

## 论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.02.006

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20210118.1411.026.html\(2021-01-18\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20210118.1411.026.html(2021-01-18))

## 溃疡性结肠炎患者小肠细菌过度生长情况分析及其意义\*

杨春春,王 竞,文 欢,董 梁,范红云,霍晓辉,段志英<sup>△</sup>

(河北医科大学第一医院消化内科,石家庄 050031)

**[摘要]** **目的** 分析不同疾病程度溃疡性结肠炎(UC)患者的肠道屏障功能及小肠细菌过度生长(SIBO)情况。**方法** 选取2016年5月至2018年10月就诊于该院的确诊UC患者126例,按照Southerland疾病活动指数分为症状缓解期组( $n=20$ )、轻度活动组( $n=42$ )、中度活动组( $n=46$ )及重度活动组( $n=18$ ),采用乳果糖氢呼气试验(LHBT)检测患者SIBO情况,测定患者红细胞沉降率、C反应蛋白(CRP)、粪便钙卫蛋白(FC)、大便白细胞计数及肠道屏障功能指标水平[血清D-乳酸、二胺氧化酶(DAO)、细菌内毒素(LPS)]。**结果** 除轻度活动组与中度活动组患者CRP水平无明显差异( $P>0.05$ ),红细胞沉降率、FC水平、大便白细胞计数、CPR水平在其余各组间两两比较,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。症状缓解期组、轻度活动组、中度活动组、重度活动组患者LHBT阳性率分别为10.0%、4.8%、23.9%、88.9%,差异有统计学意义( $\chi^2=51.326, P<0.05$ )。重度活动组患者DAO水平明显高于其他组( $P<0.05$ ),4组患者血清D-乳酸及LPS水平无明显差异( $P>0.05$ )。肠道屏障中DAO与患者LHBT阳性率呈正相关( $R=0.87, P<0.05$ ),D-乳酸及LPS水平与LHBT阳性率无明显相关性( $P>0.05$ )。**结论** UC患者肠道屏障受损,主要表现为DAO升高,并与患者SIBO相关,可以通过氢呼气试验检测患者的小肠过度生长情况,为患者病情评估及治疗提供依据。

**[关键词]** 结肠炎,溃疡性;小肠细菌过度生长;氢呼气试验;肠道屏障功能**[中图分类号]** R574.62**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2021)02-0207-04

## Analysis of intestinal bacterial overgrowth in patients with ulcerative colitis and its significance\*

YANG Chunchun, WANG Jing, WEN Huan, DONG Liang, FAN Hongyun,

HUO Xiaohui, DUAN Zhiying<sup>△</sup>

(Department of Gastroenterology, the First Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei 050031, China)

**[Abstract]** **Objective** To analyze the intestinal barrier function and intestinal bacterial overgrowth (SIBO) in patients with ulcerative colitis (UC) with different disease degrees. **Methods** A total of 126 patients with UC diagnosed in our hospital from May 2016 to October 2018 were selected. According to Southerland disease activity index, they were divided into the symptom remission group ( $n=20$ ), the mild activity group ( $n=42$ ), the moderate activity group ( $n=46$ ) and the severe activity group ( $n=18$ ). The SIBO of patients was detected by lactulose hydrogen breath test (LHBT). The levels of erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein (CRP), fecal calprotectin (FC), fecal white blood cell count and intestinal barrier function indexes [serum D-lactic acid, diamine oxidase (DAO), bacterial endotoxin (LPS)] were determined. **Results** There was no significant difference in CRP level between the mild activity group and the moderate activity group ( $P>0.05$ ), and pairwise comparison of erythrocyte sedimentation rate, FC level, fecal white blood cell count and CPR level among other groups showed statistically significant differences ( $P<0.05$ ). The positive rate of LHBT in the symptom remission group, the mild activity group, the moderate activity group and the severe activity group was 10.0%, 4.8%, 23.9% and 88.9%, respectively, and the differences were statistically significant ( $\chi^2=51.326, P<0.05$ ). The level of DAO in the severe activity group was significantly higher than that in other groups ( $P<0.05$ ), and there were no significant differences in serum D-lactic acid and LPS

\* 基金项目:河北省卫生和计划生育委员会青年科技课题(20180233)。 作者简介:杨春春(1984—),主治医师,硕士,主要从事溃疡性结肠炎、消化道肿瘤研究。 <sup>△</sup> 通信作者, E-mail: 979204993@qq.com。

levels among the 4 groups ( $P > 0.05$ ). DAO in intestinal barrier was positively correlated with LHBT positive rate ( $R = 0.87, P < 0.05$ ), while D-lactic acid and LPS levels were not significantly correlated with LHBT positive rate ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** The intestinal barrier was damaged in UC patients, which was mainly manifested as increased DAO, and related to SIBO. Hydrogen breath test could be used to detect the complicated intestinal overgrowth in patients with UC, so as to provide a basis for the condition evaluation and treatment of patients.

**[Key words]** colitis, ulcerative; small intestinal bacterial overgrowth; hydrogen breath test; intestinal barrier function

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是慢性特发性肠道疾病,包括克罗恩病(Crohn's disease, CD)和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)。UC主要表现为长期腹泻、黏液脓血便、腹痛、营养不良等症状,可严重影响患者生活。此外,中性粒细胞、巨噬细胞在结肠黏膜炎症期间长期活跃,并伴随肿瘤坏死因子(TNF)、白细胞介素(IL)和活性氧等细胞因子释放,诱导基因突变,导致原癌基因激活,增加结肠癌的发生风险。合并感染的 UC 在无法根治的情况下,应积极寻找减轻肠道炎症,降低并发症及癌变发生风险的治疗手段,尽量避免外科手术。KLAUS 等<sup>[1]</sup>研究表明,应用氢呼气试验(hydrogen breath test, HBT)发现 25.3% 的 CD 患者临床症状加重,且体重减轻者合并小肠细菌过度生长(small intestinal bacterial overgrowth, SIBO),但由于 SIBO 的临床症状很难与基础疾病区分,常被认为是 CD 复发加重而被忽略,所以有必要对存在相关临床症状及诱发因素的患者进行有针对性的检查。罗瑞丽等<sup>[2]</sup>对 UC 的 meta 分析显示,既往胃肠道感染是 UC 的危险因素。DONOWITZ 等<sup>[3]</sup>通过对孟加拉国儿童 SIBO 的研究表明,SIBO 与 IBD 相关,但并不增加肠道通透性及全身炎症反应。SHAH 等<sup>[4]</sup> meta 分析结果显示,抗生素对 SIBO 治疗有效。目前针对 UC 患者 SIBO 的研究较少。因此,本研究对不同疾病程度 UC 患者的 SIBO 情况进行分析,以期临床把握抗生素干预时机,改善 UC 患者预后提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2016 年 5 月至 2018 年 10 月就诊于本院的 UC 患者 126 例,所有患者均通过肠镜及病理学检查确诊,以《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012 年,广州)》<sup>[5]</sup>的诊断标准为依据,排除 2 周内应用抗生素及肠道益生菌者。根据 Southerland 疾病活动指数将患者分为症状缓解期组、轻度活动组、中度活动组、重度活动组。本研究所有患者均知情同意。

### 1.2 方法

测定入组 UC 患者红细胞沉降率、C 反应蛋白(CRP)、粪便钙卫蛋白(FC)、大便白细胞计数,静脉血测定肠道屏障功能指标[D-乳酸、二胺氧化酶(DAO)、细菌内毒素(LPS)]。应用乳果糖氢呼气试验(lactose

hydrogen breath test, LHBT)检测患者小肠细菌过度生长情况:患者于检测前 14 h 禁食(隔夜禁食),检测前 1 d 不吃粗粮,不喝牛奶、果汁,禁烟酒,不吃葱、韭菜、大蒜、白菜、酸菜或豆类制品,检测当天晨起刷牙,排便后饮温水 1 杯,不做剧烈运动。采用 EC60 Gastrolyzer 手持式氢呼气检测仪(英国 Bedfont 公司,测定  $H_2$  浓度为 0~500 mg/L,灵敏度为 1 mg/L,精度  $\pm 5\%$ ),校准后收集基础呼气  $H_2$  浓度,然后快速口服 40 g/L 乳果糖溶液 250 mL(即 10 g 乳果糖),2.5 h 内每 10 分钟测定呼气  $H_2$  浓度,每个时间点连续测 2 次,取最高值。操作者在 LHBT 结束后描绘时间-呼气  $H_2$  浓度曲线,以时间为横坐标, $H_2$  浓度为纵坐标。本试验规定  $H_2$  浓度的本底值为 0~12 mg/L,符合以下 1 项则判为 SIBO 阳性:(1)基础呼气浓度大于 12 mg/L,若受试者基础呼气浓度超过 12 mg/L,则暂不服用乳果糖,30 min 后复测基础呼气浓度,如果仍大于 12 mg/L 则可直接判定为 SIBO,若差异较大,则需改日检查;(2)基础呼气浓度在 0~12 mg/L 的患者,60 min 内出现较小的波峰,并且 60 min 后出现较大的波峰,双峰之间有波谷,或双峰在早期出现融合,可判定为 SIBO。

### 1.3 统计学处理

采用 SPSS20.0 统计软件进行统计分析,正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,非正态分布或方差不齐的计量资料以中位数及其四分位数间距 [ $M(P_{25}, P_{75})$ ] 表示;多组间比较采用方差分析,组间两两比较采用 LSD- $t$  检验;计数资料以例数或百分比表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;相关性分析采用 Pearson 检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患者临床特征

126 例 UC 患者中症状缓解期组 20 例(15.9%),轻度活动组 42 例(33.3%),中度活动组 46 例(36.5%),重度活动组 18 例(14.3%);男 90 例(71.4%),女 36 例(28.6%);平均确诊年龄(34.5  $\pm$  4.1)岁,中位病程 33.5(6.7, 110.7)个月;药物治疗:接受 5-氨基水杨酸制剂治疗 121 例(96.0%),接受糖皮质激素治疗 32 例(25.4%),接受免疫抑制剂治疗 45 例(35.7%),接受生物制剂治疗 4 例(3.2%);临床指标:中位白细胞计数为 6.4(5.1, 7.6)  $\times 10^9/L$ ,中位

血红蛋白水平为 138.2(112.4,148.1)g/L,平均血小板计数为(288.0±21.9)×10<sup>9</sup>/L,平均清蛋白水平为(38.1±4.7)g/L。

### 2.2 不同疾病活动组 UC 患者炎症指标比较

4 组患者红细胞沉降率、FC 水平、大便白细胞计

数、CPR 水平均有明显差异( $P < 0.05$ ),除轻度活动组与中度活动组 CRP 水平无明显差异( $P > 0.05$ ),其余各组间红细胞沉降率、FC 水平、大便白细胞计数、CPR 水平两两比较,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 1。

表 1 不同疾病活动组 UC 患者炎症指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	红细胞沉降率(mm/h)	CRP(mg/L)	FC(mg/kg)	大便白细胞(个/高倍镜视野)
症状缓解期组	20	10.25±1.09	10.38±1.68	69.42±27.26	0.65±0.47
轻度活动组	42	32.17±1.97 <sup>a</sup>	20.87±1.52 <sup>a</sup>	259.15±36.99 <sup>a</sup>	5.36±0.94 <sup>a</sup>
中度活动组	46	44.83±2.74 <sup>ab</sup>	25.88±1.74 <sup>a</sup>	570.81±37.77 <sup>ab</sup>	12.35±1.34 <sup>ab</sup>
重度活动组	18	74.69±4.54 <sup>abc</sup>	52.31±3.58 <sup>abc</sup>	835.39±98.15 <sup>abc</sup>	13.38±4.59 <sup>abc</sup>

<sup>a</sup>: $P < 0.05$ ,与症状缓解期组比较;<sup>b</sup>: $P < 0.05$ ,与轻度活动组比较;<sup>c</sup>: $P < 0.05$ ,与中度活动组比较。

### 2.3 不同疾病活动组 UC 患者肠道屏障指标比较

重度活动组患者血清 DAO 水平明显高于其他组( $P < 0.05$ ),而症状缓解期组、轻度活动组、中度活动组 3 组间两两比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );4 组患者血清 LPS 水平比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );4 组患者血清 D-乳酸水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 2。

表 2 不同疾病活动组 UC 患者肠道屏障指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	DAO(U/L)	D-乳酸(mg/L)	LPS(U/L)
症状缓解期组	20	7.37±1.62	25.92±3.99	9.05±1.49
轻度活动组	42	7.75±1.04	27.76±2.79	11.04±0.88 <sup>a</sup>
中度活动组	46	8.51±1.15	25.77±2.62	12.72±0.88 <sup>ab</sup>
重度活动组	18	24.51±3.96 <sup>abc</sup>	26.84±4.17	15.72±1.57 <sup>abc</sup>

<sup>a</sup>: $P < 0.05$ ,与症状缓解期组比较;<sup>b</sup>: $P < 0.05$ ,与轻度活动组比较;<sup>c</sup>: $P < 0.05$ ,与中度活动组比较。

### 2.4 不同疾病活动组 UC 患者 LHBT 结果比较

症状缓解期组、轻度活动组、中度活动组、重度活动组患者 LHBT 阳性率分别为 10.0%、4.8%、23.9%、88.9%,差异有统计学意义( $\chi^2 = 51.326, P < 0.05$ ),见表 3;口盲时间分别为(71.7±3.4)、(68.1±5.4)、(57.1±4.8)、(49.9±9.8)min,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

表 3 不同疾病活动组 UC 患者 LHBT 结果[n(%)]

组别	n	阳性	阴性
症状缓解期组	20	2(10.0)	18(90.0)
轻度活动组	42	2(4.8)	40(95.2)
中度活动组	46	11(23.9)	35(76.1)
重度活动组	18	16(88.9)	2(11.1)
合计	126	31(24.6)	95(75.4)

### 2.5 UC 患者 DAO 与 LHBT 阳性率的相关性分析

UC 患者肠道屏障中 DAO 与患者 LHBT 阳性率呈正相关( $R = 0.87, P < 0.05$ ),肠道屏障中 D-乳酸及

LPS 水平与 LHBT 阳性率无明显相关性( $P > 0.05$ )。

### 3 讨论

IBD 是慢性特发性肠道疾病,包括 CD 和 UC<sup>[6]</sup>。以往 IBD 在欧美地区多发,但近年来亚洲地区发病率呈上升趋势。近 20 年来,我国 IBD 病例数也在迅速增加,流行病学调查显示,广东省中山市 IBD、UC、CD 标化后发病率分别为 3.14/10 万、2.05/10 万、1.09/10 万,黑龙江省大庆市分别为 1.77/10 万、1.64/10 万、0.13/10 万,可见我国 IBD 发病分布有地域性差异。UC 是一种原因尚不明确的慢性非特异性肠道炎性反应性疾病,是结肠黏膜层及黏膜下层连续性炎症,首先累及直肠,逐渐向全结肠蔓延<sup>[7]</sup>。国内 UC 以慢性复发型、慢性持续型为主,患者生活质量严重下降,且病程超过 10 年者其发生结肠癌的概率比一般人群增加 5%~10%,治疗目标为长期临床缓解,提高患者生活质量。对于不同临床阶段患者,如缓解期/活动期、UC 病变局限/病变广泛、轻/中/重度,其治疗策略也不同,所以应根据患者具体情况实行个体化治疗。当前的治疗手段还不能完全控制 UC 患者病情,所以需要进一步研究,以改善已有的治疗方法。目前尚无数据显示抗生素对 UC 有效,但肠道感染会加重 UC 症状,诱发其活动,而抗生素的不合理使用将增加抗生素相关疾病尤其是艰难梭状芽孢杆菌相关疾病风险,而艰难梭状芽孢杆菌可提高 UC 复发率及病死率<sup>[8]</sup>。SIBO 治疗上以非肠道吸收的抗生素为主,本研究 UC 患者合并 SIBO 情况,不同疾病程度组患者红细胞沉降率、CRP 水平、FC 水平、大便白细胞计数有明显差异,且症状缓解期组<轻度活动组<中度活动组<重度活动组。

SIBO 又称小肠污染综合征,是由于肠道内菌群易位引起小肠内厌氧菌过度生长而表现为腹泻、腹胀、营养吸收不良等症状的临床综合征。HBT 诊断 SIBO 的特异度和灵敏度分别为 84% 和 42%<sup>[9]</sup>。由于部分受试者体内不存在 H<sub>2</sub> 产生菌,或产生的 H<sub>2</sub> 被其体内产甲烷(CH<sub>4</sub>)菌及其他 H<sub>2</sub> 消耗性细菌所消



耗,可导致 HBT 假阴性。故同时测定呼气中  $H_2$  和  $CH_4$  可提高诊断的灵敏度与特异度<sup>[10]</sup>。目前,HBT 已经发展成一种可靠的诊断 SIBO 的技术<sup>[11]</sup>。当存在 SIBO 时,口服糖类物质在进入结肠之前被过度生长的细菌发酵产生  $H_2$ ,被肠黏膜吸收,此时测定呼气中  $H_2$  可反映小肠内菌群的生长情况。有研究表明,LHBT 的灵敏度为 85.7%,特异度为 90.9%,阳性预测值为 80.0%<sup>[12]</sup>,说明 LHBT 较为可靠,可作为诊断 SIBO 的简便无创的方法。本研究结果显示,不同疾病程度组 UC 患者 LHBT 阳性率有明显差异,其中重度活动组 UC 患者阳性率高达 88.9%;此外,不同疾病程度组 UC 患者口盲时间有明显差异,症状缓解期组>轻度活动组>中度活动组>重度活动组。UC 患者肠道屏障被多种因素破坏,包括肠道菌群持续刺激所致的慢性肠道炎性反应;加之,活动期及缓解期 UC 患者肠道中乳酸杆菌、双歧杆菌等优势菌减少<sup>[13]</sup>,机会致病菌增多,其中厚壁菌减少,变形菌过度生长在 UC 较 CD 更为明显<sup>[14]</sup>,导致肠道菌群失调,并使肠管黏膜的免疫屏障功能下降;此外,长期服用免疫抑制剂易引起感染,这都使得抗生素作为 UC 的辅助治疗药物不可缺少。而运用抗生素的目的在于抑制有害细菌的生长,从而减轻疾病的严重程度,降低复发风险<sup>[15]</sup>,维持肠道菌群平衡。肠道益生菌具有重要作用,其可能通过改变基因表达模式,调节宿主免疫反应及组织代谢发挥作用<sup>[16]</sup>。UC 患者肠道屏障功能被破坏,黏液层通过隔离结肠黏膜及上皮细胞防止炎症发生<sup>[17]</sup>。动物实验表明,颤杆菌(*Oscillibacter*)是与炎症相关的关键细菌属<sup>[18]</sup>,应用葡聚糖硫酸钠(dextran sulfact sodium,DSS)后炎症因子水平明显升高,病理显示出现严重的急性结肠炎,表现为杯状细胞及上皮细胞减少,黏膜及黏膜下层大量单核细胞浸润,间质水肿。溴化吡啶可改善 DSS 造成的肠道损伤,在治疗方面存在潜力<sup>[19]</sup>。但是临床上能检测并实际反映肠道屏障受损的指标较少。本研究通过测定患者血清 D-乳酸、DAO、LPS 水平检测 UC 患者肠道屏障功能,发现不同疾病程度组 UC 患者血清 DAO、LPS 水平存在明显差异,且重度活动组患者血清 DAO、LPS 水平最高。而不同疾病程度组 UC 患者血清 D-乳酸水平无明显差异。

UC 患者存在肠道黏膜炎症,肠道屏障功能的破坏,小肠细菌过度生长是否相互协同加重病情,需要进一步研究;此外,UC 患者活动期小肠细菌过度生长阳性率明显升高,随着病情严重程度加重,阳性率也升高,治疗小肠细菌过度生长同时是否能改善 UC 患者症状,促进临床缓解,需要进一步研究。

## 参考文献

[1] KLAUS J, SPANIOL U, ADLER G, et al. Small

intestinal bacterial overgrowth mimicking acute flare as a pitfall in patients with Crohn's Disease [J]. *BMC Gastroenterol*, 2009, 9: 61.

- [2] 罗瑞丽,霍丽娟,张婕,等. 溃疡性结肠炎病因的 Meta 分析 [J]. *中华流行病学杂志*, 2015, 36 (12): 1419-1423.
- [3] DONOWITZ J R, HAQUE R, KIRKPATRICK B D, et al. Small intestine bacterial overgrowth and environmental enteropathy in Bangladeshi children [J]. *mBio*, 2016, 7(1): e02102-15.
- [4] SHAH S C, DAY L W, SOMSOUK M, et al. Meta-analysis: antibiotic therapy for small intestinal bacterial overgrowth [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2013, 38(8): 925-934.
- [5] 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(2012 年,广州) [J]. *中华消化杂志*, 2012, 32(12): 796-813.
- [6] MATSUOKA K, KOBAYASHI T, UENO F, et al. Evidence based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease [J]. *J Gastroenterol*, 2018, 53(3): 305-353.
- [7] EOM T, KIM Y S, CHOI C H, et al. Current understanding of microbiota- and dietary-therapies for treating inflammatory bowel disease [J]. *J Microbiol*, 2018, 56(3): 189-198.
- [8] NEGRÓN M E, REZAIE A, BARKEMA H W, et al. Ulcerative colitis patients with *clostridium difficile* are at increased risk of death, colectomy, and postoperative complications: a population-based inception cohort study [J]. *Am J Gastroenterol*, 2016, 111(5): 691-704.
- [9] PONZIANI F R, GERARDI V, GASBARRINI A. Diagnosis and treatment of small intestinal bacterial overgrowth [J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2016, 10(2): 215-227.
- [10] DE LACY COSTELLO B P, LEDOCHOWSKI M, RATCLIFFE N M. The importance of methane breath testing: a review [J]. *J Breath Res*, 2013, 7(2): 024001.
- [11] GABRIELLI M, D'ANGELO G, DI RIENZO T, et al. Diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth in the clinical practice [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2013, 17(Suppl 2): S30-35.
- [12] RANA S V, SHARMA S, KAUR J, et al. Comparison of lactulose and glucose breath test for diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome [J]. *Digestion*, 2012, 85(3): 243-247. (下转第 214 页)

## 参考文献

- [1] 宋云韬, 耿曼英. 甲泼尼龙琥珀酸钠耳后注射治疗伴 2 型糖尿病突发性耳聋的临床效果[J]. 现代医学与健康研究, 2018, 2(12): 31.
- [2] 陈晓芳, 洪育明, 梁振源, 等. 甲泼尼龙琥珀酸钠耳后注射治疗伴 2 型糖尿病突发性耳聋的临床效果研究[J]. 糖尿病新世界, 2018, 21(24): 78-79.
- [3] 朱海路. 甲泼尼龙琥珀酸钠联合利多卡因耳后筛区注射治疗突发性耳聋伴耳鸣的临床效果[J]. 中国医学创新, 2018, 15(32): 58-61.
- [4] 中华医学会. 临床诊疗指南: 耳鼻咽喉头颈外科分册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009.
- [5] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会, 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会. 突发性聋诊断和治疗指南(2015)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2015, 50(6): 443-447.
- [6] 乔健. 甲泼尼龙琥珀酸钠耳后注射治疗伴 2 型糖尿病突发性耳聋的临床效果[J]. 当代医学, 2018, 24(28): 26-28.
- [7] 姚晨, 李增沛. 耳后骨膜下注射甲泼尼龙琥珀酸钠治疗突发性耳聋的效果观察[J]. 中国民康医学, 2019, 31(2): 77-79.
- [8] 何丽霞, 解琳, 佟庆峰, 等. 甲泼尼龙琥珀酸钠不同给药途径治疗突发性耳聋的疗效观察[J]. 中国实用乡村医生杂志, 2018, 25(5): 74-76.
- [9] 朱海路. 甲泼尼龙琥珀酸钠联合利多卡因耳后筛区注射治疗突发性耳聋伴耳鸣的临床效果[J]. 中国医学创新, 2018, 15(32): 58-61.
- [10] COVELLI E, ALTABAA K, VERILLAUD B, et al. Intratympanic steroids as a salvage therapy for severe to profound idiopathic sudden sensorineural hearing loss[J]. Acta Otolaryngol, 2018, 138(11): 966-971.
- [11] 赵伟, 陆晓燕, 许雪波, 等. 甲泼尼龙琥珀酸钠乳突骨膜下注射治疗突发性耳聋的临床疗效观察[J]. 广西医学, 2018, 40(1): 40-43.
- [12] 姚婷婷, 李清明, 曹火太, 等. 甲泼尼龙琥珀酸钠不同给药方式治疗突发性耳聋的临床效果观察[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2018, 52(2): 167-169.
- [13] 钟康华. 耳后骨膜下注射甲泼尼龙琥珀酸钠和鼓室注射地塞米松治疗突发性聋中的优劣差异分析[J]. 现代诊断与治疗, 2018, 29(21): 3433-3435.
- [14] 郑玉晗, 向磊. 鼓室注射甲强龙联合耳后骨膜下注射甲强龙治疗重度以上突发性耳聋的价值体会[J]. 中外医学研究, 2019, 17(8): 39-40.
- [15] 樊迎春, 陈丽芳. 耳后注射甲泼尼龙琥珀酸钠治疗突发性聋[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2018, 25(9): 494-496.
- (收稿日期: 2020-07-18 修回日期: 2020-10-22)
- (上接第 210 页)
- [13] DOTAN I, RACHMILEWITZ D. Probiotics in inflammatory bowel disease: possible mechanisms of action[J]. Curr Opin Gastroenterol, 2005, 21(4): 426-430.
- [14] HALFVARSON J, BRISLAWN C J, LAMENDELLA R, et al. Dynamics of the human gut microbiome in inflammatory bowel disease[J]. Nat Microbiol, 2017, 2: 17004.
- [15] SUTHERLAND L, SINGLETON J, SESSIONS J, et al. Double blind, placebo controlled trial of metronidazole in Crohn's disease[J]. Gut, 1991, 32(9): 1071-1075.
- [16] CASELLAS F, CHICHARRO L, MALA GELLAADA J R. Potential usefulness of hydrogen breath test with D-xylose in clinical management of intestinal malabsorption[J]. Dig Dis Sci, 1993, 38(2): 321-327.
- [17] SHAN M, GENTILE M, YEISER J R, et al. Mucus enhances gut homeostasis and oral tolerance by delivering immunoregulatory signals[J]. Science, 2013, 342(6157): 447-453.
- [18] PENG Y, YAN Y, WAN P, et al. Gut microbiota modulation and anti-inflammatory properties of anthocyanins from the fruits of Lycium ruthenicum Murray in dextran sodium sulfate-induced colitis in mice[J]. Free Radic Biol Med, 2019, 136: 96-108.
- [19] SINGH S P, CHAND H S, BANERJEE S, et al. Acetylcholinesterase inhibitor pyridostigmine bromide attenuates gut pathology and bacterial dysbiosis in a murine model of ulcerative colitis[J]. Dig Dis Sci, 2020, 65(1): 141-149.
- (收稿日期: 2020-06-18 修回日期: 2020-10-06)