

固肠胶囊联合双歧杆菌四联活菌片治疗 IBS-D 疗效及对患者肠道菌群、肠黏膜屏障功能的影响

叶娟娟 赵梦

(鄂州市中心医院消化科 湖北鄂州 436000)

摘要 目的:探究固肠胶囊联合双歧杆菌四联活菌片治疗腹泻型肠易激综合征(IBS-D)的临床疗效及对患者肠道菌群、肠黏膜屏障功能的影响。**方法:**IBS-D 患者 86 例随机分为对照组($n=39$)和观察组($n=47$)。对照组给予双歧杆菌四联活菌片口服治疗,观察组在对照组治疗基础上给予固肠胶囊口服治疗,疗程均为 1 个月。评价两组患者症状改善及临床疗效,评估排便症状及大便性质改善有效率;检测两组患者治疗前后肠道肠杆菌、肠球菌、双歧杆菌、乳杆菌及酵母样真菌菌落数量及血清中肠黏膜屏障功能相关因子 D -乳酸(D -LA)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)及乳脂球表皮生长因子-8(MFG-E8)含量。**结果:**观察组 IBS 症状尺度表总体疗效、大便性质改善的效果与对照组有差别($P<0.05$)。治疗后,观察组患者腹痛程度、腹痛天数、腹胀程度、排便满意度、生活干扰度、IBS-BSS、每日排便次数、10 d 中排便急迫天数均较治疗前降低($P<0.05$),且优于对照组($P<0.05$);与治疗前比较,观察组患者肠道肠杆菌、酵母样真菌菌落数量降低,肠球菌、双歧杆菌、乳杆菌菌落数量增加,血清 D -LA、TNF- α 含量下降,MFG-E8 含量升高($P<0.05$);且上述指标均有与对照组治疗后。**结论:**固肠胶囊联合双歧杆菌四联活菌片治疗 IBS-D 有较好的临床疗效,其作用机制与改善肠道菌群、增强肠黏膜屏障功能有关。

关键词 双歧杆菌四联活菌片;固肠胶囊;腹泻型肠易激综合征;肠道菌群;肠黏膜屏障功能

中图分类号:R975 文献标识码:A 文章编号:1005-0698(2019)05-0293-05

Clinical Efficacy of Guchang Capsule Combined with Bifidobacterium Tetrabacterial Tablets in the Treatment of IBS-D and its Effect on Intestinal Flora and Intestinal Mucosal Barrier Function

Ye Juanjuan, Zhao Meng

Department of Gastroenterology, Ezhou Central Hospital, Ezhou 436000, Hubei, China

ABSTRACT Objective: To explore the clinical efficacy of Guchang capsule combined with Bifidobacterium tetrabacterial tablets in the treatment of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome (IBS-D) and its effect on intestinal flora and intestinal mucosal barrier function. **Methods:** 86 patients with IBS-D diagnosed in our hospital were randomly divided into control group ($n=39$) and observation group ($n=47$). The control group was treated by oral administration of Bifidobacterium tetrabacterial tablets, while the observation group was treated with Guchang capsule on the basis of the treatment of the control group. The course of treatment was one month. The symptoms and clinical efficacy of the two groups were evaluated, and the improvement efficiency of defecation symptoms and the nature of stool was evaluated. The colony numbers of enterobacter, enterococcus, bifidobacterium, Lactobacillus and yeast-like fungi in the intestinal tract and the levels of D -lactic acid (D -LA), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and milk fat globule epidermal growth factor-8 (MFG-E8) in serum were measured before and after treatment in the two groups. **Results:** The clinical effective rate and the improvement of stool quality in the observation group were significantly higher than those of the control group ($P<0.05$). After treatment, the degree of abdominal pain, days of abdominal pain, degree of abdominal distension, defecation satisfaction, life disturbance, IBS-BSS, daily defecation times and urgent defecation days in 10 days in the observation group were all lower than those before treatment ($P<0.05$), which were better than those in the control group ($P<0.05$). Compared with before treatment, the number of enterobacteria and yeast-like fungi colonies were decreased, the number of enterococcus, Bifidobacterium and Lactobacillus colonies were increased, the serum D -LA, TNF- α was decreased, and MFG-E8 was increased in the observation group ($P<0.05$), and the above indexes were better than those in the control group after treatment, which were also superior to the control group ($P<0.05$). **Conclusion:** Guchang capsule combined with Bifidobacterium tetrabacterial tablets has good clinical efficacy in the treatment of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. Its mechanism is related to improving intestinal flora and enhancing intestinal mucosal barrier function.

基金项目:湖北省教育厅科研项目(编号:B2015125)

通讯作者:赵梦 Tel:13607230904 E-mail:Ezhouteam@163.com

KEY WORDS Bifidobacterium tetrabacterial tablets; Cuchang capsules; Diarrhea-predominant irritable bowel syndrome; Intestinal flora; Intestinal mucosal barrier function

肠易激综合征是一类以腹痛伴有排便频率和粪便性状改变的功能性肠病,分为腹泻型、便秘型、混合型以及不确定型。有报道称,肠易激综合征在全球的总发病率为5%~20%,而我国总发病率为5.6%~11.5%,以腹泻型肠易激综合征(diarrhea irritable bowel syndrome, IBS-D)较为多见^[1,2],且随着人们饮食结构及饮食环境的变化,发病率逐年呈上升趋势。IBS-D的发病与遗传、心理、食物过敏、内脏高敏感性、肠道感染、黏膜免疫及炎症反应、肠道菌群失调、肠道动力异常、脑-肠轴功能紊乱等多种原因有关^[3-5],但目前尚缺乏疗效确切的治疗方案。

肠黏膜屏障功能障碍指各种原因引起肠黏膜损伤、萎缩、肠道透性增加,肠菌群失调,从而导致细菌和(或)内毒素易位,引起腹痛、腹泻等临床症状,严重者可诱发全身炎症反应和多器官功能障碍^[6]。D-乳酸(D-lactic acid, D-LA)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)及乳脂球表皮生长因子-8(milk fat globule EGF factor-8, MFG-E8)是目前较为公认的肠黏膜屏障功能相关因子,可一定程度反映肠黏膜机械屏障功能及免疫屏障功能^[7,8]。固肠胶囊由赤石脂、黄连、黄柏等15味中药组成,对于治疗长期腹泻有明显疗效^[9]。双歧杆菌四联活菌具有增加肠道有益菌,恢复肠道生态平衡等作用,更是临床公认治疗IBS-D的有效药物,止泻药联合菌群调整治疗已成为临床治疗IBS-D的治疗方案之一^[10]。目前尚无固肠胶囊联合双歧杆菌四联活菌片治疗IBS-D的相关报道。本研究拟采用固肠胶囊联合双歧杆菌四联活菌治疗IBS-D,并观察临床疗效及患者肠道菌群、肠黏膜屏障功能变化,旨在为IBS-D提供更佳安全有效的治疗方案。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取我院2016年6月~2018年6月门诊IBS-D患者86例,均符合罗马IV诊断标准^[11]。入组标准:(1)反复发作腹痛;(2)每个月出现3 d以上;(3)下列症状满足2条或2条以上:①排便后不适等症消失或改善;②发作时具有排便频率改变;③排便时大便质地或外观出现改变(有>25%的时间大便为糊状变或水样便,<25%的时间为成形便);

(4)年龄18~60岁;(5)所有入组患者及家属均签署知情同意书。排除标准:(1)合并呼吸系统患者;(2)合并胃溃疡患者;(3)合并精神障碍患者;(4)合并肿瘤及代谢疾病患者;(5)孕产妇或哺乳期妇女。本研究方案通过本院伦理委员会审查(批件号:EZLL20150035)。

采用随机数字表法将入组患者随机分为对照组($n=39$)和观察组($n=47$),对照组患者男19例,女20例;年龄19~58岁,平均年龄(37.08 ± 5.78)岁;病程5个月~3年,平均病程(1.38 ± 0.31)年。观察组患者男23例,女24例;年龄18~57岁,平均年龄(36.64 ± 5.07)岁;病程6个月~3年,平均病程(1.41 ± 0.46)年。两组患者性别、年龄、病程等基线资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方法

两组患者皆进行常规综合宣教治疗:对患者进行健康教育,使患者了解本病相关的知识,嘱其参加集体活动,注意生活起居的规律性;对其饮食情况进行指导,并进行心理干预,消除患者思想顾虑,增加治愈的信心。在此基础上,对照组患者给予双歧杆菌四联活菌片(杭州远大生物制药有限公司,规格:0.5 g/片,批号:20160511、20170208)1.5 g, po, tid;观察组患者在对照组治疗基础上加用固肠胶囊(天津中新药业集团有限公司,规格:0.375 g/粒,批号:20160310、20170601)1.5 g, po, tid。两组疗程均为1个月。

1.3 评价标准及观察指标项目

1.3.1 症状评价标准 总体疗效评估及各项积分比较采用IBS症状尺度表(IBS bowel symptom severity scale, IBS-BSS)^[12]。IBS-BSS包括腹泻时间(d)、腹痛程度、腹胀程度、排便满意度、生活干扰度5个项目,每个项目满分均为100分,总计500分。其中0~75分为健康水平(I级),76~175分为轻度IBS(II级),176~300分为中度IBS(III级),300分以上为重度IBS(IV级)。IBS-BSS总体疗效评定标准^[12]:显效:积分等级向健康跳转2个级别;积分等级向健康跳转1个级别;无效:积分等级无变化。总有效率=显效率+有效率。

1.3.2 大便性状评价 参考沈芸等^[13]拟定的IBS大便性状问卷进行评估,包括大便性状、10 d中排

便急迫天数、每天排便最多次数。大便性状参考 Bristol 粪便性质量表,分为硬、成形、不成形、水样便 4 个级别。疗效评价标准^[14]:显效:大便转硬 2 个级别;好转:大便转硬 1 个级别;无效:大便性状无明显改变。总有效率 = 显效率 + 有效率。

1.3.3 肠道菌群检测 分别在患者治疗前及治疗后取新鲜粪便 0.5 g,送我院检验科,行肠道菌群检测,菌群包括肠杆菌、肠球菌、双歧杆菌、乳杆菌及酵母样真菌 5 种。

1.3.4 血清肠黏膜屏障相关因子检测 采集患者治疗前及治疗 1 个月后血清样本,保存于 -80 °C 冰箱中,采用酶联免疫吸附法检测入组患者血清肠黏膜屏障相关因子 MFG-E8、TNF- α 及 D-LA 的含量。试剂盒均购自 Abcam 科技有限公司,货号分别为 ab235638、ab181421、ab183367,检测过程严格按照说明书进行。每 6 个月进行 1 次集中检测。

1.3.5 药品不良反应观察 治疗期间观察并记录两组患者药品不良反应发生情况。

1.4 统计分析

应用 SPSS 17.0 软件进行数据整理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验,组内治疗前后比较采用配对 *t* 检验;计数资料采用 χ^2 检验;计数资料为单向有序变量采用秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者治疗前后 IBS-BSS 评分变化和 IBM-BSS 总体疗效比较

治疗前,两组患者的腹痛程度、腹痛天数、腹胀程度、排便满意度、生活干扰度及总积分等指标比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患者各项指标与总积分均较治疗前显著降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);且观察组治疗后各项指标与总积分均明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

治疗后两组 IBM-BSS 总体疗效比较。两组治疗效果有差别,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见

表 1 两组患者治疗前后 IBS-BSS 评分变化 ($\bar{x} \pm s$,分)

组别	时间	腹痛程度	腹痛天数	腹胀程度	排便满意度	生活干扰度	总积分
对照组(<i>n</i> = 39)	治疗前	43.68 \pm 7.86	36.53 \pm 6.59	33.92 \pm 3.51	82.69 \pm 5.76	56.45 \pm 5.30	253.27 \pm 39.55
	治疗后	26.33 \pm 4.51 ^a	23.84 \pm 3.29 ^a	23.54 \pm 8.47 ^a	56.24 \pm 4.89 ^a	29.67 \pm 4.81 ^a	159.62 \pm 17.63 ^a
观察组(<i>n</i> = 47)	治疗前	43.14 \pm 6.27	35.93 \pm 4.75	34.73 \pm 3.45	83.01 \pm 7.76	56.88 \pm 6.47	253.69 \pm 30.47
	治疗后	19.42 \pm 3.62 ^{ab}	20.53 \pm 2.27 ^{ab}	17.84 \pm 2.11 ^{ab}	35.52 \pm 4.06 ^{ab}	20.49 \pm 3.44 ^{ab}	113.80 \pm 19.64 ^{ab}

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,^b $P < 0.05$ 。

表 2。

表 2 两组患者治疗后 IBM-BSS 总体疗效比较 [*n*(%)]

组别	例	显效	有效	无效	总有效率(%)
对照组	39	7(17.95)	18(46.15)	14(35.90)	64.10
观察组 ^a	47	21(44.68)	14(29.79)	12(25.53)	74.47

注:与对照组总体分布比较,^a $P < 0.05$ 。

2.2 患者治疗前后排便情况变化及疗效比较

治疗前,两组患者每日排便次数及 10 d 中排便急迫天数差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患者的每日排便次数、10 d 中排便急迫天数均较治疗前显著降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);且观察组上述两指标治疗后明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者治疗前后排便情况变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	每日排便次数(次/d)	10 d 中排便急迫天数(d)
对照组(<i>n</i> = 39)	治疗前	5.30 \pm 1.53	5.65 \pm 1.26
	治疗后	2.60 \pm 1.02 ^a	3.48 \pm 1.31 ^a
观察组(<i>n</i> = 47)	治疗前	5.63 \pm 1.65	6.02 \pm 1.15
	治疗后	1.92 \pm 0.53 ^{ab}	2.53 \pm 0.95 ^{ab}

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,^b $P < 0.05$ 。

治疗后两组大便性状改善疗效有差别,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者治疗后大便性状改善疗效比较 [*n*(%)]

组别	例	显效	有效	无效	总有效率(%)
对照组	39	5(12.82)	20(51.28)	14(35.9)	64.10
观察组 ^a	47	23(48.94)	16(34.04)	8(17.02)	82.98

注:与对照组大便性状改善疗效的总体分布比较,^a $P < 0.05$ 。

2.3 患者治疗前后肠道菌群变化比较

两组患者治疗前后肠杆菌、肠球菌、双歧杆菌乳杆菌、酵母样真菌检出率均为 100%。治疗前两组肠杆菌、球菌、双歧杆菌、乳杆菌及酵母样真菌菌群数量比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗前相比,两组患者湿便中肠杆菌、酵母样真菌菌落数量较治疗前降低,肠球菌、双歧杆菌、乳杆菌菌落数量则较前增加,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后相观察组患者肠杆菌、酵母样真菌菌落数量低于对照组,肠球菌、双歧杆菌、乳杆菌菌落数量高与对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 两组患者治疗前后肠道菌群变化 ($\bar{x} \pm s, \log \text{CFU} \cdot \text{g}^{-1}$)

组别	时间	肠杆菌	肠球菌	双歧杆菌	乳杆菌	酵母样真菌
对照组 ($n = 39$)	治疗前	8.84 ± 1.46	6.23 ± 0.84	8.11 ± 0.65	6.17 ± 0.59	4.15 ± 0.39
	治疗后	8.37 ± 0.92 ^a	6.83 ± 0.63 ^a	8.94 ± 0.73 ^a	6.89 ± 0.44 ^a	3.46 ± 0.4 ^a
观察组 ($n = 47$)	治疗前	8.91 ± 1.37	6.14 ± 0.75	8.06 ± 0.76	6.21 ± 0.64	4.18 ± 0.45
	治疗后	8.06 ± 0.73 ^{ab}	11.21 ± 4.32 ^{ab}	9.28 ± 0.54 ^{ab}	7.14 ± 0.55 ^{ab}	3.09 ± 0.59 ^{ab}

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,^b $P < 0.05$ 。

2.4 患者治疗前后肠黏膜屏障相关因子变化比较

治疗前,两组患者血清 *D*-LA、TNF- α 及 MFG-E8 含量比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后,两组患者血清 *D*-LA、TNF- α 含量较治疗前降低降低, MFG-E8 含量则较前升高,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);且观察组治疗后血清 *D*-LA、TNF- α 含量低于对照组, MFG-E8 含量则高于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 6。

表 6 2 组患者治疗前后肠黏膜屏障相关因子变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	<i>D</i> -LA ($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)	TNF- α ($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)	MFG-E8 ($\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$)
对照组 ($n = 39$)	治疗前	11.64 ± 2.39	3.49 ± 0.57	0.13 ± 0.02
	治疗后	9.61 ± 1.56 ^a	3.01 ± 0.36 ^a	0.19 ± 0.03 ^a
观察组 ($n = 47$)	治疗前	11.87 ± 2.47	3.56 ± 0.42	0.14 ± 0.02
	治疗后	7.16 ± 1.28 ^{ab}	2.57 ± 0.24 ^{ab}	0.28 ± 0.03 ^{ab}

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,^b $P < 0.05$ 。

2.5 两组患者药品不良反应发生情况比较

对照组在治疗过程中出现 1 例口干, 1 例便秘, 药品不良反应发生率为 5.13%;观察组在治疗中出现 1 例便秘, 2 例恶心, 药品不良反应发生率为 6.38%。两组药品不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。且上述药品不良反应在继续治疗后均消失。

3 讨论

IBS-D 病机复杂, 虽不引起肠道器质性病变, 但对患者的正常工作和生活带来严重影响, 目前治疗主要给予抑制胃酸、保护胃黏膜、促胃动力药、助消化药、抗抑郁药、改善神经营养药、肠道微生态制剂及心理治疗等。有研究发现, 肠道菌群失调是 IBS-D 的重要发病因素, 且菌群的紊乱程度与腹泻严重程度密切相关^[15]。双歧杆菌四联活菌片均有免疫调节、保护肠黏膜屏障、调节菌群失调等作用^[16,17], 可加速肠黏膜通透性的恢复, 保护与改善肠黏膜屏障功能, 减少腹泻发生^[18]。固肠胶囊由赤石脂、黄连、黄柏、诃子(去核)、肉豆蔻、厚朴、建曲、吴茱萸、肉桂、干姜、花椒、川芎、牡蛎、五倍子、乌梅等 15 味中药组成, 对于 IBS-D、结肠溃疡均有明确疗

效^[6,19]。一项基础研究证实, 固肠胶囊可通过调节 TNF- α 、白细胞介素-6 (IL-6) 和特异表达长链非编码 RNA (lncRNAs) 水平起到治疗 IBS-D 的作用^[9]。本研究观察双歧杆菌四联活菌片联合固肠胶囊治疗 IBS-D, 结果显示两种药物联用后 IBS-D 患者的 IBS-BSS 评分显著降低, 粪便性质、性状明显改善, 明显提高总有效率, 缓解患者痛苦, 说明固肠胶囊和双歧杆菌四联活菌片联合应用时, 可起到疗效部分叠加或增强疗效的作用。

为了明确固肠胶囊联合双歧杆菌四联活菌片治疗 IBS-D 的深层机制, 对入组患者治疗前后对进行肠道真菌菌落培养和血清肠黏膜屏障相关因子 *D*-LA、TNF- α 及 MFG-E8 含量检测。结果显示, 固肠胶囊联合双歧杆菌四联活菌片可使肠道中肠杆菌、酵母样真菌菌落数量降低, 肠球菌、双歧杆菌、乳杆菌菌落数量增加, 效果优于单一应用双歧杆菌四联活菌片, 说明两药联合应用可最大程度减少有害菌, 增加有益菌, 具有调节肠道微生态的作用。而肠道微生态环境的改变, 有助于改善肠道的生物学屏障, 阻止致病菌的侵入与种植, 减少肠道内毒素的产生, 促进 IBS-D 患者肠道黏膜通透性的改善, 从而减少腹痛、腹泻及其他相关症状的发生。

人体内肠道微生物发酵后产生 *D*-LA, 其他组织及器官不具备生产和代谢 *D*-LA 的功能, 肠黏膜屏障功能良好时 *D*-LA 极少进入血液, 故而可反映肠黏膜屏障功能和肠黏膜损伤程度^[20]。肠腔内菌群正常时细菌可通过 Toll 样受体 (TLRs) 介导途径诱导肠上皮细胞分化, 增强肠黏膜上皮紧密连接, 增强肠黏膜屏障功能, 而当肠腔内菌群移位时, 可致使 Th1/Th2 平衡向 Th1 偏移, 引发黏膜免疫失调, 使血清中 TNF- α 含量升高, 诱发炎症反应^[21]。MFG-E8 最早于 1990 年被发现, 是一种位于细胞膜上的亲脂性糖蛋白, 有研究证实, MFG-E8 可减轻肠道炎症反应, 促进肠黏膜上皮细胞移行, 增强肠黏膜屏障功能, 重铸肠道黏膜机械屏障及免疫屏障^[22~24]。本研究发现, 单一应用双歧杆菌四联活菌片治疗后患者血清中 *D*-LA、TNF- α 含量降低, MFG-E8 含量升高, 而两药联用后患者血清中 *D*-LA、TNF- α 及 MFG-E8

改善程度更明显,从分子角度说明固肠胶囊联合双歧杆菌四联活菌片对 IBS-D 患者具有提高肠黏膜屏障功能的作用,进而改善 IBS-D 患者相关临床症状。

综上所述,固肠胶囊联合双歧杆菌四联活菌片对 IBS-D 患者有明确临床疗效,可减少患者腹泻、腹痛、腹胀的发作频率及程度,增加患者的排便满意度,其作用机制与改善肠道菌群,提高肠黏膜屏障功能有关,值得临床推广。

参 考 文 献

- 1 郑洁,党彤. 肠易激综合征发病机制的研究进展[J]. 胃肠病学,2015,20(9):571-573
- 2 Morara IG, Morara AG, Dummitrascu DL. Irritable bowel syndrome and the samll intestinal microflora. What do we know? [J]. Rom J Int Med,2015,53(1):103-107
- 3 赵志忠,王俊平. 肠易激综合征患者结肠黏膜血管活性肠肽生长抑素的表达研究[J]. 中国药物与临床,2012,12(1):45-46
- 4 孔令斌,杨景玉,张宝玉,等. 肠易激综合征患者的情绪障碍及机制探讨[J]. 济宁医学院学报,2012,35(3):182-184
- 5 胡先平,马锐. 复方嗜酸乳杆菌联合匹维溴铵治疗腹泻型肠易激综合征效果观察[J]. 现代消化及介入诊疗,2018,23(3):359-361
- 6 杨武,肖桦,黄用坤. 肠屏障功能障碍发生机制与诊断治疗[J]. 实用儿科临床杂志,2007,22(19):1514-1518
- 7 邓丽萍,文武. 双歧杆菌与复方谷氨酰胺肠溶胶囊联合用药对胃肠功能紊乱患者肠黏膜屏障功能以及炎症因子的影响[J]. 四川生理科学杂志,2018,40(2):102-105
- 8 王俊,凌颖,冯志松. 急性胰腺炎患者血清 MFG-E8 水平与肠黏膜屏障损伤修复的相关性研究[J]. 长江大学学报(自然版),2016,13(12):8-10
- 9 王红,陈德友,李莉,等. 固肠胶囊联合匹维溴铵治疗老年腹泻型肠易激综合征临床观察[J]. 河南中医,2017,37(12):2148-2150
- 10 魏兆莆. 肠易激综合征及其治疗[J]. 中国基层医药,2006,13(10):1745-1746
- 11 方秀才. 罗马IV功能性肠病诊断标准的修改对我国的影响[J]. 胃肠病学和肝病杂志,2017,26(5):481-483
- 12 Francis CY, Morris J, Whorwell PJ. The irritable bowel severity scoring system: a simple method of monitoring irritable bowel syndrome and its progress [J]. Aliment Pharmacol

- Ther,1997,11(2):395-402
- 13 沈芸,蔡淦,孙旭,等. 中药复方肠吉泰治疗腹泻型肠易激综合征的临床随机对照观察[J]. 中国中西医结合杂志,2003,23(11):823-824
- 14 Chumpitazi BP, Self MM, Czyzewski DI, et al. Bristol Stool Form Scale reliability and agreement decreases when determining Rome III stool form designations[J]. Neuroqast Mot,2016,28(3):443-448
- 15 沈哲,马良. 益生菌联合谷氨酰胺对腹泻型肠易激综合征患者肠道微生物的影响[J]. 实用药物与临床,2014,17(2):234-236
- 16 范薇薇,夏国莲. 双歧杆菌四联活菌片对 ICU 抗生素相关性腹泻患者细胞免疫功能的影响及疗效观察[J]. 中国微生态学杂志,2014,26(1):66-68
- 17 卢光金,李儒贵. 双歧杆菌四联活菌片预防预防小儿抗生素相关腹泻疗效观察[J]. 中国微生态学杂志,2015,27(6):692-695
- 18 俞逊婕,翁明钢,梁赣锋,等. 双歧杆菌四联活菌片联合谷氨酰胺对酒精性肝硬化患者肠黏膜屏障障碍功能的保护作用[J]. 中国微生态学杂志,2017,29(2):186-191
- 19 孙晓萍,唐方. 固肠胶囊对慢性溃疡性结肠炎大鼠炎症介质及结肠黏膜的影响[J]. 天津中医药大学学报,2015,34(1):30-33
- 20 彭韶,杜天华,张曼. 反复肺炎患儿的肠道菌群与血清 D-乳酸变化及相关性研究[J]. 中国当代儿科杂志,2016,18(2):113-116
- 21 Suzuki K, Maruya M, Kawamoto S, et al. The sensing of environmental stimuli by follicular dendritic cells promotes immunoglobulin A generation in the gut [J]. Immunity,2010,33(1):71-83
- 22 Mishiro T, Kusunoki R, Otani A, et al. Butyric acid attenuates intestinal inflammation in murine DSS-induced colitis model via milk fat globule-EGF factor 8 [J]. Lab Invest,2013,93(7):834-843
- 23 Zhao QJ, Yu YB, Zuo XL, et al. Milk fat globule-epidermal growth factor 8 is decreased in intestinal epithelium of ulcerative colitis patients and thereby causes increased apoptosis and impaired wound healing [J]. Mol Med,2012,18(1):497-506
- 24 陈丽,向军英. MFG-E8 对肠黏膜保护作用的研究进展[J]. 胃肠病学和肝病杂志,2015,25(5):609-611

(2018-12-11 收稿 2019-02-12 修回)