

## 综述与其他

## 白头翁汤治疗溃疡性结肠炎作用机制研究进展

李盼盼 李东阳 李毅\*

(陕西中医药大学, 陕西 咸阳 712046)

**摘要:** 溃疡性结肠炎是一种慢性非特异性肠道疾病, 目前临床治疗多以口服西药为主, 但因其多种不良反应及副作用的存在, 并不适合长期使用。中医药在治疗溃疡性结肠炎方面具有独特优势。白头翁汤是临床常用的中医传统方剂, 具有清热解毒和凉血止痢的功效。大量临床实验及研究表明, 白头翁汤在治疗溃疡性结肠炎方面具有良好的疗效。本文就白头翁汤治疗溃疡性结肠炎在对结肠组织、肠道免疫、炎症因子、转录因子 NF- $\kappa$ B 及 TGF- $\beta$ 1/Smad3 信号通路的作用机制做一总结, 以期为临床研究白头翁汤治疗溃疡性结肠炎提供理论依据。

**关键词:** 溃疡性结肠炎; 白头翁汤; 作用机制

**中图分类号:** R574.62 **文献标识码:** A **文章编号:** 1672-0571(2019)06-0130-04

**DOI:** 10.13424/j.cnki.mtcm.2019.06.039

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 是一种原因不明的慢性非特异性结肠炎症, 主要累及直肠、结肠黏膜和黏膜下层。临床表现为持续或反复发作的腹泻、黏液脓血便伴腹痛、里急后重和不同程度的全身症状, 常反复发作且治愈难度大, 被世界卫生组织列为现代难治病之一<sup>[1]</sup>。西医治疗效果有限且不良反应较多, 治疗后的复发率亦很高。此外研究发现对于重症型的 UC 和复发型的 UC 仅依靠西医治疗不能取得较好的效果<sup>[2-4]</sup>。然而中医药在治疗 UC 上具有安全有效, 副作用少的优点。根据 UC 临床表现特点, 其证属中医学“肠癖”“大肠泄”“久痢”“休息痢”“滞下”“血痢”等范畴<sup>[5]</sup>。其病因病机为湿热或饮食所伤、情志不畅、劳倦过度致脾气受损。湿从内生, 湿滞日久, 多从热化, 湿热熏蒸, 壅滞肠间, 传导失司, 与气血相搏结, 损伤血络, 气凝血滞, 血败肉腐, 内溃成疡, 日久正虚邪恋。所以湿邪内蕴, 气血壅滞, 脾气亏虚乃发病的关键<sup>[6]</sup>。

白头翁汤始见于《伤寒论·厥阴篇》, 原文: 热利下重者, 白头翁汤主之 (371)。下利欲饮水者,

以有热故也, 白头翁汤主之 (373)。白头翁汤主治湿热诸疾。近代临床常用于治疗 UC 等肠道炎症, 疗效可靠<sup>[7]</sup>。大量临床实验及研究表明, 白头翁汤及其加减方在治疗溃疡性结肠炎具有改善结肠组织、调节肠道免疫、调控炎症因子及转录因子 NF- $\kappa$ B 水平、影响 TGF- $\beta$ 1/Smad3 信号通路等功效。本文就近年来白头翁汤治疗 UC 的作用机制研究进展进行综述, 以期为临床治疗 UC 提供新思路。

## 1 白头翁汤的方解

白头翁汤由白头翁、黄柏、黄连、秦皮四味药组成, 方中以苦寒而入血分的白头翁为君, 清热解毒, 凉血止痢。黄连苦寒, 泻火解毒, 燥湿厚肠, 为治疗痢疾之要药; 黄柏清下焦湿热, 两药共助君药清热解毒, 尤能燥湿治痢, 共为臣药, 秦皮苦涩而寒, 清热解毒而兼以收涩止痢, 为佐使药。四药合用, 共奏清热解毒凉血止痢之功。《医方集解》曰: “此足阳明、少阴、厥阴药也。白头翁苦寒能入阳明血分, 而凉血止痢; 秦皮苦寒性涩, 能凉肝益肾而固下焦; 黄连凉心清肝, 黄柏泻火补水, 并能燥湿

止痢而厚肠,取寒能胜热,苦能坚肾,涩能断下也。”<sup>[8]</sup>

2 白头翁汤治疗溃疡性结肠炎的机制

白头翁汤作为经典复方,其对 UC 的治疗是多角度的,现代研究表明白头翁汤可通过多种作用机制发挥治疗 UC 的作用。

2.1 白头翁汤对 UC 结肠组织学的影响 结肠镜下 UC 表现为:①黏膜血管纹理模糊、紊乱或消失、充血、水肿、质脆、自发性或接触性出血和脓性分泌物附着,亦常见黏膜粗糙、呈细颗粒状;②病变明显处可见弥漫性、多发性糜烂或溃疡;③可见结肠袋变浅、变钝或消失以及假息肉、黏膜桥等<sup>[9]</sup>。李云海及刘建军等<sup>[10-11]</sup>等成功建立 UC 大鼠模型后,给予加味白头翁汤灌胃治疗,实验大鼠的一般情况明显好转,大鼠脓血便和粘液便消失,大便成形。肉眼观察见结肠黏膜组织水肿减轻,溃疡和糜烂数目及面积减少。光镜下可见结肠黏膜病理改变明显好转。该实验成功证实加味白头翁汤可抑制 UC 的炎性细胞浸润,使炎症减轻,同时还有促进结肠黏膜损伤修复,恢复结肠黏膜的分泌功能的作用。

2.2 白头翁汤对肠道免疫的调节作用

2.2.1 Th17/Treg 平衡 CD4 + T 细胞可分化为辅助性 T 细胞 17(Th17)和调节性 T 细胞(Treg),二者在分化过程中有着密切联系并可相互转化<sup>[12]</sup>。Th17 和 Treg 共享一个诱导信号(转化生长因子  $\beta$ (TGF- $\beta$ )),IL-6 与 TGF- $\beta$  一起通过诱导维甲酸相关的孤儿受体(ROR)- $\gamma$ t(决定 Th17 谱系的关键转录因子)触发 Th17 细胞的分化<sup>[13]</sup>,Treg 的主要转录因子是 Forkhead box P3(Foxp3),Foxp3 不仅可以为 Treg 提供抑制活性,并上调其他 Treg 特异性基因,而且可通过直接与 ROR $\gamma$ t 结合来抑制 Th17 的发育<sup>[14]</sup>。近年来的研究发现,Th17/Treg 的平衡与肠道免疫密切相关<sup>[15]</sup>。谭朝晖等<sup>[16]</sup>研究证实,白头翁汤能通过提高 UC 患者结直肠组织 Foxp3 蛋白的表达以及降低结直肠组织 ROR $\gamma$ t 蛋白的表达,进而提高患者 Treg 细胞比例、降低 Th17 细胞比例,以维持 Th17/Treg 的平衡。

2.2.2 miR-19a 微小 RNA(miRNA)是长度为

19-24nt 的内源小非编码 RNA,与靶 mRNA(mRNA)的 3'UTR 中的互补序列结合以降解或翻译抑制,miR-19a 属于编码 6 个成熟 miRNA 之一<sup>[17]</sup>。miR-19a 在 UC 中扮演着重要的角色,周鹏志等<sup>[18]</sup>采用 3.5% 的葡聚糖硫酸钠(DSS)诱导 UC 大鼠模型,采用白头翁汤剂灌胃治疗 7 天后,白头翁汤剂处理组大鼠 miR-19a 表达增加,提示中药白头翁汤治疗 UC 可以通过增加 miR-19a 的表达,从而起到减轻肠道炎症,缓解 UC 病情的作用。

2.2.3 中性粒细胞 中性粒细胞在人体非特异性免疫中起着重要作用,具有趋化、吞噬和杀菌作用,无炎性刺激时中性粒细胞可通过凋亡方式避免其胞内毒性内容物释放。IL-8 是最强的中性粒细胞趋化因子,可以趋化中性粒细胞向病变结肠黏膜聚集产生大量毒性物质,加重炎症反应<sup>[19]</sup>。孔梅和孙政等<sup>[19-20]</sup>研究表明白头翁汤可通过诱导中性粒细胞凋亡,降低 IL-8、IL-6 水平,减少中性粒细胞向炎症部位趋化,缓和细胞因子介导的免疫反应,而发挥缓解 UC 的效应。

2.3 白头翁汤对炎症因子水平的调节作用 在 UC 患者结肠组织中,促炎因子水平的异常升高、抗炎因子水平的异常降低,促炎因子/抑炎因子失衡,引起机体过度的免疫反应,是 UC 发病的重要因素<sup>[21]</sup>。现代学者认为与 UC 发病相关的促炎因子有 IL-1、IL-6、IL-8、IL-12、IL-17、TNF- $\alpha$  等,抗炎因子有 IL-4、IL-10、IL-13 等<sup>[22]</sup>。王彤、叶益平、高新英等<sup>[23-25]</sup>等研究发现,白头翁汤可抑制促炎因子 IL-6、IL-8、IL-17、TNF- $\alpha$  的产生与释放,此外白头翁汤还可促进抗炎因子 IL-10 的分泌,从而修复肠道黏膜缓解 UC 症状。

2.4 白头翁汤对转录因子 NF- $\kappa$ B 活性水平的调节作用 NF- $\kappa$ B 是一种多项转录因子,其在溃疡性结肠炎的炎症发病过程中可能起到枢纽作用,NF- $\kappa$ B 的激活导致溃疡性结肠炎患者结肠黏膜组织炎症损伤<sup>[26]</sup>。研究表明,结肠黏膜组织的 NF- $\kappa$ B 表达水平可反映结肠组织的损害程度<sup>[27]</sup>。具有活性的 NF- $\kappa$ B 可诱导特异的 mRNA 产生,最后转录、生成、释放各种促炎因子,如 IL-1、IL-6、IL-12、TNF- $\alpha$  和 IFN- $\gamma$  等。在 NF- $\kappa$ B 激活下,IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  转录增加,同时 TNF- $\alpha$ 、IL-

IL-1 $\beta$ 的释放又进一步激活 NF- $\kappa$ B,后者正反馈进一步促进 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  等促炎因子的分泌,使 IL-6、IL-8 等表达相应增加,炎症反应被不断放大<sup>[28]</sup>。陈晨、史萍慧等<sup>[29-30]</sup>研究发现,白头翁汤可以下调 NF- $\kappa$ B mRNA 的水平,减少炎症因子的产生和释放,从而治疗 UC 患者。

## 2.5 白头翁汤对细胞黏附分子水平的调节作用

细胞黏附分子 (cell adhesion molecules, CAM) 是一类位于细胞膜表面的多功能跨膜糖蛋白。是细胞应答、炎症反应、凝血、肿瘤转移以及创伤愈合等一系列重要生理和病理过程的分子基础, CAMs 以配体—受体相对应的形式发挥作用<sup>[31]</sup>。研究发现,UC 模型大鼠结肠组织中细胞间黏附分子-1 (ICAM-1)、吞噬细胞膜糖蛋白 (CD54、CD44) 和 P-选择素 (CD62P) 的表达显著增加<sup>[32]</sup>。陈仲广、刘建军等<sup>[33-34]</sup>研究发现白头翁汤可通过上调免疫细胞 (CD4 + CD25 + Treg) 和抗炎因子 (如 IL-13、IL-10) 的水平,下调促炎细胞因子 (如 IL-8)、黏附分子 CD54、CD44,从而使免疫功能恢复正常,控制持续扩大的炎症反应而达到治疗的目的<sup>[34]</sup>。

## 2.6 白头翁汤对 TGF- $\beta$ 1/Smad3 信号通路的影响

近年来研究发现转化生长因子 (TGF)- $\beta$  与 UC 的发病密切相关,在 UC 结肠黏膜中,UC 病情程度与 TGF- $\beta$  阳性表达率成正比<sup>[35]</sup>。TGF- $\beta$ 1 是 NF- $\kappa$ B 活性的负性调节因子,而 Smad7 通过阻断信 TGF- $\beta$ 1 信号传导维持肠道炎症中高水平的 NF- $\kappa$ B 活性<sup>[36]</sup>。陆树文等实验表明,Smad7 的过度表达使 TGF- $\beta$ 1/Smad3 通路阻断,使 IBD 中致炎因子持续增高,加重 IBD。而白头翁汤可通过抑制 Smad7、促进磷酸化 Smad3 表达水平,从而激活 TGF- $\beta$ 1/Smad3 信号通路,对 IBD 急性期大鼠发挥了显著的抗炎作用及修复炎症损伤的作用<sup>[37]</sup>。

## 3 结语

白头翁汤在作为治疗湿热痢疾的经典复方,在治疗 UC 方面疗效确切。白头翁汤在治疗 UC 过程中涉及免疫调节、细胞因子、信号通路、基因等多个方面,并各个方面相互影响,相互联系,通过多种机制作用于 UC,从而缓解肠道炎症,恢复结

肠黏膜正常结构及功能,达到治愈疾病的目的。中药复方其化学成分复杂,各种成分相互作用影响,对于中药复方治疗疾病的作用机制研究很难具体界定。以上仅仅是从某一方面讨论了白头翁汤对于溃疡性结肠炎的治疗。故继续深入研究白头翁汤治疗溃疡性结肠炎作用机制,有助于为中医治疗溃疡性结肠炎提供新方向,并且通过西医研究中医,亦可使人们更加了解中医,促进中医现代化发展。

## 参考文献

- [1] 何小谷. 中西医结合治疗溃疡性结肠炎的临床效果观察[J]. 临床消化志, 2015, 27(5): 283-285.
- [2] Zhang X, Wei L, Wang J, et al. Suppression Colitis and Colitis-Associated Colon Cancer by Anti-S100a9 Antibody in Mice[J]. Frontiers in Immunology, 2017, 8.
- [3] Casellas J F. [TNF- $\alpha$  inhibitors in inflammatory bowel disease][J]. Med Clin, 2004, 123(16): 627-34.
- [4] Wang G Q, Wei W H, Yang J. Effects of Gancao Xiexin Decoction on Serum Levels of IL-17 and IL-23 in Patients with Ulcerative Colitis[J]. Journal of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, 2016, 32(1): 25-28.
- [5] 敖梅英, 岳海洋, 刘億. 仲景之经方辨证论治溃疡性结肠炎探析[J]. 中医研究, 2016, 29(11): 11-13.
- [6] 陈亮, 杨芳, 景姝. 溃疡性结肠炎不同中医证型血清细胞因子相关研究[J]. 实用中医药杂志, 2017, 33(12): 1348-1350.
- [7] 王洪杰, 吕冠华. 白头翁汤临床应用概况[J]. 江西中医药, 2016, 47(5): 75-77.
- [8] 顿宝生, 周永学. 方剂学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2006: 130.
- [9] 梁洁, 周林, 沙素梅, 等. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012年·广州) 溃疡性结肠炎诊断部分解读[J]. 胃肠病学, 2012, 17(12): 712-720.
- [10] 李云海. 白头翁汤对溃疡性结肠炎大鼠结肠黏膜损伤修复作用的影响[J]. 中国中医药现代远程教育, 2013, 11(4): 155-157.
- [11] 刘建军, 邱明义, 陶春晖, 等. 加味白头翁汤对溃疡性结肠炎大鼠组织学的影响[J]. 河北中医, 2009, 31(10): 1552-1554.
- [12] 陆琳琳, 沈洪, 姚宏凤, 等. 清肠化湿方对小鼠溃疡性结肠炎 Th17/Treg 平衡的调节作用[J]. 南京中医药

大学学报, 2014, 30(2):130-133.

[13]Jang S W, Hwang S S, Kim H S, et al. Casein kinase 2 is a critical determinant of the balance of Th17 and Treg cell differentiation[J]. *Experimental & Molecular Medicine*, 2017, 49(9):e375.

[14]Sun L, Fu J, Zhou Y. Metabolism Controls the Balance of Th17/T-Regulatory Cells[J]. *Frontiers in Immunology*, 2017, 8.

[15]Lin H, Zhang W, Jiang X, et al. Total glucosides of paeony ameliorates TNBS induced colitis by modulating differentiation of Th17/Treg cells and the secretion of cytokines. [J]. *Molecular Medicine Reports*, 2017, 16(6):8265.

[16]谭朝晖, 张斯汉, 刘荣火, 等. 白头翁汤对溃疡性结肠炎患者 Th17/Treg 细胞失衡调节作用[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2017, 19(7):191-194.

[17]Hong J, Wang Y, Hu B C, et al. Transcriptional down-regulation of microRNA-19a by ROS production and NF- $\kappa$ B deactivation governs resistance to oxidative stress-initiated apoptosis. [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(41):70967-70981.

[18]周鹏志, 刘凤斌, 罗琦, 等. 白头翁汤对溃疡性结肠炎小鼠肠道 miR-19a 表达的影响[J]. *南方医科大学学报*, 2012, 32(11):1597-1599.

[19]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):1018-1020.

[20]孙政, 祝斌. 白头翁汤对溃疡性结肠炎患者外周血 PMN 凋亡和 IL-6、IL-8 的影响[J]. *广东医学院学报*. 2010, 28(4):378-379.

[21]李毅, 刘艳, 闫曙光, 等. 调肠经典三方对 UC 大鼠结肠细胞因子 IL-17、IL-23、IL-6、IL-10 及 TNF- $\alpha$  的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2017, 26(9):920-924.

[22]陈仲广, 李鹏, 汪斌. 白头翁汤治疗溃疡性结肠炎的临床应用及作用机制研究进展[J]. *世界中西医结合杂志*, 2013, 8(1):94-96.

[23]王彤, 王骁, 范焕芳, 等. 白头翁汤对溃疡性结肠炎模型小鼠结肠黏膜及血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6 影响[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2017, 19(2):32-35.

[24]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.

[25]高新英, 聂晶. 白头翁汤加味治疗溃疡性结肠炎的临床观察[J]. *世界最新医学信息文摘:连续型电子期刊*, 2015, 15(2):12-13.

[26]魏艳. 白头翁汤对炎症性肠病模型大鼠 NF- $\kappa$ B 表达的影响及溃疡性结肠炎临床分析[D]. 成都:成都中医药大学, 2010:28-36.

[27]李云海, 何坚汉. 加味白头翁汤对溃疡性结肠炎大鼠 NF- $\kappa$ B 的影响[J]. *光明中医*, 2013, 28(10):2056-2059.

[28]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- $\kappa$ B mRNA 的影响[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2017, 23(7):970-972.

[29]陈晨. 白头翁汤加减灌肠方治疗左半结肠型急性期溃疡性结肠炎的临床观察及对肠黏膜 IL-8、NF- $\kappa$ B mRNA 表达的影响[D]. 南京:南京中医药大学. 2014:15-40

[30]史萍慧, 温翔. 白头翁汤加减对急性期溃疡性结肠炎患者促炎因子及 NF- $\kappa$ B mRNA 表达的影响[J]. *中国中医急症*, 2017, 26(11):2059-2061.

[31]刘凤茹, 侯振江, 王秀文. 细胞黏附分子[J]. *检验医学与临床*, 2007, 4(8):748-750.

[32]徐洋洋, 蔡皓, 段煜, 等. 白术芍药散治疗溃疡性结肠炎研究进展[J]. *中国中药志*, 2017, 42(5):856-862.

[33]陈仲广, 李鹏, 汪斌. 白头翁汤治疗溃疡性结肠炎的临床应用及作用机制研究进展[J]. *世界中西医结合杂志*, 2013, 8(1):94-96.

[34]刘建军, 邱明义, 陶春晖, 等. 加味白头翁汤对溃疡性结肠炎大鼠结肠细胞因子及黏附因子的影响[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2010, 18(1):30-33.

[35]郑连鹏, 尹华, 吕宗舜. 转化生长因子- $\beta$  亚型在溃疡性结肠炎患者结肠黏膜中的表达[J]. *天津医药*, 2010, 38(3):201-203.

[36]杨雪, 欧阳钦. 转化生长因子  $\beta$  与炎症性肠病研究进展[J]. *国际消化病杂志*, 2005, 25(3):166-168.

[37]陆树文, 刘红菊, 赵伟, 等. 白头翁汤治疗炎症性肠病的分子机制研究[J]. *中国应用生理学杂志*, 2011, 27(1):549-552.

(收稿日期:2018-09-25 编辑:巩振东)