

薏苡附子败酱散治疗溃疡性结肠炎的研究进展

米刘悦¹, 张双喜^{2*}, 陈双¹, 常艺¹

(1. 河南中医药大学, 郑州 450046;

2. 河南中医药大学第一附属医院, 郑州 450000)

[摘要] 薏苡附子败酱散出自《金匱要略》,为治疗肠痈代表方,全方由薏苡仁、附子、败酱草3味药配伍而成,具有健脾温阳、清热祛湿解毒之效,是临床上治疗溃疡性结肠炎(UC)的常用方剂。UC是一种病变累及结直肠黏膜的慢性非特异性炎症性疾病,病因病机尚未十分明确,多与遗传、外界及肠道环境、免疫、感染等多种因素相关。动物实验及临床研究均表明薏苡附子败酱散治疗UC具有多靶点、多方位的优势。薏苡附子败酱散及其中单味药的提取物均有防治UC的作用,目前薏苡附子败酱散治疗UC的作用研究机制主要集中于减轻肠道炎症反应、抗结直肠癌作用、缓解氧化应激、修复肠上皮细胞屏障、改善肠道菌群紊乱、抑制细胞凋亡、维持肠道免疫平衡等。临床上薏苡附子败酱散加减联合西药效果满意,能明显改善UC患者相关临床症状,并能延缓病情,提高患者生存质量,并具有安全性高、不良反应小等优势。其相关研究为UC的临床防治及薏苡附子败酱散对UC作用机制的后续探索提供了理论支持和数据支撑,同时也对中医药治疗UC的研究有重大意义。该文就薏苡附子败酱散对UC的防治及作用机制进行综述。

[关键词] 薏苡附子败酱散; 溃疡性结肠炎; 作用机制; 临床研究; 研究进展

[中图分类号] R2-0;R22;R285.5;R284;R33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2023)10-0254-10

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20230303

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail//11.3495.R.20230116.1653.004.html>

[网络出版日期] 2023-01-17 15:42:34

Yiyi Fuzi Baijiangsan in Treatment of Ulcerative Colitis: A Review

MI Liuyue¹, ZHANG Shuangxi^{2*}, CHEN Shuang¹, CHANG Yi¹

(1. Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China;

2. The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China)

[Abstract] Yiyi Fuzi Baijiangsan is scattered from the *Essentials from the Golden Cabinet* (《金匱要略》) for the treatment of intestinal carbuncles. The whole prescription is composed of Coicis Semen, Aconiti Lateralis Radix Praeparata, and *Patrinia scabiosifolia*, with the effect of invigorating spleen, warming Yang, clearing heat, removing dampness, and detoxification, which is a commonly used prescription for the clinical treatment of ulcerative colitis (UC). UC is a chronic nonspecific inflammatory disease with lesions involving the colorectal mucosa, and the etiology is not yet very clear, which is mostly related to genetics, external and intestinal environment, immunity, infection, and other factors. Animal experiments and clinical studies have shown that Yiyi Fuzi Baijiangsan have the advantages of multi-target and multi-faceted treatment of UC. At present, the research mechanism of the treatment of UC is mainly focused on reducing intestinal inflammatory response, anti-colorectal cancer effect, alleviating oxidative stress, repairing the intestinal epithelial cell barrier, improving intestinal flora disorder, inhibiting apoptosis, maintaining intestinal immune balance, etc. Clinically, the combination of modified Yiyi Fuzi Baijiangsan and western medicine has a satisfactory effect, which can

[收稿日期] 2022-11-21

[基金项目] 国家中医临床研究基地科研专项(2021JDZX2093);河南省中医药科学研究专项(2018ZY2083)

[第一作者] 米刘悦, 硕士, 从事中医药防治肛肠疾病研究, E-mail: miliuyue2020@163.com

[通信作者] * 张双喜, 博士, 副主任医师, 从事中医药防治肛肠疾病研究, E-mail: 314584748@qq.com

significantly improve the relevant clinical symptoms of patients with UC, delay the condition, and improve the quality of life of patients, with the advantages of high safety and small side effects. Its related research provides theoretical support and data support for the clinical prevention and treatment of UC and the follow-up exploration of the mechanism of Yiyi Fuzi Baijiangsang in the treatment of UC, and is also of great significance to the research on the treatment of UC with Chinese medicine. This paper reviewed the prevention and control mechanism of Yiyi Fuzi Baijiangsang in the treatment of UC.

[Keywords] Yiyi Fuzi Baijiangsang; ulcerative colitis; mechanism; clinical studies; research progress

溃疡性结肠炎(UC)是一种特征为黏膜炎症从远端开始向近端延伸甚至累及整个结肠的炎症性肠病^[1]。主要症状表现为黏液脓血便、腹痛、腹泻,其发病机制是多因素的,涉及遗传易感性、上皮屏障缺陷、免疫反应失调和环境因素等^[2]。根据最新的专家诊疗共识意见,目前中国尚无大样本的流行病学资料,根据中国各地区统计结果推测中国UC患病率为11.6/10万,且近20年来患病率及流行率呈快速增长趋势^[3]。目前临床上治疗UC主要以诱导和维持病情缓解,降低疾病复发,提高患者生活质量为目的,常用药物包括5-氨基水杨酸药物、类固醇和免疫抑制剂等,但不良反应较多,易形成药物依赖,临床疗效不甚理想^[4-5]。

薏苡附子败酱散源于医圣张仲景的《金匱要略》中的名方,由薏苡仁、附子、败酱草等3味药组成,具有健脾温阳、清热祛湿解毒之效,被历代医家奉为治疗“肠痈”代表方。方中薏苡仁健脾祛湿,调和营卫,保证津液运行正常,去除机体经络中因气血津液瘀滞不通从而化生的湿热毒邪;附子为大辛大热之品,温阳益气散结,针对本虚之因所用;败酱草清热解毒,排脓活血,针对泄热和清散已结成的痈肿,三药合用,相辅相成,共奏健脾温阳,清热祛湿解毒之功,标本兼治,甚合本病^[6]。薏苡附子败酱散现已成为临床消化系统疾病的常用方剂,被广泛用于UC的治疗中,且临床疗效甚佳^[7]。目前实验研究显示薏苡附子败酱散能通过减轻肠道炎症状态、调节肠道免疫反应、改善肠道微生态、修复黏膜屏障功能、抗氧化应激等多种途径对UC发挥作用。临床研究显示单用薏苡附子败酱散或联用其他药物对UC有较好的临床疗效,能够显著改善UC患者腹痛、腹泻、黏液脓血便等症状,有效减轻肠腔炎症,改善肠道功能,具有较高的安全性。本文就近年来关于薏苡附子败酱散治疗UC的作用机制及临床研究等方面做一综述,以期对薏苡附子败酱散进一步的深入实验研究和后续的临床运用提供参考。

1 “肠痈”理论与UC

根据本病的症状及证候,UC归属于中医学中的“肠癖”“久痢”“泄泻”“肠痈”等范畴。痈,壅也,通常是由于机体内邪毒壅滞气血日久而成,为典型的化脓性疾病。中医学根据发病部位不同分为外痈和内痈,其中内痈是人体内部五脏六腑部位发生的炎症性化脓性疾病。UC的病位在肠腑,因此UC属于内痈。隋代巢元方的《诸病源候论》中曾记载:“肠痈者……邪气与营气相干,在于肠内,遇热加之,血气蕴积,结聚成痈,热积不散,血肉腐坏,化而为脓”“大便脓血,似赤白下,……,是肠痈也。”同时《医部全录》中记载:“肠痈小腹胀痛、脉滑数,或里急后重,或时时下血。”古书中关于赤白脓血、腹痛、里急后重等肠痈症状的描述与UC的临床症状高度一致。《医略十三篇》中记载:“痢疾多发于三秋,……,痢之赤白里急后重者,脓血淋漓涓滴而下也,与内痈同法。”同时张锡纯在其《医学衷中参西录》中首次提出“肠溃疡”,认为是痢疾日久不愈,导致肠中脂膜血络受损腐败溃烂而便脓血。由此可见,“肠痈”理论论治UC符合传统中医的理论基础。UC患者肠镜多表现为肠黏膜血管纹理紊乱,病变部位充血水肿,糜烂或溃疡^[8],正是肠痈理论中血泣寒凝、热盛肉腐的表现。近年来越来越多的医家认为UC的发生与“肠痈”的发病机制相符。

中医学多认为素体脾胃虚弱为UC致病之本,同时与外邪、情志、饮食等诱因密切相关。UC病性属本虚标实,患者平素体虚,或外感湿热之邪,或情志内伤,或饮食劳倦等因素损伤脾胃,致脾胃运化失司,中焦气机运化壅滞,升降失常,湿热内蕴,日久气血瘀滞,阻塞经络,肠道脂膜受损,血败肉腐成脓,内溃成痈^[9]。从而出现黏液脓血便、腹泻等一系列症状,致使脾胃虚损进一步加重,日久及肾,更加无力驱除毒邪,形成恶性循环。治疗上,李玉奇教授^[10]治疗慢性萎缩性胃炎时首次提出“以痈论治”理论,后有周学文教授秉承李玉奇教授脾胃病的“内痈”理论治疗胃溃疡疗效甚佳^[11],而后

姜树民教授在前两位教授的理论基础上将“以痢论治”理论推广应用治疗UC, 临证每获良效^[12]。许多现代医家也认可运用“肠痢”理论论治UC, 在临床上均取得了不错的临床效果。综上, 肠痢与UC密不可分。

2 薏苡附子败酱散治疗UC的作用机制研究

目前UC的发病机制尚未完全阐明, 多数研究者运用葡聚糖硫酸钠(DSS)、2,4,6-三硝基苯磺酸(TNBS)构建UC小鼠模型, 实验证据表明, 肠上皮

细胞屏障功能破坏、肠道菌群紊乱、免疫平衡失调在UC发生发展中具有重要影响, 此外氧化应激、细胞凋亡、炎症恶性转化也参与了UC的进展。通过体外或者体内实验发现薏苡附子败酱散可以通过降低血清及结肠组织中促炎因子的含量、调节结肠癌相关信号通路转导、缓解氧化应激、修复肠上皮细胞及胞间紧密连接、改善肠道菌群组成及功能、抑制肠上皮细胞过度凋亡、维持肠道免疫平衡等途径防治UC。见图1。

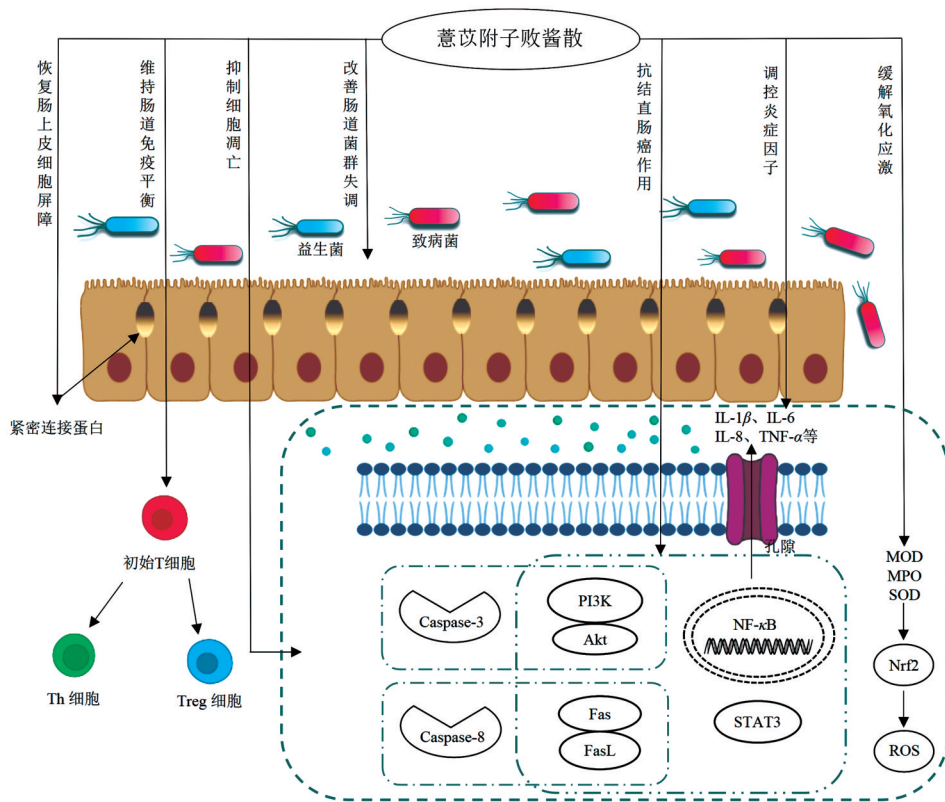


图1 薏苡附子败酱散治疗UC机制

Fig. 1 Mechanism of Yiyi Fuzi Baijiansan in treatment of UC

2.1 调控炎症因子 炎症因子分为肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白细胞介素(IL)-1、IL-6、IL-8、IL-17等促炎因子及IL-10等抗炎因子, 正常人体内两者处于动态平衡, 当促炎因子过度表达时导致两者失衡, 多种促炎因子浸润在介导UC和肠黏膜病理损伤中起重要作用。IL-1是由巨噬细胞和其他组织细胞产生的细胞因子, 表达失调会加重炎症、自身免疫和过敏反应, 是免疫反应和炎症的有效启动剂和放大器^[13]。其中IL-1 β 还通过激活树突状细胞产生IL-12来促进辅助性T细胞1(Th1)炎症和细胞毒性T细胞分化^[14]。IL-6高表达则会影响机体内环境, 破坏肠上皮细胞功能, 导致内皮细胞水肿, 肠黏膜通透性增加, 中性粒细胞趋集黏附^[15]。IL-8是中性

粒细胞的有效化学吸引剂, 并在UC的病理生理学中起重要作用, 与炎症的严重程度相关^[16]。TNF- α 是一种重要的促炎因子, 参与炎症反应及免疫调节, 并趋化巨噬细胞及中性粒细胞, 从而启动炎症反应^[17]。同时研究表明抗IL-17等药物在自身免疫和炎症性疾病的治疗中效果满意^[18]。IL-10被认为是抑制免疫系统促炎反应的最重要细胞因子, 在维持肠黏膜稳态方面起着至关重要的作用^[19]。动物体内及体外实验^[20-22]数据证实, 薏苡附子败酱散降低了血清及结肠组织中IL-1、IL-6、IL-17、TNF- α 等促炎因子的含量, 增加IL-10的含量, 缓解体内肠道炎症过激反应, 促进肠黏膜修复, 改善肠道功能, 加速溃疡愈合, 以发挥治疗UC的作用, 其中可能涉及

抑制 Toll 样受体 4(TLR4)介导的磷脂酰肌醇-3 激酶(PI3K)/蛋白激酶 B (Akt) 和核转录因子- κ B(NF- κ B)等途径。同时大量临床研究数据表明薏苡附子败酱散加减治疗可明显降低 UC 患者血清中 TNF- α 、IL-6、IL-8、IL-1 β 等促炎因子的含量,更加证实了该方可通过调控炎症因子治疗 UC^[23-26]。

2.2 抗结直肠癌作用 结直肠癌是长期 UC 的重要并发症,对该疾病相关的发病率和死亡率有很大影响。最近的研究报告了虽表明结直肠癌发病率减低,但长期广泛性 UC 患者的风险仍然升高^[27]。网络药理学分析均表明,薏苡附子败酱散具有抗结直肠癌作用,在 UC 治疗中,也可发挥抑制结直肠癌相关信号转导通路的作用,降低 UC 受损结肠组织癌变的可能性。ZHANG 等^[28]运用薏苡附子败酱散干预偶氮甲烷(AOM)/DSS 诱导肿瘤小鼠模型,发现此方可显著增加肿瘤微环境中的免疫应答;此外,薏苡附子败酱散给药后结直肠癌增殖相关蛋白如信号转导子和转录激活子 3(STAT3)、NF- κ B 和基质金属蛋白酶(MMPs)以剂量依赖性方式的减少,进一步证明此方能够通过调节外周调节性 T 细胞(Treg)的极化以抑制结直肠癌细胞增殖和浸润,进而降低肿瘤负荷及数量。SUI 等^[29]研究发现薏苡附子败酱散可能通过抑制 Treg 细胞在免疫器官和肿瘤微环境中的积累来阻断结直肠癌小鼠模型中的肿瘤进展,进一步细胞实验表明该方可以通过改变癌细胞中的核 β -连环蛋白(β -catenin)的磷酸化来抑制 MC-38 肿瘤细胞增殖。CHAI 等^[30]研究表明薏苡附子败酱散可以有效限制 STAT3 的磷酸化介导的 M2 巨噬细胞极化所带来的慢性炎症发生和腺瘤恶性转化,并改变了小鼠体内肠道菌群的组成结构,从而抑制结肠肿瘤细胞增殖和浸润。姜程帆^[31]通过检测小鼠结肠中凋亡相关因子(Fas)、凋亡相关因子配体(FasL)的蛋白表达,发现薏苡附子败酱散通过抑制 Fas/FasL 信号通路的过度活化,发挥防治 UC 相关结肠癌的有效作用。以上研究均表明薏苡附子败酱散通过调节相关信号转导通路从而发挥抗结直肠癌作用,降低 UC 相关结直肠癌的发病率,改善患者的预后及生存质量。

2.3 缓解氧化应激 正常情况下,肠道内的活性氧(ROS)具有杀菌作用,参与肠道防御功能。过量的 ROS 产生而引起的氧化应激破坏宿主中抗氧化防御系统会导致肠黏膜屏障损伤、炎症反应、细菌易位、脂质过氧化^[32]。多数证据表明,以过量产生 ROS 为特征的氧化应激与 UC 的发病机制密切相

关^[33]。虽然 ROS 的基础水平在肠道中起保护作用,但 ROS 产生和抗氧化系统之间不平衡引起的氧化应激是有害的,是 UC 的重要致病因素;同时在炎症反应期间过量的 ROS 导致氧化应激,进一步夸大 UC 的炎症病变^[34]。核因子 E₂ 相关因子 2(Nrf2)通路是人体中抗氧化应激系统中的一条关键信号通路,Nrf2 能够维持细胞中氧化还原稳态,受到刺激时则迁移到细胞核并诱导血红素氧化酶-1(HO-1)、氧化还原酶-1(NQO-1)等各种抗氧化基因的表达来保护细胞^[35]。梁国强等^[36]、方静等^[37]、彭君伟^[21]通过动物造模及体外细胞实验均证实了薏苡附子败酱散具有显著的缓解氧化应激作用,其机制可能是通过激活 Nrf2 通路及其下游抗氧化蛋白 HO-1 的表达有关,同时梁国强等发现薏苡附子败酱散可明显降低 UC 小鼠模型中的鼠髓过氧化物酶(MPO)活性;实验结果表明该方能够显著升高超氧化物歧化酶(SOD)、降低丙二醛(MDA)氧化应激相关指标水平;胡建文等^[23]临床研究表明薏苡附子败酱散加减保留灌肠可以明显上调 UC 患者血清中的 SOD 水平。以上结果均证实了薏苡附子败酱散具有抗氧化作用,可在一定程度上缓解氧化应激,达到治疗 UC 目的。

2.4 恢复肠上皮细胞屏障 肠黏膜屏障主要分为免疫屏障、机械屏障、生物屏障及化学屏障四部分,能够有效阻隔肠道内外的有害物质以维持肠道稳定性及肠黏膜功能^[38]。其中机械屏障由肠上皮细胞及胞间的紧密连接构成,是肠黏膜屏障的结构基础。肠上皮细胞的破坏是 UC 发病的重要病理基础。紧密连接是由多种蛋白及分子构成的一种复合体,包含了闭合蛋白(Claudin)、咬合蛋白(Occludin)、及带状闭合蛋白(ZO)家族等^[39]。Claudin-1、Claudin-4、Claudin-5 等闭合蛋白上调可以降低细胞旁的通透性,加固细胞间的紧密连接,Claudin-2、Claudin-10 等闭合蛋白则可以形成特异性的离子通道,增加肠上皮、内皮通透性^[40]。Occludin 主要调节细胞旁路通透性;ZO-1 则是连接细胞骨架及跨膜蛋白的桥梁,对于稳固紧密连接具有重要作用,两者表达的改变对肠黏膜屏障及 UC 的发生发展均有重要影响^[41]。方静等^[42]实验发现 UC 模型小鼠 Claudin-1 蛋白表达量明显下降,而 Claudin-2 蛋白表达量则升高,经高剂量薏苡附子败酱散干预后 Claudin-1 蛋白显著上调,效果优于中低剂量组,中高剂量组的薏苡附子败酱散明显下调 Claudin-2 蛋白的表达,效果优于低剂量组。由此发挥对 DSS 诱导的 UC 小鼠肠上皮黏膜屏障的保护作

用。梁国强等^[36]通过实验也证实了此方能通过调控 UC 小鼠结肠组织 Claudin-1/Claudin-2 蛋白表达,改善肠黏膜通透性,修复黏膜损伤。彭君伟^[21]通过体外细胞实验发现模型组 ZO-1、Occludin 蛋白表达明显降低,薏苡附子败酱散干预后则出现不同程度的上调。以上结果均提示薏苡附子败酱散能上调肠上皮细胞屏障的标志性蛋白表达,降低黏膜通透性,修复损伤的肠黏膜屏障。

2.5 改善肠道菌群失调 肠道是人体最大的消化器官,因被无数菌群定植并持续暴露于其中,同时又是人体最大的细菌储存器官。肠道菌群不仅包括乳酸杆菌和双歧杆菌等有益菌^[43],同时还包括大肠埃希菌、肠球菌、芽胞杆菌和假单胞菌等致病菌^[44]。肠道菌群及其代谢产物可通过多种途径激活人体免疫系统;作为激活肠道免疫力的主要因素之一,肠道菌群在保护人体免受病原体侵害和促进肠道炎症反应形成方面至关重要^[45]。目前较多研究显示 UC 等肠道疾病的发生多与肠道菌群紊乱密切相关^[46]。致病菌增多可直接损伤肠道上皮的细胞,或通过增加肠道黏膜通透性,破坏肠道自我保护屏障^[47]。有益菌的减少和致病菌的增多导致的肠道菌群紊乱被认为是引起 UC 的重要原因。SUI 等^[29]、CHAI 等^[30]发现薏苡附子败酱散可以改变肠道微生物的组成,增加了模型小鼠体内的乳酸杆菌、梭状芽胞杆菌等病原菌的相对丰度,并呈现出剂量依赖。李红琳等^[48]运用 16S rDNA 测序技术分析薏苡附子败酱散治疗 UC 小鼠后肠道菌群的变化,结果表明该方可以增加 UC 小鼠肠道中拟杆菌的丰度,降低延杆菌目、肠杆菌目等致病菌的丰度。张双喜等^[24]临床研究表明,UC 患者口服薏苡附子败酱散联合美沙拉嗪后,双歧杆菌和乳酸杆菌数量显著增加,大肠埃希菌和肠球菌数量较前明显减少。综上,薏苡附子败酱散能够改善肠道菌群的组成结构,增加物种多样性及丰度,增加有益菌,减少致病菌,进而达到治疗 UC 的效果。

2.6 抑制细胞凋亡 细胞凋亡是细胞中至关重要的分解代谢过程,正常情况下维持肠道环境的稳定性和调节肠道生态,异常的细胞凋亡则会诱发病理性的炎症反应^[49]。研究显示引起细胞凋亡的关键酶胱天蛋白酶(Caspase)-3 在 UC 小鼠中为高表达状态^[50]。Caspase-8 是控制细胞凋亡的开关,通过控制肠上皮细胞凋亡来调节肠道稳态及炎症^[51-52]。陈丽萍等^[53]通过网络药理学得出薏苡附子败酱散治疗 UC 的作用靶点,进一步实验证明此方能够降低 UC

小鼠结肠组织中表皮生长因子受体(EGFR)、Akt、Caspase-3 的表达,故薏苡附子败酱散通过抑制 EGFR/PI3K/Akt 信号通路及 Caspase-3 调控细胞增殖,抑制细胞凋亡从而达到治疗 UC 的目的。姜程帆^[31]实验结果证明薏苡附子败酱散可以抑制 UC 小鼠肠黏膜高表达的 Caspase-8 蛋白及 Fas/FasL 信号通路,抑制肠上皮细胞过度凋亡,阻止结肠持续炎症反应损伤导致潜在的结肠癌病变的发生发展。由此可见,薏苡附子败酱散通过抑制细胞凋亡来延缓 UC 病程进展。

2.7 维持肠道免疫平衡 调节性 T 细胞(Treg)和辅助性 T 细胞如 Th17 作为 T 细胞的重要亚群,受细胞因子的控制在免疫稳态中起重要作用,叉头家族转录因子 P3(FoxP3)、孤儿视黄酸核受体(ROR)家族转录因子 ROR γ t 分别作为 Treg、Th17 细胞分化中的主开关因子的功能而成为免疫耐受的关键调节因子^[54-55]。Treg 细胞作为一种免疫抑制细胞,抑制其他免疫细胞(如 Th17 细胞)和抗炎细胞因子(如 IL-10)的分泌;并且最近的证据明确支持动态 Treg/Th17 平衡的改变引起自身免疫失调,导致 UC 发生^[56-57]。张双喜等^[22]通过 TNBS 构建 UC 小鼠模型,证明薏苡附子败酱散上调 FoxP3 基因、IL-10 蛋白表达,抑制 ROR γ t mRNA、IL-17 蛋白表达水平,纠正 Treg/Th17 的失衡状态。以上研究均发现薏苡附子败酱散可通过维持肠道免疫平衡,改善免疫损伤,修复肠黏膜屏障,进而促进溃疡愈合。

3 薏苡附子败酱散治疗 UC 的临床试验研究

UC 现已成为全球难治性疾病之一,虽然目前治疗方案相对完善,但只起到缓解控制病情,难以达到根治疾病的目的^[58]。大量的临床研究证实薏苡附子败酱散具有健脾温阳、清热祛湿解毒之功,对 UC 具有较好的治疗效果。薏苡附子败酱散加减、或配合中医特色疗法、或联合常规西药治疗均能较大程度缓解 UC 患者腹痛、腹泻、黏液脓血便等临床症状,同时能调节炎症因子、保护肠道黏膜屏障、延缓疾病发展、提高生存质量,并且具有安全性高、不良反应小、疗效持久等优势^[59]。薏苡附子败酱散治疗 UC 的临床研究详见表 1。

作者认为在 UC 发展的不同时期都应当注重健脾温阳,与四季脾旺不受邪的经典理论相对应。其健脾温阳的意义包括:①培后天以资养先天,正气充足可以抗邪。肾为水之主,脾为水之制,足见健脾温阳之意义重大。②扶土以抑木使肝不乘脾,则脾土安。③培土生金以益肺,肺气足则抵抗外邪能力

增强;肺主一身之气,气行则水液运行通畅,脾亦不为湿邪所困。薏苡附子败酱散具有健脾温阳、清热祛湿、解毒消痈之功效,被历代医家奉为治疗“肠痈”的代表方,切合UC主要病机。其在运用时不宜照搬全抄,应当结合该病不同时期特点进行加减,如若治疗UC初期湿热壅滞证可在其基础上加清热利湿之芍药汤;若治疗UC后期脾虚湿蕴之久泻可加健脾祛湿之参苓白术散;如属肝脾不和型UC可加痛泻要方合四逆散进行治疗;如属脾肾虚型UC可加附子理中丸

或四神丸;或加温肾助阳之淫羊藿、肉桂、附子等以固本培元;或加补肾固涩之五味子、山茱萸等药以防阴津耗伤;或加疏肝理气之柴胡、木香、香附等药以条畅气机;或加祛风解表之荆芥、防风等药以调和营卫;或加活血化瘀之桃仁、红花等药以通经活络。如果肠黏膜损伤严重,也可应用中药灌肠、离子导入等中医特色疗法使药力直达病所、充分吸收,达到治疗目的。因此,在临床上应当注重分期论治,灵活运用薏苡附子败酱散加减以取得临床疗效。

表1 薏苡附子败酱散治疗UC的临床研究

Table 1 Clinical studies of Yi Yi Fu Zi Bai Jiang San in treatment of UC

病例	对照组药物	治疗组药物	疗程	临床疗效	参考文献
对照组40例,治疗组40例	美沙拉嗪肠溶片(黑龙江天宏药业,国药准字H20103359)口服,1.5g/次,3次/d,于三餐前1h服用	薏苡附子败酱散加减保留灌肠,组方:薏苡仁30g,黄连10g,附子6g,败酱草15g,地榆10g,白芍15g,白及10g,1剂/d,2次/d	1月	对照组总有效率为80.0%;治疗组总有效率为92.5%	[23]
对照组53例,治疗组53例	美沙拉嗪缓释颗粒(上海爱的制药有限公司,规格0.5g/片,批号170125)口服,1g/次,3次/d	对照组基础上加用薏苡附子败酱散内服,组方:薏苡仁30g,附子6g,败酱草15g,1剂/d,2次/d	4周	对照组总有效率为79.25%,治疗组总有效率为94.34%	[24]
对照组42例,治疗组42例	柳氮磺胺吡啶肠溶片(上海福达制药有限公司,批号22130808),1g/次,4次/d	在对照组基础上配合薏苡附子败酱散加减保留灌肠,组方:薏苡仁30g,制附子6g,败酱草15g,党参15g,白术15g,地榆炭15g,白及15g,三七6g,1剂/d,2次/d	4周	对照组总有效率为73.8%,治疗组总有效率为92.9%	[25]
对照组46例,治疗组46例	对照组给予美沙拉嗪肠溶片[Losan Pharma Gmb H(德国),批准文号:注册证号H20100110,0.5g×40片/盒],2片/次,3次/d	对照组基础上给予薏苡附子败酱散合芍药汤灌肠联合灸法治疗,组方:薏苡仁15g,附子5g,败酱草15g,白芍10g,大黄3g,秦皮15g,炙甘草5g,肉桂6g,槟榔10g,木香6g,当归10g,升麻6g,柴胡6g,乌梅12g,威灵仙12g,1剂/d,2次/d	6周	对照组总有效率为82.22%,治疗组总有效率为93.33%	[26]
对照组35例,治疗组35例	美沙拉嗪片1g/次,3次/d	对照组基础上接受薏苡附子败酱散保留灌肠治疗,组方为附子6g,败酱草15g,薏苡仁30g,1剂/d,2次/d	1月	对照组总有效率为82.86%,治疗组总有效率为94.29%	[60]
对照组40例,治疗组40例	生理盐水100mL加地塞米松10mg灌肠	薏苡附子败酱散联合地塞米松10mg灌肠,组方:薏苡仁30g,制附子6g,败酱草15g,白芍15g,制乳香6g,制没药6g,生甘草6g,1剂/d,2次/d	1月	对照组总有效率为75.0%,治疗组总有效率为92.5%	[61]
对照组29例,治疗组36例	对照组康复新液(湖南中南科伦制药公司生产)直肠滴入治疗	在对照组基础上采用薏苡附子败酱散加味口服联合康复新液直肠滴入治疗,组方:薏苡仁30g,制附子9g,败酱草30g,炒白术20g,红藤30g,生黄芪30g,全当归、柴胡、枳实、白芍15g,黄连6g,三七粉(水冲)9g,甘草9g,1剂/d,2次/d	1月	对照组总有效率为68.96%,治疗组总有效率为94.44%	[62]
对照组80例,治疗组86例	对照组以庆大霉素80000U、地塞米松5mg加蒸馏水100mL即用	加味附子薏苡败酱散合并锡类散经直肠加压灌肠,组方:附子10g,薏苡仁30g,败酱草30g,白头翁20g,白花蛇舌草30g,苍术20g,白及30g,土茯苓20g,五倍子15g,牡丹皮15g,乌梅炭15g,1剂/d,2次/d	2月	对照组总有效率为85.0%,治疗组总有效率为91.7%	[63]
对照组30例,治疗组30例	对照组给予柳氮磺胺吡啶肠溶片(SASP),1g/次,3次/d	薏苡附子败酱散加减,组方:制附子9g,薏苡仁20g,败酱草15g,白芍15g,白及10g,三七粉(冲服)3g,延胡索10g,甘草9g。灌肠药物给予白头翁20g,黄连15g,黄柏15g,秦皮10g,白芍20g,三七粉(水冲)9g,1剂/d,2次/d	1月	对照组总有效率为63.33%,治疗组总有效率为90.00%	[64]
对照组36例,治疗组36例	对照组给予柳氮磺胺吡啶片1g,每日4次、口服,3周后改为每日3次	薏苡附子败酱散加味治疗,组方:生薏苡仁、熟薏苡仁、败酱草、生黄芪各30g,全当归、地榆炭、赤石脂(煅)各12g,炒白芍药、炒枳实各10g,柴胡、黄连、熟附子、炙甘草各6g,1剂/d,2次/d	2月	对照组总有效率为55.56%,治疗组总有效率为77.78%	[65]

4 小结与展望

中医药治疗UC从“温、通、清、化”4个方向入手,薏苡附子败酱散虽仅有3味药,却分属于不同种类,诸药合用,在不同的方面发挥作用。综上所述,此方治疗UC疗效显著,作用机制研究证实,薏苡附子败酱散能通过减轻肠道炎症反应、抗结直肠癌作用、缓解氧化应激、修复肠上皮细胞屏障、改善肠道菌群紊乱、抑制细胞凋亡、维持肠道免疫平衡等途径,达到改善UC大鼠模型、细胞模型或UC患者病理状态的目的^[66]。临床研究结果显示,主要通过单独使用薏苡附子败酱散口服或灌肠、联合西药、配合中医特色疗法等方式治疗UC患者,能有效改善因肠道免疫紊乱或炎症反应所导致的肠黏膜屏障功能受损,缓解腹痛、腹泻、黏液脓血便等临床症状,降低疾病复发率,且安全性高、不良反应小、疗效满意,有效提高了UC患者的生存质量。

但是薏苡附子败酱散在作用机制及临床研究方面仍存在一些不足之处:①动物实验研究造模方法有待进一步完善。目前关于本方治疗UC的动物实验的造模方法主要为TNBS或DSS灌肠,属于疾病造模,未进行证型造模。选择不同的灌肠药物及目前所具备的造模方法造成较高的死亡率,可能会造成实验结果的偏差。因此,未来需要构建UC实验动物造模的统一标准,使实验结果更加精确。②治疗作用机制研究方面有待深入。目前关于薏苡附子败酱散治疗UC的作用机制仍局限于构建UC大鼠模型进行实验验证,许多机制并没有同时在体内、体外及临床研究中得到证实,仍需深入研究以言明其分子作用机制;随着科技的发展,实验技术与方法不断更新完善,机制研究将会更加深入,未来可通过系统生物学、网络药理学等方面探究薏苡附子败酱散对人体起到的主要作用和具体分子作用机制,并加以动物体内、体外实验及临床研究进行论证,为薏苡附子败酱散的临床应用推广提供更加精确的分子依据。③治疗方案给药剂量尚未统一。无论是动物、细胞还是临床研究,根据医者个人经验,各研究之间以薏苡附子败酱散为基础方与随证加减的用药组成及给药剂量并不一致,这可能会对临床疗效的结果分析产生一定的影响。④临床研究样本数量较少且论证力度不足。目前大部分的临床研究多为小样本、单中心,缺乏大样本、多中心的研究资料。并且研究多限于中西医结合方法治疗UC患者,确有显著疗效,但却无法体现整体观念、辨证论治等中医理论在治疗UC的主导

作用;缺少薏苡附子败酱散单方干预UC的临床研究,导致无法完全表明薏苡附子败酱散治疗UC的疗效,故论证力度不足。⑤缺乏对薏苡附子败酱散安全效应毒理机制研究。虽然临床试验已证明薏苡附子败酱散治疗UC具有安全性高、不良反应小等特点,但缺乏更为具体的毒理学论证及安全性评价,关于此方面的研究短板一定程度上阻碍了薏苡附子败酱散的进一步临床应用推广。因此,未来需要完善薏苡附子败酱散治疗UC的毒理机制研究,以更加科学地阐明其安全性。

目前薏苡附子败酱散治疗UC的临床研究大多局限于早期,现代医家多倡导“以痛论治”,但多属个人经验无法进一步普及,后续仍需要大量的临床试验证实其治疗效果,动物实验则应围绕UC的发病机制、薏苡附子败酱散的活性成分及作用靶点、二者之间的相互作用关系等方面进行更加系统、深入、全面的探索,为以后中医药防治UC提供科学依据,更好地服务临床。

[参考文献]

- [1] SEGAL J P, LEBLANC J F, HART A L. Ulcerative colitis: An update[J]. Clin Med (Lond), 2021, 21(2): 135-139.
- [2] UNGARO R, MEHANDRU S, ALLEN P B, et al. Ulcerative colitis[J]. Lancet, 2017, 389(10080): 1756-1770.
- [3] 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.
- [4] FEUERSTEIN J D, MOSS A C, FARRAYE F A. Ulcerative colitis[J]. Mayo Clin Proc, 2019, 94(7): 1357-1373.
- [5] WANG R, DING X, TIAN Z, et al. Body composition changes and related factors in patients with ulcerative colitis: A retrospective single-center study in China [J]. Med Sci Monit, 2022, 28: e933942.
- [6] 林燕萍,叶柏,宁丽琴. 叶柏运用古方治疗溃疡性结肠炎经验[J]. 辽宁中医杂志, 2016, 43(11): 2277-2279.
- [7] 李红琳,薛怡,陈江. 薏苡附子败酱散治疗溃疡性结肠炎疗效的Meta分析[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2021, 29(2): 132-137.
- [8] KAENKUMCHORN T, WAHBEH G. Ulcerative colitis: Making the diagnosis[J]. Gastroenterol Clin North Am, 2020, 49(4): 655-669.
- [9] 刘嫣然,王惠娟. 从内痛分期论治溃疡性结肠炎[J].

- 中医学报,2021,36(9):1881-1884.
- [10] 李玉奇. 以痢论治萎缩性胃炎纵横谈[J]. 辽宁中医杂志,1998(9):8-10.
- [11] 庞立健,吕晓东,王琳琳,等. 国医大师周学文对胃溃疡活动期“毒热”病因释义[J]. 中华中医药杂志,2022,37(1):194-198.
- [12] 陈晨. 溃疡性结肠炎“以痢论治”策略的临床疗效及机制研究[D]. 沈阳:辽宁中医药大学,2021.
- [13] MANTOVANI A, DINARELLO C A, MOLGORA M, et al. Interleukin-1 and related cytokines in the regulation of inflammation and immunity [J]. *Immunity*,2019,50(4):778-795.
- [14] VASANTHAKUMAR A, KALLIES A. Interleukin (IL)-33 and the IL-1 family of cytokines-regulators of inflammation and tissue homeostasis [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*,2019,11(3):a028506.
- [15] TAWARA K, SCOTT H, EMATHINGER J, et al. High expression of OSM and IL-6 are associated with decreased breast cancer survival: Synergistic induction of IL-6 secretion by OSM and IL-1 β [J]. *Oncotarget*,2019,10(21):2068-2085.
- [16] CHAPUY L, BSAT M, RUBIO M, et al. IL-12 and mucosal CD14⁺ monocyte-like cells induce IL-8 in colonic memory CD4⁺ T cells of patients with ulcerative colitis but not crohn's disease [J]. *J Crohns Colitis*,2020,14(1):79-95.
- [17] GUPTA R A, MOTIWALA M N, MAHAJAN U N, et al. Protective effect of *Sesbania grandiflora* on acetic acid induced ulcerative colitis in mice by inhibition of TNF- α and IL-6 [J]. *J Ethnopharmacol*,2018,219:222-232.
- [18] BERRY S, DOSSOU C, KASHIF A, et al. The role of IL-17 and anti-IL-17 agents in the immunopathogenesis and management of autoimmune and inflammatory diseases [J]. *Int Immunopharmacol*,2022,102:108402.
- [19] WEI H X, WANG B, LI B. IL-10 and IL-22 in mucosal immunity: Driving protection and pathology [J]. *Front Immunol*,2020,11:1315.
- [20] CHEN L, ZHANG C, CAO J, et al. Yiyi fuzi baijiang decoction alleviates ulcerative colitis partly by regulating TLR4-mediated PI3K/Akt and NF- κ B pathways [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*,2022,doi:10.1155/2022/8780514.
- [21] 彭君伟. 薏苡附子败酱散对LPS诱导肠上皮细胞损伤的保护及机制研究[D]. 上海:上海中医药大学,2019.
- [22] 张双喜,史仁杰. 薏苡附子败酱散对TNBS结肠炎模型大鼠 Treg/Th17 的影响 [J]. *世界华人消化杂志*,2014,22(11):1542-1546.
- [23] 胡建文,冯群虎,梁小霞. 薏苡附子败酱散加减保留灌肠治疗溃疡性结肠炎的疗效及对血清 SOD、TNF- α 、IL-1 β 表达的影响 [J]. *中国肛肠病杂志*,2020,40(8):25-28.
- [24] 张双喜,宋晓锋,张相安,等. 薏苡附子败酱散联合美沙拉嗪对溃疡性结肠炎患者的临床疗效 [J]. *中成药*,2019,41(11):2642-2646.
- [25] 袁媛. 薏苡附子败酱散保留灌肠联合柳氮磺胺吡啶治疗溃疡性结肠炎临床研究 [J]. *国际中医中药杂志*,2017,39(3):221-224.
- [26] 吕立群,李艳,张磊. 中药保留灌肠联合灸法治疗溃疡性结肠炎的随机对照研究 [J]. *世界中西医结合杂志*,2017,12(7):970-973.
- [27] BOPANNA S, ANANTHAKRISHNAN A N, KEDIA S, et al. Risk of colorectal cancer in Asian patients with ulcerative colitis: A systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*,2017,2(4):269-276.
- [28] ZHANG Y, CHAI N, WEI Z, et al. YYFZBJS inhibits colorectal tumorigenesis by enhancing Tregs-induced immunosuppression through HIF-1 α mediated hypoxia *in vivo* and *in vitro* [J]. *Phytomedicine*,2022,98:153917.
- [29] SUI H, ZHANG L, GU K, et al. YYFZBJS ameliorates colorectal cancer progression in *Apc*^{Min/+} mice by remodeling gut microbiota and inhibiting regulatory T-cell generation [J]. *Cell Commun Signal*,2020,18(1):113.
- [30] CHAI N, XIONG Y, ZHANG Y, et al. YYFZBJS inhibits colorectal tumorigenesis by remodeling gut microbiota and influence on M2 macrophage polarization *in vivo* and *in vitro* [J]. *Am J Cancer Res*,2021,11(11):5338-5357.
- [31] 姜程帆. 基于FAS信号通路研究薏苡附子败酱散调控防治小鼠溃疡性结肠炎相关分子机制 [D]. 上海:上海中医药大学,2019.
- [32] ANSARI M N, REHMAN N U, KARIM A, et al. Role of oxidative stress and inflammatory cytokines (TNF- α and IL-6) in acetic acid-induced ulcerative colitis in rats: Ameliorated by *otostegia fruticosa* [J]. *Life (Basel)*,2021,11(3):195.
- [33] TUAN T, WANG Z, ZHANG J. Pathomechanisms of oxidative stress in inflammatory bowel disease and potential antioxidant therapies [J]. *Oxid Med Cell Longev*,2017,doi:10.1155/2017/4535194.
- [34] WANG Z, LI S, CAO Y, et al. Oxidative stress and

- carbonyl lesions in ulcerative colitis and associated colorectal cancer [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, doi:10.1155/2016/9875298.
- [35] TANG B, ZHU J, ZHANG B, et al. Therapeutic potential of triptolide as an anti-inflammatory agent in dextran sulfate sodium-induced murine experimental colitis [J]. *Front Immunol*, 2020, doi: 10.3389/fimmu.2020.592084.
- [36] 梁国强, 陈江, 葛惠男, 等. 基于Nrf2通路薏苡附子败酱散联合西药对葡聚糖硫酸钠盐诱导小鼠结肠炎黏膜修复的影响[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2021, 29(4):234-239.
- [37] 方静, 陈江, 彭君伟, 等. 基于Nrf2通路探讨薏苡附子败酱散治疗溃疡性结肠炎的作用机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(13):85-92.
- [38] LUISSINT A, PARKOS C A, NUSRAT A. Inflammation and the intestinal barrier: Leukocyte-epithelial cell interactions, cell junction remodeling, and mucosal repair [J]. *Gastroenterology*, 2016, 151(4):616-632.
- [39] 叶雪珂, 单国顺, 付郁, 等. 溃疡性结肠炎发病机制及中西医治疗的研究进展[J]. *中华中医药学刊*, 2022, 40(9):158-162, 281.
- [40] YOKOYAMA N, OHTA H, KAGAWA Y, et al. Expression of apical junction complex proteins in colorectal mucosa of miniature dachshunds with inflammatory colorectal polyps [J]. *J Vet Med Sci*, 2017, 79(3):456-463.
- [41] ZHANG B, XU Y, LV H, et al. Intestinal pharmacokinetics of resveratrol and regulatory effects of resveratrol metabolites on gut barrier and gut microbiota [J]. *Food Chem*, 2021, 357:129532.
- [42] 方静, 陈江, 彭君伟, 等. 薏苡附子败酱散对小鼠急性期溃疡性结肠炎肠黏膜的修复作用[J]. *上海中医药大学学报*, 2018, 32(3):67-71.
- [43] MIRSEPAZI-LAURIDSEN H C, VALLANCE B A, KROGFELT K A, et al. *Escherichia coli* pathobionts associated with inflammatory bowel disease [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2019, 32(2):e00060-18.
- [44] YAMADA T, HINO S, IJIMA H, et al. Mucin O-glycans facilitate symbiosynthesis to maintain gut immune homeostasis [J]. *EBioMedicine*, 2019, 48:513-525.
- [45] ZHOU B, YUAN Y, ZHANG S, et al. Intestinal flora and disease mutually shape the regional immune system in the intestinal tract [J]. *Front Immunol*, 2020, 11:575.
- [46] CHEN G, YANG Y, HU C, et al. Protective effects of Huangqin Decoction against ulcerative colitis and associated cancer in mice [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(38):61643-61655.
- [47] GUO X Y, LIU X J, HAO J Y. Gut microbiota in ulcerative colitis: Insights on pathogenesis and treatment [J]. *J Dig Dis*, 2020, 21(3):147-159.
- [48] 李红琳, 薛怡, 陈江, 等. 基于16S rDNA测序技术分析薏苡附子败酱散对急性溃疡性结肠炎小鼠肠道菌群的影响[J]. *中国微生态学杂志*, 2021, 33(12):1365-1373.
- [49] WAN Y, YANG L, JIANG S, et al. Excessive apoptosis in ulcerative colitis: Crosstalk between apoptosis, ROS, ER Stress, and intestinal homeostasis [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2022, 28(4):639-648.
- [50] SHEN J, CHENG J, ZHU S, et al. Regulating effect of baicalin on IKK/I κ B/NF- κ B signaling pathway and apoptosis-related proteins in rats with ulcerative colitis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 73:193-200.
- [51] SCHWARZER R, JIAO H, WACHSMUTH L, et al. FADD and Caspase-8 regulate gut homeostasis and inflammation by controlling MLKL- and GSDMD-mediated death of intestinal epithelial cells [J]. *Immunity*, 2020, 52(6):978-993.
- [52] FRITSCH M, GÜNTHER S D, SCHWARZER R, et al. Caspase-8 is the molecular switch for apoptosis, necroptosis and pyroptosis [J]. *Nature*, 2019, 575(7784):683-687.
- [53] 陈丽萍, 季蓉, 缪志伟. 基于网络药理学和实验验证探讨薏苡附子败酱散治疗溃疡性结肠炎作用机制 [J]. *中国中医药信息杂志*, 2022, 29(9):17-25.
- [54] CHEN Z, LIN F, GAO Y, et al. FOXP3 and ROR γ t: Transcriptional regulation of Treg and Th17 [J]. *Int Immunopharmacol*, 2011, 11(5):536-542.
- [55] WANG K, XUAN X M, TONG L, et al. The role of Treg/Th17 and calprotectin in ulcerative colitis rat model [J]. *J Sichuan Univ (Med Sci Ed)*, 2014, 45(6):946-949.
- [56] 黄文宇. 枸杞多糖对DSS诱导的结肠炎小鼠Th1/Th2和Th17/Treg细胞平衡的影响[D]. 银川:宁夏医科大学, 2017.
- [57] LI X, SUN L, CHEN L, et al. Upregulation of microRNA-219-5p relieves ulcerative colitis through balancing the differentiation of Treg/Th17 cells [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2020, 32(7):813-820.
- [58] FORSS A, CLEMENTS M, BERGMAN D, et al. A nationwide cohort study of the incidence of inflammatory bowel disease in Sweden from 1990 to 2014 [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2022, 55(6):

- 691-699.
- [59] 张双喜. 薏苡附子败酱散治疗溃疡性结肠炎理论依据及临床分析[J]. 光明中医, 2022, 37(6): 1062-1064.
- [60] 邱庐山, 张双喜, 王维琼, 等. 薏苡附子败酱散保留灌肠治疗溃疡性结肠炎临床效果观察[J]. 内蒙古中医药, 2018, 37(12): 27-28.
- [61] 周志军, 王威. 薏苡附子败酱散对脾肾阳虚型溃疡性结肠炎患者的临床疗效观察: 附80例报告[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2017, 24(4): 419-422.
- [62] 叶道冰, 宋红旗, 李宾, 等. 薏苡附子败酱散加味联合康复新液治疗溃疡性结肠炎36例疗效观察[J]. 中国民族民间医药, 2013, 22(15): 84, 90.
- [63] 王春成. 加味附子薏苡败酱散合并锡类散灌肠治疗慢性溃疡性结肠炎86例临床观察[J]. 光明中医, 2009, 24(7): 1354-1355.
- [64] 刘英梅. 薏苡附子败酱散加减配合中药灌肠治疗溃疡性结肠炎30例[J]. 河南中医, 2009, 29(7): 639-640.
- [65] 钱惠泉. 薏苡附子败酱散加味治疗溃疡性结肠炎36例[J]. 河北中医, 2005, 27(3): 196-197.
- [66] 周步高, 刘馥春, 张晓云, 等. 薏苡附子败酱散治疗溃疡性结肠炎的网络药理学机制[J]. 江西中医药, 2020, 51(5): 64-66, 76.

[责任编辑 周冰冰]

· 书讯 ·

噻托溴铵粉与多索茶碱联合用于慢阻肺治疗对患者肺功能的影响 ——评《呼吸系统疾病专辑》

慢性阻塞性肺疾病(COPD)简称慢阻肺,是一种以不可逆的持续性小气道气流受限为特征的阻塞性呼吸困难性的疾病。慢阻肺与慢性支气管炎与肺气肿密切相关,临床认为肺功能检查确定持续气流受限即可诊断为慢阻肺,临床表现为咳嗽、咳痰、气短、呼吸困难、胸闷及喘息等。目前临床治疗慢阻肺患者以药物治疗为主,常见药物以支气管扩张剂(β_2 肾上腺素受体激动剂、抗胆碱药、茶碱类药),糖皮质激素,祛痰药及抗生素等为主,实际临床中单纯使用某种药物有效性并不显著,为提高治疗效果常常联合用药。

《呼吸系统疾病专辑》由胡成平,林江涛主编,人民卫生出版社2013年5月出版。本书以特有的栏目形式进行编写,内容包含名医谈病、选药指南、药物不良反应、特殊人群用药、药物联用利弊、用药误区、医疗保健等,介绍了呼吸内科如慢阻肺、支气管哮喘、支气管扩张、肺气肿等常见的疾病。本文结合相关用药方法及联合用药的原则,探讨噻托溴铵粉与多索茶碱联合治疗慢阻肺可及时缓解患者临床表现,促进其肺功能。噻托溴铵属一种特异性、长效的抗胆碱药物,常用于慢阻肺患者的维持治疗。目前临床上对于噻托溴铵的药物相互作用研究较少,但是临床噻托溴铵与其他药物联用尚未发现有不良反应发生。有学者研究对于慢阻肺患者,噻托溴铵吸入剂对M受体具有良好的拮抗作用,可通过与支气管平滑肌上的毒蕈碱受体结合,抑制乙酰胆碱的胆碱能,从而抑制支气管收缩,使气道内迷走神经张力下降,并通过扩张平滑肌而改善呼吸功能,此作用可持续24h以上,有效缓解了患者呼吸受限症状。噻托溴铵粉以吸入的方式给药,操作简便,但应注意避免药物散入眼内引起青光眼等,其可确保药物直达病变部位,隔离血脑屏障,极大降低不良反应,减少不良反应发生率,增加患者药物耐受性。对于慢阻肺患者,长期吸入噻托溴铵可有效提升患者的运动耐力,改善患者的肺功能与生活质量,从而增加患者的吸氧量。多索茶碱是一种甲基黄嘌呤衍生物,通过抑制平滑肌的磷酸二酯酶,使蛋白酶A与G激活,使支气管平滑肌处于扩张状态,改善呼吸道的高反应性,可抑制炎性介质与炎性细胞因子的释放,从而解除呼吸道的痉挛症状。多索茶碱吸收速度较快,作用时间长,经人体吸收后可分布在人体的各个脏器中,其中含量最高的脏器为肺部,代谢方式是以原形和代谢物的形式经尿道排出,主要的代谢物质为 β -羟乙基茶碱。但在慢阻肺患者临床治疗中发现,慢阻肺患者服用多索茶碱药物后,易出现恶性、呕吐及心悸等症状,特别是患者大量服药后,还易出现阵发性痉挛及心律不齐等,而且后续复发率较高,长期效果并不十分理想。噻托溴铵粉与多索茶碱联用后,患者的慢性咳嗽与咳痰症状消失,气短症状,喘息消失,桶状胸体征有所改善,呼吸频率稳定,双侧语颤明显恢复,肺部音界恢复显著,肺呼吸音逐渐清楚,肺部湿啰音逐渐消失,临床疗效显著。噻托溴铵粉联合多索茶碱可达到协同增效作用,可降低多索茶碱对机体造成的影响,在一定程度上可以减轻单一多索茶碱的毒性作用,减少不良反应发生。与此同时,噻托溴铵粉与多索茶碱均有显著的抗炎效果,能够降低血清白介素-6(IL-6),超敏C反应蛋白(hs-CRP)等炎症因子水平,可有效预防气道炎症。噻托溴铵粉与多索茶碱相互协同,规避了单独使用出现的不良反应,有效促进患者肺功能的恢复,提升整体的治疗效果。噻托溴铵粉与多索茶碱联合用于慢阻肺患者的治疗,提高了治疗的总有效率和各项肺功能指标水平,降低了不良反应的发生率,安全性较高。

《呼吸系统疾病专辑》具有很强的可读性、实用性、趣味性,书中内容在临床中均有迹可循,确保了本书的可靠性和权威性,全书为临床医学、药学及广大老百姓提供一套完整、系统、规范的常见疾病的诊疗参考和借鉴,是呼吸内科临床用药的宝典。

(作者余超,杭州市中医院 淳安分院,浙江 淳安 311700)