

乌梅丸治疗溃疡性结肠炎的作用机制探讨^{*}

王小龙 许爱英 闫曙光^{**} 张志彬 刘燎原

(陕西中医药大学,陕西 咸阳 712046)

摘 要:溃疡性结肠炎是一种肠道非特异性疾病,病程长,易反复。中医认为,“脾运失司”是溃疡性结肠炎发病的关键环节,由脾胃运化机制失调而导致的脾肾阳虚、大肠湿热是溃疡性结肠炎的主要病因病机。乌梅丸为治疗久泻、久利的经典方剂,正切中溃疡性结肠炎寒热错杂、本虚标实的病因病机。其可通过调和寒热、扶正祛邪以治疗溃疡性结肠炎,乌梅丸发挥这一作用的原理极有可能与影响 Caspase-3 的表达,调节肠上皮细胞以及中性粒细胞的凋亡机制相关。

关键词:溃疡性结肠炎;乌梅丸;寒热错杂

中图分类号: R 574.51 **文献标识码:** A **文章编号:** 1672-0571(2015)05-0093-03

DOI:10.13424/j.cnki.mtem.2015.05.039

Discussion on Function Mechanism of Wumei Pill for the Treatment of Ulcerative Colitis

Wang Xiaolong, XU aiYing, Yan Shuguang, Zhang Zhibin, Liu Liaoyuan

(Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, China)

Abstract Ulcerative colitis is a kind of intestinal nonspecific disease in a prolonged and recurrent duration. According to traditional Chinese medicine, dysfunction of spleen in transporting and transforming is the key link for its occurrence and the mechanism of the spleen and stomach disorders leading to spleen and kidney-yang deficiency as well as accumulation of dampness and heat in large intestine is its main etiology and pathogenesis. As the classical formula for prolonged diarrhea, Wumei Pill is just available for treating the syndromes of complication of cold and heat as well as viscera deficiency and excess in pathological factors. Meanwhile, its function in adjusting cold and heat as well as strengthening healthy qi and eliminating pathogenic factors may be relevant to its influence on the expression of Caspase-3 and mechanism of regulating the apoptosis of intestinal epithelial cells and neutrophils.

Keywords ulcerative colitis; Wumei Pill; complication of cold and heat

溃疡性结肠炎(ulcerative colorectitis, UC)又称为慢性非特异性溃疡性结肠炎(nonspecific ulcerative colorectitis, NSUC),是一种肠道非特异性疾病。表现为腹痛、腹泻、腹块、黏液脓血便等一系列消化道症状。部分患者还可伴有肠外症状,病情反复、

迁延难愈,也是结肠肿瘤发生的危险因素之一。近年来,随着生活、饮食习惯以及其他环境的改变,溃疡性结肠炎的发病率也呈逐年增加的趋势。正因为该病病情的反复性和临床症状表现的复杂性,为临床治疗带来了极大的挑战。故而从中医、中药的

^{*} 基金项目:陕西省中医管理局中医药科研课题(13-jc020)

^{**} 通讯作者:闫曙光(1981-),男,医学博士,主要从事方剂配伍规律的辨证论治技巧的研究。E-mail:ysg2002.student@sina.com

角度对其进行探讨具有一定的现实意义。

1 脾运失司是 UC 发病的关键环节

UC 属中医“泄泻”“肠澼”的范畴,清·沈金鳌在《杂病源流犀烛》中称之为“飧泄”,并认为湿邪为患是其发病的主要原因。《内经》亦有“诸湿肿满,皆属于脾”的记载,故 UC 发病根本在于脾。《素问·经脉别论》中言:“饮入于胃,游溢精气,上输于脾,脾气散精,上归于肺。”古人将这一消化体系概括为“脾主运化”。由于脾所吸收的水谷精微是上传至肺的,故而脾运以“升清”为其主要特点;诚如《医学三字经》言:“人纳水谷,脾气化而上升”,又如《医源》记载:“水谷入胃,全赖脾阳为之运化”,可见脾之升清依赖于阳气的温煦和推动。若脾运失司,脾阳不足,则水谷不能正常消化,清浊相混随肺气肃降于下,并走于大肠而发泄泻;泄泻日久又可导致中焦气机紊乱,脾运无权,气血衰弱,加重脾阳虚的病情,且可损及肾阳,使得症状交杂、缠绵难愈,从而为 UC 的久泻久利、反复发作提供可能。水谷经过脾的消化后,通过肺由小肠肃降于大肠内。大肠以传导、变化为主要特点,而脾运功能与大肠传变功能密切相关,如《读医随笔》言:“脾即肠胃也”。若脾阳衰弱,脾运失司,则影响大肠的传导、变化功能:一方面,脾运失司,则水谷不能消化而变生湿邪,浸延至大肠,影响大肠的传导变化;湿阻日久,从阳化热,发为湿热阻滞大肠。另一方面,又因“大肠主津”。脾阳虚衰,中焦气机不利,导致大肠功能受损,水液不能随谷物正常变化排出,而是聚结于大肠之内,久则变生湿邪,湿久化热,亦可导致一系列大肠湿热的症状。湿热阻滞,煎灼肠腑,血溢脉外,随粪便由肛门而出,发为 UC 黏液脓血便的典型症状。反过来,若大肠湿热阻滞日久,又可干预脾胃气机,脾升失健,脾阳衰弱,进一步加重泄泻、黏液脓血便的症状。可见,脾运失司,脾阳衰弱,水谷并走大肠,为 UC 久泻久利的发病关键,诚如《景岳全书》云:“脾弱者,因虚易泻,因泻愈虚。盖关门不固,则气随泻去,气去则阳衰,阳衰则寒从中生,固不必外受风寒而始谓之寒也。”

2 寒热错杂是 UC 的主要病机

如前所述,脾运失司,脾阳衰弱,进而引起的大肠湿热是 UC 发病之关键,故而该病多属寒热错杂、本虚标实之证;虚寒为本,实热为标。其中“虚”和“寒”是导致 UC 久泻久利、愈而复发之根

源。如有学者^[1]通过研究认为,在 UC 的不同阶段和各个证型中,脾运失司导致脾阳虚衰进而损及肾阳的病机贯穿始终,而采用健脾益气、温阳补肾是治疗本病的根本方法。同时,脾胃居中焦,乃气机升降之枢,脾阳衰弱,则水谷不能正常消化,而积聚成湿,湿热相合下迫大肠,或中焦气机不利,大肠传导功能失司,导致湿邪内生,日久化热,湿热之邪煎灼肠腑,肠腑出血日久化脓,导致脓血俱下,形成本病寒热交错的典型特点。殷胜骏^[2]采用方药聚类分析的方法倒推 UC 的病因病机,结果发现,寒热错杂可概括 UC 多种证型,各证型都有寒热并存的现象。基于寒热错杂的基本病机,王见义^[3]以半夏泻心汤进行治疗,通过调节免疫、抑菌消炎、促进溃疡修复,发挥缓解肠道炎症反应,促进溃疡愈合的作用。以上研究证实,UC 多为寒热错杂、本虚标实之证,脾肾阳虚,是其发病的根本原因,而大肠湿热则为发病之标,其常与阳虚合而致病,加重 UC 的病情,从而导致黏液脓血便、久泻久利的症状,为 UC 久治不愈、愈而复发提供可能。

3 乌梅丸治疗溃疡性结肠炎的作用机制

基于 UC 寒热错杂、本虚标实的病因病机,又宗《内经》“温以祛寒”“苦可清热”之训,故而遣药组方时应着眼于该病寒、热、虚、实的基本特点,采用温补脾肾、清热祛湿的方法,以求标本同治,正邪兼顾。乌梅丸首载于汉代张仲景的《伤寒杂病论》,原书认为其能治疗蛔厥、久利,章虚谷言其:“以寒热错杂之病,故并用寒热之药”。该方宗《内经》“寒者热之”“热者寒之”“虚者补之”“散者收之”“其实者,散而泻之”之法,以酸、苦、甘、辛、咸五味组方,融温、清、补、泻数法,正切中 UC 久泻久利的病机,全方寒热同施,正邪兼顾,以分消寒热、扶正祛邪。临床上用于治疗 UC,收到了良好的疗效。此外,近来研究表明,细胞凋亡机制的失调可能是 UC 发病的关键环节。有研究^[4-6]证实,外周血中性粒细胞(PMN)凋亡的延迟和肠上皮细胞凋亡的加速是 UC 的重要发病机制之一。其中,caspase-3 的活化与 UC 发病机制密切相关,caspase-3 的过度激活,可导致患者结肠上皮细胞凋亡加速,结肠黏膜的屏障功能继而受损,使之抵御外界环境因素干扰的防御功能下降,从而加剧了结肠黏膜的炎症损害;如《素问·刺法论》言:“正气内存,邪不可干”,故而这种凋亡机(下转第 102 页)

【方解】心主神明,“神发于心而交于肾,则神清而不摇。神不交精,是生惊悸,其原由于胆胃之不降”(《四圣心源·劳伤解》)。黄氏认为神病在于胆胃之不降。胆为甲木,下行化为相火,肝为乙木,上行而生君火,若相火不降而浮越于上,则扰动君火,是致病的根由。相火能否潜降则取决于胃土的和降功能正常与否,即“胃气右转,阳随土蛰,相火下根,是以胆壮而深谧”。制方上以芍药清降胆之相火;半夏和胃降逆,胃降则神潜而不飞;龙骨、牡蛎“藏精聚神”;桂枝达肝护脾;甘草、茯苓补脾渗湿,合为金鼎汤。

【加减】其上热者,倍芍药以清胆火。下寒者,

加附子以温肾水。

参考文献

- [1] 王守经. 河图洛书在气功中的妙用[J]. 周易研究, 1989, (1): 88.
- [2] 黄元御. 黄元御医学全书·长沙药解[M]. 北京: 中国中医药出版社, 1996: 869.
- [3] 河北医学院. 灵枢经校释·上册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1982: 292.
- [4] 王冰. 黄帝内经素问[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1978: 15.
- [5] 黄元御. 四圣心源[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2009.

(收稿日期: 2015-07-14 编辑: 王益平)

(上接第 94 页) 制与 UC 脾阳虚衰之“本虚”的病机相吻合。另有研究^[7]表明, PMN 凋亡受抑延长了其在血液循环和炎症部位的作用时间, 并释放 TNF- α 、IL-1、IL-8 等炎症因子, 加重炎症反应, 进一步引起组织损伤, 是导致患者症状反复、迁延难愈的重要原因。提示 PMN 可通过产生致炎因子, 从而加剧结肠粘膜的炎症反应, 发挥介导肠组织黏膜损伤的作用, 这与 UC 湿热煎灼大肠脉络之“邪实”的机理十分相似。基于此, 一些学者^[8-9]进行了相关研究, 结果证实乌梅丸可通过上调抗炎细胞因子(如 IL-10), 下调促炎细胞因子(如 IL-6、IL-8、TNF- α), 从而抑制结肠炎症的浸润, 并增强肠黏膜免疫屏障的作用。由于细胞因子的表达受细胞凋亡机制的调控, 故而推测乌梅丸可能是通过调节肠上皮细胞的凋亡机制, 温补脾肾, 促进黏膜修复, 清热燥湿, 诱导炎性细胞凋亡, 发挥“扶正”“祛邪”的双重作用, 以治疗 UC。

综上所述, UC 以寒热错杂、本虚标实为其病机核心, 其中, 脾运失健、脾阳不振以及由此导致的肾阳虚为发病关键, 大肠湿热为发病之标。乌梅丸宗《内经》“寒者热之”“热者寒之”“虚者补之”“实者泻之”之训, 融温、清、补、泻数法, 寒热同施, 正邪兼顾, 与 UC 寒热错杂、本虚标实的病机相吻合, 攻补兼施、上下同治, 通过温补脾肾以补脾肾阳气之不足, 清热燥湿以祛大肠之邪实, 以分消寒热、扶正祛邪, 是治疗 UC 经典、有效的方剂。其可通过促进抗炎细胞因子的表达、减少促炎细胞因子的表达以治疗 UC。而细胞因子的表达常受

到凋亡等上游机制的调控。基于此, 本课题立足于 UC 的病因病机和乌梅丸的组方配伍原理, 将从细胞凋亡入手, 通过复制 UC 实验大鼠模型, 采用凋亡相关检测手段, 探讨乌梅丸发挥温补脾肾、清热燥湿的作用是否与抑制 caspas-3 的表达, 从而影响肠上皮细胞、PMN 的凋亡机制相关。

参考文献

- [1] 王旭. 温和灸治疗溃疡性结肠炎脾肾阳虚证的临床研究[D]. 武汉: 湖北中医学院, 2009: 10.
- [2] 殷胜骏, 韩涛, 薛新丽, 等. 溃疡性结肠炎临床用药聚类分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2008, 14(6): 77-78.
- [3] 王见义. 半夏泻心汤加减治疗溃疡性结肠炎 64 例临床观察[J]. 光明中医, 2008, 23(4): 403-404.
- [4] 胡以平. 医学细胞生物学[M]. 高等教育出版社, 2009: 270-271.
- [5] 杨恬. 医学细胞生物学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 274-276.
- [6] 孔梅, 王莺, 邢长永. 白头翁汤干预溃疡性结肠炎中性粒细胞凋亡、IL-8 研究[J]. 中华全科医学, 2010, 8(8): 1019.
- [7] 王小梅, 祝斌, 陈小芳, 等. 溃疡性结肠炎患者外周血中性粒细胞凋亡与 CRP、IL-6 水平的关系[J]. 中国现代医学杂志, 2005, 15(4): 584.
- [8] 闫曙光, 惠毅, 周永学. 乌梅丸拆方对溃疡性结肠炎大鼠细胞因子的影响极其寒热配伍的意义研究[J]. 上海中医药杂志, 2012, 46(8): 85-86.
- [9] 闫曙光, 周永学, 惠毅. 乌梅丸拆方对 TNBS 诱导大鼠溃疡性结肠炎治疗作用的研究[J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(4): 890-891.

(收稿日期: 2015-06-30 编辑: 文颖娟)