文章编号:1671-4229(2024)01-0020-09

基于数据挖掘探究益生菌联合美沙拉嗪治疗炎性肠病患者的疗效及安全性

邵　菲[a,b]，薛志东[a]，刘沙沙[a*]
(滨州医学院 a. 医学人工智能研究院，b. 公共卫生学院，山东 烟台　264000)

摘　要：文章系统评价益生菌联合美沙拉嗪治疗炎症性肠病(IBD)的疗效及风险性。通过计算机检索 CNKI、万方、维普数据库、The Cochrane Library、PubMed、Embase，文献来源日期为建库时间到 2023 年 5 月。通过 RevMan 5.4 软件，对由两个研究人员根据纳入与排除标准分别单独挑选获得的经过偏倚风险评估后的文献及数据信息，进行相关性的统计分析。得出共纳入 26 项随机对照试验，包括 2 707 名炎性肠病患者。Meta 分析结果显示：益生菌联合美沙拉嗪能显著提高总有效率($OR=4.45$，95% CI：3.50～5.66，$P<0.000\ 01$)，减少炎性介质 TNF-α($SMD=-1.90$，95% CI：-2.91～-0.90，$P=0.000\ 2$)、IL-8($SMD=-1.60$，95% CI：-2.04～-1.16，$P<0.000\ 01$)，增强免疫因子 IL-10($SMD=1.79$，95% CI：0.47～3.10，$P=0.008$)。同时联合用药能更好地改善患者的免疫功能，增强肠黏膜屏障。益生菌联合美沙拉嗪可显著控制炎症，增强人体免疫，改善肠道粘膜，是一种治疗 IBD 的有效方法。

关键词：益生菌；美沙拉嗪；炎性肠病；meta 分析
中图分类号：TN918.1　　**文献标志码**：A

Explore the efficacy and safety of probiotics combined with mesalazine in the treatment of patients with inflammatory bowel disease based on data mining

SHAO Fei[a,b], *XUE Zhi-dong*[a], *LIU Sha-sha*[a*]
(a. Institute of Medical Artificial Intelligence, b. School of Public Health, Binzhou Medical University, Yantai 264000, China)

Abstract: To systematically evaluate the efficacy and risk of probiotics combined with mesalazine in the treatment of inflammatory bowel disease (IBD). CNKI, Wanfang, VIP databases, The Cochrane Library, The PubMed and Embase were searched by computer, the literatue search included articles from the estabishment of the databases to May 2023. The RevMan 5.4 software was used to conduct a statistical analysis of the correlation between the literature and data information obtained by two reviewers who were screened independently according to the inclusion and exclusion criteria, and which had been assessed for risk of bias. A total of 26 randomized controlled trials including 2707 patients with inflammatory bowel disease were included. Meta-analysis results showed that probiotics combined with mesalamine could significantly improve the total effective rate ($OR=4.45$, 95% CI: 3.50～5.66, $P<0.000\ 01$), and reduce the inflammatory mediators TNF-α ($SMD=-1.90$, 95% CI: -2.91～-0.90, $P=0.000\ 2$), IL-8 ($SMD=-1.60$, 95% CI: -2.04～-1.16, $P<0.000\ 01$), increased immune factor IL-10 ($SMD=1.79$, 95% CI: 0.47～3.10, $P=0.008$). At the same time, the combi-

收稿日期：2023－05－10；**修回日期**：2023－05－26
基金项目：滨州医学院科研基金资助项目(50012304505)
作者简介：邵菲(1997—)，女，硕士研究生. E-mail:1021585583@qq.com
* 通信作者. E-mail:Lss460312@bzmc.edu.cn
引文格式：邵菲，薛志东，刘沙沙. 基于数据挖掘探究益生菌联合美沙拉嗪治疗炎性肠病患者的疗效及安全性[J]. 广州大学学报(自然科学版)，2024，23(1)：20-28.

nation therapy can better improve the patient's immune function and enhance the intestinal mucosal barrier. Probiotics combined with mesalazine can significantly control inflammation, enhance human immunity, and improve intestinal mucosa, which is an effective method for the treatment of IBD.

Key words: probiotics; Mesalazine; inflammatory bowel disease; Meta-analysis

炎性肠病(Inflammatory Bowel Disease,IBD)是一组慢性非特异性肠道炎症性疾病[1],包括溃疡性结肠炎(UC)和克罗恩病(CD),以持续性肠道非特异性炎症为特征[1]。该病病因不明,可能由多种因素造成,近年来越来越多的研究报道肠道菌群及其代谢产物、宿主基因易感性及肠道黏膜免疫[2]三方面共同参与了 IBD 的发病机制。临床主要表现为腹胀、腹痛、腹泻、粘液血便和粘膜脓便,通常反复发作、迁延不愈,临床上仍无特效性的治疗手段。

美沙拉嗪是一种常用的氨基水杨酸制剂,被全球公认为治疗 IBD 的一线药物,以各种形式给药的美沙拉嗪是炎性肠病的标准治疗方法,但长期服用美沙拉嗪可能会引起不良反应。目前已证实 IBD 患者的肠道菌群组成与正常人明显不同,有一些临床研究表明益生菌制剂对部分 IBD 患者有诱导缓解作用[3]。益生菌制剂可以是单一菌株制成,也可以是多种菌的复合制剂[4],如双歧杆菌、乳酸杆菌、肠球菌和嗜热链球菌等联合制剂等。但是,至今没有明确的证据证明益生菌制剂在临床应用中是有效且安全的。

本研究主要应用 Meta 分析方法对研究结果进行分析,探讨益生菌联合美沙拉嗪治疗 IBD 的疗效和安全性。

1　资料与方法

1.1　检索策略

采用计算机检索中英文数据库:CNKI、万方、维普数据库、The Cochrane Library、PubMed、Embase,文献来源日期为建库时间到 2023 年 5 月。中文检索词:益生菌、美沙拉嗪、双歧杆菌、溃疡性结肠炎、克罗恩病、炎性肠病,英文检索词:probiotic、Mesalazine、bifidobacterium、ulcerative colitis、Crohn disease, and inflammatory bowel disease。

1.2　文献的纳入与排除标准

纳入标准:①比较益生菌联合美沙拉嗪与单独使用美沙拉嗪的随机对照试验(RCT);②明确诊断为炎症性肠病的患者,包括成人及儿童试验,性别不限;③所有纳入研究的受试者的治疗疗程≥4 周。

排除标准:①非随机对照试验;②未提供干预结束后的总有效率;③未明确说明治疗剂量和治疗周期;④存在至少一项高风险偏倚。

1.3　数据提取

对最终纳入的 26 篇文献进行数据提取,内容包括第一作者、发表年份、疾病严重程度、样本量、干预措施[4]、疗程、免疫炎症指标和不良反应等信息。

1.4　风险偏倚评估

使用 Cochrane 偏倚风险评估工具评估各项偏倚风险和研究质量[5]。

1.5　统计分析

使用 Revman 5.4 对数据进行分析,对于定量资料采用标准化均数差(*SMD*)作为效应量;对于定性资料采用比值比(*OR*)作为效应量,各效应量均提供出其 95% 的 *CI*[6]。对于不存在统计学异质性的研究($P>0.1$ 且 $I^2<50\%$),采用固定效应模型分析,对于存在统计学异质性的研究($P<0.1$ 且 $I^2\geq50\%$),则采用随机效应模型分析。此外,利用漏斗图分析总有效率指标,以检测可能存在的发表偏倚和小样本效应。

2　结　果

经过中英文电子数据库检索、去重、筛选后,最终纳入 26 篇文献[7-32],文献检索流程见图 1。

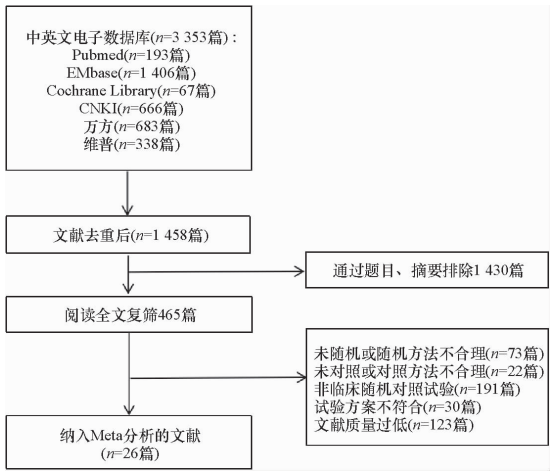

图 1　文献检索流程

Fig. 1　Document retrieval process

2.1 纳入文献特征

纳入研究文献的基本特征见表1,共包括2 707名炎性肠病患者[33]。纳入的26项研究均为口服益生菌干预,益生菌剂型主要包括片剂、颗粒剂和胶囊。所有纳入的研究均来自中国。

2.2 偏倚风险

26项研究中有23项存在两个不明确的偏倚风险,均为分配隐藏和实施偏倚,1项存在一个不明确的偏倚风险,为测量偏倚。

表1 纳入研究文献的基本特征

Table 1 Basic features of the included research literature

纳入研究	样本量		年龄/岁		干预措施		疗程/周
	干预组	对照组	干预组	对照组	干预组	对照组	
李卉等[7],2016	17	17	36.30±8.50	32.70±9.80	酪酸梭菌婴儿双歧杆菌双联活菌制剂840 mg qid + 美沙拉嗪肠溶片1 g qid	美沙拉嗪肠溶片1 g qid	12
鲁峻等[8],2020	44	44	40.53±7.84	41.41±8.20	双歧杆菌三联活菌胶囊420 mg tid + 美沙拉嗪肠溶片1g qid	美沙拉嗪肠溶片1 g qid	8
王友多等[9],2016	41	42	40.7±4.80	41.20±5.10	双歧杆菌四联活菌片1.5 g tid + 美沙拉嗪肠溶片1 g qid	美沙拉嗪肠溶片1 g qid	6
陈静等[10],2016	64	64	31.23±4.86	31.74±5.26	双歧杆菌三联活菌胶囊420 mg tid + 美沙拉嗪肠溶片1 g qid	美沙拉嗪肠溶片1 g qid	8
陈一鹏等[11],2019	50	50	69.26±9.30	69.11±9.14	双歧杆菌三联活菌胶囊420 mg tid + 美沙拉嗪肠溶片1 g qid	美沙拉嗪肠溶片1 g qid	8
姜小龙等[12],2013	55	55	41.00±8.00	40.00±8.00	枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊500 mg tid + 美沙拉嗪肠溶片1 g tid	美沙拉嗪肠溶片1 g tid	16
冯显清等[13],2018	54	54	42.52±4.65	43.25±4.52	双歧杆菌三联活菌胶囊420 mg tid + 美沙拉嗪肠溶片1 g qid	美沙拉嗪肠溶片1 g qid	8
胡莲等[14],2018	28	27	42.29±3.85	41.87±4.02	双歧杆菌三联活菌胶囊420 mg tid+美沙拉嗪肠溶片1 g qid	美沙拉嗪肠溶片1 g qid	8
张琛等[15],2014	46	46	48.90±14.5	49.20±15.40	双歧杆菌四联活菌片1.5 g tid + 美沙拉嗪缓释颗粒1 g qid	美沙拉嗪缓释颗粒1 g qid	8
刘月等[16],2020	48	48	55.20±4.30	54.50±2.40	双歧杆菌三联活菌胶囊420 mg tid + 1到4周:美沙拉嗪肠溶片1 g tid;5到8周:美沙拉嗪肠溶片0.5 g tid	1到4周:美沙拉嗪肠溶片1 g tid;5到8周:美沙拉嗪肠溶片0.5 g tid	8
吴娜等[17],2021	51	51	45.76±11.23	47.02±11.67	双歧杆菌三联活菌胶囊420 mg tid + 美沙拉嗪肠溶片1 g qid	美沙拉嗪肠溶片1 g qid	4
余海平等[18],2018	60	60	39.03±8.19	40.38±8.27	双歧杆菌三联活菌片2 g tid + 美沙拉嗪肠溶片1 g qid	美沙拉嗪肠溶片1 g qid	4
王树俊等[19],2021	26	26	57.10±9.50	58.30±7.60	双歧杆菌四联活菌片1.5 g tid + 美沙拉嗪缓释颗粒1 g qid	美沙拉嗪缓释颗粒1 g qid	4
王云滨等[20],2020	46	46	38.98±4.23	40.12±4.05	双歧杆菌四联活菌片1.5 g tid + 美沙拉嗪缓释颗粒1 g qid	美沙拉嗪缓释颗粒1 g qid	8
岳原亦等[21],2017	32	32	35.80±6.60	35.50±6.80	双歧杆菌四联活菌片1.5 g tid + 美沙拉嗪缓释颗粒1 g qid	美沙拉嗪缓释颗粒1 g qid	4
方木林等[22],2018	39	39	39.70±4.50	40.20±4.70	双歧杆菌三联活菌胶囊420 mg tid + 美沙拉嗪肠溶片1 g qid	美沙拉嗪肠溶片1 g qid	8
张华等[23],2021	60	60	72.10±5.50	72.50±4.80	枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊500 mg tid + 美沙拉嗪缓释颗粒1 g qid	美沙拉嗪缓释颗粒1 g qid	12
王慧娟[24],2017	48	48	41.70±6.90	42.60±7.30	双歧杆菌三联活菌胶囊420 mg tid + 美沙拉嗪肠溶片1 g qid	美沙拉嗪肠溶片1 g qid	8

(续表 1)

纳入研究	样本量		年龄/岁		干预措施		疗程/周
	干预组	对照组	干预组	对照组	干预组	对照组	
魏来等[25],2018	204	204	38.70±5.50	38.20±4.90	双歧杆菌三联活菌胶囊 2 g tid + 美沙拉嗪肠溶片 1 g qid	美沙拉嗪肠溶片 1 g qid	8
吴德明等[26],2018	63	63	38.22±10.98	37.33±10.41	枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊 500 mg tid + 美沙拉嗪缓释颗粒 1 g qid	美沙拉嗪缓释颗粒 1 g qid	4
高倩等[27],2019	54	54	42.08±13.29	41.42±3.13	双歧杆菌三联活菌胶囊 420 mg tid + 美沙拉嗪肠溶片 1 g tid	美沙拉嗪肠溶片 1 g tid	8
罗舒丹等[28],2020	47	46	37.40±5.97	38.15±6.26	酪酸梭菌活菌胶囊 1 260 mg qid + 美沙拉嗪栓 0.5 g tid + 美沙拉嗪肠溶片 1 g tid	美沙拉嗪栓 0.5 g tid + 美沙拉嗪肠溶片 1 g tid	24
梁金仙[29],2017	50	50	42.50±10.70	41.80±11.50	枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊 0.5 g tid + 美沙拉嗪缓释颗粒 0.5 g tid	美沙拉嗪缓释颗粒 0.5 g tid	8
刘喜梅[30],2022	45	45	41.25±10.34	41.34±10.14	美迪生牌益生菌粉剂 2 g bid + 美沙拉嗪肠溶片 1 g qid	美沙拉嗪肠溶片 1 g,qid	8
贾学军[31],2022	42	42	51.29±2.71	51.45±2.82	双歧杆菌四联活菌片 1.5 g tid + 美沙拉嗪肠溶片 1 g tid	美沙拉嗪肠溶片 1g,tid	8
刘奕明等[32],2022	40	40	47.12±2.12	47.21±2.44	双歧三联活菌胶囊 500 mg tid + 美沙拉嗪肠溶片 1 g qid	美沙拉嗪肠溶片 1 g,qid	4

2.3　Meta 分析结果

2.3.1　总有效率

共纳入 26 个 RCT,见图 2,各研究间不存在异质性(I^2 = 0%,P = 1.00)。固定效应模型分析结果显示其差异具有统计学意义(OR = 4.45,95% CI:3.50 ~ 5.66,P < 0.000 01),试验组的总有效率明显大于对照组。

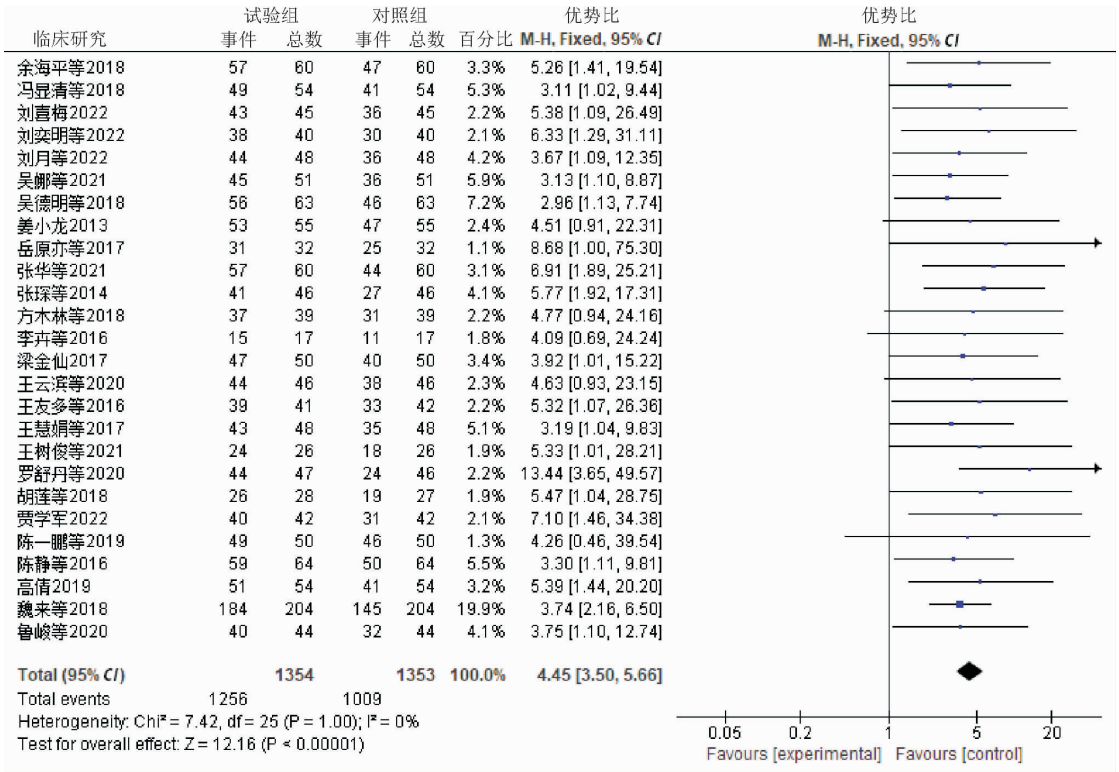

图 2　试验组与对照组总有效率比较的 Meta 分析

Fig. 2　Statistical analysis of total effective rate between experimental group and control group

2.3.2 炎性细胞因子

如图3所示,有10项RCT报告了益生菌和美沙拉嗪联合干预对IBD患者血清TNF-α的影响,各研究间存在异质性[5](I^2 =97%,P <0.000 01),利用随机效应模型进行分析,结果表明,与对照组相比,试验组更能有效降低患者血清TNF-α水平(SMD = −1.90,95% CI: −2.91 ~ −0.90,P = 0.000 2)。如图4所示,有7项RCT研究报告了益生菌联合美沙拉嗪干预对IBD患者血清IL-8的影响,各研究间存在异质性(I^2 =88%,P <0.000 01),利用随机效应模型进行分析,结果表明,与对照组相比,试验组能更有效地降低患者血清中IL-8水平(SMD = −1.60,95% CI: −2.04 ~ −1.16,P < 0.000 01)。如图5所示,有6项RCT研究报告了益生菌联合美沙拉嗪干预对IBD患者血清IL-10的影响,各研究间存在异质性(I^2 = 98%,P < 0.000 01),利用随机效应模型进行分析,结果表明,与对照组相比,试验组能更有效地提高患者体内IL-10水平(SMD = 1.79,95% CI:0.47 ~3.10,P =0.008)。

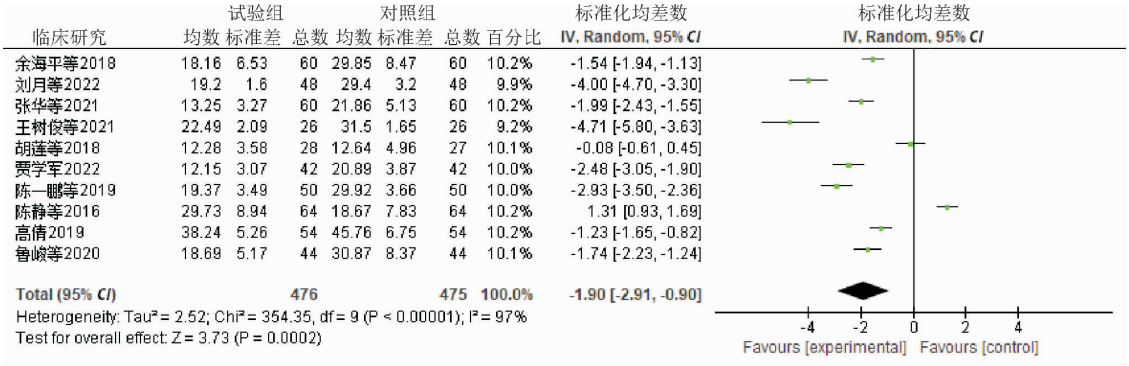

图3 试验组与对照组血清TNF-α比较的Meta分析

Fig. 3 Statistical analysis of serum TNF-α between experimental group and control group

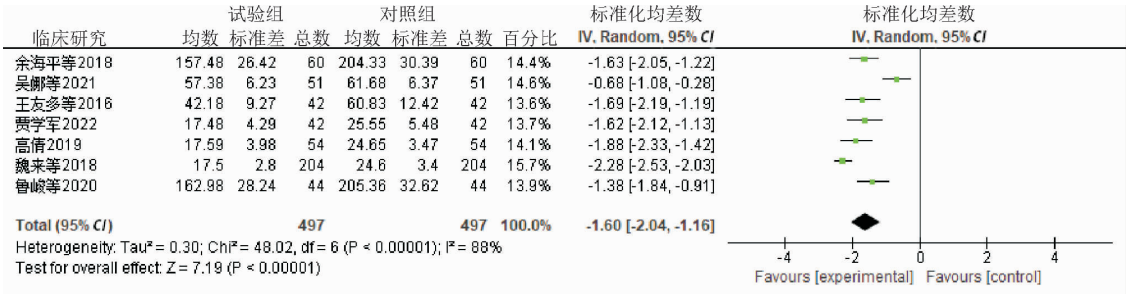

图4 试验组与对照组血清IL-8比较的Meta分析

Fig. 4 Statistical analysis of serum IL-8 between experimental group and control group

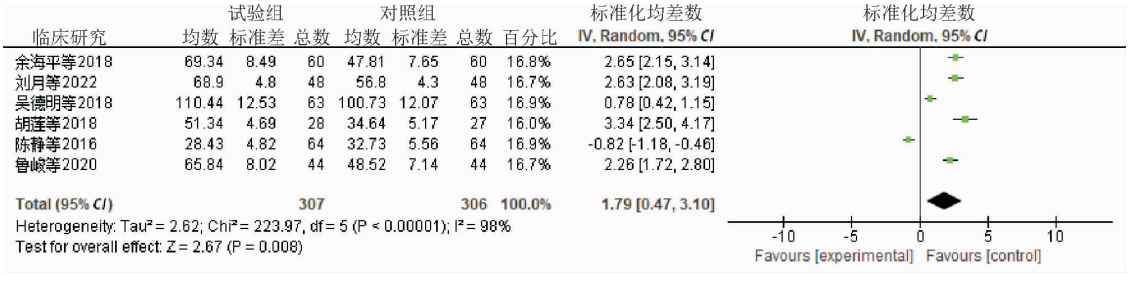

图5 试验组与对照组血清IL-10比较的Meta分析

Fig. 5 Statistical analysis of serum IL-10 between experimental group and control group

2.3.3 免疫功能指标

如图6所示,有3项RCT报告了益生菌和美沙拉嗪联合干预对IBD的患者血清$CD3^+$的影响,各研究间异质性明显(I^2 =79%,P =0.009),采用随机效应模型分析,结果表明试验组能有效升高血清IBD患者血清$CD3^+$水平(SMD =1.12,95% CI:

0.59 ~ 1.65, P < 0.000 1)。对其进行敏感分析,逐个剔除单个纳入的研究后再进行异质性分析,总体异质性无显著变化。如图 7 所示,有 2 项 RCT 报告了益生菌和美沙拉嗪联合干预对 IBD 患者血清 $CD8^+$ 的影响,各研究间不存在异质性(I^2 = 0%, P = 0.33),采用固定效应模型分析,结果表明试验组能有效降低 IBD 血清 $CD8^+$ 水平(SMD = −0.76, 95% CI: −1.04 ~ −0.48, P < 0.000 01)。

如图 8 所示,有 4 项 RCT 研究报告了益生菌联合美沙拉嗪干预对 IBD 患者血清 $CD4^+/CD8^+$ 水平的影响,异质性明显(I^2 = 67%, P = 0.03),采用随机效应模型分析,结果表明试验组能有效升高 $CD4^+/CD8^+$ 水平(SMD = 0.82, 95% CI: 0.47 ~ 1.17, P < 0.000 01),对其进行敏感性分析,得到的结果与原有结果差异不大。

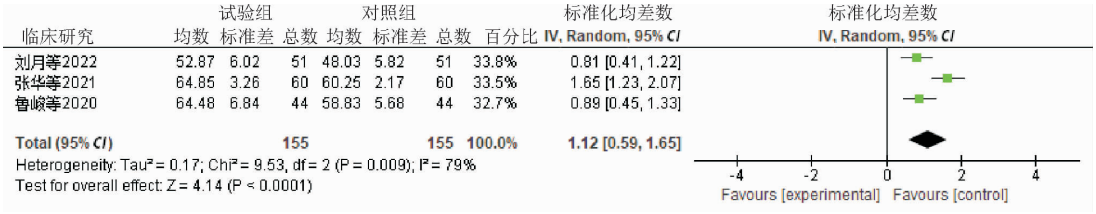

图 6　试验组与对照组血清 $CD3^+$ 比较的 Meta 分析

Fig. 6　Statistical analysis of serum $CD3^+$ between experimental group and control group

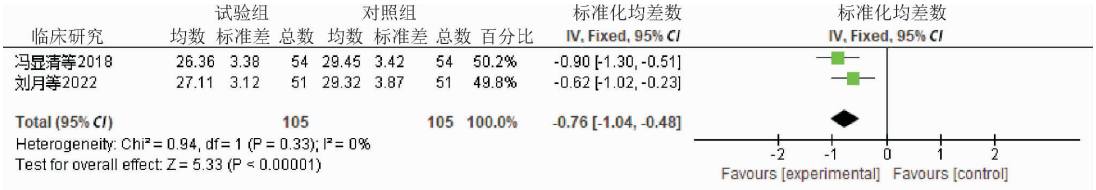

图 7　试验组与对照组血清 $CD8^+$ 比较的 Meta 分析

Fig. 7　Statistical analysis of serum $CD8^+$ between experimental group and control group

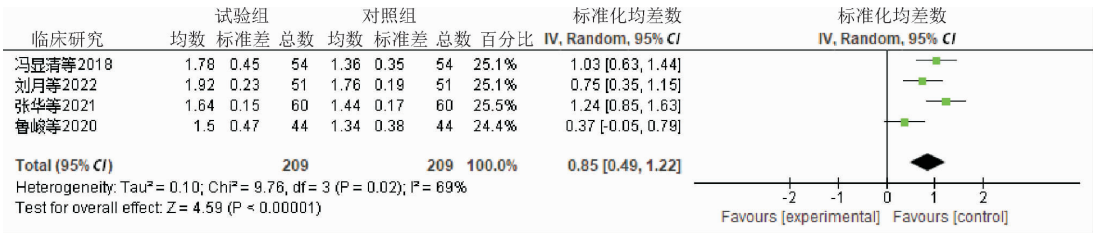

图 8　试验组与对照组血清 $CD4^+/CD8^+$ 比较的 Meta 分析

Fig. 8　Statistical analysis of serum $CD4^+/CD8^+$ between experimental group and control group

2.3.4　肠道粘膜功能指标

如图 9 所示,有 3 项 RCT 报告了益生菌和美沙拉嗪联合干预对 IBD 患者血清 D-乳酸的影响,异质性明显(I^2 = 70%, P = 0.03),当剔除其中 1 项研究(刘月)后,异质性消失(I^2 = 0%, P = 0.69),采用固定效应模型分析,结果表明试验组能有效降低 IBD 的患者血清 D-乳酸水平(SMD = −0.82, 95% CI: −1.11 ~ −0.53, P < 0.000 1)。如图 10 所示,有 3 项 RCT 研究报告了益生菌联合美沙拉嗪干预对 IBD 患者血清二胺氧化酶(DAO)的影响,各研究间不存在异质性(I^2 = 0%, P = 0.57),表明试验组能有效降低 IBD 的患者血清 DAO 水平(SMD = −1.20, 95% CI: −1.45 ~ −0.95, P < 0.000 1)。如图 11 所示,有 3 项 RCT 报告了益生菌和美沙拉嗪联合干预对 IBD 患者血清 ET 的影响,异质性明显(I^2 = 92%, P < 0.000 01),采用随机效应模型分析,结果表明试验组能有效降低 IBD 患者血清内毒素(ET)水平(SMD = −1.36, 95% CI: 2.26 ~ 0.45, P = 0.003)。

2.3.5　不良反应事件

共纳入 19 个 RCT,见图 12,不良反应主要表现为腹痛、腹泻、腹胀、头痛等。结果显示,各研究间不存在异质性(I^2 = 0%, P = 0.57),表明试验组和对照组差异无统计学意义(OR = 0.76, 95% CI: 0.55 ~ 1.06, P = 0.11),表明益生菌和美沙拉嗪联合治疗 IBD 的安全性与单独使用美沙拉嗪相似。

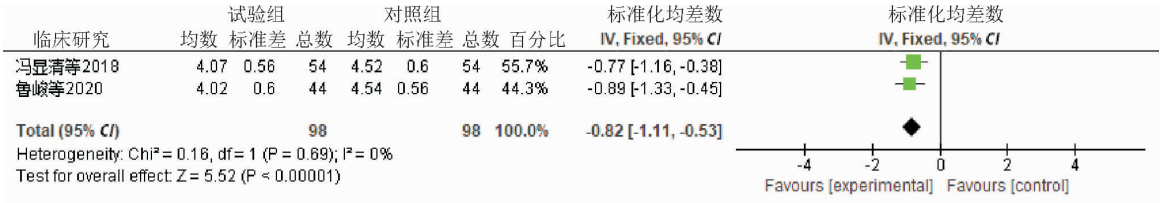

图 9 试验组与对照组血清 D-乳酸比较的 Meta 分析

Fig. 9 Statistical analysis of serum D-lactic acid between experimental group and control group

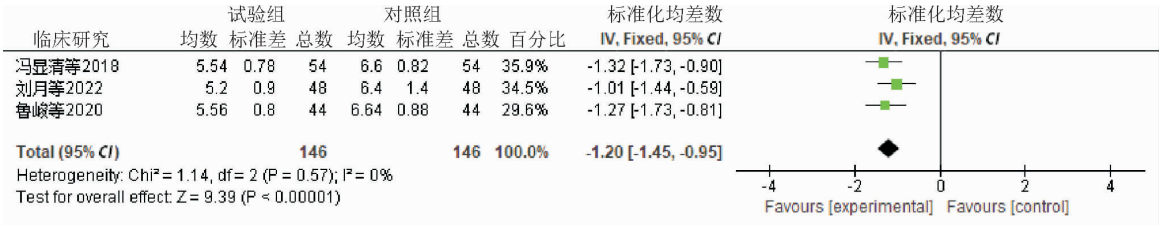

图 10 试验组与对照组血清 DAO 比较的 Meta 分析

Fig. 10 Statistical analysis of serum DAO between experimental group and control group

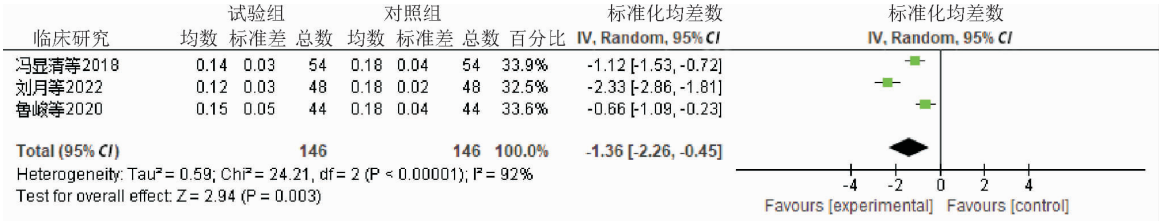

图 11 试验组与对照组血清 ET 比较的 Meta 分析

Fig. 11 Statistical analysis of serum ET between experimental group and control group

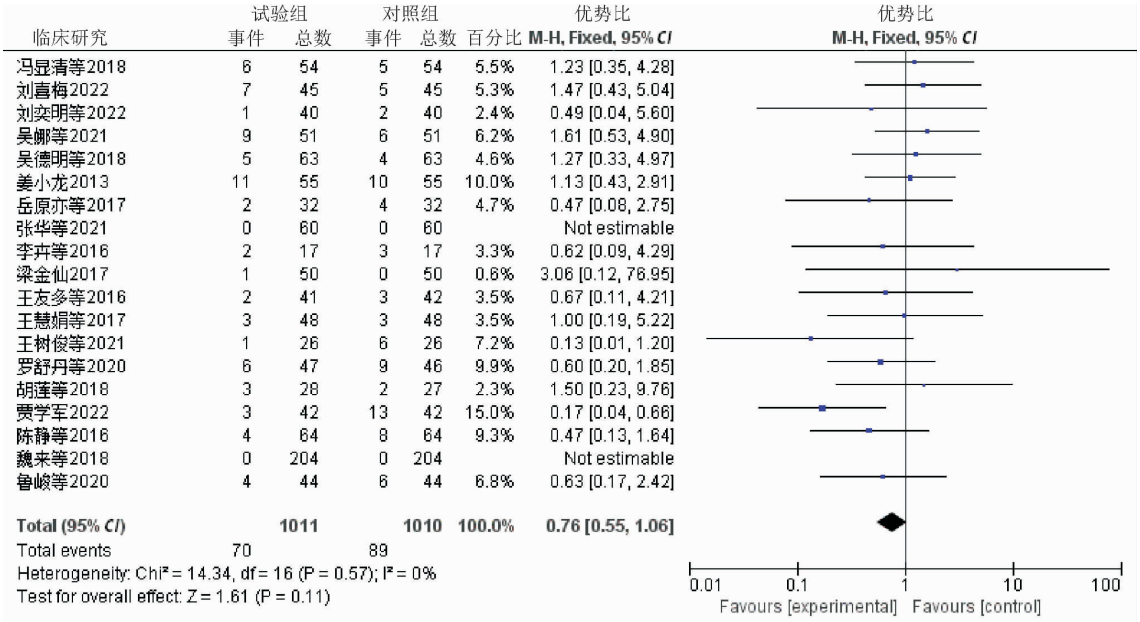

图 12 试验组与对照组不良反应事件比较的 Meta 分析

Fig. 12 Statistical analysis of adverse event comparison between experimental group and control group

2.4 偏倚分析

以试验组与对照组的总有效率为例,对纳入研究进行发表偏倚的检验,漏斗图(图 13)显示各项研究对称分布,不存在发表偏倚。

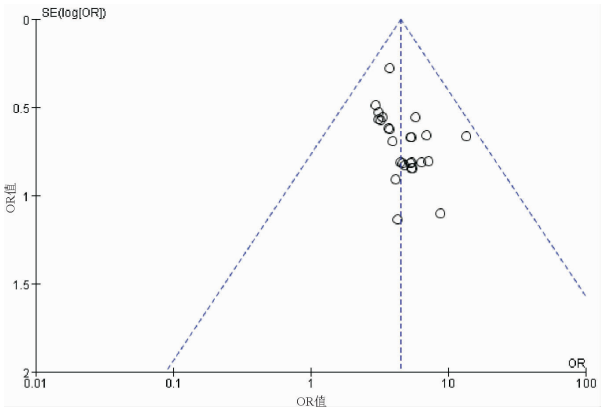

图 13　试验组与对照组总有效率比较的漏斗图

Fig. 13　Funnel plot of total effective rate comparison between experimental group and control group

3　讨　论

本数据挖掘分析显示,使用益生菌联合美沙拉嗪治疗 IBD 较单用美沙拉嗪总有效率显著提高,提示益生菌联合美沙拉嗪更能控制临床症状。益生菌联合美沙拉嗪干预后的 IBD 患者血清炎症因子 TNF-α、IL-8 较对照组明显下降,抗炎因子 IL-10 较对照组明显升高,提示联合用药组较单独用药组更有利于控制 IBD 的炎性反应,加速疾病诱导缓解[31]。$CD3^+$指成熟 T 淋巴细胞,表示人体免疫功能状态;$CD4^+$ T 淋巴细胞被认为是保护宿主和维护免疫平衡机制的关键,当其病原体的防御不足时,可能导致的过度激活,进而引发慢性炎症的发展;$CD8^+$ T 淋巴细胞可抵御外来病原体入侵,发挥细胞毒作用[32]。益生菌联合美沙拉嗪治疗组 $CD3^+$、$CD4^+/CD8^+$比值较对照组明显上升,$CD8^+$比值较对照组降低,这提示益生菌联合美沙拉嗪治疗有助于改善患者免疫功能。DAO 是一种细胞内酶,主要存在于小肠黏膜中,是反映肠道机械屏障的完整性和受损伤程度的重要指标[33];D-乳酸是肠道乳酸菌和其他共生菌的代谢产物,是反应肠道通透性变化的敏感指标[34];ET 是革兰氏阴性菌细胞壁的重要成分,与肠黏膜的通透性相关,肠粘膜屏障受到破坏,大量 ET 将会释放入血[35]。益生菌联合美沙拉嗪治疗组血清 DAO、D-乳酸及 ET 较对照组明显下降,提示益生菌联合美沙拉嗪有助于改善肠道粘膜屏障,调节肠道菌群。

局限性:①纳入研究中缺乏大规模、高质量、多中心标准的 RCT,在大多数研究中,没有具体描述随机序列的生成、分配隐藏;②本次分析纳入的原始研究指标有限,一些结果如 CRP、ESR 和 IL-1β,可能会使 Meta 分析的结果产生偏差;③纳入研究的患者全部为中国人,这影响了研究结果的代表性,并可能导致发表偏倚。

4　结　论

益生菌联合美沙拉嗪相较于单独使用美沙拉嗪治疗炎性肠病效果更好,能更有效地改善患者的免疫功能,增强肠黏膜屏障,减少炎性介质释放,调节肠道菌群失调,改善肠内微生态环境。这种联合治疗方案为 IBD 患者提供了新的治疗选择。

参考文献:

[1] Seyedian S S, Nokhostin F, Malamir M D. A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease[J]. Journal of Medicine and Life, 2019, 12(2): 113-122.

[2] Ong T G, Gordon M, Banks S S, et al. Probiotics to prevent infantile colic[J]. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2019, 3(3): CD012473.

[3] Wang X, Zhang P, Zhang X. Probiotics regulate gut microbiota: An effective method to improve immunity[J]. Molecules, 2021, 26(19): 6076.

[4] 王艳仙,边祥雨,袁满,等. 益生菌对非酒精性脂肪性肝病改善作用的 Meta 分析[J]. 营养学报, 2021, 43(5): 442-449,455.

[5] 刘括,孙殿钦,廖星,等. 随机对照试验偏倚风险评估工具 2.0 修订版解读[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2019, 11(3): 284-291.

[6] 廖煜,杨天文. 双歧杆菌三联活菌联合美沙拉嗪治疗中国炎症性肠病患者疗效及安全性的 Meta 分析[J]. 山西医科大学学报, 2018, 49(2): 140-147.

[7] 李卉,宫艺,李岩. 美沙拉嗪联合酪酸梭菌婴儿双歧杆菌双联活菌制剂治疗活动期轻中度溃疡性结肠炎的疗效观察[J]. 实用药物与临床, 2016,19(11): 1389-1393.

[8] 鲁峻,王剑,黄鑫. 美沙拉嗪联合双歧杆菌三联活菌治疗溃疡性结肠炎疗效及对患者肠黏膜屏障功能和血清炎症因子的影响[J]. 实用医院临床杂志, 2020, 17(4): 221-224.

[9] 王友多,陈华. 美沙拉嗪联合双歧杆菌四联活菌治疗活动期溃疡性结肠炎的临床观察[J]. 中国药房, 2016, 27(3):

326-328.
[10] 陈静,袁明勇,张雪莲,等. 美沙拉嗪联合益生菌治疗溃疡性结肠炎的疗效及其对炎性因子、应激蛋白和氧化应激水平的影响[J]. 医学研究杂志, 2016, 45(12): 57-61.
[11] 陈一鹏,韩丰. 美沙拉嗪联合益生菌对老年中度活动期溃疡性结肠炎患者细胞因子水平的影响[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(10): 2385-2387.
[12] 姜小龙. 美沙拉嗪与枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊联用治疗溃疡性结肠炎疗效探讨[J]. 中国药物与临床, 2013, 13(3): 386-387.
[13] 冯显清,梁川,刘然,等. 双歧杆菌三联活菌胶囊联合美沙拉嗪对溃疡性结肠炎患者免疫功能及肠黏膜屏障功能的影响[J]. 国际消化病杂志, 2018, 38(2): 144-147.
[14] 胡莲,廉华,周涛. 双歧杆菌三联活菌胶囊联合美沙拉嗪对溃疡性结肠炎患者血清中炎症因子及环氧酶-2 含量的影响[J]. 实用医院临床杂志, 2018, 15(1): 76-79.
[15] 张琛,邹益友. 双歧杆菌三联活菌胶囊联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎疗效评价[J]. 医学临床研究, 2014(4): 696-698.
[16] 刘月,荆宇杰,赵红艳,等. 双歧杆菌三联活菌联合美沙拉嗪对溃疡性结肠炎患者氧化应激反应的影响[J]. 武警后勤学院学报(医学版), 2020, 29(9): 13-17.
[17] 吴娜,李多,崔利军,等. 双歧杆菌三联活菌联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎临床研究[J]. 中国药业, 2021, 30(2): 74-76.
[18] 余海平,李春耕. 双歧杆菌三联活菌片联合美沙拉嗪对溃疡性结肠炎患者免疫功能及肠黏膜屏障功能的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(29): 3220-3223.
[19] 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-α 水平的影响[J]. 安徽医药, 2021, 25(5): 1032-1035.
[20] 王云滨,陈霞. 双歧杆菌四联活菌片联合美沙拉嗪对溃疡性结肠炎患者肠黏膜氧化应激损伤的修复作用[J]. 中国微生态学杂志, 2020, 32(3): 286-289.
[21] 岳原亦,张强,林连捷,等. 双歧杆菌四联活菌片联合美沙拉嗪对轻中度溃疡性结肠炎的疗效观察[J]. 实用药物与临床, 2017, 20(5): 517-520.
[22] 方木林. 双歧三联活菌胶囊联合美沙拉嗪对溃疡性结肠炎患者肠道微生态影响[J]. 中国微生态学杂志, 2018, 30(3): 330-332.
[23] 张华,徐丽红,杨迪,等. 微生态制剂辅助美沙拉嗪治疗老年溃疡性结肠炎的疗效及对免疫功能炎性因子的影响[J]. 临床消化病杂志, 2021, 33(4): 273-276.
[24] 王慧娟. 微生态制剂辅助治疗轻中度溃疡性结肠炎的效果及安全性[J]. 临床医学工程, 2017, 24(4): 499-500.
[25] 魏来,黄永坤. 微生态制剂联合美沙拉嗪对溃疡性结肠炎的疗效及对肠道菌群和血清指标影响[J]. 检验医学与临床, 2018, 15(15): 2254-2257.
[26] 吴德明,周月红,段庭旺. 微生态制剂联合美沙拉嗪在溃疡性结肠炎治疗中的作用[J]. 临床荟萃, 2018, 33(4): 311-313,318.
[27] 高倩. 微生态制剂联合美沙拉嗪治疗轻中度溃疡性结肠炎的临床研究[J]. 中国肛肠病杂志, 2019, 39(11): 32-33.
[28] 罗舒丹,詹丽,杨娟,等. 益生菌联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎的临床疗效及对血清炎症指标的影响[J]. 中国微生态学杂志, 2020, 32(2): 200-203.
[29] 梁金仙. 益生菌联合美沙拉嗪治疗对溃疡性结肠炎患者 IL-23/IL-17 炎症轴的影响[J]. 检验医学与临床, 2017, 14(10): 1434-1435,1438.
[30] 刘喜梅. 益生菌联合美沙拉嗪治疗轻中度溃疡性结肠炎的效果及安全性探讨[J]. 中国现代药物应用, 2022, 16(18): 133-135.
[31] 贾学军. 美莎拉嗪配合双歧杆菌四联活菌方案对溃疡性结肠炎患者的疗效[J]. 数理医药学杂志, 2022, 35(11): 1638-1641.
[32] 刘奕明,廖丽芳,钟平玉. 溃疡性结肠炎患者行美沙拉嗪 + 肠道益生菌联合治疗的临床效果及不良反应分析[J]. 中外医疗, 2022, 41(32): 110-114.
[33] 卢晓然,王晓敏,谭心,等. 国际临床研究电子知情同意监管及对中国的启示[J]. 中国医学伦理学, 2023, 36(3): 263-270.
[34] 王成龙,谭家麟. 直肠癌病人外周血 NK 细胞和 T 淋巴细胞亚群数目的变化及其临床意义[J]. 中国普通外科杂志, 2001(3): 228-230.
[35] Ahnstedt H, Patrizz A, Chauhan A, et al. Sex differences in T cell immune responses, gut permeability and outcome after ischemic stroke in aged mice[J]. Brain Behavior and Immunity, 2020, 87: 556-567.

【责任编辑:陈 钢】