

· 综 述 ·

溃疡性结肠炎的中西医结合研究新进展

陈治水

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 又称慢性非特异性溃疡性结肠炎,系原因不明的大肠黏膜的慢性炎症和溃疡性病变,临床以腹痛、腹泻、黏膜脓血便为特征。中医学属“泄泻”、“痢疾”、“便血”等范畴。近年来对 UC 的发病机制和治疗有新的进展,现介绍如下。

1 UC 国内外发病情况 本病以欧美国家发病率为最高,而亚非国家相对较低。美国本病的发病率为 8.3~14.3/10 万,患病率为 116~229/10 万^[1]。日本的发病率为 1.95/10 万,患病率为 10.12/10 万^[2]。我国 1978 年杭州第一次全国消化系统疾病学术会议报告的病例为 337 例,1993 年太原全国慢性非感染性肠病会议报告了 3 065 例^[3,4]。江学良等^[5]统计了 1981—2000 年 20 年间中国医学文献报告的病例共计 10 218 例。胡仁伟等^[6]统计 1989—2003 年国内文献,15 年共报道炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 143 511 例,其中 UC 140 114 例,克罗恩病 (Crohn's disease, CD) 3397 例,表明 UC 在我国发病率有明显增高趋势。

2 病因与发病机制进展 UC 的病因迄今仍未完全明了,一般认为本病与遗传因素、肠道感染、免疫功能异常、食物过敏、肠道防御功能障碍及环境与精神因素有关。近年的研究认为,本病是易感基因、环境和免疫系统之间的复杂的交互反应所致,这些交互反应导致非特异性炎症细胞激活,炎症细胞因子与介质产生,进而造成肠黏膜的损伤^[7,8]。

2.1 遗传因素 本病的发病有一定的种族差异性,此反映了本病可能与遗传素质有关。近年国外通过全基因组扫描,精细的基因绘图技术发现 UC 患者至少有十余个易感区域,9 个易感基因与炎症性肠病 (IBD) 发病有关^[7]。有学者研究发现,炎症性肠病患者的组织相容性复合物-II (MHC-II) 类分子表达明显增加,UC 与人类白细胞抗原 DR2 (HLA-DR2) 相联系,CD 与人类白细胞抗原 DQB1 (HLA-DQB1) 相关联。另外发现,日本人群及欧美部分白人的 HLA-DRB1 *

0103 和 DR2 (HLA * 1502 或 HLA * 1501) 与 CD 或 UC 呈正相关^[7-9]。新近发现,位于人第 6 染色体短臂上的 HLA-DR3 对于 UC 是一个保护性基因^[8]。近年来在动物中已经用转基因方法成功地制作出类似人类溃疡性结肠炎的模型^[7,8]。以上表明,IBD 发病与遗传易感性有关。

2.2 感染因素 本病病理变化和临床表现与细菌性痢疾非常相似,部分病例应用抗菌素治疗有效,有 0.5%~8.2% 的菌痢患者演变为本病;经粪便分流或旁路手术可改善回、结肠炎的症状或防治其复发^[10]。目前,通过肠菌 DNA/RNA 分析方法的应用可以了解肠菌组成;用指纹图谱技术,还能了解肠菌的基因组。研究表明,肠腔内致病菌增多,常驻菌减少,菌群比例失调与 UC 发病有密切关系,而调节肠道微菌群是控制肠道炎症的有效治疗方法^[7]。

2.3 免疫反应异常 目前认为,多种免疫因素参与了 UC 的发病。在免疫分子方面,有许多细胞黏附分子、免疫球蛋白、各种细胞因子和炎性介质与 UC 发病相关。在免疫细胞研究方面,T 淋巴细胞亚群的变化研究较多。传统的认识认为,CD₄⁺T 细胞/CD₈⁺T 细胞功能紊乱与 UC 发病有关^[11,12]。CD₄⁺T 是辅助细胞诱导亚群,能与组织相容性抗原复合体 II (MHC II 或 HLA II) 类分子结合;CD₈⁺T 细胞是抑制性 T 细胞和杀伤性 T 细胞亚群,能与 MHC I 或 HLA I 类分子结合,二者平衡失调可造成结肠组织免疫损伤。比较新的看法认为 Th₁/Th₂ 平衡紊乱导致了 UC 发病^[12-15]。结肠固有膜中的 T 细胞主要为 CD₄⁺T 细胞,根据分泌细胞因子的不同,CD₄⁺ 细胞可以分为 Th₁ 和 Th₂ 两个亚型,Th₁ 亚型 (IL-2, IFN) 参与细胞介导的免疫反应;Th₂ 亚型细胞分泌 Th₂ 因子 (IL-4, IL-5, IL-10 和 IL-13) 产生体液免疫反应。Th₁ 和 Th₂ 因子之间的平衡决定着促炎细胞因子与抗炎细胞因子之间的平衡。最近发现的 Th₃ 亚类 T 细胞,能分泌高水平的 TGF-β,是经口耐受的抑制性细胞因子,有下调 Th₁ 细胞的作用,所以 Th₁、Th₂ 和 Th₃ 亚类细胞表达的不平衡,导致免疫调节功能紊乱,可促使肠道炎症发生^[16]。新近的观点认为调节性 T 细胞/致病性 T 细胞 (Tr/Tp) 平衡紊乱

作者单位:中国人民解放军第二一医院 (哈尔滨 150080)

Tel: 0451-57752440, E-mail: cza_xiaohua@163.com

是 UC 发病的主要原因^[12,15,17-19]。传统理论把 CD₄⁺T 细胞分为辅助性 T 细胞 (Th 细胞) 和抑制性 T 细胞 (Ts 细胞), 目前认为 Ts 细胞只是一个功能上的概念, 而不能代表一个独立的细胞群体, 许多学者已倾向于用调节性 T 细胞 (Tr 细胞) 来替代 Ts 细胞。最新的观点认为, Tr 细胞和 Tp 细胞平衡是机体调节免疫反应的重要机制, 二者平衡失调是许多免疫性疾病发病的共同机制。致病性 T 细胞 (Tp 细胞) 又包括 Th₁/Th₂ 细胞和活化的细胞毒性 T 细胞 (CTL)^[12]。有学者认为, 炎症性肠病患者由于某些原因, 机体既不能将抗原特异性 T 细胞剔除, 又不能产生足够的 Tr 细胞来限制 Tp 细胞, 使机体或肠道接触很微量的特异性抗原刺激也能触发强烈的、持续时间较长的免疫反应。近年来又提出了免疫调控网络失衡学说^[20-23], 研究表明, 核因子- κ B (NF- κ B) 是免疫调控网络中一个重要的细胞活化、信号传导和转录激活因子。NF- κ B 对细胞因子, 黏附分子, 免疫性受体, 促、抑凋亡蛋白等均有调控作用, 它能与许多细胞基因的启动子和增强子中的 KB 转录系列特异结合, 启动或调节相关免疫反应。在 UC 中, NF- κ B 被诱导剂激活, 调节炎症递质的产生, 进而导致炎症黏膜的损伤, NF- κ B 可能在其中发挥着枢纽作用^[24-27]。

总之, 目前的基础研究成果已提示: UC 是遗传决定的, 腔内抗原激发的、肠黏膜天然免疫异常启动的肠道炎症, 黏膜反应的异常使炎症持续、放大和慢性化。

3 溃疡性结肠炎的治疗进展 UC 的治疗包括内科治疗和外科治疗。内科治疗应根据临床分型、分度和病理分期的不同采用相应的治疗方案, 其治疗方法包括西医药治疗、中医药治疗和中西医结合治疗。外科治疗主要针对有中毒性肠扩张、自发性肠穿孔和大量肠出血者。西方国家 IBD 处理指南每 3~4 年予以修改和补充 1 次。英国 2004 年处理指南规定: 活动性远段 UC (轻、中度病例) 局部应用美沙拉嗪 1 g/d 联合口服 2~4 g/d, 无改善者应口服泼尼松龙 40 mg/d; 重度 UC: (1) 对美沙拉嗪和或激素无反应者, 给以氢化可的松 400 mg/d 或甲基泼尼松龙 60 mg/d, 给药时间超过 7~10 天者并无益处 (B 级), 更大剂量激素不增加疗效 (A 级); (2) 皮下注射肝素, 以降低血栓栓塞的危险性 (B 级); (3) 如有中毒性巨结肠证据转外科治疗; (4) 强化治疗 3 天, 若粪便每天 8 次以上, C 反应蛋白 > 45 mg/L, 85% 患者需要手术 (B 级); (5) 最初 3 天治疗无改善可考虑结肠切除或静滴环孢素每天 2 mg/kg 诱导缓解 (B 级)^[28]。

中华医学会消化分会于 2007 年公布了我国 IBD

治疗规范的共识意见, 强调了根据病变范围、活动性、严重程度等选择相应的治疗方案^[29]。中国中西医结合学会消化专业委员会于 2004 年重庆 16 届消化学术大会修订了“UC 中西医结合诊治方案”, 对治疗原则、治疗要点、西医药治疗和中医药治疗都做了多方面的介绍^[30]。我们对上述共识意见和诊治方案都应在临床积极推广应用并进一步加以完善。

3.1 西医药治疗 西医药治疗包括氨基水杨酸类药、糖皮质激素、抗生素、免疫抑制剂和一些新型生物治疗药物。

3.1.1 氨基水杨酸类药物 氨基水杨酸类药包括前药和美沙拉嗪制剂两大类。前药包括水杨酸偶氮磺胺吡啶 (SASP) 和近年来研制的偶氮键前药奥柳氮与巴柳氮; 美沙拉嗪制剂根据包膜的不同又分为慢释放剂、延长释放剂和局部制剂^[31,32]。氨基水杨酸前药包括: SASP (水杨酸偶氮磺胺吡啶), 主要作用于末段回肠和结肠, 此药有引起末梢血细胞减少的副作用, 服药期间可适当补充叶酸制剂。奥沙拉嗪 (olsalazine) 为双水杨酸化合物, 在结肠经细菌偶氮键还原酶水解, 可提供 2 分子 5-ASA, 作用于末段回肠、结肠, 治疗活动性 UC 有效率 86%。巴柳氮 (balsalazide) 以氨基苯丙氨酸为载体, 作用于结肠、末段回肠, 国外商品名 Colazide (0.75 g/片), 同类产品有巴柳氮钠 (贝乐司, 0.5 g/片) 或巴柳氮钠颗粒“噻来得” (0.75 g/袋)。美沙拉嗪控制剂包括: 颇得斯安 (pentasa), 以乙基纤维素微颗粒为包衣, 属延长释放剂, 作用于空肠、回肠、结肠。亚沙可 (Asacol), 以丙烯酸酯 Eudragit-s 为包衣 (PH > 7 释放), 作用于回肠、结肠。莎尔福 (Salofalk): 以 Eudragit-L 为包衣, 作用部位同亚沙可。艾迪莎 (Etiasa): 以 Eudragit-S 与-L 为包衣, 1.5~3 g/d 分服。局部水杨酸制剂包括 SASP 栓和美沙拉嗪栓。此外, 还有美沙拉嗪灌肠剂。

3.1.2 抗生素 灭滴灵可抑制肠内厌氧菌, 并有免疫抑制、影响白细胞趋化等作用, 对 CUC 有治疗效果。对确有细菌感染的 CUC, 可选用氨苄青霉素、先锋霉素、喹诺酮类及抗结核药。

3.1.3 皮质醇类固醇 一般可用泼尼松或甲基泼尼松龙, 每日 40~60 mg, 分 3~4 次口服, 病情控制后逐渐减量至 10~15 mg, 一般维持半年左右停药, 为减少复发, 在减量过程中或停药后给以 SASP 口服, 近年新型制剂布地奈德 (Budesonide)、氟替卡松 (Fluticasone)、疏氢考的松 (Tixocortolpivalate)、丙酸倍氯米松 (Beclomethasone dipropionate)。布地奈德商品名为盐酸丁地松, 为灌肠剂, 每天 2 g 灌肠相当于 20~30 mg

泼尼松的作用。尚有泡沫剂(Foam)氢化考的松,10% 5 mL 直肠注入与 100 mL 液体灌肠效果相同,应用方便。爆发型和严重发作期,以 ACTH₂₅ ~ 50 U,静脉滴注每日 1 次,疗程 10 ~ 14 天,于病情控制后代以泼尼松口服。

3.1.4 免疫抑制剂和免疫调节剂在皮质类固醇疗效不佳或不能耐受者,可选此类药物,有时可获一定疗效。但免疫抑制剂不良反应较大,应慎用,每天 6-MP 1.5 mg/kg,硫唑嘌呤每日 1.5 ~ 2.5 mg/kg,分次口服,疗程约 1 年。甲氨喋呤(MTX)15 mg 肌肉注射,每周 1 次,疗程 12 周,比口服制剂 18 周的疗效好。AZP(6-MP 的前质),和 6-MP 一样,服后至出现疗效需数月,因此不适合重症及爆发型 UC,对类固醇减量困难的病例有效。环孢霉素-A(cyclosporine-A)是一种新型的免疫抑制剂,本药起效(平均 2 周)比 6-MP、硫唑嘌呤(平均 3 个月)迅速,不良反应有感觉异常、多毛症和心肌肝酶增高等。FK-506,其免疫抑制作用较环孢霉素强 100 倍^[32]。

3.1.5 新型疗法

3.1.5.1 抗黏附分子疗法 白细胞于血管内皮细胞上的 MAdCAM 黏附是炎症的触发点,以阻断该环节为治疗战略的研究已成为热点话题,如抗整合素 $\alpha 4$ 抗体 0.5 mg/kg 静脉注射,60% 的患者镜下肠黏膜病变改善;抗整合素 $\alpha 4 \beta 7$ 抗体 2 mg/kg,36.9% 的病例有效。人工合成的 selection 肽已证实可防止白细胞黏附,对动物结肠炎模型有益。已有报告用 ICAM-1 反义寡核苷酸(ISIS-2302)治疗 UC 取得较好疗效^[33]。

3.1.5.2 抗 TNF- α 抗体药物 杂交型人源抗 TNF- α 单克隆抗体和基因重组法产生的可溶性 TNF- α 受体 Fc 结合蛋白(STNFR-FC),它们治疗 UC 均有较好疗效。重组抗肿瘤坏死因子单克隆抗体(infliximab 或称 remicade)治疗 UC 65% ~ 77% 有效。人体化的抗 TNF- α 单克隆抗体 CDP571 治疗活动性 UC 数年前已有实验报告,阿达姆(adalimumab)及 Certolizumab pegd 是近年研制成功的抗 TNF- α 制剂^[7,32]。

3.1.5.3 免疫球蛋白大量静脉注射 免疫球蛋白大量静脉注射可以阻断 Fc 受体,中和自身抗体,抑制淋巴细胞功能,抑制细胞因子生成,但是,该疗法费用昂贵且疗效不持久,加之其为血液制品,故问题较多,所以使用受限。

3.1.5.4 循环血中白细胞去除疗法和粒细胞单核细胞吸附系统 循环血液中白细胞被认为是“局部浸润细胞的后备军”,因此从理论上讲,将循环血中的大量白细胞去除则可控制局部炎症^[32]。目前,国外已

开展了粒细胞和单核细胞吸附治疗新方法,每周吸附 1 次,一般吸附 6 ~ 10 次,多数 UC 患者吸附后细胞因子明显降低,本法多适用于激素依赖型 UC 患者^[35]。

3.1.5.5 促生疗法 使用微生态制剂以调整肠道菌群,改善肠道屏障功能。目前应用于临床的微生态制剂有两大类,一类由三联活菌制剂和双重促菌成分组成的制剂,代表药有金双歧,复方乳酸菌胶囊(聚克)。其他还有普乐拜尔、贝飞达、培菲康等。第二类单一活菌制剂包括乳酸菌素片、丽珠肠乐、整肠生等。此外,用益生菌(prebiotics)也可以增加肠道双歧杆菌,如乳酸果糖、菊糖均有较好作用^[7,32]。

3.1.5.6 针对肠道微循环疗法 UC 时均有原因不明的高凝状态,由于黏膜毛细血管内形成的纤维蛋白栓而导致血流障碍,从而引起肠黏膜损害,常用低剂量肝素有较好效果。国内有报道皮下注射小剂量低分子肝素加黄芪注射液静脉滴注治疗难治性 UC 取得良好疗效^[35,36]。

3.2 中医药治疗

3.2.1 辨证分型治疗 国内中医分型多达 42 个证型^[37],其出现顺序依次为大肠湿热证、脾胃湿热证、脾胃虚弱证、脾肾阳虚证;肝脾不和证、气滞证、血瘀证、脾胃虚寒证、寒热错杂证等。陈锦团等^[37]统计 4 篇资料 143 例行中医辨分型治疗,治愈 71 例(46.65%),有效 62 例,总有效率 43.01%。用药频率:健脾(益气)药 36.57% > 祛湿药 14.65% > 行气药 13.44% > 理血药 12.29% > 清热药 9.82% > 敛涩药 4.89% > 补肾药 3.67%,表明辨证分型治疗以健脾益气药使用最多。

3.2.2 辨病专方治疗 依据本病的基本病机,制订一个方进行治疗。陈锦团等^[38]统计了 4 份文献,采用固定专方治疗者共计 189 例,治愈 116 例(61.37%),总有效率 96.3%,其用药频率(%):健脾(益气)药 29.71% > 清热、行气药(各占 18.9%) > 理气药(13.5%) > 祛湿、化积药(各占 8.1%) > 柔肝药(2.7%),表明固定成方多是以健脾益气药为首。

3.2.3 基本方加减治疗 依据本病的主要病机,选用或自拟一个基本方,再随证加减。陈锦团等^[38]统计了 5 份文献用基本方加减治 UC 共计 289 例,治愈 118 例(40.83%),总有效率 94.46%。其用药频率(%):祛湿药 19.21% > 健脾(益气)药 15.39% > 理气药 11.53% > 清热药 9.61% > 行气、敛涩药(各占 9.6%) > 温寒药 7.68% > 补肾药、柔肝药(各占 5.7%) > 化积药 5.76%。表明祛湿健脾是治疗 UC 的基本治疗大法。

3.2.4 中药灌肠、直肠滴注或栓剂治疗 有人把 UC 认为是“内痈”，提出治疗以“消疡生肌、护膜为要”。而局部灌肠、直肠滴注中药或中药栓剂治疗，不仅能发挥内治的整体治疗作用，而更重要的是，外治法可使药物直达病所，具有显著的清肠解毒，活血止血，敛疮生肌作用。陈锦团等^[38]统计 9 篇文献，用外治法治疗 404 例，治愈率 44.06%，总有效率 95.54%。其用药频率为：清热、敛涩药（各占 28.56%）>活血药 21.42% >健脾（益气）药 9.52% >行气药 7.16% >温寒、柔肝药（各占 2.39%）。可见，口服药以着眼于整体（或结合局部）治疗为主，而灌肠药则着眼于局部治疗为主。

3.3 中西医结合治疗 轻—中度远段结肠炎：可采用口服氨基水杨酸类制剂或中医辨证治疗，局部应用 5-ASA 制剂或中药保留灌肠治疗；无效时可将中西医内科治疗方法联合应用，个别患者可局部用少量类固醇制剂。轻—中度泛发性结肠炎：应口服柳氮磺胺吡啶 4~6 g/d，或 5-ASA 4.8 g/d，同时应用中医辨证或中药专方制剂治疗，亦可结合直肠局部给药治疗。无效时可使用泼尼松口服（40~60 mg/d）治疗，仍无效者可选用嘌呤类药物或氨甲喋呤等免疫抑制剂。难治性远段结肠炎：宜首选中药锡类散配合类固醇制剂保留灌肠，可局部应用 5-ASA 灌肠剂，并延长直肠给药时间。可口服 SASP、奥沙拉嗪、美沙拉嗪或巴柳氮治疗，原则上不口服类固醇激素；6-MP 或硫唑嘌呤可用于上述治疗无效的患者。重症溃疡性结肠炎：重度溃疡性结肠炎一般病变范围较广，病情发展变化较快，作出诊断后应及时处理，给药剂量要足。急性发作得到控制后，SASP、奥柳氮、马沙拉嗪、艾迪沙等对减少复发均有效，最好应用中药制剂配合 2/3~1/2 剂量的水杨酸类制剂以巩固治疗。不宜长期使用皮质类固醇。硫唑嘌呤或 6-MP 可作为类固醇依赖性患者需减少类固醇剂量时的配合用药^[30]。

3.4 UC 的个体化治疗 在临床上约 80% 的 UC 患者呈周期性发作，多数患者病情迁延反复，难以根除。因此，如何提高 UC 患者的临床缓解率和降低本病的复发率，对于临床医生来说是一个严峻地挑战。目前，国内学者针对诊断标准的不完善和治疗方案的不规范，重点强调地是完善诊断标准和建立规范化治疗方案。江学良^[39]在论及 UC 个体化治疗方案时，主要强调了分级、分期和分段治疗的原则。笔者认为，UC 的个体化治疗，主要包括以下几个方面：其一为根据 UC 的不同发病因素确定“个体化治疗”治疗方案，具体包括：（1）根据遗传基因不同确定“个体化治疗”

方案；（2）根据环境因素不同确定“个体化治疗”方案；（3）根据肠道菌群紊乱的类型确定“个体化治疗”方案；（4）根据心理因素变化确定“个体化治疗”方案。其二为根据免疫紊乱表现的类型确定“个体化治疗”方案，有学者认为，IBD 正在进入生物学免疫调节剂的治疗时代^[40]。中医药对 UC 患者的免疫功能有很好的调节作用，国内已有多篇文章介绍了中医药对 UC 患者和大鼠实验性 UC 模型淋巴细胞功能和细胞因子影响的报道，认为筛选中药组方应重点研究其对调节性 T 细胞分化的影响^[41-43]。其三为根据药物的敏感性差别确定“个体化治疗”方案，药物反应的个体化差异非常大，有文献报告个体差异可达 5~7 倍。有人认为，个体化药物治疗是一种基于个体的药物遗传学和药物基因组学信息，根据特定人群甚至特定个体的病情、病因以及遗传基因，提供针对性治疗和最佳处方用药的新型疗法^[44]。目前，应用药物基因组学指导 UC 临床治疗尚未起步，但此乃今后发展的方向。对于中医学来讲，辨证论治仍是体现“个体化治疗”的最为重要的手段。其四为根据对治疗方式的依从性确定“个体化治疗”方案。其五为根据客观检查指标确定“个体化治疗”方案，肠镜下充血水肿明显，溃疡及脓性分泌物多，病理示大量中性炎细胞浸润、陷窝脓肿者，中药应以清热化湿解毒为主；黏膜脆，易出血应选用槐花、仙鹤草、白芨、地榆等凉血止血药；若见黏膜粗糙呈颗粒状、肠狭窄、病理示微血管血栓或黏膜下层明显纤维化，中药应加强理气活血化痰。免疫功能亢进，促炎因子分泌明显增加可选择免疫抑制剂；免疫功能低下，抑炎因子表达不足可选用免疫调节剂；息肉伴不典型增生者应当选加生薏苡仁、炒莪术、白花蛇舌草、丹参等抗息肉增生药^[45]。

4 评价与展望 近年来中西医结合治疗慢性溃疡性结肠炎已取得了很大的进展，在疗效上有了很大的突破，在治疗方法上有所创新，在药物剂型上有所改革，在实验研究方面更加深入，在诊断和疗效标准制定上更加完善，在动物造型上也取得了可喜的进步。现存的重要问题是各地执行的诊断和疗效标准尚未统一，致使各家报道的疗效差异很大；其次是临床双盲法研究开展较少；另外缺乏理想的抗复发治疗措施。今后值得深入研究的几个问题包括：（1）中西医结合抗复发方法的研究；（2）UC 个体化治疗方案的循征医学依据；（3）中药对肠道局部免疫功能影响的研究；（4）中药对 UC 患者细胞因子的影响和肠黏膜炎症介质的影响；（5）中医药对免疫网络调控作用靶点的研究；（6）中西医结合阻断肠道癌前期病变的研究。通过多

学科合作,基础和临床并重,临床多中心、大样本、随机双盲观察,必将对溃疡性结肠炎的研究取得更大的进展。

参 考 文 献

- [1] 郑红斌. 溃疡性结肠炎全球发病情况分析[J]. 中华消化杂志, 2001, 21(4): 242-243.
Zheng HB. Comparison of global incidence of ulcerative colitis[J]. Chin J Dig, 2001, 21(4): 242-243.
- [2] 栋方照博. 炎症性肠病的疫学[J]. 临床雜誌外科. 1997, 59: 1276-1280.
Dong FZB. Inflammatory bowel diseases immunology[J]. J Clin Surg, 1997, 59: 1276-1280.
- [3] 欧阳钦. 我国炎症性肠病研究的概况及展望[J]. 中华消化杂志, 1993, 13(67): 313-314.
Ouyang Q. Advance and prospects of inflammatory bowel disease research in China[J]. Chin J Dig, 1993, 13(67): 313-314.
- [4] 邓长生, 夏冰主编. 炎症性肠病[M]. 第 2 版, 北京: 人民卫生出版社, 2006: 13-19.
Deng CS, Xia B, editors. Inflammatory bowel disease[M]. 2nd ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2006: 13-19.
- [5] 江学良, 崔慧斐. 中国溃疡性结肠炎 10 218 例的特点[J]. 世界华人消化杂志, 2001, 9(8): 869-873.
Jiang XL, Cui HF. Features of ulcerative colitis in China: an analysis 10 218 case[J]. World Chin J Digestol, 2001, 9(8): 869-873.
- [6] 胡仁伟, 欧阳钦, 陈日曦, 等. 近 15 年我国炎症性肠病文献分析[J]. 胃肠病学, 2007, 12(2): 74-77.
Hu RW, Ouyang Q, Chen RX, et al. Analysis of the articles of inflammatory bowel disease in the literature of China in recent fifteen years[J]. Chin J Gastroenterol, 2007, 12(2): 74-77.
- [7] 欧阳钦. 溃疡性结肠炎的研究进展[J]. 现代消化及介入诊疗, 2008, 13(2): 100-103.
Ouyang Q. Progress of ulcerative colitis research[J]. Modern Dig & Intervent, 2008, 13(2): 100-103.
- [8] Stokkers PC, Reitsma PH, Tytgat GN, et al. Strong protective effect of DR3 against ulcerative colitis in the spanish population[J]. Am J Gastroenterol, 2007, 102: 2762-2766.
- [9] 郭珍, 张培毅, 卫喜凯, 等. HLA 与溃疡性结肠炎的关联研究[J]. 遗传与疾病, 1988, 5(1): 38-39.
Guo Z, Zhang PY, Wei XK, et al. The study of HLA association with ulcerative colitis[J]. Chin J Med Genet, 1988, 5(1): 38-39.
- [10] 潘国宗. 溃疡性结肠炎的病因和发病机制[J]. 现代消化及介入诊疗, 2008, 13(2): 103-105.
Pan HZ. Etiology and pathogenesis of ulcerative colitis[J]. Modern Dig & Intervent, 2008, 13(2): 103-105.
- [11] 夏冰. 炎症性肠病的病因与发病机制[J]. 世界华人消化杂志, 2001, 9(3): 245-250.
Xia B. Etiology and pathogenesis of inflammatory bowel disease[J]. World Chin J Digestol, 2001, 9(3): 245-250.
- [12] 郑长青, 胡刚正. CD₄⁺ T 细胞亚群的新认识及对炎症性肠病研究的指导[J]. 世界华人消化杂志, 2004, 12(3): 505-511.
Zheng CQ, Hu ZC. Recent understanding of CD₄⁺ T-cell subset and its implication in inflammatory bowel disease[J]. World Chin J Digestol, 2004, 12(3): 505-511.
- [13] Neurath MF, Finotto S, Glimcher LH. The role of Th₁/Th₂ polarization in mucosal immunity[J]. Nat Med, 2002, 8(6): 567-573.
- [14] 庞艳华, 郑长青. Th₁/Th₂ 细胞亚群与炎症性肠病的关系[J]. 世界华人消化杂志, 2004, 12(8): 1922-1924.
Pang YH, Zheng CQ. The relationship between Th₁/Th₂ cell subsets and inflammatory bowel disease[J]. World Chin J Digestol, 2004, 12(8): 1922-1924.
- [15] 桑力轩, 刘汉立, 姜敏. 溃疡性结肠炎发病机制研究进展[J]. 世界华人消化杂志, 2007, 15(20): 2249-2254.
Sang LX, Liu HL, Jiang M. Progress of research into the pathogenesis of ulcerative colitis[J]. World Chin J Digestol, 2007, 15(20): 2249-2254.
- [16] Weiner HL. Induction and mechanism of action of transforming growth factor-beta-secreting Th3 regulatory cells[J]. Immunol Rev, 2001, 182: 207-214.
- [17] Moloy KJ, Powrie F. Regulatory T cell in the control of immune pathology[J]. Nat Immunol, 2001, 2(9): 816-822.
- [18] Singh B, Read S, Asseman C, et al. Control of intestinal inflammation by regulatory T cells[J]. Immunol Rev, 2001, 182: 190-200.
- [19] Groux H, Powrie F. Regulatory T cells and inflammatory bowel diseases[J]. Immunol Today, 1999, 20(10): 442-445.
- [20] Baumgart DC, Carding SR. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology[J]. Lancet, 2007, 369(9573): 1627-1640.
- [21] Bamias G, Nyce MR, De La Rue SA, et al. New concepts in the pathophysiology of inflammatory bowel disease[J]. Ann Intern Med, 2005, 143(12): 895-904.
- [22] Nosti-Escanilla MP, Pena AS. NF-kappa B and inflammatory intestinal disease[J]. Rev Esp Enferm Dig, 1998, 90(2): 113-119.
- [23] 徐宁, 欧阳钦, 于振海, 等. Toll 样受体 4、CD14 和核因子 κB 在溃疡性结肠炎中的表达及临床意义[J]. 中华消化杂志, 2005, 25(7): 433-434.
Xu N, Ouyang Q, Yu ZH, et al. The expression and clinical significance of Toll-like receptor 4, CD14 and nuclear factor-κB in ulcerative colitis[J]. Chin J Dig, 2005, 25(7): 433-434.
- [24] Pahl HL. Activators and target genes of Rel/NF κB transcription factors[J]. Oncogene, 1999, 18: 6853-6866.
- [25] 甘华田, 欧阳钦, 陈友琴, 等. 溃疡性结肠炎患者肠粘膜 κ 基因结合核因子的活化及抗炎药物的作用[J]. 中华医学杂志, 2002, 82(6): 384-388.
Gan HT, Ouyang Q, Chen YQ, et al. Activation of nuclear factor-κB and effects of anti-inflammatory treatment thereon in intestinal mucosa of patients with ulcerative colitis[J]. Chin Med J China, 2002, 82(6): 384-388.
- [26] 崔海宏, 陈村龙, 王继德, 等. 溃疡性结肠炎患者肠粘膜中趋化因子和核转录因子的变化[J]. 第四军医大学学报, 2003, 24(10): 923-925.
Cui HH, Chen CL, Wang JD, et al. Changes of chemokine and nuclear factor-κB in intestinal mucosa of patients with ulcerative colitis[J]. J Fourth Milit Med Univ, 2003, 24(10): 923-925.

- [27] 陈友琴,甘华田,欧阳钦,等. 抗炎药物对溃疡性结肠炎患者肠黏膜组织NF- κ B的活化和细胞黏附分子表达的影响[J]. 生物医学工程学杂志, 2004, 21(5): 732-736.
Chen YQ, Gan HT, Ouyang Q, et al. The effects of anti-inflammatory on activation of nuclear factor- κ B and expression of cell adhesion molecules in patients with ulcerative colitis [J]. J Biomed Eng, 2004, 21(5): 732-736.
- [28] Carter MJ, Lobo AJ, Travis SP. Guideline for the management of inflammatory bowel disease in adults [J]. Gut 2004, 53(5): V1-16.
- [29] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病协作组. 对我国炎症性肠病诊治规范的共识意见[J]. 中华消化杂志, 2007, 27(8): 545-550.
Cooperative Group of Inflammatory Bowel Diseases of Digestive Disease, Chinese Medical Association. Consensus on standard for the management of inflammatory bowel diseases(2007, Jinan) [J]. Chin J Dig, 2007, 27(8): 545-550.
- [30] 陈治水,危北海,张万岱. 溃疡性结肠炎中西医结合治疗方案(草案)[J]. 中国中西医结合杂志, 2004, 24(11): 1052-1055.
Chen ZS, Wei BH, Zhang WD. Scheme on diagnosis and treatment of ulcerative colitis by integrative Chinese and Western medicine (Trial) [J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2004, 24(11): 1052-1055.
- [31] 郑家驹,庞智. 氨基水杨酸制剂治疗溃疡性结肠炎的临床应用[J]. 现代消化及介入诊疗, 2008, 13(3): 231-234.
Zheng JJ, Pang Z. Application of amino acid formulations in treatment of ulcerative colitis[J]. Modern Dig & Intervent, 2008, 13(3): 231-234.
- [32] 李世荣. 溃疡性结肠炎的治疗现状与进展[J]. 现代消化及介入诊疗, 2008, 13(2): 144-149.
Li SR. Present and future status in treatment of ulcerative colitis[J]. Modern Dig & Intervent, 2008, 13(2): 144-149.
- [33] 邓长生,夏冰主编. 炎症性肠病[M]. 第2版. 北京:人民卫生出版社, 2006:457-458.
Deng CS, Xia B, editors. Inflammatory bowel disease[M]. 2ed ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2006: 457-458.
- [34] Tanaka T, Okannobu H, Yoshimi S, et al. In patients with ulcerative colitis, adsorptive depletion of granulocytes and monocytes impacts mucosal level of neutrophils and clinically is most effective in steroid naïve patients [J]. Dig Liver Dis, 2008, 40(9): 731-736.
- [35] 言红健,田自力,崔克勤,等. 低分子肝素联合黄芪治疗难治性溃疡性结肠炎[J]. 世界华人消化杂志, 2002, 10(1): 110-111.
Yan HJ, Tian ZL, Cui KQ, et al. Efficacy of combined therapy with low molecular weight heparin and Astragalus in refractory ulcerative colitis [J]. World Chin J Digestol, 2002, 10(1): 110-111.
- [36] 江学良,权启镇,孙自勤,等. 抗栓灵含片治疗伴有血小板活化的难治性溃疡性结肠炎[J]. 世界华人消化杂志, 2003, 11(8): 1214-1218.
Jiang XL, Quan QZ, Sun ZQ, et al. Treatment of refractory ulcerative colitis with Kangshuanling [J]. World Chin J Digestol, 2003, 11(8): 1214-1218.
- [37] 李乾构. 中医药治疗溃疡性结肠炎的思路[J]. 北京中医, 2004, 23(3): 149-150.
Li QG. An idea about treatment of ulcerative colitis by TCM methods [J]. Beijing J Tradit Chin Med, 2004, 23(3): 149-150.
- [38] 陈锦团,杨春波,柯晓. 溃疡性结肠炎的中医药治疗研究进展[J]. 中医药信息, 2007, 24(2): 7-10.
Chen JT, Yang CB, Ke X. Progress of Chinese medicine research treatment in ulcerative colitis [J]. Inf Tradit Chin Med, 2007, 24(2): 7-10.
- [39] 江学良. 重症溃疡性结肠炎的诊断和个体化规范化治疗[J]. 世界华人消化杂志, 2003, 11(8): 1081-1082.
Jiang XL. The diagnosis and treatment of ulcerative colitis [J]. World Chin J Digestol, 2003, 11(8): 1081-1082.
- [40] 郑家驹,王毓明. 炎症性肠病的生物学疗法[J]. 中华消化杂志, 2004, 24(3): 186-187.
Zheng JJ, Wang YM. Biological therapy of inflammatory bowel disease [J]. Chin J Dig, 2004, 24(3): 186-187.
- [41] 董文毅,胡刚正,郑长青. 补脾清肠活血汤对溃疡性结肠炎患者淋巴细胞功能的影响[J]. 世界华人消化杂志, 2006, 14(11): 1124-1127.
Dong WY, Hu ZG, Zheng CQ. Effect of Bupi Qingchang Huoxue Decoction on lymphocyte function of patients with ulcerative colitis [J]. World Chin J Digestol, 2006, 14(11): 1124-1127.
- [42] 周燕红,于皆平,何小飞,等. 达纳康对大鼠溃疡性结肠炎细胞因子的影响[J]. 世界华人消化杂志, 2004, 12(2): 371-375.
Zhou YH, Yu JP, He XF, et al. Effects of Ginkgo biloba extract on cytokines in rats with TNBS-induced ulcerative colitis [J]. World Chin J Digestol, 2004, 12(2): 371-375.
- [43] 邱明义,范小亚,梅家俊,等. 理肠四方对溃疡性结肠炎大鼠结肠组织TNF- α mRNA表达的影响[J]. 世界华人消化杂志, 2004, 12(3): 706-710.
Qiu MY, Fan XY, Mei JJ, et al. Effect of Chinese herb compounds Lichangsi Fang on TNF- α mRNA expression of colon tissue in rats with ulcerative colitis [J]. World Chin J Digestol, 2004, 12(3): 706-710.
- [44] 陈执中,姜宁. 个体化药物治疗研究的新进展[J]. 中国临床药理学杂志, 2004, 13(5): 314-316.
Chen ZZ, Jiang N. Progress of personalized therapy [J]. Chin J Clin Pharm, 2004, 13(5): 314-316.
- [45] 陈治水. 溃疡性结肠炎的“个体化治疗”[J]. 中国中西医结合杂志, 2002, 28(9): 862-863.
Chen ZS. The individual treatment of ulcerative colitis [J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2008, 28(9): 862-863.

(收稿:2009-06-24 修回:2009-11-21)