

# 公示材料

**一、项目名称：**健脾调肠方抑制 NF- $\kappa$ B 通路防治溃疡性结肠炎免疫调节机制

**二、项目主要完成人：**杜晓泉、张红、李舒、樊振、王延秋、贾雪燕

**三、提名者：**陕西省中医药管理局

**四、提名意见：**

溃疡性结肠炎是以直肠黏膜连续性、弥漫性炎症改变为特点的慢性非特异性肠道炎症性疾病。以腹泻、黏液脓血便、腹痛为主要表现，具有病程长、反复发作的慢性病程特征，进展中可转化为癌。至今本病病因不明，发病机制不清，治疗困难，选药叠加，疗效不唯一。基于中医经典名方和临床实践，创“健脾调肠方”治疗溃疡性结肠炎，显示出中医药治疗溃疡性结肠炎的优势。在此基础上，以 NF- $\kappa$ B 信号通路为角度，采用免疫组化和分子生物学技术，结合体内动物实验模型，从组织、细胞蛋白层面探讨了“健脾调肠方”对溃疡性结肠炎的分子免疫作用机制。为中药治疗溃疡性结肠炎提供理论与实践基础。为临床提供中西医结合攻克溃疡性结肠炎复发难点打下基础，为中国模式治疗溃疡性结肠炎奠定基础。

该成果研究有 3 个创新：①在中医原创理论基础上创新。以鞣皮汤、参苓白术散为基础方，以中医病因学、病机学理论为基础，得出溃疡性结肠炎的中医病机根本是脾虚为虚，湿热、瘀血为实，创“健脾调肠方”。②5%的 2,4,6—三硝基苯磺酸（TNBS）0.09ml 联合无水乙醇 0.06ml 灌肠复制大鼠溃疡性结肠炎模型，肠粘膜组织中有 NF- $\kappa$ B 通路变化。③健脾调肠方对溃疡性结肠炎的治疗作用及对溃疡性结肠炎 NF- $\kappa$ B 表达的影响。

推荐材料齐全、规范，经完成单位公示，无知识产权纠纷，人员排序无争议，符合陕西省科学技术奖推荐条件，同意提名该项目为陕西省科学技术进步奖三等奖。

## 五、项目简介：

溃疡性结肠炎是呈反复发作的慢性病程，虽然表现为腹泻、粘液脓血便、腹痛，或伴有里急后重，但它不同于细菌性痢疾。临床分为初发型、慢性复发型。至今溃疡性结肠炎的病因不明，发病机理认为是肠道免疫功能紊乱，但引起肠道免疫功能紊乱的内在因果关系不清，疾病的自然发展有出现肠穿孔、中毒性巨结肠、下消化道出血、癌变的并发症的可能。还有肠外表现，如虹膜炎、皮肤出现结节性红斑、硬化性胆管炎等。复杂的发病机理、多种的伴随症及并发症，困扰患者，至今还不能彻底治愈本病。当前难点问题是：从理论研究的可行方法，在实施中疗效不甚满意。而且难治性溃疡性结肠炎也有发生。一旦患有溃疡性结肠炎，反复发作，终身服药。因此溃疡性结肠炎成为消化道疾病研究新热点。

此病的首例报道是在 1875 年发生在欧洲。近 15 年中国病例数 143511 例。据中国 23 所医院临床统计表明，在近 14 年里溃疡性结肠炎的住院病人及内窥镜检查人数也一直在稳定增长。从这些结果来看，推测中国患病率为 11.6/10 万。在日本、韩国、沙特此病也显示处上升趋势<sup>[1]</sup>。男女均有患病，有向青少年发展趋势。

目前中西医关于溃疡性结肠炎治疗目标是诱导缓解，消除症状、肠道炎症，促进粘膜愈合；维持缓解防止疾病复发；改善生存质量；防止并发症。西医常用药物是氨基水杨酸制剂、激素、免疫抑制剂、生物制剂。用药是递阶式的，有些病例用药后，仍有手术的可能。中医治疗目标和西医相同，但西药的副作用，以及昂贵的药价，从中医药中寻找更有效的药物治疗以及防止复发的探索是迫切任务。大量临床和基础研究显示，中医中药有其独特优势，指导治疗溃疡性结肠炎取得良好的效果。

中医通过整体观念，辨证施治、调节气血，在防治溃疡性结肠炎中具有较大的优势，对调整人体免疫功能，控制症状方面具有良

好的临床疗效，并少有毒副作用。在前期的临床研究中，根据中医经典名方，结合中医病机认识，创中药“健脾调肠方”，在治疗溃疡性结肠炎有较明显的疗效，尤其在轻度、中度型。在预防溃疡性结肠炎复发上有一定优势。因此本课题意在探讨健脾调肠方，通过 NF- $\kappa$ B 信号通路对细胞因子的免疫调节作用机制，从而为健脾调肠方防治溃疡性结肠炎提供依据，为中药治疗溃疡性结肠炎的标准化奠定基础。

本项目研究得出：①健脾调肠方能抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路的激活从而对溃疡性结肠炎产生治疗作用，且高剂量的治疗效果优于低剂量和中剂量。揭示了具有健脾、清热、补血功效的健脾调肠方煎剂对大鼠溃疡性结肠炎的治疗作用。研究结果表明 NF- $\kappa$ B 信号通路可能参与溃疡性结肠炎的发生发展过程，中药健脾调肠方可通过抑制 NF- $\kappa$ B 表达相关蛋白的影响，抑制免疫细胞的激活，从而消除肠道黏膜的炎症反应，促进黏膜的愈合。为中医药防治溃疡性结肠炎提供了理论基础。②采用 5%TNBS 结合乙醇造 UC 大鼠模型的最佳配置比例为：5%TNBS 0.09ml 和无水乙醇 0.06ml。这种比例造出的溃疡性结肠炎模型不仅有黑便、腹泻、精神倦怠等溃疡性结肠炎的症状，而且死亡率小，病理组织切片也符合溃疡性结肠炎的表现，值得推广。

## 六、客观评价：

本成果属社会公益项目

### 1. 健脾调肠方组方是基于中医经典名方，有中医理论基础，体现中医继承精华。

基于《肘后方》檗皮汤（黄柏、梔子、黄连、阿胶），《太平圣惠方》阿胶丸（阿胶、地榆、诃黎勒、熟干地黄、干姜、赤芍药、黄连、白术、艾叶、枳壳、木香、当归），《太平惠民和剂局方》参苓白术散。在两晋至隋唐时期，以及宋金时期，这些方子是治疗脓血便的代表性方药。从方子中可以看出，在出现脓血便的症状表现中，中医病机是湿热、阴血亏虚。治法是清热祛湿，养血调肠。健脾调肠方吸取上述经典名方中阿胶的养血功能。

## 2. 健脾调肠方组方是结合中医对溃疡性结肠炎病机的新认识，体现中医守正创新。

2010 年中华中医药学会脾胃病分会发表的溃疡性结肠炎中医诊疗共识、2010 年中国中西医结合学会消化系统疾病委员会发表的溃疡性结肠炎中西医结合诊疗共识，2017 年中华中医药学会脾胃病分会发表的溃疡性结肠炎中医诊疗共识。共识认为病因多因外感时邪，饮食不节，情志内伤，素体脾肾不足所致，湿热蕴肠，气滞络瘀为基本病机，脾虚失健为主要发病基础。脓血便的主要病机是湿热蕴肠，脂膜血络受伤。以泄泻为主，实证为湿热蕴肠，大肠传导失司，虚证为脾虚湿盛，运化失常。以便血为主，实证为湿热蕴肠能够，损伤肠络，络损血溢，虚为湿热伤阴，虚火内炽，灼伤肠络。瘀热阻络，迫血妄行。根据理论研究共识，全方主要组成党参、白术、炒薏苡仁、陈皮、厚朴、阿胶、败酱草等，在活动期以脓血便，甚则血便为主时，方中败酱草、阿胶、炒薏苡仁为君药清热利湿，理气止痛，养血活络。在大便次数多，大便不成形，无粘液，见少量血液，党参、白术、炒薏苡仁、陈皮等健脾理气化湿。

## 3. 研究进一步探讨了健脾调肠方主要成分对溃疡性结肠炎的作用机制

动物实验模型的成功，是保证药物研究真实可信的基础。造模的成功具有与临床症状相似，操作简单，重复性好的特征。经过收集有关大鼠溃疡性结肠炎造模资料、有关 NF- $\kappa$ B、溃疡性结肠炎的个案、临床研究、中药治疗溃疡性结肠炎的博士论文、硕士论文、期刊杂志约 200 余篇的文献。化学诱导的结肠炎模型包括三硝基苯磺酸 (TNBS) 等作为半抗原，与组织中的大分子物质结合，形成完全抗原，引起肠壁一系列免疫应答和炎症反应，造成肠黏膜损伤。该方法制作简单，周期短，重复性好的特点，但是试剂的浓度、使用的剂量，以及作用的时间需要在实验中反复摸索。本课题经过不同剂量比例得出 5%TNBS 结合乙醇造 UC 大鼠模型的最佳配置比例为：5%TNBS 0.09ml 和无水乙醇 0.06ml。这种比例造出的溃疡性结肠炎模型不仅有黑便、腹泻、精神倦怠等溃疡性结肠炎的症状，而且死亡率小，病理组织切片也符合溃疡性结肠炎的表现。因此，此种比例为最佳的溃疡性结肠炎大鼠造模比例。

项目采用采用细胞培养、免疫组化、流式细胞仪和分子生物学技术，结合体内动物实验模型，从组织、细胞、蛋白几个层面系

列的探讨了，研究发现，①健脾调肠方治疗后脓血便逐渐减少，毛发逐渐恢复光泽。健脾调肠方高剂量组上述症状改善明显优于中剂量组和低剂量组。②模型组可见结肠组织结构破坏，绒毛不同程度消失，黏膜和黏膜下层炎性细胞浸润，出现不同程度的充血、水肿、糜烂及溃疡，健脾调肠方治疗组较模型组炎性细胞减少，溃疡面减轻或愈合，黏膜及黏膜下组织修复。③模型组可见广泛溃疡形成，黏膜和黏膜下层中大量炎性细胞浸润，表达 NF- $\kappa$ B 的阳性细胞数量增加，经治疗后，给药组表达 NF- $\kappa$ B 的阳性细胞数量明显少于模型组，高、中、低治疗组之间存在剂量依赖性，用药剂量越大表达 NF- $\kappa$ B 的阳性细胞越少。④结肠组织 NF- $\kappa$ B mRNA 的表达变化 模型组结肠 NF- $\kappa$ B mRNA 表达明显高于空白组 ( $P<0.01$ )；健脾调肠方各治疗组结肠组织 NF- $\kappa$ B mRNA 表达较模型组明显降低 ( $P<0.05$ )，健脾调肠方各治疗组之间有显著差异，剂量越高，NF- $\kappa$ B mRNA 表达越低，表明健脾调肠方的用药剂量与治疗效果有一定关系，剂量越高治疗效果越好。

具有健脾、清热、补血功效的健脾调肠方煎剂对大鼠溃疡性结肠炎的治疗作用，研究结果提示 NF- $\kappa$ B 信号通路可能参与溃疡性结肠炎的发生发展过程，中药健脾调肠方可通过抑制 NF- $\kappa$ B 表达对 UC 发挥预防和治疗作用，且治疗效果存在剂量依赖性。

#### 4. 健脾调肠方的研究取得系列研究成果，具有明确而显著的临床应用价值。

本研究在国内学术期刊发表相关论文 20 余篇，核心期刊 20 篇，CSCD 1 篇。20 篇主要论文共被他引 179 次，研究工作得到了国内同行的认可，在国内具有较高显示度。在此研究成果的基础上承担了 2015 年陕西省 10 个重大疾病创新项目—溃疡性结肠炎，进行了成果推广，以及规范化研究。中标 2019 年陕西省科技厅项目和 2017 年陕西省中医药管理局课题各 1 项。已培养硕士研究生 13 名。杜晓泉 2018 年获陕西省名中医称号，依托杜晓泉名中医工作室，培养中青年师承医生 3 人。健脾调肠方在临床使用近 18 年，应用于

溃疡性结肠炎轻中度型，能够改善症状，减少复发，提高机体免疫力，能够做到服中药时，减少甚至不用西药美沙拉嗪。这在提高患者生活质量及健康水平等方面发挥了积极的作用，在产生较好的经济效益的同时带来了明显社会效益。

## 七、应用情况：

健脾调肠方是基于中医经典名方，结合中医对溃疡性结肠炎中医病机认识，创新研究的中药汤剂，用于溃疡性结肠炎的治疗，是陕西中医药大学附属医院消化科治疗溃疡性结肠炎的协定方，方子起到以下方面作用：①缓解病情，促进粘膜愈合，提高粘膜愈合质量。②有效预防病情复发，提高患者生存质量。③改善激素依赖、免疫抑制药物抵抗患者病情。④在中西医治疗中，减轻西药的毒副作用。以健脾调肠方为主方辨证施治于轻、中度溃疡性结肠炎，不用西药，甚至对于长期服用美沙拉嗪患者，在服用健脾调肠方后，可以减量直到停服美沙拉嗪。而中药不需长期服药。在重度溃疡性结肠炎患者，与西药结合，能够缩短住院日。在西安中医医院、宝鸡中医医院、安康中医医院、武功人民医院推广应用。

健脾调肠方一付价钱是 20.2 元，一周价钱是 约 142 元。治疗溃疡性结肠炎必用西药美沙拉嗪肠溶片 0.5，每盒 40 片，价钱 229 元-536 元。1 盒是 5 天治疗量。美沙拉嗪肛栓，每盒 30 粒，每天 1 次，1 个月量，每盒 586 元。在缓解期美沙拉嗪口服药 1 盒 10 天维持量。按一周算，西药费用 229 或 536 元，中药是 147 元。若在配合美沙拉嗪肛栓，1 周费用 136.7 元，1 月费用 687 元-1608 元。由于终生服药美沙拉嗪片，对于年轻患者，费用可高达上万。住院的溃疡性结肠炎患者，大多是重度溃疡性结肠炎，在中药参与下的中西医结合治疗，使得总住院费用下降 200 元左右，平均住院天数缩短 2.3 天，中药治疗溃疡性结肠炎提高了患者满意度，改善了患者生活质量，具有较好的社会效益。总费用的下降，住院天数的缩短，节约了卫生成本，从而创造了卫生经济效益。

## 八、主要知识产权和标准规范等目录（限 10 条）（科学技术进步奖、技术发明奖、创新驱动秦创原奖填写）

序号	知识产权类别	知识产权具体名称	国家(地区)	授权号	授权日期	证书编号	权利人	发明人
1	论文	健脾调肠方对溃疡性结肠炎大鼠NF- $\kappa$ B表达影响的实验研究	中国	DOI:CN KI:SUN: SCZY.0. 2017-04- 029.	2017-0 4-15	四川中医	陕西中医药大学附属医 院	杜晓泉, 张红, 刘力.
2	论文	杜晓泉运用健脾调肠汤治疗溃疡性结肠炎脾虚湿热证经验总结	中国	DOI:10. 3969/j.is sn.1000- 7369.20 20.12.03 2.	2020-1 2-05	陕西中医	陕西中医药大学	袁子云, 杜晓泉
3	论文	大鼠溃疡性结肠炎中医证候动物模型研究进展	中国	DOI:CN KI:SUN: AHZY.0. 2020-02- 025.	2020-0 4-01	安徽中医药大 学学报	陕西中医药大学	刘金响, 史英, 刘海 涛, 袁敏惠, 杜晓泉

4	论文	5%TNBS 与乙醇不同剂量配伍优化大鼠UC 模型的探索	中国	DOI: 10.3969/ j.issn.10 00-7369. 2016.07. 081.	2016-07- 05	陕西中医	陕西中医药大学	贾雪燕,李舒,张红,杜晓泉
5	论文	475 例溃疡性结肠炎患者临床特点与中医辨证及用药规律研究	中国	DOI:10. 19664/j. cnki.100 2-2392.1 90019.	2019-0 1-14	中医药学报	陕西中医药大学附属医 院	樊振, 李瑞, 杜晓泉, 袁敏慧.
6	论文	杜晓泉运用湿热伏邪理论辨治溃疡性结肠炎临床经验	中国	DOI: 10. 19844/j .cnki.1 672-397 X. 2020. 08. 009.	2020-0 8-05	江苏中医药	陕西中医药大学	郭星, 田云, 王延秋, 杜晓泉

7	论文	溃疡性结肠炎肠道微生物的研究进展	中国	DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2015.04.035	2015-02-15	中华临床医师杂志(电子版)	陕西中医药大学	李舒,刘文奇,傅鹂婕,许小凡,张红,杨晓航.
8	论文	从血瘀角度浅谈血竭治疗慢性非特异性溃疡性结肠炎经验	中国	DOI:10.3969/j.issn.1002-2619.2017.09.030.	2017-09-28	河北中医	陕西中医药大学	王芮,杜晓泉
9	论文	脾虚类溃疡性结肠炎动物模型研究进展	中国	DOI:10.3969/j.issn.1673-7202.2021.21.025.	2021-06-06	世界中医药	陕西中医药大学	呼菁玉,杜晓泉,刘金响,代蕊,刘力艳

10	论文	肠宁方并中药灌肠治疗慢性复发型轻中度溃疡性结肠炎临床研究	中国	DOI:10 . 13424 /j. cnki . jsctcm . 2018 . 06. 017	2018-1 1-20	陕西中医药大学学报	陕西中医药大学附属医院	樊振,李瑞,袁敏惠,杜晓泉.
----	----	------------------------------	----	--	----------------	-----------	-------------	----------------

### 九、主要完成人情况:

姓名	排名	行政职务	技术职称	工作单位	完成单位	对本项目（学术性/技术创造性）贡献
杜晓泉	第一	科主任	主任医师	陕西中医药大学附属医院消化二科	陕西中医药大学	设计了项目总体方案,承担方案的实施,总结结果,分析数据,发表论文,共同立项,申报成果。
张红	第二	主任	教授	陕西中医药大学医学科研中心	陕西中医药大学	研究方案的设计和监查,合著发表论文。
李舒	第三	无	临床医学检验技师	广州市妇幼医疗中心	陕西中医药大学	实验研究方案的实施,发表论文。
樊振	第四	无	主任医师	陕西中医药大学附属医院	陕西中医药大学	临床与实验研究方案的实施,发表论文。
王延秋	第五	无	住院医师	陕西中医药大学附	陕西中医药大学	临床与实验研究方案实施,。发表

				属医院		论文。
贾雪燕	第六	无	主治医师	陕西中医药大学附属医院	陕西中医药大学	临床与实验研究方案实施,发表论文。

完成人合作关系说明:

#### 十、主要完成单位(学术性/创新推广)贡献

排名	完成单位	单位性质	法定代表人	联系人/电话	通讯地址	邮政编码	对本项目主要贡献
1	陕西中医药大学	高等院校	孙振霖	王晶 029-38185000	陕西省咸阳市秦都区世纪大道陕西中医药大学	712000	在项目研究初期积极提供本课题申报、调研、成果发表费用，并为获资助课题提供配套经费。项目研究过程中，提供了充分的人力、财力、物力和研究场地等研究所需条件，协调，组织和管理研究工作实施过程中出现的问题，确保研究工作顺利进行。
2	陕西中医药大学附属医院	事业单位	李哲	周锋 029-33320868	陕西省咸阳市秦都区渭阳西路付2号 陕西中医药大学附属医院	712000	项目研究过程中，提供了充分的人力、财力、物力和研究场地等研究所需条件，协调，组织和管理研究工作实施过程中出现的问题，确保研究工作顺利进行。

## 十一、完成人合作关系说明

序号	合作方式	合作者/项目排名	合作起始和完成时间	合作成果
1	论文合著	张红/第二完成人	2013.06.01-2019.12.31	合著论文: ①健脾调肠方对溃疡性结肠炎大鼠 NF- $\kappa$ B 表达影响的实验研究④5%TNBS 与乙醇不同剂量配伍优化大鼠 UC 模型的探索
2	论文合著	李舒/第三完成人	2013.06.01-2019.12.31	发表论文: ⑦溃疡性结肠炎肠道微生物的研究进展 合作论文: ④5%TNBS 与乙醇不同剂量配伍优化大鼠 UC 模型的探索
3	论文合著	樊振/第四完成人	2013.06.01-2020.12.31	发表论文: ⑤475 例溃疡性结肠炎患者临床特点与中医辨证及用药规律研究 ⑩肠宁方并中药灌肠治疗慢性复发型轻中度溃疡性结肠炎临床研究
4	论文合著	王延秋/第五完成人	2019.01.01—2020.12.31	合作论文: ⑥杜晓泉运用湿热伏邪理论辨治溃疡性结肠炎临床经验
5	论文合著	贾雪燕/第六完成人	2014.01.01-2020.12.31	发表论文: ④5%TNBS 与乙醇不同剂量配伍优化大鼠 UC 模型的探索

