

益生菌联合美沙拉嗪对溃疡性结肠炎远期疗效的临床研究

刘利平¹, 王旭霞²

1. 渭南市中心医院消化内科, 陕西 渭南 714000

2. 空军医科大学附属唐都医院消化内科, 陕西 西安 710038

摘要: 目的 探究益生菌联合美沙拉嗪在治疗溃疡性结肠炎(UC)中的远期疗效。方法 选取2016年1月—2017年1月渭南市中心医院确诊并进行治疗的96例UC患者,按照随机数字表法将其均分为观察组和对照组,每组48例,其中对照组患者使用美沙拉嗪进行治疗,观察组在对照组基础上加用益生菌进行治疗,治疗前后测定两组血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素1 β (IL-1 β)及C反应蛋白(CRP)水平,对比两组治疗有效率,治疗第3、6个月对两组进行随访,对比复发率,第6个月测定两组血红蛋白、红细胞压积及白蛋白水平。结果 两组治疗前TNF- α 、IL-1 β 及CRP水平无明显差异,与治疗前对比,治疗后两组TNF- α 、IL-1 β 及CRP水平出现显著下降($P < 0.05$),同时观察组TNF- α 、IL-1 β 及CRP水平较对照组低,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。观察组治疗有效率为93.75%,对照组为83.33%,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。3个月随访观察组复发率为2.08%,对照组为8.33%;6个月随访观察组复发率为6.25%,低于对照组的18.75%,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。观察组血红蛋白、红细胞压积及白蛋白水平显著升高,而对照组则无显著变化,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。结论 使用益生菌联合美沙拉嗪对UC进行治疗的方式切实有效,不仅能够提高治疗有效率,还能够改变其血清内炎症因子的含量,同时降低远期复发率,效果值得肯定,值得进行临床推广。

关键词: 益生菌; 溃疡性结肠炎; 远期疗效

中图分类号: R969 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2018)10-1875-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.10.026

Long - term efficacy of probiotics on ulcerative colitis

LIU Liping¹, WANG Xuxia²

1. Gastroenterology Department, Weinan Central Hospital, Weinan 714000, China

2. Gastroenterology Department, Tangdu Hospital of Air Force Military Medical University, Xi'an 710038, China

Abstract: Objective To explore the long-term efficacy of probiotics in the treatment of ulcerative colitis (UC). **Methods** A total of 96 UC patients diagnosed and treated in our hospital from January 2016 to January 2017 were randomly divided into experimental group and control group, with 48 cases in each group. The control group patients The experimental group was treated with probiotics on the basis of the control group. The levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 β (IL-1 β) and C-reactive protein CRP levels were compared between the two groups. The third month and the sixth month of treatment were followed up, the relapse rate was compared, and the hemoglobin, hematocrit and albumin level were measured at the sixth month. **Results** There was no significant difference in the levels of TNF- α , IL-1 β and CRP between the two groups before treatment. Compared with those before treatment, the levels of TNF- α , IL- The levels of TNF- α , IL-1 β and CRP in the experimental group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The effective rate was 93.75% in the experimental group and 83.33% in the control group, with significant difference ($P < 0.05$). The recurrence rate was 2.08% in the experimental group and 8.33% in the control group at 3 months of follow-up. The recurrence rate in the 6-month follow-up group was 6.25%, which was lower than that in the control group (18.75%, $P < 0.05$). The levels of hemoglobin, hematocrit and albumin in the experimental group were significantly increased, while those in the control group showed no significant difference ($P < 0.05$). **Conclusions** The probable treatment of UC with probiotics is effective and effective. It can not only improve the therapeutic efficiency, but also change the content of inflammatory cytokines in the serum, and reduce the long-term recurrence rate. The effect is worthy of clinical promotion.

Key words: probiotics; ulcerative colitis; long-term efficacy

收稿日期: 2018-03-19

第一作者: 刘利平(1966—),女,本科,副主任医师,研究方向为早癌及炎症性肠病和肠内外营养。E-mail: liuliping_1966@papmedline.cn

溃疡性结肠炎(UC)是一类发生于结肠黏膜和黏膜下层的炎症性疾病,其常见的发病部位为乙状结肠和直肠,偶尔也会发生于降结,严重时危及整个结肠,该病为慢性肠道炎症性疾病,其典型临床表现为腹泻、腹痛、黏液便等,由于具有病程长、易反复、难治愈等特点,往往给患者带来极大地痛苦,影响其日常生活和工作^[1-3]。统计数据显示,近些年UC的发病群体年龄有年轻化趋势,20~30岁中青年成为该病的高发群体,同时有临床研究指出,UC的发病与患者的经济条件、所处地域、饮食习惯、肠道菌群等因素均存在较大关联^[4-5]。传统治疗UC的手段主要为药物治疗、粪便菌群移植、细胞治疗、手术治疗等,受经济条件和医疗资源影响,药物治疗仍是现阶段治疗UC的主要方式,药物治疗包括氨基水杨酸类药物、皮质醇类药物、免疫抑制、微生物制剂等,其中皮质醇和免疫抑制主要针对该病为炎症反应,治疗机制为通过抑制体内的炎症反应进而达到缓解UC症状的目的^[6-7],而微生物制剂则主要是通过各类益生菌抑制肠道有害菌群的生长,为肠道黏膜提供屏障保护等方式对UC进行治疗,较为安全和可靠,故而临床上应用较为广泛^[8-9],但对于益生菌疗法的远期疗效,尚无文献进行报道,本文作者通过研究发现,使用益生菌联合美沙拉嗪对UC患者进行治疗的方式能够显著提高治疗的有效率、改变患者体内炎症因子的含量,同时降低其远期疾病复发率。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2016年1月—2017年1月渭南市中心医院确诊并进行治疗的96例UC患者为研究对象,按照随机数字表法将其均分为观察组和对照组,每组各48例,观察组患者中男性25例,女性23例,年龄25~46岁,平均年龄(32.6±5.1)岁,病程2~5年,平均病程(3.6±0.3)年,对照组中男性24例,女性24例,年龄24~48岁,平均年龄(31.9±6.1)岁,病程3~6年,平均病程(3.4±0.4)年,两组患者一般资料如性别、年龄、病程等对比差异不具有统计学意义,具有可比性。

纳入标准:(1)所有患者均符合中华医学会消化病学分会制定的UC诊断标准^[10];(2)年龄位于20~50岁;(3)意识清晰能够配合进行调研;(4)病历资料完整者;(5)对本次调研的过程、方法、原理清楚了解并签署知情同意书。排除标准:(1)对水杨酸类药物或美沙拉嗪赋形剂过敏者;(2)合并其

他器质性疾病如冠心病、肾功能不全等;(3)合并精神疾病者;(4)妊娠或哺乳期妇女;(5)合并恶性肿瘤或其他免疫系统疾病者;(6)近期接受过激素治疗或进行手术治疗者;(7)近期出现全身性炎症反应者。

1.2 方法

两组患者均采用药品治疗的方式,其中对照组患者使用美沙拉嗪肠溶片(葵花药业集团佳木斯鹿灵制药有限公司,国药准字H19980148,规格0.5 g,生产批号150831)进行治疗,使用剂量1.0 g/次,3次/d,持续服用8周;观察组患者在对照组基础上加用益生菌合剂(双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊,内蒙古双奇药业股份有限公司,规格0.5 g,药品批号160430),使用剂量为4粒/次,3次/d,治疗时间为8周。

1.3 观察指标及评测标准

1.3.1 生化因子对比 所有患者于治疗第1天和治疗结束后采取清晨空腹静脉血5 mL,使用离心机离心后,留取血清,采取酶联免疫吸附法(ELISA)对患者血清内的肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-10(IL-10)及C反应蛋白(CRP)水平进行测定;

1.3.2 治疗有效率^[11] 显效:指治疗后临床症状完全消失,经内镜检查结肠黏膜无红肿、溃破,恢复正常;有效:指治疗后临床症状得到一定缓解,内镜检查结肠黏膜溃疡消失,但仍存在部分红肿;无效:指治疗后临床症状无任何改观甚至出现加重,内镜检查无任何改变。

治疗有效率=(显效数+有效数)/总例数

1.3.3 远期疗效对比 在治疗结束后第3个月和第6个月,对患者采取电话联系的方式进行随访,就治疗后是否出现复发进行统计,并进行对比分析;而后于6个月时对两组患者的血红蛋白、红细胞压积及白蛋白水平进行测评对比。

1.4 统计学方法

应用SPSS13.0统计软件进行,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料用百分比(%)表示,采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组生化因子结果对比

两组治疗前TNF- α 、IL-1 β 及CRP水平无明显差异;治疗后两组TNF- α 、IL-1 β 及CRP水平出现显著下降,与治疗前对比差异具有统计学意义($P < 0.05$),同时观察组TNF- α 、IL-1 β 及CRP水平较对照组低,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 两组生化因子水平对比

Table 1 Comparison on levels of biochemical factors between two groups

组别	例数	TNF- α /(ng·L ⁻¹)		IL-1 β /(ng·L ⁻¹)		CRP/(ng·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	48	53.01±2.71	34.26±3.69*	141.96±31.54	103.56±24.16*	25.91±3.01	15.62±2.01*
观察	48	52.91±2.56	23.52±4.26*#	142.36±32.58	62.59±12.68*#	26.86±3.41	10.01±1.26*#

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

2.2 两组治疗有效率对比

经观察对比, 观察组患者治疗有效率为93.75%, 对照组治疗有效率为83.33%, 两组对比差异具有统计学意义($P < 0.05$), 具体数据见表2。

表2 两组治疗有效率对比

Table 2 Comparison on effective rate of treatment between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	有效率/%
对照	48	25	15	8	83.33
观察	48	31	11	3	93.75*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.3 两组远期疗效对比

分别于治疗后3个月和6个月对两组患者分别进行随访, 并对其复发率进行统计, 结果发现, 3个月随访显示, 观察组复发率为2.08%, 对照组为8.33%, 两组对比差异具有统计学意义($P < 0.05$); 6个月后随访结果显示, 观察组患者复发率为6.25%, 显著低于对照组的18.75%, 两组对比差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

2.4 血红蛋白、红细胞压积及白蛋白水平对比

6个月检查显示, 观察组患者血红蛋白、红细胞压积及白蛋白水平显著升高, 而对照组则无显著变化, 对比差异具有统计学意义($P < 0.05$), 具体数据见表3。

3 讨论

随着近些年居民生活方式的改变和饮食结构

的调整, UC的发病率呈现逐年递增趋势, 轻度UC的主要临床表现包括腹泻、腹痛, 中重度UC开始出现发热、贫血, 重度UC患者可出现肠道大出血, 甚至演变为结肠癌, 威胁患者生命, UC的症状缓解并不困难, 但是该病容易复发, 故而对该病的治疗重点应在如何防止其复发和远期疗效上^[12]。UC的发病原因尚未完全研究清楚, 但多数研究指出该病的发生与机体免疫机制存在密切关联, 现阶段UC的主流治疗方式认为药物治疗, 包括口服氨基水杨酸或皮质醇类激素等, 其中氨基水杨酸类药物是现阶段维持治疗UC最有效的药物^[13], 其主要作用机制为通过促进炎症递质的转归来达到缓解症状和治疗疾病的目的, 同时诸如美沙拉嗪可以对患者体内的氧自由基进行清除, 也能够起到缓解症状的目的, 另外的研究也发现^[14]美沙拉嗪在机体内具有诱导中性粒细胞凋亡的作用, 能够阻止此类细胞释放的炎性介质对肠黏膜造成的损伤, 从而达到缓解UC症状, 治疗UC的目的; 皮质醇类药物在UC中的应用范围也较广, 其主要应用于中重度UC的治疗中, 研究指出^[15]皮质醇类药物在治疗UC中的机制主要为通过激素来抑制体内的细胞免疫, 进而达到治疗目的, 但该学者同时指出, 激素的使用会增加危险事件的发生率, 故而对于一般症状的UC患者, 不建议使用激素进行治疗。

近些年, 随着微生物学的发展, 越来越多的研究指出细菌与UC之间存在较为密切的联系, 学者Pervin等^[16]的研究指出, 动物实验中发现, 患有UC的小鼠肠液中含有变形梭状杆菌, 而将此肠液置入

表3 两组治疗后血红蛋白、红细胞压积及白蛋白水平对比

Table 3 Comparison on hemoglobin, hematocrit and albumin levels after treatment between two groups

组别	n/例	血红蛋白/(g·dL ⁻¹)		红细胞压积/%		白蛋白/(g·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后6个月	治疗前	治疗后6个月	治疗前	治疗后6个月
对照	48	9.3±1.9	9.5±2.8	35.9±4.6	37.1±3.9	32.6±6.7	32.7±4.1
观察	48	9.5±2.4	12.5±3.5*#	36.1±5.4	42.7±6.9*#	32.1±7.1	38.1±7.9*#

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后6个月比较: # $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs control group after six months of treatment

健康小鼠肠内,健康小鼠也出现了UC症状,同时该学者还指出,相比于健康小鼠,UC小鼠肠内的肠杆菌和肠球菌数量明显增多,而其肠内乳酸杆菌和酵母菌数量有所减少,故而该学者推断场内菌群与UC的发生之间存在联系;有研究^[17]通过对401例UC患者进行分组研究的方式也发现,随着患者病情的加剧,其肠内菌群的数量也呈现规律性变化趋势,同时该研究还指出血清炎性因子与患者肠道菌群的变化也存在相关性,者更佐证了肠道菌群与UC发病之间的关联。

故而现阶段微生态制剂治疗UC已经成为一种安全、可靠、易行的治疗方式,临床研究对80例UC患者进行分组治疗的方式,就益生菌在治疗活动期轻中度UC中的效果进行了探究,结果显示,使用益生菌的观察组患者其治疗有效率更高,同时治疗后结肠镜下示患者结肠病变出现明显缓解,同时病变活动评分更低,该学者分析认为益生菌能够在肠道内形成一道屏障,保护肠壁黏膜免收细菌侵袭,故而在治疗UC方面具有积极意义;学者庞智等^[18]通过对42例UC患者的分组治疗也发现,使用益生菌组的患者其治疗有效率较高,同时治疗中不良反应发生率较低、其炎性细胞因子也出现显著下降,提示益生菌的使用降低了其体内的炎性反应。

本文作者通过设立观察组与对照组的方式,就益生菌在治疗UC中的远期疗效进行了评估,结果发现,使用益生菌的实验组患者其治疗有效率更高、血清炎性因子出现显著下降,同时远期随访和检查可以发现,实验组患者血红蛋白、红细胞压积及白蛋白水平出现显著上升,本文作者分析认为,益生菌的使用首先能够对UC患者肠道菌群环境进行调整,杀灭肠道杆菌、球菌等菌群,另一方面还能够将乳酸杆菌、双歧杆菌等菌群附着于肠壁,形成一道保护膜,阻止有害细菌和细胞炎性因子对肠道黏膜的损伤,进而起到缓解病症的效果,而连续治疗的方式使患者体内肠道菌群出现扭转,进而能够维持较长时间的疗效,使益生菌治疗UC的远期疗效值得肯定。

总而言之,将益生菌应用于UC患者中,能够显著缓解UC患者的症状,同时提高远期治疗疗效,效果值得肯定。

参考文献

- [1] Chibbar R, Dieleman L A. Probiotics in the management of ulcerative colitis [J]. J Clin Gastroenterol, 2015, 49 Suppl 1(1): S50-S55.
- [2] Satish Kumar C S, Kondal R K, Reddy A G, et al. Protective effect of Lactobacillus plantarum 21, a probiotic on trinitrobenzenesulfonic acid-induced ulcerative colitis in rats [J]. Int Immunopharmacol, 2015, 25(2): 504-510.
- [3] 李毅,刘艳,许永攀,等. 康复新液联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎的疗效及对血清炎性因子和T淋巴细胞亚群水平的影响 [J]. 华西药学杂志, 2017, 32(1): 111-112.
- [4] Yoshimura N, Sako M, Takazoe M. Su1017 comparative short and long-term efficacy of infliximab and adalimumab in patients with ulcerative colitis refractory to corticosteroids: A retrospective study [J]. Gastroenterology, 2016, 150(4): S444-S445.
- [5] Okano S, Yoshimura N, Sako M, et al. Comparative short and long term efficacy of infliximab vs adalimumab in patients with active ulcerative colitis: A retrospective evaluation undertaking [J]. Gastroenterology, 2017, 152(5): S747.
- [6] Murthy S K, Greenberg G R, Croitoru K, et al. Extent of early clinical response to infliximab predicts long-term treatment success in active ulcerative colitis [J]. Inflamm Bowel Dis, 2015, 21(9): 2090-2096.
- [7] 徐洋洋,蔡皓,段煜,等. 白术芍药散治疗溃疡性结肠炎研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(5): 856-862.
- [8] Yokoyama Y, Kawai M, Kita Y, et al. Mo1912 long term efficacy and safety of thiopurines in patients with steroid dependent ulcerative colitis: A retrospective investigation [J]. Gastroenterology, 2016, 150(4): S814-S814.
- [9] Peerani F, Narula N, Dulai P S, et al. Sa1888 efficacy and predictors of outcomes of vedolizumab for ulcerative colitis in clinical practice [J]. Gastroenterology, 2016, 150(4): S392-S393.
- [10] Rizzello F, Gionchetti P, Venturi A, et al. Monitoring activity in ulcerative colitis [J]. Alim Pharmacol Therap, 2015, 16(4): 3-6.
- [11] Cleynen I, Boucher G, Jostins L, et al. Inherited determinants of Crohn's disease and ulcerative colitis phenotypes: a genetic association study [J]. Lancet, 2016, 387(10014): 156-167.
- [12] 桑力轩,刘汉立,姜敏. 溃疡性结肠炎发病机制研究进展 [J]. 实用临床医药杂志, 2016, 10(3): 3160-3165.
- [13] 郑家驹,庞智. 氨基水杨酸制剂治疗溃疡性结肠炎的临床应用 [J]. 现代消化及介入诊疗, 2008, 13(3): 231-234.
- [14] 王赛,周国华. 氨基水杨酸类联合微生态制剂对溃疡性结肠炎的维持治疗进展 [J]. 实用药物与临床, 2015, 8(4): 463-466.
- [15] Favaron F, D'Ovidio R, Porceddu E, et al. 819 Forty-year analysis of colonoscopic surveillance for ulcerative

- colitis reveals decreasing risk of interval and advanced cancer and reducing colectomy rate for dysplasia [J]. *Gastroenterology*, 2015, 148(4): S160.
- [16] Pervin M, Hasnat M A, Lim J H, et al. Preventive and therapeutic effects of blueberry (*Vaccinium corymbosum*) extract against DSS-induced ulcerative colitis by regulation of antioxidant and inflammatory mediators [J]. *J Nutr Biochem*, 2016, 28(3): 103.
- [17] Polytarchou C, Oikonomopoulos A, Mahurkar S, et al. Assessment of circulating micromas for the diagnosis and disease activity evaluation in patients with ulcerative colitis by using the nanostring technology [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2015, 21(11): 2533-2539.
- [18] 庞智, 李宁, 丁海燕, 等. 益生菌联合美沙拉秦治疗溃疡性结肠炎的疗效和安全性观察 [J]. *中国微生态学杂志*, 2016, 28(1): 41-46.