

芍黄安肠汤治疗活动期溃疡性结肠炎疗效及其对TNF- α 、IL-17及IL-21水平的影响

李晨, 范尧夫, 刘皓, 张前德

■背景资料

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 是一种慢性非特异性结肠炎症性疾病, 对于本病的病因及发病机制尚不十分明确, 但免疫因素的异常表现在UC的发病过程中占有重要的作用。目前现代医学对于本病的治疗主要采用水杨酸类、皮质类固醇类、免疫抑制剂等方法, 但是疗效并不满意, 且不良反应较大、复发率高。近年来中医药在干预活动期UC的临床症状方面取得了很大的进展。

李晨, 张前德, 南京中医药大学第一临床医学院 江苏省南京市 210023

李晨, 南京中医药大学附属徐州市中医院 江苏省徐州市 221000

范尧夫, 刘皓, 南京医科大学 江苏省南京市 210029

李晨, 主治医师, 主要从事中西医结合消化病学研究。

高等学校博士学科点专项科研基金资助项目, No.

20093237110005

作者贡献分布: 此课题由李晨与张前德策划设计; 李晨与范尧夫负责资料收集、分析研究; 数据分析由范尧夫与刘皓完成; 本文写作由李晨完成。

通讯作者: 张前德, 教授, 博士生导师, 221000, 江苏省南京市汉中140号, 南京医科大学第一临床医学院。

zhangqiande@njmu.edu.cn

收稿日期: 2013-08-07 修回日期: 2013-09-06

接受日期: 2013-10-20 在线出版日期: 2013-11-18

Therapeutic effect of Shaohuang Anchang decoction on active ulcerative colitis and serum levels of TNF- α , IL-17 and IL-21

Chen Li, Yao-Fu Fan, Hao Liu, Qian-De Zhang

Chen Li, Qian-De Zhang, the First Clinical Medical College, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, Jiangsu Province, China

Chen Li, Xuzhou Hospital of Chinese Medicine Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Xuzhou 221000, Jiangsu Province, China

Yao-Fu Fan, Hao Liu, Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Supported by: the Research Fund for the Doctoral Program of Higher Education, No. 20093237110005

Correspondence to: Qian-De Zhang, Professor, the First Clinical Medical College of Nanjing Medical University, 140 Hanzhong Road, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. zhangqiande@njmu.edu.cn

Received: 2013-08-07 Revised: 2013-09-06

Accepted: 2013-10-20 Published online: 2013-11-18

Abstract

AIM: To assess the therapeutic effect of Shaohuang Anchang decoction on active ulcerative colitis (UC) and on cytokines.

METHODS: Eighty patients with active UC were randomly divided into either a control group or a treatment group. The treatment group was given Shaohuang Anchang decoction twice daily, and

the control group was given mesalazine 4 times daily. The therapeutic course was 8 weeks in both groups. Symptom and endoscopic scores and clinical efficacy were compared between the two groups. Serum levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-17 (IL-17), and interleukin-21 (IL-21) were detected by ELISA.

RESULTS: The total response rate was significantly higher in the treatment group than in the control group (90.0% vs 76.7%, $P < 0.05$). All indexes showed no significant differences before the treatment between the two groups (all $P > 0.05$). Symptom and endoscopic scores were significantly decreased after treatment (both $P < 0.05$). Serum levels of TNF- α , IL-17, IL-21 were significantly decreased after treatment (all $P < 0.05$). Only two patients of the control group had a moderate increase in AST during the treatment period.

CONCLUSION: Shaohuang Anchang decoction is effective and safe in treating active UC. Shaohuang Anchang decoction exerts a therapeutic effect against UC possibly by reducing serum levels of cytokines.

© 2013 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Shaohuang Anchang decoction; Ulcerative colitis; Tumor necrosis factor α ; Interleukin-17; Interleukin-21

Li C, Fan YF, Liu H, Zhang QD. Therapeutic effect of Shaohuang Anchang decoction on active ulcerative colitis and serum levels of TNF- α , IL-17 and IL-21. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(32): 3580-3584 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3580.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i32.3580>

摘要

目的: 观察芍黄安肠汤治疗活动期溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 的疗效以及对活动期UC患者细胞因子的影响。

方法: 80例活动期UC患者采用中心随机系统

■同行评议者

王学美, 研究员, 北京大学第一医院中西医结合研究室

平均分为治疗组和对照组。治疗组给予芍黄安肠汤口服, 2次/d, 每次150 mL, 临证时根据病情的变化进行加减; 对照组给予美沙拉嗪缓释颗粒口服, 1 g/次, 4次/d, 疗程为8 wk。比较两组临床疗效及治疗前后两组患者的中医症状积分、肠镜下黏膜积分、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素(interleukin, IL)-17和IL-21的含量, 同时记录治疗过程中药物不良反应发生率。

结果: 治疗组总有效率为90.00%, 对照组总有效率为72.50%, 治疗组明显优于对照组($P<0.05$)。治疗前两组患者中医症状积分及肠镜下黏膜积分差异无统计学意义($P>0.05$); 疗程结束时治疗组的中医症状积分及肠镜下黏膜积分的改变优于对照组($P<0.05$), 治疗组可以更显著的降低患者TNF- α 、IL-17和IL-21的水平。疗程期间仅有对照组发生AST轻度升高2例。

结论: 芍黄安肠汤治疗活动期UC疗效显著, 其作用机制可能与调节机体内血清细胞因子表达有关。

© 2013年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 芍黄安肠汤; 溃疡性结肠炎; 肿瘤坏死因子- α ; 白介素-17; 白介素-21

核心提示: 本文利用芍黄安肠汤治疗活动期溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC), 观察其疗效以及对活动期UC患者细胞因子的影响, 结果显示, 治疗组肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素(interleukin, IL)-17和IL-21浓度出现明显下降, 治疗前后有显著性差异, 提示芍黄安肠汤可能是通过调节UC患者的血清细胞因子, 减少细胞因子对淋巴细胞的活化, 有效抑制结肠损伤部位的炎症反应, 避免进一步的损伤, 从而达到治疗UC的目的。

李晨, 范尧夫, 刘皓, 张前德. 芍黄安肠汤治疗活动期溃疡性结肠炎疗效及其对TNF- α 、IL-17及IL-21水平的影响. 世界华人消化杂志 2013; 21(32): 3580-3584 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3580.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i32.3580>

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种慢性非特异性结肠炎症性疾病^[1], 但对于本病的病因及发病机制尚不十分明确, 可能与免疫、遗传、环境等多种因素的相互作用有关^[2], 其

中免疫因素的异常表现在UC的发病过程中占有重要的作用。近年来研究证实, 肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、辅助性T细胞17及其分泌的细胞因子如白介素(interleukin, IL)-17、IL-21等细胞因子能够通过调节机体的免疫系统来诱导炎症反应的发生以及影响肠道黏膜的损伤愈合, 从而参与UC的发生发展, 这些细胞因子可以作为UC治疗效果及预后观察的重要指标^[3-5]。由于本病病程迁延, 反复难愈, 并有发生癌变的可能, 已被世界卫生组织列为现代难治性疾病之一^[6]。目前现代医学对于本病的治疗主要采用水杨酸类、皮质类固醇类、免疫抑制剂等方法, 但是疗效并不满意, 且不良反应较大、复发率高^[7]。近年来中医药在干预活动期UC的临床症状方面取得了很大的进展, 本研究采用芍黄安肠汤对活动期UC患者进行治疗, 观察其临床疗效, 并对患者的血清细胞因子进行监测, 探讨其作用机制, 为中医药治疗UC提供循证医学证据。

1 材料和方法

1.1 材料 所有患者均来自于南京中医药大学附属徐州市中医院门诊及住院患者。本次试验共入组患者80例, 采用计算机随机分组方法将患者分为治疗组和对照组。两组患者在年龄、性别、体质量、病程时间等经统计学检验(χ^2 检验或方差分析), 差异无统计学意义(均 $P>0.05$), 具有可比性(表1)。另选健康体检者无胃肠疾病者40例, 男25例, 女15例, 平均年龄42.6岁 \pm 7.3岁。诊断标准: UC西医诊断标准按2007年中华医学会消化病学分会炎症性肠病协作组之“中国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见诊断标准”^[8]制定。中医辨证标准按《溃疡性结肠炎中西医结合诊治方案(草案)》^[9], 属湿热内蕴证。纳入标准: (1)所有纳入者必须符合UC西医诊断标准中轻、中度活动期患者; (2)患者年龄范围为18-65岁; (3)患者近3 mo未使用其他以治疗溃疡性结肠炎为目的的中西药物; (4)签署知情同意书。排除标准: (1)经检查证实为克罗恩病、急性感染性结肠炎、阿米巴肠炎、血吸虫病等其他疾病致黏液脓血便患者; (2)存在心血管、肝脏、血液、内分泌或其他全身系统性疾病, 难以完成临床试验方案; (3)妊娠期或哺乳期妇女; (4)不能耐受口服药物或有明显吸收障碍疾病病史; (5)合并有情绪障碍、认知障碍; (6)正在参加其他药物临床研究的患者。

■研究前沿

本研究采用芍黄安肠汤对活动期UC患者进行治疗, 观察中医症状积分、肠镜下黏膜积分, 评价其临床疗效, 并对患者的血清细胞因子进行监测的含量, 探讨其作用机制, 为中医药治疗UC提供循证医学证据。

■相关报道

Fujino等研究显示, IL-17⁺细胞主要分布于活动期UC患者肠黏膜组织中, 其数量显著多于缓解期UC患者。同时, 活动期UC患者血清白介素(interleukin, IL)-17水平明显高于健康对照组。GHILARDI等研究提示肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)可以加强T细胞、B细胞的增殖和分化, 促进中性粒细胞的聚集, 影响机体内部慢性炎症的发生, 其与UC肠黏膜损伤密切相关。

■创新亮点

芍黄安肠汤不仅可以调节机体的免疫功能,还可以改善肠道血液循环,加速肠道炎症吸收和溃疡面的修复。研究提示芍黄安肠汤可能是通过调节UC患者的血清细胞因子,减少细胞因子对淋巴细胞的活化,有效抑制结肠损伤部位的炎症反应,避免进一步的损伤,从而达到治疗UC的目的。

表 1 两组患者一般资料比较 ($n = 40$)

分组	年龄(岁)	男/女	BMI(kg/m ²)	病程时间(年)	肠镜黏膜下积分(分)
治疗组	44.3 ± 7.6	26/14	20.6 ± 1.3	3.1 ± 1.7	7.32 ± 2.41
对照组	43.9 ± 8.1	28/12	21.0 ± 1.1	3.4 ± 1.5	7.28 ± 2.57

表 2 两组临床疗效比较 ($n = 40, n(\%)$)

分组	完全缓解	有效	无效	总有效率(%)	χ^2 值
治疗组	14(35.00)	22(55.00)	4(10.00)	90.00 ^a	4.02
对照组	10(25.00)	19(47.50)	11(27.50)	72.50	

^a $P < 0.05$ vs 对照组。

1.2 方法

1.2.1 治疗: (1)治疗组: 给予芍黄安肠汤(由黄连 6 g、炒白芍 20 g、黄芩 10 g、槟榔 10 g、厚朴 10 g、丹参 15 g、煨木香 10 g、赤石脂 15 g 及生甘草 6 g 组成)口服, 1 剂/d, 煎取 300 mL, 分早晚 2 次服用。同时根据病情的变化进行随症加减: 腹痛较甚者, 加川楝子 10 g、延胡索 10 g; 便血明显者, 加茜草 20 g、血余炭 20 g; 腹泻加重者, 加石榴皮 15 g、防风 10 g; 腹冷痛者加炮姜 10 g、桂枝 6 g; 大便滑脱不禁者加肉豆蔻 10 g; 乏力、神疲者加黄芪 30 g、党参 30 g。 (2)对照组: 美沙拉嗪缓释颗粒(法国爱的发制药集团, 国药准字 H20040727), 1 g/次, 4 次/d, 吞服勿咀嚼。两组疗程均为 8 wk, 治疗过程期间停用其他治疗相关药物或者影响药物疗效的药品。

1.2.2 观察指标: (1)中医症状积分: 按《中药新药临床研究指导原则》^[10]观察治疗前和治疗后患者腹泻、脓血便、腹痛、里急后重等临床症状, 按照标准来计分; 正常; 0 分; 轻度; 1 分; 中度; 2 分; 重度; 3 分; (2)肠镜检查黏膜积分: 治疗前和治疗后进行结肠镜检查, 按参考文献[11]进行评分; 正常黏膜; 0 分; 轻度; 3 分; 中度; 6 分; 重度; 9 分; (3)血清细胞因子检测: 所有患者清晨空腹时抽取上肢静脉血 5 mL, EDTA 抗凝。采用 ELISA 双抗体夹心法测定血清中 TNF- α 、IL-17 和 IL-21 的浓度, 所有操作严格按照试剂盒说明书进行检测。

统计学处理 数据均采用 SPSS15.0 统计软件分析, 计量资料以 mean ± SD 表示, 治疗前后指标采用重复测量方差分析。组内比较采用 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 治疗组总有效率为 90.00%, 显效率为 35.00%; 对照组总有效率为 72.50%, 显效率为 25.00%。经 χ^2 检验, 两组总有效率方面有明显差异, 差异有统计学意义(表 2)。

2.2 两组患者治疗前后中医症状积分 两组患者治疗前各症状积分之间无明显差异($P > 0.05$); 治疗组患者各症状积分较治疗前均出现不同程度下降($P < 0.05$); 对照组患者的腹泻、脓血便积分较治疗前下降($P < 0.05$); 治疗组患者治疗后腹痛、脓血便、里急后重症状积分与对照组患者相比有不同差异($P < 0.05$), 在缓解腹泻方面两组治疗相比较无明显差异($P > 0.05$)(表 3)。

2.3 两组患者肠镜下黏膜积分比较 两组患者治疗前肠镜下黏膜积分之间无明显差异($P > 0.05$); 两组患者治疗后结肠黏膜充血、水肿、糜烂、溃疡四方面积分与治疗前相比, 均有明显降低($P < 0.05$); 两组患者假性息肉积分在治疗前后无明显差异($P > 0.05$); 治疗组患者在治疗后肠镜下黏膜各方面指征积分与对照组患者相比均有不同差异($P < 0.05$)(表 4)。

2.4 两组患者血清指标含量比较 治疗前, 两组患者血清 TNF- α 、IL-17 和 IL-21 的含量明显高于健康体检组($P < 0.05$), 但两组间差别无统计学意义($P > 0.05$); 疗程结束后, 两组患者的血清 TNF- α 、IL-17 和 IL-21 含量均出现不同程度的下降, 与治疗前相比, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后治疗组血清 TNF- α 、IL-17 和 IL-21 的含量下降较对照组相比, 具有显著性差异($P < 0.05$)(表 5)。

2.5 不良反应 本试验中试验组未出现明显不良反应, 对照组发生 AST 轻度升高 2 例, 给予保肝降酶药同时口服, 2 wk 后复查肝功能恢复正常。

表 3 两组患者治疗前后中医症状积分比较 ($n = 40$, mean \pm SD, 分)

分组	腹痛	腹泻	脓血便	里急后重
治疗组				
治疗前	1.88 \pm 0.65	2.49 \pm 0.51	1.30 \pm 0.48	1.53 \pm 0.55
治疗后	1.07 \pm 0.34 ^{ac}	1.96 \pm 0.63 ^a	0.88 \pm 0.41 ^a	0.93 \pm 0.47 ^{ac}
对照组				
治疗前	1.91 \pm 0.58	2.48 \pm 0.46	1.35 \pm 0.52	1.49 \pm 0.61
治疗后	1.64 \pm 0.71	1.87 \pm 0.71 ^a	1.09 \pm 0.49 ^a	1.23 \pm 0.59

^a $P < 0.05$ vs 治疗前; ^c $P < 0.05$ vs 对照组治疗后。表 4 两组患者治疗前后肠镜下黏膜积分比较 ($n = 40$, mean \pm SD, 分)

分组	充血	水肿	糜烂	溃疡	假性息肉
治疗组					
治疗前	3.52 \pm 1.15	3.18 \pm 0.93	3.94 \pm 1.01	3.77 \pm 1.13	3.83 \pm 1.78
治疗后	1.64 \pm 0.47 ^{ac}	1.28 \pm 0.71 ^a	1.86 \pm 0.71 ^{ac}	1.94 \pm 0.87 ^{ac}	3.42 \pm 1.69
对照组					
治疗前	3.49 \pm 1.20	3.21 \pm 0.84	3.97 \pm 0.98	3.81 \pm 1.09	3.79 \pm 1.82
治疗后	2.55 \pm 0.53 ^a	2.63 \pm 0.82 ^a	2.84 \pm 0.68 ^a	3.05 \pm 0.99 ^a	3.46 \pm 1.65

^a $P < 0.05$ vs 治疗前; ^c $P < 0.05$ vs 对照组治疗后。表 5 两组患者治疗前后肠镜下黏膜积分比较 ($n = 40$, mean \pm SD, 分)

分组	TNF- α (ng/mL)	IL-17(pg/mL)	IL-21(pg/mL)
治疗组			
治疗前	62.47 \pm 9.26 ^a	398.43 \pm 23.28 ^a	462.26 \pm 23.35 ^a
治疗后	21.58 \pm 7.61 ^{ce}	213.28 \pm 18.55 ^{ce}	315.64 \pm 18.72 ^{ce}
对照组			
治疗前	60.55 \pm 10.08 ^a	387.52 \pm 25.46 ^a	463.80 \pm 20.49 ^a
治疗后	32.09 \pm 8.13 ^c	279.67 \pm 20.04 ^c	367.15 \pm 19.06 ^c
健康组	10.15 \pm 4.09	162.53 \pm 16.49	243.76 \pm 24.15

^a $P < 0.05$ vs 健康组; ^c $P < 0.05$ vs 治疗前; ^e $P < 0.05$ vs 对照组治疗后。TNF- α : 肿瘤坏死因子- α ; IL: 白介素。

3 讨论

研究发现, UC患者的血清细胞因子失衡是产生肠道非特异性炎症反应的核心环节, 在此过程中促炎因子的浓度会明显升高, 而抑炎因子分泌不足从而导致结肠黏膜的损伤^[12,13]。TNF- α 、IL-17和IL-21是UC炎症产生的有效介质, 在其发病过程中扮演者重要作用。IL-23可以促进Th17细胞的分泌, 并促使Th17分泌具有激活嗜中性粒细胞功能的IL-17, 在各种组织的炎症反应中发挥重要的调节作用^[14]。而TNF- α 可以加强T细胞、B细胞的增殖和分化, 促进中性粒细胞的聚集, 影响机体内部慢性炎症的发生, 其与UC肠黏

膜损伤密切相关^[15]。

UC临床表现主要是腹痛、腹泻、脓血便、里急后重等, 属于中医学“休息痢”、“泄泻”等范畴。活动期UC的主要病机是湿热侵及脾胃, 气血互结, 血败肉腐, 发为溃疡^[5]。针对活动期UC的治疗, 我们采用以清热化湿为主, 佐以理气、活血、收敛之法, 创制了芍黄安肠汤。方中黄芩、黄连清热燥湿、泻火解毒; 丹参、木香活血行气, 使补而不滞, 取其“行血则便脓自止、调气则后重自除”之意; 赤石脂涩肠止泻, 收湿生肌; 厚朴芳香化浊, 理气祛湿; 槟榔辛散湿邪, 下气通腑; 白芍、炙甘草柔肝缓急止痛。

■应用要点

芍黄安肠汤对UC患者的临床症状有很好的改善作用, 发现UC患者血清细胞因子的浓度均高于健康人群, 表明TNF- α 、IL-17和IL-21水平的异常升高可以作为UC活动度检测的指标。但是本方对UC的具体调节信号通路尚需要进一步的研究。

■同行评价

本文有一定的先进性和科学性。

诸药合用,走而不守,祛邪而不伤正,共奏清热解毒化湿、化瘀护膜生肌之功。根据现代药理学研究本方不仅可以调节机体的免疫功能,还可以改善肠道血液循环,加速肠道炎症吸收和溃疡面的修复。

本研究结果显示,芍黄安肠汤对UC患者的临床症状有很好的改善作用,中医证候积分、肠镜下黏膜积分与治疗前相比均有显著性差异($P<0.05$);与对照组相比改善程度方面的差异有统计学意义($P<0.05$)。我们以40例健康体检者作为对照,检测纳入UC患者的血清细胞因子TNF- α 、IL-17和IL-21,结果发现UC患者血清细胞因子的浓度均高于健康人群,表明TNF- α 、IL-17和IL-21水平的异常升高可以作为UC活动度检测的指标。当患者在疗程结束后,研究发现治疗组TNF- α 、IL-17和IL-21浓度出现明显下降,治疗前后有显著性差异($P<0.05$),提示芍黄安肠汤可能是通过调节UC患者的血清细胞因子,减少细胞因子对淋巴细胞的活化,有效抑制结肠损伤部位的炎症反应,避免进一步的损伤,从而达到治疗UC的目的,但是本方对UC的具体调节信号通路尚需要进一步的研究。

4 参考文献

- 1 Danese S, Fiocchi C. Ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1713-1725 [PMID: 22047562 DOI: 10.1056/NEJMra1102942]
- 2 Kaser A, Zeissig S, Blumberg RS. Inflammatory bowel disease. *Annu Rev Immunol* 2010; 28: 573-621 [PMID: 20192811 DOI: 10.1146/annurev-immunol-030409-101225]
- 3 Strober W, Fuss IJ. Proinflammatory cytokines in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2011; 140: 1756-1767 [PMID: 21530742 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.02.016]
- 4 张晓斐, 蒋文瑜, 于鹏丽, 李文杰, 张红杰. Th17细胞及其相关因子在活动期溃疡性结肠炎患者中的表达及意义. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 19-26
- 5 王雁梅, 康美清, 崔燕兵, 邢志霞, 王瑞芳. 葛根芩连五炭汤内外合治活动期溃疡性结肠炎. *中国实验方剂学杂志* 2012; 18: 267-270
- 6 萧树东. 消化系统疾病基础与临床进展. 上海: 上海科学技术文献出版社, 2005: 235
- 7 张文新, 谭晓梅, 胡元利, 王新雨. 香连丸有效部位对小鼠急性溃疡性结肠炎的治疗作用. *中国实验方剂学杂志* 2011; 7: 170
- 8 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(2007年, 济南). *中华消化杂志* 2007; 27: 545-550
- 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治方案(草案). *中国中西医结合杂志* 2004; 24: 1052-1055
- 10 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行). 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 129-134
- 11 Baron JH, Connell AM, Lennard-Jones JE. Variation Between Observers in Describing Mucosal Appearances In Proctocolitis. *Br Med J* 1964; 1: 89-92 [PMID: 14075156]
- 12 Sventoraityte J, Zvirbliene A, Kiudelis G, Zalinkevicius R, Zvirbliene A, Praskevicius A, Kupcinskas L, Tamosiūnas V. Immune system alterations in patients with inflammatory bowel disease during remission. *Medicina (Kaunas)* 2008; 44: 27-33 [PMID: 18277086]
- 13 万国仕, 赵振中, 钱一龙, 谢中华, 王珠美, 朱建俊. 血清SOCS-3、IL-6在溃疡性结肠炎患者中的变化及其相互关系. *世界华人消化杂志* 2011; 19: 3370-3373
- 14 Bamias G, Cominelli F. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease: current concepts. *Curr Opin Gastroenterol* 2007; 23: 365-369 [PMID: 17545770]
- 15 Ghilardi N, Ouyang W. Targeting the development and effector functions of TH17 cells. *Semin Immunol* 2007; 19: 383-393 [PMID: 18083530]

编辑 田滢 电编 闫晋利

