

“久病入络”理论下白头翁汤加味保留灌肠治疗湿热蕴结型溃疡性结肠炎的临床疗效观察

梁国强, 吴婷婷, 孙宏文*

南京中医药大学附属苏州市中医医院 江苏苏州

【摘要】目的 基于“久病入络”理论下, 探讨湿热蕴结型溃疡性结肠炎患者临床治疗中使用白头翁汤加味保留灌肠治疗的临床效果。**方法** 选取2022年1月-2023年11月我院收治的湿热蕴结型溃疡性结肠炎轻、中度活动期患者100例, 按照治疗方式分为对照组(基础治疗+白头翁汤保留灌肠)和观察组(基础治疗+白头翁汤加味保留灌肠)各50例, 对比两组治疗效果。**结果** 治疗前两组患者中医症候积分、肠镜观察和血液理化指标等差异无统计学意义($P>0.05$), 干预后观察组患者中医症候积分低于对照组, 肠黏膜屏障修复和血液理化指标均优于对照组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 临床中治疗湿热蕴结型溃疡性结肠炎轻、中度活动期患者使用白头翁汤加味保留灌肠结合口服美沙拉嗪肠溶片治疗能够显著改善患者血液理化指标和提高肠黏膜屏障愈合质量, 增益性减轻临床症状, 明显降低复发次数, 具有较高临床推广应用价值。

【关键词】 白头翁汤加味; 湿热蕴结型; 溃疡性结肠炎

【基金项目】江苏省自然科学基金项目(BK20201179);江苏省中医流派研究院开放课题(JSZYLP2024004);苏州市科技计划项目(SKY2022015);苏州市卫生健康委员会重点病种诊疗技术项目(LCZX201817);苏州市科技发展计划(民生科技)关键技术项目(SS202082);苏州市吴门医派验方评价与转化重点实验室项目(szs2024031);苏州第九批姑苏卫生重点人才项目(编号:GSWS2023015)。

【收稿日期】2024年10月22日

【出刊日期】2024年12月23日

【DOI】10.12208/j.ijcr.20240504

Observation on the clinical efficacy of modified Baitouweng decoction retention enema in the treatment of ulcerative colitis of damp-heat accumulation type under the theory of ' chronic disease entering collaterals

Guoqiang Liang, Tingting Wu, Hongwen Sun*

Suzhou Hospital of Chinese Medicine Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Suzhou Jiangsu

【Abstract】Objective To explore the clinical effect of modified Baitouweng decoction retention enema in the clinical treatment of patients with ulcerative colitis of damp-heat accumulation type based on the theory of ' chronic disease entering collaterals '. **Methods** A total of 100 patients with mild and moderate active ulcerative colitis of damp-heat accumulation type admitted to our hospital from 2022.01 to 2023.11 were selected and divided into control group (basic treatment + Baitouweng decoction retention enema) and observation group (basic treatment + Baitouweng decoction retention enema) according to the treatment methods, with 50 cases in each group. The therapeutic effects of the two groups were compared. **Results** There was no significant difference in TCM symptom score, colonoscopy observation and blood physical and chemical indexes between the two groups before treatment ($P>0.05$). After intervention, the TCM symptom score of the observation group was lower than that of the control group, and the intestinal mucosal barrier repair and blood physical and chemical indexes were better than those of the control group, with statistically significant differences ($P<0.05$). **Conclusion** In the clinical treatment of patients with mild and moderate active ulcerative colitis of damp-heat accumulation type, the use of Baitouweng Decoction retention enema combined with oral mesalazine enteric-coated tablets can

作者简介: 梁国强, 男, 副主任中医师, 硕士, 研究方向为中医经方、名方及吴门医派时方、验方药效物质基础及其配伍规律研究;
*通讯作者: 孙宏文, 女, 主任中医师。

significantly improve the patient's blood physical and chemical indicators and improve the quality of intestinal mucosal barrier healing. The clinical symptoms are reduced and the number of recurrences is significantly reduced, which has a high clinical application value.

【Keywords】 Modified Baitouweng Decoction; Accumulation of damp heat type; Ulcerative colitis

溃疡性结肠炎 (Ulcerative colitis, UC) 是炎症性肠病亚型中主要影响结肠的非特异性炎症, 其反复发作、迁延难愈, 严重影响患者的工作和生活, 是世界卫生组织公认的消化系统重大疑难病。近 30 年来 UC 发病率快速上升, 给国家、医疗系统、患者及其家庭带来巨大的经济负担, 已成为影响全球人类健康的重要公共卫生和重大社会经济问题^[1]。

新近指南将 UC 归属为中医“久痢”优势病种的讨论范畴。湿热蕴结于肠道的气血失调为“久痢”(UC) 活动期的主要病机, 明确指出: 在“诱导并维持临床缓解以及黏膜愈合, 防治并发症改善患者生命质量”治疗目标的基础上, 强调了“加强对患者的长期管理和强烈推荐中医药干预”的重要性^[2]。并倡导不同病情和不同程度的患者可接受中药汤剂口服或灌肠辅助治疗, 提出在核心经方的基础上加减配伍的建议^[3-4]。笔者在西医基础治疗的基础上, 基于中医“久病入络”理论, 采用白头翁汤加味保留灌肠治疗, 并与白头翁汤进行对照观察, 现将结果总结报道如下。

1 材料与方法

1.1 研究对象

选取 2022 年 1 月至 2023 年 11 月, 苏州市中医医院消化科门诊就诊及住院的初发“湿热蕴结”证型 UC 活动期患者 100 例, 作为本次项目的研究对象。按照计算机生成的随机序列技术将符合要求的收治患者随机分为对照组 (西药基础治疗+白头翁汤保留灌肠治疗) 和观察组 (西药基础治疗+白头翁汤加味保留灌肠治疗), 每组 50 例。对照组中男 26 例、女 24 例; 年龄 24~58 (平均: 36.28 ± 13.23) 岁; 病程 2~6 (平均: 3.13 ± 1.44) 月; 病情程度: 轻度 21 例, 中度 29 例。对照组中男 28 例、女 22 例; 年龄 22~59 (平均: 37.42 ± 14.54) 岁; 病程 2~7 (平均: 3.54 ± 1.81) 月; 病情程度: 轻度 25 例, 中度 25 例。两组在以上一般资料及病情程度比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。本研究方案经本院医学伦理委员会审批通过 (伦理科研审批号: 2021199)。

1.2 中西医诊断标准

1.2.1 中医诊断标准

参考《中医药治疗溃疡性结肠炎国际临床实践指南

(2023)》拟定 UC 湿热蕴结之证的判定标准^[5]: 主症为反复腹泻, 腹痛, 黏液便或脓血便, 里急后重, 身热, 舌苔黄腻, 脉滑数或濡数。次症为身热, 肛门灼热, 口渴, 胃痞纳呆, 下腹灼痛, 大便臭秽, 小便短赤等。自愿参加本研究并签署知情同意书。

1.2.2 西医诊断标准

符合中华医学会制定的 UC 活动期的诊断标准^[6]: 经肠镜、病理组织学检查确诊 (3 分 \leq 改良 Mayo 评分 ≤ 10 分), 病变部位主要在直肠及左半结肠。前 2 周内除美沙拉嗪外未服用其他药物。

1.3 纳入与排除标准

符合 UC 的中西医诊断标准; 均处于活动期的轻、中度患者; 年龄 21~60 岁; 自愿签署临床治疗同意书; 能不间断治疗 3 个疗程。合并严重心脑血管、免疫系统及其他系统疾病者; 药物过敏者, 特别是水杨酸类药物过敏者; 未能完全排除直肠癌、慢性细菌性痢疾、克罗恩病等其他肠道疾病; 中途退出临床观察或未及时得到随访, 资料缺失者^[7]。

1.4 治疗方法

对照组: 在美沙拉嗪肠溶片 (佳木斯鹿灵制药有限公司, 葵花药业集团, 国药准字 H19980148) 口服 (每次 1.0g, 每日 3 次) 的治疗基础上, 给予白头翁汤 (白头翁 30g, 黄柏 10g, 黄连 10g, 秦皮 30g) 保留灌肠治疗, 汤剂由南京中医药大学附属苏州市中医医院药学部制备, 制成 150mL/袋的中药煎药密封包装。具体灌肠方法: 临睡前, 叮嘱患者排空大小便, 左侧卧位; 控制药液温度 39℃ 左右, 采用一次性输液管及一次性灌肠管控制灌肠药液量 150ml 左右; 灌肠结束后, 叮嘱患者保持肘膝位 15min 后, 再紧缩肛门, 仰卧, 适当, 翻转体位, 保持灌肠液以充分接触治疗面。疗程为 30 天。观察组: 在美沙拉嗪肠溶片的治疗基础上, 给予白头翁汤加味 (白头翁 30g、黄柏 10g、黄连 10g、秦皮 30g 和三七 6g、白及 20g、紫草 30g、仙鹤草 30g) 保留灌肠治疗, 汤剂由南京中医药大学附属苏州市中医医院药学部制备, 制成 150mL/袋的中药煎药密封包装。具体灌肠方法治疗周期同上组。观察组患者在整个灌肠治疗周期与对照组同步持续, 且两组患者治疗后医嘱继续西药基础治疗持续, 剂量同上。

1.5 观察指标

1.5.1 中医证候评分、疗效评价及复发率监测

参考《中药新药临床研究指导原则(2002)》量化分级标准,根据黏液脓血、腹泻、腹痛、里急后重、肛门灼热和纳差等症状轻重分0、1、2、3级。主症和次症则根据不同程度分别记0、3、6、9分,并计算总分^[8]。中医疗效评价按照尼莫地平法计算疗效指数=(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分×100%,临床疗效评价标准如下:症状痊愈(疗效指数≥95%);显效(70%≤疗效指数<95%);有效(30%≤疗效指数<70%);无效(疗效指数<30%)。治疗后通过回访记录1年内的复发情况。

1.5.2 血清实验室指标测定

所有患者治疗前后血清采集与检测均由本院检验科完成。晨起空腹静脉采血3~5mL,-80℃保存待测。采用人ELISA试剂盒(上海邦奕生物科技有限公司)分别测定血清理化指标二胺氧化酶(DAO)、D乳酸(D-LA)、脱氧胆酸(DCA)和炎症相关因子白介素-8(IL-8)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白介素-13(IL-13)以及中性粒细胞胞外诱捕网(Neutrophil extracellular traps, NETs)相关指标瓜氨酸组蛋白3(citrulline histone3, CitH3)、髓过氧化物酶DNA(myeloperoxidase DNA, MPO-DNA)、粪钙卫蛋白(Fecal Calprotectin, FC)^[9];同时检测患者治疗前后血沉(ESR)、C-反应蛋白水平以及粪便饮血患者例数。

1.5.3 电子结肠镜检查:

治疗前及治疗后1年分别行电子结肠镜检查,观察肠道脓血分泌物、假息肉、溃疡、糜烂、黏膜出血、水肿及血管模糊程度等指标。其中脓血分泌物和假息肉分轻度、重度2级,其余指标分0~4级。①症状完全缓解:7个观察指标经治疗后有5项或以上较治疗前下降1个等级;②部分缓解:有3或4个指标下降1个等级;③没有变化:2个及以下指标下降1个等级^[10]。同步进行肠镜评分以黏膜图像评分为准,正常为0分;黏膜图像轻度充血,血管纹理模糊为3分;黏膜图像颗粒样变化为6分,黏膜图像显示溃疡且充血为9分。疾病活动指数(DAI)共有4个项目,每个项目0~3分,总分12分,分数越高则疾病活动度越强。改良Mayo评分包括排便次数、便血、内镜发现,每项0~3分,分数越高则症状越重^[11]。

1.5.4 不良反应监测

监测患者治疗前后心电图,血、尿、便常规及生化检查,观察记录治疗期间患者的药物不良反应情况,主

要包括消化道反应、肝肾损害、皮疹等其他不良反应^[13]。

1.6 统计学方法

计量资料首先进行正态性和方差齐性检验,符合正态分布和方差齐性的资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,并用独立样本 t 检验进行组间比较;不符合正态分布或方差不齐的资料采用Mann-Whitney U检验进行非参数比较;计数资料比较用卡方(χ^2)检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 中医证候评分、疗效及复发率情况评价

治疗前,对照组和观察组在黏液脓血(3.34±1.14 vs 3.35±1.23)、腹泻(4.22±1.43 vs 4.23±1.32)、腹痛(4.21±1.53 vs 4.37±1.55)、里急后重(3.94±1.37 vs 3.90±1.42)、肛门灼热(3.05±1.29 vs 3.02±1.35)、纳差(1.86±1.14 vs 1.88±1.15)等症状评分及总分(20.62±4.23 vs 20.75±4.71)均无显著差异($P > 0.05$)。治疗30天后,两组的症状评分及总分均较治疗前明显改善($P < 0.05$),具体表现为对照组黏液脓血评分从3.34降至2.13($P < 0.05$),观察组从3.35降至1.53($P < 0.05$),且观察组改善更为显著($P < 0.05$)。其他症状评分也呈现类似趋势。见表1;对照组和观察组患者完成治疗后,观察组总有效率[症状痊愈4例(8%)、显效22例(44%)、有效22例(44%)、无效2例(4%)]为96.00%高于对照组[症状痊愈1例(2%)、显效11例(22%)、有效34例(68%)、无效4例(8%)]的92.00%。两组患者疗效分析经 χ^2 检验,结果显示疗效差异具有统计学意义($\chi^2=8.7048, P=0.0335 < 0.05$),见表2;治疗后1年内,对照组和观察组患者进行随访,观察组[未发9例(18%)、偶发30例(60%)、频发9例(18%)、持续2例(4%)]总复发率为82%低于对照组[未发5例(10%)、偶发20例(20%)、频发21例(42%)、持续4例(8%)]的90%。两组患者复方情况分析经 χ^2 检验,结果显示复发情况差异具有统计学意义($\chi^2=8.6095, P=0.0350 < 0.05$)。见表3。

2.2 两组患者肠道黏膜屏障功能对比

对照组和观察组患者完成治疗1年后,观察组患者的电子结肠镜复查显示肠镜下肠道改善有效率[完全缓解24例(48%)、部分缓解24例(48%)、没有变化2例(4%)]明显优于对照组[完全缓解12例(24%)、部分缓解34例(68%)、没有变化4例(8%)],两组患者肠镜改变情况分析经 χ^2 检验,结果显示差异具有统计学意义($\chi^2=6.3908, P=0.0409 < 0.05$),见表4;

对照组和观察组患者完成治疗1年后肠镜评分、

DAI、改良 Mayo 评分情况较治疗前均显著下降 ($P < 0.05$), 且观察组患者下降的幅度均显著高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 5; 对照组和观察组患者完成治疗后 DAO、

D-LA、DCA 较治疗前均显著下降 ($P < 0.05$), 且观察组患者下降的幅度均显著高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 6。

表 1 两组患者中医证候评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别		黏液脓血	腹泻	腹痛	里急后重	肛门灼热	纳差	总分
对照组 n=50	治疗前	3.34±1.14	4.22±1.43	4.21±1.53	3.94±1.37	3.05±1.29	1.86±1.14	20.62±4.23
	治疗后	2.13±1.32*	2.45±1.48*	3.02±1.48*	2.14±1.18*	2.25±1.16*	1.44±1.25*	13.43±2.17*
观察组 n=50	治疗前	3.35±1.23	4.23±1.32	4.37±1.55	3.90±1.42	3.02±1.35	1.88±1.15	20.75±4.71
	治疗后	1.53±1.15*#	2.43±1.34*	2.68±1.76*#	2.13±1.33*	2.24±1.05*	1.22±1.19*#	12.23±2.58*

注: *表示与治疗前比较 $P < 0.05$; #表示与对照组比较 $P < 0.05$ 。

表 2 两组患者临床疗效比较[n (%)]

组别	n	症状痊愈	显效	有效	无效	总有效
对照组	50	1 (2)	11 (22)	34 (68)	4 (8)	92
观察组	50	4 (8)	22 (44)	22 (44)	2 (4)	96#
χ^2 值				8.7048		
P 值				0.0335		

注: #表示与对照组比较 $P < 0.05$ 。

表 3 两组患者治疗后 1 年内复发情况比较[n (%)]

组别	n	未发 (0 次/年)	偶发 (1-2 次/年)	频发 (≥ 3 次/年)	持续型	复发率
对照组	50	5 (10)	20 (40)	21 (42)	4 (8)	90
观察组	50	9 (18)	30 (60)	9 (18)	2 (4)	82#
χ^2 值				8.6095		
P 值				0.0350		

注: #表示与对照组比较 $P < 0.05$ 。

表 4 两组患者治疗 1 年后肠镜改变情况对比[n (%)]

组别	n	完全缓解	部分缓解	没有变化	有效率
对照组	50	12 (24)	34 (68)	4 (8)	92
观察组	50	24 (48)	24 (48)	2 (4)	96#
χ^2				6.3908	
P				0.0409	

#表示与对照组比较 $P < 0.05$ 。

表 5 两组患者治疗 1 年后肠镜相关评分对比 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	n	肠镜评分		DAI		改良 Mayo 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	50	7.34±1.02	5.75±0.79*	8.47±1.22	7.09±1.03*	7.01±1.08	4.75±0.68*
观察组	50	7.63±1.16	5.07±0.94*#	8.58±1.13	6.33±0.75*#	7.05±1.05	4.11±0.77*#

注: *表示与治疗前比较 $P < 0.05$; #表示与对照组比较 $P < 0.05$ 。

表 6 两组患者治疗后肠道黏膜屏障功能指标对比 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	DAO (U/L)		D-LA (mmol/L)		DCA ($\mu\text{mol/L}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	50	8.75±2.13	6.54±1.27*	6.42±2.25	4.39±1.76*	4.49±1.35	3.59±0.77*
观察组	50	8.81±2.64	4.97±1.48*#	6.57±2.32	3.67±1.79*#	4.56±1.26	2.95±0.89*#

注: *表示与治疗前比较 $P < 0.05$; #表示与对照组比较 $P < 0.05$ 。

2.3 两组患者血清炎性相关指标对比

对照组和观察组患者完成治疗后血清 ESR、C-反应蛋白及患者粪隐血情况较治疗前均明显下降 ($P<0.05$), 且观察组患者下降的幅度高于对照组, 但无统计学差异, 见表 7;

对照组和观察组患者完成治疗后血清促炎性因子 IL-8 和 TNF- α 治疗前均明显下降 ($P<0.05$)、抑炎性因子 IL-13 明显升高 ($P<0.05$), 且观察组调控炎症因子情况均优于对照组 ($P<0.05$), 见表 8; 对照组和观

察组患者完成治疗后血清 NETs 相关 CitH3、MPO-DNA 和 FC 均明显下降 ($P<0.05$), 观察组患者下降的幅度高于对照组, 其中 MPO-DNA 存在明显差异 ($P<0.05$), 见表 9。

2.4 两组治疗后不良反应情况比较

对照组和观察组患者完成治疗后, 观察组患者不良反应发生率[5 (10%)]少于对照组[9 (18%)], 两组患者不良反应情况分析经 χ^2 检验, 结果显示差异无统计学意义 ($\chi^2=1.3289, P=0.2490>0.05$), 见表 10。

表 7 两组患者治疗后血清 ESR、C-反应蛋白粪隐血情况比较[$\bar{x}\pm S, n(\%)$]

组别	n	ESR (mm/h)		C-反应蛋白 (mg/L)		粪隐血	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	50	17.23 \pm 3.21	16.85 \pm 3.02*	27.78 \pm 5.72	25.19 \pm 4.43*	45	15 (33.3) *
观察组	50	17.35 \pm 3.76	15.87 \pm 3.54*	27.51 \pm 5.83	22.68 \pm 4.75*	46	12 (26.1) **

注: *表示与治疗前比较 $P<0.05$; #表示与对照组比较 $P<0.05$ 。

表 8 两组患者治疗后血清炎性因子水平比较 ($\bar{x}\pm S$)

组别	n	IL-8 (pg/ml)		TNF- α (ng/L)		IL-13 (pg/ml)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	50	141.2 \pm 14.32	92.3 \pm 8.33*	29.64 \pm 2.28	25.19 \pm 4.43*	29.64 \pm 2.28	42.95 \pm 4.37*
观察组	50	143.8 \pm 15.35	85.34 \pm 7.62*#	28.51 \pm 2.94	22.68 \pm 4.75*#	28.51 \pm 2.94	46.83 \pm 4.54*#

注: *表示与治疗前比较 $P<0.05$; #表示与对照组比较 $P<0.05$ 。

表 9 两组患者治疗后血清 CitH3、MPO-DNA 和 FC 水平比较 ($\bar{x}\pm S$)

组别	n	CitH3 (ng/ml)		MPO-DNA (ng/ml)		粪钙卫蛋白 (μ g/g)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	50	17.23 \pm 3.21	16.85 \pm 3.02*	27.78 \pm 5.72	25.19 \pm 4.43*	347.4 \pm 296.35	152.73 \pm 78.56*
观察组	50	17.35 \pm 3.76	15.87 \pm 3.54*	27.51 \pm 5.83	22.68 \pm 4.75*#	303.51 \pm 250.52	131.11 \pm 68.03*

注: *表示与治疗前比较 $P<0.05$; #表示与对照组比较 $P<0.05$ 。

表 10 两组治疗后不良反应情况比较[n (%)]

组别	n	消化道反应	肝肾损害	其他不良反应	发生率 (%)
对照组	50	5 (10)	2 (4)	2 (4)	18
观察组	50	3 (6)	1 (2)	1 (2)	10
	χ^2			1.3289	
	P			0.2490	

3 讨论

目前 UC 的病因及发病机制尚未完全阐明, 即使最新药物的缓解率也低于 50%, 严重影响患者的工作和生活。但肠黏膜(黏液、上皮和肠血管)屏障对维持肠道内微生物的稳定、防止肠道内细菌及毒素的移位具有重要作用, 其功能缺陷是 UC 的重要发病机制之一。

肠上皮屏障(Intestinal epithelial barrier, IEB)功能障碍是导致 UC 易感性的主要因素, 而肠黏膜是一种富含包括毛细血管等小血管在内的组织, 肠血管屏障(Gut vascular barrier, GVB)作为肠黏膜屏障中控制抗原和微生物进入全身血液循环中的“守门人”, 贯穿 UC 发展的整个过程^[12]。重要的是 UC 肠上皮-血管屏障损

伤过程中存在上皮组织和微血管管腔中大量中性粒细胞浸润和 NETs 异常生成以及上皮和微血管组织病理损伤增加等现象,与 GVB 受损破坏及功能损伤导致细菌、毒素透过 GVB 进入血液循环,引起机体广泛炎症并刺激免疫反应以及出现发热、口渴、烦躁等表现密切相关,与新近指南 UC 活动期的证型表现相符^[13-15]。近年来黏膜愈合被作为 UC 的主要治疗目标,随着 UC 中医药多途径、多通路、多靶点治疗手段的不断进展及患者治疗期望的提高,组织学缓解有潜在可能成为 UC 未来的“治疗目标”^[16]。

孙宏文教授认为。在中医视角下 UC 炎症过程中中性粒细胞浸润诱导 NETs 过度释放(“湿热毒”蕴结)介导线粒体自噬水平降低(气血失调)导致肠上皮-血管屏障中细胞焦亡(肠络阻“瘀”-血脉受“损”)。肠道局部病变的病理因素“湿、热、毒、瘀、损”与 UC 的病机“湿热蕴结、肠络瘀损”有机相应。经方白头翁汤治疗湿热久痢(UC)有着悠久的历史,具有清热解毒、凉血止痢之效,是指南中强烈推荐的治疗 UC 验方之一。全方及组方药物(主要活性成分)在治疗 UC 及其并发症方面的药理效应和作用机制得到了较广泛的研究,其可在一定程度上抑制炎性细胞活性^[17],缓解患者临床症状。

孙宏文教授长期致力于消化系统疾病的中医临床诊疗与基础研究,依据 UC 的中医诊疗共识、相关指南和循证研究等,针对组织学缓解有潜在可能成为 UC 未来的“治疗目标”,在经方白头翁汤(《伤寒杂病论》载有:“热利下重者,白头翁汤主之”)^[18]的基础上^[18],依据中医“久病入络”理论创制白头翁汤(白头翁、黄连、黄柏、秦皮)加味(三七、白及、仙鹤草、紫草)保留灌肠方,基础研究已经表明其具有较高的实验室指标好转率^[19-21]。本文结果显示,观察组患者治疗后的临床中医证候评分改善、总有效率和复发率均明显优于对照组;观察组在黏膜屏障相关的肠镜改变情况、量化评分以及血清 DAO、D-LA、DCA 正向改善情况,以及调控血清 ESR、C-反应蛋白及患者粪隐血和炎性因子也明显优于对照组;值得注意的是观察组在控制 NETs 相关的 CitH3、MPO-DNA 和 FC 方面也体现了一定优势,活动期 UC 患者损伤的肠黏膜组织及其微血管中有大量中性粒细胞浸润(淋巴细胞抗原 6 复合体 G, Lymphocyte antigen 6 complex, locus G, Ly6G 增多)和 NETs 生成(特征性表现为 CitH3-DNA 和髓过氧化物酶 MPO 增多)以及内皮和微血管组织病理损伤增加等现象。究其原因一方面在于中西药联合用药的优势;第二方面在于

中药可直接作用于直肠、结肠的黏膜和黏膜下层,在局部位置达到较高药物浓度;第三方面依据中医“久病入络”理论以白头翁汤加味,增益性的调控了炎性细胞及血小板活化因子的活性,使肠黏膜的炎性反应得到显著降低并减轻对其刺激与损伤,从而起到恢复肠道黏膜屏障功能的作用。

本研究结果与 Le Berre 等人的研究相呼应,他们发现肠黏膜屏障功能的改善对于 UC 的控制至关重要^[22]。我们的研究进一步表明,结合传统中药白头翁汤加味的保留灌肠治疗,不仅提高了临床总有效率和降低了复发率,而且还可能通过调控 NETs 的过度释放来控制 UC 的炎性活动。这一点在观察组中尤为明显,其 NETs 相关指标 CitH3、MPO-DNA 和 FC 的下降幅度高于对照组,这可能与中药成分对中性粒细胞活性的调控有关。此外,我们的研究还发现,观察组在改善肠黏膜屏障功能方面效果显著,这可能与中药成分对肠道微环境的调节作用有关,为 UC 的治疗提供了新的视角。这些发现强调了在 UC 治疗中结合传统中药的潜在价值,并为未来的研究提供了新的方向,即探索中药成分如何通过调节免疫反应和改善肠黏膜屏障功能来治疗 UC。

综上所述,湿热蕴结型溃疡性结肠炎轻、中度活动期患者口服美沙拉嗪肠溶片结合白头翁汤加味保留灌肠治疗后,可显著提高临床总有效率、降低复发率,与其调控 NETs 过度释放从而控制 UC 炎性活动、改善黏膜屏障、修复病变黏膜和提高愈合质量密切相关,强烈提示了白头翁汤加味灌肠方针对轻、中度活动期初发 UC 患者的“湿热蕴结、肠络瘀损”关键病机,在白头翁汤效用的基础上强化了“清热化湿、散瘀生肌”之效,从而更有利于肠黏膜屏障的修复(组织学缓解)而表现出了预防复发再损伤方面的优势。值得临床进一步推广与应用。

参考文献

- [1] Le Berre C, Honap S, Peyrin-Biroulet L. Ulcerative colitis[J]. Lancet,2023,402(10401):571-584.
- [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(08):3585-3589.
- [3] 中国中西医结合学会. 溃疡性结肠炎中西医结合诊疗专家共识[J]. 中国中西医结合杂志,2023,43(01):5-11.
- [4] Zhang S, Zhao L, Shen H, et al. International clinical practice guideline on the use of traditional Chinese medicine for ulcerative colitis by Board of Specialty Committee of

- Digestive System Disease of World Federation of Chinese Medicine Societies (2023) [J]. *Phytother Res*,2023.
- [5] 刘向龙,杨玲,安志恒,等.清热利湿法对湿热内蕴证溃疡性结肠炎疾病活动度及肠黏膜屏障的临床疗效研究[J].*中国中西医结合消化杂志*,2022,30(08):585-590.
- [6] 韩丹.平溃灌肠剂对溃疡性结肠炎的肠双歧杆菌黏附性及相关炎症因子的干预研究[D].南京中医药大学,2019.
- [7] 中药保留灌肠联合美沙拉嗪口服治疗大肠湿热型溃疡性结肠炎的临床研究[D].湖南中医药大学,2022.
- [8] 金逸纯.平溃灌肠剂治疗溃疡性结肠炎的临床疗效观察及作用机制研究[D].南京中医药大学,2019.
- [9] 江婧月,张红杰.羟氯喹抑制 MEK/ERK/ROS 通路减少中性粒细胞胞外诱捕网形成改善葡聚糖硫酸钠诱导的小鼠结肠炎[J].*南京医科大学学报(自然科学版)*,2023,43(06):756-763.
- [10] 唐剑,杨怡玲.白头翁汤加味对湿热蕴结型溃疡性结肠炎患者血清 TNF- α 和 IL-8 的影响及疗效观察[J].*北京中医药*,2017,36(07):645-647.
- [11] 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.
- [12] Di Tommaso N, Santopaolo F, Gasbarrini A, et al. The Gut-Vascular Barrier as a New Protagonist in Intestinal and Extraintestinal Diseases[J]. *Int J Mol Sci*,2023,24(2).
- [13] Chu C, Wang X, Yang C, et al. Neutrophil extracellular traps drive intestinal microvascular endothelial ferroptosis by impairing Fundc1-dependent mitophagy[J]. *Redox Biol*,2023,67: 102906.
- [14] Carloni S, Bertocchi A, Mancinelli S, et al. Identification of a choroid plexus vascular barrier closing during intestinal inflammation[J]. *Science*,2021,374(6566):439-448.
- [15] 马雪妮,许慧梅,程龙,等.中性粒细胞外诱捕网与炎症性肠病关系的研究进展[J].*中国免疫学杂志*,2021,37(23):2937-2941.
- [16] 戴小玲,林江.溃疡性结肠炎的治疗目标:组织学缓解[J].*中华炎症肠病杂志*,2021,05(3):233-236.
- [17] 饶春梅,李作勇,杨国庆,等.白头翁汤治疗溃疡性结肠炎的研究进展[J].*云南中医中药杂志*,2024,45(09):84-90.
- [18] 刘京京,马科文,常苗,等.白头翁汤治疗溃疡性结肠炎的研究进展[J].*中医药学报*,2024,52(02):101-107.
- [19] 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.
- [20] 韩丹,恽海峰,金逸纯,等.平溃灌肠剂对溃疡性结肠炎肠双歧杆菌黏附性及相关炎症细胞因子的影响[J].*国际中医中药杂志*,2019,2019(09):965-975.
- [21] Tingting WU, Xin Y, Huiping Z, Jinwei G, Hui Z, Peipei Z, Meng W, Guoqiang L, Hongwen S. Regulatory effects of the p38 mitogen-activated protein kinase-myosin light chain kinase pathway on the intestinal epithelial mechanical barrier and the mechanism of modified Pulsatilla decoction in the treatment of ulcerative colitis. *J Tradit Chin Med*. 2024.
- [22] Le Berre C, Honap S, Peyrin-Biroulet L. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2023;402(10401):571-584.

版权声明: ©2024 作者与开放获取期刊研究中心(OAJRC)所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS