

双歧杆菌联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎的临床研究

罗红

北京市丰台区南苑医院 呼吸消化科, 北京 100076

摘要: **目的** 探讨双歧杆菌联合美沙拉嗪对溃疡性结肠炎的疗效观察。**方法** 选取2008年1月—2018年1月于北京市丰台区南苑医院消化内科诊治的306例溃疡性结肠炎患者, 采用随机数字法分为对照组和观察组, 每组各153例。对照组患者给予美沙拉嗪肠溶片, 1.0 g/次, 3次/d。观察组患者在对照组基础上联合双歧杆菌三联活菌胶囊, 2粒/次, 2次/d。两组患者均接受8周治疗。比较两组患者的临床疗效和不良反应发生率, 并测定两组治疗前后Azzolini内镜评分、Mayo评分、C反应蛋白(CRP)、白介素-6(IL-6)、纤维蛋白原(FIB)及血小板计数(PLT)。**结果** 治疗后, 观察组患者临床治疗有效率为90.20%, 对照组有效率为75.16%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者的Azzolini内镜评分、Mayo评分、CRP、IL-6、FIB及PLT均显著降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 且观察组患者的Azzolini内镜评分、Mayo评分、CRP、IL-6、FIB及PLT均显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗期间, 观察组患者不良反应发生率为5.88%, 对照组患者的不良反应发生率为3.92%, 差异均无统计学意义。**结论** 双歧杆菌三联活菌胶囊联合美沙拉嗪肠溶片能够显著改善溃疡性结肠炎的临床症状及凝血功能, 并降低炎症反应, 安全性较好。

关键词: 双歧杆菌三联活菌胶囊; 美沙拉嗪肠溶片; 溃疡性结肠炎; 临床疗效

中图分类号: R969 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2019)10-2029-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.10.021

Clinical study of bifidobacterium combined with mesalazine in treatment of ulcerative colitis

LUO Hong

Department of Respiration and Digestion, Nanyuan Hospital, Beijing 100076, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of bifidobacterium combined with mesalazine in treatment of ulcerative colitis. **Methods** Patients (306 cases) with ulcerative colitis in gastroenterology department of Beijing Nanyuan Hospital from January 2008 to January 2018 were divided into control group and observation group according to the random number method, and each group had 153 cases. Patients in the control group was given Mesalazine Enteric Coated Tablets, 1.0 g/time, three times daily. Patients in the observation group was given Bifidobacterium Triple Live Capsules on the basis of control group, 2 grains/time, twice daily. Patients in two groups were treated for 8 weeks. The clinical treatment effect and the incidence of the adverse reaction in two groups were compared, and the Azzolini endoscopic and Mayo scores, the levels of CRP, IL-6, FIB, and PLT in two groups before and after treatment were measured. **Results** After treatment, the effective rate of clinical effect in the observation group was 90.20%, the effective rate in the control group was 75.16%, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, Azzolini endoscopy score, Mayo score, CRP, IL-6, FIB and PLT levels in two groups were significantly decreased, and there was significant difference before and after treatment in the same group ($P < 0.05$). And the Azzolini endoscopic score, Mayo score, CRP, IL-6, FIB and PLT in the observation group were significantly lower than those in the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). During the treatment, the incidence of the adverse drug reaction in the observation group was 5.88%, and the incidence of the adverse drug reaction in the control group was 3.92%, the differences were not statistically significant. **Conclusion** Bifidobacterium Triple Live Capsules combined with Mesalazine Enteric Coated Tablets in treatment of ulcerative colitis can significantly improve the clinical symptoms and coagulation function, and decrease the inflammatory reaction, with good safety.

Key words: Bifidobacterium Triple Live Capsules; Mesalazine Enteric Coated Tablets; ulcerative colitis; clinical efficacy

收稿日期: 2019-04-11

第一作者: 罗红(1971—), 女, 满族, 北京市, 副主任医师, 本科, 主要从事食管、胃肠疾病的诊治, 尤其是消化道早癌的内镜下诊断方向的研究。Tel: 13611121396

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)为临床上的慢性非特异性结肠炎症,发病率逐年升高,临床主要表现为腹泻、腹痛、脓血便、黏液便等,疾病迁延不愈,易导致癌变,严重威胁患者的生命健康^[1-2]。沙美拉嗪为临床作用效果较好的抗炎药物,双歧杆菌在纠正菌群失调及调节肠道菌群上具有良好效果^[3-5]。本研究探讨双歧杆菌三联活菌胶囊联合美沙拉嗪肠溶片治疗溃疡性结肠炎患者的临床治疗效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2008年1月—2018年1月于北京市丰台区南苑医院消化内科诊治的306例溃疡性结肠炎患者作为研究对象,采用随机数字法分为对照组及观察组,每组各153例。对照组男性80例,女性73例,平均年龄(39.41±4.28)岁;观察组男性72例,女性81例,平均年龄(38.78±5.34)岁。两组具有可比性。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:①溃疡性结肠炎的诊断标准参照《中国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见》(2008版)^[6];②经医院伦理委员会批准;③患者及家属知情并同意。

排除标准:①重度性结肠扩张患者;②肠穿孔或肠梗阻患者;③依从性差的患者;④过敏性体质患者;⑤免疫系统疾病患者;⑥妊娠及哺乳期女性患者;⑦肝肾功能严重损伤患者;⑧严重心血管疾病患者。

1.3 治疗方法

对照组患者给予美沙拉嗪肠溶片(葵花药业集团佳木斯鹿灵制药有限公司,国药准字H19980148,规格0.25 g/片),1.0 g/次,3次/d;观察组患者在对照组基础上联合双歧杆菌三联活菌胶囊(上海上药信谊药厂有限公司,国药准字S10950032,规格0.21 g/粒),2粒/次,2次/d。两组患者均接受8周治疗,治疗期间忌食生冷、油炸及辛辣食物,同时注意休息。

1.4 观察指标

1.4.1 疗效评价 溃疡性结肠炎的疗效标准参照《溃疡性结肠炎中西医结合诊疗共识》^[7]。痊愈:肠镜复查显示黏膜病变消失、临床症状全部消失;有效:肠镜复查显示黏膜病变明显减轻,临床症状明显缓解;无效:肠镜复查显示黏膜病变无明显缓解甚至加重,临床症状无明显变化。

有效率=(痊愈+有效)/总例数

1.4.2 Azzolini 内镜评分 3分即黏膜溃疡;2分即黏膜糜烂并伴有自发出血;1分即黏膜充血水肿、触之出血;0分即黏膜无病变。

1.4.3 Mayo 评分 11~12分即为重度活动;6~10分即为中度活动;3~5分即为轻度活动;1~2分即为临床症状缓解。

1.4.4 炎症因子及凝血因子 分别于治疗前后抽取患者的静脉血液,离心后测定C反应蛋白(CRP)、白介素-6(IL-6)、纤维蛋白原(FIB)及血小板计数(PLT)。

1.5 统计学处理方法

采用SPSS 19.0统计学软件进行统计分析,正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以百分率形式表示,组间比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,观察组痊愈98例,有效40例,无效15例,有效率为90.20%,对照组患者痊愈72例,有效43例,无效38例,有效率为75.16%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	痊愈/例	有效/例	无效/例	有效率/%
对照	153	72	43	38	75.16
观察	153	98	40	15	90.20*

与对照组比较:* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.2 两组 Azzolini 内镜评分及 Mayo 评分比较

治疗前,两组患者 Azzolini 内镜评分及 Mayo 评分相比,差异均无统计学意义。治疗后,两组患者的 Azzolini 内镜评分及 Mayo 评分均显著降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且观察组患者的 Azzolini 内镜评分及 Mayo 评分均显著低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

2.3 两组血清 CRP 及 IL-6 水平比较

治疗前,两组患者的血清 CRP 及 IL-6 水平相比,差异均无统计学意义;治疗后,两组患者血清 CRP 及 IL-6 水平均显著降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且观察组患者的血清 CRP 及 IL-6 水平均显著低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表3。

表2 两组Azzolini内镜评分及Mayo评分比较($\bar{x} \pm s$)
Table 2 Comparison on Azzolini endoscopic score and Mayo score between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	Azzolini内镜评分	Mayo评分
对照	153	治疗前	6.83±0.92	7.18±1.40
		治疗后	4.99±1.12*	4.40±1.08*
观察	153	治疗前	6.79±1.04	7.24±1.37
		治疗后	2.37±0.59**	2.13±0.66**

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3 两组血清CRP及IL-6水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on serum CRP and IL-6 levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	CRP/(mg·L ⁻¹)	IL-6/(ng·L ⁻¹)
对照	153	治疗前	35.21±4.04	158.05±31.55
		治疗后	24.90±3.11*	135.18±34.68*
观察	153	治疗前	35.47±3.72	157.35±28.10
		治疗后	18.93±2.50**	98.70±12.67**

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

2.4 两组凝血功能指标比较

治疗前,两组患者的FIB及PLT相比,差异均无统计学意义。治疗后,两组患者的FIB及PLT均显著降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且观察组患者的FIB及PLT均显著低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表4。

表4 两组凝血功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on coagulation function indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	FIB/(g·L ⁻¹)	PLT/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)
对照	153	治疗前	4.32±0.52	167.20±33.19
		治疗后	3.77±0.25*	137.22±29.70*
观察	153	治疗前	4.25±0.67	166.28±35.48
		治疗后	2.39±0.30**	92.11±12.80**

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 两组不良反应发生率比较

治疗期间,观察组患者的不良反应发生率为5.88%,对照组患者的不良反应发生率为3.92%,差异均无统计学意义,见表5。

表5 两组患者不良反应发生率的比较

Table 5 Comparison on incidence of the adverse drug reaction between two groups

组别	n/例	肝功能异常/例	腹胀/例	高热/例	发生率/%
观察	153	3	4	2	5.88
对照	153	1	2	3	3.92

3 讨论

溃疡性结肠炎为消化系统的难治性疾病,具有诊断困难、病程长、治疗难度大及易复发等特点,长期的溃疡性结肠炎还可能导致直肠癌、结肠癌等严重并发症。截至目前,溃疡性结肠炎的发病机制尚未明确,认为与菌群紊乱、免疫失调及基因易感等有关^[8-9],临床治疗多采用抗炎免疫治疗,如非甾体抗炎药、免疫抑制剂及糖皮质激素等。上述药物短期的治疗效果较好,但长期应用易产生耐受性。

美沙拉嗪是一种5-氨基水杨酸制剂,对肠道壁具有较强的抗炎作用,其可抑制前列腺素E及白三烯等炎性因子的释放,但可能出现腹胀、恶心、呕吐等不良反应^[10],临床研究发现应用单一药物治疗溃疡性结肠炎的临床效果欠佳,双歧杆菌三联活菌由嗜乳酸杆菌、长双歧杆菌及粪链球菌组成,其可抑制有害细菌、提高肠道益生菌,从而恢复胃肠道的运动功能。目前临床认为双歧杆菌治疗溃疡性结肠炎的作用机制主要是通过以下几个方面:(1)双歧杆菌能够调节肠道的免疫功能,并建立起免疫屏障;(2)双歧杆菌可直接进入到肠道内并定植,建立生物屏障;(3)其可修复肠道黏膜物理屏障^[11-12]。本研究证实,采用美沙拉嗪联合双歧杆菌治疗溃疡性结肠炎的临床有效率显著高于对照组。Azzolini内镜评分及Mayo评分均是临床上评估胃肠道功能的指标,本研究证实观察组可显著降低Azzolini内镜评分及Mayo评分,效果良好。CRP为肝组织细胞分泌的一种急性期蛋白,其具有一定的免疫识别及免疫调节功能,其对溃疡性结肠炎患者的病情严重程度具有一定的预测价值,IL-6是一种炎性细胞因子,其水平升高会加重肠道溃疡的炎症反应^[13]。本研究结果显示,经美沙拉嗪联合双歧杆菌治疗后,相比于对照组,其血清CRP和IL-6的水平均显著下降,提示抗炎效果较好。多项研究发现溃疡性结肠炎活动期患者多伴有凝血功能异常,患者的血液呈现高凝血状态,长期如此,患者的肠道黏膜可因持续缺氧缺血而诱发坏死溃疡。本研究证实与对照组相比,观察组患者的FIB及PLT均显著降低,同时不良反应的发生率较低。

综上,双歧杆菌三联活菌胶囊联合美沙拉嗪肠溶片能够显著改善溃疡性结肠炎的临床症状及凝血功能,并降低炎症反应,安全性较好。

参考文献

- [1] Langhorst J, Frede A, Knott M, et al. Distinct kinetics in the frequency of peripheral CD4+ t cells in patients with ulcerative colitis experiencing a flare during treatment with mesalazine or with a herbal preparation of myrrh, chamomile, and coffee charcoal [J]. PLoS One, 2014, 9 (8): e104257.
- [2] Russo L, Schneider G, Gardiner M H, et al. Role of pharmacoepidemiology studies in addressing pharmacovigilance questions: a case example of pancreatitis risk among ulcerative colitis patients using mesalazine [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2014, 70(6): 709-717.
- [3] 李长城, 石丽楠. 双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊联合美沙拉嗪治疗活动期溃疡性结肠炎疗效观察 [J]. 医药论坛杂志, 2018, 39(2): 151-153.
- [4] 李卉, 宫艺, 李岩, 等. 美沙拉嗪联合酪酸梭菌婴儿双歧杆菌双联活菌制剂治疗活动期轻中度溃疡性结肠炎的疗效观察 [J]. 实用药物与临床, 2016, 19(11): 1389-1393.
- [5] 岳原亦, 张强, 林连捷, 等. 双歧杆菌四联活菌片联合美沙拉嗪对轻中度溃疡性结肠炎的疗效观察 [J]. 实用药物与临床, 2017, 20(5): 517-520.
- [6] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病协作组. 中国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见 [J]. 中华内科杂志, 2008, 47(1): 139-145.
- [7] 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 溃疡性结肠炎中西医结合诊疗共识 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2010, 18(6): 416-419.
- [8] Kump P, Wurm P, Gröchenig H P, et al. The taxonomic composition of the donor intestinal microbiota is a major factor influencing the efficacy of faecal microbiota transplantation in therapy refractory ulcerative colitis [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2018, 47(1): 67-77.
- [9] Kostić M, Djaković L, Šujić R, et al. Inflammatory bowel diseases (crohn's disease and ulcerative colitis): cost of treatment in serbia and the implications [J]. Appl Health Econ Health Policy, 2017, 15(1): 85-93.
- [10] 张青波. 益生菌联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎的疗效和安全性观察 [J]. 山西医药杂志, 2018, 47(1): 76-77.
- [11] 易国栋, 周翔禹, 向兴朝, 等. 双歧杆菌三联活菌胶囊、复方谷氨酰胺肠溶胶囊联合美沙拉嗪对溃疡性结肠炎的疗效观察 [J]. 临床消化病杂志, 2017, 29(3): 139-143.
- [12] 张玲, 李昌平, 姜政, 等. 双歧杆菌三联活菌联合英夫利昔单抗治疗中重度溃疡性结肠炎的临床观察 [J]. 中国药房, 2017, 28(5): 629-632.
- [13] 罗绪. 复方菊花冲剂保留灌肠在溃疡性结肠炎患者中的疗效观察及对炎症因子的影响研究 [J]. 中国社区医师, 2018, 34(1): 103-104.