

芍药汤治疗溃疡性结肠炎的研究

汤胜男¹,赵党生¹,王凤仪²,刘志杰¹,李洋洋¹,孙晨安¹,曹思齐²,徐 敏²

(甘肃中医药大学中医临床学院¹,基础医学院²,甘肃 兰州 730000)

摘要:溃疡性结肠炎(UC)反复发作、迁延难愈,影响着人们的健康生活,近年来芍药汤加减方在治疗湿热型溃疡性结肠炎得广泛使用,其疗效好、副作用少的优势发挥充分。本文从药理分析、发病机制、临床研究和实验进展四个方面对近年来芍药汤治疗 UC 的研究情况进行综述,以期对芍药汤治疗 UC 的深入研究提供参考。

关键词:溃疡性结肠炎;芍药汤;中医治疗

中图分类号:R259

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2019.15.002

文章编号:1006-1959(2019)15-0003-03

Study on Treating Ulcerative Colitis with Shaoyao Decoction

TANG Sheng-nan¹, ZHAO Dang-sheng¹, WANG Feng-yi², LIU Zhi-jie¹, LI Yang-yang¹, SUN Chen-an¹, CAO Si-qi², XU Min²

(Chinese Medicine Clinical College¹, Basic Medical College², Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu, China)

Abstract: Ulcerative colitis (UC) recurrent and prolonged, affecting people's healthy life. In recent years, Shaoyao Decoction has been widely used in the treatment of damp-heat type ulcerative colitis, and its advantages of good curative effect and few side effects are sufficient. In this paper, the research on the treatment of UC by Shaoyao Decoction in recent years is reviewed from the four aspects of pharmacological analysis, pathogenesis, clinical research and experimental progress, in order to provide reference for the in-depth study of medicinal remedy for UC.

Key words: Ulcerative colitis; Peony soup; Chinese medicine treatment

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)指的是一种原因未明的累及直肠、结肠黏膜和黏膜下层的慢性非特异性炎症和溃疡性病变,发病年龄多为 20-50 岁^[1]。其发病主要与免疫、肠道菌群、遗传、感染、精神心理、饮食、环境等有关^[2]。该病反复发作、迁延难愈,发病率上升,目前 UC 是世界卫生组织认可的难治病之一,以腹痛、腹泻、黏液脓血便等为主要症状^[3],属中医“泄泻”“痢疾”“肠风”等范畴。用西医治疗 UC 有一定的效果,但是其副作用明显,且只能短期治疗,不利于长期发展。近年来,中医发展快速,裴强伟等^[4]对中医治疗溃疡性结肠炎的 Meta 分析结果为单纯中医方药口服疗法治疗 UC 优于西药治疗。中医药治疗本病的良好,无明显毒副作用,尤其是芍药汤在治疗湿热型溃疡性结肠炎得到了广泛的应用。本文对近年来芍药汤治疗 UC 的研究情况进行综述,以期对芍药汤治疗 UC 的深入研究提供参考。

1 芍药汤药理分析

芍药汤用于湿热痢疾,具有气血并治,通因通用,寒热并用,热重于寒。根据现代药理研究,芍药汤能改善组织的炎症情况,主要表现为抑制 MPO, P-选择素, MIF, TXB2 的活性。芍药养血和营、缓急止痛,白芍总苷下调 TNF- α 、IL-6 炎症介质,具有抗炎作用^[5];黄芩、黄连、大黄性味苦寒,能清热燥湿解毒,黄芩、大黄素可过抑制 NF- κ B 蛋白表达;黄连素可抑制抑制 IL-6/STAT3 信号通路^[6]。肉桂对胃肠平

滑肌的自主收缩有抑制作用,对溃疡性结肠炎有明显疗效^[7]。当归中总酸能增强吞噬功能,促进淋巴细胞产生 IL-2,增加机体的免疫功能,有抗菌作用^[8],当归配白芍,体现了“行血则便脓自愈”。槟榔具有促进胃肠运动的功能^[9],木香与槟榔行气导滞,体现“调气则后重自除”。甘草调和诸药,且对胃肠平滑肌具有解痉作用,能抑制炎症因子 NO、IL-1 β ^[10]。诸药合用,能够清热化湿,气血调和,促进肠道溃疡愈合的作用。

2 UC 的发病机制

根据西医学对 UC 的研究,UC 的机制主要是 TLR4/NF- κ B 通路、STATs 通路、Notch 通路以及 PI3k/Akt 通路。NF- κ B 是肠道炎症中的转导分子,通过调节 NF- κ B 信号传导通路抑制其的活化,使炎症反应减轻或消除,缓解 UC^[11]。NF- κ B 调控 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8、诱生型酶 COX-2、iNOS,这些细胞因子都对 UC 起主要致病作用。Notch 信号通路在一方面能调节肠上皮细胞分化,促进结肠黏膜屏障的修复和上皮的再生,决定肠道上皮细胞中分泌和吸收细胞的命运;另一方面调节 T 细胞的分化控制炎症细胞因子表达,维持肠道黏膜稳态及控制炎症发展,是治疗 UC 的关键^[12]。STATs 信号通路由细胞因子刺激参与细胞周期的一系列多效的级联反应,并且在免疫应答中发挥巨大作用,其过度激活可推进溃疡性结肠炎病程的进展^[13]。

3 芍药汤治疗 UC 的临床研究

3.1 芍药汤口服+西药 刘添文等^[14]纳入 17 篇文献进行 Meta 分析,结果得出:芍药汤联合西药是单一西药的 1.2 倍,差异有统计学意义($P<0.05$)。其中芍药汤联合美沙拉嗪的 RR 为 1.15;联合柳氮磺胺吡啶

基金项目:国家自然科学基金(编号:81360746)

作者简介:汤胜男(1993.5-),女,湖南湘西人,硕士研究生,主要从事中医外科学的研究

通讯作者:赵党生(1969.2-),男,甘肃武威人,硕士,主任医师,主要从事中医外科学的研究

为 1.28;与其它药物的合并为 1.19。郭逢源^[15]将 82 例 UC 患者随机均分为对照组与观察组,对照组给予美沙拉嗪治疗,观察组在对照组基础上加芍药汤,研究结果显示,观察组总有效率高于对照组(95.12% vs 78.05%),差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后血清 hs-CRP 水平测得值均低于治疗前($P<0.05$),改善了患者血清 hs-CRP 水平。可见,治疗 UC 用口服芍药汤配合西药治疗疗效更佳。并且在相关研究证明,美沙拉嗪联合芍药汤与柳氮磺胺吡啶联合芍药汤相比较在治疗 UC 的效果更佳,不良反应较少,安全性更好。

3.2 芍药汤口服+针刺 李红波等^[16]将 120 例 UC 患者随机均分为针刺组、中药组、结合组(芍药汤加减结合针刺),针刺部位为合谷、内廷、曲池、天枢、上巨虚等穴位;中药方为芍药汤。治疗 2 个月结果显示,结合组总有效率优于针刺组和中药组($P<0.05$)。刺激合谷穴能调气,治疗胃肠道疾病有显著疗效;曲池属于手阳明大肠经,治疗腹痛、吐泻等胃肠道疾病;内庭、天枢、上巨虚均属于足阳明胃经,用于治疗腹胀、腹痛、腹泻、便秘、痢疾等疾病,特别是溃疡性结肠炎。说明芍药汤加减联合针刺治疗明显改善溃疡性结肠炎,并且疗效优于单纯中药以及单纯针刺治疗。

3.3 芍药汤+痛泻药方 郁金^[17]将 56 例 UC 患者随机分为中药组与西医组(各组 28 例),中药组予以芍药汤合痛泻要方,西医组予以常规的西医治疗,结果显示,中医组的总有效率高于西医组,说明芍药汤合痛泻要方加减治疗慢性溃疡性结肠炎临床疗效佳,不良反应少。芍药汤清热燥湿,调气和血,治疗湿热痢疾;痛泻药方调和肝脾,补脾柔肝,祛湿止泻,用于治疗急性肠炎、慢性结肠炎、肠易激综合征。两者合用既能清热调气血,也能祛湿调肝脾,对治疗慢性溃疡性结肠炎效果佳。赵春明等^[18]也证明了两方合用的有效性。

3.4 芍药汤保留灌肠+西药 齐雪阳等^[19]将 160 例 UC 患者随机分为对照组和观察组(各组 80 例)。对照组予以美沙拉嗪肠溶片及氢化可的松琥珀酸钠盐灌肠液,保留灌肠。观察组予以美沙拉嗪肠溶片及芍药汤加减保留灌肠。治疗后得出结果:观察组总有效率为 90%高于对照组的 76.25%($P<0.05$);观察组血清 IL-1 β 、MMP-1 和 TNF- α 水平低于对照组,IL-4、TGF- β 和 IL-10 高于对照组($P<0.01$)。芍药汤加减保留灌肠联合美沙拉嗪肠溶片口服治疗 UC 患者,能提高肠黏膜愈合,调节免疫炎症反应,促使其平衡;美沙拉嗪肠溶片联合芍药汤加减保留灌肠治疗效果更佳。陈建林等^[20]在临床观察中得出治疗组患者血清 hs-CRP、TNF- α 和 IL-6 水平低于对照

组;治疗组肠道双歧杆菌、乳酸菌高于对照组,大肠杆菌显著降低。说明芍药汤保留灌肠提高溃疡性结肠炎疗效,其作用机制可能与降低患者血清炎症因子水平和改善肠道菌群失调有关。

3.5 芍药汤保留灌肠+艾灸 周莉等^[21]观察芍药汤加减联合艾灸对 UC 患者结肠黏膜修复情况,其中中药为芍药汤,艾灸部位为胃俞、大肠俞、中脘、神阙、关元、足三里、上巨虚,研究结果显示,芍药汤加减保留灌肠联合艾灸治疗溃疡性结肠炎可改善患者肠镜下黏膜修复及组织病理学情况,促进肠黏膜修复。

4 芍药汤治疗 UC 的实验研究

钟宇等^[22]将 56 只大鼠随机分成正常组、模型组、阳性组(美沙拉嗪)和芍药汤高、中、低剂量组,推测出芍药汤可能是通过阻断 TLR4/NF- κ B 通路,进而抑制自身免疫反应,促进肠黏膜的修复,改善肠道功能,从而对 UC 有疗效。王移飞^[23]将 120 只大鼠(雌雄各 60 只)分为空白组、模型组、芍药汤高中低剂量组、柳氮磺吡啶组,得到芍药汤降低 HMGB1/MyD88/NF- κ B mRNA 的水平结论。聂军等^[24]研究发现 IL-6 可介导溃疡性结肠炎初期炎症反应;血清降钙素原、C 反应蛋白水平参与了 UC 的发生发展。迟宏罡等^[25]将实验随机分为对照组、DSS 组、DSS+芍药汤组,结果得出:与模型组比较,芍药汤抑制 IL-6 和 TNF- α 的表达,抑制 Notch-1 和 Hes-1 mRNA 及蛋白表达,促进 Math-1 和 Muc-2 mRNA 及蛋白表达;其治疗结肠炎的机制可能与对 Notch 信号通路的调控有关。罗敏等^[26]通过实验得出芍药汤明显降低湿热型溃疡性结肠炎大鼠血清中 IL-17 水平,并升高其血清中 IFN- γ 及 IL-27 水平。王移飞^[26]证明了芍药汤能改善湿热型 UC 大鼠结肠黏膜组织的病变程度,减轻炎症反应,与 SOCS3 抑制 JAK2/STAT3 信号通路有关。王一帆等^[27]在实验中证实了氧化苦参碱可通过下调 ROCK 表达,上调 E-cadherin 和 TGF- β 表达,诱导肠上皮细胞凋亡,促进肠黏膜上皮修复,抑制炎症因子的分泌,以至于能缓解 UC 的发展。朱磊等^[28]通过大鼠实验说明了阻断 PI3K/AKT 信号通路,能治疗 UC、防止癌变。黄芩苷能够抑制肠道免疫反应,主要作用在 PI3K/AKT 信号通路上,同时 AKT 活化释放的 FOXO 表达抑制了 Fas/FasL、Caspase-9,因此,黄芩苷也能降低结肠组织 COX-2、 β -catenin、Caspase-9、FasL 的蛋白表达。

5 总结

芍药汤作为中医名方,对肠道黏膜有重要的保护与修复作用,能调节细胞因子,抑制相关通路,改善组织的炎症情况,对治疗湿热型 UC 有很大的优势。目前,关于溃疡性结肠炎最重要的通路主要包括有 TLR4/NF- κ B、Wnt/ β -catenin、Notch、JAK/STAT、

TGF- β /Smad、PI3K/AKT、P38-MAPK 等。实验研究者及临床工作者可以选择抑制免疫激活的细胞,阻断其活性以及相关信号通路,使溃疡性结肠炎的炎症反应得到改善,从而治疗该疾病。但是 UC 的信号通路研究不全面,实验者需要加大对相关实验的研究,找出新的相关通路,更好的治疗 UC。在治疗 UC 的同时,应该关注其并发症方面的问题,主要常见与骨骼肌肉系统(外周关节炎、骨质疏松、软骨病),皮肤黏膜系统(结节性红斑、坏疽性脓皮病、口腔溃疡),眼部系统,消化系统(原发性硬化性胆管炎、胰腺炎),血栓性疾病,泌尿系统(肾小球性肾炎、间质性肾炎和管状蛋白尿),呼吸系统,循环系统,神经系统(视神经炎、神经性耳聋)等方面,所以要积极预防并发症,积极治疗。对于危重病的患者也要注重药物治疗与心理治疗。

综上所述,芍药汤联合其他治疗方法使其治愈率大大提高,所以作为临床工作者可以选择在联合用药方面进行创新和补充,比如在芍药汤联合针刺或者艾灸等方面的研究。如何在治疗 UC 的基础上,减少副作用,使病情快速好转,也是临床工作者应该考虑的因素。

参考文献:

- [1]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.
- [2]周文鹏,白爱平.炎症性肠病常见基因多态性[J].胃肠病学,2018,23(3):177-180.
- [3]Eichele DD,Kharbanda KK.Dextran sodium sulfate colitis murine model:An indispensable tool for advancing our understanding of inflammatory bowel diseases pathogenesis[J].World J Gastroenterol,2017,23(33):6016-6029.
- [4]裴强伟,韩涛,宋小莉.中药方药口服治疗溃疡性结肠炎随机对照试验的系统评价[J].中药药理与临床,2013,29(4):157-160.
- [5]王帅,包永睿,杨欣欣,等.白芍总苷对小鼠单核巨噬细胞作用时-效曲线研究[J].时珍国医国药,2017,28(3):541-544.
- [6]李阳,郝艺照,傅熠俊,等.黄连素预防葡聚糖硫酸钠诱导溃疡性结肠炎的作用机制[J].中华中医药杂志,2017,32(8):3431-3435.
- [7]任浪浪,唐志书,梁艳妮,等.马齿苋-肉桂联用提取工艺及其对 DSS 诱导溃疡性结肠炎的作用研究[J].中国现代中药,2019,21(2):182-187,198.
- [8]牛莉,于泓苓.中药当归的化学成分分析与药理作用研究[J].中西医结合心血管病电子杂志,2018,6(21):98,100.
- [9]成煥,王远亮.槟榔籽多酚对肠道微生物体外发酵的影响[J].食品与机械,2019,35(1):41-46.
- [10]杨志军,邓毅,曼琼,等.甘草内生菌代谢物的抗炎作用[J].中国现代应用药学,2018,35(5):633-637.
- [11]赵亚男,刘明,魏建梁,等.Wnt/ β -catenin 通路与 NF- κ B 通路互相关调控在创面愈合中的作用[J].中国病理生理杂志,2018,34(7):1339-1344.
- [12]迟宏置,于丰彦,张轶,等.芍药汤对实验性结肠炎小鼠 Notch 信号通路的影响[J].世界科学技术-中医药现代化,2017,19(4):694-700.
- [13]Arbouzova NI,Zeidler MP.JAK/STAT signalling in drosophila:in sights into conserved regulatory and cellular functions[J].Development,2006,133(14):2605-2616.
- [14]刘添文,陈新林,张北平,等.芍药汤加减联用西药治疗溃疡性结肠炎的 Meta 分析[J].中国中西医结合消化杂志,2016,24(6):425-430,432.
- [15]郭逢源.加味芍药汤方与美沙拉嗪联用对溃疡性结肠炎患者的疗效及其对血清超敏 C-反应蛋白水平的影响[J].抗感染药学,2018,15(7):1156-1158.
- [16]李红波,程璐璐.芍药汤联合针刺治疗活动期溃疡性结肠炎[J].吉林中医药,2018,38(3):331-334.
- [17]郁金.用芍药汤合痛泻要方加减治疗慢性溃疡性结肠炎的临床效果探讨[J].当代医药论丛,2018,16(10):206-207.
- [18]赵春明,刘丽萍.芍药汤联合痛泻要方加减治疗慢性溃疡性结肠炎的效果及不良反应发生率研究[J].中西医结合心血管病电子杂志,2018,6(11):1-2.
- [19]齐雪阳,张勤生,张春燕.芍药汤加减保留灌肠联合美沙拉嗪肠溶片治疗大肠湿热证溃疡性结肠炎[J].中国实验方剂学杂志,2016,22(19):149-153.
- [20]陈建林,陈锦锋,韩宇斌,等.芍药汤保留灌肠对湿热型溃疡性结肠炎患者炎症因子的影响[J].中国中西医结合消化杂志,2018,26(11):938-940.
- [21]周莉,刘刚,熊国卫,等.芍药汤加减联合艾灸对溃疡性结肠炎患者结肠黏膜修复的影响[J].中国处方药,2017,15(5):93-94.
- [22]钟宇,郑学宝,叶华,等.芍药汤对溃疡性结肠炎大鼠 TLR4/NF- κ B 通路的影响[J].中国中药杂志,2019(7):1-10.
- [23]王移飞.芍药汤经 HMGB1 调节湿热内蕴型溃疡性结肠炎大鼠 MyD88 和 NF- κ B 的机制研究[D].甘肃中医药大学,2018.
- [24]聂军,袁晓梅,吴伟民.老年溃疡性结肠炎患者外周血血清降钙素原、C 反应蛋白及白细胞介素-6 水平的变化及临床意义[J].中国老年学杂志,2016,36(13):3232-3233.
- [25]罗敏,吴强,朱蓉,等.芍药汤对胃肠湿热型溃疡性结肠炎大鼠 Th17 相关细胞因子的影响[J].中国医药导报,2016,13(13):8-11.
- [26]王移飞,赵党生,王凤仪,等.芍药汤调节湿热型溃疡性结肠炎大鼠 JAK2/STAT3 和 SOCS 的分子机制[J].中国实验方剂学杂志,2017,23(23):97-102.
- [27]王一帆,范恒.氧化苦参碱调控 RhoA/ROCK 信号通路介导溃疡性结肠炎 E-cadherin 及 TGF- β 的影响[J].中国实验方剂学杂志,2019,25(6):73-80.
- [28]朱磊,沈洪,顾培青,等.黄芩苷对溃疡性结肠炎模型大鼠炎症反应、凋亡的影响及与 PI3K/AKT 通路的关系[J].中华中医药杂志,2017,32(9):4001-4004.

收稿日期:2019-5-17;修回日期:2019-6-4

编辑/杨倩