

布拉氏酵母菌联合柳氮磺吡啶对溃疡性结肠炎患者 Baron 内镜评分及肠黏膜屏障功能的影响[△]

徐丽娜^{1*}, 弓震琼¹, 朱翰宾^{2#} (1. 海军军医大学第一附属医院/上海长海医院药材科, 上海 200438; 2. 海军军医大学第一附属医院/上海长海医院消化内科, 上海 200438)

中图分类号 R978.1

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2023)06-0657-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.06.004



摘要 目的:探讨布拉氏酵母菌联合柳氮磺吡啶对溃疡性结肠炎(UC)患者 Baron 内镜评分及肠黏膜屏障功能的影响。方法:选取 2020 年 1 月至 2022 年 1 月该院收治的 184 例 UC 患者,随机分为对照组和研究组,每组 92 例。两组患者均行常规治疗,同时对照组患者给予柳氮磺吡啶治疗,研究组患者给予布拉氏酵母菌联合柳氮磺吡啶治疗,持续治疗 1 个月。比较两组患者的治疗效果、症状改善情况、复发情况、治疗前后 Baron 内镜评分、肠道菌群数量、肠黏膜屏障功能指标[二胺氧化酶(DAO)、内毒素脂多糖(LPS)和 D-乳酸(DLA)]水平、外周血瘦素(LP)及辅助性 T 细胞 17/调节性 T 细胞(Th17/Treg)水平。结果:研究组患者的总有效率为 93.48%(86/92),明显高于对照组的 82.61%(76/92),差异有统计学意义($P<0.05$)。研究组患者退热时间、腹泻、腹痛和黏液脓血便消失时间明显短于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。研究组患者治疗后的双歧杆菌、乳杆菌数量高于对照组,肠杆菌数量、Baron 内镜评分低于对照组;研究组患者治疗后的血清 DAO、LPS 和 DLA 水平均低于对照组;研究组患者治疗后的外周血 LP、Th17 和 Th17/Treg 水平均低于对照组,Treg 水平均高于对照组,上述差异均有统计学意义($P<0.05$)。研究组患者随访期间的复发率为 2.13%(1/47),明显低于对照组的 17.50%(7/40),差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:布拉氏酵母菌联合柳氮磺吡啶治疗 UC 患者的疗效显著,复发率低。

关键词 溃疡性结肠炎;布拉氏酵母菌;柳氮磺吡啶;Baron 内镜;肠黏膜屏障

Effects of *Saccharomyces Boulardii* Combined with Sulfasalazine on Baron Endoscopy Score and Intestinal Mucosal Barrier Function in Patients with Ulcerative Colitis[△]

XU Lina¹, GONG Zhenqiong¹, ZHU Hanbin² (1. Dept. of Medicinal Materials, the First Affiliated Hospital of Naval Medical University/Shanghai Changhai Hospital, Shanghai 200438, China; 2. Dept. of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Naval Medical University/Shanghai Changhai Hospital, Shanghai 200438, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the effects of *Saccharomyces boulardii* combined with sulfasalazine on Baron endoscopy score and intestinal mucosal barrier function in patients with ulcerative colitis. **METHODS:** A total of 184 ulcerative colitis patients admitted into our hospital from Jan. 2020 to Jan. 2022 were randomly divided into the control group and study group, with 92 cases in each group. Patients in both groups received conventional treatment, the control group received sulfasalazine treatment, while the study group was given *S. boulardii* combined with sulfasalazine, with continuous treatment for 1 month. The treatment effect, symptom improvement, recurrence, Baron endoscopy score before and after treatment, the number of intestinal flora, and intestinal mucosal barrier function indicators [diamine oxidase (DAO), endotoxin lipopolysaccharide (LPS), D-lactate (DLA)], peripheral blood leptin (LP), T helper 17/regulatory T cell (Th17/Treg) levels of two groups were compared. **RESULTS:** The total effective rate of the study group was 93.48% (86/92), significantly higher than that 82.61% (76/92) of the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The disappearance time of fever, diarrhea, abdominal pain and mucus, mucus pus and blood stool in the study group was significantly shorter than that in the control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). After treatment, the number of *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* in the study group was higher than that in the control group, while the number of enterobacterium and

△ 基金项目:上海市卫生系统优秀青年医学人才培养项目(No. PWRq2018-244)

* 药师。研究方向:药学。E-mail:sharate516@21cn.com

通信作者:住院医师。研究方向:慢性胰腺炎的发病机制。E-mail:nmuzhb@126.com

Baron endoscopy score in the study group were lower than that in the control group; the levels of DAO, LPS and DLA in the study group were lower than those in the control group after treatment; the levels of LP, Th17 and Th17/Treg in peripheral blood of the study group were lower than those of the control group, and the levels of Treg were higher than those of the control group, with statistically significant differences ($P<0.05$). The recurrence rate of the study group was 2.13% (1/47), significantly lower than that of the control group (17.50%, 7/40), the difference was statistically significant ($P<0.05$). CONCLUSIONS: The efficacy of *f S. boulardii* combined with sulfasalazine in the treatment of ulcerative colitis is significant with lower recurrence rate.

KEYWORDS Ulcerative colitis; *Saccharomyces boulardii*; Sulfasalazine; Baron endoscopy; Intestinal mucosal barrier

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 是临床常见的慢性炎症性肠病,在欧美等发达国家的患病率较高,为 (2.4~294)/10 万,我国无大样本 UC 流行病学研究资料,粗略统计 UC 患病率约为 11.6/10 万^[1-2]。UC 的病因尚未明确,具有病程迁延、易反复的特点,能明显增加结直肠癌发生风险,积极给予有效治疗对改善患者预后至关重要^[3]。柳氮磺吡啶能改善肠道微生物体系,促进溃疡愈合,减轻患者临床症状,治疗 UC 的效果良好^[4]。近年来的研究结果发现,微生态制剂能改善 UC 患者肠道菌群,有助于修复肠黏膜屏障功能及通透性,其中布拉氏酵母菌被证实对 UC 治疗有利^[5]。Baron 内镜评分是临床评估 UC 患者病情的可靠工具,在临床治疗、疗效评估及预后预测方面具有重要应用价值^[6]。基于此,本研究重点探究布拉氏酵母菌联合柳氮磺吡啶对 UC 患者 Baron 内镜评分及肠黏膜屏障功能的影响,现报告如下。

表 1 两组患者一般资料比较

Tab 1 Comparison of general information between two groups

组别	性别(男性/女性)/例	年龄/[范围($\bar{x}\pm s$),岁]	病程/[范围($\bar{x}\pm s$),年]	BMI/[范围($\bar{x}\pm s$),kg/m ²]	病情/例(%)		吸烟/例(%)	
					轻度活动	中度活动	是	否
研究组($n=92$)	50/42	18~67(43.15 $\pm$ 9.06)	0.5~6(2.81 $\pm$ 0.91)	18.9~27.3(23.65 $\pm$ 1.82)	35(38.04)	57(61.96)	28(30.43)	64(69.57)
对照组($n=92$)	55/37	20~65(41.87 $\pm$ 8.84)	0.5~5(2.63 $\pm$ 0.87)	19.1~27.6(23.82 $\pm$ 1.88)	41(44.57)	51(55.43)	22(23.91)	70(76.09)
$\chi^2/t/u$	0.555	0.970	1.371	0.623	0.807		0.989	
P	0.457	0.333	0.172	0.534	0.369		0.320	

1.2 方法

两组患者均行常规治疗,包括抗炎、补液等对症治疗。在此基础上,对照组患者给予柳氮磺吡啶栓(规格:0.5 g/粒),直肠给药,早、晚便后各 1 次,1 次 1 粒;研究组患者给予布拉氏酵母菌联合柳氮磺吡啶治疗,柳氮磺吡啶栓的规格及用法、用量同对照组,口服布拉氏酵母菌散[规格:0.25 g(菌粉)/袋],1 次 2 袋,1 日 2 次。两组患者均持续治疗 1 个月。

1.3 疗效评定标准

于治疗 1 个月后评估两组患者的治疗效果。完全缓解:大便次数 $\leq$ 1 日 2 次,腹泻、腹痛和黏液脓血便等症状消失,便常规检查、结肠镜复检正常;有效:症状基本消失或明显改善,大便成形,大便次数为 1 日 2~4 次,便常规显示红细胞与白细胞 $\leq$ 10 个/高倍视野,肠黏膜存在轻度炎症、部分假息肉形成;无效:未达以上标准^[9]。将完全缓解率、有效率纳入总有效率。

1.4 观察指标

(1)观察两组患者症状改善情况,包括退热时间及腹泻、

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取 2020 年 1 月至 2022 年 1 月我院收治的 184 例 UC 患者,采用 PEMS3.1 for Windows 完全随机(两组)设计程序产生随机数字(受试对象总数=184,处理组数=2,每组例数相等),将患者随机分为对照组(92 例)和研究组(92 例)。UC 病情采用改良 Mayo 评分评估, $\leq$ 2 分为缓解期,3~5 分为轻度活动,6~10 分为中度活动, >10 分为重度活动^[7]。纳入标准:符合 UC 诊断标准^[8];病情为轻度活动或中度活动;入组前 1 周未接受相关治疗;签署知情同意书。排除标准:合并其他消化系统疾病者,如胃溃疡、肠穿孔;感染性疾病、血液系统疾病和自身免疫性疾病者。两组患者一般资料相似,具有可比性,见表 1。本研究通过我院伦理委员会审批(审批号:20191106)。

腹痛、黏液脓血便消失时间。(2)观察两组患者治疗前后的 Baron 内镜评分、肠道菌群数量。Baron 内镜评分标准:肠黏膜正常计 0 分,轻度病变计 1 分,中度病变计 2 分,重度病变计 3 分,得分越高则肠黏膜病变越严重^[10]。肠道菌群包括乳酸菌、双歧杆菌和肠杆菌,采集患者治疗前后新鲜粪便进行检测。(3)采集两组患者治疗前后空腹静脉血 5 mL,取 3 mL 血液标本离心处理取血清,采用酶联免疫吸附试验检测肠黏膜屏障功能指标水平,包括二胺氧化酶(DAO)、内毒素脂多糖(LPS)和 D-乳酸(DLA)。(4)记录两组患者治疗前后外周血瘦素(LP)、辅助性 T 细胞 17/调节性 T 细胞(Th17/Treg)水平,与肠黏膜屏障功能指标同时检测,采用酶联免疫吸附试验检测血清 LP 水平;取 2 mL 血液标本,以肝素钠抗凝后采用 BD FACSCanto II 流式细胞分析仪检测外周血 Th17、Treg 水平,计算 Th17/Treg。(5)治疗后随访 3 个月,统计两组患者的复发情况,随访期间再次出现 UC 临床症状判定为复发。

1.5 统计学方法

采用软件 SPSS 22.0 进行统计学分析,计数资料如治疗效

果以病例数描述,行 χ^2 检验;计量资料如症状改善指标、Baron 内镜评分等以 $\bar{x}\pm s$ 描述,行 t 检验; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗效果

治疗 1 个月后, 研究组患者的总有效率为 93.48% (86/92), 对照组为 82.61% (76/92), 研究组患者的总有效率高于对照组, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 5.163, P = 0.023$), 见表 2。

表 2 两组患者治疗效果比较[例(%)]

Tab 2 Comparison of therapeutic effect between two groups [cases (%)]				
组别	无效	有效	完全缓解	总有效
研究组 (n=92)	6 (6.52)	39 (42.39)	47 (51.09)	86 (93.48)
对照组 (n=92)	16 (17.39)	36 (39.13)	40 (43.48)	76 (82.61)

2.2 症状改善情况

与对照组比较, 研究组患者退热时间, 腹泻、腹痛和黏液脓血便消失时间明显缩短, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 3。

表 3 两组患者症状改善情况比较($\bar{x}\pm s, d$)

Tab 3 Comparison of symptom improvement between two groups ($\bar{x}\pm s, d$)				
组别	退热时间	腹泻消失时间	腹痛消失时间	黏液脓血便消失时间
研究组 (n=92)	4.17 $\pm$ 1.15	19.38 $\pm$ 2.89	18.12 $\pm$ 2.75	10.57 $\pm$ 1.99
对照组 (n=92)	5.64 $\pm$ 1.28	22.75 $\pm$ 3.96	21.69 $\pm$ 3.58	13.24 $\pm$ 2.26
<i>t</i>	8.194	6.594	7.585	8.505
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 Baron 内镜评分、肠道菌群数量

与治疗前比较, 两组患者治疗后的乳杆菌、双歧杆菌数量明显升高, 研究组患者较对照组更高; 两组患者的肠杆菌数量、Baron 内镜评分明显降低, 研究组患者较对照组更低, 上述差异均有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 4。

表 4 两组患者治疗前后 Baron 内镜评分、肠道菌群数量比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 4 Comparison of Baron endoscopy score and intestinal flora between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)					
组别	时间	Baron 内镜评分/分	肠道菌群/(log 拷贝数/g 湿粪)		
			乳杆菌	双歧杆菌	肠杆菌
研究组 (n=92)	治疗前	1.62 $\pm$ 0.51	6.85 $\pm$ 0.76	6.19 $\pm$ 0.61	8.05 $\pm$ 0.82
对照组 (n=92)	治疗前	1.55 $\pm$ 0.48	7.01 $\pm$ 0.83	6.32 $\pm$ 0.65	7.89 $\pm$ 0.80
<i>t</i>		0.959	1.364	1.399	1.340
<i>P</i>		0.339	0.174	0.164	0.182
研究组 (n=92)	治疗后	0.58 $\pm$ 0.19	9.20 $\pm$ 0.85 ^a	8.92 $\pm$ 0.81 ^a	4.85 $\pm$ 0.56 ^a
对照组 (n=92)	治疗后	0.86 $\pm$ 0.23	8.53 $\pm$ 0.81 ^a	8.05 $\pm$ 0.77 ^a	5.71 $\pm$ 0.64 ^a
<i>t</i>		9.002	5.473	7.467	9.700
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注: 与同组治疗前对比, ^a $P<0.05$

Note: ns. the same group before treatment, ^a $P<0.05$

2.4 肠黏膜屏障功能

治疗后, 两组患者血清 DAO、LPS 和 DLA 水平均明显低于治疗前, 且研究组患者较对照组更低, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 5。

表 5 两组患者治疗前后肠黏膜屏障功能比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 5 Comparison of intestinal mucosal barrier function between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)				
组别	时间	DAO/(mg/L)	LPS/(pg/mL)	DLA/(U/L)
研究组 (n=92)	治疗前	12.09 $\pm$ 2.85	90.56 $\pm$ 18.20	19.26 $\pm$ 4.60
对照组 (n=92)	治疗前	11.65 $\pm$ 2.79	88.49 $\pm$ 17.33	18.85 $\pm$ 4.39
	<i>t</i>	1.058	0.790	0.619
	<i>P</i>	0.291	0.431	0.537
研究组 (n=92)	治疗后	4.68 $\pm$ 1.36 ^a	16.28 $\pm$ 4.61 ^a	6.69 $\pm$ 1.84 ^a
对照组 (n=92)	治疗后	5.52 $\pm$ 1.45 ^a	20.51 $\pm$ 6.24 ^a	8.16 $\pm$ 2.01 ^a
	<i>t</i>	4.053	5.230	5.174
	<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001

注: 与同组治疗前对比, ^a $P<0.05$

Note: ns. the same group before treatment, ^a $P<0.05$

2.5 外周血 LP、Th17/Treg 水平

治疗后, 两组患者外周血 LP、Th17 和 Th17/Treg 水平均明显低于治疗前, 且研究组患者较对照组更低; 两组患者外周血 Treg 水平均明显高于治疗前, 且研究组患者较对照组更高, 上述差异均有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 6。

表 6 两组患者治疗前后外周血 LP、Th17/Treg 水平比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 6 Comparison of levels of LP, Th17/Treg in peripheral blood between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)					
组别	时间	LP/(μ g/L)	Th17/%	Treg/%	Th17/Treg
研究组 (n=92)	治疗前	10.89 $\pm$ 3.45	3.81 $\pm$ 1.06	3.42 $\pm$ 0.95	1.11 $\pm$ 0.29
对照组 (n=92)	治疗前	10.27 $\pm$ 3.29	3.75 $\pm$ 1.02	3.47 $\pm$ 0.93	1.08 $\pm$ 0.27
	<i>t</i>	1.247	0.391	0.361	0.726
	<i>P</i>	0.214	0.696	0.719	0.469
研究组 (n=92)	治疗后	4.26 $\pm$ 1.38 ^a	2.49 $\pm$ 0.81 ^a	4.81 $\pm$ 1.26 ^a	0.52 $\pm$ 0.11 ^a
对照组 (n=92)	治疗后	5.19 $\pm$ 1.45 ^a	3.02 $\pm$ 0.95 ^a	4.20 $\pm$ 1.24 ^a	0.71 $\pm$ 0.16 ^a
	<i>t</i>	4.456	4.072	3.310	9.386
	<i>P</i>	<0.001	<0.001	0.001	<0.001

注: 与同组治疗前对比, ^a $P<0.05$

Note: ns. the same group before treatment, ^a $P<0.05$

2.6 复发情况

两组患者均完成随访, 无病例脱落。随访期间, 研究组 47 例完全缓解患者中复发 1 例, 复发率为 2.13%; 对照组 40 例完全缓解患者中复发 7 例, 复发率为 17.50%。研究组患者的复发率低于对照组, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 4.413, P = 0.036$)。

3 讨论

UC 发病机制复杂, 已知与环境、遗传、感染、免疫和肠道菌群等有关^[11]。UC 尚不能根治, 积极控制临床症状, 减少并发症和复发, 是该病治疗的主要原则^[12]。针对轻中度活动的 UC 患者, 首选胃肠道不易吸收的磺胺类药物, 其中柳氮磺吡啶应用广泛, 特别是柳氮磺吡啶栓剂能直接直肠给药, 可直接作用于患处, 与口服用药比较不良反应少, 安全性更高^[13]。因此, 本研究采用柳氮磺吡啶栓剂治疗 UC 患者, 结果显示, 柳氮磺吡啶栓剂治疗 UC 的总有效率为 82.61%, 可获得良好的治疗效果。柳氮磺吡啶能抑制黏膜白三烯、前列腺素 E 等炎症因子的释放, 清除氧自由基, 减轻肠道局部炎症反应, 同时能调节肠道免疫功能, 具有抗菌消炎、免疫抑制的双重作用, 从而可促进溃疡修复, 缓解患者临床症状^[14]。

本研究结果显示, 布拉氏酵母菌联合柳氮磺胺吡啶治疗

UC 能明显提高治疗效果,有效缩短退热时间,缩短腹泻、腹痛和黏液脓血便消失时间。分析其原因,布拉氏酵母菌是一种微生态制剂,主要活性成分为冻干布拉氏酵母菌,作为真菌类益生菌,布拉氏酵母菌不会与细菌发生遗传物质传递,且耐酸性、抗氧化作用更强,进入肠道后能发挥微生态调节作用,有效抑制肠道致病菌生长、破坏致病菌毒素,同时能营养肠道黏膜细胞、增强肠道免疫功能,发挥修复肠道溃疡、改善肠道黏膜屏障功能的作用^[15]。冻干布拉氏酵母菌不在肠道内定植,不会被胃肠道吸收,安全性高,无致病性,且能与抗菌药物联合应用,这也是本研究选择布拉氏酵母菌与柳氮磺胺吡啶联合治疗 UC 的重要原因,二者联合,在发挥各自治疗优势的基础上能产生协同作用,从而明显增强疗效,促进患者病情改善。本研究结果发现,布拉氏酵母菌与柳氮磺吡啶联合应用能进一步平衡有益菌与有害菌数量,改善肠道微生态,与上述分析机制相符,从而能更有效下调 Baron 内镜评分,减轻患者临床症状。

肠黏膜屏障功能被破坏是 UC 的重要病理特征,也是病情进展的重要机制^[16]。血清 DAO、LPS 和 DLA 水平均为反映肠黏膜屏障功能的指标,其中 DAO 是一种代谢酶,特异性表达于肠黏膜上皮细胞内,LPS 是革兰阴性杆菌细胞壁的主要成分,DLA 是肠道微生物代谢产物,均大量存在于肠道内,而肠黏膜屏障功能被破坏导致 DAO、LPS 和 DLA 进入血液循环,引起血清 DAO、LPS 和 DLA 水平升高^[17-18]。本研究结果发现,布拉氏酵母菌联合柳氮磺吡啶治疗能更有效下调 UC 患者血清 DAO、LPS 和 DLA 水平,说明联合治疗方案在改善患者肠黏膜屏障功能方面具有明显优势。有文献报道,外周血 LP、Th17/Treg 水平在 UC 发生、发展中具有重要作用,其中 LP 水平升高能刺激白细胞介素 1 等促炎因子分泌,加重肠黏膜炎症损伤,Th17/Treg 水平升高可导致肠黏膜屏障功能降低,二者的表述水平与 UC 病情程度存在明显正相关关系,调节其表达水平可能是 UC 临床治疗的新思路^[19]。本研究结果显示,联合治疗方案能更有效下调 UC 患者外周血 LP、Th17/Treg 水平,从而促进患者病情改善;且研究组患者随访期间的复发率(2.13%)低于对照组(17.50%)。马静等^[20]的研究结果指出,拉氏酵母菌有助于降低 UC 患者的复发率,支持本研究结果,说明本研究的联合治疗方案在控制 UC 反复发作方面具有明显优势,有助于改善患者预后。但本研究随访时间较短,联合方案治疗 UC 的远期疗效尚未明确,这也是本研究的不足之处,未来仍需进一步深入探讨。

综上所述,布拉氏酵母菌联合柳氮磺吡啶治疗 UC 能显著改善治疗效果,进一步减轻患者的临床症状,改善肠黏膜屏障功能,下调外周血 LP、Th17/Treg 水平,促进患者康复,且能减少复发。

参考文献

[1] 李学锋,彭霞,周明欢.我国炎症性肠病流行病学研究进展[J].现代消化及介入诊疗,2020,25(9):1265-1267.

[2] DU L, HA C. Epidemiology and pathogenesis of ulcerative colitis[J]. Gastroenterol Clin North Am, 2020, 49(4): 643-654.

[3] 鲍淑梅,张亚杰,田丰.炎症性肠病合并结直肠癌的流行病学和

防治进展[J].中国临床医生杂志,2021,49(12):1409-1413.

[4] SHIN M R, PARK H J, SEO B I, et al. New approach of medicinal herbs and sulfasalazine mixture on ulcerative colitis induced by dextran sodium sulfate[J]. World J Gastroenterol, 2020, 26(35): 5272-5286.

[5] 赵鑫.布拉氏酵母菌散联合美沙拉嗪肠溶片治疗溃疡性结肠炎的临床效果分析[J].中国药物与临床,2019,19(3):429-430.

[6] 陈霞飞,孙琦,张晓琦,等.溃疡性结肠炎内镜评分与临床活动度及组织学评分的相关性研究[J].中华消化内镜杂志,2021,38(6):447-453.

[7] 杨晓燕,周丽莎,董帆,等.活动期溃疡性结肠炎 MSCT 表现与 Mayo 评分的相关性[J].临床放射学杂志,2015,34(10):1594-1597.

[8] RUBIN D T, ANANTHAKRISHNAN A N, SIEGEL C A, et al. ACG clinical guideline: ulcerative colitis in adults[J]. Am J Gastroenterol, 2019, 114(3): 384-413.

[9] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组.炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018年,北京)[J].中华消化杂志,2018,38(5):292-311.

[10] MOHAMMED VASHIST N, SAMAN M, MOSLI M H, et al. Endoscopic scoring indices for evaluation of disease activity in ulcerative colitis[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2018, 1(1): CD011450.

[11] KOBAYASHI T, SIEGMUND B, LE BERRE C, et al. Ulcerative colitis[J]. Nat Rev Dis Primers, 2020, 6(1): 74.

[12] PORTER R J, KALLA R, HO G T. Ulcerative colitis: Recent advances in the understanding of disease pathogenesis[J]. F1000Res, 2020, 9: F1000 Faculty Rev-294.

[13] 杨慧珍.锡类散灌肠联合柳氮磺吡啶栓治疗溃疡性结肠炎的临床观察[J].中国民间疗法,2020,28(18):70-72.

[14] ASGHARZADEH F, YAGHOUBI A, NAZARI S E, et al. The beneficial effect of combination therapy with sulfasalazine and valsartan in the treatment of ulcerative colitis[J]. EXCLI J, 2021, 20: 236-247.

[15] SINGH A, MANDAL U K, NARANG R K. Development and *in vivo* evaluation of pectin based enteric coated microparticles loaded with mesalamine and *Saccharomyces boulardii* for management of ulcerative colitis[J]. Assay Drug Dev Technol, 2022, 20(1): 22-34.

[16] WANG J, ZHANG C L, GUO C M, et al. Chitosan ameliorates DSS-induced ulcerative colitis mice by enhancing intestinal barrier function and improving microflora[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(22): 5751.

[17] 韩叙,韩轩,程晓儒,等.布拉氏酵母菌联合柳氮磺吡啶栓治疗直肠型溃疡性结肠炎的疗效及对肠道菌群和肠黏膜屏障功能的影响[J].中国中西医结合消化杂志,2022,30(5):327-332.

[18] CANDELLI M, FRANZA L, PIGNATARO G, et al. Interaction between lipopolysaccharide and gut microbiota in inflammatory bowel diseases[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(12): 6242.

[19] 赵成都,胡元元.外周血 Leptin、Th17/Treg 水平评估溃疡性结肠炎活动度的临床价值[J].现代消化及介入诊疗,2022,27(4):504-507.

[20] 马静,徐俊丽,冉妮娜,等.布拉氏酵母菌散联合美沙拉嗪肠溶片治疗中轻度溃疡性直乙状结肠炎的疗效观察[J].中国中西医结合消化杂志,2020,28(4):260-263.

(收稿日期:2022-10-21 修回日期:2023-02-06)