

溃疡性结肠炎患者的肠道菌群状况和双歧杆菌的疗效分析

王建国(四川省攀枝花市第二人民医院消化内科 617068)

【摘要】 目的 探讨溃疡性结肠炎(UC)患者的肠道菌群状况以及双歧杆菌的治疗效果。**方法** 比较健康人群、活动期 UC(AUC)以及缓解期 UC(RUC)患者体内菌群状况,每组 100 例。将 AUC 组随机分为 A 和 B 组,每组 50 例;RUC 组随机分为 C 和 D 组;A、C 组给予常规药物治疗,B、D 组给予活性双歧杆菌治疗,比较 4 周后的治疗效果。**结果** AUC 组患者与 RUC 组患者的双歧杆菌、乳酸杆菌、球状梭菌、拟杆菌的菌落数均显著低于对照组,AUC 组患者与 RUC 组患者的大肠埃希菌、肠球菌均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);AUC 组患者的双歧杆菌、乳酸杆菌的菌落数显著低于 RUC 组患者,AUC 组患者的大肠埃希菌菌落数明显高于 RUC 组患者,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后,A 组患者的双歧杆菌、乳酸杆菌的菌落数显著低于 B 组患者,A 组患者的大肠埃希菌的菌落数显著高于 B 组患者,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后,C 组患者的双歧杆菌、乳酸杆菌菌落数显著低于 D 组患者,C 组患者大肠埃希菌的菌落数显著高于 D 组患者,差异有统计学意义($P<0.05$);B 组患者的临床疗效以及组织学疗效均显著优于 A 组患者,差异有统计学意义($P<0.05$);D 组患者的临床疗效显著优于 C 组患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** UC 患者较健康人群有很大变化,有益菌明显减少,服用活性双歧杆菌可以有效地改善患者菌群的平衡,改善治疗效果。因此,结肠炎患者肠道内菌群平衡与治疗效果具有密切的联系。

【关键词】 溃疡性结肠炎; 肠道菌群; 双歧杆菌

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2015.18.038 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2015)18-2743-03

Status of intestinal flora in patients with ulcerative colitis and analysis on curative effect of bifidobacteria WANG Jian-guo(Department of Gastropenterology, Panzhihua Municipal Second People's Hospital, Panzhihua, Sichuan 617068, China)

【Abstract】 Objective To investigate the status of intestinal flora in the patients with ulcerative colitis(UC) and the curative effect of bifidobacteria. **Methods** The intestinal flora status was compared among the normal population, patients with active ulcerative colitis (AUC) and remission of ulcerative colitis (RUC), 100 cases in each group. The AUC group was randomly divided into the group A and B, the RUC group were randomly divided into the group C and D, 50 cases in each group. The group A and C were given the routine medication therapy, while the group B and D given the living bifidobacterial treatment. The curative effects after 4-week treatment were compared among the groups. **Results** The bifidobacterium, lactobacillus, clostridium globular and bacteroides colony counts in the AUC group and the RUC group were significantly lower than those in the control group, the E. coli and enterococcus colony counts in the AUC group and the RUC group were higher than those in the control group, the differences were statistically significant($P<0.05$); the bifidobacterium and lactobacillus colony counts in the AUC group were significantly lower than those in the RUC group, the E. coli colony count in the AUC group was significantly higher than that in the RUC group, the differences were statistically significant($P<0.05$); after treatment, the bifidobacterium and lactobacillus colony counts in group A was significantly lower than that in the group B, the E. coli colony count in the group A was significantly higher than that in the group B, the difference was statistically significant($P<0.05$); after treatment, the bifidobacterium and lactobacillus colony counts in the group C were significantly lower than those in the group D, the E. coli colony count in the group C was significantly higher than that in the group D, the difference was statistically significant($P<0.05$); the clinical curative effect and histological effect in the group B were significantly better than those in the group A, the difference was statistically significant($P<0.05$); the clinical curative effect in the group D was significantly better than that in the group C, the difference was statistically significant($P<0.05$). **Conclusion** The patients with UC have great changes compared with the healthy crowd, the beneficial bacteria are decreased significantly, taking living bifidobacterium can effectively improve the bacterial flora balance in the patients, improves the treatment effect, therefore, the intestinal flora balance is closely related with the therapeutic effect in the UC patients.

【Key words】 ulcerative colitis; intestinal flora; bifidobacterium

溃疡性结肠炎(UC)是一种对结肠黏膜具有弥漫性损害的消化系统疾病,由多种因素诱发,发病机制尚不明确的炎性肠道疾病。患者常伴随腹泻、腹痛、血便等临床症状,甚至会出现贫血^[1-2]。国内外报道显示,UC 发病率以及病死率均具有显

著上升趋势,已经严重影响居民的生命健康^[3-4]。虽然 UC 的发病机制尚不明确,但有数据指出,菌群状况与 UC 发病具有密切联系。改善患者机体菌群可能对改善消化道的炎性反应有帮助^[5]。本研究通过比较健康人群、活动期 UC(AUC)以及

缓解期 UC(RUC)患者体内的菌群状况以及双歧杆菌对 UC 的治疗效果,为临床探讨 UC 的发病机制提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2010 年 6 月至 2014 年 12 月本院住院治疗的 AUC 患者 100 例,RUC 患者 100 例,以及同期健康体检者 100 例。其中,AUC 组患者男 47 例,女 53 例;年龄 20~60 岁,平均年龄(41.26±6.63)岁;病程 5 个月至 19 年,平均病程(9.62±4.31)年。RUC 组患者男 45 例,女 55 例;年龄 19~61 岁,平均年龄(43.83±7.04)岁;病程 5 个月至 19 年,平均病程(8.87±3.94)年。健康对照组男 51 例,女 49 例;年龄 20~60 岁,平均(43.45±5.95)岁。3 组人群一般资料差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。UC 患者诊断均需通过临床表现以及结肠镜检查综合确定,临床症状包括腹泻、腹痛、便血、贫血、电解质紊乱以及低蛋白血症等。本研究通过本院伦理委员会审查同意。

1.2 方法

1.2.1 引物的设计与合成方法 本研究需要合成双歧杆菌、乳酸杆菌、球状梭菌、大肠埃希菌、肠球菌、拟杆菌以及柱状真杆菌 7 种菌类,根据不同菌种的基因序列,利用软件设计 PCR 引物。

1.2.2 肠道菌群的培养方式 称取 3 组受试者的新鲜粪便,利用磷酸盐缓冲液稀释到 1/10,充分混匀,需氧菌浓度为 $10^7\sim10^8$ /L,培养 20 h;厌氧菌浓度为 $10^8\sim10^9$ /L,培养 36 h。对不同菌种采用不同的培养基进行培养,每个菌群涂 3 个平板,每个平板涂 50 μ L 稀释液。培养后,统计 3 个平板的平均菌落数。

1.2.3 治疗方式以及疗效标准 将 AUC 组患者分为 A 组和 B 组,RUC 组患者分为 C 组和 D 组,每组各 50 例患者,A 和 C 组患者给予药物柳氮磺吡啶(SASP),每天 2 次,每次 3 粒,B

组和 D 组患者给予双歧杆菌活菌胶囊,每天 3 次,每次 2 粒。治疗的周期为 4 周。

1.3 评价指标 比较 AUC 组、RUC 组以对照组人员的菌群菌落的数目,比较 A 组、B 组以及 C 组、D 组治疗后的菌群菌落的数目及疗效。菌群菌落数目采用 3 个平板的平均菌落数目。疗效主要为临床疗效,临床疗效的判断级别为显著有效、有效以及无效,其中显著有效标准为排便正常,腹痛感消失;有效标准为大便颜色属于正常,腹痛感减轻,伴随偶尔腹泻;无效标准为腹痛感为明显改善,大便颜色无明显的改变。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行数据处理及统计学分析,计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料采用百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $\alpha=0.05$ 为检验水准, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组受检者肠道菌群菌落数目的比较 研究结果显示,AUC 组患者与 RUC 组患者的双歧杆菌、乳酸杆菌、球状梭菌、拟杆菌的菌落数均显著低于对照组,AUC 组患者与 RUC 组患者的大肠埃希菌、肠球菌均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);AUC 组患者的双歧杆菌、乳酸杆菌的菌落数显著低于 RUC 组患者,AUC 组患者的大肠埃希菌菌落数明显高于 RUC 组患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 A 组与 B 组治疗后菌群菌落数目比较 研究结果显示,治疗后,A 组患者的双歧杆菌、乳酸杆菌的菌落数显著低于 B 组患者,A 组患者的大肠埃希菌的菌落数显著高于 B 组患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 C 组和 D 组治疗后菌群菌落数目的比较 研究结果显示,治疗后,C 组患者的双歧杆菌、乳酸杆菌的菌落数显著低于 D 组患者,C 组患者大肠埃希菌的菌落数显著高于 D 组患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 1 3 组受检者肠道菌群菌落数目的比较[$\bar{x}\pm s,\lg(n/g)$]

组别	双歧杆菌	乳酸杆菌	球状梭菌	大肠埃希菌	肠球菌	拟杆菌	柱状真杆菌
AUC 组	5.51±0.64*#	4.47±0.59*#	9.25±0.97*	6.85±0.43*#	7.91±0.79*	9.12±0.95*	7.96±1.02
RUC 组	6.42±0.71*	4.53±0.54*	9.17±0.95*	6.46±0.57*	7.88±0.81*	9.21±0.87*	8.04±1.04
对照组	7.12±0.48	5.56±0.51	9.96±1.03	6.23±0.48	7.03±0.73	9.82±0.65	7.99±1.06
F	42.016	19.251	51.023	59.325	79.263	13.591	9.256
P	0.000	0.000	0.001	0.000	0.009	0.004	0.515

注:与对照组比较,* $P<0.05$;与 RUC 组比较,# $P<0.05$ 。

表 2 A 组与 B 组治疗后菌群菌落数目的比较[$\bar{x}\pm s,\lg(n/g)$]

组别	双歧杆菌	乳酸杆菌	球状梭菌	大肠埃希菌	肠球菌	拟杆菌	柱状真杆菌
A 组	5.51±0.64	4.47±0.59	9.25±0.97	6.85±0.43	7.91±0.79	9.12±0.95	7.96±1.02
B 组	6.42±0.71	4.83±0.54	9.17±0.95	6.46±0.57	7.88±0.81	9.21±0.87	8.04±1.04
t	3.152	3.462	0.041	1.957	0.051	0.153	0.065
P	0.000	0.000	0.538	0.013	0.495	0.108	0.351

表 3 C 组和 D 组治疗后菌群菌落数目的比较[$\bar{x}\pm s,\lg(n/g)$]

组别	双歧杆菌	乳酸杆菌	球状梭菌	大肠埃希菌	肠球菌	拟杆菌	柱状真杆菌
C 组	6.09±0.57	4.32±0.41	9.18±0.79	6.79±0.57	7.93±0.80	9.17±0.96	7.89±0.97
D 组	6.73±0.82	4.89±0.46	9.24±0.83	6.09±0.71	7.85±0.86	9.25±0.73	7.93±0.95
t	3.513	2.993	0.026	2.534	0.035	0.013	0.047
P	0.000	0.002	0.724	0.021	0.496	0.853	0.503

2.4 A 组与 B 组治疗疗效比较 结果显示,A 组患者中,显著有效 10 例,有效 22 例,无效 18 例;B 组患者中,显著有效 21

例,有效 26 例,无效 3 例。B 组患者临床疗效显著优于 A 组患者,差异有统计学意义($P<0.05,Z=12.662$)。

2.5 C 组与 D 组治疗疗效的比较 结果显示, C 组患者中, 显著有效 24 例, 有效 9 例, 无效 17 例; D 组患者中, 显著有效 32 例, 有效 15 例, 无效 3 例。D 组患者临床疗效显著优于 C 组患者, 差异具有统计学意义($P<0.05$, $Z=5.838$)。

3 讨论

上世纪 90 年代以前, 国内 UC 的发病和检出率均很低, 该病主要发生在西方国家。近 20 年来, UC 的发病在我国呈逐年上升趋势, 越来越引起临床医生的重视。到目前为止, UC 的发病原因尚不明确, 但是诸多学者一致认为 UC 的发病与感染、免疫失调、肠道微生物失调等存在密切的联系^[6-7]。本文将健康体检者、活跃期溃疡性结肠炎患者、缓解期溃疡性结肠炎患者肠道的菌群状况以及通过双歧杆菌治疗结肠炎患者不同疗效, 为初步分析 UC 的发病机制提供科学依据。

AUC 组患者与 RUC 组患者的双歧杆菌、乳酸杆菌、球状梭菌、拟杆菌的菌落数均显著低于对照组, AUC 组患者与 RUC 组患者的大肠埃希菌、肠球菌均高于对照组, 且差异有统计学意义($P<0.05$); AUC 组患者的双歧杆菌、乳酸杆菌的菌落数显著低于 RUC 组患者, AUC 组患者的大肠埃希菌菌落数明显高于 RUC 组患者。研究结果提示, UC 患者的肠道菌群与健康者比较已经发生了很大的变化。在正常条件下, 肠道内的菌群保持平衡, 相互作用、制约。UC 患者体内的肠道菌群受外界因素或者自身因素的影响产生变化, 使得肠道内的有益菌减少。或者由于患者体内的有益菌群减少, 导致其他菌群的生长失去平衡, 细菌以及产物会多诱导遗传性易感人群的肠道黏膜免疫系统失去平衡, 使得肠道内抗原性耐受减退, 甚至消失, 最终诱发结肠炎的发生^[8]。

A 组患者的双歧杆菌、乳酸杆菌的菌落数显著低于 B 组患者, A 组患者的大肠埃希菌的菌落数显著高于 B 组患者, C 组患者的双歧杆菌、乳酸杆菌的菌落数显著低于 D 组患者, C 组患者的大肠埃希菌的菌落数显著高于 D 组患者, 差异有统计学意义($P<0.05$)。到目前为止, 服用活性双歧杆菌治疗溃疡性结肠炎的作用机制尚不明确, 但是可能与双歧杆菌可以有效调节患者肠道菌群有关, 可以有效地发生拮抗作用, 可以通过代谢产生对肠道有重要作用的营养物质^[9]。另外一种可能是双歧杆菌可以磷壁酸的黏附作用在肠道上皮细胞上形成一层保护膜屏障, 有效阻止肠道内致病菌的生长和定位^[10]。通过以上因素的共同作用使得不同程度的 UC 患者均具有显著的疗效, B 组患者的临床疗效以及组织学疗效均显著优于 A 组患者, D 组患者的临床疗效显著优于 C 组患者, 差异有统计

学意义($P<0.05$)。

综上所述, UC 患者较健康人群有很大变化, 有益菌明显减少, 服用活性双歧杆菌可以有效改善患者菌群的平衡, 还可以改善治疗效果, 因此, 结肠炎患者肠道内菌群的平衡与治疗效果具有密切的联系。

参考文献

[1] 王旭霞, 赵曙光, 刘震雄, 等. 双歧杆菌对溃疡性结肠炎大鼠肠黏膜屏障功能及细胞因子的影响[J]. 山西医科大学学报, 2011, 42(8): 621-623.

[2] 王晓梅. 枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊、双歧杆菌乳杆菌三联活菌片联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎疗效分析[J]. 临床和实验医学杂志, 2012, 11(21): 1697-1698.

[3] 刘伟, 刘翔, 林漫鹏, 等. 溃疡性结肠炎患者正常与病变肠段肠道菌群比较[J]. 湖北民族学院学报: 医学版, 2011, 28(1): 4-6.

[4] 翁一洁, 江丹贤. 双歧杆菌对大鼠急性溃疡性结肠炎模型的预防及治疗作用研究[J]. 临床医学工程, 2011, 18(10): 1523-1524.

[5] 邱春雷, 严红, 吴雄健, 等. 溃疡性结肠炎的微生态学改变及双歧杆菌的治疗作用研究[J]. 中国全科医学, 2014, 17(26): 3077-3082.

[6] 金士毛, 倪景斌, 孙辉, 等. 乳酸菌和双歧杆菌在溃疡性结肠炎维持缓解期的疗效比较[J]. 南通大学学报: 医学版, 2012, 32(6): 575-576.

[7] 褚源, 王巧民. 不同分期溃疡性结肠炎患者黏膜相关菌群的变化及意义[J]. 安徽医科大学学报, 2014, 49(10): 1444-1447.

[8] 王红彬. 双歧杆菌治疗溃疡性结肠炎实验研究进展[J]. 中国民康医学, 2012, 25(22): 2779.

[9] 阚存玲, 陈敬华. 康复新液联合庆大霉素治疗溃疡性结肠炎的疗效观察[J]. 现代药物与临床, 2013, 28(2): 217-219.

[10] 陈芙蓉, 刘彤, 商丹丹, 等. 固肠胶囊治疗动物慢性溃疡性结肠炎及其机制研究[J]. 现代药物与临床, 2014, 35(12): 1350-1356.

(收稿日期: 2015-02-25 修回日期: 2015-03-15)

(上接第 2742 页)

这需要临床上对其进行进一步研究。

综上所述, 住院患者分离纹带棒状杆菌呈多重耐药性, 且从不同患者身上分离出的菌株同源性极高, 临床上应对纹带棒状杆菌高度重视, 分析其对临床用药的影响。

参考文献

[1] 王俊瑞, 杜小莉, 崔晶花, 等. 住院患者分离纹带棒状杆菌耐药性及同源性分析[J]. 中华医学杂志, 2014, 100(32): 2501-2505.

[2] 李玮, 张正. 66 株棒状杆菌临床分离株的鉴定及其药物敏感性分析[J]. 中国实验诊断学, 2007, 11(7): 932-936.

[3] Plassmeier JK, Busche T, Molck S, et al. A propionate-inducible expression system based on the *Corynebacterium glutamicum* prpD2 promoter and PrpR activator and its

application for the redirection of amino acid biosynthesis pathways[J]. J Biol, 2013, 163(2): 225-232.

[4] 陈东科, 许宏涛, 胡付品, 等. 纹带棒杆菌医院内感染状况分析[J]. 中华流行病学杂志, 2013, 34(9): 947-948.

[5] 苏瑞蕊. 棒状杆菌细胞壁中的主要成分的合成过程[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(7): 853-855.

[6] Brune I, Goetker S, Schneider J, et al. Negative transcriptional control of biotin metabolism genes by the TetR-type regulator BioQ in biotin-auxotrophic *Corynebacterium glutamicum* ATCC 13032[J]. J Biol, 2012, 159(3): 225-234.

[7] 谢爱香. 棒状杆菌临床分离株药物敏感性及同源性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(7): 782-783.

(收稿日期: 2015-03-17 修回日期: 2015-04-19)