

微生态制剂联合传统药物治疗溃疡性结肠炎的评价

周 洋^{1,2}, 王 鑫^{1,2}, 王唯一^{1,2}, 张梦娇^{1,2}, 王天琪^{1,2}, 张秀静²

¹华北理工大学临床医学院, 河北 唐山

²华北理工大学附属医院消化内科, 河北 唐山

收稿日期: 2026年8月28日; 录用日期: 2026年9月21日; 发布日期: 2026年9月28日

摘 要

溃疡性结肠炎(Ulcerative Colitis, UC)是一种慢性非特异性肠道炎症性疾病, 其治疗理念正从单纯抑制炎症转向重塑肠道稳态。尽管传统药物在控制症状方面取得了明显进展, 但临床应答率有限、复发率高以及长期安全性问题仍是突出的临床瓶颈。肠道微生态失衡不仅是UC发病的核心驱动因素, 亦是影响药物疗效的重要变量。随着对“菌群-免疫-代谢”轴认识的深化, 微生态制剂与传统药物的联合应用已从辅助支持发展为具有明确协同增效机制的治疗新策略。文章系统梳理该联合疗法的临床证据与分子机制, 以期优化UC个体化治疗提供理论依据与实践指导。

关键词

微生态制剂, 溃疡性结肠炎, 传统药物, 联合治疗, 肠道微生态

Evaluation of Microecologics Combined with Conventional Drugs in the Treatment of Ulcerative Colitis

Yang Zhou^{1,2}, Xin Wang^{1,2}, Weiyi Wang^{1,2}, Mengjiao Zhang^{1,2}, Tianqi Wang^{1,2},
Xiujing Zhang²

¹School of Clinical Medicine, North China University of Science and Technology, Tangshan Hebei

²Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of North China University of Science and Technology, Tangshan Hebei

Received: August 28, 2026; accepted: September 21, 2026; published: September 28, 2026

文章引用: 周洋, 王鑫, 王唯一, 张梦娇, 王天琪, 张秀静. 微生态制剂联合传统药物治疗溃疡性结肠炎的评价[J]. 医学诊断, 2026, 16(5): 480-489. DOI: 10.12677/md.2026.165063

Abstract

Ulcerative colitis (UC) is a chronic nonspecific inflammatory bowel disease, and its treatment concept is shifting from simply suppressing inflammation to remodeling intestinal homeostasis. Although conventional medications have made notable progress in symptom control, limited clinical response rates, high recurrence rates, and long-term safety issues remain prominent clinical bottlenecks. Intestinal dysbiosis is not only a core driver of UC pathogenesis but also an important variable affecting drug efficacy. With a deeper understanding of the “microbiota-immune-metabolism” axis, the combined application of microecologics and conventional drugs has evolved from adjunctive support into a novel therapeutic strategy with clearly defined synergistic mechanisms. This article systematically reviews the clinical evidence and molecular mechanisms of this combination therapy, aiming to provide a theoretical basis and practical guidance for optimizing individualized treatment of UC.

Keywords

Microecologics, Ulcerative Colitis, Conventional Medication, Combination Therapy, Intestinal Microecology

Copyright © 2026 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. 引言

溃疡性结肠炎(Ulcerative Colitis, UC)是一种慢性非特异性肠道炎症性疾病,病程迁延反复。传统治疗以氨基水杨酸制剂、糖皮质激素、免疫抑制剂及生物制剂为主,虽可有效控制症状,但部分患者存在原发或继发性失应答、停药后高复发等问题,长期用药亦伴随感染与肿瘤风险,提示单纯抗炎策略存在临床局限。

肠道微生态失衡是 UC 发病的核心环节[1][2]。患者肠道菌群多样性降低,产短链脂肪酸的有益菌减少,致病共生菌增多,并通过“菌群-免疫-代谢”轴破坏肠黏膜屏障、驱动慢性炎症。此外,菌群失调已被证实可影响美沙拉秦、抗 TNF- α 单抗等传统药物的代谢与疗效。

微生态制剂(益生菌、益生元、合生元及粪菌移植等)能调节菌群组成,改善肠屏障与免疫功能。与传统药物联合应用时,可通过恢复微环境、增强肠屏障及免疫调节等机制产生协同效应,有望提高临床应答率与黏膜愈合率,延长缓解期,并减少糖皮质激素依赖[3]-[5]。本文系统评价该联合疗法的临床证据与分子机制,为 UC 个体化治疗提供依据。

2. 传统治疗的局限与微生态干预的必要性

当前,溃疡性结肠炎的临床治疗主要依赖氨基水杨酸类、糖皮质激素、免疫抑制剂及生物制剂等传统药物,但各类疗法均存在明显的局限性。有研究指出,虽然在轻中度 UC 诱导缓解中 5-氨基水杨酸(5-ASA)应用广泛,且动物实验显示其能通过调节法尼醇 X 受体(FXR)和 Takeda G 蛋白偶联受体 5 (TGR5)信号通路改善胆汁酸代谢异常并促进双歧杆菌等有益菌丰度增加,但在肠道菌群耗竭模型中其预防结肠炎的作用消失,提示其疗效高度依赖于完整的肠道微生态环境[6]。在生物制剂方面,尽管新型靶向药物

不断涌现,如 S1P 受体调节剂 etrasimod 在两项 III 期临床试验中显示出优于安慰剂的临床缓解率(ELEVATE UC 52 研究中第 12 周缓解率为 27% vs 7%, $p < 0.0001$),但仍有相当比例患者无法达到深度缓解或面临继发失效风险[7]。此外,针对中重度活动性 UC 的联合治疗探索显示,乌司奴单抗联合戈利木单抗在第 12 周的临床应答率达到 83%,显著高于戈利木单抗单药组的 61% (名义 $p = 0.0032$),这虽然证实了多靶点干预的优势,但也反衬出单一传统药物在难治性病例中的效力天花板[8]。更为严峻的是,高肠腔胆汁酸水平被发现与英夫利昔单抗疗效差相关,表明宿主代谢与微环境的紊乱可能直接拮抗传统药物的作用[9]。因此,突破传统药物治疗瓶颈不仅需要开发新药,更需重新审视现有疗法与宿主微生态之间的互作关系。

肠道微生态失衡在溃疡性结肠炎的病理生理过程中扮演着核心角色,且个体间微生物组组成和功能的差异已被证实是解释治疗反应异质性、疗效持续性和不良反应特征的关键因素[10]。基线微生物组特征不仅与 UC 治疗结局相关,甚至可作为预测治疗反应的生物标志物。例如,特定菌株及其代谢产物色氨酸代谢物(如吲哚乙酸、吲哚丙酸)的水平变化与芳烃受体(AhR)信号通路的激活密切相关,进而影响黏膜炎症的消退[11]。此外,一项纳入 1707 名患者的 Meta 分析显示,双歧杆菌四联活菌联合美沙拉嗪相较于单用美沙拉嗪,在提高总临床有效率($OR = 5.10$)、降低 Mayo 评分($MD = -1.94$)及改善炎症指标(如 $TNF-\alpha$ 、hsCRP)方面均具有显著统计学优势,且不良反应发生率更低($OR = 0.43$)。这些证据表明,肠道微生态是 UC 治疗中不可忽视的关键靶点,且微生态制剂与传统药物的联合应用能为 UC 患者带来明显增效价值。

3. 微生态制剂联合传统药物的临床疗效评价

3.1. 微生态制剂联合美沙拉嗪

多项高质量临床研究证实,特定益生菌组合联合美沙拉嗪在治疗轻中度溃疡性结肠炎方面优于单药或安慰剂。一项纳入 20 项随机对照试验(共 1153 例轻中度 UC 患者)的网络荟萃分析显示,特定乳酸杆菌和双歧杆菌组合(CLB)在意向性治疗分析中的临床缓解率显著高于安慰剂($OR = 3.85$; 95% CI: 1.40~10.60),特定乳酸杆菌、双歧杆菌和链球菌组合(CLBS)亦显著提高临床缓解率($OR = 2.20$; 95% CI: 1.47~3.28);两种组合均显著降低临床活动评分且在 12 周内表现出良好的耐受性[12]。针对亚洲人群的 Meta 分析进一步支持了这一结论,该分析纳入 19 项研究共 1707 名患者,结果显示双歧杆菌四联活菌联合美沙拉嗪组在改善 Mayo 评分($MD = -1.94$, $p < 0.00001$)、提高总临床有效率($OR = 5.10$, $p < 0.00001$)方面均显著优于对照组,同时能更有效地降低 IL-8、 $TNF-\alpha$ 、hsCRP 等炎症指标并升高 IL-4 和 SOD 水平,且不良反应发生率更低($OR = 0.43$)。然而,并非所有联合策略均有效,一项评估缓释磷脂酰胆碱(LT-02)联合美沙拉嗪治疗对美沙拉嗪反应不佳患者的 RCT 研究显示,联合治疗组与安慰剂组在第 12 周深度缓解率及第 48 周维持缓解率方面均无统计学显著差异[13]。此外,虽然联合疗法在轻中度 UC 中证据充分,但在中重度 UC 患者中,个体患者数据荟萃分析显示联合使用美沙拉嗪与临床缓解率无显著关联[14],提示联合治疗的适用人群需精准界定。机制层面分析,在一项动物实验中[15],利用海藻酸盐纳米包封益生菌联合 5-ASA 显著缓解疾病主要通过恢复微生物丰富度、降低促炎因子及修复肠道屏障这三个途径。

3.2. 微生态制剂联合维生素 D

维生素 D 作为免疫调节剂,可显著减轻 DSS 诱导的结肠炎严重程度[16] [17],其与微生态制剂或传统药物的联合应用在促进黏膜愈合方面展现出独特优势。有研究表明,维生素 D 类似物帕立卡唑(PAL)联合英夫利昔单抗(IFX)在高脂饮食喂养的 TNBS 诱导结肠炎小鼠模型中显示出优于单用 IFX 的疗效,能更有效减轻 $TNF-\alpha$ 介导的肠上皮屏障损伤并减少 Th1/Th17 细胞活化[18],这提示维生素 D 可能通过增

强生物制剂的抗炎效应发挥协同作用。进一步研究发现, 益生菌具有增强维生素 D 代谢的能力, 从而促进耐受性免疫表型并减少炎症[19]。尽管目前直接评估“益生菌 + 维生素 D”联合治疗 UC 的高质量临床 RCT 数据尚有限, 但基于维生素 D 缺乏与肠道菌群失调在 UC 发病中的核心地位[20], 以及两者在修复屏障和调节免疫方面的互补机制, 联合补充维生素 D 与微生态制剂被认为是具有前景的综合管理策略。

3.3. 微生态制剂联合中药

中药复方及其活性成分与微生态制剂的联合应用体现了“增效减毒”与多靶点调控的治疗理念。甘草素连颗粒(GQG)作为一种中药复方, 在 DSS 诱导的 UC 小鼠模型中被证实可显著改善疾病活动指数、减轻结肠缩短并抑制 IL-1 β 水平, 从机制层面看涉及到了重塑肠道菌群结构、调控炎症通路(NF- κ B/NLRP3 炎症小体通路) [21]。芍药汤(SYD)能通过抑制 MKP1/NF- κ B/NLRP3 通路并维持肠道屏障完整性起到治疗溃疡性结肠炎作用。此外, 中药活性成分如大黄素(PHY)可以通过上调 SIRT3 表达并抑制 cGAS-STING 信号通路, 显著减轻 UC 症状并增强肠道屏障功能, 其疗效在动物实验中与 5-ASA 相当甚至更优[22]。综上所述, 中药复方或其活性成分不仅能直接发挥抗炎修复作用, 还能通过调节“肠道菌群 - 代谢物”轴与微生态制剂产生协同效应, 为控制复发和优化长期管理提供了理论依据[23]。

3.4. 联合疗法对肠道外症状的改善作用

溃疡性结肠炎常伴随抑郁、焦虑等肠外表现, 联合疗法通过调节肠 - 脑轴展现出对身心症状的双重改善潜力。研究发现, 18 β -甘草次酸前药纳米胶束联合 LGG 益生菌的治疗策略, 在小鼠模型中不仅缓解了结肠炎症, 还显著改善了伴随的抑郁样行为, 其机制涉及抑制小胶质细胞活化和减少神经炎症[24]。益生元干预也被证明能纠正代谢紊乱并促进肠道稳态重建[25], 而代谢产物如短链脂肪酸和色氨酸代谢物在肠 - 脑通讯中扮演关键角色[26]。尽管联合治疗改善肠道外相关症状的临床研究尚不充分, 但整合微生态制剂与传统药物的综合治疗方案, 有望突破单纯肠道症状管理的局限, 从而实现患者整体健康水平的提升。

以上涉及关键临床证据汇总详见表 S1 (附录)。在进行结果分析(如 Zhou 等、Xie 等)时需注意: ① 各原始研究在菌株选择、剂量、疗程及 UC 严重程度分级上存在较大异质性; ② 多数荟萃分析纳入的研究样本量偏小, 部分未充分报告随机化隐藏和盲法实施细节; ③ Xie 等荟萃分析以亚洲人群为主, 其结果能否外推至其他种族人群尚需验证; ④ 网络荟萃分析(如 Zhou 等)的间接比较结论需谨慎解读, 建议以直接比较的 RCT 结果作为临床决策的主要依据。

4. 联合疗法“协同增效”的相关机制

4.1. 重塑肠道菌群稳态

联合治疗的首要协同机制在于对肠道菌群结构的深度重塑, 表现为微生物多样性的显著提升及有益菌属丰度的特异性恢复。在葡聚糖硫酸钠(DSS)诱导的结肠炎模型中, 海藻酸盐纳米包封益生菌与 5-氨基水杨酸(5-ASA)的协同治疗显示出比单一疗法更优的菌群调节能力, 不仅恢复了肠道菌群的丰富度和多样性, 还促使微生物谱型趋近于健康对照组[15] [27]。这种协同效应往往涉及特定菌属的选择性富集, 例如益生元干预可显著增加乳酸杆菌(*Lactobacillus*)、双歧杆菌(*Bifidobacterium*)及阿克曼氏菌(*Akkermansia*)等与黏膜愈合密切相关的有益菌丰度, 同时抑制肠杆菌科和大肠杆菌等致病菌的生长[28] [29]。甚至某些工程化益生菌可以靶向运输到特定部位实现空间上精准微生态重塑。这种由联合治疗驱动的菌群稳态恢复, 不仅是症状缓解的标志, 更是后续免疫调节与屏障修复的生物学基础。

4.2. 纠正黏膜免疫耐受异常

微生态制剂及其代谢产物可作为关键信号分子, 直接作用于宿主免疫系统以诱导免疫耐受。在传统

药物与微生态制剂联用背景下,这种免疫调节作用得到进一步增强。例如,合生元(长双歧杆菌、嗜酸乳杆菌和沙棘多糖)干预显著降低了 Th17 细胞相关因子 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 及转录因子 ROR γ t 的表达,同时上调了 Treg 细胞相关因子 IL-10、TGF- β 及 Foxp3 的水平,且效果优于单药治疗[29]。中药活性成分如黄芩苷、人参皂苷 Rk2 等也被证实能通过调节“屏障-微生物-免疫”轴或 TNFSF14/LT β R/NIK 通路,协同益生菌恢复 Th17/Treg 平衡[30][31]。这些证据表明,联合治疗通过整合微生物信号与药物免疫调节作用,多维度重建了受损的黏膜免疫耐受机制。

4.3. 肠道代谢产物介导抗炎通路激活

肠道微生物代谢产物是连接微生态制剂与传统药物协同作用的分子桥梁,其中短链脂肪酸(SCFAs)的作用尤为突出。联合治疗可显著提升肠道内乙酸、丙酸和丁酸等 SCFAs 的水平,这些代谢物不仅直接为肠上皮细胞供能,还作为信号分子激活多条抗炎通路。SCFAs 通过激活 GPR41/43 受体及抑制 HDAC,下调 NF- κ B 和 MAPK 信号通路,减少促炎因子释放[32][33]。除 SCFAs 外,其他代谢产物也在协同抗炎中发挥重要作用。例如,植物甾醇类物质可增强菌群来源的丁酸生成,进而通过 PPAR γ 途径缓解炎症[34]。这表明联合治疗通过“菌群-代谢物-宿主受体”轴,将微生态调节转化为具体的抗炎分子信号,实现了从生态干预到分子治疗的跨越。

4.4. 增强黏膜屏障功能

肠黏膜屏障功能的修复是联合治疗实现临床缓解与黏膜愈合的关键终点,其机制涉及紧密连接蛋白表达的上调、黏液层的增厚及上皮细胞完整性的恢复。微生态制剂与传统药物联用在多个层面协同强化这一屏障。乳酸菌 SLAM 组合、合生元(CP + FOS)以及后生元与 L-精氨酸联用均能有效逆转 DSS 诱导的紧密连接蛋白下调,且效果优于单一成分[35][36]。另有丁酸被证明能通过促进 M2 型巨噬细胞极化,间接增强杯状细胞 MUC2 和 SPDEF 的表达,从而恢复黏液层厚度[37]。此外,联合治疗还能通过抑制氧化应激和细胞凋亡来维护上皮完整性。例如,抗氧化乳酸杆菌与抗炎菌株联用可抑制 p38-MAPK/NF- κ B 通路,减轻氧化应激对屏障的损伤[38]。

5. 争议与局限性

尽管微生态制剂联合传统药物治疗 UC 的临床证据日益丰富,但该领域仍存在诸多争议与未解问题,需在临床转化中保持审慎。

5.1. 阴性研究结果不容忽视

联合治疗的临床获益并非普遍成立。一项评估缓释磷脂酰胆碱(LT-02)联合美沙拉嗪治疗对美沙拉嗪反应不佳患者的 III 期 RCT 研究显示,两种 LT-02 剂量方案在诱导期治疗中均未显示出优于安慰剂的疗效,导致试验因无效而提前终止[13]。该研究的诱导治疗中,LT-02 组与安慰剂组的改良 Mayo 评分变化差值仅为-0.28 (95% CI: -1.69~1.13, $p = 0.346$),维持治疗中 LT-02 组的临床复发风险比安慰剂组更高(HR = 1.37, 95% CI: 0.80~2.34, $p = 0.122$)。这一阴性结果提示,联合治疗的疗效可能受患者基线特征(如既往治疗失败史、疾病严重程度)的显著影响。

此外,个体患者数据荟萃分析显示,在中重度 UC 患者中联合使用美沙拉嗪与临床缓解率无显著关联[39],说明联合治疗的获益可能主要局限于轻中度患者群体。在益生菌领域,一项纳入 22 项研究的荟萃分析显示,益生菌总体上对诱导 IBD 缓解并无获益[39]。以上证据表明,并非所有益生菌菌株或联合方案均能产生协同效应,菌株特异性、制剂工艺及给药途径的差异可能导致临床结局迥异。

5.2. 现有研究的方法学局限

当前证据体系存在多重方法学局限：其一，多数 RCT 样本量偏小(常在 50~200 例之间)，统计学效能不足，难以检测中等效应量的差异[39]；其二，随访周期普遍较短(多数为 8~12 周诱导期，缺乏≥1 年的长期维持数据)，无法充分评估联合治疗对远期终点(如疾病复发、手术率、癌变风险)的影响；其三，不同研究在 UC 严重程度分级、既往用药史、合并用药等方面的纳入标准差异较大，降低了研究间的可比性；其四，部分研究未充分实施盲法或随机化隐藏，存在偏倚风险[39]；其五，荟萃分析中观察到的显著异质性($I^2 > 50\%$)提示原始研究间存在临床和方法学差异，其汇总估计值的可靠性需谨慎解读。

5.3. 从动物模型到临床的转化鸿沟

目前，大量的机制证据来源于 DSS 或 TNBS 诱导的急性结肠炎动物模型，这些模型与人类 UC 在病程(急性 vs 慢性)、免疫病理机制及菌群组成方面存在显著差异[40]。DSS 模型虽是最广泛使用的 UC 临床前研究工具，但它并非人类结肠炎的精确复制品，部分从该模型获得的结果不能直接应用于人类[41]。动物模型中观察到的协同效应——如纳米包封益生菌联合 5-ASA 的显著疗效——能否在人类 UC 的复杂病程中复现，尚需严谨的剂量递增研究和生物标志物驱动的临床试验加以验证。

5.4. 不同微生态制剂策略的优劣权衡

不同微生态制剂对比情况，详见表 1。

Table 1. Comparison of different microecologics
表 1. 不同微生态制剂对比

策略	优势	局限性
单一菌株益生菌	成分明确、机制清晰、质控可行	菌株特异性强，疗效可能仅局限于特定菌株； <i>E. coli</i> Nissle 1917 在部分试验中缓解率低于安慰剂
多菌株益生菌	可能产生菌间协同，覆盖更广功能谱	最佳组合未知，菌间拮抗风险，质控复杂
益生元(益生菌 + 益生元)	同时提供活菌与底物，可能增强定植与代谢	益生元可能被病原菌利用的理论风险
粪菌移植(FMT)	供体菌群功能谱最全面，为难治性 UC 提供挽救性选择	供体筛选标准化不足，长期安全性未知，操作侵入性，监管框架不完善

5.5. 菌株特异性与剂量标准化问题

益生菌的疗效具有高度的菌株特异性——同一菌种的不同菌株可能产生截然不同的免疫调节效应[39]。当前，多数研究仅报告“乳杆菌”或“双歧杆菌”等属级信息，缺乏精确的菌株鉴定与功能表征，导致研究结果难以复现和横向比较。此外，益生菌的活菌计数、制剂稳定性、储存条件及给药方案(剂量、频率、与食物的关系)在不同研究中差异显著，缺乏统一的质控标准和剂量-效应关系数据，严重制约了临床指南的制定。

5.6. 长期安全性与监管挑战

虽然短期研究显示微生态制剂联合传统药物的不良反应发生率低于或等同于单药治疗，但长期安全性数据仍然匮乏[42]。益生菌在免疫抑制患者中可能引起菌血症的风险、FMT 传播未知病原体的潜在威胁以及长期菌群干预对肠道生态系统的未知影响，均需通过大规模、长期随访的注册研究加以评估。当前各国对微生态制剂的监管分类不一(食品、保健品 vs 药品)，导致产品质量参差不齐，进一步增加了临

床应用的复杂性。

6. 总结

微生态制剂联合传统药物治疗 UC 的临床证据表明, 该策略在轻中度 UC 中具有明确增效价值(特定益生菌联合 5-ASA 可显著提高临床缓解率), 但疗效具有严格的适用边界——在中重度或难治性患者中增益有限, 部分高质量 RCT 甚至得出阴性结果。机制上, 联合治疗通过“菌群重塑→代谢产物(SCFAs、色氨酸代谢物)→免疫-屏障修复”三重协同路径发挥增效作用, 实现了从单纯抗炎到系统性稳态重塑的理念升级。

然而, 该领域仍面临显著挑战: 荟萃分析异质性高、动物模型与人类 UC 病理脱节、菌株标准化缺失及长期安全性数据匮乏, 限制了证据向临床指南的转化。现有研究的短随访周期和小样本量亦不足以评估联合治疗对远期终点的影响。

未来方向应从“经验联用”转向“精准微生态干预”——依托基线菌群特征构建应答预测模型, 开发功能明确的下一代益生菌与智能递送系统, 并通过长周期头对头试验验证其对疾病自然病程的修改作用。唯有在精准分层、标准化质控与动态监测三个维度同步突破, 方能实现 UC 全周期的个体化增效管理。

参考文献

- [1] 贾玲燕, 柳华, 徐琦德, 等. 肠道微生物群及产物在炎症性肠病中的调节和辅助治疗研究进展[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2025, 34(9): 1355-1360.
- [2] 黄秋玲, 何秋月, 杜艳. 肠道菌群及其代谢物与溃疡性结肠炎的研究进展[J]. 胃肠病学, 2024, 29(4): 248-253.
- [3] 苏海水, 方松林, 蔡加锭, 等. 布拉氏酵母菌胶囊联合美沙拉秦肠溶片治疗溃疡性结肠炎患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2024, 40(24): 3548-3552.
- [4] 孙莉莉, 薛青. 粪微生态移植联合柳氮磺吡啶对溃疡性结肠炎患者血清炎症因子及 T 细胞亚群的影响[J]. 临床输血与检验, 2021, 23(4): 497-501.
- [5] 陈迎春, 陈明, 李艺琳. 肠炎宁颗粒联合美沙拉嗪对溃疡性结肠炎患者肠道菌群、炎症因子和 UCEIS 的影响[J]. 中南医学科学杂志, 2024, 52(3): 460-462.
- [6] Huang, L., Zheng, J., Sun, G., Yang, H., Sun, X., Yao, X., et al. (2022) 5-Aminosalicic Acid Ameliorates Dextran Sulfate Sodium-Induced Colitis in Mice by Modulating Gut Microbiota and Bile Acid Metabolism. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 79, Article No. 460. <https://doi.org/10.1007/s00018-022-04471-3>
- [7] Sandborn, W.J., Vermeire, S., Peyrin-Biroulet, L., Dubinsky, M.C., Panes, J., Yarur, A., et al. (2023) Etrasimod as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis (ELEVATE): Two Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Studies. *The Lancet*, 401, 1159-1171. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(23\)00061-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(23)00061-2)
- [8] Feagan, B.G., Sands, B.E., Sandborn, W.J., Germinaro, M., Vetter, M., Shao, J., et al. (2023) Guselkumab Plus Golimumab Combination Therapy versus Guselkumab or Golimumab Monotherapy in Patients with Ulcerative Colitis (VEGA): A Randomised, Double-Blind, Controlled, Phase 2, Proof-of-Concept Trial. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 8, 307-320. [https://doi.org/10.1016/s2468-1253\(22\)00427-7](https://doi.org/10.1016/s2468-1253(22)00427-7)
- [9] Zheng, M., Zhai, Y., Yu, Y., Shen, J., Chu, S., Focaccia, E., et al. (2024) TNF Compromises Intestinal Bile-Acid Tolerance Dictating Colitis Progression and Limited Infliximab Response. *Cell Metabolism*, 36, 2086-2103.e9. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2024.06.008>
- [10] Collins, K., Kamath, S., Davis, R.H., Costello, S.P., Bryant, R.V., Day, A.S., et al. (2026) Review Article: The Impact of the Gut Microbiome on Ulcerative Colitis Pharmacotherapy. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 64, 729-747. <https://doi.org/10.1111/apt.70826>
- [11] Gu, Z., Pei, W., Shen, Y., Wang, L., Zhu, J., Zhang, Y., et al. (2021) *Akkermansia muciniphila* and Its Outer Protein Amuc_1100 Regulates Tryptophan Metabolism in Colitis. *Food & Function*, 12, 10184-10195. <https://doi.org/10.1039/d1fo02172a>
- [12] Zhou, S., Wang, M., Li, W., Zhang, Y., Zhao, T., Song, Q., et al. (2024) Comparative Efficacy and Tolerability of Probiotic, Prebiotic, and Synbiotic Formulations for Adult Patients with Mild-Moderate Ulcerative Colitis in an Adjunctive Therapy: A Network Meta-Analysis. *Clinical Nutrition*, 43, 20-30. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2023.11.010>

- [13] Dignass, A., Stremmel, W., Horyński, M., Poyda, O., Armerding, P., Fellermann, K., *et al.* (2024) Modified-Release Phosphatidylcholine (LT-02) for Ulcerative Colitis: Two Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trials. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **22**, 810-820.e7. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2023.09.031>
- [14] Ahuja, D., Zou, G., Solitano, V., Syal, G., Lee, H.H., Ma, C., *et al.* (2025) No Impact of Concomitant Medications on Efficacy and Safety of Biologics and Small Molecules for Ulcerative Colitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **23**, 1786-1797. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2024.08.040>
- [15] Peng, P., Feng, T., Yang, X., Nie, C., Yu, L., Ding, R., *et al.* (2023) Gastrointestinal Microenvironment Responsive Nanoencapsulation of Probiotics and Drugs for Synergistic Therapy of Intestinal Diseases. *ACS Nano*, **17**, 14718-14730. <https://doi.org/10.1021/acsnano.3c02646>
- [16] Gao, H., Hu, Z., Zhang, L., Zhao, K., Asai, Y., Li, Y., *et al.* (2026) Vitamin D3 Facilitates Mucosal Healing and Modulates Macrophage Polarization in DSS-Induced Colitis, Accompanied by Restoration of Epithelial Hippo-Yap Signaling. *European Journal of Pharmacology*, **1030**, Article ID: 179134. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2026.179134>
- [17] Zhao, K., Li, J., Asai, Y., Zhang, L., Hu, Z. and Gao, H. (2026) Vitamin D3 Mediates Amelioration of Ulcerative Colitis via the TRPV1-MAPK Signaling Pathway. *Frontiers in Immunology*, **17**, Article 1727932. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2026.1727932>
- [18] Yu, W., Huang, P., Jin, Y., Wu, F., Zhang, C., Jing, L., *et al.* (2025) Vitamin D Enhances the Therapeutic Effect of TNF- α Antibodies through Lipid Metabolism in Overweight IBD Patients. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **82**, Article No. 176. <https://doi.org/10.1007/s00018-025-05626-8>
- [19] Vallejos, O.P., Bueno, S.M. and Kalergis, A.M. (2025) Probiotics in Inflammatory Bowel Disease: Microbial Modulation and Therapeutic Prospects. *Trends in Molecular Medicine*, **31**, 731-742. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2024.12.005>
- [20] Wang, K., Zhu, X., Ju, X., Zhou, M. and Shen, G. (2026) From Nutritional Intervention to Immune Modulation: A Multi-Database Bibliometric and Topic Modeling Study of Vitamin D in Inflammatory Bowel Disease. *Frontiers in Immunology*, **17**, Article 1845767. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2026.1845767>
- [21] Liao, G., Zhu, M., Zhang, Y., Zhai, S., Chen, C., Yan, Z., *et al.* (2026) Mechanism and Active Ingredients of Gancao Qinlian Granules in Ameliorating Ulcerative Colitis: Integrated *in Vivo*, *in Vitro*, Network Pharmacology and Untargeted Metabolomics Investigation. *Journal of Ethnopharmacology*, **373**, Article ID: 122263. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2026.122263>
- [22] Yin, Y., Zhao, D., Sun, N., Zhang, Y. and Gao, S. (2026) Physcion Alleviates Ulcerative Colitis by Upregulating SIRT3 to Suppress PANoptosis via Inhibition of the cGAS-STING Pathway. *Journal of Ethnopharmacology*, **369**, Article ID: 121893. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2026.121893>
- [23] Fan, Q., Wang, X., Zhang, H., Chang, Z., Wang, N., Fan, S., *et al.* (2026) Multi-Dimensional Mechanisms and Druggability Optimization Strategies of Active Ingredients from Traditional Chinese Medicine in the Treatment of Ulcerative Colitis. *Pharmaceuticals*, **19**, Article 977. <https://doi.org/10.3390/ph19070977>
- [24] Zhang, X., Liu, S., Xin, R., Hu, W., Zhang, Q., Lu, Q., *et al.* (2025) Reactive Oxygen Species-Responsive Prodrug Nanomicelle-Functionalized *Lactobacillus rhamnosus* Probiotics for Amplified Therapy of Ulcerative Colitis. *Materials Horizons*, **12**, 5749-5761. <https://doi.org/10.1039/d5mh00114e>
- [25] Guo, M., Li, B., Li, H., Chen, Y., Yuan, Q., Shui, M., *et al.* (2025) Colon-Targeted Natural Polysaccharide-Berberine Armored Hydrogel for the Treatment of Colitis. *Advanced Healthcare Materials*, **14**, Article ID: 2404908. <https://doi.org/10.1002/adhm.202404908>
- [26] Cheng, H., Zhang, D., Wu, J., Liu, J., Tan, Y., Feng, W., *et al.* (2023) *Atractylodes macrocephala* Koidz. Volatile Oil Relieves Acute Ulcerative Colitis via Regulating Gut Microbiota and Gut Microbiota Metabolism. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article 1127785. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1127785>
- [27] Wang, W., Tu, F., Yang, Z., Gu, M., Wang, Y., Gao, Z., *et al.* (2025) Pectin/Arabinoxylan Dietary Polysaccharide Microcapsule Encapsulated with Clostridium Butyricum for Targeted Delivery in Colitis Treatment. *Carbohydrate Polymers*, **367**, Article ID: 123971. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2025.123971>
- [28] Zhao, L., Weng, W., Ni, M., Shen, H., Zhang, S., Chen, Y., *et al.* (2024) Rubidium Salt Can Effectively Relieve the Symptoms of DSS-Induced Ulcerative Colitis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **181**, Article ID: 117574. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.117574>
- [29] Yuan, M., Chang, L., Gao, P., Li, J., Lu, X., Hua, M., *et al.* (2024) Synbiotics Containing Sea Buckthorn Polysaccharides Ameliorate DSS-Induced Colitis in Mice via Regulating Th17/Treg Homeostasis through Intestinal Microbiota and Their Production of BA Metabolites and SCFAs. *International Journal of Biological Macromolecules*, **276**, Article ID: 133794. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.133794>
- [30] Tan, L., Li, Z., Wu, J., Liu, H., Yang, T., Wang, J., *et al.* (2025) Ginsenoside Rk2 Provides Multidimensional Relief for Ulcerative Colitis by Improving Intestinal Barrier Function, Reshaping Gut Microbiota, and Regulating Th17/Treg Balance. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **73**, 25340-25357. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.5c04210>

-
- [31] Zhang, Y., He, C., Zhao, Y., Jiang, M., Yao, J., Cheng, G., *et al.* (2025) Yuzhi Zhixue Granules Regulate the JAK/STAT Pathway to Affect T-Cell Differentiation in the Colon of Ulcerative Colitis. *Phytomedicine*, **147**, Article ID: 157198. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2025.157198>
- [32] Li, P., Chen, G., Zhang, J., Pei, C., Chen, Y., Gong, J., *et al.* (2022) Live *Lactobacillus acidophilus* Alleviates Ulcerative Colitis via the SCFAs/Mitophagy/NLRP3 Inflammasome Axis. *Food & Function*, **13**, 2985-2997. <https://doi.org/10.1039/d1fo03360c>
- [33] Zhao, J., Hu, J. and Ma, X. (2021) Sodium Caprylate Improves Intestinal Mucosal Barrier Function and Antioxidant Capacity by Altering Gut Microbial Metabolism. *Food & Function*, **12**, 9750-9762. <https://doi.org/10.1039/d1fo01975a>
- [34] Wen, S., He, L., Zhong, Z., Zhao, R., Weng, S., Mi, H., *et al.* (2021) Stigmasterol Restores the Balance of Treg/Th17 Cells by Activating the Butyrate-PPAR γ Axis in Colitis. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article 741934. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.741934>
- [35] Lim, S.H., Mun, D., Ryu, S., Kang, M., Kang, A., Lee, D.J., *et al.* (2025) Functional Evaluation of Synbiotic Combination of *Cluyveromyces marxianus* and *Lentilactobacillus kefir* Derived from Milk Kefir Using Multi-Omics Approaches. *Current Research in Food Science*, **11**, Article ID: 101188. <https://doi.org/10.1016/j.crfs.2025.101188>
- [36] Jin, Y., Niu, Z., Feng, M., Che, H. and Liang, Z. (2025) Inactivated Cells and Metabolites of *Saccharomyces boulardii* Alleviate Inflammation Damage in Caco-2 Monolayer Cells and Mice with Ulcerative Colitis. *Antioxidants*, **14**, Article 737. <https://doi.org/10.3390/antiox14060737>
- [37] Liang, L., Liu, L., Zhou, W., Yang, C., Mai, G., Li, H., *et al.* (2022) Gut Microbiota-Derived Butyrate Regulates Gut Mucus Barrier Repair by Activating the Macrophage/WNT/ERK Signaling Pathway. *Clinical Science*, **136**, 291-307. <https://doi.org/10.1042/cs20210778>
- [38] Li, W., Zhang, Y., Chen, M., Guo, X. and Ding, Z. (2024) The Antioxidant Strain *Lactiplantibacillus plantarum* AS21 and *Clostridium butyricum* Ameliorate DSS-Induced Colitis in Mice by Remodeling the Assembly of Intestinal Microbiota and Improving Gut Functions. *Food & Function*, **15**, 2022-2037. <https://doi.org/10.1039/d3fo05337g>
- [39] Rubin, D.T., Ananthakrishnan, A.N., Siegel, C.A., Barnes, E.L. and Long, M.D. (2025) ACG Clinical Guideline Update: Ulcerative Colitis in Adults. *American Journal of Gastroenterology*, **120**, 1187-1224. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000003463>
- [40] Kumar, S. and Sarkar, B. (2026) From Rodents to Chips: Preclinical Models of Inflammatory Bowel Disease with Emphasis on Host-Microbiome Interactions. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, **330**, G397-G413. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00345.2025>
- [41] Yang, C. and Merlin, D. (2024) Unveiling Colitis: A Journey through the Dextran Sodium Sulfate-Induced Model. *Inflammatory Bowel Diseases*, **30**, 844-853. <https://doi.org/10.1093/ibd/izad312>
- [42] Zhang, B., Magnaye, K.M., Stryker, E., Moltzau-Anderson, J., Porsche, C.E., Hertz, S., *et al.* (2024) Sustained Mucosal Colonization and Fecal Metabolic Dysfunction by *Bacteroides* Associates with Fecal Microbial Transplant Failure in Ulcerative Colitis Patients. *Scientific Reports*, **14**, Article No. 18558. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-62463-8>

附 录

Table S1. Summary of comparative clinical trial evidence

表 S1. 临床试验证据对比总结表

研究/荟萃分析	研究设计	患者人群	干预措施(菌株/药物/剂量/疗程)	对照组	主要终点	次要/其他终点	关键结果
Zhou 等网络荟萃分析	网络荟萃分析 (20 项 RCT)	轻中度 UC 成人患者 (n = 1153)	CLB (特定乳杆菌 + 双歧杆菌组合) 或 CLBS (特定乳杆菌 + 双歧杆菌 + 链球菌组合), 疗程 12 周	安慰剂	临床缓解率 (ITT 分析)	临床活动评分、耐受性	CLB: OR 3.85 (95% CI: 1.40~10.60); CLBS: OR 2.20 (95% CI: 1.47~3.28)
Xie 等荟萃分析	系统评价与荟萃分析 (19 项研究)	亚洲 UC 患者 (n = 1707)	双歧杆菌四联活菌 + 美沙拉嗪	美沙拉嗪单药	总临床有效率	Mayo 评分、TNF- α 、hsCRP、IL-8、IL-4、SOD、不良反应	总临床有效率 OR 5.10 ($p < 0.00001$); Mayo 评分 MD -1.94 ($p < 0.00001$); 不良反应 OR 0.43
Dignass 等 LT-02 试验	RCT, 双盲, 安慰剂对照	对美沙拉嗪反应不佳的 UC 患者	缓释磷脂酰胆碱(LT-02) + 美沙拉嗪, 12 周诱导 + 48 周维持	安慰剂 + 美沙拉嗪	第 12 周深度缓解率; 第 48 周维持缓解率	内镜缓解、临床症状	联合治疗组与安慰剂组无统计学显著差异
Sandborn 等 ELEVATE 研究	两项 III 期 RCT	中重度活动性 UC	Etrasimod (S1P 受体调节剂), 12 周诱导	安慰剂	临床缓解率	内镜改善、症状缓解	第 12 周缓解率 27% vs 7% ($p < 0.0001$)
Feagan 等 VEGA 试验	RCT, II 期概念验证	中重度活动性 UC	乌司奴单抗 + 戈利木单抗联合	戈利木单抗单药	第 12 周临床应答率	临床缓解、内镜改善	联合组 83% vs 单药组 61% (名义 $p = 0.0032$)
Peng 等动物实验	动物实验 (DSS 诱导结肠炎模型)		海藻酸盐纳米包封益生菌 + 5-ASA	单药或空白	疾病活动指数、结肠长度	微生物丰富度、促炎因子、肠道屏障	联合治疗显著优于单药
苏海水等	临床研究	UC 患者	布拉氏酵母菌胶囊 + 美沙拉嗪肠溶片	美沙拉嗪单药	—	炎症指标、临床疗效	联合治疗优于单药
孙莉莉等	临床研究	UC 患者	粪微生态移植 + 柳氮磺吡啶	柳氮磺吡啶单药	血清炎症因子	T 细胞亚群	联合治疗优于单药
陈迎春等	临床研究	UC 患者	肠炎宁颗粒 + 美沙拉嗪	美沙拉嗪单药	肠道菌群、炎症因子	UCEIS 评分	联合治疗优于单药