

溃疡性结肠炎栓剂治疗的研究进展

杨坤, 唐志鹏

■背景资料

近年来, 溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)的发病率逐年上升, 治疗方法由传统的口服药转变为口服药与局部治疗联合应用, 栓剂作为方便、耐受性好、疗效好等优势的优势的局部给药剂型受到国内外重视, 成为指南推荐的治疗方法。

杨坤, 唐志鹏, 上海中医药大学附属龙华医院消化科 上海市 200032

杨坤, 在读硕士, 主要从事中医药防治胃肠疾病的研究。

2012年上海市科学技术委员会中药现代化基金资助项目, No. 12401902101

作者贡献分布: 综述由杨坤完成; 唐志鹏审校。

通讯作者: 唐志鹏, 主任医师, 200032, 上海市徐汇区宛平南路 725号, 上海中医药大学附属龙华医院消化科。

zhipengtang@sohu.com

电话: 3923-64385700

收稿日期: 2014-10-05 修回日期: 2014-11-03

接受日期: 2014-11-12 在线出版日期: 2014-12-28

Suppositories for treatment of ulcerative colitis

Kun Yang, Zhi-Peng Tang

Kun Yang, Zhi-Peng Tang, Department of Gastroenterology, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of TCM, Shanghai 200032, China

Supported by: the Foundation of Shanghai Municipal Science and Technology Commission, No. 12401902101

Correspondence to: Zhi-Peng Tang, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of TCM, 725 Wanping South Road, Xuhui District, Shanghai 200032, China. zhipengtang@sohu.com

Received: 2014-10-05 Revised: 2014-11-03

Accepted: 2014-11-12 Published online: 2014-12-28

Abstract

In recent decades, the incidence of ulcerative colitis (UC) presents a gradually upward trend. The combination of topical and oral therapy is more widely adopted in current management of UC in comparison with traditional oral therapy. As a typical topical therapy, suppository treatment has received increasing attention due to its convenience, high tolerance and good curative effect. Aminosalicic acid preparations are the major Western medicine suppositories, consisting of sulfasalazine suppository and mesalazine suppository, with the latter considered the first choice for mild-to-moderate UC due to better efficacy and fewer side effects. For traditional Chinese medicine (TCM), several drugs have been applied as suppositories. Qingchang suppository is a representative of TCM suppositories whose therapeutic principle is based on heat-clearing and detoxicating effects. This article reviews the recent progress in suppository treatment of UC.

■同行评议者

阴赅宏, 研究员, 首都医科大学附属北京友谊医院感染与急救医学

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Ulcerative colitis; Mesalazine suppository; Qingchang suppository

Yang K, Tang ZP. Suppositories for treatment of ulcerative colitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2014; 22(36): 5648-5652
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5648.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i36.5648>

摘要

近年来, 溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)的发病率逐年上升, 治疗方法由传统的口服药转变为口服药与局部治疗联合应用, 栓剂作为方便、耐受性好、疗效好等优势优势的局部给药剂型受到国内外重视。西药栓剂为氨基水杨酸制剂, 包括柳氮磺吡啶栓和美沙拉秦栓, 美沙拉秦栓因其疗效好、不良反应少而成为轻中度UC局部治疗的首选药物。中药栓剂较多, 以清肠栓为代表, 以清热解毒为基本治疗原则。现根据相关文献报道, 对中、西医药物栓剂治疗UC的实验研究及临床疗效观察作一综述。

© 2014版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 溃疡性结肠炎; 美沙拉秦栓; 清肠栓

核心提示: 栓剂对于溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)的治疗越来越重要, 栓剂的实验研究多为免疫机制研究, 而最新的研究侧重于肠道菌群的调节。国外的临床疗效研究多为严格的随机双盲安慰剂对照研究, 研究科学严谨, 质量较高。

杨坤, 唐志鹏. 溃疡性结肠炎栓剂治疗的研究进展. 世界华人消化杂志 2014; 22(36): 5648-5652 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5648.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i36.5648>

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是以腹泻、黏液脓血便、腹痛和里急后重为主要症状的慢性非特异性结肠炎。特征为结肠黏膜的持续炎症从直肠开始, 且大部分患者伴有直乙结肠

炎^[1], 2012年对炎症性肠病的发病率的调查^[2]显示, 在亚洲69%的UC患者患有溃疡性直肠炎或左半结肠炎, 广泛型UC的发病率占31%. 普通口服药口服后大部分被上消化道吸收, 药物难以到达结肠病变部位产生有效药物浓度, 同时吸收的药物易引起不良反应. 局部治疗可以避免口服药的弊端, 较口服用药有不良反应少、疗效好、局部药物浓度高等优点^[3]. 局部治疗主要包括灌肠、泡沫、栓剂, 治疗中病变范围和严重程度决定了治疗剂型与剂量的选择, 对于病变范围集中在直肠的UC多适用局部治疗^[4]. 栓剂因其携带方便且耐受性好而深受国内外重视, 成为指南推荐的治疗方法.

1 西药栓剂

临床上治疗UC的传统药物有氨基水杨酸类、肾上腺糖皮质激素和免疫抑制剂, 目前作为栓剂应用于临床的主要为氨基水杨酸制剂. 氨基水杨酸制剂是治疗UC的一线用药, 主要包括柳氮磺吡啶(salicylazosulfapyridine, SASP)和5-氨基水杨酸(5-aminosalicylic acid, 5-ASA). 口服此类药物会引起恶心、呕吐、腹泻、皮疹、发热、肝功能异常等不良反应. SASP是5-ASA的前体药物, 其不良反应发生率高于5-ASA^[5-9]. 关于SASP与5-ASA的疗效比较各家说法不一, 以往普遍认为5-ASA较SASP疗效好、不良反应少^[5-7], 但亦有调查与Meta分析^[8,9]发现SASP与5-ASA对轻中度溃疡性结肠炎诱导缓解和维持治疗的疗效无明显差异. 美沙拉秦(mesalazine)口服制剂因其药物成分被上消化道吸收而引起一定的不良反应, 同时降低局部药物浓度及疗效, 而美沙拉秦栓剂进行局部治疗很大程度上限制了全身性吸收、增加了局部药物浓度, 故降低了不良反应的发生率、增加了治疗效果.

1.1 美沙拉秦的作用机制 关于溃疡性结肠炎的发病机制尚不明确, 目前认为肠道免疫系统调节异常为主要原因, 主要表现为促炎因子如: 白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、IL-6、IL-8、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等水平的升高及抑炎因子如: IL-4、IL-10、IL-13等水平的降低, 且其水平异常的程度与疾病的严重程度呈正相关. 美沙拉秦可降低IL-1 β 、IL-8、TNF- α 水平和升高IL-10、IL-13水平^[10-12], 从而调节肠道免疫系统, 抑制免疫应答. 另有研究证实美沙拉秦可以通过对核转录因子的活性抑制, 起到抑制结肠过氧化物酶, 抑制前列腺素E、白三烯等的合

成与释放, 从而减轻肠黏膜炎症反应^[13-15]. 此外美沙拉秦亦可诱导钙黏蛋白的表达并增加细胞间的黏附性^[16], 上调紧密连接蛋白Occludin、ZO-1的表达^[17], 从而保护肠黏膜屏障功能.

近些年关于UC的发病机制及美沙拉秦的作用机制的研究侧重于肠道菌群的影响, 研究^[18]证实活动期UC患者肠道菌群的种类多样性较缓解期或炎症已控制的UC患者减少, 而美沙拉秦可通过增加益生菌、减少条件致病菌而调节肠道菌群, 缓解肠道炎症^[17,19]. 但目前具体机制尚不明确, 仍需进一步研究.

1.2 美沙拉秦栓的临床研究 美沙拉秦是临床使用最广泛的药物, 栓剂被视为轻中度溃疡性直肠炎或末端直乙结肠炎的首选用药. 据调查, 首次发病治疗的溃疡性直肠炎的患者中42%应用美沙拉秦栓, 19%的患者应用美沙拉秦口服剂型, 另有14%患者联合应用^[20], 由此可见美沙拉秦栓在UC治疗中起着至关重要的作用.

截至目前使用美沙拉秦栓导致的不良反应较少^[21-24]. 有报道两例UC患者在使用美沙拉秦栓后分别出现急性嗜酸性粒细胞性肺炎和急性胰腺炎, 并在停用美沙拉秦栓后疾病恢复^[21,22]. 另有报道UC患者使用美沙拉秦栓后病情加重, 被认为是美沙拉秦栓的过敏反应^[23,24]. 在治疗效果上, Römken等^[25]对PubMed和科克伦中心注册的关于5-ASA治疗UC的随机临床对照试验进行荟萃分析, 发现在黏膜愈合率方面, 局部用药可达到和口服相同效果; Gionchetti等^[26]对病变范围在距肛缘15 cm内的溃疡性结肠炎患者做随机单盲试验, 发现5-ASA栓在改善疾病活动指数得分均值上显著优于口服剂型; Cohen等^[27]对1958-1997年发表的关于远端溃疡性结肠炎或直肠炎的文章进行了综合分析, 结果显示5-ASA栓能够达到临床改善并能维持缓解, 且比局部用法的激素缓解率更高, 但没有剂量反应曲线; 可以看出5-ASA作为栓剂使用不良反应发生率较低, 且有较好的治疗效果.

多项临床双盲随机对照研究证实美沙拉秦栓优于安慰剂组, 如Watanabe等^[28]对轻中度UC患者随机双盲予以1 g美沙拉秦栓和安慰剂栓, 治疗4 wk后发现, 内镜缓解率两组分别是81.5%和29.7%, χ^2 检验 $P<0.0001$, 有统计学意义; 而对于直肠炎两组的内镜缓解率分别为83.8%和36.1%, 费希尔检验 $P<0.0001$, 有统计学意义. d'Albasio等^[29]通过多中心双盲安慰剂对照试验对111例溃疡性直肠炎患者(病变范围局限于距肛缘15 cm内)进行用药12 mo后的复发率比较(500 mg *bid*

■研究前沿

关于溃疡性结肠炎的发病机制尚不明确, 目前认为肠道免疫系统调节异常为主要原因. 栓剂治疗UC的研究亦针对免疫系统, 但近些年的研究侧重于对肠道菌群的调节.

■相关报道

Gionchetti等对美沙拉秦栓不同剂量与给药频率的疗效的比较具有较大的临床价值与创新性.

■创新盘点

本文全面分析与总结了各类中西药栓剂治疗UC的作用机制及临床疗效,并阐述了美沙拉秦栓对肠道菌群的调节等最新研究进展及其应用剂量和方法对疗效的影响。

美沙拉秦栓组为10%, 500 mg *qd*美沙拉秦栓为32%及空白对照组为47%), 得出美沙拉秦栓对溃疡性直肠炎安全有效, 且可长期使用。

虽然栓剂尚缺乏药代动力学研究, 亦无剂量曲线, 但国外仍有多项临床试验研究美沙拉秦栓的剂量问题, 如Gionchetti等^[30]对50例病变范围在距肛缘20 cm内的UC患者随机给予1 g *qd*美沙拉秦栓和500 mg *bid*美沙拉秦栓, Andus等^[31]通过对354例患者进行分析, 比较了1 g *qd*美沙拉秦栓和500 mg *tid*美沙拉秦栓, 结果得出1 g每日1次较500 mg每日2次、3次均有更快的临床和乙状结肠镜缓解及更好的耐受性, 故最佳使用剂量为1 g, 每日1次。

2 中药栓剂

中医学认为溃疡性结肠炎属于中医学“痢疾”、“肠癖”、“泄泻”等范畴, 目前临床上比较一致的观点认为UC多由先天禀赋不足、脾胃虚弱, 或饮食不节, 或外感邪毒, 或情志不畅而诱发, 导致脾胃受损, 湿热疫毒, 蕴结肠中, 阻滞脉络, 腑气壅塞, 血腐肉败而罹患。

2.1 清肠栓 清肠栓是上海中医药大学附属龙华医院治疗UC的纯中药特色制剂, 由马贵同教授根据UC发病的主要病理因素及特点, 结合朱丹溪痢疾“皆湿热为本”的理论, 及其数十年的诊治经验所制成的肠道用制剂。主要组成为青黛、马齿苋、三七等, 具有清热解毒、活血化瘀、祛腐生新、生肌愈疡之功效, 已在临床使用将近30年。凭借其较好疗效和价格低廉因素, 已经在国内UC患者群体中建立了良好的信誉。

如前所述, 目前认为UC的发病机制与免疫相关, 故清肠栓的实验研究主要从免疫学的角度观察, 如施斌等^[32]运用电镜、TUNEL染色法、Bcl-2及Bax蛋白免疫组织化学染色等检测方法, 发现清肠栓可能通过调节Bcl-2、Bax二者间的比例变化诱导淋巴细胞凋亡; 张涛等^[33]、张晓峰等^[34]、Hao等^[35]分别证实了清肠栓能抑制促炎因子IL-1 β 、IL-6 mRNA的表达, 促进抑炎因子IL-13、IL-4、IL-10的表达, 薛筠等^[36]通过流式细胞仪检测发现清肠栓可降低结肠上皮细胞凋亡率, 从而改善了结肠黏膜的炎症状态。另Wang等^[37]从细胞增殖动力学角度发现清肠栓可促进结肠黏膜细胞增殖、增加杯状细胞的数量和分泌黏液的水平, 从而促进结肠溃疡的愈合、黏膜损伤的修复。

临床研究主要为回顾性分析或与西药柳氮磺吡啶栓进行比较, 马贵同教授等^[38]通过大量

临床观察, 发现清肠栓治疗UC, 尤其是治疗急性UC效果较好; 而且在巩固治疗、防止UC发作方面也有很好的作用。马教授通过回顾性分析清肠栓治疗253例UC患者得出总有效率为92.10%。龚雨萍等^[39]通过随机对照研究比较清肠栓与柳氮磺吡啶栓, 结果: 治疗组综合疗效总有效率为91.49%, 对照组为87.23%, 两组综合疗效差异无统计学意义; 而对于中医证候疗效总有效率分别为97.87%和91.48%, 治疗组优于对照组, 故清肠栓对于左半结肠以下轻中度活动期UC改善肠道湿热所致的下痢赤白、腹痛腹胀、里急后重、肛门灼热等症的疗效优于SASP栓。

2.2 锡类散栓 锡类散在我国具有悠久的历史, 原载于清朝尤在泾的《金匱翼方》, 主要成分为珍珠、冰片、青黛、牛黄等, 有清热解毒、活血止痛、托毒排脓、去腐生肌之功效, 主要用于治疗舌、咽及口腔溃疡、糜烂等。锡类散栓是以锡类散为主要成分, 加入溶融的基质, 制成栓剂。

近些年锡类散常被用于治疗溃疡性结肠炎且取得较好疗效, 灌肠剂的有效率等于甚至优于激素灌肠^[40], 欧阳建东等^[41]在此启发下以锡类散为主要, 加聚乙二醇机制制成栓剂。此栓能促进溃疡愈合, 炎症吸收及提高大鼠结肠黏膜超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)活性。临床研究显示对于美沙拉秦或激素口服制剂无效的难治性溃疡性直肠炎, 锡类散栓与安慰剂栓应用180 d后未复发率分别是81.8%和16.7%, 明显优于安慰剂组, 充分说明锡类散栓是安全有效、耐受性好的外用药^[42]。具体治疗机制尚不明确, 可能通过调高CD8T淋巴细胞及降低CD4/CD8来调节T淋巴细胞亚群的平衡, 从而降低免疫反应的程度, 减轻炎症损伤^[43]。

2.3 雷公藤多甙栓 中药雷公藤具有祛风湿、活血通络、消肿止痛、杀虫解毒之功效。雷公藤多甙是中药雷公藤的提取物, 有“中药激素”之称, 现代药理研究表明, 雷公藤多甙有抗炎、抑制免疫等作用, 被广泛用于多种自身免疫性疾病的治疗^[44,45]。

实验研究方面证实雷公藤多甙栓通过抑制T细胞、巨噬细胞分泌TNF- α 和IL-8, 从而起到对UC大鼠抗炎和调节免疫的作用^[46]。也可能通过清除氧自由基和NO而升高血清及组织中SOD的水平升高, 通过减少中性粒细胞的数量而减少髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO), 从而达到抗炎作用^[47]。另有实验证实雷公藤多甙栓可改善UC大鼠结肠黏膜充血、水肿、炎细胞浸润及表层坏

■应用要点

虽然栓剂的药代动力学研究尚有不足, 但在溃疡性结肠炎的治疗中栓剂应用率越来越高, 单独使用以维持缓解或联合口服药诱导缓解, 这对临床治疗意义重大。

死, 疗效优于SASP栓^[48]。总之雷公藤多甙栓治疗UC的疗效是肯定的, 可作为治疗药物的选择之一。

另有具有较好黏膜保护作用的太宁栓, 主要成分是角菜酸酯和二氧化钛和氧化锌, 主要作用机制是在黏膜表面形成一层黏液膜状结构, 并能保留8-12 h, 因而能够尽快促进溃疡愈合, 并能防止复发^[49]。还有壮药溃结栓, 罗氏认为微血栓的形成可能是UC的重要发病机制之一, 故溃结栓由白花丹根、三七、三叉三药合用, 共奏清热解毒、活血化瘀以利于改善胃肠动力、血流供应及抑制促炎性介质的释放, 从而改善局部炎症反应; 另外可止血止泻, 保护受损肠黏膜, 促进溃疡愈合^[50]。

3 结论

栓剂因其优点已成为治疗溃疡性结肠炎的重要剂型之一, 对于发作期UC患者栓剂多配合口服药联合应用诱导缓解, 而对于缓解期患者亦可单独使用以维持治疗。但对栓剂的药代动力学研究尚有不足, 且缺乏对栓剂应用剂量的研究, 所用剂量多凭临床医生经验, 仍需进一步研究。另国内研究多不是严格的双盲随机安慰剂对照研究, 缺乏科学严谨性。

4 参考文献

- Di Sabatino A, Biancheri P, Rovedatti L, Macdonald TT, Corazza GR. Recent advances in understanding ulcerative colitis. *Intern Emerg Med* 2012; 7: 103-111 [PMID: 22068230 DOI: 10.1007/s11739-011-0719-z]
- Ng SC, Tang W, Ching JY, Wong M, Chow CM, Hui AJ, Wong TC, Leung VK, Tsang SW, Yu HH, Li MF, Ng KK, Kamm MA, Studd C, Bell S, Leong R, de Silva HJ, Kasturiratne A, Mufeen MN, Ling KL, Ooi CJ, Tan PS, Ong D, Goh KL, Hilmi I, Pisespong-sa P, Manatsathit S, Rerknimitr R, Aniwan S, Wang YF, Ouyang Q, Zeng Z, Zhu Z, Chen MH, Hu PJ, Wu K, Wang X, Simadibrata M, Abdullah M, Wu JC, Sung JJ, Chan FK. Incidence and phenotype of inflammatory bowel disease based on results from the Asia-Pacific Crohn's and colitis epidemiology study. *Gastroenterology* 2013; 145: 158-165.e2 [PMID: 23583432 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.04.007]
- Frei P, Biedermann L, Manser CN, Wilk M, Manz M, Vavricka SR, Rogler G. Topical therapies in inflammatory bowel disease. *Digestion* 2012; 86 Suppl 1: 36-44 [PMID: 23051725 DOI: 10.1159/000341947]
- Seibold F, Fournier N, Beglinger C, Mottet V, Rogler G. Topical therapy is underused in patients with ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 56-63 [PMID: 23566922 DOI: 10.1016/j.crohns.2013.03.005]
- 柳汝明, 吴斌, 赵雨晋, 唐尧. 美沙拉秦与柳氮磺吡啶比较治疗溃疡性结肠炎疗效与安全性的系统评价. *中国循证医学杂志* 2011; 11: 181-186
- 黄慧民, 黄勤. 美沙拉秦与柳氮磺吡啶治疗溃疡性结肠炎的效果对比研究. *中国当代医药* 2014; 11: 85-86
- 李宜华. 美沙拉秦与柳氮磺吡啶治疗溃疡性结肠炎的效果及安全性比较. *中国当代医药* 2014; 7: 57-59
- Feagan BG, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 10: CD000543 [PMID: 23076889 DOI: 10.1002/14651858.CD000543.pub3]
- Nikfar S, Rahimi R, Rezaie A, Abdollahi M. A meta-analysis of the efficacy of sulfasalazine in comparison with 5-aminosalicylates in the induction of improvement and maintenance of remission in patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 1157-1170 [PMID: 18770034 DOI: 10.1007/s10620-008-0481-x]
- D'Inca R, Barollo M, Scarpa M, Grillo AR, Brun P, Vettorato MG, Castagliuolo I, Sturniolo GC. Rectal administration of *Lactobacillus casei* DG modifies flora composition and Toll-like receptor expression in colonic mucosa of patients with mild ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 1178-1187 [PMID: 20737210 DOI: 10.1007/s10620-010-1384-1]
- Wang K, Xuan X, Wang L, Tong L, Huang Q, Zhu L, Ruan H. [Expression and correlation analysis between inflammatory cytokines and calprotectin in the rat model of ulcerative colitis]. *Xibao Yu Fenzi Mianyixue Zazhi* 2014; 30: 278-80, 283 [PMID: 24606747]
- Zhou HY, Yan J, Fang L, Zhang H, Su LG, Zhou GH. Change and significance of IL-8, IL-4, and IL-10 in the pathogenesis of terminal ileitis in SD rat. *Cell Biochem Biophys* 2014; 69: 327-331 [PMID: 24307283 DOI: 10.1007/s12013-013-9802-6]
- Mbodji K, Charpentier C, Guérin C, Querec C, Bole-Feysot C, Aziz M, Savoye G, Déchelotte P, Marion-Letellier R. Adjunct therapy of n-3 fatty acids to 5-ASA ameliorates inflammatory score and decreases NF- κ B in rats with TNBS-induced colitis. *J Nutr Biochem* 2013; 24: 700-705 [PMID: 22841543 DOI: 10.1016/j.jnutbio.2012.03.022]
- Serra D, Paixão J, Nunes C, Dinis TC, Almeida LM. Cyanidin-3-glucoside suppresses cytokine-induced inflammatory response in human intestinal cells: comparison with 5-aminosalicylic acid. *PLoS One* 2013; 8: e73001 [PMID: 24039842 DOI: 10.1371/journal.pone.0073001]
- Managlia E, Katzman RB, Brown JB, Barrett TA. Antioxidant properties of mesalamine in colitis inhibit phosphoinositide 3-kinase signaling in progenitor cells. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 2051-2060 [PMID: 23867870 DOI: 10.1097/MIB.0b013e318297d741]
- Khare V, Lang M, Dammann K, Campregher C, Lyakhovich A, Gasche C. Modulation of N-glycosylation by mesalamine facilitates membranous E-cadherin expression in colon epithelial cells. *Biochem Pharmacol* 2014; 87: 312-320 [PMID: 24184502 DOI: 10.1016/j.bcp.2013.10.021]
- 姜宗丹, 张振玉, 孔超美, 赵有财, 王劲松, 黄文斌. 美沙拉秦对溃疡性结肠炎患者肠黏膜紧密连接蛋白表达的影响. *胃肠病学* 2013; 8: 462-464
- Zitomersky NL, Atkinson BJ, Franklin SW, Mitchell PD, Snapper SB, Comstock LE, Bousvaros A. Characterization of adherent bacteroides from intestinal biopsies of children and young adults with inflammatory bowel disease. *PLoS One* 2013; 8: e63686 [PMID: 23776434 DOI: 10.1371/journal.pone.0063686]
- Xue L, Huang Z, Zhou X, Chen W. The possible effects of mesalazine on the intestinal microbiota. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 813-814 [PMID: 22984958 DOI: 10.1111/apt.12034]
- Richter JM, Kushkuley S, Barrett JA, Oster G. Treatment of new-onset ulcerative colitis and ulcerative proctitis: a retrospective study. *Aliment Pharmacol*

■名词解释

局部治疗(topical therapy): 是指在病变的局部外用药物治疗, 对于UC的局部治疗剂型包括灌肠剂、泡沫剂及栓剂, 能够直达病所、降低药物对胃黏膜的刺激并避免肝脏的首过效应。

■同行评价

本文综述了中西药栓剂对UC治疗的机制与疗效研究,思路清晰、内容新颖,对于各个结论均有详细、充足的文献支持。

- 21 Kim JH, Lee JH, Koh ES, Park SW, Jang AS, Kim D, Park CS. Acute eosinophilic pneumonia related to a mesalazine suppository. *Asia Pac Allergy* 2013; 3: 136-139 [PMID: 23667838 DOI: 10.5415/apallergy.2013.3.2.136]
- 22 Kim KH, Kim TN, Jang BI. [A case of acute pancreatitis caused by 5-aminosalicylic acid suppositories in a patient with ulcerative colitis]. *Korean J Gastroenterol* 2007; 50: 379-383 [PMID: 18159175]
- 23 Ding H, Liu XC, Mei Q, Xu JM, Hu XY, Hu J. Ulcerative colitis flair induced by mesalamine suppositories hypersensitivity. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 3716-3718 [PMID: 24707159 DOI: 10.3748/wjg.v20.i13.3716]
- 24 Borum ML, Ginsberg A. Hypersensitivity to 5-ASA suppositories. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 1076-1078 [PMID: 9149065 DOI: 10.1023/a: 1018857607739]
- 25 Römkens TE, Kampschreur MT, Drenth JP, van Oijen MG, de Jong DJ. High mucosal healing rates in 5-ASA-treated ulcerative colitis patients: results of a meta-analysis of clinical trials. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 2190-2198 [PMID: 22419617 DOI: 10.1002/ibd.22939]
- 26 Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, Ferretti M, Brignola C, Miglioli M, Campieri M. Comparison of oral with rectal mesalazine in the treatment of ulcerative proctitis. *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 93-97 [PMID: 9510317 DOI: 10.1007/BF02236902]
- 27 Cohen RD, Woseth DM, Thisted RA, Hanauer SB. A meta-analysis and overview of the literature on treatment options for left-sided ulcerative colitis and ulcerative proctitis. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1263-1276 [PMID: 10811338 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.01940.x]
- 28 Watanabe M, Nishino H, Sameshima Y, Ota A, Nakamura S, Hibi T. Randomised clinical trial: evaluation of the efficacy of mesalazine (mesalamine) suppositories in patients with ulcerative colitis and active rectal inflammation -- a placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 264-273 [PMID: 23734840 DOI: 10.1111/apt.12362]
- 29 d'Albaso G, Paoluzi P, Campieri M, Bianchi Porro G, Pera A, Prantera C, Sturniolo GC, Miglioli M. Maintenance treatment of ulcerative proctitis with mesalazine suppositories: a double-blind placebo-controlled trial. The Italian IBD Study Group. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 799-803 [PMID: 9625131 DOI: 10.1111/j.1572-0241.1998.228.a.x]
- 30 Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, Brignola C, Ferretti M, Peruzzo S, Campieri M. Comparison of mesalazine suppositories in proctitis and distal proctosigmoiditis. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 1053-1057 [PMID: 9663829 DOI: 10.1046/j.1365-2036.1997.00259.x]
- 31 Andus T, Koćan A, Müser M, Baranovsky A, Mikhailova TL, Zvyagintseva TD, Dorofeyev AE, Lozynskyy YS, Cascorbi I, Stolte M, Vieth M, Dilger K, Mohrbacher R, Greinwald R. Clinical trial: a novel high-dose 1 g mesalamine suppository (Salofalk) once daily is as efficacious as a 500-mg suppository thrice daily in active ulcerative proctitis. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 1947-1956 [PMID: 20310020 DOI: 10.1002/ibd.21258]
- 32 施斌, 谢建群, 张涛, 徐海珍, 袁建业, 郑昱, 马贵同, 陆雄. 清肠栓对大鼠溃疡性结肠炎淋巴细胞凋亡调控蛋白Bcl-2及Bax表达的影响. *河南中医* 2008; 12: 28-31
- 33 张涛, 谢建群. 清肠栓对大鼠溃疡性结肠炎结肠黏膜固有层淋巴细胞凋亡及血清IL-1 β 与IL-13的影响. *上海中医药大学学报* 2006; 2: 37-40
- 34 张晓峰, 胡鸿毅, 陈英群, 郝微微, 陆雄, 马贵同. 清肠栓对实验性溃疡性结肠炎大鼠IL-1 β 、IL-6 mRNA表达的影响. *中国中医药科技* 2003; 5: 263-265
- 35 Hao WW, Ma GT, Zhang XF, Tang ZP, Gong YP, Zhu LY. Effects of qingchangshuan on IL-4 and IL-10 mRNA expression in rat colon tissue of ulcerative colitis induced by TNBS. *Chin J Integr Trad West Med Dig* 2007; 15: 177-180
- 36 薛筠, 谢建群. 清肠栓对溃疡性结肠炎大鼠结肠上皮凋亡影响的流式细胞术研究. *上海中医药大学学报* 2005; 3: 44-46
- 37 Wang ZN, Tang ZP, Ma GT, Zhang YL. Effect of Qingchang suppository on cell proliferation of colonic mucous in trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis in rats. *Chin J Integr Trad West Med Dig* 2006; 14: 383-386
- 38 马贵同, 龚雨萍, 胡鸿毅, 张晓峰, 谢建群, 柳文. 清肠栓治疗溃疡性结肠炎53例回顾性分析. *中国中西医结合消化杂志* 2003; 4: 231-232
- 39 龚雨萍, 柳文, 马贵同, 胡鸿毅, 谢建群, 唐志鹏, 郝薇薇, 卞慧, 朱凌宇, 武和平, 朱生樑, 张亚声. 清肠栓治疗溃疡性结肠炎的随机对照研究. *上海中医药大学学报* 2007; 6: 33-36
- 40 Zhang F, Li Y, Xu F, Chu Y, Zhao W. Comparison of Xilei-san, a Chinese herbal medicine, and dexamethasone in mild/moderate ulcerative proctitis: a double-blind randomized clinical trial. *J Altern Complement Med* 2013; 19: 838-842 [PMID: 23383973 DOI: 10.1089/acm.2012.0296]
- 41 欧阳建东, 高靖, 李明, 夏培君, 李祖苡, 徐文生, 王金鹏, 沈力. 锡类散栓剂治疗大鼠溃疡性结肠炎的实验研究. *铁道医学* 1999; 27: 150-151
- 42 Fukunaga K, Ohda Y, Hida N, Iimuro M, Yokoyama Y, Kamikozuru K, Nagase K, Nakamura S, Miwa H, Matsumoto T. Placebo controlled evaluation of Xilei San, a herbal preparation in patients with intractable ulcerative proctitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 1808-1815 [PMID: 22775479 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2012.07215.x]
- 43 Li A, Xu XY, Dong W, Wang Y. [Inhibitory effects of Sanlengwan on aromatase and cyclooxygenase-2 in rats of endometriosis]. *Zhongguo Zhongyao Zazhi* 2008; 33: 1297-1301 [PMID: 18831212]
- 44 强春倩, 刘世任, 都本敏. 雷公藤药理研究进展. *中国中医急症* 2006; 15: 198, 216
- 45 王坤明, 来旭华, 郑伟明, 陈寿山. 雷公藤多甙治疗溃疡性结肠炎临床研究. *实用中医内科杂志* 2005; 19: 336, 428
- 46 Zhou L, Liu ZZ. Effect of Tripterygium wilfordii polyglycosidum suppository on TNF- α and IL-8 in ulcerative colitis (UC) model rats. *Acta Acad Med Zunyi* 2006; 29: 31-33
- 47 周冷, 刘卓志. 雷公藤多甙栓对溃疡性结肠炎大鼠SOD和MPO的影响. *医学动物防制* 2006; 22: 403-405
- 48 Zhou L, Liu ZZ. Effect of tripterygium wilfordii polyglycosidum suppository on pathology and technology in experimental model rats. *Acta Acad Med Zunyi* 2008; 31: 470-473
- 49 李春耕. 中西医结合治疗直乙型溃疡性结肠炎120例. *辽宁中医杂志* 2010; 37: 2418-2419
- 50 蒋志洪, 罗和生, 史宏, 贺菊乔. 壮药溃结栓纳肛给药对溃疡性结肠炎模型动物的影响. *武汉大学学报(医学版)* 2009; 30: 104-106

编辑 郭鹏 电编 闫晋利

