

本文引用: 杨杰, 张丽曼, 张天鹏, 王丽丽, 尹晓辉, 王书奇. 清肠化瘀方对溃疡性结肠炎患者 CDX2 mRNA、miR-22 及 Th17 细胞的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2022, 42(9): 1517-1522.

## 清肠化瘀方对溃疡性结肠炎患者 CDX2 mRNA、 miR-22 及 Th17 细胞的影响

杨杰, 张丽曼, 张天鹏, 王丽丽, 尹晓辉, 王书奇  
(石家庄市中医院肛肠科, 河北 石家庄 050000)

**【摘要】目的** 探讨中药清肠化瘀方对溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)患者尾型同源盒转录因子 2(caudal type homeobox transcription factor 2, CDX2)、miR-22 及辅助性 T 细胞 17(the helper 17 cells, Th17)的影响。**方法** 选择大肠湿热型 UC 患者 96 例, 按照随机数字表法分为研究组(48 例)和对照组(48 例), 研究组口服美沙拉嗪片和中药清肠化瘀方, 对照组口服美沙拉嗪片和中药清肠化瘀方低剂量配方颗粒, 疗程均为 12 周。比较两组治疗前后中医证候评分、Sutherland 疾病活动指数(disease activity index, DAI)评分、Geboe 指数评分; 并包括两组血清 CDX2 mRNA、miR-22、IL-17、IL-21 水平和外周血 Th17 含量, 比较炎症性肠病生活质量问卷(inflammatory bowel disease quality of life questionnaire, IBDQ)评分。**结果** 治疗后研究组中医证候评分、DAI 评分、Geboe 指数评分均低于对照组( $P<0.01$ ); 血清 CDX2 mRNA 水平高于对照组( $P<0.01$ ), miR-22 水平低于对照组( $P<0.01$ ), 外周血 Th17 细胞含量及血清 IL-17、IL-21 水平低于对照组( $P<0.01$ ); IBDQ 各维度(肠道症状、全身症状、情感能力、社会能力)评分均高于对照组( $P<0.01$ )。**结论** 清肠化瘀方可有效改善中医证候, 促进肠黏膜的修复和愈合, 改善患者生活质量, 治疗大肠湿热型 UC 效果显著, 其机制可能与调控 CDX2 mRNA、miR-22 表达, 抑制 Th17 细胞分化, 减少 IL-17、IL-21 等 Th17 细胞相关因子合成有关。

**【关键词】** 溃疡性结肠炎; 大肠湿热; 清肠化瘀方; 尾型同源盒转录因子 2; miR-22; 辅助性 T 细胞 17

**【中图分类号】**R256 **【文献标志码】**A **【文章编号】**doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2022.09.016

### Effects of Qingchang Huayu Recipe on CDX2 mRNA, miR-22 and Th17 Cells in patients with ulcerative colitis

YANG Jie, ZHANG Liman, ZHANG Tianpeng, WANG Lili, YIN Xiaohui, WANG Shuqi

(Department of Anorectal Medicine, Shijiazhuang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang, Hebei 050000, China)

**【Abstract】Objective** To investigate the effects of Qingchang Huayu Recipe on caudal type homeobox transcription factor 2 (CDX2), miR-22 and helper T cell 17 (Th17) in patients with ulcerative colitis (UC). **Methods** A total of 96 patients with UC of damp-heat of large intestine were randomly divided into study group (48 cases) and control group (48 cases). The study group took mesalazine tablets and Qingchang Huayu Recipe orally, and the control group took mesalazine tablets and Qingchang Huayu Recipe low-dose granules orally. The course of treatment took 12 weeks. The traditional Chinese medicine (TCM) syndrome score, Sutherland disease activity index (DAI) score and Geboe index score were compared between the two groups before and after treatment. The levels of serum CDX2 mRNA, miR-22, IL-17, IL-21 and Th17 in peripheral blood of the two groups were compared. The scores of inflammatory bowel disease quality of life questionnaire (IBDQ) were compared. **Results** The TCM syndrome score, DAI score and Geboe index score of the study group were lower than those of the control group ( $P<0.01$ ); the level of serum CDX2 mRNA was higher than that of the control group ( $P<0.01$ ); the level of miR-22 was lower than that of the control group ( $P<0.01$ ); the content of peripheral blood Th17 cells and the levels of serum IL-17 and IL-21 were lower than those of the control group ( $P<0.01$ );

**【收稿日期】**2022-04-02

**【基金项目】**河北省中医药管理局中医药类科研计划项目(2021242)。

**【第一作者】**杨杰,男,硕士,主治医师,研究方向:肛肠良性疾病的微创手术治疗和炎症性肠病的中医药治疗,E-mail: zyyj\_01@sina.com。

the scores of IBDQ in all dimensions (intestinal symptoms, systemic symptoms, emotional ability and social ability) were higher than those of the control group ( $P<0.01$ ). **Conclusion** Qingchang Huayu Recipe can effectively improve TCM syndromes, promote the repair and healing of intestinal mucosa, improve the quality of life of patients, and it has a significant effect on the treatment of UC of damp-heat of large intestine. Its mechanism may be related to regulating the expression of CDX2 mRNA and miR-22, inhibiting the differentiation of Th17 cells and reducing the synthesis of Th17 cell related factors such as IL-17 and IL-21.

[**Keywords**] ulcerative colitis; damp-heat of large intestine; Qingchang Huayu Recipe; caudal type homeobox transcription factor 2; miR-22; helper T cell 17

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种以腹痛、腹泻、脓血便为主要临床表现的消化道非特异性炎症性疾病,病变主要累及直肠、结肠的黏膜层和黏膜下层,也是临床常见的难治性疾病之一<sup>[1-2]</sup>。UC除了给患者带来痛苦,影响生活质量外,还可引发中毒性巨结肠、肠穿孔、出血等严重并发症,甚至诱发结肠恶性肿瘤<sup>[3-4]</sup>。目前,对于UC的治疗尚缺乏特效药物,皮质类固醇和水杨酸类是临床常用药物,虽有一定效果,但也存在者恶心、头痛等不良反应,且患者往往会在治疗后一段时间复发<sup>[5]</sup>。近年来随着我国中医药事业的飞速发展,中医药在炎症性肠疾病治疗中越来越发挥了重要作用,中医辨证论治已成为UC治疗的重要思路<sup>[6]</sup>。大肠湿热证是UC常见的中医证型之一,活动期以实证为主,湿热蕴肠,气血不和是主要病机,兼有血瘀和热毒,清热解毒祛湿、活血化瘀是主要的治疗方法<sup>[7]</sup>。清肠化瘀方是本科室在炎症性肠病长期治疗中总结的经验方,具有清热解毒、活血祛瘀功效,契合大肠湿热的中医病机。

尾型同源盒转录因子2(caudal type homeobox transcription factor 2, CDX2)是特异性表达于胃肠道的一种核转录因子,可通过调控基因表达调控肠黏膜发育和功能维持<sup>[8]</sup>;miR-22是一种位于17P13.3染色体上的C17orf91基因的外显子,可介导炎症反应,参与肠道屏障功能和通透性的调节,与UC的发生、发展密切相关<sup>[9]</sup>。研究表明,UC的发生和病情进展与活化的CD<sup>+</sup>T细胞亚群参与密切相关,辅助性T细胞17(the helper 17 cells, Th17)与调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)的免疫平衡破坏是UC发生

和进展的重要环节<sup>[10]</sup>,其中Th17在多种炎症性肠病的发生和进展中发挥了促炎作用<sup>[11]</sup>,Th17及其相关因子与UC的发生存在密切的关系。本研究探讨中药清肠化瘀方对活动期UC患者CDX2 mRNA、miR-22及Th17细胞的影响,为活动期UC的中医治疗提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择石家庄市中医院2020年9月至2021年12月期间收治的UC患者96例,本研究在获得医院伦理批准后开展(伦理审批号:20200824010),所有入选研究对象均自愿参加,并签署知情同意书。按照随机数字表法将上述96例患者分为研究组(48例)和对照组(48例)。两组研究对象基线资料均衡,具有可比性,详见表1。纳入标准:(1)符合中华医学会2018年制定的UC诊断标准<sup>[12]</sup>;(2)病情为轻度或中度,处于活动期;(3)符合大肠湿热证的中医辨证标准<sup>[13]</sup>;(4)18岁<年龄<70岁;(5)与课题组签署协议书。排除标准:(1)重度UC或爆发型UC;(2)疾病处于缓解期;(3)合并肠道局部狭窄等形态异常;(4)感染、肿瘤、穿孔、梗阻等其他肠道疾病;(5)合并心、肝、肾等严重功能障碍或恶性肿瘤、血液病、自身免疫系统疾病、精神疾病等;(6)依从性差或拒绝服用中药;(7)过敏体质;(8)妊娠或哺乳期女性。

### 1.2 治疗方法

1.2.1 研究组 纠正水电解质酸碱平衡,营养支持,禁用辛辣刺激食品,清淡饮食,戒除烟酒,口服美沙

表1 两组基线资料比较

组别	n	性别/例		年龄/(\bar{x}±s,岁)	病程/(\bar{x}±s,年)	病情程度/例		病变范围/例		
		男	女			轻度	中度	直肠和乙状结肠	左半结肠	全结肠
对照组	48	27	21	43.75±9.69	3.87±1.32	21	27	17	21	10
研究组	48	29	19	44.86±9.45	3.98±1.28	23	25	19	20	9
$\chi^2$		0.171		0.559	0.408	0.168		0.188		
P值		0.679		0.578	0.685	0.682		0.910		

拉嗝片(规格,0.25 g×24片),1 g/次,4次/d。并口服中药清肠化瘀方,所选药材为配方颗粒,由以下药物组成:白头翁 20 g,黄连 10 g,秦皮 20 g,蒲公英 15 g,连翘 15 g,苦参 10 g,白及 10 g,马齿苋 20 g,败酱草 30 g,槐花 15 g,天花粉 15 g,地榆 10 g,丹参 15 g,当归 10 g,黄芪 10 g,木香 10 g,三七 6 g。每日 1 剂,早餐后、睡前分 2 次用温开水冲服,疗程为 12 周。

1.2.2 对照组 除中药清肠化瘀方外,其余治疗同研究组,并予以清肠化瘀方安慰剂(不含药物成分),但口感、气味、色泽与研究组所应用清肠化瘀方基本相同,疗程为 12 周。

### 1.3 观察指标

1.3.1 中医证候评分<sup>[4]</sup> 对两组腹痛、腹泻、脓血便等中医证候进行量化评分,将上述证候由轻至重分别计 0、2、4、6 分,各项评分之和为该患者中医证候评分。

1.3.2 Sutherland 疾病活动指数(disease activity index, DAI)评分<sup>[5]</sup> 评价内容包括腹泻频率、黏液脓血便情况、肠镜下黏膜质地和医师的病情评估,每项内容根据病情轻重分别计 0、1、2、3 分。

1.3.3 黏膜愈合情况评价 应用 Geboe 指数评价黏膜愈合情况<sup>[5]</sup>,上皮结构正常计 0 分;可见炎性细胞浸润计 1 分;中性或嗜酸性粒细胞明显增多计 2 分;中性粒细胞增多,累及隐窝计 3 分;出现中性粒细胞浸润,隐窝减少或破坏计 4 分;出现溃疡或糜烂计 5 分。

1.3.4 血清 CDX2 mRNA、miR-22 检测 治疗前 1 d、疗程结束后 3 d 内采取上午空腹静脉血,乙二胺四乙酸抗凝,以 3000 r/min 转速离心 10 min,离心半径为 7 cm,室温下静置 60 min,收集血清低温(-70 ℃)下保存待测。应用实时荧光定量 PCR 法测定血清 CDX2 mRNA、miR-22 含量,应用 TRIzol 试剂提取血清总 RNA,以 RNA 为模板,应用逆转录试剂盒将其反转录为 cDNA,冻存后(-70 ℃)备用,PCR 扩增

应用雅瑞 MA-6000 荧光定量 PCR 扩增仪,反应条件参照试剂盒说明书,共 40 个循环,以 GAPDH 作为 CDX2 mRNA 内参,U6 作为 miR-22 内参基因,2<sup>-ΔΔCt</sup> 法计算所测定 RNA 的相对值,引物序列由 in-vitrogen(上海)公司合成,详见表 2。

1.3.5 外周血 Th17 含量及相关因子检测 检测时间和血清制备方法同“1.3.4”,流式细胞术测定外周血 Th17 含量,仪器应用 BD FACSCanto II 分析型流式细胞仪;酶联免疫吸附测定法测定血清白细胞介素(interleukin, IL)-17、IL-21 水平,试剂盒购自南京唯赞生物科技股份有限公司。

1.3.6 生活质量评价 治疗前后应用炎症性肠病生活质量问卷(inflammatory bowel disease quality of life questionnaire, IBDQ)评价两组患者生活质量,IBDQ 共包括肠道症状、全身症状、情感能力和社会能力 4 个维度共 32 个问题,评分范围 32~224 分,评分越高表示生活质量越好。

### 1.4 统计学方法

应用 SPSS 23.0 软件分析统计数据,计量资料符合正态分布,以“ $\bar{x} \pm s$ ”表示,中医证候评分、DAI 评分、Geboe 指数评分、血清 CDX2 mRNA、miR-22、IL-17、IL-21 及外周血 Th17 含量组间、组内比较应用 *t* 检验, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组中医证候评分、DAI 评分、Geboe 指数评分比较

治疗前两组中医证候评分、DAI 评分、Geboe 指数评分差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );与治疗前比较,两组治疗后中医证候评分、DAI 评分、Geboe 指数评分降低( $P < 0.01$ );治疗后与对照组比较,研究组中医证候评分、DAI 评分、Geboe 指数评分降低( $P < 0.01$ ),详见表 3。

### 2.2 两组血清 CDX2 mRNA、miR-22 水平比较

治疗前两组血清 CDX2 mRNA、miR-22 水平差

表 2 CDX2 mRNA、GAPDH、miR-22、U6 的引物序列

基因	上游引物(5'-3')	下游引物(5'-3')	引物大小
CDX2 RNA	CGCCGCAGAACTTCGTCAG	CGTAGCCATTCCAGTCTCCC	148 bp
GAPDH	GGAGCGAGATCCCCTCCAAAAT	GGCTGTTGTCATACTTCTCATGG	106 bp
miR-22	AAGCTGCCAGTGAAGAAGTCTGA	AGTTGCTAAGATATGCGACAC	259 bp
U6	CCCTCCAGAGCGTTATGTGA	GTTTCTGAAAATTACAGGGTCATTTCTG	201 bp

表3 两组治疗前后中医证候评分、DAI评分、Geboe指数评分比较( $\bar{x}\pm s, n=48$ )

组别	中医证候				DAI				Geboe指数			
	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
对照组	18.26±3.73	7.65±1.89	17.127	0.000	7.69±1.72	4.62±1.04	10.331	0.000	3.14±0.54	1.09±0.24	23.387	0.000
研究组	18.68±3.85	4.04±1.22	25.046	0.000	7.88±1.58	2.53±0.69	21.390	0.000	3.26±0.58	0.52±0.15	31.768	0.000
<i>t</i> 值	0.534	11.012			0.554	11.487			1.033	14.097		
<i>P</i> 值	0.595	0.000			0.582	0.000			0.304	0.000		

异无统计学意义( $P>0.05$ );与治疗前比较,治疗后两组血清 CDX2 mRNA 水平升高( $P<0.01$ ),miR-22 水平降低( $P<0.01$ );治疗后与对照组比较,研究组血清 CDX2 mRNA 水平升高( $P<0.01$ ),miR-22 水平降低( $P<0.01$ )。详见表 4。

### 2.3 两组外周血 Th17 含量及血清 IL-17、IL-21 水平比较

治疗前两组外周血 Th17 含量及血清 IL-17、IL-21 水平差异均无统计学意义( $P>0.05$ );与治疗

前比较,治疗后两组外周血 Th17 含量及血清 IL-17、IL-21 水平降低( $P<0.01$ );治疗后与对照组比较,研究组外周血 Th17 含量及血清 IL-17、IL-21 水平降低( $P<0.01$ )。详见表 5。

### 2.4 两组 IBDQ 各维度评分比较

治疗前两组 IBDQ 各维度评分差异无统计学意义( $P>0.05$ );与治疗前比较,治疗后两组 IBDQ 各维度评分均升高( $P<0.01$ );治疗后与对照组比较,研究组 IBDQ 各维度评分均升高( $P<0.01$ )。详见表 6。

表4 两组治疗前后血清 CDX2 mRNA、miR-22 水平比较( $\bar{x}\pm s, n=48$ )

组别	CDX2 mRNA				miR-22			
	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
对照组	0.45±0.12	0.76±0.21	8.810	0.000	5.15±1.14	2.77±0.69	12.081	0.000
研究组	0.42±0.14	0.91±0.23	12.310	0.000	5.24±1.11	1.82±0.44	19.760	0.000
<i>t</i> 值	1.112	3.278			0.385	7.968		
<i>P</i> 值	0.269	0.002			0.701	0.000		

表5 两组治疗前后外周血 Th17 含量及血清 IL-17、IL-21 水平比较( $\bar{x}\pm s, n=48$ )

组别	Th17/%				IL-17/(ng/L)				IL-21/(ng/L)			
	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
对照组	2.50±0.47	1.65±0.28	10.764	0.000	36.57±5.93	23.60±4.35	12.218	0.000	32.71±5.69	21.68±4.74	10.319	0.000
研究组	2.54±0.49	1.05±0.26	18.610	0.000	37.94±6.06	16.43±2.89	22.197	0.000	32.90±5.70	15.12±2.28	20.065	0.000
<i>t</i> 值	0.408	10.879			1.120	9.512			0.163	8.641		
<i>P</i> 值	0.684	0.000			0.266	0.000			0.871	0.000		

表6 两组治疗前后 IBDQ 各维度评分比较( $\bar{x}\pm s, 分$ )

组别	例数	肠道症状				全身症状			
		治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
对照组	48	44.69±7.16	53.61±7.78	5.758	0.000	45.80±6.78	57.53±6.28	8.640	0.000
研究组	48	43.87±6.99	68.38±8.16	15.587	0.000	45.39±7.04	66.94±7.48	14.285	0.000
<i>t</i> 值		0.559	8.936			0.286	6.548		
<i>P</i> 值		0.578	0.000			0.776	0.000		

  

组别	例数	情感能力				社会能力			
		治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
对照组	48	35.65±5.34	54.14±6.44	16.642	0.000	38.27±5.48	58.83±7.77	14.820	0.000
研究组	48	35.22±5.17	65.21±7.13	23.090	0.000	37.99±5.92	70.35±8.48	21.206	0.000
<i>t</i> 值		1.036	7.866			0.237	6.817		
<i>P</i> 值		0.303	0.000			0.813	0.000		

### 3 讨论

UC 病程漫长、反复发作,中医学根据其临床特点将其纳入“泄泻”“肠癖”“痢疾”等范畴,大肠湿热型 UC 的病机主要与湿热之邪外侵人体有关,患者外感湿热邪毒,脾阳受困,脾失健运,不能升清降浊,清浊混杂而下,发为泄泻;同时湿热之邪在肠道搏结,使气机受阻,瘀血内生,肠络受损,化腐成脓,而发腹痛、脓血便。《类证治裁·痢症论治》云:“胃腑湿蒸热壅,致气血凝滞……化脓血下注,或痢白,痢红,痢瘀紫。”《金匱要略·呕吐下利病脉证治》云:“下利脉数而渴者……必圜脓血,以有热故也。”进一步表明湿热之邪在 UC 病机中的重要作用。现代人饮食不节,善食肥甘厚腻,加之脾运化无力,容易酿生湿热,加重病情。对大肠湿热型 UC 治疗应以清热解毒祛湿为主,兼顾活血化瘀<sup>[6]</sup>。本研究所应用中中药组方清肠化瘀方共包括连翘、蒲公英、败酱草、白头翁等 17 味中药,其中马齿苋、败酱草、地榆可清热利湿、解毒敛疮;白头翁可清热解毒、凉血止痢,治疗热毒血痢之良药,与马齿苋、败酱草、地榆共为君药。臣以秦皮、黄连可清热祛湿,并可增强白头翁解毒凉血止痢之功;当归、丹参可补血、活血,使活血而不伤血;三七可活血化瘀止血。佐以蒲公英、连翘、天花粉可清热泻火、祛湿解毒;槐花可凉血止血;木香、苦参可清热燥湿,行气止痛;黄芪健脾益气,托毒达邪,配伍白及可托腐生肌、透邪外出,二药共为使药。全方配伍清热解毒祛湿、活血化瘀兼顾,对大肠湿热型 UC 标本兼治。本研究治疗后发现研究组中医证候评分、DAI 评分、Geboe 指数评分均低于对照组,表明清肠化瘀方在改善患者中医证候、肠黏膜的修复和愈合方面具有明显的优势;IBDQ 是反应炎症性肠病患者近 2 周的症状和患者的总体感觉和心情,可准确反应 UC 患者生活质量改善情况,本研究治疗后发现观察组 IBDQ 各维度肠道症状、全身症状、社会能力、情感能力评分均高于对照组,表明清肠化瘀方可有效改善 UC 患者生活质量。

UC 发病机制未明,研究发现约 7% 的 UC 患者可能会在发病 30 年后进展为结肠恶性肿瘤<sup>[7]</sup>;CDX2 是一种特异性肠道核转录因子,参与肠道上皮细胞增殖、分化和肠上皮细胞功能的维持<sup>[8]</sup>。CDX2 表达降低可导致上皮细胞分化受阻,并减少钙黏蛋

白 E 和黏液的合成、分泌,从而减弱肠黏膜屏障功能减弱,成为肠黏膜炎症的诱发因素,甚至发生癌变<sup>[9]</sup>。李华燕等<sup>[20]</sup>的研究发现,中药清热活血方可通过上调 UC 小鼠 CDX2 等因子的表达,调控肠黏膜上皮细胞增殖,修复黏膜屏障功能,对 UC 发挥治疗作用。miR-22 是 17P13.3 染色体上的 C17orf91 基因的外显子,是结直肠癌等多种恶性肿瘤的肿瘤标志物<sup>[21]</sup>,研究表明,UC 等炎症性肠病患者肠黏膜组织中 miR-22 呈高表达,miR-22 与 Th17 细胞特异性转录因子可能通过靶向调节组蛋白去乙酰化酶 4 基因表达促进了 Th17 细胞的分化,从而参与了炎症性肠病的发生和进展<sup>[22]</sup>。Th17 细胞均属 CD4<sup>+</sup>T 细胞亚群,其分泌的 IL-17、IL-21 等炎症因子可破坏肠黏膜的屏障功能,并诱导炎症细胞聚集,导致或加重局部的免疫炎症反应,促进 UC 的发生和进展<sup>[11,23]</sup>。本研究治疗后发现两组患者血清 CDX2 mRNA 水平均显著升高,miR-22 水平显著降低,外周血 Th17 细胞含量及 Th17 细胞相关因子 IL-17、IL-21 也显著降低,而研究组血清 CDX2 mRNA 水平高于对照组,miR-22 水平低于对照组,外周血 Th17 细胞含量及 Th17 细胞相关因子 IL-17、IL-21 也显著低于对照组,表明中药清肠化瘀方改善中医证候,促进肠黏膜的修复和愈合的机制可能与调控 UC 患者 CDX2 mRNA、miR-22 表达,抑制 Th17 细胞分化及其 IL-17、IL-21 等炎症因子合成有关。

综上所述,清肠化瘀方可有效改善中医证候,促进肠黏膜的修复和愈合,改善患者生活质量,治疗大肠湿热型 UC 效果显著,其机制可能与调控 CDX2 mRNA、miR-22 表达,抑制 Th17 细胞分化,减少 IL-17、IL-21 等 Th17 细胞相关因子合成有关。但本研究纳入样本量较小,清肠化瘀方对大肠湿热型 UC 的疗效尚需开展多中心临床观察进一步验证,另外,UC 的发生机制复杂,清肠化瘀方的作用靶点及具体作用机制也有待进一步探讨。

### 参考文献

- [1] 杨坤,孟捷,高霞,等.姜黄素联合阿托伐他汀对溃疡性结肠炎小鼠的保护作用及机制研究[J].世界中医药,2022,17(2):182-186.
- [2] GLICK L R, CIFU A S, FELD L. Ulcerative colitis in adults[J]. JAMA, 2020, 324(12): 1205-1206.
- [3] 夏守兵,许春杰,蒋春晖,等.溃疡性结肠炎及其恶性并发症的生物

- 信息学分析和潜在治疗药物筛选[J].上海交通大学学报(医学版), 2020,40(3):317-325.
- [4] 万 健,张 琴,梁树辉,等.溃疡性结肠炎发生异型增生危险因素的多中心长程随访研究[J].中华消化杂志,2020,40(7):461-465.
- [5] DU L, HA C. Epidemiology and pathogenesis of ulcerative colitis[J]. *Gastroenterology Clinics of North America*, 2020, 49(4): 643-654.
- [6] 孙屿昕,王 晓,侯文斌,等.中药制剂治疗溃疡性结肠炎随机对照试验文献的方法学质量和临床特征系统性评价[J].中医杂志, 2021,62(20):1780-1787.
- [7] 赵鲁卿,王典朋,孙梦云,等.溃疡性结肠炎活动期大肠湿热证临床特点及其与血栓形成预测指标的相关性分析[J].中华中医药杂志,2021,36(7):4258-4261.
- [8] YU J H, LI S, XU Z S, et al. CDX2 inhibits epithelial - mesenchymal transition in colorectal cancer by modulation of Snail expression and  $\beta$ -catenin stabilisation via transactivation of PTEN expression[J]. *British Journal of Cancer*, 2021, 124(1): 270-280.
- [9] AL-SADI R, ENGERS J, ABDULQADIR R. Talk about micro-managing! Role of microRNAs in intestinal barrier function[J]. *American Journal of Physiology Gastrointestinal and Liver Physiology*, 2020, 319(2): G170-G174.
- [10] 姚承佼,李奕霖,罗利红,等.芍药汤调控 Th17/Treg 细胞平衡改善大肠湿热证溃疡性结肠炎炎症反应的机制研究[J].世界科学技术-中医药现代化,2021,23(8):2635-2642.
- [11] 解 莹,李 岩.Th17 细胞的分化调控及其在炎症性肠病中的作用[J].中国免疫学杂志,2021,37(21):2612-2616.
- [12] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组.炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018年,北京)[J].中华消化杂志,2018,38(5):292-311.
- [13] 张声生,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.
- [14] 郑筱萸.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,2002:124-129.
- [15] 李军祥,陈 言. 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):105-111,120.
- [16] 杨娅娟,王 凯,席作武,等.结肠清热丸联合西医常规疗法治疗溃疡性结肠炎活动期大肠湿热证的临床观察[J].中国实验方剂学杂志,2021,27(9):112-117.
- [17] KUCHARZIK T, KOLETZKO S, KANNENGIESSER K, et al. Ulcerative colitis—diagnostic and therapeutic algorithms[J]. *Deutsches Arzteblatt International*, 2020, 117(33/34): 564-574.
- [18] ABOUELKHAIR M B, MABROUK S H, ZAKI S S A, et al. The diagnostic value of cadherin 17 and CDX2 expression as immunohistochemical markers in colorectal adenocarcinoma[J]. *Journal of Gastrointestinal Cancer*, 2021, 52(3): 960-969.
- [19] FRÖSE J, CHEN M B, HEBRON K E, et al. Epithelial-mesenchymal transition induces podocalyxin to promote extravasation via ezrin signaling[J]. *Cell Reports*, 2018, 24(4): 962-972.
- [20] 李华燕,李 斌,黄建斌,等.清热活血方对溃疡性结肠炎模型小鼠  $\beta$ -catenin、Cdx1、Cdx2 表达影响的研究[J].现代中西医结合杂志,2016,25(11):1141-1146.
- [21] CONG J C, GONG J, YANG C J, et al. miR-22 suppresses tumor invasion and metastasis in colorectal cancer by targeting NLRP3[J]. *Cancer Management and Research*, 2020, 12: 5419-5429.
- [22] PEI X F, CAO L L, HUANG F, et al. Role of miR-22 in intestinal mucosa tissues and peripheral blood CD4<sup>+</sup>T cells of inflammatory bowel disease[J]. *Pathology-Research and Practice*, 2018, 214(8): 1095-1104.
- [23] YAN J B, LUO M M, CHEN Z Y, et al. The function and role of the Th17/treg cell balance in inflammatory bowel disease[J]. *Journal of Immunology Research*, 2020, 2020: 8813558.

(本文编辑 苏 维)