

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.15.019

微生态制剂联合美沙拉嗪对溃疡性结肠炎的疗效及对肠道菌群和血清指标影响

魏 来, 黄永坤[△]

(昆明医科大学第一附属医院儿科, 昆明 650000)

摘要:目的 探讨应用微生态制剂联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎(UC)的临床效果及对患者肠道菌群、血清一氧化氮(NO)、白细胞介素(IL)-8、超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)水平的影响。**方法** 选取2011年1月至2015年12月该院消化科收治的408例UC患者为研究对象,采用随机数字表法均分为观察组与对照组。对照组予以美沙拉嗪治疗,观察组在对照组基础上加用微生态制剂治疗。比较2组患者临床疗效,治疗前后肠道菌群紊乱情况,治疗前后IL-8、NO、SOD、MDA水平及用药期间不良反应情况。**结果** 观察组治疗2个月后总有效率为90.2%,明显高于对照组的71.1%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组治疗2个月后肠道菌群紊乱缓解率为67.5%,明显高于对照组的36.4%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。2组患者治疗2个月后血清NO、IL-8水平较治疗前均明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗2个月后,观察组血清NO、IL-8水平较对照组下降更为明显,差异有统计学意义($P < 0.05$)。2组患者治疗2个月后血清SOD、MDA水平明显优于治疗前,且观察组明显优于对照组同期,差异有统计学意义($P < 0.05$)。2组患者在用药期间均未见严重不良反应。**结论** 应用微生态制剂联合美沙拉嗪治疗更能有效缓解UC患者的临床症状与体征,改善肠道菌群,减轻炎症反应,清除机体自由基,提高治疗效果。

关键词: 溃疡性结肠炎; 微生态制剂; 美沙拉嗪; 肠道菌群; 炎症因子

中图分类号:R574.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)15-2254-04

Effect of probiotics combined with mesalazine on ulcerative colitis and its effect on intestinal microflora and serum indicators

WEI Lai, HUANG Yongkun[△]

(Department of Pediatrics, First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650000, China)

Abstract: Objective To explore clinical effect of probiotics combined with mesalazine on ulcerative colitis (UC) and its effect on intestinal microflora and serum nitric oxide (NO), Interleukin (IL)-8, superoxide dismutase (SOD) and malonaldehyde (MDA). **Methods** Selected 408 cases with UC in the department of gastroenterology in First Affiliated Hospital of Kunming Medical University from January 2011 to December 2015 as research object and divided them into control group and observation group randomly. Provided trimexazine to control group, and provided trimexazine combined with probiotics to observation group. Recorded and compared two groups' clinical effect, intestinal flora mitigation rate before and after treatment, IL-8, NO, SOD, MDA before and after treatment, as well as adverse reaction during medication. **Results** Observation group's total effective rate was 90.2% after receiving treatment for 2 month, which was significant higher than control group's 71.1% ($P < 0.05$). Observation group's intestinal flora mitigation rate was 67.5% after receiving treatment for 2 month, which was significant higher than control group's 36.4% ($P < 0.05$). Two groups' serum NO and IL-8 level after receiving treatment for 2 month were significant lower than those before treatment in its own group ($P < 0.05$). After receiving treatment for 2 months, observation group's serum NO and IL-8 level decreased more significant than those in control group ($P < 0.05$). Two groups' SOD levels after receiving treatment for 2 month were significant higher than those before treatment ($P < 0.05$), and observation group's SOD level was significant higher than that in control group after treatment ($P < 0.05$). Observation group's serum MDA level was significant lower than that before treatment ($P < 0.05$), and significant lower than that in control group at same time ($P < 0.05$). There were no serious adverse events during medication in two groups. **Conclusion** Probiotics combined with mesalazine helps patients with UC to relieve clinical symptoms and signs, improve intestinal flora, reduce inflammation, remove free radicals and improve treatment effect.

Key words: ulcerative colitis; probiotics; mesalazine; intestinal microflora; inflammatory factor

溃疡性结肠炎(UC)属炎症性肠病,主要病变发生于结肠黏膜及其下层,临床多表现为黏液血便、腹痛、腹泻等。该病治疗难度大、易反复,且具有癌变倾向^[1]。当前,其发病机制未完全阐明,临床上尚无特效的治疗方法,多采用免疫抑制剂、氨基水杨酸类、激素类药物,虽能在一定程度上控制病情,但存在不良反应较多,药物稳定性较差,易复发等缺点^[2]。随着医学领域对 UC 病情进展机制的深入研究,发现菌群失调和氧自由基损伤在 UC 的发生、发展中具有重要作用^[3]。微生态制剂具有改善肠道功能,调节肠道菌群平衡,抑制肠源性毒素产生的作用,有研究指出 UC 患者采用微生态制剂能有效维持肠道微环境稳定^[4]。故本研究以本院 2011 年 1 月至 2015 年 12 月收治的 UC 患者为研究对象,探讨 UC 应用微生物制剂联合美沙拉嗪治疗的临床效果及对患者肠道菌群和血清一氧化氮(NO)、白细胞介素(IL)-8、超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)水平的影响,为 UC 的临床治疗提供客观依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 以 2011 年 1 月至 2015 年 12 月本院消化科收治的 408 例 UC 患者为研究对象,纳入标准:(1)均符合《对我国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见(2007 年)》(以下简称《共识》)中有关 UC 的诊断标准^[5],且经临床症状、结肠镜、钡剂灌肠及黏膜病理学检查确诊;(2)病程≥3 个月;(3)年龄 18~60 岁;(4)入院前 3 个月内未接受微生态制剂、免疫抑制剂、氨基水杨酸类等相关药物治疗;(5)患者依从性良好,临床资料齐全;(6)患者自愿参加本研究,并签署知情同意书。排除标准:(1)合并急性感染性结肠炎、放射性结肠炎、缺血性结肠炎等胃肠道疾病者;(2)合并严重肝肾功不全、心肺功不全、恶性肿瘤、自身免疫型疾病、精神障碍、造血系统等疾病者;(3)哺乳期或妊娠期女性;(4)经病理检查疑似恶性病变者;(5)患者本身为过敏体质或对所用药物过敏者。采用随机数字表法将 408 例患者均分为观察组与对照组。观察组 204 例,其中男 113 例,女 91 例;年龄(38.7±5.5)岁;病程(4.7±0.6)年;病情严重程度^[5]:轻度 45 例,中度 108 例,重度 51 例。对照组 204 例,其中男 116 例,女 88 例;年龄(38.2±4.9)岁;病程(4.5±0.7)年;病情严重程度:轻度 47 例,中度 110 例,重度 47 例。2 组患者基线资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经本院医学伦理委员会审核通过后实施。

1.2 方法 对照组予以美沙拉嗪肠溶片(黑龙江天宏药业股份有限公司,国药准字 H20103359,规格为 0.25 g 每片)治疗;具体为饭前温水口服,4 片/次,每天 3 次。观察组在对照组基础上,加用微生态制剂双

歧三联活菌胶囊(内蒙古双奇药业股份有限公司,国药准字 S19980004,规格为每粒 0.5 g)治疗;具体为温水口服,4 片/次,每天 2~3 次。2 组患者治疗的疗程均为 2 个月。

1.3 观察指标 (1)疗效判定标准^[5]:①显效,症状体征均消失或基本消失,肠镜检查结果显示正常;②有效,症状体征有所改善,肠镜检查显示水肿、糜烂、溃疡、黏膜出血、血管模糊等发生好转;③无效,症状体征未见改善,肠镜检查结果显示与治疗前比较无任何改善,甚至加重。总有效率=(显效例数+有效例数)/每组总例数×100%。(2)肠道菌群紊乱情况:①分别于治疗前和治疗 2 个月后对每例患者采集新鲜粪便作粪便图片;②根据治疗前后革兰阳性杆菌、革兰阳性球菌、革兰阴性杆菌、革兰阴性球菌的比例判断肠道菌群紊乱改善情况;(3)血清 IL-8、NO、SOD、MDA 测定:①于治疗前和治疗 2 个月后对每位患者各采集肘静脉血,离心分离血清,并贮存于-80℃冰箱中待检;②NO 检测采用硝酸还原酶法,IL-8 检测应用酶联免疫吸附测定(ELISA)法,SOD 检测采用黄嘌呤氧化酶法,MDA 检测应用流代巴比土酸(TBA)比色法;③仪器选用全自动生化分析仪(日本日立,型号 LABOSPECT008),试剂盒均由南京建成科技有限公司提供,各指标测定步骤均依据配套说明书严格执行。(4)详细记录 2 组患者在用药期间的不良反应情况。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据处理及统计学分析,呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者临床疗效比较 观察组治疗 2 个月后总有效率为 90.2%(184/204)明显高于对照组的 71.1%(145/204),差异有统计学意义($\chi^2=23.876$, $P=0.000$)。见表 1。

表 1 2 组患者临床疗效比较

| 组别 | n | 显效(n) | 有效(n) | 无效(n) | 总有效率(%) |
|-----|-----|-------|-------|-------|---------|
| 观察组 | 204 | 88 | 96 | 20 | 90.2 |
| 对照组 | 204 | 67 | 78 | 59 | 71.1 |

2.2 2 组患者治疗前后肠道菌群紊乱情况比较 观察组治疗 2 个月后肠道菌群紊乱缓解率为 67.5%(102/151),明显高于对照组的 36.4%(56/154),差异有统计学意义($\chi^2=29.699$, $P=0.000$)。见表 2。

2.3 2 组患者治疗前后血清 NO、IL-8 水平比较 2 组患者治疗 2 个月后血清 NO、IL-8 水平与治疗前比

较,均明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗2个月后,观察组血清NO、IL-8水平较对照组下降更为明显,2组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

表2 2组患者治疗前后肠道菌群紊乱情况比较

| 组别 | n | 治疗前紊乱例数(n) | 治疗后紊乱例数(n) | 缓解率(%) |
|-----|-----|------------|------------|--------|
| 观察组 | 204 | 151 | 49 | 67.5 |
| 对照组 | 204 | 154 | 98 | 36.4 |

表3 2组患者治疗前后血清NO、IL-8水平比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | 时间 | NO($\mu\text{mol/L}$) | IL-8(pg/mL) |
|-----|-----|-------|-------------------------|------------------------|
| 观察组 | 204 | 治疗前 | 132.5 \pm 22.3 | 32.8 \pm 3.9 |
| | | 治疗后 | 55.1 \pm 9.4* | 17.5 \pm 2.8* |
| | | t | 45.681 | 45.516 |
| P | | 0.000 | 0.000 | |
| 对照组 | 204 | 治疗前 | 133.4 \pm 21.9 | 33.1 \pm 4.1 |
| | | 治疗后 | 84.6 \pm 12.8 | 24.6 \pm 3.4 |
| | | t | 27.477 | 22.793 |
| P | | 0.000 | 0.000 | |

注:与对照组治疗后比较,* $P < 0.05$

2.4 2组患者治疗前后SOD、MDA水平比较 2组患者治疗2个月后血清SOD水平明显高于治疗前,且观察组治疗后明显高于对照组治疗后,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。2组患者治疗后血清MDA水平明显低于治疗前,且观察组治疗后明显低于对照组治疗后,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表4。

表4 2组患者治疗前后SOD、MDA水平比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | 时间 | SOD(U/mL) | MDA(nmol/mL) |
|-----|-----|-------|------------------|------------------|
| 观察组 | 204 | 治疗前 | 1.08 \pm 0.07 | 9.06 \pm 1.20 |
| | | 治疗后 | 1.64 \pm 0.12* | 5.85 \pm 0.95* |
| | | t | 57.573 | 29.955 |
| P | | 0.000 | 0.000 | |
| 对照组 | 204 | 治疗前 | 1.11 \pm 0.09 | 9.12 \pm 1.16 |
| | | 治疗后 | 1.32 \pm 0.11 | 7.44 \pm 1.08 |
| | | t | 21.103 | 15.139 |
| P | | 0.000 | 0.000 | |

注:与对照组治疗后比较,* $P < 0.05$

2.5 不良反应情况 2组患者在用药期间均未见严重不良反应。

3 讨论

UC发病机制较为复杂,至今尚未完全阐明。现主要认为其发生、发展与肠壁黏膜缺损、肠道感染、环境、遗传、精神等多种因素相关^[6]。当前临床对于UC的治疗药物主要包括免疫抑制剂、氨基水杨酸类药物、糖皮质激素等。美沙拉嗪是治疗UC的常用药物,是一种新型的氨基水杨酸类药物,其作用机制主要是通过抑制白三烯、结肠过氧化物酶、前列腺素等炎性介质的合成和分泌,清除机体活性氧等损伤因

子,减少血小板活化因子,降低肠道黏膜通透性,缓解消化道黏膜水肿^[7]。但长期使用不良反应较多,不宜作为维持疗法的药物。因此,探索积极有效且不良反应少的药物是当前临床治疗UC亟须解决的问题。

近年来研究发现,免疫功能紊乱在UC发病机制中有重要作用,肠道菌群紊乱会在一定程度上造成机体免疫功能紊乱^[8]。肠道内环境紊乱和菌群失调均有可能损伤肠道黏膜,引起病理改变和免疫反应,造成UC的发生或病情的加重。因而,对消化道内环境的改善,有利于缓解UC症状。微生态制剂又称为微生态调节剂,可调节机体内微生态失衡情况,提高有益菌及其代谢产物水平。双歧三联活菌胶囊含有肠球菌、双歧杆菌、嗜酸乳杆菌,可对消化道内正常的生理菌进行有效补充,同时调节肠道内菌群失衡情况,抑制致病菌和肠源性毒素的产生。其主要作用机制包括^[9-10]:(1)通过合成多种维生素,促进矿物质、蛋白质、维生素的吸收和利用;(2)通过与致病菌竞争,对有害菌产生抑制作用;(3)依靠分泌抗菌素,降低机体内pH水平,对致病菌生长产生抑制作用;(4)诱导T细胞凋亡;(5)调节机体免疫功能,降低促炎因子的分泌,增加抗炎因子的分泌;(6)同时还可通过生成短链脂肪酸,促进上皮修复生长。有研究结果显示,UC采用微生物制剂治疗有助于促进患者病情的好转^[11]。

本研究结果显示,给予美沙拉嗪联合微生态制剂治疗的观察组治疗2个月后,观察组总有效率达90.2%,较对照组(71.1%)明显升高,这与车军等^[12]研究结果一致,提示该联合疗法更有利于迅速缓解UC患者的临床症状与体征,临床效果更为明显,且美沙拉嗪联合微生态制剂两者具有良好的协同增效机制。有文献报道,调节肠道菌群平衡是临床治疗UC的关键所在^[13]。UC患者肠道内双歧杆菌、乳酸杆菌等数量明显减少。本研究结果还显示,观察组治疗2个月后肠道菌群紊乱情况较对照组明显改善,提示采用该联合治疗方案更有利于调节肠道菌群正常化。这可能也是其缓解UC患者症状重要作用机制之一。NO是一种具有细胞内及细胞间信息传递作用的自由基,参与机体内炎性反应和组织损伤,近年来研究发现,UC患者血清NO水平明显高于健康人群^[14]。本研究中,观察组治疗2个月后血清NO水平与对照组同期相比,明显更低,表明该联合疗法可有效降低UC患者血清NO水平。IL-8属趋化因子,主要由血管内皮细胞、单核巨噬细胞产生,具有持续放大机体炎性反应的作用,通过激活中性粒细胞对黏膜组织造成损伤。有研究指出,IL-8水平与肠黏膜组织炎症密切相关,动态检测IL-8水平对UC的诊断与治疗、判断病情发展及评估预后等具有重要临床价值^[15]。本研究中,观察组治疗2个月后血清IL-8水平与对照组同期相比,明显更低,说明UC患者加用该联合用药方案更有助于协同发挥抗炎作用,减轻机体炎性反应。另

外,有研究发现 UC 患者肠黏膜中氧自由基(OFR)水平明显升高,加重炎症反应的发生、发展^[16]。OFR 损伤是肠黏膜损伤的重要原因之一。郑小娟等^[17]研究指出机体 SOD、MDA 水平可用于评估患者的 OFR 损伤,SOD 可作为反映机体清除 OFR 能力的指标,MDA 则可有效反映机体细胞受 OFR 攻击的严重程度。本研究显示,经 2 个月治疗后,观察组 SOD 水平明显高于对照组同期,观察组 MDA 水平明显低于对照组同期;这与陈曦等^[18]的研究结论一致,表明该联合疗法更能有效清除 OFR,减少对黏膜的损伤,这可能也是其缓解 UC 患者症状、抗炎、调节肠道内环境稳定的重要作用机制之一。

综上所述,UC 应用微生态制剂联合美沙拉嗪治疗更能有效缓解患者的临床症状与体征,改善肠道菌群环境,减轻炎症反应,清除 OFR,提高治疗效果。但关于该联合用药的具体作用机制及有效性、安全性,仍需更多大样本、多中心、随机对照研究证实。

参考文献

[1] FEAGAN B G, RUTGEERTS P, SANDS B E, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(8): 699-710.

[2] MOAYYEDI P, SURETTE M G, KIM P T, et al. Fecal microbiota transplantation induces remission in patients with active ulcerative colitis in a randomized controlled trial[J]. *Gastroenterology*, 2015, 149(1): 102-109.

[3] ANGELBERGER S, REINISCH W, MAKKRISTATHIS A, et al. Temporal bacterial community dynamics vary among ulcerative colitis patients after fecal microbiota transplantation[J]. *Am J Gastroenterol*, 2013, 108(10): 1620-1630.

[4] LI Q, ZHAI W, JIANG Q, et al. Curcumin-piperine mixtures in self-microemulsifying drug delivery system for ulcerative colitis therapy[J]. *Int J Pharm*, 2015, 490(1/2): 22-31.

[5] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病协作组, 欧阳钦, 胡品津, 等. 对我国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见(2007 年, 济南)[J]. *中华消化杂志*, 2007, 27(8): 545-550.

[6] TARGOWNIK L E, SINGH H, NUGENT Z, et al. The epidemiology of colectomy in ulcerative colitis: results from a population-based cohort[J]. *Am J Gastroenterol*, 2012, 107(8): 1228-1235.

[7] 张红. 美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎疗效及对炎症因子的影响[J]. *中国医师杂志*, 2013, 15(4): 553-554.

[8] SHEN J, ZUO Z X, MAO A P. Effect of probiotics on inducing remission and maintaining therapy in ulcerative colitis, Crohn's disease, and pouchitis: meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2014, 20(1): 21-35.

[9] 陈瑞红, 李远发, 杨新, 等. 微生态制剂对溃疡性结肠炎疗效的系统评价[J]. *胃肠病学*, 2012, 17(4): 221-225.

[10] 李琨, 张彩凤, 夏永华, 等. 微生态制剂对溃疡性结肠炎的治疗效果及作用机制研究[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2013, 16(4): 336-339.

[11] 沈春莲, 张凌云, 陆少锋. 微生态制剂治疗溃疡性结肠炎的疗效和安全性观察[J]. *实用临床医药杂志*, 2013, 17(5): 90-92.

[12] 车军, 贾泽博, 王永席, 等. 氨基水杨酸类联合微生态制剂维持治疗溃疡性结肠炎的效果[J]. *胃肠病学和肝病杂志*, 2016, 25(9): 1047-1049.

[13] 历娜娜, 郝微微, 温红珠, 等. 肠道菌群与溃疡性结肠炎[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2013, 12(11): 101-103.

[14] 宋颖. 溃疡性结肠炎外周血 SOCS-3、TNF- α 、NO 水平与肠道菌群多样性关系[J]. *热带医学杂志*, 2016, 16(10): 1283-1285.

[15] 柯贤胜. 美沙拉嗪对溃疡性结肠炎患者血清白细胞介素-6、白细胞介素-8 及肿瘤坏死因子- α 的影响[J]. *新乡医学院学报*, 2012, 29(12): 950-951.

[16] 屈冬冬, 金世禄. 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.

[17] 郑小娟, 郑海燕, 罗灵和, 等. 枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊联合美沙拉嗪肠溶片对溃疡性结肠炎患者的临床研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2016, 15(3): 212-214.

[18] 陈曦, 夏兴洲, 孙霞, 等. 双歧杆菌三联活菌联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎效果分析[J]. *中华全科医师杂志*, 1979, 13(3): 223-225.

(收稿日期: 2018-01-06 修回日期: 2018-03-16)

(上接第 2253 页)

者临床神经功能缺损程度评分的信度与效度[J]. *中华神经科杂志*, 2009, 42(2): 75-78.

[6] 周宏, 罗光华, 谢佩含, 等. 多模态磁共振成像在缺血性脑卒中微出血的应用研究[J]. *中南医学科学杂志*, 2017, 45(4): 364-368.

[7] FISHER M, BASTAN B. Treating acute ischemic stroke[J]. *Opin Drug Discov Devel*, 2008, 11(5): 626-632.

[8] WANG L, SHI W, SU Z, et al. Endovascular treatment of severe acute basilar artery occlusion[J]. *J Clin Neurosci*, 2015, 22(1): 195-198.

[9] 彭文娟, 杨剑文, 刘湘玉, 等. 阿托伐他汀对大鼠脑缺血再灌注 PERK/elfR2a 通路及 Caspase-3 表达的影响[J]. *中南医学科学杂志*, 2016, 44(1): 20-24.

[10] 刘旭, 朱瑞霞, 李瞿, 等. OLR1 基因多态性与动脉粥样硬化性脑梗死的相关性研究[J]. *解剖学研究*, 2016, 38(2): 95-99.

[11] 李建鑫, 朱晓龙, 李建伟, 等. 关于眶额叶区 5-HT 以及 Glu 表达水平与脑梗死后抑郁症关联的实验研究[J]. *解剖学研究*, 2017, 39(1): 38-40.

(收稿日期: 2018-02-06 修回日期: 2018-05-05)