

引用:方震,杨雪,蔺晓源,刘杰民. 溃疡性结肠炎的中西医治疗研究进展[J]. 湖南中医杂志,2021,37(12):181-183.

溃疡性结肠炎的中西医治疗研究进展

方震¹,杨雪¹,蔺晓源²,刘杰民³

(1. 湖南中医药大学,湖南 长沙,410208;

2. 湖南中医药大学第一附属医院,湖南 长沙,410007;

3. 贵州省人民医院,贵州 贵阳,550002)

[关键词] 溃疡性结肠炎;中医药疗法;西医治疗;综述;学术性

[中图分类号] R259.746.2 [文献标识码] A DOI:10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2021.12.055

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis,UC)是一种由多种病因引起发生于大肠黏膜及黏膜下层的慢性非特异性炎症性疾病。临床以腹泻、黏液脓血便以及腹痛为主要表现,好发于青年人。其发病呈反复发作性并有终身复发的倾向,病情轻重不一,轻症仅有腹泻,重症可引起多种并发症甚至导致死亡,属于临床疑难病^[1]。现将近年来中西医治疗 UC 的研究概况综述如下。

1 中医治疗

UC 归属于中医学“久痢”“痢疾”和“肠澼”等范畴,其病位在大肠,与肝、脾、肾等脏腑相关,多为本虚标实之证^[2]。中医治疗主要通过中药内服和中医外治法。

1.1 中药内服 中药内服是目前中医药治疗 UC 的主要方法。内服药物主要包括单味中药、中药方剂以及中成药。

1.1.1 单味中药 研究发现中药提取物及其有效成分具有抗感染、改善血管微循环、调节肠道菌群、调节细胞信号通路等不同的作用。朱磊等^[3]通过实验发现,黄芩苷可能通过 PI3K/AKT 信号通路降低白细胞介素-6(IL-6)的表达水平,抑制肠道炎症反应。梁东蕊等^[4]研究发现,乳香及醋乳香可通过降低炎症因子水平治疗 UC,且醋乳香在醋炙之后渗透性效果更好,治疗效果更佳。张君红等^[5]实验发现,黄连素可以通过降低白细胞介素-9(IL-9)水平、抑制结肠组织中 Toll 样受体 2(TLR 2)蛋白及 TLR2 mRNA 的表达改善 UC 大鼠的消化道症状,从而达到治疗效果。芍药内的芍药苷可以作用于巨噬细胞防止其浸润结肠与肠系膜,并作用于巨噬细胞中的 NOD 样受体家族含 pyrin 结构域蛋白 3(NLRP3)炎症小体,抑制白细胞介素-1 β (IL-1 β)的释放,对肠黏膜起保护效应,控制 UC 导致炎症反应的发生与进展^[6]。

1.1.2 中药方剂 钟宇等^[7]研究发现白头翁汤可能通过

TLR4/FN- κ B 信号通路抑制髓过氧化物酶(MPO)的产生,降低 P-选择素、血清血栓素 2(TXB2)的水平,从而减少肠道炎症,保护肠黏膜,促进黏膜的修复以治疗 UC。刘添文等^[8]进行芍药汤联合西药治疗溃疡性结肠炎的 Meta 分析,对比发现芍药汤联合西药比单用西药治疗的临床疗效更具优势,是西药的 1.2 倍(RR=1.2)。其中毛堂友等^[9]采用清肠温中方治疗 UC 患者,收到一定的临床与镜下疗效。周华等^[10]通过参苓白术散治疗 UC 大鼠的研究发现,其可降低 IL-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等肠道黏膜组织中的促炎因子水平,增高炎症抑制因子白细胞介素-10(IL-10)的水平,以抑制肠道炎症的发生发展,保护肠道黏膜,从而治疗 UC。此外一些经验方如健脾益肠散也可以控制相关炎症蛋白来抑制 UC 的肠道炎症反应^[11]。周步高等^[11]通过研究文献资料发现,乌梅丸可以通过调节 TLR4/FN- κ B、可调控信号传导和转录激活子 6(STAT6)、Fas/FasL 信号通路,抑制炎症因子的表达与结肠上皮的凋亡,纠正肠道菌群失调,抗氧化等方面保护肠黏膜,从而治疗 UC。郝彦伟等^[12]研究发现,附子理中汤治疗 UC 的机制可能与下调 mTOR/p-S6K1 信号通路抑制蛋白质合成、细胞代谢,减轻黏膜炎症损伤,从而保护肠黏膜有关。张功等^[13]研究发现,四神丸不仅可以调节脂质蛋白质代谢、抗癌等机制,同时还作用于循环、免疫等系统而发挥药效。

1.1.3 中成药 中成药相对于中药汤剂具有服用简便、保存携带方便等特点,易被患者接受^[2]。然中成药也需要在中医理论指导下辨证使用。对于湿热内蕴型 UC,常用虎地肠溶胶囊、清热解毒软胶囊、龙胆泻肝片等。对于脾胃虚弱型 UC,常用参苓白术丸、补脾益肠丸等。对于肝郁脾虚型 UC,常用逍遥丸、固肠止泻丸等。对于脾肾阳虚型 UC,常用

基金项目:国家自然科学基金项目(81560773,82060850);贵州省高层次人才项目(黔科合平台人才[2020]6016);2020 年度湖南省大学生创新创业训练计划项目(2576)

第一作者:方震,男,研究方向:中西医结合学

通讯作者:刘杰民,男,医学博士,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:中西医结合治疗胃肠疾病,E-mail:liujm0851@126.com

肠炎灵片、固本益肠片等。还有龙血竭片、克痢痧胶囊^[14]、血府逐瘀丸对 UC 伴血瘀症候均有效。

1.2 中医外治法

1.2.1 中药灌肠 UC 可累及全结肠及末端结肠,呈连续性分布。中药灌肠疗法可以直达病位,避免消化酶对药物成分的破坏,对保护肠黏膜、治疗 UC 具有特异性疗效。中药灌肠疗法常用于急性期治疗,此期多为湿热内蕴证,其疗效快、效果好,临床广泛运用。徐佳萍等^[15]采用白头翁汤灌肠能有效减少 UC 患者腹痛、腹泻、黏液脓血便等临床症状,通过镜检观察发现肠黏膜得到了修复。李淑红等^[16]采用葛根芩连汤加白及灌肠治疗慢性 UC 急性发作的疗效颇佳,能显著降低血清中血沉(ESR)、C 反应蛋白(CRP)水平及粪便中钙卫蛋白(FCP)、S100A12 的含量,其证候改善明显,且不良反应少。

1.2.2 穴位敷贴 王焱霁等^[17]采用溃结宁膏敷贴于中脘、气海、天枢、足三里等穴治疗脾肾阳虚型 UC 大鼠,发现溃结宁膏能降低血清促炎因子白细胞介素-17(IL-17)的水平,提高抗炎因子肾脏组织叉头转录因子(Foxp3)的水平,改善肠黏膜的免疫功能,从而治疗脾肾阳虚型 UC 大鼠。郭颂铭等^[18]采用自拟方敷贴大肠俞、足三里、脾俞、神阙穴,并配合美沙拉嗪栓治疗 UC,结果显示,此法较单用美沙拉嗪栓的治疗效果更好,且复发率更低。

1.2.3 针灸 针灸通过经络腧穴,激发人体经气,使患者产生“得气”感,以达到治疗作用。临床常用针刺与艾灸足三里、上巨虚、下巨虚等足阳明胃经穴位,关元、天枢、大肠俞、脾俞等任脉穴位,太溪、公孙等足三阴经穴位。刘朝等^[19]对近些年来针灸治疗 UC 的文献进行 Meta 分析后得出,与柳氮磺胺吡啶(SASP)相比较,针灸在提高治疗的短期有效率和长期有效率方面更优,且能更有效地改善患者肿瘤坏死因子和免疫球蛋白水平。郭保君等^[20]采用针灸健脾补肾法合西医疗法治疗 UC 患者,结果显示,其临床症状表现、镜检观察、病理等方面均优于单用西医疗法。

1.2.4 穴位埋线 穴位埋线疗法根据患者的症状选择特定穴位,埋入羊肠线,通过一段时间的吸收形成持久性刺激^[21]。其疗效快,不良反应少,操作简捷。可减少因其复发需长期治疗所带来的不便与痛苦。且其作用于机体缓慢持久,特别适用于 UC 缓解期的长期治疗。闻永等^[22]研究发现,穴位埋线配合针灸治疗后能显著改善 UC 患者腹痛、腹泻、黏液脓血便等临床症状。

2 西医疗疗

西医治疗 UC 需要通过确诊后进行分类分期,再进行鉴别诊断及风险评估,以指导治疗。目前临床暂未发现特异性根治药物,只能通过药物与手术对症支持治疗,控制炎症发生,减少复发。

2.1 药物治疗 8-氨基水杨酸制剂(5-ASA)是治疗 UC 的常规用药,其几乎不被吸收,具有良好的抑制肠道炎症反应

的作用。通常包括 SASP 与口服 5-ASA 新型制剂美沙拉嗪和奥沙拉嗪。SASP 是治疗 UC 的常用药,适用于轻、中度 UC 患者。杨倩^[23]研究发现,SASP 能减少 IL-6 等炎症因子的浸润,降低血清 CRP 及降钙素原(PCT)的水平,提高 IL-10 等抗炎因子水平,从而调节 UC 患者的炎症水平。但是 SASP 也具有不同程度的毒副作用,如肝肾脏损害、精神障碍、皮肤黏膜损害、血小板减少与再生障碍性贫血以及不同程度的消化系统症状如恶心呕吐等^[24]。曹甸甸等^[25]将 SASP 与美沙拉嗪之间作了临床对比分析,结果显示美沙拉嗪组临床疗效明显高于 SASP 组,不良反应也相对较小。说明了 5-ASA 新型制剂更适用于对 UC 患者的治疗,但由于其价格昂贵,故不作为首选药物,临床多用于 SASP 不耐受患者。

糖皮质激素一般应用于急性发作期,特别是重症患者。轻、中度患者一般予以口服泼尼松;重症患者需要静脉滴注足剂量的糖皮质激素,如氢化可的松 300 mg/d 或甲泼尼龙 48mg/d,待症状稳定后改为口服泼尼松。陈金华^[26]将糖皮质激素作为重度 UC 患者的辅助治疗,结果显示患者的 CRP 与肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平等炎症因子水平明显降低,该法可提高临床疗效,促进肠黏膜愈合,且较单用 SASP 治疗效果更佳。然而李鸣涛等^[27]研究发现,部分患者需要延长糖皮质激素的用药时间才能获得临床完全缓解,这就增加了手术和转换治疗的风险,可能导致病情恶化。因此临床运用糖皮质激素治疗 UC 需要根据患者的具体情况进行选择,对于糖皮质激素抵抗与疗效不佳的患者需要尽早转换治疗方式,以防并发症等。

免疫抑制剂可用于治疗激素依赖性与疗效不佳的 UC 患者,通常使用甲氨蝶呤、硫唑嘌呤、巯嘌呤、环孢素等药物。硫唑嘌呤经消化吸收后在人体内转化为 6-巯鸟嘌呤核苷酸来抑制 RNA 及 DNA 基因的合成,抑制淋巴细胞的增殖,从而发挥免疫抑制作用。杨倩倩等^[28]研究发现硫唑嘌呤治疗 UC 的总有效率高达 87%,但其不良反应较大,如骨髓抑制、肝肾功能损害以及出现消化道反应等。

临床生物制剂本为治疗肿瘤的有效制剂,随着炎症性肠炎的深入研究,也逐渐研发应用于治疗 UC。如 JAK 抑制剂托法替尼、整合素抑制剂珠单抗类、白细胞介素抑制剂优特克单抗等。毛佳燕等^[29]研究发现,托法替尼可以应用于采用常规用药无效的中重度 UC 患者;维多珠单抗对肠道具有高选择性与安全性的,可作为高感染风险 UC 患者的首选药物。杨俊等^[30]通过英夫利昔单抗治疗中度 UC 患者的研究发现,英夫利昔单抗联合硫唑嘌呤可以有效降低其血清 IL-6、TNF- α 等炎症因子水平,同时改善 CRP、血沉水平,对中重度 UC 效果显著。

2.2 手术治疗 UC 手术治疗的适应证有以下几点。1)内科治疗失败或反复失败者;2)癌变风险高,癌变是 UC 患者的死因之一;3)出现大出血、穿孔、中毒性巨结肠等急性并

发病。手术方式包括全结肠切除术、回肠造口术、结肠切除回肠结肠吻合术、全结肠切除术加近端直肠切除等^[31]。为避免增加感染的风险,术前应停止使用生物制剂与糖皮质激素,术后需加强营养支持治疗与抗凝治疗,急性发作首选内科治疗,无效者立即采用手术治疗。

3 结 语

中西医治疗 UC 各具优势。中医治疗是在中医基础理论的指导下进行辨证论治,注重整体观念,辨证准确,方能提高疗效。中医药在保护靶器官、控制炎症反应、改善临床症状、减少复发方面具有一定的优势^[32]。西医治疗比较系统,能够迅速控制临床症状,减少并发症的发生。西药种类繁多,但毒副作用明显、价格昂贵,使患者依从性较差。因此,可以通过中西医结合治疗以提高疗效,更好地服务于临床。

参考文献

- [1] 蔺晓源,余星,雷贵玥,等. 健脾益肠散对溃疡性结肠炎大鼠结肠组织 HSP70 表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017,23(22):91-96.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] 梁东蕊,宋志前,宁张弛,等. 乳香与醋乳香对溃疡性结肠炎大鼠抗炎作用的对比研究[J]. 世界科学技术—中医药现代化,2020,22(1):101-107.
- [5] 张君红,李洪梅,黄雪,等. 黄连素对溃疡性结肠炎大鼠的治疗作用及其机制[J]. 山东医药,2019,59(5):40-43.
- [6] 刘琦,罗霞,罗爽,等. 芍药苷通过抑制 NLRP3 炎症小体治疗溃疡性结肠炎小鼠的研究[J]. 中药新药与临床药理,2018,29(4):409-414.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] 毛堂友,程佳伟,魏仕兵,等. 清肠温中方治疗溃疡性结肠炎 84 例[J]. 环球中医药,2016,9(4):479-481.
- [10] 周华,张敏,吴芳,等. 参苓白术散对溃疡性结肠炎的抗炎作用及机制研究[J]. 海南医学院学报,2019,25(19):1455-1460.
- [11] 周步高,刘馥春,张晓云,等. 乌梅丸治疗溃疡性结肠炎作用机制的研究进展[J]. 时珍国医国药,2018,29(11):2731-2733.
- [12] 郝彦伟,张怡,周雪雷,等. 基于 mTOR/p-S6K1 探讨加味附子理中汤干预 UC 大鼠肠黏膜炎症反应的效应机制[J]. 中国实验方剂学杂志,2020,26(13):59-65.
- [13] 张功,于莹,黄海量,等. 基于网络药理学和生物信息学探讨四神丸治疗溃疡性结肠炎的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志,2019,25(24):142-149.
- [14] 金艳,钦丹萍,杨新艳,等. 克痢痧胶囊抑制大鼠乙酸性结肠炎[J]. 中成药,2017,39(9):1789-1794.
- [15] 徐佳萍,马朝群. 白头翁汤灌肠治疗溃疡性结肠炎患者的疗效及对 T 细胞亚群的影响[J]. 南京中医药大学学报,2019,35(1):29-31,62.
- [16] 李淑红,刘华一,唐艳萍. 葛根芩连汤加白及灌肠治疗慢性溃疡性结肠炎急性发作的效果[J]. 世界中西医结合杂志,2018,13(10):1427-1430.
- [17] 王懿霏,朱莹,高昂. 溃结宁膏穴位敷贴对溃疡性结肠炎(脾肾阳虚证)大鼠 Th17/Treg 平衡的影响[J]. 中国中医急症,2018,27(9):1527-1530,1534.
- [18] 郭颂铭,宋献文. 自拟中药方剂穴位贴敷结合美沙拉嗪栓治疗溃疡性结肠炎急性发作的疗效观察[J]. 中国中医急症,2017,26(5):883-886.
- [19] 刘朝,杨金生,吴远,等. 针灸与柳氮磺胺吡啶治疗溃疡性结肠炎的疗效差异:Meta 分析[J]. 中华中医药杂志,2016,31(2):472-478.
- [20] 郭保君,陆鹏,张镭潇,等. 针灸健脾补肾法治治疗溃疡性结肠炎疗效观察[J]. 四川中医,2016,34(5):182-185.
- [21] 霍金,赵同琪,袁永,等. 穴位埋线疗法作用机制的研究现状[J]. 中国针灸,2017,37(11):1251-1254.
- [22] 闻永,石蕾,李俊,等. 针刺联合穴位埋线序贯治疗轻中度溃疡性结肠炎[J]. 中国针灸,2018,38(4):353-357.
- [23] 杨倩. 血清 pANCA 水平对柳氮磺胺吡啶治疗溃疡性结肠炎效果的影响[J]. 解放军医药杂志,2016,28(3):64-67.
- [24] 于静静,张兰予,刘恩生,等. 柳氮磺胺吡啶不良反应文献概述[J]. 中国药物滥用防治杂志,2016,22(4):242-243.
- [25] 曹旬旬,王娟. 美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎的效果探讨[J]. 当代医药论丛,2019,17(4):1-2.
- [26] 陈金华. 糖皮质激素治疗重度溃疡性结肠炎的效果及对患者肠黏膜愈合的影响[J]. 临床医学研究与实践,2018,3(21):44-45.
- [27] 李鸣涛,李浩,朱林林,等. 重度溃疡性结肠炎激素治疗反应及其预测因素分析[J]. 胃肠病学,2019,24(7):395-399.
- [28] 杨倩倩,周建波,蔡升,等. 硫唑嘌呤治疗溃疡性结肠炎及克罗恩病的疗效及不良反应的可行性分析[J]. 中国药物与临床,2018,18(10):1739-1741.
- [29] 毛佳燕,李岭,庞智. 新型生物制剂治疗炎症性肠病的研究进展[J]. 胃肠病学,2017,22(11):692-695.
- [30] 杨俊,金玉,潘迪,等. 英夫利昔单抗治疗溃疡性结肠炎的效果及对炎症因子水平的影响[J]. 中国医药导报,2017,14(15):148-151.
- [31] 赵锐,周勇. 溃疡性结肠炎的手术指征、手术方式及围手术期管理[J]. 中华结直肠疾病电子杂志,2020,9(1):76-79.
- [32] 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.