

低剂量乳果糖联合美沙拉嗪对老年溃疡性结肠炎患者炎症水平及临床症状的影响*

王芳芳 姬晓艳 李春花 崔旻**

新疆医科大学第一附属医院消化病中心消化病一科, 乌鲁木齐 830000

[摘要] **目的** 探讨低剂量乳果糖联合美沙拉嗪治疗老年溃疡性结肠炎的效果, 及对患者炎症水平的影响评价。**方法** 选取 2021 年 1 月—2023 年 1 月新疆医科大学第一附属医院门诊或住院治疗的 90 例老年溃疡性结肠炎患者作为研究对象。按照随机数字表法分为观察组与对照组, 各 45 例。对照组接受常规治疗 (主要采取饮食干预、液体平衡等对症治疗方法), 口服美沙拉嗪治疗, 观察组在此基础上加用低剂量乳果糖口服溶液联合治疗, 两组均治疗 4 周。比较两组的疗效及血清炎症因子 [血清超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、白细胞介素-8 (IL-8) 及肿瘤坏死因子 α (TNF- α)] 水平, 比较两组不良反应事件的发生情况。**结果** 观察组总有效率为 88.89% (40/45), 显著高于对照组 [64.44% (29/45)], 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗前, 两组血清 hs-CRP、IL-8 及 TNF- α 水平比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后, 两组血清 hs-CRP、IL-8 及 TNF- α 水平均低于治疗前 ($P < 0.05$), 且观察组血清 hs-CRP、IL-8 及 TNF- α 水平低于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。观察组不良反应总发生率为 13.33%, 对照组不良反应发生率为 11.11%, 两组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 联合使用低剂量乳果糖及美沙拉嗪对老年溃疡性结肠炎患者有良好的治疗效果, 可以降低炎症反应, 安全性较高。

[关键词] 乳果糖; 美沙拉嗪; 溃疡性结肠炎; 治疗效果; 炎症水平

doi: 10.3969/j.issn.1674-7593.2025.04.004

The impact of low-dose Fructooligosaccharide combined with Mesalazine on inflammation levels and therapeutic effects in elderly patients with ulcerative colitis

Wang Fangfang, Ji Xiaoyan, Li Chunhua, Cui Min**

Department of Digestive Diseases, Digestive Diseases Center, the First Teaching Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830000

** Corresponding author: Cui Min, email: 714074166@qq.com

[Abstract] **Objective** To analyze the therapeutic effects, inflammation levels, and safety evaluation of low-dose Fructooligosaccharide combined with Mesalazine in elderly patients with ulcerative colitis. **Methods** Ninety elderly patients with ulcerative colitis treated in the First teaching Hospital of Xinjiang Medical University from January 2021 to January 2023 were included and randomly divided into a treatment group and a control group, with 45 patients in each. Both groups received routine treatment upon admission and oral Mesalazine enteric-coated tablets. The treatment group additionally received low-dose Fructooligosaccharide oral solution for 4 weeks. Therapeutic effects, levels of high-sensitivity C reactive protein (hs-CRP), interleukin-8 (IL-8), and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in serum, and incidence of adverse reactions such as nausea, vomiting, and skin itching were compared. **Results** The total effective rate in the treatment group was 88.89% (40/45), it was significantly higher than the 64.44% (29/45) in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in hs-CRP, IL-8, and TNF- α levels between the two groups before treatment ($P > 0.05$). After treatment, inflammatory marker levels in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions was 13.33% in the treatment group and 11.11% in the control group, with no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Low-dose Fructooligosaccharide combined with Mesalazine can significantly improve therapeutic effects and reduce inflammation in elderly patients with ulcerative colitis, with a high level of safety.

[Key words] Fructooligosaccharide; Mesalazine; Ulcerative colitis; Therapeutic effects; Inflammation levels

流行病学数据显示, 溃疡性结肠炎的发病率在发达国家高达 24.3/10 万, 且在发展中国家近年呈显著上升趋势^[1]。溃疡性结肠炎病程长, 且易反复发作, 其中约 30% 患者在第 1 年即出现复发, 5 年

收稿日期: 2024-05-29 修回日期: 2024-08-07 录用日期: 2024-08-08

* 新疆维吾尔自治区自然科学基金项目 (2021D01C334)

** 通信作者: 崔旻, 电子邮箱 714074166@qq.com

内复发率高达 70%，迁延不愈的炎症可导致乙状结肠或直肠持续性严重病变，包括肠壁纤维化、狭窄甚至癌变，长期病程的患者发生结直肠癌的风险较正常人增加 5~10 倍^[2]。尽管研究已持续数十年，溃疡性结肠炎的发病机制仍无公认结论，目前普遍认为其涉及多因素动态交互作用，包括遗传易感性、免疫失调机制、肠道菌群紊乱机制及环境诱因等^[3]。美沙拉嗪作为炎症性肠病的常用药物，能迅速缓解患者的临床不适症状，但一旦停药容易复发，严重影响远期疗效^[4]。此外老年患者在应用美沙拉嗪的过程中容易出现感染、无法耐受等问题，甚至可能加重老年患者的病情^[5]。乳果糖是双糖结构，它在人体中不易被消化酶代谢，可直接到达胃肠道的炎症区域。其作用机制包括益生元效应、抗炎作用、肠屏障修复作用、免疫调节等。近期动物实验证实，乳果糖可通过下调 NOD 样受体家族含 pyrin 结构域蛋白 3 炎症小体活性，减轻葡聚糖硫酸钠诱导的结肠炎病理损伤^[6]。有研究证实乳果糖治疗具有抑制

肠道炎症作用，可能对炎症性肠病患者有一定的改善作用^[7]。本研究旨在分析低剂量乳果糖联合美沙拉嗪对老年溃疡性结肠炎患者炎症水平的影响及治疗效果，以期为临床治疗提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2021 年 1 月—2023 年 1 月新疆医科大学第一附属医院收治的 90 例老年溃疡性结肠炎患者作为研究对象。纳入标准：①诊断标准符合《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见（2018 年）》^[8]；②接受肠镜检查并确诊，且伴有不同程度的腹痛、腹泻或黏液脓血便等症状；③对研究内容了解并自愿签署知情同意书。排除标准：①同时存在有其他类型的肠道疾病；②合并严重并发症，如肝肾功能严重障碍或严重急性、慢性感染等疾病；③因各种原因拒绝配合或因各种原因中途退出者。90 例患者按照随机数字表法分为观察组与对照组，各 45 例。两组基线资料比较，差异均无统计学意义 ($P>0.05$)，见表 1。

表 1 两组基线资料比较

Tab. 1 Comparison of baseline data between the two groups

基线资料	对照组(45 例)	观察组(45 例)	$\chi^2/t/Z$ 值	P 值
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	73.86 \pm 6.88	72.15 \pm 6.79	1.187	0.239
男性[例(%)]	25(55.56)	22(48.89)	0.401	0.527
病程($\bar{x} \pm s$, 年)	2.12 \pm 0.89	2.09 \pm 0.93	0.156	0.876
体质量指数($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	21.96 \pm 5.96	22.88 \pm 5.02	0.792	0.431
收缩压($\bar{x} \pm s$, mmHg)	136.76 \pm 29.56	148.56 \pm 28.17	0.939	0.056
舒张压($\bar{x} \pm s$, mmHg)	85.78 \pm 17.98	89.33 \pm 18.59	0.923	0.359
合并高血压[例(%)]	24(53.33)	23(51.11)	0.045	0.833
合并糖尿病[例(%)]	13(28.89)	12(26.67)	0.055	0.814
累计部位[例(%)]			0.182	0.913
直肠	14(31.11)	15(33.33)		
降结肠	10(22.22)	11(24.44)		
乙状结肠	21(46.67)	19(42.22)		
病情程度[例(%)] ^a			0.048	0.976
轻度	21(46.67)	20(44.44)		
中度	21(46.67)	22(48.89)		
重度	3(6.67)	3(6.67)		

注：1 mmHg=0.133 kPa；^a 按照改良 Truelove 和 Witts 疾病严重程度分型

1.2 方法

两组患者在入院后均接受常规治疗，主要采取饮食干预、液体平衡等对症治疗方法。此外两组均口服美沙拉嗪肠溶片（恒诚制药集团淮南有限公司，生产批号：H20020211，规格 0.4 g）治疗，每日 3 次，每次 2 片。在此基础上，观察组加用低剂量乳果糖口服溶液（雅培制药有限公司，

生产批号：HJ20171057，规格 15 mL/10 g）联合治疗，每日 1 次，每次 15 mL。两组均治疗 4 周。

1.3 观察指标

1.3.1 比较两组患者的治疗效果 ①显效：腹部不适症状（腹痛、腹泻、脓血便等）基本缓解，经过肠镜检查显示病变范围明显减小。②有效：

治疗后脓血便、腹痛等症状得到一定的缓解, 经过肠镜检查可见肠道病变面积较治疗前减小。③无效: 患者的临床症状及肠镜检查结果均未达到以上标准。总有效=显效+有效。

1.3.2 比较两组患者的炎症因子 主要检测血清超敏 C 反应蛋白 (High-sensitivity C reactive protein, hs-CRP)、白细胞介素-8 (Interleukin-8, IL-8) 及肿瘤坏死因子 (Tumor necrosis factor- α , TNF- α) 的水平。血清 hs-CRP 试剂盒检测方法是免疫增强透射比浊法, 血清 IL-8 及 TNF- α 试剂盒检测方法是 ELISA 法进行测定 (均购自武汉博士德生物工程有限公司), 检测仪器为由迈瑞全自动生化分析仪, 所有的操作步骤均按照试剂盒中的步骤进行。

1.3.3 比较两组不良反应事件 本研究中常见不良反应包括腹泻、皮肤瘙痒、恶心呕吐等情况。

1.4 统计学方法

采用 SPSS24.0 统计学软件进行数据分析。服从正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 描述, 采用 t 检验; 计数资料用 [例 (%)] 描述, 采用 χ^2 检验; 检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组治疗效果比较

观察组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 两组治疗效果比较 [例 (%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
对照组	45	14(31.11)	15(33.33)	16(35.56)	29(64.44)
观察组	45	23(51.11)	17(37.78)	5(11.11)	40(88.89)
χ^2 值					7.516
P 值					0.006

2.2 两组血清 hs-CRP、IL-8 及 TNF- α 水平比较

治疗前, 两组血清 hs-CRP、IL-8 及 TNF- α 水平比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$); 治疗后, 两组血清 hs-CRP、IL-8 及 TNF- α 水平均低于治疗前 ($P<0.05$), 且观察组血清 hs-CRP、IL-8 及 TNF- α 水平低于对照组, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 3。

表 3 治疗前后两组血清 hs-CRP、IL-8 及 TNF- α 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of serum hs-CRP, IL-8 and TNF- α levels between the two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	hs-CRP(mg/L)		IL-8(pg/mL)		TNF- α (pg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	45	33.41 \pm 17.93	10.55 \pm 2.88 ^a	355.27 \pm 36.18	215.32 \pm 22.65 ^a	120.13 \pm 16.37	63.26 \pm 10.18 ^a
观察组	45	33.88 \pm 16.35	8.75 \pm 2.03 ^a	358.16 \pm 35.83	166.75 \pm 19.88 ^a	121.52 \pm 17.26	39.18 \pm 8.99 ^a
t 值		0.131	3.427	0.381	10.811	0.392	11.894
P 值		0.897	0.001	0.704	<0.001	0.696	<0.001

注: 与治疗前比较^a $P<0.05$

2.3 两组治疗期间不良反应事件的发生情况比较

两组不良反应事件总发生率比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 4。

表 4 两组治疗期间不良反应事件的发生情况比较 [例 (%)]

Tab. 4 Comparison of incidence of adverse events during treatment between the two groups [n (%)]

组别	例数	皮疹	皮肤瘙痒	恶心呕吐	总发生
对照组	45	2(4.44)	2(4.44)	1(2.22)	5(11.11)
观察组	45	3(6.67)	1(2.22)	2(4.44)	6(13.33)
χ^2 值					0.104
P 值					0.747

3 讨论

溃疡性结肠炎病变位置较浅, 并且多发于乙状结肠和直肠, 并连续延伸到黏膜, 容易发生直

肠出血等后果^[9]。溃疡性结肠炎的发展涉及遗传、微生物、免疫系统、炎症反应、神经调节和环境之间的相互作用, 尤其是炎症反应^[10]。研究表明溃疡性结肠炎主要是由于 CD4⁺ 辅助 T 细胞和 IL-17 分泌过多而引起的免疫系统功能紊乱^[11]。树突状细胞和巨噬细胞可以聚集在结肠黏膜损伤部位, 通过持续性地分泌促炎症因子, 增强 TNF 和 IL-1 β 的产生使炎症持续存在^[12]。因此使用抑制炎症类的药物可能会对溃疡性结肠炎有效。

乳果糖作为人工合成的双糖, 其核心抗炎机制涉及免疫-菌群-肠屏障三重调控网络。首先, 乳果糖代谢产物通过激活肠道上皮细胞和免疫细胞表面的 G 蛋白偶联受体, 抑制核因子 κ B 信号通路的核转位, 从而减少 TNF- α 、IL-6 和 IL-8 等炎症因子的释放^[13]。其次, 乳果糖可促进双歧杆菌和乳酸菌的增殖, 这些共生菌通过分泌短链脂肪酸直接抑制组蛋白去乙酰化酶, 增强 Foxp3⁺ 调节性 T 细胞的分化, 同时抑制 Th17 细胞的过度活

化^[14]。最后, 乳果糖通过 AMPK/mTOR 通路上调紧密连接蛋白的表达, 并促进黏蛋白 MUC2 分泌, 形成物理-化学双重屏障^[15]。近期有研究发现使用乳果糖的半乳糖寡糖衍生物治疗可以改善炎症性肿瘤小鼠模型的癌症进展和恢复肠道菌群多样性^[16]。此外还有研究表明, 乳果糖可通过激活双歧杆菌和乳杆菌促进短链脂肪酸的产生, 导致产生乳酸源益生菌的双歧杆菌数量大大增加, 而致病菌如拟杆菌和梭状芽胞杆菌丰度则显著减少^[17]。因此, 以上证据均表明乳果糖可通过恢复肠道菌群结构, 减轻炎症反应, 调节免疫活性来延缓病情进展。

本研究中, 使用低剂量乳果糖联合美沙拉嗪治疗老年溃疡性结肠炎的总有效率, 显著高于单独使用美沙拉嗪, 表明联合使用可显著提高溃疡性结肠炎的临床疗效。此外, 本研究还比较了两组的血清 hs-CRP、IL-8 及 TNF- α 等炎症指标水平, 观察组各炎症指标均较对照组患者降低, 表明在美沙拉嗪治疗的基础上联合使用低剂量乳果糖可以显著抑制炎症因子的释放, 进而起到明显的抗炎作用。最后, 本研究比较了两组不良事件的发生率, 两组比较差异无统计学意义, 表明低剂量乳果糖联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎的安全性较高。

综上所述, 在美沙拉嗪治疗的基础上联合使用低剂量乳果糖可以显著提高老年溃疡性结肠炎患者的治疗效果及降低患者体内的炎症反应, 且安全性较高。本研究还存在一些不足之处。首先样本数量相对较少, 进一步扩大研究样本可以增加结果的可信度。其次, 本研究为单中心的研究, 未来可能需要大样本量、多中心的随机对照试验或者是前瞻性研究来对本研究的结论进行验证。

参考文献

- [1] Buie M J, Quan J, Windsor J W, et al. Global hospitalization trends for Crohn's disease and ulcerative colitis in the 21st century: a systematic review with temporal analyses[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2023, 21(9): 2211-2221.
- [2] Le Berre C, Honap S, Peyrin-Biroulet L. Ulcerative colitis[J]. *Lancet*, 2023, 402(10401): 571-584.
- [3] Guo M, Wang X. Pathological mechanism and targeted drugs of ulcerative colitis: a review[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2023, 102(37): e35020.
- [4] Ferretti F, Cannatelli R, Monico M C, et al. An update on current pharmacotherapeutic options for the treatment of ulcerative colitis[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(9): 2302.
- [5] Zhu M, Ran Z. Clinical characteristics of ulcerative colitis in elderly patients[J]. *JGH Open*, 2021, 5(8): 849-854.
- [6] 刘日亮, 乔羽, 黄桂青, 等. 凝结芽孢杆菌-乳果糖合生元对 DSS 诱导的溃疡性结肠炎小鼠肠道健康的影响[J]. *微生物学报*, 2022, 62(3): 869-881.
- [7] Liu R L, Qiao Y, Huang G Q, et al. Effect of synbiotic containing *Bacillus coagulans* and lactulose on gut health in mice with DSS-induced ulcerative colitis[J]. *Acta Microbiol Sin*, 2022, 62(3): 869-881.
- [7] Gao H, Li X, Chen X, et al. The functional roles of *Lactobacillus acidophilus* in different physiological and pathological processes[J]. *J Microbiol Biotechnol*, 2022, 32(10): 1226-1233.
- [8] 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]. *中华消化杂志*, 2018, 38(5): 292-311. Inflammatory Bowel Disease Group of Chinese Society of Gastroenterology. Consensus opinions on the diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease (Beijing, 2018)[J]. *Chin J Gastroenterol*, 2018, 38(5): 292-311.
- [9] Gros B, Kaplan G G. Ulcerative colitis in adults: a review[J]. *JAMA*, 2023, 330(10): 951-965.
- [10] Massironi S, Viganò C, Palermo A, et al. Inflammation and malnutrition in inflammatory bowel disease[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2023, 8(6): 579-590.
- [11] Saez A, Herrero-Fernandez B, Gomez-Bris R, et al. Pathophysiology of inflammatory bowel disease: innate immune system[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(2): 1526.
- [12] Liang J, Dai W, Liu C, et al. Gingerenone a attenuates ulcerative colitis via targeting IL-17RA to inhibit inflammation and restore intestinal barrier function[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11(28): e2400206.
- [13] Kang Y, Kang X, Yang H, et al. *Lactobacillus acidophilus* ameliorates obesity in mice through modulation of gut microbiota dysbiosis and intestinal permeability[J]. *Pharmacol Res*, 2022, 175: 106020.
- [14] Shen S, Ren F, Qin H, et al. *Lactobacillus acidophilus* NCFM and *Lactiplantibacillus plantarum* Lp-115 inhibit *Helicobacter pylori* colonization and gastric inflammation in a murine model[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023, 13: 1196084.
- [15] Roy S, Dhaneshwar S. Role of prebiotics, probiotics, and synbiotics in management of inflammatory bowel disease: current perspectives[J]. *World J Gastroenterol*, 2023, 29(14): 2078-2100.
- [16] Odenwald M A, Lin H, Lehmann C, et al. Bifidobacteria metabolize lactulose to optimize gut metabolites and prevent systemic infection in patients with liver disease[J]. *Nat Microbiol*, 2023, 8(11): 2033-2049.
- [17] 代玉霞. 乳果糖联合复方嗜酸乳杆菌标准化治疗对便秘型肠易激综合征患者肠道菌群及胃肠激素的影响[J]. *中国标准化*, 2023, (14): 278-281. Dai Y X. Effect of lactulose combined with the compound *Lactobacillus acidophilus* standardized treatment on intestinal flora and gastrointestinal hormones in patients with constipation-type irritable bowel syndrome[J]. *Chin Standard*, 2023, (14): 278-281.