

# 下消化道疾病的中医药治疗

南京中医药大学附属医院

沈洪



溃疡性结肠炎的中医药治疗



功能性便秘的中医药治疗



肠易激综合征的中医药治疗

# 一、溃疡性结肠炎的中医药治疗

# 概 述

# 溃疡性结肠炎—世界的研究热点

## ❖ 发病率逐渐增高，成为临床常见病

- 溃疡性结肠炎的住院人数和门诊人数在稳定增长，因此推测中国的患病率约为11.6/10万。

## ❖ 难治性疾病

- 激素和美沙拉嗪仍是治疗主要药物，而美沙拉嗪12周缓解率为37%，1年复发率11.3%—73%。长期使用激素易产生毒副作用、激素依赖及激素抵抗。生物制剂价格高昂，代表性的生物制剂仅使40%病人诱导缓解。

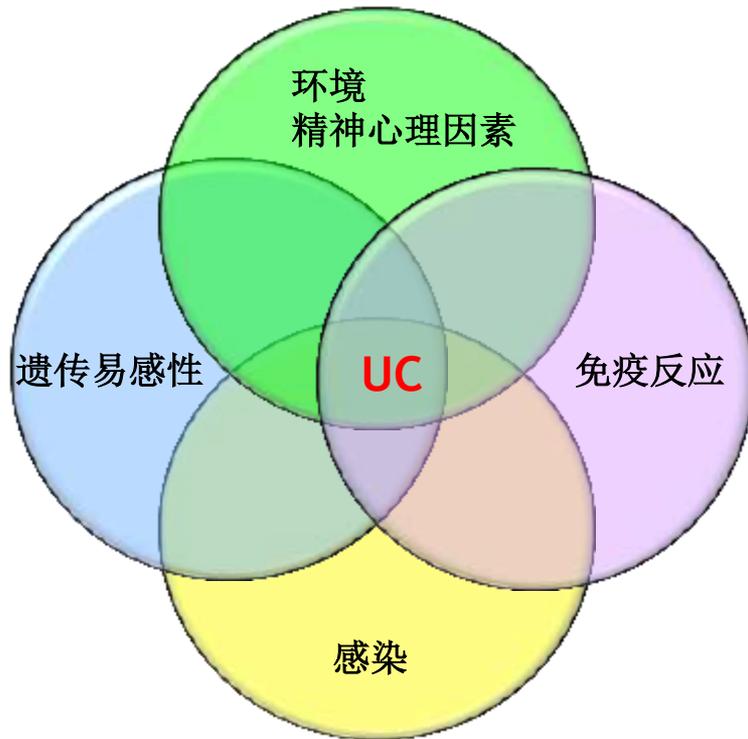
## ❖ 癌变风险高

- 溃疡性结肠炎患者中结肠炎相关结肠癌的10年发病率为2%，20年发病率为8%，30年发病率为18%。

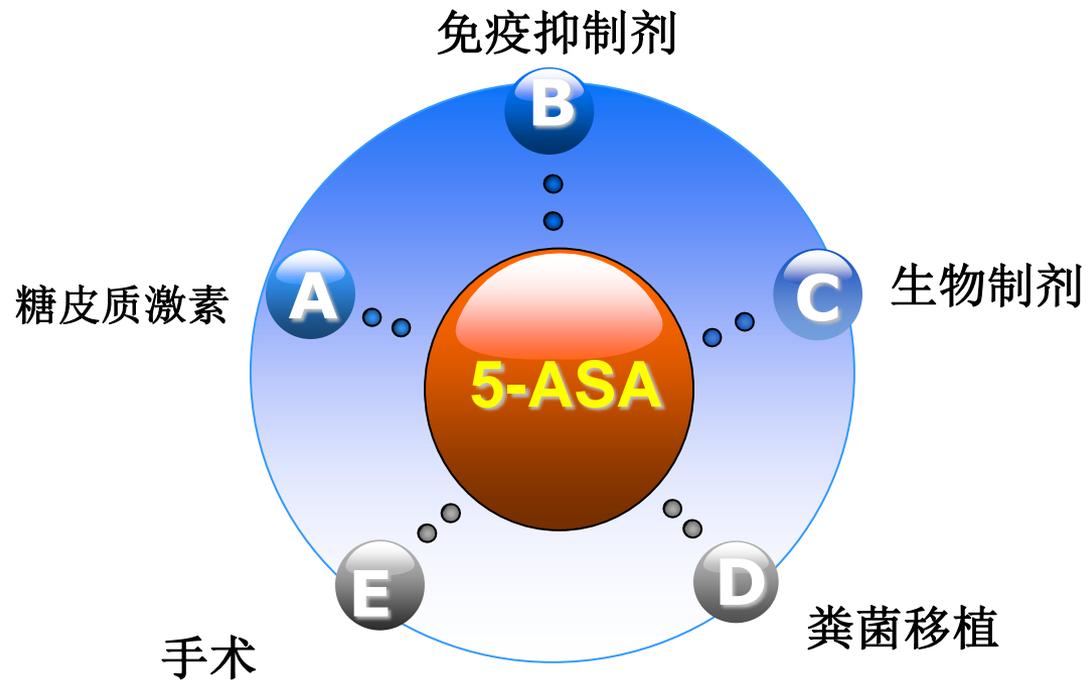
## ❖ 中医药疗效确切

- 87.6%中医治疗和中西医结合治疗文献的疗效高于90%。

# 西医概况



病 因



治 疗

# 中医沿革

描述了IBD类似的临床表现

隋·巢元方《诸病源候论·痢病诸侯》  
(581~618年)

凡痢，口里生疮，则肠间亦有疮也。此由挟热痢，脏虚热气内结，则疮生肠间；热气上冲，则疮生口里。然肠间、口里生疮，皆胃之虚热也。

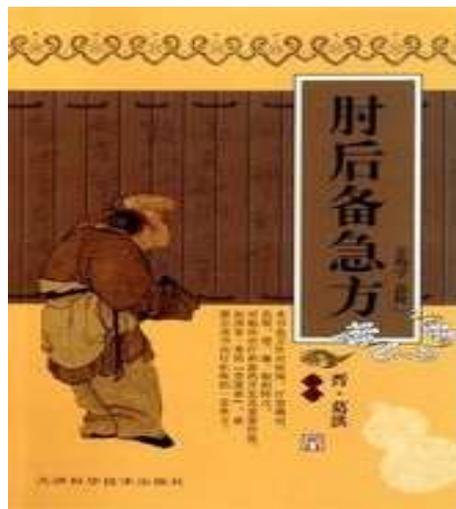
最早使用“粪菌移植”方法

东晋·葛洪《肘后备急方》  
(317~420年)

记载用新鲜的粪汁或发酵的粪水治疗食物中毒、腹泻、发热并濒临死亡的患者。述“饮粪汁一升，即活”。

创立系列有效方药

白头翁汤 葛根芩连汤  
黄芩汤 乌梅丸  
桃花汤 芍药汤  
驻车丸 开噤散  
.....



# 病机认识

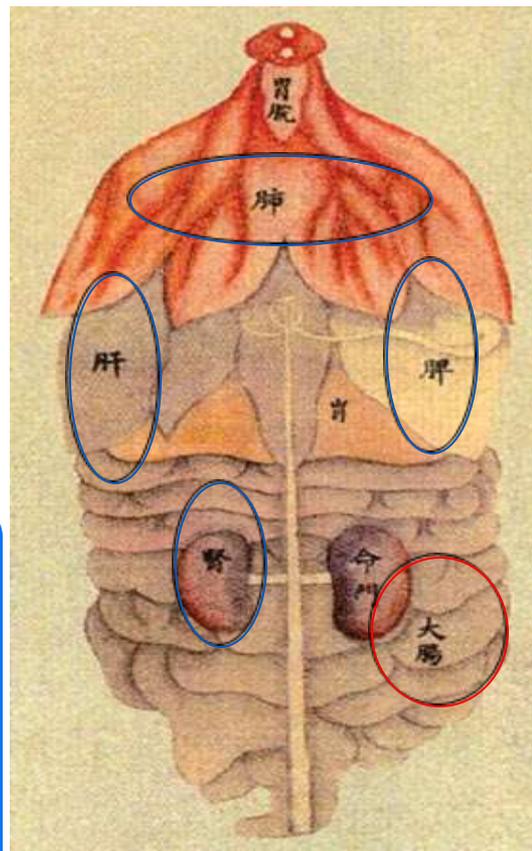
- ❖ UC的病位在大肠，与脾、肝、肾、肺诸脏的功能失调有关
- ❖ UC的病理性质为本虚标实，病理因素包括湿、热、瘀、毒、虚

## 活动期

- 标实为主，病理因素主要为湿热，兼有瘀热伤络
- 重度以热毒、瘀热为主
- 反复难愈应考虑痰浊血瘀的因素

## 缓解期

- 以本虚为主，兼有湿热，且本虚主要为脾虚，兼有肾亏
- 部分患者可出现血虚、阴虚和阳虚的临床证候特征



# 治疗原则

## □ 五脏之中，尤重脾肺

- ◆ 补脾与补肺
- ◆ 运脾与调肺
- ◆ 化湿与化痰
- ◆ 清肺与清肠



《史载之方》：“肺金之胜，亦生腹鸣溏泄。肺主清肃之气，流入于中，变成寒中鹜溏。又肺主少腹，故生斯疾。……宜温其肺。四味芍药散”

考四味芍药散（白术、芍药、桔梗、白芷）又名炙肝散，出于《中藏经》，并广为方书收录。

- 木土相侮，肾宜相参
- 清化湿热，贯彻始终
- 凉血化瘀，修复肠络
- 敛疡生肌，护膜为要
- 调畅气机，慎用兜涩

# 治疗原则

## ❖ 分期治疗

- 活动期——清热化湿，调气和血，敛疡生肌
- 缓解期——健脾益气，兼以补肾固本，佐以清热化湿

## ❖ 分级治疗

- 轻中度
  - 活动期——中医辨证治疗诱导病情缓解
  - 缓解期——中药维持缓解
- 重度
  - 中西医结合治疗
  - 中医治疗以清热解毒，凉血化瘀止血为主



## ❖ 分部治疗

- 直肠型或左半结肠型——采用中药灌肠或栓剂治疗
- 广泛结肠型——采用中药口服加灌肠方法治疗
- 治重“内疡”，生肌敛疡，内外合治，可促进黏膜愈合

# 辨证分型

	1. 大肠湿热证	2. 脾虚湿蕴证	3. 寒热错杂证	4. 脾肾阳虚证
主症	①腹痛，腹泻，便下黏液脓血； ②舌质红，苔黄腻。	①大便溏薄，黏液白多赤少，或为白冻； ②或黏液脓血便，白多赤少，或为白冻； ③腹部隐痛，脘腹胀满，食少纳差。	①下痢稀薄，夹有粘冻，反复发作；②肛门灼热；③腹痛绵绵。	①久泻不止，大便稀薄；②夹有白冻，或伴有完谷不化，甚则滑脱不禁；③腹痛喜温喜按，形寒肢冷，腰酸膝软。
次症	①身热，小便短赤；②口干口苦，口臭；③脉滑数。	①肢体倦怠，神疲懒言；②舌质淡红，边有齿痕，苔白腻；③脉细弱或细滑。	①四肢不温；②舌质红，或舌淡红，苔薄黄；③脉弦，或细弦。	①腹胀，食少纳差；②舌质淡胖，或有齿痕，苔薄白润；③脉沉细。

上述证候确定：主症必备，加次症2项以上即可诊断

# 辨证分型

	5. 肝郁脾虚证	6. 热毒炽盛证	7. 阴血亏虚证
主症	①情绪抑郁或焦虑不安，常因情志因素诱发大便次数增多；②大便稀烂或粘液便；③腹痛即泻，泻后痛减。	①便下脓血次数较多，或便血量多次频；②腹胀、腹痛明显；③发热，脉滑数。	①久泻不止，便下脓血；②排便不畅，大便干结夹有粘液便血；③舌红少津或舌质淡。
次症	①暖气不爽，食少腹胀；②舌质淡红，苔薄白；③脉弦或弦细。	①里急后重较剧；②烦躁不安；③舌质红、苔黄燥。	①腹中隐隐灼痛；②口燥咽干；③脉细弱。

上述证候确定：主症必备，加次症2项以上即可诊断

# 精准辨证

分层辨证

大肠湿热证

湿重于热  
热重于湿  
湿热并重

病机辨证

把握复杂证候的重要方法

方证结合

提高辨证效率的有效途径

# 选方用药

	大肠湿热证	脾虚湿蕴证	寒热错杂证	脾肾阳虚证
治法	清热化湿 调气行血	健脾益气 化湿助运	温中补虚 清热化湿	健脾补肾 温阳化湿
主方	芍药汤	参苓白术散	乌梅丸	理中汤合四神丸
药物	黄连、黄芩、白头翁、木香、炒当归、炒白芍、生地榆、白芍、肉桂、生甘草。	党参、茯苓、炒白术、山药、炒苡仁、砂仁、白及、炒白芍、陈皮、桔梗、黄芪、木香、黄连、地榆、补骨脂、炙甘草。	乌梅、黄连、黄柏、肉桂、干姜、党参、炒当归、制附片。	党参、干姜、炒白术、甘草、补骨脂、肉豆蔻、吴茱萸、五味子、益智仁。

# 选方用药

	肝郁脾虚证	热毒炽盛证	阴血亏虚证
治法	疏肝理气，健脾和中	清热祛湿，凉血解毒	滋阴养血，益气健中
主方	痛泻要方合四逆散	白头翁汤	驻车丸合四物汤
药物	药物：炒陈皮、白术、白芍、防风、炒柴胡、炒枳实、党参、茯苓、山药、炙甘草。	白头翁、黄连、黄柏、秦皮、黄芩、金银花、白芍，赤芍、丹皮、生地黄、地榆。	黄连、阿胶、当归、白芍、生地黄、太子参、北沙参、麦冬、乌梅、石斛、山药、炙甘草。

# 治疗要旨

湿热蕴肠是病情活动的主要病理因素，清肠化湿能有效诱导病情缓解

## ❖ 清热化湿是治标之主要治法

- 活动期主以清化湿热
- 缓解期兼以清化湿热

## ❖ 清肠化湿贯穿始终以祛除病理因素

- 常用药：黄连（木香）、黄芩、黄柏、苦参（木香）、秦皮、土茯苓、白头翁、马齿苋、地锦草、败酱草、椿根皮、仙鹤草、生苡仁

# 治疗要旨

湿热致瘀、瘀热伤络是血便的重要病机，重视凉血化瘀可提高脓血便的疗效

## ❖ 凉血化瘀，宁络止血，修复肠络为辨病治疗之法

■ 地榆、槐花、紫草、茜草、三七、白及、丹皮、赤芍、侧柏叶等

## ❖ 凉血宁络的药随证变

■ 止血与祛风

➢ 便血不止可参用风药：防风、荆芥（穗）

■ 止血与酸收

➢ 白芷、乌梅：《周慎斋遗书·肠风》治肠风下血不止

➢ 乌梅、僵蚕：《济生方》乌梅丸治便血

■ 止血与温摄

➢ 侧柏叶汤：干姜

➢ 黄土汤：附子

# 治疗要旨

## ❖ 调气和血贯彻治疗始终

### ● 调气

- 行气：木香、枳壳、陈皮；
- 补气：生黄芪、党参、白术

### ● 和血：当归、芍药

- 气血壅滞，腹痛而排便不畅：短期使用大黄

## ❖ 调气和血的药随证变

- 调气与调肺：调肺气以助大肠传导之职：桔梗、白芷
- 和血与化瘀：丹参、赤芍、参三七
- 疏和与收敛：用乌梅、木瓜与白芍、甘草相伍，酸甘相伍

# 治疗要旨

## ❖ 健脾益气以复运化之职，杜生湿之源

- 代表方：参苓白术散
- 常用药：黄芪：生用有生肌愈疡之效  
白术、薏苡仁：运脾又可化湿  
山药：脾肾双补，有护膜之效

## ❖ 补肾以助气化之功，气化湿亦化

- 代表方：二神丸、四神丸
- 常用药：补骨脂：易致肝损，风险与效益？  
益智仁、菟丝子  
熟地：配伍苍术或砂仁

## ❖ 重视脏腑相关的整体观念结合

- 肺气失调，大肠不固——调肺化痰
- 脾胃虚弱，肝脾失调——培土泻木
- 脾肾虚弱，久泻滑脱——补肾培元

# 治疗要旨

## ❖ 重视温药的使用

- 常用药物：干姜、炮姜、肉桂、附片
- 反佐温药以防苦寒伤阴
- 湿盛则阳微，温阳以助通阳化湿
- 温通有助止痛，温摄有助止泻
- 注意阳虚体质的辨识，治以温补脾肾
- 复杂证候的寒热药物联合应用



# 治疗要旨

- ❖ 重视灌肠给药，根据病情选用4—8味中药组成灌肠处方
- ❖ 可联合中成药：锡类散、云南白药、康复新液等
- ❖ 口服与灌肠联合应用是活动期最佳的治疗方法，能快速缓解病情

- 清热化湿—控制炎症：**黄柏、黄连、苦参、青黛、白头翁、败酱草、秦皮等**
- 收敛护膜—保护黏膜：**地榆、诃子、赤石脂、石榴皮、五倍子、乌梅炭、枯矾等**
- 生肌敛疮—愈合溃疡：**白及、参三七、血竭、儿茶、生黄芪、白蔹、炉甘石等**
- 宁络止血—消除血便：**地榆、槐花、紫草、紫珠叶、紫珠草、蒲黄、血竭、大黄炭、侧柏叶等**
- 清热解毒—预防癌变：**野菊花、白花蛇舌草、生苡仁、仙鹤草等**

# 中医药治疗临床进展

# 课题研究

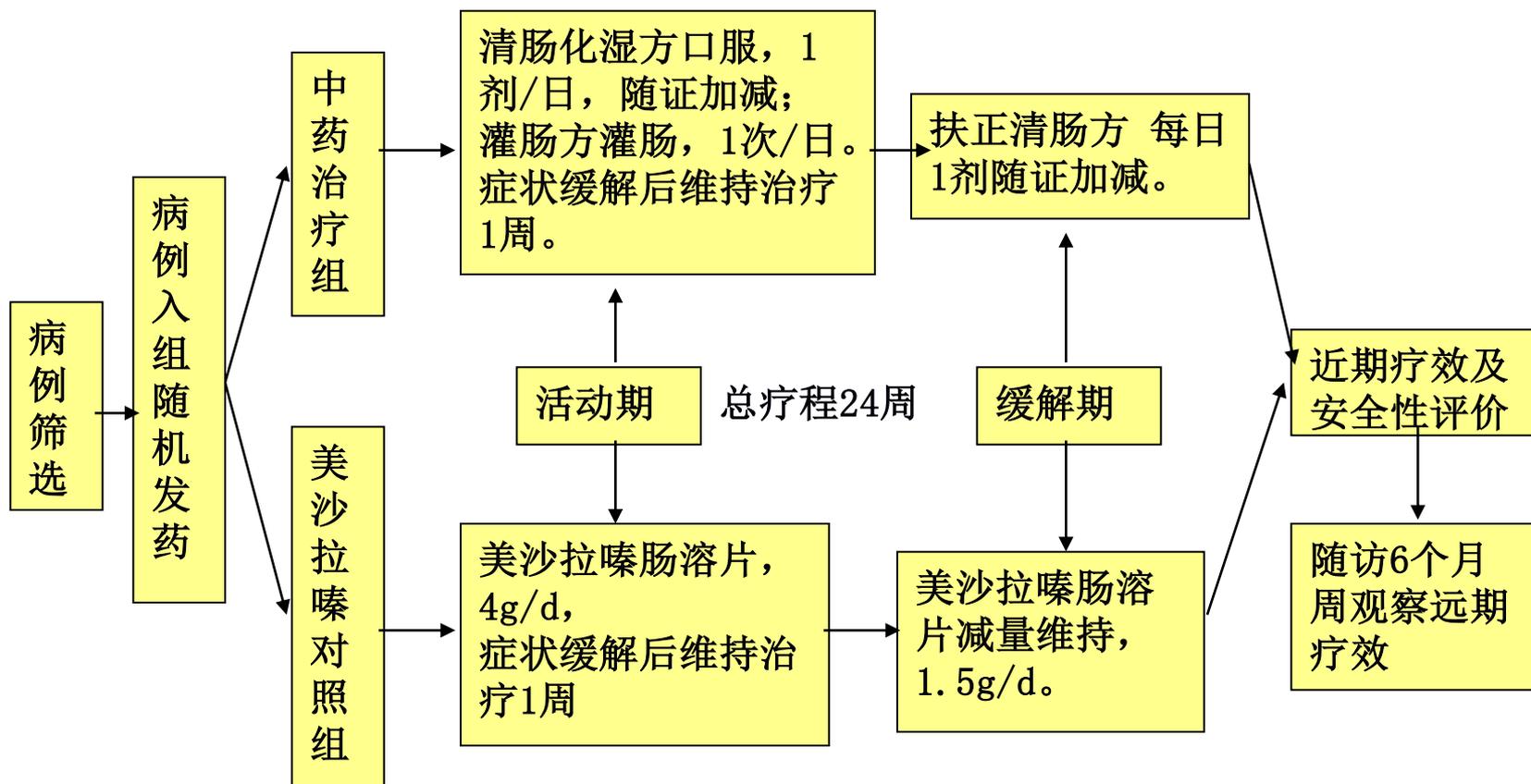
项目名称：“十一五”国家科技支撑计划重大疑难疾病项目：

**溃疡性结肠炎中医干预方案及疗效评价研究**

**2008年4月——2010年7月**

- 江苏省中医院、北京中医医院、辽宁中医药大学附属医院、河南中医学院第一附属医院共同完成的多中心、随机、对照研究。
- 完成病例224例，符合研究方案病例199例。

# 研究方案



# 疗效评价

- **临床疗效**：总Mayo评分从基线水平降低3分或30%以上，同时伴有直肠出血亚评分降低1分以上或直肠出血亚评分的绝对分为0分或1分。
- **临床缓解**：总Mayo评分为2分或更低。
- **黏膜愈合**：内镜亚评分的绝对分为0分或1分。

Paul Rutgeerts.et al, Infliximab for Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis, N Engl J Med 2005;353:2462-76.

# 研究结果

## 临床综合疗效

分组	例数	缓解	未缓解	$\chi^2$	P值
试验组	106	68 (64.15)	38 (35.85)	3.203	0.074
对照组	93	48 (51.61)	45 (48.39)		

和对照药相比，缓解率**64.15% vs 51.61%**

# 研究结果

## 临床症状疗效（脓血便消失率）

分组	例数	第2周	第4周	第8周	第12周	第16周
试验组	103	39 (37.86)	60 (58.25)	69 (66.99)	68 (66.02)	76 (73.79)
对照组	89	22 (24.72)	44 (49.44)	45 (50.56)	55 (61.80)	53 (59.55)
$\chi^2 =$		3.81	1.49	5.34	0.37	4.39
$P$ 值 =		0.0511	0.2216	0.0208	0.5432	0.0362

中药组对患者脓血便症状的控制较西药组更为迅速

表明凉血化瘀可提高脓血便的消失率

# 研究结果

## 临床症状疗效（腹痛消失率）

分组	例数	第2周	第4周	第8周	第12周	第16周
试验组	88	28 (31.82)	38 (43.18)	53 (60.23)	57 (64.77)	63 (71.59)
对照组	69	27 (39.13)	32 (46.38)	33 (47.83)	36 (52.17)	38 (55.07)
$\chi^2 =$		0.91	0.16	2.40	2.54	4.60
$P$ 值 =		0.3405	0.6893	0.1213	0.1108	0.0320

中药试验组在第16周的腹痛消失率优于对照组（71.59% vs 55.07%）

说明清化温通结合补土泻木能有效缓解腹痛

# 研究结果

## 黏膜愈合率

分组	例数	愈合	未愈合	$\chi^2$	P值
试验组	90	71 (78.89)	19 (21.11)	0.371	0.542
对照组	84	63 (75.00)	21 (25.00)		

和西药组相比，黏膜愈合率78.89 vs 75.00%

治重“内疡”，生肌敛疡，内外合治，可促进黏膜愈合

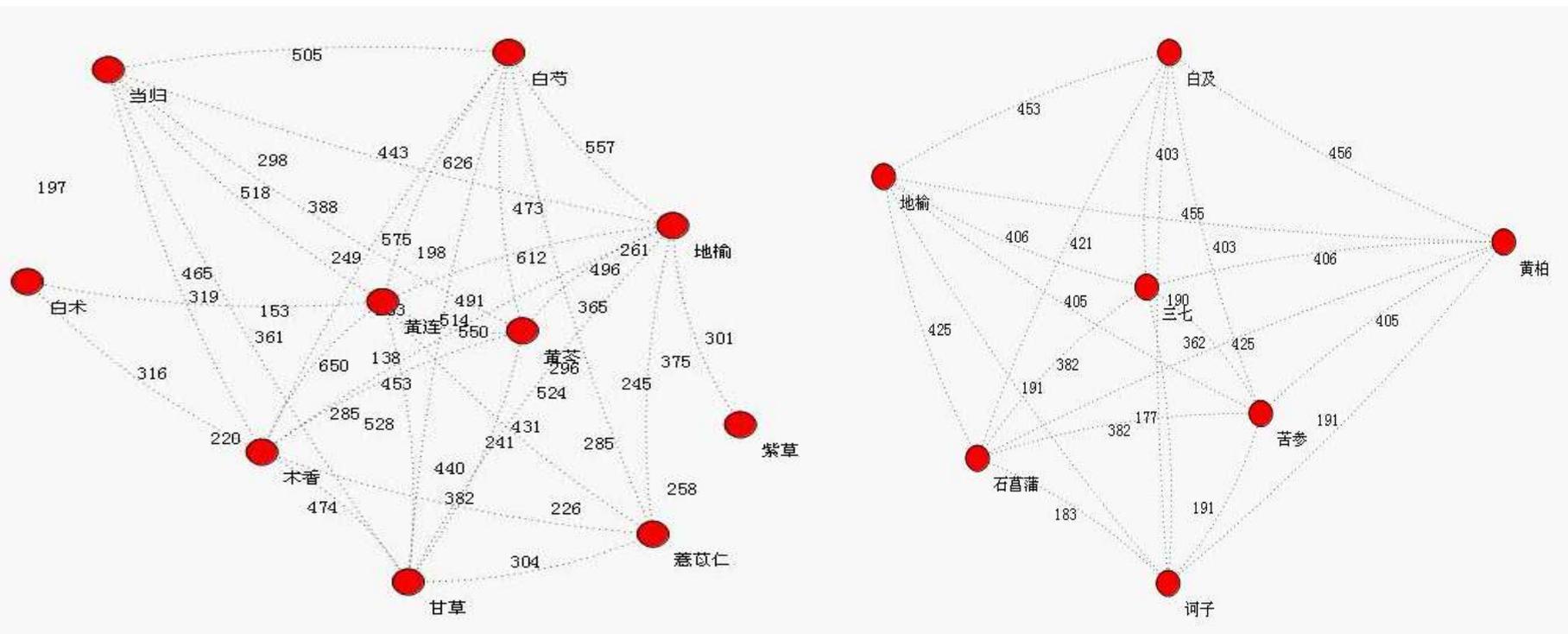
# 研究结果

## 复发率

分组	例数	复发	未复发	$\chi^2$	P值
试验组	68	9 (13.24)	59 (86.76)	0.043	0.835
对照组	48	7 (14.58)	41 (85.42)		

和西药组相比，复发率13.24% vs 14.58%

# 我院治疗溃疡性结肠炎的核心药物



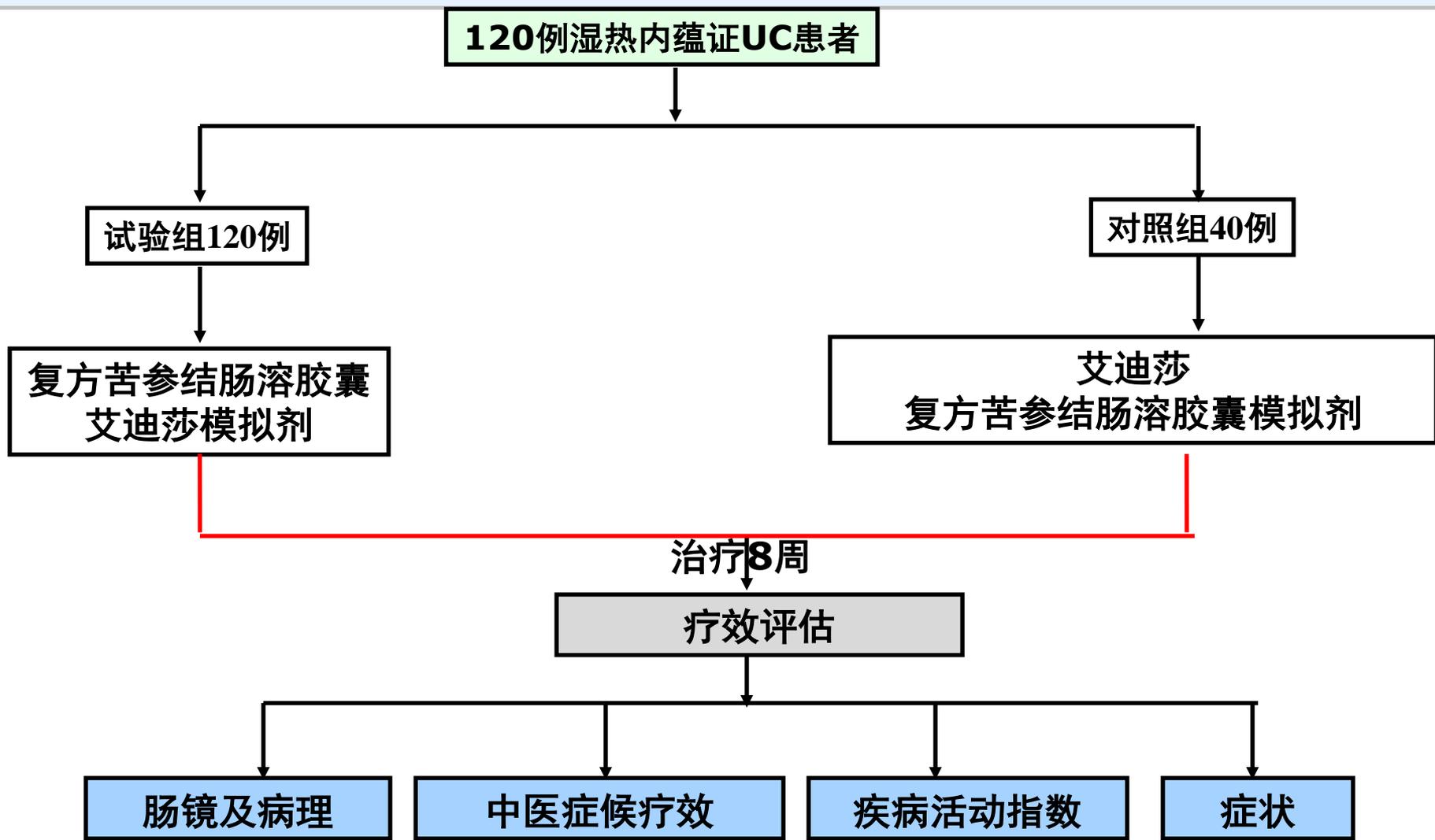
## 口服基本方:

黄连、木香、白芍、地榆、黄芩、当归、白术、  
薏苡仁、紫草、甘草

## 灌肠基本方:

黄柏、地榆、石菖蒲、苦参、诃子、白及、三七

# 复方苦参结肠溶胶囊治疗湿热内蕴型溃疡性结肠炎 多中心、随机、双盲、对照研究



# 复方苦参结肠溶胶囊治疗湿热内蕴型溃疡性结肠炎 多中心、随机、双盲、对照研究

- 复方苦参结肠溶胶囊：苦参、地榆、青黛、白及、生甘草, 北京中惠药业有限公司生产

## 结果:

- 两组中医证候疗效总有效率 (91.7% vs 85.0%)、肠镜下病变改善总有效率 (92.0% vs 83.3%)、镜下组织学评估病变改善率 (66.7% vs 52.0%)、疾病活动指数DAI ( $1.03 \pm 1.87$  vs  $1.78 \pm 2.18$ ) 方面比较差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。
- 与对照组比较, 试验组在降低中医证候积分、改善黏液脓血便及大便臭秽单项中医症状的作用方面更显著 ( $P < 0.05$ )。

## 结论:

- 复方苦参结肠溶胶囊疗效不劣于艾迪莎, 且有优于艾迪莎的趋势, 可作为艾迪莎等化学药治疗效果不佳时的替代治疗。

# 中药口服治疗UC的Meta分析

表 1 OR 分析结果

研究者	n	中药治疗组		SASP对照组		weight(%)	OR( fixed) 95% CI
		有效例数	无效例数	有效例数	无效例数		
连建学 <sup>[2]</sup>	124	56	6	42	20	31.36	0.26(0.11- 0.61)
张冠群 <sup>[3]</sup>	65	29	6	20	10	18.43	0.42(0.14- 1.30)
陈良金 <sup>[4]</sup>	90	56	6	21	7	14.60	0.29(0.08- 1.04)
王星田 <sup>[5]</sup>	86	53	3	21	9	14.37	0.13(0.04- 0.47)
程卫军 <sup>[6]</sup>	63	32	1	28	2	4.39	0.45(0.05- 4.55)
董宇翔 <sup>[7]</sup>	120	59	1	58	2	4.47	0.51(0.05- 4.97)
麦燕芳 <sup>[8]</sup>	63	36	2	17	8	12.39	0.14(0.04- 0.55)

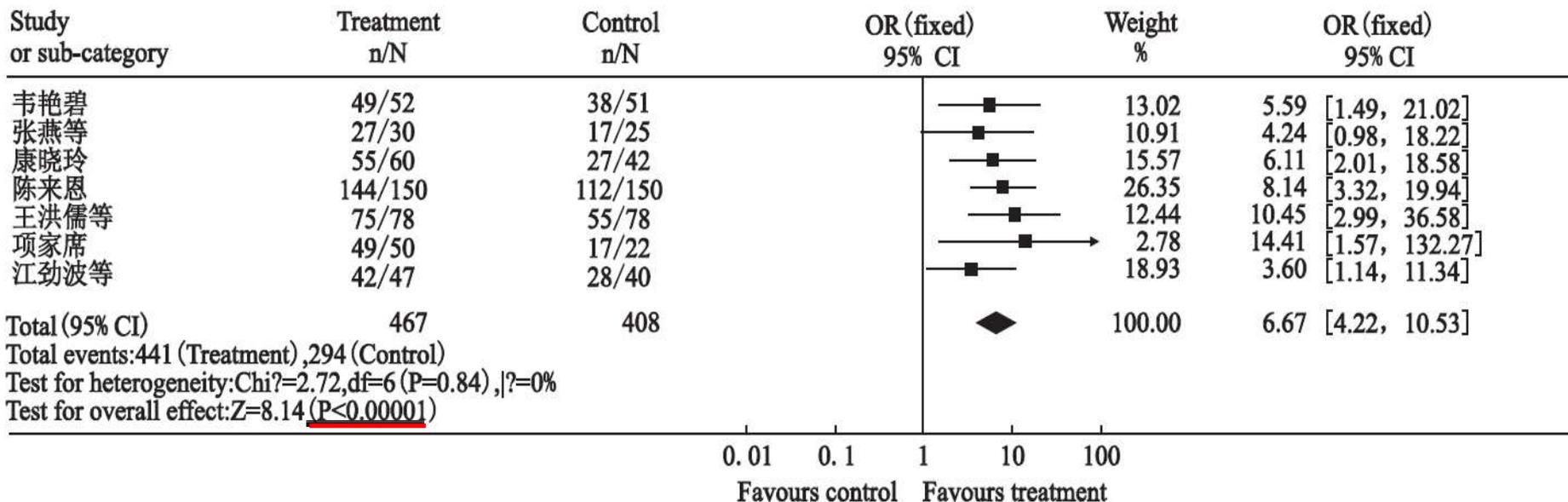
贺敏, 蒋健, 中药制剂与柳氮磺胺吡啶治疗溃疡性结肠炎疗效的Meta分析. 辽宁中医杂志, 2007, 34(11): 1582-1583

# 中药保留灌肠治疗UC的Meta分析

Review: 中药保留灌肠治疗溃疡性结肠炎的meta分析

Comparison: 01疗效

Outcome: 01临床疗效

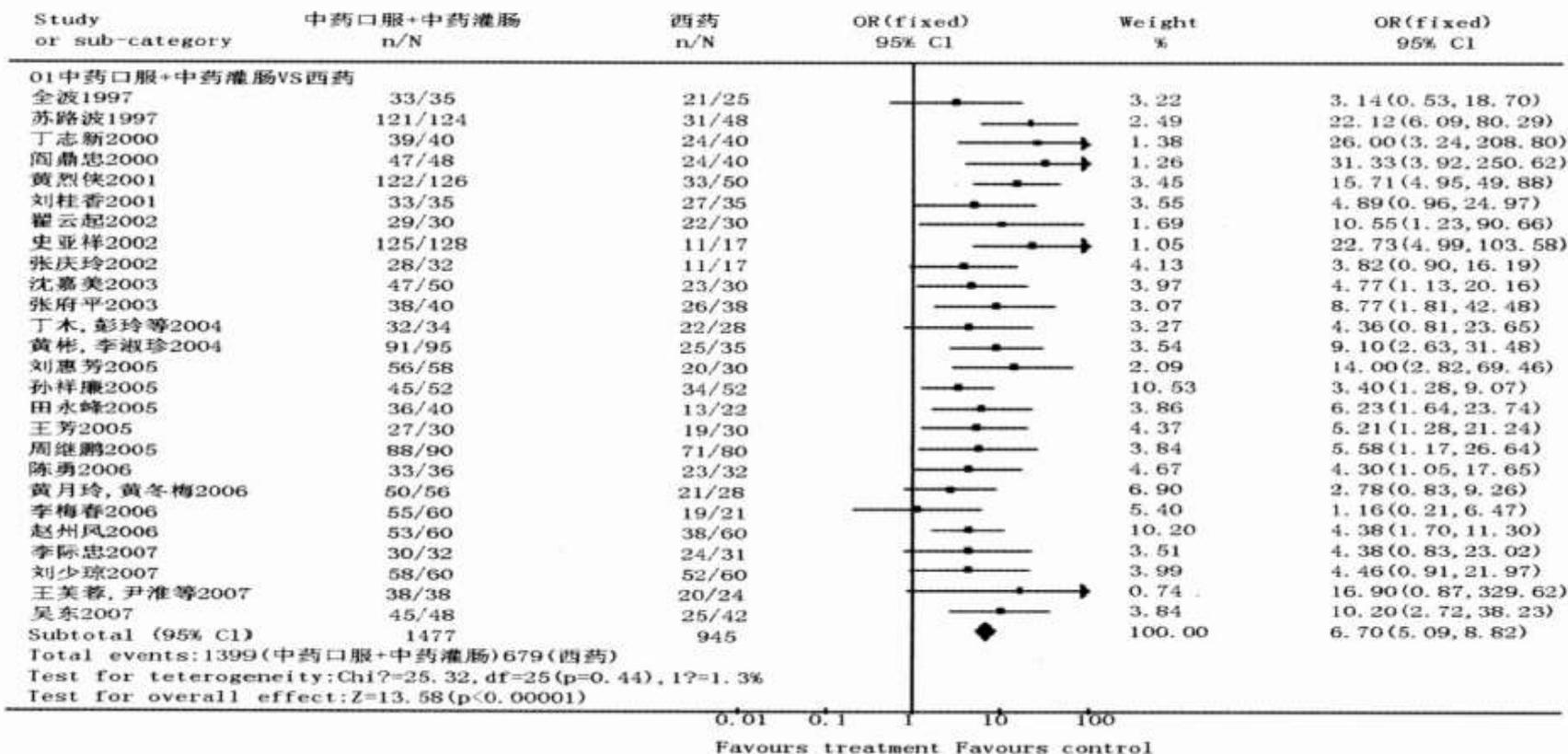


黄绍刚, 张海燕, 黄穗平. 中药保留灌肠治疗溃疡性结肠炎疗效的Meta分析. 辽宁中医杂志. 2010, 37 (8) :1433-1435.

# 中药口服联合灌肠治疗UC的Meta分析

表 1 中药口服配合中药保留灌肠治疗溃疡性结肠炎疗效分析系统评价表

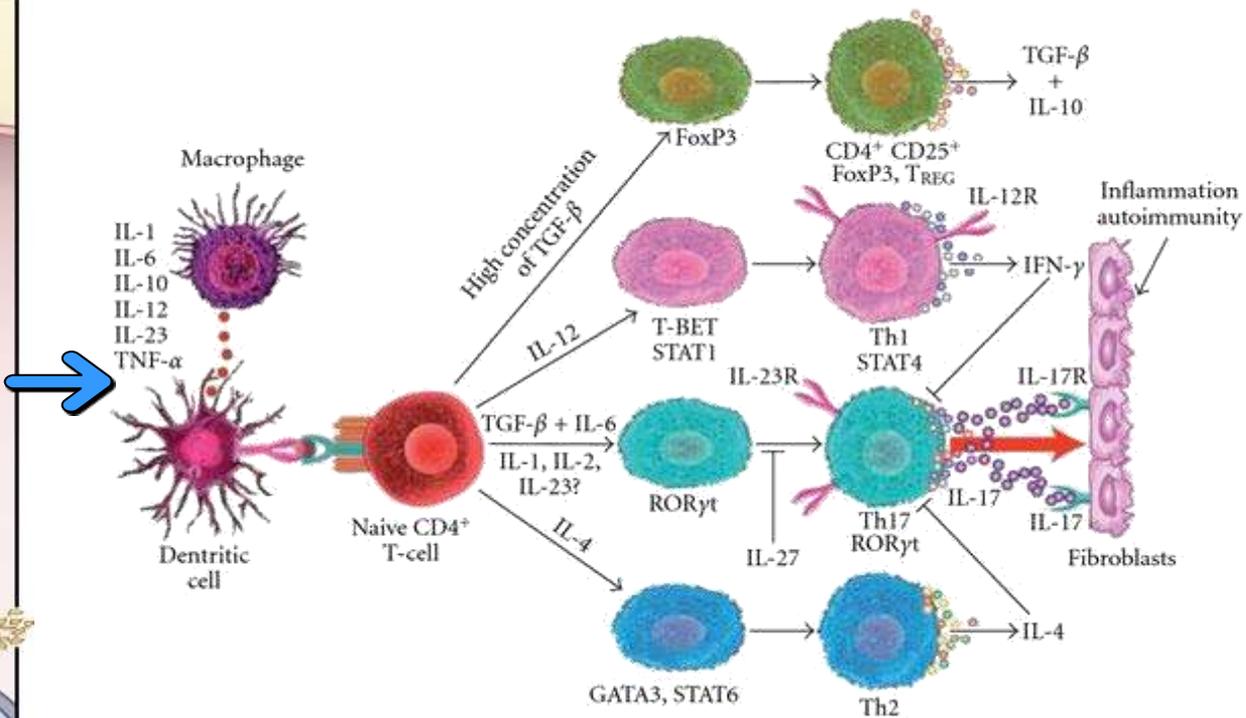
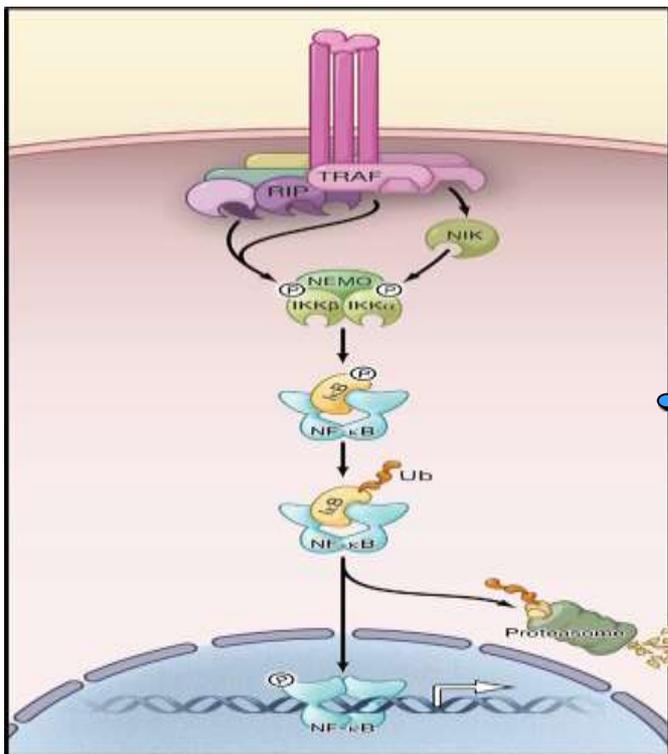
Review: 中药口服结合中药保留灌肠治疗溃疡性结肠炎疗效的系统评价  
 Comparison: 01中药口服结合中药保留灌肠治疗溃疡性结肠炎疗效的系统评价  
 Outcome: 01中药口服结合中药保留灌肠VS西药



曾志聪, 沈洪, 中药口服配合中药保留灌肠治疗溃疡性结肠炎疗效的资料分析. 湖北中医学院学报, 2008, 10(1)

# 中医药治疗机制研究

# 机制研究



NF-κB激活

炎症反应

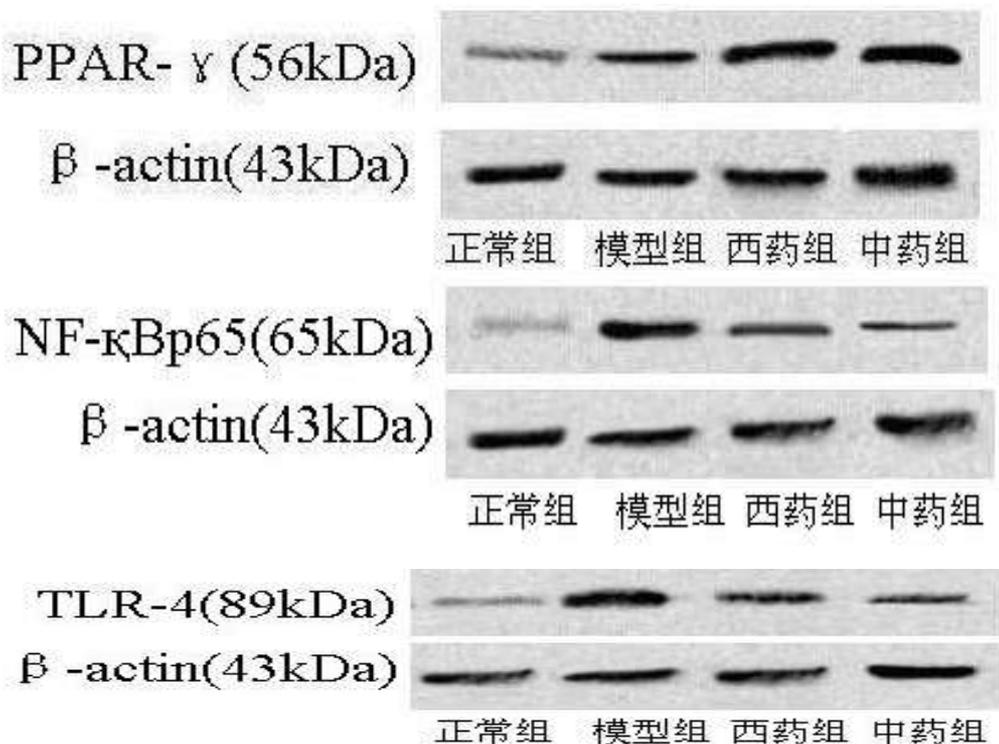
免疫异常  
( DC , STAT3 , T-cell , MSCs )

黏膜破坏

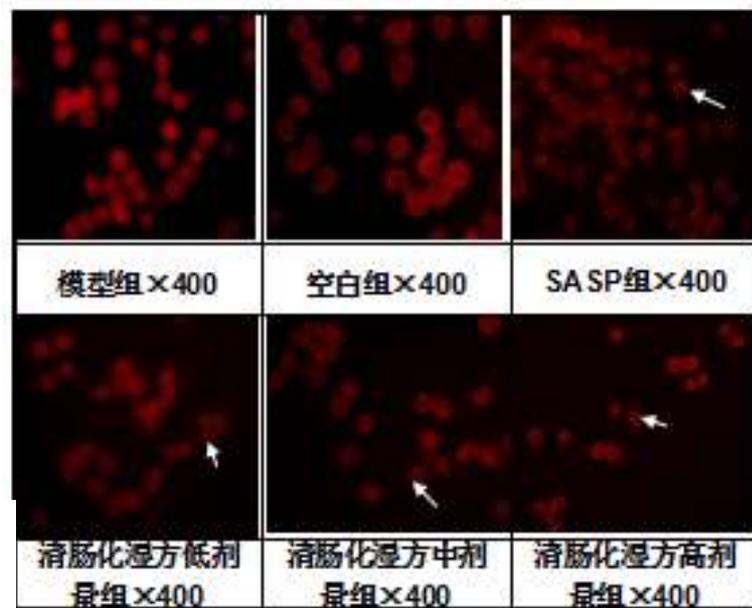


# 对PPAR- $\gamma$ /NF- $\kappa$ B通路的影响

## 对PPAR- $\gamma$ 、NF- $\kappa$ B、TLR4蛋白表达的影响



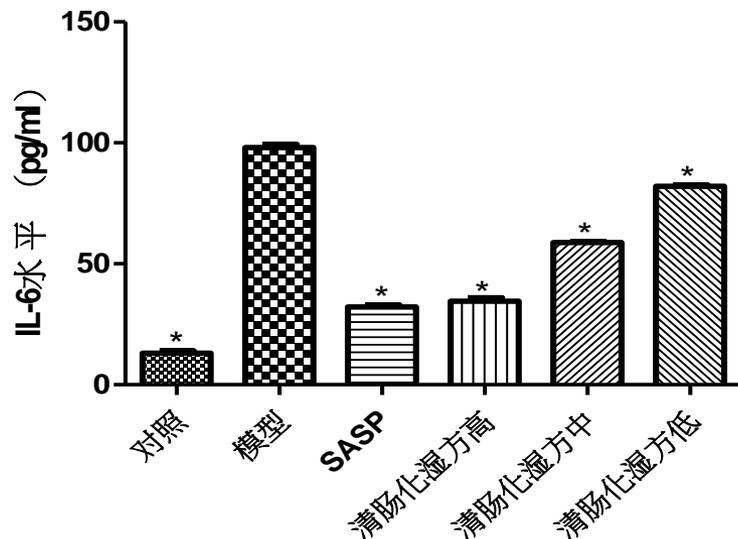
## 对HT-29细胞NF- $\kappa$ B蛋白活化入核的影响



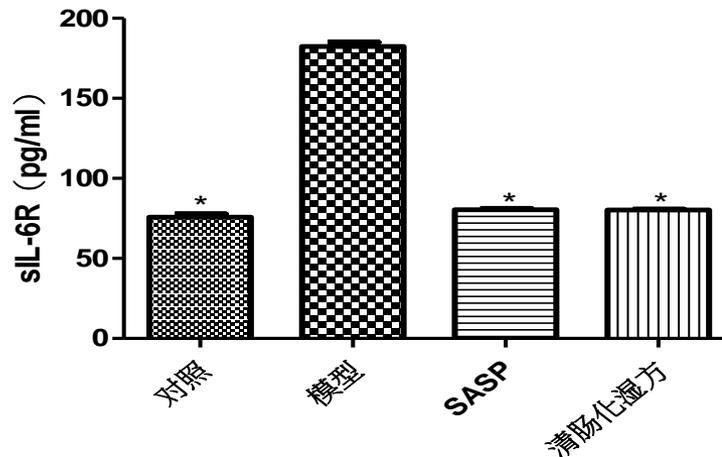
清肠化湿方对溃疡性结肠炎模型大鼠结肠TLR-4、NF- $\kappa$ Bp65蛋白表达的影响, 中国中医急症, 2010  
清肠化湿方对溃疡性结肠炎NF- $\kappa$ B/TollS通路的影响及其机制. 中国中西医结合杂志, 2013. 33 (9)

# 对炎症因子的影响

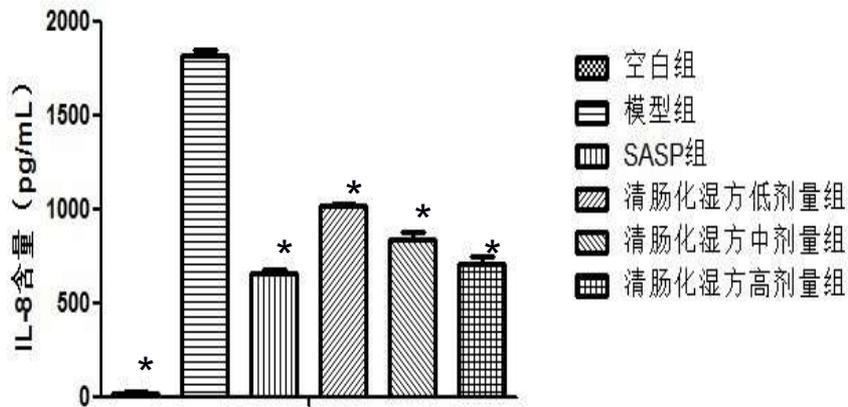
## 清肠化湿方对HT-29细胞IL-6的影响



## 清肠化湿方对小鼠结肠sIL-6R的影响



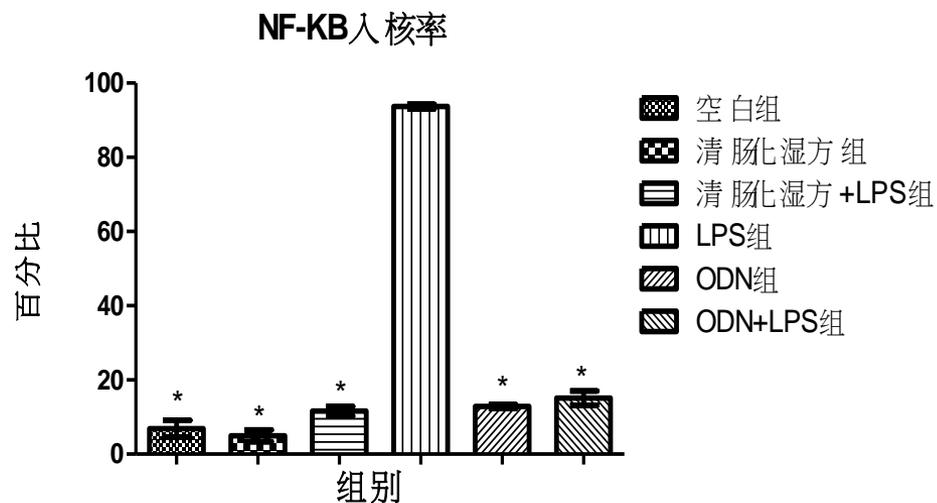
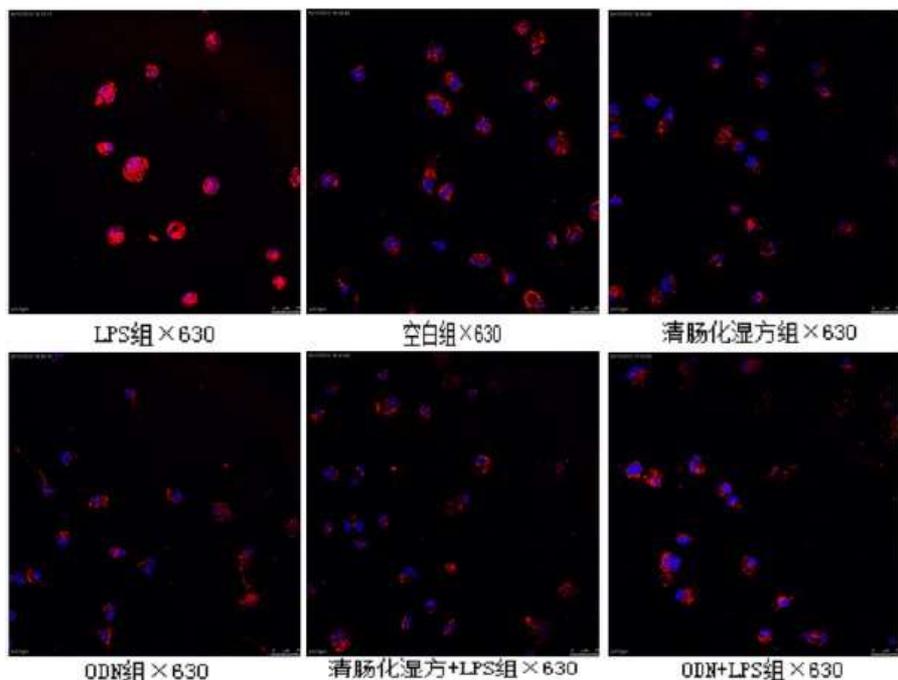
## 清肠化湿方对HT-29细胞IL-8的影响



■ 与模型组比较, 各组治疗后IL-6、sIL-6R、IL-8水平明显降低, 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。清肠化湿方高剂量组与SASP组比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

# 对树突状细胞 ( DC ) 的影响

激光共聚焦显微镜下观察各组DC细胞核中NF- $\kappa$ B荧光表达情况

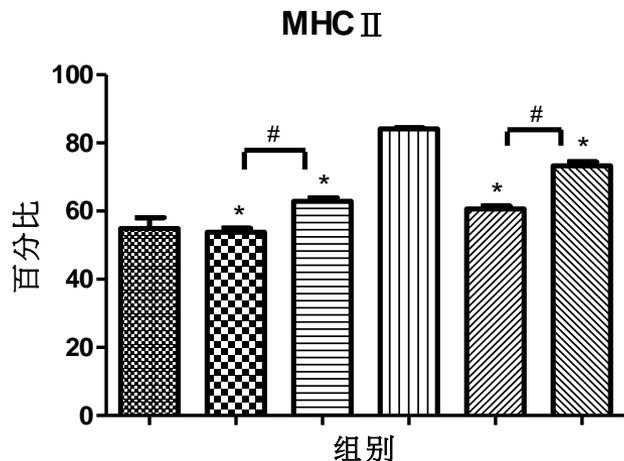
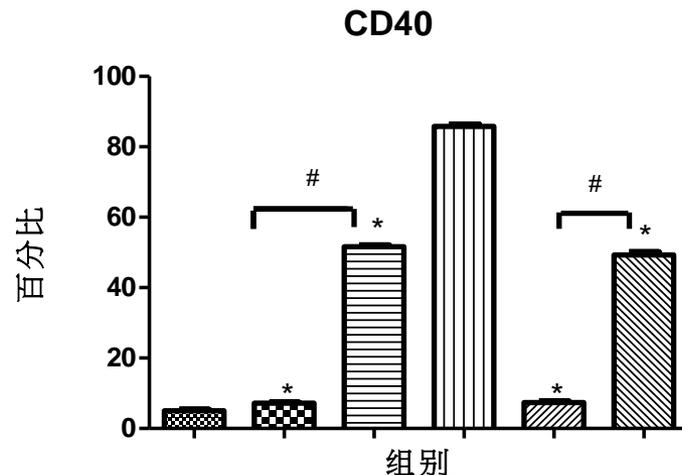
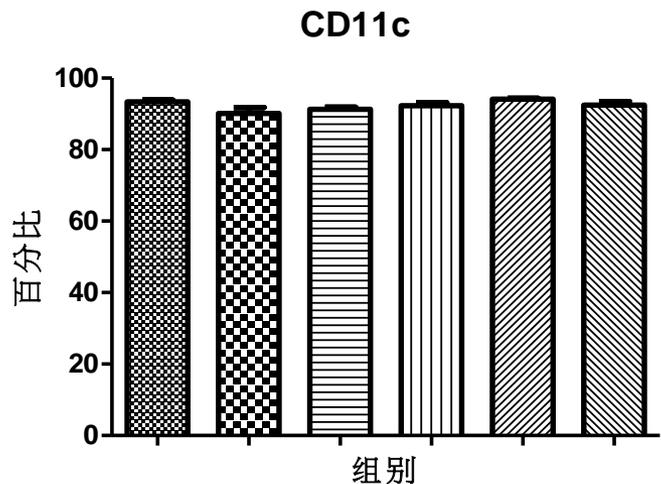


■ 左图为各组DC细胞核中NF- $\kappa$ B荧光表达情况，红色为荧光二抗的颜色，蓝色为DAPI染色后的绝对细胞核颜色，红蓝重合则表示NF- $\kappa$ B活化入核。

■ 清肠化湿方能有效抑制NF- $\kappa$ B活化入核，与NF- $\kappa$ B ODN的作用类似，且二者无明显差异性。

# 对树突状细胞 ( DC ) 的影响

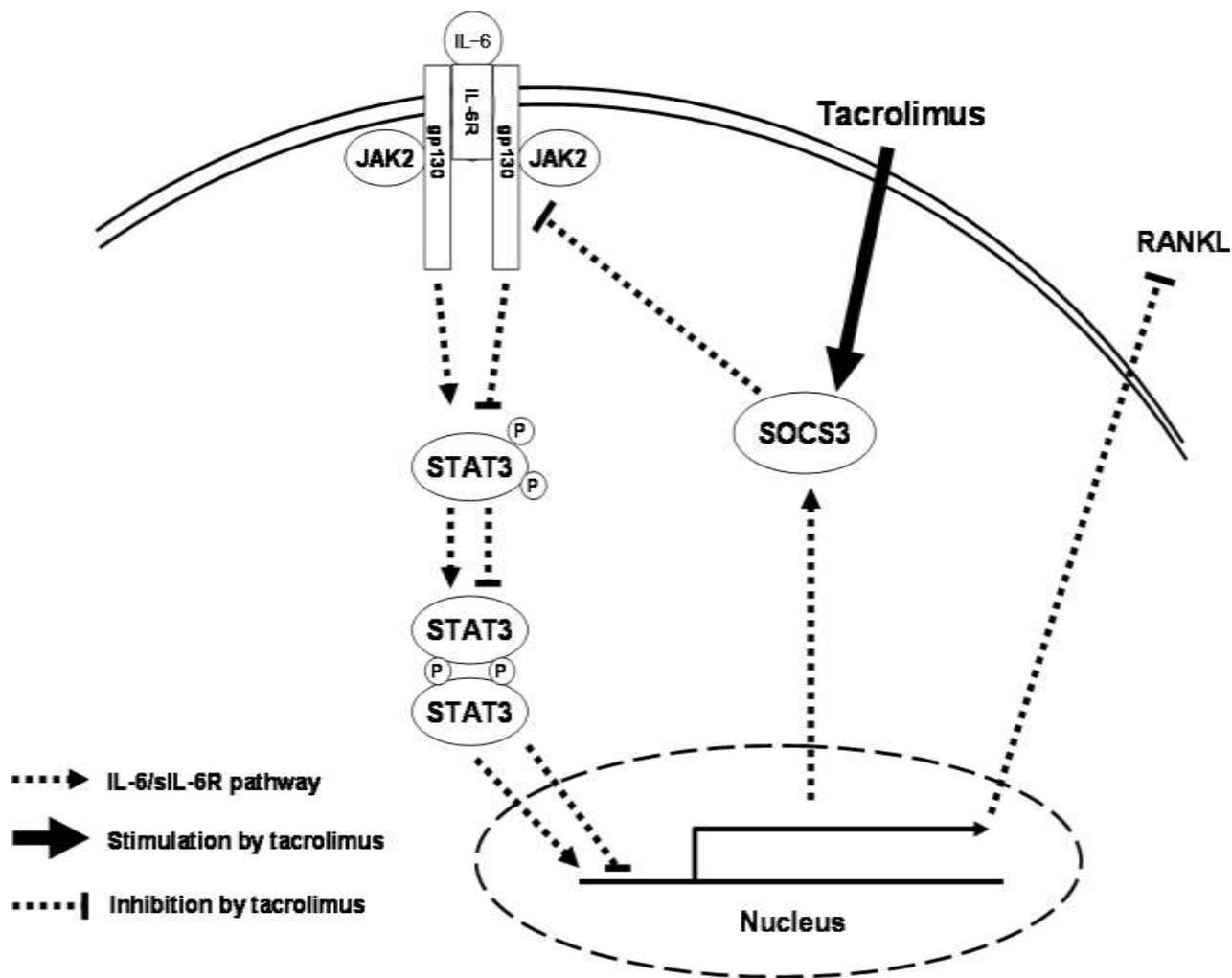
清肠化湿方对小鼠骨髓来源DC表面CD11c、CD40、MHCII表达的影响



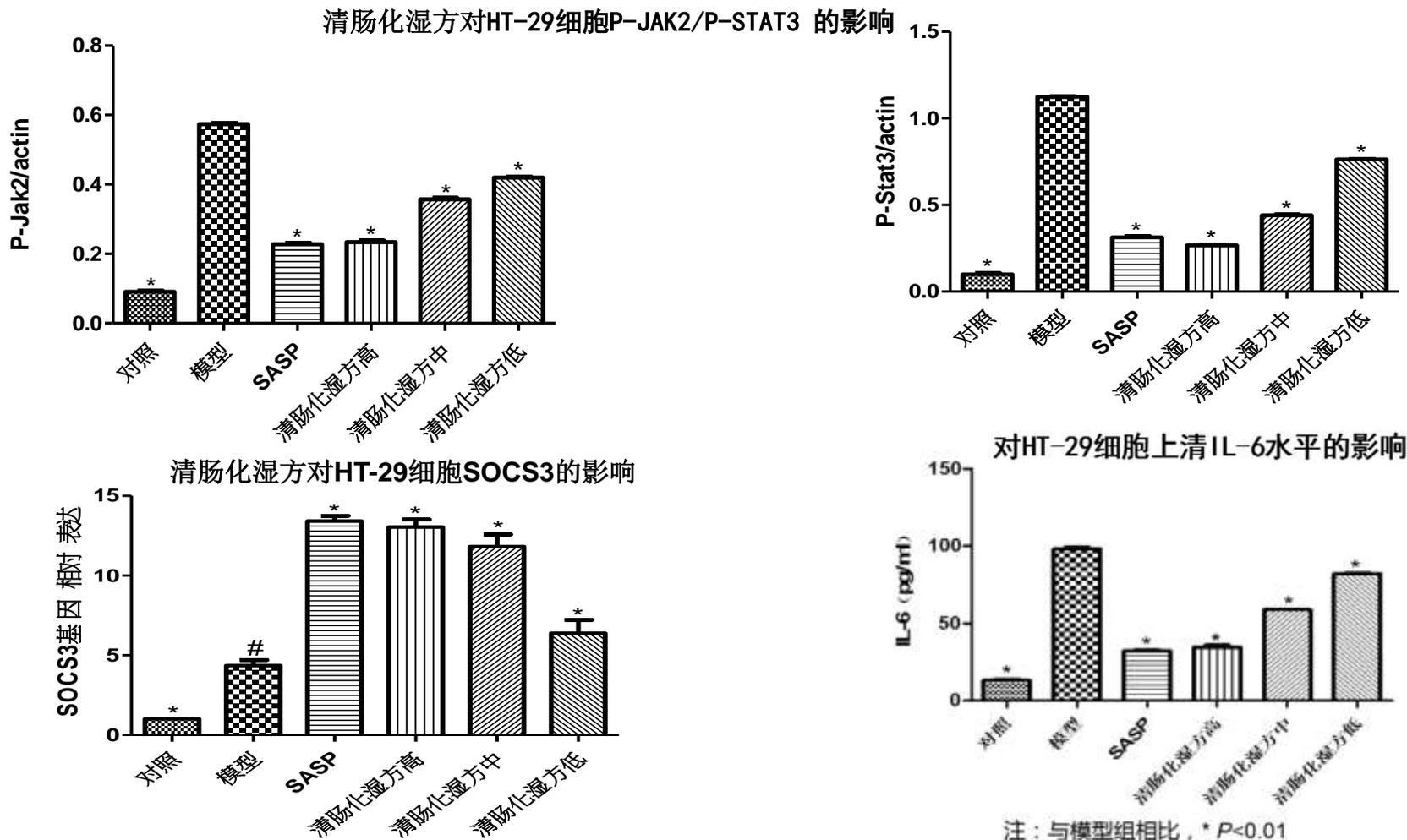
■ 各组CD11c表达无明显差异性，且均值较高，说明本实验研究采用的研究方法和试剂可诱导较高纯度的小鼠骨髓来源DC。

■ 清肠化湿方通过抑制NF- $\kappa$ B入核，降低DC表面CD40、MHC II表达，影响DC成熟与分化，下调其抗原提呈功能，抑制免疫亢进，减轻炎症反应，可能是其治疗UC的主要机制

# 对IL-6/STAT3/SOCS3通路的影响



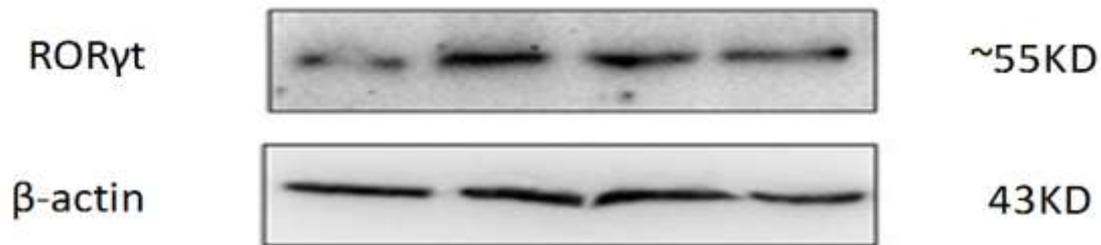
# 对IL-6/STAT3/SOCS3通路的影响



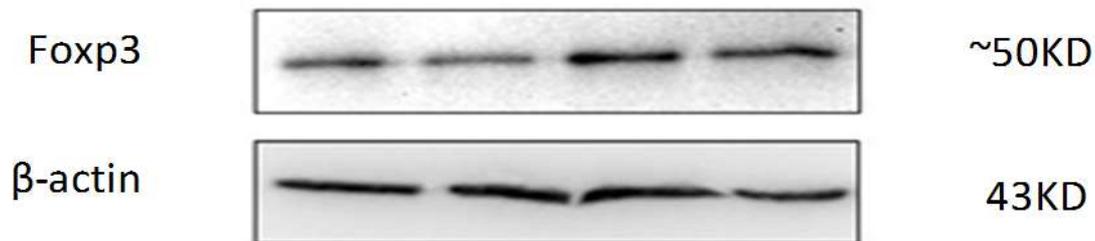
- 清肠化湿方通过降低IL-6水平，抑制JAK2、STAT3过度活化。
- 清肠化湿方可升高SOCS3水平，升高的SOCS3可通过负反馈作用抑制JAK/STAT3信号通路激活，抑制STAT3磷酸化活化入核，抑制失控的炎症反应。

1. 清肠化湿方对HT-29细胞IL-6/JAK2/STAT3的影响, 中国药理学通报, 2015, 31(6)  
 2. 清肠化湿方对实验性结肠炎小鼠IL-6反式信号转导的影响, 世界科学技术-中医药现代化, 2015, 17(6)

# 对Th17/Treg细胞平衡的影响



空白组 模型组 清肠化湿方组 SASP组  
脾淋巴细胞中 RORyt 蛋白的表达水平。

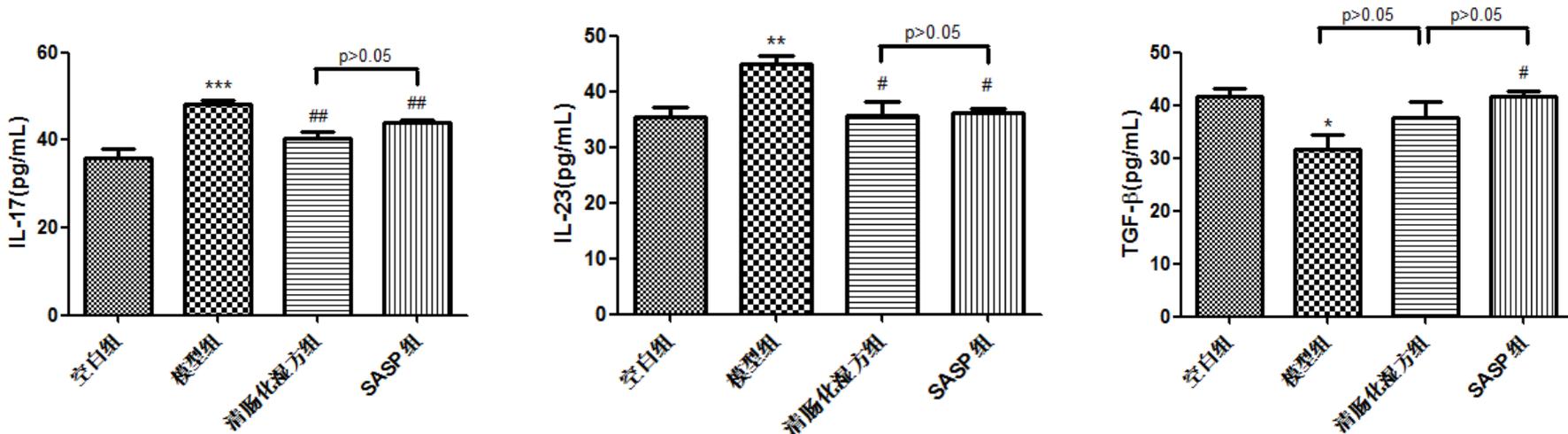


空白组 模型组 清肠化湿方组 SASP组  
脾淋巴细胞中 Foxp3 蛋白的表达水平。

- Th17和Treg细胞是最新被发现的辅助性T细胞亚群，RORyt作为维甲酸家族成员之一，是Th17细胞特异性的转录因子。Foxp3对CD4+CD25+Treg细胞发育、分化及功能维持起到关键性作用。

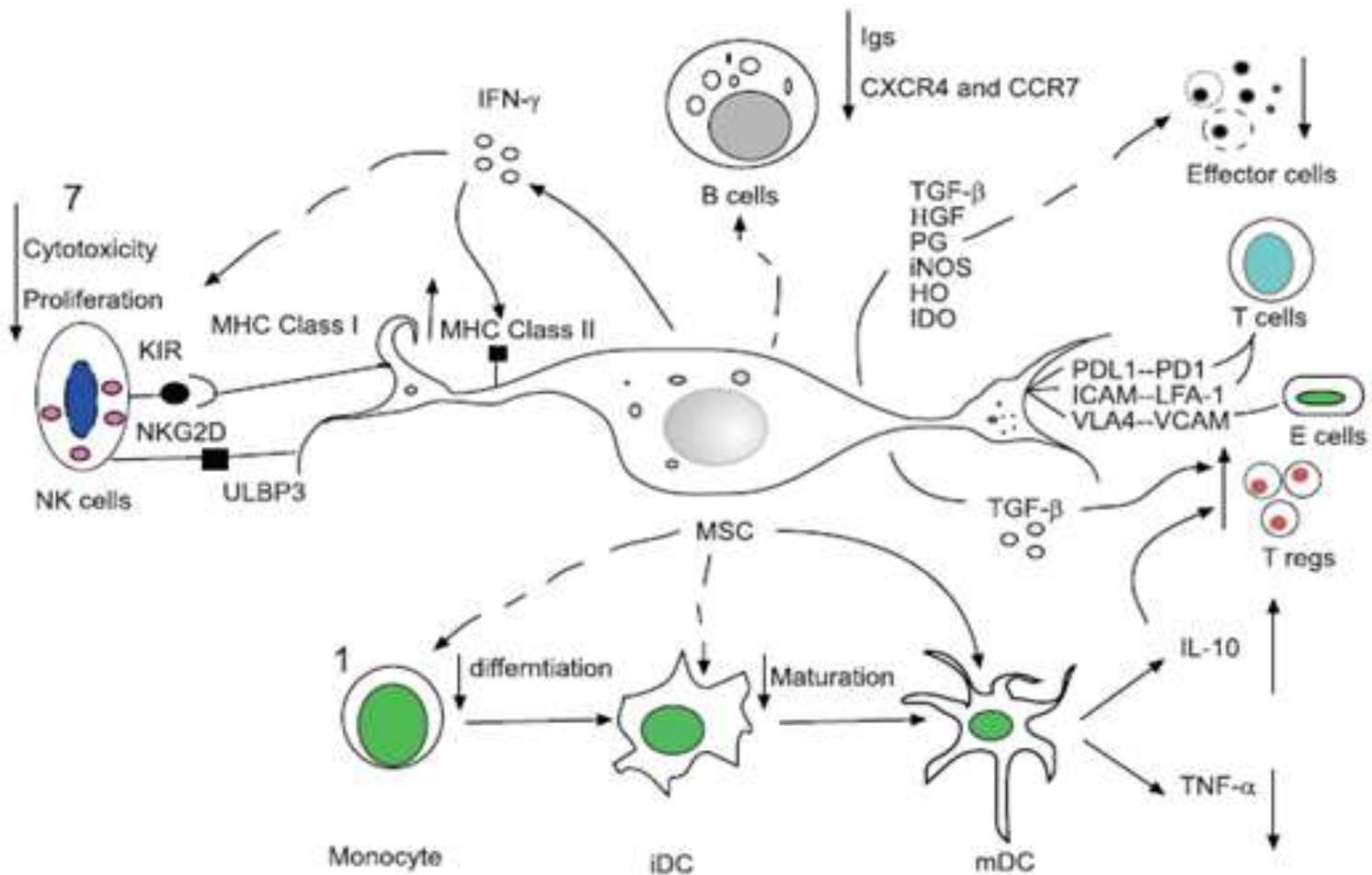
# 对Th17/Treg细胞平衡的影响

对IL-17、IL-23、TGF- $\beta$ 水平的影响



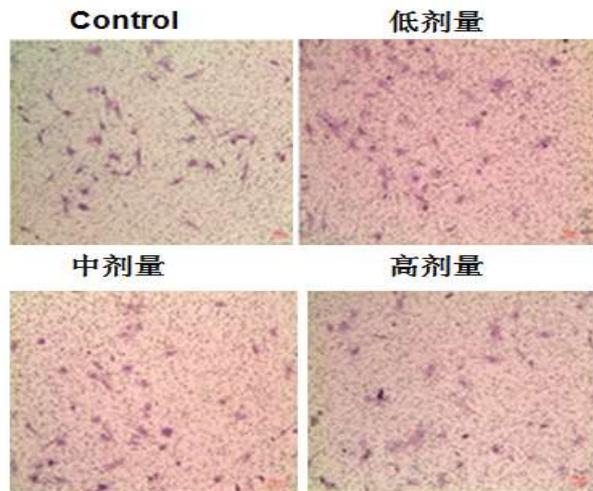
- Th17细胞分泌多种促炎因子，其中IL-17是Th17的主要效应因子，具有募集和激活中性粒细胞的能力。Treg细胞通过分泌TGF- $\beta$ 和IL-10来实现其免疫抑制作用。
- 清肠化湿方通过降低ROR $\gamma$ t基因及蛋白的表达，减少Th17细胞生成，并抑制促炎因子IL-17等分泌；同时上调Foxp3基因及蛋白的表达，促进Treg细胞生成并释放抑炎因子TGF- $\beta$ 对抗炎性反应，并负性调控Th17细胞的生成和分化，维持免疫耐受。

# 对骨髓间充质干细胞 (MSCs) 的影响



# 对骨髓间充质干细胞(MSCs)的影响

## Transwell法对MSCs迁移能力的影响



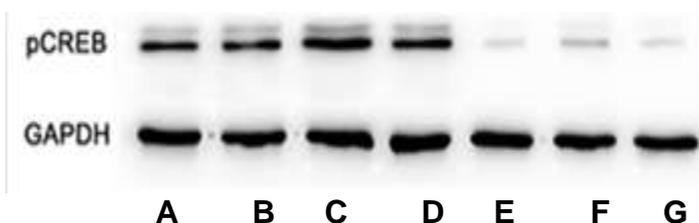
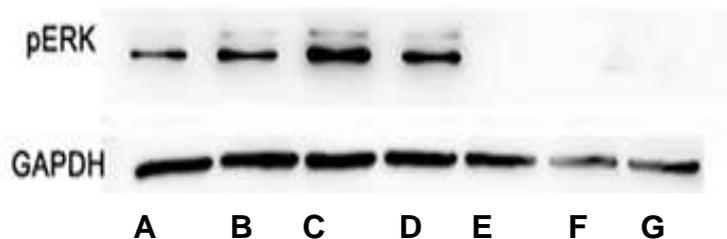
■ 健脾补肾、清肠化湿方各剂量组治疗后MSC迁移增多，中药各组与对照组相比，差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

■ 与空白对照组相比，复方各剂量组ERK磷酸化表达升高 ( $P < 0.05$ )，中剂量组与低、高剂量组相比差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

■ 与空白对照组相比，复方各剂量组CREB磷酸化表达升高 ( $P < 0.05$ )。

ERK通路是影响MSCs迁移的最关键的信号通路。ERK被激活后可通过激活糖核体S6激酶激活CREB，也可以直接磷酸化转录因子CREB，在促进上皮细胞增生、分化和抑制凋亡中发挥重要作用。本实验表明健脾补肾、清肠化湿方能促进MSCs的增殖和迁移，其机制可能和调节ERK通路有关。

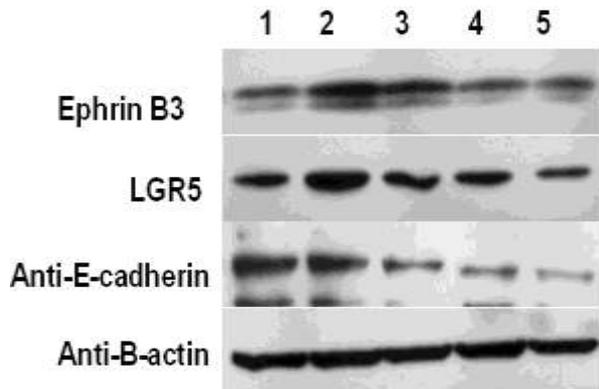
## Western Blot法检测MSCs ERK、CREB蛋白磷酸化水平



A: 空白组, B: 复方低剂量组, C: 中剂量组, D: 高剂量组, E: 低剂量+ U0126 (ERK激酶抑制剂) 组, F: 中剂量+ U0126组, G: 高剂量+ U0126组

# 对骨髓间充质干细胞(MSCs)的影响

大鼠结肠组织中增殖蛋白Lgr5、Ephrin-B3和E-cadherin表达

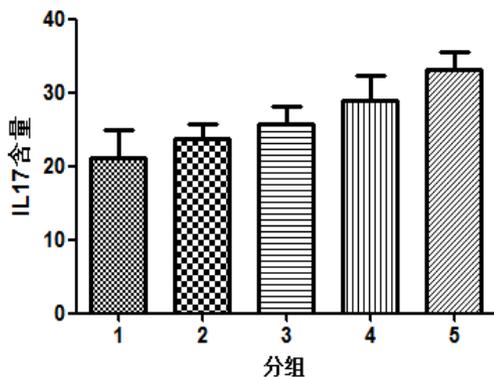


■ 肠干细胞标记物包括G蛋白偶联受体Lgr5和Ephrin-B3等。钙粘附蛋白E（E-cadherin）是一种钙依赖性的跨膜蛋白，参与细胞与细胞间黏附，在维持细胞的极性和完整性等方面起重要的作用。

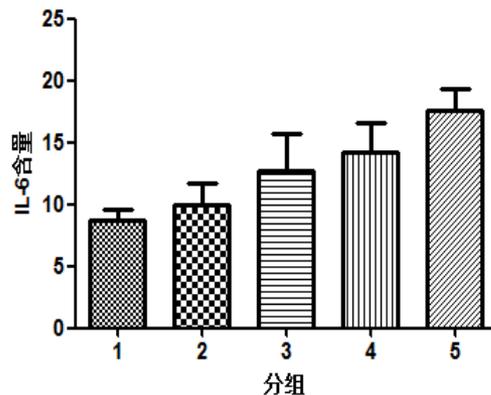
■ 健脾补肾、清肠化湿方能促进MSCs向结肠溃疡部位迁移定值，上调肠干细胞标记物Lgr5、Ephrin-B3、E-cadherin蛋白的表达；并减少促炎细胞因子IL-6、IL-17的分泌水平，提高TGF- $\beta$ 的表达水平，从而修复肠粘膜。

## 大鼠结肠组织TGF- $\beta$ 、IL-6、IL-17水平

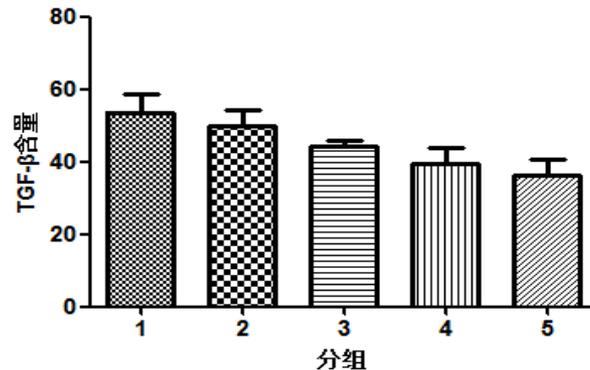
各组大鼠结肠组织IL-17水平



各组大鼠结肠组织IL-6水平

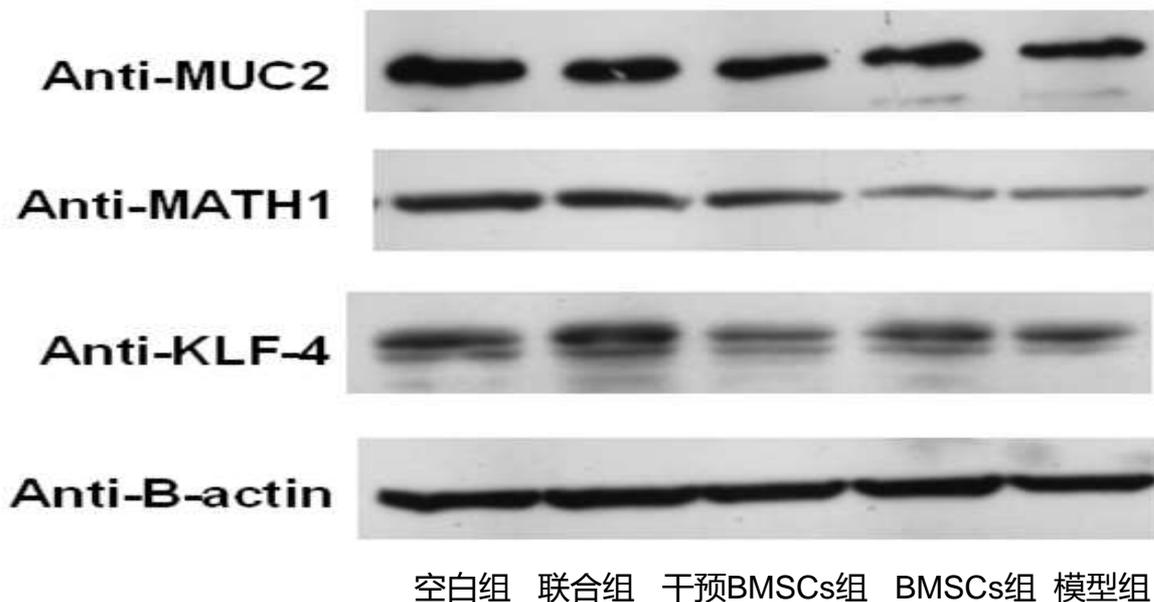


各组大鼠结肠组织TGF- $\beta$ 水平



# 对MSCs的影响

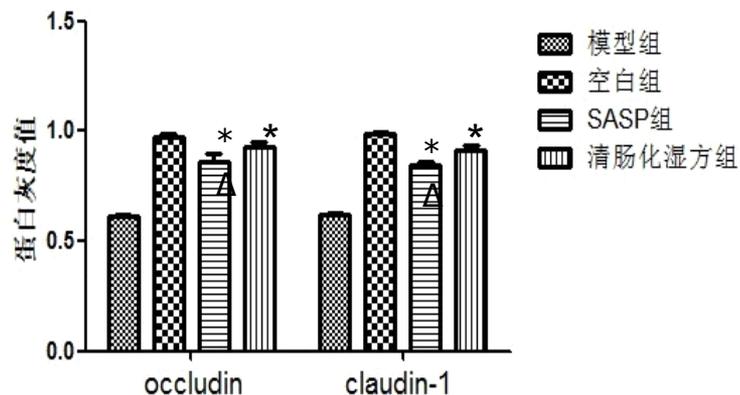
大鼠结肠组织Muc2、MATH1和KLF-4蛋白表达



- 杯状细胞产生的粘蛋白Muc2是肠道黏液屏障的主要成分。
- UC患者存在肠干细胞向杯状细胞分化障碍（主要由两种转录因子Math1及KLF4介导），引起杯状细胞缺失，肠粘液层变薄，粘液屏障异常
- 中药可以促进移植BMSCs向杯状细胞生成，提高粘蛋白Muc2的表达，机制可能与转录因子Math1及KLF4有关

# 对黏膜修复的影响

## 紧密连接蛋白Occludin、Claudin-1



注：与模型组相比，\* P<0.05，与正常对照组比较，△ P<0.05

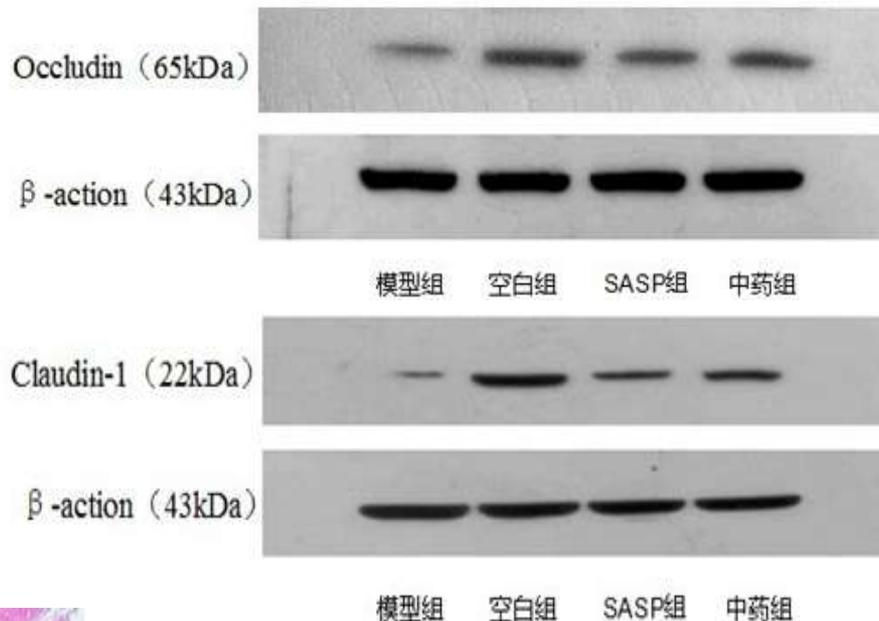


图1 正常对照组×40

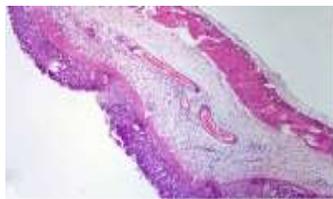


图2 模型组×40

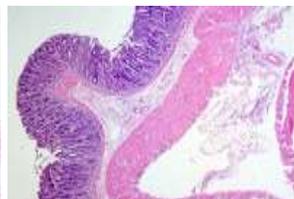


图3 清肠化湿方组×40



图4 SASP组×40

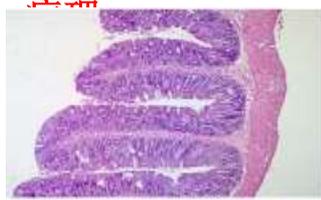


图5 清肠化湿方加SASP组×40

■清肠化湿方治疗后，occludin、claudin-1蛋白表达均高于模型对照组，且与正常对照组无统计学差异。  
 ■中药清肠化湿方可能通过增强UC大鼠结肠occludin、claudin-1的表达，修复肠黏膜紧密连接，进而恢复肠屏障功能

1. 清肠化湿方对实验性大鼠结肠炎结肠黏膜上皮细胞紧密连接蛋白claudin-1的影响南京中医药大学学报, 2013, 29(2)
2. 清肠化湿方对TNBS诱导大鼠UC模型紧密连接蛋白的影响. 辽宁中医杂志, 2012, 39(8)

## 二、功能性便秘的中医药治疗

# 泻下药

下法为八法之一，泻下之品既为祛邪之利器，亦为治疗便秘之主要药物。

- ◆ 攻下药——大黄、芒硝、番泻叶、芦荟
- ◆ 润下药——火麻仁、郁李仁、蜂蜜、黑芝麻
- ◆ 峻下药——牵牛子、芫花、大戟、甘遂、巴豆、商陆、千金子

兼有泻下作用的常用药物：

- ◆ 威灵仙、决明子、何首乌、皂荚、肉苁蓉、柏子仁、胡桃仁、桑椹子、莱菔子、桃仁、杏仁、蓖麻子、栝蒌子、锁阳、当归、紫苏子、牛蒡子、紫菀、硫黄、无花果

# 根据现代药理可对泻下药大致分类

## 刺激性泻药

- **蒽醌类泻剂**：大黄、番泻叶、芦荟、决明子、何首乌
- **其他**：牵牛子、芫花、大戟、甘遂、巴豆、商陆、千金子、郁李仁、蓖麻子

## 容积性泻药

- 魔芋、麦麸、肉苁蓉、皂荚

## 粪便软化药

- 火麻仁、蜂蜜、黑芝麻、柏子仁、胡桃仁、桑椹子、桃仁、杏仁、栝蒌子、锁阳、当归

## 渗透性泻药

- 芒硝

## 促胃肠动力药

- 威灵仙、莱菔子、紫苏子、白术
- 行气类药物（槟榔、厚朴、枳实、枳壳、青皮、沉香、乌药等）

# 泻下药使用注意事项

## ◆ 结肠黑变病

- 蒽醌类泻药可使肠腺粘液分泌增加，并使肠上皮产生较多的相容性复合体，增加巨噬细胞的活性及趋化性，长期服用可损害结直肠黏膜上皮细胞，脱落后陷入固有层被巨噬细胞吞噬，形成脂褐素而发生结直肠黑变病。服用时间越长，发生结肠黑变病越多。



【大黄】

## ◆ 肝毒性

- 首乌：目前多数学者认为何首乌肝损系其所含的蒽醌类成分对肝脏的毒性所致，也可能与药物及其代谢产物和体内大分子物质共价结合所形成的复合物引起的免疫反应有关，而非何首乌本身毒性所致。



# 治疗要点

## ◆ 滋阴养血，润肠缓下

- 滋阴润肠基本方：增液汤
- 养血润肠基本方：四物汤
- 缓下常选：决明子、何首乌

## ◆ 补气运脾，升清降浊

- 白术生用、重用，有运脾通便之功
- 补气药常合用升提药，如升麻、柴胡、荷叶、羌活

## ◆ 行气导滞，疏理气机

- 调理气机之主方：六磨汤
- 行气常合导滞，如枳实、厚朴、槟榔、莱菔子、大黄

## ◆ 调理脏腑，宣开肺气

- 首选紫菀，紫菀和莱菔子相配，可起到开肺气，启魄门的作用
- 可用于调节肺气治便秘的药物还有：枇杷叶、杏仁、桔梗、苏子

# Meta分析支持中医药治疗有效

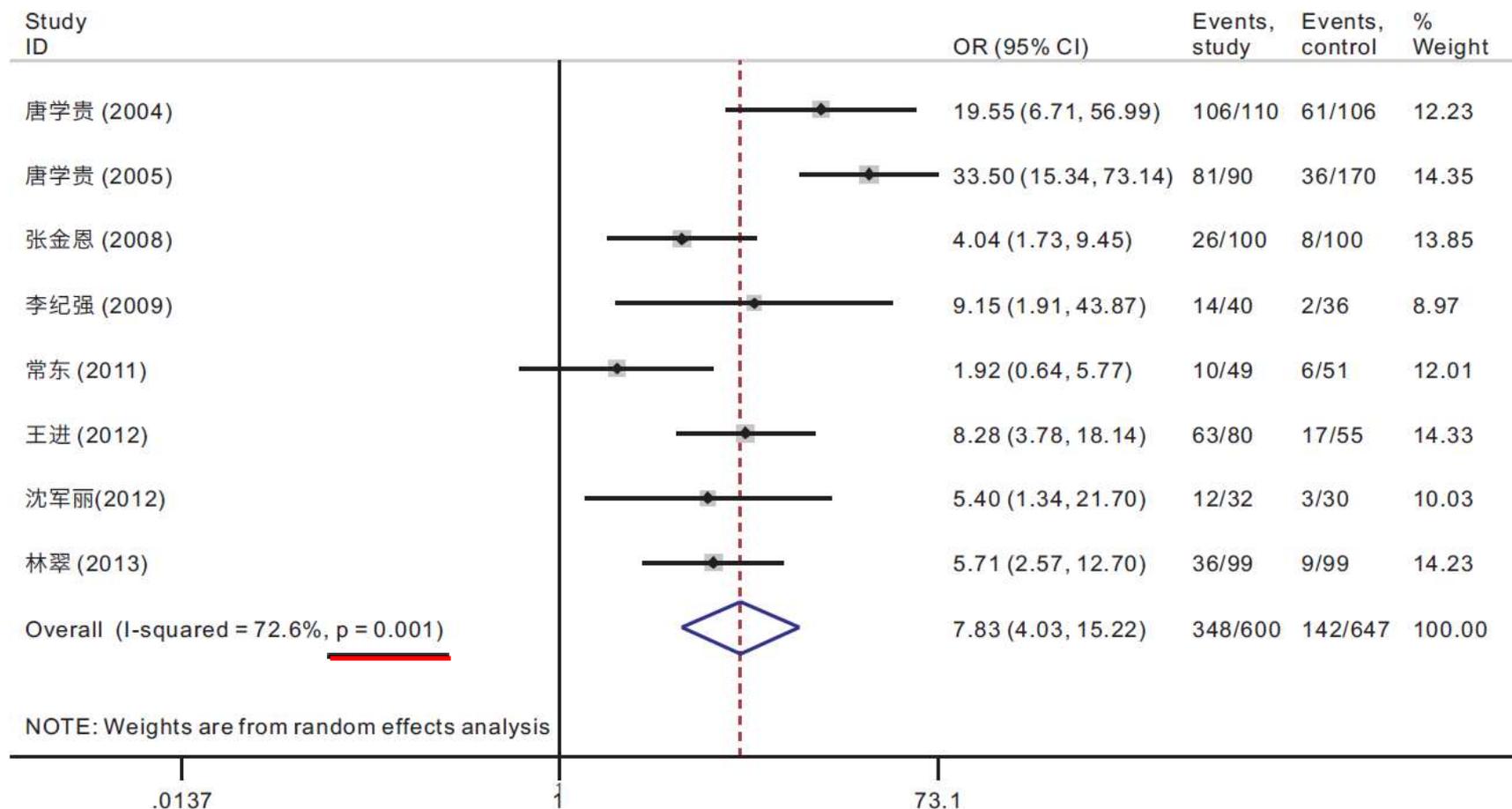


图3 纳入文献总有效率比较

侯毅, 谷云飞, 朱秉宜. 枳实、白术组方中药制剂治疗慢性便秘文献分析. 河南中医. 2015, 35(4):916-920.

# 三、肠易激综合征的中医药治疗

# 病机认识

- ❖ 素体脾胃虚弱或久病伤脾为发病基础
- ❖ 情志失调、饮食不节、感受外邪等是主要的发病诱因
- ❖ 病位在肠，涉及肝、脾（胃）、肾、肺
- ❖ 肝郁脾虚是发病的主要病机

# 辨证施治

脾虚湿盛证——参苓白术散

肝郁脾虚证——痛泻要方

脾肾阳虚证——附子理中汤和四神丸

脾胃湿热证——葛根芩连汤

寒热错杂证——乌梅丸

腹泻型

肝郁气滞证——四磨汤

阴虚肠燥证——麻子仁丸

脾肾阳虚证——济川煎

肺脾气虚证——黄芪汤

便秘型

# 治疗经验

## ❖ 健脾

- 久泻者脾必虚。脾气亏虚，延久不愈可致脾阴亦虚，或由脾气虚而发展至脾阳虚，阳虚而及阴。所以，脾气虚是病理基础。
- 补益脾气是基础治法。
- 若延至阳虚或阴虚时，在补益脾气的基础上，参以温阳祛寒或滋养脾阴。

## ❖ 调肝

- 《医宗必读》有“七情泻”之名，“七情泻”提示与情志因素密切相关，脾气乘侮，脾运不健，治泻当以抑肝疏郁为主。
- 香附、橘叶、郁金、合欢花（或合欢皮）、绿梅花等疏肝解郁之品与痛泻要方配用，对肝郁乘脾之泄泻，效果颇佳。

# 治疗经验

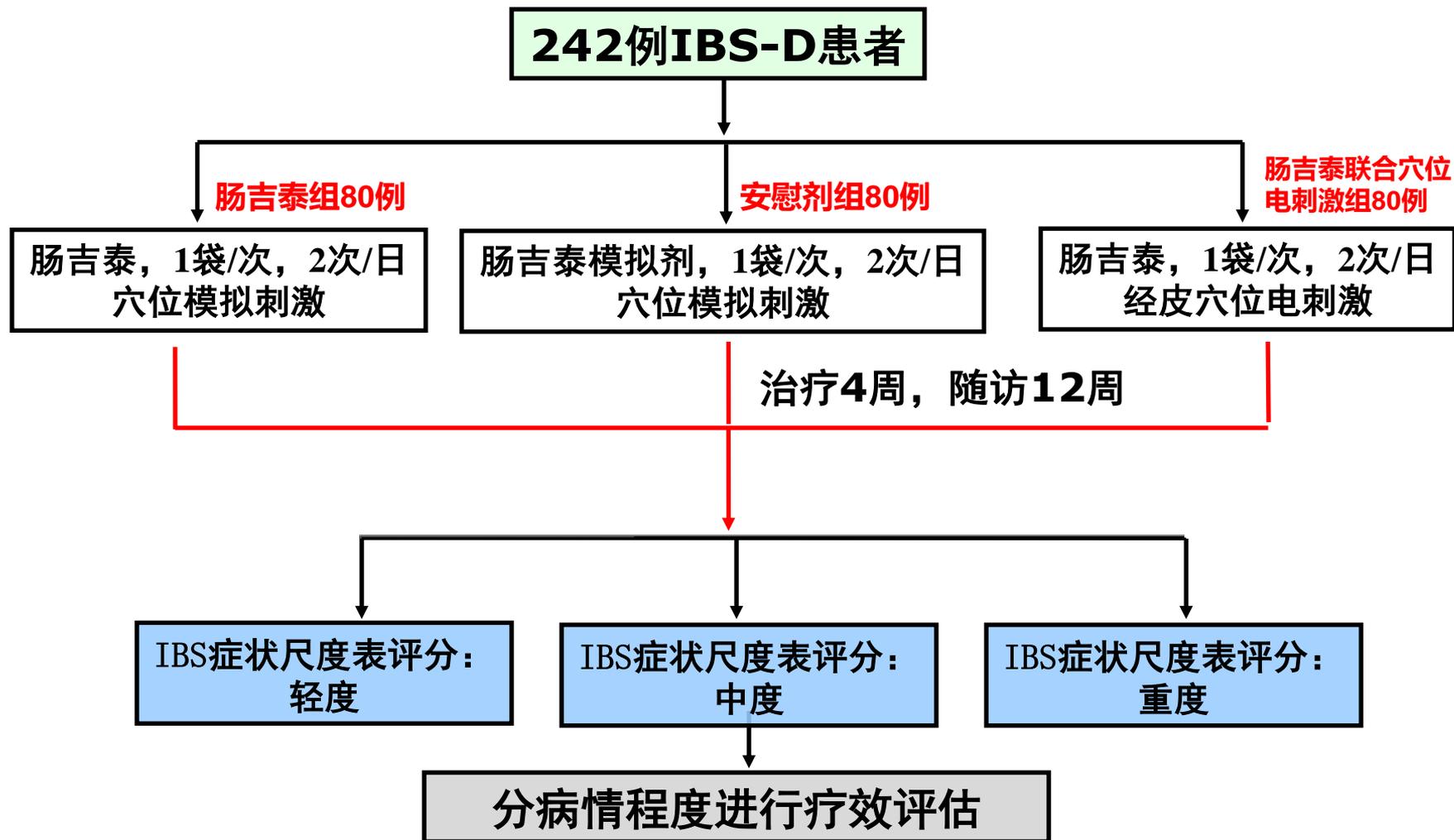
## ❖ 调肺

- 《医学入门》有“痰泻”之称，“痰泻”指大便多粘液之泄泻或兼有慢性咳嗽痰喘而易泄泻，治疗当以化痰或止嗽平喘为法。
- 桔梗、半夏、陈皮、茯苓、蛤壳（或蛤粉）等化痰止咳之品，不仅可治肺疾咳痰，亦可祛除大便中粘液。

## ❖ 祛风

- 风药多燥，燥能胜湿。
- 羌活、防风、秦艽等药能祛外风，亦能祛肠中之“风”。
- 若脾阴不足，肝阴亦虚者，祛风之药配用白芍、乌梅、莲肉、炒木瓜等品，润燥相伍，祛湿敛阴，相互兼顾，不致有过燥之弊。

# 肠吉泰联合经皮穴位电刺激法治疗腹泻型肠易激综合征的 随机、双盲、安慰剂对照研究



肠吉泰免煎剂由炒白术、炒白芍、乌梅、防风、陈皮、甘草组成

李熠萌,林江,蔡淦,等. 肠吉泰联合经皮穴位电刺激法治疗腹泻型肠易激综合征的随机、双盲、安慰剂对照研究. 中国中西医结合消化杂志, 2014, 22(1): 1-4.

# 肠吉泰联合经皮穴位电刺激法治疗腹泻型肠易激综合症的 随机、双盲、安慰剂对照研究

表 1 IBS 患者 BBS 总体疗效的比较

例

总体

数据集	组别	例数	显效	有效	无效	显效率/%	总有效率/%
FAS	肠吉泰组	80	36	22	22	45.00 <sup>2)</sup>	72.50 <sup>1)</sup>
	安慰剂组	80	11	25	44	13.50	45.00
	肠吉泰联合 TEAS 组	82	50	20	12	60.98 <sup>2)3)</sup>	85.37 <sup>2)3)</sup>
PPS	肠吉泰组	78	36	22	20	46.15 <sup>2)</sup>	74.36
	安慰剂组	73	11	25	37	15.07	49.32
	肠吉泰联合 TEAS 组	79	50	20	9	63.29 <sup>2)3)</sup>	88.61 <sup>2)3)</sup>

与安慰剂组比较,<sup>1)</sup> $P < 0.05$ ,<sup>2)</sup> $P < 0.01$ ;与肠吉泰组比较,<sup>3)</sup> $P < 0.05$ 。

表 2 轻度 IBS-D 患者 BBS 疗效的比较

例

轻度

数据集	组别	例数	有效(显效)	无效	总有效率/%
FAS	肠吉泰组	21	11	10	52.38
	安慰剂组	16	5	11	31.25
	肠吉泰联合 TEAS 组	17	13	4	76.47 <sup>2)</sup>
PPS	肠吉泰组	21	11	10	52.38
	安慰剂组	12	5	7	41.67
	肠吉泰联合 TEAS 组	17	13	4	76.47

与安慰剂组比较,<sup>2)</sup> $P < 0.01$ 。

# 肠吉泰联合经皮穴位电刺激法治疗腹泻型肠易激综合征的随机、双盲、安慰剂对照研究

表3 中度 IBS-D 患者 BBS 疗效的比较

中度

数据集	组别	例数	显效	有效	无效	显效率/%	总有效/%
FAS	肠吉泰组	42	12	20	10	23.81 <sup>1)</sup>	76.19 <sup>1)</sup>
	安慰剂组	49	4	22	23	8.16	53.06
	肠吉泰联合 TEAS 组	45	23	16	6	51.11 <sup>2)3)</sup>	86.67 <sup>2)</sup>
PPS	肠吉泰组	41	12	20	9	29.27 <sup>1)</sup>	78.05 <sup>1)</sup>
	安慰剂组	46	4	22	20	8.70	56.52
	肠吉泰联合 TEAS 组	43	23	16	4	53.49 <sup>2)3)</sup>	90.70 <sup>2)</sup>

与安慰剂组比较,<sup>1)</sup>P<0.05,<sup>2)</sup>P<0.01;与肠吉泰组比较,<sup>3)</sup>P<0.05。

表4 重度 IBS-D 患者 BBS 疗效的比较

重度

数据集	组别	例数	显效	有效	无效	显效率/%	总有效率/%
FAS	肠吉泰组	17	13	2	2	76.47 <sup>2)</sup>	88.24 <sup>2)</sup>
	安慰剂组	15	2	3	10	13.33	33.33
	肠吉泰联合 TEAS 组	20	14	4	2	70.00 <sup>2)</sup>	90.00 <sup>2)</sup>
PPS	肠吉泰组	16	13	2	1	81.25 <sup>2)</sup>	93.75 <sup>2)</sup>
	安慰剂组	15	2	3	10	13.33	33.33
	肠吉泰联合 TEAS 组	19	14	4	1	77.78 <sup>2)</sup>	94.74 <sup>2)</sup>

与安慰剂组比较,<sup>2)</sup>P<0.01。

- 各组治疗的疗效都显著优于安慰剂组，这一优势在中、重度患者的疗效改善上更为显著。
- 肠吉泰联合经皮穴位刺激组较单用肠吉泰组治疗更能显著提高 IBS-D 患者的肠道症状总效率，在中度患者疗效改善上优势更为显著。

敬请各位专家批评指正！

江苏省中医院

