

青黛治疗溃疡性结肠炎的机制研究进展

何泽慧, 温红珠*, 林江

(上海中医药大学附属龙华医院, 上海 200032)

摘要: 溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 是一种与自身免疫相关的慢性非特异性肠道炎症性疾病, 中医认为 UC 的病理性质为本虚标实, 病理因素主要包括湿、热、瘀、毒等, 青黛有清热解毒、凉血消斑之效, 作为复方制剂的重要成分之一, 被长期用于 UC 的口服或局部治疗中。近年来研究者采用青黛单药及其主要成分口服或纳肛治疗 UC 亦取得良好效果, 并针对其作用机制开展了大量研究。本文主要归纳总结了近年来青黛及其有效成分提取物 (靛玉红、靛蓝、色胺酮) 等治疗 UC 的机制研究。

关键词: 青黛; 靛玉红; 靛蓝; 色胺酮; 溃疡性结肠炎

中图分类号: R257.46

文献标识码: A

文章编号: 1002-2392(2022)01-0101-05

DOI: 10.19664/j.cnki.1002-2392.220022

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 是一种与自身免疫相关的慢性非特异性肠道炎症性疾病, 属于炎症性肠病 (Inflammatory bowel disease, IBD) 的一种, 主要表现为腹痛、腹泻、粘液脓血便, 病程迁延不愈。近年来 UC 在亚洲的发病率呈上升趋势, 2015 年亚太多中心流行病学调查研究显示^[1], 中国是亚洲地区 IBD 发病率最高的国家, 其中 UC 发病率约为 1.64/10 万~2.05/10 万, 预测至 2025 年中国患者人数将达 150 万^[2-3]。UC 的病因和发病机制尚未明确, 目前认为主要与肠道菌群、环境因素等作用于基因易感体, 继而引起固有免疫和适应性免疫的反应失调有关^[4]。因此, 具有抑制炎症反应和/或免疫反应的 5-氨基水杨酸制剂 (5-ASA)、类固醇皮质激素、免疫调节剂成为治疗 UC 的经典和传统用药。但是, 上述药物并不能为所有 UC 患者带来获益, 这为中医药治疗 UC 带来了机遇和挑战。

1 中医药治疗 UC 现状

2017 年中华中医药学会脾胃病分会制定的《溃疡性结肠炎中医诊疗专家共识意见》将本病归属中医“痢疾”“久痢”和“肠癖”等病范畴^[5]。中医认为 UC 的病理性质为本虚标实。病理因素主要有湿邪 (热)、

瘀热、热毒、痰浊、气滞、血瘀等。根据病理特征表现, 活动期多属实证, 主要病机为湿热蕴肠、气血不调^[6], 而重度以热毒、瘀热为主, 反复难愈者应考虑痰浊、血瘀的因素。缓解期多属虚实夹杂, 主要病机为脾虚湿恋、运化失健^[7]。一项对 1981~2000 年间的 10 218 例 UC 治疗状况的调查显示^[8], 大部分 UC 患者均接受中医药治疗, 其中单用中药治疗比例为 20.1%, 中西医结合治疗比例为 59.1%。中药治疗 UC 主要分为单味药和复方制剂治疗两种, 不论是单药还是复方制剂, 青黛 (natural indigo) 均是常用药物。

青黛最早载于宋代《开宝本草》, 有清热解毒、凉血消斑之效。《本草经疏》记载:“青黛, 解毒除热, 固其所长, 古方多有用之于诸血症者。”《本经逢源》记载:“青黛, 泻肝胆, 散郁火, 治温毒发斑及热痢下重。”因此, 青黛长期以来被广泛用于 UC 的口服或局部治疗中。

2 青黛治疗 UC 的机制研究

青黛的化学成分复杂, 系统研究表明^[9] 青黛中约 90% 为 CaCO₃、SiO₂ 等无机成分, 有机成分约占 10%。根据《中国药典》记载, 青黛的主要有机成分包括靛玉红 (indirubin)、靛蓝 (indigo) 等, 其中靛蓝含量最高 (不低于 2%), 靛玉红则不低于 0.13%^[10]。此外, 色胺酮 (tryptanthrin) 和异鼠李素作为其有效成分亦是近年来的研究热点。下文将从青黛、靛蓝、靛玉红、色胺酮四个方面对青黛治疗 UC 的机制研究分述之。

2.1 青黛

目前的机制研究表明, 青黛主要通过调节肠道免疫反应, 改善肠上皮屏障功能, 调节肠道微生态平衡从

收稿日期: 2021-04-01 修回日期: 2021-04-22

基金项目: 上海市科委项目 (17401934700); 国家自然科学基金项目 (81703986); 海派中医流派 (丁氏内科) 黄文东临床传承研究 (ZY3-CCCX-1-1001)

作者简介: 何泽慧 (1996-), 女, 住院医师, 主要从事中医内科学临床工作。

* 通讯作者: 温红珠 (1983-), 女, 博士, 住院医师, 主要从事中医内科学临床工作。

而起到治疗 UC 的作用。

Kawai 等^[11]实验表明,青黛可以通过黏膜固有淋巴细胞的芳香烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AhR)促进 IL-10/IL22 的释放发挥治疗作用。Xiao 等^[12]的研究发现青黛治疗 UC 可能与其可通过激活 AMPK/Nrf-2 抑制氧化应激反应和通过抑制 STAT1/STAT3 磷酸化限制 Th1/Th17 相关炎症因子释放有关。杜立阳等^[13]发现青黛颗粒可显著降低大鼠的 UC 活动性指数(ulcerative colitis disease activity index, UC-DAI)评分,可能通过促进大鼠结肠黏膜蛋白 MUC2 的基因表达,下调诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)的基因表达从而抑制 UC 病情发展。马文强等^[14]通过研究发现,青黛可通过减轻 DSS 诱导的 UC 小鼠的炎症反应、氧化应激和细胞凋亡从而发挥其保护作用,其中青黛组小鼠的肠黏膜损伤减轻,血浆中 TNF- α 、IL-6、IL-1、IL-10、MDA 等细胞因子含量降低,SOD 水平升高,Bcl-2 蛋白表达水平亦显著升高。刘丽娟等^[15]研究青黛对 UC 体内、体外炎症模型的抗炎作用,主要观测到在体内、体外青黛组 IL-1、IL-6、IL-8、TNF- α 的含量分别较对照组有一定程度的下降,提示青黛治疗 UC 可能为下调炎症因子表达有关。Wang 等^[16]观察 DSS 诱导的 UC 大鼠经不同计量的青黛灌胃后的 UCDAI、组织损伤评分和髓过氧化物酶评价其治疗作用,并检测结肠黏膜中的紧密连接相关蛋白(Occludin 蛋白)含量,结果提示青黛可通过控制炎症和修复损伤的结肠黏膜起到治疗作用。胡弘毅等^[17-18]研究表明清肠栓组成之一的青黛具有抗炎、阻断炎症细胞向黏膜上皮游走和免疫细胞 Fas/FasL 途径细胞凋亡的作用,显示了青黛可能通过对免疫炎症细胞的阻断从而发挥治疗 UC 的作用;此外,青黛对病变组织中主要致炎症因子、氧化自由基的清除和调节核因子 NF- κ B 活性上有一定的影响,提示其对 UC 治疗可能起辅助抗炎作用。

此外,青黛可通过调节肠道菌群,在炎症中维持肠道微生物群的稳态来治疗 UC^[19]。Sun 等^[20]研究发现青黛可通过“微生物-丁酸盐轴(microbiota-butyrate axis)”机制减轻 DSS 诱导的 UC 大鼠炎症情况,主要通过改变瘤胃球菌属(*Ruminococcus* 1)和丁酸球菌(*Butyricoccus*)的丰度发挥作用。

2.2 靛玉红

靛玉红是青黛的主要成分之一,以我国首创、可有效治疗白血病的中药提取物而闻名。其治疗 UC 主要与其调节肠道免疫有关。郝微微等^[21]研究表明,靛玉红可通过上调 CD4+CD25+Treg 细胞 Foxp3 表达和

抑制效应 T 细胞增殖与分化来减轻肠道炎症反应。该团队发现^[22-23],靛玉红还可降低 UC 小鼠 TNF- α 、IFN- γ 含量,增加 IL-4 含量,增加紧密连接蛋白 ZO-1 表达,改善肠上皮屏障功能。Gao 等^[24-25]研究表明靛玉红可通过 NF- κ B 信号途径的激活,从而抑制促炎因子表达,同时上调调节性 T 细胞发挥治疗作用。李楠等^[26-27]研究发现,靛玉红可通过降低转化生长因子(transforming growth factor β 1, TGF- β 1)、髓过氧化物酶(MPO)水平,上调碱性成纤维生长因子(bFGF)mRNA、肠三叶因子(intestinal trefoil factor, ITF)mRNA 的表达,激活 MEK/ERK 信号转导通路和 PI3K/AKT 信号通路,抑制肠道炎症症状,促进 UC 所导致的肠道受损黏膜修复的作用。刘旭等^[28]研究靛玉红对小鼠骨髓来源树突状细胞(bone marrow-derived dendritic cell, BMDC)形态及亚群的影响,发现靛玉红通过抑制 BMDC 发育过程中细胞树突结构的形成、细胞表面分子 CD86/MHC-II 表达,抑制 BMDC 发育,从而诱导树突状细胞维持免疫耐受作用。分析化学研究发现^[29],靛玉红、色胺酮、吡啶生物碱等可产生抗 IL-17A 的成分。

2.3 靛蓝

靛蓝作为青黛中含量最高的有机物质,同时亦是大青叶、板蓝根和多种复方制剂(如锡类散)等的主要提取成分,故被设为质控标准。上文所述 Kawai 等^[11]实验发现靛蓝亦可通过黏膜固有淋巴细胞的芳香烃受体(AhR)促进 IL-10/IL22 的释放发挥治疗作用。刘丽娟等^[30]研究靛蓝对 UC 抗炎作用的影响并探寻其机制,使用纯度 $\geq 90\%$ 、配制不同浓度的靛蓝对诱导后的 UC 体外炎症模型分别进行直接干预和预防性干预,观察 IL-6、TNF- α 的含量。结果表明,在直接干预模式下,当达到一定浓度时(40 μ mol/L),靛蓝具有体外抗炎作用,而预防模式下其抗炎效果则并不显著。

2.4 色胺酮

色胺酮作为青黛中的活性成分,亦具有抗炎作用。Micallef 等^[31]观察研究色胺酮对 DSS 模型造模的 IBD 小鼠的治疗作用,发现色胺酮可减少 IBD 小鼠体重下降程度,并能提高 IBD 小鼠的存活率;体外研究显示,色胺酮可能通过下调 IL-2 和 γ -IFN 从而具有治疗 UC 的作用。刘丽娟等^[32]用上述研究靛蓝同样的方法对色胺酮进行了实验,提示色胺酮亦有一定的体外抗炎作用,其抗炎机制可能为下调 IL-6 的表达。Wang 等^[33]通过研究发现色胺酮可以抑制 I κ B α 的分解和 STAT3 的磷酸化,调节 TNF- α /NF- κ B 和 IL-6/STAT3 信号通路,从而改善 DSS 诱导的 UC 大鼠的炎

症情况。

综上,青黛及其主要有效成分治疗 UC 的作用机制主要为调节免疫失调、抑制促炎细胞因子的表达。目前亦有对青黛及其单一成分的作用机制进行比较的研究,结果证实青黛的作用机制不等于有效成分的单纯叠加。如郝微微等^[34]研究青黛、靛玉红对 UC 小鼠脾脏 CD4 + T 细胞的影响,表明青黛和靛玉红对 UC 小鼠结肠损伤有不同程度修复作用,且青黛疗效显著优于靛玉红,提示靛玉红作为青黛的主要有效成分,是青黛发挥治疗作用的重要成分之一,但青黛的其他成分也发挥了治疗作用。Lin 等^[35]研究青黛及其主要提取物在人中性粒细胞的抗炎作用,发现青黛可抑制苯丙氨酸(FMLP)引起的人中性粒细胞释放氧负离子和弹性蛋白酶,主要通过抑制 MAPK 的激活和调控介导钙动员实现的,而其单一成分靛玉红、靛蓝和色胺酮等则并无此作用。Yasuda 等^[36]研究发现青黛可抑制线粒体活性氧的产生从而减轻细胞损伤,然而其单一成分靛蓝和靛玉红无法独立发挥作用,推测可能有其他成分具有较强的清除活性氧的能力,从而起到防止细胞损伤的作用。Ozawa 等^[37]通过比较研究发现,青黛中的色胺酮可改善体重减轻,但不能有效抑制出血;而靛蓝可改善出血,却不能防止体重下降,而两者却都能通过抑制一氧化氮的产生从而下调 TNF- α 的表达。

3 疗效研究

迄今为止,青黛单药治疗 UC 的临床疗效研究主要有以下五项研究。一项纳入 20 例轻度 UC 患者的单中心、前瞻性研究发现^[38],使用青黛单药治疗(2.0 g/d)8 周后,临床应答率、临床缓解率和黏膜愈合率分别为 72%、33% 和 61%。另一项纳入 86 例 UC 患者的多中心、双盲、随机对照试验显示^[39],口服青黛胶囊 0.5 g/d、1.0 g/d、2.0 g/d 治疗 8 周时的临床应答率分别为 69.6%、75% 和 81%,显著高于安慰剂组(13.6%, $P < 0.01$)。该研究的事后分析表明^[40],青黛口服治疗难治性 UC 的疗效优于安慰剂,对于激素依赖型 UC 患者,青黛口服治疗组的黏膜愈合率显著高于安慰剂组($P = 0.009$);对于曾接受过抗 TNF- α 治疗的患者($P = 0.002$)和同时使用免疫抑制剂的患者($P = 0.013$),青黛口服治疗组的临床应答率显著高于安慰剂组。此外,一项纳入 42 例轻中度活动期 UC 患者的多中心随机对照试验中^[41],患者每天口服 1 g 青黛胶囊,治疗 2 周后,与安慰剂组比较,青黛组患者 Lichtiger 评分和白蛋白均明显改善($P < 0.05$)。上述研究表明青黛单药口服能有效治疗 UC。

除了口服,今年还有针对青黛栓治疗 UC 的研究

报道^[42],10 例中重度活动期左半结肠型 UC 患者使用青黛栓 50 mg/d 纳肛,4 周后评估疗效,临床缓解率为 30%,黏膜愈合率为 40%,Mayo 直肠出血评分显著改善($P = 0.009$),除 1 例患者出现肛门疼痛外,未见严重不良事件。提示青黛栓治疗左半结肠型 UC 有效。

4 青黛及其成分治疗 UC 的安全性

目前报道的 UC 患者使用青黛后出现的不良事件,主要包括肝损、肺动脉高压、恶心和炎症加重。Sugimoto 的研究中^[38],有 2 例患者出现轻度肝损,1 例因感染性结肠炎停药,另 1 例因轻度恶心停药。另一项研究中^[40],约 10 例患者出现轻度肝损,1 例患者出现肺动脉高压,后者服用自购青黛粉 2 g/d 治疗 6 周后出现肺动脉高压,停药并口服波生坦片治疗,4 个月后复测肺动脉压已经明显下降,后逐渐减量至停用波生坦,随访 2 年患者未再发生肺动脉高压,提示该过程也许是可逆的^[43]。还有一些文献报道^[44-46] UC 患者服用青黛粉后出现肠道炎症加重,内镜下表现为肠壁增厚、黏膜水肿,甚至出血。Cho 等^[47]报道了 1 例 44 岁女性 UC 患者口服青黛 2g/d 后肠镜检查提示结肠水肿、黏膜下出血,组织学提示缺血性结肠炎,停药青黛并予支持治疗后患者病情改善。因此,尚需更多的临床试验对青黛治疗 UC 进行安全性评估。

5 结语

综上所述,青黛及其主要活性成分均具有一定改善 UC 临床症状和修复受损黏膜的作用,主要机制与抑制炎症因子的释放、改善肠道屏障、调节肠道菌群等有关。现阶段国内外对青黛复方制剂的机制研究较多,其结果并不代表青黛单药发挥的作用,未来需要进一步针对青黛单药机制的研究证实。目前有关青黛单药治疗 UC 的临床试验,虽然在临床设计上较为严谨,但样本量偏小,影响了结果的可靠性。未来尚需较大样本量、前瞻性、多中心、随机、双盲双模拟的平行对照研究,对青黛治疗 UC 的疗效和安全性进行高质量评估,以进一步明确其治疗 UC 的疗效及作用机制。

参考文献:

- [1] SIEW C N, ZENG Z R, CHEN M H, et al. Su1301 incidence and phenotype of inflammatory bowel disease from 2012 - 2013 across 9 countries in asia; results from the 2012 access inception cohort[J]. Gastroenterology, 2015, 148(4): S466.
- [2] ZENG Z R, ZHU Z H, YANG Y Y, et al. Incidence and clinical characteristics of inflammatory bowel disease in a developed region of Guangdong Province, China: A prospective population - based study[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2013, 28(7): 1148 - 1153.
- [3] YANG H, LI Y M, WU W, et al. The incidence of inflammatory bowel disease in northern China: A prospective population - based study[J]. PLOS ONE, 2014, 9(7): e101296.

- [4] RAMOS G P, PAPADAKIS K A. Mechanisms of disease: inflammatory bowel diseases [J]. Mayo Clinic Proceedings, 2019, 94 (1): 155 – 165.
- [5] 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.
- [6] 贺海辉, 沈洪, 叶柏. 溃疡性结肠炎活动期的病机与治法 [J]. 南京中医药大学学报, 2012, 28 (6): 504 – 505, 512.
- [7] 贺海辉, 沈洪, 顾培青. 溃疡性结肠炎缓解期的防治 [J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31 (2): 280 – 286.
- [8] JIANG X L, CUI H F. An analysis of 10218 ulcerative colitis cases in China [J]. World Journal of Gastroenterology, 2002, 8 (1): 158 – 161.
- [9] 王艳. 青黛的化学成分及其结构特征的研究 [D]. 成都: 四川大学, 2004.
- [10] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典 (一部) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 199 – 200.
- [11] KAWAI S, IJIMA H, SHINZAKI S, et al. Indigo naturalis ameliorates murine dextran sodium sulfate induced colitis via aryl hydrocarbon receptor activation [J]. J Gastroenterol, 2017, 52 (8): 904 – 919.
- [12] XIAO H T, PENG J, WEN B, et al. Indigo naturalis suppresses colonic oxidative stress and Th1/Th17 responses of DSS – induced colitis in mice [J]. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2019: 1 – 11.
- [13] 杜立阳, 刘清芳, 程晓磊, 等. 青黛颗粒对溃疡性结肠炎大鼠结肠黏膜 MUC2 和 iNOS 基因表达的影响 [J]. 世界华人消化杂志, 2010, 18 (9): 937 – 941.
- [14] 马文强, 杨坤, 田昕, 等. 青黛对溃疡性结肠炎小鼠的治疗作用及其治疗机制研究 [J]. 解剖科学进展, 2019, 25 (2): 146 – 149.
- [15] 刘丽娟, 王志斌, 王允亮, 等. 青黛对实验性结肠炎抗炎作用的体内研究 [J]. 北京中医药大学学报, 2014, 37 (10): 691 – 695.
- [16] WANG Y L, LIU L J, GUO Y, et al. Effects of indigo naturalis on colonic mucosal injuries and inflammation in rats with dextran sodium sulphate – induced ulcerative colitis [J]. Experimental and Therapeutic Medicine, 2017, 14 (2): 1327 – 1336.
- [17] 胡鸿毅, 马贵同, 朱凌云, 等. 三七、青黛等对溃疡性结肠炎组织中 Fas/FasL 表达的影响 [J]. 上海中医药大学学报, 2006 (4): 64 – 66.
- [18] 胡鸿毅, 马贵同, 朱凌云, 等. 三七、青黛等对溃疡性结肠炎组织中核因子 NF – κ B 活性的影响 [J]. 上海中医药大学学报, 2007 (5): 44 – 48.
- [19] LIANG Y N, YU J G, ZHANG D B, et al. Indigo naturalis ameliorates dextran sulfate sodium – induced colitis in mice by modulating the intestinal microbiota community [J]. Molecules (Basel, Switzerland), 2019, 24 (22): 4086.
- [20] SUN Z M, LI J X, DAI Y, et al. Indigo naturalis alleviates dextran sulfate sodium – induced colitis in rats via altering gut microbiota [J]. Frontiers in Microbiology, 2020, 11: 731.
- [21] 郝微微, 温红珠, 李佳, 等. 靛玉红对溃疡性结肠炎小鼠 CD4CD25^{Treg} 细胞 Foxp3 表达的影响 [J]. 上海中医药杂志, 2011, 45 (12): 82 – 84.
- [22] 何新颖, 唐志鹏, 马贵同, 等. 靛玉红对 DSS 诱导结肠炎小鼠紧密连接蛋白 ZO – 1 表达的影响 [J]. 上海中医药杂志, 2010, 44 (4): 7 – 10, 83.
- [23] 朱世敏, 郝微微, 唐志鹏, 等. 靛玉红对溃疡性结肠炎小鼠肠黏膜细胞因子含量的影响 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2011, 19 (6): 370 – 372.
- [24] GAO W Y, GUO Y F, WANG C H, et al. Indirubin ameliorates dextran sulfate sodium – induced ulcerative colitis in mice through the inhibition of inflammation and the induction of Foxp3 – expressing regulatory T cells [J]. Acta Histochemica, 2016, 118 (6): 606 – 614.
- [25] GAOW Y, ZHANG L D, WANG X Q, et al. The combination of indirubin and isatin attenuates dextran sodium sulfate induced ulcerative colitis in mice [J]. NRC Research Press, 2018, 96 (5): 636 – 645.
- [26] 李楠, 柳越冬, 王长洪, 等. 靛玉红缓解三硝基苯磺酸致大鼠溃疡性结肠炎及其机制研究 [J]. 中国药理学通报, 2018, 34 (12): 1689 – 1692.
- [27] 李楠. 靛玉红对溃疡性结肠炎模型大鼠治疗作用及其机制研究 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2019.
- [28] 刘旭, 王立娟, 唐志鹏. 靛玉红对小鼠骨髓来源树突状细胞形态及亚群的影响 [C]//中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 第二十五届全国中西医结合消化系统疾病学术会议论文集, 2013: 1.
- [29] LEE C L, WANG C M, KUO Y H, et al. IL – 17A inhibitions of indole alkaloids from traditional Chinese medicine Qing Dai [J]. Journal of Ethnopharmacology, 2020, 255: 112772.
- [30] 刘丽娟, 王允亮, 李军祥. 靛蓝对溃疡性结肠炎体外炎症模型的作用 [J]. 中华中医药杂志, 2014, 29 (5): 1666 – 1669.
- [31] MICALLEF MIWAKI K, ISHIHARA T, et al. The natural plant product tryptanthrin ameliorates dextran sodium sulfate – induced colitis in mice [J]. Int Immunopharmacol, 2002, 2 (4): 565 – 578.
- [32] 刘丽娟, 王允亮, 许树青, 等. 靛玉红、色胺酮对 LPS 诱导 RAW264.7 炎症细胞模型的抗炎作用研究 [J]. 世界中西医结合杂志, 2015, 10 (8): 1069 – 1072.
- [33] WANG Z, WU X, WANG C L, et al. Tryptanthrin protects mice against dextran sulfate sodium – induced colitis through inhibition of TNF – α /NF – κ B and IL – 6/STAT3 pathways [J]. Molecules, 2018, 23 (5): 1062.
- [34] 郝微微, 温红珠, 李佳, 等. 青黛、靛玉红对溃疡性结肠炎小鼠脾脏 CD4⁺ T 细胞的影响 [J]. 浙江中医杂志, 2013, 48 (6): 402 – 403.
- [35] LIN Y K, LEU Y L, HUANG T H, et al. Anti – inflammatory effects of the extract of indigo naturalis in human neutrophils [J]. Journal of Ethnopharmacology, 2009, 125 (1): 51 – 58.
- [36] YASUDA G, ITO H, KUROKAWA H, et al. The preventive effect of Qing Dai on bisphosphonate – induced gastric cellular injuries [J]. Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition, 2019, 64 (1): 45 – 51.
- [37] OZAWA K, MORI D, HATANAKA A, et al. Comparison of the anti – colitis activities of Qing Dai/Indigo Naturalis constituents in mice [J]. Journal of Pharmacological Sciences, 2020, 142 (4): 148 – 156.
- [38] SUGIMOTO S, NAGANUMA M, KIYOHARA H, et al. Clinical efficacy and safety of oral Qing – Dai in patients with ulcerative colitis: A single – center open – label prospective study [J]. Digestion, 2016, 93 (3): 193 – 201.
- [39] NAGANUMA M, SUGIMOTO S, MITSUYAMA K, et al. Efficacy of indigo naturalis in a multicenter randomized controlled trial of patients with ulcerative colitis [J]. Gastroenterology, 2018, 154 (4): 935 –

- 947.
- [40] NAGANUMA M, SUGIMOTO S, FUKUDA T, et al. Indigo naturalis is effective even in treatment – refractory patients with ulcerative colitis; a post hoc analysis from the INDIGO study[J]. Journal of gastroenterology, 2020, 55(2).
- [41] UCHIYAMA K, TAKAMI S, SUZUKI H, et al. Efficacy and safety of short – term therapy with indigo naturalis for ulcerative colitis: An investigator – initiated multicenter double – blind clinical trial[J]. PloS one, 2020, 15(11): e0241337.
- [42] YOSHIMATSU Y, NAGANUMA M, SUGIMOTO S, et al. Development of an indigo naturalis suppository for topical induction therapy in patients with ulcerative colitis. [J]. Digestion, 2020, 101(4): 492 – 498.
- [43] NISHIO M, HIROOKA K, DOI Y. Pulmonary arterial hypertension associated with the chinese herb indigo naturalis for ulcerative colitis; it may be reversible[J]. Gastroenterology, 2018, 155(2): 577 – 578.
- [44] URUSHIKUBO J, YANAI S, NAKAMURA S, et al. Efficacy of indigo naturalis therapy for ulcerative colitis; A case series[J]. Internal medicine (Tokyo, Japan), 2019, 58(16): 2299 – 2304.
- [45] KONDO S, ARAKI T, OKITA Y, et al. Colitis with wall thickening and edematous changes during oral administration of the powdered form of Qing – dai in patients with ulcerative colitis; a report of two cases[J]. Clinical Journal of Gastroenterology, 2018, 11(4): 268 – 272.
- [46] YANAI S, NAKAMURA SMATSUMOTO T. Indigo naturalis – induced colitis[J]. Digestive Endoscopy, 2018, 30(6): 791
- [47] CHO B, YOON S M, SON S M, et al. Ischemic colitis induced by indigo naturalis in a patient with ulcerative colitis; A case report[J]. BMC Gastroenterology, 2020, 20(1): 154.

Research Progress on Mechanism of *Indigo naturalis* in Treatment of UC

HE Zehui, WEN Hongzhu, LIN Jiang

(Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China)

Abstract: Ulcerative colitis (UC) is a chronic intestinal inflammatory disease associated with autoimmunity. The pathogenesis of UC is characterized by deficiency in origin and excess in superficiality in TCM. Etiological factors mainly include dampness, heat, blood stasis and toxin. *Indigo naturalis*, which can clear away heat and toxic material, cool blood and eliminate spots, has been widely used in the treatment of UC for a long time. In recent years, researchers have also achieved good results in the treatment of UC by taking *Indigo naturalis* alone or by using its main effective components orally or through anus, and a large number of studies have been carried out on its mechanism. This study reviewed the mechanism of *Indigo naturalis* and its effective components (indirubin, indigo and tryptanthrin) in the treatment of UC in recent years.

Key words: *Indigo naturalis*; Indirubin; Indigo; Tryptanthrin; Ulcerative colitis