

连草泻痢胶囊对活动期溃疡性结肠炎患者血清炎性因子及肠道黏膜屏障的影响

战晶玉¹, 房莹莹², 于卓², 张雅丽¹

¹ 黑龙江省中医药科学院南岗分院, 黑龙江 哈尔滨 150001;

² 黑龙江省中医药科学院, 黑龙江 哈尔滨 150036)

摘要: [目的] 观察连草泻痢胶囊对活动期溃疡性结肠炎大肠湿热证患者炎性因子及肠道黏膜屏障的影响; 方法: 选取符合诊断及纳入标准的溃疡性结肠炎患者 60 例, 随机分为对照组 ($n=30$) 和治疗组 ($n=30$)。其中对照组给予美沙拉嗪肠溶片口服治疗, 治疗组在对照组的基础上给予连草泻痢胶囊口服治疗, 2 组患者疗程均为 8 周, 分别观察 2 组患者治疗前后中医症状积分、Sutherland 疾病活动指数和 Baron 评分的改善情况, 同时检测炎性因子 (TGF- α 、IL-10 和 IL-17)、基质金属蛋白酶 (MMP2 和 MMP9) 及氧化三甲胺 (TMAO) 水平的变化, 并评价其临床疗效; 结果: 治疗组总有效率为 90%, 对照组总有效为 73.3%, 治疗组优于对照组 ($P<0.05$); 治疗组治疗后中医症状积分、Sutherland 疾病活动指数和 Baron 评分与本组治疗前比较显著降低 ($P<0.01$), 明显优于对照组 ($P<0.01$); 此外, 治疗组治疗后 TNF- α 、IL-17、MMP-2、MMP-9 和 TMAO 水平较治疗前显著降低, IL-10 水平显著升高 ($P<0.01$); 2 组治疗后组间比较, 治疗组明显优于对照组 ($P<0.01$); [结论] 连草泻痢胶囊联合美沙拉嗪肠溶片能够改善炎性因子的失衡和肠道黏膜屏障功能的异常, 缓解大肠湿热证活动期溃疡性结肠炎患者临床症状, 疗效显著。

关键词: 连草泻痢胶囊; 溃疡性结肠炎; 大肠湿热证; 炎性因子; 黏膜屏障

doi: 10.3969/j.issn.1671-038X.2019.07.07

中图分类号: R574.62 文献标志码: A

Clinical effect of Liancao Xieli Capsule on inflammatory factor and intestinal mucosal barrier in patients with active ulcerative colitis

ZHAN Jing-yu¹, FANG Ying-ying², YU Zhuo², ZHANG Ya-li¹

¹Nangang Branch of Heilongjiang Academy of Traditional Chinese Medicine, Harbin 150001, China; ²Heilongjiang Academy of Traditional Chinese Medicine, Harbin 150036, China)

Corresponding author: ZHANG Ya-li, E-mail: zhangyl_2013@sina.com

Abstract: [Objective] To observe the clinical effect of Liancao Xieli capsule on inflammatory factors and intestinal mucosal barrier in patients with active ulcerative colitis of damp-heat syndrome of large intestine. [Methods] 60 patients with ulcerative colitis were randomly divided into control group ($n=30$) and treatment group ($n=30$). The control group was treated with Mesalazine enteric-coated tablets orally, and the treatment group was treated with Liancaoxieli Capsule orally on the basis of the control group. Both groups were treated for 8 weeks. TCM symptom score, Sutherland disease activity index and Baron score were observed. The changes of inflammatory factors (TGF- α , IL-10 and IL-17), matrix metalloproteinase (MMP-2 and MMP-9) and trimethylamine oxide (TMAO) in peripheral blood were also detected before and after treatment, and the clinical efficacy was evaluated after treatment. [Results] The total effective rate was 90% in the treatment group and 73.3% in the control group, which was better than that in the control group ($P<0.05$). After treatment, the scores of TCM symptoms, Sutherland disease activity index and Baron score in the treatment group were significantly lower than those before treatment ($P<0.01$), which

收稿日期: 2019-05-10

基金项目: 国家中医药管理局中医药科学技术研究专项 (No: 2016ZX05); 黑龙江省科技厅攻关项目 (No: GC12C110); 黑龙江自然科学基金联合引导项目 (No: LH2019H095)

作者简介: 战晶玉, 女, 学士, 副主任医师, 研究方向: 胃肠道疾病的中西医结合治疗

通讯作者: 张雅丽, E-mail: zhangyl_2013@sina.com

was significantly better than those in the control group ($P < 0.01$). In addition, the levels of serum TNF- α , IL-17, MMP-2, MMP-9, and TMAO in the treatment group were significantly lower than those before treatment ($P < 0.01$). After treatment, the level of IL-10 in the treatment group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.01$). [Conclusion] Liancao Xieli capsule combined with mesalazine enteric-coated tablets can regulate the imbalance of inflammatory factors, the abnormality of intestinal mucosal barrier function, and improve the clinical symptoms of ulcerative colitis patients with active stage of large intestine damp-heat syndrome.

Key words: Liancao Xieli capsule; ulcerative colitis; damp-heat syndrome of large intestine; inflammatory factors; intestinal mucosal barrier

溃疡性结肠炎 (Ulcerative colitis, UC) 是一种好发于结肠和直肠的慢性非特异性的炎症性肠病, 临床主要表现为腹痛、腹泻、里急后重和黏液脓血便, 常同时伴有关节、肝胆管、眼和皮肤等肠外系统的损害^[1]。本病好发于左半结肠 (乙状结肠和直肠段), 以黏膜和黏膜下层的炎性细胞浸润为主要病理表现, 且病变呈连续性、弥漫性分布, 易反复发作, 属于消化系统难治性疾病之一^[2]。

近年来, 随着社会经济的发展, 饮食结构和环境的改变, UC 的发病率呈现上升的趋势^[3]。调查数据显示, 在世界范围内, UC 的患病率为 55/10 万~243/10 万, 其中欧洲和北美地区 UC 的患病率较高, 为 100/10 万~200/10 万, 亚洲和中东地区较低, 患病率约为 4.0/10 万~44.3/10 万, 而中国大陆地区 UC 的患病率约为 11.6/10 万^[4-6]。而目前治疗 UC 的药物主要有氨基水杨酸类、免疫抑制剂和糖皮质激素, 其疗效并不能覆盖所有的临床患者,

且不良反应明显。因此, 寻找有效的中医药治疗手段, 成为当前治疗溃疡性结肠炎的重要课题之一。

连草泻痢胶囊为我院研制的中药复方制剂, 我们前期研究发现, 连草泻痢胶囊能够显著减轻小鼠腹泻和结肠黏膜的溃疡, 具有明显的抗炎、镇痛和抗腹泻的作用^[7]。据此, 本研究通过观察连草泻痢胶囊对活动期溃疡性结肠炎大肠湿热证患者血清炎症因子及肠道菌群代谢产物的影响, 进一步明确其临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 9 月~2018 年 12 月于我院门诊及住院处就诊的溃疡性结肠炎患者 60 例, 按照随机数字表法分为对照组和治疗组各 30 例, 2 组患者性别、年龄、发病类型等一般资料的比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 1 2 组患者一般资料的比较

例, $\bar{x} \pm s$

组别	例数	性别		年龄/年	病程/年	类型		程度			发病部位		
		男	女			初发	复发	轻	中	重	直肠	左半结肠	全结肠
对照组	30	13	17	43.30±7.85	4.36±3.39	19	11	15	7	8	6	18	6
治疗组	30	15	15	44.90±9.00	4.35±3.24	17	13	14	7	9	5	17	8

1.2 诊断标准

西药诊断参照《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见 (2012 年·广州)》^[8] 中活动期溃疡性结肠炎相关诊断标准。中医诊断参照《溃疡性结肠炎中医诊疗共识意见》^[9] 中大肠湿热证相关诊断标准, 主症: 腹痛、腹泻、便下粘液脓血, 舌质红、苔黄腻; 次症: 身热、小便短赤, 里急后重, 肛门灼热, 口干口苦、口臭, 脉滑数。

1.3 纳入标准

①符合活动期溃疡性结肠炎西医诊断标准; ②符合溃疡性结肠炎大肠湿热证中医诊断标准; ③年

龄 25~60 岁; ④志愿参加本研究, 并签署知情同意书。

1.4 排除标准

①爆发性、缓解期溃疡性结肠炎患者; ②放射性肠炎、Crohn 病、肠结核或缺血性肠炎的患者; ③1 个月内使用水杨酸制剂、糖皮质激素或者免疫抑制剂的患者; ④合并内分泌、神经系统、循环系统严重疾病者; ⑤对本次试验中所用药物过敏者; ⑥妊娠期及哺乳期妇女。

1.5 治疗方法

对照组给予美沙拉嗪肠溶片, 1 g/次, 4 次/d 口

服治疗;治疗组在对照组的基础上给予连草泻痢胶囊(0.3 g, 50粒/盒),由黄连、木香、白芍、薏苡仁、白花蛇舌草、马齿苋、蒲公英组成,将9/10的木香与其余六味药加水煎煮,过滤,滤液经浓缩清膏,干燥、粉碎得细粉后与将剩余的木香细粉混匀后制成胶囊,1.5 g/次,3次/d口服治疗。两组患者疗程均为8周,疗程结束后随访8周。

1.6 观察指标

1.6.1 临床疗效 参照《溃疡性结肠炎中西医结合诊疗指南(草案)》^[10]中疗效标准。完全缓解:临床症状消失,肠镜显示黏膜病变基本消失或主要症状及肠黏膜病变活动指数总分值降低 $\geq 95\%$ 。显效:临床主要症状明显缓解,肠镜显示黏膜病变明显减轻或主要症状及肠黏膜病变活动指数总分值降低 $70\% \sim < 95\%$ 。有效:临床主要症状有所缓解,肠镜显示黏膜病变有所减轻或主要症状及肠黏膜病变活动指数总分值降低 $30\% \sim < 70\%$ 。无效:经治疗后临床症状、内镜及病理检查结果均无改善或加重,或主要症状及肠黏膜病变活动指数总分值降低 $< 30\%$ 。

1.6.2 中医症状积分 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》中疗效标准^[11],主症(腹痛、腹泻、便下粘液脓血)按无、轻、中、重分别计0、2、4、6分,次症(身热、小便短赤、里急后重、肛门灼热、口干口苦、口臭)按无、轻、中、重分别计0、1、2、3分,分别于治疗前后记录2组患者主症、次症的评分,积分越高,症状越重。

1.6.3 Sutherland 疾病活动指数 分别于治疗前、后采用 Sutherland 疾病活动指数对2组患者病情进行评估^[12],该量表根据患者腹泻、便血、内镜下黏膜表现及医师病情评估4个方面进行评分,每项评分按照无、轻、中、重分别计0、1、2、3分,评分越高,临床症状越重。

1.6.4 Baron 评分 分别于治疗前、后采用 Baron 评分方法^[13]对2组患者进行评估,0分为血管纹理清晰,无接触性或自发性出血;1分为肠道黏膜无出血,但存在病损;2分为肠道黏膜重度接触性的出血;3分为自发性出血伴明显溃疡形成。

1.6.5 炎性因子和基质金属蛋白酶的检测 分别于治疗前、后收集2组患者清晨空腹静血,离心后取上清液。采用酶联免疫吸附测定法(ELISA)法检测肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-10(IL-10)、白细胞介素-17(IL-17)、基质金属蛋白酶-2(MMP-2)和基质金属蛋白酶-9(MMP-9)的水平,检测步骤严格按照试剂盒说明书。

1.6.6 氧化三甲胺的检测 分别于治疗前、后收集2组患者清晨空腹静血,采用高效液相色谱串联质谱法检测血浆氧化三甲胺(TMAO)的水平,检测步骤严格按照试剂盒说明书。

1.7 统计学处理

所有资料均采用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析,计数资料以百分率(%)表示,采用 χ^2 检验,连续资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对样本 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者临床疗效的比较

对照组总有效率为73.3%,治疗组总有效率为90%,治疗组明显优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表2 2组患者临床疗效的比较 例

组别	例数	完全缓解	显效	有效	无效	有效率/%
对照组	30	6	7	9	8	73.3
治疗组	30	15	8	4	3	90.0 ¹⁾

与对照组比较,¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.2 2组患者中医症状积分和疾病活动指数及 Baron 评分的比较

2组治疗后中医症状积分、Sutherland 疾病活动指数和 Baron 评分与本组治疗前比较显著降低,差异均有统计学意义($P < 0.01$);2组治疗后组间比较,治疗组明显优于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。见表3。

表3 2组患者中医症状积分和疾病活动指数及 Baron 评分的比较 $\bar{x} \pm s$

组别	例数	中医症状积分/分		疾病活动指数		Baron 评分/分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	30	25.91 \pm 4.23	17.18 \pm 3.11 ¹⁾	6.13 \pm 1.31	3.31 \pm 1.09 ¹⁾	2.03 \pm 0.61	1.20 \pm 0.76 ¹⁾
治疗组	30	26.94 \pm 5.90	12.98 \pm 2.48 ¹⁾²⁾	6.60 \pm 1.30	1.83 \pm 0.95 ¹⁾²⁾	1.83 \pm 0.65	0.47 \pm 0.51 ¹⁾²⁾

与本组治疗前比较,¹⁾ $P < 0.01$;与对照组比较,²⁾ $P < 0.01$ 。

2.3 2 组患者血清炎性因子的比较

2 组患者治疗后血清 TNF- α 及 IL-17 水平较治疗前显著降低,IL-10 水平显著升高,差异均有统计学意义($P < 0.01$);2 组治疗后组间比较,治疗组明显优于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。见表 4。

2.4 2 组患者 MMP-2 和 MMP-9 及 TMAO 的比较

2 组患者治疗后 MMP-2 和 MMP-9 及 TMAO 水平较治疗前均显著降低,差异均有统计学意义($P < 0.01$);2 组治疗后组间比较,治疗组明显优于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。见表 5。

表 4 2 组患者血清炎性因子的比较

$\bar{x} \pm s$

组别	例数	TNF- α /(ng · mL ⁻¹)		IL-10/(ng · mL ⁻¹)		IL-17/(pg · mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	30	6.09 ± 1.86	3.02 ± 0.94 ¹⁾	3.90 ± 0.84	6.35 ± 1.75 ¹⁾	434.61 ± 29.17	313.31 ± 18.28 ¹⁾
治疗组	30	6.84 ± 1.72	1.64 ± 0.62 ¹⁾²⁾	4.25 ± 1.10	9.47 ± 2.05 ¹⁾²⁾	443.23 ± 28.37	201.55 ± 12.29 ¹⁾²⁾

与本组治疗前比较,¹⁾ $P < 0.01$;与对照组比较,²⁾ $P < 0.01$ 。

表 5 2 组患者 MMP-2 和 MMP-9 及 TMAO 水平的比较

$\bar{x} \pm s$

组别	例数	MMP-2/(ng · mL ⁻¹)		MMP-9/(ng · mL ⁻¹)		TMAO/(μ mol · L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	30	10.19 ± 1.12	6.56 ± 0.56 ¹⁾	11.05 ± 0.84	7.22 ± 1.04 ¹⁾	7.61 ± 0.87	4.71 ± 0.54 ¹⁾
治疗组	30	10.24 ± 1.51	3.77 ± 0.71 ¹⁾²⁾	11.34 ± 1.07	3.47 ± 0.82 ¹⁾²⁾	8.23 ± 0.78	2.55 ± 0.29 ¹⁾²⁾

与本组治疗前比较,¹⁾ $P < 0.01$;与对照组比较,²⁾ $P < 0.01$ 。

3 讨论

UC 发病机制复杂,目前尚不十分明确,但研究指出其与遗传基因、神经精神环境因素、自身免疫损伤、肠道黏膜屏障和感染之间存在着密切的联系^[14]。炎性细胞的浸润和炎症介质的表达在 UC 的发病过程中发挥着重要的作用,近年来研究发现,抗炎细胞因子与促炎细胞因子之间的失衡可导致结肠免疫功能的紊乱,从而诱导结肠黏膜的损伤,产生临床症状^[15]。TNF- α 是由多形核中性粒细胞、淋巴细胞和单核巨噬细胞等细胞分泌的一种重要的促炎细胞因子,参与细胞的炎症、代谢、凋亡和血栓的形成^[16-17]。此外,TNF- α 还能加强单核巨噬细胞的吞噬作用,刺激 IL-1、IL-8 等细胞因子的合成和释放,产生瀑布效应进而扩大炎症反应^[18]。IL-17 是新近发现的细胞因子,作为一种强大的前炎症细胞因子,也是炎症反应的微调因子^[19]。最近发现,IL-17 在 UC 的发病过程中发挥着重要的作用,通过与特异性抗体的结合,促进炎症反应的发展和免疫应答等多种功能^[20-21]。IL-10 是体内重要的负向调节因子,具有广泛的免疫抑制活性,能够阻断免疫炎症反应的多个环节,在调节维持肠道及全身免疫稳态中发挥着重要的作用^[22]。

最为一个半渗透性屏障,肠道黏膜功能的改变在 UC 患者肠道内稳态中发挥着重要的作用。一方

面,肠道黏膜通透性的增加会导致肠道内细菌易位和固有层免疫细胞的激活能够诱导促炎性因子的释放,加重炎症反应^[23]。另一方面,大量炎性因子及介质的释放,能够进一步破坏肠道上皮细胞,引起黏膜屏障功能的损伤^[24]。MMPs 是一类可降解细胞外基质的蛋白水解酶,通过破坏肠道内皮细胞间的紧密连接从而加重肠道黏膜屏障的损伤,在 UC 的发生和组织的重构中发挥重要的作用。研究证实,UC 患者外周血 MMP-2 和 MMP-9 水平显著升高,且与患者肠道黏膜通透性的增加密切相关^[25]。TMAO 是肠道菌群重要的代谢产物之一,研究发现 TMAO 参与肠道黏膜炎症反应,且与 UC 肠道黏膜屏障功能异常存在密切的关系^[26]。

UC 属于中医“久泻”、“久痢”、“肠澼”的范畴,本病多由感受外邪、情志失调和饮食失节引起,湿热阻滞肠道,阻碍气机运化,最终导致湿热内蕴,气血瘀滞。连草泻痢胶囊为张雅丽教授治疗 UC 的经验方,该方由《太平惠民和剂局方》中香连丸化裁而来。研究发现,香连丸具有抗炎、止泻、抑制胃肠运动亢进和抗溃疡的作用,是治疗 UC 的常用药物^[27]。白芍养血柔肝止痛,实验发现,白芍总苷具有较强的抗炎镇痛作用,通过抑制 NF- κ B 的活化减少 TNF- α 的产生,从而减轻由恶唑酮诱导的小鼠 UC^[28]。薏苡仁,甘、淡、微寒,具有健脾止泻、祛湿消痈之效。

研究发现,薏苡仁提取物能够通过抑制氧化应激反应,保护结肠黏膜,起到预防结肠炎的作用^[29]。白花蛇舌草最早记载于《广西中药志》,具有清热解毒、消肿止痛的功效,研究发现,白花蛇舌草提取物可以促进结肠癌细胞的凋亡和抑制细胞的增殖,同时能够抑制葡聚糖硫酸钠诱导的慢性 UC 模型炎症因子的表达,达到抑制炎症浸润和结肠组织损伤的目的^[30-31]。

本研究发现,连草泻痢胶囊联合美沙拉嗪肠溶片疗效明显优于口服单纯美色拉嗪肠溶片,而且治疗组能够显著减少大肠湿热证 UC 患者的中医症状积分,同时降低疾病活动指数和 Baron 评分,疗效明显优于对照组。同时,我们的结果发现,连草泻痢胶囊联合美沙拉嗪肠溶片能够显著降低活动期 UC 患者血清 TNF- α 及 IL-17 的水平,增加 IL-10 水平,说明连草泻痢胶囊能够通过调控抗炎细胞因子与促炎细胞因子之间的失衡,从而发挥其临床疗效。进一步我们通过检测外周血 MMP-2、MMP-9 及 TMAO 的表达水平,结果发现连草泻痢胶囊联合美沙拉嗪肠溶片能够显著降低活动期 UC 患者 MMP-2 和 MMP-9 及 TMAO 的水平,说明连草泻痢胶囊能够改善肠道黏膜屏障功能异常,从而减少炎症反应。

综上所述,连草泻痢胶囊联合美沙拉嗪肠溶片能够改善大肠湿热证活动期 UC 患者临床症状,其作用机制可能是通过调控血清炎性因子的失衡和改善肠道黏膜屏障的功能实现的。

参考文献

- [1] 陈文华,黄国栋,方承康,等.溃疡性结肠炎现代医学研究进展[J].中国医药科学,2011,1(7):51-53.
- [2] 张瑞芳,陈朝晖,刘漪沧,等.溃疡性结肠炎的发病机制及其治疗进展[J].生命的化学,2018,38(2):241-249.
- [3] 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断治疗规范的共识意见[J].胃肠病学,2007,12(8):488-495.
- [4] Ng SC, Bernstein CN, Vatn MH, et al. Geographical variability and environmental risk factors in inflammatory bowel disease[J]. Gut, 2013, 62(4): 630-649.
- [5] Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review[J]. Gastroenterology, 2012, 142(1): 46-54. e42.
- [6] Ye L, Cao Q, Cheng J. Review of inflammatory bowel disease in China[J]. Sci World J, 2013, 2013: 296470.
- [7] 王欣,王伟明,宋亚娟,等.香连胶囊对大鼠急性肠炎的作用[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(3):212-215.
- [8] 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(2012年·广州)[J].胃肠病学,2012,17(12):763-781.
- [9] 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会.溃疡性结肠炎中西医结合诊疗共识意见[J].中国中西医结合消化杂志,2018,26(2):105-110.
- [10] 陈治水,危北海,张万岱,等.溃疡性结肠炎中西医结合诊疗指南(草案)(中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会,2010 西昌)[J].中国中西医结合消化杂志,2011,19(1):61-65.
- [11] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[M].北京:中国医药科技出版社,2002:159-161.
- [12] 欧阳钦,胡品津,钱家鸣,等.对我国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见[J].胃肠病学,2007,12(8):488-495.
- [13] 欧阳钦,苗新普.炎症性肠病评估指标的临床应用[J].中华消化杂志,2009,29(3):209-212.
- [14] 石磊,施丽婕.溃疡性结肠炎中西医发病机制研究[J].长春中医药大学学报,2014,30(6):1173-1176.
- [15] 张林,吴洁琼,张伟,等.青柏溃结汤对溃疡性结肠炎大鼠疗效的研究[J].中国中医急症,2017,26(8):1352-1354,1380.
- [16] 王美红,陈同辛.静脉内免疫球蛋白对单核巨噬细胞免疫调节机制的研究[J].国际儿科学杂志,2006,33(1):33-35.
- [17] 李伟华.肠缺血再灌注损伤大鼠肠黏膜组织中 TNF- α 和 VIP 的表达及意义[J].青岛大学医学院学报,2007,51(6):510-511,513.
- [18] 王燕,曹燕飞,朱向东,等.四神丸对溃疡性结肠炎模型大鼠血清白细胞介素-1 β 、-4、肿瘤坏死因子- α 的影响[J].中国老年学杂志,2015,35(1):128-128.
- [19] 陈子伟,庄俊合,罗宜红,等.血浆 IL17 在慢性阻塞性肺疾病综合评估中的作用[J].广州医科大学学报,2015,43(2):97-100.
- [20] 张炳勇,吕愈敏,洪天配,等.炎症性肠病患者肠黏膜白细胞介素 18 的表达及意义[J].北京大学学报(医学版),2003,35(2):150-153.
- [21] 林巧嫦,廖博贤,黄飞娜.白细胞介素 IL-4、IL-17 在溃疡性结肠炎中的表达[J].中国医药科学,2012,2(16):44-45.
- [22] 姚惠,郑培奋,李希诗,等.益气愈溃汤对溃疡性结肠炎 IL-33、IL-10 及肠道菌群紊乱的纠正作用[J].中华中医药学刊,2013,31(6):1449-1451.
- [23] Alipour M, Zaidi D, Valcheva R, et al. Mucosal Barrier Depletion And Loss Of Bacterial Diversity Are Primary Abnormalities In Paediatric Ulcerative Colitis [J]. J CrohnsColitis, 2016, 10(4): 462-471.
- [24] 戴悦婷,唐志鹏.溃疡性结肠炎肠黏膜损伤的研究进展[J].中国中西医结合消化杂志,2018,26(6):545-549.

的临床症状及体征;但是对于患者长期的预后及终点事件不能很好的了解;因此要更系统探讨复方鳖甲软肝片联合 UDCA 对比单用 UDCA 治疗 PBC 的远期疗效和预后的差别,尚需要大样本、多中心完全随机对照的临床试验随访跟踪。

参考文献

- [1] Beuers U, Gershwin ME, Gish RG, et al. Changing nomenclature for PBC: From 'cirrhosis' to 'cholangitis' [J]. *Gut*, 2015, 64(11):1671-1672.
- [2] Carey EJ, Ali AH, Lindor KD. Primary biliary cirrhosis [J]. *Lancet*, 2015, 38(10003):1565-1575.
- [3] Boonstra K, Beuers U, Ponsioen CY. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis: A systematic review [J]. *J Hepatol*, 2012, 56(5):1181-1188.
- [4] 何丽芬, 赖伊杰, 赖力英, 等. 原发性胆汁性肝硬化的临床特点[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2015, 40(12):1333-1339.
- [5] Liu H, Liu Y, Wang L, et al. Prevalence of primary biliary cirrhosis in adults referring hospital for annual health check-up in Southern China [J]. *BMC Gastroenterol*, 2010, 4(10):100-103.
- [6] 夏玉敬, 周莹群, 郭传勇. PBC 命名共识解读: 从原发性胆汁性肝硬化到原发性胆汁性胆管炎[J]. *世界临床药物*, 2015, 36(12):793-796.
- [7] 杨艳宏, 陈祥明, 朱善济. 复方鳖甲软肝片对大鼠 CCl₄ 肝纤维化模型疗效研究[J]. *中国感染控制杂志*, 2003, 2(4):249-251.
- [8] Zhou GD, Li WS, Zhao JM, et al. Clinical pathological study on the mechanism of effect of Fufang Biejia Ruangan Tablet in treatment of liver fibrosis [J]. *Med J Chin PLA (Chin)*, 2004, 29:563-564.
- [9] 庞月梅. 复方鳖甲软肝片联合熊去氧胆酸胶囊治疗原发性胆汁性肝硬化临床研究[J]. *航空航天医学杂志*, 2017, 28(5):592-593.
- [10] 黄凌鹰, 周振华, 孙学华, 等. 复方鳖甲软肝片治疗原发性胆汁性肝硬化的临床疗效评价[J]. *临床肝胆病杂志*, 2015, 31(2):181-184.
- [11] 王栋庭. 使用复方鳖甲软肝片联合熊去氧胆酸胶囊治疗原发性胆汁性肝硬化的疗效观察[J]. *当代医药论丛*, 2015, 13(20):138-139.
- [12] 张珊珊, 李娅, 徐峰. 熊去氧胆酸联合复方鳖甲软肝片治疗早中期原发性胆汁性肝硬化的临床疗效[J]. *世界华人消化杂志*, 2015, 23(26):4251-4255.
- [13] 沈斐斐, 陆伦根. 肝脏碱性磷酸酶: 胆汁淤积和胆道损伤的标志物[J]. *临床肝胆病杂志*, 2016, 32(5):1026-1030.
- (上接第 513 页)
- [25] 颜蓉, 梁杏花, 尹良钰. 关于 MMP-2、MMP-9 和溃疡性结肠炎患者肠黏膜通透性之间的关联分析[J]. *岭南急诊医学杂志*, 2019(1):68-70.
- [26] 李云, 戴岳, 夏玉凤. 溃疡性结肠炎内源性代谢物和肠道菌群变化研究进展[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2017, 31(9):907-913.
- [27] 张霖, 肖晏婴, 马保华. 香连丸药理作用研究进展[J]. *陕西中医*, 2015, 36(1):127-128.
- [28] 向军英, 欧阳钦, 胡仁伟, 等. 白芍总苷对小鼠溃疡性结肠炎的作用[J]. *中华临床营养杂志*, 2010, 18(4):230-234.
- [29] 郝亚楠, 李新平, 刘宁, 等. 薏米提取物对溃疡性结肠炎大鼠抗氧化作用的研究[J]. *中国预防医学杂志*, 2012, 13(3):177-180.
- [30] 张振芳, 赵宏伟, 柴焯, 等. 白花蛇舌草对葡聚糖硫酸钠诱导的慢性溃疡性结肠炎小鼠的影响[J]. *中草药*, 2015, 46(23):3520-3525.
- [31] Lin JM, Li QY, Chen HW, et al. Hedyotis diffusa Willd. extract suppresses proliferation colorectal cancer cells [J]. *Oncol Lett*, 2015, 9(4):1962-1970.