

清热燥湿类经典方剂治疗溃疡性结肠炎的研究进展*

周一多¹ 易浩然¹ 贾明艳¹ 张全辉² 晏燕^{2#}

(1 江西中医药大学 2020 级硕士研究生 南昌 330004; 2 江西中医药大学附属医院 南昌 330006)

关键词: 溃疡性结肠炎; 清热燥湿; 白头翁汤; 芍药汤; 葛根芩连汤; 黄芩汤; 综述

中图分类号: R574.62

文献标识码: A

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2022.04.038

溃疡性结肠炎(Ulcerative Colitis, UC)是一种常见的消化系统疾病,以腹痛腹泻、便下黏液和脓血,并伴有里急后重感为主要临床症状,还有 30% 的患者伴有关节、肝胆、眼部等肠外表现^[1],病变范围主要累及结肠、直肠。在临床上任何程度的轻中度 UC,氨基水杨酸制剂都是首选的治疗方案^[2],也可以用糖皮质激素、免疫抑制剂类药物;对于内科治疗无效或已严重影响生活质量的重度 UC 患者也可采用手术治疗^[3]。但是以上治疗方法均具有一定的局限性,如存在头晕恶心等不良反应,治疗费用较高、患者依从性较差等。而中医药治疗则患者配合度较高、不良反应较小,因此国内外学者也在我国传统医学中积极寻找更有效的治疗方法。现将清热燥湿类经典方剂治疗溃疡性结肠炎的研究概况总结如下:

1 清热燥湿与 UC 病因病机的关系

中医学中并无溃疡性结肠炎这一病名,根据其临床表现,可将 UC 归属于“休息痢、肠癖、久痢”等病的范畴。本病的病理性质为本虚标实,分为活动期与缓解期,活动期病位在大肠,以湿热实证为多;缓解期病位在脾胃,以脾虚湿恋虚证为主。根据《溃疡性结肠炎中医诊疗专家共识意见(2017)》^[4],UC 活动期的病因病机主要与湿热有关。

众多古代医家很早就认识到这一疾病的病因病机与湿热关系密切。张仲景在《伤寒论》中提出:“下利脉数而渴者,今自愈,设不差,必清(痢)脓血,以有热故也。”朱丹溪在《丹溪心法》中也有“赤痢乃自小肠来,白痢乃自大肠来,皆湿热为本”的说法^[5]。《医宗己任篇·痢疾》指出,“以种种痢疾,总由湿热入胃(肠),此一句便可悟病形矣”^[6]。《类证治裁·痢疾》

言:“症由胃腑湿蒸热壅,致气血凝结,夹糟粕积滞,并入大小肠,倾刮脂液,化脓血下注”^[7]。刘河间《素问玄机原病式》:“利为湿热甚于肠胃,怫郁而成,其病皆热证也。俗以白痢为寒误也。”UC 发病主要是由先天或后天各种因素致使脾肾不足,再遇外感六淫邪气、饮食不节(洁)、情志过极等诱发因素导致脾胃受损,湿热蕴于大肠,气血不调,气滞血瘀,血肉搏结,肉腐成脓,大肠传导失司而致泄泻;肠络阻滞,不通则致腹痛;脂络损伤,则便下黏液脓血^[8]。

刘河间开创治疗湿热痢大法,认为“故治痢者,必用寒以胜热,燥以胜湿,少加辛热佐之,以为发散开通之用,如此无不愈者。”因此清热燥湿成为大肠湿热型 UC 主要治疗方法。白头翁汤、黄芩汤、葛根芩连汤、芍药汤等经典名方都具有清热燥湿、行气活血之功,是清热燥湿法治疗活动期 UC 的代表方剂。近年来,关于此类复方治疗 UC 作用机制的研究也取得了一定的进展,众多实验发现中药复方可以调节多条信号通路达到治疗 UC 的目的。

2 清热燥湿类复方治疗 UC 的机制研究

2.1 芍药汤 吴东升等^[9]研究发现,芍药汤可以激活大鼠的 Treg 细胞,抑制 Th17 细胞,调节 Treg/Th17 平衡从而抑制炎症免疫反应。曹思齐等^[10]通过实验认为芍药汤的干预机制可能与 CD14 干预 TLR4 下游 FADD 及 Caspase-8 等基因介导的细胞凋亡及炎症反应有关。徐敏等^[11]提出芍药汤可调控 TLR4、NF- κ B p65 和 IL-6 mRNA 及蛋白的表达,调节 TLR4/NF- κ B 信号通路,抑制 UC 病情发展。

2.2 白头翁汤 钟宇等^[12]提出白头翁汤具有良好的抗炎、抗氧化、修复肠道黏膜的作用,可能通过抑

* 基金项目:江西省卫生健康委员会科技计划课题(编号:202130576)

通信作者:晏燕,E-mail:36135322@qq.com

制 TLR4/NF- κ B 信号通路, 下调 P 选择素、MPO、MIF、TxB2 的水平来减轻炎症反应。张培培等^[13]研究发现加味白头翁汤可以抑制 p38 MAPK/MLCK 通路的激活, 修复肠黏膜屏障, 降低肠黏膜通透性。魏永辉等^[14]认为白头翁汤可以调节 IL-23/IL-17 轴平衡, 改善机体免疫功能。

2.3 葛根芩连汤 李彤等^[15]经过药理学研究发现, 葛根素、黄芩苷、汉黄芩苷、汉黄芩素、白杨素、千层纸素 A、小檗碱、小檗红碱、巴马汀为葛根芩连汤治疗 UC 的血清药效物质。李亚兰等^[16]研究发现, 葛根芩连汤能够通过抑制 MMP-9 和炎症细胞因子 TNF- α 、IL-1 β 的表达, 阻断 p38 MAPK 信号通路的激活, 增加 TJ 蛋白表达, 从而修复肠道黏膜屏障功能。

2.4 黄芩汤 吴娜等^[17]认为细胞焦亡、铁死亡与 UC 的发生发展有密切关系, 通过蛋白检测发现经黄芩汤治疗后, 小鼠结肠中 NLRP3、caspase-1 蛋白和 ASC 蛋白表达明显减低, 即黄芩汤作用细胞焦亡的机制为调控 NLRP3/caspase-1 通路。小鼠体内铁离子含量显著降低, GSH-Px4、FTH1、ACSL4 和 ROS 等与铁死亡相关的指标发生改变, 表明黄芩汤可以抑制铁死亡的发生和氧化应激反应, 达到治疗 UC 的目的^[18]。

3 清热燥湿类复方治疗 UC 的临床运用

3.1 内服 汤剂是中药最传统最古老的剂型之一, 具有见效快、易吸收、作用强的优点^[19]。张广茹^[20]采用芍药汤加味治疗 UC, 在为期 2 个月的疗程后, 临床有效率、中医证候积分、血清炎症分子以及肠镜下黏膜评分方面得到的结果都优于美沙拉嗪。汪萍丽^[21]将 96 例肠腑湿热型患者分为实验组即芍药汤合葛根芩连汤组, 对照组为常规美沙拉嗪组, 经过 4 周治疗后, 实验组总有效率为 93.75%, 且血清 IL-6、IL-8、TNF- α 水平以及中医证候积分均低于对照组。

3.2 与西药相结合 中药在治疗 UC 上取得了较好的疗效, 而西药也有不可忽视的优点, 因此中西医结合治疗 UC 也是一种常见的临床组合方式。临床常见的联合使用的西药有美沙拉嗪、柳氮磺胺吡啶等。楼伟等^[22]发现芍药汤与美沙拉嗪联用的总有效率达 86.67%, 明显高于美沙拉嗪单用的 68.89%, 且

可以调节 YKL-40、NF- κ B 的表达水平。胡婕等^[23]以美沙拉嗪作为对照组, 以在美沙拉嗪基础上加用黄芩汤治疗为研究组, 结果研究组总有效率为 91.38%, 高于对照组的 77.59%, 且研究组的中医证候积分、Mayo 积分以及肠黏膜组织致炎因子 TNF- α 、IL-5、IL-6 水平均优于对照组, IL-10 水平高于对照组。

3.3 与灌肠相结合 灌肠可以使药物直接作用于病变部位, 使病变部位的血药浓度提高^[24], 具有起效迅速、作用时间长的优点。赵建政^[25]将患者分为四组, 分别是芍药汤联合结肠宁保留灌肠治疗、美沙拉嗪塞肛治疗、结肠宁保留灌肠治疗、芍药汤保留灌肠治疗组, 两个疗程后根据患者黏膜病变、中医证候积分、Mayo 评分、中医证候疗效的比较, 得出结论芍药汤联合结肠宁灌肠可以更好地改善患者的临床症状, 改善患者肠道黏膜。张悛^[19]发现加味黄芩汤经内镜植管灌肠总有效率为 96.67%, 高于传统灌肠总有效率 86.67%, 表明除传统灌肠外还可以采用内镜植管灌肠, 可以更好提升治疗效果。

3.4 与针刺、艾灸等中医特色治疗方法相结合 针灸具有不良反应小、患者接受度高、操作便利等优势, 因而针灸常被用于 UC 的治疗。何润安等^[26]将芍药汤联合穴位针刺治疗患者作为研究组, 对照组为采用穴位针刺治疗患者, 结果研究组总有效率为 91.67%, 高于对照组的 75.59%, 表明芍药汤联合穴位针刺能有效降低 UC 患者临床症状积分, 肠镜、结肠病理改变评分。

4 小结

根据目前已有的临床研究发现, 用于治疗 UC 的清热燥湿类经典方剂众多, 其中广泛使用的有芍药汤、白头翁汤、葛根芩连汤、黄芩汤等, 它们都具有清热燥湿、行气活血之功, 归属于清热燥湿类中药复方, 是治疗大肠湿热型 UC 的代表方剂。芍药汤由白芍、肉桂、黄连、当归、黄芩、木香、大黄、甘草、槟榔组成, 出自刘完素的《素问病机气宜保命集》, 是治疗湿热痢疾的常用方剂, 具有调和气血、清热解毒之功^[27]。白头翁汤来自张仲景《伤寒论》, 方药组成为白头翁、黄连、黄柏及秦皮, 方中白头翁凉血止痢, 黄连、黄柏、秦皮三药清热燥湿, 是治疗热毒血痢的代表方^[28]。黄

芩汤出自张仲景《伤寒论》，由甘草、黄芩、大枣、白芍组成，有清热止痢、平肝敛阴、和中降逆的功效，是治疗里热下痢之祖方^[17]。《伤寒论·太阳病脉证并治》：“太阳病……利遂不止。脉促者，表未解也；喘而汗出者，葛根黄芩黄连汤主之”，指太阳病误下后表邪未解，下陷阳明，致使湿热壅滞大肠，里热蒸肺迫肠出现下利不止，可予葛根芩连汤治疗^[29]。

白头翁汤、黄芩汤、葛根芩连汤、芍药汤是清热燥湿类经典方剂治疗 UC 的代表方剂，它们对 UC 的作用机制也被逐渐揭晓，可以通过多条信号通路的调节达到提高免疫细胞的水平、抑制炎症因子，达到抑制炎症反应、促进肠黏膜修复的目的。而在临床运用上，除最广泛应用的内服外，还常与灌肠、针灸等中医特色疗法相结合，或是与西药联合使用，都能明显提高总有效率，改善临床症状，在临床上取得了良好的治疗效果。

参考文献

[1]Kaenkumchorn T,Wahbeh G.Ulcerative Colitis:Making the Diagnosis [J].Gastroenterol Clin North Am,2020,49(4):655-669.
[2]Burri E,Mailard MH,Schoepfer AM,et al.Treatment algorithm for mild and moderate-to-severe ulcerative colitis: an update [J]. Digestion,2020,101(Suppl 1):2-15.
[3]钟敏儿,吴斌.炎症性肠病外科治疗国内外共识与指南主要内容介绍及解读[J].中国实用外科杂志,2017,37(3):244-247.
[4]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.
[5]韩珊子.溃疡性结肠炎的中医治疗进展[D].北京:北京中医药大学,2014.
[6]宋艳琦,安丽丽,霍永利,等.芍药汤联合美沙拉嗪对湿热型溃疡性结肠炎大鼠 NF-κB、COX-2、MCP-1 的影响研究[J].时珍国医国药,2021,32(3):570-574.
[7]任玉乐,贾先红.溃疡性结肠炎的中医临证思考[J].浙江中医杂志,2020,55(12):918-919.
[8]毛堂友,胡立明,孙中美,等.溃疡性结肠炎中医药治疗进展[J].辽宁中医药大学学报,2018,20(11):59-62.
[9]吴东升,曹晖,张彧,等.芍药汤通过抑制 HIF-1α 调节 Th17/Treg 平衡治疗溃疡性结肠炎[J].中国实验方剂学杂志,2021,27(16):9-15.
[10]曹思齐,王凤仪,汤胜男,等.芍药汤对大肠湿热型溃疡性结肠炎大

鼠结肠组织中 CD14、FADD、Caspase-8 表达的影响[J].中国实验方剂学杂志,2021,27(5):1-7.
[11]徐敏,王凤仪,赵党生,等.芍药汤对湿热内蕴型溃疡性结肠炎大鼠 TLR4、NF-κB p65 和 IL-6 表达的调控作用[J].中国实验方剂学杂志,2020,26(14):53-58.
[12]钟宇,郑学宝,叶华,等.白头翁汤对溃疡性结肠炎大鼠的疗效及免疫机制的影响[J].中国实验方剂学杂志,2019,25(12):15-21.
[13]张培培,杨欣,梁国强,等.加味白头翁汤通过 p38 MAPK-MLCK 信号通路影响溃疡性结肠炎模型大鼠肠黏膜紧密连接蛋白[J].中国中药杂志,2021,46(21):5719-5726.
[14]魏永辉,陈子豪,曹丽颖,等.白头翁汤加减对溃疡性结肠炎的疗效及部分机制研究[J].世界中医药,2020,15(24):3831-3835.
[15]李彤,李宇,张彩娟,等.基于 UHPLC-Q-Orbitrap-MS 的葛根芩连汤治疗溃疡性结肠炎血清药效物质基础研究[J/OL].中国中药杂志: 1-15[2022-01-06].DOI:10.19540/j.cnki.cjcm.20210928.201.
[16]李亚兰,刘佳静,马沛广,等.葛根芩连汤调控 MMP-9/p38 MARK 途径修复溃疡性结肠炎小鼠肠黏膜上皮屏障功能[J].中国实验方剂学杂志,2021,27(4):8-15.
[17]吴娜,万治平,韩玲,等.黄芩汤对溃疡性结肠炎小鼠 NLRP3/caspase-1 细胞焦亡通路的影响[J].中国中药杂志,2021,46(5):1191-1196.
[18]吴娜,万治平,曾娟,等.黄芩汤对溃疡性结肠炎小鼠氧化应激及铁死亡相关指标 GSH-Px4、P53、SLC7A11 的影响[J].中国实验方剂学杂志,2021,27(8):17-24.
[19]张辉.加味黄芩汤经内镜结肠植管术灌肠精准治疗大肠湿热型溃疡性结肠炎临床疗效观察[D].南京:南京中医药大学,2020.
[20]张广茹.芍药汤加味治疗溃疡性结肠炎患者的疗效和作用机制[J].中国药物经济学,2020,15(11):100-103.
[21]王萍丽.芍药汤合葛根芩连汤治疗溃疡性结肠炎(肠腑湿热证)临床疗效观察[J].四川中医,2020,38(1):101-103.
[22]楼伟,王伟东,曹生辉.芍药汤加减辅助西药治疗溃疡性结肠炎对患者 YKL-40、IL-17 的变化研究 [J/OL]. 中华中医药学刊:1-8[2022-01-06]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1546.R.20210510.1604.012.html>.
[23]胡婕,郭修田,周大成,等.黄芩汤加减结合美沙拉嗪对溃疡性结肠炎(活动期)肠黏膜组织炎症因子的影响[J].中华中医药学刊,2021,39(1):123-126.
[24]汪青楠,李娟梅,倪瑶,等.中医治疗溃疡性结肠炎的研究进展[J].吉林中医药,2019,39(9):1251-1255.
[25]赵建政.芍药汤联合结肠宁保留灌肠治疗湿热型溃疡性结肠炎的临床观察[D].长沙:湖南中医药大学,2020.
[26]何润安,闫海源.芍药汤联合穴位针刺对活动期溃疡性结肠炎患者临床表现、肠镜和结肠病理改变的影响[J].贵州医药,2020,44(10):1589-1590.
[27]钟宇,郑学宝,叶华,等.芍药汤对溃疡性结肠炎大鼠 TLR4/NF-κB 通路的影响[J].中国中药杂志,2019,44(7):1450-1456.
[28]钟宇,郑学宝,叶华,等.白头翁汤对溃疡性结肠炎大鼠的疗效及免疫机制的影响[J].中国实验方剂学杂志,2019,25(12):15-21.
[29]刘光桥,罗伟生,杨爽.葛根芩连汤治疗溃疡性结肠炎研究进展[J].中国中医急症,2021,30(9):1679-1681.

(收稿日期: 2021-12-06)

(上接第 113 页)35(1):196-203.

[9]吴鸿玲,汪志远.以任务导向性训练的家庭康复训练治疗脑卒中偏瘫出院患者的疗效及对 FMA、ADL 评分的影响[J].齐齐哈尔医学院学报,2017,38(22):2661-2662.
[10]陈创,唐朝正,王桂丽,等.经颅直流电刺激结合任务导向性训练对慢性期脑卒中患者上肢及手功能障碍的影响[J].中国康复,2017,32(3):202-204.
[11]Afzal MR,Lee H,Eizad A,et al.Effects of vibrotactile biofeedback coding schemes on gait symmetry training of individuals with stroke [J].IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng,2019,27(8):1617-1625.
[12]陈创,唐朝正,王桂丽,等.经颅直流电刺激结合任务导向性训练改

善脑卒中患者上肢运动功能的静息态 fMRI 研究[J].中国康复医学杂志,2016,31(11):1183-1188.
[13]Vose AK,Marcus A,Humbert I.Kinematic visual biofeedback improves accuracy of swallowing maneuver training and accuracy of clinician cues during training in stroke patients with dysphagia [J]. PMR,2019,11(11):1159-1169.
[14]张军平.脑卒中偏瘫患者应用电子生物反馈治疗的临床效果评价 [J].中国实用医药,2015,10(12):277-278.
[15]徐文玉,苏玉萍,苏祎,等.电子生物反馈结合康复训练对脑卒中偏瘫患者步行能力的影响[J].中国医药导报,2012,9(31):46-47.
(收稿日期: 2021-12-09)