

金双歧联合美沙拉嗪治疗儿童活动期炎症性肠病临床疗效分析

林 萌, 陈贤娥

作者单位: 350001 福州, 福建医科大学省立临床医学院、福建省立医院儿科

作者简介: 林 萌(1980-), 女, 大学本科, 学士学位, 主治医师, 研究方向: 儿内科疾病诊治。E-mail: cllm80@qq.com

【摘要】 目的 探讨金双歧联合美沙拉嗪治疗儿童活动期炎症性肠病(IBD)的临床效果。**方法** 将40例确诊为活动期IBD的患儿分为两组, 每组20例。对照组服用美沙拉嗪治疗, 观察组服用金双歧和美沙拉嗪联合治疗。均持续治疗2个月, 对比两组患者肠道菌群分布、血清C反应蛋白(CRP)、血沉(ESR)、白介素-23(IL-23)表达及Th17细胞水平, 统计两组临床疗效及不良反应发生情况。**结果** 对照组治疗后肠道大肠杆菌、双歧杆菌、乳酸杆菌及肠球菌数量均无明显变化。观察组治疗后双歧杆菌、乳酸杆菌数量明显增加, 肠球菌数量明显减少($P < 0.05$)。两组治疗后血清中CRP、ESR、IL-23水平及Th17细胞水平均明显下降, 且观察组明显低于对照组($P < 0.05$)。观察组显效10例, 有效9例, 无效1例。对照组显效5例, 有效8例, 无效7例。观察组疗效优于对照组($P < 0.05$)。观察组不良反应发生率仅为5%, 明显优于对照组的35%($P < 0.05$)。**结论** 金双歧联合美沙拉嗪在儿童活动期IBD治疗中效果显著, 可有效抑制炎症反应, 恢复肠道微生态平衡, 调节免疫功能, 减少美沙拉嗪的胃肠道副作用, 提高临床疗效, 安全性高。

【关键词】 炎症性肠病; 活动期; 儿童; 金双歧; 美沙拉嗪; 疗效

【中图分类号】 R 57 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-3806(2018)12-1246-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2018.12.20

Clinical efficacy of Golden Bifidobacterium combined with mesalazine in treatment of children with active inflammatory bowel disease LIN Meng, CHEN Xian-e. Provincial Institute of Clinical Medicine, Fujian Medical University, Department of Pediatrics of Fujian Provincial Hospital, Fuzhou 350001, China

【Abstract】 Objective To explore the clinical effect of Golden Bifidobacterium combined with mesalazine in treatment of children with active inflammatory bowel disease (IBD). **Methods** Forty children with active IBD were divided into two groups, with 20 cases in each group. The control group was treated with mesalazine, and the observation group received Golden Bifidobacterium and mesalazine. The distribution of intestinal flora, the expressions of serum CRP, ESR and IL-23 and the levels of Th17 cells were compared between the two groups, and the clinical efficacy and adverse reactions were statistically analyzed in the two groups 2 months after the continuous treatment. **Results** Compared with those after treatment, the numbers of intestinal escherichia coli, bifidobacteria, lactobacillus and enterococcus in the control group were not significantly changed, but the numbers of bifidobacteria and lactobacillus in the observation group were significantly increased and the number of enterococcus was significantly decreased ($P < 0.05$). The levels of CRP, ESR, IL-23 and Th17 cells in the two groups were significantly decreased and those of the observation group were significantly lower than those of the control group ($P < 0.05$). In the observation group, 10 cases were markedly effective, 9 cases effective, and 1 case ineffective. In the control group, 5 cases were markedly effective, 8 cases effective, and 7 cases ineffective. The clinical effect of the observation group was better than that of the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group (5%) was significantly lower than that in the control group (35%) ($P < 0.05$). **Conclusion** The clinical effect of Golden Bifidobacterium combined with mesalazine is significantly effective in treatment of children with active inflammatory bowel disease. It can effectively inhibit the inflammatory reaction, restore the intestinal microecological balance, regulate the immune function, reduce the side effects of the gastrointestinal tract of mesalazine, and improve the clinical efficacy.

【Key words】 Inflammatory bowel disease; Activity; Children; Golden Bifidobacterium; Mesalazine; Curative effect

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一组病因不明的慢性非特异性胃肠道炎症性疾病,报道显示欧美发达国家 IBD 中 20 岁以前患者占 15%, 儿童占 5%, 我国 IBD 发病率目前未有统计报道^[1]。近几年国内儿童 IBD 的病例数逐年上升, 儿童 IBD 发病年龄一般为 3 ~ 13 岁。美沙拉嗪是治疗成人 IBD 常用的新型氨基水杨酸类药物, 目前研究显示本药亦可以用于年龄 > 2 岁儿童的 IBD 治疗^[2]。不少学者认为肠道菌群失调是引发 IBD 的重要因素之一, 应用微生物制剂调节肠道菌群失衡成为新的治疗方案^[3]。我科采用微生物制剂金双歧联合美沙拉嗪治疗儿童 IBD, 获得较好临床效果, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2014-10 ~ 2017-10 我科 40 例自愿接受治疗的活动期 IBD 患儿作为研究对象, 纳入标准: 临床诊断结合结肠镜检查、组织病理学分析确诊, 年龄 > 2 岁、< 14 岁, 确诊时间 > 6 周。排除标准: 肝肾功能严重异常者, 不愿参与此项研究者。采用随机数字表法分为观察组和对照组。对照组 20 例, 男 12 例, 女 8 例; 年龄 3 ~ 13 (8.73 ± 2.16) 岁; 病程 3 个月 ~ 2 年, 平均 (0.85 ± 0.21) 年; 临床表现为轻度腹泻、腹痛, 便血, 无发热, 无贫血 13 例, 中度 4 例, 重度 3 例。观察组 20 例, 男 13 例, 女 7 例, 年龄 3 ~ 14 (8.53 ± 2.08) 岁; 病程 5 个月 ~ 2 年, 平均 (0.91 ± 0.19) 年; 临床表现为轻度腹泻、腹痛, 便血, 无发热、贫血 12 例, 中度 5 例, 重度 3 例。两组患儿性别、年龄、病程及临床症状严重程度比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 治疗方法 两组患儿均接受常规纠正电解质紊乱、调节酸碱平衡及营养支持等治疗。对照组口服美沙拉嗪颗粒 (艾迪莎, 法国爱的发制药公司, 批号 990206) 20 mg/(kg · d), 分 2 ~ 3 次, 于饭后服用。观察组采用金双歧联合美沙拉嗪颗粒治疗, 美沙拉嗪颗粒服用剂量、方式同对照组, 金双歧 (内蒙古双奇药业股份有限公司, 国药准字 S19980004) 用法: < 6 个月, 1 片/次; 6 个月 ~ 3 岁, 2 片/次; 3 ~ 12 岁, 3 片/次; 3 次/d, 用温开水冲服。两组均持续用药 2 个月。研究期间嘱患者进易消化、低纤维、高蛋白质饮

食, 避免辛辣刺激饮食, 避免服用其他药物、保健品。

1.3 观察指标 (1) 患儿治疗前及治疗 2 个月后各取新鲜粪便 0.4 g, 稀释、滴注接种于来自于青岛海博生物技术有限公司的琼脂培养基。按日本光冈知足法选择大肠杆菌、肠球菌、双歧杆菌、乳酸杆菌 4 种肠道代表性菌群做培养准备, 大肠杆菌、肠球菌选择需氧菌培养基, 双歧杆菌、乳酸杆菌选择厌氧菌培养基。采用细菌三级鉴定法为细菌鉴定至菌属水平, 检测下限为 2×10^4 CFU/g 湿便, 菌落数据均取其对数 $\lg N$ (CFU/g)。(2) 治疗前及治疗后 2 个月, 取外周肘静脉血 5 ml, 离心速率 1 000 rpm/min, 离心 10 min, 所得血清置 -80 °C 冰箱保存待检, 采用流式细胞术检测 Th17 细胞比率, 流式细胞仪选用贝克曼公司产品 (FC500 型)。采用德国 IFP 公司生产的 RT2100C 全自动酶标仪, ELISA 法检测血清白介素-23 (IL-23) 水平, 严格按照试剂盒说明书进行操作。另抽外周肘静脉血 2 ml 送生化实验室, 常规方法检测血沉 (ESR) 和 C 反应蛋白 (CRP)。(3) 结肠镜复查肠道病变恢复情况。(4) 统计不良反应发生情况。

1.4 疗效评价标准 本研究将 IBD 的治疗疗效分为 3 个级别, 显效: 腹泻、腹痛、便血、发热等临床症状体征完全消失, 结肠镜复查病灶恢复正常; 有效: 临床症状体征基本消失, 结肠镜复查病灶有所恢复, 但不影响患儿正常生活; 无效: 临床症状体征及镜检病灶均无改善, 甚至恶化。

1.5 统计学方法 应用 SPSS17.0 统计软件分析数据, 计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间均数比较采用成组 t 检验, 组内治疗前后比较采用配对 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验, 等级资料采用秩和检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿治疗前后肠道菌群检测结果比较 治疗前两组患儿肠道中大肠杆菌、双歧杆菌、乳酸杆菌及肠球菌数量间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后对照组肠道菌群数量无明显改变, 观察组双歧杆菌、乳酸杆菌数量明显增加, 肠球菌数量明显减少 ($P < 0.05$), 且双歧杆菌、乳酸杆菌增加数值及肠球菌减少数值均明显大于对照组 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患儿治疗前后肠道菌群检测结果比较 [$(\bar{x} \pm s)$, lgNcfu/g]

组别	例数	大肠杆菌		双歧杆菌		乳酸杆菌		肠球菌	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	20	7.82 ± 1.48	8.01 ± 1.02	5.11 ± 0.62	7.85 ± 0.91 [#]	4.78 ± 1.94	5.87 ± 1.01 [#]	7.28 ± 1.28	5.25 ± 1.81 [#]
对照组	20	7.75 ± 1.62	8.05 ± 0.83	4.96 ± 0.53	5.21 ± 1.34	4.55 ± 2.26	4.26 ± 0.91	7.41 ± 1.22	6.86 ± 1.81
t	-	-0.143	0.136	-0.822	-7.289	-0.345	-5.296	0.329	2.813
P	-	0.887	0.893	0.416	0.000	0.732	0.000	0.744	0.008

注: 与本组治疗前比较, [#] $P < 0.05$

2.2 两组患儿治疗前后血清指标及 Th17 细胞水平比较 治疗前两组 CRP、ESR、IL-23、Th17 细胞水平间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后观察组

CRP、ESR、IL-23、Th17 细胞水平均明显低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患儿治疗前后血清指标及 Th17 细胞水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CRP (mg/L)		ESR (mm/h)		IL-23 (%)		Th17 细胞 (%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	20	25.92 ± 9.63	5.25 ± 2.11 [#]	30.34 ± 11.75	10.77 ± 5.21 [#]	725.51 ± 41.98	516.72 ± 29.35 [#]	10.27 ± 2.15	2.21 ± 1.02 [#]
对照组	20	26.63 ± 9.85	12.17 ± 5.64 [#]	30.75 ± 12.05	16.18 ± 9.28 [#]	718.16 ± 42.47	669.35 ± 35.76 [#]	10.41 ± 2.26	4.11 ± 1.52 [#]
<i>t</i>	-	0.231	5.139	0.109	2.273	-0.551	4.755	0.201	4.642
<i>P</i>	-	0.819	0.000	0.914	0.029	0.585	0.000	0.842	0.001

注:与本组治疗前比较,[#] $P < 0.05$

2.3 两组临床疗效比较 经持续治疗 2 个月,观察组显效 10 例,有效 9 例,无效 1 例;对照组分别为 5 例、8 例、7 例。观察组疗效优于对照组 ($Z = 2.242, P = 0.025$)。

2.4 两组安全性比较 对照组患儿出现恶心 2 例,皮疹 1 例,腹泻 2 例,纳差 2 例,总不良反应发生率为 35%。观察组皮疹 1 例,总不良反应发生率为 5%,低于对照组 ($\chi^2 = 3.906, P = 0.048$)。

3 讨论

IBD 包括克罗恩病及溃疡性结肠炎,按病情发展分缓解期及活动期。儿童 IBD 除表现为腹泻、腹痛、便血和体重减轻等症状外,临床上可出现不同程度的发热及营养不良、贫血、肛周病变等不典型症状。本病病情迁延、易反复,且近年来儿童发病率有明显增加趋势,极大影响患儿身心健康和生活质量。

3.1 IBD 发病机制 目前尚未十分明确,研究显示 IBD 与 Th17 细胞相关因子 IL-17A、IL-17F 及 IL-23 表达增加等密切相关^[4]。白璐^[5] 研究发现 IBD 患者体内出现微生态失衡、肠道黏膜免疫功能紊乱等现象,表现为免疫细胞、特别是 Th17 细胞水平发生变化。李为慧^[6] 研究显示病原体及抗原侵犯肠道后,未致敏的肠黏膜组织 T 细胞在抗原提呈细胞作用下活化,致 Th17 细胞增殖分化、释放 IL-17、IL-21 等炎症介质,诱导趋化因子表达,介导炎症细胞在肠黏膜固有层局部浸润,导致炎症性组织损伤。且 Th17 细胞及其分泌的 IL-17 与病情轻重程度明显相关。Kobayashi 等^[7] 研究发现 IBD 患者肠黏膜 IL-23p19mRNA 表达显著上调,IL-23 抑制 Foxp3 + 调节性 T 细胞的生成,促进肠道炎症反应发生。杨荣萍等^[8] 研究指出 CRP、ESR 炎症指数水平与病情严重程度呈显著正相关,均是判断 IBD 活动度的良好指标。本研究结果显示,观察组各血清检验指标及

Th17 细胞水平均明显低于对照组,提示 CRP、ESR、IL-23、Th17 细胞水平检测有助于活动期 IBD 的判断。金双歧联合美沙拉嗪较单用美沙拉嗪能更好地改善 IBD 患者临床症状,降低血清 Th17 细胞、IL-23 水平,提示金双歧对 IBD 具有良好的辅助治疗作用。

3.2 儿童活动期 IBD 的治疗,目前采用新型 5-ASA 含肠溶包膜制剂、法国进口的美沙拉嗪缓释颗粒 [艾迪沙 (Etiasa)], 其通过抑制抗体形成,减少前列腺素样物质产生、清除氧自由基等方式而发挥抗炎作用。该药逐步溶解、延迟释放、颗粒细小、服用方便的特点,可使药物充分接触病变黏膜,从而发挥局部抗炎作用。美沙拉嗪有腹痛、腹泻、恶心等胃肠道副作用,本研究中观察组的恶心、腹泻、纳差等不良反应发生率明显低于对照组,提示联合金双歧治疗有助于减少美沙拉嗪不良反应的发生。

3.3 多数学者认为 IBD 的发病机制 可能与肠道菌群失调、肠道通透性增加或过度肠道免疫反应等因素有关^[9]。益生菌可直接补充肠道内有益菌,竞争肠黏膜表面受体,减少病原菌的致病作用,同时分泌大量乳酸等抗菌物质,抑制肠道内致病菌生长繁殖,促进肠道黏膜屏障的恢复^[10];此外,通过调节肠黏膜组织的免疫功能或诱导肠道内固有 T 淋巴细胞凋亡等途径增强机体免疫功能^[11]。多项研究表明与正常人群相比,IBD 患者肠道乳酸杆菌及双歧杆菌菌群数量明显减少,肠球菌明显增加^[12~14],提示肠球菌与 IBD 发病及活动密切相关,而乳酸杆菌及双歧杆菌对 IBD 均有保护功效。本研究结果显示治疗 2 个月后观察组粪便中双歧杆菌、乳酸杆菌数量明显增加,肠球菌数量明显减少,而对照组 4 类肠道菌数量均未发生明显改变。观察组治疗疗效明显高于对照组,不良反应发生率低于对照组。提示采用主要成分为双歧杆菌的金双歧联合美沙拉嗪治疗

儿童活动期 IBD,可增加患儿肠道正常菌群数量,增强肠道黏膜屏障,调节黏膜免疫功能,达到肠道微生态平衡,这与杨蔚峰等^[15]研究结果相一致。且联用金双歧能拮抗美沙拉嗪引起的腹痛、腹泻、恶心等不良反应,降低不良反应发生率,从而提高疗效及安全性。

综上所述,金双歧联合美沙拉嗪治疗儿童活动期 IBD 效果显著,可抑制炎症反应,调节肠道免疫功能,恢复肠道微生态平衡,减少美沙拉嗪的胃肠道副作用,提高临床疗效,且安全性高。在临床应用中有极少数关于微生态制剂导致肝脓肿、菌血症等机会感染的病例报道,因此,微生态制剂的安全性仍需大样本、多中心、高质量的研究予以评估。

参考文献

- 1 Kunde S, Pham A, Bonczyk S, et al. Safety, tolerability, and clinical response after fecal transplantation in children and young adults with ulcerative colitis[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutri*, 2013, 56(6):597-601.
- 2 薛宁,徐俊杰,魏绪霞.儿童炎症性肠病治疗研究进展[J].*中华临床医师杂志(电子版)*, 2016, 10(12):1815-1818.
- 3 Norman JM, Handley SA, Baldrige MT, et al. Disease-specific alterations in the enteric virome in inflammatory bowel disease[J]. *Cell*, 2015, 160(3):447-460.
- 4 Ahern PP, Izcue A, Maloy KJ, et al. The interleukin-23 axis in intestinal inflammation[J]. *Immunol Rev*, 2008, 226(1):147-159.
- 5 白璐.布地奈德和美沙拉嗪对活动期炎症性肠病的疗效及对 Th17 及 IL-23 因子的影响[J].*医药论坛杂志*, 2016, 37(3):132-133.
- 6 李为慧,吴正祥.Th17 细胞及 IL-23 在炎症性肠病中的研究进展

- [J].*胃肠病学和肝病学杂志*, 2012, 21(2):118-121.
- 7 Kobayashi T, Okamoto S, Hisamatsu T, et al. IL-23 differentially regulates the Th1/Th17 balance in ulcerative colitis and Crohn's disease[J]. *Gut*, 2008, 57(12):1682-1689.
- 8 杨荣萍,郭梅梅,肖鹏,等.血常规检查对炎症性肠病活动性判断价值[J].*胃肠病学和肝病学杂志*, 2013, 22(12):1247-1250.
- 9 Duboc H, Rajca S, Rainteau D, et al. Connecting dysbiosis, bile-acid dysmetabolism and gut inflammation in inflammatory bowel diseases[J]. *Gut*, 2013, 62(4):531-539.
- 10 钱家鸣,栾子键.微生态制剂在炎症性肠病中的应用[J].*中国实用内科杂志*, 2016, 36(9):733-735.
- 11 Huang I, Sato Y, Sakamoto M, et al. Diversity of Microflora in Colonic Mucus from Severe Ulcerative Colitis Patients Analyzed by Terminal Restriction Fragment Length Polymorphism and Clone Libraries of Bacterial 16S rRNA Gene Sequences[J]. *Advances in Microbiology*, 2014, 4(13):857-870.
- 12 宋军民,杨超,常远,等.炎症性肠病患者肠道菌群变化与发病关系研究[J].*中华医院感染学杂志*, 2015(15):3425-3427.
- 13 Roszak D, Gałęcka MS, Cichy W, et al. Qualitative and quantitative characteristics of selected bacterial groups in children with inflammatory bowel diseases[J]. *Pol J Microbiol*, 2016, 65(2):219-224.
- 14 Laffin M, Madsen KL. Fecal microbial transplantation in inflammatory bowel disease: a movement too big to be ignored[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2017, 102(4):588-590.
- 15 杨蔚峰,班洁虹,饶官华,等.美沙拉嗪联合三联活菌微生态制剂治疗轻中度溃疡性结肠炎的效果观察[J].*中国临床新医学*, 2017, 10(6):549-552.

[收稿日期 2018-03-16][本文编辑 杨光和]

文稿摘要、关键词和作者简介的书写要求

根据国家新闻出版广电总局发出的(1999)17号文件精神,入编正式期刊要执行《中国学术期刊(光盘版)检索与评价数据规范》,要求来稿须书写摘要、关键词和作者简介。论著摘要采用结构式摘要,内容包括目的、方法、结果、结论“四要素”连排,不分段。其他文体可采用报道指示性摘要。摘要均用第三人称写法。关键词尽可能选用《医学索引》(Index Medicus)的医学主题词表(MeSH)中的词语。重点文稿还须增加英文摘要及关键词。作者简介包括姓名、出生年、性别、学历、学位、职称、研究方向(本人所从事的业务专业方向)等。

· 本刊编辑部 ·