

· 论著 · 肠病研究 ·

乌灵胶囊联合氟哌噻吨美利曲辛片对活动期溃疡性结肠炎伴焦虑和抑郁患者的影响研究



扫描二维码
查看原文

莫达瑜¹, 刘英超², 王飞达³, 倪思忆⁴, 沈雁^{4*}

【摘要】 背景 炎症性肠病 (IBD) 是一种伴有心身障碍特征的慢性不可治愈性消化系统常见病, 目前心理治疗已成为包括溃疡性结肠炎 (UC) 在内的 IBD 患者优化治疗方案的重要组成部分。乌灵胶囊对多种消化系统心身疾病具有良好疗效, 但目前关于其改善 UC 患者病情及焦虑、抑郁状态的影响研究较少。**目的** 探讨乌灵胶囊联合氟哌噻吨美利曲辛片对活动期 UC 伴焦虑、抑郁患者的影响。**方法** 选择 2019 年 1 月至 2020 年 12 月在浙江中医药大学附属第二医院、浙江省立同德医院消化内科门诊就诊或住院的活动期 UC 伴焦虑、抑郁患者 120 例, 采用双盲随机化法分为对照组、黛力新组、乌灵胶囊组、联合治疗组, 每组 30 例。对照组患者仅给予美沙拉嗪缓释片治疗, 黛力新组患者在对照组基础上给予氟哌噻吨美利曲辛片治疗, 乌灵胶囊组患者在对照组基础上给予乌灵胶囊治疗, 联合治疗组患者在对照组基础上给予乌灵胶囊和氟哌噻吨美利曲辛片治疗; 四组患者均连续治疗 8 周 (1 个疗程)。比较四组患者治疗前后主要临床症状积分、改良 Mayo 评分、炎症反应指标、焦虑自评量表 (SAS) 评分、抑郁自评量表 (SDS) 评分、炎症性肠病生活质量问卷 (IBDQ) 评分, 并进行安全性评价。**结果** 最终共 113 例患者完成研究, 其中对照组 28 例、黛力新组 28 例、乌灵胶囊组 29 例、联合治疗组 28 例。联合治疗组患者治疗后腹泻、黏液脓血便、腹痛积分及主要临床症状总分、改良 Mayo 评分、红细胞沉降率、血清 C 反应蛋白水平、血清肿瘤坏死因子 α 水平、血清白介素 6 水平、SAS 评分、SDS 评分低于对照组、黛力新组、乌灵胶囊组 ($P < 0.05$), 肠道症状、全身症状、情感功能、社会功能评分及 IBDQ 总分高于对照组、黛力新组、乌灵胶囊组 ($P < 0.05$)。治疗期间对照组患者中出现腹胀 1 例, 黛力新组患者中出现失眠 1 例, 均可自行缓解。**结论** 乌灵胶囊联合氟哌噻吨美利曲辛片可有效改善活动期 UC 伴焦虑、抑郁患者临床症状, 减轻患者病情严重程度、炎症反应、焦虑情绪、抑郁情绪, 提高患者生活质量, 且安全性较高; 乌灵胶囊可作为优化 UC 患者综合治疗方案的选择之一。

【关键词】 结肠炎, 溃疡性; 乌灵胶囊; 氟哌噻吨美利曲辛片; 情绪障碍; 焦虑; 抑郁; 生活质量; 治疗结果

【中图分类号】 R 574.62 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.02.067

莫达瑜, 刘英超, 王飞达, 等. 乌灵胶囊联合氟哌噻吨美利曲辛片对活动期溃疡性结肠炎伴焦虑和抑郁患者的影响研究 [J]. 中国全科医学, 2022, 25 (3): 285-292. [www.chinagp.net]

MO D Y, LIU Y C, WANG F D, et al. Efficacy and safety of Wuling capsule combined with Fupentixol and melitracen tablets in active ulcerative colitis patients accompanied with anxiety and depression [J]. Chinese General Practice, 2022, 25 (3): 285-292.

Efficacy and Safety of Wuling Capsule Combined with Fupentixol and Melitracen Tablets in Active Ulcerative Colitis Patients Accompanied with Anxiety and Depression

MO Dayu¹, LIU Yingchao², WANG Feida³, NI Siyi⁴, SHEN Yan^{4*}

1. Education Department, the Second Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310005, China

2. Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China

3. Department of TCM, Zhejiang Provincial Tongde Hospital, Hangzhou 310012, China

4. Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310005, China

*Corresponding author: SHEN Yan, Associate chief physician; E-mail: shendanxi61115@163.com

【Abstract】 Background Psychotherapy is an important component of the treatment program for inflammatory bowel disease (IBD), a common chronic incurable digestive system disease accompanied with psychosomatic disorder,

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81804005); 浙江省自然科学基金探索项目 (LY21H270007)

1.310005 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属第二医院教学部 2.310053 浙江省杭州市, 浙江中医药大学 3.310012 浙江省杭州市, 浙江省立同德医院中医科 4.310005 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属第二医院消化内科

*通信作者: 沈雁, 副主任医师; E-mail: shendanxi61115@163.com

本文数字出版日期: 2021-11-18

which involves ulcerative colitis (UC). Wuling capsule has proven to be effective in multiple gastrointestinal diseases with psychosomatic disorders, but there are rare studies about its effect on improving the condition, anxiety and depression of UC patients. **Objective** To investigate the efficacy and safety of Wuling capsule with Fupentixol and melitracen tablets in active UC patients with anxiety and depression. **Methods** A total of 120 active UC patients with anxiety and depression were selected from Gastroenterology Clinic or Inpatient Department of the Second Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University and Zhejiang Provincial Tongde Hospital from January 2019 to December 2020, and equally, double-blindly randomized into control group, Deanxit group, Wuling capsule group and combination group, receiving Mesalazine sustained-release tablets (hereinafter referred to Mesalazine), Mesalazine with Fupentixol and melitracen tablets, Mesalazine with Wuling capsules, Mesalazine with Fupentixol and melitracen tablets and Wuling capsules, respectively. All of the four groups were treated for 8 consecutive weeks as a course. Pre- and post-treatment main clinical symptom score, modified Mayo score, inflammatory response indicators, Zung Self-rating Anxiety Scale (SAS) score, Zung Self-rating Depression Scale (SDS) score, and Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) score were compared across the four groups. Meanwhile, safety evaluation for the four treatments was conducted. **Results** Finally, 113 cases (except Wuling capsule group containing 29 cases, other three groups containing 28 cases) who completed this study were included for analysis. Compared with other three groups, combination group showed lower post-treatment diarrhea score, mucus with blood and pus in stools score, abdominal pain score and total score of clinical symptoms, modified Mayo score, erythrocyte sedimentation rate, serum levels of C-reactive protein, tumor necrosis factor- α and interleukin-6, as well as SAS and SDS scores, and higher scores of bowel, systemic, emotional and social domains and total IBDQ score ($P < 0.05$). One control group case had abdominal distension and one Deanxit group case had hyposomnia during treatment, but were spontaneously relieved. **Conclusion** In active UC patients accompanied with anxiety and depression, Wuling capsule with Fupentixol and melitracen tablets could relieve the clinical symptoms, severity of condition, inflammatory response, anxiety and depression disorders, improve the quality of life, with relatively high safety. Therefore, Wuling capsule may be a choice for optimizing the comprehensive treatment plan of UC.

【Key words】 Colitis, ulcerative; Wuling capsule; Fupentixol and melitracen tablets; Mood disorder; Anxiety; Depression; Quality of life; Treatment outcome

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 是一种以结肠炎症、溃疡形成为主要病理特点的慢性不可治愈性疾病, 是炎症性肠病 (inflammatory bowel diseases, IBD) 的主要类型之一。有流行病学调查显示目前我国 IBD 发病率已升至 1.74/10 万人年, 其中 UC 患病率高达 (120~200)/10 万人^[1-2]。UC 具有终身复发性且临床症状迁延难愈、治疗周期长、医疗费用高, 这不仅会对患者生理功能、心理健康、社会功能及生存质量造成诸多不良影响, 而且会给有限的医疗卫生资源带来沉重负担。目前, IBD 的病因和确切发病机制尚不完全明确, 普遍观点认为 UC 的发生可能与遗传、环境、心理、肠道菌群、免疫等多种因素有关^[3]。

近年来, 精神心理因素在 IBD 发病中的作用日益受到关注: 有研究表明 IBD 患者普遍存在焦虑、抑郁状态, 且焦虑、抑郁严重程度常与 UC 疾病活动度呈正相关^[4-5]; 长期处于焦虑、抑郁等不良心理状态可加重 UC 患者肠道炎症反应并导致疾病复发或进展、生活质量受损^[6-8]。因此, IBD 已被重新定义为一种伴有身心障碍特征的消化道常见病, 精神心理因素与肠道病变发生、发展间的双向交互关系使得心理治疗成为包括 UC 在内的 IBD 优化治疗方案的重要组成部分, 以“生物-心理-社会”为特点的新医学治疗模式成为 IBD 领域研

本研究价值:

随着对炎症性肠病 (IBD) 研究的不断深入, 人们发现精神心理因素对 IBD 患者病情及预后均具有重要影响。乌灵胶囊具有抗焦虑、抗抑郁作用, 但目前关于其改善 IBD 患者病情和焦虑、抑郁状态的临床研究较少。本研究针对活动期溃疡性结肠炎 (UC) 伴焦虑、抑郁患者进行研究发现, 乌灵胶囊联合氟哌噻吨美利曲辛片可有效改善此类患者临床症状, 减轻患者病情严重程度、炎症反应、焦虑情绪、抑郁情绪, 提高患者生活质量, 乌灵胶囊可作为优化 UC 患者综合治疗方案的选择之一。

究热点之一。

乌灵胶囊是从珍贵药材乌灵参中分离有效成分并精制而成的纯中药制剂, 临床应用在肠易激综合征 (irritable bowel syndrome, IBS)、功能性消化不良 (functional dyspepsia, FD) 等消化系统心身疾病中已取得良好疗效^[9]。本研究旨在探讨乌灵胶囊联合氟哌噻吨美利曲辛片对活动期 UC 伴焦虑、抑郁患者的影响, 以期为 UC 的优化治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2019 年 1 月至 2020 年 12 月在浙

江中医药大学附属第二医院、浙江省立同德医院消化内科门诊就诊或住院的活动期 UC 伴焦虑、抑郁患者 120 例,病情严重程度为轻、中度。采用双盲随机化法将所有患者分为对照组、黛力新组、乌灵胶囊组、联合治疗组,每组 30 例。对照组患者中男 14 例,女 16 例;年龄 20~81 岁,平均年龄 (39.1±14.6) 岁;病程 1~18 年,平均病程 (8.3±5.2) 年;病情严重程度:轻度 16 例,中度 14 例。黛力新组患者中男 15 例,女 15 例;年龄 19~83 岁,平均年龄 (38.7±15.2) 岁;病程 1~19 年,平均病程 (8.1±4.9) 年;病情严重程度:轻度 14 例,中度 16 例。乌灵胶囊组患者中男 13 例,女 17 例;年龄 22~80 岁,平均年龄 (38.3±15.0) 岁;病程 2~18 年,平均病程 (8.3±5.5) 年;病情严重程度:轻度 16 例,中度 14 例。联合治疗组患者中男 15 例,女 15 例;年龄 21~81 岁,平均年龄 (38.6±15.0) 岁;病程 2~19 年,平均病程 (8.4±5.1) 年;病情严重程度:轻度 13 例,中度 17 例。四组患者性别 ($\chi^2=0.368$)、平均年龄 ($F=0.014$)、平均病程 ($F=0.014$)、病情严重程度 ($\chi^2=0.900$) 比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$),具有可比性。本研究严格遵守《赫尔辛基宣言》,经浙江中医药大学附属第二医院、浙江省立同德医院医学伦理委员会审核批准,所有患者及其家属知晓本研究内容并签署知情同意书。

1.2 纳入标准、排除标准、剔除标准

1.2.1 纳入标准 同时具备下列 5 项条件者准予纳入:

(1) 符合活动期 UC 的诊断标准,病情严重程度为轻、中度;(2) 符合焦虑、抑郁的诊断标准;(3) 入组前 1 个月内未使用过抗焦虑、抑郁药物;(4) 小学以上文化程度、具备基本的读写能力;(5) 自愿参加研究并签署知情同意书。

1.2.2 排除标准 具备下列条件之一者予以排除:(1) 伴有严重并发症;(2) 存在严重心、肺疾病或肝、肾功能损伤;(3) 患有恶性肿瘤;(4) 伴有精神疾病或认知障碍;(5) 妊娠或哺乳期女性;(6) 对本研究所用药物过敏或不耐受;(7) 正在参加其他药物临床试验。

1.2.3 剔除标准 具备下列条件之一者予以剔除:(1) 在研究过程中出现严重不良反应或其他影响观察结果的情况,经研究者判断后停止参加研究;(2) 在研究过程中不愿继续采用相应治疗方案、主动退出研究;(3) 因使用某种禁用药物而导致无法评价临床疗效;(4) 未按研究既定治疗方案进行治疗;(5) 检测记录缺失。

1.3 活动期 UC 的诊断标准和病情严重程度判断标准 活动期 UC 的诊断参照《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018 年·北京)》^[10],即主要结合临床症状、实验室检查、影像学检查、内镜和组织病理学表现进行综合分析,在排除感染性和其他非感染性结肠炎基础上

做出诊断;若诊断存疑,则应在一定时间(一般为 6 个月)后进行内镜及组织病理学复查。参照改良 Mayo 评分判断活动期 UC 患者病情严重程度。改良 Mayo 评分包含排便次数、便血、结肠黏膜表现、医师总体评价 4 项,4 项评分相加介于 3~5 分为轻度,6~10 分为中度,11~12 分为重度^[10]。

1.4 焦虑、抑郁的诊断标准 焦虑、抑郁的诊断分别参照焦虑自评量表(Self-rating Anxiety Scale, SAS)、抑郁自评量表(Self-rating Depression Scale, SDS),SAS 评分标准分 ≥ 50 分诊断为焦虑,SDS 评分标准分 ≥ 53 分诊断为抑郁^[11]。

1.5 治疗方法 对照组患者仅给予美沙拉嗪缓释片〔商品名:颇得斯安,辉凌国际制药(瑞士)有限公司生产,国药准字 H20181183,规格:0.5 g/片〕口服,2 片/次,3 次/d。黛力新组患者在对照组基础上给予氟哌噻吨美利曲辛片(商品名:黛力新,丹麦灵北制药有限公司生产,国药准字 H20171104,规格:10.5 mg/片)口服,1 片/次,早晨、中午各 1 次。乌灵胶囊组患者在对照组基础上给予乌灵胶囊(浙江佐力药业股份有限公司生产,国药准字 Z19990048,规格:0.33 g/粒)口服,1 粒/次,3 次/d。联合治疗组患者在对照组基础上给予乌灵胶囊和氟哌噻吨美利曲辛片治疗,用量用法同上。四组患者均连续治疗 8 周(1 个疗程),治疗期间忌食生冷、辛辣、油腻之物。

1.6 观察指标

1.6.1 主要临床症状积分 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[12],分别于治疗前后评估四组患者主要临床症状(腹泻、黏液脓血便、腹痛)严重程度,无症状计 0 分,轻度计 1 分,中度计 2 分,重度计 3 分;3 项主要临床症状积分相加为总分。

1.6.2 改良 Mayo 评分 比较四组患者治疗前后改良 Mayo 评分^[10]。改良 Mayo 评分标准见表 1。

1.6.3 炎症反应指标 分别于治疗前后采集四组患者空腹静脉血 3 ml,室温自然凝固 10~20 min 后以 3 000 r/min 的速率离心 10 min(离心半径为 10 cm),分离血清。采用自动血沉分析仪检测红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 C 反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)和白介素 6(IL-6)水平。

1.6.4 SAS、SDS 评分 比较四组患者治疗前后 SAS、SDS 评分。SAS 共包含 20 个条目,其中正向条目 15 个,反向条目 5 个;采用四级评分法,1~4 级分别代表“没有或很少时间”“小部分时间”“相当多时间”“绝大部分或全部时间”,计 1~4 分;SAS 评分越高表明焦虑程度越重^[11]。SDS 共包含 20 个条目,其中正向条目 10 个,反向条目 10 个;采用四级评分法,1~4 级分别代表“没

表1 改良 Mayo 评分标准 (分)
Table 1 The Modified Mayo scoring system

项目	评分	项目	评分
排便次数		结肠黏膜表现	
正常	0	正常	0
比正常次数增加 1~2 次/d	1	轻度病变 (红斑、血管纹理减少、轻度易脆)	1
比正常次数增加 3~4 次/d	2	中度病变 (明显红斑、血管纹理缺乏、易脆、糜烂)	2
比正常次数增加 5 次/d 或以上	3	重度病变 (自发性出血、溃疡性形成)	3
便血		医师总体评价	
未见出血	0	正常	0
不到一半时间内便中混血	1	病情为轻度	1
大部分时间内便中混血	2	病情为中度	2
一直存在出血	3	病情为重度	3

有或很少时间”“小部分时间”“相当多时间”“绝大部分或全部时间”，计 1~4 分；SDS 评分越高表明抑郁程度越重。

1.6.5 炎症性肠病生活质量问卷 (inflammatory bowel disease questionnaire, IBDQ) 评分 分别于治疗前后采用 IBDQ 评价四组患者生活质量。IBDQ 共包含 4 个维度、32 个问题，分别为肠道症状 (含 10 个问题)、全身症状 (含 5 个问题)、情感功能 (含 12 个问题)、社会功能 (含 5 个问题)，每个问题计 1~7 分；4 个维度评分相加为总分，总分越高表明生活质量越好^[13]。

1.6.6 安全性评价 四组患者均于治疗后复查血常规、肝肾功能、心电图等，同时记录四组患者治疗期间不良

反应发生情况以进行安全性评价。

1.7 统计学方法 采用 SPSS 21.0 统计学软件进行数据分析。本研究计量资料均符合正态分布，以 ($\bar{x} \pm s$) 表示，多组间比较采用单因素方差分析，组间两两比较采用 LSD-*t* 检验，组内治疗前后比较采用 Dunnett-*t* 检验；计数资料以相对数表示，组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病例完成研究情况 对照组患者中剔除 2 例，完成 28 例；黛力新组患者中剔除 1 例，完成 28 例；乌灵胶囊组患者中剔除 1 例，完成 29 例；联合治疗组患者中剔除 2 例，完成 28 例。最终共 113 例患者完成研究。

2.2 主要临床症状积分 四组患者治疗前腹泻、黏液脓血便、腹痛积分及总分比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。四组患者治疗后腹泻、黏液脓血便、腹痛积分及总分比较，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；联合治疗组患者治疗后腹泻、黏液脓血便、腹痛积分及总分低于对照组、黛力新组、乌灵胶囊组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。与治疗前相比，四组患者治疗后腹泻、黏液脓血便、腹痛积分及总分均降低，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 2。

2.3 改良 Mayo 评分 四组患者治疗前改良 Mayo 评分比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。四组患者治疗后改良 Mayo 评分比较，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；联合治疗组患者治疗后改良 Mayo 评分低于对照组、黛力新组、乌灵胶囊组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。与治疗前相比，四组患者治疗后改良 Mayo 评分均降低，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 3。

表2 四组患者治疗前后主要临床症状积分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)
Table 2 Comparison of pre- and post-treatment main clinical symptom score in the four groups

组别	例数	腹泻				黏液脓血便			
		治疗前	治疗后	<i>t</i> 配对值	<i>P</i> 值	治疗前	治疗后	<i>t</i> 配对值	<i>P</i> 值
对照组	28	2.0 ± 0.4	1.2 ± 0.3	8.678	<0.001	1.2 ± 0.2	0.6 ± 0.1	12.644	<0.001
黛力新组	28	2.1 ± 0.3	1.3 ± 0.4	8.581	<0.001	1.2 ± 0.3	0.6 ± 0.1	9.491	<0.001
乌灵胶囊组	29	1.9 ± 0.3	1.2 ± 0.1	13.845	<0.001	1.2 ± 0.2	0.5 ± 0.1 ^{ab}	14.213	<0.001
联合治疗组	28	2.0 ± 0.3	0.9 ± 0.2 ^{abc}	15.358	<0.001	1.2 ± 0.2	0.4 ± 0.1 ^{abc}	16.775	<0.001
<i>F</i> 值		1.77	11.30			0.12	25.69		
<i>P</i> 值		0.157	<0.001			0.948	<0.001		

组别	腹痛				总分			
	治疗前	治疗后	<i>t</i> 配对值	<i>P</i> 值	治疗前	治疗后	<i>t</i> 配对值	<i>P</i> 值
对照组	2.0 ± 0.4	1.4 ± 0.4	6.764	<0.001	5.1 ± 0.5	3.1 ± 0.4	16.692	<0.001
黛力新组	2.2 ± 0.3	1.0 ± 0.4 ^a	12.663	<0.001	5.2 ± 0.4	3.0 ± 0.4	19.916	<0.001
乌灵胶囊组	2.1 ± 0.3	1.0 ± 0.3 ^a	15.542	<0.001	5.0 ± 0.5	2.4 ± 0.3 ^{ab}	25.476	<0.001
联合治疗组	2.0 ± 0.3	0.6 ± 0.2 ^{abc}	21.134	<0.001	5.0 ± 0.4	1.8 ± 0.2 ^{abc}	37.452	<0.001
<i>F</i> 值	2.39	26.60			1.26	90.48		
<i>P</i> 值	0.072	<0.001			0.292	<0.001		

注：^a 表示与对照组相比 $P < 0.05$ ，^b 表示与黛力新组相比 $P < 0.05$ ，^c 表示与乌灵胶囊组相比 $P < 0.05$

2.4 炎症反应指标 四组患者治疗前ESR及血清CRP、TNF- α 、IL-6水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。四组患者治疗后ESR及血清CRP、TNF- α 、IL-6水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$);联合治疗组患者治疗后ESR及血清CRP、TNF- α 、

IL-6水平低于对照组、黛力新组、乌灵胶囊组,差异有统计学意义($P<0.05$)。与治疗前相比,四组患者治疗后ESR及血清CRP、TNF- α 、IL-6水平均降低,差异有统计学意义($P<0.05$),见表4。

表3 四组患者治疗前后改良 Mayo 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

Table 3 Comparison of pre- and post-treatment modified Mayo score in the four groups

组别	例数	治疗前	治疗后	$t_{\text{配对}}$ 值	P 值
对照组	28	6.3 \pm 0.9	2.0 \pm 0.3	23.284	<0.001
黛力新组	28	6.5 \pm 0.9	1.9 \pm 0.3	26.941	<0.001
乌灵胶囊组	29	6.2 \pm 1.0	1.7 \pm 0.4 ^{ab}	23.478	<0.001
联合治疗组	28	6.2 \pm 1.2	1.4 \pm 0.3 ^{abc}	21.253	<0.001
F 值		0.56	18.16		
P 值		0.646	<0.001		

注: ^a表示与对照组相比 $P<0.05$, ^b表示与黛力新组相比 $P<0.05$, ^c表示与乌灵胶囊组相比 $P<0.05$

2.5 SAS、SDS 评分 四组患者治疗前 SAS、SDS 评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。四组患者治疗后 SAS、SDS 评分比较,差异有统计学意义($P<0.05$);联合治疗组患者治疗后 SAS、SDS 评分低于对照组、黛力新组、乌灵胶囊组,差异有统计学意义($P<0.05$)。与治疗前相比,黛力新组、乌灵胶囊组、联合治疗组患者治疗后 SAS、SDS 评分均降低,差异有统计学意义($P<0.05$),而对照组患者治疗后 SAS、SDS 评分与治疗前比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表5。

2.6 IBDQ 评分 四组患者治疗前肠道症状、全身症状、情感功能、社会功能评分及总分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。四组患者治疗后肠道症状、全身症状、

表4 四组患者治疗前后炎症反应指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of pre- and post-treatment inflammatory response indicators in the four groups

组别	例数	ESR (mm/1 h)				CRP (mg/L)			
		治疗前	治疗后	$t_{\text{配对}}$ 值	P 值	治疗前	治疗后	$t_{\text{配对}}$ 值	P 值
对照组	28	24.6 \pm 1.1	18.4 \pm 1.6	16.973	<0.001	28.37 \pm 2.81	23.49 \pm 3.63	5.623	<0.001
黛力新组	28	25.1 \pm 1.4	17.7 \pm 1.4	19.738	<0.001	28.91 \pm 3.34	23.13 \pm 3.25	6.568	<0.001
乌灵胶囊组	29	24.4 \pm 1.7	15.8 \pm 1.2 ^{ab}	22.027	<0.001	29.28 \pm 2.89	20.27 \pm 2.37 ^{ab}	12.980	<0.001
联合治疗组	28	25.0 \pm 1.6	13.5 \pm 2.2 ^{abc}	22.649	<0.001	29.78 \pm 2.59	17.19 \pm 1.67 ^{abc}	21.633	<0.001
F 值		1.48	50.06			1.16	30.05		
P 值		0.223	<0.001			0.327	<0.001		

组别	TNF- α ($\mu\text{g/L}$)				IL-6 ($\mu\text{g/L}$)			
	治疗前	治疗后	$t_{\text{配对}}$ 值	P 值	治疗前	治疗后	$t_{\text{配对}}$ 值	P 值
对照组	65.22 \pm 3.47	40.59 \pm 3.32	27.129	<0.001	72.99 \pm 5.71	50.23 \pm 4.14	17.088	<0.001
黛力新组	64.39 \pm 4.19	38.58 \pm 4.66 ^a	21.787	<0.001	74.05 \pm 5.44	49.02 \pm 3.44	20.571	<0.001
乌灵胶囊组	65.17 \pm 4.05	29.60 \pm 3.10 ^{ab}	37.584	<0.001	73.76 \pm 5.50	43.91 \pm 4.49 ^{ab}	22.652	<0.001
联合治疗组	63.89 \pm 4.92	25.71 \pm 3.40 ^{abc}	33.751	<0.001	73.32 \pm 5.28	35.90 \pm 2.97 ^{abc}	32.689	<0.001
F 值	0.66	105.88			0.21	81.72		
P 值	0.576	<0.001			0.893	<0.001		

注: ESR=红细胞沉降率, CRP=C反应蛋白, TNF- α =肿瘤坏死因子 α , IL-6=白介素6; ^a表示与对照组相比 $P<0.05$, ^b表示与黛力新组相比 $P<0.05$, ^c表示与乌灵胶囊组相比 $P<0.05$

表5 四组患者治疗前后 SAS、SDS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

Table 5 Comparison of pre- and post-treatment SAS and SDS scores in the four groups

组别	例数	SAS 评分				SDS 评分			
		治疗前	治疗后	$t_{\text{配对}}$ 值	P 值	治疗前	治疗后	$t_{\text{配对}}$ 值	P 值
对照组	28	56.1 \pm 2.1	55.4 \pm 1.9	1.211	0.231	57.4 \pm 2.7	56.4 \pm 2.8	1.277	0.207
黛力新组	28	57.1 \pm 2.0	48.0 \pm 1.7 ^a	18.412	<0.001	58.2 \pm 2.9	52.0 \pm 2.0 ^a	9.161	<0.001
乌灵胶囊组	29	56.2 \pm 2.8	49.7 \pm 1.4 ^{ab}	11.492	<0.001	58.6 \pm 2.6	52.7 \pm 2.1 ^a	9.498	<0.001
联合治疗组	28	56.0 \pm 2.0	45.3 \pm 1.6 ^{abc}	22.012	<0.001	58.4 \pm 2.6	46.5 \pm 2.2 ^{abc}	18.562	<0.001
F 值		1.41	185.80			1.07	88.79		
P 值		0.243	<0.001			0.365	<0.001		

注: SAS=焦虑自评量表, SDS=抑郁自评量表; ^a表示与对照组相比 $P<0.05$, ^b表示与黛力新组相比 $P<0.05$, ^c表示与乌灵胶囊组相比 $P<0.05$

情感功能、社会功能评分及总分比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 联合治疗组患者治疗后肠道症状、全身症状、情感功能、社会功能评分及总分高于对照组、黛力新组、乌灵胶囊组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。与治疗前相比, 黛力新组、乌灵胶囊组、联合治疗组患者治疗后肠道症状、全身症状、情感功能、社会功能评分及总分均升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 与治疗前相比, 对照组患者治疗后肠道症状、全身症状及总分均升高, 而治疗后情感功能评分、社会功能评分与治疗前比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 6。

2.7 安全性评价 四组患者治疗后复查血常规、肝肾功能、心电图等均未见明显异常; 治疗期间对照组患者中出现腹胀 1 例, 黛力新组患者中出现失眠 1 例, 均可自行缓解, 未出现其他明显不良反应。

3 讨论

精神心理因素与 IBD 的发生、发展密切相关: 一方面, 临床症状的反复发作性、病情复发的不可预知性及疾病的不可治愈性等不仅给 IBD 患者带来了躯体上的不适与痛苦, 也给多数患者造成了巨大的心理压力和经济损失, 易引发或加重多种不良心理状态; 另一方面, 焦虑和 / 或抑郁的持续存在可影响 IBD 的发病、病情进展、复发及患者生存质量。研究表明, IBD 患者与普通人群相比更易出现不同程度的强迫行为、神经质、敏感、依赖、易激惹、易怒、焦虑、抑郁、内向、悲观等负性情绪, 其中以焦虑和抑郁最为突出^[4]。NEUENDORF 等^[14]进行的一项系统评价结果显示, IBD 患者焦虑障碍患病率为 4.9%~36.5%, 平均为 20.5%, 抑郁障碍患病率为 9.9%~20.5%, 平均为 15.2%。2017 年在法国进行的一

项全国性调查结果显示, 约 1/2 的 IBD 患者伴有抑郁症, 约 1/3 的 IBD 患者伴有焦虑症^[15]。在英国开展的一项为期 2 年的前瞻性研究结果显示, 疾病活动使 IBD 患者焦虑发生风险升高近 6 倍^[16]。国内多项临床研究表明, 焦虑和抑郁是 IBD 患者最常见的心理问题, 且疾病活动期 IBD 患者焦虑、抑郁发生率明显高于缓解期 IBD 患者^[17-18]。另有研究表明, IBD 患者在疾病确诊前便可出现焦虑、抑郁, 且伴有焦虑、抑郁的 IBD 患者平均发病年龄明显低于不伴焦虑、抑郁者, 提示焦虑、抑郁与 IBD 的发病有关^[19]。

近年来, 精神心理因素与 IBD 之间的双向交互关系受到越来越多的重视, 面对以焦虑、抑郁为代表的不良心理状态给 IBD 患者综合治疗带来的全新挑战, 心理治疗将成为 IBD 传统治疗的重要补充和优化治疗方案的重要选择。临床医生在临床实践中应尽早识别伴有焦虑、抑郁的 IBD 患者并给予及时、适当的心理干预, 以期达到缓解临床症状、降低疾病活动度和复发率、减少不必要的治疗升级、提高患者治疗依从性和生活质量、改善患者预后等目的。

CASTILLO 等^[20]研究发现, 与没有或伴轻度抑郁症的 UC 患者相比, 合并中、重度抑郁症的 UC 患者出现疾病活动的风险明显升高。一项包含 763 449 例 UC 患者的大样本研究发现, UC 患者发病前后出现的情绪障碍均会对病情进展造成消极影响^[21]。NARULA 等^[22]进行的一项持续时间长达 12 年的前瞻性随访研究发现, 研究初始即伴有焦虑症状的 IBD 患者与一般 IBD 患者相比更易出现不良预后, 其主要表现为高疾病活动度、高复发率和高住院率等。关于 IBD 患者生活质量的研

表 6 四组患者治疗前后 IBDQ 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)
Table 6 Comparison of pre- and post-treatment IBDQ score in the four groups

组别	例数	肠道症状				全身症状			
		治疗前	治疗后	$t_{\text{配对}}$ 值	P 值	治疗前	治疗后	$t_{\text{配对}}$ 值	P 值
对照组	28	50.1 ± 1.6	58.2 ± 2.2	-15.565	<0.001	23.8 ± 1.1	25.9 ± 1.5	-6.128	<0.001
黛力新组	28	49.8 ± 1.6	58.1 ± 1.4	-20.623	<0.001	23.9 ± 1.0	28.9 ± 2.0 ^a	-11.905	<0.001
乌灵胶囊组	29	50.5 ± 1.2	57.4 ± 1.5	-18.732	<0.001	24.3 ± 1.2	29.5 ± 1.2 ^a	-16.536	<0.001
联合治疗组	28	50.4 ± 1.1	65.1 ± 1.9 ^{abc}	-35.599	<0.001	24.0 ± 1.0	32.4 ± 2.0 ^{abc}	-20.132	<0.001
F 值		1.46	116.64			1.15	68.38		
P 值		0.229	<0.001			0.334	<0.001		

组别	情感功能				社会功能				总分			
	治疗前	治疗后	$t_{\text{配对}}$ 值	P 值	治疗前	治疗后	$t_{\text{配对}}$ 值	P 值	治疗前	治疗后	$t_{\text{配对}}$ 值	P 值
对照组	60.6 ± 3.5	62.5 ± 3.8	-1.945	0.057	25.4 ± 1.4	25.9 ± 1.5	-1.376	0.174	157.4 ± 3.2	171.9 ± 3.7	-15.592	<0.001
黛力新组	58.9 ± 3.3	67.8 ± 3.0 ^a	-10.622	<0.001	26.1 ± 1.9	33.8 ± 1.9 ^a	-15.320	<0.001	158.8 ± 3.2	190.6 ± 3.4 ^a	-36.202	<0.001
乌灵胶囊组	59.0 ± 3.6	68.2 ± 3.8 ^a	-9.436	<0.001	26.0 ± 1.6	33.0 ± 1.6 ^a	-16.984	<0.001	158.7 ± 3.1	188.4 ± 3.8 ^{ab}	-32.820	<0.001
联合治疗组	58.8 ± 3.7	73.7 ± 4.4 ^{abc}	-13.829	<0.001	25.3 ± 1.7	36.2 ± 2.5 ^{abc}	-18.762	<0.001	157.3 ± 2.9	205.3 ± 4.8 ^{abc}	-44.863	<0.001
F 值	1.64	40.96			1.71	150.33			1.92	334.13		
P 值	0.184	<0.001			0.170	<0.001			0.130	<0.001		

注: ^a 表示与对照组相比 $P < 0.05$, ^b 表示与黛力新组相比 $P < 0.05$, ^c 表示与乌灵胶囊组相比 $P < 0.05$

究发现, IBD 患者确诊后 10、20 年健康相关生活质量 (Health-related Quality of Life, HRQoL) 评分明显降低^[23-24], 约半数患者出现工作效率低下甚至活动丧失等问题^[15]。目前, 临床上用以治疗包括 IBD 在内的消化道身心障碍性疾病的一线药物主要包括 5-羟色胺再摄取抑制剂 (SSRI) 和 5-羟色胺去甲肾上腺素再摄取抑制剂 (SNRI), 三环类抗抑郁药、丁螺环酮及米氮平等常用于 IBD 患者的心理治疗, 但长期应用上述药物带来的不良反应问题始终困扰着临床。

临床实践发现, 中医药治疗 IBD 在安全性方面具有独特优势, 是一种适合长期使用的补充和替代疗法。乌灵参是乌灵菌的俗称, 是我国传统珍贵中药材之一, 其性味甘淡平, 无毒, 入心、胃、膀胱经, 具有补肾健脑、养心安神、疏肝解郁等功效。乌灵胶囊是由乌灵参深层发酵的菌丝体经现代技术精制而成的纯乌灵菌粉, 是具有镇静催眠、抗焦虑、抗抑郁、认知功能改善、脑保护作用等的国家一类新药^[9]。现代药理学研究表明, 乌灵胶囊可通过提高脑内谷氨酸和 γ -氨基丁酸 (GABA) 含量、谷氨酸脱羧酶 (GAD) 活性, 激活 GABA 受体而发挥抗焦虑、抗抑郁作用^[25-26], 也有研究表明乌灵胶囊的抗抑郁作用还可能与线粒体转位蛋白 (外周苯二氮草受体) 介导的线粒体自噬有关^[27]。近年研究发现, 乌灵胶囊中区别于其他真菌类药物的独特抗抑郁活性成分 5-甲基蜂蜜曲霉素可能通过选择性抑制单胺氧化酶 A 活性而发挥抗抑郁作用^[28]。目前, 乌灵胶囊已广泛应用于治疗 IBS、FD、胃食管反流病等消化系统身心疾病并被证实临床疗效可靠、安全性高, 能有效提高此类患者睡眠质量, 缓解患者焦虑和抑郁情绪。

目前, 关于乌灵胶囊联合氟哌噻吨美利曲辛片对活动期 UC 伴焦虑、抑郁患者的影响研究较少见。本研究结果显示, 联合治疗组患者治疗后腹泻、黏液脓血便、腹痛积分及总分、改良 Mayo 评分、ESR、血清 CRP 水平、血清 TNF- α 水平、血清 IL-6 水平、SAS 评分、SDS 评分低于对照组、黛力新组、乌灵胶囊组, 肠道症状、全身症状、情感功能、社会功能评分及总分高于对照组、黛力新组、乌灵胶囊组, 表明乌灵胶囊联合氟哌噻吨美利曲辛片可有效改善活动期 UC 伴焦虑、抑郁患者临床症状, 减轻患者病情严重程度、炎症反应、焦虑情绪、抑郁情绪, 提高患者生活质量, 与既往研究结果一致, 推测乌灵胶囊可能通过减轻活动期 UC 伴焦虑、抑郁患者焦虑、抑郁情绪而缓解 UC 严重程度, 乌灵胶囊联合氟哌噻吨美利曲辛片能够发挥出较单药更佳的心理干预效果。

本研究安全性评价结果显示, 四组患者治疗后复查血常规、肝肾功能、心电图等均未见明显异常, 治疗期间仅 2 例患者出现不良反应但均可自行缓解, 提示乌灵

胶囊联合氟哌噻吨美利曲辛片用于治疗活动期 UC 伴焦虑、抑郁患者的安全性较高。因此, 乌灵胶囊可作为优化 UC 患者综合治疗方案的选择之一, 但由于本研究病例数有限、病例来源局限, 因此研究结果可能存在一定选择偏倚, 今后还需开展多中心、大样本研究以进一步验证乌灵胶囊对活动期 UC 伴焦虑、抑郁患者的影响。

作者贡献: 莫达瑜、王飞达、倪思忆进行研究的实施与可行性分析、数据收集与整理、统计学处理、论文撰写; 莫达瑜负责论文的修订; 刘英超对文章整体负责, 监督管理; 沈雁进行文章的构思、结果的分析与解释, 负责文章质量控制及审校。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] NG W K, WONG S H, NG S C. Changing epidemiological trends of inflammatory bowel disease in Asia [J]. *Intest Res*, 2016, 14 (2): 111-119. DOI: 10.5217/ir.2016.14.2.111.
- [2] LI X, SONG P, LI J, et al. The disease burden and clinical characteristics of inflammatory bowel disease in the Chinese population: a systematic review and meta-analysis [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2017, 14 (3): 238. DOI: 10.3390/ijerph14030238.
- [3] BRESSLER B, MARSHALL J K, BERNSTEIN C N, et al. Clinical practice guidelines for the medical management of non-hospitalized ulcerative colitis: the Toronto consensus [J]. *Gastroenterology*, 2015, 148 (5): 1035-1058. e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.03.001.
- [4] BERNSTEIN C N, HITCHON C A, WALLD R, et al. Increased burden of psychiatric disorders in inflammatory bowel disease [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2019, 25 (2): 360-368. DOI: 10.1093/ibd/izy235.
- [5] REGUEIRO M, GREER J B, SZIGETHY E. Etiology and treatment of pain and psychosocial issues in patients with inflammatory bowel diseases [J]. *Gastroenterology*, 2017, 152 (2): 430-439. e4. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.10.036.
- [6] MIKOCKA-WALUS A, PITTET V, ROSSEL J B, et al. Symptoms of depression and anxiety are independently associated with clinical recurrence of inflammatory bowel disease [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2016, 14 (6): 829-835. e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2015.12.045.
- [7] GRACIE D J, IRVINE A J, SOOD R, et al. Effect of psychological therapy on disease activity, psychological comorbidity, and quality of life in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2017, 2 (3): 189-199. DOI: 10.1016/S2468-1253 (16) 30206-0.
- [8] VEGNI E, GILARDI D, CORRÒB E, et al. P506 Psychological factors and quality of life in inflammatory bowel diseases patients: the Psycho study [J]. *J Crohns Colitis*, 2017, 11 (Suppl 1): S337. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjx002.630.
- [9] 中华医学会心身医学分会, 乌灵胶囊临床应用专家共识组. 乌灵胶囊在心身相关障碍中的临床应用专家共识 [J]. *中华内科*

- 杂志, 2020, 59 (6) : 427-432. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20191223-00838.
- The Division of Psychosomatic Medicine, Chinese Medical Association, Wuling Capsule Clinical Application Expert Consensus Group. Recommendations on clinical application of Wuling Capsule in psychosomatic related disorders: an expert consensus [J]. Chinese Journal of Internal Medicine, 2020, 59 (6) : 427-432. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20191223-00838.
- [10] 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]. 中华炎症肠病杂志(中英文), 2018, 2(3) : 173-190. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-367X.2018.03.005.
- [11] 张明园. 精神科评定量表手册 [M]. 2版. 长沙: 湖南科学技术出版社, 1998: 3542-3547.
- [12] 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: 349-353.
- [13] GUYATT G, MITCHELL A, IRVINE E J, et al. A new measure of health status for clinical trials in inflammatory bowel disease [J]. Gastroenterology, 1989, 96 (3) : 804-810.
- [14] NEUENDORF R, HARDING A, STELLO N, et al. Depression and anxiety in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review [J]. J Psychosom Res, 2016, 87: 70-80. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2016.06.001.
- [15] WILLIET N, SARTER H, GOWER-ROUSSEAU C, et al. Patient-reported outcomes in a French nationwide survey of inflammatory bowel disease patients [J]. J Crohns Colitis, 2017, 11 (2) : 165-174. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw145.
- [16] GRACIE D J, GUTHRIE E A, HAMLIN P J, et al. Bi-directionality of brain-gut interactions in patients with inflammatory bowel disease [J]. Gastroenterology, 2018, 154 (6) : 1635-1646. e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.01.027.
- [17] 胡义亭, 张建, 贾桂丛, 等. 炎症性肠病患者焦虑、抑郁状态分析及其与生活质量的关系 [J]. 中国医药导报, 2017, 14(28) : 57-59, 68.
- HU Y T, ZHANG J, JIA G C, et al. Anxiety and depression in patients with inflammatory bowel disease and its relationship with quality of life [J]. China Medical Herald, 2017, 14 (28) : 57-59, 68.
- [18] 李晓婷, 刘云, 任建安, 等. 克罗恩病患者健康相关生活质量及其影响因素调查 [J]. 中华护理杂志, 2014, 49 (1) : 70-75. DOI: 10.3761/j.issn.0254-1769.2014.01.018.
- LI X T, LIU Y, REN J A, et al. The level and influencing factors of health related quality of life in patients with Crohn disease [J]. Chinese Journal of Nursing, 2014, 49 (1) : 70-75. DOI: 10.3761/j.issn.0254-1769.2014.01.018.
- [19] MIKOCCA-WALUS A A, TURNBULL D A, MOULDING N T, et al. Controversies surrounding the comorbidity of depression and anxiety in inflammatory bowel disease patients: a literature review [J]. Inflamm Bowel Dis, 2007, 13 (2) : 225-234. DOI: 10.1002/ibd.20062.
- [20] CASTILLO A, FASHUDDIN F, SALIAJ M, et al. Tu2015 the impact of depression on disease activity in inflammatory bowel disease (IBD) patients [J]. Gastroenterology, 2016, 150 (4) : S1006. DOI: 10.1016/S0016-5085 (16) 33407-2.
- [21] CAWTHORPE D, DAVIDSON M. Temporal comorbidity of mental disorder and ulcerative colitis [J]. Perm J, 2015, 19 (1) : 52-57. DOI: 10.7812/TPP/14-120.
- [22] NARULA N, PINTO-SANCHEZ M I, CALO N C, et al. Anxiety but not depression predicts poor outcomes in inflammatory bowel disease [J]. Inflamm Bowel Dis, 2019, 25 (7) : 1255-1261. DOI: 10.1093/ibd/izy385.
- [23] HUPPERTZ-HAUSS G, HØIVIK M L, JELSNESS-JØRGENSEN P, et al. Health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease 20 years after diagnosis: results from the IBSEN study [J]. Inflamm Bowel Dis, 2016, 22 (7) : 1679-1687. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000806.
- [24] HUPPERTZ-HAUSS G, HØIVIK M L, LANGHOLZ E, et al. Health-related quality of life in inflammatory bowel disease in a European-wide population-based cohort 10 years after diagnosis [J]. Inflamm Bowel Dis, 2015, 21 (2) : 337-344. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000272.
- [25] 马志章, 左萍萍, 陈宛如, 等. 乌灵菌粉的镇静作用及其机理研究 [J]. 中国药学杂志, 1999, 34 (6) : 374. DOI: 10.3321/j.issn: 1001-2494.1999.06.007.
- [26] 杨楠, 刘雁勇, 郝文字, 等. 应用基因芯片技术探讨乌灵菌粉的抗抑郁机制 [J]. 中国康复理论与实践, 2010, 16 (4) : 328-331. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9771.2010.04.009.
- YANG N, LIU Y Y, HAO W Y, et al. Anti-depressant mechanisms of Wuling Jun Powder by gene microarray analysis [J]. Chinese Journal of Rehabilitation Theory and Practice, 2010, 16(4) : 328-331. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9771.2010.04.009.
- [27] LI D, ZHENG J, WANG M, et al. Wuling powder prevents the depression-like behavior in learned helplessness mice model through improving the TSPO mediated-mitophagy [J]. J Ethnopharmacol, 2016, 186: 181-188. DOI: 10.1016/j.jep.2016.03.065.
- [28] WANG L, BAO B B, SONG G Q, et al. Discovery of unsymmetrical aromatic disulfides as novel inhibitors of SARS-CoV main protease: chemical synthesis, biological evaluation, molecular docking and 3D-QSAR study [J]. Eur J Med Chem, 2017, 137: 450-461. DOI: 10.1016/j.ejmech.2017.05.045.

(收稿日期: 2021-07-07; 修回日期: 2021-10-28)

(本文编辑: 鹿飞飞)