

“温清共用法”治疗溃疡性结肠炎的疗效观察及作用机制探讨*

盛天骄¹ 巩阳² 李娜³ 柳越冬⁴ 王磊⁵

[摘要] 目的:研究“温清共用法”中的温阳药与清热药治疗溃疡性结肠炎的作用机制及临床疗效,为进一步研究“温清共用法”治疗溃疡性结肠炎奠定基础。方法:通过对106例就诊的溃疡性结肠炎患者应用调查问卷进行回顾性分析,对Mayo评分、有效率、黏膜缓解率及美沙拉嗪、激素减药停药情况进行分析。分别对温阳药、清热药、美沙拉嗪进行相关参数分析,分析其在治疗溃疡性结肠炎中的作用机制。结果:经统计,最终有效问卷共99份,“温清共用法”临床有效率为82.8%,临床缓解率为74.7%,具有较好的临床疗效,其主要药物核心成分为山奈酚、槲皮素等,核心靶点有PTGS1、PTGS2、NCOA2等。结论:“温清共用法”治疗溃疡性结肠炎具有较好的临床疗效,患者可在较短时间内停用美沙拉嗪,分析其作用机制可能与“温清共用法”复杂而广泛的药物成分有关,较明确地解释了药物作用靶点及通路的复杂性,为下一步的研究提供了基础。

[关键词] 温清共用法;溃疡性结肠炎;问卷调查

DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2022.12.07

[中图分类号] R574 [文献标志码] A

The efficacy and mechanism of "Warm-qing common usage" in the treatment of ulcerative colitis

SHENG Tianjiao¹ GONG Yang² LI Na³ LIU Yuedong⁴ WANG Lei⁵

(¹Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang, 110847, China; ²Department of Traditional Chinese Medicine, PLA Northern Theater Command General Hospital; ³Department of Anorectal Surgery, Xianyang Central Hospital; ⁴The Third Affiliated School of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine; ⁵Department of Anorectal Surgery, Hulunbuir ZhongMeng Hospital)

Corresponding author: LIU Yuedong, E-mail: 13998359002@126.com

Abstract Objective: Based on questionnaire investigation and the network pharmacology method, the pharmacological mechanism of the treatment of ulcerative colitis by "Warm-qing common usage" was analyzed to guide the further study of the clinical application of this prescription. **Methods:** A questionnaire investigation was conducted on the efficacy of 106 ulcerative colitis patients treated in our department through a questionnaire survey, and the Mayo score was evaluated before and after treatment. The relevant parameters of "Warm Yang medicine", "heat-clearing medicine" and mesalazine were analyzed, respectively, and analyzed the mechanism of drugs in the treatment of ulcerative colitis. **Results:** The "Warm-qing common usage" has a good clinical effect, the clinical effect rate was 82.8%, and the clinical remission rate was 74.7%. The main drug core components of the method of "Warm-qing common usage" were quercetin, luteolin, kaemonol, etc. The core targets were PTGS1, PTGS2, NCOA2, etc. **Conclusion:** This study initially revealed the complicated drug components of the treatment of ulcerative colitis by "Warm-qing common usage" and explained the complexity of drug action targets and pathways, which provided the bioinformatics basis for further research.

Key words Warm-qing common usage; ulcerative colitis; questionnaire investigation

*基金项目:国家自然科学基金(No:82074449)

¹ 辽宁中医药大学(沈阳,110847)

² 解放军北部战区总医院中医科

³ 咸阳市中心医院肛肠科

⁴ 辽宁中医药大学附属三院

⁵ 呼伦贝尔市中蒙医院肛肠科

通信作者:柳越冬, E-mail: 13998359002@126.com

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 是一种反复发作性的以腹痛、黏膜脓血便为特征的慢性疾病, 病程呈加重与缓解交替的特点, 欧美地区发病率在 (214~505)/10 万, 随着加工类食品及高脂、高糖饮食的普及, 近几十年来全球尤其是在发展中国家的发病率呈上升趋势^[1], 青年人的发病率也逐渐增高^[2]。我国部分地区的发病率已接近 14/10 万^[3], UC 1 年内的复发率已高达 45%~55%^[4]。西医常以氨基水杨酸酯、皮质类固醇、完全肠内营养、免疫调节剂、生物疗法及手术治疗, 但存在激素依赖、不良反应和耐药性等问题, 且成本高昂, 患者常存在抵触情绪^[5-6]。中医治疗 UC 历史悠久, 具有深厚的理论基础和丰富的临床经验^[7]。“温清共用法”主要包括附子、苍术、干姜、肉桂、地榆、青黛、败酱草、白头翁、黄芩, 系解放军北部战区总医院“军队国医大师”王长洪教授及其团队历经 30 余年总结的经验治法, 与以往重视使用“清热燥湿止痢药”不同, “温清共用法”的精妙点在于对附子、干姜、苍术、肉桂这类温阳药的使用, 温阳药与清热药的共同应用是治疗 UC 的关键点^[8], 尤其对于美沙拉嗪不耐受甚至是激素无效的难治性 UC 患者起到了快速减量、短时间停药的作用, 在临床中深受患者好评, 且费用低廉。前期研究表明, 本法的组成药物可减少葡聚糖硫酸钠 (dextran sulfate sodium salt, DSS) 造模小鼠 IL-17 及 NF-κB 的表达, 但由于复方中药的化合物成分复杂, 温阳药与清热药分别在 UC 的治疗中起到什么作用, 通过什么机制在短时间内停用美沙拉嗪尚不明确。因此, 本研究

通过对采用“温清共用法”治疗的 UC 患者进行调查问卷, 评价本法的有效性、黏膜缓解率、激素、美沙拉嗪减量及停药的情况, 并分别研究“温清共用法”和其中温阳药、清热药的分子机制, 为后续研究提供一定的理论依据。

1 资料与方法

1.1 临床样本采集与分析

采用调查问卷形式对使用“温清共用法”的患者进行随访, 调查问卷由高年资主治医师以上人员共同设计, 经由 3 名 UC 治疗专家进行审核, 再先后经过 10 例患者初步测试反馈、修改及 60 例患者再测试修改, 最终形成应用“温清共用法”治疗的 UC 患者的电子版问卷调查, 利用“问卷网” (<https://www.wenjuan.com/list/>) 对在我科应用“温清共用法”治疗的 UC 患者开展网络问卷调查, 主要问题包括: 姓名、年龄、性别、地址、初次发病时间、初次来院使用中药时间等基本信息, 治疗情况部分包括治疗前后便血、排便及内镜表现情况, 是否使用美沙拉嗪、激素及剂量、停药时间, 治疗过程中是否新增了激素、美沙拉嗪或其他治疗等。共 106 例患者参与本研究, 其中男 64 例, 女 42 例; 年龄 16~71 岁, 平均 (40.23 ± 11.1) 岁; 病程 2 个月~36 年, 平均 (8.52 ± 6.77) 年; 外省患者 62 例, 省内患者 44 例。对患者应用中药、激素及 Mayo 评分 (表 1)^[9] 进行回顾性问卷调查。采用临床有效率、临床缓解率、内镜应答率、黏膜愈合率来评价疗效, 评价方法见表 2。

表 1 Mayo 评分

排便次数	便血	内镜发现	评分/分
次数正常	未见出血	正常或无活动性病变	0
比正常排便次数增加 1~2 次/d	不到一半时间内出现便中混血	轻度病变 (红斑、血管纹理减少、轻度易脆)	1
比正常排便次数增加 3~4 次/d	大部分时间内为便中混血	中度病变 (明显红斑、血管纹理减少、易脆、糜烂)	2
比正常排便次数增加 5 次/d 或以上	一直存在出血	重度病变 (自发性出血、溃疡形成)	3

表 2 疗效评价指标及计分方法

评价指标	计分方法
临床有效率	总 Mayo 评分从基线水平降低 ≥ 30% 和 ≥ 3 分, 同时伴有便血亚评分降低 ≥ 1 分或便血亚评分的绝对分为 0 分或 1 分
临床缓解率	总 Mayo 评分 ≤ 2 分且无单个分项评分 > 1 分
内镜应答率	Mayo 评分系统内镜亚评分相对于基线降低至少 1 分
黏膜愈合率	Mayo 评分系统内镜亚评分的绝对分为 0 分或 1 分

1.2 “温清共用法”及温阳药、清热药的分子机制分析

对“温清共用法”中常用的 4 味温阳药 (即附子、干姜、肉桂、苍术), 5 味清热药 (即白头翁、败酱草、地榆、青黛、黄芩) 和美沙拉嗪分别进行药物主要化合物成分查找及靶点收集^[10-11], 规范蛋白质靶点及靶点网络。再以“ulcerative colitis”为关键词进行疾病靶点筛选后将疾病靶点分别与药物成分靶点取交集, 构建药物-疾病靶点网络分析进行富集。

2 结果

2.1 临床调查问卷结果

共调查 106 例患者,经电话随访确定并排除不准确信息,删除资料不全者及前后问答有不符合逻辑的问卷,均将其列为无效问卷,经统计最终有效问卷共 99 份。使用“温清共用法”治疗后,激素及美沙拉嗪均在不同时间内停药,且与使用激素的患者相比美沙拉嗪的停药速度更快。经计算,以 Mayo 评分为基础的评价指标中临床有效率为 82.8%,临床缓解率为 74.7%,内镜应答率为 74.7%,黏膜愈合率为 81.8%。

2.1.1 应用“温清共用法”治疗后激素使用情况的变化 首次就诊时正在应用激素治疗的患者共 8 例,其中 2 例为正规激素治疗无效的难治型 UC 患者,3 例为激素依赖型患者。经加用“温清共用法”中药治疗后 7 例患者已完全停用激素,平均停药时间为 6.57 周,其中 3 例在 8 周以上停药,1 例 8 周内停药,1 例 6 周内停药,2 例 4 周内停药;1 例尚未停用激素,但已逐渐减量至小剂量服用。

2.1.2 应用“温清共用法”治疗后美沙拉嗪使用情况的变化 59 例患者来诊时正在口服美沙拉嗪,经“温清共用法”治疗后全部停用美沙拉嗪,仅口服中药治疗,其中美沙拉嗪停药时间在 8 周以上 14 例(23.7%),8 周以内停药 8 例(13.6%),6 周以内停药 2 例(3.4%),4 周以内停药 4 例(6.8%),在 2 周内停用 31 例(52.5%),其中 1 例已完全停用美沙拉嗪和中药,病情平稳。本研究中美沙拉嗪的停药速度明显快于激素的停药速度,这与疾病本身的严重程度有关,使用激素治疗的 UC 患者病情往往较重。

2.2 药物主要成分及作用机制

“温清共用法”常用中药的主要化学成分为槲皮素、山奈酚、木犀草素、虫草素、油酸等 79 个化合物。其中温阳药干姜、附子、肉桂的主要成分为酯、色角毛蕊素、油酸、 β -乙酰虎皮酮等,作用于 TNF、CXCL8、MPO、NOS2、PTGS1、PTGS2、PPARG、IL-6 等靶点;清热药地榆、青黛、败酱草、白头翁、黄芩的主要成分为槲皮素、木犀草素、山奈酚、靛玉红、豆甾醇等,主要作用于 ICAM1、IL-1 β 、IL-10、IKKB、IFNG、IL-2、IL-4、VEGFA、TNF、PTGS1、PTGS2、PPARG 等;美沙拉嗪的主要成分为 5-氨基水杨酸,主要作用于 MMP9、CHUK、IKKB、IL-2、NOS2、PTGS1、PTGS2、PPARG 等靶点,中药与美沙拉嗪具有重合的作用靶点,如:PPARG、PTGS1、PTGS2、DPP4、MMP1、MPO、NOS2、NOS3。组方主要涉及 IL-17、炎症性肠病、TNF、Toll 样受体、Th17 等信号通路。

3 讨论

UC 的病因复杂,发病与环境 and 生活方式、药物使用、高糖和高脂肪的饮食^[12]、污染、较高的社会经济地位及精神压力^[6]有着密切的关系,呈慢性复发性。西医除美沙拉嗪、柳氮磺吡啶外,亦使用激素、英夫利西单抗、粪肠移植等方法,美沙拉嗪的总缓解率约为 60%^[11],有 15% 的患者存在不同程度的不良反应^[10],在初次使用激素的患者中有 55.6% 有应答^[13],但仍有 15%~30% 的患者需将手术作为急诊或选择性治疗方式^[14-15]。因此,探索一种价格低廉、疗效确切容易被患者接受的治疗方法迫在眉睫。中医药治疗 UC 历史悠久,根据症状不同该病归属于中医“痢疾”“便血”“腹痛”等范畴,历史上有白头翁汤、芍药汤等多个治疗痢疾的名方,且中药具优越的疗效和低毒性,有多项研究证明中药复方及部分中药单体成分具有缓解 UC 患者及模型小鼠临床症状^[16-17]、调整肠黏膜屏障、机体免疫^[18-19]、肠道菌群及其代谢产物等作用^[20-21],并且几乎没有不良反应发生^[22]。

“温清共用法”治疗 UC 具有较好的临床疗效,尤其针对便血、腹泻症状有较好的改善作用,同时可以在较短的时间内停用美沙拉嗪、激素类药物,减少不良反应发生、降低患者经济成本。采用“温清共用法”治疗的患者有超过半数在服药后 2 周内停用美沙拉嗪,说明该法在一定程度上具有类似美沙拉嗪的抗炎作用,且中药还有更多更丰富的作用靶点,使其具有更好的临床疗效。中医治疗疾病以复方中药的形式出现,与单味中药或单一化合物的西药相比,复方中药的化合物种类繁多,有着极为丰富的作用靶点,分子机制及作用通路更为复杂,本研究及许多临床研究均发现中药复方的疗效优于单味中药及单一化合物组成的西药^[23]。虽然目前中药化合物及其作用机制仍无法完全明确,但从已知的研究来看,“温清共用法”中的药物成分主要作用于脂类代谢、IL-17 调节及炎症性肠病通路,与 UC 的现有研究相吻合。温阳药附子、干姜、苍术、肉桂作用靶点较清热药少,主要作用在环氧化酶-2、环氧化酶-1 上,是一种有非类固醇抗炎药物抑制作用的酶,其表达与炎性相关结肠癌、肿瘤复发风险增加和结肠直肠癌特异性存活率低有关^[24-25]。有研究表明环氧化酶-1 可上调肥胖大鼠肠道菌群的炎症基因表达^[26]。附子、干姜是附子理中丸组方中的药物,具有温中散寒之功效,两药联合应用能降低 UC 小鼠的疾病活动指数(disease activity index,DAI),改善肠黏膜血流灌注量、血细胞移动速度^[27]。苍术具有健脾燥湿之效,苍术素可以通过抑制 MAPK 途径来抑制结肠巨噬细胞的活化,抑制紧密连接蛋白 ZO-1、occludin 和 MUC2 的减

少来保护肠道屏障,并缓解 UC 小鼠的肠道炎症^[28]。肉桂具有补火助阳、引火归元的作用,肉桂醛对急性 UC 小鼠的氨基酸代谢和脂类代谢具有调节作用。清热解毒药地榆、青黛、败酱草、白头翁、黄芩的靶点更为广泛,主要集中在炎症因子的调控上。NF- κ B/p65 RELA 基因在调控细胞的基因转录过程中起着至关重要的作用,活化的 NF- κ B/p65 在机体的炎症反应和免疫反应等方面作用十分关键,是 UC 重要的炎症反应因子^[29]。青黛及其主要活性成分具有改善 UC 临床症状和修复受损黏膜的作用^[30]。黄芩主要成分黄芩苷具有调整 UC 小鼠 Th17/Treg 平衡改善肠道细菌代谢物的作用^[18]。败酱草、白头翁具有清热解毒止痛作用,白头翁皂苷 B4 可通过抑制上皮细胞凋亡来保护肠道屏障的完整性^[31]。地榆能调整肠道菌群,改善急性 UC 小鼠症状。综上,“温清共用法”靶点丰富、作用广泛,对肠道免疫、肠道代谢、肠道菌群及炎症控制均具有一定作用,这可能是该法治疗 UC 疗效较好的物质基础。

中药作用靶点的研究存在一定的局限性和弊端,因所有研究是建立在已知的分子机制基础之上,由于既往应用清热类药物和中药单体化合物治疗 UC 的研究较多,且多数的动物实验及临床研究也集中在此,因此对这类清热解毒药的靶点及机制研究较多。而使用温热药尤其是附子、肉桂一类药物治疗 UC 的研究较少,所研究的靶点也相对较少,也就造成了一定的局限性,但也为进一步开展温阳药治疗 UC 的研究提供了新的思路。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Da Silva BC, Lyra AC, Rocha R, et al. Epidemiology, demographic characteristics and prognostic predictors of ulcerative colitis[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(28):9458-9467.
- [2] 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.
- [3] 何琼,李建栋. 炎症性肠病流行病学研究进展[J]. *实用医学杂志*, 2019, 35(18):2962-2966.
- [4] 岑俊威,郑丽梅,陈仕梅,等. 溃疡性结肠炎复发的多因素分析及预防措施[J]. *中外医学研究*, 2021, 19(16):182-184.
- [5] Liu Y, Li BG, Su YH, et al. Potential activity of Traditional Chinese Medicine against Ulcerative colitis: A review[J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 289:115084.
- [6] Kellermayer R, Zilbauer M. The Gut Microbiome and the Triple Environmental Hit Concept of Inflammatory Bowel Disease Pathogenesis[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2020, 71(5):589-595.
- [7] Shen Z, Zhou Q, Ni Y, et al. Traditional Chinese medicine for mild-to-moderate ulcerative colitis: Protocol for a network meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Medicine(Baltimore)*, 2019, 98(33):e16881.
- [8] 盛天骄,耿晓,崔丹阳,等. 王长洪教授应用温肾健脾、解毒活血法治疗溃疡性结肠炎经验总结[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2020, 28(11):888-890.
- [9] Fernandes SR, Pinto JSLD, Marques Da Costa P, et al. Disagreement Among Gastroenterologists Using the Mayo and Rutgeerts Endoscopic Scores[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2018, 24(2):254-260.
- [10] Panes J, Alfaro I. New treatment strategies for ulcerative colitis[J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2017, 13(10):963-973.
- [11] Sehgal P, Colombel JF, Aboubakr A, et al. Systematic review: safety of mesalazine in ulcerative colitis[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2018, 47(12):1597-1609.
- [12] Kim Y, Hwang SW, Kim S, et al. Dietary cellulose prevents gut inflammation by modulating lipid metabolism and gut microbiota[J]. *Gut Microbes*, 2020, 11(4):944-961.
- [13] Barreiro-Alonso E, Saro-Gismera C, Sanchez M. Outcomes and prediction of corticosteroid therapy after successive courses of ulcerative colitis treatments[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018, 12(7):733-741.
- [14] 覃海波,黄群生,练磊. 溃疡性结肠炎手术时机、策略与技巧[J]. *中国实用外科杂志*, 2017, 37(3):221-228.
- [15] Murphy B, Kavanagh DO, Winter DC. Modern surgery for ulcerative colitis[J]. *Updates Surg*, 2020, 72(2):325-333.
- [16] Yu W, Wang G, Lu C, et al. Pharmacological mechanism of Shenlingbaizhu formula against experimental colitis[J]. *Phytomedicine*, 2022, 98:153961.
- [17] Wang Y, Zhang J, Xu L, et al. Modified Gegen Qinlian Decoction Regulates Treg/Th17 Balance to Ameliorate DSS-Induced Acute Experimental Colitis in Mice by Altering the Gut Microbiota[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:756978.
- [18] 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.
- [19] Su L, Mao C, Wang X, et al. The Anti-colitis Effect of Schisandra chinensis Polysaccharide Is Associated With the Regulation of the Composition and Metabolism of Gut Microbiota[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2020, 10:519479.
- [20] Shao J, Li Z, Gao Y, et al. Construction of a "Bacteria-Metabolites" Co-Expression Network to Clarify the Anti-Ulcerative Colitis Effect of Flavonoids of *Sophora flavescens* Aiton by Regulating the "Host-Microbe" Interaction[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:

- 710052.
- [21] Cai Y, Li S, Zhang X, et al. Integrated microbiome-metabolomics analysis reveals the potential therapeutic mechanism of Zuo-Jin-Wan in ulcerative colitis[J]. *Phytomedicine*, 2021, 98:153914.
- [22] Dong L, Fan X, Li Q, et al. Anemone chinensis Bunge aqueous enema alleviates dextran sulfate sodium-induced colitis via inhibition of inflammation and regulation of the colonic mucosal microbiota[J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 288:114916.
- [23] Kou FS, Shi L, Li JX, et al. Clinical evaluation of traditional Chinese medicine on mild active ulcerative colitis: A multi-center, randomized, double-blind, controlled trial[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(35): e21903.
- [24] Kunzmann AT, Murray LJ, Cardwell CR, et al. PTGS2(Cyclooxygenase-2) expression and survival among colorectal cancer patients: a systematic review[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2013, 22(9): 1490-1497.
- [25] Hirano T, Hirayama D, Wagatsuma K, et al. Immunological Mechanisms in Inflammation-Associated Colon Carcinogenesis[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(9):3062.
- [26] 谷园园,邹延峰,徐建华,等. 中国人群中 Hsp90AB1 基因多态性和 SLE 发病的关联研究[J]. *安徽医科大学学报*, 2016, 51(8):1151-1155.
- [27] 翟勇聪,夏顺利,王雪,等. 附子-干姜对慢性溃疡性结肠炎小鼠肠黏膜微循环障碍的改善作用[J]. *中草药*, 2021, 52(7):1987-1993.
- [28] Qu L, Lin X, Liu C, et al. Atractylodin Attenuates Dextran Sulfate Sodium-Induced Colitis by Alleviating Gut Microbiota Dysbiosis and Inhibiting Inflammatory Response Through the MAPK Pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:665376.
- [29] Shen J, Cheng J, Zhu S, et al. Regulating effect of bicalin on IKK/I κ B/NF- κ B signaling pathway and apoptosis-related proteins in rats with ulcerative colitis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 73:193-200.
- [30] 何泽慧,温红珠,林江. 青黛治疗溃疡性结肠炎的机制研究进展[J]. *中医药学报*, 2022, 50(1):101-105.
- [31] 张勇,沈文华,查正霞,等. 白头翁皂苷 B4 对大鼠溃疡性结肠炎的作用机制实验研究[J]. *抗感染药学*, 2020, 17(10):1405-1410.

(收稿日期:2022-07-13)

(上接第 848 页)

- [22] Angelidou I, Chrysanthopoulou A, Mitsios A, et al. REDD1/antophagy pathway is associated with neutrophil-driven IL-1 β inflammatory response in active ulcerative colitis[J]. *J Immunol*, 2018, 200(12):3950-3961.
- [23] Kumar R, Singh AK, Starokadomskyy P, et al. Cutting edge: Hypoxia-induced Ubc9 promoter hypermethylation regulates IL-17 expression in ulcerative colitis [J]. *J Immunol*, 2021, 206(5):936-940.
- [24] 赵新跃,美沙拉嗪联合双歧杆菌三联活菌对溃疡性结肠炎患者肠黏膜及机体氧化应激因子的影响[J]. *河南医学研究*, 2018, 27(12):2201-2202.
- [25] 胡艺丽,李媛媛,杨勤. 溃疡性结肠炎黏膜愈合相关生物标志物的研究进展[J]. *实用医学杂志*, 2018, 34(21):3644-3647.
- [26] Sakuraba A, Nemoto N, Hibi N, et al. Extent of disease affects the usefulness of fecal biomarkers in ulcerative colitis[J]. *BMC Gastroenterol*, 2021, 21(1): 197-204.
- [27] Fukunaga S, Kuwaki K, Mitsuyama K, et al. Detection of calprotectin in inflammatory bowel disease: Fecal and serum levels and immunohistochemical localization[J]. *Int J Mol Med*, 2018, 41(1):107-118.
- [28] Chang JY, Cheon JH. Fecal immunochemical test and fecal calprotectin measurement are noninvasive monitoring tools for predicting endoscopic activity in patients with ulcerative colitis[J]. *Gut Liver*, 2018, 12(2):117-118.
- [29] Hiraoka S, Inokuchi T, Nakarai A, et al. Fecal immunochemical test and fecal calprotectin results show different profiles in disease monitoring for ulcerative colitis[J]. *Gut Liver*, 2018, 12(2):142-148.
- [30] Wakai M, Hayashi R, Tanaka S, et al. Serum amyloid A is a better predictive biomarker of mucosal healing than C-reactive protein in ulcerative colitis in clinical remission[J]. *BMC Gastroenterol*, 2020, 20(1): 85-93.

(收稿日期:2022-08-08)