

溃疡性结肠炎内科治疗的进展

周凤, 吴静

周凤, 兰州大学第一医院消化内科 甘肃省胃肠病重点实验室 甘肃省兰州市 730000

吴静, 首都医科大学附属北京世纪坛医院消化内科 北京市 100038

周凤, 主要从事消化内科疾病临床方面的研究.

作者贡献分布: 本文由周凤设计完成; 吴静审校.

通讯作者: 吴静, 教授, 主任医师, 100038, 北京市海淀区羊坊店铁医路10号, 首都医科大学附属北京世纪坛医院消化内科.
wjing36@163.com
电话: 010-63926370

收稿日期: 2016-06-03

修回日期: 2016-06-28

接受日期: 2016-07-05

在线出版日期: 2016-07-18

Progress in medical treatment of ulcerative colitis

Feng Zhou, Jing Wu

Feng Zhou, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Lanzhou University; Key Laboratory of Gastrointestinal Disease in Gansu Province, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Jing Wu, Department of Gastroenterology, Beijing Shijitan Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100038, China

Correspondence to: Jing Wu, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Beijing Shijitan Hospital Affiliated to Capital Medical University, 10 Tieyi Road, Haidian District, Beijing 100038, China. wjing36@163.com

Received: 2016-06-03

Revised: 2016-06-28

Accepted: 2016-07-05

Published online: 2016-07-18

Abstract

Ulcerative colitis (UC) is a kind of chronic inflammatory disease and its etiology and pathogenesis are not clear. Accumulating evidence has indicated that the interactions among genotype, immune system and intestinal microbiota of patients play a significant role in the pathogenesis of UC. At present, it is difficult to cure UC. The main goals of UC treatment include inducing remission rapidly, maintaining the remission stage for a long time and preventing the occurrence of complications. As the incidence of UC keeps rising sharply in the recent 20 years, and a portion of patients have no response to the treatments or the effects are not satisfying, it is necessary to make further research for the treatment of UC. There are some main medical treatments for UC, such as 5-ASA, immune inhibitors, biological agents, Chinese herbal medicine, antibiotics and probiotics. In recent years, some new treatments such as stem cell transplantation, fecal bacteria transplantation and CO enema treatment are becoming the hot spot of research. This article will make a summary of the progress in medical treatment of UC in recent years.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Ulcerative colitis; Immune inhibitors; Biological agents; Stem cell transplantation; Chinese herbal medicine

Zhou F, Wu J. Progress in medical treatment of ulcerative colitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(20): 3149-3158 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/>

背景资料

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 是一种常见的慢性非特异性肠道炎症性疾病, 近年我国 UC 的发病率不断上升, UC 患者的生活质量严重下降, 随着基础研究与临床试验的不断深入, 治疗 UC 的手段层出不穷, 但针对不同 UC 病情的患者, 治疗方法的选择尚不明确统一, 本文就各种 UC 不同的治疗方法及其特点做一汇总, 希望对 UC 的临床治疗带来一些参考意见.

同行评议者

迟雁, 副教授, 北京大学第一医院消化内科; 张燕, 主任医师, 四川大学华西医院消化内科

■ 研发前沿

目前临床治疗UC以传统药物为主, 生物制剂仍为治疗UC的热点, 其安全性及经济性问题还需解决; 新开展的干细胞移植、粪菌移植等具有很好的研发前景, 在小样本实验及动物实验中有良好的疗效, 但对于其用法、安全性、可行性还需要大量样本实验进一步研究; 中草药的安全性及疗效还需进一步确定。

full/v24/i20/3149.htm DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i20.3149>

摘要

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种发病原因及发病机制尚未明确的慢性炎症性肠道疾病, 有大量证据表明患者基因型、免疫系统和肠道微生物群之间的相互作用在UC发病机制中起着至关重要的作用。针对UC的病因治疗较为困难, 目前治疗的主要目的是对疾病活动期的快速诱导缓解和缓解期的长期维持, 同时预防并发症的发生; 由于近20年UC的发病率不断升高, 且一些患者对传统治疗手段不反应或反应不完全, 所以对UC的治疗手段需进一步研究。目前对UC的内科治疗手段主要有5-氨基水杨酸、免疫抑制剂、生物制剂及辅助的中草药、抗生素、益生菌, 近年新开展的干细胞移植、粪菌移植、CO灌肠等治疗手段成为研究的热点, 本文就UC近年来内科治疗手段的进展作一总结。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 溃疡性结肠炎; 免疫抑制剂; 生物制剂; 干细胞移植; 中草药

核心提示: 近年来溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)发病率不断上升, 对UC治疗的研究也不断的深入, 本文依据国内外相关基础研究及临床试验, 从UC传统治疗药物的革新、新型生物制剂的发展、辅助药物的应用到新治疗手段(干细胞移植、粪菌移植、CO灌肠等)的开展进行总结, 为UC的临床治疗提供参考。

周凤, 吴静. 溃疡性结肠炎内科治疗的进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(20): 3149-3158 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i20/3149.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i20.3149>

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种发病原因及发病机制尚未明确的慢性炎症性肠道疾病, 有大量证据表明患者基因型、免疫系统和肠道微生物群之间的相互作用在UC发病机制中起着至关重要的作用^[1]。针对UC的病因治疗较为困难, 目前治疗的主要目的是对疾病活动期的快速诱导缓解和缓解期的长期维持,

同时预防并发症的发生, 近20年UC的发病率不断升高^[2]。UC通常从直肠开始向近端结肠发展, 可累及全结肠及末端回肠, 呈反复发作, 可发病于任何年龄, 表现为长期的腹泻、黏液脓血便、腹痛、营养不良等, 可严重影响患者的生活, 而且中性粒细胞、巨噬细胞在结肠黏膜炎症期间长期活跃, 并伴随着一些细胞因子的释放, 如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、白介素(interleukin, IL)-1 β 和活性氧, 诱导基因突变, 导致原癌基因的激活, 增加结肠癌的发生风险, 在无法根治UC的情况下应积极寻找减轻肠道炎症、降低并发症及癌变发生风险的治疗手段, 尽量避免外科手术的机会。近年UC的治疗手段越来越多, 如何选择合理的治疗方案仍是一难题, 以下就对UC内科治疗的进展作一综述。

1 传统药物对UC的治疗

UC在传统的治疗药物上有以下几种, 5-氨基水杨酸类(5-aminosalicylic acid, 5-ASA)、糖皮质激素、免疫抑制剂。

1.1 5-ASA 如柳氮磺吡啶(Salazosulfapyridine, SASP)、美沙拉嗪、奥沙拉嗪、巴柳氮, 被作为UC诱导和维持缓解的一线药物, 其机制主要是依靠有效成分5-ASA来发挥抗炎作用。SASP为5-ASA的前体药物, 由有效成分5-ASA和作为载体的磺胺吡啶(sulfapyridine, SP)组成, 由于SP可引起头痛、胃肠道反应、荨麻疹等不良反应较多, 故仅适用于轻度UC患者短期服用。为减少不良反应的发生可通过改造5-ASA结构及剂型来使患者能更好地耐受药物的治疗作用。改造其结构的有美沙拉嗪、奥沙拉嗪、巴柳氮等, 改进其剂型如缓释剂、控释剂、栓剂、灌肠剂等。根据病变范围的不同应选用不同的制剂, 如美沙拉嗪的肠溶控释剂适用于病变位于回肠末端及右半结肠的患者, 而另一种纤维素膜包裹的5-ASA微球美沙拉嗪控释剂主要用于小肠病变者^[3]。我国2012版治疗指南提出病变局限直肠或直乙状结肠者强调局部用药; 结肠两端受累者口服与局部联合用药, 美沙拉嗪口服联合灌肠效果更佳, 且不良反应较少^[4]; 栓剂仅在直肠持续作用, 液体灌肠剂可达结肠脾区。病情不同的UC患者其药物的用法及种类有较大的差异, 活动期的UC患者目前推荐5-ASA有效剂量为: SASP 4-6 g/d;

美沙拉嗪2.4-4.8 g/d; 奥沙拉秦1-3 g/d; 巴柳氮6.75 g/d. 5-ASA类药物对于大多数患者是安全、可耐受的, 最近美沙拉嗪每日给药1次的剂型(MMX-美沙拉嗪)已被批准用于UC的治疗, 每日给药1次可提高患者的依从性从而降低复发率^[5]. 缓解期维持用药的剂量尚不统一, Paoluzi等^[6]对156例缓解期UC患者进行治疗观察, 分别给予5-ASA 2.4 g/d和1.2 g/d, 治疗1年后两者的复发率相似, 但高剂量不会导致不良反应发生且能维持更长的缓解时间, 所以建议维持治疗应采用和诱导缓解相同的量. 缓解期的维持治疗时间也无统一论, 应根据患者具体情况而定. 目前缺乏足够的证据表明5-ASA哪种类型更好, Green等^[7]在研究含有相同量5-ASA的美沙拉嗪和巴柳氮的随机、双盲试验中, 表明巴柳氮比美沙拉嗪能够获得更快的缓解, 对于新诊断的UC或未曾治疗的UC患者, 巴柳氮的治疗效果及患者对其耐受性优于SASP^[8]. 以上药物对维持缓解都有效, 但也有呕吐、恶心、过敏、肝功能损害等不良反应发生^[9], 所以需根据患者的个体情况来制订方案, 实行个体化原则, 因为患者的耐受性可能影响依从性, 从而影响疗效.

1.2 糖皮质激素 我国炎症性肠病诊断治疗指南推荐对于中重度UC, 糖皮质激素为一线用药, 用于疾病的诱导缓解. 糖皮质激素通过下调促炎基因的转录、抑制免疫细胞及黏附分子在炎症组织的表达而发挥作用. 传统的糖皮质激素有泼尼松、琥珀酸氢化可的松、甲基泼尼松龙, 新型的糖皮质激素如布地奈德等, 其制剂有口服制剂、静脉制剂、局部灌肠制剂, 治疗原则起始需足量, 如按照泼尼松0.75-1.00 mg/(kg·d)给药, 其他类型的全身激素按泼尼松的剂量折算, 达到缓解后需缓慢减量至停药, 最多用药不超过半年, 对维持治疗无效^[10]. 如病变局限于直肠或左半结肠, 可给予激素局部灌肠, 局部应用糖皮质激素联合5-氨基水杨酸治疗比单一治疗效果更佳^[11]. 新型激素如布地奈德引起的不良反应少, 但是治疗效果不如传统激素敏感, 长期使用糖皮质激素, 即使在低剂量下也有骨质疏松、代谢综合征、心血管疾病等不良反应的产生^[12]. 且有些UC患者存在激素抵抗或依赖, 所以使用激素时应密切观察患者的反应情况, 以便及时调整治疗方案.

1.3 免疫抑制剂 主要包括硫唑嘌呤(azathioprine,

AZA)、6-巯基嘌呤(6-mercaptopurine, 6-MP)、甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)、环孢素A、他克莫司等. AZA、6-MP为巯嘌呤类药物, 其作用机制还未完全清楚, 可能与其通过各种不同机制抑制T淋巴细胞的激活和增殖, 降低细胞毒性T细胞的作用从而抑制免疫反应性炎症有关^[13]. 主要用于对氨基水杨酸盐治疗后反复复发或者不耐受、糖皮质激素依赖或需静脉注射糖皮质激素诱导缓解的UC患者. 通常起效作用较慢, 不适用于急性病期或单用于活动性病变, 主要用于维持缓解, 每日给予AZA 1.5-2.5 mg/kg或6-MP 0.75-1.50 mg/kg可维持缓解治疗^[14], 早期应用巯嘌呤类药物可减少患者再住院机会及手术率^[15,16]. 对于停药时间尚无定论, Cassinotti等^[17]在临床研究中发现, 127例接受AZA维持缓解治疗的UC患者停药后, 1、2和5年的复发率为33.3%、50.0%、66.6%. 多因素分析示复发与UC的广泛程度和使用AZA的时间有关. 其可增加患者淋巴瘤患病的几率, 需定期复查血常规、肝功等, 使用该类药物需权衡利弊. MTX为叶酸拮抗剂, 每周25 mg皮下或肌肉注射可有效诱导UC缓解, Wahed等^[18]研究认为巯嘌呤比MTX能更好地诱导缓解. MTX主要用于AZA无效或不能耐受的UC患者, 但长期使用MTX会导致肝细胞变性、坏死, 甚至发生肝硬化, 故其对于UC的治疗有争议, 还需进一步的探索研究. 环孢素A是一种强力的免疫抑制剂, 适用于重度和糖皮质激素治疗无效的UC, 环孢素A静脉注射起效快, 短期有效率达60%-80%, 有助于避免外科手术治疗^[19], 但其具有肝肾毒性, 故可作为长期免疫调节治疗的暂时过渡性用药, 是UC的二线用药. 他克莫司的免疫抑制机制与环孢素A相似, 但作用更强, 目前缺乏关于他克莫司的临床对照研究和长期安全性数据, 最佳的血药浓度也有待确定, 故其治疗UC还需谨慎. UC是一种慢性肠病, 需要长期药物治疗, 免疫抑制剂作用较慢, 其使用剂量及使用时间难以把握, 影响治疗效果, 故还需进一步的临床研究探讨其作用特点, 以便更好地服务于临床.

2 生物制剂对UC的治疗

在治疗UC上, 生物制剂的使用具有重要意义, 如TNF- α 拮抗剂、黏附分子拮抗剂、JAK激酶抑制剂等, 最常用的为TNF- α 拮抗剂, 可以抑

■创新盘点

本文对UC传统药物的不同制剂(美沙拉嗪肠溶控释剂、栓剂等)、新型生物制剂(阿达木单抗、Vedolizumab、Tofacitinib等)、最新开展的治疗手段(干细胞移植、粪菌移植、CO灌肠等)各种治疗方法的更新进行了总结, 并阐述了UC患者不同病变范围及不同病情的治疗方法的选择.

应用要点

本文根据近几年国内外实验研究, 阐述了相关治疗的实施方案、药物的用法及用量, 肯定联合用药优于单一用药, 对治疗方法的安全性、经济性、有效性及患者依从性综合评价分析, 对UC的临床治疗具有一定的指导意义。

制UC患者结肠组织中TNF- α ^[20], 促使损伤黏膜愈合, 减轻炎症反应, 改善患者预后, TNF- α 拮抗剂现已用于临床, 相对安全, 黏附分子拮抗剂、JAK激酶抑制剂等还需进一步研究。

2.1 TNF- α 拮抗剂 如英夫利昔单抗、阿达木单抗、戈利木单抗等。正常水平TNF- α 是一种炎性细胞因子, 参与机体的防御、炎症反应、细胞凋亡和淋巴细胞的激活, 过多会与其他因子一起造成病理损伤^[21]。TNF- α 拮抗剂能够有效地诱导缓解中重度UC、修复受损黏膜组织、减少激素用量^[22]。2010年TNF- α 拮抗剂被美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于临床UC的治疗, 其中英夫利昔单抗是最早用于UC, 是众所周知的一个可以改善预后、减少结肠切除术的生物制剂^[23,24]。对于重症难治性UC效果比环孢素更佳^[25], 与AZA有协同作用, 常规量5 mg/kg, 静脉滴注应超过2 h, 诱导缓解阶段分别于0、2、6 wk注射1次, 无效停用, 有效者以后每隔8 wk进行1次维持治疗可达到较好的临床缓解。英夫利昔单抗为鼠源性TNF- α 拮抗剂, 患者因过敏而无法耐受的现象较多, 且输液反应、感染等不良反应增加, 且有13%UC患者对英夫利昔单抗无应答^[26], 此时可选用阿达木单抗, 实验表明阿达木单抗比传统常规治疗方法能更有效维持缓解中重度UC患者^[27]。对于英夫利昔单抗无应答的患者使用阿达木单抗会有效, 且没有严重并发症出现^[28], 用法为每隔2 wk 40 mg皮下注射。2013年欧盟委员会批准了戈利木单抗用于中重度活动性UC, 最初200 mg皮下注射, 第2周减至100 mg, 以后每4 wk 50 mg(体质量<80 kg的患者)或100 mg(体质量>80 kg的患者)。以上3种TNF- α 拮抗剂对诱导缓解和维持治疗均有较好的疗效, 具体选用哪一种TNF- α 拮抗剂应根据患者和医生的情况而定。

2.2 黏附分子拮抗剂 如vedolizumab、etrolizumab。白细胞黏附内皮细胞是由整合素、趋化因子受体和内皮细胞黏附分子如细胞间黏附分子1(intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)、血管细胞黏附分子1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)调节的, 黏附分子拮抗剂通过干扰内皮细胞和循环免疫细胞的相互黏附作用来减少炎症反应。在一项多中心、随机、双盲对照研究中

vedolizumab能有效缓解UC患者的肠道症状及改善内镜下的肠道黏膜病变^[29]。Vedolizumab在诱导缓解及维持治疗UC中效果显著^[30], 2013-12已被FDA推荐用于对常规治疗(包括激素和免疫抑制剂)或TNF- α 拮抗剂治疗不敏感、无效或耐药的中重度活动性UC患者。Etrolizumab正处于临床试验阶段, 还需进一步的研究探索。

2.3 JAK激酶抑制剂 酪氨酸激酶如JAK1和JAK3是细胞内信号传输的重要分子, Tofacitinib作为JAK激酶抑制剂可阻断细胞信号传导从而被开发利用。研究对194例重度UC患者(未接受激素、免疫抑制剂、生物制剂治疗)进行双盲、对照研究, 分为5组, 分别每天使用Tofacitinib 0.5、3、10、15 mg、安慰剂2次, 治疗8 wk, 对患者随访4 wk发现, 每天使用Tofacitinib 15 mg组能给重度UC患者带来临床反应和临床缓解^[31], 由于对Tofacitinib只有短期的实验研究, 没有维持缓解的长期临床数据, 故未来还需做大规模的研究来证实其对UC患者有效性及安全性。

随着生物制剂的引入, 对于重度UC的治疗模式发生了变化, 通常免疫抑制剂和生物制剂联合使用比单一应用生物制剂治疗效果更佳, 但由于生物制剂价格较昂贵, 部分患者使用后效果不佳, 且生物制剂有与免疫原性有关的过敏反应, 感染风险及肿瘤发生率的增加, 所以应用生物制剂时需要严格把握患者适应证及个体差异。

3 抗生素及益生菌对UC的治疗

资料显示活动期及缓解期UC患者肠道中乳酸杆菌、双歧杆菌等优势菌减少^[32], 机会致病菌增多, 导致肠道菌群失调, 致使肠管黏膜的免疫屏障作用下降; 另外, 长期服用免疫抑制剂易引起感染并发症, 这两方面使得UC使用抗生素是不可或缺的, 可作为UC的辅助治疗, 目的在于抑制有害细菌的生长从而减轻疾病的严重程度、减少复发的风险^[33]。为维持肠道菌群平衡, 还需要肠道益生菌, 有益的细菌可能会改变基因表达模式, 调节宿主免疫反应及组织代谢来发挥作用^[34], 如嗜热微生物可以诱导缓解轻到中度的活动性UC^[35]。刘勇等^[36]对58例UC患者随机分为治疗组和对照组, 治疗组给予美沙拉嗪联合益生菌合剂, 对照组只给

予美沙拉嗪治疗, 结果显示治疗组有效率达93.3%, 6 mo复发率7.1%; 对照组有效率79.3%, 6 mo复发率26.1%, 可以看出益生菌对于UC的预防复发、诱导缓解具有良好的作用, 目前市场上益生菌种类繁多, 对其合理的选择没有统一的认识和标准, 大部分益生菌不能和抗生素同服, 且对于急性暴发性伴有肠穿孔的UC患者效果不佳, 但对轻或中度UC患者联合5-ASA有着明显的效果, 故在临床工作中可把益生菌作为UC的常规辅助治疗。

4 干细胞移植对UC的治疗

应用传统药物及生物制剂治疗UC, 仍有很多患者得不到缓解或无法耐受其不良反应, 然而新型的治疗方法干细胞移植可用于难治性UC患者, 他的目标是维持长期缓解、促进肠道黏膜修复、恢复肠道正常功能、甚至治愈UC, 在将来可能会代替常规疗法。干细胞根据发育阶段分为胚胎干细胞和成体干细胞, 成体干细胞分为造血干细胞、间充质干细胞、肠道干细胞, 由于肠道干细胞数量有限, 在体外不能长期培养扩增, 故主要应用骨髓间充质干细胞(bone mesenchymal stem cells, BMSCs)及造血干细胞(hematopoietic stem cells, HSCs)。

4.1 BMSCs 2007年Okamoto等^[37,38]在UC大鼠动物模型进行BMSCs移植实验中发现这类干细胞能定居于受损的肠道上皮, 可能受损肠道对BMSCs具有趋化作用, 对UC大鼠模型进行BMSCs移植发现, 迁移至受损结肠的BMSCs高于正常结肠^[39]。移植后的BMSCs能定位于UC大鼠模型肠道中^[40], BMSCs可分化为UC大鼠结肠上皮细胞^[41]。BMSCs可抑制肠道异常免疫反应^[42]、参与受损肠道微环境的重建^[43]、修复受损伤的黏膜及参与功能重建^[44]。通过实验证明注入的BMSCs可以帮助恢复UC小鼠上皮屏障完整性和改善结肠炎引起的受损隐窝, 改善体质量下降及腹泻症状。杨波等^[45]对17例UC患者随机分组的实验, 7例分在细胞治疗组, 在肠镜直视下对肠道局部黏膜多点注射BMSCs; 另10例给予规范化药物治疗, 结果细胞治疗组有效率100%, 药物治疗组有效率90%, 随访3-14 mo后发现细胞治疗组无复发, 药物治疗组有多例复发患者, 提示BMSCs治疗UC是一种可行办法。

4.2 HSCs HSCs可为肠道隐窝中存在的肠道干

细胞提供各种因子或微环境, 增强肠道干细胞分裂增殖能力, 使UC肠黏膜得到修复; HSCs可分化成熟为T、B细胞, 增强体内的细胞免疫和体液免疫, 达到移植后免疫的重建。在肠道中成纤维细胞可产生基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs), 主要作用为调控代谢、降解细胞外基质, 阻止其大量沉积, 在UC患者中细胞外基质的沉淀与降解处于不平衡状态^[46], 活化的T淋巴细胞可激活成纤维细胞生成MMPs, 移植后的HSCs调节T淋巴细胞使肠道生成正常的MMPs也可能是其治疗UC的机制。

干细胞移植主要有自体干细胞移植和同种异体干细胞移植, 虽然前景很广但都处于临床实验性阶段, UC的发病机制尚未明确, 一定程度上限制了干细胞治疗UC的研究, 而且还有许多问题需要解决如干细胞调节肠道免疫和修复上皮组织的详细机制、干细胞移植的最佳时机、移植前的准备、移植后的治疗及并发症的防治、干细胞移植与诱导新生肿瘤的关系等, 对于干细胞移植的治疗选择不能盲目的跟风尝试, 应理性对待, 需要大量样本的研究去评估疗效, 相信将来干细胞移植会成为难治性UC的重要治疗手段。

5 粪菌移植对UC的治疗

肠道微生物群在UC发病机制中起着重要的作用, 肠道菌群紊乱引起肠道固有免疫的异常激活可致UC患者症状的持续反复发作, 近年来粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)引起了广泛关注, 对于经标准治疗效果不佳的UC患者具有一定的疗效。FMT是将来自供菌者含有肠道菌群的粪便提取物移植到患者肠道内, 重建肠道菌群来治疗疾病的一种方法。1989年首例UC患者接受FMT治疗后出现持续性临床及病理组织学治愈^[47]。Moayyedi等^[48]在一项实验中纳入75例经治疗仍处于活动期的成人UC患者, 在38例患者通过保留灌肠途径进行FMT治疗(1次/wk, 共6 wk), 有9例在接受治疗7 wk后获得病情缓解(24%), 而安慰剂组(安慰剂为水)只有2例病情缓解, 疗效有统计学差异, 不良反应无统计学差异。Borody等^[49]认为UC患者行FMT治疗需多次, 每日给予灌肠共14 d, 随后每2 d 1次渐转每周3次、2次、1次, 同步记录临床反应, 于12 wk在无肠

■名词解释

黏附分子: 由细胞产生存在于细胞表面或细胞外基质中, 大多数为糖蛋白, 通过受体与配体结合的形式参与细胞的识别、信号的传导、细胞增殖与分化、肿瘤转移等一系列重要的生理和病理过程。

同行评价

本文综述UC药物治疗的方方面面,有一定的临床价值和临床实用意义。

道清洗条件下行结肠镜检查进行疗效评估。目前移植途径多种多样,上消化道如经鼻胃管、胃镜等;中消化道如经鼻空肠管、盲肠造口置管等;下消化道如经结肠镜、保留灌肠等,或几种方式联合使用,选用何种方式,应视具体情况而定^[50]。

FMT的途径、剂量及如何联合其他药物无系统的疗效评价分析,缺乏大样本的随机对照试验及长时间的随访观察,且目前FMT由于其供体选择的复杂性、粪便制作过程的繁琐性以及目前尚未观察到但可能存在的长期不良反应等原因,无足够的证据证明FMT对UC患者的有效性及安全性,使其在临床上的应用仍较为局限,所以该方法应用于临床还需进一步的研究。当然标准化的FMT将来可能成为UC的重要辅助治疗。

6 中草药对UC的治疗

近年来,中草药治疗UC越来越广泛的应用于临床,其最常见的形式为替代和补充治疗,从基础研究到临床应用的探索已证实中草药的生物活性,用法主要有中草药灌肠、内服或者内服加灌肠,联合治疗要优于单一治疗^[51]。常见的中草药有芦荟凝胶、丁酸盐,直立委陵菜提取物,小麦草汁,姜黄素等。

6.1 芦荟凝胶 在治疗UC具有良好的效果,其作用机制为可抑制前列腺素E₂和白介素(interleukin, IL)-8的分泌,抑制活性氧的产生,但不影响血栓素在人类结肠黏膜的产生^[52]。Langmead等^[53]在一个随机、双盲、对照试验中,对44个轻度或中度UC住院患者口服芦荟凝胶及安慰剂,每天200 mL,治疗4 wk后发现口服芦荟凝胶组的患者结肠炎活动指数下降,但内镜下两组的变化无差异性,说明其对UC有治疗效果,但对黏膜的修复效果不明显。所以对于轻或中度且肠道黏膜病变较轻的患者可适用。

6.2 丁酸盐 是一种短链脂肪酸,是肠道细菌分解未被吸收的碳水化合物的代谢产物,也是肠道上皮细胞的主要能源物质^[54,55]。通过补充丁酸盐,可减少中性粒细胞的浸润缓解肠道炎症^[56],也可通过增加结肠黏膜中与黏膜修复相关的TGF- β 1表达加速UC黏膜的损伤修复,并通过上调IL-10及下调IL-8分泌使促炎细胞因子与抗炎细胞因子平衡,并通过抑制促炎细胞因子

信号通路而发挥抗炎效应。Wan等^[57]在对25个活动期UC患者进行治疗观察中发现,每日服用丁酸盐4 g联合美沙拉嗪效果相比单用美沙拉嗪明显改善患者的疾病活动,而且组织学及内镜下观察疾病活动指数也有改善。丁酸盐灌肠也有类似效果^[58-60]。所以对于肠道黏膜病变较重的活动期患者可考虑丁酸盐口服或者灌肠治疗。

6.3 直立委陵菜提取物 其中含有大量的单宁酸,单宁酸具有清除过氧化物的作用,同时直立委陵菜对腹泻及肠道炎症有治疗作用,在体外他的抗炎、抗氧化、调节细菌生长也被研究证实^[61,62]。Huber等^[63]在治疗观察中发现16例活动性UC患者每日口服直立委陵菜提取物2400 mg后,疾病临床活动指数和C反应蛋白降低,停止治疗时所有患者临床活动指数提高,且观察到药物没有明显的不良反应。在临床上一些C反应蛋白较高或肠道炎症较重的患者口服直立委陵菜提取物是较好的选择。

6.4 小麦草汁 已经被用于治疗各种肠道炎症和地中海贫血,小麦草汁具有抗氧化、抑制促炎细胞因子产生的作用^[64],其对于UC的治疗有临床数据的报道,能显著减少炎症活动。Ben-Arye等^[65]进行一个随机双盲实验,24例左半UC活动期患者,分别于第1日服用20 mL小麦草汁或安慰剂,以后每日增加20 mL,第5天加至100 mL,治疗1 mo后评价发现,小麦草汁组患者的直肠出血、大便次数、腹痛症状较安慰剂组改善,而小麦草汁的最大不良反应为恶心。所以针对左半结肠及直肠段特别是有活动性出血的UC患者,每日服用小麦草汁100 mL有不错的效果。

6.5 姜黄素 是一种从姜科植物姜黄提取的一种色素,为酸性多酚类物质。姜黄素具有抑制促炎细胞因子产生,抑制中性粒细胞的趋化和化学增殖现象及抑制趋化因子的表达来抑制结肠炎症。对UC还具有抗氧化应激、抗细胞凋亡等作用^[66]。Larmonier等^[67]在实验中,观察轻到中度的45例UC患者,分别口服5-氨基水杨酸联合姜黄素灌肠(140 mg溶于20 mL水中)或安慰剂灌肠,结果显示使用姜黄素灌肠治疗的患者其疾病活动性得到改善。联合传统药物柳氮磺胺吡啶治疗有明显的抗炎效果^[68]。Hanai等^[69]对89例被诊断为静止期UC的患者进行治疗观察,其中45个使用姜黄素早晚各1 g联合柳氮磺

吡啶或氨基水杨酸, 44个患者接受安慰剂和柳氮磺吡啶或氨基水杨酸治疗, 结果示接受姜黄素治疗明显改善了患者的临床活动指数和内镜指数评分, 能够缓解静止期UC患者的复发。虽然中草药用于治疗UC被证实有疗效, 但目前对于中草药使用的安全性还没有权威的说明指南, 一些研究人员质疑中草药对肝脏及肾脏有损害作用, 而且中草药内包含大量混合成分, 具体哪种成分起作用还没有彻底研究清楚, 所以对中草药的安全性及长期应用上需要深入的研究。

7 CO对UC的治疗

CO作为一个内生防守气态分子可减少炎症反应和各器官组织损伤, 包括肠道炎症^[70]。内源性CO是血红素在血红素加氧酶作用后的3个产物之一, 另外两个是 Fe^{2+} 及胆绿素。血红素加氧酶(heme oxygenase, HO)的诱导型HO-1, 通过其抗炎、抗凋亡、抗氧化的不同机制而发挥强大的细胞保护作用。有资料证明抑制HO-1的活性可加重以小鼠为模型的实验性结肠炎^[71], 增加HO-1的表达显著减弱了小鼠的结肠炎症, HO-1的抗炎及细胞保护作用与他的最终产物CO有关^[72]。有趣的是, Lunney等^[73]研究表明在结肠炎症的患者中, 吸烟可降低肠道炎症并发症的产生, 这说明吸烟可能对大肠有保护作用, CO就是香烟的组成成分之一。以上证据表明CO可作为治疗UC的治疗手段。外源性CO可经直肠进入肠腔抑制肠道炎症, 而且不增加血CO的浓度, 这是一种安全的治疗途径^[74]。尽管还需要进一步的研究来阐明CO对肠道炎症的作用, 但CO作为一种新的治疗分子有很大的潜力。

8 结论

UC有不同临床阶段, 如缓解期或活动期UC、病变局限或病变广泛UC、轻中重度UC等, 其治疗策略也不同, 所以应根据患者具体情况, 实行个体化治疗原则。当前的治疗手段因多方面的因素还不能完全的控制病情, 进一步的研究是必须的, 所以改善已有的治疗方法开展新的治疗思路才能实现更好的效果。在干细胞移植、粪菌移植等治疗方法还未成熟时, 传统治疗UC药物在临床的治疗中仍为主要手段, 根据患者的实际情况, 遵循安全、有效、经济

的原则选用药物或者方法, 尽临床医生最大的努力来控制病情及减轻患者的痛苦, 所以对于UC治疗的还需更深入的研究。

9 参考文献

- 1 Rajilić-Stojanović M, Shanahan F, Guarner F, de Vos WM. Phylogenetic analysis of dysbiosis in ulcerative colitis during remission. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 481-488 [PMID: 23385241 DOI: 10.1097/MIB.0b013e31827fec6d]
- 2 Thia KT, Loftus EV, Sandborn WJ, Yang SK. An update on the epidemiology of inflammatory bowel disease in Asia. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 3167-3182 [PMID: 19086963 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.02158.x]
- 3 李舒, 李世荣, 盛剑秋. 5-氨基水杨酸在炎症性肠病中的应用. *胃肠病学* 2016; 21: 250-252
- 4 张恒斌. 美沙拉嗪不同给药方式对溃疡性结肠炎患者疗效与安全性的影响. *现代医学* 2016; 14: 183-186
- 5 Kamm MA, Sandborn WJ, Gassull M, Schreiber S, Jackowski L, Butler T, Lyne A, Stephenson D, Palmen M, Joseph RE. Once-daily, high-concentration MMX mesalamine in active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007; 132: 66-75; quiz 432-433 [PMID: 17241860 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.10.011]
- 6 Paoluzi OA, Iacopini F, Pica R, Crispino P, Marcheggiano A, Consolazio A, Rivera M, Paoluzi P. Comparison of two different daily dosages (2.4 vs. 1.2 g) of oral mesalazine in maintenance of remission in ulcerative colitis patients: 1-year follow-up study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 1111-1119 [PMID: 15854173 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2005.02458.x]
- 7 Green JR, Lobo AJ, Holdsworth CD, Leicester RJ, Gibson JA, Kerr GD, Hodgson HJ, Parkins KJ, Taylor MD. Balsalazide is more effective and better tolerated than mesalamine in the treatment of acute ulcerative colitis. The Abacus Investigator Group. *Gastroenterology* 1998; 114: 15-22 [PMID: 9428213 DOI: 10.1016/S0016-5085(98)70627-4]
- 8 Green JR, Mansfield JC, Gibson JA, Kerr GD, Thornton PC. A double-blind comparison of balsalazide, 6.75 g daily, and sulfasalazine, 3 g daily, in patients with newly diagnosed or relapsed active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 61-68 [PMID: 11856079 DOI: 10.1046/j.1365-2036.2002.01150.x]
- 9 Loftus EV, Kane SV, Bjorkman D. Systematic review: short-term adverse effects of 5-aminosalicylic acid agents in the treatment of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 179-189 [PMID: 14723609 DOI: 10.1111/j.0269-2813.2004.01827.x]
- 10 朱芳丽, 李秀荣, 张晓岚. 重度溃疡性结肠炎的治疗进展. *临床药物治疗杂志* 2010; 8: 33-37
- 11 Mulder CJ, Fockens P, Meijer JW, van der Heide H, Wiltink EH, Tytgat GN. Beclomethasone dipropionate (3 mg) versus 5-aminosalicylic acid (2 g) versus the combination of both (3 mg/2 g) as retention enemas in active ulcerative proctitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 549-553 [PMID: 8823568]
- 12 Ford AC, Bernstein CN, Khan KJ, Abreu MT, Marshall JK, Talley NJ, Moayyedi P. Glucocorticosteroid

- therapy in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 590-599; quiz 600 [PMID: 21407179 DOI: 10.1038/ajg.2011.70]
- 13 Thomas CW, Myhre GM, Tschumper R, Sreekumar R, Jelinek D, McKean DJ, Lipsky JJ, Sandborn WJ, Egan LJ. Selective inhibition of inflammatory gene expression in activated T lymphocytes: a mechanism of immune suppression by thiopurines. *J Pharmacol Exp Ther* 2005; 312: 537-545 [PMID: 15388785 DOI: 10.1124/jpet.104.074815]
 - 14 Carter MJ, Lobo AJ, Travis SP. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2004; 53 Suppl 5: V1-16 [PMID: 15306569 DOI: 10.1136/gut.2004.043372]
 - 15 Gisbert JP, Niño P, Cara C, Rodrigo L. Comparative effectiveness of azathioprine in Crohn's disease and ulcerative colitis: prospective, long-term, follow-up study of 394 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 228-238 [PMID: 18485129 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2008.03732.x]
 - 16 Punati J, Markowitz J, Lerer T, Hyams J, Kugathasan S, Griffiths A, Otley A, Rosh J, Pfefferkorn M, Mack D, Evans J, Bousvaros A, Moyer MS, Wyllie R, Oliva-Hemker M, Mezzoff A, Leleiko N, Keljo D, Crandall W. Effect of early immunomodulator use in moderate to severe pediatric Crohn disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 949-954 [PMID: 18306311 DOI: 10.1002/ibd.20412]
 - 17 Cassinotti A, Actis GC, Duca P, Massari A, Colombo E, Gai E, Annese V, D'Albasio G, Manes G, Travis S, Porro GB, Ardizzone S. Maintenance treatment with azathioprine in ulcerative colitis: outcome and predictive factors after drug withdrawal. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2760-2767 [PMID: 19623172 DOI: 10.1038/ajg.2009.410]
 - 18 Wahed M, Louis-Auguste JR, Baxter LM, Limdi JK, McCartney SA, Lindsay JO, Bloom SL. Efficacy of methotrexate in Crohn's disease and ulcerative colitis patients unresponsive or intolerant to azathioprine /mercaptopurine. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 614-620 [PMID: 19552632 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.04073.x]
 - 19 Cheifetz AS, Stern J, Garud S, Galdstein E, Malter L, Moss AC, Present DH. Cyclosporine is safe and effective in patients with severe ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45: 107-112 [PMID: 20679905 DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181e883dd]
 - 20 Lee TW, Fedorak RN. Tumor necrosis factor- α monoclonal antibodies in the treatment of inflammatory bowel disease: clinical practice pharmacology. *Gastroenterol Clin North Am* 2010; 39: 543-557 [PMID: 20951917 DOI: 10.1016/j.gtc.2010.08.018]
 - 21 谭兵, 李瑜元, 聂玉强. 抗肿瘤坏死因子- α 治疗的研究进展. *国际内科学杂志* 2007; 34: 143-147, 158
 - 22 Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, Travers S, Rachmilewitz D, Hanauer SB, Lichtenstein GR, de Villiers WJ, Present D, Sands BE, Colombel JF. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2462-2476 [PMID: 16339095 DOI: 10.1056/NEJMoa050516]
 - 23 Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, Lu J, Horgan K, Rachmilewitz D, Hanauer SB, Lichtenstein GR, de Villiers WJ, Present D, Sands BE, Colombel JF. Colectomy rate comparison after treatment of ulcerative colitis with placebo or infliximab. *Gastroenterology* 2009; 137: 1250-1260; quiz 1520 [PMID: 19596014 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.06.061]
 - 24 Kohn A, Daperno M, Armuzzi A, Cappello M, Biancone L, Orlando A, Viscido A, Annese V, Riegler G, Meucci G, Marrollo M, Sostegni R, Gasbarrini A, Peralta S, Prantera C. Infliximab in severe ulcerative colitis: short-term results of different infusion regimens and long-term follow-up. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 747-756 [PMID: 17697208 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03415.x]
 - 25 Laharie D, Bourreille A, Branche J, Allez M, Bouhnik Y, Filippi J, Zerbib F, Savoye G, Nachury M, Moreau J, Delchier JC, Cosnes J, Ricart E, Dewit O, Lopez-Sanroman A, Dupas JL, Carbonnel F, Bommelaer G, Coffin B, Roblin X, Van Assche G, Esteve M, Färkkilä M, Gisbert JP, Marteau P, Nahon S, de Vos M, Franchimont D, Mary JY, Colombel JF, Lémann M. Ciclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 380: 1909-1915 [PMID: 23063316 DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61084-8]
 - 26 Gisbert JP, Panés J. Loss of response and requirement of infliximab dose intensification in Crohn's disease: a review. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 760-767 [PMID: 19174781 DOI: 10.1038/ajg.2008.88]
 - 27 Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, Colombel JF, D'Haens G, Wolf DC, Kron M, Tighe MB, Lazar A, Thakkar RB. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2012; 142: 257-65.e1-3 [PMID: 22062358 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.10.032]
 - 28 Tursi A, Elisei W, Picchio M, Penna A, Forti G, Giorgetti GM, Faggiani R, Zampalèta C, Pelecca G, Brandimarte G. Effectiveness of adalimumab for ambulatory ulcerative colitis patients after failure of infliximab treatment: a first "real-life" experience in primary gastroenterology centers in Italy. *Ann Gastroenterol* 2014; 27: 369-373 [PMID: 25331091]
 - 29 Feagan BG, Greenberg GR, Wild G, Fedorak RN, Paré P, McDonald JW, Dubé R, Cohen A, Steinhart AH, Landau S, Aguzzi RA, Fox IH, Vandervoort MK. Treatment of ulcerative colitis with a humanized antibody to the $\alpha 4\beta 7$ integrin. *N Engl J Med* 2005; 352: 2499-2507 [PMID: 15958805 DOI: 10.1056/NEJMoa042982]
 - 30 Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ, Van Assche G, Axler J, Kim HJ, Danese S, Fox I, Milch C, Sankoh S, Wyant T, Xu J, Parikh A. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2013; 369: 699-710 [PMID: 23964932 DOI: 10.1056/NEJMoa1215734]
 - 31 Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, Vranic I, Su C, Rousell S, Niezychowski W. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in active ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2012; 367: 616-624 [PMID: 22894574 DOI: 10.1056/NEJMoa1112168]
 - 32 Dotan I, Rachmilewitz D. Probiotics in inflammatory bowel disease: possible mechanisms

- of action. *Curr Opin Gastroenterol* 2005; 21: 426-430 [PMID: 15930982]
- 33 Sutherland L, Singleton J, Sessions J, Hanauer S, Krawitt E, Rankin G, Summers R, Mekhjian H, Greenberger N, Kelly M. Double blind, placebo controlled trial of metronidazole in Crohn's disease. *Gut* 1991; 32: 1071-1075 [PMID: 1916494 DOI: 10.1136/gut.32.9.1071]
 - 34 Petrof EO, Claud EC, Sun J, Abramova T, Guo Y, Waypa TS, He SM, Nakagawa Y, Chang EB. Bacteria-free solution derived from *Lactobacillus plantarum* inhibits multiple NF-kappaB pathways and inhibits proteasome function. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1537-1547 [PMID: 19373789 DOI: 10.1002/ibd.20930]
 - 35 Sood A, Midha V, Makharia GK, Ahuja V, Singal D, Goswami P, Tandon RK. The probiotic preparation, VSL#3 induces remission in patients with mild-to-moderately active ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 1202-129, 1209.e1 [PMID: 19631292 DOI: 10.1016/j.cgh.2009.07.016]
 - 36 刘勇, 谭瑞明. 益生菌联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎的临床疗效观察. *吉林医学* 2010; 31: 2228-2230
 - 37 Okamoto R, Watanabe M. Cellular and molecular mechanisms of the epithelial repair in IBD. *Dig Dis Sci* 2005; 50 Suppl 1: S34-S38 [PMID: 16184419 DOI: 10.1007/s10620-005-2804-5]
 - 38 Okamoto R, Watanabe M. Molecular and clinical basis for the regeneration of human gastrointestinal epithelia. *J Gastroenterol* 2004; 39: 1-6 [PMID: 14767727 DOI: 10.1007/s00535-003-1259-8]
 - 39 段征, 徐艳华, 陈小云, 汪维伟. 间充质干细胞移植后在溃疡性结肠炎大鼠体内的迁移. *重庆医科大学学报* 2010; 35: 1152-1155
 - 40 段进粮, 聂玉强, 李瑜元, 杜艳蕾, 沙卫红, 何慧华, 董伟华. 大鼠骨髓间充质干细胞移植后在溃疡性结肠炎模型肠道的定位. *广州医学院学报* 2006; 34: 1-4
 - 41 张夏梦, 寿折星, 陈望隆, 张继红, 马泽洪, 任俊红. 骨髓间充质干细胞可分化为溃疡性结肠炎大鼠结肠组织上皮细胞. *基础医学与临床* 2015: 1325-1330
 - 42 Prigione I, Benvenuto F, Bocca P, Battistini L, Uccelli A, Pistoia V. Reciprocal interactions between human mesenchymal stem cells and gammadelta T cells or invariant natural killer T cells. *Stem Cells* 2009; 27: 693-702 [PMID: 19096038 DOI: 10.1634/stemcells.2008-0687]
 - 43 Gong Z, Niklason LE. Small-diameter human vessel wall engineered from bone marrow-derived mesenchymal stem cells (hMSCs). *FASEB J* 2008; 22: 1635-1648 [PMID: 18199698 DOI: 10.1096/fj.07-087924]
 - 44 Yabana T, Arimura Y, Tanaka H, Goto A, Hosokawa M, Nagaishi K, Yamashita K, Yamamoto H, Adachi Y, Sasaki Y, Isobe M, Fujimiya M, Imai K, Shinomura Y. Enhancing epithelial engraftment of rat mesenchymal stem cells restores epithelial barrier integrity. *J Pathol* 2009; 218: 350-359 [PMID: 19291714 DOI: 10.1002/path.2535]
 - 45 杨波, 赵振林, 樊强. 自体骨髓间充质干细胞治疗溃疡性结肠炎疗效分析. *临床医药实践* 2015: 493-497
 - 46 Ince MN, Elliott DE. Immunologic and molecular mechanisms in inflammatory bowel disease. *Surg Clin North Am* 2007; 87: 681-696 [PMID: 17560420 DOI: 10.1016/j.suc.2007.03.005]
 - 47 Bennet JD, Brinkman M. Treatment of ulcerative colitis by implantation of normal colonic flora. *Lancet* 1989; 1: 164 [PMID: 2563083 DOI: 10.1016/S0140-6736(89)91183-5]
 - 48 Moayyedi P, Surette MG, Kim PT, Libertucci J, Wolfe M, Onischi C, Armstrong D, Marshall JK, Kassam Z, Reinisch W, Lee CH. Fecal Microbiota Transplantation Induces Remission in Patients With Active Ulcerative Colitis in a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology* 2015; 149: 102-109.e6 [PMID: 25857665 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.04.001]
 - 49 Borody TJ, Brandt LJ, Paramsothy S. Therapeutic faecal microbiota transplantation: current status and future developments. *Curr Opin Gastroenterol* 2014; 30: 97-105 [PMID: 24257037 DOI: 10.1097/mog.000000000000027]
 - 50 Petrof EO, Gloor GB, Vanner SJ, Weese SJ, Carter D, Daigneault MC, Brown EM, Schroeter K, Allen-Vercos E. Stool substitute transplant therapy for the eradication of *Clostridium difficile* infection: 'RePOOPulating' the gut. *Microbiome* 2013; 1: 3 [PMID: 24467987 DOI: 10.1186/2049-2618-1-3]
 - 51 Chen Q, Zhang H. Clinical study on 118 cases of ulcerative colitis treated by integration of traditional Chinese and Western medicine. *J Tradit Chin Med* 1999; 19: 163-165 [PMID: 10921142]
 - 52 Langmead L, Makins RJ, Rampton DS. Anti-inflammatory effects of aloe vera gel in human colorectal mucosa in vitro. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 521-527 [PMID: 14987320 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2004.01874.x]
 - 53 Langmead L, Feakins RM, Goldthorpe S, Holt H, Tsironi E, De Silva A, Jewell DP, Rampton DS. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral aloe vera gel for active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 739-747 [PMID: 15043514 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2004.01902.x]
 - 54 Vermeiren J, Van den Abbeele P, Laukens D, Vigsnaes LK, De Vos M, Boon N, Van de Wiele T. Decreased colonization of fecal *Clostridium coccoides*/*Eubacterium rectale* species from ulcerative colitis patients in an in vitro dynamic gut model with mucin environment. *FEMS Microbiol Ecol* 2012; 79: 685-696 [PMID: 22092917 DOI: 10.1111/j.1574-6941.2011.01252.x]
 - 55 Kumari R, Ahuja V, Paul J. Fluctuations in butyrate-producing bacteria in ulcerative colitis patients of North India. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 3404-3414 [PMID: 23801832 DOI: 10.3748/wjg.v19.i22.3404]
 - 56 Vieira EL, Leonel AJ, Sad AP, Beltrão NR, Costa TF, Ferreira TM, Gomes-Santos AC, Faria AM, Peluzio MC, Cara DC, Alvarez-Leite JI. Oral administration of sodium butyrate attenuates inflammation and mucosal lesion in experimental acute ulcerative colitis. *J Nutr Biochem* 2012; 23: 430-436 [PMID: 21658926 DOI: 10.1016/j.jnutbio.2011.01.007]
 - 57 Wan P, Chen H, Guo Y, Bai AP. Advances in treatment of ulcerative colitis with herbs: from bench to bedside. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 14099-14104 [PMID: 25339799 DOI: 10.3748/wjg.v20.i39.14099]
 - 58 Scheppach W, Sommer H, Kirchner T, Paganelli GM, Bartram P, Christl S, Richter F, Dusel G, Kasper H. Effect of butyrate enemas on the colonic mucosa in distal ulcerative colitis. *Gastroenterology*

- 1992; 103: 51-56 [PMID: 1612357 DOI: 10.1016/0016-5085(92)91094-K]
- 59 Scheppach W. Treatment of distal ulcerative colitis with short-chain fatty acid enemas. A placebo-controlled trial. German-Austrian SCFA Study Group. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 2254-2259 [PMID: 8943981 DOI: 10.1007/BF02071409]
- 60 Patz J, Jacobsohn WZ, Gottschalk-Sabag S, Zeides S, Braverman DZ. Treatment of refractory distal ulcerative colitis with short chain fatty acid enemas. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 731-734 [PMID: 8677939]
- 61 Bos MA, Vennat B, Meunier MT, Pouget MP, Pourrat A, Fialip J. Procyanidins from tormentil: antioxidant properties towards lipoperoxidation and anti-elastase activity. *Biol Pharm Bull* 1996; 19: 146-148 [PMID: 8820929 DOI: 10.1248/bpb.19.146]
- 62 Vennat B, Bos MA, Pourrat A, Bastide P. Procyanidins from tormentil: fractionation and study of the anti-radical activity towards superoxide anion. *Biol Pharm Bull* 1994; 17: 1613-1615 [PMID: 7735205 DOI: 10.1248/bpb.17.1613]
- 63 Huber R, Dittfurth AV, Amann F, Güthlin C, Rostock M, Trittler R, Kümmerer K, Merfort I. Tormentil for active ulcerative colitis: an open-label, dose-escalating study. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41: 834-838 [PMID: 17881930 DOI: 10.1097/MCG.0b013e31804b2173]
- 64 Nicholas C, Batra S, Vargo MA, Voss OH, Gavrillin MA, Wewers MD, Guttridge DC, Grotewold E, Doseff AI. Apigenin blocks lipopolysaccharide-induced lethality in vivo and proinflammatory cytokines expression by inactivating NF-kappaB through the suppression of p65 phosphorylation. *J Immunol* 2007; 179: 7121-7127 [PMID: 17982104 DOI: 10.4049/jimmunol.179.10.7121]
- 65 Ben-Arye E, Goldin E, Wengrower D, Stamper A, Kohn R, Berry E. Wheat grass juice in the treatment of active distal ulcerative colitis: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 444-449 [PMID: 11989836 DOI: 10.1080/003655202317316088]
- 66 郭琳, 李昌平. 姜黄素对溃疡性结肠炎作用机制的研究进展. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 2863-2869
- 67 Larmonier CB, Midura-Kiela MT, Ramalingam R, Laubitz D, Janikashvili N, Larmonier N, Ghishan FK, Kiela PR. Modulation of neutrophil motility by curcumin: implications for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 503-515 [PMID: 20629184 DOI: 10.1002/ibd.21391]
- 68 Singla V, Pratap Mouli V, Garg SK, Rai T, Choudhury BN, Verma P, Deb R, Tiwari V, Rohatgi S, Dhingra R, Kedia S, Sharma PK, Makharia G, Ahuja V. Induction with NCB-02 (curcumin) enema for mild-to-moderate distal ulcerative colitis - a randomized, placebo-controlled, pilot study. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 208-214 [PMID: 24011514 DOI: 10.1016/j.crohns.2013.08.006]
- 69 Hanai H, Iida T, Takeuchi K, Watanabe F, Maruyama Y, Andoh A, Tsujikawa T, Fujiyama Y, Mitsuyama K, Sata M, Yamada M, Iwaoka Y, Kanke K, Hiraishi H, Hirayama K, Arai H, Yoshii S, Uchijima M, Nagata T, Koide Y. Curcumin maintenance therapy for ulcerative colitis: randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1502-1506 [PMID: 17101300 DOI: 10.1016/j.cgh.2006.08.008]
- 70 Takagi T, Naito Y, Inoue M, Akagiri S, Mizushima K, Handa O, Kokura S, Ichikawa H, Yoshikawa T. Inhalation of carbon monoxide ameliorates collagen-induced arthritis in mice and regulates the articular expression of IL-1beta and MCP-1. *Inflammation* 2009; 32: 83-88 [PMID: 19214726 DOI: 10.1007/s10753-009-9106-6]
- 71 Morse D, Choi AM. Heme oxygenase-1: from bench to bedside. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 660-670 [PMID: 15901614 DOI: 10.1164/rccm.200404-465SO]
- 72 Higashimura Y, Naito Y, Takagi T, Mizushima K, Hirai Y, Harusato A, Ohnogi H, Yamaji R, Inui H, Nakano Y, Yoshikawa T. Oligosaccharides from agar inhibit murine intestinal inflammation through the induction of heme oxygenase-1 expression. *J Gastroenterol* 2013; 48: 897-909 [PMID: 23188093 DOI: 10.1007/s00535-012-0719-4]
- 73 Lunney PC, Leong RW. Review article: Ulcerative colitis, smoking and nicotine therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 997-1008 [PMID: 23072629 DOI: 10.1111/apt.12086]
- 74 Takagi T, Naito Y, Uchiyama K, Okuda T, Suzuki T, Tsuboi H, Mizushima K, Handa O, Yagi N, Ichikawa H, Yoshikawa T. Colonic insufflation with carbon monoxide gas inhibits the development of intestinal inflammation in rats. *Med Gas Res* 2012; 2: 23 [PMID: 22943587 DOI: 10.1186/2045-9912-2-23]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利

