

从“培土生金,肺合大肠”角度探析参苓白术散防治 炎性肠病思路

余炼¹, 宾东华², 尹园缘¹, 刘颖¹, 邹巍莹¹, 刘密¹, 何清湖^{1,3*}

(1. 湖南中医药大学, 长沙 410208; 2. 湖南中医药大学第一附属医院, 长沙 410007;
3. 湖南医药学院, 湖南 怀化 418000)

[摘要] 炎性肠病(IBD)最常见的表现形式是克罗恩病和溃疡性结肠炎,IBD的全球发病率呈上升趋势,中医药在治疗本病上具有一定优势。中医将IBD多依据临床症状而命名,多归属“休息痢”“久痢”“泄泻”“痢疾”“肠澼”等范畴,认为IBD病机以脾虚湿盛贯穿疾病发展始终,肺与大肠相合,肺脾气机联动,肺脾气虚,湿热内蕴,瘀血阻络发为本病,从“肺合大肠”角度认为肺肠气机失衡,肺肠津液代谢失常,肺肠营阴受损是IBD发生的主要机制;结合IBD慢性、复发性、弥漫性的主要发病特点和主要临床表现进行分析认为IBD的发生均与“肺肠”密切相关,在治疗思路上可补脾益肺、从肺治肠,一方面补脾祛湿,另一方面补母益子而调肠。参苓白术散为治疗IBD常用经典用方,主为益气健脾,渗湿止泻,更有“培土生金”之功,通过“培土生金”增强肺的功能反过来达到调节肠道的作用,促进IBD恢复。该文重点阐述参苓白术散通过健脾益肺达到调节肠道机制,结合现代研究分析其可能作用机制与调节炎症因子水平、调节免疫、黏膜修复改善屏障功能、肠道菌群等多个环节发挥治疗IBD作用,为IBD的辨治过程中重视肺-脾-大肠轴调治和后续开展实验研究提供新的思路。

[关键词] 炎性肠病; 参苓白术散; 培土生金; 肺合大肠

[中图分类号] R242;R856.5;R289;R574 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)14-0186-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20221491

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220513.1523.008.html>

[网络出版日期] 2022-05-16 9:28

Shenling Baizhusan in Prevention and Treatment of Inflammatory Bowel Disease Based on Theory of "Reinforcing Earth to Generate Metal and Associating Lung with Large Intestine"

YU Lian¹, BIN Donghua², YIN Yuanyuan¹, LIU Ying¹, ZOU Weiyang¹, LIU Mi¹, HE Qinghu^{1,3*}

(1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China;

2. The First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, China;

3. Hunan University of Medicine, Huaihua 418000, China)

[Abstract] The most common manifestations of inflammatory bowel disease (IBD) are Crohn's disease and ulcerative colitis, and the global incidence of IBD is on the rise. Traditional Chinese medicine (TCM) is advantageous in the treatment of IBD. IBD, with TCM names based on clinical symptoms, mostly belongs to recurrent dysentery, long dysentery, diarrhea, dysentery, bowel, and other categories. In TCM pathogenesis of IBD, spleen deficiency and exuberant dampness predominate in the whole course of the disease. Since the lung is associated with the large intestine and the lung Qi and spleen Qi are interconnected, the lung Qi and spleen Qi are deficient and the dampness and heat accumulate internally, which caused collateral obstruction by stagnant

[收稿日期] 2022-04-29

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81774438);湖南省教育厅科学研究项目优秀青年项目(21B0395);湖南省中医药科研计划一般项目(E2022035);湖南中医药大学校级科研基金项目(2021XJJ024)

[第一作者] 余炼, 硕士, 从事肠道慢性疾病的中医药研究, E-mail: 38315623@qq.com

[通信作者] * 何清湖, 博士, 教授, 博士生导师, 从事中西医结合防治慢性疾病及亚健康慢病管理研究, E-mail: hqh19651111@163.com

blood and the development of IBD. From the perspective of "associating lung with large intestine", it is believed that the main mechanism of IBD is the Qi imbalance and abnormal metabolism of fluids in the lung and the intestine, and the nutrient-Yin injury of the lung and the intestine. According to the chronic, recurrent, and diffuse pathogenesis characteristics and main clinical manifestations of IBD, IBD is closely related to the lung and the intestine. In terms of therapeutic principles, IBD can be treated by tonifying the spleen and replenishing the lung, which highlights the treatment of the intestine from the lung. To be specific, in time of tonifying the spleen and removing dampness, the intestine is regulated by tonifying the spleen and replenishing the lung. Shenling Baizhusan, a commonly used classical prescription for IBD, is mainly potent in replenishing Qi, invigorating the spleen, draining dampness, checking diarrhea, and especially "reinforcing earth to generate metal". It can enhance the function of the lung through "reinforcing earth to generate metal", which in turn regulates the intestine and promote the improvement of IBD. The present study clarified the mechanism of Shenling Baizhusan in regulating the intestine by tonifying the spleen and replenishing the lung. On the basis of modern research, its therapeutic effect on IBD was achieved through multiple links, such as regulation of the level of inflammatory factors, immunoregulation, barrier function improvement via mucosal repair, and intestinal flora. The findings of this study are expected to provide new ideas for the regulation of the lung-spleen-large intestine axis in the syndrome differentiation and treatment of IBD and subsequent experimental research.

[Keywords] inflammatory bowel disease; Shenling Baizhusan; reinforcing earth to generate metal; associating lung with large intestine

炎性肠病(IBD)是指胃肠道或结肠出现衰弱、慢性复发及缓慢性炎症, IBD最常见的表现方式是溃疡性结肠炎(UC)和克罗恩病(CD)^[1]。临床中肠内表现主要以腹泻、腹部疼痛、黏液脓血便为主, 肠外表现以发热、营养障碍、虹膜炎及不同程度的全身症状为表现形式^[2]。IBD的病因主要包括遗传易感性、免疫反应失调、微生物生态失调和环境因素^[3]。近年来IBD的全球发病率呈上升趋势, 虽然IBD一度被认为主要是西方国家的一种疾病, 但在东南亚、南美、东欧和非洲等非西方国家, 其发病率也正在迅速上升^[4], 中国IBD发病高峰年龄为20~49岁, 是亚洲最高^[5-6]。尽管CD和UC在发病率或患病率方面没有基于性别的极端差异, 但治疗IBD的医生的临床证据长期以来一直认为, CD女性患者的临床症状往往比男性患者更严重, 残疾程度也更大, 而UC在男性患者中更为普遍^[7]。目前药物治疗措施主要有糖皮质激素、免疫抑制剂、氨基水杨酸类、生物制品、肠道益生菌制剂等, 尚无有效治愈和防止IBD复发的药物^[8]。IBD通过持续症状对生活质量产生重大影响, 包括情绪障碍、工作能力下降、社会交际和职业选择受限^[9]。由于护理的直接成本及与残疾和误工相关的间接成本, IBD在全球范围内造成了巨大的负担^[10]。寻找有效、安全、高效的治疗方法现已变成临床关注的热点。在长期临床实践中, 中医药在治疗IBD上表现出一定的优

势如有效缓解临床症状、减少复发频率、提高生活质量、减少并发症产生等^[11]。中医药能够从抗炎、调节免疫、黏膜修复、肠道菌群等多个环节发挥治疗IBD作用^[12-14], 在治疗IBD过程中通过病证结合, 针对IBD脾虚为本、湿浊为标病机特点, 常选用参苓白术散为基础方灵活加减用药, 个体化治疗, 有效提升临床治疗IBD的缓解率, 并降低复发率^[15]。

IBD发病位虽在大肠但与五脏相关, 尤与肺脾密切, 肺脾气机联动, 肺脾气虚, 湿热内蕴, 瘀血阻络发为本病, 当从肺、脾、大肠论治, 补泻兼施, 上下同调, 气血同治。参苓白术散为《太平惠民和剂局方》中经典方剂, 主为益气健脾, 渗湿止泻之功、近来研究发现, 参苓白术散在治疗IBD时其不仅作用于脾、肠道, 对肺也有调节作用, 通过“培土生金”增强肺的功能反过来达到调节肠道的作用, 促进IBD恢复^[16]。本文将基于“培土生金, 肺合大肠”理论, 对IBD的认识及参苓白术散从脾、肺、大肠治疗IBD的机制进行探讨, 对IBD的辨治过程中重视肺-脾-大肠轴调治提供新的思路, 也为参苓白术散从脾调肺, 由肺到肠的临床与机制研究奠定理论基础。

1 IBD的中医认识

CD是一种慢性、复发性、原因不明的肠道黏膜慢性炎症, 又称局限性肠炎、节段性肠炎、肉芽肿性肠炎, 可累及从口腔到肛门之间的任何黏膜部位, 常以回肠、结肠和肛周部位多发, 除肠内表现外多

伴发热、结肠炎等肠外表现^[17]。在古代中医文献中对本病没有相关记载,本病的中医病名目前也无统一命名,根据其临床表现腹部胀满疼痛或隐隐作痛命名“腹痛”;少腹疼痛拘急伴有发热称“肠痈”;大便次数增多、大便稀溏或如水样称“泄泻”;大便颜色鲜红或者暗红或带紫色称“便血”;腹痛、里急后重、下利赤白脓血称“痢疾”;肛门外有小肉块凸起破溃流水不止者称“痔漏”;腹泻腹痛日久,病程迁延,气血阴阳俱亏而见虚损者称“虚劳”;大便次数增多,以低热为持续症状称“内伤发热”等^[18-19]。

UC是一种慢性非特异性炎症,主要累及结肠黏膜和黏膜下层为主的病变,以腹泻、腹痛、黏液脓血便等为主要特征表现。其中医命名也是依据主要临床表现而命名。腹痛明显,大便带黏液脓血者称“肠澼”“痢疾”“便血”,泻下稀溏、完谷不化称“泄泻”;下痢时发时止,迁延不愈称“休息痢”;风热客于肠胃或湿热蕴积肠胃日久损伤阴络,而导致鲜血下迫称为“肠风”;感受浊毒邪气,肛门疼痛、灼热、坠胀称“脏毒”。《黄帝内经》中描述的“便血”、“下脓血”“腹痛”“休息痢”是最早描述UC症状的典籍,并提出了“肠澼”的病名^[20]。综上中医将IBD多依据临床症状而命名,多归属“休息痢”“久痢”“泄泻”“痢疾”“肠澼”等范畴。

IBD其病机以脾虚不运、肺气失调为基础^[21],湿、热、瘀、毒等病理产物结聚肠腑,虚实夹杂,迁延难愈,变化多端^[22]。本病病位在大肠,脾肺密切相关,湿邪为本病最主要的致病因素。清·林佩琴《类证治裁》有“积湿成痰,留于肺中,故大肠不固”之说。湿邪乃本病之关键,湿留于肺中,伤及肺气,损伤肠道而泄,故无湿不成泄。湿邪还易困脾土,使脾胃运化失常,不能升清降浊,湿饮停聚下焦肠道,水谷不分,秽浊下注,引起泄泻,且湿性黏滞,致其病程缠绵难愈。邪气壅滞,肺脾气机不畅,津液不布,可致水湿停留,则见腹泻、腹痛、腹胀或发热。湿从内生,肺热气壅,郁久化热,滞于大肠,血络瘀阻,血腐肉败,损伤肠络而成溃疡,而出现腹泻,甚见黏液脓血样便。诸多因素相互兼夹,互相转化,本虚标实,虚实夹杂是其发病特点,外邪侵袭、情志刺激、饮食不节等易诱发本病,在恢复期应注重调护减少复发^[23]。

IBD在治疗上,基于其病机特点宜补泻兼施,分期论治,但无论虚实均重视脾虚、湿邪、瘀滞^[24]。脾胃气机升降失常,气血阻滞,肠道分泌清浊功能受影响,“不通则痛”;或脾气亏虚,气血不足,肠腑经

脉失养,“不荣则痛”;故补脾祛湿贯穿于整个病程中,祛邪不忘扶正。脾气不足,母病及子,伤及肺气者,肺主一身气机,与大肠相表里,肺之宣发肃降功能正常,有利于肠道糟粕的通利,肺气不利则肠腑不通,故本病常出现滞下不爽的特点,多与肺气不利相关,由此,调节肺之气机升降亦显必要^[25]。培土生金,肺气足,腑气通,上下气机同调,调气则厚重自除;下痢脓血,勿忘加入行气导滞之品,避免收涩太过,肠道湿热郁闭,脓毒结聚,邪无出路造成闭门留寇之弊;肠间气血凝滞,血瘀肠络,血败肉腐,应酌情加入活血或活血止血之品,活血则便脓自愈。由此可见在治疗上除健脾除湿之外,调节肺脾气机之枢亦为治疗要点。IBD的中医认识见表1。

2 基于“肺合大肠”理论认识 IBD

2.1 从肺合大肠探析IBD的发病机制 古代医家在长期的实践认识中,提出“肺”与“大肠”在生命维持和疾病发生过程中相互联系,互为表里,为肺与大肠病的治疗提供了理论依据。从“肺合大肠”的角度讨论IBD的治疗指导理论最早可见于《黄帝内经·灵枢》之“肺合大肠,大肠者,传导之府”记载。IBD从肺肠角度来看发病机制主要有三:第一,肺肠气机升降失衡;肺居于上焦,大肠居于下焦,肺气,上部肺气肃降正常,可促进下部大肠正常传导,肺与大肠同属阳明燥气,肺性燥而明,保持肺之清空,大肠性燥而热,以传化而成形^[26],二者同气而合,相互传导,相互为用,相互影响^[27]。若肺肠气机升降失衡,肺气郁闭,腑气不通则可出现腹痛,腹胀之感,大肠腑气不通,气逆上冲,肠病亦也可及肺出现胸闷,发热等情况^[28]。第二,肺肠津液代谢失常;肺气不能通调水道,大肠不能传导糟粕,清浊不分,而生内湿困脾,出现泄泻之证,如《黄帝内经·素问·阴阳应象大论》云:“清气在下,则生飧泄……春伤于风,夏生飧泄。”第三,肺肠营阴受损,血络瘀滞;肺朝百脉,调节血液运行,肺主一身之气,肠道正常传导需要气血濡养,若湿热蕴结,脾失运化,阻遏大肠气机,经络损伤,血腐脓成,引起里急后重,下痢脓血^[29]。“肺合大肠”与IBD发生机制见图1。

2.2 从肺合大肠探析IBD的发病特点 IBD以慢性、复发性、弥漫性为主要发病特点。肺、大肠均呈空腔状态,且肺为娇脏,清虚娇嫩,与外界直接联系,肺吸入自然界的清气,排出体内浊气,大肠接受小肠消化的食物残渣,吸收水分,传导糟粕,正是这种生理特点,都与代谢后的垃圾产物直接接触,这也导致了其易感外邪的特性,接触不良刺激机会增

表1 IBD的中医认识

Table 1 Traditional Chinese medicine(TCM) understanding of inflammatory bowel disease

中医病名	临床表现	主要病机	主要治法	参考文献
腹痛	腹部胀满疼痛或隐隐作痛	不通则痛或不荣则痛	补脾祛湿,活血通络	[18]
泄泻	大便次数增多、粪便稀溏或如水样	脾虚湿盛	健脾祛湿,化湿止泻	[18]
肠痈	少腹疼痛拘急伴有发热	湿从内伤,血络瘀阻	健脾祛湿,活血通络	[18]
便血	大便色鲜红或暗红或带紫色	湿热内生,气血壅滞	健脾祛湿,清热凉血	[18]
痢疾	腹痛、里急后重、下利赤白脓血	邪酿肠腑,气血壅滞	健脾祛湿,化湿解毒	[19]
休息痢	下痢时发时止,大便带黏液脓血或赤白相间,迁延不愈	正虚邪恋,耗伤营阴	祛湿健脾,益气化滞	[19]
痔漏	肛门外有小肉块凸起破溃流水不止	湿热下注,瘀阻血脉	清热除湿,敛疮生肌	[18]
肠癖	腹痛明显,大便带粘液脓血	邪蕴肠腑,气血壅滞	健脾祛湿,通络凉血	[20]
虚劳	腹泻腹痛日久、病程迁延、气血阴阳俱亏而见虚损者	脏腑亏损,气血阴阳虚衰	补益脾肾,调和气血	[19]
内伤发热	大便次数增多,以低热为持续症状	气血阴阳亏虚,湿郁化热	益气健脾,养阴和营	[18]
肠风	出血如注血色鲜红	外感风热,湿热郁积	除风清热,健脾祛湿	[19]
脏毒	肛门疼痛、灼热、坠胀	热毒内蕴	清热祛湿,凉血解毒	[19]

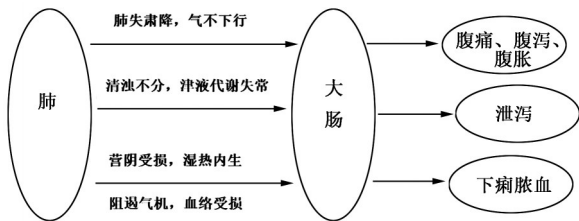


图1 “肺合大肠”与IBD发生机制

Fig. 1 Mechanism of "lung associating with large intestine" and inflammatory bowel disease

加,刺激因素多变,容易复发的特点;情志、气候均易造成肺中气机升降变化,影响肠道气机传导功能,气机不通,郁而化热,湿从中生,湿热相合,湿性黏滞则气阻,更加缠绵难愈;肠道正气不足,抗邪之力减弱,饮食变化则直接刺激肠道,进而诱发本病;气机不畅,反复感邪,邪气积聚是本病呈现出慢性难愈性疾病之基础。又因肺朝百脉,司呼吸主气,全身气血运行有赖于肺的气机调畅,肠道正常的生理运行需要丰富的气血滋养,若气血不能下移于肠,肠腑失养,传导失司,邪聚而肠腐肉败出现肠道黏膜弥漫性出血病理改变。

2.3 从肺合大肠探析IBD的临床特点 “肺为主气之枢,脾为生气之源”,肺肠气机不畅易出现腹痛,腹胀。肺气无以肃降下至肠腑,气血阻滞,肠道分泌清浊功能受影响则腹痛难忍;脾气不足,脾胃虚弱,脾阳不振,脾胃气机升降失常而致肺气虚衰,肠道气血不足,肠腑经脉失养则腹痛绵绵,若病程日久肺脾之气亏耗,伤及肾气可致全身疲劳乏力呈现衰弱之象;肺气宣发无力或肠道之气上逆,浊毒无路以出则易出现腹胀;邪滞于肠,经络受阻,郁久化

热,血肉脓腐,出现便血或黏液脓血便;脾困于湿,腑气不通,肺气郁闭,升降失常,湿热熏灼肠道,肠络受伤,气血失和,化为脓血,则下利赤白^[30]。腑气不通,上移于肺,肺热郁闷,则出现白睛红赤,身热等症,白睛属气轮,内应肺与大肠,白睛红赤在于肺气郁闭,治节失调,发热、白睛红赤也与CD的主要肠外临床表现相符。

3 基于“培土生金”的参苓白术散治疗IBD

3.1 “培土生金”法对IBD治疗的指导意义 “培土生金”法,是根据五行相生的理论确立的治法,即通过补脾而达到益肺的方法,肺气充足之后反过来可反哺脾土,是脾气恢复健运,形成良性循环。在IBD的治疗运用中,“培土生金”的含义不仅仅是单纯用补脾的方法来治疗肺气虚损的病证,肺与大肠相合,更加注重调治一些大肠病证,肺气足则有利于肠道传导功能恢复,因此,“补脾益肺”仅是“培土生金”的一部分,“培土”强调的是“调理”气机,不仅仅是补益脾气,针对IBD还应注重湿邪稽留的特点,“培土生金”的内涵实质是通过调理后天脾胃的功能,淡渗利湿化浊,使气血生化有源,肠道机能得以恢复正常^[31]。由此可见,“培土生金”则是应用调理脾胃的方法来改善肺、肠功能的一种治法,一方面补脾祛湿,另一方面补母益子而调肠。肺与脾母子相生,在经脉循行、气血生成、气虚运行、水液代谢等方面均有密切联系,临床上基于“肺与大肠”相合,大肠病亦可以从治脾调肺入手,肺脾同治,从而起到培土生金的作用^[32]。肺和肠道都是空腔结构,也有着类似的黏膜结构,并且都与外界进行直接接

触并产生相应的免疫反应,研究发现,两者黏膜都能分泌大量分泌型免疫球蛋白A(sIgA),成为“肺”与“大肠”关联的重要物质基础^[33]。从肺与从肠论治法对UC大鼠肺与结肠组织影响的研究表明,UC模型大鼠肺与结肠组织黏膜中sIgA均显著升高,中药从肺论治组和从肠论治组在减轻肺与结肠组织病理损伤以及调节免疫等方面具有明显的优势^[34],肺脾同治,培土生金法在治疗IBD时具有指导意义。

3.2 “培土生金”的参苓白术散对IBD治疗组方分析 参苓白术散为治疗IBD的常用方剂,也是甘平“培土生金”法之代表方,该方出自《太平惠民和剂局方》,具有益气健脾、渗湿止泻之功,主治肺脾气虚夹痰湿之证,该方虽以健脾祛湿为主,但不可忽略其在调肺益肠中的作用。李中梓在《医宗必读·泄泻》中提出了治泻九法来治疗泄泻,对IBD的治疗具有一定的启发。参苓白术散在“培土生金”基础上也是集淡渗、升提、甘缓、燥脾、固涩多效于一体,补泻兼施。方中人参甘温,主入脾经,补脾气以助肺气;白术甘温而性燥,燥脾气而利肠湿;茯苓甘淡,为利水渗湿、健脾助运之要药。人参、白术相合,大补脾气,填补耗伤之气,具有升提之效,气机生化有源上达于肺;茯苓、白术相合,除湿运脾之力更宏,清肠道之湿。人参、白术、茯苓、炙甘草4味相合而成四君子汤,发挥益气健脾渗湿之功。山药甘平,为平补脾胃之品,可补脾气助肺气;莲子肉甘平而涩,涩肠止泻,修复肠道粘膜炎症改变;白扁豆甘平补中益气,健脾化湿;薏苡仁甘淡微寒,健脾利湿,二药助白术、茯苓以健脾助运、渗湿止泻,具有淡渗之功,四药共为臣药。砂仁辛温芳香醒脾,化湿行气和胃,既能助术、苓、扁、薏除湿之力,又可畅达肠道气机;桔梗宣开肺气,通利水道以利湿止泻,并载诸药上行以补肺气而成“培土生金”之功,也是本方之妙处,砂仁、桔梗共为佐药。炙甘草益气和中,调和诸药为使,甘缓培中。诸药配伍,补脾培中,淡渗利湿,升提脾肺之气,行气机之滞,引药入肺以培土生金,补泻兼施,补而不滞。全方重在补脾以保肺。其配伍特点一是以益气之品配伍淡渗利湿药物,虚实并治;二是配以桔梗上行入肺,补益肺气,助宣发肃降,意在培土生金,上下同调;三是用药甘淡和缓,补泻兼施,为甘平培土生金法治IBD之妙方^[35]。

3.3 “培土生金”的参苓白术散治疗IBD临床运用及现代研究机制分析 参苓白术散治疗IBD临床运用广泛,参苓白术散加减对比西药治疗UC的疗

效与安全性研究分析显示^[36],参苓白术散加减治疗UC的效果优于西药,能不同程度缩短主要表现症状的改善时间且不良反应率低。魏玮认为本病的发生除了与脾肾阳虚有关外还与肺主气功能失常密切相关,UC病位在大肠,病机为大肠气虚,肺与大肠气机上下相合,为气之主,故大肠气虚之本在于肺,脾胃同居中焦,为周身气机升降的枢纽,脾胃之气一升一降,全身气机调畅,肺与大肠之气得以相合,治疗宜补脾益肺,培土生金,从肺治肠^[37]。

IBD的发病机制尚未清楚,主要认为与感染、免疫抑制、遗传因素、肠道与呼吸道菌群相互影响等密切相关^[38]。现代实验研究表明,参苓白术散能够从调节炎症因子水平、调节免疫、黏膜修复改善屏障功能、肠道菌群等多个环节发挥治疗IBD作用,并对参苓白术散中入肺经载药上行的要药桔梗对IBD的影响进行了深入的研究,进一步证明通过“培土生金”法能补脾益肺调大肠治疗IBD的有效性。

IBD的发生与炎症反应密切相关,胃肠道和呼吸道的黏膜都是共同黏膜免疫系统的一部分,可相互影响,患有呼吸道疾病的人群更容易罹患IBD,免疫炎症、代谢、氧化应激及自噬相关等通路相关因子变化与肺肠病理变化密切相关^[39],因此通过参苓白术散干预IBD观察这些通路相因子变化可作为IBD进展或转归的重要依据。熊艳玲等^[40]从抗炎、抗氧化应激和黏膜修复的角度探讨参苓白术颗粒治疗脾虚湿困型UC的作用机制,发现参苓白术颗粒能明显降低脾虚湿困UC大鼠的疾病活动指数及血清中炎症指标含量,提高超氧化物歧化酶(SOD)及髓过氧化物酶(MPO)含量及饮食增长率,大鼠大肠黏膜局部溃疡减少,肠上皮细胞脱落减少,固有层肠腺数量增加,淋巴细胞浸润减少;周华等^[41]研究发现参苓白术散可以通过调节肠道黏膜组织中白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-10(IL-10)及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)细胞因子的功能来修复肠道黏膜屏障。IL-6作为一种多效性细胞因子在IBD的病理机制中具有重要地位,IL-6与其受体结合后激活下游Janus酪氨酸蛋白激酶(JAK)/信号转导与转录激活因子(STAT)、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)/细胞外调节激酶(ERK)和磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)等多条信号通路^[42];IBD发病时,肠黏膜病变处产生大量炎性介质,MAPK可通过调节IL-6、Toll样受体4(TLR4)及TNF- α 炎性介质发挥作用,延缓IBD病变进程^[43]。参苓白术散含药血清可通过抑制p38 MAPK、磷酸化ERK1/2

通路蛋白及 TNF- α 的活化表达,减少细胞骨架,改善通透性,从而起到抗肠上皮细胞炎症损伤的作用^[44]。IBD 病理过程中,肠黏膜通透性增加,肠上皮屏障被破坏,导致肠上皮细胞肿胀及营养缺乏,而肠上皮细胞肿胀具有抑制细胞自噬的作用^[45]。游宇等^[46]研究发现参苓白术散能够改善肠上皮黏膜屏障功能主要是通过抑制 PI3K,哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR),p-p62 磷酸化,促进自噬关键分子酵母 Atg6 同系物(Beclin-1)磷酸化及升高真核细胞始动因子 4E 结合蛋白(4EBP)蛋白表达,调节肠上皮细胞自噬,减轻肠上皮细胞肿胀来实现的;紧密连接蛋白在肠上皮屏障功能中发挥着重要作用^[47],IBD 患者肠道溃疡处紧密连接蛋白的表达显著降低^[48],参苓白术散可提升紧密连接蛋白(Claudin)、Occluding、JAM 和闭锁小带蛋白-1(ZO-1)mRNA 表达修复肠上皮黏膜^[49]。参苓白术散治疗慢性复发型 UC 促进肠黏膜损伤修复机制可能与调节 β_2 -肾上腺素受体(β_2 AR)/ β -抑制蛋白 2(β -arrestin2)/核转录因子- κ B(NF- κ B)信号通路及下调下游炎症细胞因子 TLR2、髓样分化因子 88(MyD88)表达有关^[50]。

IBD 的发生均与肠道菌群失调密切相关,肠道菌群紊乱会导致宿主免疫系统过度激活,从而诱发肠道炎症状态^[51-52],肠道菌群失调与 IBD 互为因果^[53],另外肠道菌群失调引起炎症性 2 型天然淋巴细胞可通过淋巴系统进入血液循环,从肠道迁移至肺部,引起肺部相关病变^[54]。参苓白术散能够辅助益生菌生长,抑制致病菌增殖及定植,提高肠道微生物定植抗力,调节肠道有益菌的结构和丰度,恢复菌群多样性,改善肠道微生态环境失稳状况,维持肠道局部微生态环境稳态,保护肠黏膜^[55-56]。武妍琳等^[16]研究发现参苓白术散可调节肠道菌群失调幼鼠菌群结构,改善肺部免疫炎症反应,进一步

说明参苓白术散作用于肺-肠轴,调节肠道菌群可介导免疫炎症反应。

参苓白术散中桔梗为载药上行入肺之药,也是参苓白术散中能够“生金”之要药,通过对桔梗中含有的桔梗皂苷研究发现,桔梗皂苷除可以缓解咳嗽、化痰和改善哮喘症状治疗呼吸系统疾病外,还具有抑制炎症反应、抗氧化、抑癌和抗消化性溃疡等活性,可能通过激活 AMPK 通路调节巨噬细胞极化,保护肠道屏障功能来改善肠道炎症^[57];加味桔梗汤可调节肺、肠组织中神经肽神经肽 A(NKA)、血管活性肠肽(VIP)的含量,改善小鼠肠道传输功能,桔梗对肠道的传导作用与桔梗作用于肺也密切相关,现代药理研究再次验证了培土生金的调肺治大肠法对 IBD 治疗的有效性^[58]。参苓白术散治疗 IBD 现代机理研究见表 2。

4 小结

降低 IBD 复发率,快速改善肠道症状是目前研究的焦点,中医药在改善 IBD 症状降低复发率上有明显优势,因此中医药防治 IBD 机理值得深入挖掘研究。根据五行相生规律和中医藏象理论,本文提出基于“培土生金、肺合大肠”理论,从脾、肺、肠论治 IBD。肺为娇脏,与外界相通,具有易感性,湿性黏滞,缠绵难祛综合而形成了 IBD 易复发、难愈合的疾病特点。本病病机为脾虚为本,湿热为标,本虚标实,贯穿于 IBD 整个发展过程;以健脾祛湿,培土生金为主要治法,正本清源,肠病治肺。参苓白术散出自《太平惠民和剂局方》治疗肺脾气虚夹痰湿之证的经典方剂,通过对该方方药进行分析,病机实质可归纳为脾虚湿盛,壅闭肺气,腑气不通,气机失调,气血失和导致其出现腹痛、腹泻、黏液脓血便。方中人参、白术、山药益气之品配伍茯苓、薏苡仁渗湿止泻药物,攻补兼施,伍用桔梗上行入肺,宣

表 2 参苓白术散治疗 IBD 现代机制研究

Table 2 Modern mechanism of inflammatory bowel disease

现代研究	主要机制	参考文献
抗炎、调节免疫	下调 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-10 的蛋白表达水平	[40]
	降低血清降钙素原(PCT)、C 反应蛋白(CRP)因子	[41]
	抑制 p38 MAPK、磷酸化 ERK1/2 通路蛋白及 TNF- α 的活化表达,减少细胞骨架	[44]
抗氧化应激	降低肠组织中活性氧(ROS)、MPO、丙二醛(MDA)含量	[40]
黏膜修复	抑制 PI3K、mTOR、p-p62 磷酸化,促进 Beclin-1 磷酸化及升高 4EBP 蛋白表达,调节肠上皮细胞自噬,减轻肠上皮细胞肿胀	[46]
	提升 Claudin 蛋白、Occluding、JAM 和 ZO-1 mRNA 的表达修复肠上皮黏膜	[49]
	调节 β_2 AR/ β -arrestin2/NF- κ B 信号通路及下调下游炎症细胞因子 TLR2、MyD88 表达	[50]
肠道菌群	辅助益生菌生长,抑制致病菌增殖及定植,提高肠道微生物定植抗力,调节肠道菌群的结构和丰度,恢复肠道菌群多样性,改善肠道微生态环境失稳状况,维持肠道局部微生态环境稳态,调节肠道菌群改善肺部免疫炎症反应	[55-56]

通肺气,意在培土生金,调气则厚重自除。参苓白术散通过健脾除湿、培土生金,为IBD的辨治提供了新的思路,“肺合大肠”在治疗IBD之时不忘调补肺气,以参苓白术散为基础,根据肠道表现症状加上入肺经药物从而提升临床疗效降低复发率,本课题组将在后续研究中进一步开展临床和实验研究。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] LLOYD-PRICE J, ARZE C, ANANTHAKRISHNAN A N, et al. Multi-omics of the gut microbial ecosystem in inflammatory bowel diseases[J]. *Nature*, 2019, 569(7758):655-662.
- [2] DE FRANCESCO M A, CARUSO A. The gut microbiome in psoriasis and Crohn's disease: Is its perturbation a common denominator for their pathogenesis?[J]. *Vaccines(Basel)*, 2022, 10(2):244.
- [3] VENKATARAMAN B, ALMARZOOQI S, RAJ V et al. α -Bisabolol mitigates colon inflammation by stimulating Colon PPAR-transcription factor: *In vivo* and *in vitro* study [J]. *PPAR Res*, 2022, 2022:5498115.
- [4] GOODMAN W A, ERKKILA I P, PIZARRO T T, Sex matters : Impact on pathogenesis, presentation and treatment of inflammatory bowel disease[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, 17(12):740-754.
- [5] GONG S S, FAN Y H, LV B. et al. Fatigue in patients with inflammatory bowel disease in Eastern China[J]. *World J Gastroenterol*, 2021, 27(11):1076-1089.
- [6] NG S C, KAPLAN G G, TANG W, et al. Population density and risk of inflammatory bowel disease: A prospective population-based study in 13 countries or regions in Asia-pacific[J]. *Am J Gastroenterol*, 2019, 114(1):107-115.
- [7] SEGURA-SAMPEDRO J J, JIMÉNEZ-GIMÉNEZ C, JANE-SALAS E, et al. Periapical and endodontic status of patients with inflammatory bowel disease: Age- and sex-matched case-control study [J]. *Int Endod J*, doi: 10.1111/iej.13747.
- [8] SEYED TABIB N S, MADGWICK M, SUDHAKAR P, et al. Big data in IBD: Big progress for clinical practice[J]. *Gut*, 2020, 69(8):1520-1532.
- [9] YU Q, ZHU C P, FENG S Y, et al. Economic burden and health care access for patients with inflammatory bowel diseases in China: Web-based survey study[J]. *J Med Int Res*, 2021, 23(1):e20629.
- [10] MULES T C, SWAMINATHAN A, HIRSCHFELD E, et al. The impact of disease activity on psychological

symptoms and quality of life in patients with inflammatory bowel disease-results from the stress, anxiety and depression with disease activity (SADD) study[J]. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 2022, 55(2):201-211.

- [11] 沈洪,张声生,王垂杰,等. 中药分期序贯治疗轻中度溃疡性结肠炎临床观察[J]. *中华中医药杂志*, 2012, 27(7):1788-1791.
- [12] 李姿慧,蔡荣林,孙娟,等. 参苓白术散对溃疡性结肠炎脾虚湿困证大鼠结肠组织TLR2、MyD88、COX-2表达的影响[J]. *北京中医药大学学报*, 2021, 44(1):45-53.
- [13] 张良宇,陆为民. 中医药治疗炎性肠病免疫生物学机制研究进展[J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2019, 21(11):2469-2473.
- [14] 沈灵娜,刘军,钱贇达,等. 四神丸合参苓白术散联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎临床疗效及对肠道菌群、肠黏膜屏障功能的影响[J]. *新中医*, 2021, 53(16):34-38.
- [15] 苏晓兰,国嵩,张涛,等. 炎性肠病诊治现状及中医药治疗特色与优势[J]. *北京中医药*, 2020, 39(3):211-215.
- [16] 武妍琳,刘喜平,贾育新,等. 参苓白术散对肠道菌群失调幼鼠肺部免疫炎症反应的影响[J]. *中国中医药信息杂志*, 2021, doi: 10.19879/j.cnki.1005-5304.202111648.
- [17] 何永恒,凌光烈. 中医肛肠科学[M]. 北京:清华大学出版社, 2012:292-301.
- [18] 陈延,张北平. 克罗恩病[M]. 北京:科学出版社, 2020:1-21.
- [19] 赵延华,赵智强. 略论克罗恩病的中医认识[J]. *南京中医药大学学报*, 2014, 30(5):410-412.
- [20] 黄穗平,黄绍刚,张海燕. 专病专科中医古今证治通览. 溃疡性结肠炎[M]. 北京:人民卫生出版社, 2012:3-18.
- [21] 沈洪. 溃疡性结肠炎治疗用药的几个特点[J]. *江苏中医药*, 2006(1):15-16.
- [22] 张天涵,沈洪. 炎性肠病的中医辨治思路[J]. *中医杂志*, 2019, 60(14):1191-1193, 1236.
- [23] 罗翌,宾东华,王爱华. 王爱华教授辨治克罗恩病经验[J]. *亚太传统医药*, 2021, 17(5):101-103.
- [24] 付江玉,戴琦. 炎性肠病的中医治疗进展[J]. *江西中医药*, 2021, 52(1):78-80.
- [25] 张阳,王允亮,王志斌,等. 溃疡性结肠炎病机特点探讨[J]. *中医杂志*, 2022, 63(5):488-490.
- [26] 张北华,张泰,王凤云,等. 脾胃病治疗中的“调中复衡”理论[J]. *中医杂志*, 2021, 62(9):737-742.
- [27] 赵元辰. 肺与大肠相表里的相关研究进展[J]. *中国中西医结合外科杂志*, 2022, 28(1):142-144.
- [28] 厉越,高凌卉,韩昌鹏. 从肺与大肠相表里角度谈溃疡性结肠炎的中医治疗[J]. *辽宁中医杂志*, 2021, 48(3):50-52.

- [29] 张婧茹,魏志军. 肛门里急后重证治浅探[J]. 新中医, 2018, 50(5):235-237.
- [30] 李玉玲,刘云,时昭红. 中医对炎性肠病的认识与治疗研究进展[J]. 临床内科杂志, 2021, 38(2):87-89.
- [31] 毛峪泉,吴蕾,林琳. “培土生金”治法的历史源流及其发展初探[J]. 中医杂志, 2016, 57(10):815-818.
- [32] 毛峪泉,林琳. 浅谈“培土生金”治法的实质内涵[J]. 辽宁中医杂志, 2017, 44(6):1170-1171.
- [33] 楼招欢,赵华军,吕圭源. “肺与大肠相表里”的黏膜免疫调节机制及中药干预作用研究进展[J]. 浙江大学学报:医学版, 2020, 49(6):665-678.
- [34] 孙慧怡,刘大铭,张雯,等. 从肺论治、从肠论治法对溃疡性结肠炎大鼠肺与结肠组织白细胞介素4、分泌型免疫球蛋白A表达的影响[J]. 环球中医药, 2019, 12(11):1619-1624.
- [35] 马琪,翁与竞,李佳,等. 参苓白术散对溃疡性结肠炎模型小鼠的疗效评价[J]. 中国实验动物学报, 2021, 29(6):785-792.
- [36] 翁湘涛,胡月,廖柳,等. 参苓白术散加减对比西药治疗溃疡性结肠炎的疗效和安全性Meta分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(10):205-210.
- [37] 张涛,苏晓兰,毛心勇,等. 魏玮从肺论治溃疡性结肠炎思路探讨[J]. 辽宁中医杂志, 2021, 48(1):83-85.
- [38] 王琳,许民栋,何燕玲,等. 从免疫学角度论述“肺与大肠相表里”理论[J]. 辽宁中医杂志, 2019, 46(11):2309-2311.
- [39] 窦丹,刘迪,贾元萍,等. 基于网络药理学探讨参苓白术散“异病同治”慢性阻塞性肺疾病和溃疡性结肠炎作用机制[J]. 辽宁中医药大学学报, 2021, 23(7):71-77.
- [40] 熊艳玲,钟慧文,陈雅茜,等. 基于抗炎和氧化应激角度研究参苓白术颗粒对脾虚湿困溃疡性结肠炎大鼠的作用机制[J]. 中药新药与临床药理, 2021, 32(2):149-157.
- [41] 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.
- [42] KHAN I, WEI J S, LI A P, et al. Lactobacillus plantarum strains attenuated DSS-induced colitis in mice by modulating the gut microbiota and immune response [J]. Int Microbiol, 2022, doi: 10.1007/s10123-022-00243-y.
- [43] HU T, ZHAO Y, LONG Y, et al. TLR4 promoted endoplasmic reticulum stress induced inflammatory bowel disease via the activation of p38 MAPK pathway [J]. Biosci Rep, 2022, 42(4):BSR20220307.
- [44] 刘玉晖,徐伟,曾兰芳,等. 参苓白术散通过自噬调节脂多糖诱导的肠隐窝上皮细胞通透性变化[J]. 中药药理与临床, 2019, 35(6):7-10.
- [45] FOERSTER E G, MUKHERJEE T, CABRAL-FERNANDES L, et al. How autophagy controls the intestinal epithelial barrier [J]. Autophagy, 2022, 18(1):86-103.
- [46] 游宇,刘玉晖,廖旺娣. 参苓白术散抗炎性肠病作用与调节肠上皮细胞自噬的关系探讨[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(15):51-56.
- [47] WERNY L, COLMORGEN C, BECKER-PAULY C. Regulation of meprin metalloproteases in mucosal homeostasis [J]. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res, 2022, 1869(1):119158.
- [48] GASSLER N, ROHR C, SCHNEIDER A, et al. Inflammatory bowel disease is associated with changes of enterocytic junctions [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2001, 281(1):G216-G228.
- [49] 刘玉晖,胡婕,易文凤,等. 参苓白术散治疗炎性肠病与肠上皮细胞紧密连接的关系探讨[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(3):130-133.
- [50] 陈天杰,张明红. 参苓白术散治疗慢性复发型溃疡性结肠炎的疗效及基于 β_2 AR/ β -arrestin2/NF- κ B信号转导通路的作用机制[J]. 中药材, 2020, 43(4):996-999.
- [51] ISHIKAWA D, ZHANG XC, NOMURA K, et al. A randomized placebo-controlled trial of combination therapy with post-triple-antibiotic-therapy fecal microbiota transplantation and alginate for ulcerative colitis: Protocol [J]. Front Med, 2022, 9:779205.
- [52] LOBIONDA S, SITTIPO P, KWON H Y, et al. The Role of gut microbiota in intestinal inflammation with respect to diet and extrinsic stressors [J]. Microorganisms, 2019, 7(8):271.
- [53] 冉艳,肖莫凡,陈思玮,等. 肠道菌群与炎性肠病的研究进展[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2021, 30(1):6-9.
- [54] 徐浩,张光霁,楼招欢,等. 肠源性内毒素异位激活肺癌巨噬细胞极化的研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(9):5393-5401.
- [55] 杨龙,宋媛媛,牛静虎. 参苓白术散对溃疡性结肠炎患者肠道菌群的影响[J]. 河南中医, 2021, 41(9):1357-1361.
- [56] 毛梦琳,林萍,熊林林,等. 参苓白术散和理中汤对AAD动物模型肠道产丁酸菌群多样性变化的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(22):23-30.
- [57] 郭瑞琪. 桔梗皂苷D依赖AMPK调节巨噬细胞极化改善小鼠肠道炎症的相关机制研究[D]. 长春:吉林大学, 2021.
- [58] 石雷,张立新,李立华,等. 基于“肺与大肠相表里”理论探讨加味桔梗汤从肺论治骨科术后气滞型便秘临床研究[J]. 陕西中医, 2021, 42(1):81-83.

[责任编辑 王鑫]