

# 双歧三联活菌辅助美沙拉嗪治疗难治性溃疡性结肠炎的临床观察

何惠霞<sup>1\*</sup>, 叶全忠<sup>2</sup>(1.江山市贺村中心卫生院内科,浙江江山 324109;2.衢州市人民医院消化内科,浙江衢州 324000)

中图分类号 R574 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)12-1634-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.12.19

**摘要** 目的:观察双歧三联活菌辅助美沙拉嗪治疗难治性溃疡性结肠炎(RUC)的临床疗效和安全性。方法:78例RUC患者随机均分为对照组和联合组。对照组患者给予美沙拉嗪肠溶片1g,餐前口服,每日3次;联合组患者在对照组治疗的基础上给予双歧三联活菌胶囊420mg,餐前口服,每日3次。两组患者疗程均为8周。观察两组患者的临床疗效、治疗前后各临床症状评分、疾病活动指数(DAI)、C反应蛋白(CRP)水平,记录复发情况及不良反应发生情况。结果:联合组患者总有效率显著高于对照组,复发率显著低于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗后两组患者各临床症状评分、DAI、CRP水平均显著低于同组治疗前,且联合组低于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。联合组患者不良反应发生率显著低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。结论:双歧三联活菌辅助美沙拉嗪治疗RUC的疗效显著,可降低患者复发率,且安全性更好。

**关键词** 双歧三联活菌;美沙拉嗪;难治性溃疡性结肠炎;疗效;安全性

## Clinical Observation of Bifid-triple Viable Combined with Mesalazine in the Treatment of Refractory Ulcerative Colitis

HE Hui-xia<sup>1</sup>, YE Quan-zhong<sup>2</sup>(1.Dept. of Internal Medicine, He Village Health Center of Jiangshan City, Zhejiang Jiangshan 324109, China; 2.Dept. of Gastroenterology, Quzhou People's Hospital, Zhejiang Quzhou 324000, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To observe the clinical treatment efficacy and safety of bifid-triple viable combined with mesalazine in the treatment of refractory ulcerative colitis (RUC). METHODS: Totally 78 patients with RUC were randomly divided into control group and combination group. Patients in control group were orally given mesalazine 1 g before a meal, 3 times a day; patients in combination group were orally given bifid-triple viable 420 mg before a meal based on the treatment of control group, 3 times a day. The course of both was 8 weeks. The clinical data was observed, including clinical efficacy, clinical symptoms scores, DAI scores, level of C-reactive protein (CRP). The recurrence and adverse reaction (ADR) occurrence were recorded. RESULTS: After treatment, the total efficiency in combination group was significantly higher than control group, recurrence rate and ADR rate were significantly lower than control group, with significant difference ( $P<0.05$ ). After treatment, the clinical symptoms scores, DAI scores and CRP level in 2 groups were significantly lower than before and combination group was lower than control group ( $P<0.05$ ). The ADR incidence in combination group was significantly lower than control group ( $P<0.05$ ). CONCLUSIONS: Bifid-triple viable combined with mesalazine have obvious efficacy in the treatment of RUC. It can reduce the recurrence rate with better safety.

**KEYWORDS** Bifid-triple viable; Mesalazine; Refractory ulcerative colitis; Efficacy; Safety

- 胶原评估慢性心力衰竭患者预后的价值[J].中国循环杂志,2014,29(4):275.
- [8] 衣欣,胡奉环.红细胞分布宽度对老年慢性心力衰竭患者预后的影响研究[J].中国全科医学,2013,16(16):1859.
- [9] Shantsila E, Wrigley B, Lip GY. Free light chains in patients with acute heart failure secondary to atherosclerotic coronary artery disease[J]. *Am J Cardiol*, 2014, 114(8): 1243.
- [10] 张双伟,洗绍祥.毛冬青在慢性心力衰竭中抗炎作用的临床研究[J].广州中医药大学学报,2012,29(2):120.
- [11] Ricotta JJ 2nd, Upchurch GR Jr, Landis GS, et al. The influence of contralateral occlusion on results of carotid interventions from the society for vascular surgery vascular registry[J]. *J Vasc Surg*, 2014, 60(4):958.
- [12] 程思远,张祖峰,余娟,等.慢性心力衰竭患者实施专病管理的效果研究[J].中国全科医学,2011,14(17):1946.

\* 主治医师。研究方向:消化内科。E-mail: 1051074680@qq.com

(收稿日期:2014-10-10 修回日期:2015-02-27)  
(编辑:陈宏)

我国难治性溃疡性结肠炎(Refractory ulcerative colitis, RUC)患者人数呈明显增高趋势,占炎症性肠病的95%<sup>[1-3]</sup>。目前该病的发病机制尚未明确,据推测可能是由免疫系统、易感基因及环境影响所产生的复杂反应,可激活非特异性炎症细胞,而导致炎症细胞因子增加,最终损伤肠黏膜<sup>[4-5]</sup>。临床治疗RUC以氨基水杨酸类、糖皮质激素类、免疫抑制剂为主,但存在总有效率低、疗程长、不良反应发生率高、价格昂贵、临床依从性较差<sup>[6]</sup>。有报道称,双歧三联活菌辅助治疗RUC具有一定的疗效<sup>[7-8]</sup>。为此,在本研究中笔者观察了双歧三联活菌辅助美沙拉嗪治疗RUC的临床疗效和安全性,以为临床治疗提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

选择江山市贺村中心卫生院2013年4月—2014年6月收治的78例RUC患者,男性45例,女性33例。所有患者均符合RUC的诊断标准<sup>[9]</sup>,并经纤维结肠镜和病理检查确诊为RUC。排除标准:(1)肝、肾功能障碍;(2)自身免疫性疾病;(3)肿瘤;(4)服用过免疫抑制剂;(5)对氨基水杨酸类药物过敏;(6)妊娠期及哺乳期妇女。按随机数字表法将所有患者均分为对照组和联合组。两组患者性别、年龄、病程等基本资料比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性,详见表1。所有患者均签署了知情同意书。

表1 两组患者基本资料比较( $\bar{x}\pm s$ )

Tab 1 Comparison of general information between 2 groups ( $\bar{x}\pm s$ )

项目	对照组	联合组
男性/女性,例	22/17	23/16
年龄,岁	35.8±2.4	36.2±2.2
病程,年	6.5±0.4	6.4±0.5
轻度病变,例	21	20
中度病变,例	18	19
直肠病变,例	10	11
乙状结肠病变,例	18	17
全结肠病变,例	11	11

### 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,规格:0.25 g/片)1 g,餐前口服,每日3次;联合组患者在对照组治疗的基础上给予双歧三联活菌胶囊(上海信宜药厂有限公司,规格:0.21 g/粒)420 mg,餐前口服,每日3次。两组患者疗程均为8周。

### 1.3 观察指标

观察两组患者治疗前后各临床症状评分、疾病活动指数(DAI)、C反应蛋白(CRP)水平,记录复发情况(出现腹痛、腹泻等症状以及血便、黏膜病变)及不良反应发生情况。

### 1.4 疗效判定标准<sup>[10]</sup>

显效:临床症状消失,黏膜、溃疡部位愈合正常,大便检测显阴性;有效:临床症状明显改善,黏膜、溃疡部位伴随轻度炎症,或伴随假息肉形成,大便检测显阴性;无效:未达上述标准。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。

### 1.5 统计学方法

采用SPSS 17.0统计软件对所得数据进行分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 $t$ 检验;计数资料以率表示,采用 $\chi^2$ 检验。

$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者临床疗效及复发率比较

治疗后,联合组患者总有效率显著高于对照组,复发率显著低于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),详见表2。

表2 两组患者临床疗效及复发率比较(例)

Tab 2 Comparison of clinical efficacy and recurrence rate between 2 groups (case)

组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	总有效率, %	复发	复发率, %
对照组	39	10	17	12	69.23	14	35.90
联合组	39	19	18	2	94.87	4	10.26

### 2.2 两组患者治疗前后各临床症状评分比较

治疗前,两组患者各临床症状评分比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后,两组患者各临床症状评分均显著低于同组治疗前,且联合组低于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),详见表3。

表3 两组患者治疗前后各临床症状评分比较( $\bar{x}\pm s$ ,分)

Tab 3 Comparison of clinical symptom scores between 2 groups before and after treatment ( $\bar{x}\pm s$ , score)

组别	<i>n</i>	腹痛		腹泻		黏液血便	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	39	1.86±0.33	1.02±0.18*	2.78±0.45	1.82±0.41*	4.79±0.89	2.68±0.28*
联合组	39	1.87±0.24	0.28±0.11**	2.80±0.50	0.91±0.25**	4.85±0.83	1.88±0.40**

注:与治疗前比较,\* $P<0.05$ ;与对照组比较,\*\* $P<0.05$

Note: vs. before treatment, \* $P<0.05$ ; vs. control group, \*\* $P<0.05$

### 2.3 两组患者治疗前后DAI比较

治疗前,两组患者DAI比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后,两组患者DAI均显著低于同组治疗前,且联合组低于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),详见表4。

表4 两组患者治疗前后DAI比较( $\bar{x}\pm s$ ,分)

Tab 4 Comparison of DAI scores between 2 groups before and after treatment ( $\bar{x}\pm s$ , score)

组别	<i>n</i>	DAI	
		治疗前	治疗后
对照组	39	5.88±1.65	2.10±0.88*
联合组	39	5.90±1.68	1.55±0.51**

注:与治疗前比较,\* $P<0.05$ ;与对照组比较,\*\* $P<0.05$

Note: vs. before treatment, \* $P<0.05$ ; vs. control group, \*\* $P<0.05$

### 2.4 两组患者治疗前后CRP比较

治疗前,两组患者CRP比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后,两组患者CRP均显著低于同组治疗前,且联合组低于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),详见表5。

表5 两组患者治疗前后CRP比较( $\bar{x}\pm s$ ,mg/L)

Tab 5 Comparison of CRP between 2 groups before and after treatment ( $\bar{x}\pm s$ , mg/L)

组别	<i>n</i>	CRP	
		治疗前	治疗后
对照组	39	10.99±5.34	9.20±3.42*
联合组	39	11.04±5.56	5.05±2.79**

注:与治疗前比较,\* $P<0.05$ ;与对照组比较,\*\* $P<0.05$

Note: vs. before treatment, \* $P<0.05$ ; vs. control group, \*\* $P<0.05$

### 2.5 不良反应

联合组患者不良反应发生率显著低于对照组,两组比较

差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 详见表6。

表6 两组患者不良反应比较(例)

Tab 6 Comparison of ADR between 2 groups(case)

组别	n	头痛	恶心	WBC降低	不良反应发生率, %
对照组	39	5	3	5	33.33
联合组	39	2	1	1	10.26

### 3 讨论

RUC常以反复发作、持续发作、难以治愈等特性困扰患者, 该病可发生于各年龄段, 不仅给患者身体带来痛苦, 还严重影响患者的生活质量<sup>[11-12]</sup>。由于其发生阶段及复发期的复杂性, 推测其发病机制可能与遗传、感染、环境、饮食、肠道菌群失衡等密切相关<sup>[13-14]</sup>。对于RUC的治疗, 免疫抑制剂、氨基水杨酸类及糖皮质激素类均存在一定不足和缺陷<sup>[2]</sup>。糖皮质激素类尽管临床有效率较高, 但仅限于中、晚期患者, 且用药期限较短, 长期使用可导致患者不良反应增加<sup>[15]</sup>; 甲氨蝶呤虽可通过抑制T细胞增生降低其毒性, 从而抑制免疫性反应炎症, 但其临床疗效仅在65%左右, 且复发率高达85%以上, 不良反应较为严重, 如骨髓抑制、肝炎、急性胰腺炎等<sup>[15]</sup>; 柳氮磺胺吡啶尽管可通过其有效成分5-氨基水杨酸作用于黏膜病变部位, 而在一定程度上控制患者炎症症状, 但因其含有的磺胺吡啶可导致患者出现严重不良反应, 故限制了其临床应用; 美沙拉嗪尽管不良反应相对磺胺吡啶有所减少, 但因其仍是通过控制患者活动性炎症及调节免疫细胞失衡来治疗RUC, 故治疗后也存在一定的不良反应, 且复发率也较高<sup>[16]</sup>。

近年来随着双歧三联活菌的临床应用, 发现该药可调节患者肠道菌群, 能与致病菌竞争营养物质, 通过合成微生物而改变肠道pH, 抑制致病菌的增生和感染, 与RUC患者肠道菌群失衡有着潜在的“因果关系”<sup>[17]</sup>。其作用机制可能为: 双歧三联活菌通过与致病菌竞争黏膜上皮结合位点而产生拮抗作用, 通过结合黏膜上皮细胞而增强屏障功能及肠道巨噬细胞功能, 来调节免疫能力, 通过产生乳酸、乙酸等降低pH<sup>[18]</sup>。

本研究结果显示, 治疗后联合组患者总有效率显著高于对照组, 复发率显著低于对照组, 差异均有统计学意义。治疗前两组患者各临床症状评分、DAI、CRP比较, 差异均无统计学意义; 治疗后两组患者各临床症状评分、DAI、CRP均显著低于同组治疗前, 且联合组低于对照组, 差异均有统计学意义。联合组患者不良反应发生率显著低于对照组, 差异有统计学意义。

综上所述, 双歧三联活菌辅助美沙拉嗪治疗RUC疗效显著, 可降低患者复发率, 且安全性较好。由于本研究纳入的样本量较小, 此结论有待大样本、多中心研究进一步证实。

### 参考文献

[1] 陈治水, 陈宁. 溃疡性结肠炎中西医结合研究新进展[J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(4): 437.  
[2] 向四国, 仰霞霞, 陆忠红. 难治性溃疡性结肠炎患者临床诊断与治疗研究[J]. 中华损伤与修复杂志: 电子版, 2013, 8(6): 29.  
[3] Fite A, Macfarlane S, Furrer E, et al. Longitudinal analyses of gut mucosal microbiotas in ulcerative colitis in relation to patient age and disease severity and duration[J]. *J Clin Microbiol*, 2013, 51(3): 849.

[4] 吴开春, 郭长存. 炎症性肠病遗传学研究策略及进展[J]. 中华消化杂志, 2011, 31(3): 182.  
[5] 李景南. 溃疡性结肠炎癌变机制的研究进展: 从炎症到肿瘤[J]. 中华消化杂志, 2011, 31(3): 183.  
[6] 邵岩, 丁怀莹, 韩向莉, 等. 溃疡性结肠炎治疗进展[J]. 医学理论与实践, 2014, 27(9): 1 146.  
[7] Liu Z, Zhang P, Ma Y, et al. Lactobacillus plantarum prevents the development of colitis in IL-10-deficient mouse by reducing the intestinal permeability[J]. *Mol Biol Rep*, 2011, 38(2): 1 354.  
[8] Liu ZH, Ma YL, Shen TY, et al. Identification of DCS-IGN as the receptor during the interaction of lactobacillus plantarum CGMCC 1258 and dendritic cells[J]. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, 2011, 27(3): 604.  
[9] 焦杰. 美沙拉嗪与培菲康治疗溃疡性结肠炎的临床效果观察[J]. 中国实用医药, 2014, 9(8): 185.  
[10] Akbulut S, Altiparmak E, Topal F, et al. Increased levels of homocysteine in patients with ulcerative colitis[J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(19): 2 412.  
[11] Husain N, Tokoro K, Popov JM, et al. Neopterin concentration as an index of disease activity in Crohn's disease and ulcerative colitis[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2013, 47(3): 247.  
[12] Bennebroek Evertsz F, Nieuwerkerk PT, Stokkers PC, et al. The patient simple clinical colitis activity index (P-SCCAI) can detect ulcerative colitis (UC) disease activity in remission: a comparison of the P-SCCAI with clinician-based SCCAI and biological markers[J]. *J Crohns Colitis*, 2013, 7(11): 891.  
[13] Gomollón F, García-López S, Sicilia B, et al. Therapeutic guidelines on ulcerative colitis: a GRADE methodology based effort of GETECCU[J]. *Gastroenterol Hepatol*, 2013, 36(2): 105.  
[14] Bessissow T, Bisschops R. Advanced endoscopic imaging for dysplasia surveillance in ulcerative colitis[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2013, 7(1): 57.  
[15] 樊慧丽, 陈玉梅. 溃疡性结肠炎的发病机制和治疗进展[J]. 中国全科医学, 2012, 15(1B): 228.  
[16] 李秀梅, 何晨旺, 胡宾. 美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎的临床疗效[J]. 中国医药指南, 2009, 7(12): 83.  
[17] 刘闻莺, 丘洪, 李英梅, 等. 益生菌联合美沙拉嗪治疗轻中度溃疡性结肠炎的临床疗效[J]. 中国临床医学, 2013, 20(2): 150.  
[18] Sang LX, Chang B, Zhang WL, et al. Remission induction and maintenance effect of probiotics on ulcerative colitis: a meta-analysis[J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(15): 1 908.

(收稿日期: 2014-09-15 修回日期: 2015-02-27)  
(编辑: 陈宏)