

乌梅丸治疗大肠相关性疾病的研究进展

陈浩彬¹, 林才志^{2*}

(1. 广西中医药大学, 南宁 530020;
2. 广西中医药大学第一附属医院, 南宁 530024)

[摘要] 乌梅丸源自于医圣张仲景《伤寒论》,是辛开苦降、清上温下、寒温并施的代表方,主治寒热错杂、本虚标实之腹痛、久利及蛔厥证等疾病。因其临床疗效显著,故广泛应用于各种内伤外感杂病的治疗。近年来,随着溃疡性结肠炎、克罗恩病、大肠癌等大肠相关性疾病的发病率逐年攀升,患者的生活质量及身体健康受到了严重影响。回顾文献资料,发现乌梅丸治疗上述大肠相关性疾病的临床及机制研究均取得较大成果,但缺乏对其相关文献的整理,导致该方治疗上述疾病的价值未能及时被进一步挖掘和利用。因此,笔者从近年来乌梅丸治疗大肠相关性疾病的理论基础、临床与机制研究方面进行综述。经近年来文献梳理后发现,乌梅丸治疗大肠相关性疾病(包括溃疡性结肠炎、克罗恩病、腹泻型肠易激综合征、大肠癌、化疗性肠黏膜炎、大肠腺瘤术后)具有能够有效改善临床症状、降低复发率、不良反应少等优势。目前乌梅丸治疗大肠相关性疾病的作用机制包括抗炎反应、调节免疫功能、修复肠道黏膜屏障、抗肿瘤、调节肠道菌群、抗氧化损伤、镇痛、抑制结肠上皮细胞凋亡等途径,但具体分子作用机制仍需进一步深入研究。通过整理相关文献,对乌梅丸治疗大肠相关性疾病的理论基础、临床研究和作用机制进行了综合分析,以期对乌梅丸进一步提高防治大肠相关性疾病及其作用机制的深入研究提供参考依据。

[关键词] 乌梅丸; 大肠相关性疾病; 综述

[中图分类号] R22;R242;R2-031;R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2023)01-0250-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2022002022

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220817.1020.002.html>

[网络出版日期] 2022-08-17 17:08

Wumeiwan in Treatment of Diseases of Large Intestine: A Review

CHEN Haobin¹, LIN Caizhi^{2*}

(1. Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530020, China;
2. The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530024, China)

[Abstract] Originating from *Treatise on Cold Damage* (ZHANG Zhongjing), Wumeiwan is a representative prescription for pungent dispersing and bitter descending, upper clearing and warm purging, and combining cold and warm, which can be used to treat abdominal pain, enduring diarrhea, and syncope caused by cold and heat in complexity and asthenia in origin and sthenia in superficiality. Owing to the remarkable clinical efficacy, it is widely applied to the treatment of various internal injuries and external-contraction diseases. In recent years, the incidence of diseases of large intestine such as ulcerative colitis, Crohn's disease, and colorectal cancer has been on the rise, threatening the quality of life and health of patients. Major headway has been made in the clinical research on the treatment of the above diseases with Wumeiwan and on the mechanisms. However, no relevant summary is available, leading to the failure of further excavation and utilization of the value of this prescription in the treatment of the above diseases in time. Therefore, this paper reviews the theoretical basis, clinical research, and mechanism research of Wumeiwan and its modified formulas

[收稿日期] 2022-04-13

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82060834)

[第一作者] 陈浩彬,在读硕士,从事脾胃病防治研究,E-mail:zxc793535642@126.com

[通信作者] *林才志,主任医师,副教授,硕士生导师,从事脾胃病防治研究,E-mail:lincaizhi710103@163.com

in the treatment of diseases of large intestine in recent years. The literature research suggests that Wumeiwan can effectively relieve clinical symptoms and reduce recurrence rate of large intestine diseases (including ulcerative colitis, Crohn's disease, diarrhea-predominant irritable bowel syndrome, colorectal cancer, chemotherapy-induced intestinal mucositis, and postoperative colorectal adenoma) with little adverse reactions. At the moment, the mechanisms of Wumeiwan against the above diseases are anti-inflammatory response, regulating immune function, repairing intestinal mucosal barrier, anti-tumor, regulating intestinal flora, anti-oxidative damage, analgesia, and inhibiting colonic epithelial cell apoptosis, but the specific molecular mechanism should be further explored. Through literature research, this paper comprehensively analyzes the theoretical basis, clinical research, and mechanisms of Wumeiwan in the treatment of diseases of large intestine, which is expected to serve as a reference for the further research on Wumeiwan in the prevention and treatment of diseases of large intestine and the mechanisms.

[Keywords] Wumeiwan; diseases of large intestine; review

近年来随着生活、饮食习惯的改变及消化内镜检查的普及,大肠相关性疾病的发病率^[1-4](如溃疡性结肠炎(UC)、克罗恩病(CD)、大肠息肉、大肠癌等)逐年升高,严重影响了患者的生活质量及身体健康。目前,西医治疗主要以抗炎、止痛、止泻、放化疗、手术等治疗为处理手段,短期内临床疗效显著,但容易复发,且长期服用西医药物治疗可引起一系列不良反应^[5-7]。中医药作为治疗大肠相关性疾病的方法之一,其具有改善临床症状、降低复发率、不良反应少、安全耐受等优势。

乌梅丸由医圣张仲景所创并首载于《伤寒论》^[8],是辛开苦降、清上温下、寒温并施的代表方,方中以乌梅为君药酸温安蛔、涩肠止痢;细辛、蜀椒性味辛温,祛寒伏蛔,同为臣药;当归、人参补益气血,桂枝、干姜、附子温脏散寒,黄连、黄芩清热燥湿除烦,共同作为佐药。诸药合用,全方共奏暖肝调中、清上温下之功,主治寒热错杂、本虚标实之腹痛、久利及蛔厥证等各种内伤外感疾病。从病位上看,大肠相关性疾病病位属于大肠,与脾胃、肾、肝关系密切。厥阴病是六经病发展的最后阶段,若大肠相关性疾病经久不愈,则病入厥阴,导致上热下寒、寒多热少、虚多实少的寒热虚实交错状态的出现,上焦内热,津液耗伤,火热内扰则口干口苦、舌生疮、虚烦失眠等,中焦寒热互阻、脾胃肝胆升降失职则嗝气反酸、嘈杂易饥、腹痛等,下焦虚寒,肾与命门失于温煦则下利清谷、手足厥冷、小便清长等^[9]。故针对本病病因病机,乌梅丸治疗大肠相关性疾病尤为合适。并且因其疗效颇佳,现已广泛应用于临床治疗中。现就其治疗大肠相关性疾病的相关研究进行探讨。

1 乌梅丸治疗大肠性相关疾病的理论基础

历代古籍对乌梅丸记载颇多,如《伤寒论》曰:“伤寒脉微而厥,至七八日肤冷,其人躁无暂安时者,此为藏厥,非蛔厥也。蛔厥者,其人当吐蛔。今病者静,而复时烦者,此为藏寒,蛔上入其膈,故烦,须臾复止,得食而呕,又烦者,蛔闻食臭出,其人常自吐蛔。蛔厥者,乌梅丸主之。又主久利。”《医宗金鉴》曰:“久痢藏有寒热不分者,宜用乌梅丸调和之。”《普济方》曰:“乌梅丸,治大便下血不止,兼治久痢下肠垢。”《备急千金要方》曰:“古今痢方千万首,不可俱载此中,但撮其效者,七八而已。如陟厘丸、乌梅丸、松皮散等。”《温热经纬》曰:“乌梅丸治久痢之圣方也。”《杂病心法要诀》曰:“久痢藏有寒热不分者,宜用乌梅丸调和之。”《太平圣惠方》曰:“治伤寒下痢腹痛。宜服乌梅丸方。”由此可知,乌梅丸用于治疗肠道疾病历史悠久,特别是“泄泻”“便血”“痢疾”“肠癖”等肠腑疾病,而溃疡性结肠炎、克罗恩病、大肠癌等大肠相关性疾病根据其临床表现均可归属于其范畴。因此,乌梅丸用于治疗大肠相关性疾病非常普遍。

2 乌梅丸治疗大肠性相关疾病的临床研究

2.1 溃疡性结肠炎 溃疡性结肠炎是一种原因不明的慢性非特异性炎症性肠病,病变主要累及结肠和(或)直肠的黏膜层及黏膜下层,临床常表现为腹泻、黏液脓血便、腹痛等^[10]。UC在发达国家发病率较高,近年来在我国也呈明显上升趋势^[11]。目前,西医治疗主要运用水杨酸制剂、微生态制剂、糖皮质激素、抗生素及生物制剂等,短期应用疗效显著,但容易复发,且长期服用可产生不良反应。本病属于中医学“痢疾”“肠癖”“泄泻”等范畴,中医药治疗本病具有独特优势,目前诸多研究表明乌梅丸加减

治疗UC疗效确切。

多项研究表明乌梅丸治疗UC能够有效改善患者临床症状、增强疗效、调节肠道微生态、促进内镜应答、改善肠镜下黏膜病变、改善粪便钙卫蛋白水平、降低血清炎性因子水平、减轻不良反应、降低复发率、调节T淋巴细胞亚群的比例失衡、改善UC患者细胞免疫状态^[12-19]。张仲景所创乌梅丸虽为口服,但多项研究表明运用乌梅丸汤剂灌肠或结合乌梅丸口服治疗UC亦能显著提高临床有效率、降低复发率及改善内镜下表现评分^[20-23]。中医外治是中医药的特色治疗,研究表示乌梅丸联合针刺或艾灸治疗UC,临床疗效更佳^[24-25]。

2.2 克罗恩病 克罗恩病是一种病因暂未明确的炎症性肠病,以胃肠道慢性肉芽肿为主要病理表现,其特征为跳跃病灶和透壁性炎症,可影响从口腔到肛门整个消化道,迄今尚无治愈方法。近20多年来,西方国家的CD发生率保持相对稳定,甚至有下降趋势,而东欧和亚洲地区的发生率则有持续上升的趋势^[26]。中医药治疗本病疗效肯定,且有相关报道。沈畅^[27]对CD患者进行分组,研究发现治疗组在总有效率、治疗前后CD疾病活动指数、降低复发率方面均优于对照组。

2.3 腹泻型肠易激综合征(IBS-D) 肠易激综合征(IBS)指持续性或间接性腹部不适合并排便习惯和大便性状改变的功能性肠道综合征,IBS-D是临床中的常见证型^[28]。尽管目前西医治疗主要以解痉止痛、止泻、调节肠道菌群、抗焦虑抑郁药等作为治疗手段,但其仍易反复发作、迁延难愈。中医学就根据IBS-D临床表现将其归属于“泄泻”“腹痛”等范畴,迄今为止,已有较多研究表明乌梅丸治疗该本病疗效确切,且不良反应少。

麻译丹^[29]将60例IBS-D患者随机予分组,研究示治疗组总有效率、改善临床症状方面均优于对照组,并且无不良反应。黄秀杰等^[30]将46例患者随机分组,研究示治疗组在总有效率、改善中医证候积分方面优于对照组。吴巧珑等^[31]对162例患者进行分组,研究提示中西医结合治疗组在临床有效率、血清神经肽Y和P物质水平下降程度更佳。杜健等^[32]在乌梅丸治疗IBS-D临床观察中,研究表明治疗组总有效率86.7%优于对照组80.0%。

2.4 大肠癌 大肠癌,又称为结直肠癌,是一种好发于乙状结肠和直肠的下消化道恶性肿瘤。近年来,大肠癌的发病率及病死率出现快速上升趋势^[33]。目前临床治疗大肠癌主要采用手术为主、

放化疗为辅的综合治疗,但复发率及死亡率仍非常高^[34]。苏晓宇^[35]的早期结直肠癌内镜下治疗后复发的临床观察中研究发现乌梅丸能够降低其术后的复发率、改善临床症状。

2.5 化疗性肠黏膜炎 化疗性肠黏膜炎(CIM)是抗肿瘤治疗过程中常见的化疗剂量限制性毒性反应,以腹泻和腹痛为主要表现,严重者可出现溃疡、血便、水电解质紊乱等^[36],最终迫使化疗中断,严重影响疗效及生活质量。中医学认为化疗药物属于“毒”“邪”等范畴,易耗损脾胃阳气,寒从中生;脾失健运,水湿内停,湿郁化热,流注大肠,发为湿热泄^[37]。卢冬雪等^[38]在50例结直肠癌术后化疗性肠黏膜炎患者的临床研究中表明,治疗组优于对照组,能更好地改善患者临床症状、抗炎症反应、修复肠黏膜屏障及调节肠道菌群。

2.6 大肠腺瘤术后 大肠息肉是起源于大肠黏膜上皮的肿物,组织学上分为肿瘤性(又称腺瘤)和非肿瘤性(又称息肉),目前西医治疗以内镜下治疗为主。有学者认为寒热失调,痰瘀凝着为大肠息肉的核心病机,而乌梅丸方证正好符合大肠息肉病机,故治疗以乌梅丸为首选^[39]。如曾英^[40]对60例大肠息肉术后患者进行分组,研究发现治疗组在降低复发率方面优于对照组。

另外,大肠腺瘤属于大肠癌的癌前病变。目前研究认为,80%以上的大肠癌是由大肠腺瘤转变而来,通过结肠镜下行腺瘤切除手术可减少76%~90%的大肠肠癌发生率^[41]。李玉婵等^[42]认为,大肠腺瘤术后患者肠镜下出现复发现象高达86%。而大肠腺瘤术后1年内的复发率可达35.1%^[43],而对于首次行大肠腺瘤切除术的患者,3~4年内的复发率最高可达60%^[44]。其中腺瘤原有生长部位的再发率可达80%^[45]。目前中医药采用乌梅丸治疗大肠腺瘤术后也有相关报道。张凌云^[46]将60例结肠腺瘤术后患者分组,研究发现治疗组在改善临床症状、降低术后复发率、降低类胰岛素生长因子-1和血清C肽表达方面均优于对照组。此外,多项大肠腺瘤术后的临床研究试验表明对照组在降低总体复发率、改善患者症状方面均优于对照组^[47-49]。

3 乌梅丸治疗大肠性相关疾病的作用机制研究

3.1 抗炎 有研究指出,促炎因子与抗炎因子的动态平衡紊乱在UC发展过程中关系密切相关^[50]。因此,纠正促炎因子与抗炎因子失衡是治疗UC的有效途径。马清林等^[51]研究发现,乌梅丸通过抑制白细胞介素(IL)-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)及环氧

合酶-2(COX-2)从而减少UC促炎因子分泌,减轻炎症损伤,遏止炎症进程。贾瑞等^[52]研究示,乌梅丸可减少M1型促炎巨噬细胞,且增加M2型抗炎巨噬细胞的表达,恢复促炎/抗炎轴的平衡,从而治疗UC。李斌等^[53]研究发现,乌梅丸可通过提升IL-10水平、降低TNF- α 水平来减轻UC炎症反应。李毅等^[54]研究示,乌梅丸可下调促炎细胞因子IL-17、IL-23、IL-6、TNF- α 的表达,提高抗炎细胞因子IL-10的表达,有效调节辅助性T细胞17(Th17)/调节性T细胞(Treg)的平衡关系从而恢复UC大鼠免疫功能。张新杰等^[55]研究示,乌梅丸可能增加抑制促炎细胞因子IL-10,减少抗炎细胞因子生成IL-6,从而发挥对UC的治疗作用。闫曙光等^[56]实验示,乌梅丸可通过提高IL-10的生成,抑制IL-1生成从而治疗UC。

3.2 调节信号通路、调节免疫功能 有研究发现,核转录因子信号和转录激活子6(STAT6)蛋白是T细胞发育、分化及辅助性T细胞1(Th1)/辅助性T细胞2(Th2)平衡的关键调节因子,其异常表达与UC的发生密切相关^[57]。因此,通过阻止STAT6信号表达以纠正Th1/Th2失衡是治疗UC的方法之一。梁丽^[58]研究示乌梅丸通过降低STAT6和核转录因子- κ B p65(NF- κ B p65)的表达、提高 β 2肾上腺素受体(β 2AR)、 β -抑制蛋白2(β -arrestin2)表达,从而治疗UC。范恒等^[59]发现乌梅丸可通过降低结肠组织中的STAT6表达而起到治疗UC作用。殷胜骏^[60]研究示乌梅丸加减通过抑制STAT6、IL-4的表达,增强细胞因子信号抑制因子1(SOCS1)表达,抑制嗜酸细胞活化趋化因子(eotaxin)的表达而发挥治疗作用。

Notch信号通路为调节细胞增殖与分化的重要信号通路,其活化后可通过调节靶基因发状分裂相关增强子-1(Hes-1)表达,促进肠道祖/干细胞的增殖,调节结肠上皮细胞的分化,促进结肠粘膜屏障的修复和肠上皮的再生,从而治疗UC。贾瑞^[61]研究示,乌梅丸能够通过调控Notch/NF- κ B/NOD样受体3(NLRP3)信号通路抑制巨噬细胞活化,减少促炎因子分泌,减轻炎症损伤,遏止炎症进程,对UC起治疗作用。研究示,乌梅丸组、寒热并用组及乌梅丸大、中、小剂量组可通过降低大鼠结肠上皮细胞Notch1、Hes-1 mRNA表达,提高哺乳动物同源基因-1(Math-1) mRNA表达,调节结肠上皮细胞的增殖和分化,从而治疗UC^[62-63]。

Toll样受体(TLR)4与核转录因子- κ B(NF- κ B)是典型的炎症信号通路,通过增加TLR4的表达

能够激活NF- κ B,从而调控促炎性细胞因子的基因转录,因此在UC的发病中起重要作用。据研究表明,乌梅丸可干预TLR4/NF- κ B信号通路的传导,抑制TLR4、NF- κ B p65蛋白表达,恢复肠道免疫系统稳态,从而治疗UC^[64-65]。赵欢等^[66-67]发现乌梅丸可提高叉头蛋白P3(FoxP3)表达部分恢复Treg受损功能,降低结肠组织NF- κ B/磷酸化(p)-NF- κ B、IL-1 β 表达,从而改善免疫性结肠炎的病理损伤,阻止免疫性结肠炎的进展。杜丽东等^[68]发现乌梅丸可以下调结肠组织NF- κ B、I κ B激酶 α (IKK α)、COX-2蛋白及mRNA的表达,从而减轻UC炎症反应。

核转录因子信号和转录激活子3(STAT3)是具有调控人体免疫反应、炎症反应等病理过程中的重要信号通路。高水平的IL-6能够引起Janus激酶(JAK)/STAT3通路的异常激活,从而参与到UC的炎症调节过程中来。研究示,乌梅丸可通过辛开苦降、寒热并施的配伍方式抑制UC病变部位JAK/STAT3/IL-6的异常传导,从而减轻肠道炎症浸润,修复结肠黏膜^[69-70]。李斌^[71]研究示,乌梅丸可通过抑制IL-6/JAK/STAT3及TLR9/髓样分化因子88(MyD88)/NF- κ B p65信号通路的异常激活来减轻UC结肠黏膜炎症。李斌等^[72]研究示,乌梅丸组、乌梅丸辛开苦降组可提高IL-4,降低干扰素- γ (INF- γ)水平,减少结肠黏膜TLR9、MyD88、NF- κ B p65 mRNA表达,以缓解结肠黏膜炎症。

Toll样受体(TLRs)是免疫识别受体之一,人体内共有10种TLRs,分别为TLR1至TLR10,其能启动MyD88信号通路进行信号传导,最终激活核因子NF- κ B,引发炎症因子的释放,从而导致UC的发生。张旭东等^[73]研究示,乌梅丸可以通过抑制TLRs/NF- κ B/MyD88的活化,降低促炎细胞因子的表达,阻断TLRs/NF- κ B/MyD88信号通路的异常传导,降低炎症因子的释放,从而减轻结肠炎性反应。

β -抑制蛋白1(β -arrestin1)是细胞内的信号转导分子,其可将 δ 阿片受体(DOR)刺激信号转运至细胞核,从而促进抗凋亡蛋白B细胞淋巴瘤-2基因(Bcl-2)转录,增加CD4⁺T细胞凋亡抵抗,诱导自身免疫性疾病发生^[74-75]。相关研究示,乌梅丸通过调控DOR/ β -arrestin1/Bcl-2信号通路,提高结肠组织CD4⁺T细胞的凋亡敏感性,减少炎症细胞因子生成,恢复肠道免疫系统稳态而治疗UC^[76-78]。

3.3 修复肠道黏膜屏障 在临床实践中,血清二胺氧化酶(DAO)、内毒素(ET)、D-乳酸水平常常被用来评估肠黏膜屏障功能^[79]。陈佳等^[80]研究发现,

乌梅丸加减方能有效降低患者血清D-乳酸水平、DAO及提高肠道黏膜分泌型免疫球蛋白A(SIgA)水平而提升肠黏膜屏障功效。惠毅等^[81]研究发现,乌梅丸可促进UC大鼠结肠上皮组织黏蛋白(MUC2)、三叶因子3(TFF3)的含量及表达从而修复UC大鼠结肠黏膜屏障。

3.4 抗肿瘤 目前研究表明,乌梅丸治疗肿瘤的机制研究主要是抑制其增殖和转移、促进细胞凋亡、抗诱变及抗氧化等方面^[82]。冯泽宇^[83]研究示,在结肠肿瘤发生过程中,白细胞介素受体相关激酶1(IRAK1)可以通过激活p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)上调癌基因(MYC)表达从而促进肿瘤增殖,然而乌梅丸却能够抑制IRAK1从而起到防治结肠肿瘤的作用。Wnt/磷酸化c-Jun蛋白激酶(JNK)信号通路是Wnt信号中的一条与肿瘤侵袭转移、肿瘤细胞凋亡密切相关的非正规通路。张然等^[84]研究示,乌梅丸可明显抑制结肠癌模型小鼠Wnt/JNK信号通路的表达从而抑制结肠肿瘤增长、提高存活率、缓解体质量下降。刘明浩^[85]研究示,乌梅丸预防结肠炎相关性结肠癌的作用机制可能与降低血清中IL-6浓度、逆转病变部位上皮间质转化(EMT)表达有关。

3.5 调节肠道菌群 人体正常肠道中存在着中性菌、益生菌、致病菌,而肠道菌群失调在肠道疾病发生、发展过程中扮演了重要角色。因此,如何调节肠道菌群成为治疗肠道疾病的重要方法之一。丁晓洁等^[86]发现乌梅丸能提升大鼠粪便双歧杆菌/大肠埃希菌,对大鼠肠道菌群有调节作用。李克亚等^[12]发现乌梅丸能够改善肠道微生态菌群,使益生菌(双歧杆菌属、乳酸杆菌属、拟杆菌门、厚壁菌门、消化球菌属、韦荣球菌属、真杆菌属、黄杆菌属)丰度均明显提高,致病菌(埃希氏菌属、沙门菌属、梭杆菌门、微生态变形菌门、放线菌门、普雷沃菌属、副拟杆菌属、肠球菌属)相对丰度均明显降低。

3.6 抗氧化损伤 研究表明,氧自由基在UC的发病过程中起到了重要作用。相关研究指出,乌梅丸可以通过清除氧自由基而起到治疗UC的作用^[87]。如赵岩^[88]研究示,乌梅丸可以提高大鼠结肠黏膜超氧化物歧化酶(SOD)水平及提高活性E-玫瑰花环形成率(Ea-RFC)、总E-玫瑰花环形成率(Et-RFC)从而能调节机体免疫功能,清除氧自由基,保护UC结肠黏膜。李斌等^[89]研究示,乌梅丸可通过升高大鼠结肠黏膜组织SOD水平,降低丙二醛(MDA)水平来减轻结肠黏膜脂质过氧化反应以治疗UC。

3.7 镇痛 腹痛是UC患者临床常见表现之一,其发生原因主要是炎症及炎症介质刺激肠道神经所致,而前列腺素E₂(PGE₂)正是参与UC发病的主要炎症介质^[90]。有报道指出,乌梅丸可方降低PGE₂水平以减弱感受器敏感性,进而产生抗炎镇痛效果。如闫曙光等^[91]研究示,乌梅丸加减能有效延长小鼠痛阈,降低小鼠扭体次数,降低UC大鼠结肠组织PGE₂含量从而起到镇痛作用。闫曙光等^[92]研究发现,乌梅丸组、寒热并用组、温热组较模型组比较,UC大鼠结肠组织PGE₂水平及大鼠平均扭体数均明显降低,而寒凉组镇痛效果不显著。

3.8 抑制结肠上皮细胞凋亡 研究表明,结肠黏膜屏障损伤的主要原因是由于结肠上皮细胞的过度凋亡引起的数量减少,最终导致UC的发生^[93]。乌梅丸具有明显抑制细胞凋亡作用。Fas是一种I型膜蛋白及细胞表面的死亡受体,属于肿瘤坏死因子受体家族成员,其配体(FasL)与其结合后可诱导细胞凋亡。闫曙光等^[94]发现乌梅丸可以抑制Fas、FasL蛋白的表达从而抑制结肠上皮细胞过度凋亡。惠毅等^[95]研究示,乌梅丸可通过增强Bcl-2蛋白表达,抑制Bcl-2相关性X(Bax)蛋白表达从而抑制结肠上皮细胞凋亡。闫曙光等^[96]发现乌梅丸可减弱Fas、FasL mRNA表达及降低胱天蛋白酶-3(Caspase-3)含量从而抑制结肠上皮细胞过度凋亡,其中以大剂量组疗效最佳。

4 总结与展望

综上所述,乌梅丸加减治疗大肠相关性疾病疗效确切,且具有不良反应少、复发率低的优势,同时对该方的作用机制也进行了初步探讨,主要包括抗炎、调节免疫功能、修复肠道黏膜屏障、抗肿瘤、调节肠道菌群、抗氧化损伤、镇痛、抑制结肠上皮细胞凋亡等作用机制。但目前的临床及实验研究仍存在诸多不足需要改进,①缺乏大样本、设计严谨、规范的临床研究,且大多数临床研究治疗组是在常规西药的基础上加用乌梅丸或加减方进行试验,这可能导致治疗组疗效不明确及影响试验结论的可靠性,望今后能采用大样本、多中心随机、双盲对照试验的方法进行临床研究,以增强数据的可靠性;②当前治疗大肠相关性疾病所采用的评价指标多样化,未来需建立科学统一的药效评价标准;③大肠相关性疾病动物模型与乌梅丸证型并不一定相同,故对于寒热错杂、本虚标实证之大肠相关性疾病的建模方案仍需继续完善;④乌梅丸组方药味多,成分复杂,哪一类或哪几类药物配伍成分对

大肠相关性疾病的治疗起关键作用尚未清晰。
⑤目前对于乌梅丸治疗大肠性相关疾病的具体分子机制研究仍不明确,故今后仍需深入研究。

[参考文献]

- [1] LOK K H, HUNG H G, NG C H, et al. Epidemiology and clinical characteristics of ulcerative colitis in Chinese population: experience from a single center in Hong Kong[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2008, 23(3):406-410.
- [2] NG S C, LEUNG W K, SHI H Y, et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease from 1981 to 2014: Results from a territory-wide population-based registry in Hong Kong[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2016, 22(8): 1954-1960.
- [3] 杭玉捷,朱海杭,王大新. 扬州大肠疾病分布情况及其检出率的相关性分析[J]. *医学理论与实践*, 2018, 31(13):1891-1895, 1883.
- [4] CHEN W, ZHENG R, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2):115-132.
- [5] 喻玉,陈辉,陈珊珊. 比较美沙拉嗪与柳氮磺吡啶治疗溃疡性结肠炎的疗效[J]. *临床医药文献电子杂志*, 2020, 7(44):151-152.
- [6] 徐瑞凤,樊涛,侯士于,等. 直肠癌同步放化疗患者营养状况与放化疗不良反应的相关性[J]. *中国肛肠病杂志*, 2022, 42(2):19-21.
- [7] 王侃,叶玲娜,潘贻朋,等. 莫夫利西单抗抗体治疗486例克罗恩病的不良反应分析[J]. *中华消化杂志*, 2019(8):555-561.
- [8] 张仲景. 伤寒论[M]. 北京:人民卫生出版社, 2005: 125-126
- [9] 林武红,梁仁久,黄贵华,等. 论厥阴病及其临床意义[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2021, 27(12): 1851-1853, 1863.
- [10] 李军祥,陈諳. 溃疡性结肠炎中西医结合诊疗共识意见(2017年)[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2018, 26(2):105-111, 120.
- [11] 刘笃佳,王媛媛,马旭. 溃疡性结肠炎的流行病学研究进展[J]. *中国烧伤创疡杂志*, 2017, 29(3): 214-217.
- [12] 李克亚,王真权,彭美瑶. 乌梅丸治疗溃疡性结肠炎(脾肾虚寒,寒中蕴热证)的疗效及对肠道微生态的影响[J]. *中医药导报*, 2020, 26(16):85-89.
- [13] 彭昊. 加减乌梅丸治疗寒热错杂型活动期溃疡性结肠炎的临床疗效观察[D]. 南京:南京中医药大学, 2021.
- [14] 王福英,王静敏,丁震环,等. 中西医结合治疗寒热错杂型溃疡性结肠炎54例临床观察[J]. *中国民族民间医药*, 2021, 30(17):110-112.
- [15] 崔引航,谢家诚,徐东强,等. 乌梅丸加减治疗寒热错杂型溃疡性结肠炎的临床效果分析[J]. *临床医药文献电子杂志*, 2020, 7(38):12, 14.
- [16] 孙盟朝,田晶晶,崔莉红. 乌梅丸治疗溃疡性结肠炎的疗效分析及对T淋巴细胞的影响[J]. *中国中西医结合外科杂志*, 2018, 24(5):545-549.
- [17] 张炜娟. 乌梅丸加味联合美沙拉嗪治疗寒热错杂型溃疡性结肠炎临床观察[J]. *光明中医*, 2019, 34(12):1896-1898.
- [18] 胡伟婷. 乌梅丸加减治疗寒热错杂型溃疡性结肠炎的临床疗效观察[D]. 济南:山东中医药大学, 2018.
- [19] 唐景荣. 乌梅丸加味治疗溃疡性结肠炎(寒热错杂证)的临床研究[D]. 长春:长春中医药大学, 2017.
- [20] 李兵剑. 乌梅丸保留灌肠治疗远端型溃疡性结肠炎24例临床观察[J]. *甘肃中医药大学学报*, 2018, 35(2):53-57.
- [21] 王秋月,代文婷. 乌梅丸汤剂保留灌肠治疗溃疡性结肠炎疗效观察[J]. *实用中医药杂志*, 2018, 34(1): 31-32.
- [22] 马树梅. 乌梅丸为主方的配方颗粒口服联合灌肠治疗溃疡性结肠炎66例临床观察[J]. *光明中医*, 2018, 33(5):646-649.
- [23] 杜炳林,徐众森. 乌梅丸口服结合中药灌肠治疗寒热错杂型溃疡性结肠炎[J]. *世界中西医结合杂志*, 2020, 15(11):2098-2101.
- [24] 贾晓东,鱼涛. 针刺八髎联合乌梅丸加减治疗溃疡性结肠炎临床体会[C]//日照:2019中国中西医结合学会消化内镜学专业委员会第一届第四次学术交流会摘要集, 2019: 1-3.
- [25] 谷凌云,查青山,赵书云,等. 乌梅丸联合雷火灸治疗溃疡性结肠炎的临床观察[J]. *实用临床医药杂志*, 2016, 20(15):131-132.
- [26] NG W K, WONG S H, NG S C. Changing epidemiological trends of inflammatory bowel disease in Asia[J]. *Intest Res*, 2016, 14(2): 111-119.
- [27] 沈畅. 加减乌梅丸治疗克罗恩病28例观察[J]. *浙江中医杂志*, 2017, 52(1):23.
- [28] 2020年中国肠易激综合征专家共识意见[J]. *中华消化杂志*, 2020, 40(12):803-818.
- [29] 麻译丹. 乌梅丸加味治疗腹泻型肠易激综合征(寒热错杂证)的临床观察[D]. 长春:长春中医药大学, 2019.
- [30] 黄秀杰,涂云,潘婧,等. 乌梅丸联合匹维溴铵治疗腹泻型肠易激综合征(寒热错杂)随机平行对照研究[J]. *实用中医内科杂志*, 2019, 33(5):42-45.
- [31] 吴巧珑,涂云. 乌梅丸治疗腹泻型肠易激综合征临床疗效评价[J]. *中医临床研究*, 2020, 12(13):116-118.
- [32] 杜健,朴春浩. 乌梅丸加减治疗腹泻型肠易激综合征

- 的临床观察[J]. 黑龙江中医药, 2017, 46(5): 16-18.
- [33] 田传鑫, 赵磊. 结直肠癌及结直肠癌肝转移流行病学特点[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2021, 28(13): 1033-1038.
- [34] 中国结直肠癌诊疗规范(2020年版)[J]. 中华外科杂志, 2020, 58(8): 561-585.
- [35] 苏晓宇. 加减乌梅丸方对预防早期结直肠癌内镜下治疗后复发的临床观察[D]. 南京: 南京中医药大学, 2018.
- [36] DOS SANTOS FILHO E X, ÁVILA P H M, BASTOS C C C, et al. Curcuminoids from *Curcuma longa* L. reduced intestinal mucositis induced by 5-fluorouracil in mice: Bioadhesive, proliferative, anti-inflammatory and antioxidant effects [J]. Toxicol Rep, 2015, 3: 55-62.
- [37] 张翔, 杨觅, 胡静, 等. XELOX方案与FOLFOX方案术后辅助治疗结直肠癌的疗效及副反应比较[J]. 贵州医药, 2017, 41(10): 1051-1052.
- [38] 卢冬雪, 严晶, 孙志广, 等. 乌梅丸治疗化疗性肠黏膜炎的临床疗效及机制研究[J]. 南京中医药大学学报, 2021, 37(3): 371-375.
- [39] 钟玲玲, 舒鹏. 乌梅丸加减治疗多发性大肠息肉临床经验谈[J]. 环球中医药, 2017, 10(2): 240-242.
- [40] 曾英. 乌梅丸加减防治大肠息肉术后再发的临床观察[J]. 中医临床研究, 2018, 10(4): 110-111.
- [41] SIMUNIC M, PERKOVIC N, ROSIC-DESPALATOVIC B, et al. Colonoscopic polypectomies and recommendations on the colonoscopy follow-up intervals depending on endoscopic and histopathological findings [J]. Acta Inform Med, 2013, 21(3): 166-169.
- [42] 李玉婵, 安彦军. 大肠腺瘤的研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2016, 16(26): 34-36.
- [43] 王雪萍, 张黎明, 任庆涛. 结肠息肉病理分析及电切后复发、癌变相关因素分析[J]. 中国现代医生, 2014, 52(5): 36-38.
- [44] LIEBERMAN D A, REX D K, WINAWER S J, et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after screening and polypectomy: A consensus update by the US multi-society task force on colorectal cancer [J]. Gastroenterology, 2012, 143(3): 844-857.
- [45] 来茂德. 结直肠息肉腺瘤的分类及其诊断中的问题[J]. 临床与实验病理学杂志, 2008(5): 515-517.
- [46] 张凌云. “乌梅丸”加减预防结肠腺瘤术后复发及癌变的临床疗效观察[D]. 南京: 南京中医药大学, 2017.
- [47] 梁一飞. 加减乌梅丸对经内镜下治疗后大肠腺瘤防治作用的临床观察[D]. 北京: 北京中医药大学, 2018.
- [48] 袁广众. 乌梅丸加减预防大肠腺瘤内镜下切除术后复发的临床研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2017.
- [49] 张然, 李素娟, 陈正彦. 加味乌梅丸预防多发性腺瘤性结肠息肉内镜术后再发的疗效观察[J]. 中国疗养医学, 2019, 28(7): 773-774.
- [50] 张学兰. 溃疡性结肠炎患者血清促炎因子与抗炎因子的表达及其关系[J]. 山东医药, 2014, 54(5): 54-55.
- [51] 马清林, 任远, 吴国泰, 等. 乌梅丸对2,4,6-三硝基苯磺酸诱导的溃疡性结肠炎大鼠的作用机制研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(13): 1688-1691, 1704.
- [52] 贾瑞, 王萌, 闫曙光, 等. 基于巨噬细胞极化探讨寒热并用治疗溃疡性结肠炎的作用机制[J]. 中医学报, 2021, 36(5): 915-919.
- [53] 李斌, 谷松. 乌梅丸及其拆方对溃疡性结肠炎大鼠结肠黏膜组织IL-10与TNF- α 的影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2015, 17(6): 20-22.
- [54] 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- α 的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(9): 920-924.
- [55] 张新杰, 马宗华. 乌梅丸对溃疡性结肠炎实验大鼠血清IL-6和IL-10水平的影响[J]. 中医学报, 2015, 30(1): 74-76.
- [56] 闫曙光, 周永学, 惠毅. 乌梅丸及其拆方对UC大鼠IL-1、IL-10的影响[J]. 现代中医药, 2013, 33(5): 110-113.
- [57] 庞艳华. STAT4和STAT6及Th1/Th2类细胞因子在溃疡性结肠炎中的表达[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2005.
- [58] 梁丽. 乌梅丸对溃疡性结肠炎大鼠 β 2AR- β -arrestin2-NF- κ B p65/STAT6信号转导通路的影响[D]. 武汉: 华中科技大学, 2010.
- [59] 范恒, 梁丽, 唐庆, 等. 乌梅丸对溃疡性结肠炎大鼠STAT6表达的影响[J]. 中西医结合研究, 2011, 3(3): 127-131.
- [60] 殷胜骏. 乌梅丸加减对溃疡性结肠炎大鼠IL-4/STAT6信号通路的调节作用[D]. 北京: 北京中医药大学, 2009.
- [61] 贾瑞. 基于Notch/NF- κ B/NLRP3信号通路研究乌梅丸抑制巨噬细胞活化治疗溃疡性结肠炎的作用机制[D]. 咸阳: 陕西中医药大学, 2021.
- [62] 惠毅, 闫曙光. 乌梅丸拆方对UC大鼠结肠上皮细胞Notch信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(7): 114-117.
- [63] 闫曙光, 惠毅. 乌梅丸对溃疡性结肠炎大鼠结肠上皮细胞Notch信号通路的影响[J]. 时珍国医国药, 2015, 26(2): 320-322.
- [64] 孙阳, 张欣, 李宇华, 等. 乌梅丸对溃疡性结肠炎大鼠的治疗作用及其机制[J]. 华南国防医学杂志, 2013, 27(1): 5-8, 12.
- [65] 闫曙光. 乌梅丸及其拆方对溃疡性结肠炎大鼠细胞因子、炎性介质及TLR4/NF- κ B信号通路影响的实验

- 研究[D]. 成都:成都中医药大学,2012.
- [66] 赵欢,吕鹏,李亚,等. 乌梅丸对肿瘤免疫治疗相关结肠炎大鼠 IL-1 β 、NF- κ B、Foxp3 影响的研究[C]//上海:第十七届全国中西医结合肿瘤学术大会摘要集,2019:22-23.
- [67] 赵欢,吕鹏,侯丽,等. 乌梅丸对免疫性结肠炎大鼠 IL-1 β 、pNF- κ B、Foxp3 的作用[J]. 北京中医药大学学报,2019,42(11):947-953.
- [68] 杜丽东,马清林,吴国泰,等. 基于 IKK α /NF- κ B/COX-2 信号通路探讨乌梅丸治疗溃疡性结肠炎的机制[J]. 中药药理与临床,2021,37(2):3-7.
- [69] 李斌,蒋宁,谷松. 乌梅丸及其拆方对溃疡性结肠炎大鼠 IL-6/JAK/STAT3 信号通路及结肠粘膜病理变化的影响[J]. 中药药理与临床,2016,32(1):14-17.
- [70] 张静. 乌梅丸及其拆方对溃疡性结肠炎模型大鼠结肠黏膜病理变化的影响[J]. 中医学报,2017,32(12):2404-2407.
- [71] 李斌. 乌梅丸及其拆方对溃疡性结肠炎大鼠 TLR9/MyD88/NF- κ Bp65 及 IL-6/JAK/STAT3 信号通路的影响[D]. 沈阳:辽宁中医药大学,2016.
- [72] 李斌,孙宁,谷松. 乌梅丸及其拆方对溃疡性结肠炎大鼠炎症因子及 TLR9/MyD88/NF- κ B p65 信号通路的影响[J]. 中华中医药杂志,2016,31(5):1901-1905.
- [73] 张旭东,刘宏岩. 乌梅丸对溃疡性结肠炎大鼠 TLRs/NF- κ B/myD88 信号通路影响的研究进展[J]. 吉林中医药,2019,39(3):410-413.
- [74] BIDÈRE N, SU H C, LENARDO M J. Genetic disorders of programmed cell death in the immune system [J]. Ann Rev Immunol,2006,24(1):321-352.
- [75] HUGHES P, BOUILLET P, STRASSER A. Role of Bim and other Bcl-2 family members in autoimmune and degenerative diseases [J]. Curr Dir Autoimmun, 2006,9(12):74-94.
- [76] 张丽娟,陈小艳,范恒,等. 乌梅丸对结肠炎大鼠 δ 阿片受体、 β -抑制蛋白1、Bcl-2 表达的影响[J]. 胃肠病学,2015,20(8):472-476.
- [77] 范恒,唐庆,陈小艳,等. δ 阿片受体、 β -arrestin1 及 Bcl-2 在大鼠实验性溃疡性结肠炎发病过程中的作用及乌梅丸干预作用[C]//北京:全国中西医结合发展战略研讨会暨中国中西医结合学会成立三十周年纪念会论文汇编. 2011:323.
- [78] 陈小艳. 乌梅丸对溃疡性结肠炎大鼠 DOR- β -arrestin1-Bcl-2 信号转导通路干预作用的研究[D]. 武汉:华中科技大学,2011.
- [79] 杜小超. 益生菌联合早期肠内营养治疗急性重症胰腺炎的临床疗效[J]. 临床合理用药杂志,2020,13(30):18-20,23.
- [80] 陈佳,周国珍. 乌梅丸加减方联合阿嗝米特、益生菌治疗 LC 术后腹泻对患者大便性状及肠黏膜屏障功能的影响[J]. 四川中医,2020,38(7):117-120.
- [81] 惠毅,闫曙光,李京涛. 乌梅丸对溃疡性结肠炎大鼠结肠上皮组织 MUC2 和 TFF3 的影响[J]. 陕西中医,2015,36(9):1268-1269.
- [82] 金虹,庞雪莹,刘小外,等. 乌梅丸治疗恶性肿瘤的研究进展[J]. 实用临床医药杂志,2021,25(8):129-132.
- [83] 冯泽宇. IRAK1 在结肠肿瘤发生中的作用及乌梅丸防治的机制研究[D]. 南京:南京中医药大学,2021.
- [84] 张然,李素娟,陈正彦,等. 基于 Wnt 通路加味乌梅丸对结肠癌的抑制机制[J]. 世界中医药,2018,13(8):1972-1975.
- [85] 刘明浩. 基于 EMT 探讨乌梅丸煎剂对结肠炎相关性结肠癌的预防作用[D]. 南京:南京中医药大学,2018.
- [86] 丁晓洁,孙喜灵,于晓飞,等. 乌梅丸对腹泻型肠易激综合征模型大鼠肠道菌群和炎症因子的影响[J]. 辽宁中医杂志,2019,46(6):1296-1299,1345.
- [87] 马春曦,李志晋,詹丽英,等. 溃疡性结肠炎大鼠肠组织中 MDA、SOD、损伤指数的动态变化及其相关性研究[J]. 江西医学院学报,2005(3):4-6.
- [88] 赵岩. 乌梅丸对溃疡性结肠炎大鼠结肠粘膜超氧化物歧化酶及血清 Ea-RFC、Et-RFC 的影响[D]. 沈阳:辽宁中医学院,2005.
- [89] 李斌,谷松. 乌梅丸及其拆方对溃疡性结肠炎大鼠结肠黏膜组织 SOD 与 MDA 影响[J]. 辽宁中医药大学学报,2015,17(5):48-50.
- [90] 李梅,高艳景,崔祥华,等. 前列腺素受体 EP2 在溃疡性结肠炎黏膜中的表达及临床意义[J]. 山东大学学报:医学版,2012,50(11):79-83.
- [91] 闫曙光,惠毅,周永学. 乌梅丸及其拆方的镇痛作用[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(21):262-265.
- [92] 闫曙光,周永学,惠毅,等. 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):890-895.
- [93] 李莉,吕春艳,张春艳,等. 溃疡性结肠炎上皮细胞增殖与凋亡观察分析[J]. 中国误诊学杂志,2007(21):5000-5001.
- [94] 闫曙光,惠毅. 乌梅丸对 UC 大鼠结肠上皮细胞凋亡和 Fas/FasL 蛋白表达的影响[J]. 现代中医药,2015,35(5):161-163.
- [95] 惠毅,闫曙光,王晓龙. 乌梅丸对溃疡性结肠炎大鼠结肠上皮细胞凋亡和 Bcl-2/Bax 蛋白表达的影响[J]. 中华中医药学刊,2016,34(1):149-151.
- [96] 闫曙光,惠毅,李京涛. 乌梅丸方对溃疡性结肠炎大鼠结肠上皮细胞凋亡的影响[J]. 中国中医基础医学杂志,2016,22(6):771-773.

[责任编辑 张丰丰]