

- 药, 2015, 32(6): 325-328.
- [10] 李福生, 王茂泓, 吴国庆, 等. 皮持衡肾病“五论”学术思想浅析[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(10): 4649-4651.
- [11] 王永生, 刘旭生. 刘旭生教授运用补脾益肾方治疗慢性肾衰竭经验体会[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2015, 16(8): 666-667.
- [12] 张上鹏, 陈国伟, 吴禹池, 等. 林启展教授从脾肾论治慢性肾衰竭经验介绍[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2018, 19(4): 343-344.
- [13] 冯培云, 刘冰冰, 张守琳. 赵振昌教授以瘀立法治疗慢性肾衰经验[J]. 中国中医药现代远程教育, 2017, 15(6): 64-66.
- [14] 薛武更. 聂莉芳教授论治慢性肾衰经验及早中期慢性肾衰患者生存质量的研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2010.
- [15] 陈曦霞, 张玲, 李林. 汤水福基于通腑泻浊辨治慢性肾衰竭经验[J]. 广州中医药大学学报, 2020, 37(2): 361-365.
- [16] 张武德, 刘宝厚. 刘宝厚教授运用温肾健脾泄浊治慢性肾衰经验探析[J]. 西部中医药, 2018, 31(12): 26-28.
- [17] 许佩兰. 大黄附子汤保留灌肠治疗慢性肾功能衰竭的观察及评估[J]. 中国现代药物应用, 2017, 11(3): 175-177.
- [18] 李红霞, 马金荣, 裴国超, 等. 加味大黄附子汤联合序贯结肠透析治疗慢性肾功能衰竭临床观察[J]. 河北医药, 2015, 37(19): 2983-2985.
- [19] 李少锋. 大黄附子汤治疗肾功能衰竭患者临床观察[J]. 光明中医, 2019, 34(2): 186-188.
- (收稿日期: 2020-09-09, 修回日期: 2020-10-15)

引用本文: 王树俊, 花威, 崔广林. 双歧杆菌四联活菌片辅助治疗溃疡性结肠炎的疗效及对血清白细胞介素-17、肿瘤坏死因子- $\alpha$ 水平的影响[J]. 安徽医药, 2021, 25(5): 1032-1035. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2021.05.047.

◇ 药物与临床 ◇



## 双歧杆菌四联活菌片辅助治疗溃疡性结肠炎的疗效及对血清白细胞介素-17、肿瘤坏死因子- $\alpha$ 水平的影响

王树俊<sup>1</sup>, 花威<sup>1</sup>, 崔广林<sup>2</sup>

作者单位: <sup>1</sup>郑州市第一人民医院消化内科, 河南 郑州 450014;

<sup>2</sup>郑州大学第二附属医院消化内科, 河南 郑州 450014

通信作者: 崔广林, 男, 教授, 硕士生导师, 研究方向为炎症性肠病与肠道肿瘤关系, Email: zzdxfy@126.com

基金项目: 河南省创新型科技团队项目(C20150009)

**摘要:** **目的** 研究双歧杆菌四联活菌片辅助治疗轻中度溃疡性结肠炎(UC)的疗效及对血清白细胞介素-17(IL-17)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )水平的影响。**方法** 选取2019年1—10月郑州市第一人民医院及郑州大学第二附属医院收治轻、中度UC病人52例,应用随机数字表法分为观察组26例,采用双歧杆菌四联活菌片联合美沙拉嗪缓释颗粒治疗,对照组26例,单用美沙拉嗪缓释颗粒治疗。酶联免疫吸附法(ELISA)检测两组治疗前后血清IL-17、TNF- $\alpha$ 水平,比较两组治疗前后疾病活动指数(DAI)评分、内镜评分、临床疗效,并记录不良反应的发生。**结果** 治疗前,两组DAI评分及内镜评分均差异无统计学意义( $P>0.05$ ),治疗后,观察组DAI评分由 $(6.82\pm 0.54)$ 分降至 $(2.04\pm 0.12)$ 分,对照组由 $(6.90\pm 1.04)$ 分降至 $(2.74\pm 1.33)$ 分,观察组内镜积分由 $(2.99\pm 0.78)$ 分降至 $(1.69\pm 0.18)$ 分,治疗后观察组及对照组DAI评分、内镜评分较治疗前均降低,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),且观察组低于对照组( $P<0.05$ )。治疗前,两组血清IL-17及TNF- $\alpha$ 水平均差异无统计学意义( $P>0.05$ ),治疗后,观察组IL-17水平由 $(24.82\pm 3.40)$ pg/L降至 $(7.68\pm 2.11)$ pg/L,对照组由 $(25.00\pm 1.78)$ pg/L降至 $(10.90\pm 1.43)$ pg/L,观察组TNF- $\alpha$ 水平由 $(51.20\pm 1.03)$ pg/L降至 $(22.49\pm 2.09)$ pg/L,对照组由 $(49.80\pm 2.01)$ pg/L降至 $(31.50\pm 1.65)$ pg/L,治疗后观察组及对照组IL-17及TNF- $\alpha$ 水平较治疗前均降低,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),且观察组低于对照组( $P<0.05$ )。观察组总有效率92.31%高于对照组69.23%( $P<0.05$ )。观察组不良反应发生率为3.85%,明显低于对照组的23.08%( $P<0.05$ )。**结论** 双歧杆菌四联活菌片可辅助治疗轻中度UC, IL-17、TNF- $\alpha$ 可能参与了UC的发生发展。

**关键词:** 结肠炎, 溃疡性; 双歧杆菌四联活菌片; 白细胞介素-17; 肿瘤坏死因子- $\alpha$

### Effect of viable bifidobacterium quadruple combination use in treating parents with ulcerative colitis and its influence on serum IL-17, TNF- $\alpha$ expression

WANG Shujun<sup>1</sup>, HUA Wei<sup>1</sup>, CUI Guanglin<sup>2</sup>

Author Affiliations: <sup>1</sup>Department of Gastroenterology, The First Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou, Henan 450014, China; <sup>2</sup>Department of Gastroenterology, The Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450014, China

**Abstract: Objective** To investigate the effect of viable bifidobacterium quadruple combination use in treating parents with mild to moderate ulcerative colitis(UC) and its influence on serum Interleukin-17(IL-17), Tumor necrosis factor - $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) expression. **Methods** Fifty-two patients with UC were use random number table method divided into trial group(n=26), viable bifidobacterium quadruple combined with mesalazine, and control group(n= 26), only use mesalazine. Disease activity index (DAI), endoscopic score ,clinical efficacy, and adverse reactions were compared between the two groups. **Results** Before-treatment, there was no significant difference in the DAI and endoscopic score between the two groups( $P>0.05$ ), After treatment, DAI decreased from  $(6.82\pm0.54)$  to  $(2.04\pm1.12)$  in the trial group, and from  $(6.90\pm1.04)$  to  $(2.74\pm1.33)$  in the control group. The endoscopic score decreased from  $(2.99\pm0.78)$  to  $(1.69\pm0.81)$  in the trial group, and from  $(3.01\pm1.02)$  to  $(2.83\pm0.99)$  in the control group. DAI and endoscopic score were reduced in both groups, the difference was statistically significant( $P<0.05$ ), and the levels in the trial group were shown to be lower than those in the control group ( $P<0.05$ ). Before treatment, there was no significant difference in the levels of IL-17, TNF- $\alpha$  between the two groups( $P>0.05$ ). After treatment, the levels of IL-17 decreased from  $(24.82\pm3.40)$ pg/L to  $(7.68\pm2.11)$ pg/L in the trial group, and from  $(25.00\pm1.78)$ pg/L to  $(10.90\pm1.43)$ pg/L in the control group. The levels of TNF- $\alpha$  decreased from  $(51.20\pm1.03)$ pg/L to  $(22.49\pm2.09)$ pg/L in the trial group, and from  $(49.80\pm2.01)$ pg/L to  $(31.50\pm1.65)$ pg/L in the control group. The levels of IL-17, TNF- $\alpha$  were reduced in both groups, the difference was statistically significant( $P<0.05$ ), and the levels in the trial group were shown to be lower than those in the control group( $P<0.05$ ). The response rate was significantly higher in the trial group than(92.31%) in the control group (69.23%) ( $P<0.05$ ). The rate of drug adverse events in the trial group was 3.85%, which was significantly lower than 23.08% in the control group( $P<0.05$ ). **Conclusion** Viable bifidobacterium quadruple can assist in the treatment of mild to moderate UC, IL-17, TNF- $\alpha$  may be involved in the occurrence and development of UC.

**Key words:** Colitis, ulcerative; Viable bifidobacterium quadruple; Interleukin-17; Tumor necrosis factor - $\alpha$

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种发病原因尚不明确的结直肠慢性非特异性炎性反应,病变主要累及黏膜和黏膜下层。目前5-氨基水杨酸制剂如美沙拉嗪已成为治疗UC的一线药物,其通过抑制UC病人前列腺素合成,从而抑制黏膜炎症反应<sup>[1]</sup>。近年来发现,UC病人常伴有肠道菌群紊乱现象<sup>[2]</sup>,因此微生态制剂如双歧杆菌四联活菌逐渐用于UC的治疗,其疗效肯定,但作用机制尚不明确。本研究通过测定双歧杆菌四联活菌治疗前后病人血清白介素-17(interleukin-17, IL-17)和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor - $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )水平,比较治疗前后的疾病活动指数(disease activity index, DAI)评分、内镜评分、临床疗效等指标的变化,并记录不良反应的发生率,探讨微生态制剂的治疗作用及可能机制。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取2019年1月至2019年10月郑州市第一人民医院消化内科以及郑州大学第二附属医院消化内科收治轻、中度UC病人52例,诊断符合2018年《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见》中的标准<sup>[3]</sup>。按随机数字表法将所有病人分为对照组与观察组,每组26例,观察组中男10例,女16例,年

龄 $(57.1\pm9.5)$ 岁,年龄范围为43~73岁,病情严重程度:轻度12例、中度14例;病变部位直肠13例,直乙结肠13例。对照组中男15例,女11例,年龄 $(58.3\pm7.6)$ 岁,年龄范围为50~75岁,病情严重程度:轻度13例、中度13例;病变部位直肠16例、直乙结肠10例。两组病人一般资料差异无统计学意义,具有可比性,见表1。病人或近亲属对研究方案签署知情同意书,本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。排除标准:(1)重度UC、慢性细菌性痢疾、阿米巴痢疾、慢性血吸虫病、肠结核、结肠克罗恩病、缺血性结肠炎、放射性结肠者;(2)1个月前使用过对UC治疗有影响的药物;(3)合并严重心、肝、肾、血液、内分泌系统等疾病;(4)孕妇、哺乳期妇女、精神病者;(5)对美沙拉嗪或双歧四联活菌过敏者。

## 1.2 方法

**1.2.1 治疗方法** 对照组口服美沙拉嗪缓释颗粒(法国爱的发制药集团,批准文号H20143164,批次18107)治疗,4次/天,每次1.0 g。观察组在对照组基础上加用双歧杆菌四联活菌片(杭州远大生物制药有限公司,批准文号S200610,批次20181206)治疗,3次/天,每次1.5 g,疗程均为4周。两组病人均

表1 溃疡性结肠炎(UC)52例一般资料比较

| 组别            | 例数 | 性别/例    |    | 年龄/<br>(岁, $\bar{x}\pm s$ ) | 病情程度/例  |    | 病变部位/例  |      |
|---------------|----|---------|----|-----------------------------|---------|----|---------|------|
|               |    | 男       | 女  |                             | 轻度      | 中度 | 直肠      | 直乙结肠 |
| 对照组           | 26 | 15      | 11 | 58.3 $\pm$ 7.6              | 13      | 13 | 16      | 10   |
| 观察组           | 26 | 10      | 16 | 57.1 $\pm$ 9.5              | 12      | 14 | 13      | 13   |
| $t(\chi^2)$ 值 |    | (1.926) |    | 0.503                       | (0.077) |    | (1.238) |      |
| P值            |    | 0.165   |    | 0.617                       | 0.187   |    | 0.266   |      |

于三餐后口服药物。治疗前、后随访观察血常规、大便常规、肝肾功能、结肠镜等。

**1.2.2 血清 IL-17、TNF- $\alpha$  测定** 两组病人均于清晨空腹抽取肘静脉血 4 mL, 肝素抗凝, 离心分离血清, 样本置于 -80 °C 冰箱待测。采用酶联免疫吸附法 (ELISA) 测定血清 IL-17、TNF- $\alpha$  水平, 试剂盒购自上海生工生物工程有限公司, 操作严格按试剂盒说明书进行。

### 1.3 评价指标

**1.3.1 疾病活动指数 (DAI) 评分** 也称 Mayo 指数, 总分为各项分数之和包括排便频率、便血情况、黏膜表现及医师病情评价, 是评估疾病活动度量化指标, 具体评分标准参照文献<sup>[4]</sup>。

**1.3.2 Azzolini 内镜下 UC 分级标准** 具体如下: ①结肠黏膜病变: 无: 0 分、充血水肿: 1 分、糜烂: 2 分、溃疡: 3 分 ②黏膜脆性: 正常: 0 分、触之出血: 1 分、自发出血: 2 分<sup>[5]</sup>。

**1.3.3 临床疗效评定标准** 参照中华医学会消化病学分会炎症性肠病协作组制定标准<sup>[3]</sup>, 具体如下: 显效: 临床症状消失, 结肠镜复查见黏膜大致正常; 有效: 临床症状基本消失, 结肠镜复查见黏膜轻度炎症或假息肉形成; 无效: 经治疗后临床症状、内镜及病理检查结果均无改善。总有效率 = (显效 + 有效) / 总病例数 × 100%。

**1.3.4 不良反应评估** 记录整个治疗过程中病人出现的任何不良反应症状及肝肾功能、血液系统损害等不良反应。

**1.4 统计学方法** 采用 SPSS 21.0 软件包分析数据。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 两组间比较采用独立样本  $t$  检验; 组内比较采用配对  $t$  检验。计数资料以例 (%) 表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验。  $P < 0.05$  为差异有

统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组治疗前后 DAI 评分及内镜评分比较** 治疗前, 两组 DAI 评分、内镜评分差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 治疗后, 两组 DAI 评分、内镜评分较治疗前均显著下降 ( $P < 0.05$ ); 且观察组低于对照组 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

**2.2 两组临床疗效对比** 观察组总有效率 92.31%, 对照组总有效率 69.23%。两组间总有效率差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 4.457, P = 0.035$ )。见表 3。

表 3 溃疡性结肠炎 (UC) 52 例临床疗效比较 / 例 (%)

| 组别  | 例数 | 显效         | 有效        | 无效        | 总有效率       |
|-----|----|------------|-----------|-----------|------------|
| 观察组 | 26 | 17 (65.38) | 7 (26.92) | 2 (7.69)  | 24 (92.31) |
| 对照组 | 26 | 14 (53.85) | 4 (15.38) | 8 (30.77) | 18 (69.23) |

**2.3 两组血清 IL-17、TNF- $\alpha$  水平比较** 治疗前, 血清 IL-17、TNF- $\alpha$  在两组间表达水平差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。治疗后, 两组 IL-17、TNF- $\alpha$  水平较治疗前均显著下降 ( $P < 0.05$ ); 且观察组显著低于对照组 ( $P < 0.05$ )。见表 4。

**2.4 两组不良反应比较** 观察组发生腹胀 1 例, 不良反应率为 3.85%, 对照组发生恶心 2 例, 腹胀 1 例, 食欲下降 2 例, 头疼 1 例, 不良反应率为 23.08%。其余病人无明显不良反应, 两组病人均未出现肝肾功能、血液系统损害, 两组不良反应的发生率差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 4.107, P = 0.042$ )。见表 5。

表 5 溃疡性结肠炎 (UC) 52 例不良反应发生情况 / 例 (%)

| 组别  | 例数 | 恶心       | 腹胀       | 食欲下降     | 头疼       | 合计        |
|-----|----|----------|----------|----------|----------|-----------|
| 对照组 | 26 | 2 (7.70) | 1 (3.85) | 2 (7.70) | 1 (3.85) | 6 (23.08) |
| 观察组 | 26 | 0 (0)    | 1 (3.85) | 0 (0)    | 0        | 1 (3.85)  |

表 2 溃疡性结肠炎 (UC) 52 例治疗前后疾病活动指数 (DAI) 评分及内镜评分情况 / (分,  $\bar{x} \pm s$ )

| 组别    | 例数 | DAI 评分      |             | $t, P$ 值     | 内镜评分        |             | $t, P$ 值     |
|-------|----|-------------|-------------|--------------|-------------|-------------|--------------|
|       |    | 治疗前         | 治疗后         |              | 治疗前         | 治疗后         |              |
| 对照组   | 26 | 6.90 ± 1.04 | 2.74 ± 1.33 | 12.56, 0.000 | 3.01 ± 1.02 | 2.83 ± 0.99 | 5.605, 0.000 |
| 观察组   | 26 | 6.82 ± 0.54 | 2.04 ± 0.12 | 19.60, 0.000 | 2.99 ± 0.78 | 1.69 ± 0.18 | 5.895, 0.000 |
| $t$ 值 |    | 0.348       | 2.673       |              | 0.079       | 5.828       |              |
| $P$ 值 |    | 0.729       | 0.010       |              | 0.937       | 0.000       |              |

表 4 溃疡性结肠炎 (UC) 52 例血清白细胞介素-17 (IL-17)、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 水平比较 / (pg/L,  $\bar{x} \pm s$ )

| 组别    | 例数 | IL-17        |              | $t, P$ 值     | TNF- $\alpha$ |              | $t, P$ 值     |
|-------|----|--------------|--------------|--------------|---------------|--------------|--------------|
|       |    | 治疗前          | 治疗后          |              | 治疗前           | 治疗后          |              |
| 对照组   | 26 | 25.00 ± 1.78 | 10.90 ± 1.43 | 31.49, 0.000 | 49.80 ± 2.01  | 31.50 ± 1.65 | 35.88, 0.000 |
| 观察组   | 26 | 24.82 ± 3.40 | 7.68 ± 2.11  | 21.84, 0.000 | 51.20 ± 1.03  | 22.49 ± 2.09 | 62.83, 0.000 |
| $t$ 值 |    | 0.239        | 6.441        |              | 0.080         | 17.25        |              |
| $P$ 值 |    | 0.812        | 0.000        |              | 0.957         | 0.000        |              |

### 3 讨论

UC是一种发病机制尚不明确的慢性自身免疫系统疾病,目前研究成果证实其可能与促炎因子的释放、肠道免疫系统失调、感染因素引发及遗传因素等有关。近年来发现肠道菌群失调与UC发病关系密切。Palumbo等<sup>[6]</sup>的研究显示UC病人粪便中乳酸杆菌、双歧杆菌等有益菌的数量显著降低,UC病人肠道菌群结构呈现一种失衡状态,其中肠道内肠球菌、酵母菌等条件致病菌显著增多<sup>[7]</sup>,可能通过破坏肠道黏膜屏障,引起肠道炎症反应,诱发机体免疫功能的紊乱。

本研究对照组给予美沙拉嗪诱导缓解,美沙拉嗪已被广泛用于UC治疗中,但经实践发现,有部分病人对该药物治疗效果欠佳,且可出现恶心、腹胀、食欲下降、头疼等不良反应。有关研究结果显示,微生态制剂可改善UC病人的临床症状,并可有效降低UC病人的DAI评分<sup>[8-9]</sup>。本研究发现美沙拉嗪联合应用双歧杆菌四联活菌片,UC病人DAI评分及内镜评分比单用美沙拉嗪均有明显降低,且总有效率也优于单用美沙拉嗪,提示在应用美沙拉嗪的基础上联用双歧杆菌四联活菌片,可更好地改善UC病人临床症状、疾病活动度以及镜下结肠黏膜炎症表现。同时本研究发现,联合应用双歧杆菌四联活菌片,可有效减少病人不良反应的发生率。

在UC的发病机制中,机体内炎症反应与其发病之间具有密切联系,尤其以促炎因子、抑炎因子比例失衡最为重要,IL-17、TNF- $\alpha$ 是肠道炎症反应中重要的促炎因子<sup>[10]</sup>,故本实验在治疗前后检测了IL-17、TNF- $\alpha$ 的变化情况,以了解双歧杆菌四联活菌片对炎症因子的影响。本研究中,治疗前,对照组和观察组血清TNF- $\alpha$ 、IL-17水平差异无统计学意义,治疗后两组血清TNF- $\alpha$ 、IL-17水平,较治疗前均有所降低,且以观察组降低更为明显,提示UC病人应用微生态制剂,有助于降低多种促炎因子的释放。

目前认为双歧杆菌四联活菌片治疗UC的可能机制如下:(1)双歧杆菌四联活菌片包括三种厌氧菌:双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、粪肠球菌,以及蜡样芽孢杆菌,双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、粪肠球菌可在肠道内定植,恢复肠道正常菌群,纠正肠道菌群失调,而蜡样芽孢杆菌为以上三种厌氧菌在肠道内定植提供良好的微环境。同时研究发现双歧杆菌可以通过抑制病毒或致病菌生长,并修复受损的肠黏膜<sup>[11]</sup>。(2)抑制炎症因子的释放,如IL-17、TNF- $\alpha$ 等,调节肠道免疫功能,建立免疫屏障,从而发挥抗炎作用<sup>[12]</sup>。(3)促进上皮细胞分泌黏液,形成有效的保

护层促进肠道上皮有关蛋白的合成,修复受损的黏膜,从而提高其抵御病菌的能力。

总之,双歧杆菌四联活菌片协同美沙拉嗪通过抑制肠道黏膜免疫反应、下调促炎因子、调节肠道菌群等作用,发挥辅助治疗UC作用,且本研究中对不良反应的情况也进行了研究,结果提示其安全可靠,故双歧杆菌四联活菌片用于UC中的治疗可进一步推广。

### 参考文献

- [1] KEIL R, WASSERBAUER M, ZÁDOROVÁ Z, et al. Adherence, risk factors of non-adherence and patient's preferred treatment strategy of mesalazine in ulcerative colitis: multicentric observational study [J]. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 2018, 53 (4): 459-465.
- [2] KOSLER S, STRUKELJ B, BERLEC A. Lactic acid bacteria with concomitant IL-17, IL-23 and TNF- $\alpha$  binding ability for the treatment of inflammatory bowel disease [J]. *Curr Pharm Biotechnol*. 2017, 18(4):318-326.
- [3] 吴开春,梁洁,冉志华,等.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.
- [4] FRIERI G, PIMPO M, GALLETTI B, et al. Long-term oral plus topical mesalazine in frequently relapsing ulcerative colitis [J]. *Digestive and Liver Disease*, 2005, 37(2):92-96.
- [5] AZZOLINI F, PAGNINI C, CAMELLINI L, et al. Proposal of a new clinical index predictive of endoscopic severity in ulcerative colitis [J]. *Dig Dis Sci*, 2005, 50(2):246-251.
- [6] PALUMBO VD, ROMEO M, MARINO GAMMAZZA A, et al. The long-term effects of probiotics in the therapy of ulcerative colitis: A clinical study [J]. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 2016, 160(3):372-377.
- [7] 裴玲燕,柯愈诗,张纯芳,等.肠道菌群与炎症性肠病关系的研究进展[J].*实用医药杂志*,2018,35(6):553-557.
- [8] 林勇,叶丹,施正超.微生态制剂联合美沙拉嗪治疗轻中度溃疡性结肠炎临床疗效[J].*中国微生态学杂志*,2016,28(2):185-187.
- [9] 石晓红,谈丰平,江文华.美常安联合美沙拉嗪在UC患者中的应用效果及其对患者SOD、MDA、白细胞介素和TNF- $\alpha$ 的影响[J].*世界华人消化杂志*,2018,26(12):748-754.
- [10] QI H, YANG H, XU G, et al. Therapeutic efficacy of IL-17A antibody injection in preventing the development of colitis associated carcinogenesis in mice [J]. *Immunobiology*, 2015, 220(1):54-59.
- [11] FRANK DN, ROBERTSON CE, HAMM CM, et al. Disease phenotype and genotype are associated with shifts in intestinal-associated microbiota in inflammatory bowel diseases [J]. *Inflammatory Bowel Diseases*, 2011, 17(1):179-184.
- [12] MUÑOZ-VILLAFRANCA C, ORTIZ DE ZARATE J, ARREBA P, et al. Adalimumab treatment of anti-TNF-naïve patients with ulcerative colitis: Deep remission and response factors [J]. *Dig Liver Dis*, 2018, 50(8):812-819.

(收稿日期:2020-02-23,修回日期:2020-03-16)