

微生态制剂枯草杆菌、肠球菌二联活菌肠溶胶囊治疗溃疡性结肠炎58例

刘红, 姚萍

■背景资料

目前溃疡性结肠炎(UC)治疗方面及发病机制方面是研究重点, 而其中肠道菌群紊乱及微生态制剂治疗UC是研究的热点, 本文就微生态制剂美常安治疗UC进行相关临床研究。

刘红, 姚萍, 新疆医科大学第一附属医院消化科 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830054

刘红, 在读硕士, 主要从事消化系病学研究。

作者贡献分布: 刘红与姚萍对此文所作贡献均等; 此课题由姚萍与刘红设计; 研究过程由刘红操作完成; 本论文写作及数据分析由姚萍指导刘红完成。

通讯作者: 姚萍, 副教授, 830054, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市鲤鱼山路137号, 新疆医科大学第一附属医院消化内科。

pingyaozh@sina.com

电话: 0991-4366064

收稿日期: 2012-03-29 修回日期: 2012-04-25

接受日期: 2012-06-16 在线出版日期: 2012-07-08

Treatment of ulcerative colitis with a microecological preparation comprising *Bacillus subtilis* and *Enterococcus*: An analysis of 58 cases

Hong Liu, Ping Yao

Hong Liu, Ping Yao, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China
Correspondence to: Ping Yao, Associate Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, 137 Liyushan Road, Urumqi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. pingyaozh@sina.com

Received: 2012-03-29 Revised: 2012-04-25

Accepted: 2012-06-16 Published online: 2012-07-08

Abstract

AIM: To observe the clinical effects of a microecological preparation comprising *Bacillus subtilis* and *Enterococcus* in the treatment of mild and moderate ulcerative colitis.

METHODS: The clinical data for 139 patients treated with mesalazine, alone or in combination with *Bacillus subtilis* plus *Enterococcus* viable enteric-coated capsules during the past two years in our hospital, were analyzed and compared in terms of the time of clinical remission, clinical remission rate, relapse-free time and relapse rate.

RESULTS: There were statistical differences be-

tween the two groups in clinical remission rate, relapse-free time and relapse rate ($\chi^2 = 4.481$, $F = 3.435$, $\chi^2 = 4.757$, all $P < 0.05$). There was no difference between the two groups in the time of clinical remission ($P > 0.05$).

CONCLUSION: Combined use of *Bacillus subtilis* plus *Enterococcus* viable enteric-coated capsules is associated with a higher clinical remission rate, longer relapse-free time, and a lower relapse rate in the treatment of mild and moderate active ulcerative colitis.

Key Words: Microecological preparation; Mesalazine; Ulcerative colitis

Liu H, Yao P. Treatment of ulcerative colitis with a microecological preparation comprising *Bacillus subtilis* and *Enterococcus*: An analysis of 58 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(19): 1796-1799

摘要

目的: 观察微生态制剂枯草杆菌、肠球菌二联活菌肠溶胶囊对轻、中度溃疡性结肠炎(Ulcerative colitis, UC)的疗效。

方法: 本研究收集我科2年住院治疗的轻、中度UC患者139例, 按随机、对照分为美沙拉嗪治疗组81人与枯草杆菌、肠球菌二联活菌肠溶胶囊+美沙拉嗪治疗组58人, 比较两组在达到缓解时间、缓解率、维持缓解时间、复发率等方面的差异, 并对结果进行统计学分析。

结果: 枯草杆菌、肠球菌二联活菌肠溶胶囊+美沙拉嗪与美沙拉嗪相比, 两组在缓解率、维持缓解时间、复发率的比较, 枯草杆菌、肠球菌二联活菌肠溶胶囊+美沙拉嗪组缓解率、维持缓解时间、复发率方面差异有统计学意义($\chi^2 = 4.481$, $F = 3.435$, $\chi^2 = 4.757$, 均 $P < 0.05$); 达到缓解时间的比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。

结论: 在治疗轻、中度UC中, 枯草杆菌、肠球菌二联活菌肠溶胶囊+美沙拉嗪与美沙拉嗪

■同行评议者
任粉玉, 教授, 延边大学附属医院
消化内科

相比,具有缓解率高、维持缓解时间长、复发率低等优点。

关键词: 微生态制剂; 美沙拉嗪; 溃疡性结肠炎

刘红,姚萍. 微生态制剂枯草杆菌、肠球菌二联活菌肠溶胶囊治疗溃疡性结肠炎58例. 世界华人消化杂志 2012; 20(19): 1796-1799
http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/1796.asp

0 引言

溃疡性结肠炎(Ulcerative colitis, UC)又名非特异性溃疡性结肠炎,是一种目前发病原因尚不明确的直肠和结肠炎性疾病。病变主要局限于大肠黏膜和黏膜下层。主要临床症状有血性腹泻、黏液脓血便和轻中度腹痛,并可有其他脏器、组织,如关节、皮肤、眼、口及肝胆等肠外表现。病情轻重不等,多呈反复发作慢性病程。而我国近年报道的炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)病例数激增,近15年的3 000多篇UC文献报道中已累计超过12万次,而基于我国多家医院病例统计推测,目前我国UC的患病率是11.6/10万人^[1],且有可能被低估。UC的发病高峰多在20-40岁,儿童及老年人较少见。男女发病率无明显差异。近些年患者数较前有所增加。早期诊断及治疗对该病具有重要意义。UC的发病机制目前尚未完全明确,大量流行病学研究显示遗传因素、环境因素、免疫调节紊乱、感染、肠道菌群紊乱等多因素参与其发病过程^[2]。目前,氨基水杨酸制剂已成为轻、中度UC药物治疗的首选,美沙拉嗪为常用药物之一。但近期临床研究发现,UC患者肠道菌群失调,肠道菌群在发病机制中起着重要作用,益生菌能够抵抗胃酸和肠道酶的消化,黏附于肠道黏膜表面并调节黏膜免疫反应,进而通过改变肠道微生物之间的平衡而起治疗IBD的作用^[2],调节肠道菌群失调是目前治疗UC的新方法,枯草杆菌、肠球菌二联活菌肠溶胶囊为临床常用益生菌类药物。

1 材料和方法

1.1 材料 收集我院2009-01/2011-06住院的轻、中度UC患者139例,主要临床表现为腹泻、黏液脓血便、腹痛、里急后重,部分患者有肠外表现,UC的诊断符合2007-05中华消化病学术会议上通过的《我国炎症性肠病诊治规范共识意见》随机分为实验组及对照组两组。实验组:给予枯草杆菌、肠球菌二联活菌肠溶胶囊+美沙拉

嗪治疗,此组患者58例中,男34例,女24例,年龄13-72岁,平均45.50岁±14.43岁,轻度31例,中度27例。对照组:给予美沙拉嗪口服,此组患者81例中,男45例,女36例,年龄17-72岁,平均44.48岁±15.36岁,轻度37例,中度44例。排除重度或难治UC患者,排除依从性差的患者,排除对水杨酸类药物过敏者,排除妊娠及哺乳妇女。枯草杆菌、肠球菌二联活菌肠溶胶囊,主要成分:枯草杆菌及粪肠球菌二联活菌制剂;规格:250 mg/粒。美沙拉嗪缓释颗粒,主要成分:美沙拉嗪缓释颗粒;规格:500 mg/袋。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 对照组按常规治疗量给予美沙拉嗪颗粒冲剂1 g/次,4次/d,缓解后给予1 g/次,2次/d。试验组在上述治疗基础上加用枯草杆菌、肠球菌二联活菌肠溶胶囊2粒/次,3次/d,三餐后口服。治疗前、治疗后随访观察血常规、尿常规、大便常规、血沉、C-反应蛋白以及肝肾功能,结肠镜检查及病变部位病理检查。

1.2.2 疗效评定: 有效: 临床表现完全或基本消失,结肠镜检查可见肠道黏膜基本正常、肠道黏膜轻度炎症或假息肉形成; 无效: 经治疗后临床症状、结肠镜检查提示和病理检查均未见明显改善。

统计学处理 利用SPSS17.0统计软件,计量资料用mean±SD表示,组间比较采用 t 检验。两组计数资料用率表示,率的比较采用 χ^2 检验,检验水准 $\alpha = 0.05, P < 0.05$ 有统计学差异。

2 结果

2.1 一般资料的比较 两组资料在性别、年龄、严重程度差异无统计学意义(均 $P > 0.05$,表1)。两组资料在性别、年龄、严重程度差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),可以认为两组资料在性别、年龄、严重程度无明显差异,可以进一步进行疗效方面比较。

2.2 两种治疗方法效果的比较 枯草杆菌、肠球菌二联活菌肠溶胶囊+美沙拉嗪组共58例,平均达临床缓解时间为53.60 d±10.09 d,缓解率82.76%,维持缓解时间236.00 d±14.97 d,复发率24.14%。美沙拉嗪组共81例,平均达临床缓解时间为56.20 d±11.35 d,缓解率66.67%,维持缓解时间197.00 d±32.63 d,复发率41.98%(表2)。两组缓解率、复发率之间差异有统计学意义($P < 0.05$,表3,4)。

3 讨论

UC是一种目前原因尚不十分明确的慢性非特异

■ 相关报道

目前UC在肠道菌群研究方面,已有大量实验室研究发现UC患者肠道内双歧杆菌、乳杆菌等益生菌菌群较健康人群明显减少,而肠杆菌及厌氧菌较正常人群有所增加,此为微生态制剂治疗UC提供的依据。

■ 创新盘点

此文章基于临床实践,并对患者进行随访,对枯草杆菌二联活菌制剂联合美沙拉嗪治疗轻中度UC疗效进行了全面评价。

应用要点

本实验提示了微生态制剂对轻中度UC有一定的疗效,对临床应用微生态制剂治疗UC提供参考.下一步研究单独使用微生态制剂治疗UC.

表 1 两组一般资料比较

| 分组 | 性别 | | 年龄(岁) | 程度(n) | |
|---------------------|-------|----|---------------|-------|----|
| | 男 | 女 | | 轻度 | 中度 |
| 枯草杆菌、肠球菌 胶囊+美沙拉嗪 | 34 | 24 | 45.50 ± 14.43 | 31 | 27 |
| 美沙拉嗪 | 45 | 36 | 44.48 ± 15.36 | 37 | 44 |
| P值 | 0.719 | | 0.693 | 0.366 | |

表 2 两组临床缓解时间及维持缓解时间比较

| 分组 | n | 临床缓解时间(d) | 维持缓解时间(d) |
|---------------------|----|--------------|-------------|
| 枯草杆菌、肠球菌 胶囊+美沙拉嗪 | 58 | 53.6 ± 10.09 | 236 ± 14.97 |
| 美沙拉嗪 | 81 | 56.2 ± 11.35 | 197 ± 32.63 |
| F值 | | 0.093 | 3.435 |
| P值 | | 0.595 | 0.003 |

性结肠炎症性疾病. UC的发病机制非常复杂,目前其发病机制尚未完全清楚,大量流行病学研究显示遗传因素、环境因素、免疫调节紊乱、感染、肠道菌群紊乱等多种因素参与其发病过程^[3]. 在肠道菌群紊乱方面,孙勇等^[4]对27例活动期UC患者、27例缓解期UC患者及10例正常人群肠道菌群进行对比分析,试验结果提示活动期UC患者肠道内的双歧杆菌、乳杆菌等益生菌数量均较健康人群明显下降,而肠杆菌菌群数较健康人群明显增加,其余肠道内菌群却无明显差别. 缓解期UC患者肠道内几种菌群数量与健康人群相比基本无变化. 刘伟等^[5]选取广州地区40例肠道病变仅局限于乙状结肠以下的UC患者,用荧光定量PCR法检测标本中乳酸杆菌、大肠杆菌、双歧杆菌的含量. 结果显示UC患者病变肠段双歧杆菌、乳酸杆菌均较健康人为低,大肠杆菌均较健康人为高.

综上,UC患者急性期肠道内双歧杆菌、乳杆菌等益生菌数量较健康人群明显减少,而肠杆菌和肠球菌菌群数量则较健康人群有所增加,此为微生态制剂治疗UC提供了依据. Bibiloni等^[6]在2005年发现,每日口服 3.6×10^{12} 个益生菌,对于轻、中度UC患者的临床治疗缓解率达到77%,且无任何不良反应. 歧红阳等^[7]应用以双歧杆菌为主的4种活菌的益生菌制剂联合美沙拉嗪治疗轻中度UC患者,其疗效优于单用美沙拉嗪. 秦荣等^[8]尝试应用枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊(美常安)联用5-氨基水杨酸(美迪沙)治疗轻中度UC患者,其缓解率明显高于单用美迪沙. 汤绍辉

表 3 两种方法治疗缓解率的比较 n(%)

| 分组 | n | 疗效 | |
|---------------------|----|-----------|-----------|
| | | 有效 | 无效 |
| 枯草杆菌、肠球菌 胶囊+美沙拉嗪 | 58 | 48(82.76) | 10(17.24) |
| 美沙拉嗪 | 81 | 54(66.67) | 27(33.34) |
| χ^2 值 | | 4.481 | |
| P值 | | 0.034 | |

表 4 两种方法复发率的比较 n(%)

| 分组 | n | 疗效 | |
|---------------------|----|-----------|-----------|
| | | 有效 | 无效 |
| 枯草杆菌、肠球菌 胶囊+美沙拉嗪 | 58 | 14(24.14) | 44(75.86) |
| 美沙拉嗪 | 81 | 34(41.98) | 47(58.02) |
| χ^2 值 | | 4.757 | |
| P值 | | 0.029 | |

等^[9]对益生菌治疗UC疗效进行了Meta分析,结论提示对于活动期UC患者,在应用传统药物治疗的同时合用益生菌制剂可明显提高临床缓解率;对于缓解期UC患者,益生菌制剂可作为维持治疗药物,其疗效与美沙拉嗪相当,并优于安慰剂. 本实验提示益生菌可协同5-氨基水杨酸类制剂提高治疗UC的疗效.

益生菌治疗UC的作用机制目前认为可能是益生菌能够抵抗胃酸侵蚀及肠道内各种消化酶的消化,黏附并定植于肠道黏膜表面,在肠道内生长繁殖,进而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^[10,11]. 其主要作用机制:(1)维持肠道内菌群动态平衡:临床应用的益生菌制剂一般为双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、肠球菌等活菌胶囊,这些有益菌在肠道内生长、繁殖可以增加肠道内对人体有益的细菌,阻止对人体有害的致病菌生长繁殖,达到调整肠道内菌群动态平衡;(2)增强肠黏膜免疫功能:益生菌能够提高肠道内巨噬细胞对致病菌的吞噬功能,可以增加肠道内IgA的分泌,益生菌还可以抑制肠道内巨噬细胞释放TNF- α ,从多方面提高肠黏膜免疫功能;白爱平等^[12]给小鼠预先服用双歧杆菌,发现其能有效抑制病变肠段炎症细胞转录因子核因子 κ B(NF- κ B)的活化剂炎症细胞因子的分泌,减轻肠道黏膜炎症反应;(3)生物拮抗作用:益生菌与肠道内致病微生物竞争肠上皮细胞的结合位点,抑制致病微

生物与肠上皮结合从而抑制致病微生物的生长繁殖, 以维持肠道菌群平衡, 并且产生营养肠道的物质; 而肠道内乳杆菌还可以产生细菌素、 H_2O_2 、生物表面活性剂等物质, 这些物质可直接或间接杀灭致病菌^[13]; (4)增强肠道黏膜屏障: 益生菌黏附于肠黏膜表面, 与肠上皮细胞紧密结合, 形成菌膜屏障, 益生菌促进上皮细胞分泌黏液, 使其在肠黏膜和微生物之间形成保护膜, 阻止致病微生物的定植和入侵, 并通过阻止致病微生物黏附肠壁、异位或产生抗菌物质来抑制致病微生物; 同时益生菌在肠道内代谢产生的乳酸、乙酸等酸性物质, 降低了肠道内pH值, 一定程度上抑制肠道内致病微生物的生长繁殖。

4 参考文献

- Ouyang Q, Hu PJ, Qian JM, Zheng JJ, Hu RW. Consensus on the management of inflammatory bowel disease in China in 2007. *J Dig Dis* 2008; 9: 52-62
- 于海食, 洪纛, 王玉蓉. 溃疡性结肠炎发病机制. *实用医学杂志* 2010; 26: 323-325
- Hanauer SB. Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathogenesis, and therapeutic opportunities. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12 Suppl 1: S3-S9
- 孙勇, 丁彦青. 溃疡性结肠炎患者肠道菌群与病理变化关系的探讨. *现代消化及介入治疗* 2009; 14: 26-28
- 刘伟, 刘翔, 林漫鹏, 郑雪玲, 杨涛. 溃疡性结肠炎患者正常与病变肠段肠道菌群比较. *湖北民族学院学报(医学版)* 2011; 28: 4-6
- Bibiloni R, Fedorak RN, Tannock GW, Madsen KL, Gionchetti P, Campieri M, De Simone C, Sartor RB. VSL#3 probiotic-mixture induces remission in patients with active ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1539-1546
- 歧红阳, 王云溪, 肖占宇. 美沙拉嗪联合双歧杆菌四联活菌治疗溃疡性结肠炎的临床效果评价. *职业与健康* 2011; 27: 1431-1432.
- 秦荣, 朱淑军, 王光恺. 枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊联用5-氨基水杨酸治疗溃疡性结肠炎64例. *广东医学* 2010; 31: 1739-1740
- 汤绍辉, 冯淑芬, 姚艳芳. 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. *解放军医学杂志* 2010; 35: 521-525
- 白平平, 秦俊杰, 孙远杰, 颜波群. 美沙拉嗪口服联合麦滋林保留灌肠治疗溃疡性结肠炎. *中国厂矿医学* 2009; 22: 297-298
- 宋丰前, 邓天好. 美沙拉嗪颗粒联合培非康胶囊治疗溃疡性结肠炎的临床观察. *中国实用医药* 2008; 3: 65-67
- 白爱平, 欧阳钦, 胡仁伟. 双歧杆菌抑制小鼠实验性结肠炎肠道炎症反应的研究. *中华消化杂志* 2005; 25: 344-347
- 韩英. 益生菌治疗炎症性肠病的作用机制研究进展. *中华内科杂志* 2007; 46: 76-77

■同行评价

本文观察了枯草杆菌二联活菌制剂治疗UC的疗效, 研究结果对治疗UC有临床参考价值。

编辑 曹丽鸥 电编 鲁亚静

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2012年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

WJG 总被引频次排名位于第 174 名

本刊讯 *World Journal of Gastroenterology (WJG)* 被 Science Citation Index Expanded (SCIE) 和 MEDLINE 等国际重要检索系统收录, 在国际上享有较高声誉和影响力. *WJG* 在 PubMed Central (PMC) 统计, 单月独立 IP 地址访问 58 257 次, 全文网络版 (HTML Full Text) 下载 94 888 次, 全文 PDF 下载 59 694 次. 另外根据基本科学指标库 (essential science indicators) 统计, 2000-01-01/2010-12-31, SCIE 检索的临床医学 (clinical medicine) 期刊有 1 105 种, 总被引频次排名, *WJG* 位于第 174 名. (2011-05-14 马连生 董事长/总编辑)