

· 中医药治疗脾胃病研究 ·

构建溃疡性结肠炎中医药全链条干预策略的思考

沈洪

(南京中医药大学附属医院, 江苏 南京 210029)



沈 洪

1959年生, 教授, 主任中医师, 博士生导师, 享受国务院政府特殊津贴, 国家岐黄学者, 江苏省名中医。全国老中医药专家学术经验继承指导老师, 首批全国优秀中医临床人才, 中华中医药学会科技之星。兼任中华中医药学会脾胃病分会副主任委员、世界中医药学会联合会消化病专业委员会副会长。长期从事中医药防治消化病研究, 先后主持“十一五”国家科技支撑计划重大项目、国家中医行业科研专项、国家重点研发计划中医药现代化研究和国家自然科学基金等多项国家级课题, 发表学术论文200余篇。主编专著10部, 制定多项国家行业标准规范, 获得江苏省科技进步二等奖等省部级以上奖励10项。

摘要: 溃疡性结肠炎是一种终身性、进展性、致残性疾病, 针对溃疡性结肠炎的临床前期、临床期进行中医药干预, 对该病的预防、治疗和管理具有重要意义。笔者结合中医药“未病先防、既病防变、瘥后防复”的治疗原则, 针对溃疡性结肠炎病情发展不同时期提出相应的干预措施, 以期构建溃疡性结肠炎中医药的全链条干预策略。

关键词: 溃疡性结肠炎; 中医药; 全链条干预

中图分类号: R574 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-0482(2021)06-0812-05

DOI: 10.14148/j.issn.1672-0482.2021.0812

引文格式: 沈洪. 构建溃疡性结肠炎中医药全链条干预策略的思考[J]. 南京中医药大学学报, 2021, 37(6): 812-816.

Constructing the Full Chain Intervention Strategy of Traditional Chinese Medicine on Ulcerative Colitis

SHEN Hong

(The Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, 210029, China)

ABSTRACT: Ulcerative colitis is a kind of lifelong, progressive and disabling disease. It's important for prevention, management of UC to use traditional Chinese medicine in subclinical stage and clinical stage of this disease. In order to construct a full chain intervention strategy of traditional Chinese medicine, we proposed the measures for different stages of UC, combing the treatment principles of "preventing before getting sick, preventing disease from exacerbating, preventing relapse of after recovery".

KEYWORDS: ulcerative colitis; traditional Chinese medicine; full chain intervention strategy

溃疡性结肠炎(Ulcerative colitis, UC)是一种慢性非特异性结肠炎症性病变, 其发病原因尚不完全清楚。临床上主要表现为反复发作的腹痛、腹泻、黏液脓血便等症状, 具有终身性、致残性的特点。随着工业化与全球化的加深, 我国 UC 的发病率逐年增加, 成为临床上的一个研究热点。基于中医理论,

结合 UC 发生发展特点及研究进展, 我们提出“未病防发, 早期识别高危人群及诱发因素, 对因干预; 既病防变, 通过规范化、精准化治疗诱导疾病深度缓解; 瘥后防复, 加强慢病管理, 防治疾病复发及进展”的溃疡性结肠炎中医药全链条干预策略, 以期充分发挥中医药在 UC 预防中的主导作用、治疗中的协

收稿日期: 2021-07-21

基金项目: 江苏省科技厅社会发展重点项目(BE2019769)

通信作者: 沈洪, 男, 主任中医师, 主要从事中医消化系统疾病研究, E-mail: shenhong999@163.com

同作用以及慢病管理中的核心作用。

1 未病防发,重视高危人群识别与中医药预防

近年来,全球范围内 UC 发病率与患病率逐年增加^[1]。有研究显示,到 2030 年加拿大约有 1% 的人口将会罹患炎症性肠病(Inflammatory bowel disease, IBD)。发展中国家 UC 的发病率虽然较发达国家低,但有数据提示其也在逐年增加^[2]。近 10 年来,我国 UC 发病率和患病率明显升高,由此所带来的医疗费用和生活影响将会成为巨大的社会负担。因此加强 UC 高危人群、出现亚临床肠道炎症人群及患有原发性硬化性胆管炎人群的健康管理对降低发病率、减轻医疗负担具有重要意义,中医药应发挥自身优势,在 UC 预防中发挥主导作用。

1.1 饮食指导

随着全球化进程,发展中国家的饮食结构逐渐趋向于西方化。一些回顾性研究显示,饮食中动物脂肪和糖类占比与 UC 的发病率成正相关,而水果和蔬菜的摄入量与 UC 的发病率成负相关。饮食结构配比失调,以及食品加工中的添加剂^[3],使得肠道中正常的菌群结构遭到破坏、肠道黏膜屏障受损,引起肠道免疫反应的异常进而诱发溃疡性结肠炎。有研究显示,富含 ω -6 多不饱和脂肪酸的西方饮食,可增加肠炎患病风险^[4-5],而限制可发酵碳水化合物^[6](Fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols, FODMAP) 摄入或进食富含 ω -3 脂肪酸饮食^[7],可降低 UC 发病风险。对于高危人群来说,通过改善饮食结构,减少动物脂肪、糖类的摄入,恢复传统的“五谷为养,五果为助,五畜为益,五菜为充”的东方饮食结构,可以降低由于饮食失调所导致的 UC 发病风险。

1.2 中医食疗

UC 的发病原因尚不完全清楚,既往研究提示肠道微生态失衡是 UC 发病的一个始动因素^[8],通过摄入益生菌维持肠道微生态结构,可降低 UC 发病率,但迄今为止尚未有一种明确的益生菌可用于 UC 的预防。1995 年格伦·吉布索提出“益生元”的概念,即一些不被宿主消化吸收却能够选择性地促进体内有益菌的代谢和增殖,从而改善宿主健康的物质,被广泛应用于维持肠道健康。越来越多研究显示,中药如黄芪^[9]、茯苓^[10]、灵芝^[11]和铁皮石斛^[12]中的植物多糖,陈皮^[13]和姜黄^[14]中的多酚,山药^[15]、薏苡仁^[16]中的天然淀粉具有益生元作用,能改善肠道内环境,维持肠屏障功能,这类药物多具有

药食同源属性,可作食疗使用。因此对于 UC 高危人群等可通过摄入具有药食同源属性的中药维持肠道稳态。通过药膳的形式,改善体质,如:湿热偏重者,可用薏苡马齿苋粥,清肠化湿;脾虚湿重者,选用山药莲子粥,健脾止泻;肝郁脾虚者,可用莲梅白术粥,疏肝健脾。也可通过中药代茶饮调节机体内环境,如:湿热体质的人群,可饮用蒲公英茶、金银花茶;瘀热体质的人群,可饮用山楂槐花茶;脾气虚体质的人群,可饮用薏苡仁莲子茶;阳虚体质的人群,可饮用干姜饮。

1.3 临床前期的中药治疗

对于出现亚临床肠道炎症的人群,自身炎症免疫反应被激活,大便性状、频次发生改变^[17],可用中药干预治疗。根据腹泻症状特点辨证施治,如:腹泻、便下黏腻、舌边齿痕者,可取参苓白术散健脾益气,选用党参、茯苓、白术、山药、炒薏苡仁等;肛门灼热、舌红苔黄腻者,可据葛根芩连汤清肠化湿,给予黄芩、黄连等;平素情绪不畅、腹痛则泻、泻后痛减者,可参痛泻要方调肝健脾,治以炒白芍、炒白术、陈皮、防风等;先天不足、夹有肾虚者,可酌加益智仁、炒山药、菟丝子等补肾止泻之品。

2 既病防变,通过规范化、精准化治疗达到深度缓解的治疗目标

对于已经出现 UC 临床症状的患者,应积极予以药物干预,诱导疾病缓解。西医常用药物有 5-氨基水杨酸(5-Aminosalicylic acid, 5-ASA)、糖皮质激素、硫唑嘌呤/6-巯基嘌呤(Acetazolamide/6-mercaptopurine, AZA/6-MP)、生物制剂等。虽然西医为 UC 治疗提供了较多行之有效的治疗手段,但 UC 患者之间存在着明显的个体差异,使得仍有大量患者未能达到临床缓解的治疗目标^[18]。中医药对于 UC 治疗则是在辨证论治的基础上遣方用药,与达标治疗的新策略不谋而合,采用分期、分级、分部治疗策略,对轻中度患者的治疗具有较好的效果和优势。随着深度缓解(包括临床缓解、内镜缓解、组织缓解)和疾病清除新目标的提出,对于难治性或重度且对治疗应答不良的患者,应加强中西医结合,发挥好协同作用。在生物制剂广泛应用的背景下,深入研究中医药的治疗重点和要点,有效药物和技术,无疑具有十分重要的临床价值。

2.1 注重规范化治疗

重视中医诊疗的规范化,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(2017)》^[19]将 UC 中医辨证分为大肠湿热证、热毒炽盛证、脾虚湿蕴证、寒热错杂证、肝郁脾虚证、脾肾阳虚证和阴血亏虚证 7 个主要证型。其病机要点:活动期多为湿热蕴肠,气血不调,甚者出现热毒蕴结,络损血溢,多为实证;缓解期多为脾虚湿恋,运化失常,多属虚实夹杂。临床上根据疾病的分期结合辨证分型予以相应处理:大肠湿热者治当清肠化湿,调气行血,方用芍药汤加减;热毒炽盛者治当清热祛湿,凉血解毒,方用白头翁汤;脾虚湿蕴者治当益气健脾,化湿和中,选用参苓白术散加减;寒热错杂者治当温中补虚,清热化湿,方用乌梅丸加减;肝郁脾虚者宜扶土抑木,调气和中,可选用痛泻要方和四逆散加减;脾肾阳虚者治当健脾补肾,温阳化湿,方用附子理中丸合四神丸;阴血亏虚者治当滋阴清肠,益气养血,方用驻车丸合四物汤加减。

2.2 实施精准化治疗

UC 以结直肠黏膜免疫炎症损伤为主要表现,同时伴有肠外的全身性炎症反应。中医药的整体观和复法复方的治疗方法,符合 UC 的治疗需求,通过多靶点的作用,达到调节免疫、控制炎症、修复黏膜的目的。在具体实施时,要针对患者的个体差异,综合应用分期辨证、整体调节、分病变部位给药等方法,实现精准化治疗,以提高临床疗效。如对于直肠型或左半结肠型活动期的患者,采用中药灌肠治疗,使药物直接作用于肠道黏膜,通过药物的有机配伍,充分发挥中药有效成分调节免疫、抑制炎症的作用(如苦参、黄柏、青黛),保护黏膜,促进溃疡愈合的作用(如白及、地榆、五倍子等)。如出血较重者,酌加参三七、血竭化瘀止血;脓液较多者,联用石菖蒲、败酱草等化浊排脓。对于广泛结肠病变者,采用中药口服灌肠联合治疗。口服药物要充分考虑患者的寒热虚实主次和体质特征,饮食嗜好和不同病理阶段,发挥中药可扶正祛邪,平调寒热的优势,以快速缓解病情。对于伴有肠外表现的患者既要靶向黏膜的深度愈合,也要注意对肠外表现的处理,在辨证论治基础上,酌加针对肠外表现的中药,或配合中医外治法。在疾病缓解期,可斟酌采取间隔给予口服或灌肠中药,既可有效维持缓解,又能节约医疗费用。

近年来的研究揭示了中医药治疗 UC 的疗效机制,表明中药复方、单味中药或中药活性成分具有抗炎、免疫调节、促进干细胞增殖、改善高凝状态及调节肠道微生物等作用。如清肠化湿方可减轻细胞炎症反应、抑制巨噬细胞趋化,减少 NF- κ B 入核、降低

TLR4 表达,减少 IL-8 分泌^[20]。健脾补肾、清肠化湿方促进间充质干细胞向肠溃疡部位迁移分化,增加杯状细胞数量,促进黏蛋白 MUC2 分泌,进而促进黏膜修复^[21-23]。清肠化湿方通过改善肠道菌群结构,调节短链脂肪酸及胆汁酸代谢,维持机体内环境稳态^[24]。黄芩苷通过 PI3K/AKT 信号通路抑制肠道免疫反应,降低结肠 COX-2、 β -catenin、Caspase-9、FasL 的表达水平,从而减少结肠上皮细胞凋亡^[25-26]。黄芩苷对肠道微生态也具有良好调节作用,通过恢复产短链脂肪酸菌,增加肠炎小鼠结肠内短链脂肪酸含量,调节 Treg/Th17 平衡,进而发挥治疗作用^[27]。小檗碱能够通过抑制 IL-6/STAT3/NF- κ B 信号通路降低结肠炎症,进而起到治疗 UC 作用^[28]。

2.3 深化中西医结合治疗

鉴于 UC 病情的复杂性、进展性和难治性,中西医结合是临床治疗最为常用的模式。应通过药物的合理组合和给药方式互补等,提高临床疗效、节约医疗资源、实现深度缓解目标^[29]。

对于中度活动期患者,在使用 5-ASA 控制肠道炎症的基础上,根据患者不同证型,或联合清热化湿、敛疮生肌药,促进黏膜愈合;或联合凉血化瘀药,快速缓解脓血便;或联合健脾益气药,重建肠道功能,改善营养状况。课题组前期完成的一项多中心随机双盲对照试验研究,将 119 例中重度 UC 患者,分为试验组(60 例)和对照组(59 例),分别予 5-ASA+清肠化湿颗粒和 5-ASA+清肠化湿颗粒剂模拟剂。结果显示,试验组与对照组的临床缓解分别为 31.48%、12.50% ($P < 0.05$),肠黏膜愈合率分别为 48.15%、18.75% ($P < 0.01$)^[30]。另一项纳入 355 例 UC 患者的多中心随机双盲双模拟对照临床试验,系统评价了虎地肠溶胶囊联合美沙拉嗪肠溶片治疗活动期 UC 的有效性和安全性。中药组予虎地肠溶胶囊+美沙拉嗪肠溶片模拟剂,阳性对照组予虎地肠溶模拟剂+美沙拉嗪肠溶片,联合用药组予虎地肠溶胶囊+美沙拉嗪肠溶片,结果显示联合用药组中医证候疗效明显高于阳性对照组(95.58% vs 84.62%, $P = 0.0014$),3 组临床有效率分别为 58.00%、58.82%、82.46% ($P = 0.0085$),临床缓解率分别为 32.00%、28.30%、54.55% ($P = 0.0239$)。中西医联合用药明显促进疾病缓解,对脓血便、里急后重、肛门灼热、小便短赤等临床症状有改善作用($P < 0.05$)^[31]。对于重度 UC 患者和难

治性 UC 患者,可通过中药与免疫抑制剂联用的方式替代生物制剂,从而降低治疗费用;或通过中药联合 5-ASA 替代糖皮质激素,以减少其副作用。本团队前期通过一项临床试验观察中药对激素依赖型 UC 患者的作用,结果显示,在美沙拉嗪联合泼尼松治疗基础上,分别给予中药口服方联合中药灌肠或硫唑嘌呤片治疗,结果显示 2 组无激素缓解率分别为 40.0% 和 36.7%,临床有效率为 85% 和 76.7% ($P>0.05$),说明中药口服方联合中药灌肠疗效非劣效于硫唑嘌呤,且不良反应低^[32]。对于直肠型和左半结肠型 UC 患者,可采用中药口服联合西药灌肠或栓剂治疗,或予以西药口服联合中药灌肠,诱导临床缓解,促进黏膜深度愈合,以实现疗效和费用的最优化。在一项多中心随机对照非劣效性研究中,将 204 例轻、中度 UC 患者分为试验组(111 例)和对照组(93 例),其中试验组予以中药分期序贯治疗(清肠化湿方汤剂口服、灌肠方灌肠及清肠方汤剂口服),对照组予以美沙拉嗪肠溶片,结果显示试验组和对照组症状总有效率分别为 87.4%、84.9% ($P<0.05$),其中对腹胀和腹痛的改善早于西药对照组^[33]。

3 瘥后防复,从维持缓解,提高生存质量到疾病清除

UC 是一种慢性迁延性疾病,病情反复可发生癌变,因此开展科普宣教活动,做好慢病管理对控制病情和维持缓解至关重要。患者、医生及医院应充分利用现今网络数字化这一资源和先进技术,发挥自媒体和网络大数据优势,三方联动,共筑抵御疾病的防线。

3.1 开展宣教活动,指导日常生活

医生应充分利用现代媒体自主性和交互性特点,通过多种途径开展宣教活动,拓宽医患沟通途径,指导患者日常生活。①编写患者健康手册。由专科医生采用通俗易懂的语言文字编写健康手册,指导患者日常生活,提高患者对疾病的认识。②开展线下或线上健康宣教活动。专科医生根据临床收集到的相关信息及患者关心的问题,以专家讲座及健康咨询等形式解答患者的疑问,为患者提供健康指导。③提供心理咨询服务。UC 病程较长,患者常伴随焦虑抑郁状态,消化医生可通过与心理专科医生协作,为患者提供心理疏导服务。④制定患者生活日志。生活日志由专科医生制定,包含服药、饮食、症状和情志等信息,鼓励患者记录每日信息,总

结自身发病规律,在今后日常生活中予以规避,防治疾病复发和进展。

3.2 规范缓解期用药,维持疾病稳定

由于 UC 具有终身性、反复性特征,缓解期患者虽然病症不显,但肠道炎症持续存在,仍需规范治疗。缓解期治疗侧重于调理五脏功能,重建肠道功能,防止疾病复发,提高生存质量。脾肾两虚是本病发生和迁延的内因,所以缓解期首重健脾益气,补肾固本,同时由于湿热“伏邪”的存在,治疗时应酌加清肠化湿药,病程日久,肺、肝两脏受累,临证时当理肺化痰和疏肝解郁。对于缓解期患者,在维持疾病稳定的基础上,可转变用药方式或用药频次,改善患者生活质量。亦可参照临床前期中医食疗方案,辨证施膳。

3.3 强化医院管理,构建慢病管理平台

中医强调整体化、动态化诊疗,网络数字化平台为其提供强大技术支持,医院层面可利用网络平台加强对疾病的管理。如通过构建 UC 慢性管理平台,为每一位患者建立专属健康档案,将患者每次就诊记录导入到慢病管理平台,形成病情变化时间轴,动态观察患者疾病不同时期临床表现、肠道功能、理化指标及用药情况。基于网络平台,既可对患者进行定期随访,督促其进行规范化治疗;又可总结 UC 疾病发生发展规律,发现其潜在疾病诊断靶标,以更好地指导临床。

总之,随着 UC 治疗目标转变为“改善疾病自然病程,避免致残性”,中医药应结合自身特点,充分发挥其在 UC 不同阶段的作用:临床前期的预防发病作用,临床期的协同治疗作用及慢性迁延期的维持缓解作用。为此,中医药治疗 UC 应借鉴现代科学研究最新成果及技术手段,以开放包容的方式促进中医药与其他学科交叉合作,从而形成中医药防治 UC 全链条模式。

参考文献:

- [1] 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.
- [2] NG SC, KAPLAN GG, TANG W, et al. Population density and risk of inflammatory bowel disease: A prospective population-based study in 13 countries or regions in Asia-Pacific[J]. *Am J Gastroenterol*, 2019, 114(1): 107-115.
- [3] ANANTHAKRISHNAN AN, BERNSTEIN CN, ILIOPOULOS D, et al. Environmental triggers in IBD: A review of progress and evidence[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018, 15(1): 39-49.

- [4] MAYR L, GRABHERR F, SCHWÄRZLER J, et al. Dietary lipids fuel GPX4-restricted enteritis resembling Crohn's disease[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 1775.
- [5] PATTERSON E, WALL R, FITZGERALD GF, et al. Health implications of high dietary Omega-6 polyunsaturated fatty acids[J]. *J Nutr Metab*, 2012, 2012: 539426.
- [6] LEVINE A, SIGALL BONEH R, WINE E. Evolving role of diet in the pathogenesis and treatment of inflammatory bowel diseases[J]. *Gut*, 2018, 67(9): 1726-1738.
- [7] COSTANTINI L, MOLINARI R, FARINON B, et al. Impact of Omega-3 fatty acids on the gut microbiota[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(12): 2645.
- [8] LAVELLE A, SOKOL H. Gut microbiota-derived metabolites as key actors in inflammatory bowel disease[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, 17(4): 223-237.
- [9] PENG L, GAO XY, NIE L, et al. Astragaloside attenuates dextran sulfate sodium(DSS)-induced acute experimental colitis by alleviating gut microbiota dysbiosis and inhibiting NF- κ B activation in mice[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 2058.
- [10] SUN SS, WANG K, MA K, et al. An insoluble polysaccharide from the sclerotium of *Poria cocos* improves hyperglycemia, hyperlipidemia and hepatic steatosis in ob/ob mice via modulation of gut microbiota[J]. *Chin J Nat Med*, 2019, 17(1): 3-14.
- [11] XIE JL, LIU Y, CHEN BH, et al. *Ganoderma lucidum* polysaccharide improves rat DSS-induced colitis by altering cecal microbiota and gene expression of colonic epithelial cells[J]. *Food Nutr Res*, 2019, 63: 1559.
- [12] XIE SZ, LIU B, YE HY, et al. *Dendrobium huoshanense* polysaccharide regionally regulates intestinal mucosal barrier function and intestinal microbiota in mice[J]. *Carbohydr Polym*, 2019, 206: 149-162.
- [13] GONG Y, DONG R, GAO X, et al. Neohesperidin prevents colorectal tumorigenesis by altering the gut microbiota[J]. *Pharmacol Res*, 2019, 148: 104460.
- [14] OHNO M, NISHIDA A, SUGITANI Y, et al. Nanoparticle curcumin ameliorates experimental colitis via modulation of gut microbiota and induction of regulatory T cells[J]. *PLoS ONE*, 2017, 12(10): e0185999.
- [15] XU Z, LIU W, ZHANG Y, et al. Therapeutic and prebiotic effects of five different native starches on dextran sulfate sodium-induced mice model of colonic colitis[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2021, 65(8): e2000922.
- [16] BAO C, ZENG H, ZHANG Y, et al. Structural characteristics and prebiotic effects of *Semen coicis* resistant starches(type 3) prepared by different methods[J]. *Int J Biol Macromol*, 2017, 105: 671-679.
- [17] TORRES J, BURISCH J, RIDDLE M, et al. Preclinical disease and preventive strategies in IBD: Perspectives, challenges and opportunities[J]. *Gut*, 2016, 65(7): 1061-1069.
- [18] ASHTON JJ, BEATTIE RM. Personalised therapy for inflammatory bowel disease[J]. *Lancet*, 2019, 393(10182): 1672-1674.
- [19] 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.
- [20] 沈洪, 刘智群, 朱磊, 等. 清肠化湿方对溃疡性结肠炎 NF- κ B/Tolls 通路的影响及其机制[J]. *中国中西医结合杂志*, 2013, 33(9): 1216-1220.
- [21] 朱磊, 沈洪, 刘丽, 等. 健脾补肾清肠化湿方对静脉移植 MSCs 向溃疡性结肠炎大鼠结肠迁移分化的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2015, 21(21): 88-92.
- [22] 朱磊, 沈洪, 顾培青, 等. 健脾补肾方促进 BMSCs 增殖治疗溃疡性结肠炎的实验研究[J]. *南京中医药大学学报*, 2015, 31(6): 560-563.
- [23] 朱磊, 沈洪, 顾培青, 等. 健脾补肾、清肠化湿方联合 BMSCs 对溃疡性结肠炎模型大鼠肠屏障的修复作用[J]. *世界华人消化杂志*, 2016, 24(7): 1017-1023.
- [24] HU J, HUANG H, CHE Y, et al. Qingchang Huashi Formula attenuates DSS-induced colitis in mice by restoring gut microbiota-metabolism homeostasis and goblet cell function[J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 266: 113394.
- [25] 朱磊, 沈洪, 顾培青, 等. 黄芩苷对溃疡性结肠炎模型大鼠炎症反应、凋亡的影响及与 PI3K/AKT 通路的关系[J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32(9): 4001-4004.
- [26] ZHU L, SHEN H, GU PQ, et al. Baicalin alleviates TNBS-induced colitis by inhibiting PI3K/AKT pathway activation[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 20(1): 581-590.
- [27] ZHU L, XU LZ, ZHAO S, et al. Protective effect of baicalin on the regulation of Treg/Th17 balance, gut microbiota and short-chain fatty acids in rats with ulcerative colitis[J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2020, 104(12): 5449-5460.
- [28] ZHU L, GU P, SHEN H. Protective effects of berberine hydrochloride on DSS-induced ulcerative colitis in rats[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 68: 242-251.
- [29] 沈洪, 朱磊. 重视溃疡性结肠炎的中西医结合治疗[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2016, 24(8): 571-574.
- [30] 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.
- [31] 沈洪, 朱磊, 胡乃中, 等. 虎地肠溶胶囊联合美沙拉秦肠溶片治疗活动期溃疡性结肠炎多中心、随机对照、双盲双模拟的临床研究[J]. *中国中西医结合杂志*, 2019, 39(11): 1326-1331.
- [32] 郑凯, 沈洪, 汪芳裕, 等. 健脾补肾、清肠敛肠方口服配合中药灌肠治疗激素依赖型溃疡性结肠炎临床研究[J]. *河北中医*, 2019, 41(6): 817-821.
- [33] 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.

(编辑:董宇)