

携手共进：益生菌联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎的进展

加 岐, 强咪咪, 孟存英*

延安大学医学院, 陕西 延安

收稿日期: 2023年12月8日; 录用日期: 2024年1月2日; 发布日期: 2024年1月9日

摘 要

溃疡性结肠炎是一种以肠道为主要发病部位的慢性炎症性病变, 常用的传统药物有糖皮质激素、氨基水杨酸制剂、免疫制剂等, 其中氨基水杨酸制剂为治疗该病的主要药物, 美沙拉嗪为此类药物的代表, 但该病治愈难度大且极易发作, 大多药物只能暂时缓解患者的不适, 因此该疾病严重影响着患者的工作和生活。近年来, 微生态制剂应用于溃疡性结肠炎的治疗受到了广泛的关注, 通过临床试验证明了益生菌联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎是一种值得推广的治疗方法, 为溃疡性结肠炎的治疗打开了一道新的大门。本文针对益生菌联合美沙拉嗪的治疗现状进行归纳总结。

关键词

溃疡性结肠炎, 肠道菌群, 美沙拉嗪, 微生态制剂, 益生菌, 治疗

Working Together: Advances in Probiotics Combined with Mesalazine in the Treatment of Ulcerative Colitis

Qi Jia, Mimi Qiang, Cunying Meng*

Medical School of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Dec. 8th, 2023; accepted: Jan. 2nd, 2024; published: Jan. 9th, 2024

Abstract

Ulcerative colitis is a high-risk factor for intestinal lesions, involving chronic inflammation. Tradi-

*通讯作者。

文章引用: 加岐, 强咪咪, 孟存英. 携手共进: 益生菌联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎的进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(1): 265-270. DOI: 10.12677/acm.2024.141038

tional Chinese medicine, along with glucocorticoid preparations, immune modulators, and amino acid-based treatments, is commonly used as the primary approach for managing the disease. Salazosulfapyridine represents one such medication; however, curing the disease proves challenging, and recurrence is common. Most drugs can only provide temporary relief from the patient's discomfort, so the disease seriously affects the patients' work and life. In recent years, the application of probiotics in the treatment of ulcerative colitis has received extensive attention. Clinical trials have proved that probiotics combined with mesalazine in the treatment of ulcerative colitis is a treatment method worthy of promotion, which opens a new door for the treatment of ulcerative colitis. This article summarizes the current status of probiotics combined with mesalazine.

Keywords

Ulcerative Colitis, Intestinal Flora, Mesalazine, Microecological Agents, Probiotics, Treatment

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. UC 病因及治疗现状

溃疡性结肠炎(UC), 是一种非特异性肠道炎症疾病, 主要累及直肠、结肠黏膜和黏膜下层的慢性非特异性炎症性疾病, 是临床常见的消化道疾病, 据统计全球 UC 发病率在 10~20/10 万之间, 我国发病率也逐年增高, 青年为主要患病人群。其发病率具有偏向性, 以 20~40 岁的青壮年为高发人群。翟自鹏等人[1]通过整理往年 UC 患者的数据, 发现老年患者的比例有所上升, 现如今年龄已成为 UC 的独立危险因素。而刘鸿程等人[2] [3]通过研究发现, 近年来我国 UC 的发病率约 0.0116%, 欧美国家发病率明显高于亚洲地区。临床上表现主要有腹痛, 腹泻, 里急后重, 排出含有血、脓和黏液的脓血便等, 若未及时规律的治疗可能会诱发癌变等并发症。然而目前病因尚不明确, 近年来大多数研究者认为可能与自身免疫、基因和引发宿主反应的异物三个因素相互作用所引起, 而另一部分研究者认为, 患者心理因素在疾病的恢复中起重要作用。治疗方面, 近年来集中在抗炎和免疫调节上, 取得了明显的治疗效果。主要以免疫抑制剂、氨基水杨酸、激素类治疗为主, 美沙拉嗪是目前临床使用率较高的氨基水杨酸类药物, 对肠道的炎症反应有一定的改善作用, 但其临床缓解率仅为 40%~55%对部分病情顽固或难治性的患者治疗效果较差, 且停药后复发率仍较高, 尤其对于重度、长期顽固性或难治性 UC 患者的治疗效果较差, 极易出现病情复发情况[4]。近年来李青云等人[5]实验指出益生菌联合氨基水杨酸类药物对于溃疡性结肠炎治疗效果远高于单独应用氨基水杨酸类药物。肠道菌群与其宿主相互作用影响的统一体称为肠道微生态, 与人体有着密不可分的互利共生关系, 目前肠道菌群在各类疾病中的作用已经得到重视, 研究表明肠道菌群在多方面参与人体的生理功能的同时, 也与多种疾病的发生发展密切相关[6], 特别是与炎症性肠病有着密切关系。其易感性及基因多态性大多与人体肠道微生物群有关, 而肠道微生物群的改变是引发慢性炎症的关键, 但是具体机制尚不明确[7]。改善肠道菌群分布, 恢复宿主与肠道微生态之间的稳态是临床对炎症性肠病治疗的新思路, 得到临床的广泛关注。现代医学领域治疗溃疡性结肠炎主要应用粪菌移植、微生态制剂和肠内肠外营养支持等疗法, 中医领域的治疗手段主要有灌肠和辨证论治复方治疗, 均旨在通过调节肠道菌群来治疗 UC。上述治疗方法对于肠道炎症的缓解均有一定疗效[8]。从单一药物到联合多种药物的应用, 体现出治疗理念及医疗水平的不断提高, 似的溃疡性结肠炎患者的预后及生活质量得到了很大的提升, 笔者认为上益生菌联合美沙拉嗪的治疗方法应当在今后的临床治疗中推广, 可以有效

减轻患者及医疗体系的负担，同时极大地提高了溃疡性结肠炎患者的生活质量。

2. 美沙拉嗪治疗 UC

氨基水杨酸类药物是治疗 UC 中最常用的药物，而美沙拉嗪则是该类药物的代表药，该类药物可在一定程度上缓解炎症的进展，副作用较小，因此很久以来成为了临床广泛使用并且相对安全的药物[9]。诚然其药物的作用机制尚未完全研究清楚，但根据目前学者的研究推测氨基水杨酸类药物中发挥作用的成分为 5-ASA，该成分可抑制肠黏膜的前列腺素、炎症介质白三烯和细胞内氧自由基的形成[10]，患者服用美沙拉嗪后，经肝脏代谢后在回肠末端及结肠被分解，释放出的 5-ASA 可作用于炎性病变处的黏膜，进而发挥抗炎作用，促进黏膜愈合，最后可以通过尿液和粪便排出体外。氨基水杨酸类药物对于治疗轻中度 UC 的疗效较好。但使用该类药物必须要达到疗程，不能随意停药、漏药，且近年来随着 UC 的患病率逐年增加，临床上发现单独用该药物效果并不满意，只能暂时性缓建患者的病情，复发率也较高。它的前药是柳氮磺胺吡啶类药物，已在 UC 治疗中有至少 70 年的历史。磺胺类药物是临床上使用的第一个有效抗菌药物[11]。而选用氨基水杨酸类药物作为 UC 治疗的首选药物花了近 60 年的时间，因为磺胺吡啶类药物过敏风险较高，且有一定的不耐受因素[12]。

同时也有研究表明，美沙拉嗪治疗后患者的炎症指标、生活质量、内镜评分均优于柳氮磺吡啶，且有着更高的安全性[13]，除此以外，奥沙拉嗪和巴沙拉嗪也是美沙拉嗪偶氮结合的前药。这些前药同样比柳氮磺胺吡啶类药物具有更高的耐受性。

3. 肠道菌群与益生菌

3.1. 肠道菌群的构成和大致分类

肠道菌群为人体肠道的正常微生物，正常人体的肠道菌群主要由细菌组成的，其数量可达到 100 万亿甚至更多，从空肠、回肠直到结肠的肠道菌群的分布类型及数量大不相同，不能一概而论，而结肠内的细菌密度常常超过每克 100 万亿个活菌，属于 500 多种不同的物种，被称为微生物群(又称微生物菌群)，是一个动态平衡的生态系统[14]。肠道菌群的分类上，大概从以下几个方面来分：① 根据是否需要氧气，可分为需氧菌、厌氧菌及兼性厌氧菌，其中厌氧菌占据主体；② 根据生理功能分类，则可分为致病菌、有益菌(益生菌)和中性菌。常见的致病菌有假单胞菌、产气荚膜杆菌、变形杆菌、葡萄球菌、酵母菌、白色念珠菌及克雷伯菌属等，而大肠埃希菌、肠球菌、乳杆菌及韦荣小球菌被认为是中性菌，有益菌(益生菌)通常有类杆菌、优(真)杆菌、消化球菌及双歧杆菌，且大部分归属于厚壁菌门和拟杆菌门，对维持肠道正常运作有益。如双歧杆菌，乳酸杆菌等能合成多种人体生长发育必须维生素，如维生素 B1、B2、B6、B12，维生素 K，烟酸、泛酸等，还能利用蛋白质残渣合成必需氨基酸，如苯丙氨酸、缬氨酸和苏氨酸等，并参与糖类和蛋白质的代谢，同时还能促进铁、镁、锌等矿物元素的吸收。这些营养物质和人体的各个系统及代谢息息相关，对我们的身体健康有着重要作用，一旦缺少一个或者多个都会引起很多疾病。这些功能有助于人体维持正常的运作。其基因数量超过人体基因数量的 100 多倍，是一个能适应肠道环境并与人体互补的庞大基因组，可进行如多糖发酵和维生素合成等多种代谢活动，多方面参与人体的生理功能，并与多种疾病的发生发展密切相关。

3.2. 影响肠道菌群的因素

影响肠道菌群的因素很多，包括自身因素(肠蠕动、胆汁及胃酸的分泌、肠道黏液的分泌、肠道的酸碱性、肠道表皮脱离等)、环境因素(工作压力、工作时长及时差等)、饮食因素和细菌自身因素(细菌的繁殖能力、粘附能力、抗消化酶能力、营养需求量等)，另外微生物释放的生物活性物质也会影响肠道和免

疫的稳定性[15]，从而对肠道菌群产生较大影响。人体的健康与肠道内的益生菌群结构息息相关。肠道菌群在长期的进化过程中，通过个体的适应和自然选择，菌群中不同种类之间，菌群与宿主之间，菌群、宿主与环境之间，始终处于动态平衡状态中，形成一个互相依存，相互制约的系统，因此，人体在正常情况下，菌群结构相对稳定，对宿主表现为不致病。

3.3. 益生菌和 UC 的关系

近年来微生物学研究迅速发展，诸多研究证实 UC 与肠道菌群关系密切，肠道菌群失衡在 UC 发生及发展中发挥重要作用。临床试验表明，炎症性肠病患者肠道内细菌比例发生改变，而 UC 患者肠道菌群的多样性及均匀度也均显著降低。与健康人群比较，UC 患者活动期的益生菌类型及比例有明显的变化，其中变形杆菌门、梭杆菌属比例增加为主要表现，而 UC 患者缓解期的菌群类型及比例则更接近健康人群。有研究表明，UC 患者肠道中厌氧菌种类减少，兼性厌氧菌增加[16] [17]。而 UC 患者中其他类型的肠道菌群失调时，会导致肠腔上皮屏障受损，能直接影响肠腔通透性，并且肠腔通透性异常发生在 UC 发生之前，从而可能导致 UC。裴玲艳等人[18]研究发现患病情况下肠腔内菌群与内部黏液菌群有很大的不同，而健康人群则无明显差别，内、外黏液层的菌群失调与 UC 的发病密切相关，并且 UC 患者的黏液菌群主要在黏液外层发生共生失调。可见肠道菌群的变化直接的影响了 UC 的发生与否，而肠道黏膜屏障的异常会改变病原微生物组成、毒力与侵袭力，且进一步加重炎症，UC 同样会使肠道菌群失调加剧，其中包括益生菌。而有 meta 分析显示，混合益生菌在活动性 UC 的临床缓解和临床反应中均取得了良好的效果，并且未增加不良反应风险[19]。

4. 益生菌治疗溃疡性结肠炎的机制

近年来，根据研究者的临床试验，总结出益生菌应用于 UC 时的机制有以下几点：

4.1. 竞争性拮抗作用

益生菌附着在人体肠道上皮细胞，会与病原体竞争附着位置及营养物质，合成乳酸菌素、溶菌酶和嗜酸菌素等多种抗菌物质，有效抑制致病菌的生长繁殖。抑制了致病菌的生长[20]。当益生菌占据主导地位之后，可以让营养物质得到更好的消化吸收，可以合成消化酶，可以参与到肠道内的营养物质，让机体消化酶得到有效分泌，让绒毛高度得到提升，由此带来更好的促使小肠表面积得到扩展，让肠道营养物质得到有效吸收[21]。

4.2. 形成生物屏障加强防御功能

益生菌和肠道上皮细胞紧密结合并分泌黏液，形成了一层屏障保护膜，提高肠黏膜的防御作用，阻挡致病菌的侵入与繁殖，减轻致病菌对肠道黏膜的损害[22]。

4.3. 提升人体的免疫系统功能

提升肠道内吞噬细胞的吞噬能力，通过增加胃肠道巨噬细胞的吞噬能力，刺激机体分泌 IGA 及 IGG，延长 T 淋巴细胞的作用周期，介导调理吞噬作用[23]。促进保护性细胞因子的生成，抑制炎症细胞因子的分泌提高肠道免疫能力。NGAL (中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白)是哺乳动物细胞内三价铁离子逆向转运的重要因子，NGAL 是肠道炎症的生物标志物，是溃疡局部的中性粒细胞、吞噬细胞或者其他免疫细胞为了应答肠道损伤而分泌的，由肠道重吸收返回血液循环造成的，在溃疡性结肠炎患者中呈现高表达。MUC2 (肠黏蛋白 2)黏蛋白聚集在肠道的内黏液层，是抵御微生物侵袭的屏障，对肠道黏膜功能有重要的保护作用，在溃疡性结肠炎患者中 MUC2 通常处于较低水平。在霍惠子[24]的临床对照实验中，对

观察组的溃疡性结肠炎患者增加益生菌的治疗后, NGAL 低于对照组, MUC2 高于对照组, 说明了益生菌在溃疡性结肠炎治疗方面的作用。另一方面, 在王芳等人[25]的实验中, 益生菌治疗后显著增加 CD4+ 细胞百分率和 CD4+/CD8+ 比例, 而降低 CD8+ 细胞百分率, CD4+ 淋巴细胞, 即辅助性 T 细胞, 具有协助体液免疫和细胞免疫的功能, CD8+ 淋巴细胞, 即细胞毒性 T 细胞, 具有杀伤靶细胞的功能, 通过 MHC I 与抗原直接结合而被激活分别细胞因子。除此以外, 益生菌在肠道细胞免疫、体液免疫、信号转导等方面均有参与调节作用, 如调节免疫球蛋白分泌, 益生菌对肠上皮 TLRs 通道产生刺激效果, 促进 APRIL 生成, APRIL 刺激 IgA 转变为 IgA2 等[26]。

4.4. 分泌功能

益生菌在肠道内会分泌酸性物质, 生成乙酸、短链脂肪酸及乳酸等物质[27], 调节肠道内部酸碱平衡, 改变肠道的 PH 值, 抑制了致病菌的生长繁殖及活动。

5. 益生菌联合美沙拉嗪治疗 UC 的展望与总结

UC 是一种病因尚不明确的难治性疾病, 病程长且易反复发作, 治疗难度较大, 严重影响了患者的生活质量, 肠道菌群紊乱是其重要的致病因素之一, 近年来以肠道菌群为切入点联合药物治疗 UC 已成为大趋势, 其目的主要是将患者肠道菌群的构成合理化进行治疗。益生菌联合美沙拉嗪的应用结合适宜的护理模式, 在对 UC 患者治疗时可获得更加满意效果, 两类药物合用, 既能恢复患者肠道菌群平衡, 又能消除肠道病原菌群, 相得益彰, 相互促进, 具有叠加效果, 同时相较于单独美沙拉嗪治疗, 不会出现严重不良反应, 安全性更高。但益生菌联合美沙拉嗪治疗 UC 疗效影响因素比较多, 导致疗效不一样, 还存在许多未解决的问题需要研究者们不断深入研究探讨。

参考文献

- [1] Kaplan, G.G. and Ng, S.C. (2017) Understanding and Preventing the Global Increase of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*, **152**, 313-321.E2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.10.020>
- [2] Ng, S.C., Bernstein, C.N., Vatn, M.H., Lakatos, P.L., Loftus Jr., E.V., Tysk, C., O'Morain, C., Moum, B. and Colombel, J.F. (2013) Geographical Variability and Environmental Risk Factors in Inflammatory Bowel Disease. *Gut*, **62**, 630-649. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-303661>
- [3] Molodecky, N.A., Soon, I.S., Rabi, D.M., Ghali, W.A., Ferris, M., Chernoff, G., Benchimol, E.I., Panaccione, R., Ghosh, S., Barkema, H.W. and Kaplan, G.G. (2012) Increasing Incidence and Prevalence of the Inflammatory Bowel Diseases with Time, Based on Systematic Review. *Gastroenterology*, **142**, 46-54.E42. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.10.001>
- [4] Turner, D., Yerushalmi, B., Kori, M., Broide, E., Mozer-Glassberg, Y., Shaoul, R., Kolho, K.L., Shteyer, E., Shamaly, H., Ledder, O., Cohen, S., Peleg, S., On, A. and Levine, A. (2017) Once- versus Twice-Daily Mesalazine to Induce Remission in Paediatric Ulcerative Colitis: A Randomised Controlled Trial. *Journal of Crohn's and Colitis*, **11**, 527-533. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw180>
- [5] 李青云, 余海婷, 杜荣国. 益生菌联合美沙拉嗪治疗炎症性肠病的临床效果观察[J]. 智慧健康, 2022, 8(11): 111-113. <https://doi.org/10.19335/j.cnki.2096-1219.2022.11.034>
- [6] Fang, Y., Yan, C., Zhao, Q., Xu, J., Liu, Z., Gao, J., Zhu, H., Dai, Z., Wang, D. and Tang, D. (2021) Theroles of Microbial Products in the Development of Colorectal Cancer: A Review. *Bioengineered*, **12**, 720-735. <https://doi.org/10.1080/21655979.2021.1889109>
- [7] Mentella, M.C., Scaldaferrri, F., Pizzoferrato, M., Gasbarrini, A. and Miggiano, G.A.D. (2020) Nutrition, IBD and Gut Microbiota: A Review. *Nutrients*, **12**, Article 944. <https://doi.org/10.3390/nu12040944>
- [8] Yue, B., Yu, Z.L., Lv, C., Geng, X.L., Wang, Z.T. and Dou, W. (2020) Regulation of the Intestinal Microbiota: An Emerging Therapeutic Strategy for Inflammatory Bowel Disease. *World Journal of Gastroenterology*, **26**, 4378-4393. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i30.4378>
- [9] Ma, C., Ascoytia, C., McCarrier, K.P., Martin, M., Feagan, B.G. and Jairath, V. (2018) Physicians' Perspectives on Cost, Safety, and Perceived Efficacy Determine Aminosalicylate Use in Crohn's Disease. *Digestive Diseases and*

- Sciences*, **63**, 2555-2563. <https://doi.org/10.1007/s10620-018-5181-6>
- [10] Berends, S.E., Strik, A.S., Löwenberg, M., D'Haens, G.R. and Mathôt, R.A.A. (2019) Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Considerations in the Treatment of Ulcerative Colitis. *Clinical Pharmacokinetics*, **58**, 15-37. <https://doi.org/10.1007/s40262-018-0676-z>
- [11] Loftus Jr., E.V., Kane, S.V. and Bjorkman, D. (2004) Systematic Review: Short-Term Adverse Effects of 5-Aminosalicylic Acid Agents in the Treatment of Ulcerative Colitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **19**, 179-189. <https://doi.org/10.1111/j.0269-2813.2004.01827.x>
- [12] Hauso, Ø., Martinsen, T.C. and Waldum, H. (2015) 5-Aminosalicylic Acid, a Specific Drug for Ulcerative Colitis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, **50**, 933-941. <https://doi.org/10.3109/00365521.2015.1018937>
- [13] 许国彩, 高燕, 周虹文. 美沙拉嗪在溃疡性结肠炎治疗过程中效果和安全性[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(21): 4703-4705.
- [14] Honda, K. and Littman, D.R. (2012) The Microbiome in Infectious Disease and Inflammation. *Annual Review of Immunology*, **30**, 759-795. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-020711-074937>
- [15] Yao, S., Zhao, Z., Wang, W. and Liu, X. (2021) Bifidobacterium Longum: Protection against Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Immunology Research*, **2021**, Article ID: 8030297. <https://doi.org/10.1155/2021/8030297>
- [16] Pittayanon, R., Lau, J.T., Leontiadis, G.I., Tse, F., Yuan, Y., Surette, M. and Moayyedi, P. (2020) Differences in Gut Microbiota in Patients with vs without Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review. *Gastroenterology*, **158**, 930-946.E1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.11.294>
- [17] Pei, L.Y., Ke, Y.S., Zhao, H.H., Wang, L., Jia, C., Liu, W.Z., Fu, Q.H., Shi, M.N., Cui, J. and Li, S.C. (2019) Role of Colonic Microbiota in the Pathogenesis of Ulcerative Colitis. *BMC Gastroenterology*, **19**, Article No. 10. <https://doi.org/10.1186/s12876-019-0930-3>
- [18] 负嘉威. 益生菌联合美沙拉嗪对溃疡性结肠炎的效果观察[J]. 中外女性健康研究, 2021(4): 107-108.
- [19] Dang, X., Xu, M., Liu, D., Zhou, D. and Yang, W. (2020) Assessing the Efficacy and Safety of Fecal Microbiota Transplantation and Probiotic VSL#3 for Active Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*, **15**, e0228846. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228846>
- [20] 李晶晶, 王小云, 李睿, 等. 溃疡性结肠炎运用益生菌联合美沙拉嗪治疗的效果分析[J]. 自我保健, 2022, 26(18): 146-148.
- [21] 李娜, 蒋林伟, 张伟浩, 等. 用益生菌制剂对重症肺炎患者进行辅助治疗的效果探析[J]. 当代医药论丛, 2016, 14(20): 100-102.
- [22] Onoe, A., Matsuura, D., Terui, T., Ishii, N., Hashimoto, T. and Ochiai, T. (2017) Linear Immunoglobulin A/G Bullous Dermatitis Associated with Ulcerative Colitis. *The Journal of Dermatology*, **44**, 1295-1298. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.13934>
- [23] 霍惠子. 益生菌联合美沙拉嗪对溃疡性结肠炎患者的效果分析及对 NGAL、MUC2 蛋白影响[J]. 中国现代医生, 2021, 59(14): 111-114.
- [24] 王芳, 张宁, 汪庆强, 等. 益生菌联合美沙拉嗪对小鼠溃疡性结肠炎模型外周血 T 淋巴细胞亚群及炎症细胞因子影响的研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2021, 20(19): 2051-2055.
- [25] 雷伟, 任贺庄, 屈锐, 等. 美沙拉嗪肠溶片联合益生菌治疗炎症性肠病的疗效及安全性观察[J]. 贵州医药, 2020, 44(11): 1774-1775.
- [26] 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症因子、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.
- [27] 林欢欢, 宋成稳. 益生菌联合美沙拉嗪对溃疡性结肠炎患者氧化应激与炎症因子水平的影响[J]. 大医生, 2021, 6(23): 57-59.