

## 莎尔福联合有益菌种对UC的效应及其机制

刘萍, 孙亮, 张振海, 张鹏, 张鉴

### ■背景资料

至今, 临床上治疗活动期溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)多集中于改善临床症状和内镜下黏膜愈合状况, 并无法将其根治。莎尔福治疗的病程较长, 且易延时愈合和复发。文献报道有益菌种可以减轻炎症过程、防止溃疡性结肠炎复发, 肠道菌群在溃疡性结肠炎发病机制中的地位越来越重要。因此本研究将比较单用莎尔福与有益菌种联合莎尔福治疗UC的疗效, 探讨其效应机制, 为临床治疗溃疡性结肠炎提供用药依据。

刘萍, 张鉴, 山东大学附属省立医院药剂科 山东省济南市 250021  
孙亮, 山东大学附属省立医院泌尿外科 山东省济南市 250021  
张振海, 山东大学附属省立医院肝胆外科 山东省济南市 250021  
张鹏, 山东大学附属省立医院骨科 山东省济南市 250021  
刘萍, 主管药师, 主要从事药物临床疗效及其作用机制的研究。  
国家自然科学基金资助项目, No. 81300964  
中国博士后科学基金面上资助项目, No. 2013M531611  
山东省中医药科学技术研究基金资助项目, No. 2013-190  
山东省自然科学基金资助项目, No. ZR2013HM069  
作者贡献分布: 刘萍负责实验设计、数据统计分析、文章撰写;  
孙亮、张振海、张鹏及张鉴参与研究过程和数据分析。  
通讯作者: 张鉴, 主任药师, 250021, 山东省济南市经五纬七路324号, 山东大学附属省立医院药剂科。330632664@qq.com  
电话: 0531-68776460  
收稿日期: 2014-04-09 修回日期: 2014-06-05  
接受日期: 2014-06-19 在线出版日期: 2014-08-08

### Clinical efficacy of Salofalk combined with beneficial bacteria in patients with ulcerative colitis

Ping Liu, Liang Sun, Zhen-Hai Zhang, Peng Zhang, Jian Zhang

Ping Liu, Jian Zhang, Department of Pharmacy, Provincial Hospital Affiliated to Shandong University, Ji'nan 250021, Shandong Province, China

Liang Sun, Department of Urology, Provincial Hospital Affiliated to Shandong University, Ji'nan 250021, Shandong Province, China

Zhen-Hai Zhang, Department of Hepatobiliary Surgery, Provincial Hospital Affiliated to Shandong University, Ji'nan 250021, Shandong Province, China

Peng Zhang, Department of Orthopaedic Surgery, Provincial Hospital Affiliated to Shandong University, Ji'nan 250021, Shandong Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81300964; China Postdoctoral Science Foundation, No. 2013M531611; Scientific and Technological Program for Traditional Chinese Medicine of Shandong Province, No. 2013-190; and Natural Science Foundation of Shandong Province of China, No. ZR2013HM069

Correspondence to: Jian Zhang, Chief Pharmacist, Department of Pharmacy, Provincial Hospital Affiliated to Shandong University, 324 Jingwu Weiqi Road, Ji'nan 250021, Shandong Province, China. 330632664@qq.com

Received: 2014-04-09 Revised: 2014-06-05

Accepted: 2014-06-19 Published online: 2014-08-08

### ■同行评议者

刘杰民, 副主任医师, 贵州省人民医院消化内科

### Abstract

**AIM:** To compare the clinical efficacy of benefi-

cial bacteria combined with Salofalk vs Salofalk alone in patients with ulcerative colitis (UC) and to explore the underlying mechanisms.

**METHODS:** Eighty-four UC patients treated at our hospital from September 2010 to September 2012 were randomly and equally divided into two groups and treated with Bifidobacterium triple viable bacterial preparation with Salofalk and Salofalk alone, respectively. The clinical symptoms in both groups were observed, and the Sutherland disease activity index was compared between the two groups. The total grade change of colonoscopy, pathological and therapeutic efficiency before and after treatment were also compared. ELISA assays were used to measure serum levels of tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin-8 (IL-8) and interleukin-10 (IL-10).

**RESULTS:** After treatment, serum levels of TNF- $\alpha$  and IL-8 were decreased in both groups of patients, but the decline was more significant in the combined treatment group ( $P < 0.05$ ). Serum level of IL-10 in the combination group was significantly higher than that in the Salofalk group ( $P < 0.05$ ). Sutherland disease activity index score was decreased more significantly in the combined treatment group (from  $5.36 \pm 1.01$  to  $1.85 \pm 1.40$ ) than in the Salofalk group (from  $5.42 \pm 1.53$  to  $3.60 \pm 1.22$ ) ( $t = 2.093$ ,  $P = 0.043$ ). The total effective rate was significantly higher in the combined treatment group (92.8%) than in the Salofalk group (76.2%) ( $P < 0.05$ ).

**CONCLUSION:** Salofalk combined with probiotics shows a good therapeutic effect for UC. Joint beneficial bacteria can significantly improve clinical symptoms and therapeutic effects possibly by reducing the inflammatory response and recurrence.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Salofalk; Beneficial bacteria; Ulcerative colitis; Inflammation; Combination therapy

Liu P, Sun L, Zhang ZH, Zhang P, Zhang J. Clinical efficacy of Salofalk combined with beneficial bacteria in patients with ulcerative colitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(22): 3344-3348 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3344.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i22.3344>

## 摘要

**目的:** 比较单用莎尔福与有益菌种联合莎尔福治疗溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)的疗效, 探讨其效应机制, 为临床治疗UC提供科学用药依据。

**方法:** 将2010-09/2012-09于山东大学附属省立医院治疗UC的84例患者, 采用随机分组法分为莎尔福组和联合用药组( $n = 42$ 例), 分别接受莎尔福与双歧三联活菌联合莎尔福的治疗方法。观察治疗期间两组的临床症状, 采用Sutherland法分析两组患者的疾病活动指数, 并比较两组的治疗总有效率和治疗前后的肠镜、病理组织学的分级变化。采用ELISA试剂盒(酶联免疫吸附剂测定法)测定患者血清中肿瘤细胞坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白介素-8(interleukin-8, IL-8)及白介素-10(interleukin-10, IL-10)的水平, 比较治疗前后炎症反应情况。

**结果:** 由Sutherland疾病活动指数总积分知, 联合用药组(从 $5.36 \pm 1.01$ 降至 $1.85 \pm 1.40$ )与莎尔福组(从 $5.42 \pm 1.53$ 降至 $3.60 \pm 1.22$ )相比, 下降幅度具有显著性差异( $t = 2.093$ ,  $P = 0.043$ )。患者的治疗总有效率, 联合用药组(92.8%)与莎尔福组(76.2%)相比, 具有显著差异( $P < 0.05$ )。经过治疗后, 两组患者的TNF- $\alpha$ 、IL-8水平均有所降低, 联合用药组患者明显低于莎尔福组( $P < 0.05$ ); 而IL-10的水平均有所升高, 联合用药组显著高于莎尔福组( $P < 0.05$ )。

**结论:** 莎尔福与双歧三联活菌联合莎尔福对UC均有一定的治疗效应。联合有益菌种可以明显改善患者临床症状, 提高治疗效果。其治疗作用机制可能与其显著减少炎症反应发生, 提高免疫力减少复发有关。本研究虽没有更进一步的理论支持, 但可为临床科学用药提供相关依据。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 莎尔福; 有益菌种; 溃疡性结肠炎; 炎症反应; 联合用药

**核心提示:** 本研究通过选择性测定治疗前后UC

患者血清中肿瘤细胞坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白介素-8(interleukin-8, IL-8)及白介素-10(interleukin-10, IL-10)水平的变化, 发现联合用药组患者血清中TNF- $\alpha$ 、IL-8的含量下降水平和IL-10含量升高水平均较莎尔福组明显。这说明有益菌种联合莎尔福更有效的抑制了巨噬细胞、T细胞等相关炎症细胞释放TNF- $\alpha$ 和IL-8, 调节炎症细胞因子与抗炎细胞因子的平衡, 而发挥其治疗UC的作用, 并且帮助恢复肠道的免疫系统平衡, 避免炎症的进一步发展, 减少反复发作的可能性。

刘萍, 孙亮, 张振海, 张鹏, 张鉴. 莎尔福联合有益菌种对UC的效应及其机制. *世界华人消化杂志* 2014; 22(22): 3344-3348 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3344.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i22.3344>

## 0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种非特异性慢性炎症反应的疾病, 其非弥漫性黏膜炎症病灶多集中于结肠, 难治愈且易于复发。至今, 临床上治疗活动期UC多集中于改善临床症状和内镜下黏膜愈合状况, 并无法将其根治。莎尔福作为一种美沙拉嗪的制剂, 对一些前列腺素、白三烯B<sub>4</sub>、C<sub>4</sub>等炎症介质的生物合成和释放有一定抑制作用, 并通过抑制血小板激活因子的活性、结肠黏膜脂肪酸的氧化, 来用以改善结肠黏膜炎症<sup>[1,2]</sup>。但莎尔福治疗的病程较长, 且易延时愈合和复发<sup>[3]</sup>。随着大量文献报道有益菌种可以减轻炎症过程、防止溃疡性结肠炎复发, 肠道菌群在溃疡性结肠炎发病机制中的地位越来越重要<sup>[4-6]</sup>。因此本研究将比较单用莎尔福与有益菌种联合莎尔福治疗UC的疗效, 探讨其效应机制, 为临床治疗溃疡性结肠炎提供用药依据。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 本研究经过医院伦理委员会批准, 争得患者及其家属的知情同意书。选择2010-09/2012-09山东大学附属省立医院收治的溃疡性结肠炎患者84例, 年龄25-62岁, 采用随机分组法将患者分为两组( $n = 42$ 例): 莎尔福组和联合用药组, 分别接受莎尔福与双歧三联活菌联合莎尔福治疗。临床选择溃疡性结肠炎病例主要参考中华医学会发布的《对我国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见》, 并根据临床症状、内腔肠镜和病理组织学检查确诊。病例排除标准为: (1)治疗期间自主服用其他中、西药,

## ■ 研发前沿

莎尔福作为一种美沙拉嗪的制剂, 对一些前列腺素、白三烯B<sub>4</sub>、C<sub>4</sub>等炎症介质的生物合成和释放有一定抑制作用, 并通过抑制血小板激活因子的活性、结肠黏膜脂肪酸的氧化, 来用以改善结肠黏膜炎症。但莎尔福治疗的病程较长, 且易延时愈合和复发。

## ■相关报道

目前临床已有保加利亚乳酸杆菌和双歧杆菌经科学验证安全有效,可维持胃肠功能,有助于增加肠道有益菌种的数量,保持良好的胃肠道消化环境,提高免疫功能。

表 1 临床主要症状评分标准和疾病活动指数总积分

临床症状	0	1	2	3
腹痛	无	轻度	中度	重度
腹泻	大便次数正常	<2次/d	<4次/d	>5次/d
黏液脓血便	正常	少量脓血	明显脓血	较多脓血
暖气	无	轻度	中度	反应较大
病变活动指数总积分	0-2分完全缓解	3-5分轻度活动期	6-10分中度活动期	11-12分重度活动期

表 2 肠镜分级、结肠黏膜的病理学组织分级标准

项目分级	0 级	I 级	II 级	III 级	IV 级
肠内镜	肠道黏膜正常	肠道黏膜轻度充血,血管模糊	肠道黏膜出血	肠道黏膜出血	肠道黏膜存在溃疡斑块
结肠黏膜病理学组织	黏膜无中性粒细胞浸润	少量中性粒细胞浸润	大量中性粒细胞浸润	大量中性粒细胞浸润并伴脓肿	肠黏膜溃疡形成

不按要求服药; (2)具有其他自身免疫性疾病; (3)已患有肠道细菌或寄生虫感染; (4)患有严重心肝肾血液疾病等; (5)对实验用药过敏; (6)回访资料不全且疗效无法判定。

## 1.2 方法

1.2.1 治疗: 联合用药组口服莎尔福(美沙拉嗪肠溶片, 德国Falk药厂生产, 4次/d, 每次1.0 g)和双歧三联活菌(商品名为金双歧, 内蒙古双奇药业股份有限公司生产, 3次/d, 每次2.0 g); 莎尔福组口服同等剂量的莎尔福。两药服用间隔半小时, 治疗疗程为8 wk, 所有患者于治疗前和治疗8 wk后分别进行肠内镜检查。

1.2.2 实验指标: (1)治疗总有效率和肠黏膜病变活动指数(sutherland disease activity index, DAI): 观察并记录患者治疗期间腹痛、腹泻、黏液脓血便和暖气等临床症状, 参考相关文献进行DAI评分<sup>[7]</sup>, 评分标准和Sutherland疾病活动指数如表1。根据治疗前后的疾病活动指数总积分的下降变化, 将疗效分为完全缓解显效、有效、无效3个档次; (2)血清样品的收集和肠内镜检测: 患者分别于治疗当日和治疗8 wk后, 取晨起空腹时的肘静脉血5 mL, 4℃冷冻低速离心, 取上层血清样品于-80℃保存备用。采用ELISA试剂盒(酶联免疫吸附剂测定法)检测血清中肿瘤细胞坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、白介素-8(interleukin-8, IL-8)和IL-10的水平, 操作步骤按试剂盒说明书进行。并同天进行肠内镜检查, 取同一部位的两小块结肠黏膜, 用甲醛固定, 储存于液氮瓶。观察并记录治疗前后肠镜分

级、结肠黏膜的病理学组织的分级变化。各指标分级标准如表2。

**统计学处理** 采用SPSS19.0统计学软件进行分析, 计量资料以mean±SD表示, 治疗前后的比较采用配对t检验; 计数资料采用有序多分类资料秩和检验。P<0.05为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 基线资料比较 两组均在研究期间无失效病例出现。两组患者在性别、年龄、体质量以及病情轻/中度程度等方面比较无明显差异, 无统计学意义(P>0.05)(表3)。

2.2 Sutherland疾病活动指数总积分与肠镜、病理组织学分级比较 根据两组患者治疗前后的腹痛、腹泻次数、便血和暖气的临床症状情况, 其Sutherland疾病活动指数和肠镜、结肠黏膜病理学组织分级的病例数比较如图1。结果可知, Sutherland疾病活动指数总积分联合用药组(从5.36±1.01降至1.85±1.40)与莎尔福组(从5.42±1.53降至3.60±1.22)相比, 下降幅度具有显著差异(t=2.090, P=0.041)。联合用药组的肠镜、结肠黏膜病理学分级变化与莎尔福组相比(t=2.434, P=0.022; t=2.607, P=0.013), 差异有显著性统计学意义。疗效评价得出两组患者的总有效率, 联合用药组为92.8%与莎尔福组76.2%相比(t=2.605, P=0.012), 差异具有显著统计学意义。肠镜、结肠黏膜病理学组织分级的变化显示联合用药组有利于损伤黏膜的愈合。

2.3 血清中炎症因子TNF-α、IL-8和IL-10的水平



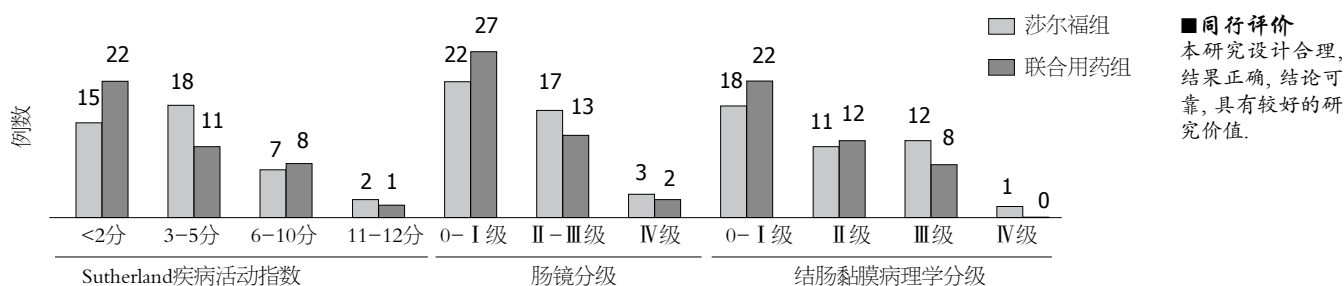


图1 治疗后2组的疾病活动指数与肠镜、病理组织学分级比较。

表3 4组患者的基线资料比较 ( $n = 42$ , mean  $\pm$  SD)

分组	性别(男/女)	年龄(岁)	体质量(kg)	轻度/中度症状比值
莎尔福组	19/23	40.2 $\pm$ 5.2	60.3 $\pm$ 5.2	28/14
联合用药组	20/22	42.8 $\pm$ 4.8	58.2 $\pm$ 6.0	26/16
统计值	$\chi^2 = 47.980$	$t = 2.544$	$t = 4.431$	$\chi^2 = 56.360$
P值	0.193	0.280	0.128	0.087

表4 莎尔福组与联合用药组患者治疗前后血清中TNF- $\alpha$ 、IL-8和IL-10的水平比较 ( $n = 42$ , mean  $\pm$  SD)

分组	采样时间	TNF- $\alpha$ ( $\mu$ g/L)	IL-8(ng/L)	IL-10(ng/L)
莎尔福组	治疗前	36.09 $\pm$ 3.21	16.62 $\pm$ 2.86	10.26 $\pm$ 1.42
	治疗后	20.34 $\pm$ 2.68 <sup>a</sup>	12.32 $\pm$ 1.80 <sup>a</sup>	16.23 $\pm$ 2.40 <sup>a</sup>
联合用药组	治疗前	35.52 $\pm$ 4.62	15.98 $\pm$ 1.56	10.65 $\pm$ 3.10
	治疗后	17.38 $\pm$ 3.90 <sup>ac</sup>	9.41 $\pm$ 1.24 <sup>ac</sup>	18.79 $\pm$ 3.51 <sup>ac</sup>

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 治疗前; <sup>c</sup> $P < 0.05$  vs 莎尔福组. TNF- $\alpha$ : 肿瘤细胞坏死因子- $\alpha$ ; IL: 白介素.

比较 与治疗前相比, 治疗后莎尔福组( $t = 2.867$ ,  $P = 0.031$ ;  $t = 2.480$ ,  $P = 0.016$ )和联合用药组( $t = 2.849$ ,  $P = 0.028$ ;  $t = 3.536$ ,  $P = 0.001$ )的患者血清中TNF- $\alpha$ 、IL-8的含量均显著降低; 血清中IL-10的含量均显著升高(联合用药组 $t = 5.820$ ,  $P = 0.000$ ; 莎尔福组 $t = 2.708$ ,  $P = 0.010$ ). 治疗后与莎尔福组相比, 联合用药组患者血清中TNF- $\alpha$ ( $t = 2.484$ ,  $P = 0.018$ )、IL-8( $t = 3.558$ ,  $P = 0.001$ )的含量下降水平具有显著差异; 联合用药组患者血清中IL-10( $t = 3.012$ ,  $P = 0.004$ )的含量升高水平具有显著差异(表4).

### 3 讨论

常见的有益菌种有双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、发酵乳杆菌、枯草杆菌、植物乳杆菌、罗伊氏乳杆菌、鼠李糖乳杆菌等乳酸菌菌株<sup>[8]</sup>. 但并非每种菌种都可以作为益生菌而辅助治疗相关疾病. 目前临床已有保加利亚乳酸杆菌和双歧杆菌经科学验证安全有效, 可维持胃肠功能, 有助于增

加肠道有益菌种的数量, 保持良好的胃肠道消化环境, 提高免疫功能<sup>[9,10]</sup>. 肠道菌群失调后致病菌分泌的毒素、脂多糖等会引起肠道应答反应, 导致胃肠功能紊乱, 肠黏膜损伤, 继而引起相关疾病. 双歧杆菌三联活菌肠溶片(金双歧)是选用临床有效的长型双歧杆菌、粪肠球菌、嗜酸乳杆菌经适当比例配成的活菌制剂. 运用有益菌种制剂对肠道菌群进行调节是目前治疗UC的新方法<sup>[11]</sup>.

UC是一个病因和发病机制尚不明确的慢性肠道炎症疾病, 较多认为与环境、免疫、遗传以及肠道微环境等多种因素有关. 临床报道称, UC患者血清及肠黏膜中TNF- $\alpha$ 表达水平会明显升高<sup>[12,13]</sup>, 血清中IL-8水平也常会异于健康对照组, 并且其水平与病情的严重程度成正比. 因此可认为溃疡性结肠炎的一个重要发病机制可能是体内的炎症细胞因子与抗炎细胞因子的平衡失调导致<sup>[14,15]</sup>. 公认的参与UC发病的相关细胞因子有TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、

TGF- $\beta$ 、IL-8和IL-10等. 本研究通过选择性测定治疗前后UC患者血清中TNF- $\alpha$ 、IL-8和IL-10水平的变化, 发现联合用药组患者血清中TNF- $\alpha$ 、IL-8的含量下降水平以及IL-10含量升高水平均较莎尔福组明显. 这说明有益菌种联合莎尔福更有效的抑制了巨噬细胞、T细胞等相关炎症细胞释放TNF- $\alpha$ 和IL-8<sup>[16,17]</sup>, 调节炎症细胞因子与抗炎细胞因子的平衡, 而发挥其治疗UC的作用, 并且帮助恢复肠道的免疫系统平衡, 避免炎症的进一步发展, 减少反复发作的可能性.

基于以上研究结果, 可知双歧三联活菌肠溶片联用莎尔福比单用莎尔福治疗溃疡性结肠炎的疗效更好, 患者的总有效率更高. 说明联合用药中有益菌种通过调节促炎症因子(IL-8和TNF- $\alpha$ )和抑制炎症因子(IL-10)的水平, 有效抑制免疫炎症反应, 辅助治疗UC. 然而, 益生菌在辅助治疗溃疡性结肠炎方面还未进行大规模的临床研究, 观察样本有限, 莎尔福联合有益菌种对UC的药效作用机制, 还有待深入研究. 而且对于不同症状的UC患者也需要进行科学用药, 在益生菌种类选择的和药物用量方面还需要进一步研究, 以期在治疗疾病的同时, 提高患者的舒适度, 预防复发.

#### 4 参考文献

- Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 501-523; quiz 524 [PMID: 20068560]
- 杨志平. 慢性溃疡性结肠炎诊治要点. 健康指南·中老年 2012; 21: 18-19
- Meucci G, Fasoli R, Saibeni S, Valpiani D, Gullotta R, Colombo E, D'Inca R, Terpin M, Lombardi G. Prognostic significance of endoscopic remission in patients with active ulcerative colitis treated with oral and topical mesalazine: a prospective, multicenter study. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 1006-1010 [PMID: 21830282 DOI: 10.1002/ibd.21838]
- Ardizzone S, Cassinotti A, Duca P, Mazzali C, Penati C, Manes G, Marmo R, Massari A, Molteni P, Maconi G, Porro GB. Mucosal healing predicts late outcomes after the first course of corticosteroids for newly diagnosed ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 483-489. e3 [PMID: 21195796]
- Cucchiara S, Iebba V, Conte MP, Schippa S. The microbiota in inflammatory bowel disease in different age groups. *Dig Dis* 2009; 27: 252-258 [PMID: 19786749 DOI: 10.1159/000228558]
- 魏思忱, 郑国启, 田树英, 张秀刚, 孔郁, 李春英, 魏新亮. IL-10在溃疡性结肠炎患者血清中的表达及意义. *河北医药* 2010; 32: 559-560
- 赵贤, 秦咏梅. 溃疡性结肠炎患者血清肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白细胞介素-8水平变化及其临床意义. *西安交通大学学报(医学版)* 2009; 30: 646-647
- 朱云, 张南征, 潘武, 江兴松, 马文青, 杜文琪. 溃疡性结肠炎内镜、病理组织学分级的相关性研究及其临床意义. 《第九届国际治疗内镜和消化疾病学术会议论文汇编》, 2008
- Tursi A, Brandimarte G, Papa A, Giglio A, Elisei W, Giorgetti GM, Forti G, Morini S, Hassan C, Pistoia MA, Modeo ME, Rodino' S, D'Amico T, Sebkova L, Sacca' N, Di Giulio E, Luzzza F, Imeneo M, Larussa T, Di Rosa S, Annese V, Danese S, Gasbarrini A. Treatment of relapsing mild-to-moderate ulcerative colitis with the probiotic VSL#3 as adjunctive to a standard pharmaceutical treatment: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2218-2227 [PMID: 20517305 DOI: 10.1038/ajg.2010.218]
- Kruis W, Jonaitis L, Pokrotnieks J, Mikhailova TL, Horynski M, Bátorvský M, Lozynsky YS, Zakharash Y, Rácz I, Kull K, Vcev A, Faszczuk M, Dilger K, Greinwald R, Mueller R. Randomised clinical trial: a comparative dose-finding study of three arms of dual release mesalazine for maintaining remission in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 313-322 [PMID: 21138455 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04537.x]
- 刘闻莺, 丘洪, 李英梅, 余雪君, 杨根妹. 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. *中国临床医学* 2013; 20: 150-156
- Liu LL, Qin Y, Cai JF, Wang HY, Tao JL, Li H, Chen LM, Li MX, Li XM, Li XW. Th17/Treg imbalance in adult patients with minimal change nephrotic syndrome. *Clin Immunol* 2011; 139: 314-320 [PMID: 21450528 DOI: 10.1016/j.clim.2011.02.018]
- 金石昆, 林琳, 贾宁, 林宇静. 肾活检患者451例临床与病理构成对比分析. *临床肾脏病杂志* 2011; 11: 77-78
- Wang Y, Ito S, Chino Y, Goto D, Matsumoto I, Murata H, Tsutsumi A, Hayashi T, Uchida K, Usui J, Yamagata K, Sumida T. Laser microdissection-based analysis of cytokine balance in the kidneys of patients with lupus nephritis. *Clin Exp Immunol* 2010; 159: 1-10 [PMID: 19807734 DOI: 10.1111/j.1365-2249.2009.04031.x]
- Summers SA, Steinmetz OM, Li M, Kausman JY, Semple T, Edgton KL, Borza DB, Braley H, Holdsworth SR, Kitching AR. Th1 and Th17 cells induce proliferative glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 2518-2524 [PMID: 19820122 DOI: 10.1681/ASN.2009030337]
- 杨桦, 杜广胜. 炎症肠病肠道微生态改变及益生菌的治疗价值. *中华胃肠外科杂志* 2011; 14: 165-167
- 安丽婷, 霍丽娟, 师永盛. 美沙拉嗪与培菲康联合治疗对溃疡性结肠炎患者血清TNF- $\alpha$ 、IL-10的影响. *山西医科大学学报* 2011; 42: 324-326

编辑 田滢 电编 闫晋利

