

中医药治疗溃疡性结肠炎随机对照临床试验 结局指标研究*

韩啸¹ 傅智浩¹ 石磊² 李军祥²



李军祥,医学博士,教授,博士生导师,博士后合作导师。师从中国工程院院士董建华教授,曾任北京中医药大学东方医院消化内科主任二十余年,现为北京中医药大学消化病研究院院长,国家消化病临床重点专科学术带头人,国家重点研发计划项目首席科学家,国家中医药领军人才——“首届岐黄学者”,“首都名中医”“北京健康乡村领军人才”“第七批全国老中医药专家学术经验继承工作指导老师”“第六批北京市级中医药专家学术经验继承工作指导老师”,中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会主任委员,中华中医药学会脾胃病分会副主任委员和《中国中西医结合消化杂志》主编。先后主持承担国家重点研发项目、国家科技部重大新药创制、国家科技部十五攻关和国家自然科学基金等国家和省部级课题 30 余项,发表论文 400 余篇,其中 SCI 收录 40 余篇,相关研究成果获教育部和中华中医药学会科技进步奖等多项奖励。主编著作 16 部,其中教材 4 部,专著 1 部,获得国家发明专利 8 项,成功完成科技成果转让 5 项。

[摘要] 目的:描述中医药治疗溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)结局指标选用的现状,分析存在的问题,为构建基于中医药核心指标集(core outcome set for Traditional Chinese Medicine, COS-TCM)的 UC 中医临床疗效评价规范提供基础。方法:检索 2017—2022 年发表于中国知网数据库(CNKI)、万方数据库(WanFang)、维普数据库(VIP)、中国生物医学文献服务系统(SinoMed)、Embase、Cochrane library、Web of Science 和 PubMed 的中医药治疗 UC 的 RCT 文献。由 2 位医师严格按照纳入与排除标准独立筛选文献、提取资料,如有分歧,经讨论解决。结果:研究纳入 73 个 RCT,包含 6 729 例患者,采用 79 种结局指标,可分为 8 个大类:临床疗效(8 种,101 次)、中医证候疗效(2 种,48 次)、肠黏膜与病理组织学疗效(10 种,59 次)、症状体征(1 种,9 次)、理化检测(10 类 49 种,213 次)、生活质量(7 种,30 次)、远期预后(1 种,7 次)、安全性事件(1 种,36 次)。使用频次较高的结局指标包括:临床疗效/总有效率、中医证候积分、不良反应发生率、Mayo 评分/DAI 评分、Baron 评分、炎症性肠病生存质量评分等。结论:中医药治疗 UC 临床研究结局指标存在中医证候疗效指标不规范,临床疗效指标表述不准确、参考标准不统一,主要结局指标与次要结局指标区分不明确,安全性事件报告不充分,经济学评估结局指标缺失等诸多问题。有必要基于 COS-TCM 构建统一的 UC 中医疗效评价规范,以进一步提升 UC 中医药临床研究的质量。

[关键词] 溃疡性结肠炎;结局指标;随机对照试验;中医药;核心指标集

DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2023.04.05

[中图分类号] R574.62 [文献标志码] A

Analysis of outcome indicators in randomized controlled trials on Traditional Chinese Medicine for ulcerative colitis

HAN Xiao¹ FU Zhihao¹ SHI Lei² LI Junxiang²

(¹Graduate School of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100029, China; ²Department of Gastroenterology, Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine)

Corresponding author: LI Junxiang, E-mail: lijunxiang1226@163.com

*基金项目:国家重点研发项目(No:2018YFC1705400)

¹北京中医药大学研究生院(北京,100029)

²北京中医药大学东方医院消化内科

通信作者:李军祥, E-mail: lijunxiang1226@163.com

引用本文:韩啸,傅智浩,石磊,等.中医药治疗溃疡性结肠炎随机对照临床试验结局指标研究[J].中国中西医结合消化杂志,2023,31(4):260-265,273. DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2023.04.05.

Abstract Objective: To describe the status of outcome indicators selected in randomized controlled trial (RCT) in the treatment of ulcerative colitis(UC) with Traditional Chinese Medicine(TCM), analyze the existing problems, and provide the basis for the construction of UC clinical efficacy evaluation criteria based on the core outcome set of Traditional Chinese Medicine(COS-TCM). **Methods:** Retrieved 2017—2022 published in CNKI Database, WanFang Database, VIP Database, SinoMed, Embase, Cochrane library, Web of Science and PubMed literature on randomized controlled trials of TCM treatment of UC. Two authors independently screened the literature and extracted the data in strict accordance with the inclusion and exclusion criteria. Any differences were resolved through discussion. **Results:** The study included 73 RCT, including 6 729 patients, using 79 outcome indicators. It can be divided into 8 broad categories: clinical effect(eight kinds, 101 times), TCM syndrome effect (two kinds, 48 times), intestinal mucosa and histopathological effect(10 kinds, 59 times), symptoms and signs (one kind, nine times), physical and chemical detection(49 kinds, 10 kinds, 213 times), quality of life(seven kinds, 30 times), long-term prognosis(one kind, seven times), safety event(one kind, 36 times). The outcome indexes with high frequency of use include: clinical efficacy/total effective rate, TCM syndrome score, incidence of adverse reactions, Mayo score /DAI score, Baron score, quality of life in inflammatory bowel disease(IBDQ) score, etc. **Conclusion:** There are many problems in the outcome indicators of clinical studies on TCM treatment of UC, such as non-standard efficacy indicators of TCM syndromes, inaccurate expression of clinical efficacy indicators, inconsistent reference standards, unclear distinction between primary outcome indicators and secondary outcome indicators, inadequate safety event reporting, and missing outcome indicators of economic evaluation. It is necessary to establish a unified UC TCM efficacy evaluation standard based on COS-TCM, so as to further improve the quality of TCM clinical research.

Key words ulcerative colitis; outcome indicators; randomized controlled trial; Traditional Chinese Medicine; core outcome set

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种以结直肠黏膜连续性、弥漫性炎症改变为特点的慢性非特异性肠道炎症性疾病,其病变主要限于结直肠黏膜和黏膜下层,属于炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)范畴^[1]。其主要临床表现为腹泻、黏液脓血便、腹痛和里急后重,病情轻重不等,多呈反复发作的慢性病程,多次复发者对其预后有所影响。当前 UC 的西医治疗以 5-氨基水杨酸、糖皮质激素、免疫抑制剂和生物制剂为主,但以上药物存在疗效不稳定、停药后易复发、长期使用易出现不良反应和药物依赖等问题^[2]。

UC 属于中医学“休息痢”“久痢”“泄泻”等范畴^[3],中医药治疗 UC 在诱导缓解、协同西药增效减毒、提高患者生活质量和预防复发等方面具有明显优势。当前有许多临床研究已初步证实中医药治疗 UC 的有效性,但目前 UC 中医药治疗缺乏统一的疗效评价规范,存在结局指标差异大、结局指标不规范等问题,上述问题将导致同类研究难以比较和合并,限制了系统评价的有效性^[4],使研究结果的证据质量和认可度降低。

核心指标集(core outcome set, COS)是健康或卫生保健某特定领域中所有临床试验都应该测量和报告的、最少的、共识的指标集合^[5]。中医药核心指标集(core outcome set for Traditional Chinese Medicine, COS-TCM)因其中医药特色突出,能切合中医诊疗模式和干预措施,近年来广受研究者的关注。COS-TCM 的发展为解决中医药临床试验中结局指标的选择提供了新的思路。基于

COS-TCM 的方法,建立统一的 UC 中医药疗效评价规范是解决当前中医药治疗 UC 临床试验中存在诸多问题的有效途径。

本文通过系统检索近 5 年中医药治疗 UC 的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT),对其结局指标的现状进行综合分析,对其中存在的问题进行讨论,以期为遵循 COS-TCM 理念的中医药治疗 UC 疗效评价规范的构建提供基础。

1 资料与方法

1.1 文献来源与检索策略

检索中国知网(CNKI)、万方(WanFang)、维普(VIP)、中国生物医学文献服务系统(SinoMed)、Embase、Cochrane library、Web of Science 和 PubMed 共 8 个数据库。检索时限为 2017 年 1 月 1 日—2022 年 11 月 11 日。中文检索词为“溃疡性结肠炎”“慢性非特异性溃疡性结肠炎”“肠风”“肠癖”“肠滞”“痢”“滞下”“中医药”“中医”“中药”“中成药”“中草药”“草药”“植物”“中西医”。英文检索词为“Ulcerative Colitis”“Inflammatory Bowel Disease”“Traditional Chinese Medicine”“TCM”“Chinese herbal formula”。以 CNKI 为例,检索式为:(TKA=‘溃疡性结肠炎’ OR TKA=‘慢性非特异性溃疡性结肠炎’ OR TKA=‘UC’ OR TKA=‘肠风’ OR TKA=‘肠癖’ OR TKA=‘肠滞’ OR TKA=‘痢’ OR TKA=‘滞下’) AND (TKA=‘中医药’ OR TKA=‘中医’ OR TKA=‘中药’ OR TKA=‘中成药’ OR TKA=‘中草药’ OR TKA=‘草药’ OR TKA=‘植物’ OR TKA=

‘中西医’)AND(FT=‘随机’)

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:①明确诊断的活动期 UC 患者,文献需明确提出 UC 的诊断标准,患者的严重程度、病程等不限;②中医药干预措施不限,单独使用或联合西医治疗均可;③对照措施为单独使用西药/西医常规治疗、安慰剂或空白对照;④提取所有结局指标;⑤研究设计类型为随机对照试验(randomized controlled trial,RCT),语种限制为中文和英文。

排除标准:①合并其他肠道疾病,如细菌性痢疾、阿米巴性结肠炎、血吸虫病、肠结核、克罗恩病、放射性肠炎等原因明确的结肠炎症;②研究对象涉及孕妇、儿童;③诊断标准不明确的文献;④统计学方法有误、原始数据存在常识性或逻辑性错误的文献;⑤不满足随机分组原则的文献,如按就诊顺序、就诊日期、奇偶分配等;⑥研究描述简单,全文未超过 1 页的文献;⑦学位论文及非科技核心期刊发表的文献;⑧试验组样本量小于 30 例;⑨单一作者且单位为县级及以下医院的文献;⑩重复发表的文献仅取信息最全的 1 篇。

1.3 文献筛选与资料提取

由 2 位医师严格按照纳入及排除标准筛选文献、提取资料并互相核对,如有分歧则共同讨论或咨询第三方。提取信息主要包括:①纳入研究的基本信息,包括文题、第一作者等;②研究对象的基本特征,如纳入病例数、疾病严重程度、证型等;③干预与对照措施,包括是否联合西药、对照组用药、试验组药物名称、疗程等;④结局指标使用情况。

2 结果

2.1 文献筛选流程

初检共获 9 678 篇文献,根据纳入和排除标准,筛选后最终纳入 73 个 RCT,其中 64 篇中文文献,9 篇英文文献(其中 3 篇为试验方案)。见图 1。

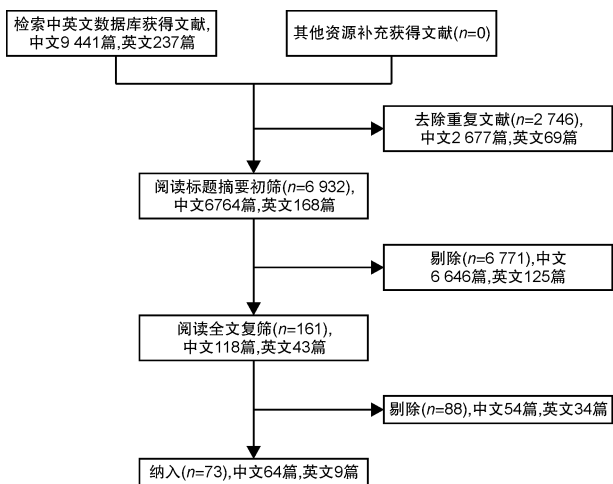


图 1 文献筛选流程图

2.2 纳入文献的基本特征

2.2.1 样本量与严重程度 全部 73 个 RCT 共纳入 6 729 例患者。样本量大小为 40~355 例,平均每项研究的样本量为 92 例。有 34 个 RCT 明确了 UC 的严重程度,其中 27 个针对轻中度 UC。

2.2.2 中医证型 56 个 RCT 报告了中医证型,其中大肠湿热证 22 项,脾虚湿阻证 8 项,湿热内蕴证 6 项,寒热错杂证 4 项,脾虚湿热证 4 项,肝郁脾虚证 3 项,浊毒内蕴证 3 项,脾肾阳虚证 2 项,脾虚夹瘀 1 项,热毒炽盛 1 项,热盛血瘀 1 项,脾阳不足湿热瘀阻证 1 项。

2.2.3 干预措施 仅 4 个 RCT 干预措施采用中成药,包含虎地肠溶胶囊 1 项,金荞麦片 1 项,参苓白术散 2 项,复方黄柏液 1 项,其余全部采用自拟中药方剂。

2.2.4 观察周期 全部 73 个 RCT 中最短观察周期为 4 周,最长为 24 周,平均 8.33 周。

2.3 结局指标

2.3.1 指标分类与指标域的构建 对纳入的 73 个 RCT 中涉及的全部结局指标进行归类、整理、规范化处理后,发现共使用 79 种结局指标,出现频次 503 次。单一研究包含的指标最少为 2 个,最多为 14 个。根据指标的功能属性为依据,将收集到的结局指标进一步分类整理,可分为 8 个指标域:临床疗效(8 种,101 次)、中医证候疗效(2 种,48 次)、肠黏膜与病理组织学疗效(10 种,59 次)、症状体征(1 种,9 次)、理化检测(10 类 49 种,213 次)、生活质量(7 种,30 次)、远期预后(1 种,7 次)、安全性事件(1 种,36 次)。结局指标分类与使用频次见表 1,指标域见图 2。

2.3.2 指标使用频次 所有结局指标中,使用频次排名前 10 位的指标依次为临床疗效/总有效率(47 次)、中医证候积分(45 次)、不良反应发生率(36 次)、Mayo 评分/DAI 评分(33 次)、TNF- α (32 次)、Baron 评分(27 次)、IL-6(20 次)、炎症性肠病生存质量(quality of life in inflammatory bowel disease,IBDQ)评分(19 次)、IL-10(18 次)、IL-8(13 次)。

3 讨论

3.1 中医药治疗 UC 的基本特点与存在的问题

本研究纳入的中医药治疗 UC 临床研究结局指标具有以下几个方面的特点:①在临床疗效方面以临床疗效/总有效率、Mayo 评分/DAI 评分为主要形式;②中医证候疗效以中医证候积分为主要形式,中医特色鲜明;③理化检测方面重视从炎症反应的角度探索中医药治疗 UC 的作用机制;④对肠黏膜与病理组织学疗效的评估较为充分。

纳入的研究存在以下问题:①仅有 5 个 RCT 采用双盲设计,且均未提及是否对结果分析人员实

施盲法,存在相应的偏倚风险;②在数据完整性与选择性报告上,仅有 8 个 RCT 标注了临床注册信息,其余均未提供,存在相应的偏倚风险;③部分研究观察周期较短,21 个 RCT 的观察周期仅为 4 周,难以全面观察中医药治疗 UC 的疗效与安全性;④访视点设置单一,许多研究仅设置了治疗开始前和治疗结束后两个访视点,难以对中医药治疗

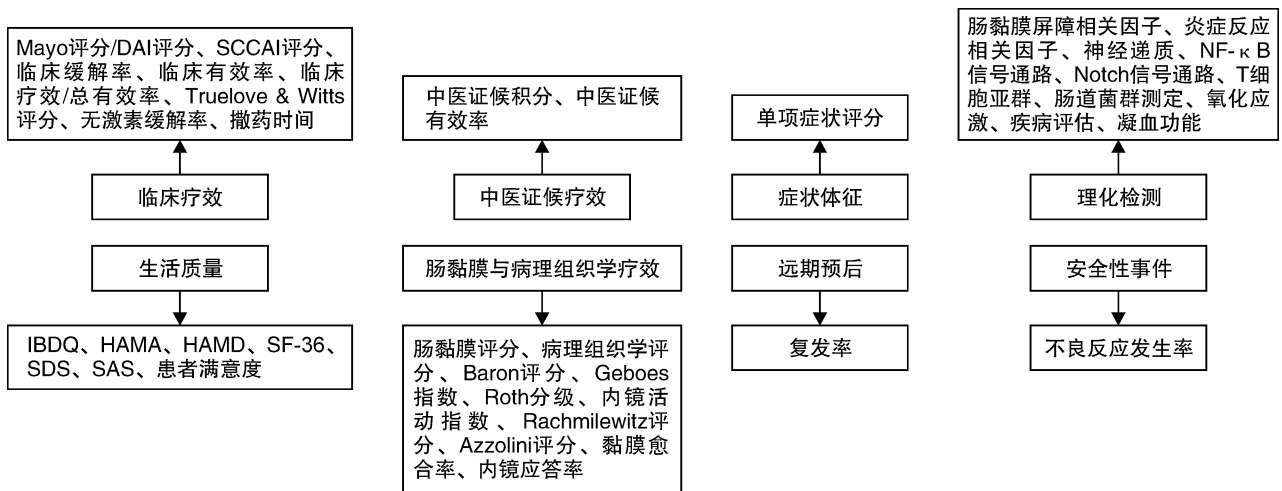
UC 的全过程进行系统全面的观察。

3.2 中医药治疗 UC 临床研究结局指标存在的问题

3.2.1 中医证候疗效指标不规范 中医疗效评价体系指选择最能反映特定人群健康状况或中医干预特点的结局指标形成的系统或集合^[6],中医证候疗效指标是中医药临床研究独特性的集中体现。

表 1 结局指标分类与使用频次统计

结局指标分类	结局指标名称	使用频次/次	结局指标分类	结局指标名称	使用频次/次	
临床疗效	Mayo 评分/DAI 评分	33	T 细胞亚群	CD4 ⁺	4	
	SCCAI 评分	1		CD8 ⁺	4	
	临床缓解率	9		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1	
		临床有效率	7		CD3 ⁺	1
		临床疗效/总有效率	47	氧化应激	超氧化物歧化酶	2
		Truelove&Witts 评分	2	神经递质	丙二醛(MDA)	2
		无激素缓解率	1		P 物质	2
		撤药时间	1		生长抑素	1
中医证候疗效	中医证候积分	45		5-羟色胺	3	
	中医证候有效率	3		血管活性肽	2	
症状体征	单项症状评分	9	肠道菌群测定	肠道菌群测定	4	
肠黏膜屏障相关因子	D-乳酸	4	疾病评估	粪钙卫蛋白	3	
	二胺氧化酶	5		C 反应蛋白	8	
	细菌内毒素	1		血红蛋白	2	
	基质金属蛋白酶(MMP)-1	2		便常规	2	
	MMP-2	1		血沉	7	
	MMP-9	3	凝血功能	血小板	4	
	氧化三甲胺(TMAO)	2		活化部分凝血活酶时间	2	
	炎症反应相关因子	IL-23	3		纤维蛋白原	4
		IL-13	1		凝血酶原时间	2
		IL-4	5	生活质量	IBDQ	19
干扰素-γ(IFN-γ)		5	汉密尔顿焦虑量表		3	
IL-17		7	汉密尔顿抑郁量表		3	
IL-8		13	抑郁自评量表		1	
TNF-α		32		焦虑自评量表	1	
IL-10		18		健康调查简表	2	
血清转化生长因子-β		6		患者满意度	1	
IL-6		20	肠黏膜与病理组织学疗效	肠黏膜评分	6	
IL-2	5	病理学评分		1		
IL-1β	6		Baron 评分	27		
IL-35	1		Geboes 指数	11		
单核细胞趋化蛋白-1	1		Roth 分级	1		
细胞间黏附分子-1	1		内镜活动指数	1		
血管内皮细胞黏附分子-1	1		Rachmilewitz 评分	1		
NF-κB 信号通路	NF-κB	3		Azzolini 评分	1	
	Toll 样受体 4(TLR4)	3		黏膜愈合率	6	
	肿瘤坏死因子受体相关因子 6	1		内镜应答率	4	
	髓样分化因子 88	1	远期预后	复发率	7	
Notch 信号通路	Notch1	1	安全性事件	不良反应发生率	36	
	Jagged1	1				



HAMA:汉密尔顿焦虑量表; HAMD:汉密尔顿抑郁量表; SDS:抑郁自评量表; SAS:焦虑自评量表; SF-36:健康调查简表。

图 2 指标域

本研究纳入的 73 个 RCT 中有 48 个 RCT 采用了中医证候疗效指标,包括中医证候积分 45 次、中医证候积分总有效率 3 次。其中 35 个 RCT 参考《中药新药临床研究指导原则》^[7]进行制定,3 个 RCT 参照《中医病证诊断疗效标准》^[8]进行制定,6 个 RCT 参照中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会/中华中医药学会脾胃病分会/中华医学会消化病分会制定的专家共识(建议)进行制定^[1,9-11],1 个 RCT 引用其他临床研究制定^[12],3 个 RCT 未明确参考标准。

由此可见,不同临床研究的中医证候评价内容差异性较大。21 个 RCT 的中医证候疗效指标仅包含 UC 的腹泻、黏液脓血便、腹痛、里急后重等主要症状。18 个 RCT 在 UC 主要症状的基础上自行制定了次症标准,包括身热、小便短赤、肛门灼热、口干口苦、纳差、腹胀、肠鸣、神疲懒言、肢体倦怠、面色萎黄等。此外,在分类等级上,不同临床研究间差异十分明显。多数研究对于主要症状按轻重程度分为 4 级进行评价,但在具体分值上有 0~3、0~6、0~9 分的区别。对于次症的评价,可见按轻重程度分为 0~3 分的 4 级分级或 0~1 分的 2 级分级两种评价方式。

上述现象均暴露了当前中医药治疗 UC 临床试验的中医证候评价标准存在评价内容和分类等级不统一的问题。现有的一些研究虽然尝试自行建立了包含主次症的评价标准,但评价标准缺乏公认性。在未来应建立以中医药特色为核心,参照量表研制原则和方法,构建中医特色鲜明、临床可行性高、公认性高的中医证型疗效评价量表,为中医药治疗 UC 的临床试验提供参考。

3.2.2 临床疗效指标表述不准确且参考标准不一 纳入的 73 个 RCT 中有 47 个 RCT 采用了临

床疗效/总有效率指标。其中 17 个 RCT 参考《中药新药临床研究指导原则》^[7]进行制定,18 个 RCT 参照中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会/中华中医药学会脾胃病分会/中华医学会消化病分会制定的专家共识/建议^[1,9,13-15]进行制定,3 个 RCT 参照 UC 相关专著制定^[16-18],2 个 RCT 参照《中医病证诊断疗效标准》^[8]进行制定,2 个 RCT 引用其他临床研究制定^[19-20],5 个 RCT 未明确参考标准。

临床疗效/总有效率是包括临床症状、肠黏膜表现的复合结局指标,其评估角度较单一结局指标更为全面。但因为不同研究制定结局指标时参考的标准多种多样,导致分级方法和判定时的临界值并不统一,不同研究的疗效评价差异较大。一些研究将临床疗效分为“痊愈、显效、有效、无效”共 4 级,而另一些研究仅分为“痊愈、有效、无效”共 3 级。

虽然多数研究均报告了该结局指标的评价方法,但其表述过于笼统,存在较强的主观性,容易导致不同的研究者对情况的认识存在差异,进而让研究结果的异质性增加,使研究结果难以合并。在未来应建立规范的临床疗效/总有效率的分级方法、评定标准和计算方法,以便对获得的结果证据进行系统比较。

3.2.3 主要结局指标与次要结局指标区分不明确

主要结局指标是与临床终点结局关系最密切的疗效指标,能够反映临床试验目的^[21],在临床试验方案的编制中通常需要确定 1~2 个主要结局指标以作为估算样本量、明确统计方法、解释试验结果和评价疗效的基础^[22]。选取的主要结局指标应具有易于量化、客观性强、重复性高的特点,且应是相关领域已有的公认标准的指标。在纳入的 73 个 RCT 中普遍存在对主要和次要结局指标区分不清

的问题,仅11个RCT报告进行了主次结局指标的区分,其选择的主要结局指标包括临床缓解率、临床有效率、Mayo评分、Baron评分等。

在未来开展中医药治疗UC的临床试验中,应选择能直观反映中医药治疗临床疗效的指标作为结局指标,鉴于活动期UC治疗的首要目标是诱导并维持临床缓解,故建议选择如临床缓解率、临床有效率等作为主要结局指标,有利于充分证明中医药治疗UC的临床疗效。

3.2.4 安全性事件报告不充分 对于任何一种干预措施而言,安全性评价与疗效评价具有同等重要的地位^[23]。尤其是当前中医药治疗UC的临床研究以自拟方居多,其不良反应情况较上市药物而言不够明确,进行规范的安全性评价有助于提高其认可度。本研究纳入的73个RCT中,仅36个RCT明确评价了中医药疗法的安全性。建议未来开展中医药临床研究中应规范安全性事件的监测,包含受试者生命体征、血尿便常规、肝肾功能、心电图等指标,详细记录不良事件、处理与转归情况。即使没有发生不良事件,也应声明“没有任何不良事件报告”^[24]。

3.2.5 经济学评估结局指标缺失 鉴于UC患者诱导并维持缓解需要长期乃至终身服药,经济因素在UC治疗中的重要性正逐渐得到越来越多的关注,效优价廉也是中医药治疗的传统优势。在临床研究中应注意对中医药治疗的经济性进行评价,并与现在广泛使用的西医治疗进行对比,除了可以让临床医生权衡不同治疗的经济成本与获益,便于合理地指导临床决策,也有利于UC患者根据自身经济情况选择合理的治疗手段。本研究发现在全部73个RCT中,无一进行经济学评估,可能与当前缺乏评价结局指标有关。

3.3 建立统一的中医药治疗UC疗效评价规范的展望

1992年,风湿病临床试验结局指标工作组(outcome measures for rheumatology clinical trials,OMERACT)首次提出COS的概念并将其应用于风湿病核心结局指标的临床研究,截止目前全球已陆续成立了多个COS相关的组织。

自COS的概念被引入中国以来,构建COS的讨论与实践正不断增多,因为中医与西医在文化、医疗体系、利益相关者、干预措施特点、测量工具等方面存在较大的不同,国外COS研究的结果并不能直接用于中医临床研究,故而提出了COS-TCM的概念。当前稳定型心绞痛^[25]、慢性乙型肝炎^[26]等领域已建立了COS-TCM,但截止目前尚无UC的COS-TCM。

基于COS-TCM构建统一的中医药治疗UC疗效评价规范,可以对中医药治疗UC临床试验的结局指标进行规范化、标准化,有效解决临床试验

指标不一致性的问题,减少发表偏倚或选择性报告,也有助于研究结果的整合分析,从而提高疗效评价结果的统计效力和可靠性。

在未来,我们将按国际国内公认的规范程序,邀请主要相关群体,包括使用者、医学专业人员、临床试验员、监管部门人员、企业代表、政策制定者、科研人员、方法学专家以及患者代表等共同参与,推动建立基于COS-TCM的中医药治疗UC疗效评价规范。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 李军祥,陈詒. 溃疡性结肠炎中西医结合诊疗共识意见(2017年)[J]. 中国中西医结合消化杂志,2018,26(2):105-111.
- [2] Chudy-Onwugaje KO, Christian KE, Farraye FA, et al. A State of the Art Review of New and Emerging Therapies for the Treatment of IBD [J]. Inflamm Bowel Dis,2019,25(5):820-830.
- [3] 崔世超,柳越冬. 溃疡性结肠炎的中医治疗思路[J]. 辽宁中医杂志,2017,44(7):1381-1384.
- [4] 邢冬梅,张俊华,张伯礼. 中医临床研究核心结局指标集成路径[J]. 中华中医药杂志,2014,29(5):1352-1355.
- [5] Kirkham JJ, Gorst S, Altman DG, et al. COS-STAR: a reporting guideline for studies developing core outcome sets(protocol)[J]. Trials,2015,16:373.
- [6] 陈千吉,陈红,张英,等. 运用混合方法研究构建中医疗效评价指标体系初探[J]. 中医杂志,2021,62(6):488-493.
- [7] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002:139-143.
- [8] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 南京:南京中医药大学出版社,1994:18-19.
- [9] 陈治水,王新月. 溃疡性结肠炎中西医结合诊疗共识(2010·苏州)[J]. 现代消化及介入诊疗,2011,16(1):66-70.
- [10] 张声声,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.
- [11] 中华医学会消化病学分会. 炎症性肠病诊断治疗规范的建议[M]. 上海:第二军医大学出版社,2009:544-551.
- [12] 彭云花,唐诚,陈天,等. 实证肠炎方联合美沙拉嗪治疗中重度大肠湿热型溃疡性结肠炎临床观察[J]. 浙江中医药大学学报,2021,45(3):260-264,269.
- [13] 胡品津,钱家鸣,吴开春,等. 我国炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012年·广州)[J]. 内科理论与实践,2013,8(1):61-75.
- [14] 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]. 现代消化及介入诊疗,2008,13(2):139-145.
- [15] 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.

- pression of miRNA-499a-5p[J]. *Life Sci*, 2021, 265: 118854.
- [10] Klucken J, Buchler C, Orso E, et al. ABCG1 (ABC8), the human homolog of the *Drosophila* white gene, is a regulator of macrophage cholesterol and phospholipid transport[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97(2): 817-822.
- [11] Getz GS, Reardon CA. Apoprotein E and reverse cholesterol transport[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(11): 3479.
- [12] Zelcer N, Hong C, Boyadjan R, et al. LXR regulates cholesterol uptake through Idol-dependent ubiquitination of the LDL receptor [J]. *Science*, 2009, 325(5936):100-104.
- [13] Wang Y, Liu C, Hu L. Cholesterol regulates cell proliferation and apoptosis of colorectal cancer by modulating miR-33a-PIM3 pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 511(3):685-692.
- [14] Gao SS, Soares F, Wang SY, et al. CRISPR screens identify cholesterol biosynthesis as a therapeutic target on stemness and drug resistance of colon cancer[J]. *Oncogene*, 2021, 40(48):6601-6613.
- [15] Riscal R, Bull CJ, Mesaros C, et al. Cholesterol auxotrophy as a targetable vulnerability in clear cell renal cell carcinoma[J]. *Cancer Discov*, 2021, 11(12):3106-3125.
- [16] 赵轩竹, 何国平, 梅汉玮, 等. 中医药联合化疗治疗大肠癌的临床进展[J]. *现代中西医结合杂志*, 2022, 31(14):2036-2039.
- [17] 田春风, 郭宇帆, 商佳琪, 等. 熊果酸的生物活性研究进展[J]. *中国食品卫生杂志*, 2022, 34(6):1361-1365.
- [18] Huang BL, Song BL, Xu CQ. Cholesterol metabolism in cancer: mechanisms and therapeutic opportunities [J]. *Nat Metab*, 2020, 2(2):132-141.
- [19] Ma XY, Bai YP, Liu KX, et al. Ursolic acid inhibits the cholesterol biosynthesis and alleviates high fat diet-induced hypercholesterolemia via irreversible inhibition of HMGCS1 in vivo[J]. *Phytomedicine*, 2022, 103:154233.
- [20] Cheng J, Liu Y, Liu YJ, et al. Ursolic acid alleviates lipid accumulation by activating the AMPK signaling pathway in vivo and in vitro[J]. *J Food Sci*, 2020, 85(11):3998-4008.
- [21] Jia YY, Kim SY, Kim JY, et al. Ursolic acid improves lipid and glucose metabolism in high-fat-fed C57BL/6J mice by activating peroxisome proliferator-activated receptor alpha and hepatic autophagy[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2015, 59(2):344-354.
- [22] 梁奎英, 初霞. 熊果酸对肝细胞胆固醇代谢的影响[J]. *医药导报*, 2017, 36(1):9-12.
- [23] Kim GH, Kan SY, Kang H, et al. Ursolic acid suppresses cholesterol biosynthesis and exerts anti-cancer effects in hepatocellular carcinoma cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(19):4767.
- [24] Lin CY, Gustafsson JA. Targeting liver X receptors in cancer therapeutics[J]. *Nat Rev Cancer*, 2015, 15(4): 216-224.
- [25] Liu DB, Wong CC, Fu L, et al. Squalene epoxidase drives NAFLD-induced hepatocellular carcinoma and is a pharmaceutical target[J]. *Sci Transl Med*, 2018, 10(437):eaap9840.
- [26] Cardwell CR, Hicks BM, Hughes C, et al. Statin use after colorectal cancer diagnosis and survival: a population-based cohort study[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(28):3177-3183.
- [27] Tavazoie MF, Pollack I, Tanqueco R, et al. LXR/ApoE activation restricts innate immune suppression in cancer[J]. *Cell*, 2018, 172(4):825-840. e18.
- [28] 张仁文. 胆固醇诱导 HepG2 细胞凋亡的研究[J]. *广东化工*, 2020, 47(17):52-53.
- [29] 郭冰冰. 外源性胆固醇调控 Vigilin/ER β 影响 KGN 细胞凋亡的机制研究[D]. 衡阳: 南华大学, 2019.

(收稿日期:2022-12-16)

(上接第 265 页)

- [16] 李明松, 朱维铭, 陈白莉. 溃疡性结肠炎[M]. 郑州: 高等教育出版社, 2015:87-92.
- [17] 沈洪. 溃疡性结肠炎[M]. 南京: 东南大学出版社, 2012:134-137.
- [18] 中国人民解放军总后勤部卫生部. 临床疾病诊断依据治愈好转标准[M]. 北京: 人民军医出版社, 2007:125-126.
- [19] Shivashankar R, Tremaine WJ, Harmsen WS, et al. Incidence and Prevalence of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in Olmsted County, Minnesota From 1970 Through 2010[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2017, 15(6):857-863.
- [20] 祁佳, 唐跃年, 张宇锋, 等. 真人养脏汤治疗溃疡性结肠炎的系统评价[J]. *辽宁中医杂志*, 2016, 43(1):16-19.
- [21] 刘炳林. 药物临床试验中疗效指标的选择[J]. *中国新药杂志*, 2017, 26(18):2113-2120.
- [22] 曾于珍, 陈世耀. 临床研究结局指标选择与样本量估计[J]. *协和医学杂志*, 2018, 9(1):87-92.
- [23] 中国医师协会中西医结合医师分会, 中国中西医结合学会循证医学专业委员会. 中医药与中西医结合临床研究方法指南[J]. *中国中西医结合杂志*, 2015, 35(8):901-932.
- [24] 郑颂华, 吴泰相, 商洪才, 等. 中药复方临床随机对照试验报告规范 2017——CONSORT 声明的扩展、说明与详述[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2019, 17(1):1-14.
- [25] 张明妍, 张俊华, 张伯礼. 2015 年中药治疗稳定性心绞痛临床试验结局指标文献研究[J]. *中国中西医结合杂志*, 2018, 38(2):191-197.
- [26] 孙亚男, 何丽云, 雒琳, 等. 中医药治疗慢性乙型肝炎临床试验的核心结局指标集研究[J]. *中华中医药杂志*, 2020, 35(9):4684-4688.

(收稿日期:2023-02-04)