

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.02.021

# 双歧杆菌三联活菌联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎临床研究\*

吴娜, 李多, 崔利军, 马慧洁

(河北北方学院附属第一医院消化内科, 河北 张家口 075000)

**摘要:**目的 探讨双歧杆菌三联活菌联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎的临床疗效及对患者T淋巴细胞亚群和血清纤维蛋白原(Fib)水平的影响。方法 选取医院2018年3月至2020年3月收治的溃疡性结肠炎患者102例,随机分为观察组和对照组,各51例。两组患者均口服美沙拉嗪肠溶片,观察组患者加服双歧杆菌三联活菌胶囊,均连续治疗4周。结果 观察组总有效率为88.24%,明显高于对照组的70.59% ( $P < 0.05$ );治疗后,观察组患者 $CD_3^+$ 及 $CD_4^+$ 细胞阳性率, $CD_4^+/CD_8^+$ 均明显高于对照组, $CD_8^+$ 细胞阳性率和C反应蛋白(CRP)、白细胞介素 $1\beta$ (IL- $1\beta$ )、白细胞介素8(IL-8)水平均明显低于对照组 ( $P < 0.05$ );观察组治疗第1,2,4周的Fib水平均明显低于对照组 ( $P < 0.05$ );观察组与对照组不良反应发生率相当(17.65%比11.76%,  $P > 0.05$ )。结论 双歧杆菌三联活菌联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎,能明显改善患者的T淋巴细胞亚群和血清Fib水平,降低炎症因子水平。

**关键词:** 溃疡性结肠炎;美沙拉嗪;双歧杆菌三联活菌;T淋巴细胞亚群;纤维蛋白原;临床疗效;炎症因子

中图分类号:R969.4;R975

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)02-0074-03

## Clinical Study of Bifidobacterium Triple Viable Combined with Mesalazine in the Treatment of Ulcerative Colitis

WU Na, LI Duo, CUI Lijun, MA Huijie

(Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou, Hebei, China 075000)

**Abstract: Objective** To investigate the clinical efficacy of Bifidobacterium triple viable combined with mesalazine in the treatment of patients with ulcerative colitis and its effect on T lymphocyte subsets and serum fibrinogen(Fib) levels. **Methods** Totally 102 patients with ulcerative colitis admitted to our hospital from March 2018 to March 2020 were selected and randomly divided into the observation group and the control group, 51 cases in each group. The patients in the two groups were treated with Mesalazine Enteric Coated Tablets, on this basis, the patients in the observation group were treated with Bifidobacterium Triple Viable Capsules. Both groups were continuously treated for 4 weeks. **Results** The total effective rate of the observation group was 88.24%, which was significantly higher than 70.59% of the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the positive rate of  $CD_3^+$ ,  $CD_4^+$  cells and  $CD_4^+/CD_8^+$  ratio in the observation group were significantly higher than those in the control group, while the positive rate of  $CD_8^+$  cells and the levels of C-reactive protein(CRP), interleukin- $1\beta$ (IL- $1\beta$ ) and interleukin-8(IL-8) in the observation group were significantly lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). The levels of Fib in the observation group was significantly lower than those in the control group at the first week, the second week and the fourth week of treatment ( $P < 0.05$ ). The incidence of adverse reactions in the observation group was similar to that in the control group (17.65% vs. 11.76%,  $P > 0.05$ ). **Conclusion** Bifidobacterium triple viable combined with mesalazine in the treatment of ulcerative colitis can significantly improve the levels of T lymphocyte subsets and serum Fib, and reduce the levels of inflammatory factors.

**Key words:** ulcerative colitis; mesalazine; Bifidobacterium triple viable; T lymphocyte subsets; fibrinogen; clinical efficacy; inflammatory factors

溃疡性结肠炎是出现在结肠和直肠的肠黏膜及黏膜下层的实质性病变<sup>[1]</sup>,临床表现为持续性的腹泻、腹痛、恶心、呕吐、便血等典型下消化道症状,肠镜检查可见结肠、直肠部位的溃疡性病灶。该病病程长、易反复发作<sup>[2]</sup>。流行病学调查显示,其发病率呈逐年升高趋势,且见于各年龄群体<sup>[3]</sup>。其常规治疗主要有抗炎及使用糖皮质激素和免疫抑制剂等<sup>[4]</sup>,美沙拉嗪为代表药物<sup>[5-6]</sup>,但仍难在短期内改善症状,且治疗后有复发可能,故仍需给予相应的辅助治疗。分析病因发现,肠道菌群失调、免疫功能受损参与了该病的诱导过程。本研究中探讨了双

歧杆菌三联活菌联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎的临床疗效。现报道如下。

### 1 资料与方法

#### 1.1 一般资料

纳入标准:符合中华医学会消化病分会《溃疡性结肠炎中西医结合诊疗指南(草案)》诊断标准<sup>[7]</sup>,经肠镜、粪便检查确诊;对本研究治疗方案耐受;自愿参与本研究,且精神状态良好,依从性较好,能配合治疗。本方案符合《赫尔辛基宣言》中的伦理学要求,患者签署知情同意书。

\*基金项目:河北省医学科学研究重点课题[20160368]。

第一作者:吴娜,女,硕士研究生,主治医师,研究方向为胃肠道肿瘤和炎症性肠病,(电子信箱)jiyong83950177@163.com。

排除标准:并发其他消化系统疾病、胃肠道疾病;对本研究中拟用药物有严重过敏反应或禁忌证;严重的肝肾功能不全。

脱落/剔除标准:基础资料、临床资料缺失或不完善,中途自愿退出本研究;未严格按本研究治疗方案治疗。

病例选择与分组:选取医院2018年3月至2020年3月收治的溃疡性结肠炎患者102例,随机分为观察组和对照组,各51例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较( $n = 51$ )

Tab.1 Comparison of the patients' general data between the two groups( $n = 51$ )

| 组别           | 性别      | 年龄                    | 病程                    | 体质量指数                                  | 病灶位置(例) |      |
|--------------|---------|-----------------------|-----------------------|----------------------------------------|---------|------|
|              | (男/女,例) | ( $\bar{X} \pm s$ ,岁) | ( $\bar{X} \pm s$ ,d) | ( $\bar{X} \pm s$ ,kg/m <sup>2</sup> ) | 升结肠     | 乙状结肠 |
| 观察组          | 28/23   | 45.76 ± 11.23         | 38.71 ± 9.79          | 22.37 ± 2.16                           | 31      | 20   |
| 对照组          | 25/26   | 47.02 ± 11.67         | 37.23 ± 9.17          | 22.89 ± 2.32                           | 27      | 24   |
| $\chi^2/t$ 值 | 0.353   | 0.556                 | 0.788                 | 1.172                                  | 0.640   |      |
| $P$ 值        | 0.552   | 0.580                 | 0.432                 | 0.244                                  | 0.424   |      |

## 1.2 方法

两组患者均予常规治疗,包括卧床休息、补液、维持水电解质平衡,并补充蛋白质进行肠外营养干预,同时口服美沙拉嗪肠溶片(葵花药业集团佳木斯鹿灵制药有限公司,国药准字H19980148,规格为每片0.25g),每次4片,每日3次。观察组患者加服双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊(晋城海斯制药有限公司,国药准字S19993065,规格为每粒210mg)口服,每次2粒,每日3次。两组均持续治疗4周。

## 1.3 观察指标及疗效判定标准

观察指标:分别于治疗前后采集患者空腹静脉血各约3mL,3000 r/min离心10 min,分离得血清样本,采用酶联免疫吸附法、以HBST-360型多功能酶标仪(美国斯威克公司)检测C反应蛋白(CRP)、白细胞介素1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、白细胞介素8(IL-8);以Quanta SC型流式细胞仪(美国贝克曼公司)检测CD<sub>3</sub><sup>+</sup>、CD<sub>4</sub><sup>+</sup>、CD<sub>8</sub><sup>+</sup>细胞的阳性率,并计算CD<sub>4</sub><sup>+</sup>/CD<sub>8</sub><sup>+</sup>。于治疗前及治疗第1、2、4周SELECTRA-XL型全自动生化分析仪(深圳迈瑞医疗科技有限公司)检测血清纤维蛋白原(Fib)水平。所

有试剂盒均购自艾博抗<上海>贸易有限公司,操作方法严格按仪器操作规程及试剂盒说明书要求进行。

疗效判定<sup>[8]</sup>:显效,各项症状均消失,结肠病灶消退;有效,症状均明显好转,结肠病灶大部分吸收;无效,症状无明显改善,结肠炎性病灶未改变。总有效=显效+有效。

## 1.4 统计学处理

采用SPSS 22.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 $t$ 检验;计数资料以率(%)表示,行 $\chi^2$ 检验。检验水准 $\alpha = 0.05$ (双侧), $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

结果见表2至表6。

## 3 讨论

溃疡性结肠炎是较严重的下消化道炎性疾病,患者的肠黏膜及黏膜下层出现红肿、出血、溃烂等严重损伤,表现为腹泻、腹痛、下腹坠胀、便血等症状,目前常规治疗手段包括抗炎、抗菌以降低炎性反应,并进行溃疡创面的修复,但易复发。有研究发现,肠道菌群的组成及比例在溃疡性结肠炎的发生及进展过程中发挥着重要作

表2 两组患者临床疗效比较[例(%),  $n = 51$ ]

Tab.2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case(%),  $n = 51$ ]

| 组别         | 显效        | 有效        | 无效        | 总有效       |
|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 观察组        | 24(47.06) | 21(41.12) | 6(11.76)  | 45(88.24) |
| 对照组        | 19(37.25) | 17(33.33) | 15(29.41) | 36(70.59) |
| $\chi^2$ 值 | 4.857     |           |           |           |
| $P$ 值      | 0.028     |           |           |           |

表3 两组患者血清Fib水平比较( $\bar{X} \pm s$ ,g/L,  $n = 51$ )

Tab.3 Comparison of Fib levels between the two groups ( $\bar{X} \pm s$ ,g/L,  $n = 51$ )

| 组别    | 治疗前          | 治疗第1周        | 治疗第2周        | 治疗第4周        |
|-------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| 观察组   | 10.67 ± 3.78 | 6.01 ± 2.17* | 4.78 ± 1.97* | 3.12 ± 1.57* |
| 对照组   | 10.03 ± 3.65 | 7.89 ± 2.25* | 6.34 ± 2.01* | 3.96 ± 1.69* |
| $t$ 值 | 0.870        | 4.295        | 3.958        | 2.601        |
| $P$ 值 | 0.386        | 0.000        | 0.000        | 0.010        |

注:与本组治疗前比较,\* $P < 0.05$ 。表4、表5同。

Note: Compared with those before treatment, \* $P < 0.05$ , as well as Tab.4 and Tab.5.

表4 两组患者炎症因子水平比较( $\bar{X} \pm s$ ,  $n = 51$ )

Tab.4 Comparison of inflammatory factors levels between the two groups( $\bar{X} \pm s$ ,  $n = 51$ )

| 组别    | CRP(mg/L)    |               | IL-1 $\beta$ (ng/L) |               | IL-8(ng/L)     |               |
|-------|--------------|---------------|---------------------|---------------|----------------|---------------|
|       | 治疗前          | 治疗后           | 治疗前                 | 治疗后           | 治疗前            | 治疗后           |
| 观察组   | 24.37 ± 4.28 | 10.23 ± 3.01* | 78.12 ± 7.27        | 34.11 ± 4.78* | 123.23 ± 11.09 | 57.38 ± 6.23* |
| 对照组   | 24.93 ± 4.31 | 13.11 ± 3.16* | 79.01 ± 7.83        | 36.97 ± 4.71* | 121.89 ± 11.26 | 61.68 ± 6.37* |
| $t$ 值 | 0.658        | 4.713         | 0.595               | 3.044         | 0.606          | 3.446         |
| $P$ 值 | 0.512        | 0.000         | 0.553               | 0.003         | 0.546          | 0.001         |

表 5 两组患者 T 淋巴细胞亚群水平比较 ( $\bar{X} \pm s, n = 51$ )

Tab. 5 Comparison of T lymphocyte subsets levels between the two groups ( $\bar{X} \pm s, n = 51$ )

| 组别  | CD <sub>3</sub> <sup>+</sup> (%) |               | CD <sub>4</sub> <sup>+</sup> (%) |               | CD <sub>8</sub> <sup>+</sup> (%) |               | CD <sub>4</sub> <sup>+</sup> /CD <sub>8</sub> <sup>+</sup> |              |
|-----|----------------------------------|---------------|----------------------------------|---------------|----------------------------------|---------------|------------------------------------------------------------|--------------|
|     | 治疗前                              | 治疗后           | 治疗前                              | 治疗后           | 治疗前                              | 治疗后           | 治疗前                                                        | 治疗后          |
| 观察组 | 46.27 ± 5.11                     | 52.87 ± 6.02* | 44.33 ± 4.12                     | 53.39 ± 5.71* | 31.54 ± 4.62                     | 27.11 ± 3.12* | 1.42 ± 0.26                                                | 1.92 ± 0.23* |
| 对照组 | 45.60 ± 5.03                     | 48.03 ± 5.82* | 43.90 ± 4.21                     | 50.08 ± 5.32* | 32.01 ± 4.65                     | 29.32 ± 3.87* | 1.36 ± 0.25                                                | 1.76 ± 0.19* |
| t 值 | 0.667                            | 4.128         | 0.521                            | 3.029         | 0.512                            | 3.175         | 1.188                                                      | 3.830        |
| P 值 | 0.506                            | 0.000         | 0.603                            | 0.003         | 0.610                            | 0.002         | 0.238                                                      | 0.000        |

表 6 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), n = 51]

Tab. 6 Comparison of incidence of adverse reactions between the two groups[case(%), n = 51]

| 组别               | 恶心呕吐    | 腹泻      | 头晕      | 皮疹      | 合计       |
|------------------|---------|---------|---------|---------|----------|
| 观察组              | 3(5.88) | 2(3.92) | 2(3.92) | 2(3.92) | 9(17.65) |
| 对照组              | 2(3.92) | 2(3.92) | 1(1.96) | 1(1.96) | 6(11.76) |
| χ <sup>2</sup> 值 |         |         |         |         | 0.703    |
| P 值              |         |         |         |         | 0.402    |

用,当肠道菌群紊乱时,肠道内食物残渣在肠道有害细菌作用下异常发酵,产生有害物质,损伤肠腔及黏膜,使患者出现腹痛、腹泻、便血等症状,导致溃疡性结肠炎发生或病情加重<sup>[9]</sup>,可通过调节肠道菌群及改善肠道微环境治疗。

本研究中,观察组患者的临床疗效显著优于对照组。双歧杆菌三联活菌进入机体后可产生乳酸、乙酸,降低肠道病灶处的 pH,抑制有害细菌的繁殖,并增加肠道益生菌比例,调整肠道菌群比例,调整机体肠道菌群的正常平衡态<sup>[10-11]</sup>。同时,双歧杆菌三联活菌还可与厌氧菌结合,并在肠黏膜表面形成生物屏障,阻止致病菌侵袭,从而缓解结肠炎症状<sup>[12]</sup>。美沙拉嗪可抑制引起炎症的前列腺素的合成和炎性介质白三烯的形成,从而抑制肠黏膜炎症<sup>[13-14]</sup>。观察组治疗后的各 T 淋巴细胞亚群水平均显著改善,表明双歧杆菌三联活菌能增强免疫功能,从而在患者的肠道建立有效屏障<sup>[15-16]</sup>。双歧杆菌三联活菌可促进肠道溃疡组织局部的肉芽生长和血管重塑,加速溃疡面的快速愈合,改善机体的 Fib 水平。溃疡性结肠炎的发生、发展过程是一个炎性反应过程。治疗后,CRP,IL-1β,IL-8 水平显著降低,这是因为双歧杆菌三联活菌可提高益生菌含量,改善肠道的屏障功能和免疫功能,从而减轻炎性反应。两组药品不良反应发生率相当,提示加用双歧杆菌三联活菌不会明显增加不良反应。

综上所述,双歧杆菌三联活菌联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎,能改善患者的免疫功能水平和血清 Fib 水平,减轻机体的炎性反应状态。

#### 参考文献

[1] ARDIZZONE S, PORRO GB. Comparative tolerability of therapies for ulcerative colitis[J]. Drug Safety, 2018, 28(12): 382-387.

[2] HAQUE M, FLORIN T. Progression of ulcerative colitis to collagenous colitis: chance, evolution or association[J]. Inflammatory Bowel Diseases, 2018, 27(11): 290-295.

[3] 何琼, 李建栋. 炎症性肠病流行病学研究进展[J]. 实用医学杂志, 2019, 35(18): 2962-2966.

[4] BERENDS SE, STRIK AS, LWENBERG M, et al. Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Considerations in the Treatment of Ulcerative Colitis[J]. Clinical Pharmacokinetics, 2018, 37(12): 288-293.

[5] 李小平. 美沙拉嗪联合双歧三联活菌治疗重度溃疡性结肠炎的疗效评价[J]. 中国药业, 2013, 22(9): 13-14.

[6] 崔畅婉, 孙峥嵘. 溃疡性结肠炎发病机制研究进展[J]. 现代免疫学, 2019, 39(1): 77-81.

[7] 陈治水, 危北海, 张万岱, 等. 溃疡性结肠炎中西医结合诊疗指南(草案)[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2017, 19(1): 61-65.

[8] 张声生, 沈洪, 郑凯, 等. 溃疡性结肠炎中医诊疗专家共识意见(2017)[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(8): 3585-3589.

[9] TIAN LL, LI Y, ZHANG J, et al. IL-9 promotes the pathogenesis of ulcerative colitis through STAT3/SOCS3 signaling[J]. Bioscience Reports, 2018, 27(12): 292-298.

[10] 张孟爽, 杜艳. 基于 NF-κB 信号通路的益生菌治疗溃疡性结肠炎的研究进展[J]. 中国微生态学杂志, 2019, 31(1): 104-107.

[11] 蒋圣君, 毛伯能. 美沙拉嗪、双歧杆菌三联活菌联合复方谷氨酰胺治疗活动期轻中度溃疡性结肠炎的研究[J]. 河北医药, 2018, 40(23): 21-25.

[12] 杜小东, 罗利飞. 溃疡性结肠炎患者肠道菌群和肠黏膜屏障的变化及益生菌的干预作用[J]. 中国微生态学杂志, 2019, 31(2): 75-78.

[13] 何志国, 张建生, 王伟伟, 等. 美沙拉嗪联合康复新液治疗溃疡性结肠炎的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 27(22): 282-283.

[14] 赵崧, 王晓晓, 张露, 等. 清肠化湿方联合美沙拉嗪对溃疡性结肠炎患者粪便钙卫蛋白的影响[J]. 河北医学, 2018, 24(3): 445-448.

[15] 王大秀, 韩继武. 血小板、纤维蛋白原、D-二聚体与溃疡性结肠炎相关性的研究[J]. 胃肠病学, 2018, 23(8): 486-488.

[16] 李辉标, 陈新林, 陈慕媛, 等. 康复新液联合益生菌治疗溃疡性结肠炎 Meta 分析[J]. 辽宁中医杂志, 2018, 45(10): 2037-2041.

(收稿日期: 2020-05-22; 修回日期: 2020-08-11)