

益生菌治疗溃疡性结肠炎有效性及安全性的 meta 分析

牛亚敏¹, 冯玉光^{2*}, 张小茜², 魏菁琳¹, 金灵薇¹

(1. 潍坊医学院 临床医学院, 山东 潍坊 261053; 2. 潍坊医学院附属医院 消化内科, 山东 潍坊 261031)

【摘要】 目的: 评价益生菌治疗溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 的有效性及安全性。方法: 计算机检索 Pubmed、Cochrane 图书馆、Embase、中国期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库、万方数据库, 纳入研究数据采用 RevMan 5.3 软件处理。结果: 共纳入 22 项随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT), 14 项 RCT 关于益生菌治疗活动期 UC, 12 篇 RCT 关于益生菌治疗缓解期 UC (4 项同时观察两个时期)。其中 11 项显示了不良反应数目。系统评价结果: ①益生菌组较安慰剂组治疗活动期 UC 诱导缓解率显著增高 ($OR=2.21$, $95\%CI$: $1.31\sim3.71$, $P=0.003$); 益生菌合剂 (VSL#3) 对活动期 UC 诱导缓解率明显高于对照组 ($OR=2.31$, $95\%CI$: $1.44\sim3.70$, $P=0.0005$); ②益生菌组治疗活动期 UC 诱导缓解率与 5-氨基水杨酸 (5-aminosalicylic acid, 5-ASA) 组差异无统计学意义 ($OR=0.82$, $95\%CI$: $0.49\sim1.36$, $P=0.44$); ③益生菌对缓解期 UC 复发率低于安慰剂组 ($OR=0.41$, $95\%CI$: $0.21\sim0.78$, $P=0.007$), 与美沙拉嗪组相比差异无统计学意义 ($P=0.78$); ④益生菌组与对照组的不良反应发生率差异无统计学意义 ($P=0.13$)。结论: 联合传统治疗基础上, 益生菌治疗活动期 UC 较安慰剂可提高临床缓解率; 其中 VSL#3 对活动期 UC 有效; 对于缓解期 UC, 益生菌较安慰剂降低临床复发率, 与美沙拉嗪效果相当; 益生菌不良反应少, 安全可信。

【关键词】 溃疡性结肠炎; 益生菌; 随机对照实验; meta 分析

【中图分类号】 R975

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2018)03-0071-06

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.03.017

Meta-analysis of the efficacy and safety of probiotics in treatment of ulcerative colitis

NIU Ya-min¹, FENG Yu-guang^{2*}, ZHANG Xiao-qian², WEI Jing-lin¹, JIN Ling-wei¹

(1. Clinical Medical College, Weifang Medical University, Shandong Weifang 261053, China; 2. Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Weifang Medical University, Shandong Weifang 261031, China)

【Abstract】 **Objective:** To evaluate the effect and safety of probiotics in treatment of ulcerative colitis (UC). **Methods:** Pubmed, Cochrane library, Embase and CNKI, CBM, and Wanfang database were searched, and meta-analysis was performed with RevMan 5.3 software. Twenty-two randomized controlled trials (RCT) were included, among which 14 RCTs were on probiotics for active UC, 12 RCTs were on probiotics for quiescent UC, and 4 RCTs investigated both. Eleven of the 22 articles provided the numbers of adverse reactions. **Results:** For active UC, the induction remission rate of probiotic group was obviously higher than the placebo group ($OR=2.45$, $95\%CI$: $1.27\sim4.71$, $P=0.007$). The remission rate of VSL#3 group was significantly higher than that in the control group ($OR=2.31$, $95\%CI$: $1.44\sim3.70$, $P=0.0005$). There had no statistical difference in clinical remission rate between probiotic and 5-ASA ($OR=0.82$, $95\%CI$: $0.49\sim1.36$, $P=0.44$). For quiescent UC, the relapse rate of the probiotic group was obviously lower than placebo ($OR=0.41$, $95\%CI$: $0.21\sim0.78$, $P=0.007$), and no significant difference was observed between probiotics and mesalazine ($OR=1.05$, $95\%CI$: $0.76\sim1.43$, $P=0.78$). There were no statistical differences between probiotics and control in adverse reactions ($OR=1.26$, $95\%CI$: $0.94\sim1.70$, $P=0.13$). **Conclusion:** On the basis of combined traditional treatment, probiotics can significantly increase the remission rate of active UC than placebo. VSL#3 may be effective for active UC. For quiescent UC, probiotics can significantly decrease the relapse rate, and may be as effective as mesalazine. Probiotics has good safety and less adverse reactions.

【Key words】 ulcerative colitis; probiotics; randomized controlled trials; meta-analysis

〔收稿日期〕 2017-11-03

〔基金项目〕 潍坊医学院公派教师出国访学项目

〔作者简介〕 牛亚敏, 在读研究生; 研究方向: 消化系病学; Tel: 18764617578; E-mail: 254049558@qq.com

〔通讯作者〕 * 冯玉光, 副教授; 研究方向: 消化内科; Tel: 13963674406; E-mail: f-yg2008@163.com

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 是一种直肠和结肠的慢性非特异性炎症性疾病, 据流行病学显示, 全球范围 UC 的发病率呈逐减上升趋势^[1]。UC 病因及发病机制仍未完全明确, 有研究认为与肠道免疫失调和肠道微生物群的变化有关^[2]。益生菌是有益于人体且具有活性的微生物, 目前对其治疗 UC 的疗效尚无定论。本文通过纳入国内外随机对照试验进行 meta 分析, 评价益生菌治疗溃疡性结肠炎的有效性及安全性, 以期为临床应用提供循证医学证据。

1 方法

1.1 检索策略

使用计算机检索 Pubmed、Cochrane 图书馆、Embase、中国期刊全文数据库 (CNKI)、万方数据库、中国生物医学文献数据库 (CBM) (1980 年 1 月至 2017 年 6 月)。英文检索主题词或关键词包括 probiotics、bifidobacterium、Lactobacillus、*Escherichia Coli*、VSL#3、synbiotic、ulcerative colitis、inflammatory bowel diseases、randomized controlled trial。中文检索词: 炎症性肠病、溃疡性结肠炎、益生菌、随机。

1.2 纳入标准

①益生菌治疗活动期及缓解期 UC 的 RCT, 年龄不限; ②研究对象均由结肠镜检查及活检组织学检查诊断为 UC; ③选择临床缓解率、复发率及不良反应发生率作为观察指标。

1.3 排除标准

①非随机对照试验; ②无法获得全文且无法提取数据的研究; ③综述性文献、系统评价及重复的研究。

1.4 文献资料提取质量评价

由两位研究者独立进行计算机检索、筛选、提取资料并作出文献质量评价, 有异议时征求第 3 位研究者意见。采用改良版 Jadad 量表从随机序列产生、分配隐藏、盲法、撤出与退出 4 个方面进行质量评价。 ≤ 3 分为低质量, > 3 分为高质量。

1.5 统计学方法

应用 RevMan5.3 软件对数据进行处理。采用 χ^2 检验及 I^2 值分析各 RCT 间统计学异质性, 若 $P > 0.10$, $I^2 < 50\%$, 代表各纳入 RCT 间无明显异质性, 合并统计量用固定效应模型; 相反采用随机效应模型, 资料允许情况下可进行亚组分析。处理效应量

用比值比 (odds ratio, OR) 表示, 取其 95% 可信区间 (confidence interval, CI), $P < 0.05$ 差异有统计学意义。漏斗图分析评价发表偏倚。

2 结果

2.1 一般情况

在上述数据库中共检索到国内外文献 1 592 篇, 阅读题目及摘要后剩余 36 篇, 去除重复研究并精读全文后最终纳入 22 项 RCT, 共 1 639 例患者。

14 项 RCT 研究益生菌对活动期 UC 的缓解率, 基本信息见表 1; 12 项 RCT 研究益生菌对缓解期 UC 的复发率, 见表 2。纳入的 22 项研究中, 4 项 RCT 同时观察研究益生菌对两个时期 UC 的疗效。

11 项 RCT 含具体不良反应发生数。

2.2 益生菌治疗活动期 UC 的临床诱导缓解率

2.2.1 益生菌与安慰剂对照 11 项 RCT 均在传统药物治疗或标准治疗基础上, 应用益生菌与安慰剂对照治疗, 研究间存在较大统计学异质性 ($P = 0.09$, $I^2 = 39\%$), 采用随机效应模型合并。Meta 分析结果显示: 益生菌组的诱导缓解率与安慰剂组间差异有统计学意义 ($OR = 2.21$, 95%CI: 1.31~3.71, $P = 0.003$), 见图 1。

2.2.2 益生菌与 5-氨基水杨酸 3 项 RCT 为联合传统治疗或标准治疗, 益生菌与 5-氨基水杨酸 (5-aminosalicylic acid, 5-ASA) 对照治疗活动期 UC, 各研究具有同质性 ($P = 0.72$, $I^2 = 0\%$), 采用固定效应模型合并。Meta 分析结果显示: 益生菌组的诱导缓解率 (70.0%) 与 5-ASA 组 (73.8%) 间差异无统计学意义 ($OR = 0.82$, 95%CI: 0.49~1.36, $P = 0.44$)。

2.2.3 益生菌组与安慰剂组亚组分析 由于益生菌组与安慰剂组对照的各研究间存在异质性, 按不同益生菌种类行亚组分析。结果显示: VSL#3 亚组各研究间无明显异质性 ($P = 0.16$, $I^2 = 40\%$), 两组间差异有统计学意义 ($OR = 2.31$, 95%CI: 1.44~3.70, $P = 0.0005$), 见图 2; 双歧杆菌属亚组各研究间无异质性 ($P = 0.88$, $I^2 = 0\%$), 治疗组与对照组诱导缓解率无明显差异 ($OR = 1.79$, 95%CI: 0.74~4.35, $P = 0.20$)。E.coli 1917 亚组各研究间异质性大 ($P = 0.03$, $I^2 = 70\%$), 治疗组与对照组诱导缓解率无显著差异 ($OR = 0.75$, 95%CI: 0.19~2.95, $P = 0.68$)。

表 1 益生菌治疗活动期 UC 研究基本信息

纳入文献	病情分级	益生菌组治疗	对照组治疗	治疗组 / 对照组	治疗周期 (月)	缓解例数	Jadad 评分
1999, Rembacken 等 ^[3]	活动期	<i>E.coli</i> 1917, 50×10^9 CFU bid; (预先庆大霉素 80mg tid 1 周)	美沙拉嗪 0.8g tid	57/59	6	39/44	4
2004, Kato 等 ^[4]	轻中度	BFM 10×10^9 CFU \cdot d ⁻¹	PBO	9/10	3	4/3	3
2004, Tursi 等 ^[5]	轻中度	VLS#3, 9.0×10^{11} CFU \cdot d ⁻¹	巴柳氮 4.5g \cdot d ⁻¹	28/26	2	24/21	3
2005, Furrie 等 ^[6]	活动期	Synbiotic, 4.0×10^{11} CFU \cdot d ⁻¹	PBO	8/8	1	5/3	5
2007, 崔静等 ^[7]	轻中度	长双歧杆菌、保加利亚乳杆菌、嗜热链球菌 6.0×10^8 CFU \cdot d ⁻¹	美沙拉嗪 1g qid	65/64	3	42/45	1
2007, Klinge 等 ^[8]	活动期	鼠李糖乳杆菌、嗜酸乳杆菌 1.0×10^9 CFU \cdot d ⁻¹	PBO	50/52	4	35/28	3
2009, Sood 等 ^[9]	轻中度	VSL#3, 36×10^{11} CFU \cdot d ⁻¹	PBO	55/29	3	33/11	5
2009, Miele 等 ^[10]	轻中度	VSL#3, $4.5 \sim 18 \times 10^{11}$ CFU \cdot d ⁻¹	PBO	14/15	12	13/4	5
2010, Mattes 等 ^[11]	轻中度	分别 40、20、10mL 含有 <i>E.coli</i> 1917 (10^8 活菌 \cdot mL ⁻¹) 灌肠 qn	PBO	46/11	2	20/2	4
2010, Ngsc 等 ^[12]	轻中度	VSL#3, 36×10^{11} CFU \cdot d ⁻¹	PBO	14/14	2	10/5	3
2010, Turis 等 ^[13]	轻中度	VSL#3, 36×10^{11} CFU \cdot d ⁻¹	PBO	71/73	2	31/23	5
2012, Oliva 等 ^[14]	轻中度	罗伊氏乳杆菌 ATCC 55730 10^{10} CFU 灌肠 qn	PBO	16/15	2	5/0	3
2014, Petersen 等 ^[15]	活动期	<i>E.coli</i> 1917, 前 4 d 100 mg qd, 后 21 d 100 mg bid (每 100 mg 含 $2.5 \sim 25 \times 10^9$ 活菌)	PBO	14/20	2	5/15	3
2016, Tamaki 等 ^[16]	轻中度	长双歧乳酸杆菌 356.9×10^{11} CFU \cdot d ⁻¹	PBO	24/23	2	15/12	4

注: CFU: 菌落单位; PBO: 安慰剂; BFM: bifidobacteria-fermented milk, 为双歧杆菌发酵奶, 包括短双歧杆菌、双歧杆菌和嗜酸乳杆菌; VSL#3: 益生菌合剂; synbiotic: 长双歧杆菌和一种益生元的复合制剂; *E.coli* 1917: 大肠埃希菌 Nissle1917, 于 1917 年德国 Alfred Nissle 教授发现, 为非致病性大肠杆菌; qn: 睡前

表 2 益生菌治疗缓解期 UC 研究基本信息

纳入文献	益生菌组治疗	对照组治疗	治疗组 / 对照组	治疗周期 (月)	复发例数	Jadad 评分
1997, Kruis 等 ^[17]	<i>E.coli</i> 1917, 50×10^9 CFU \cdot d ⁻¹	美沙拉嗪 500 mg tid	50/53	3	8/6	3
1999, Rembacken 等 ^[3]	<i>E.coli</i> 1917, 50×10^9 CFU \cdot d ⁻¹	美沙拉嗪 400 mg tid	39/44	12	26/32	4
2004, Kruis 等 ^[18]	<i>E.coli</i> 1917, 50×10^9 CFU \cdot d ⁻¹	美沙拉嗪 500 mg tid	110/112	12	40/38	4
2006, Zocco 等 ^[19]	乳酸菌 GG, 1.0×10^9 CFU \cdot d ⁻¹	美沙拉嗪 800 mg tid	65/60	12	20/12	2
2007, Klinge 等 ^[8]	鼠李糖乳杆菌、嗜酸乳杆菌, 1.0×10^9 CFU \cdot d ⁻¹	PBO	35/28	6	12/13	3
2007, 崔静等 ^[7]	长双歧杆菌、保加利亚乳杆菌、嗜热链球菌, 3.0×10^8 CFU \cdot d ⁻¹	美沙拉嗪 500 mg tid	43/48	3	17/17	1
2008, Henker 等 ^[20]	<i>E.coli</i> 1917, 1.0×10^9 CFU \cdot d ⁻¹	美沙拉嗪 1.5 g \cdot d ⁻¹	24/10	12	6/3	2
2009, Miele 等 ^[10]	VSL#3, $4.5 \sim 18 \times 10^{11}$ CFU \cdot d ⁻¹	PBO	14/15	3	3/11	5
2009, 田树英等 ^[21]	培菲康 420 mg tid	美沙拉嗪早晚 0.75 g 中午 0.5 g	36/36	12	11/10	2
2009, 麻继臣等 ^[22]	双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊 420 mg bid	美沙拉嗪 500 mg tid	31/30	3	15/13	2
2011, Wildt 等 ^[23]	嗜酸乳杆菌 (LA-5) + 双歧杆菌 (BB-12) 1.5×10^{11} CFU \cdot d ⁻¹	PBO	20/12	12	15/11	4
2015, Yoshimastu 等 ^[24]	三联活菌 3 片 tid (每片含粪链球菌 2 mg、酪酸梭菌 10 mg 和肠杆菌 10 mg)	PBO	23/23	12	7/10	4

注: 培菲康: 双歧、嗜酸乳杆菌、肠球菌三联活菌胶囊

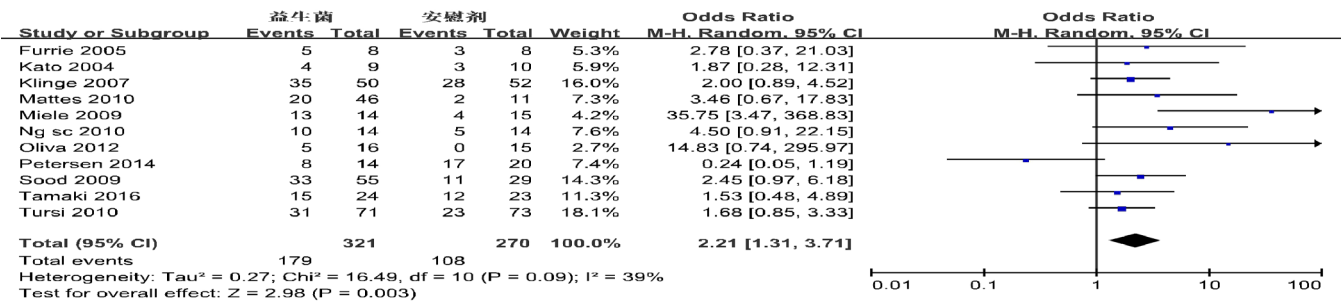


图 1 益生菌与安慰剂活动期 UC 诱导缓解率 meta 分析

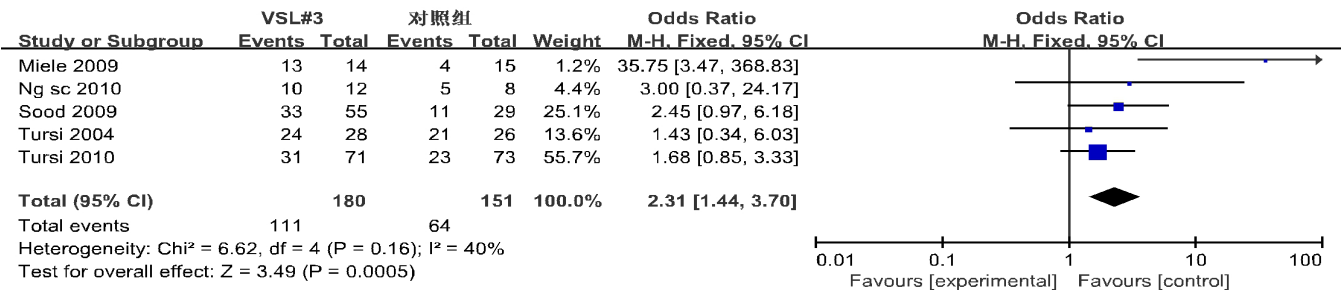


图 2 VSL#3 治疗活动期 UC 诱导缓解率 meta 分析

2.3 益生菌治疗缓解期 UC 的临床复发率

2.3.1 益生菌与安慰剂对照 纳入的 4 项 RCT 中，3 项为联合标准治疗基础上，益生菌与安慰剂对照，1 项为单独益生菌与安慰剂对照，组间无明显异质性 ($P=0.31$, $I^2=16\%$)，采用固定效应模型。meta 分析结果显示，益生菌组治疗缓解期 UC 复发率明显低于安慰剂组 ($OR=0.41$, $95\%CI: 0.21\sim0.78$, $P=0.007$)，见图 3。

2.3.2 益生菌与美沙拉嗪对照 8 项 RCT 纳入本组，异质性检验结果显示无异质性 ($P=0.97$,

$I^2=0\%$)，采用固定效应模型合并。Meta 分析显示，益生菌组治疗缓解期 UC 的复发率 (33.4%) 与美沙拉嗪组 (33.3%) 差异无统计学意义 ($OR=1.05$, $95\%CI 0.76\sim1.43$, $P=0.78$)，见图 3。

2.4 益生菌治疗 UC 的不良反应

11 项具有不良反应例数的 RCT 间无明显异质性 ($P=0.23$, $I^2=23\%$)，合并采用固定效应模型，meta 分析结果显示，益生菌组不良反应发生率与对照组相比差异无统计学意义 ($OR=1.26$, $95\%CI: 0.94\sim1.70$, $P=0.13$)，见图 4。

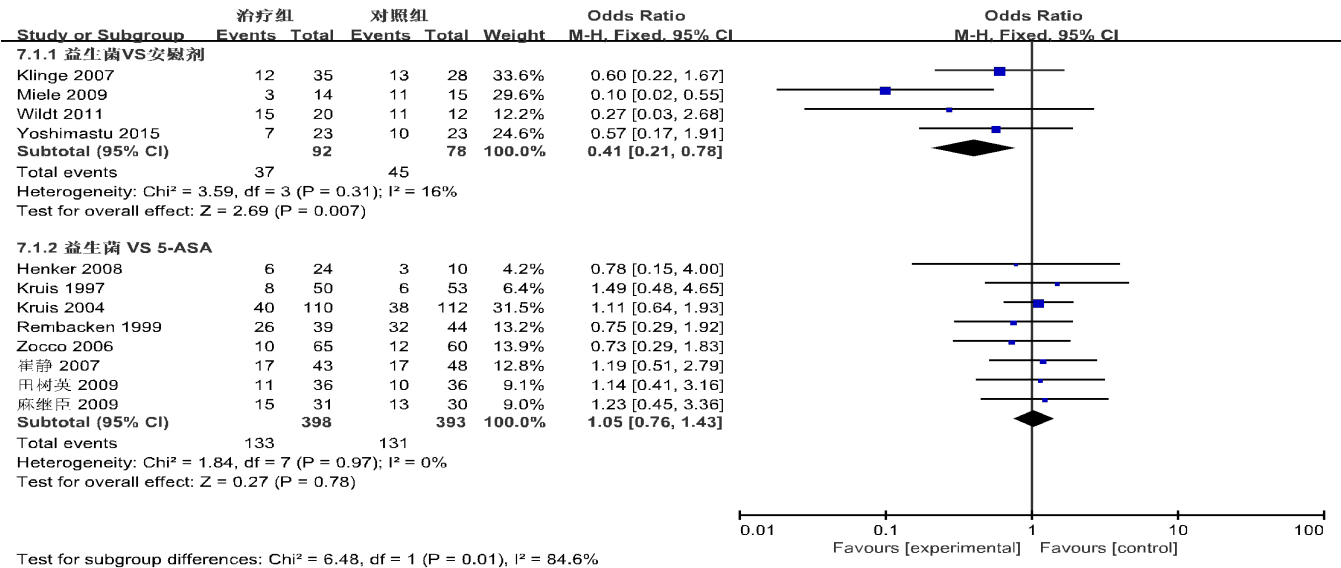


图 3 益生菌治疗缓解期 UC 复发率的 meta 分析

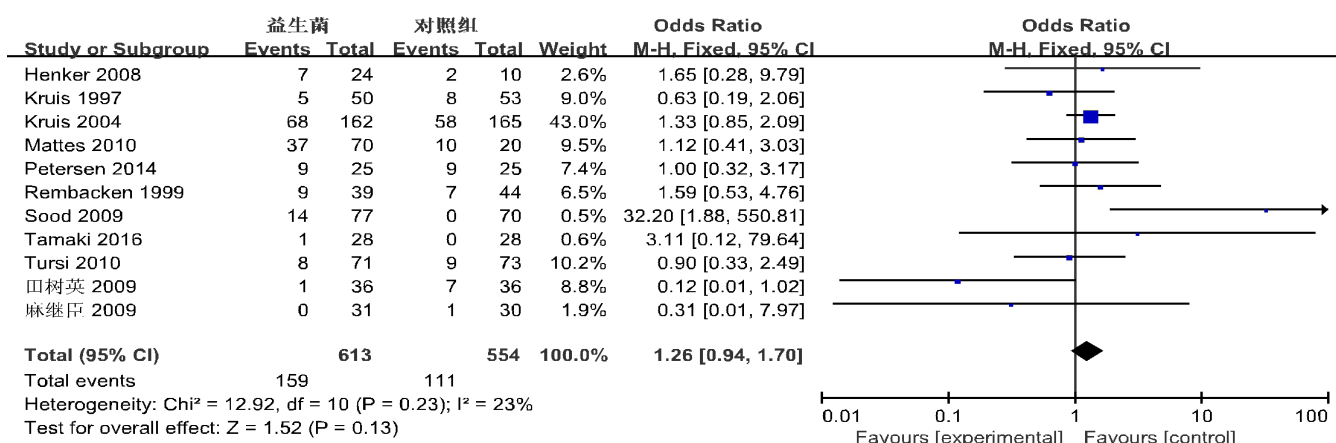


图4 益生菌组与对照组不良反应发生率的比较

3 讨论

溃疡性结肠炎具有复发与缓解反复交替的特点,其临床治疗目标是诱导维持临床缓解及黏膜愈合。有研究表明 UC 患者存在肠道菌群紊乱,肠道菌群失调可能是其发病机制之一^[25]。研究发现,与正常人相比,UC 患者肠道中的致病菌如肠球菌、拟杆菌类等数量及比例明显增多,而乳杆菌及双歧杆菌等有益菌减少^[26]。益生菌治疗 UC 的机制主要有:①促进肠道菌群平衡;②改善肠道屏障功能;③调节肠道黏膜免疫功能^[27]。本研究 meta 分析结果显示,对于活动期 UC,益生菌较安慰剂可明显提高诱导缓解率。VSL#3 是一种益生菌合剂,包括干酪乳杆菌、保加利亚乳杆菌、嗜酸乳杆菌、植物乳杆菌、长双歧杆菌、短双歧杆菌、婴儿双歧杆菌、嗜热链球菌,亚组分析结果显示 VSL#3 较安慰剂对活动期 UC 治疗有效,这与丁娟等^[28] meta 分析得出结论相同。而单独应用的双歧乳杆菌、非致病性大肠杆菌亚组并未显示出明显的有效性,提示复合益生菌可能有益于 UC 的治疗。Miele 等^[10]的试验也表示 VSL#3 可提高活动期 UC 诱导缓解率。然而 Petersen 等^[15]的随机双盲试验表示 *E.coli* 1917 对活动期 UC 的诱导缓解率明显低于安慰剂组,该研究认为 *E.coli* 1917 与炎症性肠病相关的大肠杆菌的有共性特征,UC 活动期,可能以某种方式支持 IBD 相关的大肠杆菌生存。对于 UC 维持治疗, Hegazy 等^[29]给予 UC 患者嗜乳酸杆菌和发酵乳杆菌的混合制剂治疗 8 周,发现 IL-6、p65、NF- κ B 等促炎因子表达下降,有效缓解及预防 UC 复发。Derwa 等^[30]一项 meta 分析也表明益生菌治疗 UC 维持缓解作用与美沙拉嗪相当。另外,纳入

研究中的不良反应主要表现为恶心、腹痛、腹泻、食欲不振等,无严重不良反应发生。

综上,联合传统治疗基础上,益生菌治疗活动期 UC 较安慰剂可提高临床缓解率;其中 VSL#3 对活动期 UC 有效;对于缓解期 UC,益生菌较安慰剂能降低 UC 复发率,与美沙拉嗪效果相当;益生菌不良反应少,安全可信。本研究也存在一定局限性:首先,在亚组分析中纳入的 *E.coli* 1917 亚组存在异质性,考虑为给药方式不同所致,且 RCT 仅有 3 篇,样本量少;其次,本文纳入的部分 RCT 质量评分较低,有待更多样本量大、质量高的随机对照研究进一步验证结论,更好的指导临床应用。

【参考文献】

- [1] Molodecky N A, Soon I S, Rabi D M, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review[J]. *Gastroenterology*, 2012, 142(1):456-454.
- [2] Rogler G, Vavricka S. Exosome in IBD: recent insights in environmental factor that influence the onset and course of IBD[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2015, 21(2):400-408.
- [3] Rembacken B J, Snelling A M, Hawkey P M, et al. Non-pathogenic *Escherichiacoli* versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: a randomised trial[J]. *Lancet*, 1999, 354(9179): 635-639.
- [4] Kato K, Mizuno S, Umesaki Y, et al. Randomized placebo-controlled trial assessing the effect of bifidobacteria-fermented milk on active ulcerative colitis [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2004, 20(10):1133-1141.
- [5] Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti G M, et al. Low-dose balsalazide plus a highpot ency probiotic preparation is more effective than balsalazide alone or mesalazine in the treatment of acute mild-to-moderate ulcerative colitis[J]. *Med Sci Monit*, 2004, 10(11): 126-131.
- [6] Furrie E, Macfarlane S, Kennedy A, et al. Synbiotic therapy (Bifidobac-

- terium longum/Synergy 1) initiates resolution of inflammation in patients with active ulcerative colitis: a randomized controlled pilot trial[J]. Gut, 2005, 54(2):242-249.
- [7] 崔静, 徐刚, 刘占举, 等. 益生菌制剂在轻中度溃疡性结肠炎治疗中的作用[J]. 医药论坛杂志, 2007, 28(24):52-54.
- [8] Klinge L, Kjeldsen J, Chriatensen L A, et al. Treatment of ulcerative colitis with a combination of lactobacillus rhamnosus and lactobacillus acidophilus. Results of a randomised, double-blind and placebo controlled trial[J]. Journal of Crohns and Colitis Supplements, 2007, 1(1):24.
- [9] Sood A, Midha V, Makharia G K, et al. The probiotic preparation, VSL#3 induces remission in patients with mild-to-moderately active ulcerative colitis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2009, 7(11):1209.
- [10] Miele E, Pascarella F, Giannetti E, et al. Effect of a probiotic preparation (VSL#3) on induction and maintenance of remission in children with ulcerative colitis[J]. Am J Gastroenterol, 2009, 104(2):437-443.
- [11] Matthes H, Krummenerl T, Giensch M, et al. Clinical trial: probiotic treatment of acute distal ulcerative colitis with rectally administered Escherichia coli Nissle 1917 (EcN) [J]. BMC Complement Altern Med, 2010(10):13.
- [12] Ng S C, Plamondon S, Kamm M A, et al. Immunosuppressive effects via human intestinal dendritic cells of probiotic bacteria and steroids in the treatment of acute ulcerative colitis[J]. Inflamm Bowel Dis, 2010, 16(8):1286-1298.
- [13] Tursi A, Brandimarte G, Papa A, et al. 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[J]. Am J Gastroenterol, 2010, 105(10):2218-2227.
- [14] Oliva S, Di Nardo G, Ferrari F, et al. Randomised clinical trial: the effectiveness of Lactobacillus reuteri ATCC 55730 rectal enema in children with active distal ulcerative colitis[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2012, 35(3):327-334.
- [15] Petersen A M, Mirsepasi H, Halkjaer S I, et al. Ciprofloxacin and probiotic Escherichia coli Nissle add-on treatment in active ulcerative colitis: a double-blind randomized placebo controlled clinical trial[J]. J Crohns Colitis, 2014, 8(11):1498-1505.
- [16] Tamaki H, Nakase H, Inoue S, et al. Efficacy of probiotic treatment with Bifidobacterium longum 536 for induction of remission in active ulcerative colitis: a randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial[J]. Dig Endosc, 2016, 28(1):67-74.
- [17] Kruis W, Schütz E, Fric P, et al. Double-blind comparison of an oral Escherichia coli preparation and mesalazine in maintaining remission of ulcerative colitis[J]. Aliment Pharmacol Ther, 1997, 11(5):853-858.
- [18] Kruis W, Fric P, Pokrotnieks J, et al. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic Escherichia coli Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine [J]. Gut, 2004, 53(11):1617-1623.
- [19] Zocco M A, dal Verme L Z, Cremonini F, et al. Efficacy of Lactobacillus GG in maintaining remission of ulcerative colitis[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2006, 23(11):1567-1574.
- [20] Henker J, Müller S, Laass M W, et al. Probiotic Escherichia coli Nissle 1917 (EcN) for successful remission maintenance of ulcerative colitis in children and adolescents: an open-label pilot study[J]. Z Gastroenterol, 2008, 46(9):874-875.
- [21] 田树英, 魏思忱, 王亮, 等. 益生菌对缓解期溃疡性结肠炎的维持缓解作用[J]. 职业与健康, 2009(3):332-333.
- [22] 麻继臣, 欧阳文, 王敏. 益生菌对溃疡性结肠炎维持缓解的作用[J]. 中华消化杂志, 2009(5):341-342.
- [23] Wildt S, Nordgaard I, Hansen U, et al. A randomized double-blind placebo-controlled trial with Lactobacillus acidophilus La-5 and Bifidobacterium animalis subsp.lactis BB-12 for maintenance of remission in ulcer-ative colitis[J]. J Crohns Colitis, 2011, 5(2):115-121.
- [24] Yoshimatsu Y, Yamada A, Furukawa R, et al. Effectiveness of probiotic therapy for the prevention of relapse in patients with inactive ulcerative colitis[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(19):5985-5994.
- [25] Becker C, Neurath M F, Wirtz S. The intestinal microbiota in inflammatory bowel disease[J]. ILAR J, 2015, 56(2):192-204.
- [26] Round J L, Mazmanian S K. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease[J]. Nat Rev Immunol, 2009(9):313-323.
- [27] 谢华, 何良梅, 刘瑶, 等. 肠道菌群与炎症性肠病[J]. 赣南医学院学报, 2017, 37(4):659-663.
- [28] 丁娟, 熊光苏, 杨川华, 等. 益生菌制剂 VSL#3 对溃疡性结肠炎诱导缓解作用的系统评价[J]. 胃肠病学, 2012(9):521-526.
- [29] Hegazy S K, El-Bedewy M M. Effect of probiotics on pro-inflammatory cytokines and NF-kappaB activation in ulcerative colitis[J]. World J Gastroenterol, 2010, 16(33):4145-4151.
- [30] Derwa Y, Gracie D J, Hamlin P J, et al. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of probiotics in inflammatory bowel disease[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2017, 46(4):389-400.