

· 专题——溃疡性结肠炎的中医药治疗 ·

中医药治疗溃疡性结肠炎的研究进展述评

张声生 赵鲁卿

(首都医科大学附属北京中医医院消化中心, 北京 100010)

【摘要】 溃疡性结肠炎是一种炎症性肠病, 发病机制尚不明确, 不仅是国际医学领域的难题, 也是我国重点攻关疾病。中医药治疗 UC 具有一定的特色和优势, 内服和外治的多种方法为 UC 患者提供更多治疗的选择。本文对近年来中医药治疗 UC 的临床和基础研究进行梳理, 聚焦现代中医研究热点, 把握未来研究方向, 以期提升 UC 的中医证候疗效和进一步开展相关科学研究拓展思路。

【关键词】 溃疡性结肠炎; 中医药; 研究进展; 未来方向; 述评

DOI: 10.16025/j.1674-1307.2022.09.001

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 主要表现为肠道慢性非特异性炎症反复发作, 是炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 中最常见的一种, 以腹痛、腹泻、黏液脓血便和里急后重为主要临床表现^[1]。过去一般认为 UC 在欧美国家发病率很高, 但随着生活方式的改变和诊疗水平普遍提高, 本病已经发展成为一种全球性疾病, 东亚及我国的发病率急剧升高^[2]。本病反复发作, 难以治愈, 且具有癌变风险, 是世界卫生组织公认的消化系统重大疑难病, 也是我国重点攻关疾病。目前本病的病因及发病机制尚未完全阐明, 临床常用的西药治疗可以在一定程度上诱导缓解, 但在长期维持缓解、促进黏膜深度愈合、预防复发等方面, 疗效还不能令人满意, 且长期维持用药耗费大量的医疗资源, 并存在诸多不良反应^[3]。根据 UC 黏液脓血便临床表现, 本病可归属中医学“痢疾”“久痢”“休息痢”和“肠癖”等病范畴。中医药是我国 UC 临床诊治的特色和优势, 为患者提供了更多的选择^[4-6]。本文对近年来中医药治疗 UC 的临床和基础研究文献进行梳理, 并对目前存在问题和未来发展方向进行述评, 旨在聚焦现代中医研究热点, 把握未来研究方向, 为进一步开展相关研究提供思路。

1 临床研究进展

近百年来, UC 的西医疗手段层出不穷, 从

最初的 5-氨基水杨酸类、糖皮质激素和免疫抑制剂到现在的生物制剂、新型小分子药物等, 尽管在诱导缓解方面取得了令人鼓舞的进展, 但无论是哪种机制的药物, 目前都无法实现长期维持缓解, 存在疗效上限。因此, UC 治疗的目标从最初的“临床症状缓解”逐渐转变为“内镜下黏膜愈合”, 实现和维持内镜下黏膜愈合, 可以明显改善患者短期和长期预后^[7]; 近年来, 又有证据^[8]表明, UC 患者内镜下肉眼看似正常的肠道黏膜可能存在显微镜下的组织学改变, 因此 UC 治疗的更高目标“组织学缓解”随之提出, 达到组织学缓解可以进一步减少患者复发几率^[9-10]。近年来关于中医药治疗 UC 的临床研究迅速增多, 中医药治疗在改善临床症状、促进内镜下黏膜愈合、促进组织学缓解、改善生活质量、降低复发率等多方面显示出一定优势。

1.1 改善临床症状

UC 活动期患者表现为反复发作或持续的腹泻、黏液脓血便, 同时可伴有腹痛、里急后重、肛门灼热感和不同程度的全身症状, 给患者造成极大的精神压力和生活困扰, 因此快速诱导临床症状缓解是 UC 治疗的首要任务。中医药治疗活动期 UC 包括单独使用中药口服、中药灌肠、针灸等或与西医联合使用, 对改善临床症状具有确切疗效。沈洪等^[11]针对中度活动期 UC 患者的多中心、随

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81973764, 82174304); 北京市科技新星计划项目(Z201100006820119); 国家中医药管理局脾胃病调肝理脾重点研究室项目; 国家中医药领军人才(岐黄学者)项目-张声生(2021)

作者简介: 张声生, 男, 58 岁, 主任医师、教授、博士生导师, 岐黄学者。研究方向: 中医药治疗脾胃病。

引用格式: 张声生, 赵鲁卿. 中医药治疗溃疡性结肠炎的研究进展述评[J]. 北京中医药, 2022, 41(9): 944-950.

机、双盲安慰剂对照研究显示,治疗8周,清肠化湿方组(黄连、黄芩、败酱草、当归、白芍、地榆、紫草、茜草、白芷、木香、甘草)与安慰剂组比较,2组的临床缓解率分别为31.48%和12.50%,临床反应率分别为92.59%和72.92%,差异有统计学意义。针对轻、中度活动期UC患者的多中心、随机、对照研究^[12-13]显示,治疗24周,中药分期序贯组[第一阶段清肠化湿方(黄连、黄芩、白头翁、煨木香、炒当归、炒白芍、肉桂、甘草等)联合灌肠方(黄柏、苦参、地榆、白及、三七粉、锡类散等);第二阶段扶正清肠方(黄芪、炒白术、炒薏苡仁、白及、炒白芍、桔梗、木香、黄连、补骨脂、炙甘草等)]与美沙拉嗪对照组比较,2组的临床缓解率分别为77.5%和74.2%,症状总有效率分别为87.4%和84.9%,2组疗效差异无统计学意义;治疗第8周时中药分期序贯组临床症状总积分和腹胀、腹痛的改善均优于美沙拉嗪治疗。笔者^[14]针对轻、中度直肠型和左半结肠型UC患者的多中心、随机、对照研究显示,美沙拉嗪口服联合清热除湿中药(黄柏、石菖蒲、苦参、地榆、白及、三七粉、诃子、青黛等)灌肠组与美沙拉嗪口服联合柳氮磺吡啶栓纳肛组比较,治疗4周,临床缓解率分别为50.0%和40.0%,差异无统计学意义;腹痛症状总有效率分别为94.3%和84.0%,差异有统计学意义。王海林等^[15]针对慢性复发型或持续型UC患者的研究显示,美沙拉嗪肠溶口服组与在此基础上加用电针及痛泻要方口服组比较,治疗8周,总有效率分别为78.1%和90.6%,差异有统计学意义。

1.2 促进黏膜愈合

UC患者多反复出现肠道炎症性病变,内镜下检查可表现为黏膜红斑、充血和血管纹理消失,同时可出现黏膜糜烂、粗糙、具有颗粒感及脆性增加,甚者出现黏膜溃疡及自发性出血。部分患者临床症状达到缓解时,仍然存在黏膜的轻度炎症,导致临床复发的风险增高^[16]。多项临床研究显示中医药在促进黏膜愈合方面有良好前景。针对活动期UC患者的随机、双盲、安慰剂对照试验^[17]显示,治疗8周,青黛口服0.5、1、2 g/d和安慰剂组的黏膜愈合率(Mayo内镜评分 ≤ 1)分别为56.5%、60.0%、47.6%、13.6%,差异有统计学意义。针对轻中度UC的随机对照试验^[18]显示,治疗12周,针穴序贯组(活动期针刺天枢、上巨

虚、曲池,缓解期穴位埋线脾俞、足三里、关元)与口服美沙拉嗪比较,2组的内镜下黏膜愈合率分别为50.9%和34.5%,差异有统计学意义。一项随机双盲安慰剂对照试验^[19]显示,治疗4周后,与治疗前比较,清肠温中方组(黄连、炮姜、苦参、青黛、三七、木香、地榆炭、炙甘草)和美沙拉嗪组内镜下Baron评分均明显降低,但2组间差异无统计学意义。针对轻、中度UC患者随机对照试验^[20]显示,治疗2个月,益气解毒化腐方(党参、炒白术、赤芍、白芍、煨木香、马齿苋、炒薏苡仁、白及、三七粉、炒谷芽、黄连、黄柏)联合常规西药口服组UC的内镜下疾病严重指数(UCEIS)评分与单纯常规西药口服组相比明显降低,差异有统计学意义。

1.3 促进组织学缓解

UC活动期肠黏膜固有膜内多有急慢性炎性细胞浸润,隐窝结构改变,镜下可见黏膜表面糜烂、浅溃疡形成和肉芽组织等病理学改变,且达到内镜下黏膜愈合仍可能存在显微镜下的组织学改变^[8]。目前组织学缓解(定义为 $<5\%$ 的隐窝中的中性粒细胞浸润,无隐窝破坏,无糜烂、溃疡或肉芽组织)已成为临床治疗的更高目标^[21]。针对轻中度脾虚湿热型UC患者的随机、对照试验^[22]显示,与治疗前比较,治疗12周后,健脾清热活血方组(救必应、白术、白芍、水蛭、三七、马齿苋、蒲公英、炙甘草)和美沙拉嗪组结肠黏膜组织学Geboes评分均明显降低,2组之间比较差异无统计学意义。针对轻中度UC患者的随机、对照^[23]试验,治疗3个月,观察组(对照组基础+葛根芩连减方)Geboes评分改善优于对照组(美沙拉嗪+枯草杆菌二联活菌)。针对轻度虚实夹杂型UC患者的随机对照试验^[24]显示,与治疗前比较,治疗8周后,健脾活血解毒颗粒组(党参、茯苓、白术、白花蛇舌草、地榆、扶芳藤、广木香、凤尾草、泽兰、泽泻、炙甘草)和美沙拉嗪组结肠黏膜组织学Geboes评分均明显降低,2组之间比较差异有统计学意义。

1.4 改善生活质量

UC以青年发病为主,发病高峰出现在30~40岁,严重影响患者的生活质量,除耗费大量的医疗资源外,还造成高昂的间接成本^[25-26]。大量研究表明,中医药可以提高UC患者生活质量。针对轻中度UC患者的随机、双盲、安慰剂对照试

验^[27]显示,治疗8周,姜黄素(1 500 mg/d)组患者炎症性肠病问卷(IBDQ)评分高于安慰剂组,差异有统计学意义。针对轻、中度 UC 患者的随机、单盲研究^[28]显示,治疗12周,隔药灸气海、天枢、上巨虚组 IBDQ 评分高于假穴对照组,差异有统计学意义。一项针对活动期 UC 患者的随机、对照试验^[29]显示,治疗8周,健脾清肠汤组(炙黄芪、黄连、党参、马齿苋、生地榆、三七、白及、木香、生甘草)IBDQ 评分和 SF-36 问卷总分均高于美沙拉嗪对照组,差异有统计学意义。

1.5 降低疾病复发率

大部分 UC 患者呈现复发和缓解反复交替的周期循环,随着疾病复发次数的增多,患者的病情和病变范围会不断进展^[25]。中医强调治病求本,可以一定程度减少 UC 疾病复发率。一项预防缓解期 UC 复发的多中心、随机、双盲、安慰剂对照试验^[30]结果显示,治疗6个月,在西药(柳氮磺吡啶或美沙拉嗪)口服加姜黄素口服组的复发率为 4.65%,明显低于西药口服加安慰剂组的复发率 20.51%,差异有统计学意义。另一项预防缓解期 UC 复发的随机、双盲、安慰剂对照试验^[31]结果显示,治疗12个月,肠炎清合剂(黄连、黄芪、蒲黄、白及、延胡索、赤石脂)联合美沙拉嗪肠溶片组和美沙拉嗪肠溶片组相比,前者可以降低患者复发率、推迟复发时间、减少复发次数和减轻复发时的病情活动度。

2 基础研究进展

UC 与遗传和环境多因素有关,目前相关的病理机制尚未完全清楚。最初在遗传和环境因素的影响下,上皮细胞或结构性肠上皮功能障碍导致肠道黏膜机械屏障损伤,随后导致共生细菌和微生物产物从肠腔转移到肠壁,从而导致免疫细胞激活和炎症因子的产生,这种炎症级联反应会导致疾病的慢性持续^[32]。因此,维持肠道黏膜机械屏障完整性、菌群平衡和宿主免疫稳态对于 UC 的治疗至关重要^[33]。近年来,中医药治疗 UC 的基础研究突飞猛进,从不同角度阐释了中医药治疗 UC 的分子机制,为中医药治疗的推广奠定了基础^[34]。

2.1 中医药修复肠道黏膜机械屏障

肠道黏膜是肠道发挥屏障作用的第一道防线,由肠道上皮细胞、细胞间紧密连接蛋白和上皮细胞分泌的黏液层等共同组成,可抵御外部环境有害物质和病原体^[35]。肠道上皮分化细胞分为发挥

吸收功能的肠上皮细胞、分泌黏液的杯状细胞、肠内分泌细胞及潘氏细胞4种,以上分化细胞均由位于肠道隐窝基底部的肠道干细胞增殖分化而成^[36]。

2.1.1 调控肠道上皮细胞的凋亡和增殖:肠道上皮细胞处于不断的自我更新状态,正常情况下,细胞凋亡和增殖分化之间保持平衡,一旦此平衡被打破,会导致肠道黏膜机械屏障功能损伤,引起 UC 等肠道疾病的发生及发展^[37]。常用葡聚糖硫酸钠盐(DSS)口服+高脂饮食+湿热环境构建 UC 小鼠模型,黄芩汤可通过 IFN- γ /JAK/ETS 信号通路降低肠上皮细胞凋亡率,进而抑制肠道炎症^[38];清热化湿祛瘀方(黄柏、黄连、苦参、白芍、三七等)可通过抑制结肠黏膜氧化应激和细胞凋亡进而缓解肠道炎症^[39];黄连素可通过抑制肠道细胞凋亡,修复肠上皮屏障的完整性来改善结肠炎症^[40];芍药汤可通过抑制 MKP1/NF- κ B/NLRP3 通路减轻肠道上皮焦亡,进而缓解肠道炎症^[41];锡类散可促进肠上皮隐窝部细胞增殖,进而修复受损的肠道黏膜屏障起到抗炎作用^[42]。

2.1.2 提高肠道紧密连接蛋白表达:紧密连接蛋白由不同的咬合蛋白(occludin)、闭合蛋白(claudins)及闭合小环蛋白(ZOs)组成,将相邻上皮细胞连接起来,对维持肠黏膜上皮屏障功能的完整性起重要调控作用^[43]。研究^[44]表明复方苦参汤(苦参、地榆、白及、甘草、青黛、三七)处理可显著上调 UC 小鼠肠道黏膜紧密连接蛋白 ZO-1、occludin 的表达,进而降低肠道上皮黏膜通透性,减轻炎症反应。乌梅丸可通过促进紧密连接蛋白 occludin、zonula、occludens-1 和 E-cadherin 的表达,维持肠道上皮屏障功能,从而缓解炎症^[45]。广藿香醇可以上调 DSS 诱导 UC 小鼠模型的肠道紧密连接蛋白 ZO-1、ZO-2、claudin-1 和 occludin 的表达水平^[46]。

2.1.3 促进肠道黏蛋白分泌:肠道黏液屏障由黏蛋白、水、无机盐等组成。黏蛋白最主要的组成成分为 MUC2,它由杯状细胞分泌,在肠腔内发生水合解聚,形成巨大的凝胶网状结构,成为黏液屏障的主要“支架”^[47]。同时,水通道蛋白对调节黏液层的黏度具有重要作用^[48]。虎地肠溶胶囊可促进 UC 小鼠肠道杯状细胞的生长,修复肠黏液屏障,缓解肠黏膜损伤^[49]。复方苦参汤处理可显著上调 UC 小鼠肠道黏蛋白 MUC2 表达,进而修复肠

道屏障功能,缓解肠道炎症^[44]。李姿慧等^[50]采用环境与饮食因素干预结合三硝基苯磺酸(TNBS)与乙醇复合物灌肠法建立脾虚湿困型UC大鼠模型,结果显示健脾化湿法可促进大鼠结肠组织水通道蛋白AQP3、AQP4的表达,促进肠道黏膜修复。

2.2 中医药调控肠道微生物菌群

目前越来越多的研究证明,肠道菌群在肠道内稳态中发挥重要作用。肠道菌群紊乱驱动易感宿主的异常免疫反应可导致慢性肠道炎症^[51]。中医药对于肠道菌群可以起到多方面的调节作用。研究^[52]表明消溃方(白头翁、白及、石榴皮、黄连、苦参、五倍子、白蔹、甘草)灌肠治疗UC患者可降低肠道大肠杆菌水平,提高乳酸杆菌及双歧杆菌水平,进而恢复肠道菌群平衡。目前先进的纳米载药技术可以实现肠道炎症部位靶向释放纳米小檗碱,研究表明纳米小檗碱可以提高DSS诱导UC小鼠的肠道菌群多样性;在门水平,可以增加厚壁菌的相对丰度,降低变形菌的相对丰度;在属水平,可以减少拟杆菌和大肠杆菌的相对丰度^[53]。研究^[54]表明葛根芩连汤可以增加DSS诱导UC大鼠阿克曼氏菌和罗姆布茨菌水平,减少埃希氏-志贺氏菌属水平,同时增加结肠炎大鼠丙酸和总短链脂肪酸(SCFAs)的产生,调节中、长链脂肪酸(M-LCFAs),维持胆汁酸(BAs)内稳态,并调节氨基酸(AAs)代谢。

2.3 中医药抑制过度免疫反应

肠道黏膜的慢性持续性炎症是UC的重要特征,这与黏膜免疫系统的功能失调导致过度免疫反应关系密切。免疫系统包括先天性免疫细胞(树突状细胞、巨噬细胞、中性粒细胞和自然杀伤细胞)、适应性免疫细胞(T细胞和B细胞),以及驱动炎症途径的分泌细胞因子^[55-56],参与免疫反应的不同过程。近年来大量基础研究显示,中草药可以调控UC免疫反应的不同环节达到抗炎的效果。

2.3.1 调控免疫细胞募集和功能:免疫细胞的募集在激活免疫反应中起着重要作用。研究^[57]表明,免疫细胞迁移,尤其是中性粒细胞浸润的程度,与UC的严重程度密切相关。体外实验研究^[58]表明,姜黄素可以抑制中性粒细胞的随机迁移,对中性粒细胞趋化作用有直接影响。人参果提取物可以减少UC小鼠结肠浸润性T细胞、中性粒

细胞、树突状细胞和巨噬细胞的数量,并抑制其激活^[59]。极化为不同表型的巨噬细胞在炎症的发生发展中起到关键作用,因此恢复巨噬细胞表型(促炎M1和抗炎M2)之间的平衡可以起到治疗UC的作用。研究^[60]表明刺蒺藜苷可调节UC小鼠结肠固有层中M1和M2巨噬细胞之间的平衡,使其具有更强的抗炎状态。通过调控Th17/Treg平衡来恢复免疫稳态是一种潜在有价值的UC治疗策略,如黄芪甲苷可通过调节Th17/Treg细胞平衡缓解UC小鼠结肠炎症^[61]。

2.3.2 调控炎症因子信号通路和炎症因子分泌:炎症因子主要由免疫细胞合成,在控制肠道炎症和UC相关临床症状方面发挥着至关重要的作用。在健康状态下,肠黏膜中的促炎因子和抗炎因子处于平衡的稳态。在UC患者和实验性UC小鼠模型中,由于调控炎症因子的信号通路功能失常,导致促炎因子和抗炎因子之间的平衡被打破,进而出现炎症级联反应^[62]。研究^[63]表明溃结元汤(黄芪、白花蛇舌草、小蓟、白头翁、夏枯草、黄连、虎杖、苍术、甘草等)可通过影响依赖TLR4的PI3K/AKT/NF- κ B信号通路,进而调控促炎因子TNF- α 、IL-1、IL-6和抑炎因子IL-10的分泌,发挥对UC大鼠的抗炎性能。青黛可通过抑制TLR4/MyD88/NF- κ B信号转导,降低促炎因子IL-1 β 、IL-6和TNF- α 的分泌,从而起到减轻UC小鼠炎症的作用^[64]。研究^[65]表明参苓白术散治疗慢性复发型UC,可通过调控患者结肠黏膜 β 2 AR/ β -arrestin2/NF- κ B信号通路表达,抑制血清IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 、INF- γ 等促炎因子分泌,缓解患者临床症状。别旁茶苷通过调控PXR/NF- κ B的表达,降低促炎因子TNF- α 、IL-6、IL-1 β 和TGF- β 1的水平,对UC小鼠起保护作用^[66]。

3 未来主要研究方向

3.1 研究制定高水平的UC中西医结合诊疗指南,规范诊疗过程

UC作为重大疑难病,目前中医和西医都没有特效方案。对于UC尤其是重度UC的治疗应该充分发挥中西医结合的优势,建立“病证结合”诊断模式,即西医辨病与中医辨证相结合,宏观辨证与微观辨证相结合,实现对疾病和机体状态的综合诊断;应在中西医结合优势互补思想的指导下,建立“UC中西医结合临床诊疗标准和规范”,规范中西医临床诊疗过程。

3.2 开展高级别循证证据 UC 中医临床研究, 提升临床疗效

关于中医药和中西医结合治疗 UC 的临床研究, 设计严格的大样本、前瞻性研究较少, 多以临床症状评价作为主要疗效指标, 客观指标评价不足, 缺乏高级别的证据支持, 对于远期疗效和复发率的动态观察有所欠缺。今后应立足疗效提升开展设计严谨的大规模随机、对照试验, 进行临床症状、内镜下黏膜表现和组织学多维度的评价, 同时长期随访观察患者的疾病复发情况。

3.3 运用当今最新技术开发 UC 治疗的中药新药, 推进中医药国际化

中医辨证论治 UC 具有一定的疗效优势, 但是由于中药汤剂服药不方便、有效含量少、生物利用度低、半衰期短等限制了临床的推广应用和疗效进一步提升。目前, 靶向药物在肿瘤等疾病的治疗中应用火热, 且取得了令人振奋的效果。青黛提取物、姜黄素等中药单体对 UC 显示出良好的疗效, 如何精准筛选出更多治疗 UC 的中药有效成分, 合理配伍, 并利用现代化的制药技术, 使中药在炎症部位靶向释放, 疗效得以充分发挥, 是提高中医药国际竞争力的重要手段。

3.4 深层次开展中医药治疗 UC 的科学内涵研究, 着力讲明白说清楚

目前中医药治疗 UC 的机制探索研究大多是基于 DSS、TNBS 诱导的动物模型开展的, 但是此类模型是化学药物导致的肠道急性炎症模型, 并不能完全反映 UC 慢性和自身免疫性的发病特点。今后可基于 IL-10 基因敲除鼠等更为精准的 UC 模型开展相关研究, 同时需要考虑中医证候因素, 建立相关的病证结合模型。中医药尤其是中药复方最大的特点是多药配伍发挥作用, 目前相关机制研究多显示中医药在某一靶点的作用, 明确验证中药复方不同成分通过多靶点调控起到协同增效治疗 UC 的作用是未来研究方向。

总之, 利用现代科学技术和多学科之间的交叉将中医和西医有机地融为一体, 形成中国特色的 UC 诊疗模式, 突破治疗瓶颈, 是 UC 未来研究的重要方向。

参考文献

[1] 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(2018 年·北京)[J]. 中国实用

内科杂志, 2018, 38(9):796-813.

- [2] NG SC, SHI HY, 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.
- [3] ORDÁS I, ECKMANN L, TALAMINI M, et al. Ulcerative colitis[J]. Lancet, 2012, 380(9853):1606-1619.
- [4] 赵鲁卿, 王典朋, 孙梦云, 等. 溃疡性结肠炎活动期大肠湿热证临床特点及其与血栓形成预测指标的相关性分析[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(7):4258-4261.
- [5] 张声生, 赵鲁卿. 溃疡性结肠炎的中医治疗策略和思考[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2016, 24(6):411-413.
- [6] 赵鲁卿, 吴茜, 张声生. 张声生教授以“寒热”为纲辨治溃疡性结肠炎的思路和治疗策略[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2021, 29(2):141-143.
- [7] RUBIN DT, ANANTHAKRISHNAN AN, SIEGEL CA, et al. ACG clinical guideline: Ulcerative colitis in adults[J]. Am J Gastroenterol, 2019, 114(3):384-413.
- [8] UNGARO R, COLOMBEL JF, LISSOOS T, et al. A treat-to-target update in ulcerative colitis: a systematic review[J]. Am J Gastroenterol, 2019, 114(6):874-883.
- [9] MAGRO F, DOHERTY G, PEYRIN-BIROULET L, et al. ECCO position paper: harmonization of the approach to ulcerative colitis histopathology[J]. J Crohns Colitis, 2020, 14(11):1503-1511.
- [10] 戴小玲, 林江. 溃疡性结肠炎的治疗目标: 组织学缓解[J]. 中华炎性肠病杂志, 2021, 5(3):233-236.
- [11] SHEN H, ZHANG S, ZHAO W, et al. Randomised clinical trial: Efficacy and safety of Qing-Chang-Hua-Shi granules in a multicenter, randomized, and double-blind clinical trial of patients with moderately active ulcerative colitis[J]. Biomed Pharmacother, 2021, 139:111580.
- [12] 沈洪, 张声生, 王垂杰, 等. 中药分期序贯治疗轻中度溃疡性结肠炎 111 例疗效观察[J]. 中医杂志, 2011, 52(13):1108-1111.
- [13] 沈洪, 张声生, 王垂杰, 等. 中药分期序贯治疗轻中度溃疡性结肠炎临床观察[J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(7):1788-1791.
- [14] 张声生, 杨雪, 赵鲁卿, 等. 清热除湿中药灌肠方治疗溃疡性结肠炎近期疗效的观察[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2017, 25(6):401-405.
- [15] 王海林, 陈敏, 侯波, 等. 痛泻要方联合电针治疗肝脾不和型溃疡性结肠炎临床研究[J]. 四川中医, 2020, 38(7):124-127.
- [16] YOON H, JANGI S, DULAI PS, et al. Incremental benefit of achieving endoscopic and histologic remission in patients with ulcerative colitis: a systematic review and meta-

- analysis[J].Gastroenterology,2020,159(4):1262-1275.e7.
- [17] NAGANUMA M, SUGIMOTO S, MITSUYAMA K, et al. Efficacy of indigo naturalis in a multicenter randomized controlled trial of patients with ulcerative colitis[J]. Gastroenterology,2018,154(4):935-947.
- [18] 闻永,石蕾,李俊,等. 针刺联合穴位埋线序贯治疗轻中度溃疡性结肠炎[J]. 中国针灸,2018,38(4):353-357.
- [19] 王志斌,陈晨,郭一,等. 清肠温中方治疗轻中度溃疡性结肠炎的临床研究[J]. 中国中西医结合杂志,2018,38(1):15-19.
- [20] 陈洁玲,沈杰,刘国正.“益气解毒化瘀方”联合常规西药治疗溃疡性结肠炎 30 例临床研究[J]. 江苏中医药,2021,53(3):34-37.
- [21] SANDS BE, SANDBORN WJ, PANACCIONE R, et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis[J]. N Engl J Med, 2019, 381(13): 1201-1214.
- [22] 绳荣端,陈良荣,方健松,等. 从结肠黏膜超微结构变化及 Claudin-2、5 表达探讨健脾清热活血方干预溃疡性结肠炎的临床研究[J]. 中国中西医结合消化杂志,2020,28(9):688-692.
- [23] 王倬,陈强,孔斌,等. 葛根芩连减方结合益生菌对溃疡性结肠炎血清 IL-6、IL-12、IL-10 和 TGF- β 水平的影响[J]. 中华中医药学刊,2022,40(3):248-251.
- [24] 张天彬. 健脾活血解毒颗粒联合美沙拉嗪肠溶片治疗虚实夹杂证轻度活动期溃疡性结肠炎的临床观察[D]. 南宁:广西中医药大学,2020.
- [25] UNGARO R, MEHANDRU S, ALLEN PB, et al. Ulcerative colitis[J]. Lancet, 2017, 389(10080): 1756-1770.
- [26] COHEN RD, YU AP, WU EQ, et al. Systematic review: the costs of ulcerative colitis in western countries[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2010, 31(7): 693-707.
- [27] SADEGHI N, MANSOORI A, SHAYESTEH A, et al. The effect of curcumin supplementation on clinical outcomes and inflammatory markers in patients with ulcerative colitis[J]. Phytother Res, 2020, 34(5): 1123-1133.
- [28] QI Q, IM H, LI KS, et al. Influence of herb-partitioned moxibustion at Qihai(CV6) and bilateral Tianshu(ST25) and Shangjuxu(ST37) acupoints on toll-like receptors 4 signaling pathways in patients with ulcerative colitis[J]. J Tradit Chin Med, 2021, 41(3): 479-485.
- [29] DAI YC, ZHENG L, ZHANG YL, et al. Effects of Jianpi Qingchang decoction on the quality of life of patients with ulcerative colitis: A randomized controlled trial[J]. Medicine(Baltimore), 2017, 96(16): e6651.
- [30] HANAI H, IIDA T, TAKEUCHI K, et al. Curcumin maintenance therapy for ulcerative colitis: randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2006, 4(12): 1502-1506.
- [31] 丛龙玲,姚嘉茵,吴宇金,等. 肠炎清合剂联合美沙拉嗪肠溶片维持治疗缓解期溃疡性结肠炎的临床疗效[J]. 中国实验方剂学杂志,2021,27(3):99-104.
- [32] GUO XY, LIU XJ, HAO JY. Gut microbiota in ulcerative colitis: insights on pathogenesis and treatment[J]. J Dig Dis, 2020, 21(3): 147-159.
- [33] MARTINI E, KRUG SM, SIEGMUND B, et al. Mend your fences: the epithelial barrier and its relationship with mucosal immunity in inflammatory bowel disease[J]. Cell Mol Gastroenterol Hepatol, 2017, 4(1): 33-46.
- [34] ZHAO L, ZHANG S, HE P. Mechanistic understanding of herbal therapy in inflammatory bowel disease[J]. Curr Pharm Des, 2017, 23(34): 5173-5179.
- [35] ZHU R, MA XC. Role of metabolic changes of mucosal layer in the intestinal barrier dysfunction following trauma/hemorrhagic shock[J]. Pathol Res Pract, 2018, 214(11): 1879-1884.
- [36] PETERSON LW, ARTIS D. Intestinal epithelial cells: regulators of barrier function and immune homeostasis[J]. Nat Rev Immunol, 2014, 14(3): 141-153.
- [37] GÜNTHER C, NEUMANN H, NEURATH MF, et al. Apoptosis, necrosis and necroptosis: cell death regulation in the intestinal epithelium[J]. Gut, 2013, 62(7): 1062-1071.
- [38] MO X, TANG K, DENG L, et al. Prevention of ulcerative colitis by Huangqin decoction: reducing the intestinal epithelial cell apoptosis rate through the IFN- γ /JAK/ETS signalling pathway[J]. Pharm Biol, 2022, 60(1): 1116-1125.
- [39] 李玉欣,赵鲁卿,张声生,等. 清热化湿祛瘀方对溃疡性结肠炎小鼠结肠黏膜氧化应激和细胞凋亡的影响[J]. 中华中医药杂志,2021,36(3):1727-1730.
- [40] WANG Y, LIU J, HUANG Z, et al. Coptisine ameliorates DSS-induced ulcerative colitis via improving intestinal barrier dysfunction and suppressing inflammatory response[J]. Eur J Pharmacol, 2021, 896: 173912.
- [41] WEI YY, FAN YM, GA Y, et al. Shaoyao decoction attenuates DSS-induced ulcerative colitis, macrophage and NLRP3 inflammasome activation through the MKP1/NF- κ B pathway[J]. Phytomedicine, 2021, 92: 153743.
- [42] HAO Y, NAGASE K, HORI K, et al. Xilei san ameliorates experimental colitis in rats by selectively degrading proinflammatory mediators and promoting mucosal repair[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2014: 569587.
- [43] HEINEMANN U, SCHUETZ A. Structural features of tight-junction proteins[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(23): 6020.
- [44] WU H, CHEN QY, WANG WZ, et al. Compound sophorae

- decoction enhances intestinal barrier function of dextran sodium sulfate induced colitis via regulating notch signaling pathway in mice[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 133:110937.
- [45] WU X, CHEN H, GAO X, et al. Natural herbal remedy Wumei Decoction ameliorates intestinal mucosal inflammation by inhibiting Th1/Th17 cell differentiation and maintaining microbial homeostasis[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2022, 28(7):1061–1071.
- [46] WU Z, ZENG H, ZHANG L, et al. Patchouli alcohol: a natural sesquiterpene against both inflammation and intestinal barrier damage of ulcerative colitis[J]. *Inflammation*, 2020, 43(4):1423–1435.
- [47] BIRCHENOUGH GM, JOHANSSON ME, GUSTAFSSON JK, et al. New developments in goblet cell mucus secretion and function[J]. *Mucosal Immunol*, 2015, 8(4):712–719.
- [48] FISCHER H, STENLING R, RUBIO C, et al. Differential expression of aquaporin 8 in human colonic epithelial cells and colorectal tumors[J]. *BMC Physiol*, 2001, 1:1.
- [49] 丁庞华, 史利卿, 石磊, 等. 虎地肠溶胶囊对葡聚糖硫酸钠诱导的溃疡性结肠炎小鼠黏液屏障损伤修复的作用研究[J]. *中国中医急症*, 2021, 30(8):1336–1339, 1381.
- [50] 李姿慧, 王键, 蔡荣林, 等. 参苓白术散对脾虚湿困型溃疡性结肠炎大鼠结肠组织 AQP4 蛋白及 mRNA 表达的影响[J]. *世界华人消化杂志*, 2014, 22(12):1688–1693.
- [51] KAMADA N, SEO SU, CHEN GY, et al. Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease[J]. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13(5):321–335.
- [52] 常为伟, 姚宏健, 潘慧, 等. 消溃方灌肠治疗溃疡性结肠炎临床研究及对肠道菌群的影响[J]. *新中医*, 2021, 53(23):111–116.
- [53] ZHAO L, DU X, TIAN J, et al. Berberine-loaded carboxymethyl chitosan nanoparticles ameliorate dss-induced colitis and remodel gut microbiota in mice[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:644387.
- [54] LI Q, CUI Y, XU B, et al. Main active components of Jiawei Gegen Qinlian decoction protects against ulcerative colitis under different dietary environments in a gut microbiota-dependent manner[J]. *Pharmacol Res*, 2021, 170:105694.
- [55] ABRAHAM C, MEDZHITOV R. Interactions between the host innate immune system and microbes in inflammatory bowel disease[J]. *Gastroenterology*, 2011, 140(6):1729–1737.
- [56] GEREMIA A, BIANCHERI P, ALLAN P, et al. Innate and adaptive immunity in inflammatory bowel disease[J]. *Autoimmun Rev*, 2014, 13(1):3–10.
- [57] CHIN AC, PARKOS CA. Neutrophil transepithelial migration and epithelial barrier function in IBD: potential targets for inhibiting neutrophil trafficking[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2006, 1072:276–287.
- [58] LARMONIER CB, MIDURA-KIELA MT, RAMALINGAM R, et al. Modulation of neutrophil motility by curcumin: implications for inflammatory bowel disease[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2011, 17(2):503–515.
- [59] ZHANG W, XU L, CHO SY, et al. Ginseng berry extract attenuates dextran sodium sulfate-induced acute and chronic colitis[J]. *Nutrients*, 2016, 8(4):199.
- [60] ZHUANG H, LV Q, ZHONG C, et al. Tiliroside ameliorates ulcerative colitis by restoring the M1/M2 macrophage balance via the HIF-1 α /glycolysis pathway[J]. *Front Immunol*, 2021, 12:649463.
- [61] ZHONG Y, LIU W, XIONG Y, et al. Astragaloside IV alleviates ulcerative colitis by regulating the balance of Th17/Treg cells[J]. *Phytomedicine*, 2022, 104:154287.
- [62] NEURATH MF. Cytokines in inflammatory bowel disease[J]. *Nat Rev Immunol*, 2014, 14(5):329–342.
- [63] LIU B, PIAO X, NIU W, et al. Kuijieyuan decoction improved intestinal barrier injury of ulcerative colitis by affecting TLR4-dependent PI3K/AKT/NF- κ B oxidative and inflammatory signaling and gut microbiota[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11:1036.
- [64] YANG QY, MA LL, ZHANG C, et al. Exploring the mechanism of indigo naturalis in the treatment of ulcerative colitis based on TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway and gut microbiota[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:674416.
- [65] 陈天杰, 张明红. 参苓白术散治疗慢性复发型溃疡性结肠炎的疗效及基于 β 2AR/ β -arrestin2/NF- κ B 信号转导通路的作用机制[J]. *中药材*, 2020, 43(4):996–999.
- [66] 张鏢, 宋雨鸿, 周晓芸, 等. 别旁茶甘通过 PXR/NF- κ B 信号通路治疗小鼠溃疡性结肠炎机制研究[J]. *中药新药与临床药理*, 2019, 30(5):547–552.

Review on research progress of ulcerative colitis treated by traditional Chinese medicine

ZHANG Sheng-sheng, ZHAO Lu-qing

(收稿日期: 2022-08-15)