

### 柳氮磺胺吡啶联合益生菌治疗溃疡性结肠炎疗效观察

陈良火, 陈美丽, 吴福杉, 王见文, 谢娜娜  
(安溪医院消化内科, 福建 安溪 362400)

**【摘要】** 目的 观察柳氮磺胺吡啶联合益生菌治疗溃疡性结肠炎的临床疗效。方法 52 例溃疡性结肠炎患者随机分为两组, 每组 26 例, 对照组予柳氮磺胺吡啶 1.0 g/次, 4 次/d, 观察组联合益生菌 500 mg/次, 3 次/d, 疗程 8 周。比较两组患者临床疗效及治疗前后疾病活动指数(DAI)、血清白细胞介素-6 (IL-6)、白细胞介素-8 (IL-8) 及肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 水平的变化。结果 治疗后, 观察组治疗总有效率为 96.15%, 明显高于对照组的 76.92%, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 两组患者 DAI 评分均较治疗前显著下降, 且观察组明显低于对照组, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ); 两组患者血清 IL-6、IL-8 及 TNF- $\alpha$  水平均较治疗前显著下降, 且观察组上述指标水平明显低于对照组, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 柳氮磺胺吡啶联合益生菌治疗轻、中度溃疡性结肠炎疗效明显优于单独使用柳氮磺胺吡啶, 可进一步抑制患者炎症反应、改善临床症状。

**【关键词】** 溃疡性结肠炎; 柳氮磺胺吡啶; 益生菌; 炎症反应

**【中图分类号】** R574.62 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2015)07-0970-03

**Clinical efficacy of probiotics combined with sulfasalazine in the treatment of ulcerative colitis.** CHEN Liang-huo, CHEN Mei-li, WU Fu-shan, WANG Jian-wen, XIE Na-na. Department of Gastroenterology, Anxi County Hospital, Anxi 362400, Fujian, CHINA

**【Abstract】 Objective** To evaluate the clinical efficacy of probiotics combined with sulfasalazine in the treatment of ulcerative colitis. **Methods** Fifty-two patients with ulcerative colitis were randomly divided into two groups, with 26 patients in each group. The control group was treated with sulfasalazine 1.0 g/times, 4 times/d, and the observation group was treated with sulfasalazine combined with probiotics 500 mg/times, 3 times/d, eight weeks as a course. The clinical efficacy in the two groups, disease activity index (DAI), serum IL-6, IL-8 and TNF- $\alpha$  level changes were compared. **Results** After treatment, the total effective rate in the observation group was 96.15%, which was significantly higher than 76.92% in the control group ( $P < 0.05$ ). The DAI score in the two groups were both significantly decreased compared with those before treatment, and the score was significantly lower in the observation group than the control group ( $P < 0.05$ ). The serum IL-6, IL-8 and TNF- $\alpha$  levels in two groups were significantly decreased, which was significantly lower in the observation group than the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Probiotics combined with sulfasalazine in the treatment of ulcerative colitis is better than sulfasalazine alone, and it can further suppress the inflammatory response, improve clinical symptoms.

**【Key words】** Ulcerative colitis; Sulfasalazine; Probiotics; Inflammation

通讯作者: 陈良火。E-mail: 156208150@qq.com

\*\*\*\*\*

[7] 王晓艳, 伊 瑶, 陈斯勇, 等. 丙型肝炎病毒的病毒学检测方法[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2011, 25(2): 158-161.

[8] 董 莹, 刘 伟. 不同糖代谢状态下大鼠肝 X 受体的表达及其对肝糖代谢的影响[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2011, 27(2): 148-151.

[9] 沈 峰, 丁晓东, 范建高, 等. 美国非酒精性脂肪性肝病诊疗指南简介[J]. 中华肝脏病杂志, 2012, 20(6): 430-431.

[10] Ben Slama Trabelsi A, Ksiai M, Souguir A, et al. Hepatic steatosis in chronic hepatitis B: Prevalence, risk factors, and impact on fibrosis and therapeutic response [J]. Tunis Med, 2013, 91(7): 431-434.

[11] 李郑红, 段晓燕, 陈源文, 等. 甘丙肽在高脂饮食诱导脂肪性肝病大鼠循环中动态变化[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2012, 21(5): 458-461.

[12] 王健生, 徐惠明, 陈小芳, 等. 丙氨酸氨基转移酶升高的老年人的临床特征与超声诊断脂肪肝的相关性[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2012, 21(12): 1132-1134.

[13] 孙洪清, 黄 琴, 沈 芳, 等. 不同方案治疗丙型肝炎合并艾滋病时的代谢指标对照观察[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2013, 29(4): 311-313.

[14] 凌 伟, 温少芳, 高 萍, 等. 慢性丙型肝炎合并脂肪肝患者血清网膜素水平与其病毒及代谢因素的相关分析[J/C/D]. 中华临床医师杂志(电子版), 2011, 5(16): 4632-4635.

[15] Himoto T, Tani J, Miyoshi H, et al. Investigation of the factors associated with circulating soluble CD<sub>30</sub> levels in patients with HCV-related chronic liver disease [J]. Diabetol Metab Syndr, 2013, 5(1): 51-56.

(收稿日期: 2014-09-09)

溃疡性结肠炎(Ulcerative colitis, UC)属于炎症性肠病中的一种,病变主要局限于大肠黏膜和黏膜下层。临床上常表现为轻中度腹痛、腹泻、黏液脓血便、里急后重及不同程度的全身症状,并反复发作、迁延不愈<sup>[1]</sup>。目前柳氮磺吡啶(SASP)仍是治疗轻、中度 UC 的重要药物。近年来人们逐渐认识到肠腔内环境尤其是肠内菌群的变化可能成为刺激肠上皮细胞的抗原,进而对免疫系统造成影响,参与肠道炎症的发生与发展,并且越来越多的动物实验和临床研究也发现益生菌在治疗 UC 的过程中具有重要作用<sup>[2]</sup>。因此,本研究旨在探讨柳氮磺吡啶联合益生菌治疗溃疡性结肠炎的临床疗效。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2012 年 1 月至 2014 年 1 月我院消化内科收治的溃疡性结肠炎患者 52 例,包括男性 29 例,女性 23 例,年龄 23~49 岁,平均(35.8±11.2)岁,病程 0.7~4.9 年,平均(3.1±0.7)年。所有患者均经结合临床症状、体征,以及实验室、内镜和相关活组织病理学检查,符合溃疡性结肠炎的诊断标准<sup>[3]</sup>,且均为初发轻中度、活动期患者,其中轻度 28 例,中度 24 例。排除既往肠道手术史患者和合并出血性疾病或严重肝、肾功能障碍性疾病患者及经便培养有厌氧菌感染的结肠炎,对柳氮磺吡啶过敏的患者。将上述患者随机分为观察组与对照组,每组 26 例,两组患者性别、年龄、病程、病情程度等一般资料方面比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性,见表 1。

表 1 两组患者的一般资料比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	性别(男/女)	年龄(岁)	病程(年)	病情程度(轻度/中度)
观察组( $n=26$ )	15/11	34.9±12.1	3.4±1.1	13/13
对照组( $n=26$ )	14/12	35.4±11.4	3.0±0.9	15/11

1.2 治疗方法 对照组给予柳氮磺吡啶肠溶片(维柳芬,上海三维制药有限公司),剂量为 1.0 g/次,每日 4 次;观察组在次基础上联用益生菌(美常安,北京韩美药品有限公司,主要成分:枯草杆菌及粪肠球菌二联活菌制剂),剂量为 500 mg/次,3 次/d。4 周为一个疗程,两个疗程后进行疗效评价。

1.3 观察指标与评价方法 ①疾病活动指数:治疗过程观察记录大便次数、性状、便血量、黏液脓血便消失时间、腹痛程度,治疗前后行电子结肠镜检查,疾病活动指数(DAI)按改良 Willams 标准计算<sup>[4]</sup>。②疗效判断:根据中华医学会消化病学分会炎症性肠病协作组对我国炎症性肠病诊断治疗规范共识意见进行判断:完全缓解指治疗后患者临床症状完全消失,结肠镜检查黏膜大致正常;有效指治疗后临床症状基

本消失,结肠镜检查黏膜有轻度炎症或者有假息肉形成;未达到上述标准者为无效指。③血清炎症因子水平:治疗前后分别抽取清晨空腹抽静脉血 5 ml,采用夹心酶联免疫吸附法测定血清白介素(IL-6)、白介素(IL-8)及肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )水平,检测步骤严格按试剂盒说明书进行。

1.4 统计学方法 应用 SPSS13.0 统计软件进行数据分析,计量资料以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,均数的比较采用  $t$  检验,率的比较采用  $\chi^2$  检验,均以  $P<0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组患者的临床疗效比较 观察组治疗后完全缓解 4 例(15.38%),有效 21 例(80.77%),无效 1 例(3.85%),总有效率为 96.15%。对照组完全缓解 2 例(7.69%),有效 18 例(69.23%),无效 6 例(23.08%),总有效率为 76.92%。观察组治疗总有效率明显高于对照组,差异有统计学意义( $\chi^2=4.18, P<0.05$ )。

2.2 两组患者治疗前后 DAI 比较 两组患者治疗前 DAI 评分比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),治疗后两组患者 DAI 评分均较治疗前显著下降,且观察组明显低于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 2。

表 2 两组患者治疗前后 DAI 比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	治疗前	治疗后
观察组( $n=26$ )	9.07±2.48	3.48±1.21 <sup>a</sup>
对照组( $n=26$ )	9.15±2.51	5.72±1.36 <sup>a</sup>
$t$ 值	0.12	6.27
$P$ 值	0.91	0.00

注:与本组治疗前比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ 。

2.3 两组患者治疗前后的血清炎症因子水平比较 两组患者治疗前血清 IL-6、IL-8 及 TNF- $\alpha$  水平比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ );经治疗后两组患者血清 IL-6、IL-8 及 TNF- $\alpha$  水平均较治疗前显著下降,且观察组上述指标水平明显低于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 3。

表 3 患者治疗前后血清的 IL-6、IL-8 及 TNF- $\alpha$  水平比较( $\bar{x}\pm s, \text{ng/L}$ )

组别		IL-6	IL-8	TNF- $\alpha$
观察组( $n=26$ )	治疗前	174.5±32.5	294.7±43.6	161.8±39.5
	治疗后	99.4±25.1 <sup>a</sup>	150.8±34.6 <sup>a</sup>	79.6±21.3 <sup>a</sup>
$t$ 值		9.42	13.03	9.11
$P$ 值		0.00	0.00	0.00
对照组( $n=26$ )	治疗前	173.4±34.3	292.7±45.7	160.9±38.4
	治疗后	120.2±27.6	187.8±37.9	98.6±20.5
$t$ 值		6.16	8.89	7.22
$P$ 值		0.00	0.00	0.00

注:与对照组治疗后比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ 。

### 3 讨论

溃疡性结肠炎一般多缓慢起病,常表现为发作与缓解交替,临床表现与病变范围、病型及病期等均具有相关性。本病发病机制目前尚未完全阐明,一般认为遗传及环境因素、感染、免疫调节紊乱、肠道菌群紊乱等诸多因素均参与 UC 的发病过程<sup>[9]</sup>,其中免疫学机制尤其是细胞因子的作用受到越来越多的关注。细胞因子是具有活性的多肽类或糖蛋白类物质,由免疫细胞所分泌,通过结合靶细胞上特异性受体而起到调节免疫、介导炎症或参与组织修复的等作用。UC 的发病与促炎细胞因子与抗炎细胞因子失衡有关<sup>[9]</sup>。TNF- $\alpha$ 具有广泛的生物学活性,主要由脂多糖激活的单核巨噬细胞产生,不仅具有抗肿瘤作用,且参与机体代谢、免疫反应及炎症反应的调节介导,是公认的介导 UC 的细胞因子;IL-6 是一种促炎性细胞因子,一系列研究发现血清 IL-6 浓度在溃疡性结肠炎患者明显升高,且与病变范围和病变严重程度具有正相关;IL-8 是中性粒细胞强有力的趋化与活化因子,可直接介导炎症反应过程。并且 TNF- $\alpha$ 能通过诱导巨噬细胞、单核细胞和血管内皮细胞产生并释放 IL-6、IL-8,进一步趋化中性粒细胞,导致组织细胞浸润,加重肠黏膜炎性损伤及局部组织病理损害<sup>[7-8]</sup>。

柳氮磺吡啶(SASP)是治疗溃疡性结肠炎的经典药物,口服吸收后可被分解出活性成分 5-氨基水杨酸(5-ASA),通过抑制结肠黏膜白三烯的释放,清除活性氧等损伤因子而发挥抗炎作用,同时还有抑制白细胞粘附、抑制细胞因子合成等功能。因其价格低廉,目前仍是我国 UC 治疗的重要药物。近年来愈来愈多的研究认为肠道菌群紊乱可通过激发免疫损伤而参与 UC 的发病<sup>[9]</sup>。益生菌可在肠道黏膜表面粘附并定植,通过调整肠道内各菌群之间的动态平衡而发挥治疗 UC 的疗效。Zocco 等<sup>[10]</sup>对 187 例缓解期 UC 患者随机接受美沙拉秦、乳杆菌 GG 或两者联合治疗,结果表明乳杆菌 GG 控制 UC 复发的作用与美沙拉秦相当,但可延长复发时间。益生菌可减少 TNF- $\alpha$ 、IL-8 等促炎因子的产生,调整肠道菌群的平衡<sup>[11]</sup>。本研究观察组 UC 患者在 SASP 治疗的基础上联合应用美常安,即枯草杆菌和粪肠球菌 2 种活菌制剂,其中枯草杆菌在肠道内生长繁殖将大量氧气消

耗,降低肠道内氧浓度,可促进乳杆菌、双歧杆菌等厌氧益生菌的生长繁殖,不利于致病性微生物(肠道内需氧)的生长,从而减少肠道内内毒素的产生。粪肠球菌是耐胆盐的,可提高枯草杆菌在肠道的存活率。研究结果表明,观察组治疗总有效率为 96.15%,明显高于对照组的 76.92%( $P<0.05$ );治疗后,两组患者 DAI 评分均较治疗前显著下降,且观察组明显低于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );两组患者血清 IL-6、IL-8 及 TNF- $\alpha$ 水平均较治疗前显著下降,且观察组上述指标水平明显低于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。

综上所述,柳氮磺吡啶联合益生菌治疗轻、中度溃疡性结肠炎疗效明显优于单独使用柳氮磺吡啶,可进一步抑制患者炎症反应、改善临床症状。

### 参考文献

- [1] 杨凤江,钟敦璟,俞 杨,等. 溃疡性结肠炎患者血清 P 物质、血管活性肠肽及内皮素检测结果分析[J]. 海南医学, 2013, 24(13): 1954-1955.
- [2] 何建桥,王承党. 益生菌在溃疡性结肠炎维持缓解中的作用[J]. 国际消化病杂志, 2014, 34(1): 6-8, 14.
- [3] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病协作组. 对我国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见[J]. 胃肠病学, 2007, 12(8): 488-495.
- [4] 谢 艳,魏 兵,欧阳钦. 疾病活动指数在炎症性肠病诊治中的应用[J]. 中华消化杂志, 2001, 21(9): 559-560.
- [5] 赵纯成,周钢,李远洪,等. 溃疡性结肠炎缓解期患者 5-氨基水杨酸维持治疗复发的相关因素分析[J]. 中华全科医学, 2013, 11(3): 417-418.
- [6] 龙 惠,蒋 芳,严 莉,等. 溃疡性结肠炎相关基因及细胞因子的研究进展[J]. 中国医药科学, 2012, 2(9): 60-63.
- [7] 陈强妹. 美沙拉嗪缓释颗粒对溃疡性结肠炎患者血清 IL-6、TNF- $\alpha$ 影响机制的研究[J]. 中国现代医生, 2011, 49(36): 34-35.
- [8] 郝丽君,唐文君,郑荣娟. 谷胺酰胺颗粒灌肠对溃疡性结肠炎患者 IFN- $\gamma$ 、IL-4、IL-8 的影响及疗效观察[J]. 中华医院感染学杂志, 2011, 21(22): 4742-4744.
- [9] 丽 波. 肠道菌群与溃疡性结肠炎[J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(12): 2665-2667.
- [10] Zocco MA, dal Verme LZ, Cremonini F, et al. Efficacy of Lactobacillus GG in maintaining remission of ulcerative colitis [J]. Aliment Pediatr Res, 2006, 60(2): 221-224.
- [11] 宋丰前,邓天好. 美沙拉嗪颗粒联合培菲康胶囊治疗溃疡性结肠炎的临床观察[J]. 中国实用医药, 2008, 3(6): 65-67.

(收稿日期:2014-09-26)