

溃结通干预轻中度活动期溃疡性结肠炎的临床疗效

顾思臻¹, 薛艳², 张玉丽³, 高阳¹, 窦丹波^{1*}, 蔡淦¹

(1. 上海中医药大学附属曙光医院, 上海 201203; 2. 上海同济大学附属养志康复医院, 上海 201600;
3. 上海市第一人民医院嘉定分院, 上海 201803)

[摘要] 目的: 溃结通(KJT)干预溃疡性结肠炎(UC)的临床疗效再评价。方法: 采用随机、对照的方法, 总共纳入60例轻、中度活动期UC受试者, KJT组30例, 柳氮磺胺吡啶(SASP)组30例。KJT组给予KJT颗粒(每日1剂, 早晚分服), SASP组给予SASP(4g/天, 分4次口服), 评价临床疗效。结果: 根据改良Mayo评分, KJT组的临床缓解率为46.7%(14/30), SASP组为40%(12/30), 两组之间差异不具有统计学意义; KJT组临床有效率为83.3%(25/30), 优于SASP组的60%(18/30)($P < 0.05$); KJT组黏膜愈合率为36.7%(11/30), SASP组为30%(9/30), 两组之间差异不具有统计学意义。在UC症状改善方面, KJT组大肠湿热证候积分改善优于SASP组($P < 0.05$), 而两组炎症性肠病生活质量评分(IBDQ)之间的差异不具有统计学意义。在理化指标方面, 干预后KJT组血清红细胞沉降率(ESR)水平低于SASP组($P < 0.05$), 白细胞介素-10(IL-10)水平则高于SASP组($P < 0.05$), 而干预后两组C反应蛋白(CRP), 肿瘤坏死因子- α (TNF- α), CD4⁺T细胞及调节性T(Treg)细胞水平之间的差异不具有统计学意义。干预中两组受试者均未发现明显不良反应, 安全性较好。结论: KJT干预轻中度活动期UC缓解不劣于SASP。

[关键词] 溃结通; 柳氮磺胺吡啶; 溃疡性结肠炎(UC); 临床疗效

[中图分类号] R22; R242; R2-031; R574.62 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)17-0106-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20211794

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20210706.0911.001.html>

[网络出版日期] 2021-07-06 10:54

Clinical Efficacy of Kuijietong Against Mild to Moderate Active Ulcerative Colitis

GU Si-zhen¹, XUE Yan², ZHANG Yu-li³, GAO Yang¹, DOU Dan-bo^{1*}, CAI Gan¹

(1. Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China; 2. Yangzhi Rehabilitation Hospital Affiliated to Shanghai Tongji University, Shanghai 201600, China; 3. Jiading Branch of Shanghai First People's Hospital, Shanghai 201803, China)

[Abstract] **Objective:** To re-evaluate the intervention effect of Kuijietong (KJT) on ulcerative colitis (UC). **Method:** Sixty patients with mild-to-moderate UC in the active stage were enrolled and randomized into a KJT group ($n=30$) and a sulfasalazine (SASP) group ($n=30$). Patients in the KJT group were treated with KJT granules, one bag divided in two daily doses, once in the morning and once in the evening, while those in the SASP group received SASP, 1 g per time, four times per day. Then the clinical efficacy was evaluated. **Result:** According to the modified Mayo score, the clinical remission rates of the KJT group and SASP group were determined to be 46.7% (14/30) and 40% (12/30), exhibiting no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). The clinical effective rate of the KJT group was 83.3% (25/30), which was better than 60% (18/30)

[收稿日期] 20210418(006)

[基金项目] 上海市卫生健康委员会卫生行业临床研究专项(20184Y0047); 国家自然科学基金项目(81804037); 上海市科技创新行动计划医学创新研究专项(20Y21901900); 上海市卫生健康委员会2018年“医苑新星”青年医学人才培养项目[沪卫计人事(2019)72号]; 上海中医药大学“杏林学者”[上中医人字(2020)23号]; 上海中医药大学附属曙光医院四明临床专项(SGKJLC-202029)

[第一作者] 顾思臻, 在读博士, 从事中西医结合防治炎症性肠病的临床及基础研究, E-mail: gusizhen@126.com

[通信作者] * 窦丹波, 博士, 主任医师, 从事中西医结合诊治消化系统疾病工作, Tel: 021-20256332, E-mail: doudanbo@126.com

of the SASP group ($P<0.05$). The mucosal healing rate in the KJT group was 36.7% (11/30), not significantly different from 30% (9/30) in the SASP group. In the alleviation of UC symptoms, the score of large intestine dampness heat syndrome in the KJT group was remarkably better than that in the SASP group ($P<0.05$), but there was no significant difference in inflammatory bowel disease questionnaire (IBDQ) score between the two groups. In terms of physical and chemical indexes, serum erythrocyte sedimentation rate (ESR) in the KJT group after intervention was lower than that in the SASP group ($P<0.05$), whereas the interleukin-10 (IL-10) level was higher ($P<0.05$). The comparison between the two groups revealed no significant difference in C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor- α (TNF- α), CD4⁺ T cells and regulatory T (Treg) cells after intervention. During the intervention, no obvious adverse reactions were found in the two groups, indicating good safety. **Conclusion:** KJT is not inferior to SASP in relieving mild-to-moderate UC in the active stage.

[**Keywords**] Kuijietong; sulfasalazine(SASP); ulcerative colitis(UC); clinical efficacy

溃疡性结肠炎(UC)是一种难治性肠道疾病,炎症性肠病(IBD)的整体发病率逐年增高,预测至2025年全球发病率约在1/1万,而我国的IBD总病例数达到150万人^[1]。UC目前的基本干预目标为临床症状的缓解和内镜下的黏膜愈合^[2],西药主要采用氨基水杨酸类制剂、激素、免疫抑制剂、生物制剂的“升阶梯”方案干预,然临床缓解及黏膜愈合尚不尽如人意,除5-氨基水杨酸外,容易增加结核等机会性感染及诱发淋巴瘤等风险,而以英夫利昔单抗为代表的生物制剂又存在继发性失效的情况^[3],严重增加了患者的经济负担,部分难治性患者仍需行手术干预,同时根据国内一项全国关于溃疡性结肠炎相关结直肠癌的回顾性调查发现我国UC患者总体癌变率为0.81%^[4]。因此如何进一步提高UC的临床疗效,达到无激素缓解,减少疾病复发,降低手术和住院率,防治癌变,提高患者生活质量,是全球IBD研究者共同努力的目标。

UC中医辨证属“肠澼”“滞下”“休息痢”范畴,近年来大量临床报道显示各种中医药或中西医结合干预各类型UC,在改善临床症状、提高疗效,均取得了明显的疗效^[5-8]。溃结通(KJT)为全国名中医蔡淦先生干预UC的基本经验方,该方由马鞭草、地锦草、槟榔、当归、枳实组成,针对UC核心病机湿热瘀阻肠道,脂膜血络受伤^[9],即《黄帝内经·灵枢·百病始生》所谓“阴络伤则血内溢,血内溢则后血”。蔡老主张采用“清化通利”之法。课题组在前期完成了该方加减干预轻、中度活动期UC的随机对照临床研究^[10-11],两者结果均显示其在中医症状积分,肠镜下黏膜评分、病理分级及粪便钙卫蛋白(CPT)等方面,相比干预前差异均有统计学意义,说明KJT汤剂在缓解患者临床症状及促进黏膜愈合方面具有良好的疗效。为体现中医药的诊断简单,治疗、

用药方便,治疗有效,治疗费用廉价,本研究采用KJT颗粒剂与柳氮磺胺吡啶(SASP)进行对比,并以改良Mayo评分客观评估,以期通过经验方简化制剂观察对UC的疗效再评价。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究采用随机分组的方法,应用PASS(11 for windows)样本量计算软件计算样本量,选择“Power Analysis of Non-Inferiority Tests of Two Independent Proportions”,根据前期研究KJT黏膜愈合率(根据改良Mayo评分)=46%,SASP组黏膜愈合率=29%,取 $\alpha=0.05$ (单侧), $\beta=0.1$,界值=0.07,试验组与对照样本量之比1:1,预计失访比=10%,检验方法:Z-TEST,经计算得出每组样本量为30例。利用SPSS产生60个随机数字表,KJT组与SASP组1:1,将数字分装到60个不透明的信封内,根据受试者入组顺序打开相应信封进行分组给予干预。KJT组给予KJT颗粒干预,SASP组给予SASP干预,收集2019年1月至2020年8月于上海中医药大学附属曙光医院消化内镜中心及传统医学科就诊的轻中度活动期UC患者,共60例,SASP组30例,KJT组30例,两组患者年龄、性别、体质指数(BMI)等基线资料差异无统计学意义,具有可比性。根据蒙特利尔分型,KJT组E1型有16例,E2型有10例,E3型有4例,SASP组E1型有17例,E2型有8例,E3型有5例,2组比较差异无统计学意义($P=0.252$)。见表1。

本项目通过中国注册临床试验伦理委员会审查(ChiECRCT20190209)。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 依据中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组制定的《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018年·北京)》^[12]进行诊断,且

表1 两组受试者基线资料 ($\bar{x}\pm s, n=30$)

Table 1 Baseline data of two groups ($\bar{x}\pm s, n=30$)

组别	年龄/岁	性别/例		蒙特利尔分型/例		
		男	女	E1	E2	E3
KJT	35.9±9.2	16	14	16	10	4
SASP	41.3±15.4	14	16	17	8	5

3分≤改良 Mayo 评分≤10分属于轻、中度活动期 UC。

1.2.2 中医诊断标准 根据2017年中华中医药学会脾胃病分会制定的《溃疡性结肠炎中医诊疗专家共识意见》^[13]和2002年《中药新药临床研究指导原则》^[9]辨证为大肠湿热证。主证为①腹泻,便下黏液脓血;②腹痛;③里急后重。次证为①肛门灼热;②腹胀;③小便短赤;④口干;⑤口苦。舌脉为舌质红,苔黄腻。具备主证2项,次证2项,参考舌脉,即可诊断。

1.3 纳入及排除标准

1.3.1 纳入标准 ①西医诊断属于轻、中活动期 UC;②中医诊断符合大肠湿热证;③入组患者年龄18~65岁,无论性别;④患者签署知情同意。

1.3.2 排除标准 ①Mayo 评分>10分的重症 UC,缓解期 UC,其他证型 UC 患者;②合并如肠梗阻、肠穿孔、中毒性巨结肠等严重并发症的患者;③妊娠期及哺乳期女性患者;年龄<18岁或>65岁;④合并心、肝、肾等重大疾病患者。

1.4 治疗方法 KJT组给予KJT颗粒(马鞭草30g,地锦草30g,枳壳15g,当归15g,槟榔15g),每日1剂,早晚分服(江阴天江药业有限公司提供,批号21026254)。SASP组给予SASP(上海信谊天平药业有限公司,0.25g/片×60片,国药准字55320170H);4g/天,分4次口服。2组干预疗程均为8周。

1.5 观察指标 观察2组受试者干预前后改良 Mayo 总评分,改良 Mayo 内镜评分(MES),大肠湿热证证候积分,炎症性肠病问卷(IBDQ)评分,C反应蛋白(CRP,试剂盒购自深圳市国赛生物技术有限公司,批号0551211203);红细胞沉降率(ESR);白细胞介素-6(IL-6),肿瘤坏死因子- α (TNF- α),IL-10(IL-6, TNF- α , IL-10使用12项细胞因子检测试剂盒,购自北京热景生物技术股份有限公司,批号210303);CD4⁺T细胞,调节性T(Treg)细胞水平(美国贝克曼公司,批号200073)和血、尿、粪常规、肝功能、肾功能及心电图。

1.6 疗效指标 主要疗效指标:①临床缓解(改良 Mayo)率;②临床有效(改良 Mayo)率;③黏膜愈合率(MES 内镜)。次要疗效指标:①大肠湿热证证候积分;②IBDQ 评分;③相关理化指标(CRP, ESR, IL-6, TNF- α , IL-10, CD4⁺T 细胞, Treg 细胞水平)。

1.7 疗效评价标准

1.7.1 主要疗效指标^[8] ①临床缓解率:改良总 Mayo 评分≤2分且无单个分项评分>1分;②临床有效率:改良 Mayo 评分下降3分,与基线相比至少下降30%,直肠出血评分或绝对直肠出血评分至少减少1分;③黏膜愈合率:改良 Mayo 内镜评分的绝对分为0分或1分。

1.7.2 次要疗效指标 ①大肠湿热证证候积分疗效标准参照2002年《中药新药临床指导原则》^[14]中关于“中药新药干预慢性非特异性溃疡性结肠炎的临床研究指导原则”制订,所有症状分为无、轻、中、重4个登记,主证分别记为0,2,4,6分,次证分别记为0,1,2,3分。大肠湿热证证候积分按尼莫地平法判定^[9]。②IBDQ 评分:作为 IBD 公认的患者生活质量评分量表,含有32个项目,分值32~224分,分数越低,生活质量越高。③相关理化指标:受试者干预前后 CRP, ESR 等指标的变化,了解 UC 活动程度。

1.7.3 安全性指标 通过观察血、尿、粪便常规、丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶、肌酐、尿素氮、心电图情况,判断患者是否出现不良反应或副作用。

1.8 统计学处理 采用 PASS 11.0 和 SPSS Statistics 22.0 进行数据统计分析。计数资料使用频数(率)表示,采用 χ^2 检验。计量资料使用 $\bar{x}\pm s$ 表示,若符合正态分布并且方差齐,采用 t 检验;不满足上述标准则采用秩和检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 主要疗效指标 干预前,两组受试者改良 Mayo 总评分及 MES 内镜评分的差异均不具有统计学意义,与本组干预前比较,予以干预治疗后两项评分则均显著降低($P<0.01$)。与干预后 SASP 组比较, KJT 组的改良 Mayo 总评分明显低于 SASP 组($P<0.05$), MES 内镜评分差异无统计学意义,见表2。

根据每位受试者的改良 Mayo 总评分和 MES 内镜评分,结果显示, KJT 组临床缓解率为 46.7%(14/30), SASP 组临床缓解率为 40%(12/30), 两组差异不具有统计学意义。 KJT 组临床有效率为 83.3%

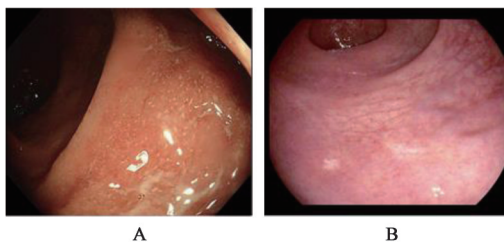
(25/30), SASP组临床有效率为60%(18/30), 两组差异不具有统计学意义。KJT组黏膜愈合率为36.7%(11/30), SASP黏膜愈合率为30%(9/30), 两组差异不具有统计学意义。KJT治疗后的典型肠镜变化见图1, 2。病理层面, KJT治疗后病理HE染色显示杯状细胞增多、隐窝结构整齐、炎症细胞浸润减少, 见图3。

表2 两组受试者主要疗效指标评分比较 ($\bar{x}\pm s, n=30$)

Table 2 Comparison of main efficacy index scores of two groups ($\bar{x}\pm s, n=30$) 分

组别	改良 Mayo 总评分		MES 内镜评分	
	干预前	干预后	干预前	干预后
KJT	7.47±0.96	2.56±2.19 ^{1,2)}	1.71±0.46	1.03±0.72 ¹⁾
SASP	7.17±1.09	3.92±2.45 ¹⁾	1.54±0.51	1.33±0.70 ¹⁾

注: 与本组干预前比较¹⁾ $P<0.01$; 与干预后 SASP 组比较²⁾ $P<0.05$ (表4同)。



A. 干预前; B. 干预后(图2, 3同)

图1 KJT 治疗后内镜下疤痕修复

Fig. 1 Endoscopy showed that scar was repaired after KJT therapy

2.2 次要疗效指标

2.2.1 中医证候积分和 IBDQ 评分比较 干预前, 两组受试者大肠湿热证证候积分和 IBDQ 评分的差异均不具有统计学意义。与本组治疗前比较, 予以干预治疗后两组受试者中医证候积分和 IBDQ 评分均较干预前显著下降($P<0.01$)。与干预后 SASP 组比较, KJT 组证候积分显著低于 SASP 组($P<0.01$), 但两组 IBDQ 评分的差异不具有统计学意义,

表4 两组受试者 CRP, ESR, TNF- α 水平比较 ($\bar{x}\pm s, n=30$)

Table 4 Comparison of CRP, ESR, TNF- α levels between two groups ($\bar{x}\pm s, n=30$)

组别	CRP/mg·L ⁻¹		ESR/mm·h ⁻¹		TNF- α /ng·L ⁻¹	
	干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后
KJT	3.80±4.80	2.14±2.80 ¹⁾	15.50±11.97	6.21±5.46 ^{1,2)}	11.45±7.01	7.87±6.63 ¹⁾
SASP	3.62±4.49	2.03±3.00 ¹⁾	15.83±12.43	9.88±7.61 ¹⁾	10.75±7.49	8.28±7.42 ¹⁾

干预前, 两组受试者血清 IL-10, CD4⁺T 细胞, Treg 细胞水平之间的差异无统计学意义。与本组治疗前比较, 干预治疗后 KJT 组血清中 IL-10 水平

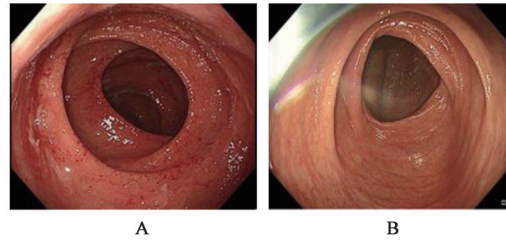


图2 KJT 治疗后黏膜愈合, 血管纹理清晰

Fig. 2 Endoscopy showed that mucosa healed and vascular texture was clear after KJT therapy

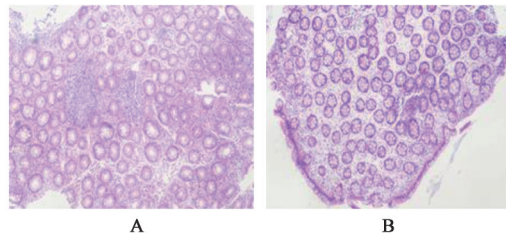


图3 KJT 治疗后病理变化(HE, ×40)

Fig. 3 Pathological change after KJT therapy (HE, ×40)

见表3。

表3 两组受试者次要疗效指标评分比较 ($\bar{x}\pm s, n=30$)

Table 3 Comparison of secondary efficacy index scores between two groups ($\bar{x}\pm s, n=30$) 分

组别	中医证候疗效评分		IBDQ 评分	
	干预前	干预后	干预前	干预后
KJT	6.29±2.78	2.44±2.02 ^{1,2)}	101.97±28.44	145.52±40.31 ¹⁾
SASP	6.25±2.67	4.67±1.99 ¹⁾	101.46±29.11	132.07±40.76 ¹⁾

注: 与本组干预前比较¹⁾ $P<0.01$; 与干预后 SASP 组比较²⁾ $P<0.01$ 。

2.2.2 相关炎症指标比较 干预前, 两组受试者血清 CRP, ESR, TNF- α 水平之间差异不具有统计学意义。与本组治疗前比较, 干预治疗后两组受试者的血清 CRP, ESR, TNF- α 水平均显著低于干预前($P<0.01$)。与干预后 SASP 组比较, KJT 组的 ESR 水平明显降低($P<0.05$), 而 KJT 组的 CRP, TNF- α 水平与 SASP 组差异均不具有统计学意义, 见表4。

较干预前明显升高($P<0.05$)。与干预后 SASP 组比较, KJT 组血清中 IL-10 水平明显高于 SASP 组($P<0.05$), 但两组血清中 CD4⁺T 细胞水平和 Treg 细胞

与治疗前差异无统计学意义,且两组间的差异也均不具有统计学意义。见表5。

表5 两组受试者IL-10, CD4⁺T, Treg水平比较 ($\bar{x}\pm s, n=30$)

Table 5 Comparison of IL-10, CD4⁺T, Treg levels between two groups ($\bar{x}\pm s, n=30$)

组别	IL-10/ng·L ⁻¹		CD4 ⁺ T/%		Treg/%	
	干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后
KJT	4.23±2.81	5.75±2.75 ^{1,2)}	38.20±12.28	38.61±24.73	3.02±1.00	3.31±1.58
SASP	4.32±3.30	4.06±3.45	40.57±11.60	36.50±23.37	3.32±1.84	4.35±3.53

注:与本组干预前比较¹⁾P<0.05;与干预后SASP组比较²⁾P<0.05。

2.3 安全性评价 干预过程中,对血、尿、粪常规、肝肾功能等指标进行观察,SASP组有出现轻度白细胞减少2例。2组患者均未出现明显不良反应或并发症。

3 讨论

溃疡性结肠炎中医辨属“肠癖”“滞下”“休息痢”范畴,症见腹痛、里急后重、下利赤白,病位在大肠。六腑以通为用,《黄帝内经·素问·灵兰秘典论》曰:“大肠者,传道之官,变化出焉。”然UC发病如壅塞之沟渠,有“无积不成痢”之说,刘完素《素问玄机原病式》云:“诸泻痢皆属于湿,湿热甚于肠胃之内,而肠胃怫郁,以致气液不得宣通而成。”即湿热、积滞蕴结于肠腑,气血不畅,逆于肉理,脂膜损伤,络破血溢,腐化蒸熏而为赤白,故历代医家治法上主张通因通用,如“必先导涤肠胃,次正根本”“不论色之赤白,脉之大小,皆通利之”“调气则后重自除,行血则便脓自愈”等。本院全国名中医、上海市名老中医、本学科组带头人蔡淦先生集先贤经验,发煌古义,将干预UC大法归纳为“清化通利”四字,所谓清化包括清热、化湿、解毒,通利即为调气、和血、导滞,紧扣中医治病总则,进而创制了溃结通,该方由马鞭草、地锦草、槟榔、当归、枳实组成,方中地锦草、马鞭草、当归清热活血行瘀通下,枳实、槟榔破积下气,《嘉祐本草》《本草纲目》《本草拾遗》等历代本草均提及上药有治病之功。

在此次临床研究中,将溃结通制成颗粒方便服用,同时进一步评价经验方的效果。根据改良Mayo评分及MES评分,KJT组的临床缓解率和内镜下黏膜愈合率,与SASP组相比,两组差异不具有统计学意义,说明KJT颗粒在这2项评价指标上不劣于SASP,在临床有效率上KJT颗粒则优于SASP。但是目前UC主要治疗目标为内镜下黏膜愈合,两者在该目标上效果均不甚理想。在次要疗效指标中,KJT颗粒在改善UC大肠湿热证证候积分上明显优于SASP组,在IBDQ评分方面,两者疗

效无差异。在理化、免疫指标方面,KJT颗粒能够有效降低受试者炎症指标CRP,ESR,TNF- α 水平,抑制免疫性炎性活动,与SASP相比疗效相仿。在抗炎因子方面,IL-10水平经过KJT干预后,升高幅度优于SASP组,但是2组在提高CD4⁺T细胞和Treg细胞水平方面未显示出相关作用。

UC患者存在着肠道黏膜免疫紊乱,其中Treg细胞与辅助性T细胞17(Th17)转化失衡是其中重要一环^[15-16],Treg/Th17均由初始CD4⁺T细胞分化而来,根据其分化条件不同可转化为不同的T细胞,Treg细胞是一类具有独特免疫调控功能的T细胞亚群,其主要通过释放如IL-10等抗炎因子控制免疫应答的强度,抑制肠道炎症损伤,研究显示,Treg细胞功能异常或数量减少,均可导致肠黏膜损伤^[17-19];剔除Treg细胞的小鼠会使其T细胞介导的肠黏膜炎症明显加重,而输注CD4⁺CD25⁺Treg细胞后其肠道炎症得到改善。而Th17细胞主要介导多种促炎因子如IL-6,TNF- α 等“瀑布样释放”,进而激活募集中性粒细胞,诱导粒细胞生成等参与肠道炎症反应^[20-21]。在本研究中发现KJT颗粒可以提高UC患者血清IL-10的水平,降低患者TNF- α 水平,抑制免疫性炎症损伤优于SASP组,但是未观察到对于CD4⁺T总数和Treg细胞比例水平的提高。

另在整个2月的干预过程中2组受试者均未发现明显不良反应和并发症,说明该方案安全性较好。但本研究也存在不足之处:第一,本研究纳入病例数量偏少,相关疗效评价指标能看出改善和降低趋势但是无统计学差异,可能有一定偏倚风险。第二,是否进一步延长干预疗程能够更好地去评价溃结通的疗效,有待后续继续研究。第三,溃结通对于黏膜愈合的效果不甚理想,未来需要联合西药观察是否能进一步提高黏膜愈合率。总之,名中医经验方溃结通颗粒能够缓解轻中度UC,值得临床应用。

【利益冲突】 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] NG S C, SHI H Y, HAMIDI N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies [J]. *Lancet*, 2017, 390 (10114):2769-2778.
- [2] 高旭东,谭静范,张莉. 溃疡性结肠炎的中医干预进展[J]. *当代医学*, 2017, 23(33):175-177.
- [3] 王英德. 新型生物制剂在炎症性肠病中的临床应用: 现状与未来[J]. *中国全科学*, 2021, 24(21):2629-2633.
- [4] 张琴,万健,吴开春. 溃疡性结肠炎癌变流行病学调查:一项全国多中心回顾性研究[J]. *中华炎症肠病杂志*, 2017(3):155-159.
- [5] 刘芳,孔鹏飞,郑和平. 中药超声导入治疗溃疡性结肠炎的疗效[J]. *世界中医药*, 2020, 15(14):2134-2137,2141.
- [6] 沈洪. 溃疡性结肠炎中医临床研究述评[J]. *江苏中医药*, 2019, 51(10):1-5.
- [7] 李鹏帆,罗月,张玉丽,等. 苦参及其复方治疗溃疡性结肠炎的作用机制研究进展[J]. *世界中医药*, 2020, 15(6):945-948.
- [8] 沈洪,邢敬. 中西医结合干预溃疡性结肠炎的优势及临床应用[J]. *医学研究生学报*, 2019, 32(6):586-590.
- [9] 杨娅娟,王凯,席作武,等. 结肠清热丸联合西医常规疗法治疗溃疡性结肠炎活动期大肠湿热证的临床观察[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(9):112-117.
- [10] 窦丹波,黄艳芳,李刚,等. 溃结通干预轻中度溃疡性结肠炎随机对照临床研究[C]//第二十一届全国中西医结合消化系统疾病学术会议暨国家级中西医结合消化系统疾病新进展学习班论文汇编. 上海:中国中西医结合学会, 2009, 2:303-304.
- [11] 李刚. 溃结通系列方干预慢性非特异性溃疡性结肠炎30例疗效分析[J]. *辽宁中医杂志*, 2006, 33(7):823-824.
- [12] 吴开春,梁洁,冉志华,等. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018年·北京)[J]. *中国实用内科杂志*, 2018, 38(9):796-813.
- [13] 张声生,沈洪,郑凯,等. 溃疡性结肠炎中医诊疗专家共识意见(2017)[J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32(8):3585-3589.
- [14] 郑筱萸. 中药新药临床指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2002.
- [15] 佩蓉,危蓉,吴志平,等. Th17/Treg细胞及其相关细胞因子在溃疡性结肠炎发病中的作用及其研究进展[J]. *世界科技研究与发展*, 2017, 39(2):194-197.
- [16] 李晗,李昆珊,吴璐一,等. 针灸对溃疡性结肠炎大鼠维生素D受体及p53信号通路调节作用的研究[J]. *世界中医药*, 2020, 15(15):2259-2263,2270.
- [17] IBOSHI Y, NAKAMURA K, FUKAURA K, et al. Increased IL-17A/IL-17F expression ratio represents the key mucosal T helper/regulatory cell-related gene signature paralleling disease activity in ulcerative colitis [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 52(3):315-326.
- [18] PRINCIPED R, DECANT B, STAUDACHER J, et al. Loss of TGFbeta signaling promotes colon cancer progression and tumor-associated inflammation [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(3):3826-3839.
- [19] YAMADA A, ARAKAKI R, SAITO M, et al. Role of regulatory T cell in the pathogenesis of inflammatory bowel disease[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(7):2195-2205.
- [20] 谭朝晖,张斯汉,刘荣火,等. 白头翁汤对溃疡性结肠炎患者Th17/Treg细胞失衡调节作用[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2017, 19(7):191-194.
- [21] 李丹丹,袁星星,杨磊,等. 解毒化瘀汤对活动期溃疡性结肠炎Th17/Treg细胞及其细胞因子的影响[J]. *中国中医急症*, 2018, 27(1):16-19.

[责任编辑 王鑫]