

溃疡性结肠炎认识新视角

吴开春¹ 阴玥¹ 万健¹ 鱼静敏¹



吴开春,空军军医大学西京消化病医院副院长、主任医师、教授、博士生导师。国家教育部“长江学者奖励计划”特聘教授,“国家杰出青年基金”获得者。兼任世界胃肠病组织(WGO)执行理事、亚太消化学会(APAGE)秘书长、中华消化学会副主任委员、全军消化专业委员会主任委员、陕西省消化学会主任委员。国家自然科学基金委优秀创新群体带头人。获得国家重点研发计划等课题 20 余项。发表 SCI 论文 300 余篇。获国家科技进步一等奖和创新群体奖各 1 项。

[摘要] 近年来随着对溃疡性结肠炎(UC)认识的深入、诊断技术的发展以及生物制剂等新药的研发与应用,各类共识指南对于 UC 的疾病评估、治疗方案和治疗目标等建议进行了调整与完善。本文从我国 UC 诊断现状、治疗目标的变化、生物制剂及传统药物的应用和急重症 UC 处理等方面对 UC 的诊治作一论述,以期对未来临床实践提供启发。

[关键词] 溃疡性结肠炎;治疗目标;生物制剂;急重症溃疡性结肠炎

DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2023.03.02

[中图分类号] R574.62 **[文献标志码]** C

New perspectives on ulcerative colitis

WU Kaichun YIN Yue WAN Jian YU Jingmin

(Department of Gastroenterology, Xijing Hospital of Digestive Diseases, Air Force Medical University, National Clinical Research Center For Digestive Diseases, Xi'an, 710032, China)

Corresponding author: WU Kaichun, E-mail: kaicwu@fimmu.edu.cn

Abstract In recent years, with the in-depth understanding of ulcerative colitis(UC), the improvement of diagnostic technology, as well as the development and application of new drugs such as biologics, various consensus or guidelines have been adjusted and improved for disease evaluation, treatment plan, and therapeutic goals of UC. This article discusses the diagnosis and treatment of UC in China from the aspects of the current status of diagnosis, the changes of therapeutic goals, the application of biologics and traditional drugs, as well as the treatment of acute severe ulcerative colitis, so as to provide inspiration for future clinical practice.

Key words ulcerative colitis; therapeutic goals; biological agents; acute severe ulcerative colitis

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是慢性炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的一种,其发病率在全球范围内呈上升趋势^[1]。随着对 UC 致病因素认识的深入、临床经验的积累、诊断技术的创新和生物制剂等新药的研发应用,UC 的疾病评估标准、推荐治疗方案、治疗理念与目标在不断进行调整与完善。本文参考目前已有的共识指南和相关研究报道从我国 UC 的诊断现状、治

疗目标的变化、生物制剂及传统药物的应用和急重症 UC 处理等方面对 UC 的临床新进展进行概述,为临床实践提供启发。

1 我国 UC 的诊断现状

UC 的诊断是基于症状、内镜检查、组织学检查等结果的综合判断,其中结肠镜检查对于诊断和鉴别诊断以及评估疾病严重程度至关重要^[2]。了解镜下病变程度和范围有助于临床医生对患者的病情判断,以制定合适的治疗方案。2021 年发布的《IBD 蓝皮书:中国炎症性肠病医患认知暨生活质量报告》显示我国 UC 目前的疾病负担较重。

¹空军军医大学西京消化病医院消化科 国家消化系统疾病临床医学研究中心(西安,710032)

通信作者:吴开春, E-mail: kaicwu@fimmu.edu.cn

UC 受累部位以广泛结肠型为首位, 占比为 42.2%; 有 46.6% 的受访者处于 UC 活动期, 其中中重度 UC 占比超过 80.0%; 6.4% 的受访者有肠外表现, 其中红斑结节和强直性脊柱炎的占比较高。对于 UC 的诊断, 受访者普遍遇到诊断延迟的情况, 超过半数的受访者在诊疗过程中遇到误诊情况, 超过 1/4 的受访者至少经历 3 次诊断才确诊。UC 的诊断延迟是全球普遍存在的问题, 这可能会导致 UC 患者结直肠癌和肠外表现的发生率增加^[3]。通过对 UC 认识的不断深入, 未来需进一步明确 UC 的临床诊断标准以减少对患者的诊断延迟。

2 UC 治疗目标的变化

近年来, 生物制剂和小分子药物的出现推动了 IBD 治疗目标的发展。过去几十年中, 治疗目标已经从临床应答演变为完全缓解(临床和内镜缓解), 组织学愈合也逐渐发展为 UC 新的治疗目标^[4]。

2.1 共识中的治疗目标

2021 年国际炎症性肠病组织更新了《炎症性肠病治疗目标选择》(selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease, STRIDE) 共识, 在 STRIDE-II 中将 IBD 治疗目标分为短期、中期及长期目标^[5]。治疗目标的变化为 UC 的临床诊治提出了新的要求。

2.1.1 短期治疗目标——临床应答 临床应答作为短期目标, 主要是针对快速达到临床症状的改善。成人 UC 患者的临床应答是指患者报告结局 2 (patient reported outcome 2, PRO2) 中直肠出血评分及大便频率至少下降 50%; 儿童 UC 患者的临床应答是指患儿溃疡性结肠炎活动指数 (pediatric ulcerative colitis activity index, PUCAI) 至少下降 20^[5]。

2.1.2 中期治疗目标——临床缓解及生物标记物达标 中期治疗目标包括临床缓解和生物标记物达标。成人 UC 患者的临床缓解是指 PRO2 中直肠出血评分 = 0 和大便频率 = 0, 或部分 Mayo 评分 < 3 分且无单项评分 > 1 分; 儿童 UC 患者的临床缓解是指 PUCAI < 10^[5]。生物标记物达标包括 C-反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 低于正常值上限及粪钙卫蛋白 (fecal calprotectin, FC) 下降至 100~250 $\mu\text{g/g}$ ^[5]。FC 在反映内镜活动性方面的敏感性要优于 CRP, 其作为 UC 患者非侵入性的疾病活动标志物可用于评估治疗反应和复发^[6]。当内镜检查不可行或无法评估黏膜愈合情况时, FC 可作为内镜检查的替代方法^[6]。

2.1.3 长期治疗目标——内镜黏膜愈合 内镜黏膜愈合是 IBD 首选的长期治疗目标, STRIDE-II 共识建议如果尚未达到该目标应考虑更改治疗方案。内镜黏膜愈合的评估可以通过乙状结肠镜或结肠镜检查实现; UC 患者的内镜黏膜愈合是指 Mayo 内镜评分 = 0, 或 UC 内镜下严重指数 ≤ 1 ^[5]。尽管组织学缓解暂不作为正式的治疗目标, 但在 UC 中其可作为内镜缓解的辅助指标, 代表更深的愈合水平^[5]。

2.2 共识目标的应用局限性

2.2.1 不同药物治疗 UC 至达标时间不同 STRIDE-II 共识汇总了 UC 患者使用传统药物、小分子药物和生物制剂等不同药物治疗从开始到实现各期治疗目标所需的平均时间。在不同的用药方案和治疗目标下, UC 患者所需至达标时间各不相同(表 1)^[5], 这体现了共识目标的临床应用局限性, 也提示在临床实践中应注意 UC 患者治疗方案和目标的个体化差异性。

表 1 不同药物治疗 UC 至达标时间^[5]

治疗药物	短期目标		中期目标		长期目标
	临床应答	临床缓解	CRP/ESR 正常化	FC 下降	内镜黏膜愈合
口服 5-氨基水杨酸	4	8	8	10	13
口服激素	2	2	5	8	11
局部用激素	3	8	8	9	13
硫嘌呤	11	15	15	15	20
托法替布	6	11	9	11	14
阿达木单抗	6	11	10	12	14
英夫利西单抗 ^{a)}	5	10	9	11	13
维得利珠单抗 ^{a)}	9	14	14	15	18

注: ^{a)} 在我国获批 UC 适应证的生物制剂; ESR: 红细胞沉降率。

2.2.2 黏膜愈合我国临床实践现状 我国 UC 患者黏膜愈合在临床实践中与理想情况仍有差距。观念认知上, 超过半数医生认可必须达到完全黏膜

愈合, 但目前仅有 24% 的受访者真正能够达到黏膜愈合的治疗目标; 在未达到黏膜愈合者中有 57% 的受访者在维持治疗 3 个月内即出现症状加

重情况,远高于在达到黏膜愈合者中的比例(15%);未达到黏膜愈合者中有59%的受访者认为其症状影响生活质量,远高于在达到黏膜愈合者中的比例(23%);未达到黏膜愈合的受访者也更易复发,UC受访者过去一年的总体复发率约为80%,其中在达到黏膜愈合的受访者中,70%会复发UC,绝大多数复发一次;而在未达到黏膜愈合的受访者中,83%会复发且多数复发次数在3次及以上。我国UC治疗的临床实践现状与共识目标之间的差距提示,未来还需加强UC治疗目标在医患之间的普及和落实。

3 生物制剂的应用及优化

3.1 已获批UC适应证的生物制剂

近二十年,欧盟或美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)已批准许多生物制剂并广泛应用于IBD的治疗。针对UC的生物制剂包括:①抗肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)类药物,如:英夫利西单抗、戈利木单抗、阿达木单抗;②抗白介素类药物,如:乌司奴单抗;③抗整合素类药物,如:维多利珠单抗。各个生物制剂都是经过设计精良的随机对照试验(RCT)研究验证过的有效治疗药物,抗TNF类药物累积的证据质量等级最高^[7]。目前在我国获批UC适应证的生物制剂包括英夫利西单抗和维多利珠单抗。

英夫利西单抗可以结合可溶性和跨膜性的TNF,从而达到阻断炎症、改善病情的作用。自1998年美国FDA首次批准使用以来,全球已累计治疗超300万例IBD患者^[8]。我国于2019年批准其用于UC的治疗。

维多利珠单抗可以阻断 $\alpha 4\beta 7$ 整合素与肠道血管内皮细胞表达的黏膜地址素细胞黏附分子1(madcam-1)的结合,从而阻止T淋巴细胞从血管迁移至肠黏膜,以减轻肠道的炎症反应^[9]。我国于2020年批准其用于UC的治疗。

3.2 生物制剂的选择

生物制剂目前适用于传统治疗效果不佳、不耐受或有禁忌的中重度活动性成人UC患者^[10]。对于从未使用过生物制剂的中度至重度UC患者,英夫利西单抗可能优于阿达木单抗(中等质量证据),并且在诱导缓解方面可能优于戈利木单抗、维多利珠单抗、托法替尼和乌司奴单抗(低至极低质量证据);对于已接受过抗TNF类药物治疗的中度至重度UC患者,托法替尼和乌司奴单抗在诱导缓解方面可能优于阿达木单抗和维多利珠单抗(低质量证据)^[7]。

3.3 生物制剂在中重度UC患者早期治疗中的应用

随着生物制剂的发展,UC升阶梯治疗概念已被逐渐弱化,使用激素先于生物制剂进行治疗已不

作为建议^[6]。对于中重度UC成年患者及存在预后不良高危因素的轻度UC患者,相比于5-氨基水杨酸治疗失败后缓慢的升阶梯治疗,建议早期使用生物制剂联合或不联合免疫抑制剂治疗(条件推荐,证据等级极低)^[11]。若患者疾病严重程度不高且非常注重5-氨基水杨酸的安全性而对疗效并不很看重,可考虑缓慢升阶梯的治疗方案。但对于存在表2中高危因素的患者,建议酌情采用降阶梯治疗^[12]。

升阶梯治疗和降阶梯治疗有各自的优缺点,临床医生需要根据患者高危因素的不同权重进行个体化分析,考虑是否需在早期使用生物制剂并制定针对性的治疗方案。

表2 考虑采用降阶梯治疗的高危因素及原因^[12]

高危因素	原因
诊断年龄<40岁	UC患者预后不良的高危因素
广泛结肠病变	更易发生结直肠癌,行结肠切除术的风险更高
内镜下黏膜病变严重	治疗1年但未达黏膜愈合的患者,其结肠切除风险高于达标患者
低血清白蛋白、高CRP水平	结肠切除术和急诊手术的预测因素,也提示患者炎症负荷大
合并肠外表现	UC患者预后不良的风险因素;抗TNF- α 药物治疗多种肠外表现有效

3.4 生物制剂治疗的优化

获批生物制剂种类的逐年增加为临床治疗IBD提供了越来越多的选择,生物制剂在UC治疗中的应用也在不断优化和创新。2010年全球普遍建议采用保守升阶梯方案,将英夫利西单抗仅作为补救治疗手段,用于常规治疗失败或激素依赖的患者^[13-14]。随着生物制剂的不断发展,加速升阶梯方案被提出,建议将抗TNF制剂作为二线治疗并利用治疗药物监测实施剂量优化^[15];我国在2018年共识中指出采用快速升阶梯方案,将抗TNF制剂作为二线治疗^[16]。目前,UC治疗升阶梯概念已经逐渐弱化,激素与生物制剂(如英夫利西单抗)可平行选择^[6];在5-氨基水杨酸治疗失败后可早期使用生物制剂^[11]。生物制剂治疗窗的前移是全球UC治疗方案的更新点之一。

另外,联合生物制剂也是UC治疗新策略。随着用于UC治疗的生物制剂增多及生物制剂治疗的天花板效应,联合治疗已进入临床阶段。虽然RCT的研究结果大家仍在期盼,但已有的数据研究已经证明生物制剂的联合治疗(不论是序贯还是实时联合,也不论是生物制剂之间或是生物制剂与小分子药物联合)的有效性和安全性都是可接受的,可以作为难治性UC治疗的选择^[17]。

3.5 医患双方对现有治疗方案的认知

虽然生物制剂治疗不断发展,但我国现有 UC 患者治疗方案中,以口服 5-氨基水杨酸、糖皮质激素、免疫抑制剂等为主的传统方案占比超过 80.0%,生物制剂的使用率仅约为 12.0%;对于各种不同类型的生物制剂,76.4%的医生认为 UC 患者了解生物制剂,而只有 47.9%的受访者认为自己真的了解生物制剂,这显示医生高估了我国 UC 患者对生物制剂的了解程度。同时,因缺乏比较生物制剂间疗效和安全性的头对头的 RCT 结果和准确预测生物制剂疗效的方法,目前暂无共识指导如何合理选择生物制剂治疗 UC^[18]。未来需填补相关研究的空白,为临床医生如何选择生物制剂提供依据。

4 传统药物的应用及问题

虽然生物制剂的不断发展为 IBD 的临床治疗带来了更多选择,但传统药物在 UC 的治疗中仍然具有重要作用,主要包括 5-氨基水杨酸、免疫抑制剂和糖皮质激素等。

5-氨基水杨酸一直是 UC 患者治疗管理的支柱。在生物制剂时代,共识或指南仍将 5-氨基水杨酸作为轻中度 UC 患者的一线治疗药物,但目前 5-氨基水杨酸无专门针对中重度 UC 患者的研究^[11,16,19-20]。由于 5-氨基水杨酸与免疫调节剂和生物制剂相比具有良好的安全性,在获益风险比有利的条件下其可用于中度 UC 患者,但对高危因素的中度 UC 患者应考虑首选生物制剂^[21]。

免疫抑制剂曾被推荐为激素抵抗或依赖型中重度 UC 的一种治疗选择,同时也被建议作为维持治疗和联合治疗的选择^[16,22]。但近年免疫抑制剂在诱导治疗中的地位降低,仅建议将其作为维持治疗和联合治疗的选择。不建议使用硫嘌呤类药物单药治疗作为活动性 UC 的诱导缓解(条件性推荐,很低质量等级);不建议使用甲氨蝶呤单药治疗作为活动性 UC 的诱导缓解或维持治疗(条件性推荐,低质量等级);相比较不治疗,建议使用硫嘌呤类药物单药治疗作为维持治疗药物(条件性推荐,低质量等级);相比较生物制剂单药治疗,建议联用硫嘌呤类药物进行联合生物制剂治疗(条件性推荐,低质量等级)^[11]。

在 UC 治疗过程中激素使用十分普遍,《IBD 蓝皮书:中国炎症性肠病医患认知暨生活质量报告》显示 18%的受访者在调研时正在使用糖皮质激素;接近 26%的受访者接受激素治疗时间超过 3 个月,近 6%的受访者激素持续使用时间为 1 年及以上,UC 受访者对激素使用及其带来的不良反应存在顾虑。虽然糖皮质激素诱导中重度 UC 缓解有效且常用,但应注意其长期使用的不利反应及滥用问题。

5 急重症 UC 的处理

根据改良的 Truelove 和 Witts 严重程度分型标准,急性重度溃疡性结肠炎(acute severe ulcerative colitis, ASUC)被定义为成人每日血便>6 次且全身毒性至少具有以下一项:体温>37.8℃,脉搏>90 次/min,血红蛋白<105 g/L 或 CRP>30 mg/L^[23]。作为一种可能危及生命的危急重症,ASUC 需要及时识别、评估和干预。

5.1 ASUC 病情判断的重要性

ASUC 患者应接受实验室和影像学评估,以评估疾病的严重程度、并发症风险和伴随感染。内镜检查对于 ASUC 的评估诊断非常重要,但由于存在穿孔风险,不建议对 ASUC 患者进行全面结肠镜检查,可通过乙状结肠镜进行确诊和获得组织学包括评估巨细胞病毒(CMV)^[24]。CMV 感染已被证明与 ASUC 或类固醇难治性 UC 有关,且 CMV 再激活可能会使 UC 患者的临床状况恶化并导致更多的并发症,临床医生应关注 ASUC 患者 CMV 结肠炎的识别^[25-26]。有研究指出与没有 CMV 结肠炎的患者相比,CMV 结肠炎 UC 患者中穿孔溃疡、不规则溃疡和鹅卵石样外观的比例显著升高,可通过关注这些特征性内镜特征并考虑靶向活检提高 CMV 检测的检出率并作为 ASUC 病情的重要判断依据^[27]。

5.2 ASUC 转换治疗的时机和方法

激素目前仍然是重度 UC 的首选药物,但不能进行维持治疗。随着 IBD 临床经验的不断积累,对 ASUC 治疗判断激素无效时间点的建议在不断进行调整。目前普遍认为对静注激素疗效评估的最佳时机在用药后第 3 天。Oxford 标准为成年患者每天排便>8 次或每天排便 3~8 次并在入院第 3 天的 CRP>45 mg/L。对于满足 Oxford 标准的患者,应考虑换用环孢素、英夫利西单抗、他克莫司及外科手术等转化治疗方案^[24]。对于可用于转化治疗的药物,推荐使用英夫利西单抗或环孢素。具体两者的选择,应基于患者的用药史以及血清白蛋白等指标。对于既往使用过免疫抑制剂且无效的,建议使用英夫利西单抗;低血清胆固醇和低血镁患者因为会增加环孢素神经系统不良反应,也建议使用英夫利西单抗进行拯救治疗^[11,28]。如果患者对拯救治疗产生应答,若用药为英夫利西单抗,则应在完成诱导后继续用其维持治疗;若为环孢素,则应换为硫唑嘌呤或英夫利西单抗或多利珠单抗维持治疗^[11,28]。

6 总结与展望

对于 UC,目前我国乃至全球都明显存在诊断延迟,这对患者的病情和治疗都具有不利影响,应进一步明确 UC 的诊断标准并提高临床医生的诊断能力。在进行治疗时,应落实 STRIDE-II 共识

中设立的短期、中期和长期分阶段治疗目标,提高UC患者的黏膜愈合率,缩小临床实践与理想目标之间的差距。在推动生物制剂用于UC治疗的同时,也应注意传统药物仍具有不可替代的地位,关注各类药物临床应用中存在的问题并进一步优化治疗方案以提高UC患者的治疗达标率。对于急重症UC患者,需要根据共识或指南的建议进行更加规范的处理。随着对IBD认识的不断深入和临床经验的不断积累,通过对各类共识或指南的不断完善以及新技术和新药物的研发应用,UC的疾病负担有望在共同努力下逐渐减轻。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

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] Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, et al. Ulcerative colitis[J]. *Lancet*, 2017, 389(10080): 1756-1770.
- [3] Schoepfer AM, Tran VDC, Rossel JB, et al. Impact of Diagnostic Delay on Disease Course in Pediatric-versus Adult-Onset Patients with Ulcerative Colitis: Data from the Swiss IBD Cohort[J]. *Inflamm Intest Dis*, 2021, 7(2): 87-96.
- [4] Allen PB, Bonovas S, Danese S, et al. Evolving primary and secondary endpoints in randomized controlled trials leading to approval of biologics and small molecules in IBD: an historical perspective[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2020, 20(2): 151-161.
- [5] Turner D, Ricciuto A, Lewis A, et al. STRIDE- II : An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD[J]. *Gastroenterology*, 2021, 160(5): 1570-1583.
- [6] Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, et al. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults [J]. *Am J Gastroenterol*, 2019, 114(3): 384-413.
- [7] Feuerstein JD, Isaacs KL, Schneider Y, et al. American Gastroenterological Association Institute Clinical Guideline on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis [J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(5): 1450-1461.
- [8] Melsheimer R, Geldhof A, Apaolaza I, et al. Remicade (infliximab): 20 years of contributions to science and medicine[J]. *Biologics*, 2019, 13: 139-178.
- [9] Wyant T, Fedyk E, Abhyankar B. An Overview of the Mechanism of Action of the Monoclonal Antibody Vedolizumab[J]. *J Crohns Colitis*, 2016, 10(12): 1437-1444.
- [10] 中国炎症性肠病诊疗质控评估中心, 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 生物制剂治疗炎症性肠病专家建议意见[J]. *中华炎症性肠病杂志*, 2021, 5(3): 193-206.
- [11] Feuerstein JD, Isaacs KL, Schneider Y, et al. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis [J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(5): 1450-1461.
- [12] 王晓蕾, 欧阳春晖, 高翔, 等. 溃疡性结肠炎降阶梯治疗对象的选择[J]. *中华炎症性肠病杂志*, 2020, 4(1): 67-70.
- [13] Ooi CJ, Fock KM, Makharia GK, et al. The Asia-Pacific consensus on ulcerative colitis [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2010, 25(3): 453-468.
- [14] Kornbluth A, Sachar DB, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee [J]. *Am J Gastroenterol*, 2010, 105(3): 501-523.
- [15] Bressler B, Marshall JK, Bernstein CN, et al. Clinical practice guidelines for the medical management of nonhospitalized ulcerative colitis: the Toronto consensus [J]. *Gastroenterology*, 2015, 148(5): 1035-1058. e3.
- [16] 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]. *中华炎症性肠病杂志*, 2018, 2(3): 173-190.
- [17] Ahmed W, Galati J, Kumar A, et al. Dual Biologic or Small Molecule Therapy for Treatment of Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2022, 20(3): e361-e379.
- [18] 胡品津. 生物制剂治疗成人炎症性肠病: 合理选择和转换 [J]. *中华炎症性肠病杂志*, 2022, 6(2): 97-105.
- [19] Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, et al. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults [J]. *Am J Gastroenterol*, 2019, 114(3): 384-413.
- [20] Ko CW, Singh S, Feuerstein JD, et al. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Mild-to-Moderate Ulcerative Colitis [J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(3): 748-764.
- [21] Le Berre C, Roda G, Nedeljkovic Protic M, et al. Modern use of 5-aminosalicylic acid compounds for ulcerative colitis [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2020, 20(4): 363-378.
- [22] Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management [J]. *J Crohns Colitis*, 2017, 11(7): 769-784.

(下转第172页)

- [3] 朱磊,沈洪,王玖,等.基于无尺度网络下的溃疡性结肠炎灌肠中药探析[J].辽宁中医杂志,2016,43(9):1940-1943.
- [4] 吴开春,梁洁,冉志华,等.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.
- [5] 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.
- [6] Fumery M, Filippi J, Abitbol V, et al. Effectiveness and safety of ustekinumab maintenance therapy in 103 patients with ulcerative colitis: a GETAID cohort study[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2021, 54(7):944-951.
- [7] 叶雪珂,单国顺,付郁,等.溃疡性结肠炎发病机制及中西医结合治疗的研究进展[J].中华中医药学刊,2022,40(9):158-162,281.
- [8] Wei MQ, Li H, Li QF, et al. Based on network pharmacology to explore the molecular targets and mechanisms of Gegen Qinlian Decoction for the treatment of ulcerative colitis [J]. Biomed Res Int, 2020, 2020:5217405.
- [9] Sandborn WJ, Su C, Sands BE, et al. Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis [J]. N Engl J Med, 2017, 376(18):1723-1736.
- [10] Bosworth BP, Sandborn WJ, Rubin DT, et al. Baseline oral 5-ASA use and efficacy and safety of budesonide foam in patients with ulcerative proctitis and ulcerative proctosigmoiditis: analysis of 2 phase 3 studies [J]. Inflamm Bowel Dis, 2016, 22(8):1881-1886.
- [11] Regueiro MD. Diagnosis and treatment of ulcerative proctitis[J]. J Clin Gastroenterol, 2004, 38(9):733-740.
- [12] 陈芬荣,沙素梅,姜昊,等.美沙拉秦灌肠液和地塞米松保留灌肠对远端溃疡性结肠炎患者的疗效比较[J].现代消化及介入诊疗,2022,27(2):136-139.
- [13] 姜慧,毛堂友,史瑞,等.中药灌肠治疗溃疡性结肠炎的最新研究进展[J].世界科学技术-中医药现代化,2018,20(2):298-303.
- [14] 戴高中,陈晨,范先靖,等.白头翁汤加减灌肠方治疗左半结肠型急性期溃疡性结肠炎 17 例临床观察[J].中医杂志,2015,56(21):1862-1866.
- [15] 徐亚民.白头翁汤与理中汤灌肠治疗溃疡性结肠炎 43 例[J].光明中医,2016,31(24):3590-3591.
- [16] (魏)吴普.神农本草经[M].长春:时代文艺出版社,2008:39-39.
- [17] Su S, Wang X, Xi XN, et al. Phellodendrine promotes autophagy by regulating the AMPK/mTOR pathway and treats ulcerative colitis[J]. J Cell Mol Med, 2021, 25(12):5707-5720.
- [18] 郑子春,沈洪,朱萱萱,等.黄柏、地榆、白及对溃疡性结肠炎大鼠组织中 NF- κ B 和细胞因子表达的影响[J].中国中医急症,2010,19(3):469-472.
- [19] 李丽,冯壮壮,王慧,等.地榆对急性溃疡性结肠炎大鼠肠道菌群的影响[J].天然产物研究与开发,2021,33(8):1274-1281.
- [20] 王丽丹,吕冠华,黄荣伟,等.青黛、苦参配伍对溃疡性结肠炎大鼠 Th17 细胞分化主要调控因子的影响[J].时珍国医国药,2021,32(7):1636-1640.
- [21] Wang YR, Han SW, Li RF, et al. Structural characterization and immunological activity of polysaccharides from the tuber of *Bletilla striata* [J]. Int J Biol Macromol, 2019, 122:628-635.
- [22] 李雨芯,余雪嫣,黄雪.白芨多糖上调溃疡性结肠炎小鼠肠黏膜紧密连接蛋白 occludin 的表达[J].基础医学与临床,2021,41(7):941-945.
- [23] He W, Pan HF, Tao P, et al. *Panax notoginseng* attenuates hypoxia-induced glycolysis in colonic mucosal epithelial cells in DSS-induced colitis [J]. Ann Transl Med, 2022, 10(4):218.
- [24] 张天涵,沈洪.溃疡性结肠炎及其中医辨证分型与炎症活动性指标的相关性分析[J].北京中医药大学学报,2019,42(8):685-690.

(收稿日期:2023-01-12)

(上接第 167 页)

- [23] Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults[J]. Gut, 2019, 68(Suppl 3):s1-s106.
- [24] Whaley KG, Rosen MJ. Contemporary Medical Management of Acute Severe Ulcerative Colitis [J]. Inflamm Bowel Dis, 2019, 25(1):56-66.
- [25] Hommes DW, Sterringa G, van Deventer SJH, et al. The pathogenicity of cytomegalovirus in inflammatory bowel disease: a systematic review and evidence-based recommendations for future research [J]. Inflamm Bowel Dis, 2004, 10(3):245-250.
- [26] Lawlor G, Moss AC. Cytomegalovirus in inflammatory bowel disease: pathogen or innocent bystander? [J]. Inflamm Bowel Dis, 2010, 16(9):1620-1627.
- [27] Yang H, Zhou W, Lv H, et al. The Association Between CMV Viremia or Endoscopic Features and Histopathological Characteristics of CMV Colitis in Patients with Underlying Ulcerative Colitis [J]. Inflamm Bowel Dis, 2017, 23(5):814-821.
- [28] Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, et al. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults [J]. Am J Gastroenterol, 2019, 114(3):384-413.

(收稿日期:2023-02-23)