

doi:10.3969/j.issn.1674-4616.2021.02.013

溃疡性结肠炎中西医结合治疗临床研究进展

吴 笑¹ 夏俊东² 方 珂¹ 陈 广¹ 董浩旭^{1△}

¹华中科技大学同济医学院附属同济医院中医科,武汉 430000

²安徽省亳州市人民医院中医科,安徽亳州 236800

关键词 溃疡性结肠炎; 中医治疗; 中西医结合治疗

中图分类号 R574.62 **文献标志码** A

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种由遗传背景和环境因素相互作用而产生的慢性非特异性炎症性肠病^[1]。祖国医学无“溃疡性结肠炎”病名,根据其临床症状,可将其归属于“痢疾”“泄泻”“肠癖”“久痢”“便血”等范畴。目前,国内对 UC 的治疗主要采用的是以西药为主、中药为辅的治疗模式。中医药在治疗 UC 方面表现出独特优势,并且具有灵活多样、毒副作用较小等优点,临床上易被患者接受。越来越多的临床研究证实,中西医结合疗法中的中药能不同程度地提高西药治疗效果,从而为 UC 治疗提供更多元化的选择方案。本文就目前国内常用的西医、中医和中西医结合治疗 UC 的疗法进行综述。

1 西医治疗

临床上,西医学对 UC 的治疗主要以氨基水杨酸类药物、糖皮质激素、免疫抑制剂等为主。

1.1 氨基水杨酸类药物

主要为 3 类经典药物:水杨酸柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine, SASP)、美沙拉嗪制剂和奥沙拉嗪制剂,他们均以 5-氨基水杨酸(5-aminosalicylic acid, 5-ASA)为主要有效成分。SASP 属口服不易吸收的磺胺类药物,吸收后在肠微生物作用下分解成 5-ASA 和磺胺吡啶。美沙拉嗪的主要成分即为 5-ASA,不含磺胺吡啶,为 PH 依赖性缓释剂,口服后释放出 5-ASA,使其能延缓至回肠远端,从而作用于肠道炎症黏膜。近期 1 项在国内开展的临床研究^[2]证实,美沙拉嗪缓释片的疗效不亚于肠溶片,且具有良好的安全性,可以被推荐在中国人群中应用。奥沙拉嗪是由 2 分子的 5-ASA 耦合而成,疗效与 SASP 相似,对轻度活动中的 UC 有着良好作用。

1.2 糖皮质激素

糖皮质激素具有良好的抗炎作用。目前临床上,泼尼松和甲基泼尼松应用最多。近年来,各种新型药物如布地奈德、硫氢考的松、氟替卡松、丙酸倍氯米松等,因毒副作用较轻,也得到了较为广泛的临床应用。其中,布地奈德和氢化考的松主要用于灌肠。鉴于糖皮质激素可导致一系列并发症,故只推荐短期内诱导缓解,不推荐长期使用^[3]。

1.3 免疫抑制剂

常用免疫抑制剂主要包括沙利度胺、硫唑嘌呤(azathioprine, AZA)、甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)等。

沙利度胺适用于治疗难治性 UC,其疗效机制包括:抑制肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、 γ 干扰素(interferon- γ , IFN- γ)和白介素(interleukin, IL)-12 的释放,刺激 IL-4 和 IL-5 的产生,减少辅助性 T 细胞的循环和抑制血管生成等^[4]。Lazzerini 等^[5]将传统制剂治疗无效的 UC 患儿分为试验组和对照组,结果表明沙利度胺虽起效较慢,但支持其用于儿童难治性活动性 UC 的诱导缓解治疗。但沙利度胺由于其明确的致畸作用,妊娠期、哺乳期禁止使用;此外,外周神经炎、皮疹、嗜睡、乏力、水肿、血栓栓塞等也是沙利度胺常见的不良反应^[6]。

AZA 主要用于激素依赖性 UC 患者维持缓解的治疗,主要通过抑制免疫细胞的增殖和降低细胞毒性 T 细胞及浆细胞的数量而发挥作用^[7]。AZA 因其起效时间较慢,一般为 12~16 周,故不用于诱导缓解治疗。研究^[8]表明,在接受 AZA 治疗 4 个月后,有 81.2% 的患者仍在继续接受 AZA 治疗,且 63.9% 对治疗仍有反应。此外,低剂量 AZA 与别嘌醇联合治疗可提高 UC 的缓解率,并降低不良反应发生率^[9]。但 AZA 因其常见不良反应,如胃肠道反应、骨髓抑

△通信作者, Corresponding author, E-mail: donghx4315@yeah.net

制、感染、肝功能损害等,临床应用前应监测患者硫嘌呤甲基转移酶(TPMP)活性,在联合用药过程中更应严密监测生化功能等^[10]。

MTX 主要用于 AZA 治疗无效或不能耐受的 UC 患者,成为 AZA 维持治疗的主要替代药物之一。然而,目前试验^[11]结果表明,MTX 在预防 UC 复发方面的效果并不优于安慰剂,这为 MTX 应用于 UC 带来了争议。

1.4 生物制剂

近年来,以英夫利昔单抗(infliximab, IFX)为代表的生物制剂广泛用于免疫抑制剂治疗无效的 UC 患者。研究^[12]表明,抗 TNF 的生物制剂在诱导 UC 缓解和维持治疗阶段均有效。目前,美国 FDA 已经批准 IFX 用于治疗中重度 UC,并能诱导中重度 UC 达到临床缓解,改善患者临床症状,促进肠道黏膜愈合^[13]。简春宣等^[14]研究发现 IFX 联合其它免疫抑制剂治疗 UC 的疗效明显好于单一用药,而 IFX 和 AZA 的联合用药效果能够更好地维持患者的治疗效果,并且不良反应发生率低。

1.5 微生态制剂和粪菌移植

微生态制剂的主要作用机制是补充肠道内正常益生菌、调整肠道菌群结构和改善肠道屏障作用,进而缓解肠道炎症。主要包括 3 大类:益生菌、益生元和合生元制剂。近年来,粪菌移植技术受到越来越多关注,有学者认为粪菌移植可以通过将正常的肠道菌群移植到患者肠道内达到治疗 UC 的目的,且治疗总体有效率达到 79.1%,并具有良好的安全性评价^[15]。然而,对于粪菌移植依然有一些亟待解决的问题,粪菌移植供体来源安全性检测困难、可能导致的传染病感染的风险、粪菌移植的结肠镜操作较为复杂等。

2 中医治疗

在 UC 的治疗中,传统中医药的主要优势在于能长期维持缓解期并降低复发率。主要分为中药内服、外治、针灸等不同治疗手段。

2.1 中药复方治疗

较多的研究者主张在 UC 的缓解期单用中药辨证治疗,各医家对 UC 的中医辨证各有见解,选用的方剂也不尽相同。许宝才等^[16]对 UC 进行辨证分型,辨证给药:湿热蕴结型,选用白头翁汤加减;肝郁气滞型,选用痛泻药方加减;脾胃虚弱型,选用参苓白术散加减。张永等^[17]则认为脾虚和血瘀是 UC 肠道黏膜难愈的主要病机,主张使用托里消毒散。李军祥等^[18]则认为,UC 多由寒热邪气错杂,湿热瘀阻肠道,血败肉

腐生疮所致,故自拟清肠温中方,对肠黏膜具有良好的修复作用,且在治疗轻中型 UC 的疗效上与美沙拉嗪无差异^[19]。

2.2 中药单体及其有效成分治疗

UC 发病机制复杂,尚无明确定论,目前虽然采用中药复方在 UC 治疗中取得一定疗效,但中药复方成分复杂,治疗靶点难以确认,因此研究中药单体有效活性成分,对于进一步了解中药作用机理具有重要意义。近年来,研究中药单体有效成分防治 UC 的作用机制主要体现在调节免疫功能、改善凝血功能及抗氧化作用等方面^[20]。如有研究发现苦参^[21]、姜黄^[22]可通过调节 T 细胞亚群,降低免疫反应,达到改善 UC 的目的。白头翁^[23]、黄芩苷^[24]、雷公藤甲素^[25]等可通过调节细胞因子,抑制炎症的发生发展,从而达到改善 UC 的目的。此外,紫草醌^[26]可能是通过调控炎症信号传导通路环节达到改善 UC 的目的。血液高凝状态、血栓形成可能是导致 UC 恶化的主要原因。宋伟等^[27]发现注射用丹参能提高 UC 疗效,并能改善患者高凝状态。朱文龙等^[28]发现粉防己碱可升高 UC 模型鼠超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)活性,降低丙二醛(malondialdehyde, MDA)含量和髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)活性,提升机体抗氧化能力,减轻肠道黏膜的损伤,从而改善 UC。

2.3 中药灌肠疗法

灌肠用药是中医药治疗 UC 的一个重要外治法,中药经肠道吸收较口服更能有效地作用于局部病灶,发挥诸如抗炎抑菌、缓解肠道痉挛、促进溃疡面修复的作用^[29]。赵立群等^[30]用中药灌肠治疗 UC 患者 64 例,共治疗 4 周,治愈率为 67.19%,总有效率为 96.88%。戴高中等^[31]选用白头翁汤加减灌肠治疗 17 例 UC 患者,共治疗 45 d,结果表明,相比 SASP 保留灌肠,治疗组总有效率显著高于对照组,且在临床腹泻、腹痛症状缓解和改善肠黏膜的镜下表现方面更具有优势。

2.4 针灸疗法

针灸作为祖国医学的瑰宝,其在治疗胃肠道疾病方面具有悠久的历史和丰富的经验,近年来在治疗 UC 方面也取得了令人满意的疗效。陈凯军等^[32]采用针灸足三里联合膈下逐瘀汤口服,治疗活动期湿热型 UC 患者 60 例,结果表明,治疗组的总有效率显著高于对照组,且复发率低于对照组。郑丽红等^[33]观察温针灸配合愈肠栓治疗寒热错杂型 UC 患者 48 例,共治疗 4 周,对照组采用 SASP 栓治疗,结果表明,治疗组的总有效率明显高于对照组,且治疗组在腹泻、脓血

便积分及 Baron 内镜评分方面均显著低于对照组,表明温针灸配合愈肠栓治疗能显著改善溃疡性结肠炎患者的临床症状,促进肠黏膜愈合,且无明显不良反应。

3 中西医结合治疗

张万年等^[34]进行 Meta 分析,纳入共 696 例患者,结果表明运用痛泻药方加减或联合西药治疗 UC 的临床疗效均远超过单用西药的临床疗效。叶益平^[35]选用白头翁汤联合柳氮磺吡啶结肠溶胶囊治疗 UC 患者 41 例,疗程共 4 周,结果表明治疗组在总有效率、血清炎症因子水平、肠镜黏膜及病理检查结果评分均优于单用柳氮磺吡啶结肠溶胶囊的对照组。张树卿等^[36]发现逍遥煎剂联合美沙拉秦缓释颗粒可以缓解 UC 患者症状,改善患者精神状态,减少复发率及不良反应发生率。赵红莉等^[37]研究表明,甘草泻心汤联合美沙拉秦治疗 UC 有助于改善临床症状、提高临床疗效。

4 小结与展望

近年来,有关西药、中药汤剂、中药提取物、针灸、中药外治法等治疗 UC 的研究也越来越多,中西医结合使得临床有更多元化的治疗方案可供选择。鉴于西药有较多的毒副作用及中医药显示出的独特优势,中西医结合治疗 UC 可能是今后国内长期的医疗模式。然而,目前中医药治疗 UC 领域仍缺乏大样本、高质量的临床研究,期待越来越多研究者将目光聚焦于各种疗法之间的比较和联用方案的比较,为临床多元化的治疗方案选择提供决策依据。同时,也期待越来越多有关中医药治疗 UC 的高质量临床研究出现。

参 考 文 献

[1] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018 年,北京)[J]. 中华消化杂志,2018,38(5):292-311.

[2] Sugimoto S, Naganuma M, Kiyohara H, et al. Clinical efficacy and safety of oral Qing-Dai in patients with ulcerative colitis: a single-center open-label prospective study [J]. Digestion, 2016, 93(3):193-201.

[3] 吴娜, 杜鑫冲, 于永强, 等. 重度溃疡性结肠炎患者糖皮质激素治疗反应的相关因素分析[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2015, 24(7):847-850.

[4] Bousvaros A. Thalidomide treatment of pediatric ulcerative colitis: a new use for an old drug [J]. Inflamm Bowel Dis, 2015, 21(8):1750-1751.

[5] Lazzerini M, Martelossi S, Magazzù G, et al. Effect of tha-

lidomide on clinical remission in children and adolescents with ulcerative colitis refractory to other immunosuppressives: pilot randomized clinical trial [J]. Inflamm Bowel Dis, 2015, 21(8):1739-1749.

[6] 李玥, 钱家鸣. 免疫抑制剂在炎症性肠病治疗中的应用进展 [J]. 临床荟萃, 2016, 31(8):824-827.

[7] Najafi N, Kermani F, Gholinejad Ghadi N, et al. Fatal rhinocerebral mucormycosis in a patient with ulcerative colitis receiving azathioprine and corticosteroid [J]. Curr Med Mycol, 2019, 5(1):37-41.

[8] Sood R, Ansari S, Clark T, et al. Long-term efficacy and safety of azathioprine in ulcerative colitis [J]. J Crohns Colitis, 2015, 9(2):191-197.

[9] Kiszka-Kanowitz M, Theede K, Mertz-Nielsen A. Randomized clinical trial: a pilot study comparing efficacy of low-dose azathioprine and allopurinol to azathioprine on clinical outcomes in inflammatory bowel disease [J]. Scand J Gastroenterol, 2016, 51(12):1470-1475.

[10] 杨元明, 郑欢, 黄绍刚, 等. 硫唑嘌呤联合美沙拉秦治疗炎症性肠病致急性骨髓抑制一例报道并文献回顾 [J]. 中国全科医学, 2019, 22(23):2893-2896.

[11] Herfarth H, Barnes EL, Valentine JF, et al. Methotrexate is not superior to placebo in maintaining steroid-free response or remission in ulcerative colitis [J]. 2018, 155(4):1098-1108. e9.

[12] Guariso G, Gasparetto M. Treating children with inflammatory bowel disease: Current and new perspectives [J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(30):5469-5485.

[13] 孙妍, 曹勇, 谭悦, 等. 英夫利昔单抗治疗中重度溃疡性结肠炎的疗效观察 [J]. 中国医师杂志, 2019, 21(7):1059-1062.

[14] 简春宣, 舒慧. 英夫利昔单抗联合不同免疫抑制剂治疗溃疡性结肠炎的疗效比较 [J]. 结直肠肛门外科, 2016, 22(5):506-509.

[15] 许梦雀, 曹海龙, 曹晓沧, 等. 粪菌移植治疗溃疡性结肠炎汇总分析 [J]. 中国实用内科杂志, 2015, 35(9):790-791.

[16] 许宝才, 陈伟. 陈伟治疗溃疡性结肠炎特色浅析 [J]. 辽宁中医杂志, 2016, 43(11):2274-2277.

[17] 张永, 胡志鹏, 叶俏波. 托里透毒法在溃疡性结肠炎中的运用 [J]. 辽宁中医杂志, 2018, 45(2):341-343.

[18] 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.

[19] 陈晓伟, 高康丽, 李世荣, 等. 清肠温中方治疗轻中度溃疡性结肠炎 56 例 [J]. 环球中医药, 2018, 11(11):1826-1829.

[20] 支煜珺, 陈四清. 中药单药有效成分治疗溃疡性结肠炎机制研究进展 [J]. 江苏中医药, 2016, 48(6):82-85.

[21] 周毅, 邓虹珠, 邓子华, 等. 苦豆子总碱对大鼠实验性结肠

- 炎 CD4⁺CD25⁺, CD8⁺CD28⁻ 表达的影响[J]. 中国临床康复, 2006, 10(47): 89-91, 94.
- [22] Lang A, Salomon N, Wu JC, et al. Curcumin in combination with mesalamine induces remission in patients with mild-to-moderate ulcerative colitis in a randomized controlled trial[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2015, 13(8): 1444-1449.
- [23] 吴强, 刘明晖, 孙然, 等. 白头翁提取液对溃疡性结肠炎模型大鼠血清 TNF- α 、IL-10 的影响[J]. 长春中医药大学学报, 2015, 31(5): 919-921.
- [24] 于丰彦, 黄绍刚, 张海燕, 等. 黄芩苷对溃疡性结肠炎患者信号转导和转录激活因子表达的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35(4): 419-424.
- [25] 杨立, 肖明明, 桑力轩, 等. 雷公藤甲素对大鼠实验性结肠炎组织中 IL-4、IL-13 表达的影响[J]. 实用药物与临床, 2015, 18(11): 1284-1288.
- [26] 王鹏程, 赵珊, 冯健, 等. 基于 NF- κ B 信号通路的中药抗溃疡性结肠炎研究进展[J]. 中草药, 2015, 46(10): 1556-1561.
- [27] 刘伟, 刘允, 张春阳, 等. 注射用丹参粉针剂治疗溃疡性结肠炎患者出凝血时影响[J]. 中华中医药学刊, 2011, 29(10): 2304-2305.
- [28] 朱文龙, 戴岳. 中药有效成分治疗溃疡性结肠炎研究进展[J]. 亚太传统医药, 2014, 10(2): 52-54.
- [29] 宋木全. 中医药多途径给药治疗慢性复发型溃疡性结肠炎 20 例临床研究[J]. 现代诊断与治疗, 2016, 27(4): 639-640.
- [30] 赵立群, 张恭新, 张蕴慧, 等. 中药灌肠对溃疡性结肠炎血小板活化的影响[J]. 山东中医药大学学报, 2000, 24(2): 104-106.
- [31] 戴高中, 陈晨, 范先靖, 等. 白头翁汤加减灌肠方对溃疡性结肠炎肠黏膜 NF- κ B mRNA 的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2017, 23(7): 970-972.
- [32] 陈凯军, 李彩丽. 针药结合治疗活动期湿热型溃疡性结肠炎疗效观察[J]. 中国针灸, 2015, 35(5): 435-438.
- [33] 郑丽红, 王馨, 王楠楠, 等. 温针灸配合愈肠栓治疗寒热错杂型溃疡性结肠炎临床观察[J]. 针灸临床杂志, 2018, 34(9): 33-35.
- [34] 张万年, 文艺, 樊少仪, 等. 痛泻要方加减或联合西药治疗溃疡性结肠炎的系统评价和 Meta 分析[J]. 时珍国医国药, 2017, 28(6): 1527-1530.
- [35] 叶益平. 白头翁汤治疗溃疡性结肠炎临床疗效及对血清炎症因子水平的影响[J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(6): 1627-1629.
- [36] 张树卿, 查安生, 赵壮壮. 逍遥煎剂联合美沙拉秦缓释颗粒治疗溃疡性结肠炎缓解期肝郁脾虚证临床观察[J]. 河南中医, 2019, 39(9): 1380-1383.

(收稿日期: 2021-01-05)

(上接第 117 页)

- [16] 欧阳秋芳, 赵红佳, 郭鹄晖, 等. 交泰丸对慢性肾心综合征患者肾功能及糖基化终末产物影响的观察(附 80 例分析)[J]. 福建医药杂志, 2011, 33(1): 122-124.
- [17] 周卫国, 李龙, 贾倩, 等. 济生肾气丸加味治疗心肾综合征临床观察[J]. 湖北中医杂志, 2015, 37(7): 36-37.
- [18] 郑启艳, 孙鲁英, 张笑笑, 等. 温阳利水益气活血法辅助治疗心肾综合征的系统评价和 Meta 分析[J]. 世界中西医结合杂志, 2019, 14(9): 1209-1215.
- [19] 张敏, 王仁平, 王雷, 等. 温阳利水益气活血法治疗心肾综合征临床观察[J]. 中医学报, 2013, 28(3): 407-408.

(收稿日期: 2020-11-31)