DOI：10.12287/j.issn.2096-8965.20210312

益生菌联合奥替溴铵对腹泻型肠易激综合征患者疗效及对血清CRP水平影响

周雅蓉[1]，谭雨晴[2]，郑亚[3]，郜莉娜[4]，李强[3]*

（1. 兰州大学第一临床医学院，甘肃 兰州 730000；
2. 兰州大学第二临床医学院，甘肃 兰州 730030；
3. 兰州大学第一医院消化科，甘肃 兰州 730000；
4. 兰州大学第二医院检验医学中心，甘肃 兰州 730030）

【摘要】目的 评估益生菌（酪酸梭菌活菌胶囊）联合奥替溴铵对腹泻型肠易激综合征（Diarrhea Irritable Bowel Syndrome，IBS-D）患者疗效及对血清CRP水平的影响。**方法** 共纳入93例患者，随机分为试验组和对照组，分别给予酪酸梭菌活菌胶囊联合奥替溴铵及奥替溴铵治疗，疗程8周；观察不同方案对患者的疗效，不良反应等指标，血清CRP水平变化。**结果** 患者大便频次与腹痛严重程度与血清CRP水平相关，具有统计学差异（分别ρ=0.773，P=0.000；ρ=0.734，P<0.001）；治疗后试验组患者大便频次，大便性状恢复正常时间及腹痛缓解时间明显优于对照组，差异有统计学意义（分别P<0.001，P<0.002，P<0.003）且试验组患者血清CRP降低幅度大于对照组（P<0.004）；试验组总有效率（93.62%）高于对照组（76.09%），差异有统计学意义（χ^2 = 5.586，P=0.018）；试验组患者症状缓解程度越高，其CRP水平越低，二者呈负相关，具有统计学意义（ρ=-0.410，P=0.004）；两组间不良反应无统计学差异（P>0.05）。**结论** IBS-D患者中血清CRP水平与其症状严重程度相关；给予益生菌（酪酸梭菌活菌胶囊）联合奥替溴铵方案，能够有效缓解患者症状，改善病情，且血清CRP水平随之下降，可作为疗效判定指标之一。

【关键词】益生菌；腹泻型肠易激综合征；血清CRP

中图分类号：R574.4　　**文献标识码**：A　　**文章编号**：2096-8965(2021)03-0083-05

Effect of probiotics combined with otilonium bromide in treatment of diarrhea irritable bowel syndrome and influence on serum CRP level

Zhou Yarong[1], Tan Yuqing[2], Zheng Ya[3], Gao Lina[4], Li Qiang[3]*

(1. Lanzhou University First Clinical Medical School, Lanzhou 730000, Gansu, China;
2. Lanzhou University Second Clinical Medical School, Lanzhou 730030, Gansu, China;
3. Depatment of Gastroenterology, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu, China;
4. Laboratory Medical Center of Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730030, Gansu, China)

【Abstract】Objective To evaluate the clinical efficacy of probiotics (Clostridium butyricum) combined with Otilonium bromide in treatment of diarrhea irritable bowel syndrome (IBS-D) and influence on serum CRP level. **Methods** A total of 93 patients were randomly divided into test group and control group, treated for 8 weeks with Clostridium butyricum combined with Otilonium bromide and Otilonium bromide alone, respectively. The effica-

基金项目：兰州市科技发展指导性计划项目：（2019-ZD-52）；兰州大学大学生创新创业计划项目（20210060084；20210050054）

通讯作者：李　强（1977-），男，甘肃平凉人，主任医师，主要从事消化道肿瘤研究。E-mail：liqldyy@126.com

cy, adverse reactions, and the serum CRP level between the two groups were evaluated. **Results** There was a significant correlation between the frequency of defecation and the severity of abdominal pain as well as the level of serum CRP（ρ=0.773, P=0.000; ρ= 0.734, P<0.001, respectively). After treatment, the defecation freqency, stool characteristics and abdominal pain in the test group were significantly better than those in the control group (P< 0.001, P<0.002, P<0.003, respectively), and the test group patients had a larger decrease of serum CRP level than that in the control group (P<0.004). The total effective rate of the test group (93.62%) was higher than that of the control group (76.09%) (χ^2=5.586, P=0.018). There existed a negative correlation between the symptoms and the level of CRP in the test group (ρ=−0.410, P=0.004). There was no statistical difference in adverse reactions between the two groups (P>0.05). **Conclusion** The level of serum CRP in IBS-D patients is related to the severity of their symptoms. The probiotics (Clostridium butyricum) combined with Otilonium bromide can effectively alleviate the symptoms and improve the condition of patients, and the serum CRP level will decrease accordingly, which could be used as one of indicators for efficacy.

【**Keywords**】Probiotics; Diarrhea irritable bowel syndrome; Serum CRP

肠易激综合征（Irritable Bowel Syndrome，IBS）是一种常见的疾病，占全球成人人群的8%～23%，在工业化国家的发病率高于发展中国家[1]，我国的发病率为5%～6%[2]。迄今为止，IBS的病理生理学尚不清楚。一般认为它是一种多因素疾病，与肠道菌群失调，肠动力改变，“脑-肠”轴功能受损，肠道炎症及内脏过敏等因素有关。依据其临床症状的不同，IBS可以分为腹泻型，便秘型，混合型及不定型，其中我国以腹泻型肠易激综合征（Diarrhea Irritable Bowel Syndrome，IBS-D）为多见[3]，患者常排便较急，粪便呈糊状或稀水样，伴有不同程度的腹痛。不同于炎症性肠病（Inflammatory Bowel Disease，IBD），普遍认为IBS不是一种炎症性疾病，但有研究表明肠道免疫功能的变化及轻度的炎症可能在其发病中起到一定的作用[4]。Hod等[5]发现IBS患者中C-反应蛋白（C-Reactive Protein，CRP）水平较正常人群为高，提示其肠道中存在低水平的炎症，可将CRP作为判断病情的观察指标。现阶段，对于IBS-D患者的治疗仍然是对症治疗为主，其中近年来益生菌的应用日益得到重视。本研究分析了益生菌（酪酸梭菌活菌胶囊）联合奥替溴铵在IBS-D治疗中的效果及对血清CRP的影响，旨在为临床治疗提供参考，现总结如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2020年1月至2020年9月在本院消化科门诊就诊的IBS-D成年患者93例。所有入组患者均符合IBS罗马IV诊断标准[6]。排除标准：（1）有药物过敏史者；（2）经肠镜等检查存在IBD、结肠肿瘤等器质性疾病者；（3）孕妇或哺乳期妇女，或精神疾病患者；（4）既往一月服用过益生菌，抗菌药等可能影响结果的药物。研究方案经医院伦理委员会批准，所有参试者均签署知情同意。以上93例患者中，男41例，女52例，年龄22～64岁，平均年龄40.0（30.0，48.0）岁。按照随机分配原则将上述患者分别纳入试验组（n=47）和对照组（n=46），两组间患者性别、年龄及病程无统计学差异（均P>0.05），治疗前两组CRP水平分别为6.3（4.8，7.2）mg/L和5.7（4.0，6.9）mg/L，以及腹泻频次、腹痛程度评分，两组均无统计学差异（均P>0.05）（见表1）。

1.2 治疗方案

两组患者均详细询问既往病史，了解有无促发因素，予以去除；指导患者建立良好的生活习惯及饮食结构，避免诱发因素。并告知患者IBS性质，

表1 两组患者一般资料及血清CRP水平比较

组别	例数（n）	性别（男/女）	年龄（岁）	病程（月）	血清CRP含量（mg/L）	腹泻频次	腹痛程度评分
试验组	47	22/25	40.0（30.0，50.0）	24.0（18.0，28.0）	6.3（4.8，7.2）	5.0（4.0，6.0）	5.0（4.0，5.0）
对照组	46	19/27	40.5（30.0，47.0）	24.0（18.0，28.0）	5.7（4.0，6.9）	5.0（3.0，6.0）	5.0（3.0，5.0）
统计量		0.29	1 048	1 009	942	966	962
P		0.593	0.802	0.890	0.296	0.374	0.342

解除患者顾虑。在此基础上，对照组患者给予奥替溴铵片（斯巴敏，Berlin-Chemie AG，40 mg×30 s/盒），2片/次，3次/日，口服；试验组患者在给予奥替溴铵片的同时，加服酪酸梭菌活菌胶囊（阿泰宁，青岛东海药业有限公司，0.42×24粒/盒），3粒/次，2次/日，口服。两组的用药疗程均为8周。两组患者治疗期间避免服用可能影响疗效的药物如抗菌药、抗胆碱能药物、胃肠道动力药物等。

1.3 观察指标

1.3.1 治疗前后血清CRP水平变化

分别在两组患者治疗前后抽取空腹静脉血，采用Lifotronic生化自动分析仪测定血清CRP水平（正常范围0～4 mg/L）进行，严格按照说明书进行。

1.3.2 观察两组患者的主要临床症状（腹痛、排便次数、排便紧迫感等）的改善情况及疗效。腹痛程度：（1）0分，无任何腹痛感觉；（2）1～3分，轻度腹痛，不影响工作、生活；（3）4～6分，中度腹痛，影响工作，不影响生活；（4）7～10分，重度腹痛，疼痛剧烈，影响工作及生活[7]。

1.4 疗效判定标准

显效：在疗程内患者腹泻症状消失，腹部疼痛等不适症状较前明显减轻，排便次数明显减少；有效：患者腹泻症状有所减轻，腹部疼痛不适症状等有所缓解，每日排便次数减少一半以上；无效：患者腹泻症状无明显改善，腹部疼痛等不适症状无明显改善。每组总有效率=（显效人数+有效人数）/每组总人数[8]。

1.5 统计学方法

采用SPSS 20.0统计软件进行分析。符合正态分布或近似正态分布的计量资料用均数±标准差表示，组间比较采用t检验，符合偏态分布的计量资料用中位数（四分位数）表示，组间比较采用成组秩和检验。计数资料表示为n（%），组间比较采用卡方检验或Fisher确切概率法。使用Spearman秩相关检验进行相关性分析。采用双侧检验，α=0.05。

2 结果

2.1 两组患者治疗前主要症状与血清CRP水平相关性分析

IBS-D主要症状为腹泻及腹痛，分析治疗前患者大便频次及腹痛严重程度与血清CRP水平之间的相关性，发现患者病情严重程度与血清CRP水平相关，即大便频次越高，腹痛越严重，其血清CRP水平越高，具有统计学差异（分别ρ=0.773，P<0.001；ρ=0.734，P<0.001）（见表2）。

表2 两组患者治疗前主要症状与血清CRP水平相关性

组别	例数	大便频次		腹痛程度	
	(n)	ρ	P	ρ	P
试验组	47	0.722	<0.001	0.636	<0.001
对照组	46	0.819	<0.001	0.820	<0.001
Total		0.773	<0.001	0.734	<0.001

2.2 两组患者临床症状改善情况及血清CRP水平变化比较

试验组患者治疗后，大便次数，大便性状恢复正常时间及腹痛缓解时间明显短于对照组，差异有统计学意义（分别P<0.001，P<0.002，P<0.003），通过比较两组患者治疗后血清CRP水平，发现两组均较治疗前有所下降，但试验组患者血清CRP降低了3.6（4.9，2.1）mg/L，对照组降低了1.7（3.0，0.7）mg/L，试验组患者血清CRP降低幅度大于对照组（P<0. 004）（见表3）。

表3 两组患者治疗后临床症状及血清CRP水平变化比较

组别	例数（n）	排便频次恢复正常时间（天）	大便性状恢复正常时间（天）	腹痛缓解时间（天）	治疗后CRP	ΔCRP*（mg/L）
试验组	47	18.0（15.0，23.0）	22.0（19.0，28.0）	15.0（14.0，21.0）	2.2（1.3，2.8）	-3.6（-4.9，-2.1）
对照组	46	31.5（25.0，41.0）	34.5（28.0，42.0）	28.0（21.0，38.0）	3.8（2.3，4.8）	-1.7（-3.0，-0.7）
统计量		1 813	1 744	1 835	1 610	1 590
P		<0.001	<0.002	<0.003	<0.001	<0.004

*治疗前后CRP水平变化的平均数值，负值表示降低。

2.3 两组患者治疗效果比较及与血清CRP水平相关分析

试验组47例患者中，显效29例，有效15例，无效3例，总有效率为93.62%；对照组46例患者中，显效14例，有效21例，无效11例，总有效率为76.09%；试验组总有效率高于对照组，差异有统计学意义（χ^2=5.586，P=0.018）（见表4）。

表4 两组患者治疗后效果比较

组别	例数（n）	显效	有效	总有效率（%）	χ^2	P
试验组	47	29	15	93.62	5.586 6	0.018
对照组	46	14	21	76.09		

在试验组患者给以酪酸梭菌活菌胶囊联合奥替溴铵治疗后，分析治疗效果与血清CRP水平相关性，患者症状缓解程度越高，其CRP水平越低，二者呈负相关，具有统计学意义（ρ=−0.410，P=0.004）；在对照组患者中同样存在症状缓解程度越高，其CRP水平越低的情况（ρ=−0.616，P=0.000）。

2.4 药物不良反应

治疗过程中试验组2例患者出现恶心、便秘，对照组1例患者出现口苦，均不影响治疗，两组间无统计学差异（P>0. 05）。

3 讨论

肠易激综合征是一种反复腹痛，并伴排便异常或排便习惯改变的功能性肠病，诊断前症状出现至少6个月，且近3个月持续存在。近十几年来，随着生活水平的提高，饮食结构、生活习惯的改变，环境的变化，本病就诊人数呈逐年增加趋势。

在我国，临床上以腹泻型IBS最为多见，便秘型、混合型和不定型IBS则相对较少。IBS虽然对人生命无危害，也不会影响寿命，然而它会造成生活质量下降，对人们正常工作、生活的影响不容忽视。

既往有研究资料提示，IBS患者肠道免疫功能改变和低度炎症可能在其发病过程中起到一定的作用。IBS患者的粘膜中发生炎症变化，如IL-1表达增加，淋巴细胞浸润；其他研究表明，IBS患者的肠粘膜中炎症细胞如肥大细胞和T淋巴细胞浸润增加[9]。目前有研究发现CRP水平在IBS患者中较正常人群升高，且IBS-D型患者更加明显，且与患者症状严重程度相关，在排外其它可能的影响因素后，CRP是判断病情的一个比较有效的指标[1]。

益生菌系指通过改善胃肠道内菌群平衡从而对宿主起到有益作用的细菌，常见的益生菌包括乳杆菌属、酪酸梭菌等。酪酸梭菌活菌能耐受温度和胃内低pH的环境，故携带和服用方便，且可与部分抗生素联合使用[10]，同时酪酸梭菌能够分泌酪酸（丁酸），而酪酸是一种对肠粘膜再生和修复具有重要作用的营养物质[11]。另一方面，酪酸可以促进双歧杆菌等肠道有益菌生长，抑制肠道杂菌生长，减少肠道毒素的产生，恢复肠道菌群平衡和免疫功能，减轻肠道炎症。奥替溴铵属于一类解痉挛和抗胆碱能药物，对于消化道平滑肌具有选择性和强烈的解痉挛作用，适用于胃肠道痉挛和运动功能障碍如肠易激综合征等疾病，但其因易于排出而吸收效果不佳，单用疗效不明显。基于以上原因，本研究选用酪酸梭菌活菌胶囊联合奥替溴铵观察其对IBS-D型患者的治疗效果。

本次研究结果表明，在使用酪酸梭菌活菌胶囊联合奥替溴铵治疗8周后，大部分患者腹泻症状减轻或消失，腹部疼痛症状较前明显减轻或消失，排便次数明显减少或恢复正常，总有效率为93.62%，优于对照组（76.09%），两组相比差异有统计学意义。在对两组治疗有效的患者进行分析发现，观察组患者排便频次恢复正常时间（天）、大便性状恢复正常时间及腹痛缓解时间（天）均快于对照组。本团队分析可能的机制为：由于IBS-D患者的肠黏膜上存在有低水平的炎症，可导致肠黏膜上皮屏障功能的损害，其通透性增加，水钠吸收障碍，产生腹泻[12]。酪酸梭菌所产生的酪酸具有促进肠黏膜上皮细胞修复和再生的作用，能够改善黏膜的完整性，从而减轻腹泻症状。同时酪酸梭菌在肠道内能够产生一些人体必需的酶类和维生素类，有利于营养物质的吸收[13]。内脏高敏感性是IBS患者出现腹痛、腹胀等一系列腹部不适症状的关键机制，IBS患者中短链脂肪酸水平升高，其可以调高内脏的敏感性，而酪酸梭菌所产生的酪酸有助于肠道有益菌生长，从而抑制容易产生短链脂肪酸的肠道细菌生长，改善患者症状[14]。使用奥替溴铵能够松弛肠道平滑肌，且有一定的降低内脏敏感性的效果，能够对腹痛等症状有所缓解，但单一应用效果较差，本次研究结果也表明益生菌与奥替溴铵联合应用效果优于单一使用奥替溴铵，同文献报道一致[15]。

本团队在对所纳入的93例IBS-D患者CRP水平进行检测发现其水平与患者腹痛、腹泻等临床症状存在相关性，腹痛腹泻症状较重者其CRP水平

较高，同文献报道一致[1]，提示肠道发生的炎症是IBS发病的一个可能因素[5]。分析试验组和对照组患者治疗前后血清CRP水平可以发现，治疗前两组患者CRP水平无差异，而经过治疗后，试验组患者CRP水平较对照组明显下降，提示酪酸梭菌对于减轻肠道炎症发挥了作用；且患者症状缓解程度越高，其CRP水平越低，提示可将患者血清CRP水平作为治疗效果观察指标之一。在小鼠模型中，益生菌能够诱导与超敏性降低相关的肠细胞介质如大麻素和阿片受体的表达，且能够促使外周血循环中的IL-10/IL-12的比例正常化[16]，Yao等[17]发现酪酸梭菌能够通过抑制TLR4的表达来减轻或抑制由此引起的进一步的炎症，减少炎症相关因子如IL-2的释放，我们考虑酪酸梭菌可能通过上述机制达到减轻肠道炎症，降低CRP水平的效果，具体机制需今后进一步研究。

此次研究的一个局限是使用了单一的外周血中的炎症标记物CRP，可能无法在肠粘膜水平上完全反映炎症过程和免疫反应，需要寻找更有效的观察指标；另一个不足是我们纳入的样本量较小，今后仍需要大样本、多中心的验证。此外，本次研究仅针对临床常见的腹泻型IBS进行了观察，今后将进一步观察在其它类型IBS患者中上述方案及CRP水平变化情况。

总之，本次研究表明，在IBS-D患者中，血清CRP水平与患者症状严重程度相关；在IBS-D患者治疗中，给予益生菌（酪酸梭菌活菌胶囊）联合奥替溴铵方案，能够有效的缓解患者症状，改善病情，且血清CRP水平随之下降，为临床医师提供了一个可能客观有效的判断病情变化的指标。

参 考 文 献

[1] HOD K, RINGEL-KULKA T, MARTIN C F, et al. High-sensitive C-reactive protein as a marker for inflammation in irritable bowel syndrome[J]. J Clin Gastroenterol, 2016, 50(3): 227-232.

[2] 蔡顺天, 彭丽华, 崔立红, 等. 微生态制剂治疗肠易激综合征的研究进展[J]. 中华医学杂志, 2015, 95(10): 790-791.

[3] 崔立红, 李超, 王晓辉, 等. 肠易激综合征临床症状学及分型研究[J]. 解放军医药杂志, 2014, 26(2): 1-2.

[4] FORD A C, SPERBER A D, CORSETTI M, et al. Irritable bowel syndrome[J]. Lancet, 2020, 396(10263): 1675-1688.

[5] HOD K, DICKMAN R, SPERBER A, et al. Assessment of high-sensitivity CRP as a marker of microinflammation in irritable bowel syndrome[J]. Neurogastroenterol Motil, 2011, 23(12): 1105-1110.

[6] LACY B E, MEARIN F, CHANG L, et al. Bowel Disodrers[J]. Gastroenterology, 2016, 150(5): 1393-1407, e5.

[7] 张声生, 魏玮, 杨俭勤. 肠易激综合征中医诊疗专家共识意见（2017）[J]. 中医杂志, 2017, 58(18): 1614-1620.

[8] 赵洁. 奥替溴铵联合益生菌治疗腹泻型肠易激综合征的临床疗效观察[J]. 现代消化及介入诊, 2017, 22(1): 61-62.

[9] BASHASHATI M, REZAEI N, SHAFIEYOUN A, et al. Cytokine imbalance in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. Neurogastroenterol Motil, 2014, 26(7):1036-1048.

[10] 周本刚, 张惠芳, 刘梅, 等. 酪酸梭菌辅助根除幽门螺杆菌感染的Meta分析[J]. 中国微生态学杂志, 2017, 29(4): 406-412.

[11] YONEZAWA H, OSAKI T, HANAWA T, et al. Destructive effects of butyrate on the cell envelope of Helicobacter pylori[J]. J Med Microbiol, 2012, 61(Pt 4): 582-589.

[12] NG Q X, SOH A Y S, LOKE W, et al. The role of inflammation in irritable bowel syndrome (IBS) [J]. J Inflamm Res, 2018, 11: 345-349.

[13] 李海娥, 魏小果, 罗舒丹, 等. 酪酸梭菌活菌胶囊联合标准四联疗法清除幽门螺杆菌感染的临床研究[J]. 中国微生态学杂志, 2019, 31(2): 179-181.

[14] DISTRUTTI E, MONALDI L, RICCI P, et al. Gut microbiota role in irritable bowel syndrome: new therapeutic strategies[J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(7): 2219-2241.

[15] 曹亚男, 丰立娟, 王玉明. 益生菌辅助治疗肠易激综合征的机制研究进展[J]. 中华消化杂志, 2018, 38(4): 283-285.

[16] LEE K N, LEE O Y. Intestinal microbiota in pathophysiology and management of irritable bowel syndrome[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(27): 8886-8897.

[17] YAO P, TAN F, GAO H, et al. Effects of probiotics on Toll-like receptor expression in ulcerative colitis rats induced by 2, 4, 6-trinitrobenzene sulfonic acid[J]. Mol Med Rep, 2017, 15(4): 1973-1980.

[收稿日期] 2021-08-13