

doi:10.3969/j.issn.1003-6350.2015.14.0740

·论著·

## 双歧杆菌联合柳氮磺胺吡啶治疗 对溃疡性结肠炎患者肠道菌群、血清及肠黏膜中细胞因子含量的影响

候 兵

(成都市第一人民医院消化内科,四川 成都 610041)

**【摘要】目的** 分析双歧杆菌联合柳氮磺胺吡啶治疗对溃疡性结肠炎患者肠道菌群、血清及肠黏膜中细胞因子含量的影响。**方法** 选择于2012年10月至2014年10月间在本院接受住院治疗的溃疡性结肠炎患者82例作为研究对象,按照随机数表法将所有入组患者分为接受柳氮磺胺吡啶治疗的对照组和接受双歧杆菌联合柳氮磺胺吡啶治疗的观察组,每组各41例。比较两组患者的肠道菌群、血清及肠黏膜中细胞因子含量的差异。**结果** (1)观察组患者接受治疗后的肠球菌、乳酸菌及双歧杆菌数量均明显高于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );(2)观察组患者接受治疗后的血清及肠黏膜中肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素6(IL-6)水平均低于对照组,白细胞介素10(IL-10)水平高于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );(3)观察组患者接受治疗后的血清及肠黏膜超氧化物歧化酶(SOD)水平高于对照组,丙二醛(MDA)水平低于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** 双歧杆菌联合柳氮磺胺吡啶可以有效优化溃疡性结肠炎患者的肠道菌群数量,抑制肠道炎症及氧化应激反应,降低疾病活动度。

**【关键词】** 溃疡性结肠炎;双歧杆菌;柳氮磺胺吡啶

**【中图分类号】** R574.62   **【文献标识码】** A   **【文章编号】** 1003—6350(2015)14—2047—03

**Effect of bifidobacterium combined with sulfasalazine on intestinal flora, serum and cytokine levels in intestinal mucosa in patients of ulcerative colitis.** HOU Bing. Department of Gastroenterology, the First People's Hospital of Chengdu, Chengdu 610041, Sichuan, CHINA

**【Abstract】 Objective** To analyze the effect of bifidobacterium combined with sulfasalazine on intestinal flora, serum and cytokine levels in patients of ulcerative colitis. **Methods** Eighty-two patients with ulcerative colitis in our hospital from October 2012 to October 2014 were selected as research objects. According to random number table, the patients were divided into control group ( $n=41$ , treated by sulfasalazine) and observation group ( $n=41$ , treated by bifidobacterium combined with sulfasalazine). The intestinal flora, serum and cytokines levels in intestinal mucosa were compared between the two groups. **Results** (1) In the observation group, the quantities of intestinal bacteria, lactobacillus and bifidobacterium after treatment were significantly larger than those in the control group ( $P<0.05$ ). (2) In the observation group, the levels of tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin-6 (IL-6) in serum and intestinal mucosa after treatment were significantly lower than those in the control group, while interleukin-10 (IL-10) level was significantly higher ( $P<0.05$ ). (3) In the observation group, the superoxide dismutase (SOD) level in serum and intestinal mucosal after treatment was significantly higher than that in the control group, while malondialdehyde (MDA) level was significantly lower ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Bifidobacterium combined with sulfasalazine could effectively optimize the number of intestinal flora in patients with ulcerative colitis, inhibit intestinal inflammation and oxidative stress reaction, and reduce disease activity.

**【Key words】** Ulcerative colitis; Bifidobacterium; Sulfasalazine

溃疡性结肠炎(Ulcerative colitis, UC)为多因素作用下、病因尚不明确的慢性非特异性结肠炎性疾病,临床治疗较为棘手。UC已经严重影响患者正常的生活及工作,且有恶变可能性,需积极治疗<sup>[1]</sup>。柳氮磺吡啶是临床治疗UC的主要药物,其疗效确切但是不良反应也较大。双歧杆菌是人体肠道正常菌群之一,具

有抗感染、促进营养物质吸收、调节免疫功能等综合作用,UC患者存在肠道益生菌与致病菌比例失衡,加入外源性益生菌制剂有望成为改善UC患者病情的途径之一<sup>[2-3]</sup>。本次研究主要分析双歧杆菌联合柳氮磺胺吡啶治疗对溃疡性结肠炎患者肠道菌群、血清及肠黏膜中细胞因子含量的影响,具体报道如下:

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选择于 2012 年 10 月至 2014 年 10 月间在本院接受住院治疗的溃疡性结肠炎患者 82 例作为研究对象,按照随机数表法将所有入组患者分为接受柳氮磺胺吡啶治疗的对照组和接受双歧杆菌联合柳氮磺胺吡啶治疗的观察组,每组各 41 例。观察组患者中男性 23 例,女性 18 例,年龄 32~72 岁,平均(45.28±9.33)岁,病程 3~11 年,平均(6.32±0.75)年;对照组患者中男性 24 例,女性 17 例,年龄 30~71 岁,平均(43.76±8.26)岁,病程 4~10 年,平均(6.53±0.81)年。两组患者的基线资料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 观察组患者接受双歧杆菌联合柳氮磺胺吡啶治疗,柳氮磺胺吡啶肠溶片 1.0 g 口服,4 次/d,双歧杆菌胶囊 0.63 g 口服,3 次/d,均为饭后服用,两药服用时间间隔为 2 h,连续服用 2 个月。对照组患者单纯接受柳氮磺胺吡啶治疗,具体方法及时间同观察组。

### 1.3 观察指标

1.3.1 肠道菌群 患者接受治疗前后,均采集 0.5 g 新鲜大便标本 10 倍连续稀释。滴注法接种于选择培养基上,选择具有代表性的肠球菌、乳酸菌及双歧杆菌作为观察菌群,计算每克粪便湿重内菌群 CFU 的对数值(IgCFU/g)。

### 1.3.2 炎症因子 治疗后抽取患者外周静脉血

5 ml,采用酶联免疫吸附法测定血清肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白介素-6(IL-6)、白介素-10(IL-10)水平。

1.3.3 超氧化物歧化酶及丙二醛 治疗后抽取患者外周静脉血 5 ml,采用亚硝酸盐法检测血清超氧化物歧化酶(SOD)及丙二醛(MDA)水平。

1.4 统计学方法 应用 SPSS18.0 软件对本组数据进行统计学分析,计量资料以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,组间比较采用  $t$  检验,计数资料采用  $\chi^2$  检验,以  $P<0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结 果

2.1 肠道菌群 治疗前两组患者肠道菌群比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),观察组患者接受治疗后的肠球菌、乳酸菌及双歧杆菌数量均明显高于对照组,差异均具有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 1。

表 1 两组患者治疗前后的肠道菌群检测结果比较(IgCFU/g,  $\bar{x}\pm s$ )

组别	治疗前			治疗后		
	肠球菌	乳酸杆菌	双歧杆菌	肠球菌	乳酸杆菌	双歧杆菌
观察组	7.04±0.89	5.87±1.03	6.03±0.96	7.53±1.16	7.25±0.92	7.37±1.18
对照组	6.98±0.87	5.76±0.95	5.99±1.02	6.86±0.95	6.53±0.81	6.59±1.07
$t$ 值	0.385	0.285	0.338	6.291	7.395	6.496
$P$ 值	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05

2.2 炎症因子 观察组患者接受治疗后的血清及肠黏膜中 TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平低于对照组,IL-10 水平高于对照组,差异均具有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 2。

表 2 两组患者治疗后的血清及肠黏膜中炎症因子水平比较(ng/L,  $\bar{x}\pm s$ )

组别	血清			肠黏膜		
	TNF- $\alpha$	IL-6	IL-10	TNF- $\alpha$	IL-6	IL-10
观察组	21.03±2.17	20.18±2.25	69.35±7.25	12.11±2.35	9.16±2.17	26.36±7.75
对照组	26.52±3.05	33.63±6.17	55.62±5.16	18.63±3.28	15.83±6.32	12.29±5.53
$t$ 值	5.483	7.274	7.038	6.204	7.285	8.385
$P$ 值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

2.3 超氧化物歧化酶及丙二醛 观察组患者接受治疗后的血清及肠黏膜 SOD 水平高于对照组,MDA 水平低于对照组,差异均具有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 3。

表 3 两组患者治疗后的血清及肠黏膜中超氧化物歧化酶及丙二醛水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	血清		肠黏膜	
	SOD (U/ml)	MDA (mmol/L)	SOD (U/ml)	MDA (mmol/L)
观察组	1.43±0.18	5.93±0.47	1.07±0.15	3.85±0.29
对照组	1.30±0.16	6.67±0.58	0.76±0.11	5.12±0.43
$t$ 值	5.839	7.193	5.395	7.049
$P$ 值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

## 3 讨 论

溃疡性结肠炎(UC)是一种慢性非特异性结肠炎性疾病,由多因素作用所致,包括自身基因易感性、肠道菌群失衡、自身免疫失衡等。UC 治疗的传统药物包括柳氮磺胺类、类固醇激素、免疫抑制剂,虽然可以取得确切疗效但是长期应用可出现诸多并发症且治疗效果降低<sup>[4]</sup>。益生菌制剂是目前受到广泛关注的 UC 治疗辅助药物,其中以双歧杆菌最为常见。双歧杆菌作为哺乳动物肠道的正常菌群,具有调节免疫功能、抗感染、促进营养物质消化等正常作用。有学者发现远端回肠和结肠的细菌高密度区域恰好是 UC 患者炎症高发部位,提示体内菌群紊乱可能是导致

UC 发病的原因之一,也表明调节机体正常菌群平衡可能成为治疗 UC 的有效手段<sup>[5-6]</sup>。

UC 患者肠道内环境紊乱,益生菌与致病菌比例失衡,嗜酸乳杆菌及双歧杆菌等有益菌群比例降低,肠黏膜屏障功能低下,进一步加重 UC 病情及治疗难度<sup>[7]</sup>。相关研究显示双歧杆菌应用可以缓解患者肠道症状,减轻肠黏膜的损害,此次研究亦在柳氮磺吡啶之外加用双歧杆菌以观察患者的肠道变化<sup>[8]</sup>。上述研究对两组患者的肠道菌群情况进行分析,结果显示观察组患者接受治疗后的肠球菌、乳酸菌及双歧杆菌数量均明显高于对照组患者,提示双歧杆菌使用后有助于纠正肠道益生菌与致病菌的比例,进一步抑制致病菌繁殖,促使患者肠道恢复菌群正常动态平衡<sup>[9]</sup>。

Danese 等<sup>[10]</sup>的研究发现小鼠 UC 早期应用双歧杆菌,可以降低炎症细胞因子 TNF- $\alpha$  的表达;Baert 等<sup>[11]</sup>在研究 UC 患者的肠道炎症水平时发现,益生菌比例的增高有助于降低肠道炎症活动度。益生菌对 UC 患者的治疗价值不仅体现于肠道菌群状态的平衡调节,还可以影响患者的肠道黏膜通透性进而改变机体炎症水平。本研究对两组患者的治疗后血清及肠黏膜炎症因子水平进行检测,结果显示:观察组患者接受治疗后的血清及肠黏膜中 TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平低于对照组,IL-10 水平高于对照组患者。TNF- $\alpha$ 、IL-6 为促炎因子,IL-10 为抗炎细胞因子,炎性细胞浸润可以进一步损伤黏膜、加重 UC 病情,上述结果提示双歧杆菌对炎症反应生物学上下游均有明显的抑制作用,可以减轻肠道及全身炎症反应<sup>[12]</sup>。

氧化/抗氧化平衡也是 UC 病情进展及复发的关键因素,在 UC 患者结肠黏膜中氧化应激水平大幅提高,抗氧化物质的水平相应降低,氧化/抗氧化平衡被打破<sup>[13]</sup>。已经有研究显示嗜酸乳杆菌胞壁粗提物可以有效阻止 UC 小鼠结肠缩短,恢复黏膜腺体及绒毛排列,可见益生菌制剂在 UC 致病的生物学机制方面发挥了重要作用。上述研究对患者的机体氧化/抗氧化水平进行分析,结果显示观察组患者接受治疗后的血清及肠黏膜 SOD 水平高于对照组、MDA 水平低于对照组患者。SOD 为典型的抗氧化物质,可以消除新陈代谢过程中产生的有害物质,是体内氧自由基的头号杀手;MDA 是自由基作用于脂质发生过氧化反应的终产物,且具有细胞毒性<sup>[14]</sup>。上述结果提示联合用药对 UC 患者的氧化应激水平具有更强的抑制效果。

综上所述,双歧杆菌联合柳氮磺胺吡啶可以有效优化溃疡性结肠炎患者的肠道菌群数量,抑制

肠道炎症及氧化应激反应,值得在日后的临床实践中推广应用。

## 参 考 文 献

- [1] Dylag K, Hubalewska-Mazgaj M, Surmiak M, et al. Probiotics in the mechanism of protection against gut inflammation and therapy of gastrointestinal disorders [J]. Current Pharmaceutical Design, 2014, 20(7): 1149-1155.
- [2] 郭晓鹤, 张彩凤. 双歧杆菌四联活菌片联合芪倍合剂对溃疡性结肠炎患者 T 细胞亚群及 Fas/FasL 系统表达的调节[J]. 重庆医学, 2014, 43(14): 1684-1686.
- [3] Groeger D, O'Mahony L, Murphy EF, et al. *Bifidobacterium infantis* 35624 modulates host inflammatory processes beyond the gut [J]. Gut Microbes, 2013, 4(4): 325-339.
- [4] Veiga P, Gallini CA, Beal C, et al. *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* fermented milk product reduces inflammation by altering a niche for colitogenic microbes [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2010, 107(42): 18132-18137.
- [5] 施嫣红, 刘恒铭, 黄志刚. 柳氮磺吡啶联合双歧杆菌三联活菌胶囊治疗溃疡性结肠炎的疗效[J]. 中国新药与临床杂志, 2010, 29(10): 783-785.
- [6] 姚惠, 郑培奋, 李希诗. 益气愈溃疡汤对溃疡性结肠 IL-33、IL-10 及肠道菌群紊乱的纠正作用[J]. 中华中医药学刊, 2013, 31(6): 1264-1266.
- [7] Arima K, Watanabe M, Iwatsuki M, et al. Volvulus of an ileal pouch-rectal anastomosis after subtotal colectomy for ulcerative colitis: report of a case [J]. Surgery Today, 2014, 44(12): 2382-2384.
- [8] Mennigen R, Sewald W, Senninger N, et al. Morbidity of loop ileostomy closure after restorative proctocolectomy for ulcerative colitis and familial adenomatous polyposis: a systematic review [J]. Journal of Gastrointestinal Surgery, 2014, 18(12): 2192-2200.
- [9] 郑晓者. 益生菌治疗溃疡性结肠炎的研究现状[J]. 微生物学免疫学进展, 2014, 42(1): 72-74.
- [10] Danese S, Hoffman C, Vel S, et al. Anaemia from a patient perspective in inflammatory bowel disease: results from the European Federation of Crohn's and Ulcerative Colitis Association's online survey [J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2014, 26(12): 1385-1391.
- [11] Baert F, Vande Casteele N, Tops S, et al. Prior response to infliximab and early serum drug concentrations predict effects of adalimumab in ulcerative colitis [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2014, 40(11-12): 1324-1332.
- [12] Siddique I, Alazmi W, Al-Ali J, et al. Demography and clinical course of ulcerative colitis in Arabs: a study based on the Montreal classification [J]. Scand J Gastroenterol, 2014, 49(12): 1432-1440.
- [13] 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, 2014, 13(3): 223-225.
- [14] Bjerrum JT, Nielsen OH, Riis LB, et al. Transcriptional analysis of left-sided colitis, pancolitis, and ulcerative colitis-associated dysplasia [J]. Inflamm Bowel Dis, 2014, 20(12): 2340-2352.

(收稿日期:2014-11-11)