

健脾清热活血方干预溃疡性结肠炎及其相关癌变 临床与实验研究进展*

张涛 陈玉 张保静 陈远能 宋杰

(广西中医药大学附属瑞康医院消化科 南宁 530011)

关键词: 溃疡性结肠炎; 健脾清热活血方; 临床研究; 实验研究; 研究进展

中图分类号: R574.62

文献标识码: A

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2016.03.047

溃疡性结肠炎(Ulcerative Colitis, UC)是基于基因易患,综合食物抗原、环境、肠道共生菌群交互作用,结肠黏膜免疫反应失调所致的一种炎症性肠病。因其病因不明、病情易于反复、缺乏有效治疗手段而备受重视。溃结相关癌变(Ulcerative Colitis Associated Carcinogenesis, UCAC)作为 UC 终末死亡原因之一,严重威胁 UC 患者的生命。中医学将 UC 归属于“休息痢”、“大瘕泄”范畴。笔者在总结全国名老中医谢建群教授、马贵同教授及劳绍贤教授多年经验后^[1-3],认为 UC 基本病机系本虚标实,虚实夹杂,以“脾胃虚弱为本、湿热瘀毒为标而贯穿疾病始终”。治疗上当遵守“发时治标,平时治本”的基本原则,以健脾清热活血为基本方进行治疗,全方药少力专,轻清灵动。健脾清热活血方是基于全国名老中医劳绍贤教授验方溃结灵、谢建群教授验方清肠栓等加减而成^[4-6]。该方由白术、炙甘草、救必应、白芍、水蛭、三七、马齿苋等药物组成,方中白术健脾益气、燥湿利水、生肌敛疮为君药;佐以炙甘草增强其健脾益气之功效;救必应具有泻火解毒、清热利湿、行气止痛、凉血止血之功;白芍配炙甘草具有缓急止痛、调和肝脾之效;水蛭破瘀消肿、荡涤积滞;三七化瘀止血、通络止痛、行守兼备、去腐生新;马齿苋清热利湿、解毒消肿、止血治痢;诸药合用共奏健脾利湿、清热解毒、活血定痛之功。近 5 年来,本课题组在国家自然科学基金、中国博士面上项目、广西自然科学基金、广西卫生厅重点项目等经费资助下,对健脾清热活血方治疗 UC 及 UCAC 做了一些临床及实验研究工作。现报告如下:

1 文献研究及名老中医经验

中医学中既无“溃结”病名、亦无溃结癌变的描述,但是对于类似本病的症状记载较早,《黄帝内经》中将本病称为“肠澼”。《素问·太阴阳明篇》云:“饮

食不节,起居不时者,阴受之。阴受之则入五脏。……入五脏则满闭塞,下为飧泄,久为肠澼。”此可谓类似本病的最早记载。晋代葛洪在《肘后备急方》中,首先用“痢”称本病,将痢疾与泄泻从病名上彻底的区别开来,为后世医家所接受。宋代严用和《济生方·痢疾》中云:“今之所谓痢疾者,古所谓滞下是也。”倡导痢疾病名,至今沿用。2009 年《溃疡性结肠炎中医诊疗共识》中将溃结归属于“久痢、休息痢、肠澼”范畴^[7];2011 年国家中医药管理局医政司总结 24 个专业 96 个中医优势病种,将溃结归属于“久痢”范畴。笔者以“溃疡性结肠炎”、“中医证候分布规律”、“中医证型”等为关键词,检索“中国知网”、“重庆维普”、“万方网”,并结合谢建群教授、马贵同教授及劳绍贤教授等专家经验,认识到 UC 的基本病机当以“脾胃虚弱为本”,诚所谓“泄泻之本,无不由于脾胃”;湿热毒邪为标难以祛除,经云:“湿性黏滞而不爽”;脾虚无以运化水液,聚湿成痰,痰随气而升无处不致,日久阻塞经络,化为瘀血,痰瘀互结,损伤肠络,“初病在经,久病入络”,此之谓也。气虚运血无力,则气血阻滞肠络,局部则为黏膜循环障碍,缺血、缺氧,肠黏膜屏障功能低下,食物抗原及内生抗原更易侵入,造成肠上皮细胞损伤,不断修复,重构异常,息肉样化生、异型增生直至恶变。由此,笔者提出科学假说“脾虚血瘀、痰湿内蕴”是溃结癌变发生的内在本质,根据方随法出,法随证立的原则,提出健脾和胃治其本,清热化湿、祛瘀生新治其标的治则。

2 临床研究

UC 属于病因不明的非可控性炎症之一,病变局限在黏膜层及黏膜下层,其临床表现以腹痛、腹泻及黏液脓血便为主,该病目前已被公认为癌前病变^[8]。既往治疗理念以控制炎症发作,诱导炎症缓解并减少复发为主,晚近提出“提高黏膜愈合质量”是

* 基金项目:国家自然科学基金(编号:81001507;81260536);

广西自然科学基金(编号:2013GXNSFAA019116);

广西卫生厅重点项目(编号:重 2011041);

广州中医药大学创新基金项目(编号:09CX009);

中国博士后第 46 批面上项目(编号:20090460758)

UC 治疗终点^[9-10]。2009 年 1 月~2010 年 12 月,笔者基于溃疡愈合质量客观评价健脾清热活血方干预 UC 的研究,采用非劣效试验设计原则,应用随机对照法,将 120 例符合诊断标准、纳入标准的轻度溃疡性结肠炎中医证属“脾虚湿热”证患者分为治疗组和对照组,各 60 例。治疗组予中药复方健脾清热活血方干预 12 周,对照组予美沙拉嗪干预 12 周。详细记录治疗前后患者肠镜及症状变化。根据治疗前后肠镜病变疗效判定,治疗组总有效率为 66.66%,对照组总有效率为 63.33%,在促进溃疡愈合方面,两组疗效比较差异无统计学意义, $P>0.05$;根据治疗前后症状积分判定疗效,治疗组总有效率为 78.33%,对照组总有效率为 61.66%,在改善临床症状方面,治疗组疗效优于对照组,差异有统计学意义, $P<0.05$ 。由此,我们认为健脾清热活血方具有提高溃疡性结肠炎愈合质量、缓解其临床症状的功效^[11]。常东等^[12]在 2007 年观察了溃结灵颗粒剂(健脾清热活血基本方)联合柳氮磺胺吡啶对活动期溃结的疗效,以探讨该方治疗溃结的可能机制,研究中选择中医证候疗效、肠黏膜病变、主要症状积分作为观察指标;并观测肠黏膜组织内的嗜酸性粒细胞计数、肥大细胞脱颗粒现象及两组病例治疗前后免疫指标 T、B 细胞亚群的变化情况,主客观指标合参。结果显示,健脾清热活血方联合柳氮磺胺吡啶在改善溃结临床主要症状方面,其疗效优于单纯使用柳氮磺胺吡啶组,由此认为健脾清热活血方可能通过免疫调节,降低炎症作用。黄志新等^[13]对 90 余例溃结进行辨证分析发现,UC 病位在大肠,与脾胃关系密切,日久湿热内生,热毒蕴结于肠腑,反复发作。UC 活动期以大肠湿热证型多见,大肠湿热证型溃结患者予溃结灵治疗总有效率达 93.33%,临床疗效确切。以上临床研究均得出健脾清热活血方治疗 UC,尤其是对于急性期 UC 效果较好,对于大肠湿热型、脾虚湿热型患者疗效尤为可靠,但健脾清热活血方防治 UC 的具体机制、具体靶点尚需进一步深入研究。同时,从循证医学角度看,上述文献尽管采用随机对照方法开展研究,但是证据等级较低,尚需严谨的顶层设计和大样本、多中心、随机、对照盲法研究。

3 实验研究

健脾清热活血方防治 UC 及 UCAC 的实验研究主要基于在体和离体两个不同层面,可从免疫学角度,细胞信号通路介导肠上皮细胞增殖、凋亡,肠黏膜屏障,炎性细胞因子调控,促进溃疡愈合修复,改善上皮内瘤变等诸多方面进行研究。笔者为探讨

UCAC 可能机制以及健脾清热活血类中药干预 UCAC 的疗效,通过改良 DMH/DSS 复合法成功制备 UCAC 模型,初步发现 UCAC 小鼠存在结肠黏膜 β -catenin 表达缺失,核内表达增加的病理变化,该病理变化与 UCAC 变化齐同;同时, β -catenin 下游靶基因 *ClyclinD1* 表达增加,表明炎症状态下,肠上皮细胞处于不断增殖状态,以达到修复组织损伤目的,但由于组织修复过程中出现过度增殖、DNA 损伤错配修复等,最终导致恶性肿瘤发生。健脾清热活血方可能通过促进 β -catenin 降解、阻断其核内异常转位,下调下游靶基因 *ClyclinD1*、*C-myc* 表达而发挥防治 UCAC 的效用^[14-15]。杜群等^[16-17]研究指出,溃结灵(健脾清热活血基本方)具有多靶点、多环节治疗 UC 的效应,不仅能改善结肠黏膜超微结构,促进结肠上皮细胞修复及杯状细胞分泌保护因子,进而加快肠道黏膜重建和促进溃疡修复过程;而且能够下调过量表达的 *IKK- α* 蛋白水平,从而抑制 *NF- κ B* 活性,调节机体免疫,发挥治疗效应。李燕舞等^[18-19]研究指出,溃结灵(健脾清热活血基本方)干预 UC 的疗效机制在于上调结肠黏膜三叶肽因子基因、*MUC2* 蛋白及 *TGF- α* 表达,以及 *pMEK1/2*、*pERK1/2* 蛋白表达,并下调结肠黏膜 *IL-1 β* 表达,调节免疫平衡而发挥治疗效应。张保静等^[20-21]研究指出,离体实验发现,健脾清热活血含药血清可诱导结肠癌 SW480 细胞凋亡、抑制细胞合成,作用于 G1 期,并下调 β -catenin 表达,减少 β -catenin 核内转位。在体实验发现,健脾清热活血方可明确防治溃结相关癌变效应,其机制可能与调控 β -catenin、*TCF-4* 表达,促进炎症缓解,从而发挥防治溃疡性结肠炎相关癌变的效应相关。从近年来已经开展的实验研究可以看出,以健脾和胃、清热化湿、祛瘀生新为主要疗效的健脾清热活血方治疗 UC 及 UCAC 的机制并不局限于某一方面,而是一个多因素、多环节、多靶点的治疗,其治疗 UC、UCAC 的核心机制有待进一步阐明。结合国内外最新进展,长链非编码 RNA、microRNA 以及高通量基因芯片的广泛应用,从基因组学、蛋白质组学、代谢组学角度去研究健脾清热活血方防治 UCAC 的作用机制,能极大的丰富中医药治疗 UCAC 的核心内容。

4 讨论

众所周知,UC 和 UCAC 是一种涉及多基因、多因素的疾病,现阶段还无法用一种机制来说明。UC 发生癌变与 UC 病程、病变范围、发病年龄以及结肠癌家族史等多因素相关,因此,该如何长期应用健脾

清热活血方维持治疗,进行剂型改良和二次深开发,开发出携带方便的栓剂、PH 依赖肠道崩解剂等,对健脾清热活血方的推广应用是一项新的课题。

健脾清热活血方具有明确缓解 UC 的效应,尤其是对于轻、中度 UC 患者有明显的治疗作用;无论理论上推测或是结合现有实验证据分析,该方都可能通过诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞合成,促进黏膜修复,而发挥明确防治 UCAC 的效用,但该方的临床抗癌效用,和干预 UC 的远期疗效还有待进一步研究。

参考文献

[1]张涛,谢建群.谢建群分期论治慢性非特异性溃疡性结肠炎经验[J].江西中医药,2006,37(9):9-10
[2]龚雨萍,柳文,马贵同,等.清肠栓治疗溃疡性结肠炎随机对照研究[J].上海中医药大学学报,2007,21(6):33-36
[3]庄昆海,刘凤斌.劳绍贤教授对溃疡性结肠炎的辨证论治思想[J].广州中医药大学学报,2013,30(6):914-916
[4]马贵同,龚雨萍,胡鸿毅,等.清肠栓治疗溃疡性结肠炎 53 例回顾性分析[J].中国中西医结合消化杂志,2003,11(4):231-232
[5]谢建群,张涛,郑昱,等.清肠栓对大鼠溃疡性结肠炎 Caspase-3 影响的研究[J].中成药,2008,30(3):340-343
[6]劳绍贤.中药复方溃结灵治疗溃疡性结肠炎的临证体会[C].南昌: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,2013.80-81
[7]中华中医药学会脾胃病分会.溃疡性结肠炎中医诊疗共识(2009)[J].中国中西医结合杂志,2010,30(5):527-532
[8]Mantovani A,Allavena P,Sica A,et al.Cancer-related inflammation[J].Nature,2008,454(7203):436-444
[9]Brown JB,Lee G,Managlia E,et al.Mesalamine inhibits epithelial beta-catenin activation in chronic ulcerative colitis [J].

Gastroenterology,2010,138(2):595-605
[10]张伦,黄紫锋,罗露露,等.基于 NF-κBp65 变化及溃疡愈合质量探讨健脾清热活血类方药干预溃疡性结肠炎随机对照研究[J].广州中医药大学学报,2013,30(4):463-467
[11]李华燕,张涛,张颖芹.健脾清热活血方与美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎的对比研究[J].中国中西医结合消化杂志,2011,19(4):227-230
[12]常东,劳绍贤,樊亚巍,等.溃结灵颗粒配合柳氮磺胺吡啶治疗大肠湿热型溃疡性结肠炎 30 例[J].辽宁中医杂志,2007,34(11):1566-1568
[13]黄志新,劳绍贤,崔琦珍,等.溃结灵颗粒治疗活动期溃疡性结肠炎的临床与实验研究[J].中国中西医结合消化杂志,2003,11(3):141-143
[14]王喜周,张涛,陈远能,等.健脾清热活血类方药介导 β-catenin、C-myc 干预溃疡性结肠炎相关癌变研究[J].中成药,2012,34(2):226-229
[15]张涛,黄会云,曹火留,等.PI3K-Akt/mTOR 通路调控 P-β-catenin 介导溃疡性结肠炎相关癌变及健脾清热活血方防治研究[J].时珍国医国药,2013,24(8):2039-2041
[16]杜群,李红,王汝俊,等.溃结灵对溃疡性结肠炎大鼠结肠粘膜 IKK-α 蛋白表达的作用[J].中药材,2008,31(7):1016-1018
[17]柴玉娜,郭珍,杜群,等.溃结灵含药血清对 Caco-2 炎症细胞模型泛素系统 E1、UBC5 和 E3RSIB 蛋白表达的作用[J].中药药理与临床,2012,28(5):137-140
[18]李燕舞,黄秋凌,杜群,等.溃结灵对溃疡性结肠炎大鼠结肠黏膜 ITF、MUC2、TGF-α 动态变化的影响[J].中药药理与临床,2010,26(6):68-71
[19]黄秋凌,李燕舞,王汝俊,等.溃结灵对溃疡性结肠炎大鼠结肠黏膜 Pmek1/2、Perk1/2 蛋白水平动态变化的影响[J].中药药理与临床,2011,27(1):81-84
[20]张保静,陈远能,黄斌,等.健脾清热活血方介导 β-catenin、TCF-4 表达防治溃疡性结肠炎相关癌变研究[J].2013,19(20):144-149
[21]张保静,张涛,陈远能,等.健脾清热活血方介导 Wnt/β-catenin 通路对人结肠癌 SW480 细胞的影响[J].世界华人消化杂志,2013,21(9):745-753

(收稿日期: 2015-10-13)

性激素补充治疗与冠心病相关危险因素的研究

张秀连¹ 孟军^{2#}

(1 广东医学院 2013 级研究生 湛江 524000; 2 广东省深圳市蛇口人民医院 深圳 518000)

关键词: 性激素补充治疗; 冠心病; 综述

中图分类号: R458.7

文献标识码: A

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2016.03.048

性激素补充治疗 (Menopausal Hormone Replacement Therapy, MHT) 主要是以补充雌激素为主的一项重要医疗措施,一方面可以发挥缓解绝经症候群、改善机体状况的作用,另一方面也对血脂、血糖以及相关的心血管——尤其是冠脉产生较大的影响。但多项研究的结果对于其具体的影响机制、时机及利弊差异,还不甚相同。本文对 MHT 与冠状动脉粥样硬化性心脏病 (Coronary Artery Disease, CAD) 的关系,通过三个方面加以论述,并涉及到一

些近年来引起关注的冠心病相关危险因素的研究,现综述如下:

1 MHT 对冠心病预防作用的临床研究

MHT 对于心血管是否有保护作用是我们十分关注的问题,针对这一问题,在 20 世纪 40 年代国际上曾经进行了多项大规模多中心的临床随机对照研究。在冠心病的一级预防研究护士健康调查表明,绝经后妇女接受 MHT 者与未接受 MHT 者相比,冠心病风险下降约 40%,这种保护作用在既往无心脏病

通讯作者: 孟军, E-mail: Dortormengj@sina.com