

柳氮磺吡啶联合地衣芽孢杆菌对溃疡性结肠炎患者血清炎症因子水平的影响

李军辉, 黄 璠*, 许晓虹, 袁燕燕

杨凌示范区医院 消化内科, 陕西 杨凌 712100

摘要: **目的** 研究柳氮磺吡啶联合地衣芽孢杆菌对溃疡性结肠炎的疗效及其对血清炎症因子水平的影响。**方法** 选择2017年8月—2018年8月杨凌示范区医院收治的82例溃疡性结肠炎患者作为研究对象, 根据入院的顺序将患者用抽签法随机分为对照组和观察组, 每组各41例。对照组患者口服地衣芽孢杆菌活菌胶囊, 0.5 g/次, 3次/d。观察组在对照组的基础上联合口服柳氮磺吡啶肠溶片, 6片/次, 3次/d。两组均连续治疗12周。观察两组患者的临床疗效, 同时比较两组患者的症状改善时间、临床疾病活动指数(CAI)和血清炎症因子水平。**结果** 治疗后, 观察组的总有效率为90.24%, 明显高于对照组的70.73% ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者的CAI评分均显著降低 ($P < 0.05$); 观察组的CAI评分、腹泻消失时间和血便消失时间明显低于对照组 ($P < 0.05$)。两组治疗后的肠黏膜Toll样受体4 (TLR-4) 和血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6) 水平均明显降低 ($P < 0.05$), 且观察组上述指标明显低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 柳氮磺吡啶联合地衣芽孢杆菌能改善溃疡性结肠炎患者的炎症水平, 安全有效, 值得进一步研究。

关键词: 柳氮磺吡啶; 地衣芽孢杆菌; 溃疡性结肠炎; 肠黏膜Toll样受体4; 肿瘤坏死因子- α ; 白细胞介素-6

中图分类号: R975 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2020) 11-2280-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.11.024

Effects of sulfasalazine combined with bacillus licheniformis on serum inflammatory factor levels in patients with ulcerative colitis

LI Junhui, HUANG Fan, XU Xiaohong, YUAN Yanyan

Department of Gastroenterology, Yangling Demonstration Zone Hospital, Yangling 712100, China

Abstract: **Objective** To study the effect of sulfasalazine combined with bacillus licheniformis in treatment of ulcerative colitis and its effect on the level of serum inflammatory factors. **Methods** A total of 82 patients with ulcerative colitis admitted to Yangling Demonstration Zone Hospital from August 2017 to August 2018 were selected as the study subjects. According to the order of admission, the patients were randomly divided into control group and observation group by lottery, with 41 patients in each group. Patients in the control group were *po* administered with Bacillus Licheniformis Capsule, Live, 0.5 g/time, three times daily. Patients in the observation group were *po* administered with Sulfasalazine Enteric-coated Tablets on the basis of control group, 6 tablets/time, three times daily. Both groups were treated continuously for 12 weeks. The clinical efficacy in two groups was observed, and symptom improvement time, clinical disease activity index (CAI), and serum inflammatory factors between two groups were compared. **Results** After treatment, the total effective rate in the observation group was 90.24%, which was significantly higher than 70.73% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, CAI scores in two groups were significantly reduced ($P < 0.05$). And CAI score, vanishing time of diarrhea and vanishing time of blood stool in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of TLR-4, TNF- α , and IL-6 in the intestinal mucosa of two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the above indexes in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Sulfasalazine combined with bacillus licheniformis can improve the inflammation level in patients with ulcerative colitis, which is safe and effective and worthy of further study.

Key words: Sulfasalazine; bacillus licheniformis; ulcerative colitis; TLR-4; TNF- α ; IL-6

收稿日期: 2020-02-13

第一作者: 李军辉(1982—), 男, 陕西眉县人, 本科, 主治医师, 研究方向为消化内科的研究和诊治。E-mail: lijunhui198210@163.com

*通信作者: 黄 璠(1981—), 女, 河南武陟人, 本科, 副主任医师, 研究方向为消化内科(胰腺炎、肝病、消化系统肿瘤等疾病的诊断与治疗, 消化综合介入治疗)。E-mail: 66399607@qq.com

溃疡性结肠炎是一种主要以弥漫性炎症改变以及结肠黏膜连续性为临床特点的肠道非特异性炎症性疾病^[1]。溃疡性结肠炎的病变多可侵犯乙状结肠以及直肠,主要表现为腹泻、黏液脓血便和腹痛等。该病的发生由多种因素相互作用而导致,包括免疫、遗传、感染、精神心理和环境因素^[2-3]。如未及时治疗,极易引发消化道出血、肛瘘和结肠穿孔。由于尚未明确溃疡性结肠炎的发病机制,目前仍然缺乏特异性的治疗手段。传统的治疗药物包括糖皮质激素、氨基水杨酸制剂和免疫抑制剂等,长时间使用会产生严重的不良反应,而且会出现菌群失调症状^[4]。柳氮磺吡啶是治疗溃疡性结肠炎的有效药物,可控制率在70%左右,能显著改善患者的病情,但是柳氮磺吡啶的有效成分磺胺吡啶能够引起过敏反应,恶心、呕吐、食欲不振等不良反应^[5]。长期使用不良反应较大,患者常有菌群失调症状,导致体质、免疫力低下。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]。本研究将二者联用于溃疡性结肠炎的治疗中,分析其疗效和可能的机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2017年8月—2018年8月杨凌示范区医院收治的82例溃疡性结肠炎患者作为研究对象。其中男49例,女33例;年龄24~63岁,平均(44.25±5.23)岁;病程1个月~6年,平均(2.10±0.24)年。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:患者均经电子肠镜确诊,符合溃疡性结肠炎的诊断标准^[7];所有患者均签订知情同意书。

排除标准:合并其他消化道疾病者;合并肝肾功能异常者;对本研究所用药物过敏者。

1.3 分组和治疗方法

根据入院的顺序将患者用抽签法随机分为对照组和观察组,每组各41例。对照组男25例,女16例;年龄25~63岁,平均(43.72±8.14)岁;病程2个月~6年,平均(2.13±0.48)年。观察组男24例,女17例;年龄24~63岁,平均(44.32±7.59)岁;病程1个月~6年,平均(2.07±0.56)年。两组的基线资料对比差异无统计学意义,具有可比性。

患者均进行营养支持治疗和饮食指导。对照组口服地衣芽孢杆菌活菌胶囊(浙江京新药业股份有限公司,国药准字S20083112,规格:0.25 g/粒,生

产批号:20170429、20180221),0.5 g/次,3次/d。观察组在对照组的基础上联合口服柳氮磺吡啶肠溶片(上海信谊天平药业有限公司,国药准字H31020557,规格:0.25 g/片,生产批号:20170626、20180616),6片/次,3次/d。两组患者均连续治疗12周。

1.4 观察指标

1.4.1 疗效标准^[8] 治愈:经结肠镜复查发现患者的黏膜状态恢复正常,腹泻、黏液脓血便和腹痛等症状完全消失;有效:经结肠镜复查发现患者的黏膜具有轻度的炎症状态,大部分的症状消失;无效:经结肠镜复查发现患者的黏膜无改变,症状无任何的改善或加重。

总有效率=(治愈+有效)/总例数

1.4.2 症状改善时间 记录患者的腹泻消失时间和血便消失时间。

1.4.3 临床活动指数(CAI) 根据临床疾病活动指数量表,包括患者的症状,如每周腹泻次数、便血程度、腹痛程度,体征如温度升高、肠道外表现、实验室检查以及临床研究者对症状的总体评分等7项,对患者进行评估,分值0~4分,7项的总和0~29分,分值总和<4分为临床缓解^[9]。

1.4.4 Toll样受体4(TLR-4)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白细胞介素-6(IL-6)水平 在治疗前后抽取两组患者的空腹静脉血,采用电子肠镜检测提取病变黏膜组织,然后采用TLR-4检测试剂盒(上海新余生物公司)检测患者病变肠黏膜组织的TLR-4水平。使用ELISA法检测血清TNF- α 和IL-6水平,试剂盒购自上海朝瑞生物公司。

1.5 统计学分析

采用SPSS 22.0软件进行分析,两组间计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,对比用 t 检验,计数资料用百分比或率表示,行 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效对比

治疗后,观察组的总有效率为90.24%,明显高于对照组的70.73%($P < 0.05$),见表1。

表1 两组临床疗效对比

Table 1 Comparison of clinical efficacy between two groups

组别	n/例	治愈/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	41	14	15	12	70.73
观察	41	16	21	4	90.24*

与对照组比较:* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.2 两组CAI评分、腹泻和血便消失时间对比

治疗后,两组患者的CAI评分均显著降低($P<0.05$);观察组的CAI评分、腹泻消失时间和血便消失时间明显低于对照组($P<0.05$),见表2。

2.3 两组肠黏膜TLR-4和血清TNF- α 、IL-6水平对比

两组患者治疗后肠黏膜TLR-4和血清TNF- α 、

IL-6水平均明显降低($P<0.05$),且观察组患者肠黏膜TLR-4和血清TNF- α 、IL-6水平明显低于对照组($P<0.05$),见表3。

2.4 两组不良反应对比

治疗期间,两组均未出现厌食、恶心、红斑、头痛、瘙痒和心悸等不良反应。

表2 两组CAI评分、腹泻消失时间和血便消失时间对比($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of CAI score, vanishing time of diarrhea and vanishing time of blood stool between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n/例	CAI评分		腹泻消失时间/d	血便消失时间/d
		治疗前	治疗后		
对照	41	15.69 $\pm$ 3.12	5.47 $\pm$ 1.21 [*]	7.32 $\pm$ 1.36	6.58 $\pm$ 1.35
观察	41	15.63 $\pm$ 3.16	3.21 $\pm$ 0.24 ^{*#}	4.15 $\pm$ 1.12 [#]	4.17 $\pm$ 1.15 [#]

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 两组肠黏膜TLR-4和血清TNF- α 、IL-6水平对比($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of levels of TLR-4 in intestinal mucosa, and TNF- α and IL-6 in serum between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n/例	TLR-4/(ng·g ⁻¹)		TNF- α /(ng·L ⁻¹)		IL-6/(ng·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	41	19.73 $\pm$ 1.72	15.13 $\pm$ 1.42 [*]	153.72 $\pm$ 13.64	96.75 $\pm$ 11.23 [*]	176.32 $\pm$ 24.38	112.48 $\pm$ 15.73 [*]
观察	41	20.04 $\pm$ 1.85	10.27 $\pm$ 1.25 ^{*#}	154.61 $\pm$ 12.29	71.35 $\pm$ 10.14 ^{*#}	175.43 $\pm$ 25.19	84.36 $\pm$ 12.73 ^{*#}

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

3 讨论

目前认为溃疡性结肠炎的发病与自身免疫、遗传、感染、肠道屏障功能破坏和氧自由基具有一定的相关性。目前治疗该病以减轻炎症病变、控制症状、减少复发和控制急性发作为主^[10]。地衣芽孢杆菌活菌具有生物夺氧的效果,能使肠道维持低氧环境,不但可以对酵母菌以及葡萄球菌等需氧致病菌发挥拮抗作用,而且能促进乳酸杆菌、双歧杆菌、消化链球菌以及拟杆菌等厌氧有益菌的繁殖与生长,从而对肠道中的菌群进行有效的调整,明显抑制肠源性毒素的吸收以及产生^[6,11]。柳氮磺吡啶是一种溃疡性结肠炎疾病的经典治疗药物,经口服后,能被分解为5-氨基水杨酸,而5-氨基水杨酸能促进肠道中的微生物体系发生改变,明显抑制黏膜前列腺素E以及白三烯的释放,对氧自由基等损伤因子发挥清除效果,从而发挥抗炎效果;5-氨基水杨酸还能有效抑制细胞因子的合成以及白细胞的黏附^[12]。

机体在正常的生理条件下,氧化和抗氧化处在动态平衡的状态中,一旦机体发生炎症反应,这一动态平衡就会被打破,机体中会生成大量的氧自由基,并且会进一步损伤机体组织,通过脂质过氧化

反应而生成大量的炎性递质,使炎症反应得到明显的活化^[13]。溃疡性结肠炎的发生与上述的这一过程紧密相关。有研究发现,Toll受体在机体中免疫反应的启动方面具有比较重要的作用,其中TLR-4能有效识别肠黏膜部位的革兰阴性菌,因而在溃疡性结肠炎病人的肠黏膜组织中TLR-4水平会出现明显的升高^[14]。TNF- α 和IL-6是常见的促炎因子。TNF- α 是临床上公认的介导溃疡性结肠炎的一种重要炎症细胞因子,能参与患者机体中的炎症反应以及免疫反应,而且能通过诱导单核细胞、血管内皮细胞以及巨噬细胞等,生成及释放IL-6,导致组织细胞浸润,从而使局部组织的病理损害以及结肠黏膜的炎性损伤程度加重^[15]。IL-6由巨噬细胞、上皮细胞和淋巴细胞分泌,生物作用效果与IL-1 β 比较类似,可以使细胞间黏附分子的表达水平明显提高,从而使肠上皮细胞的通透性破坏;还能大大增强自然杀伤细胞的活性,进而产生促炎性作用^[16]。本研究发现,观察组的有效率明显高于对照组;观察组CAI评分、腹泻消失时间和血便消失时间均明显低于对照组。两组治疗后的肠黏膜TLR-4和血清TNF- α 、IL-6水平均明显降低,且观察组明显更低,

表明柳氮磺吡啶联合地衣芽孢杆菌能发挥协同作用,降低患者肠黏膜TLR-4和血清TNF- α 、IL-6水平,缩短腹泻消失时间和血便消失时间,加速了溃疡性结肠炎的治疗和修复,疗效明显优于单独给予地衣芽孢杆菌治疗。

综上所述,柳氮磺吡啶联合地衣芽孢杆菌能改善溃疡性结肠炎患者的炎症水平,安全有效,值得进一步研究。

参考文献

- [1] 欧阳钦. 溃疡性结肠炎的研究进展 [J]. 现代消化及介入诊疗, 2008, 13(2): 100-103.
- [2] 格日勒, 苏秉忠. 溃疡性结肠炎危险因素研究进展 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2016, 16(100): 65-67.
- [3] Bergmann M M, Hernandez V, Bernigau W, et al. No association of alcohol use and the risk of ulcerative colitis or Crohn's disease: data from a European Prospective cohort study (EPIC)[J]. Eur J Clin Nutr, 2017, 71(4): 512-518.
- [4] 李世荣. 溃疡性结肠炎的治疗现状与进展 [J]. 现代消化及介入诊疗, 2008, 13(2): 114-119.
- [5] 王宏晋, 陈文英. 柳氮磺吡啶治疗溃疡性结肠炎疗效观察 [J]. 中国药物与临床, 2008, 8(3): 243-244.
- [6] 谭悦, 郑长清. 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 [J]. 现代药物与临床, 2018, 33(7): 1695-1701.
- [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] 中华医学会消化病分会. 对炎症性肠病诊断治疗规范的建议 [J]. 中华内科杂志, 2001, 40(2): 138-141.
- [9] 谢艳, 魏兵, 欧阳钦. 疾病活动指数在炎症性肠病诊治中的应用 [J]. 中华消化杂志, 2001, 21(9): 559-560.
- [10] 贾立伟, 孙辉, 李欣, 等. 溃疡性结肠炎药物治疗的研究进展 [J]. 北京医学, 2018, 40(1): 63-65.
- [11] 李明振, 廖学文, 屈汶辉, 等. 一株抑菌型地衣芽孢杆菌的快速分离与鉴定及其对4株耐药致病菌的抑制作用 [J]. 南京农业大学学报, 2017, 40(2): 325-331.
- [12] 吴光辉, 郭兰洁. 固肠止泻丸联合柳氮磺吡啶治疗溃疡性结肠炎的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2018, 33(6): 1410-1414.
- [13] 王倩, 田慧, 刘靓靓, 等. 溃疡性结肠炎模型的构建及其炎症反应机制研究 [J]. 神经药理学报, 2014, 4(5): 15-23.
- [14] 迟玉花, 赵刚, 乔翠霞, 等. TLRs/NF- κ B信号通路在大鼠溃疡性结肠炎表达的相关性分析 [J]. 中国肛肠病杂志, 2015, 35(3): 7-9.
- [15] 张晓博, 杨宪武, 党惠娇, 等. IL-1 β 、IL-13、TNF- α 在溃疡性结肠炎患者血清中的表达 [J]. 河北医药, 2009, 31(24): 3393-3394.
- [16] 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]. 胃肠病学和肝病杂志, 2015, 24(1): 104-106.