

## 微生态制剂在炎性肠病治疗中的作用

【作者】李世荣

北京军区总医院消化内科 (北京 100700)

【摘要】众所周知,结肠菌丛在炎性肠病( IBD) 的发生上起重要作用。肠道黏膜免疫系统被某些共生菌无限制地激活可能是炎性肠病持续不愈和反复发作的原因。大多数实验和临床研究提示,微生态制剂(包括益生菌和益生元)对 IBD,特别是治疗和减少囊袋炎和溃疡性结肠炎复发有较明显作用,其对克罗恩病的治疗作用尚有一定争论。微生态制剂应用的目的在于刺激宿主的免疫系统,调节局部免疫功能以修复受损的黏膜病变。

【关键词】微生态制剂;炎性肠病;囊袋炎

【中图分类号】R574.62

【文献标识码】A

【文章编号】1672-3384(2011)-02-0001-06

炎性肠病( IBD) 的发病涉及遗传易感性、肠道微环境(如肠道菌群)和肠黏膜免疫失调 3 种主要因素,它是一种局部和全身的自身免疫性疾病。目前 IBD 的治疗靶点主要集中于肠黏膜的免疫失衡。然而,越来越多的证据提示,肠道细菌在 IBD 发病中起重要作用。调整肠道菌群,改变细菌与机体的相互作用,已成为 IBD 治疗的另一个热点。

### 1 肠道菌群紊乱是 IBD 的重要原因

肠黏膜是机体与外界接触的一道屏障,肠道内固有的有益菌是肠黏膜屏障的重要组成部分,它可有效地保障机体不受外来细菌的侵袭。正常情况下,进入机体的致病菌受到肠道内原生菌利用营养物质的竞争,无法定植和生长,很快随粪便排出体外,因而,人体可以保持相当长时间的菌群稳定。然而,当人体肠道微环境或细菌间的相互作用发生改变时,便出现各种菌群失调甚至黏膜屏障的破坏<sup>[1-2]</sup>。人们发现,IBD 患者肠道内某些有益菌如乳酸杆菌和双歧杆菌的数量明显减少,而攻击性细菌,如类杆菌,黏附侵袭性 E Coli,肠球菌增多<sup>[3]</sup>。由此,人们便注意到细菌在 IBD 发生中的作用。有证据显示,敲除 IL-10 基因的小鼠在无菌状态下,肠道无炎症,而一旦有菌时,动物便发生小肠、结肠炎。TCR- $\alpha$  基因敲除鼠和 IL-2 基因敲除鼠也表现出同样结果<sup>[4-5]</sup>。临床观察发现,细菌最多的地方

也正是炎症最容易发生的部位(如,回盲部细菌为每克  $10^7 \sim 10^8$ ,结肠每克为  $10^{12}$ ,手术后囊袋达到每克  $10^{10} \sim 10^{11}$ ,这些部位也正是 IBD 最容易发生的部位)。手术中断粪便流,炎症减轻,而一旦手术复位,炎症又可复发<sup>[6-8]</sup>。有研究发现,联合甲硝唑和环丙沙星治疗结肠型 CD 有一定疗效<sup>[9-10]</sup>。联合应用环丙沙星和利福昔明,可使 89% 的难治性囊袋炎获得很好的疗效<sup>[11]</sup>。

### 2 微生态制剂对 IBD 的治疗作用

#### 2.1 动物实验研究

敲除 IL-10 基因的小鼠在肠内有菌的条件下,可以发生自发性小肠、结肠炎。有研究观察 20 只敲除 IL-10 诱发自发性结肠炎后,10 只灌服含有益生菌牛奶,10 只服用消毒牛奶。研究者发现,灌服益生菌牛奶的小鼠粪便中可检出灌服的益生菌,大肠杆菌和肠球菌明显减少,灌服消毒牛奶的对照组小鼠则查不出益生菌。两组比较  $P < 0.05$ 。处死后,治疗组小鼠产气荚膜杆菌明显少于对照组。 $P < 0.05$ <sup>[12]</sup>。Kamada<sup>[13]</sup>观察了 DSS 小鼠分别灌服 Nissle 1917 (E. Coli) 和磷酸缓冲盐 8w。结果发现急性模型组, Nissle 1917 (E. Coli) 组小鼠疾病活动指数和黏膜损伤均好于磷酸缓冲盐组,慢性结肠炎模型小鼠的黏膜炎也以治疗组为轻。观察还发现热灭活菌和基因组 DNA 同样可改善 DSS 结肠炎。

类似的许多动物实验研究均获得了相同的观察结果,见表 1<sup>[14]</sup>。

Schultz<sup>[15]</sup> 给自发性结肠炎小鼠灌服益生元 (inulin) 和 4 种益生菌,发现与未灌服组相比,灌服

组的炎症评分从  $2.9 \pm 0.1$  下降到  $2.2 \pm 0.2$  ( $P < 0.03$ ),肠内双歧杆菌明显增加,提示益生元可能也有类似于益生菌的抗炎效果。

表 1 动物实验性结肠炎益生菌的作用

益生菌种属	试验类型	试验结果
乳酸菌 ( <i>Lactobacillus reuteri</i> )	IL-10 敲除小鼠,安慰剂对照	黏膜屏障改善,炎症减轻
乳酸菌 ( <i>Lactobacillus salivarius</i> UCC118)	IL-10 敲除小鼠,安慰剂对照	粪便菌丛改善,炎症减轻
乳酸菌和 ( <i>Lactobacillus salivarius</i> UCC118)		
双歧杆菌 ( <i>Bifidobacterium infantis</i> 35624)	IL-10 敲除小鼠,安慰剂对照	肠菌丛改善,炎症减轻
乳酸菌 ( <i>Lactobacillus salivarius</i> UCC118)	IL-10 敲除小鼠,安慰剂对照	皮下注射益生菌,肠炎减轻促炎因子降低
双歧杆菌 ( <i>Bifidobacterium infantis</i> 35624)	IL-10 敲除小鼠,安慰剂对照	炎细胞因子改善
乳酸菌 ( <i>Lactobacillus plantarum</i> 299v)	IL-10 敲除小鼠,安慰剂对照	肠炎减轻,IL-12, IFN- $\gamma$ 降低
乳酸菌 ( <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG)	HLA-B27 转基因小鼠	预防结肠炎复发
联合 ( <i>L. acidophilus</i> La-5, <i>L. delbrückii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> , <i>Bifidobacterium</i> Bb-12, and <i>Streptococcus thermophilus</i> )	HLA-B27 转基因小鼠	联合益生菌和益生元 (inulin) 结肠炎减轻
大肠杆菌 ( <i>E. coli</i> Nissle 1917)	IL-10 敲除小鼠, DSS 结肠炎	热灭活菌和菌体 DNA 均显示炎症减轻

2.2 人类疾病观察

Kruis 等<sup>[2]</sup> 观察了 120 例进入缓解期 UC 患者,随机给予 Nissle 1917 (*E. Coli*) 或美沙拉嗪维持治疗。Nissle 1917 (*E. Coli*) 组复发率为 16%,美沙拉嗪为 11.3%。缓解时间两组分别为 ( $106 \pm 5$ ) d 和 ( $103 \pm 4$ ) d,两组无统计学差异<sup>[16]</sup>。Ishikawa 等<sup>[17]</sup> 对 21 例缓解期 UC 患者进行了一项随机对照观察,11 例患者在常规治疗基础上,加服含双歧杆菌牛奶 (每天 100mL,含 1 亿活菌),另一组 10 例患者仅给予常规治疗。1 年后,加服牛奶组 3/11 症状加重,对照组 9/10 症状加重。比较两组症状累计加剧率有明显差异 ( $P = 0.0184$ )。治疗组患者粪便中拟杆菌也有显著减少。作者认为,补充含双歧杆菌牛奶可减少疾病复发。Rembacken 观察 116 例活动期 UC 患者,所有患者均先服用庆大霉素 1w (首先抑制患者肠内天然大肠杆菌),随后随机 57 例应用 Nissle 1917 (*E. Coli*),59 例服用美沙拉嗪,随访 12 个月。两组临床缓解率分别是 68% 和 75%;缓解时间分别平均为 42d 和 44d;复发率分别是 67% 和 73%;平均维持缓解时间为 221d 和

206d,结果提示,Nissle 1917 (*E. Coli*) 和美沙拉嗪的缓解率和维持缓解效果相同<sup>[18]</sup>。有研究随机给予 30 例已进入缓解期的轻、中度 UC 患者柳氮磺胺吡啶片 (SASP) 或 SASP 加乳酸杆菌。8w 后测定肠内容物中 IL-6, TNF- $\alpha$ , NF- $\kappa$ Bp65 MPO 活性和钙卫蛋白。发现加用益生菌组组织炎症减轻,IL-6, TNF- $\alpha$ , NF- $\kappa$ Bp65 MPO 和钙卫蛋白活性均明显减低,与对照组比较  $P < 0.05$ 。提示,口服益生菌可协助 5-氨基水杨酸维持 UC 的缓解<sup>[19]</sup>。Zocco 等<sup>[20]</sup> 随机给予 65 例处于缓解期的 UC 患者乳酸杆菌 GG,60 例单独口服美沙拉嗪,62 例服用乳酸杆菌 GG 和美沙拉嗪。3 组患者 6 个月和 12 个月复发率没有区别 ( $P = 0.44$ ),但含乳酸杆菌 GG 的两组无复发时间长于单独口服美沙拉嗪组 ( $P < 0.05$ )。Kruis<sup>[21]</sup> 在一组试验中,对 327 例进入缓解期的 UC 患者进行随机双盲双模拟对照观察。其中,162 例服用 Nissle 1917 (*E. Coli*),165 例服用美沙拉嗪。12 个月后符合方案分析 (PP) 显示,服用 Nissle 1917 (*E. Coli*) 组 36.4% (40/110),美沙拉嗪组 33.9% (38/112) 复发。两组效果相似。最近 Tursi 等<sup>[22]</sup> 连续性收集

了 144 例正在应用 5-氨基水杨酸或皮质激素的轻、中度活动性 UC 患者,71 例随机口服 VSL#3,73 例服用安慰剂。两组分别有 65 例和 66 例完成观察。结果显示,VSL#3 组疾病缓解率高于安慰剂组,但未达到统计意义分别为 47.7% 和 32.4%,PP 分析 ( $P=0.069$ ),意向性分析 (ITT)  $P=0.132$ ),VSL#3 组改进直肠出血的比例高于安慰机组,PP 分析  $P=0.014$ ,ITT 分析  $P=0.036$ 。试验提示,VSL#3 可以减少应用 5-氨基水杨酸或糖皮质激素 UC 患者的疾病活动性,改进患者肠道出血症状。Miele 等<sup>[23]</sup>对 29 例活动期儿童 UC 患者进行了 1 年的双盲、随机安慰剂对照观察。29 例连续性诊断的 UC 患儿同时以皮质激素诱导,美沙拉嗪维持。其中,14 例加服 VSL#3,15 例加服安慰剂。结果显示,加服 VSL#3 组 13 例缓解 (92.8%),加服安慰剂者 4 例缓解 (36.4%) ( $P<0.001$ )。1 年随访疾病复发率分别是 21.4% 和 73.3% ( $P=0.014$ )。结果同样

显示益生菌在小儿 UC 的治疗和维持缓解上与成人有相同的作用。Matthe 等<sup>[24]</sup>观察了 Nissle 1917 (E. Coli)灌肠治疗远端活动性 UC 的疗效。研究者采用双盲随机方式,给予 24 例患者  $40\text{mL}\cdot\text{d}^{-1}$  Nissle 1917 (E. Coli)灌肠;23 例  $20\text{mL}\cdot\text{d}^{-1}$  Nissle 1917 (E. Coli)灌肠;23 例  $10\text{mL}\cdot\text{d}^{-1}$  Nissle 1917 (E. Coli)灌肠;20 例安慰剂灌肠。分别评价 2、4 和 8w 的疾病活动指数。结果显示,各组 ITT 无显著性差异 ( $P=0.4430$ );剂量效果相关的 PP 分析提示  $40\text{mL}\cdot\text{d}^{-1}$  Nissle 1917 (E. Coli)灌肠组进入缓解期的时间最短 ( $P=0.0446$ )。上述研究结果都说明某些益生菌在维持 UC 缓解的作用上,几乎与美沙拉嗪的作用相同,在活动性 UC 治疗上,与 IBD 常规药物有一定协同作用。迄今的多数临床观察也提示,益生菌对 IBD 的治疗或预防有一定作用,见表 2<sup>[14]</sup>。

表 2 IBD 患者的益生菌治疗

益生菌种属	试验方式	观察结果
乳酸菌 ( <i>Lactobacillus</i> GG)	开放试验	肠黏膜 IgA 分泌增加
	开放试验	黏膜渗透性改善,炎性指数下降
	开放试验	辅助抗生素,应用合生索,诱导囊袋炎缓解
大肠杆菌 ( <i>E. coli</i> strain Nissle 1917)	随机双盲试验	治疗活动性 UC 疗效与美沙拉嗪相同
	随机双盲试验	治疗活动性 UC 疗效与美沙拉嗪相同
	随机双盲试验	可维持 UC 缓解
混合 8 种益生菌 (VSL#3)	随机双盲安慰剂试验	益生菌治疗囊袋炎复发率 15%,
		对照组 100%
酵母菌 ( <i>Saccharomyces boulardii</i> )	双盲试验	美沙拉嗪加益生菌 UC 复发率 6.25%,单独美沙拉嗪为 37.5%

Campieri 等<sup>[25]</sup>进行了 40 例手术后 CD 患者的随机对照观察:20 例首先进行 3 个月利福昔明治疗,随后服用 VSL#3 (含 4 株乳酸菌,3 株双歧杆菌和 1 株唾液链球菌)9 个月;20 例服用安慰剂。1 年后治疗组 20% 复发,对照组为 40% 复发 ( $P<0.05$ )。Gionchetti 等<sup>[26]</sup>应用 VSL#3 和安慰剂对已治愈的囊袋炎患者进行了随机对照观察。用药 9 个月后,治疗组 3 例 (15%) 复发;安慰剂组 20 例 (100%) 全部复发。一组随机双盲对照试验,32 例

已处于缓解期的 CD 患者,16 例单独服用美沙拉嗪,16 例同时服用美沙拉嗪加布拉弟酵母菌,3 和 6 个月后复查,两组复发率分别为 37.5% (6/16) 和 6.25% (1/16), $P<0.05$ <sup>[27]</sup>。作者认为,益生菌不是对所有 IBD 患者都有效,而且可能同一个患者,在疾病的不同阶段,效果也不同。

然而,有更多的研究者报告,益生菌在预防 CD 复发上,并不比安慰剂好。如 Prantera 等<sup>[28]</sup>将 45 例手术后 CD 患者随机给予乳酸杆菌 (23 例) 和安

慰剂(22 例)。随访 1 年复查内镜,发现乳酸杆菌 16.6% 临床复发,安慰剂组 10.5% 临床复发;治疗组和对照组内镜复发率分别为 60% 和 35.3%。提示益生菌未能预防 CD 复发,也未减轻复发的严重程度。鉴于各种研究结果的矛盾现象,目前对益生菌的推荐使用意见可分为 A、B、C、D 几个等级,属于 A 级推荐的疾病有:急性小儿腹泻;抗生素相关性腹泻的预防;囊袋炎的预防和维持缓解。B 级推荐:IBS 和 UC 的预防复发<sup>[29]</sup>。而对于 CD 的作用尚无定论。

### 3 益生菌的作用机制

体外研究发现 *E. Coli* 可抑制有害菌在肠上皮的黏附和侵袭<sup>[30]</sup>。敲除 IL-10 的小鼠应用 VSL#3 可减少黏膜通透性;诱导囊袋炎和 CD 患者黏膜产生 IL-10 和  $\beta$  转移生长因子(TGF- $\beta$ ),抑制 TNF- $\alpha$ <sup>[31]</sup>。有研究提示,益生菌的非活性成分对 IBD 也有治疗或预防作用,如 VSL#3 的分泌蛋白和 DNA 可封闭 NF- $\kappa$ B 和 p38 移动蛋白激酶活性(p38 mitogen-activated protein kinase activation),防止上皮凋亡<sup>[32]</sup>。许多研究认为,益生菌治疗 IBD 的可能机制是:通过与致病菌竞争结合肠上皮细胞(占位保护);调解黏膜免疫功能,增加抗炎因子,如 IL-10 分泌,降低促炎因子,如 TNF- $\alpha$  分泌;分泌抗菌物质,降低肠道 pH,抑制致病菌生长;产生短链脂肪酸,增强黏膜屏障;诱导 T 细胞凋亡。但并非所有益生菌均有这些作用,应合理选择益生菌的种属、剂量、疗程以及与益生元的联合使用,才能获得一定治疗或预防效果<sup>[33-34]</sup>。有研究者将来自 UC 患者的活体组织与长双歧杆菌共同培养 24h,发现共培养液中 TNF- $\alpha$  和 IL-8 明显比单独活组织培养液含量下降,提示双歧杆菌可降低促炎因子,有抗炎活性<sup>[35]</sup>。Lammers 等<sup>[36]</sup>将健康人外周血单核细胞分别与纯化的双歧杆菌 DNA 和志愿者口服双歧杆菌后粪便中的总体细菌 DNA 共培养。发现双歧杆菌基因组 DNA 可诱导单核细胞分泌抗炎因子 IL-10,而口服双歧杆菌后粪便中的总体细菌 DNA 可降低 IL-1 $\beta$ ,增加 IL-10,发挥免疫调节作用。Plamondon 等<sup>[37]</sup>分别观察服用 VSL#3、糖皮质激素、安慰剂的急性

活动性 UC 患者以及健康人治疗前后直肠黏膜活检组织的树突状细胞(DC)。观察发现,VSL#3 组 DC 的 TLR-2 和 IL-12p40 表达减低, ( $P < 0.05$ ), IL-10 增加 ( $P < 0.005$ );激素治疗组同样显示 IL-12p40 表达减低和 IL-10 增加。临床结果显示,治疗组 10/14 有应答,而安慰剂组仅 5/14 有应答。研究提示,VSL#3 和糖皮质激素均可诱导较好的肠树突状细胞功能:增加细胞调节因子,降低促炎因子表达。Garcia 将<sup>[38]</sup>34 例 CD 患者随机分组,一组口服布拉酵母菌加美沙拉嗪、硫唑嘌呤和泼尼松龙,一组口服安慰剂和美沙拉嗪、硫唑嘌呤和泼尼松龙。3 个月后,测定乳糖/甘露醇比值,治疗组比值显著高于安慰剂组,提示益生菌可有效地改善肠黏膜通透性。此外,Czerucka<sup>[39]</sup>发现布拉酵母菌有竞争致病菌黏附肠上皮细胞的作用。一项有趣的实验结果,使人们对益生菌的作用机制有了新的认识。Sheil 等<sup>[40]</sup>分别给 20 只 IL-10 基因敲除小鼠皮下注射乳酸杆菌 (*Lactobacillus salivarius* UCC118)或磷酸盐缓冲液(PBS),19 周后杀死小鼠,发现注射益生菌的小鼠结肠炎症评分(4.35)明显低于对照组(8.25),  $P < 0.05$ 。对照组 4 只小鼠发生重度全结肠炎,而治疗组无 1 例重度结肠炎。治疗组沙门菌刺激脾细胞产生的促炎细胞因子明显低于 PBS 组(TNF- $\alpha$  分别为  $872.8 \text{ pg} \cdot \text{ml}^{-1}$  和  $1522.4 \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ ,  $P < 0.05$ ; IL-12 分别为  $1386.4 \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$  和  $2471.2 \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ ),治疗组 TGF- $\beta$  明显高于 PBS 组(分别为  $362.3 \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$  和  $114.4 \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ ,  $P < 0.05$ )。研究表明,口服并非益生菌抗炎效果的必须途径,这种应答不是局部作用,可能是全身性作用。作者推测,该种属乳酸菌可能是通过调节肠道树突状细胞,从而诱导 Th1/Th2/Th3 细胞因子功能改变而起到抗炎作用的。

纵观近年肠道微生态制剂治疗 IBN 的文献,绝大多数研究显示,益生菌可降低 UC 复发率,治疗和预防囊袋炎的发生;少数研究结果提示,益生菌有诱导 UC 缓解和预防 CD 复发的作用。值得注意的是,并非所有益生菌均有上述作用,多菌种、大剂量益生菌的疗效似更为突出。

# 【参考文献】

- [1] Cohen RD. Inflammatory bowel disease: diagnosis and therapeutics [M]. Totowa, New Jersey: USA, Humana press Inc, 2003; 33-64.
- [2] Kruis W. Antibiotics and probiotics in inflammatory bowel disease [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2004, 20; S75- S78.
- [3] Neut C, Bulois P, Desreumaux P, et al. Changes in the bacterial flora of the neoterminal ileum after ileocolonic resection for Crohn's disease [J]. Am J Gastroenterol, 2002, 97; 939-946.
- [4] Kuhn R, Lohler J, Rennick D, et al. Interleukin - 10 - deficient mice develop chronic enterocolitis [J]. Cell, 1993, 75; 263.
- [5] Dianda L, Hanby AM, Wright NA, et al. T cell receptor - alpha beta - deficient mice fail to develop colitis in the absence of a microbial environment [J]. Am J Pathol, 1997, 150; 91-97.
- [6] Harper PH, Lee EC, Kettlewell MG, et al. Role of the faecal stream in the maintenance of Crohn's colitis [J]. Gut, 1985, 26; 279-284.
- [7] D'Haens GR, Geboes K, Peeters M, et al. Early lesions of recurrent Crohn's disease caused by infusion of intestinal contents in excluded ileum [J]. Gastroenterology, 1998, 114; 262-267.
- [8] Guarner F, Casellas F, Borruel N, et al. Role of microecology in chronic inflammatory bowel disease [J]. Eur J Clin Nutr, 2002, 56; S34- S38.
- [9] Greenbloom SL, Steinhart AH, Greenberg GR. Combination ciprofloxacin and metronidazole for active Crohn's disease [J]. Can J Gastroenterol, 1998, 12; 53-56.
- [10] Colombel JF, Cortot A, Van Kruiningen HJ. Antibiotics in Crohn's disease [J]. Gut, 2001, 48; 647.
- [11] Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, et al. Antibiotic combination therapy in patients with chronic, treatment - resistant pouchitis [J]. Aliment Pharmacol Ther, 1999, 13; 713-8.
- [12] O'Mahony L, Feeney M, O'Halloran S, et al. Probiotic impact on microbial flora, inflammation and tumour development in IL-10 knock-out mice [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2001, 15; 1219-1225.
- [13] Kamada N, Inoue N, Hisamatsu T, et al. Nonpathogenic Escherichia coli strain Nissle1917 prevents murine acute and chronic colitis [J]. Inflamm Bowel Dis, 2005, 11; 455-463.
- [14] Sheil B, Shanahan F, O'Mahony, et al. Probiotic effects on inflammatory bowel disease [J]. J Nutr, 2007, 137; S819- S824.
- [15] Schultz M, Munro K, Tannock GW, et al. Effects of feeding a probiotic preparation (SIM) containing inulin on the severity of colitis and on the composition of the intestinal microflora in HLA - B27 transgenic rats [J]. Clin Diagn Lab Immunol, 2004, 11; 581-587.
- [16] 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; 853-8.
- [17] Ishikawa H, Akedo I, Umesaki Y, et al. Randomized controlled trial of the effect of bifidobacteria - fermented milk on ulcerative colitis [J]. J Am Coll Nutr, 2003, 22; 56-63
- [18] Rembacken BJ, Snelling AM, Hawkey PM, et al. Non - pathogenic Escherichia coli versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: a randomised trial [J]. Lancet, 1999, 354; 635-639.
- [19] Hegazy SK, El - Bedewy MM. Effect of probiotics on pro - inflammatory cytokines and NF - kappaB activation in ulcerative colitis [J]. World J Gastroenterol, 2010, 16; 4145-4151.
- [20] Zocco MA, dal Verme LZ, Cremonini F, et al. Efficacy of Lactobacillus GG in maintaining remission of ulcerative colitis [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2006, 23; 1567-1574.
- [21] 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; 1617-1623.
- [22] 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; 2218-2227.
- [23] 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; 437-443.
- [24] 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.
- [25] Campieri M, Rizzello F, Venturi A, et al. Combination of antibiotic and probiotic treatment is efficacious in prophylaxis of post - operative recurrence of Crohn's disease: a randomised controlled study vs. mesalazine [J]. Gastroenterology, 2000, 118; A781.
- [26] Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, et al. Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: a double - blind, placebo - controlled trial [J]. Gastroenterology, 2000, 119; 305-309.
- [27] Guslandi M, Mezzi G, Sorghi M, et al. Saccharomyces boulardii in maintenance treatment of Crohn's disease [J]. Dig Dis Sci, 2000, 45; 1462-1464.
- [28] Prantera C, Scribano ML, Falasco G, et al. Ineffectiveness of probiotics in preventing recurrence after curative resection for Crohn's disease: a randomised controlled trial with Lactobacillus GG [J]. Gut, 2002, 51; 405-409.

# 克罗恩病与溃疡性结肠炎的时间结构式治疗方案

【作者】 郑家驹

江苏省苏州市立医院/南京医科大学附属苏州医院 (苏州 215008)

【摘要】 本文主要对所谓的时间结构式治疗方案(或称限时性方案),即不同疾病严重度的克罗恩病(CD)和溃疡性结肠炎(UC)患者的病情评估与推荐治疗方案进行了介绍,以达到促进临床上规范治疗 IBD 的目的。

【关键词】 时间结构式治疗方案; 克罗恩病; 溃疡性结肠炎

【中图分类号】 R574.62

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2011)-02-0006-04

炎性肠病( IBD)是一种特殊的慢性肠道炎症疾病,主要包括克罗恩病( Crohn's disease, CD)和溃疡性结肠炎( ulcerative colitis, UC)。迄今, IBD 仍缺乏有效的彻底治愈方法。目前临床上治疗 IBD 时,并未对患者作出预期的最适治疗目标,也未能作出治疗的具体时限<sup>[1]</sup>。患者往往长期反复循环使用不能达到完全缓解的药物进行治疗。许多患者的肠道炎症处于长期中度活动状态,最终导

致无法控制的炎症与严重并发症<sup>[1-2]</sup>。

## 1 IBD 的治疗目标

为了能及时评估病情,及时调整治疗方案与选择合适的治疗药物或药物组合进行治疗,达到最大限度地缓解病变,最大限度地减少类固醇(激素)依赖性,最新的治疗推荐提出了 IBD 具体的治疗目标,见表 1<sup>[1,3]</sup>。

- [29] Floch MH, Walker WA, Guandalini S, et al. Recommendations for probiotic use 2008[J]. J Clin Gastroenterol, 2008, 42: S104- S108.
- [30] Boudeau J, Glasser AL, Julien S, et al. Inhibitory effect of probiotic *Escherichia coli* strain Nissle 1917 on adhesion to and invasion of intestinal epithelial cells by adherent - invasive *E. coli* strains isolated from patients with Crohn's disease[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2003, 8: 45- 56.
- [31] Borrue N, Carol M, Casellas F, et al. Increased mucosal tumour necrosis factor alpha production in Crohn's disease can be downregulated ex vivo by probiotic bacteria[J]. Gut, 2002, 51: 659- 664.
- [32] Yan F, Polk DB. Probiotic bacterium prevents cytokine - induced apoptosis in intestinal epithelial cells[J]. J Biol Chem, 2002, 277: 50959- 5065.
- [33] Jijon HB, Backer J, Diaz H, et al. DNA from probiotic bacteria modulates murine and human epithelial and immune function[J]. Gastroenterology, 2004, 126: 1358- 1373.
- [34] Rioux KP, and Fedorak RN. Probiotics in the treatment of inflammatory bowel disease[J]. J Clin Gastroenterol, 2006, 40: 260- 263.
- [35] Bartosch S, Woodmansey EJ, Paterson JC, et al. Microbiological effects of consuming a synbiotic containing *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis*, and oligofructose in elderly persons,

determined by real - time polymerase chain reaction and counting of viable bacteria[J]. Clin Infect Dis, 2005, 40: 28- 37.

- [36] Lammers KM, Brigidi P, Vitali B, et al. Immunomodulatory effects of probiotic bacteria DNA: IL-1 and IL-10 response in human peripheral blood mononuclear cells[J]. FEMS Immunol Med Microbiol, 2003, 38: 165- 172.
- [37] Ng SC, Plamondon S, Kamm MA, 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: 1286- 1298.
- [38] Garcia Vilela E, De Lourdes De Abreu Ferrari M, Oswaldo Da Gama Torres H, et al. Influence of *Saccharomyces boulardii* on the intestinal permeability of patients with Crohn's disease in remission[J]. Scand J Gastroenterol, 2008, 43: 842- 848.
- [39] Czerucka D, and Rampal P. Experimental effects of *Saccharomyces boulardii* on diarrheal pathogens[J]. Microbes Infect, 2002, 4: 733- 739.
- [40] Sheil B, McCaethy J, O'ahony L, et al Is the mucosal route of administration essential for probiotic function? Subcutaneous administration is associated with attenuation of murine colitis and arthritis[J]. Gut, 2004, 53: 694- 700.