

沙利度胺联合英夫利西治疗难治性炎症性肠病效果及对胰岛素样生长因子-1、转化生长因子- β 1 的影响

孟利军, 郭晓鹤, 董戴源, 杨艳, 薛耀峰, 周保林, 秦咏梅

(新乡医学院第一附属医院 消化内科, 河南 新乡, 453100)

摘要: **目的** 探讨沙利度胺联合英夫利西(IFX)治疗难治性炎症性肠病(IBD)的效果及对胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、转化生长因子- β 1(TGF- β 1)含量的影响。**方法** 选取120例难治性IBD患者,随机分为实验组和对照组,每组60例。2组均给予常规治疗(美沙拉嗪),对照组给予IFX,实验组给予IFX联合沙利度胺,连续治疗2个月。比较2组疗效、肠道菌群紊乱率、不良反应及治疗前和治疗1、2个月后克罗恩病活动指数(CDAI)、胶囊内镜评分指数(Lewis评分)、血清IGF-1、TGF- β 1水平及营养状态指标[白蛋白(ALB)、转铁蛋白(Tf)]。**结果** 实验组治疗总有效率高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗1、2个月后,实验组CDAI、Lewis评分低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);实验组血清IGF-1、TGF- β 1和ALB、Tf水平高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。实验组肠道菌群紊乱率改善情况优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);2组口鼻黏膜干燥、咽喉部不适、恶心呕吐等不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 沙利度胺联合IFX治疗难治性IBD患者,可调节其血清IGF-1、TGF- β 1水平,有效缓解临床表现,抑制炎症活动,改善患者营养状态与肠道菌群紊乱,且安全性高。

关键词: 沙利度胺; 英夫利西; 难治性炎症性肠病; 胰岛素样生长因子-1; 转化生长因子- β 1; 营养状态

中图分类号: R 516.1; R 446; R 457.2 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2024)01-068-05 DOI: 10.7619/jcmp.20230274

Effect of thalidomide combined with infliximab in treatment of refractory inflammatory bowel disease and its effects on insulin-like growth factor-1 and transforming growth factor- β 1

MENG Lijun, GUO Xiaohe, DONG Daiyuan, YANG Yan, XUE Yaofeng, ZHOU Baolin, QIN Yongmei

(Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical College, Xinxiang, Henan, 453100)

Abstract: Objective To investigate the effect of thalidomide combined with infliximab (IFX) in treatment of refractory inflammatory bowel disease (IBD) and its effects on insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1). **Methods** A total of 120 patients with refractory IBD were randomly divided into experimental group and control group, with 60 cases in each group. The two groups were given conventional treatment (mesalazine), the control group was given IFX, and the experimental group was given IFX combined with thalidomide, continuous treatment for two months. The efficacy, intestinal flora disturbance rate, adverse reactions, Crohn's disease activity index (CDAI), Lewis score, serum IGF-1, TGF- β 1 levels and nutritional status indexes [albumin (ALB), transferrin (Tf)] before and after treatment for 1 month and 2 months of the two groups were compared. **Results** The total effective rate of the experimental group was significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$). After one month and two months of treatment, CDAI and Lewis scores of the experimental group were significantly lower than those of the control group ($P < 0.05$); the serum levels of IGF-1, TGF- β 1 as well as ALB and Tf in the experimental group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). The improvement of intestinal

flora disturbance rate in the experimental group was significantly better than that in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of oral and nasal mucosa dryness, throat discomfort, nausea and vomiting between two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** In the treatment of refractory IBD patients, thalidomide combined with IFX can regulate serum IGF-1 and TGF- β 1 levels, effectively relieve clinical manifestations, inhibit inflammatory activities, and improve nutritional status and intestinal flora disorders of patients, and it has high safety.

Key words: thalidomide; infliximab; refractory inflammatory bowel disease; insulin-like growth factor-1; transforming growth factor- β 1; nutritional status

炎症性肠病(IBD)包括克罗恩病(CD)和溃疡性结肠炎(UC), 其具有病因复杂、病程长、复发率高等特点, 难治性 IBD 指激素依赖性或激素治疗无效的患者^[1-2]。抗肿瘤坏死因子- α (TNF- α)单克隆抗体英夫利西(IFX)是难治性 IBD 患者常用的转换治疗方案, 可有效抑制免疫反应和炎症过程, 但仍有部分 CD 患者对 IFX 治疗无应答^[3]。沙利度胺属谷氨酸衍生物, 具有抑制血管生成、抗炎、免疫调节等作用, 近年来逐渐被用于 IBD 治疗^[4]。研究^[5]报道, 25% ~ 80% 的 IBD 患者伴有不同程度的营养不良症状, 影响治疗及预后。胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、转化生长因子- β 1(TGF- β 1)与肠上皮细胞屏障功能及肠黏膜免疫平衡功能密切相关, 并参与 IBD 的发生发展^[6]。目前, 关于沙利度胺治疗 IBD 的研究多集中于疗效、临床表现等方面, 其对营养状态指标及血清 IGF-1、TGF- β 1 水平影响的研究较少, 故本研究对此展开分析, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2015 年 7 月—2019 年 8 月本院 120 例难治性 IBD 患者, 采用随机数字表法分为对照组和实验组, 每组 60 例。2 组性别、年龄、体质指数(BMI)、病程、疾病类型、病情程度、活动性比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表 1。本研究经本院医学伦理委员会审批同意。

纳入标准: ①符合英国胃肠病学会(BSG) 共识指南^[7]中相关诊断标准, 并经临床症状、X 线片、CT 等检查确诊者; ②年龄 ≥ 18 岁者; ③对标准剂量激素反应差, 或减药过程中出现症状反跳, 或长期依赖激素且出现不良反应者; ④患者及家属知情并签署知情承诺书者。排除标准: ①有消化道穿孔、中毒性巨结肠、梗阻等严重并发症者; ②妊娠期及哺乳期妇女; ③合并肝、肾、心

脑血管、神经系统、血液系统等严重原发性疾病者; ④严重感染者; ⑤1 个月内使用过激素或免疫抑制剂者; ⑥对本研究所涉及的药物过敏者; ⑦患有感染性肠炎、肠结核、放射性肠炎、白塞病等疾病者。

1.2 方法

2 组均给予美沙拉嗪(葵花药业集团佳木斯鹿灵制药有限公司, 国药准字 H19980148) 治疗, 1 g/次, 口服, 4 次/d。对照组给予 IFX(Janssen Biologics B. V., S20171001), 第 0、2、6 周分别静脉注射 5 mg/kg。实验组于对照组基础上加用沙利度胺(常州制药厂有限公司, 国药准字 H32026129), 50 mg/次, 口服, 2 次/d。2 组均连续治疗 2 个月。

检测方法: 抽取清晨空腹患者静脉血 5 mL, 离心(半径 8 cm, 3 500 转/min, 9 min), 取血清, IGF-1 以化学发光法检测(北京正天瑞德生物公司试剂盒), TGF- β 1 以酶联免疫吸附法(ELISA) 测定(武汉博士德生物工程有限公司)。营养状态指标[白蛋白(ALB)、转铁蛋白(Tf)] 采用日本 Olympus 公司全自动生化分析仪测定。

1.3 观察指标

①疗效。②治疗前及治疗 1、2 个月后克罗恩病活动指数(CDAI)、胶囊内镜评分指数(Lewis 评分)。CDAI: 按一般情况(0 ~ 4 分)、腹块(0 ~ 4 分)、腹泻(稀便每日 1 次计 1 分)、腹痛(0 ~ 4 分)、伴随疾病(虹膜炎、关节痛、坏疽性脓皮病、新瘻管、阿弗他溃疡、结节性红斑、脓肿、裂沟等, 每种症状计 1 分) 5 个方面计分, < 5 分为缓解期, 5 ~ 8 分为中度活动期, > 8 分为重度活动期。Lewis 评分: 根据胶囊内镜在小肠内停留的时间, 将小肠平分为 3 段区域, 分别记录绒毛水肿及溃疡病变数目、分布、长度, 3 段病变数目 \times 病变长度 \times 病变分布得分最大值与全肠段肠腔狭窄病变数目 \times 病变长度 \times 病变分布分值相加, 即为

表 1 2 组一般资料比较($\bar{x} \pm s$) [n(%)]

资料	分类	对照组(n=60)	实验组(n=60)	t/χ^2	P
性别	男	35(58.33)	37(61.67)	0.139	0.709
	女	25(41.67)	23(38.33)		
平均年龄/岁		40.35 ± 8.29	41.08 ± 9.14	0.458	0.648
平均体质指数/(kg/m ²)		22.74 ± 1.90	22.92 ± 2.03	0.502	0.617
平均病程/年		5.83 ± 2.15	6.10 ± 2.29	0.666	0.507
疾病类型	克罗恩病	28(46.67)	27(45.00)	0.034	0.855
	溃疡性结肠炎	32(53.33)	33(55.00)		
病情程度	轻度	16(26.67)	17(28.33)	0.146	0.930
	中度	36(60.00)	34(56.67)		
	重度	8(13.33)	9(15.00)		
活动性	缓解阶段	18(30.00)	21(35.00)	0.342	0.559
	活动阶段	42(70.00)	39(65.00)		

最后评分。Lewis 评分 ≤ 135 分为正常或无临床意义的小肠黏膜炎性反应；Lewis 评分 > 135 ~ < 790 分为轻度黏膜炎性反应；Lewis 评分 ≥ 790 分为中重度黏膜炎性反应。③ 治疗前及治疗后 1、2 个月血清 IGF-1、TGF-β1 水平。④ 治疗前及治疗 1、2 个月后营养状态指标 (ALB、Tf)。⑤ 肠道菌群紊乱率改善情况。粪便细菌总数与比例轻度改变,革兰阴性杆菌多有增加,梭菌、酵母样菌轻度增加,革兰阳性杆菌降低,革兰阳性球菌增加或正常为 I 度;粪便细菌总数与比例显著改变,革兰阴性杆菌增加 ≥ 90%,梭菌、酵母样菌显著增加,革兰阳性杆菌显著减少,革兰阳性球菌增多,球菌与杆菌比例倒置(正常值约 25/75)为 II 度;粪便细菌总数显著减少,原有某种少数菌成为绝对优势菌,原来菌群大部分被抑制,只有 1 种细菌或真菌占绝对优势为 III 度。⑥ 不良反应(口鼻黏膜干燥、咽喉部不适、恶心呕吐)。参照常见不良反应评价(CTCAE)标准分级:轻度,症状轻微,无需对症治疗为 1 级;中度,需对症治疗为 2 级;重度,需对症治疗,延长住院时间但不危及生命为 3 级;危及生命,需紧急抢救为 4 级;因不良反应死亡为 5 级。

疗效标准:症状完全消失,肠镜检查显示肠黏膜基本正常,血管纹理恢复为完全缓解;症状缓解,肠镜检查显示炎症较轻,血管纹理欠清晰、

形态不平整为部分缓解;症状或肠镜检查与治疗前相比无改善或加重为无缓解。将完全缓解、部分缓解计入总有效。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件分析数据,计数资料以 [n(%)] 表示,2 组间比较采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料采用 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较用独立样本 t 检验,组内比较采用配对 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组疗效

实验组治疗总有效率高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 2 2 组疗效比较[n(%)]

组别	n	完全缓解	部分缓解	无缓解	总有效
实验组	60	20(33.33)	34(56.67)	6(10.00)	54(90.00)*
对照组	60	15(25.00)	30(50.00)	15(25.00)	45(75.00)

与对照组比较, * $P < 0.05$ 。

2.2 2 组 CDAI 评分、Lewis 评分

治疗前,2 组 CDAI、Lewis 评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗 1、2 个月后,实验组 CDAI、Lewis 评分低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

表 3 2 组 CDAI 评分、Lewis 评分比较($\bar{x} \pm s$)

指标	组别	n	治疗前	治疗 1 个月后	治疗 2 个月后
CDAI 评分	实验组	60	6.63 ± 0.52	4.89 ± 0.63**	3.65 ± 0.48**
	对照组	60	6.75 ± 0.47	5.46 ± 0.55*	4.86 ± 0.51*
Lewis 评分	实验组	60	460.51 ± 138.15	311.78 ± 93.53**	112.27 ± 33.68**
	对照组	60	457.76 ± 140.23	402.26 ± 120.68*	188.56 ± 56.57*

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

2.3 2组血清 IGF-1、TGF- β 1 水平

治疗前, 2组血清 IGF-1、TGF- β 1 水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 治疗1、2个月后, 实验组血清 IGF-1、TGF- β 1 水平高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表4。

2.4 2组营养状态指标

治疗前, 2组营养状态指标比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 治疗1、2个月后, 实验组 ALB、Tf 水平高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表5。

表4 2组血清 IGF-1、TGF- β 1 水平比较($\bar{x} \pm s$)

指标	组别	n	治疗前	治疗1个月后	治疗2个月后
IGF-1	实验组	60	123.78 \pm 37.14	183.35 \pm 35.01**	230.26 \pm 42.13**
	对照组	60	125.51 \pm 35.52	159.91 \pm 31.98*	185.51 \pm 39.76*
TGF- β 1	实验组	60	61.31 \pm 16.40	83.94 \pm 18.03**	96.53 \pm 19.96**
	对照组	60	63.24 \pm 15.35	72.38 \pm 17.14*	83.44 \pm 18.81*

IGF-1: 胰岛素样生长因子-1; TGF- β 1: 转化生长因子- β 1。与治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组比较, # $P < 0.05$ 。

表5 2组营养状态指标比较($\bar{x} \pm s$)

指标	组别	n	治疗前	治疗1个月后	治疗2个月后
ALB	实验组	60	33.84 \pm 4.51	38.69 \pm 3.77**	49.74 \pm 2.55**
	对照组	60	34.02 \pm 3.89	36.04 \pm 4.12*	42.28 \pm 3.46*
Tf	实验组	60	2.05 \pm 0.34	2.64 \pm 0.47**	2.95 \pm 0.41**
	对照组	60	2.11 \pm 0.30	2.35 \pm 0.34*	2.61 \pm 0.36*

ALB: 白蛋白; Tf: 转铁蛋白。与治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组比较, # $P < 0.05$ 。

2.5 2组肠道菌群紊乱率

实验组肠道菌群紊乱率改善情况优于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表6。

2.6 2组不良反应

2组口鼻黏膜干燥、咽喉部不适、恶心呕吐等不良反应发生率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表7。

表6 2组肠道菌群紊乱率比较[n(%)]

组别	n	I度	II度	III度
实验组	60	27(45.00)	30(50.00)	3(5.00)
对照组	60	20(33.33)	25(41.67)	15(25.00)
u			2.095	
P			0.036	

表7 2组不良反应比较[n(%)]

组别	n	口鼻黏膜干燥		咽喉部不适		恶心呕吐	
		1~2级	3~4级	1~2级	3~4级	1~2级	3~4级
实验组	60	3(5.00)	1(1.67)	2(3.33)	2(3.33)	4(6.67)	1(1.67)
对照组	60	1(1.67)	0	4(6.67)	3(5.00)	6(10.00)	3(5.00)

3 讨论

难治性 IBD 是消化科的一大诊治难题, 如何进行有效的转换治疗, 是临床亟待解决的问题。生物制剂被认为是此类患者有效的补救措施。IFX 是鼠-人嵌合体 TNF 的单克隆 IgG1 抗体, 可快速、有效中和 TNF- α , 并高亲和力地结合 T 细胞与巨噬细胞表面表达的 TNF- α , 通过补体依赖性细胞毒作用及抗体依赖性细胞毒作用机制发挥药理作用。IFX 可降低黏膜组织 Th17 细胞浸润、诱导 T 细胞与单核-巨噬细胞凋亡、抑制免疫反应和炎症过程、修复肠黏膜屏障功能^[8]。《抗肿瘤坏死因子- α 单克隆抗体治疗炎症性肠病的专家

共识(2017)》^[9]指出, 抗 TNF- α 单克隆抗体可用于治疗对免疫抑制剂无效的 IBD 患者, 但研究^[10]发现, 仍有部分 CD 患者对 IFX 治疗无应答, 考虑与 IFX 抗体产生影响了 IFX 血药浓度有关。此外, 长期随访^[11]显示, 3 年结肠切除率仍高达 50%, 且长期应用存在潜在耐药、继发感染、癌变等风险。

TNF- α 具有重要生理功能, 可趋化循环炎性细胞, 诱发组织炎症反应, 激活凝血级联反应, 并开始形成肉芽肿, 在 IBD 发生过程中发挥着关键作用^[12]。近年来, 随着 TNF- α 在 IBD 发病中所起作用研究的深入, 及抗 TNF- α 单克隆抗体治疗取得较好的疗效, TNF- α 靶向治疗成为难治性 IBD 治疗的新思路。沙利度胺可抑制单核细胞合

成与释放 TNF- α ，并加速 TNF- α 的 mRNA 降解，抑制 TNF- α 合成，同时，具有维持 Th1/Th2 平衡、调节细胞黏附和迁移、减轻肠道黏膜损伤等作用机制，在 IBD 治疗中的应用越来越广泛^[13]。李梦伶^[14]对 21 例接受沙利度胺治疗的 CD 患者分析发现，沙利度胺可诱导、维持 CD 临床缓解及促进黏膜愈合，且药物不良反应多可自行缓解，多数患者可耐受，安全性尚可。舒慧君等^[15]研究表明，沙利度胺可用于诱导和维持难治性 UC 临床缓解与黏膜愈合。本研究发现，沙利度胺联合 IFX 治疗难治性 IBD 患者，可缓解临床表现，抑制炎症活动，效果显著，且安全性高，与上述研究一致。

营养不良是 IBD 患者最常见的全身性并发症之一，主要是由于：① 肠黏膜损伤，其表面营养物质丢失程度增加；② 进食可能诱发腹泻、腹痛、出血、肠梗阻等症状，导致患者对进食恐惧，影响营养摄入；③ 免疫功能下降、机体代谢异常，能量消耗增加^[16-17]。研究^[18]证实，肠道菌群参与肠道黏膜免疫反应，肠道菌群失调是诱发 IBD 的主要危险因素之一。本研究发现，治疗 1、2 个月后实验组 ALB、Tf 水平高于对照组，肠道菌群紊乱率改善情况优于对照组 ($P < 0.05$)，提示沙利度胺联合 IFX 可改善难治性 IBD 患者营养状态与肠道菌群紊乱。分析原因，沙利度胺、IFX 均可维持 Th1/Th2 平衡，抑制免疫反应和炎症过程，减轻肠道黏膜损伤，修复肠黏膜屏障功能，进而改善营养状态与肠道菌群紊乱，且联合应用协同增效。

本研究还发现，实验组治疗 1、2 个月后血清 IGF-1、TGF- β 1 水平高于对照组 ($P < 0.05$)。内皮细胞作为肠黏膜非免疫细胞的一员，与肠黏膜免疫细胞相互作用，共同调节肠黏膜结构与功能稳定及免疫平衡。IBD 发生发展过程中，血管内皮受局部高炎症因子及生长因子的影响，其屏障功能及调节肠黏膜免疫平衡功能发生变化，共同导致肠黏膜组织损伤^[19]。IGF-1 主要由黏膜固有层间质细胞分泌，可与表皮生长因子协同刺激上皮细胞的增殖。动物实验^[20]证实，IGF-1 可降低小鼠肠屏障通透性，增强肠上皮细胞屏障功能。TGF- β 是重要生长因子家族，其中 TGF- β 1 所占比例 $> 90\%$ ，一方面通过调节免疫，减弱肠黏膜炎症反应，抑制 IBD 发生发展，另一方面，刺激血管生成，通过非依赖性途径阻断自身抗体，促进上皮损伤后修复及组织修复^[21]。王瑰娜等^[22]研究显示，IBD 发生时，外周血及结肠组织中 TGF- β 1

表达下降，而平衡 TGF- β 1 表达可减轻肠道炎症反应。上述结果表明，沙利度胺联合 IFX 可调节血清 IGF-1、TGF- β 1 水平，考虑与二者协同调节肠黏膜功能及免疫平衡有关。但本研究未探讨血清 IGF-1、TGF- β 1 表达是否存在相关性及通过哪种通路形成反馈调节关系，有待进一步论证。

综上可知，沙利度胺联合 IFX 治疗难治性 IBD 患者，可调节血清 IGF-1、TGF- β 1 水平，缓解临床表现，抑制炎症活动，改善营养状态与肠道菌群紊乱，效果显著，且安全性高。

参考文献

- [1] SCOTT M, WHITLOCK MD, *et al.* Management of psoriasis in patients with inflammatory bowel disease; from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2018, 78(2): 383-394.
- [2] BENCHIMOL E I, MACK D R, GUTTMANN A, *et al.* Inflammatory bowel disease in immigrants to Canada and their children: a population-based cohort study[J]. *Am J Gastroenterol*, 2015, 110(4): 553-563.
- [3] 戴张哈, 王天蓉, 郑青, 等. 英夫利西单抗在 HBV 感染炎症性肠病患者中使用的安全性[J]. *胃肠病学*, 2017, 22(10): 582-587.
- [4] 李俊, 毛蕾, 周雪婷, 等. 沙利度胺的药理学机制及其在炎症性肠病中的研究现状[J]. *中国临床药理学杂志*, 2018, 34(3): 387-389.
- [5] 王俊珊, 赵玉洁, 郭传勇, 等. 炎症性肠病并发营养不良的肠内营养治疗新进展[J]. *世界临床药物*, 2019, 40(5): 320-323.
- [6] 肖亚南, 张启芳. 转化生长因子 β 与炎症性肠病的相关性研究进展[J]. *广西医学*, 2017, 39(12): 1908-1911.
- [7] LAMB C A, KENNEDY N A, RAINE T, *et al.* British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults[J]. *Gut*, 2019, 68(Suppl 3): s1-s106.
- [8] MARINI J C, SENDECKI J, CORNILLIE F, *et al.* Comparisons of serum infliximab and antibodies-to-infliximab tests used in inflammatory bowel disease clinical trials of remicade[J]. *AAPS J*, 2017, 19(1): 161-171.
- [9] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 抗肿瘤坏死因子- α 单克隆抗体治疗炎症性肠病的专家共识(2017)[J]. *中华消化杂志*, 2017, 37(9): 577-580.
- [10] 吕翠翠, 吕树振, 周传波, 等. 英夫利西单抗联合硫嘌呤类药物与单药治疗炎症性肠病疗效比较的 meta 分析[J]. *胃肠病学*, 2018, 23(7): 416-422.
- [11] 王晖, 黄海涛, 梁三红, 等. 英夫利西单抗联合硫嘌呤类药物对炎症性肠病患者 T 淋巴细胞的影响[J]. *实用药物与临床*, 2017, 20(9): 1039-1042.
- [12] KOLAR M, DURICOVA D, BORTLIK M, *et al.* Infliximab biosimilar (remsimaTM) in therapy of inflammatory bowel diseases patients: experience from one tertiary inflammatory bowel diseases centre[J]. *Dig Dis*, 2017, 35(1/2): 91-100.

观察组治疗后尿 L/M 减小,血清 D-LA、DAO、LPS 水平低于治疗前和对照组。熊去氧胆酸联合布拉氏酵母菌治疗直肠型 UC 患者,能够保护直肠上皮细胞,改善肠黏膜通透性,抑制炎症反应,缓解肠黏膜屏障功能障碍疗效理想。本研究中,相较于对照组,观察组治疗总有效率更高,不良反应发生率无显著差异。分析原因可能是熊去氧胆酸在回肠发挥细胞保护和抗炎作用,可减少细胞凋亡和减轻炎症损伤。布拉氏酵母菌辅助纠正肠道菌群状态,与熊去氧胆酸协同调控肠道免疫反应,抑制炎症反应,修复受损细胞,提供营养物质,加速肠黏膜屏障受损恢复过程。同时,熊去氧胆酸竞争性结合细胞膜表面毒性胆汁酸因子,进一步阻止细胞膜被侵袭。

综上所述,布拉氏酵母菌联合熊去氧胆酸治疗直肠型 UC 患者疗效优异,能够有效改善腹痛、腹泻和脓血便等症状,抑制机体炎症反应,缓解肠黏膜屏障受损,短期内可控制患者病情进展,提高生活质量。

参考文献

[1] 韩叙, 韩轩, 程砚儒, 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.

[2] WANG W J, ZHAO J F, GUI W F, *et al.* Tauroursodeoxycholic acid inhibits intestinal inflammation and barrier disruption in mice with non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Br J Pharmacol*, 2018, 175(3): 469-484.

[3] 张卿, 陈允旺, 魏引廷, 等. 清溃愈肠汤灌肠联合美沙拉嗪治疗湿热型溃疡性结肠炎的临床研究[J]. 实用临床医药杂志, 2022, 26(2): 93-97.

[4] 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]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(9): 796-813.

[5] 林秀慧, 符庆忠, 陈卜伟. 清热利湿宣肺方治疗活动期溃疡性结肠炎(大肠湿热证)的疗效及对炎症指标的影响[J]. 中国中医急症, 2022, 31(9): 1447-1449.

[6] 郑筱蓓. 中药新药临床研究指导原则: 试行[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 139-143.

[7] 张声声, 沈洪, 郑凯, 等. 溃疡性结肠炎中医诊疗专家共识意见(2017)[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(8): 3585-3589.

[8] STENMAN L K, HOLMA R, FORSGÅRD R, *et al.* Higher fecal bile acid hydrophobicity is associated with exacerbation of dextran sodium sulfate colitis in mice[J]. *J Nutr*, 2013, 143(11): 1691-1697.

[9] GAVIN J, QUILTY F, MAJER F, *et al.* A fluorescent analogue of tauroursodeoxycholic acid reduces ER stress and is cytoprotective[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2016, 26(21): 5369-5372.

[10] VAN DEN BOSSCHE L, BORSBOOM D, DEVRIESE S, *et al.* Tauroursodeoxycholic acid protects bile acid homeostasis under inflammatory conditions and dampens Crohn's disease-like ileitis[J]. *Lab Invest*, 2017, 97(5): 519-529.

[11] 王郑君, 王雯. 熊去氧胆酸对溃疡性结肠炎的作用机制研究进展[J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(20): 53-57.

[12] 赵春山, 王彬, 张莉莉, 等. 熊去氧胆酸对原发性硬化性胆管炎合并溃疡性结肠炎患者发生结肠肿瘤影响的研究进展[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2018, 27(12): 1446-1448.

[13] 史刚刚, 韩梅, 郝敬鹏, 等. 布拉氏酵母菌的作用机制及其在溃疡性结肠炎中应用的研究进展[J]. 国际生物医学工程杂志, 2021, 44(2): 163-167.

[14] 步楠, 范彦秋, 赵春红. 基于肠道特异性丙酮酸激酶 M2 基因敲除小鼠研究布拉氏酵母菌治疗溃疡性结肠炎的作用及机制[J]. 实用医学杂志, 2020, 36(12): 1628-1633.

[15] 庄鑫. 布拉氏酵母菌对溃疡性结肠炎患者血清炎症因子及肠道菌群的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(10): 1198-1201.

[16] 施雨婕, 白洁琼, 刘旭, 等. 化癥通阳方药对 UC 大鼠 L/M 值及 P 选择素影响的观察[J]. 天津中医药, 2017, 34(5): 331-335.

[17] 吴霞, 龙再菊. 自拟愈溃汤联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎疗效及对肠道黏膜屏障功能、氧化应激指标和血管内皮细胞功能的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(10): 1078-1081.

[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.

(本文编辑: 梁琥 钱锋)

(上接第 72 面)

[13] 田景媛, 罗和生. 沙利度胺治疗克罗恩病的研究进展[J]. 临床内科杂志, 2018, 35(12): 860-862.

[14] 李梦伶. 江西地区 329 例炎症性肠病临床特征回顾性分析及沙利度胺治疗克罗恩病的疗效及安全性观察[D]. 南昌: 南昌大学, 2016.

[15] 舒慧君, 杨红, 王征, 等. 沙利度胺治疗成人难治性溃疡性结肠炎 11 例疗效分析[J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(3): 223-226.

[16] 施嫣红, 刘占举. 炎症性肠病的肠内、肠外营养[J]. 临床内科杂志, 2019, 36(2): 88-90.

[17] 徐仁应, 周一泉, 张晓敏, 等. 含中低剂量谷氨酰胺全肠外营养对炎症性肠病患者炎症指标改善的影响[J]. 中华临床营养杂志, 2017, 25(3): 141-146.

[18] 叶雅丽, 闫李侠. 肠道菌群分析及粪便炎症标志物检测在炎症性肠病活动度评估中的作用[J]. 中国微生态学杂

志, 2018, 30(3): 312-316, 326.

[19] 张目涵, 贺欣, 路瑶, 等. PD-1/PD-L 的作用机制及其在炎症性肠病中的关系进展[J]. 现代免疫学, 2018, 38(6): 513-518.

[20] 尚茹茹, 刘晓红, 张锦, 等. 胰岛素样生长因子-1 对大鼠血管平滑肌细胞增殖及凋亡的影响[J]. 中国药物与临床, 2017, 17(12): 1721-1723.

[21] 肖军华, 周晓燕, 贺志龙, 等. 外泌体对炎症性肠病调节巨噬细胞和肠道上皮细胞的影响[J]. 中国临床研究, 2018, 31(12): 1681-1685.

[22] 王瑰娜, 毛志芹. 布拉氏酵母菌对炎症性肠病小鼠白介素-17、白介素-10、转化生长因子- β 1 表达的影响[J]. 中国小儿急救医学, 2018, 25(10): 757-761.

(本文编辑: 周娟 钱锋)