

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.03.038

溃结汤灌肠治疗对湿热夹瘀型溃疡性结肠炎患者肠黏膜屏障功能和外周血单核细胞 TLR4/NF- κ B 信号通路的影响*

蔡楚泉¹ 李忆岚^{1Δ} 陈卓¹ 石晓玲¹ 柳鹏程²

(1 长沙市中医医院(长沙市第八医院)消化内科 湖南长沙 410199; 2 湖南中医药大学研究生院 湖南长沙 410208)

摘要 目的:观察溃结汤灌肠治疗对湿热夹瘀型溃疡性结肠炎(UC)患者肠黏膜屏障功能和外周血单核细胞 Toll 样受体 4(TLR4)/核因子(NF)- κ B 信号通路的影响。**方法:**选择 2020 年 4 月~2022 年 8 月期间长沙市中医医院收治的 UC 活动期湿热夹瘀型患者 96 例,按照随机数字表法将患者分为实验组(常规西医和溃结汤灌肠治疗, n=48)和对照组(常规西医治疗, n=48)。观察两组患者中医证候积分、改良 Baron 内镜评分、炎症性肠病问卷(IB-DQ)、血清肠黏膜屏障功能指标[D-乳酸(D-LA)、二胺氧化酶(DAO)、内毒素(LPS)]、TLR4/NF- κ B 信号通路相关指标。**结果:**治疗后,两组身热、腹泻粘液脓血便、里急后重、小便短赤、肢体倦怠、胸胁胀痛、腹痛腹胀、肛门灼热、面色晦暗评分均下降,且实验组低于对照组同时时间点($P<0.05$)。治疗后,两组改良 Baron 内镜评分下降,且实验组低于对照组同时时间点($P<0.05$),治疗后,两组 IB-DQ 评分升高,且实验组高于对照组($P<0.05$)。治疗后,两组 D-LA、DAO、LPS 下降,且实验组低于对照组同时时间点($P<0.05$)。治疗后,两组 TLR4mRNA、NF- κ BmRNA 下降,且实验组低于对照组同时时间点($P<0.05$)。**结论:**溃结汤灌肠治疗对湿热夹瘀型 UC 患者,可有效改善患者的临床症状,降低中医证候积分,改善肠黏膜屏障功能,调节外周血单核细胞 TLR4/NF- κ B 信号通路。

关键词:溃结汤; 溃疡性结肠炎; 湿热夹瘀型; 肠黏膜屏障功能; TLR4/NF- κ B 信号通路

中图分类号:R574.62; R243 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2024)03-596-05

Effect of Enema with Kuijie Decoction on Intestinal Mucosal Barrier Function and TLR4/NF- κ B Signaling Pathway in Peripheral Blood Mononuclear Cells in Patients with Ulcerative Colitis of Damp Heat with Blood Stasis Type*

CAI Chu-quan¹, LI Yi-lan^{1Δ}, CHEN Zhuo¹, SHI Xiao-ling¹, LIU Peng-cheng²

(1 Department of Gastroenterology, Changsha Hospital of Traditional Chinese Medicine, Changsha Eighth Hospital, Changsha, Hunan, 410199, China; 2 Graduate School of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan, 410208, China)

ABSTRACT Objective: To observe the effect of enema with kuijie decoction on intestinal mucosal barrier function and toll-like receptor 4 (TLR4)/nuclear factor (NF)- κ B signaling pathway in peripheral blood mononuclear cells of patients with ulcerative colitis (UC) of damp heat with blood stasis type. **Methods:** 96 patients with active UC of damp heat with blood stasis type who were admitted to Changsha Hospital of Traditional Chinese Medicine from April 2020 to August 2022 were selected, and patients were divided into experimental group (conventional western medicine and enema with kuijie decoction treatment, n=48) and control group (conventional western medicine treatment, n=48) according to the random number table method. The chinese medicine syndrome score, modified Baron endoscopy score, inflammatory bowel disease questionnaire (IB-DQ), serum intestinal mucosal barrier function indexes [D-lactic acid (D-LA), diamine oxidase (DAO), endotoxin (LPS)] and TLR4/NF- κ B signaling pathway related indexes were observed in two groups. **Results:** After treatment, the scores of general fever, diarrhea mucopurulent bloody stool, tenesmus, scanty dark urine, limb burnout, chest and flank distension and pain, abdominal pain and abdominal distension, anal burning and dull complexion in two groups decreased, and those in experimental group were lower than control group at the same time point ($P<0.05$). After treatment, the modified Baron endoscopy scores in two groups decreased, and experimental group was lower than control group at the same time point ($P<0.05$), after treatment, the IB-DQ scores in two groups increased, and experimental group was higher than control group ($P<0.05$). After treatment, D-LA, DAO and LPS in two groups decreased, and those in experimental group were lower than control group at the same time point ($P<0.05$). After treatment, TLR4 mRNA and NF- κ B mRNA in two groups decreased, and those in experimental group were lower than control group at the same time point ($P<0.05$). **Conclusion:** Enema with kuijie decoction treatment can effectively improve the clinical

* 基金项目:湖南省卫生健康委科研计划项目(202103031576)

作者简介:蔡楚泉(1990-),男,本科,主治医师,从事消化内科方向的研究, E-mail: cai19902023@163.com

Δ 通讯作者:李忆岚(1974-),女,硕士,主任医师,从事消化内科方向的研究, E-mail: liyilan0731@163.com

(收稿日期:2023-07-06 接受日期:2023-07-27)

symptoms of patients with damp heat with blood stasis type UC, reduce traditional chinese medicine syndrome scores, improve intestinal mucosal barrier function, and regulate TLR4/NF- κ B signaling pathway in peripheral blood monocytes.

Key words: Kuijie decoction; Ulcerative colitis; Damp heat with blood stasis type; Intestinal mucosal barrier function; TLR4/NF- κ B signaling pathway

Chinese Library Classification(CLC): R574.62; R243 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2024)03-596-05

前言

溃疡性结肠炎(UC)是一种慢性、非特异性的炎症性肠病,流行病学资料显示,UC在我国近年来门诊就诊人数呈增长趋势^[1]。世界卫生组织将UC定义为现代难治疾病之一,现临床针对UC的治疗以改善临床症状、促进黏膜愈合、防止并发症及复发等为主,多给予患者药物治疗^[2];常用药物包括氨基水杨酸制剂、激素及免疫抑制剂类药物,但也有部分患者因不能耐受而终止疗程^[3]。中医学认为UC属“休息痢”“久痢”和“泄泻”等病证范畴,脾气亏虚为发病之本,湿热毒瘀之邪为致病之标,整体正虚和局部邪实相因并见是UC的主要病机^[4]。本病活动期以标实为主,兼有脾虚,证型多为湿热夹瘀证,故而中医治疗主张清热化湿、化瘀健脾,而溃结汤灌肠法是用导管自肛门经直肠插入结肠灌注液体,能直接到达结肠黏膜病灶,以达到清热解毒,调气和血健脾等功效^[5]。故本研究通过临床观察溃结汤灌肠对UC活动期湿热夹瘀型患者治疗前后临床症状的影响,并进一步深入客观评价溃结汤的治疗效果,旨在为临床治疗UC提供新的方案。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2020年4月~2022年8月期间长沙市中医医院收治的UC活动期湿热夹瘀型患者96例。西医参考《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018年·北京)》^[6],结合临床表现、实验室检查、结肠镜检查、黏膜组织活检等确诊为UC,病情分期为活动期。中医辨证分析为湿热夹瘀型,参考《溃疡性结肠炎中西医结合诊治方案》、《中药新药临床研究指导原则》^[7,8],主症:(1)腹泻粘液脓血便;(2)腹痛腹胀;(3)里急后重。次证:(1)身热;(2)肛门灼热;(3)小便短赤;(4)面色晦暗;(5)胸胁胀痛;(6)肢体倦怠。舌苔黄腻或有痞点、瘰疬,脉滑数或濡数或弦涩。具备主症第1项加次症3项,或主症2项(第1项必备)加次症2项。纳入标准:(1)符合上述中西医诊断标准者,病情严重程度为轻中度^[6];(2)年龄在18~60岁;(3)签署研究知情同意书。排除标准:(1)妊娠或正准备妊娠或哺乳期妇女;(2)合并心、肝、肾、内分泌系统障碍;(3)对本研究使用的药物过敏或不耐受者;(4)恶性肿瘤患者;(5)反复发作患者;(6)活动性与非活动性交替者;(7)小肠及整个消化道系统存在溃疡者;(8)精神病患者。按照随机数字表法将患者分为实验组(常规西医和溃结汤灌肠治疗,n=48)和对照组(常规西医治疗,n=48)。对照组患者年龄19~58岁,平均(38.72±5.69)岁;男27例,女21例;病情严重程度:轻度26例,中度22例;病变范围分布:直肠16例,左半结肠14例,全结肠6例,直乙状结肠12例。实验组患者中年龄20~58岁,平均(39.26±6.17)岁;男26例,女22例;

病情严重程度:轻度25例,中度23例;病变范围分布:直肠15例,左半结肠13例,全结肠7例,直乙状结肠13例。两组一般资料对比未见差异($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

对照组给予美沙拉嗪肠溶片(黑龙江天宏药业股份有限公司,国药准字H20103359,规格:0.25g)口服治疗,4次/d,4片/次。实验组在对照组的基础上结合溃结汤灌肠处理。溃结汤主要组成有黄连18g、黄柏20g、薏苡仁20g、生大黄10g、丹参30g、黄芪30g、白芨30g、赤芍20g。上述药物由长沙市中医医院中药房煎药机煎取。将上述方药加水500mL,水煎浓缩至200mL真空袋包装。灌肠时患者取左侧卧位,用1次性输液器弃去针头部分后与1次性尿管连接,无菌石蜡油纱布润滑导管前段后,插入肛门10~15cm,溃结汤温度为37℃,打开输液器调节器,使药液缓慢进入结肠内。灌肠毕维持灌肠液尽量在肠内保持2~4h,每晚临睡前排净大便灌肠1次。以上两组方案均以4周为1个疗程,治疗1个疗程。

1.3 观察指标

(1)治疗前后对患者的中医证候进行评分,其中次症按无~重分别记为0~3分,主症按无~重分别记为0~6分,舌脉不计分^[9]。(2)治疗前后采用改良Baron内镜评分^[6]、炎症性肠病问卷(IB-DQ)^[10]评估患者的病情严重程度。其中改良Baron内镜评分根据受检者内镜下肠黏膜炎症程度依次计0~3分,分值越高则肠黏膜炎症越严重。IB-DQ共包含32个问题(涉及全身症状、肠道症状、情感能力、社会能力4个方面),每个问题计1~7分,总分32~224分,总分越高则生活质量越好。(3)治疗前后采集所有患者肘静脉血8mL,其中4mL血液标本离心制备血清,采用酶联免疫吸附法检测血清肠黏膜屏障功能指标:D-乳酸(D-LA)、二胺氧化酶(DAO)、内毒素(LPS)水平,试剂盒分别购自上海继和生物科技有限公司、南京赛泓瑞生物科技有限公司、上海酶联生物科技有限公司,严格按照试剂盒说明书进行。另外4mL血液标本置于EDTA抗凝管内,振荡混匀后,贮存于1℃环境下,离心处理后,提出外周血单个核细胞,进行实时荧光定量聚合酶链反应,计算与Toll样受体4(TLR4)、核因子(NF)- κ B的光密度比值,作为其信使核糖核酸(mRNA)相对定量表达水平,以 β -actin为内参。反应条件为:90℃预变性40s;(90℃8s,55℃15s,70℃60s)35个循环,70℃延伸8min。引物序列如下:TLR4mRNA:上游:5'-ACCATGCTGGTGAATC-CA-3',下游:5'-GCAATCTTAGCTGTGGTG-3'。NF- κ BmRNA:上游:5'-CGTAGCGCTGATGATGGGCT-3',下游:5'-GCGTAGTAGTCGTATGCGCA-3'。 β -actin:上游:5'-ACCTGATGCTAGTGCTGATC-3',下游:5'-CTAGGCGTGATGCTGATG-CA-3'。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 26.0 软件处理数据, 计量资料(包括肠黏膜屏障功能、TLR4/NF-κB 信号通路相关指标等)以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 实行 t 检验; 计数资料(包括性别比例、病情严重程度等)以例(%)表示, 实行 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组中医证候积分对比

治疗前, 两组身热、腹泻粘液脓血便、里急后重、小便短赤、肢体倦怠、胸胁胀痛、腹痛腹胀、肛门灼热、面色晦暗评分组间对比未见差异($P > 0.05$)。治疗后, 实验组上述中医证候积分低于对照组同时时间点($P < 0.05$)。治疗后, 两组上述中医证候积分均下降($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组中医证候积分对比(分, $\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of traditional chinese medicine syndrome scores between two groups (score, $\bar{x} \pm s$)

Groups	Time point	Diarrhea		Abdominal		General	Anal	Dull	Scanty dark	Limb	Chest and
		mucopurulent bloody stool	Tenesmus	pain and abdominal distension	fever						
Control group (n=48)	Before treatment	3.85± 0.26	3.72± 0.23	3.27± 0.25	2.12± 0.22	1.94± 0.19	1.98± 0.24	1.84± 0.18	1.92± 0.27	2.07± 0.25	
	After treatment	2.72± 0.22*	2.56± 0.37*	2.37± 0.26*	1.63± 0.24*	1.57± 0.25*	1.61± 0.23*	1.55± 0.19*	1.63± 0.18*	1.59± 0.27*	
Experimental group (n=48)	Before treatment	3.89± 0.24	3.68± 0.39	3.31± 0.32	2.14± 0.29	1.92± 0.24	2.03± 0.31	1.88± 0.17	1.94± 0.26	2.04± 0.36	
	After treatment	1.88± 0.36**	1.57± 0.28**	1.42± 0.33**	1.27± 0.28**	1.22± 0.21**	1.27± 0.24**	1.31± 0.19**	1.24± 0.25**	1.28± 0.26**	

Note: Comparison before treatment and after treatment within group, * $P < 0.05$. Comparison between groups after treatment, ** $P < 0.05$.

2.2 两组改良 Baron 内镜评分、IB-DQ 对比

治疗前, 两组改良 Baron 内镜评分、IB-DQ 评分组间对比未见统计学差异($P > 0.05$)。治疗后, 两组改良 Baron 内镜评分

下降, IB-DQ 评分升高, 且实验组改善幅度大于对照组同时时间点($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 两组改良 Baron 内镜评分、IB-DQ 对比(分, $\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of modified Baron endoscopic score and IB-DQ between two groups (score, $\bar{x} \pm s$)

Groups	Modified Baron endoscopic score		IB-DQ	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Control group (n=48)	1.71± 0.28	1.28± 0.23*	145.43± 20.86	173.46± 24.72*
Experimental group (n=48)	1.73± 0.24	0.84± 0.17*	144.51± 18.97	196.53± 22.56*
t	-0.376	10.659	0.226	-4.776
P	0.708	0.000	0.822	0.000

Note: Comparison before treatment and after treatment within group, * $P < 0.05$.

2.3 两组血清肠黏膜屏障功能对比

治疗前, 两组 D-LA、DAO、LPS 组间对比未见统计学差异

($P > 0.05$)。治疗后, 两组 D-LA、DAO、LPS 下降, 且实验组低于对照组同时时间点($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 两组血清肠黏膜屏障功能对比($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of serum intestinal mucosal barrier function between two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	D-LA (U/L)		DAO (mg/L)		LPS (pg/mL)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Control group (n=48)	14.98± 2.55	9.56± 1.78*	9.81± 0.95	6.83± 0.84*	72.86± 9.23	48.56± 9.62*
Experimental group (n=48)	15.21± 2.04	5.23± 1.15*	9.87± 1.12	4.69± 0.79*	72.09± 10.74	32.98± 7.17*
t	-0.488	14.156	-0.283	12.858	0.377	8.977
P	0.627	0.000	0.778	0.000	0.707	0.000

Note: Comparison before treatment and after treatment within group, * $P < 0.05$.

2.4 两组 TLR4 mRNA、NF- κ B mRNA 对比

治疗前, 两组 TLR4 mRNA、NF- κ B mRNA 组间对比未见

统计学差异($P>0.05$)。治疗后, 两组 TLR4 mRNA、NF- κ B mRNA

下降, 且实验组低于对照组同时时间点($P<0.05$), 见表 4。

表 4 两组 TLR4 mRNA、NF- κ B mRNA 对比($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison of TLR4 mRNA and NF- κ B mRNA between two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	TLR4 mRNA		NF- κ B mRNA	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Control group(n=48)	8.18 \pm 1.42	6.03 \pm 0.76*	5.21 \pm 0.87	3.80 \pm 0.59*
Experimental group (n=48)	8.24 \pm 1.06	4.21 \pm 0.69*	5.16 \pm 0.73	1.94 \pm 0.42*
t	-0.235	12.284	0.305	17.793
P	0.815	0.000	0.761	0.000

Note: Comparison before treatment and after treatment within group, * $P<0.05$.

3 讨论

UC 的发病机制复杂, 涉及到环境、遗传、免疫、饮食、精神等多个方面^[1]。目前临床对于 UC 的治疗多以缓解症状为主。既往研究发现^[11,12], 美沙拉嗪能够较好地抑制 UC 患者的炎症反应, 减轻炎症对肠道黏膜的损伤, 从而有效改善患者的临床症状和体征。但美沙拉嗪长期使用带来的不良反应也是目前需要面对的棘手问题。通过药物灌肠治疗本病, 药物与直肠或结肠粘膜密切接触, 同时药物灌肠可以有效维持病灶处的药物浓度, 加强抗炎消肿效果, 故而药物灌肠在 UC 中取得了广泛的应用^[13]。中药灌肠治疗疾病历史悠久, 早在《伤寒论》中就有蜜煎方、土瓜根方、大猪胆汁方灌肠治疗便秘的记载^[14]。但有关灌肠治疗的具体汤方仍需进一步探讨。《沈氏尊生书》曰“大抵病之病根, 皆由湿蒸热塑, 以致气血凝滞渐至肠胃之病。”结合古籍得出: 本病病机多为本虚标实, 虚实夹杂之证, 湿热癖滞为标实, 脾虚为本虚, 故本病活动期多表现为湿热夹瘀型。故治疗本病应以清热化湿、活血化瘀为法, 兼以健脾^[15]。溃结汤由黄连、黄柏、薏苡仁、生大黄、丹参、黄芪、白芨、赤芍组成, 具有清热化湿、活血化瘀之效, 契合 UC 的病机特点^[16], 故本次研究观察溃结汤灌肠治疗 UC, 以观察其临床应用效果。

本次研究结果显示: 溃结汤灌肠治疗湿热夹瘀型 UC 患者, 可有效改善患者的临床症状。溃结汤方中以黄连为君药, 功能清热燥湿, 泻火解毒; 赤芍、黄柏二药共为臣药, 针对本病能化瘀血、清湿热、疗疮疡; 丹参、白芨、薏苡仁、黄芪、生大黄五药同为佐药, 发挥健脾、化瘀、敛疮之效; 全方共奏清热化湿、活血化瘀之效, 进一步提高临床治疗效果^[17]。在 UC 患者中, D-LA、DAO、LPS 是反映结肠黏膜屏障功能受损情况的关键指标, 其中 D-LA、DAO、LPS 等有害物质在机体的正常肠道屏障功能调节下是无法通过黏膜屏障进入血液之中, 但当肠道黏膜屏障功能障碍时, 会导致上述有害产物通过黏膜屏障进入血液, 诱发炎症反应, 加重 UC 的病情进展^[18,19]。药理研究证实: 丹参具有解除肠道痉挛, 改善微循环, 降低血液粘滞度的功效^[20]; 同时丹参具有广谱抗菌作用, 可增强肠黏膜抗感染能力^[21]。黄芪能减少大肠埃希菌进入上皮细胞的数量, 增强肠黏膜的屏障功能^[22]。薏苡仁具有增加肠道有益菌数量和清除有害菌的清理肠道作用^[23]。

UC 作为一种累及结肠黏膜的炎症性疾病, 发病机制还

与免疫调节失衡、免疫应答异常有关^[24]。既往研究证实: 外周血单核细胞 TLR4/NF- κ B 信号通路在免疫调节中发挥重要作用^[25]。TLR4 可非特异性结合病原相关分子, 启动信号传导途径, 最终致使 NF- κ B 被激活, 引起炎症介质释放^[26]。本次研究结果显示, 溃结汤灌肠治疗可有效改善湿热夹瘀型 UC 患者的 TLR4 mRNA、NF- κ B mRNA 表达水平。这可能与溃结汤中多种药物成分具有抗炎、调节免疫作用有关。其中黄芪可增强机体免疫功能, 同时其还具有抗炎、抗菌作用^[22]。黄连总碱能通过抗氧自由基作用, 抑制炎症细胞活化、迁移及 NF- κ B 激活, 从而改善机体炎症反应^[27]。赤芍具有抗炎、抗变态反应作用^[28]。以上提示溃结汤灌肠具有较好的抗炎作用, 可在一定程度上调控免疫失衡、免疫应答异常, 从而调节 UC 患者的 TLR4 mRNA、NF- κ B mRNA 表达水平, 进而调节 TLR4/NF- κ B 信号通路^[29]。

综上所述, 溃结汤灌肠治疗对湿热夹瘀型 UC 患者, 可有效改善患者的临床症状, 改善肠黏膜屏障功能, 调节外周血单核细胞 TLR4/NF- κ B 信号通路。

参考文献(References)

- [1] 刘笃佳, 王媛媛, 马旭. 溃疡性结肠炎的流行病学研究进展[J]. 中国烧伤创疡杂志, 2017, 29(3): 214-217.
- [2] Segal JP, LeBlanc JF, Hart AL. Ulcerative colitis: an update [J]. Clin Med (Lond), 2021, 21(2): 135-139.
- [3] 袁伟, 李娟, 杨小娟, 等. 肠内营养对活动期溃疡性结肠炎伴营养不良患者营养状况、肠黏膜屏障功能和肠道菌群的影响[J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(14): 2658-2662.
- [4] 甄建华, 黄光瑞. 溃疡性结肠炎中医病名、病因、病机的古今比较和回顾[J]. 环球中医药, 2019, 12(8): 1286-1289.
- [5] 曾华, 刘行稳. 溃结汤治疗溃疡性结肠炎的临床观察 [J]. 中西医结合研究, 2012, 4(4): 175-178.
- [6] 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(09): 796-813.
- [7] 陈治水, 危北海, 张万岱. 溃疡性结肠炎中西医结合诊治方案[J]. 世界华人消化杂志, 2004, 12(11): 2690-2693.
- [8] 郑筱英. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 129-134.
- [9] Baron JH, Connell AM, Lennard JE. Variation between observers in describing mucosal appearances in proctocolitis[J]. Br Med J, 1964, 1(5375): 89-92.

- [10] 周璐, 陆星华. 炎症性肠病患者的健康相关生存质量[J]. 中华内科杂志, 2004, 43(5): 392-393.
- [11] Sehgal P, Colombel JF, Aboubakr A, et al. Systematic review: safety of mesalazine in ulcerative colitis[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2018, 47(12): 1597-1609.
- [12] Paridaens K, Fullarton JR, Travis SPL. Efficacy and safety of oral Pentasa (prolonged-release mesalazine) in mild-to-moderate ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Curr Med Res Opin*, 2021, 37(11): 1891-1900.
- [13] 李建升, 姜川, 郭林, 等. 美沙拉嗪肠溶片联合保留灌肠对溃疡性结肠炎患者的临床研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(6): 781-785.
- [14] 杨晓茹, 张艳霞, 王烨, 等. 芍药四君健脾方加减口服联合灌肠治疗激素依赖性溃疡性结肠炎疗效及对炎症因子和免疫功能的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2023, 32(6): 828-831.
- [15] 刘俊杰, 高剑, 黎淑玲. 云南白药保留灌肠联合美沙拉嗪肠溶片 + 双歧杆菌三联活菌胶囊治疗溃疡性结肠炎的临床效果观察[J]. 结直肠肛门外科, 2022, 28(2): 138-142.
- [16] 魏洪亮, 王聪慧. 溃结汤治疗脾肾阳虚型溃疡性结肠炎的疗效观察[J]. 中国肛肠病杂志, 2023, 43(1): 39-41.
- [17] 黄磊, 朱莹. 溃结汤灌肠治疗溃疡性结肠炎 64 例 [J]. 中国中医急症, 2012, 21(3): 486-487.
- [18] 程丽敏. 溃结灵 IV 号保留灌肠对 TNBS 诱导 UC 大鼠血清中 D-乳酸、DAO 及结肠组织中 SOD 的影响 [J]. 中医药学报, 2012, 40(2): 38-41.
- [19] 肖修玲. 溃疡性结肠炎患者肠道菌群与血 TNF- α 、内毒素水平的关系[J]. 临床和实验医学杂志, 2012, 11(17): 1364-1365, 1368.
- [20] 王宏, 徐娟, 江茜, 等. 大黄 - 丹参药对对慢性肾衰竭模型大鼠肠源性尿素毒素含量和肠道屏障功能的影响 [J]. 中国药房, 2021, 32(7): 825-831.
- [21] 刘文钦, 吴馥凌, 王龙, 等. 基于网络药理学和分子对接探讨丹参治疗术后腹腔粘连的作用机制 [J]. 中国药房, 2021, 32(24): 2987-2993.
- [22] 张施俔, 刘海龙, 王瑞琼, 等. 黄芪化学成分和药理作用及 Q-marker 预测分析[J]. 中国新药杂志, 2023, 32(4): 410-419.
- [23] 李晓凯, 顾坤, 梁慕文, 等. 薏苡仁化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中草药, 2020, 51(21): 5645-5657.
- [24] 李晓彤, 霍丽娟. 系统免疫炎症指数与溃疡性结肠炎疾病活动度的相关性分析[J]. 国际消化病杂志, 2022, 42(5): 289-293.
- [25] 高文艳, 王长洪, 贾辉, 等. 愈溃方对实验性溃疡性结肠炎大鼠肠黏膜 Toll 样受体 4、髓样分化因子、核因子 κ B 信号通路的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2022, 17(11): 2185-2189.
- [26] 胡锦涛, 牛俊杰, 蒋士生. 芪连结肠宁对溃疡性结肠炎大鼠 TLR4/NF- κ B 信号通路及肠黏膜保护因子的影响 [J]. 吉林中医药, 2022, 42(6): 708-713.
- [27] 李春霖, 李时超, 贾英田, 等. 基于 JAK/STAT 信号通路探究黄连素对溃疡性结肠炎小鼠结肠皮细胞凋亡作用[J]. 中国药理学通报, 2023, 39(5): 938-945.
- [28] 苏家卉, 吴彩军, 南富耀, 等. 基于网络药理学探讨丹皮 - 赤芍药对治疗脓毒症的作用机制[J]. 中国医师杂志, 2023, 25(2): 178-185.
- [29] 贾福运, 高望. 基于 Toll 样受体 4/核因子 κ B 信号通路中医药干预溃疡性结肠炎作用机制的研究进展[J]. 环球中医药, 2022, 15(9): 1729-1735.

(上接第 590 页)

- [15] Menon R. Fetal inflammatory response at the fetomaternal interface: A requirement for labor at term and preterm [J]. *Immunol Rev*, 2022, 308(1): 149-167.
- [16] 陈杉, 朱锦明, 栾晓梅, 等. 胎儿生长受限孕妇胎盘组织、血浆和胎儿脐血中内皮细胞蛋白 C 受体的表达[J]. 中国临床研究, 2019, 32(8): 1015-1018+1024.
- [17] Liu D, Liu J, Ye F, et al. Risk factors and postnatal biomarkers for acute placental inflammatory lesions and intrauterine infections in preterm infants[J]. *Eur J Pediatr*, 2022, 181(9): 3429-3438.
- [18] Bangma JT, Hartwell H, Santos HP Jr, et al. Placental programming, perinatal inflammation, and neurodevelopment impairment among those born extremely preterm[J]. *Pediatr Res*, 2021, 89(2): 326-335.
- [19] 符映, 郑小妹, 丁花艳. 产妇产内感染对早产儿免疫球蛋白、肾功能及脑损伤的影响[J]. 海军医学杂志, 2023, 44(2): 136-140.
- [20] 张冬梅, 尤小燕, 周芹, 等. 脐动脉血 hs-CRP 与 sTNFR I 和 TLR4 水平对早产儿早期感染的影响[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(3): 451-454.
- [21] Girbashi EF, Abdelwahab SM, Atef RM, et al. Maternal Interleukin-17 and disease activity influence pregnancy outcomes in women with psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis [J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2023, 23(1): 35.
- [22] Sun S, Chen H, Zheng X, et al. Analysis on the level of IL-6, IL-21, AMH in patients with auto-immunity premature ovarian failure and study of correlation[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(4): 3395-3398.
- [23] Behram M, Oğlak SC, Başkıran Y, et al. Maternal serum IL-22 concentrations are significantly upregulated in patients with preterm premature rupture of membranes [J]. *Ginekol Pol*, 2021, 92(9): 631-636.
- [24] 刘莉, 温晓红. 早产新生儿呼吸窘迫综合征血清 CD62E、IL-17 表达水平及其与发病风险、病情程度的关系[J]. 临床肺科杂志, 2021, 26(5): 713-718.
- [25] 卢运照, 韦晓珍, 潘雅芳. C-反应蛋白与前白蛋白比值、T 淋巴细胞亚群在新生儿细菌感染性肺炎中的变化及其相关性[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2021, 18(2): 226-229.