

直肠给药抗溃疡性结肠炎的制剂创新与临床研究进展

雷晓萌^{1,2}, 许茹欣¹, 苏裕², 刘贞妍³, 潘萍¹, 张文毓^{1,2*}, 张国松^{1,2*}

1. 江西中医药大学药学院, 江西 南昌 330004

2. 江西中医药大学 中药固体制剂制造技术国家工程研究中心, 江西 南昌 330006

3. 江西中医药大学临床医学院, 江西 南昌 330004

摘要: 溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 是累及结肠黏膜的慢性复发性炎症性疾病, 临床以腹痛、腹泻、黏液脓血便为主要表现。直肠给药凭借直达病所、局部浓度高、规避首过效应等优势, 成为 UC 治疗的重要途径。近年来, 中药、化学药及多种直肠制剂不断发展, 使其在滞留性和控释性等方面取得重要进展。通过系统综述直肠给药的国内外发展历程、生物学基础及 UC 发病机制, 并重点分析了近 5 年制剂创新与临床研究在直肠给药抗 UC 中的进展, 为 UC 个体化治疗策略提供参考。

关键词: 直肠给药; 溃疡性结肠炎; 单一疗法; 联合疗法; 制剂创新; 临床研究

中图分类号: R283 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2026)19-7861-16

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.19.029

Research progress on formulation innovation and clinical research of rectal drug delivery for treatment of ulcerative colitis

LEI Xiaomeng^{1,2}, XU Ruxin¹, SU Yu², LIU Zhenyan³, PAN Ping¹, ZHANG Wenliu^{1,2}, ZHANG Guosong^{1,2}

1. School of Pharmacy, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330006, China

2. National Engineering Research Center of Chinese Medicine Solid Preparation Manufacturing Technology, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330006, China

3. School of Clinical Medicine, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China

Abstract: Ulcerative colitis (UC) is a chronic relapsing inflammatory disease involving the colonic mucosa, clinically characterized by abdominal pain, diarrhea, and mucopurulent bloody stools. Rectal drug delivery has emerged as an important approach for UC treatment due to its advantages such as direct access to the lesion site, high local drug concentration, and avoidance of the first-pass effect. In recent years, the continuous development of traditional Chinese medicines, chemical drugs, and various rectal formulations have significantly improved the retention and controlled-release performance of rectal drug delivery systems. This review systematically summarizes the domestic and international development history, biological basis of rectal drug delivery, and the pathogenesis of UC, with a focus on analyzing the progress of formulation innovations and clinical studies in rectal drug delivery for UC treatment over the past five years, aiming to provide a reference for the individualized treatment strategies of UC.

Key words: rectal administration; ulcerative colitis; monotherapy; combination therapy; formulation innovation; clinical research

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 是一种发生在结肠的慢性、复发性炎症性疾病^[1], 临床表现以腹痛、腹泻、黏液脓血便等为主, 被列为结直肠癌高危疾病, 其迁延难愈特性及癌变风险使其成为消化系统重大临床挑战。常用药物有氨基水杨酸 (5-aminosalicylic acid, 5-ASA)、糖皮质激素、免疫抑制

剂和生物制剂等, 在一定程度上可控制炎症、诱导并维持临床缓解, 但长期使用易引发免疫抑制、代谢紊乱等全身不良反应。直肠给药能提高病变部位药物浓度、减少全身不良反应, 同时为肠道吸收障碍的患者提供有效途径^[2]。本文综述了近年来直肠给药抗 UC 的制剂及临床研究, 为 UC 治疗提供理论依据。

收稿日期: 2026-03-30

基金项目: 国家重点实验室自主部署重点研发计划项目 (20243BCC31008)

作者简介: 雷晓萌, 博士研究生, 研究方向为中药新剂型与新技术。E-mail: 577649625@qq.com

*通信作者: 张文毓, 副教授, 硕士生导师, 从事中药新型给药系统的研究。E-mail: 20020681@jxutcm.edu.cn

张国松, 教授, 博士生导师, 从事药物新剂型与新技术研究。E-mail: 22491486@qq.com

1 直肠给药概述

1.1 直肠给药发展历程

我国直肠给药应用历史悠久，东汉张仲景在《伤寒论》中首创灌肠疗法，标志直肠给药正式确立；晋唐葛洪、孙思邈等医家沿用灌肠术用于润肠通便，拓宽治疗范畴；金元李东垣提出肠腑通利则脾胃升降正常理论；明清吴鞠通创制增液灌肠方，成为补虚与祛邪结合重要手段；1940 年用于肠道寄生虫病、溃疡病及肛门局部病证的治疗，并延伸至内、外、妇、儿等多个科，成为中医急救外治重要手段；2017 年被纳入国家“十三五”重大新药创制科技重大专项，同时传统简易器械被专业医用装置

替代，大幅提升了治疗的便捷性与药物有效性^[3-4]。在国际上，公元前 1500 年古埃及人首次利用空心芦苇管、动物膀胱等简易灌肠装置治疗肠道疾病开启了直肠给药先河；1945 年后生物药剂学的兴起证实栓剂可产生全身效应，打破了直肠给药局部作用的局限，并拓宽至解热镇痛、抗癫痫等领域；1970 年后步入鼎盛期，在儿童麻醉前镇静、儿科退热等场景中广泛应用；随着纳米载体、智能黏膜黏附水凝胶等新型递药系统不断涌现，进一步拓展了直肠给药潜力^[5]。国内外直肠给药发展历程源远流长，从初步探索、局限发展，到近现代的快速突破与广泛应用，历经千年逐步完善（图 1）。

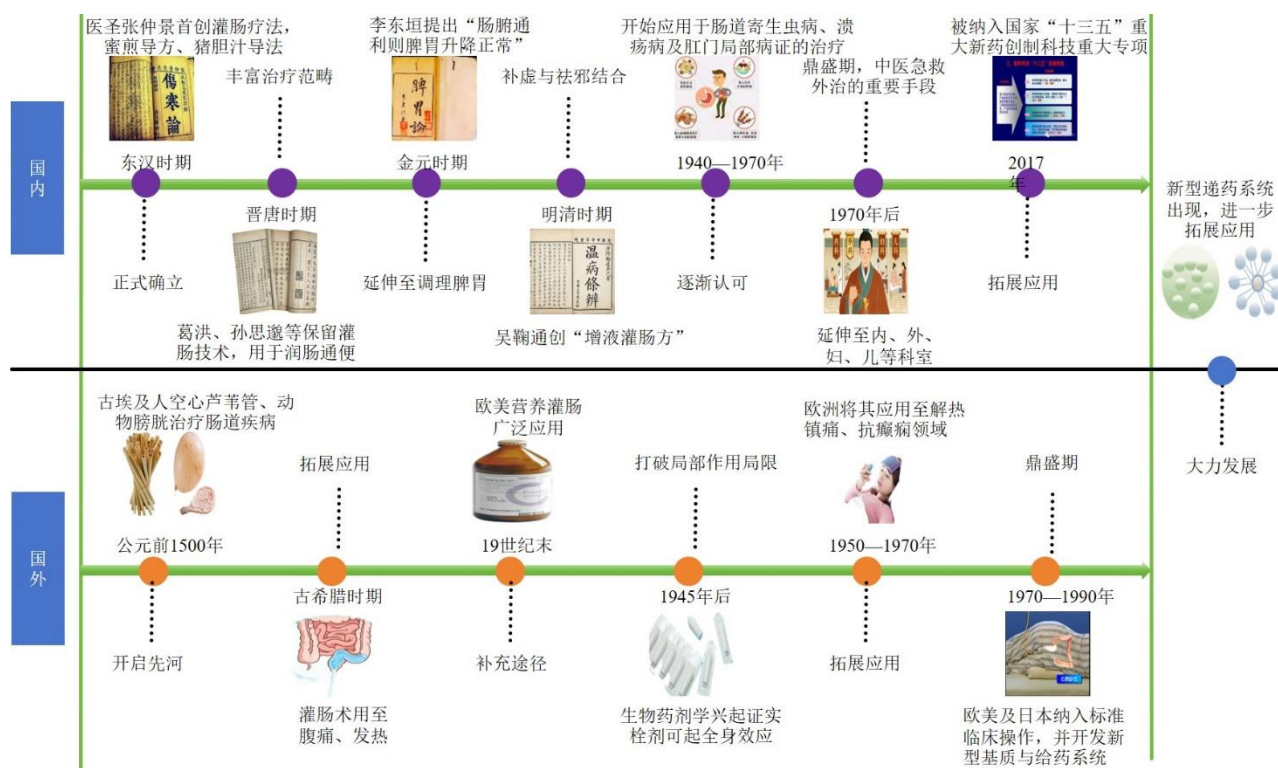


图 1 直肠给药国内外发展历程

Fig. 1 Development of rectal administration at home and abroad

1.2 直肠给药的现代生物学基础

直肠给药是指药物通过肛门送入直肠或结肠内，通过黏膜吸收进入局部或全身循环发挥治疗作用。直肠是大肠末端的 15~19 cm，无绒毛，皱褶少，表面积小；pH 7.2~7.4 呈近中性，缓冲能力低，利于 pKa 值接近或高于生理范围的药物吸收；且平均温度为 36.9℃ 左右，酶活性低，药物降解率低于上消化道。直肠黏膜富含血管与淋巴细胞，与直肠上、中、下静脉相连，药物主要通过 3 条途径吸收

发挥局部与全身作用：一是经直肠下静脉、中静脉进入髂内静脉，绕过肝脏，直接进入体循环，无首过代谢，生物利用度高，适合首过效应显著的药物；二是经直肠上静脉进入门静脉，再经肝脏代谢后入血，存在部分首过效应，适合前体药物，可在肝脏转化为活性代谢物；三是经直肠淋巴系统吸收，吸收量较少，但对大分子药物和脂溶性药物可避免首过效应。这 3 条途径构成“双通道吸收”及“淋巴吸收”，均不经过胃和小肠，避免了酸、碱和消化酶

对药物的影响,减轻药物对胃肠道的刺激^[6]。与口服或注射给药相比,直肠给药优势显著:生物利用度高,超过半数药物可直接吸收入血,绕过肝脏首过效应;操作简便,可自行使用,无感染风险;吸收速率较快,直肠给药的抗炎效果与静脉给药相当,且给药过程无痛,尤其适用于儿童、老年人、吞咽困难或恐针人群^[7-8]。

2 UC 的中西医发病机制

UC 的发病机制中西医阐释迥异却各成体系:中医基于整体观与脏腑辨证理论,将 UC 归属于“痢疾”“肠癖”“久痢”等范畴,病位在大肠且与脾、胃、肝、肾等密切相关,病机核心是本虚标实、虚实夹杂,可分为 3 个阶段:急性期以标实为主,外感湿热或饮食不节,湿热蕴结大肠,灼伤脉络,表现为黏膜充血、糜烂、便血;活动期虚实夹杂,湿热久蕴,耗伤气血,致脾胃虚弱加重;气机阻滞则血行不畅,形成“气滞血瘀”;热毒内蕴进一步加重黏膜损伤;缓解期以本虚为主,病程迁延,久病入络、久泻必瘀,气血大伤,由脾胃虚弱进展为脾肾阳虚,肠道失于温煦,黏膜修复障碍,形成反复发作、缠绵难愈的病理状态。直肠给药的优势在于初期可直达病所、清热利湿以治标;中后期可通过黏膜吸收调节全身气血,兼顾健脾固肾以治本,体现了急则治标、缓则治本的治疗原则^[9]。

现代医学认为,UC 的发病机制涉及肠道屏障功能障碍、免疫调节失衡、肠道菌群紊乱及环境因素等多方面相互作用。肠道黏膜屏障破坏表现为黏液层变薄、杯状细胞减少及肠上皮细胞间紧密连接蛋白表达下调,使肠腔内病原体及其代谢产物穿透肠上皮屏障进入固有层;病原相关分子模式被固有层中的模式识别受体[如 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4)]识别后,经髓样分化因子 88 (molecule myeloid differentiation factor 88, MyD88) 依赖途径激活核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 及丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPK) 等信号通路,诱导巨噬细胞释放大量促炎因子;同时, NOD 样受体热蛋白结构域 3 (NOD like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3) 炎症小体活化,产生白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 及 IL-18,进一步放大炎症反应;辅助性 T 细胞 17 (T helper 17 cells, Th17) / 调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Treg) 失衡导致 IL-17A、IL-23 过量分泌,中性粒细胞浸润并形成隐

窝脓肿,加剧局部组织损伤;此外,上述炎症介质可激活肠黏膜血管内皮细胞,上调黏附分子表达,招募更多循环白细胞跨血管迁移至肠壁,部分炎症因子进入体循环引发全身性炎症反应。上述各环节相互促进、互为因果,导致 UC 迁延难愈^[10-11] (图 2)。

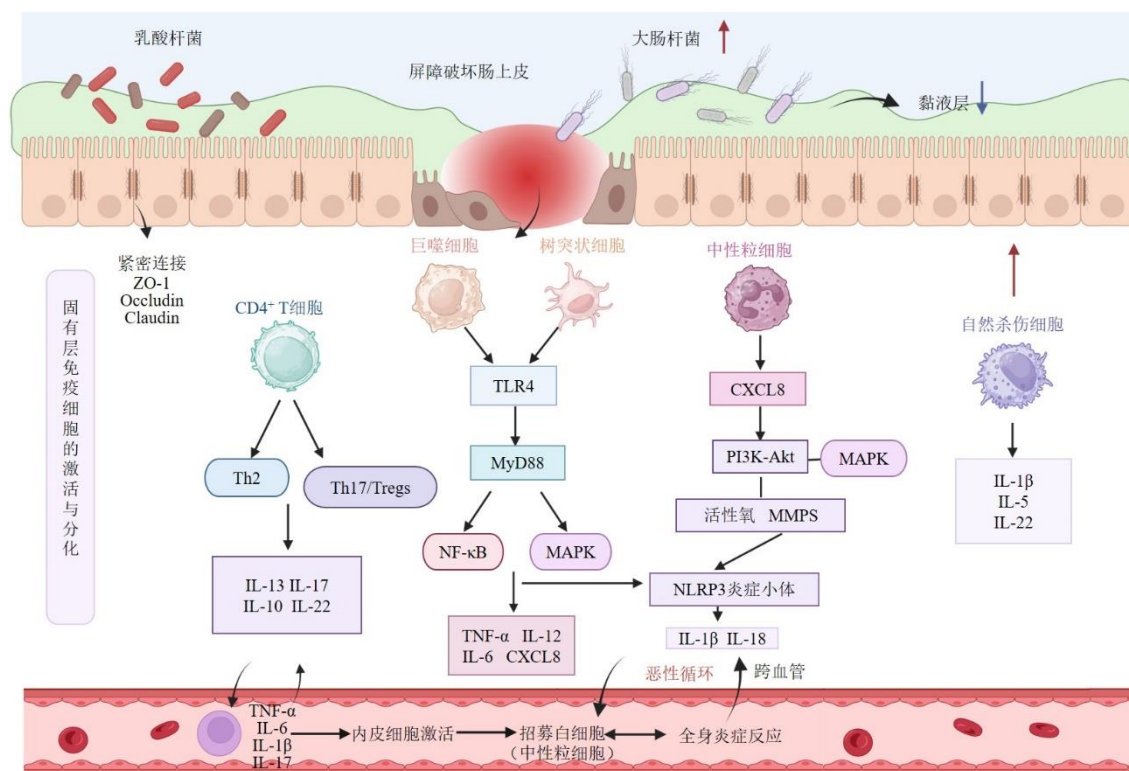
3 直肠给药与 UC 治疗的关联性

直肠给药与 UC 治疗的关联性是基于 UC 病理分布、发病机制、临床需求与制剂技术的多层次结合,形成局部和全身调节双重作用,可从以下 4 方面阐释。(1) 病理分布:UC 病变多在直肠及乙状结肠,累及近端结肠,且炎症损伤以黏膜及黏膜下层为主,直肠给药既能直达远端病变部位,避免口服给药因肠道蠕动、消化道降解导致远端结肠药物浓度不足,又能经直肠黏膜吸收入血发挥全身作用,实现局部与全身协同作用。(2) 发病机制:中医认为直肠给药可直达病所,在局部治疗的同时吸收入血适合脾胃虚弱患者;现代医学则认为直肠给药既通过局部修复肠黏膜及免疫微环境,又通过入血调节全身免疫,实现局部与全身双重调控。(3) 临床需求:直肠给药可满足 UC 不同阶段临床需求,活动期通过局部药物浓度高快速抗炎并修复溃疡,同时全身作用可抑制全身炎症反应,提升疗效;维持期因全身暴露低,适于长期用药;此外,其操作简便、依从性高,对儿童、老人及肝肾功能不全者尤为安全。(4) 制剂技术:通过缓控释制剂、生物黏附制剂等延长药物滞留时间、精准释药等,推动直肠给药从单纯局部治疗升级为精准化、长效化的递送,全面覆盖 UC 各阶段治疗需求。这种多维度关联使直肠给药不仅成为 UC 治疗的重要手段,更有望成为中西医结合治疗的依据,为个体化治疗提供实践支撑。

4 直肠给药抗 UC 制剂研究

4.1 灌肠剂

4.1.1 传统灌肠剂 作为 UC 治疗的重要剂型,灌肠剂使药物直达病所,发挥抗炎、肠黏膜保护等优势。在化学药方面,氯硝柳胺灌肠剂全身暴露量低,具有良好的抗炎潜力^[12];聚乙烯醇水溶液灌肠可显著降低急性 UC 小鼠疾病活动指数,改善结肠黏膜上皮损伤,减少炎性细胞浸润,并促进小鼠结肠类器官扩增^[13];在中药方面,黄葵敛肠汤灌肠可显著降低 UC 小鼠疾病活动指数 (differential scanning calorimetry, DAI) 评分、减轻结肠病理损伤,通过抑制 NF- κ B 信号通路、阻断 IL-6/STAT3 通路及 IL-23/IL-17 炎



CXCL8-CXC 趋化因子配体 8; MAPK-丝裂原活化蛋白激酶; MMPs-基质金属蛋白酶; NF-κB-核因子-κB; PI3K-磷脂酰肌醇 3-激酶; Akt-蛋白激酶 B; TNF-α-肿瘤坏死因子-α; ZO-1-闭锁小带蛋白-1.

CXCL8-CXC chemokine ligand 8; MAPK-mitogen-activated protein kinase; MMPs-matrix metalloproteinases; NF-κB-nuclear factor-κB; PI3K-phosphatidylinositol 3-kinase; Akt-protein kinase B; TNF-α-tumor necrosis factor-α; ZO-1-zonula occludens-1.

图 2 UC 的西医发病机制

Fig. 2 Pathogenesis of UC from perspectives of Western medicine

性轴,降低促炎因子水平^[14];马勃灌肠液可通过抑制炎症介质的释放改善 UC 症状^[15]。上述研究表明,无论是化学药还是中药,均在 UC 治疗中疗效确切,但多数仍处于临床前或早期临床阶段。

4.1.2 纳米灌肠剂 针对传统灌肠剂易受直肠环境影响、病灶药物浓度不足等局限,纳米制剂通过改善药物溶解度及增强黏膜黏附等提升局部递送效率与治疗效果。Nasr 等^[16]借助壳聚糖与透明质酸构建了卡格列净微球,通过调控腺苷酸活化蛋白激酶/NF-κB/NLRP3 信号通路,抑制炎症小体活化,减少促炎因子释放,促进肠黏膜修复。Chen 等^[17]设计了一种基于多酚辅助、胆红素-透明质酸修饰的鞣花酸超分子纳米复合物,可实现主动靶向与炎症微环境响应释药,在急性与慢性 UC 中可减轻结肠纤维化,黏液层恢复及肠道菌群改善。Wang 等^[18]利用天然花粉独特的棘状结构制备了 γ-谷氨酰半胱氨酸微粒,可增强结肠黏膜黏附与病灶停留时间,显著降低 UC 小鼠 DAI 和组织学评分,靶向抑制巨噬细胞铁死亡,并改善肠道菌群多样性。Mishra 等^[19]制

备了可的松纳米结构脂质载体,通过脂质核-液态油相混合提升包封率与缓释性能,显著改善 UC 症状。Kanika 等^[20]制备的没食子酸脂质体,可上调紧密连接蛋白表达、减少中性粒细胞浸润。上述研究表明,纳米制剂通过靶向递送、控释及多机制协同作用,显著提升了直肠给药抗 UC 疗效。

4.1.3 直肠滴注灌肠剂 直肠滴注是由传统灌肠发展而来,通过精准控制药液滴速,以缓慢、匀速的方式注入直肠,减轻药液对肠壁的压力,不仅延长滞留时间,还提高依从性。如加减芍药汤合云南红药直肠滴入通过芍药、黄连等调节炎症因子,五倍子、地榆抑制肠道致病菌,三七、重楼止血镇痛,实现了多靶点协同治疗,且未发生明显不良反应^[21]。复方香芪灌肠液直肠滴注缩短腹痛、腹泻、黏液脓血便消失时间,降低疾病活动指数^[22]。

灌肠剂是最基础的直肠给药剂型,从传统中药煎煮灌肠,到化学药溶液灌肠,再到纳米制剂,最后是滴注给药,核心是解决药物在结肠黏膜滞留时间短、病灶浓度低的问题。传统灌肠剂使用简便但

递药效率低; 纳米制剂灌肠在靶向性、滞留性与控释性上均得到改善; 直肠滴注通过控速控温在依从性与舒适性上更具优势。在临床可根据病变范围、患者耐受度与治疗阶段灵活选用。

4.2 栓剂

4.2.1 传统栓剂 药物与适宜基质制成的具有一定形状供直肠给药的固体制剂。在常温下为固体, 给药后, 在体温下迅速软化、熔融或溶解于直肠分泌液中, 逐渐释放药物, 发挥作用。张健美等^[23]制备了马勃栓通过抑制 NF- κ B 信号通路、调节炎症因子发挥抗 UC 作用; 在此基础上, 郭子霞等^[24]制备了马勃大黄栓, 进一步发挥了马勃收敛止血、抗炎修复与大黄逐瘀通腑、清热抗炎的配伍协同效应, 为中药栓剂临床应用提供理论支持。

4.2.2 3D 打印栓剂 栓剂虽应用广泛, 但依赖模具成型, 且药物在熔融-凝固过程中因沉降可导致含量不均。3D 打印技术通过计算机建模与精准调控打印参数, 制备具有复杂几何结构、精确药物含量及可控释放行为的栓剂, 既保留栓剂优势, 又实现药物精准化升级, 更适合个体化治疗^[25]。Seoane-Viaño 等^[26]首次制备了他克莫司 3D 打印栓剂, 无需模具即可实现精准载药与结构稳定, 可显著改善 UC 大鼠症状, 且全身暴露低。Awad 等^[27]进一步将 3D 打印技术延伸至生物大分子递送领域, 制备英夫利昔单抗 3D 打印栓剂, 通过低温挤出与油-水协同稳定策略, 使单抗结合活性保留率达 85%。在此基础上, 还构建了布地奈德联合枸橼酸托法替布 3D 打印双药栓剂, 将糖皮质激素与 Janus 激酶抑制剂精准共载于同一制剂, 实现不同通路协同抗炎, 为难治性急性重症 UC 提供了新的策略^[28]。Wei 等^[29]设计了 3D 打印的美沙拉嗪中空栓剂, 通过中空结构优化释药动力学, 显著延长直肠滞留时间, 提升病灶部位药物分布均匀性与局部浓度, 进一步验证了 3D 打印的独特价值。综上, 3D 打印栓剂通过精确控制几何结构、药物剂量及释放行为, 推动了直肠给药向个性化、多功能化方向发展。

4.2.3 纳米载体复合栓剂 通过将药物负载于纳米载体后与栓剂基质结合, 既保留了栓剂优势, 又借助纳米载体理化性质, 实现药物在炎症部位的精准递送与缓慢释放, 有效解决栓剂释放不均的问题。Wu 等^[30]制备了介孔二氧化硅双响应缓释纳米栓, 通过将纳米载体的 pH/氧化还原双响应释放特性与栓剂的直肠给药优势相结合, 显著提升了用药

便利性与依从性, 为 UC 长期维持治疗提供了新的策略。

栓剂是应用最广泛的剂型, 依从性好但药物分布不均、个体化差; 3D 打印栓剂无需模具、剂量精准、结构可控, 可满足个体化治疗需求; 纳米载体-栓剂在长效缓释、降低给药频次上最具价值, 三者构成由便捷化向精准化、智能化升级的体系。

4.3 泡沫剂

4.3.1 非复合型泡沫剂 泡沫剂是近年来的新剂型, 质地轻盈, 易扩散, 能均匀覆盖直肠及乙状结肠病变部位, 依从性优于灌肠剂但疗效相当。Zhang 等^[31]通过碳酸氢钾和柠檬酸开发了一种原位黏附性泡沫, 无需外部抛射装置, 可显著延长滞留时间, 并通过 CO₂ 气体诱导紧密连接可逆开放, 提高大分子跨膜转运效率, 且无刺激性。

4.3.2 纳米载体复合泡沫剂 纳米载体复合泡沫剂是将药物负载于纳米载体后与泡沫剂融合的新型递药系统, 既保留了泡沫剂弥散性强、黏膜覆盖均匀的优势, 又借助纳米载体的靶向修饰与控释特性, 实现药物在炎症部位的持续释放。王成等^[32]开发了靛蓝-靛玉红纳米泡沫气雾剂, 可显著提升黏膜透过率, 在 UC 大鼠模型中有效改善腹泻便血、降低 DAI 与病理评分、修复肠黏膜损伤, 为难溶性中药成分提供了新策略。

泡沫剂在舒适度、覆盖均匀性、依从性上介于栓剂与灌肠剂之间, 依从性更高、起效更快, 可满足临床快速需求; 纳米载体-泡沫剂则通过纳米化提高难溶性成分的黏膜透过率、局部浓度, 是直肠给药重要新兴方向。

4.4 凝胶剂

凝胶剂是指药物与能形成凝胶的辅料制成的液体或半固体制剂, 可分为原位凝胶与水凝胶 2 大类。

4.4.1 原位凝胶

(1) 非复合型原位凝胶: 原位凝胶形成取决于高分子基质对外界环境的响应, 利用聚合物在生理条件下发生分散或聚合的可逆变化, 完成溶液-凝胶转变过程, 从而延长药物滞留时间。Lei 等^[33]采用 P407、P188 并配伍吸收促进剂制备白头翁皂苷 B4 原位凝胶, 可显著提升其生物利用度及疗效。Wu 等^[34]采用 P407 与羧甲基壳聚糖-硫酸软骨素交联制备美洲大蠊提取物原位凝胶, 可有效改善 UC 小鼠病理症状。此外, 没食子酸 pH/温度双响应原位凝胶可在炎症酸性环境与体温下快速成胶, 实现长效

缓释与持久抗炎^[35]；生长因子温敏原位凝胶可仿生肠道黏液结构，定向修复上皮屏障、上调紧密连接蛋白表达，加速溃疡愈合^[36]。

(2) 纳米载体复合原位凝胶：通过将纳米载体分散于凝胶基质中，构建凝胶与纳米粒双重递药系统，既利用凝胶黏附性延长滞留时间，又通过纳米载体调控药物释放速率，改善传统灌肠剂释药过快、滞留不足、靶向性弱的缺陷。王春汝^[37]制备了丝胶原/花青素复合纳米粒-原位凝胶，滞留时间延长，可显著改善 UC 小鼠症状。唐杰^[38]制备了盐酸小檗碱-海藻酸钙微球原位凝胶，在改善症状、控制炎症与修复黏膜方面均展现显著优势。Chen 等^[39]制备了 5-ASA 与姜黄素-原位凝胶，借助静电作用靶向炎症部位，可同步调控抗炎与抗氧化通路。Xiao 等^[40]制备了环孢素 A 胶束-原位凝胶，将疏水药物高效包载于胶束以提升溶解度，再分散于温敏凝胶实现长效黏附递送，使安全性与疗效提高。周辉^[41]制备了 Ca^{2+} 响应型甘草酸-姜黄素纳米胶束-原位凝胶，在高钙环境下发生溶胶-凝胶转变，实现病灶部位靶向成胶、精准释药。Kuo 等^[42]通过透明质酸的羧基与美沙拉嗪的氨基经酰胺化反应合成了透明质酸-美沙拉嗪共价复合物后与甲基纤维素共混，制备了原位凝胶，可持续释放 12 h。

(3) 脂质体复合原位凝胶：脂质体由磷脂和胆固醇组成双分子层结构，类似于生物膜，存在流动性强的问题。将脂质体混合在凝胶中可解决该问题，赵宇郁等^[43]制备了布地奈德脂质体-原位凝胶，可明显减轻 UC 小鼠黏膜充血糜烂、隐窝破坏与炎症浸润，实现高效抗炎与黏膜修复。而醇质体是在脂质体中引入高浓度醇，是脂质体的一种高度优化和特化形式。冯顺丽等^[44]制备托法替尼醇质体-原位凝胶，以醇质体提升难溶性托法替尼的载药效率与结肠渗透能力，实现长效缓释与黏膜黏附。

(4) 包合物复合原位凝胶：包合物可通过分子空隙包裹难溶性药物，显著提升药物的溶解度、化学稳定性与黏膜渗透性，再结合原位凝胶的温敏相变、生物黏附与长效缓释特性，大幅提升 UC 治疗效果。叶刚等^[45]制备了美沙拉嗪羟丙基- β -环糊精包合物-原位凝胶，可修复结肠黏膜损伤、减轻黏膜充血糜烂与溃疡形成，并有效降低血清促炎因子水平。

普通原位凝胶可增加滞留时间实现长效；纳米载体、脂质体、包合物复合原位凝胶既改善药物溶解与靶向问题，又解决滞留与缓释问题。

4.4.2 水凝胶

(1) 非复合型水凝胶：水凝胶以水为分散介质，具有较强的溶胀性和持水性，可用于局部递送药物。Kumar 等^[46]采用热-冷法构建酶响应型布地奈德水凝胶，带负电荷可静电黏附于带正电的炎症结肠黏膜，并在酯酶作用下释放药物，且疗效优于灌肠剂。Sun 等^[47]和 Zhao 等^[48]制备了三肽赖氨酸-脯氨酸-缬氨酸 (lysine-proline-valine, KPV) 水凝胶，可提高 KPV 的热稳定性，有效降低 UC 小鼠 DAI 评分、结肠髓过氧化物酶活性，修复隐窝和杯状细胞，上调紧密连接蛋白表达。Xiao 等^[49]以氧化岩藻聚糖和羧甲基壳聚糖通过席夫碱反应制备了美沙拉嗪海洋多糖水凝胶，具有可注射性和黏附性，显著缓解 UC 小鼠症状。Li 等^[50]通过巯基化硫酸软骨素与聚多巴胺交联制备阿魏酸钠水凝胶，在结肠内延长滞留时间，且未引起肝肾毒性。

(2) 纳米载体复合水凝胶：纳米载体复合水凝胶兼具纳米载体的靶向控释优势与水凝胶的黏膜黏附、长效滞留特性，可显著提升 UC 疗效。栗俏俏^[51]制备了葛根素刺激响应性纳米水凝胶，可精准控释药物，能显著缓解结肠缩短、脾脏肿大及组织损伤，抗炎与黏膜修复效果突出。张永博^[52]制备的淫羊藿苷纳米复合水凝胶，借助壳聚糖与硫酸软骨素自交联实现高黏附与缓释，改善 UC 症状。Zhang 等^[53]制备了含 Mn_3O_4 纳米酶锚定埃洛石纳米管水凝胶，通过酶样作用清除活性氧，促进肠黏膜连接蛋白的表达，有效改变局部炎症微环境，恢复肠道屏障功能。Sun 等^[54]构建的多糖基微球水凝胶，生物黏附性强、释药平稳，改善 UC 整体症状。

水凝胶以水为分散介质，依赖聚合物交联形成三维网络，主要通过材料黏附性、酶响应性及抗氧化性发挥治疗作用，但对难溶性药物负载能力弱，缺乏主动靶向。纳米载体-水凝胶是将纳米载体嵌入水凝胶网络后，既保留了水凝胶的长效滞留与黏膜黏附，又具有靶向递送、响应释药及酶样清除等多重功能。

4.5 其他

除上述制剂外，新型直肠给药制剂还包括纳米马达、仿生微机器人及微海绵等，为 UC 治疗提供新的方向。Dong 等^[55]制备了海藻酸钠-聚乙烯亚胺-地塞米松衍生物纳米粒，利用表面负电荷与炎症结肠黏膜正电荷蛋白的静电吸附实现特异性黏附，显著延长药物滞留时间，为 UC 局部治疗提供了新策略。

Liang 等^[56]开发了一种自驱动仿生微机器人,通过镁与水反应生成氢气实现自驱动,显著减轻了与 UC 相关的症状,且生物相容性良好。Özdemir 等^[57]以甲基纤维素、聚乙烯醇为骨架材料制备地塞米松载药微海绵,呈规整球形,具有典型多孔网状结构,可降低结肠黏膜损伤评分,肠上皮结构完整、炎症浸润与隐窝破坏显著减轻,组织学恢复接近正常。Ali 等^[58]制备了布地奈德固体自微乳化给药系统,可降低 UC 大鼠 DAI 评分、减轻结肠缩短与组织纤维化,且无明显全身不良反应。

当前,直肠给药抗 UC 制剂已形成传统剂型、新型递药系统与智能靶向制剂迭代发展。灌肠剂、栓剂等剂型操作简便、成本低、患者接受度高,是轻中度远端 UC 的一线选择,但滞留时间短、药物分布不均、炎症病灶富集率低等;基于 UC 病理特征,纳米制剂、原位凝胶、泡沫剂及 3D 打印等新型递药系统应运而生,实现了从被动给药向主动递药的跨越:纳米制剂借助炎症高通透性与巨噬细胞吞噬实现主动靶向;原位凝胶利用温度或 pH 触发溶胶-凝胶转变,显著延长滞留时间;泡沫剂以高弥散性均匀覆盖黏膜皱襞;3D 打印则解决了个体化给药难题。此外,仿生微机器人等智能靶向制剂在动物实验中抗炎效果优异,但制备工艺复杂、成本高、生物安全性待验证,目前仍处于实验室阶段,短期内难以临床转化。总体而言,直肠给药抗 UC 制剂正从传统经验型向精准智能化方向演进,各剂型各有优劣,应根据病变程度与临床需求合理选择。

近年来常用于直肠给药抗 UC 制剂见表 1。

5 直肠给药抗 UC 临床研究

由于 UC 病因不确定性及漫长病程,当前治疗包括药物和手术治疗。手术治疗是在难治阶段或癌变时介入,避免肠道功能严重失调等后果;药物治疗则用于控制肠道炎症、调节免疫平衡和修复肠黏膜屏障。因此,药物是防治 UC 不可或缺的重要手段,直肠给药抗 UC 的临床用药策略涵盖单一疗法与联合疗法 2 大类,单一疗法又可进一步分为化学药与中药 2 大方向,化学药以明确的分子机制与循证医学为基础,能精准调控炎症通路发挥作用;中药则基于整体观念与辨证论治理念,在调节机体免疫、促进肠黏膜修复及降低疾病复发率方面展现独特优势。联合疗法则通过多途径协同实现疗效与安全性的双重提升,为 UC 患者提供个体化解决方案^[89]。

5.1 单一疗法

5.1.1 化学药 化学药包括 5-ASA 类、皮质类固醇和免疫抑制剂等。5-ASA 是治疗轻中度 UC 一线药物,以美沙拉嗪、柳氮磺吡啶为主要代表^[90]。美沙拉嗪用于病变累及直肠及左半结肠的患者,覆盖范围广^[91];当 5-ASA 疗效不足或病情处于中重度活动期时,皮质类固醇成为关键,布地奈德栓与泡沫剂在临床缓解率与黏膜愈合率约 80%^[92]。对于难治性病例,免疫抑制剂他克莫司直肠给药使 UC 症状显著改善且全身暴露和潜在毒性较低^[93]。生物制剂如英夫利昔单抗灌肠、栓剂可减少全身反应,并能达到与注射同样的药效^[8]。目前,UC 化学药直肠给药已形成以 5-ASA 为基础、局部激素为强化、免疫调节与靶向治疗为补充的治疗体系,在提升疗效的同时降低全身不良反应。

5.1.2 中药 中药治疗强调整体调节与辨证论治相结合,通过清热解毒、健脾祛湿、活血化瘀等调节机体免疫功能,促进黏膜修复与溃疡愈合。白头翁汤使中医证候积分、促炎因子水平等显著降低^[94];槐榆炭方能显著提高临床疗效^[95];复方青黛快速缓解 UC 炎症活动,临床观察总有效率达 92.86%^[96]。中药抗 UC 结果见表 2,中药以灌肠为主要给药形式,契合 UC 病变多累及结直肠黏膜的病理特点;药物组成也呈鲜明的配伍规律,通过黄连、黄柏、白头翁等清热燥湿、解毒消炎,抑制肠道病原体、控制急性炎症;地榆凉血、三七活血、白及与五倍子收敛,共同达到止血生肌、修复溃疡的目的,有效缓解脓血便和黏膜损伤;疾病迁延不愈则采用黄芪、白术等益气健脾以调节免疫、巩固根本,并佐以白芍、木香等调和肝脾、行气止痛,缓解腹痛滞涩;青黛、珍珠层粉等直接作用于病灶,增强敛疮生肌之效,诸药协同实现对肠道局部炎症与损伤的精准干预。

5.2 联合疗法

临床上,单一疗法往往难以兼顾症状控制与长期维持,因此联合治疗已成为核心方法,通过不同作用机制、不同给药途径、不同剂型联合,实现疗效协同、不良反应降低及个体化给药。化学药能起到抗炎免疫抑制效果,快速控制病情;中药通过清热利湿、活血化瘀、敛疮生肌等,进一步改善肠道局部环境,加速溃疡愈合,并通过调理脾肾整体功能,增强患者体质,并在预防复发方面展现出良好潜力。基于临床给药的实践,可将其分为“直肠给

表 1 直肠给药抗 UC 制剂总结

Table 1 Overview of rectal administration formulations for anti-UC

类型	模型药	制剂制备	结果	文献
灌肠剂	榆莢方	煎煮灌肠	抑制 NF- κ B 表达, 降低促炎因子释放	59
	黄葵敛肠汤	煎煮灌肠	降低 DAI 评分和结肠组织病理损伤, 抑制促炎因子	60
	龟 龙 骨 灌 肠汤	煎煮灌肠	抑制 TLR4/NF- κ B 通路激活, 减轻结肠黏膜炎症浸润、充血水肿及 溃疡形成	61
	复方芩柏汤	煎煮灌肠	通过 Notch 信号通路对 UC 肠黏膜具有良好的治疗作用	62
	小檗碱	自组装纳米颗粒	改善 UC 小鼠临床症状和病理变化, 毒性低	63
	姜黄素	油包水乳化溶剂蒸发法制备双重靶向纳米颗粒	显著提升巨噬细胞摄取率, 降低促炎因子水平	64
	透明质酸	透明质酸功能化纳米颗粒	减少炎症因子水平, 修复结肠黏膜损伤	65
	地塞米松	构建硫醇-二硫键杂化介孔有机硅纳米粒, 经亚硝 化修饰负载一氧化氮前体, 并负载地塞米松	实现一氧化氮与地塞米松同步释放, 缓解肠上皮细胞氧化应激, 抑 制 M1 巨噬细胞活化, 协同上调紧密连接蛋白	66
	地塞米松	以聚乙烯亚胺与海藻酸钠为复合载体, 通过静 电吸附构建纳米颗粒	显著降低疾病活动指数, 下调促炎因子水平, 减轻结肠组织炎症浸 润与结构损伤	67
	益生菌	超声法制备负载罗氟司特和二氧化锰的益生菌 大肠杆菌膜囊泡纳米颗粒	显著缓解 UC 症状, 并调节肠道菌群, 良好的生物相容性和结肠滞 留性	68
栓剂	清肠栓	青黛、参三七、马齿苋、五倍子	减少促血管内皮生长因子含量, 增加抑血管内皮生长因子含量	69
			调整肠道微生物, 抑制 NF- κ B 通路过度激活, 下调促炎因子的表达	70
			抑制降低结肠与血清中炎性因子表达, 减轻炎症反应	71
			抑制 c-Jun 氨基末端激酶-MAPK 通路活化来调控 Th1 和 Th17 细胞 分化, 促进黏膜愈合	72
			确立清肠栓生产工艺, 并通过调控 IL-17A 通路发挥作用	73
凝胶剂	圣瑜栓	苦参、地榆、黄柏、北玄参、仙鹤草、五味子	抑制炎症反应、促进细胞凋亡、降低激素依赖	74
			调控 MAPK/磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 信号通路, 抗炎、促进 黏膜修复	75
	岩藻多糖胶 原蛋白	将岩藻多糖与胶原蛋白混合, 调节 pH 至 7.2, 形成原位凝胶	抑制炎症介质释放, 肠黏膜炎症浸润减少, 隐窝结构完整	76
	拉喹莫德	以大豆磷脂酰胆碱、二油酸甘油酯和乙醇制备 油性原位凝胶	快速成胶, 黏附力显著, 给药后滞留 8 h 以上, 有效降低 DAI 评分, 修复黏膜屏障, 抑制结肠纤维化	77
	生长因子	将生长因子负载于泊洛沙姆 407 温原位凝胶中	显著修复结肠黏膜形态, 抑制炎症因子, 安全性好	78
	康复新液	康复新液原位凝胶	降低炎症因子水平, 上调紧密连接蛋白	79
	托法替布、 他克莫司	单亚油酰甘油为基质, 构建温度触发形成原位 凝胶, 负载托法替布或他克莫司	滞留时间超 6 h, 可持续释药物, 显著降低 DAI 评分、结肠缩短及 炎症因子水平, 减少系统暴露	80
	葛根素	构建负载葛根素的巯基化透明质酸-玉米醇溶蛋 白纳米粒温敏水凝胶	胶凝时间为 46 s, 可持续释药物, 降低 DAI 评分、恢复结肠长度、 减轻脾脏肿大, 促进杯状细胞分化与黏膜修复	81
	咖啡酸	以柑橘果胶为载体, 法制备果胶/咖啡酸纳米颗 粒, 再与泊洛沙姆混合制成原位凝胶	可缓解体质量下降和结肠缩短, 减少促炎因子表达, 且主要脏器无 明显病理损伤	82
	花青素	丝胶与花青素制备纳米颗粒, 制成原位凝胶	显著改善 UC 症状, 调节肠道菌群, 具有良好的相容性和生物安全性	83
	广藿香油	将广藿香油制备成纳米乳, 再负载于活性氧/温 度双响应白及多糖原位凝胶	抑制促炎因子表达, 上调紧密连接蛋白, 增加短链脂肪酸含量, 安 全性好	84
	槲皮素	自组装形成活性氧/pH 双响应槲皮素水凝胶	可改善 UC 症状	85
	白杨素-没 食子酸	酯化合成没食子酸-单硬脂酸甘油酯复合物, 经 加热-冷却法制备白杨素水凝胶	能高效黏附于炎症结肠黏膜, 抑制促炎因子的分泌, 上调 ZO-1、 Occludin 及 MUC2 表达, 修复肠屏障	86
	硫糖铝、亚 精胺	以酸处理硫糖铝为物理屏障基质, 通过静电作 用构建 pH 独立型黏膜黏附水凝胶	修复黏膜并调控巨噬细胞功能, 重塑肠道菌群, 且 Al ³⁺ 体内蓄积量 低于安全阈值, 长期给药无肝肾毒性	87
	地塞米松	将多巴胺/ β -环糊精修饰的透明质酸与金刚烷修 饰的羧甲基壳聚糖交联, 制备自修复水凝胶	可通过多巴胺基团与肠道组织形成氢键, 黏附于溃疡部位并快速止 血, 恢复结肠长度, 减少溃疡面积与炎症细胞浸润	88

表 2 抗 UC 中药复方组成、制剂及临床结果

Table 2 Composition, preparations and clinical outcomes of TCM compound prescriptions for anti-UC

复方	制剂	药物组成	结果	文献
清肠方	灌肠剂	马齿苋、青黛、三七、五倍子	10 例, 总有效率 90.00%	97
芪连方	灌肠剂	黄芪、连翘、黄连、白芨、青黛、三七粉、甘草	36 例, 总有效率 97.00%	98
君溃宁	灌肠剂	党参、白术、茯苓、白芍、山药、砂仁、炒薏苡仁、石榴皮等	30 例, 总有效率 82.76%	99
透脓散加减方	灌肠剂	黄柏、白芨、皂角刺、当归、苦参、仙鹤草	37 例, 总有效率 90.00%	100
连柏灌肠方	灌肠剂	黄连、黄柏、马齿苋、白头翁、地锦草、地榆炭、白及等	48 例, 总有效率 93.75%	101
肠愈灌肠方	灌肠剂	黄柏、白及、苦参、仙鹤草、锡类散	30 例, 总有效率 96.67%	102
自拟灌肠方	灌肠剂	黄柏、苦参、仙鹤草、白及	改善患者的症状及生活质量	103
愈疡合剂	直肠滴注	蒲公英、黄芪、白头翁、三七、白术、黄连、白芨、马齿苋	30 例, 总有效率 90.00%	104
溃结灌肠方	直肠滴注	乌梅、白芍、白头翁、赤石脂、黄连、黄柏、红藤等	28 例, 总有效率 96.43%	105
清肠凉血方	直肠滴注	生地黄、当归、芍药、防风、升麻、荆芥、黄芩等	46 例, 总有效率 95.65%	106
三七阿胶栓	栓剂	三七、阿胶、黄柏、地榆、紫草、白头翁、黄连等	60 例, 总有效率 96.67%	107

药联合口服给药”“直肠给药联合中医外治法”“2 次或多次直肠给予不同剂型或药物” 3 大类, 为不同病情分型、分期患者提供更具针对性的选择。

5.2.1 直肠给药联合口服给药 直肠给药联合口服给药是 UC 治疗中最常用的模式, 通过直肠给药直达病变黏膜、快速抗炎修复, 口服给药实现全身炎症调控、菌群平衡及免疫调节, 形成局部-全身的协同作用。张佳琪等^[108]利用柳氮磺吡啶栓联合口服布拉氏酵母菌, 其临床总有效率达 98.33%。张培源等^[109]利用锡类散灌肠联合美沙拉嗪肠溶片, 临床总有效率 92.68%, 可降低患者的复发率和不良反应发生率, 提高疗效, 减轻炎症反应。杜亚平等^[110]及李建升等^[111]用美沙拉嗪肠溶片联合灌肠能有效促进 UC 患者肠黏膜的修复, 减轻患者炎症反应, 缓解病情, 提高临床疗效。文圆等^[112]用美沙拉嗪肠溶片联合调脏舒腑方直肠滴入治疗 UC 能有效改善疗效, 缓解患者症状, 降低炎症反应。范长乐^[113]用痛泻要方口服联合左青散灌肠对 UC 临床疗效确切, 且安全性高、不良反应小, 具有很高的临床应用价值。周力等^[114]和卢朱霞等^[115]用美沙拉嗪栓分别联合美沙拉嗪缓释颗粒剂和四神丸合参苓白术散治疗能有效改善中医证候, 减低疾病活动评分, 降低炎症水平相, 调节免疫功能, 延缓疾病活动进展。实践表明, 直肠给药联合口服给药具有局部抗炎修复和全身调节的双重作用, 疗效确切、安全性好且适用范围广, 不仅为 UC 的临床治疗提供高效可行方案, 更为优化治疗策略、改善患者长期预后提供了临床依据。

5.2.2 直肠给药联合中医外治法 直肠给药联合

中医外治法以直肠给药直接作用于病变部位为基础, 联合中医外治法(针灸、艾灸或穴位贴敷等)经皮/腧穴刺激调节自主神经功能、平衡全身免疫应答, 发挥系统性调节作用, 实现局部抗炎修复和经络调理的双重目的。陈红^[116]用肠愈灌肠方(黄柏、苦参、白及、仙鹤草等)灌肠联合穴位埋线(取穴: 天枢、中脘、上巨虚、足三里、阴陵泉、曲池等)的总有效率达 93.33%, 远期疗效更持久。丁逸矾^[117]用清肠凉血方(黄连、黄柏、败酱草等)直肠滴注联合腹针(引气归元穴、调脾气穴、天枢穴)不仅能更显著改善腹泻、黏液脓血便等临床症状, 降低炎症因子水平, 促进肠黏膜愈合, 还能有效提高患者生活质量, 降低远期复发率。高海^[118]用肠愈灌肠方联合中药敷脐疗效确切, 可有效缓解患者临床症状。钟燕芳等^[119]用竹圈盐灸联合中药灌肠治疗 UC 安全有效, 可减轻炎症反应、肠黏膜病变程度, 降低复发率。黄六胜等^[120]用清肠凉血方直肠滴入联合穴位埋线能显著提高 UC 患者的临床疗效, 改善临床症状, 有效缓解肠黏膜炎症, 保护 UC 患者肠道黏膜屏障功能。这种“外调内治”的联合能显著提升总有效率, 并在调节炎症因子、降低远期复发率方面展现出独特潜力。

5.2.3 2 次或多次直肠给予不同剂型或药物 在同一治疗周期内, 2 次或多次直肠给予不同剂型或药物是指将作用机制互补、给药剂型不同或药物作用特点不同的 2 种直肠给药剂型进行交替、同时或先后使用, 是一种精细化的 UC 局部治疗策略, 可通过多靶点协同增强抗炎效果、提高黏膜愈合速度、减少单一药物用量及降低不良反应。李会敏等^[121]

用康复新液灌肠联合美沙拉嗪栓能更快缓解大便次数增多、黏液脓血便等急性期症状，显著提高肠黏膜恢复效率，且无明显不良反应。李吉庆等^[122]用清溃愈疡汤（地锦草、青黛、黄连等）灌肠联合美沙拉嗪栓能显著改善腹痛、里急后重等症状，临床总有效率达 96.36%，安全性好。也有研究使用白头翁汤灌肠分别联合盐酸左氧氟沙星氯化钠注射液、地塞米松灌肠及美沙拉嗪栓治疗 UC，可缓解患者临床症状，调节肠道菌群，改善肠道黏膜屏障功能，提高免疫功能^[123-124]。基于不同给药途径的联合策略，通过“局部-全身”“局部-系统调节”“局部-局部”的多维协同逻辑，标志着 UC 的临床治疗已从单一药物迈入多维度、立体化整合治疗的新阶段。“直肠给药联合口服给药”通过直肠给药局部靶向作用与口服给药系统调节，在快速诱导临床缓解、促进黏膜愈合及调节肠道微生态方面展现出显著优势；“直肠给药联合中医外治法”以直肠给药直接接触肠道局部病变，结合针灸、穴位埋线等外治法通过经络调节脏腑功能，可提升短期疗效，调节免疫失衡，降低远期复发率；“2 次或多次直肠给予不同剂型或药物”作为精细化局部治疗策略，直接作用于病灶、全身暴露量低，安全性更好。这 3 种联合方式共同构成了一个层次分明、优势互补的 UC 治疗体系，为临床医生针对不同病情分期、病变范围及病理特点实施个体化精准治疗提供了坚实的理论依据与实践方案。

单一疗法和联合疗法是基于 UC 临床分型、分期及病变部位的个体化治疗策略：单一疗法中化学药重快速抗炎，适于轻中度远端及活动期 UC，传统激素或免疫抑制剂难以长期控制，需联合生物制剂或中药协同治疗；中药重整体修复，更适合慢性持续期、脾虚湿盛/大肠湿热型 UC，但缺乏大样本、多中心、随机对照临床试验，疗效评价以中医证候积分、炎症因子为主。联合疗法是基于作用机制互补、给药途径协同实现 1+1>2 疗效：直肠给药与口服给药联合既靶向局部病灶快速抗炎，又调节全身免疫与肠道菌群，解决远端结肠药物浓度不足、全身炎症控制不佳的双重问题；直肠给药与中医外治（针灸、穴位埋线、敷脐）联合借助经络调节实现局部抗炎与全身调理，在改善症状的同时，显著降低复发率；直肠不同剂型联用（如灌肠与栓剂）可覆盖直肠、乙状结肠全病变范围，快速缓解急性期症状，全身不良反应少。

6 结语与展望

直肠给药可绕过肝脏首过效应、提高局部药物浓度、降低全身不良反应等优势，已成为 UC 治疗的重要途径。本文系统综述了近 5 年直肠给药抗 UC 的制剂与临床用药研究进展，发现直肠给药作为 UC 治疗的重要途径，既通过直达直肠及左半结肠病灶，快速抑制局部炎症、修复黏膜屏障，又经直肠黏膜双通道吸收入血，形成局部治疗和全身调节双重作用。5-ASA 类药物（以美沙拉嗪为代表）是当前临床治疗轻中度 UC 一线首选治疗药物，临床缓解率高、应用广泛。目前大量文献研究表明：基础实验层面，盐酸小檗碱、白头翁皂苷 B4、黄芩苷等中药活性成分展现出与 5-ASA 疗效相当或更优的治疗潜力^[125-127]；临床研究层面，5-ASA 与中药联合用药的整体疗效显著优于单用 5-ASA^[128]；此外，四君子汤、白头翁汤等部分经典中药复方在临床治疗 UC 方面也显示出良好的药效，在改善腹泻、里急后重及降低疾病活动指数等方面优于美沙拉嗪^[94,129]，但此类研究临床样本量较少，尚需开展多中心随机双盲临床试验进行更系统的临床疗效评价。近年来，该领域实现了关键跨越，本团队自主研发的白头翁皂苷 B4 栓（中药 1.2 类新药）临床前研究结果显示：在降低疾病活动指数、改善结肠组织病理学评分及下调炎症因子（TNF- α 、IL-6）水平等方面，疗效优于 5-ASA，可通过抑制 NF- κ B 信号通路、修复肠道黏膜屏障、调控肠道菌群等多通路、多靶点协同发挥治疗作用^[130-131]，且未观察到明显毒副作用，安全性良好。目前已正式进入临床试验阶段。同时，北京中医药大学研发的参黛直肠栓（中药 1.1 类新药）的随机、双盲、安慰剂对照、多中心 II 期临床试验已于 2026 年 1 月启动，目前也处于临床试验阶段。这些源于经典名方的中药创新药成功进入临床试验阶段，标志着源于中医经典的活性成分与复方，通过现代制剂技术实现了向临床转化的关键跨越，为 UC 治疗开辟了新赛道。

尽管直肠给药抗 UC 研究取得一定进展，但仍面临诸多挑战。（1）中药复方标准化不足：成分复杂、机制不清、质控体系不统一，缺乏大样本长期临床研究支持；（2）新型制剂转化难度大：纳米制剂、凝胶等制备工艺复杂、成本高，临床转化率低；（3）缺乏系统性评价体系：中西医结合治疗的机制研究、疗效评价标准尚未统一；（4）靶向递送仍待优化：如何实现更精准的炎症部位靶向、更长滞留

时间、更智能的释放调控, 仍是技术难点; (5) 患者依从性受剂型影响大: 部分患者对灌肠、栓剂存在心理或生理排斥。

未来可聚焦以下方向: (1) 强化中药活性成分的精准递送, 结合新型递药系统, 优化中药复方的配伍与制剂工艺, 建立科学的质量控制体系; (2) 推动基础研究与临床转化衔接, 开展新型制剂的 I、II 期临床试验, 明确其安全性与有效性, 同时探索中药直肠给药联合中医外治法 (针灸、穴位埋线) 的协同机制; (3) 拓展个性化治疗策略, 基于 UC 患者的遗传背景、肠道菌群特征及病变部位, 实现制剂的靶向化、定制化研发。随着中药现代化与制剂工程技术的深度融合, 直肠给药有望为 UC 的临床治疗提供更安全、高效、符合中医理论的新型治疗方案, 推动中西医结合治疗 UC 的标准化。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Le Berre C, Honap S, Peyrin-Biroulet L. Ulcerative colitis [J]. *Lancet*, 2023, 402(10401): 571-584.
- [2] 万军, 周丽莎, 罗甜甜, 等. 直肠给药制剂治疗溃疡性结肠炎的研究进展 [J]. *中国药房*, 2025, 36(7): 887-890.
- [3] 周春慧, 韩晓璐, 李蒙, 等. 基于直肠给药系统的研究和最新进展 [J]. *药学研究*, 2022, 41(2): 107-112.
- [4] 高洪朱, 刘月, 王宗岩. 直肠给药制剂的临床研究进展 [J]. *中国肛肠病杂志*, 2023, 43(12): 78-80.
- [5] Ezike T C, Okpala U S, Onoja U L, *et al.* Advances in drug delivery systems, challenges and future directions [J]. *Heliyon*, 2023, 9(6): e17488.
- [6] 白思远, 陈慧. 小儿中药直肠给药研究进展 [J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(2): 957-959.
- [7] 雷晓萌, 吴玉欢, 彭颖, 等. 直肠原位凝胶的应用研究进展 [J]. *中国药学杂志*, 2024, 59(2): 101-110.
- [8] Fan Y L, Wang X Y, Yan G, *et al.* Rectal delivery of 89Zr-labeled infliximab-loaded nanoparticles enables PET imaging-guided localized therapy of inflammatory bowel disease [J]. *J Mater Chem B*, 2023, 11(47): 11228-11234.
- [9] 中国中西医结合学会. 溃疡性结肠炎中西医结合诊疗专家共识 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2023, 43(1): 5-11.
- [10] Rees N P, Shaheen W, Quince C, *et al.* Systematic review of donor and recipient predictive biomarkers of response to faecal microbiota transplantation in patients with ulcerative colitis [J]. *eBioMedicine*, 2022, 81: 104088.
- [11] Guo M T, Wang X Y. Pathological mechanism and targeted drugs of ulcerative colitis: A review [J]. *Medicine*, 2023, 102(37): e35020.
- [12] Marafini I, De Cristofaro E, Salvatori S, *et al.* Niclosamide Enema for active distal ulcerative colitis: A phase 1, open-label study [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2024, 30(6): 894-899.
- [13] Zhang Z Y, Kong L N, Lv M, *et al.* PVA Enema ameliorates DSS-induced acute colitis in mice [J]. *BMC Gastroenterol*, 2023, 23(1): 368.
- [14] 何宗琦. 黄葵敛肠汤灌肠治疗溃疡性结肠炎经验总结及其潜在作用机制研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2020.
- [15] 杨爱龙, 阚成国, 韩雪, 等. 马勃灌肠液对溃疡性结肠炎模型小鼠 TNF- α /IL-6 细胞因子的影响及疗效研究 [J]. *中医药学报*, 2022, 50(12): 32-37.
- [16] Nasr M, Cavalu S, Saber S, *et al.* Canagliflozin-loaded chitosan-hyaluronic acid microspheres modulate AMPK/NF- κ B/NLRP3 axis: A new paradigm in the rectal therapy of ulcerative colitis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 153: 113409.
- [17] Chen Z J, Hao W, Gao C F, *et al.* A polyphenol-assisted IL-10 mRNA delivery system for ulcerative colitis [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12(8): 3367-3382.
- [18] Wang R, Zhu J W, Zhou J Y, *et al.* Bioinspired claw-engaged adhesive microparticles armed with γ GC alleviate ulcerative colitis via targeted suppression of macrophage ferroptosis [J]. *Adv Sci*, 2025, 12(30): 2503903.
- [19] Mishra R K, Ahmad A, Kumar A, *et al.* Cortisone-loaded stearyl ascorbic acid based nanostructured lipid carriers alleviate inflammatory changes in DSS-induced colitis [J]. *Biomater Adv*, 2023, 148: 213383.
- [20] Kanika, Ahmad A, Kumar A, *et al.* Leveraging thiol-functionalized biomucoadhesive hybrid nanoliposome for local therapy of ulcerative colitis [J]. *Biomaterials*, 2025, 312: 122747.
- [21] 周娟, 许志辉, 周京贻. 加减芍药汤合云南红药直肠滴入对溃疡性结肠炎活动期临床效果分析 [J]. *中国当代医药*, 2022, 29(12): 117-120.
- [22] 王悦辉. 中药液直肠滴注联合四子散对脾肾阳虚型溃疡性结肠炎患者临床症状及疾病活动指数的影响 [J]. *内蒙古中医药*, 2021, 40(12): 81-82.
- [23] 张健美, 张丹参, 景永帅. 马勃栓剂对小鼠溃疡性结肠炎的治疗作用 [J]. *中药材*, 2021, 44(8): 1951-1956.
- [24] 郭子霞, 张楠, 邢媛, 等. 马勃大黄栓对小鼠溃疡性结

- 肠炎的治疗作用及机制研究 [J]. 中南药学, 2022, 20(12): 2701-2707.
- [25] Munoz-Perez E, Igartua M, Santos-Vizcaino E, *et al.* 3D-printed laponite/alginate hydrogel-based suppositories as innovative platforms for AT-MSC secretome delivery in IBD treatment [J]. *Int J Biol Macromol*, 2025, 318: 145104.
- [26] Seoane-Viaño I, Ong J J, Luzardo-Álvarez A, *et al.* 3D printed tacrolimus suppositories for the treatment of ulcerative colitis [J]. *Asian J Pharm Sci*, 2021, 16(1): 110-119.
- [27] Awad A, Goyanes A, Orlu M, *et al.* 3D printed infliximab suppositories for rectal biologic delivery [J]. *Int J Pharm X*, 2023, 5: 100176.
- [28] Awad A, Hollis E, Goyanes A, *et al.* 3D printed multi-drug-loaded suppositories for acute severe ulcerative colitis [J]. *Int J Pharm X*, 2023, 5: 100165.
- [29] Wei M, Liu D D, Sun Y B, *et al.* Mesalazine hollow suppositories based on 3D printing for treatment of ulcerative colitis [J]. *Int J Pharm*, 2023, 642: 123196.
- [30] Wu Y J, Song J F, Wang X C, *et al.* pH and redox dual response nano-suppository for the treatment of ulcerative colitis [J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2024, 14(7): 1954-1968.
- [31] Zhang W N, McCartney F, Xu Y N, *et al.* An *in situ* bioadhesive foam as a large intestinal delivery platform for antibody fragment to treat inflammatory bowel disease [J]. *J Control Release*, 2024, 374: 254-266.
- [32] 王成, 盛华, 杨明, 等. 直肠用靛蓝-靛玉红纳米泡沫气雾剂的制备及体内外评价 [J]. 中草药, 2025, 56(18): 6580-6590.
- [33] Lei X M, Wang C J, Xia M Y, *et al.* Anemoside B4 rectal thermosensitive *in situ* gel to treat ulcerative colitis by overcoming oral bioavailability barriers with absorption enhancer-assisted delivery [J]. *Pharmaceutics*, 2025, 17(11): 1400.
- [34] Wu M, Ding H, Tang X, *et al.* Efficiency of a novel thermosensitive *Enema in situ* hydrogel carrying *Periplaneta americana* extracts for the treatment of ulcerative colitis [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1111267.
- [35] Bai J J, Ding Y, Iminjan M, *et al.* Thermosensitive and pH-responsive *Quercus infectoria* gall-containing gel with long-lasting anti-inflammatory activity for ulcerative colitis [J]. *Heliyon*, 2024, 10(19): e36225.
- [36] Lin G L, Yang J J, Liu J Y, *et al.* *In situ* polyphenol-adhesive hydrogel enhanced the noncarcinogenic repairing of KGF on the gut epithelial barrier on TNBS-induced colitis rats [J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 231: 123323.
- [37] 王春汝. 丝胶载药纳米粒的制备及其在溃疡性结肠炎治疗中的应用 [D]. 青岛: 青岛科技大学, 2024.
- [38] 唐杰. 载盐酸小檗碱-海藻酸钙微球的温敏凝胶直肠给药治疗溃疡性结肠炎的研究 [D]. 天津: 天津中医药大学, 2022.
- [39] Chen S Q, Gao W X, Ge P J, *et al.* Negatively charged thermosensitive hydrogel loaded with pectin microspheres to recover the mucosal barrier for ulcerative colitis therapy [J]. *Biomacromolecules*, 2024, 25(10): 6801-6813.
- [40] Xiao C Y, Li G Y, Li X Y, *et al.* A topical thermosensitive hydrogel system with cyclosporine a PEG-PCL micelles alleviates ulcerative colitis induced by TNBS in mice [J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2023, 13(10): 2447-2462.
- [41] 周辉. 钙离子响应型甘草酸@姜黄素水凝胶的制备和对小鼠溃疡性结肠炎的治疗作用研究 [D]. 南京: 南京农业大学, 2023.
- [42] Kuo S N, Wu P X, Huang S L, *et al.* Thermo-responsive methylcellulose/hyaluronic acid-mesalamine hydrogel in targeted drug delivery for ulcerative colitis [J]. *RSC Adv*, 2025, 15(18): 14126-14135.
- [43] 赵宇郁, 杨东亮, 徐楠, 等. 布地奈德脂质体温敏凝胶对溃疡性结肠炎模型小鼠的药效研究 [J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42(14): 1426-1430.
- [44] 冯顺丽, 王会, 李振东, 等. 托法替尼醇质体温敏凝胶的制备及其对溃疡性结肠炎模型小鼠的治疗作用 [J]. 药物评价研究, 2025, 48(7): 1880-1892.
- [45] 叶刚, 王军, 于书海. 美沙拉嗪羟丙基 β -环糊精包合物液体栓对小鼠急性溃疡性结肠炎的影响 [J]. 中国药师, 2021, 24(9): 1665-1669.
- [46] Kumar A, Kanika, Kumar V, *et al.* Colon-adhering delivery system with inflammation responsiveness for localized therapy of experimental colitis [J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2023, 9(8): 4781-4793.
- [47] Sun J, Xue P P, Liu J Y, *et al.* Self-cross-linked hydrogel of cysteamine-grafted γ -polyglutamic acid stabilized tripeptide KPV for alleviating TNBS-induced ulcerative colitis in rats [J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2021, 7(10): 4859-4869.
- [48] Zhao Y Z, Xue P P, Lin G L, *et al.* A KPV-binding double-network hydrogel restores gut mucosal barrier in an inflamed colon [J]. *Acta Biomater*, 2022, 143: 233-252.
- [49] Xiao T, Yu Z X, Yang H M, *et al.* Marine polysaccharides hydrogel with encapsulated mesalazine for the treatment

- of ulcerative colitis: Integrative effects on inflammation, microbiota, and mucosal repair [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2025, 253: 114722.
- [50] Li D M, Li J, Chen T, *et al.* Injectable bioadhesive hydrogels scavenging ROS and restoring mucosal barrier for enhanced ulcerative colitis therapy [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2023, 15(32): 38273-38284.
- [51] 栗俏俏. 刺激响应性纳米复合水凝胶控释葛根素直肠给药治疗溃疡性结肠炎的研究 [D]. 天津: 天津中医药大学, 2024.
- [52] 张永博. 载淫羊藿苷纳米复合水凝胶治疗溃疡性结肠炎的研究 [D]. 天津: 天津中医药大学, 2023.
- [53] Zhang D, Chen X Y, Feng Y, *et al.* Adhesive thermosensitive polydopamine hydrogel containing Mn₃O₄ anchored halloysite clay for treatment of ulcerative colitis [J]. *J Colloid Interface Sci*, 2025, 683: 147-159.
- [54] Sun Q Q, Chen J, Zhao Q, *et al.* Bio-adhesive and ROS-scavenging hydrogel microspheres for targeted ulcerative colitis therapy [J]. *Int J Pharm*, 2023, 639: 122962.
- [55] Dong K, Deng S J, He B Y, *et al.* Mucoadhesive nanoparticles enhance the therapeutic effect of dexamethasone on experimental ulcerative colitis by the local administration as an enema [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2023, 17: 191-207.
- [56] Liang H Y, Jiang J M, Miao J J, *et al.* A biomimetic sweeping microrobot for active therapy of ulcerative colitis [J]. *Adv Mater*, 2025, 37(10): 2402579.
- [57] Özdemir S, Üner B, Baranauskaite J, *et al.* Design and characterization of dexamethasone loaded microsponges for the management of ulcerative colitis [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2023, 187: 34-45.
- [58] Ali H, Hanafy A, Bafail R, *et al.* Locally acting budesonide-loaded solid self-microemulsifying drug delivery systems (SMEDDS) for distal ulcerative colitis [J]. *Int J Nanomed*, 2024, 19: 11819-11846.
- [59] 杨振斌, 王庆娜, 杨超, 等. 榆莢方对大肠湿热型溃疡性结肠炎大鼠 Pxr、NF- κ B 及炎症因子水平影响和黏膜修复作用研究 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2023, 25(8): 1-4.
- [60] He Z Q, Xu X, Chen Y G, *et al.* Integrated network pharmacology and bioinformatics to identify therapeutic targets and molecular mechanisms of Huangkui Lianchang Decoction for ulcerative colitis treatment [J]. *BMC Complement Med Ther*, 2024, 24(1): 280.
- [61] Han L, Tang K, Fang X L, *et al.* Kuicolong-yu Enema Decoction retains traditional Chinese medicine Enema attenuates inflammatory response ulcerative colitis through TLR4/NF- κ B signaling pathway [J]. *World J Gastrointest Surg*, 2024, 16(4): 1149-1154.
- [62] Xiao C, Xiao Y, Wang X Y, *et al.* Effects of Compound Qinbo Decoction on intestinal mucosa of ulcerative colitis through Notch signaling pathway [J]. *J Biol Reg Homeos Ag*, 2023, 37(7): 3621-3627.
- [63] Liu C, Gong Q M, Liu W N, *et al.* Berberine-loaded PLGA nanoparticles alleviate ulcerative colitis by targeting IL-6/IL-6R axis [J]. *J Transl Med*, 2024, 22(1): 963.
- [64] Hlaing S P, Cao J F, Lee J, *et al.* Hyaluronic acid-conjugated PLGA nanoparticles alleviate ulcerative colitis via CD44-mediated dual targeting to inflamed colitis tissue and macrophages [J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(10): 2118.
- [65] Kotla N G, Isa I L M, Rasala S, *et al.* Modulation of gut barrier functions in ulcerative colitis by hyaluronic acid system [J]. *Adv Sci*, 2022, 9(4): 2103189.
- [66] Lu J N, Shi T F, Shi C X, *et al.* Thiol-disulfide exchange coordinates the release of nitric oxide and dexamethasone for synergistic regulation of intestinal microenvironment in colitis [J]. *Research*, 2023, 6: 204.
- [67] Dong K, Deng S J, He B Y, *et al.* Mucoadhesive nanoparticles enhance the therapeutic effect of dexamethasone on experimental ulcerative colitis by the local administration as an Enema [J]. *Drug Des Dev Ther*, 2023, 17: 191-207.
- [68] Song C J, Wu J M, Wu J H, *et al.* MnO₂ and roflumilast-loaded probiotic membrane vesicles mitigate experimental colitis by synergistically augmenting cAMP in macrophage [J]. *J Nanobiotechnol*, 2024, 22(1): 294.
- [69] 李巧东. 清肠栓通过调控 VEGF165/VEGFR1/STAT3 信号通路相关蛋白表达改善结肠炎的作用机制 [D]. 上海: 上海中医药大学, 2021.
- [70] 温红珠. 从肠道菌群角度探讨清肠栓组方治疗溃疡性结肠炎的作用 [D]. 上海: 上海中医药大学, 2020.
- [71] 于天源. 基于网络药理学的清肠栓治疗溃疡性结肠炎的药效及对 JAK2/STAT3 通路的调控作用 [D]. 上海: 上海中医药大学, 2020.
- [72] 曹辉. 基于 MAPKs 通路调控 Th1/pTh17 细胞分化研究清肠栓治疗溃疡性结肠炎的作用机制 [D]. 上海: 上海中医药大学, 2021.
- [73] 周桂. 清肠栓的药学及抗炎机制研究 [D]. 上海: 上海中医药大学, 2021.
- [74] 张家杰. 圣瑜栓在 UC 增效降低激素依赖的优势证据研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2022.
- [75] 王迪. 圣瑜栓治疗 UC 促进黏膜修复的疗效评价 [D].

- 济南: 山东中医药大学, 2021.
- [76] Kuppusamy S. Formulation of a thermo-sensitive hydrogel for ulcerative colitis treatment [J]. *Bioinformation*, 2022, 18(10): 925-937.
- [77] Zhao Y Z, Xu J W, Shangguan J X, *et al.* *In situ* gel-forming oil as rectally delivering platform of hydrophobic therapeutics for ulcerative colitis therapy [J]. *Int J Pharm*, 2023, 642: 123149.
- [78] Li D W, Shangguan J X, Yu F N, *et al.* Growth factors-loaded temperature-sensitive hydrogel as biomimetic mucus attenuated murine ulcerative colitis via repairing the mucosal barriers [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2024, 16(6): 7686-7699.
- [79] Xue P P, Wang L F, Xu J W, *et al.* Temperature-sensitive hydrogel for rectal perfusion improved the therapeutic effect of Kangfuxin Liquid on DSS-induced ulcerative colitis mice: The inflammation alleviation and the colonic mucosal barriers repair [J]. *Int J Pharm*, 2020, 589: 119846.
- [80] Carone M, Spalinger M R, Gaultney R A, *et al.* Temperature-triggered *in situ* forming lipid mesophase gel for local treatment of ulcerative colitis [J]. *Nat Commun*, 2023, 14: 3489.
- [81] Zhao S Y, Zhang J B, Qiu M Y, *et al.* Mucoadhesive and thermosensitive *Bletilla striata* polysaccharide/chitosan hydrogel loaded nanoparticles for rectal drug delivery in ulcerative colitis [J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 254(Pt 1): 127761.
- [82] Zhou S L, Yu Z X, Yao W Q, *et al.* Pectin/cafeic acid nanoparticles in a poloxamer thermosensitive gel for the treatment of ulcerative colitis by inhibiting cGAS-STING pathway [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2025, 247: 114419.
- [83] Zhang J, Wang C R, Wu X C, *et al.* Alleviating ulcerative colitis via rectal administration: Enhancing the therapeutic effects of silk sericin-proanthocyanidins nanoparticles with a poloxamer thermosensitive *in situ* gel [J]. *Int J Pharm X*, 2025, 9: 100337.
- [84] Huang Y, Wang P, Zhao P Y, *et al.* ROS/Thermo dual-sensitive hydrogel loaded with a nanoemulsion of patchouli essential oil for ulcerative colitis [J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 281: 136542.
- [85] Zhao L Q, Dou D, Zhang D, *et al.* ROS/pH dual-responsive quercetin-loaded guanosine borate supramolecular hydrogel *Enema* in dextran sulfate sodium-induced colitis in mice [J]. *J Mater Chem B*, 2024, 12(42): 10861-10876.
- [86] Kumar A, Rahul, Kanika, *et al.* Multifunctional chrysin-loaded gallic acid-glycerol monostearate conjugate-based injectable hydrogel for targeted inhibition of hypoxia-induced NLRP3 inflammasome in ulcerative colitis [J]. *Biomater Sci*, 2025, 13(7): 1801-1817.
- [87] Wang J, Ouyang S Y, Lin G L, *et al.* Dual-mechanism mucoadhesive hydrogel integrating pH-independent barriers and autophagy-driven immunotherapy for the treatment of ulcerative colitis [J]. *Acta Biomater*, 2025, 205: 302-318.
- [88] Ge X Y, Wen H, Fei Y, *et al.* Structurally dynamic self-healable hydrogel cooperatively inhibits intestinal inflammation and promotes mucosal repair for enhanced ulcerative colitis treatment [J]. *Biomaterials*, 2023, 299: 122184.
- [89] 中国中西医结合学会, 魏玮. 溃疡性结肠炎中西医结合诊疗指南 [J]. 中国中西医结合杂志, 2024, 44(9): 1029-1035.
- [90] Uchiyama K, Takagi T, Mizushima K, *et al.* Clinical background factors as predictors of the efficacy of 5-aminosalicylic acid suppositories in patients with ulcerative colitis [J]. *Inflamm Intest Dis*, 2023, 8(2): 84-90.
- [91] Cao Y R, Wang J J, Tang X Y, *et al.* Pharmacokinetic and safety profiles of mesalazine enema in healthy Chinese subjects: A single- and multiple-dose study [J]. *PLoS One*, 2024, 19(2): e0296940.
- [92] Kruis W, Siegmund B, Lesniakowski K, *et al.* Novel budesonide suppository and standard budesonide rectal foam induce high rates of clinical remission and mucosal healing in active ulcerative proctitis: A randomised, controlled, non-inferiority trial [J]. *J Crohns Colitis*, 2022, 16(11): 1714-1724.
- [93] Crouwel F, Simsek M, van Doorn A S, *et al.* Rectally administrated thioguanine for distal ulcerative colitis: A multicenter case series [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2023, 29(6): 1000-1004.
- [94] 黄美惠, 黄美菊, 肖秋平, 等. 白头翁汤保留灌肠治疗溃疡性结肠炎临床效果分析 [J]. 河南外科学杂志, 2025, 31(4): 8-11.
- [95] 程琪. 槐榆炭方保留灌肠治疗溃疡性结肠炎 (直肠炎、左半结肠炎) 大肠湿热证的临床观察 [J]. 智慧健康, 2021, 7(2): 175-176.
- [96] 钦丹萍, 方逸雯, 陈继超, 等. 复方青黛灌肠液快速缓解溃疡性结肠炎炎症活动临床观察 [J]. 中国中西医结合杂志, 2023, 43(11): 1314-1320.

- [97] 温红珠, 李培菡, 林江. 清肠方灌肠治疗溃疡性结肠炎的疗效研究 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2025, 33(2): 112-116.
- [98] 孙雪梅. 芪连方保留灌肠治疗脾虚湿困型溃疡性结肠炎的临床研究 [D]. 昆明: 云南中医药大学, 2023.
- [99] 张秀平. 君溃宁灌肠液治疗溃疡性结肠炎 (脾虚湿阻证) 的临床观察 [D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2023.
- [100] 李荣娟. 基于“透托法”理论观察中药保留灌肠对大肠湿热型溃疡性结肠炎患者肠黏膜屏障的影响 [D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2025.
- [101] 倪嘉淳, 卢宇畅, 蒋嘉奇, 等. 连柏灌肠方治疗溃疡性结肠炎的临床研究 [J]. 长春中医药大学学报, 2025, 41(4): 435-440.
- [102] 张欣雨. 大肠湿热型溃疡性结肠炎 (直肠型) 与粪钙卫蛋白的相关性及肠愈灌肠方的干预作用研究 [D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2022.
- [103] 王佳伟, 李明, 王建民. 自拟灌肠方治疗溃疡性结肠炎 (直肠型) 对血清 IL-6、IL-10 水平的影响 [J]. 中医临床杂志, 2022, 34(5): 965-968.
- [104] 丁益宏, 田巍巍, 韩晓梅, 等. 愈疡合剂直肠滴注治疗大肠湿热型溃疡性结肠炎的临床研究 [J]. 南通大学学报: 医学版, 2021, 41(6): 569-571.
- [105] 杨亚飞, 郭亚兰, 刘阿惠. 溃结灌肠方直肠滴入治疗溃疡性结肠炎的临床疗效观察 [J]. 广西中医药大学学报, 2021, 24(2): 31-35.
- [106] 丁二军, 卢超, 吴旻洋, 等. 清肠凉血方直肠滴入对溃疡性结肠炎的临床研究 [J]. 中医外治杂志, 2022, 31(4): 32-33.
- [107] Zeng L, Li X H, Bai G M, et al. Rectal administration of *Panax notoginseng* and *Colla Corii Asini* suppositories in ulcerative colitis: clinical effect and influence on immune function [J]. *Am J Transl Res*, 2022, 14(1): 603-611.
- [108] 张佳琪, 侯龙辉, 苟三玉. 布拉氏酵母菌联合柳氮磺吡啶栓治疗溃疡性结肠炎的效果及对肠黏膜屏障功能的影响 [J]. 临床医学研究与实践, 2024, 9(31): 46-49.
- [109] 张培源, 雷雪, 张红月, 等. 美沙拉嗪口服联合灌肠对溃疡性结肠炎患者的疗效及 ICAM-1、VCAM-1 的影响 [J]. 中国处方药, 2022, 20(3): 100-102.
- [110] 杜亚平, 王文峰, 司会强, 等. 美沙拉嗪口服联合灌肠治疗高龄活动期溃疡性左半结肠炎的效果 [J]. 临床合理用药杂志, 2022, 15(26): 63-65.
- [111] 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.
- [112] 文圆, 范艺缤, 许莹, 等. 调脏舒痢方直肠滴入联合美沙拉嗪肠溶片治疗溃疡性结肠炎临床研究 [J]. 陕西中医, 2025, 46(10): 1351-1355.
- [113] 范长乐. 痛泻要方加减联合左青散灌肠治疗溃疡性结肠炎 (肝郁脾虚型) 的疗效观察 [D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2025.
- [114] 周力, 焦云婷, 沈江立, 等. 美沙拉秦缓释颗粒剂联合美沙拉嗪栓剂治疗溃疡性直肠炎的临床效果及对患者 IL-6 和 TNF- α 水平的影响 [J]. 临床医学研究与实践, 2022, 7(17): 94-97.
- [115] 卢朱霞, 毛细云, 周巧, 等. 四神丸合参苓白术散加减方联合美沙拉嗪栓剂治疗脾胃阳虚型溃疡性结肠炎临床疗效 [J]. 中医药临床杂志, 2022, 34(6): 1145-1149.
- [116] 陈红. 肠愈灌肠方联合穴位埋线治疗溃疡性结肠炎 (直肠型) 大肠湿热证的临床疗效观察 [D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2024.
- [117] 丁逸矾. 清肠凉血方直肠滴入联合腹针治疗湿热型溃疡性结肠炎的疗效观察 [D]. 南昌: 江西中医药大学, 2024.
- [118] 高海. 肠愈灌肠方保留灌肠联合中药敷脐治疗大肠湿热型溃疡性结肠炎的临床疗效观察 [D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2021.
- [119] 钟燕芳, 谢建寰, 廖文霞. 竹圈盐灸联合中药保留灌肠治疗溃疡性结肠炎的疗效观察及对细胞因子的影响 [J]. 临床医药实践, 2024, 33(3): 230-233.
- [120] 黄六胜, 陈婷, 余绪超, 等. 清肠凉血方直肠滴入联合穴位埋线对活动期溃疡性结肠炎的临床疗效观察 [J]. 实用中西医结合临床, 2022, 22(12): 14-17.
- [121] 李会敏, 夏兴洲, 王世超, 等. 美沙拉嗪栓剂联合康复新液保留灌肠治疗活动期溃疡性结肠炎 [J]. 湖北民族大学学报: 医学版, 2021, 38(1): 94-96.
- [122] 李吉庆, 朱静. 清溃愈疡汤保留灌肠联合美沙拉嗪栓剂治疗直肠型溃疡性结肠炎临床观察 [J]. 实用中医杂志, 2020, 36(5): 607-608.
- [123] 张晓梅, 屈海燕, 田志丽. 白头翁汤联合盐酸左氧氟沙星氯化钠注射液保留灌肠治疗溃疡性结肠炎疗效观察 [J]. 河北中医, 2025, 47(10): 1608-1612.
- [124] 李小杰, 付敏, 魏桃. 地塞米松联合白头翁汤灌肠治疗溃疡性结肠炎的疗效及对肠黏膜屏障功能的影响 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2025, 33(6): 609-614.
- [125] 李吉磊, 刘念, 王一冲, 等. 基于 Bak/Bax/Caspase-9 通路探讨小檗碱对溃疡性结肠炎小鼠疗效的机制研究 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2024, 32(3): 233-238.
- [126] Ma H M, Zhou M J, Duan W B, et al. Anemoside B4 prevents acute ulcerative colitis through inhibiting of TLR4/NF- κ B/MAPK signaling pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 87: 106794.

- [127] 李克亚, 肖金银, 罗雯鹏, 等. 黄芩苷调控 TUG1/PTBP1/NLRP3 分子网络抑制巨噬细胞焦亡治疗溃疡性结肠炎的机制 [J]. 中草药, 2025, 56(5): 1667-1681.
- [128] Zhang M K, Su Y, Gao Q, *et al.* Efficacy and safety of Chinese patent medicine combined with 5-aminosalicylic acid for patients with ulcerative colitis: A network meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Heliyon*, 2024, 10(10): e31182.
- [129] 殷桃花. 四君子汤加减治疗溃疡性结肠炎的效果 [J]. 内蒙古中医药, 2022, 41(6): 37-38.
- [130] Niu X S, Hou S W, Yu Y, *et al.* Anemoside B4 alleviates colitis-associated colon cancer progression via Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. *Eur J Pharmacol*, 2026, 1011: 178428.
- [131] Ye Y Q, Xue M Z, Tian X T, *et al.* Pharmacokinetic and metabolite profile of orally administered anemoside B4 in rats with an improved exposure in formulations of rectal suppository [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 315: 116694.

[责任编辑 赵慧亮]