为西门子 DPC1000 化学发光分析仪;白细胞介素-8 (IL-8) 水平采用酶联免疫吸附法检测,试剂盒均购自上海康朗生物科技有限公司;干扰素- γ (IFN- γ) 水平采用酶联免疫吸附法检测,试剂盒均购自北京欣博盛科技有限公司,设备为瑞士 Tecan Infinite 200 PRO 多功能酶标仪。

1.5 不良反应观察

在整个治疗过程中,注意观察两组患者的不良反应,如恶心、厌食、胃灼烧感、呕吐等。

1.6 统计学分析

采用 SPSS 19.0 统计学软件对结果进行分析和处理,临床症状改善情况、疾病活动指数、血清炎症因子为计量资料,用 t 检验分析;临床疗效、不良反应发生率为计数资料,用 χ^2 检验分析。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组完全缓解 8 例,有效 35 例,总

有效率为 78.2%; 治疗组完全缓解 13 例,有效 39 例,总有效率为 94.5%,两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组临床症状消失时间比较

治疗后,治疗组腹泻、腹痛、脓血便、发热消失时间显著短于对照组,两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组 Sutherland ADI 和内镜分级评分比较

治疗后,两组 Sutherland ADI 评分和内镜分级评分均显著降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$);且治疗组这些观察指标明显低于对照组,两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 3。

2.4 两组血清炎症因子比较

治疗后,两组血清 IL-6、IL-8、IFN- γ 水平均显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$);且治疗组血清炎症因子水平明显低于对照组,两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	完全缓解/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	55	8	35	12	78.2
治疗	55	13	39	3	94.5*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组临床症状消失时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on disappearance time of clinical symptoms between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	腹泻消失时间/d	腹痛消失时间/d	脓血便消失时间/d	发热消失时间/d
对照	55	29.61 $\pm$ 4.05	26.35 $\pm$ 3.74	18.37 $\pm$ 2.37	11.72 $\pm$ 2.25
治疗	55	19.47 $\pm$ 2.81*	17.83 $\pm$ 2.56*	10.96 $\pm$ 2.13*	6.15 $\pm$ 1.74*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组 Sutherland ADI 评分和内镜分级评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on Sutherland ADI score and endoscopic grading score between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	ADI 评分	内镜分级评分
对照	55	治疗前	8.13 $\pm$ 1.69	3.31 $\pm$ 0.61
		治疗后	5.17 $\pm$ 1.12*	2.42 $\pm$ 0.34*
治疗	55	治疗前	8.24 $\pm$ 1.75	3.46 $\pm$ 0.53
		治疗后	2.04 $\pm$ 0.95*▲	1.78 $\pm$ 0.25*▲

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 两组血清炎症因子比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on serum inflammatory factors between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	IL-6/(ng·L ⁻¹)	IL-8/(ng·L ⁻¹)	IFN- γ /(ng·L ⁻¹)
对照	55	治疗前	143.17 $\pm$ 22.61	223.64 $\pm$ 18.74	63.79 $\pm$ 6.04
		治疗后	112.74 $\pm$ 12.75*	142.63 $\pm$ 15.18*	22.85 $\pm$ 4.17*
治疗	55	治疗前	142.85 $\pm$ 21.83	225.17 $\pm$ 19.63	63.19 $\pm$ 6.32
		治疗后	82.41 $\pm$ 11.73* [▲]	103.65 $\pm$ 14.72* [▲]	14.73 $\pm$ 3.54* [▲]

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

2.5 两组不良反应比较

在治疗期间, 对照组发生恶心 2 例, 厌食 2 例, 胃灼烧感 1 例, 呕吐 1 例, 不良反应发生率为 10.9%; 治疗组发生恶心 1 例, 厌食 1 例, 不良反应发生率为 3.6%, 两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。

3 讨论

溃疡性结肠炎是一种累及结直肠的慢性非特异性炎症疾病, 病程漫长, 易反复发作, 其发病机制仍不十分明确。目前临床治疗目标主要是缓解症状、减少复发、预防并发症等。因此寻找一种有效的治愈手段非常重要。

溃疡性结肠炎患者的肠道益生菌数量少于健康人, 肠道菌群失调和内环境的变化会刺激肠道黏膜发生免疫反应, 导致溃疡性结肠炎的发生^[8]。益生菌可有效改善宿主肠道微生态平衡, 快速修复大肠黏膜的炎症损伤, 防止肠道疾病的发生。益生菌通过调节肠道黏膜的细菌群落, 阻止病原菌的入侵和定植, 改善肠道黏膜屏障功能和通透性, 达到治疗目的。布拉氏酵母菌是一种真菌性益生菌, 可耐受胃酸、胃蛋白酶、胆酸和抗生素, 且服用方便, 可有效减少大便次数^[9]。有体外实验研究表明^[10], 布拉氏酵母菌可抵抗多种肠道致病菌, 如霍乱弧菌、艰难梭菌、福氏志贺菌、伤寒沙门氏菌、肠出血性大肠杆菌等。布拉氏酵母菌对溃疡性结肠炎模型小鼠的肠黏膜屏障功能具有保护作用^[11]。柳氮磺吡啶是用于治疗溃疡性结肠炎的常用药物, 口服后可经肠菌分解成 5-氨基水杨酸, 5-氨基水杨酸结合于肠壁结缔组织, 并长时间停留, 抑制黏膜白三烯、前列腺素 E 和其他炎症因子的释放, 清除氧自由基, 起到抗菌消炎和免疫抑制作用^[12]。

本研究结果表明, 治疗组的总有效率 (94.5%) 显著高于对照组 (78.2%) ($P < 0.05$)。治疗组腹泻、腹痛、脓血便、发热的消失时间均显著短于对照组

($P < 0.05$)。说明布拉氏酵母菌散联合柳氮磺吡啶治疗溃疡性结肠炎疗效显著, 可快速改善患者的临床症状和肠黏膜病变程度, 减少复发。布拉氏酵母菌散通过改善肠道微生态平衡, 柳氮磺吡啶则是靶向作用于肠道, 抑制炎症反应, 两者不同的作用机制产生协同作用, 有效促进肠黏膜炎症吸收, 缩短病程, 减轻病情。本研究的结果中, 治疗组 Sutherland ADI 评分和内镜分级评分均显著低于对照组 ($P < 0.05$), 说明两药联合可有效控制溃疡性结肠炎活动, 促进溃疡的愈合, 改善肠黏膜功能, 缓解病情。另外, 两组不良反应发生率无统计学差异, 说明两药联合安全可靠。

IL-6 是一种多向性细胞因子, 由单核-巨噬细胞产生, 当其水平异常提高时, 可导致机体内环境紊乱, 损害上皮细胞功能, 增强其通透性, 使中性粒细胞浸润炎症部位^[13]。IL-8 主要由单核细胞、内皮细胞、T 淋巴细胞等分泌, 可使趋化并激活中性粒细胞, 趋化中性粒细胞向病变部位聚集, 导致组织细胞浸润, 促进肠黏膜炎症损伤^[14]。IFN- γ 主要由辅助性 T 细胞 1 细胞和自然杀伤细胞产生, 可激活吞噬细胞和中性粒细胞, 调节免疫功能, 加重肠黏膜炎症反应^[15]。本研究结果中, 治疗组血清 IL-6、IL-8、IFN- γ 水平均显著低于对照组 ($P < 0.05$)。提示 IL-6、IL-8、IFN- γ 均与溃疡性结肠炎炎症反应过程有关。经过治疗患者炎症因子水平显著降低, 说明肠道炎症程度明显改善, 因此控制疾病的活动程度, 减轻临床症状。

综上所述, 布拉氏酵母菌散联合柳氮磺吡啶肠溶片治疗溃疡性结肠炎具有较好的临床疗效, 可改善临床症状, 降低炎症因子水平, 具有一定的临床应用推广价值。

参考文献

- [1] 潘国宗. 溃疡性结肠炎的病因和发病机制 [J]. 现代消化及介入诊疗, 2008, 13(2): 103-105.

- [2] 胡楚胜, 朱燕莉, 胡文辉. 布拉氏酵母菌散剂对溃疡性结肠炎患者炎性因子的影响以及临床疗效研究 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2016, 24(4): 295-296.
- [3] 宋玉林. 不同剂量柳氮磺吡啶治疗溃疡性结肠炎的疗效分析 [J]. 内蒙古中医药, 2014, 33(12): 68-69.
- [4] 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.
- [5] 梁洁, 周林, 沙素梅, 等. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012年, 广州)溃疡性结肠炎诊断部分解读 [J]. 胃肠病学, 2012, 17(12): 712-720.
- [6] Schroeder K W, Tremaine W J, Ilstrup D M. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study [J]. *N Engl J Med*, 1987, 317(26): 1625-1629.
- [7] 沈骏, 冉志华, 童锦禄. 炎症性肠病内镜分级和评分标准的一致性研究 [J]. 中华消化内镜杂志, 2008, 25(5): 239-244.
- [8] 王新月, 田德禄. 溃疡性结肠炎病因病理特点与中医辨治思路对策 [J]. 北京中医药大学学报, 2007, 30(8): 554-555.
- [9] 楚杰, 王凤山, 张大伟. 布拉氏酵母菌的生物学作用及防治疾病应用研究进展 [J]. 药物生物技术, 2006, 13(1): 71-73.
- [10] Czerucka D, Rampal P. Experimental effects of *Saccharomyces boulardii* on diarrheal pathogens [J]. *Microbes Infect*, 2002, 4(7): 733-739.
- [11] 阙雪梅, 黄玉红, 孙明军. 布拉氏酵母菌对 DSS 诱导的实验性结肠炎小鼠肠黏膜的屏障作用 [J]. 解剖科学进展, 2014, 20(2): 101-104.
- [12] 季赢, 陈维雄, 陆允敏. 青藤碱和柳氮磺吡啶对小鼠实验性结肠炎的作用和机制 [J]. 中华消化杂志, 2014, 34(3): 170-174.
- [13] 王少鑫, 浦江, 刘超群, 等. 炎症因子 TNF- α 、IL-6 和 IL-4 在溃疡性结肠炎中的表达及临床意义 [J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2015, 24(1): 104-106.
- [14] 徐晓云, 李冬斌, 李彬. TLR4、NF- κ Bp65、IL-8 在溃疡性结肠炎中的表达 [J]. 疑难病杂志, 2012, 11(3): 181-183.
- [15] 张续乾, 来培培, 董魁, 等. 溃疡性结肠炎患者结肠黏膜干扰素- γ 、occludin 和闭锁小带蛋白-1 表达及其相关性研究 [J]. 胃肠病学, 2014, 19(10): 588-592.