

芪倍合剂联合美沙拉嗪对活动期溃疡性结肠炎患者 Th17、Treg 细胞及其相关细胞因子水平的影响

杜学芳, 马尚超, 张彩凤*, 张超群, 李光艳, 张兰芳, 张利利, 郭晓鹤, 顾莉莉, 杨 妮, 司玉静
新乡医学院第一附属医院 消化内科, 河南 新乡 453000

摘要: **目的** 探讨芪倍合剂联合美沙拉嗪治疗活动期溃疡性结肠炎的临床疗效和其对 Th17、Treg 细胞及其相关细胞因子水平的影响。**方法** 选取 2019 年 1 月—2019 年 12 月于新乡医学院第一附属医院就诊的 142 例活动期溃疡性结肠炎患者作为研究对象, 将所有患者随机分为对照组和观察组, 每组各 71 例。对照组口服美沙拉嗪肠溶片, 1 g/次, 4 次/d; 观察组在对照组治疗的基础上口服芪倍合剂, 50 mL/次, 3 次/d。两组疗程均为 8 周。观察两组患者的临床疗效, 同时比较两组治疗前后的 Mayo 评分、Baron 评分、Th17 细胞、Treg 细胞、Th17/Treg 细胞比值、白细胞介素 (IL)-17、IL-23、转化生长因子 (TGF- β) 和 IL-10 水平。**结果** 治疗后, 对照组和观察组的总有效率分别为 81.69%、94.36%, 两组总有效率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 Mayo 评分和 Baron 评分均显著降低 ($P < 0.05$); 且观察组 Mayo 评分和 Baron 评分显著低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 Th17 细胞、Th17/Treg 细胞比值水平均显著下降, 而 Treg 细胞显著升高 ($P < 0.05$)。治疗后, 与对照组相比, 观察组 Th17 细胞和 Th17/Treg 细胞比值显著降低, 而 Treg 细胞显著升高 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清 IL-17 和 IL-23 水平显著降低, 而 TGF- β 和 IL-10 水平显著升高 ($P < 0.05$)。治疗后, 观察组血清 IL-17、IL-23 水平显著低于对照组, 而 TGF- β 和 IL-10 水平显著高于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 芪倍合剂联合美沙拉嗪对活动期溃疡性结肠炎临床疗效较好, 治疗安全性高, 能有效改善患者的临床症状, 可能机制与其能显著改善 Th17/Treg 细胞平衡有关。

关键词: 芪倍合剂; 美沙拉嗪; 溃疡性结肠炎; 临床疗效; Th17/Treg 细胞; 白细胞介素; 转化生长因子

中图分类号: R975 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2020) 11-2254-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.11.018

Effect of Qibei Mixture combined with mesalazine on Th17, Treg cells, and its related cytokines in patients with active ulcerative colitis

DU Xuefang, MA Shangchao, ZHANG Caifeng, ZHANG Chaoqun, LI Guangyan, ZHANG Lanfang, ZHANG Lili, GUO Xiaohe, GU Lili, YANG Ni, SI Yujing

Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang 453000, China

Abstract: **Objective** To explore the clinical efficacy and impact of Th17, Treg and its related cytokines levels after Qibei Mixture combined with mesalazine in treatment of active ulcerative colitis. **Methods** A total of 142 active ulcerative colitis patients admitted to the the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University from January 2019 to December 2019 were selected as the research objects, and all the patients were randomly divided into control group and observation group, with 71 patients in each group. Patients in the control group were *po* administered with Mesalazine Enteric-coated Tablets, 1 g/time, four times daily. Patients in the observation group were *po* administered with Qibei Mixture on the basis of control group, 50 mL/time, three times daily. The course of treatment in both groups was eight weeks. After treatment, the clinical efficacy in two groups were observed, the Mayo score, Baron score, Th17 cells, Treg cells, Th17/Treg cells, and the levels of IL-17, IL-23, TGF- β , IL-10 before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of the control group and the observation group was 81.69% and 94.36%, respectively, with statistically significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the Mayo and Baron scores in two groups were significantly reduced ($P < 0.05$). The Mayo and Baron scores in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, Th17 cells and Th17/Treg cell ratios in two groups were

收稿日期: 2020-09-10

基金项目: 河南省科技攻关项目 (192102310315)

第一作者: 杜学芳 (1985—), 女, 主治医师, 硕士研究生, 研究方向为炎症性肠病的免疫学发病机制研究及中西医结合治疗。

*通信作者: 张彩凤 E-mail: dr1452@163.com

significantly decreased, while Treg cells were significantly increased ($P < 0.05$). After treatment, the ratio of Th17 cells and Th17/Treg cells in the observation group were significantly lower than those in the control group, while Treg cells was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of IL-17 and IL-23 were significantly decreased, but TGF- β and IL-10 levels were significantly increased ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of IL-17 and IL-23 in the observation group were significantly lower than those in the control group, but the levels of TGF- β and IL-10 were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Qibei Mixture combined with mesalazine has good clinical efficacy and high safety in treatment of active ulcerative colitis, and can effectively improve the clinical symptoms of patients. The possible mechanism may be related to its ability to significantly improve Th17/Treg cell balance.

Key words: Qibei Mixture; mesalazine; ulcerative colitis; clinical efficacy; Th17/Treg cell; IL; TGF- β

溃疡性结肠炎是一种累及结直肠黏膜的慢性、复发性、炎症性肠道疾病,具体发病机制尚不清楚,然而近年来研究认为免疫介导的炎症反应在溃疡性结肠炎的发病机制中扮演了重要作用,T淋巴细胞,尤其是Th17/Treg失衡与溃疡性结肠炎的病情进展有关^[1-2]。美沙拉嗪属于治疗活动期溃疡性结肠炎的一线药物,可能机制与其能纠正Th17/Treg免疫失衡有关^[3]。芪倍合剂属于新乡医学院第一附属医院自制制剂,本课题组前期研究结果显示,芪倍合剂治疗活动期溃疡性结肠炎临床疗效显著,能快速缓解患者血便、腹泻等临床症状,且能有效抑制血清炎症因子白细胞介素(IL)-33蛋白的表达^[4]。本研究在前期研究的基础上,进一步探讨芪倍合剂联合美沙拉嗪治疗活动性溃疡性结肠炎的免疫学机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2019年1月—2019年12月于新乡医学院第一附属医院就诊的142例活动期溃疡性结肠炎患者作为研究对象,其中男68例,女74例;年龄32~47岁,平均年龄(40.25±5.63)岁;病程9个月~7年,平均病程(3.46±1.11)年;轻度76例,重度66例,累及直肠26例,左半结肠48例,全结肠68例。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:(1)溃疡性结肠炎诊断符合《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018年·北京)》中的诊断标准^[5],主要包括临床症状如腹痛、血便等,结肠镜显示肠道炎症状态及肠黏膜组织活检结果等三者联合综合诊断;(2)近3个月未经过系统药物正规治疗;(3)治疗前后临床资料完整;(4)所有患者对本研究均知情同意,且签订知情同意协议书。

排除标准:(1)合并急性感染性肠炎、阿米巴肠病、肠结核、克罗恩病等;(2)合并严重肝肾功能不全、恶性肿瘤及风湿性疾病等。

1.3 药物

芪倍合剂为新乡医学院第一附属医院院内制剂,豫药制字Z04070018,规格100 mL/瓶,产品批号20190106、20190412、20191015。美沙拉嗪肠溶片由黑龙江天宏药业有限公司生产,规格0.25 g/片,产品批号20180903、20190510。

1.4 分组与治疗方法

将所有患者随机分为对照组和观察组,每组各71例。对照组男35例,女36例;年龄32~47岁,平均年龄(41.33±4.15)岁;病程9个月~7年,平均病程(3.51±0.97)年;轻型40例,重型31例,累及直肠10例,左半结肠23例,全结肠38例。观察组男33例,女38例;年龄32~46岁,平均年龄(39.85±5.22)岁;病程9个月~7年,平均病程(3.39±1.04)年;轻型36例,重型35例,累及直肠16例,左半结肠25例,全结肠30例。两组患者基线资料相比较无显著差异,具有一定可比性。

对照组口服美沙拉嗪肠溶片,1 g/次,4次/d;观察组在对照组治疗的基础上口服芪倍合剂,50 mL/次,3次/d。两组疗程均为8周。

1.5 疗效评价标准^[5]

缓解:患者临床症状消失,结肠镜检查显示肠道黏膜炎症基本消失;有效:临床症状基本消失,但肠道黏膜存在轻度炎症;无效:临床症状及肠黏膜炎症状态改善不明显。

总有效率=(缓解+有效)/总例数

1.6 观察指标

1.6.1 Mayo评分和Baron评分 Mayo评分系统主要包括排便次数、便血、内镜发现和医师总体评价,每项得分分别为0~3分,分值越高,说明病情越严重,Mayo总分为0~12分^[6]。Baron评分能直接反映溃疡性结肠炎患者肠道黏膜恢复情况,肠道黏膜按照病情严重程度分为I~IV级,分别为黏膜充血、血管模糊,黏膜接触性出血,黏膜自发性出血和黏膜浅表溃疡,得分分别为1~4分^[7]。

1.6.2 Th17、Treg 细胞及 Th17/Treg 细胞比值 两组患者治疗前后均抽取外周静脉血 5 mL, 外周血中 Th17 细胞数值和 Treg 细胞数值采用流式细胞仪进行计数, 同时计算 Th17/Treg 细胞数值比值。

1.6.3 血清炎症因子 IL-17、IL-23、转化生长因子(TGF- β)和 IL-10 水平 于空腹抽取两组患者治疗前后外周静脉血 3 mL 于抗凝管中, 离心后将血清保存在 EP 管中, 置入 -80°C 冰箱中保存。血清中 IL-17、IL-23、TGF- β 和 IL-10 水平均采用 ELISA 检测试剂盒检测(美国, R&D 公司), 具体操作步骤根据试剂盒中说明书进行操作。

1.6.4 不良反应 观察治疗期间两组患者皮肤过敏症状, 消化道症状如恶心、呕吐及神经系统症状如头晕等不良反应发生情况。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 17.0 统计学软件进行数据处理, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 t 检验, 其中独立两组的指标比较采用独立样本 t 检验, 治疗前后采用配对 t 检验; 计数资料采用频数表示, 采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组治疗后临床疗效的比较

治疗后, 对照组和观察组总有效率分别为 81.69%、94.36%, 两组总有效率比较差异具有统计学意义($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组 Mayo 评分和 Baron 评分比较

治疗后, 两组 Mayo 评分和 Baron 评分均显著降低($P < 0.05$); 且观察组 Mayo 评分和 Baron 评分显著低于对照组($P < 0.05$), 见表 2。

表 3 两组 Th17 细胞、Treg 细胞和 Th17/Treg 细胞比值比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of the ratio of Th17 cells, Treg cells, and Th17/Treg cells between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	Th17 细胞/%		Treg 细胞/%		Th17/Treg 细胞	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	71	2.51 $\pm$ 0.14	1.67 $\pm$ 0.11 [*]	3.89 $\pm$ 0.21	5.63 $\pm$ 1.35 [*]	0.69 $\pm$ 0.16	0.31 $\pm$ 0.12 [*]
观察	71	2.49 $\pm$ 0.15	1.03 $\pm$ 0.09 ^{**}	3.94 $\pm$ 0.18	6.84 $\pm$ 1.23 ^{**}	0.64 $\pm$ 0.21	0.15 $\pm$ 0.07 ^{**}

与同组治疗前比较: $^*P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $^{\#}P < 0.05$

$^*P < 0.05$ vs same group before treatment; $^{\#}P < 0.05$ vs control group after treatment

表 4 两组 IL-17、IL-23、TGF- β 和 IL-10 水平比较($\bar{x} \pm s, n=71$)

Table 4 Comparison on the levels of IL-17, IL-23, TGF- β , and IL-10 between two groups ($\bar{x} \pm s, n=71$)

组别	IL-17/(pg·mL ⁻¹)		IL-23/(pg·mL ⁻¹)		TGF- β /(pg·mL ⁻¹)		IL-10/(pg·mL ⁻¹)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	284.65 $\pm$ 23.55	174.22 $\pm$ 14.49 [*]	99.46 $\pm$ 10.57	65.32 $\pm$ 9.69 [*]	142.55 $\pm$ 18.67	214.94 $\pm$ 26.39 [*]	145.23 $\pm$ 16.58	210.36 $\pm$ 20.34 [*]
观察	292.33 $\pm$ 26.03	98.55 $\pm$ 12.59 ^{**}	101.27 $\pm$ 12.31	34.14 $\pm$ 5.22 ^{**}	137.47 $\pm$ 16.55	332.18 $\pm$ 30.48 ^{**}	150.19 $\pm$ 17.62	287.92 $\pm$ 22.06 ^{**}

与同组治疗前比较: $^*P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $^{\#}P < 0.05$

$^*P < 0.05$ vs same group before treatment; $^{\#}P < 0.05$ vs control group after treatment

表 1 两组患者临床疗效比较

Table 1 Comparison of clinical effect between two groups

组别	n/例	缓解/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	71	37	21	13	81.69
观察	71	43	24	4	94.36 [*]

与对照组比较: $^*P < 0.05$

$^*P < 0.05$ vs control group

表 2 两组 Mayo 评分和 Baron 评分比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of Mayo score and Baron score between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	Mayo 评分		Baron 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	71	8.56 $\pm$ 1.45	4.22 $\pm$ 0.33 [*]	2.73 $\pm$ 0.15	1.47 $\pm$ 0.07 [*]
观察	71	9.02 $\pm$ 1.68	3.05 $\pm$ 0.24 ^{**}	2.69 $\pm$ 0.21	0.84 $\pm$ 0.08 ^{**}

与同组治疗前比较: $^*P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $^{\#}P < 0.05$

$^*P < 0.05$ vs same group before treatment; $^{\#}P < 0.05$ vs control group after treatment

2.3 两组 Th17、Treg 细胞和 Th17/Treg 细胞比较

治疗后, 两组 Th17 细胞、Th17/Treg 细胞比值水平均显著下降, 而 Treg 细胞显著升高($P < 0.05$)。治疗后, 观察组 Th17 细胞和 Th17/Treg 细胞比值显著降低, 而 Treg 细胞显著升高($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组 IL-17、IL-23、TGF- β 和 IL-10 水平比较

治疗后, 两组血清 IL-17 和 IL-23 水平显著降低, 而 TGF- β 和 IL-10 水平显著升高($P < 0.05$)。治疗后, 观察组血清 IL-17、IL-23 水平显著低于对照组, 而 TGF- β 和 IL-10 水平显著高于对照组($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组不良反应发生率比较

对照组和治疗组两组治疗期间不良反应发生率分别为7.04%和8.45%。不良反应发生率相比较差异无统计学意义,见表5。

表5 两组不良反应发生率比较

Table 5 Comparison of adverse reaction incidence between two groups

组别	n/例	消化道症状/例	皮肤过敏反应/例	头痛/例	发生率/%
对照	71	2	3	0	7.04
观察	71	1	4	1	8.45

3 讨论

溃疡性结肠炎临床症状主要以腹痛、腹泻、里急后重及血便等为主,严重影响患者的生活质量。溃疡性结肠炎从直肠开始,可逐渐累及到全结肠及回肠,肠道黏膜及黏膜下层的间断性或弥漫性慢性炎症状态是其病情迁延不愈的主要原因,肠道黏膜的病理学特征也以非特异性炎症为主^[5]。目前溃疡性结肠炎患病率在我国也呈现逐渐升高趋势,对溃疡性结肠炎的诊断、治疗及预防复发也是临床工作的重点和难点。

美沙拉嗪属于氨基水杨酸制剂,是指南推荐治疗活动期溃疡性结肠炎的一线药物之一^[5],美沙拉嗪能显著抑制溃疡性结肠炎患者的血清中炎症因子IL-6、IL-33、TNF- α 的表达^[3,4];另一方面,美沙拉嗪也能显著抑制溃疡性结肠炎患者外周血单核细胞中Th17细胞的表达水平,并上调Treg细胞表达水平^[3]。此外,祝斌等^[8]在溃疡性结肠炎模型小鼠中也发现类似结果。中药制剂联合美沙拉嗪治疗方案能显著提高治疗溃疡性结肠炎的临床疗效,且不增加不良反应的发生风险^[3]。芪倍合剂是新乡医学院第一附属医院根据大黄附子汤加味制成的复方中药制剂(豫药制字Z04070018),主要组分为黄芪300 g、附子60 g、大黄50 g、干姜30 g、五倍子50 g、赤石脂600 g、白及50 g等,本课题组前期研究发现,芪倍合剂联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎临床疗效显著,临床总有效率可达93.75%^[4],主要机制为芪倍合剂能显著抑制溃疡性结肠炎患者血清中炎症因子IL-33及其受体ST2蛋白表达水平有关,而IL-33在溃疡性结肠炎患者血清中高表达,且与病情的严重程度呈现显著正相关性^[9]。此外,本课题组前期研究也发现芪倍合剂治疗溃疡性结肠炎的机制与其能调节T淋巴细胞亚群及抑制Fas/FasL信号轴等有关^[10]。本研究发现,与对照组相比,观察组

治疗后临床有效率显著升高,提示芪倍合剂能提高美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎的临床疗效,具有一定的增效作用。

目前,溃疡性结肠炎的具体发病机制尚不清楚,但免疫因素在其发病中的作用成为近年来研究中的热点,Th17细胞和Treg细胞相对平衡在机体免疫功能的调节中扮演了重要作用。此外,大量研究认为Th17/Treg细胞失衡与溃疡性结肠炎的发病机制关系密切^[1-2]。Th17细胞主要分泌IL-17和IL-23细胞因子,IL-17和IL-23能破坏肠黏膜屏障并诱导肠黏膜大量炎性细胞的聚集,对肠道的慢性炎症状态作用显著^[11]。研究发现,相对于缓解期而言,溃疡性结肠炎患者活动期血清中IL-17和IL-23表达水平显著升高,且与病情严重程度有关^[12-13];田由京等^[3]也发现溃疡性结肠炎患者Th17细胞表达水平显著升高,经过治疗后Th17细胞表达水平显著下降。Treg细胞属于一种炎症抑制细胞,Treg细胞通过分泌TGF- β 来抑制肠道的炎症反应^[14]。多项研究证实,溃疡性结肠炎患者存在Th17/Treg细胞失衡现象,表现为Th17细胞表达上调而Treg细胞表达下调^[3,8]。何智超等^[12]也进一步证实Th17细胞、Th17/Treg细胞比值与疾病活动度均呈现显著正相关性,而Treg细胞与疾病活动度呈现显著负相关性。本研究结果发现,治疗后,与对照组相比,观察组Th17细胞和IL-17、IL-23表达水平显著降低,而Treg细胞和TGF- β 和IL-10表达水平显著升高,提示芪倍合剂治疗机制可能与其能显著调节Th17和Treg细胞的表达水平,抑制机体炎症反应等有关。Mayo评分是直接反映溃疡性结肠炎患者临床症状的评估指标,而Baron评分是反映溃疡性结肠炎患者肠道黏膜恢复状态的一种评估指标。本研究发现,观察组Mayo评分和Baron评分显著降低,说明芪倍合剂能有效改善溃疡性结肠炎患者的临床症状和肠道黏膜的充血、水肿,甚至溃疡等情况。

在用药安全性上,本研究中两组治疗期间的不良反应主要以消化道症状、皮肤过敏反应及个别患者出现的神经系统症状为主,但两组不良反应发生率相比较无显著差异,提示芪倍合剂安全性较高。

综上所述,芪倍合剂联合美沙拉嗪对活动期溃疡性结肠炎临床疗效较好,治疗安全性高,能有效改善患者的临床症状,可能机制与其能显著改善Th17/Treg细胞平衡有关。

参考文献

- [1] 杨旭, 沈洪, 陆玥琳. Th17/Treg及其相关细胞因子失衡与溃疡性结肠炎[J]. 辽宁中医药大学学报, 2014, 16(10): 93-95.
- [2] Li X H, Sun L J, Chen L, et al. Upregulation of microRNA-219-5p relieves ulcerative colitis through balancing the differentiation of Treg/Th17 cells [J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2020, 32(7): 813-820.
- [3] 田由京, 陈兴超, 张浩, 等. 参苓白术颗粒联合美沙拉嗪对溃疡性结肠炎患者Th17/Treg细胞平衡的影响以及疗效分析[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2019, 27(9): 703-706.
- [4] 张彩凤, 张超群, 杜学芳, 等. 芪倍合剂联合美沙拉嗪治疗活动期溃疡性结肠炎的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2020, 35(4): 673-677.
- [5] 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]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(9): 796-813.
- [6] D'Haens G, Sandborn W J, Feagan B G, et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis [J]. Gastroenterology, 2007, 132(2): 763-786.
- [7] 沈骏, 冉志华, 童锦禄, 等. 炎症性肠病内镜分级和评分标准的一致性研究[J]. 中华消化内镜杂志, 2008, 25(5): 239-244.
- [8] 祝斌, 张寒仙, 曾今诚, 等. 美沙拉嗪对DSS诱导小鼠溃疡性结肠炎模型Th1、Th17及Treg细胞亚群的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2014, 30(12): 2219-2225.
- [9] 叶石才, 孙碧兰, 冯晓, 等. 溃疡性结肠炎患者血清IL-33表达水平及其临床意义[J]. 慢性病学杂志, 2014, 15(6): 438-440.
- [10] 郭晓鹤, 张彩凤, 夏永华, 等. 双歧杆菌四联活菌片联合芪倍合剂对溃疡性结肠炎患者T细胞亚群及Fas/FasL系统表达的调节[J]. 重庆医学, 2014, 43(14): 1684-1686.
- [11] Eftychi C, Schwarzer R, Vlantis K, et al. Temporally distinct functions of the cytokines IL-12 and IL-23 drive chronic colon inflammation in response to intestinal barrier impairment [J]. Immunity, 2019, 51(2): 367-380.
- [12] 何智超, 林楠, 尹丕发. Th17/Treg细胞失衡与溃疡性结肠炎患者疾病活动度及炎症程度的关系[J]. 中国医药导报, 2019, 16(5): 130-133.
- [13] 常旭. 血清IL-23和IL-17水平变化在溃疡性结肠炎临床诊断中的应用价值[J]. 中国现代药物应用, 2017, 11(2): 68-69.
- [14] Del Zotto B, Mumolo G, Pronio A M, et al. TGF-beta1 production in inflammatory bowel disease: differing production patterns in Crohn's disease and ulcerative colitis [J]. Clin Exp Immunol, 2003, 134(1): 120-126.