

### 【临床研究】

**作者简介:**赵嘉莉(1978-),女,内蒙古巴彦淖尔人,硕士,主治医师,研究方向:炎症性肠病的相关研究。

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 是一种反复发作的慢性非特异性肠道炎症, 多发于大肠黏膜与黏膜下层, 临床表现以腹泻、腹痛和黏液脓血便为主。目前, UC 的发病机制尚不明确, 一般认为是由遗传、免疫、环境、肠道感染等多种因素相互作用的结果。研究表明, 肠道菌群失调也是 UC 发病因素之一<sup>[1-2]</sup>。近年来临床研究显示, UC 患者肠道内存在不同程度的菌群失调, 通过采用益生菌辅助治疗可起到改善症状、缓解病情的作用<sup>[3]</sup>。因此, 益生菌在 UC 治疗中的作用日益受到重视。本研究对轻、中度 UC 患者采用枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊联合美沙拉嗪和单用美沙拉嗪治疗后临床疗效进行对比分析, 并探讨其治疗前、后外周血红细胞沉降率 (erythrocyte sedimentation rate, ESR) 和血清 C-反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 水平变化, 为临床更好治疗 UC 患者提供依据。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 收集 2014 年 2 月至 2016 年 2 月经呼和浩特市第一医院及内蒙古自治区人民医院消化内科确诊的轻、中度 UC 患者 (均为初发型、活动期) 62 例, 将其按照随机对照原则分为观察组 ( $n = 31$ ) 和对照组 ( $n = 31$ )。纳入标准: UC 诊断标准符合我国炎症性肠病诊断与治疗共识意见制定的诊断标准<sup>[4]</sup>。排除标准: (1) 重度或难治性 UC 患者; (2) 复发型 UC 患者; (3) 依从性差的患者; (4) 对水杨酸类药物过敏者; (5) 妊娠及哺乳期女性; (6) 年龄 < 18 岁者。观察组: 男 11 例, 女 20 例, 年龄 20 ~ 56 岁, 平均  $(38.2 \pm 6.8)$  岁; 病情严重程度: 轻度 16 例, 中度 15 例; 病变范围: 直肠 8 例, 左半结肠 19 例, 广泛结肠 4 例。对照组: 男 9 例, 女 22 例, 年龄 22 ~ 60 岁, 平均  $(39.8 \pm 7.9)$  岁; 病情严重程度: 轻度 17 例, 中度 14 例; 病变范围: 直肠 6 例, 左半结肠 20 例, 广泛结肠 5 例。所有患者治疗前均未接受氨基水杨酸、糖皮质激素及免疫抑制剂等治疗, 未合并其他自身免疫性疾病。2 组患者的年龄、性别、病变严重程度、病变范围等比较差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 具有可比性。

**1.2 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, 每片 0.25 g) 治疗, 活动期每次 1 g, 每日 4 次, 每隔 6 h 口服 1 次, 病情缓解后改为

每次 0.5 g, 每日 3 次, 口服, 如遇病情复发, 恢复活动期治疗剂量, 疗程 6 个月; 观察组患者在对照组治疗基础上加服枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊 (北京韩美药品有限公司, 国药准字 S20030087, 每粒 0.25 g) 0.5 g, 每日 3 次, 餐前口服, 疗程 6 个月。

### 1.3 观察指标及判定标准

**1.3.1 临床疗效判定标准** 参考中华医学会消化病分会炎症性肠病协作组制定的疗效进行判定<sup>[4]</sup>: 完全缓解: 临床症状消失, 大便次数  $< 2 \text{ 次} \cdot \text{d}^{-1}$ , 大便常规检查无红细胞、白细胞, 复查肠镜黏膜基本正常; 有效: 临床症状基本不明显, 每日排便 2 ~ 4 次, 大便成形, 粪便常规检查红细胞和白细胞每高倍镜下均  $< 10$  个, 复查肠镜黏膜炎症较轻或可见假息肉; 无效: 经治疗后患者临床表现及结肠镜检查均无好转。总有效率 = (完全缓解例数 + 有效例数) / 总例数  $\times 100\%$ 。

**1.3.2 结肠镜下肠黏膜分级标准** 按照 Sutherland DAI 积分进行分级, I 级: 肠道黏膜表现正常; II 级: 可见红斑, 血管较正常减少, 脆性增加; III 级: 多发点状红斑、糜烂, 血管不可见, 脆性明显增加; IV 级: 出现表浅溃疡及接触性出血<sup>[5]</sup>。

**1.3.3 肠道组织病理分级标准** 肠道组织经苏木精-伊红 (hematoxylin-eosin, HE) 染色, 进行病理分级。0 级: 黏膜固有层无中性白细胞浸润; I 级: 固有层有少量中性白细胞 (每高倍镜下  $< 10$  个) 浸润, 累及少量隐窝; II 级: 固有层有明显中性白细胞 (每高倍镜下 10 ~ 50 个) 浸润, 累及 50% 以上隐窝; III 级: 固有层有大量中性白细胞 (每高倍镜下  $> 50$  个) 浸润, 伴隐窝脓肿; IV 级: 固有层有明显急性炎症伴溃疡形成<sup>[5]</sup>。

**1.3.4 外周血 ESR 及血清 CRP 检测** 取 2 组患者治疗前后清晨空腹肘静脉血 5 mL,  $3\,000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$  离心 10 min 后取血清, 置于  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  冰箱保存待检。ESR 采用全自动血沉仪 Monitor100 (意大利 ELETA LAB Srl 公司), 沉降法检测; CRP 检测采用西门子 BNII System (德国 Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH 公司), 比浊法检测; 具体检测方法按说明书进行。

**1.4 统计学处理** 应用 SPSS 21.0 统计学软件进行分析, 计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 2 组间比较采用  $t$  检验, 多个样本均数比较正态分布者, 采用方差分析, 如不符合正态分布, 采用 Wilcoxon-

on 秩和检验;计数资料用率表示,率的比较采用 $\chi^2$ 检验,等级资料采用秩和检验; $P < 0.05$ (双侧)为差异有统计学意义。

2 结果

**2.1 2 组患者治疗效果比较** 治疗 6 个月后,观察组患者完全缓解 16 例,有效 13 例,无效 2 例,总有效率 93.5% (29/31);对照组患者完全缓解 11 例,有效 12 例,无效 8 例,总有效率 74.2% (23/31);观察组患者治疗有效率显著高于对照组,差异有统计学意义( $\chi^2 = 65.77, P < 0.05$ )。

**2.2 2 组患者治疗前、后结肠镜下肠黏膜分级比较** 治疗前 2 组患者结肠镜下肠黏膜分级,观察组:Ⅰ级 8 例,Ⅱ级 9 例,Ⅲ级 14 例;对照组:Ⅰ级 7 例,Ⅱ级 8 例,Ⅲ级 16 例。治疗 6 个月后 2 组患者结肠镜下肠黏膜分级,观察组:Ⅰ级 12 例,Ⅱ级 15 例,Ⅲ级 4 例;对照组:Ⅰ级 8 例,Ⅱ级 12 例,Ⅲ级 11 例。2 组患者治疗前、后肠黏膜镜下分级经等级资料的 Wilcoxon 秩和检验显示,治疗前 2 组患者比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗 6 个月后,2 组患者结肠镜下表现均较治疗前减轻,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),且观察组患者较对照组结肠镜下表现减轻更明显,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

**2.3 2 组患者治疗前、后肠黏膜组织病理分级比较** 治疗前 2 组患者肠黏膜病理分级,观察组:0 级 7 例,Ⅰ级 8 例,Ⅱ级 10 例,Ⅲ级 6 例;对照组:0 级 10 例,Ⅰ级 9 例,Ⅱ级 7 例,Ⅲ级 5 例。治疗 6 个月后 2 组患者肠黏膜病理分级,观察组:0 级 11 例,Ⅰ级 13 例,Ⅱ级 5 例,Ⅲ级 2 例;对照组:0 级 8 例,Ⅰ级 10 例,Ⅱ级 9 例,Ⅲ级 4 例。2 组患者肠黏膜组织病理分级经等级资料的 Wilcoxon 秩和检验显示,治疗前 2 组患者肠黏膜组织病理分级比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗 6 个月后,2 组患者肠黏膜组织病理分级均较治疗前减轻,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),且观察组患者较对照组减轻更明显,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

**2.4 2 组患者治疗前、后外周血 ESR 和血清 CRP 水平比较** 结果见表 1。治疗前,2 组患者外周血 ESR 和血清 CRP 水平比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后 2 组患者外周血 ESR 和血清 CRP 水平均较治疗前显著降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),且观察组较对照组下降更明显,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

表 1 2 组患者治疗前、后外周血 ESR 和血清 CRP 水平比较  
Tab.1 Comparison of peripheral blood ESR, serum CRP level between the two groups before and after treatment

组别	n	ESR/(mm·h <sup>-1</sup> )		CRP/(mg·L <sup>-1</sup> )	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	31	24.6±12.4	18.7±10.2 <sup>a</sup>	11.3±4.1	8.1±3.9 <sup>a</sup>
实验组	31	25.8±10.1	15.9±9.3 <sup>ab</sup>	10.2±3.5	5.4±2.8 <sup>ab</sup>

注:与治疗前比较<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与对照组比较<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

3 讨论

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种慢性非特异性肠道炎症性疾病,主要包括 UC 和克罗恩病。近年来,随着人们生活水平的提高及饮食结构的改变,UC 的发病率呈逐年上升趋势,而且病情容易出现反复,严重影响患者的生活质量及身心健康。目前,治疗 UC 的药物主要有氨基水杨酸制剂、糖皮质激素和免疫抑制剂。而单用氨基水杨酸制剂对于中、重度 UC 患者疗效较差,激素及免疫抑制剂则因不良反应大,部分不易耐受等原因,限制了其长期应用。因此,寻找治疗 UC 的新方法一直是研究的热点之一。

有研究结果显示,正常肠道菌群是人体重要的防御系统,其在肠道上定植,维持了微生态的平衡,对宿主起着天然的生物屏障作用<sup>[6]</sup>。但在致病因素的作用下,会打破肠道微生态平衡,引起内源性感染,从而导致胃肠道功能紊乱,进而导致炎症性肠道疾病的发生。肠道细菌微生态系统失调与 IBD 的关系已经过大量的研究证实<sup>[7-9]</sup>。因此,基于微生物学的发展,应用能够促进宿主微生态平衡的微生物制剂治疗 UC 逐渐得到人们的广泛关注。“微生物制剂”的概念首先在 1974 年提出,1989 年, FULLER<sup>[10]</sup>将此定义进一步界定为:经饮食摄取的、能促进宿主微生态平衡的活微生物。后续有更多的学者对微生物制剂进行了研究<sup>[11-12]</sup>,并逐渐将其应用于肠道疾病中,此疗法被称为微生态疗法,通过补充对人体有益的菌群制剂,从而使肠道恢复正常的生态平衡,抵御病原菌治疗疾病。目前,微生物制剂对 UC 的治疗作用及其机制越来越引起学者们的关注。不同种类的益生菌被用于临床治疗,均取得了较好的疗效。汤绍辉等<sup>[13]</sup>对益生菌治疗 UC 的疗效进行了 Meta 分析,结果表明,对于活动期 UC 患者,常规治疗基础上合用益生菌药物可明显提高临床缓解率。本研究比较了枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊联合美沙拉嗪和单独应用美沙拉嗪治疗轻、中度溃疡性

结肠炎患者的临床疗效,结果提示,UC 患者在常规治疗基础上加用微生态制剂枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊,可使 UC 的临床症状、炎症程度明显减轻,病情缓解率及总有效率均明显优于对照组,这也从临床上验证了微生态制剂对 UC 的治疗作用,同柯贤胜<sup>[14]</sup>的研究结果一致。胡正波等<sup>[15]</sup>研究结果显示,枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊联合常规治疗在腹痛缓解率、腹泻缓解率、黏液血便缓解率、里急后重缓解率等方面均优于常规治疗组。以上结果均表明,枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊可显著减轻 UC 患者的临床症状及组织学表现,提高其临床疗效。动物模型实验也显示,微生态制剂可通过增强肠道的屏障功能、抑制致病菌的生长、调节肠黏膜上皮细胞的免疫反应等起到减轻肠道炎症的作用<sup>[16-18]</sup>。

ESR 可在一定程度上反映炎症活动程度。CRP 作为急性时相反应蛋白,在急性创伤和感染时水平急速升高,是临床常用的急性时相反应指标,其升高程度与感染程度成正相关<sup>[19]</sup>。本研究结果显示,枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊辅助治疗 UC 后观察组 ESR 及 CRP 均较对照组显著下降,这从一定程度上表明枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊辅助治疗 UC 可减轻其炎症程度,ESR 和 CRP 可作为临床上常规反映 UC 炎症程度的指标。

综上所述,枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊用于治疗 UC 患者可提高其临床疗效,外周血 ESR 和 CRP 可作为反映 UC 炎症活动的指标,并能够协助评估药物治疗效果。但本研究也存在一定的不足之处,未进行长期随访,对远期疗效尚缺乏数据支持。另外,受限于是本研究的病例入组条件及收集病例数较少,所统计数据不够全面,微生态制剂辅助治疗 UC 的临床疗效尚待进一步的多中心、大样本、随机对照、双盲试验来进行证实,从而为 UC 的治疗提供更加客观可信的循证数据。

## 参考文献:

- [1] NELL S, SUERBAUM S, JOSEPHANS C. The impact of the microbiota on the pathogenesis of IBD: lessons from mouse infection models[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2010, 8(8): 564-577.
- [2] HANSEN R, THOMSON J M, EL-OMAR E M, et al. The role of infection in the aetiology of inflammatory bowel disease[J]. *J Gastroenterol*, 2010, 45(3): 266-276.
- [3] 洪娜, 于成功. 肠道菌群在炎症性肠病发生中的作用[J]. 胃肠

病学, 2011, 16(11): 692-695.

- [4] 中华医学会消化病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): 73-79.
- [5] RUTGEERTS P, SANDBORN W J, FEAGAN B G, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis[J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(23): 246-276.
- [6] HUGOT J P, CHAMAILLARD M, ZOUALI H, et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease[J]. *Nature*, 2001, 411(6837): 599-603.
- [7] MATSUOKA K, KANAI T. The gut microbiota and inflammatory-bowel disease[J]. *Semin Immunopathol*, 2015, 37(1): 47-55.
- [8] COMITO D, CASCIO A, ROMANO C. Microbiota biodiversity in inflammatory bowel disease[J]. *Ital J Pediatr*, 2014, 40: 32.
- [9] BRUNER S D, JOBIN C. Intestinal microbiota in inflammatory bowel disease and carcinogenesis: implication for therapeutics[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2016, 99(6): 585-587.
- [10] FULLER R. Probiotics in man and animals[J]. *J Appl Bacteriol*, 1989, 66(5): 365-378.
- [11] LAPCHINSKAIA A V, ZASLAVSKIA P L, SHENDEROV B A, et al. Effect of cephalixin on the colonization resistance of the large intestine in experimental animals[J]. *Antibiot Khimioter*, 1989, 34(2): 116-120.
- [12] KONDRAKOVA O A, MULIAR E A, VOROPAEVA E A, et al. Oral cavity microflora in patients with non-specific ulcerative colitis and Crohn's disease[J]. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol*, 2009(1): 71-76.
- [13] 汤绍辉, 冯淑芬, 姚艳芳, 等. 益生菌对溃疡性结肠炎诱导缓解及维持治疗疗效的 meta 分析[J]. *解放军医学杂志*, 2010, 35(5): 521-525.
- [14] 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- $\alpha$  的影响[J]. *新乡医学院学报*, 2012, 29(12): 950-957.
- [15] 胡正波, 陈路佳, 滕飞, 等. 美常安联合常规治疗对溃疡性结肠炎的系统评价[J]. *药物研究*, 2013, 22(7): 3-7.
- [16] DROUHAULT-HOLOWACZ S, FOLIGNE B, DENNIN V, et al. Anti-inflammatory potential of the probiotic dietary supplement lactobacillus tolerance; *in vitro* and *in vivo* considerations[J]. *Clin Nutr*, 2006, 25(6): 994-1003.
- [17] MADSEN K L, DOYLE J S, JEWELL L D, et al. Lactobacillus species prevents colitis in interleukin 10 gene-deficient mice[J]. *Gastroenterology*, 1999, 116(5): 1107-1114.
- [18] NG S C, HART A L, KAMM M A, et al. Mechanisms of action of probiotics: recent advances[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2009, 15(2): 300-310.
- [19] 刘丹, 周磊. 溃疡性结肠炎患者血小板、C 反应蛋白、血沉的临床意义[J]. *中国现代药物应用*, 2015, 9(18): 13-15.

(本文编辑:徐刚珍 英文编辑:徐自超)