

基于《伤寒论》探讨半夏泻心汤类方治疗溃疡性结肠炎的机制及研究进展

张亚粉¹, 左振魁^{2*}, 刘天瑞¹

(1. 河南中医药大学, 郑州 450046;

2. 河南省中医院/河南中医药大学第二附属医院, 郑州 450002)

[摘要] 溃疡性结肠炎(UC)是一种非特定性的炎性肠道问题,其主要症状包括腹痛、腹泻和黏液血便,有易复发,较难治的特点。该疾病的发病机制尚未完全明确,现代医学治疗手段效果欠佳,加之多年来,UC发病率呈逐年上升的趋势,故临床迫切需要寻找新的治疗方法。中医药防治此类病证由来已久,仲景曾在《伤寒论》原文中多次论及下利、泄利与久痢、肠风、脏毒等与UC相类似的症状,论述了相应病机与治法,并提出有效的治疗方剂,为后世运用经方辨治UC奠定了基础。近年来,研究发现中医药对防治UC具有独特的优势,不仅能够有效缓解UC患者的症状,还能在很大程度上改善患者的生活质量。研究还发现,无论是从网络药理学、临床观察亦是动物实验,半夏泻心汤类方作为一种中药复方,在治疗UC方面取得了显著的疗效。经过大量的实验探索,研究发现半夏泻心汤类方在治疗UC的原理上与细胞炎症因子、肠道微生物、免疫反应、相关的信号传导途径和细胞焦亡等因素有紧密的关联。本文将会对半夏泻心汤类方在治疗UC中的作用原理做一个全面的概括,包括其理论根源、药物组成和作用机制等各个方面的研究,旨在给临床实践提供更加稳固的理论支持。

[关键词] 伤寒论; 半夏泻心汤; 溃疡性结肠炎; 研究进展; 机制

[中图分类号] R2-0; R22; R285.5; R2-031; R259; R574 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2024)13-0279-10

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20241490

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20240520.2028.003>

[网络出版日期] 2024-05-21 16:17:26

Mechanism and Research Progress of Banxia Xiexintang in Treating Ulcerative Colitis Based on *Shanghanlun*

ZHANG Yafen¹, ZUO Zhenkui^{2*}, LIU Tianrui¹

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

2. Henan Province Hospital of TCM/The Second Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450002, China)

[Abstract] The persistent, difficult-to-treat, and recurrent abdominal pain, diarrhea, and mucinous bloody stools that characterize ulcerative colitis (UC) are indicative of an inflammatory bowel disorder. The cause of the sickness remains uncertain, and the outcome of modern medical treatment is not encouraging. The incidence of UC has been steadily increasing over time, making it essential to discover novel treatments in clinical practice. For centuries, traditional Chinese medicine (TCM) has been a successful method for preventing and curing this malady. In the original text of *Shanghanlun*, ZHANG Zhongjing repeatedly discussed symptoms similar to UC, such as diarrhea, chronic dysentery, intestinal wind, and visceral toxins. The effective formulas proposed in

[收稿日期] 2024-02-22

[基金项目] 河南省中医药拔尖人才培养项目(2022ZYBJ11);河南省中医药科学研究专项(2019ZY2022);河南省研究生教育改革与质量工程项目(YJS2021AL059)

[第一作者] 张亚粉,在读硕士,从事中医药防治肛肠疾病研究,E-mail:1069893039@qq.com

[通信作者] *左振魁,硕士,主任医师,从事肛肠疾病方面的治疗与基础研究,E-mail:zuozhenkui3524@sina.com

Shanghanlun have laid the groundwork for the later use of TCM for treatment of UC. Research in recent times has revealed the distinct benefits of TCM in both relieving the symptoms and improving the quality of life of UC patients. Banxia Xiexintang, a compound of this type, has been found to be effective in network pharmacology, molecular docking, clinical observation, and animal experiments, and its therapeutic effects have been considerable in the treatment of UC. Extensive experiments have revealed a strong correlation between the effectiveness of Banxia Xiexintang in treating UC and factors such as inflammatory cytokines, intestinal microbiota, immune responses, related signaling pathways, and pyroptosis. This article presents a comprehensive examination of Banxia Xiexintang for treatment of UC, encompassing its theoretical basis, drug composition, and mechanism of action. This paper is expected to provide more theoretical support for clinical application of Banxia Xiexintang.

[Keywords] *Shanghanlun*; Banxia Xiexintang; ulcerative colitis; research progress; mechanism

溃疡性结肠炎(UC)是一种难以被某些疾病辨证的长期炎症性肠道问题,其产生有可能和遗传因素有紧密的联系,然而,目前对其确切的致病机制和产生过程还有待深入的探讨^[1]。UC常见临床表现为腹痛、腹泻,黏液脓血便,有易复发、较难治的特点。现在,我国在UC的治疗方面主要依赖于西医的药品,这些药品包括氨基水杨酸、激素、免疫抑制剂及生物制剂等。尽管药物治疗能够缓解症状和降低复发风险,但部分患者仍存在疗效不佳的问题。因此,探讨新的治疗方法和寻找更为有效的药物已成为当前探索的核心课题。中医药防治此类病证由来已久,张仲景曾在《伤寒论》原文中多次提及下利、泄利与久痢、肠风、脏毒等,与UC有相类似的临床症状,并且对这些症状的病机进行了深入探讨,提出了相应的治疗法则和有效方剂,为后世运用经典方剂辨治UC奠定了基础。近年来,通过临床观察发现中医药治疗UC具有显著的疗效和优势,尤其是以经方半夏泻心汤类方治疗UC效果显著^[2-3]。现代药理学研究发现,半夏泻心汤类方无论是从网络药理学、动物实验、临床观察亦或是临证经验中,均证实对治疗UC具有显著疗效。本文旨在综述半夏泻心汤类方在治疗UC方面的作用原理,从理论根源、药物组成、作用机制等方面进行探讨,以期为临床应用提供更为坚实的理论依据。

1 理论根源

祖国医学并没有UC这一病名,但仲景曾在《伤寒论》中把泄泻与痢疾等统称为“下利”“利下”“泄利”,甚或简称为一个“下”字,因此,UC可被视为“泄泻”“痢疾”“肠癖”等范畴的代表。《黄帝内经·素问·太阴阳明论》^[4]载:“饮食失节,起居不时者,阴受之……入六腑则身热不时卧,上为喘呼。入五脏则膜满闭塞,下为飧泄,久为肠癖。”《类证治裁·痢

疾》^[5]载:“痢多发于秋,即《内经》之肠游也。症由胃腑湿蒸热壅,致气血凝结,挟糟粕积滞,进入大小腑,倾刮脂液,化脓血下注,或痢白,痢红,痢瘀紫,痢五色,腹痛呕吐,口干溺涩,里急后重,气陷肛坠,因其闭滞不利,故亦名滞下也。”《诸病源候论·痢病》^[6]曰:“凡痢,皆由荣卫不足,肠胃虚弱,冷热之气乘虚而入,客于肠间,肠虚则泄,故为痢也。”因此提出脾胃失调是导致肠胃虚弱的直接因素,易使外邪乘虚侵入肠腑,病情反复迁延而形成泄痢虚损。《证治汇补·下窍门》^[7]指出:“饮食不节,起居不时……闭塞滞下,为飧泄肠癖。滞下者,谓气食滞于下焦;肠癖者,谓湿热积于肠中,即今之痢疾也,故曰无积不成痢,痢乃湿热食积三者。”又说:“生冷油腻,留滞于内,湿蒸热瘀,伏而不作。偶为调摄失宜,风寒暑湿,干触秽浊,故为此疾。其多发于夏秋者,因脾主长夏,脾感酷暑,肺金亦病,至秋阳气收敛,火气下降,肺传大肠,并迫而为病也。”以上所述,祖国医学认为,UC的发病机制与情志不畅、饮食失宜、气机失衡、劳累过度及感受外邪等诸多因素有关。这些因素导致脾胃功能受损,水谷纳运失常,饮食停滞,导致湿郁热蒸,进而下注大肠。若持续日久,使体内的正气耗伤,湿热积聚,气血循环受阻,肠道的功能传输失常,肠道系统遭到破坏,则粪便腐烂并与血液混合。其发病机制主要由脾虚胃热引起,湿热是表现于外的征象,而血瘀肉腐则是局部病理改变。初期的病证主要表现为气机阻塞、湿热堆积在脾胃和大肠,实证情况较为常见。若日久不愈,脾胃受损严重,易转变为湿热夹杂之证。故本病多为本虚标实、寒热错杂,因此在临床治疗过程中应以扶正祛邪、清热利湿、行气和血、健脾和胃为根本遵循。《金匱要略·呕吐下利病篇》记载:“呕而肠鸣,心下痞者,半夏泻心汤主之”,当出现呕吐并伴随着

肠鸣,同时感觉到心下有痞硬的情况时,应该使用半夏泻心汤进行治疗。《伤寒论》中提到:“但满而不痛者,此为痞,柴胡不中与之,宜半夏泻心汤。”这些条文明确指出,半夏泻心汤有助于治疗消化道疾病。中焦位于脾胃之间,是气机的升降和水分的上传下达的关键枢纽。脾气主升,胃气主降,当脾胃功能正常,可使清气上升,浊阴下降。当脾胃的运化功能出现问题时,会导致清气无法上升,浊气无法下降,两者相互抵触,就出现心下痞硬的症状。临床表现上则出现上部为反酸、嗝气等;中部为腹痛、腹胀等;下部为肠鸣、下利等。针对寒热错杂的痞满、下利等胃肠病证,张仲景提出了采用寒热并施、辛开苦降的治疗方法,这一举措标志着运用辛开苦降法治脾胃系统疾病的开端。正如国医大师梅国强的观点:一旦寒热互结于中焦,脾胃升降失司,清阳不升,浊阴不降,首选半夏泻心汤^[8]。另一国医大师王庆国也曾经表述:“半夏泻心汤是治疗脾胃病证通用方,只要抓住‘寒热错杂’的病机和‘心下痞’主证,随证施用半夏泻心汤,加减化裁得当,效如桴鼓。”^[9]在实际的医学实践中,其适用范围不只限于治疗由于少阳错误引起的痞证,还包括由于寒热相互作用和湿热阻塞引起的脾胃功能衰退、升降失常等引发的痞证和腹泻。而且,其疗效令人印象深刻。

总得来说,半夏泻心汤类方是一种有效治疗脾胃升降失常、虚实交替、寒热错杂导致的呕吐、肠鸣泄泻或心下痞硬等胃肠病方面的最经典方剂,同时也为后世运用经方辨治UC打下了基础。

2 药物组成

半夏泻心汤源自东汉张仲景的《伤寒论》,其主要成分包括半夏、干姜、黄芩、黄连、人参、炙甘草和大枣,其作用在于寒热平调,消痞散结。主治寒热错杂之痞证,证见心下痞硬,但满而不痛,或呕吐,肠鸣下利,舌苔腻而微黄。现代医学的研究结果显示,半夏泻心汤有助于消除炎症、抵御细菌,并且可以对胃肠的运作功能进行双向调节。他还可以促进胃肠部位的发育和表达,刺激相关的激素和蛋白质的生成,进一步增强人体的免疫系统。并在临床中被广泛地用于治疗如慢性胃炎、胃溃疡和UC等消化系统炎症性疾病。该方中,半夏具有散结消痞、和胃降逆止呕的功效,为主药。干姜味辛而散,能够温中暖脾化饮。芩连性寒能够清热燥湿,味苦具有泻火解毒作用。芩连与干姜的相配,具有辛开苦降、宣降结气的功效,其主要目的是消痞散结,

突出了舍性取用的配伍特性。人参、甘草和大枣的味甘,具有健脾补气的作用,以帮助恢复脾脏的升清降浊功能。本方剂以四气五味而论,采用辛开苦降;从药性上看,寒温并用;从功效上看,温脾散寒,清热化湿,同时健脾和胃以促进机体功能的恢复,成为治疗脾胃中焦病变的常用方剂。

半夏泻心汤类方之生姜泻心汤也常用于心下痞硬,干噎食臭,肠鸣下利等证。生姜泻心汤在半夏泻心汤基础上加生姜减干姜的用量而成。本方重用生姜以健脾胃、散水饮,并辅以半夏、干姜和芩连辛开苦降,以开泄寒热痞塞之结滞;同时,予以人参、甘草、大枣健脾益胃,以复中焦升降之职。本证水气偏重,治疗应在和胃泻心消痞的基础上,兼以宣散水气,故选用生姜泻心汤为主治。

半夏泻心汤类方之甘草泻心汤,是由于医反误下,严重损伤脾胃,引发脾胃气虚、湿浊阻塞、气机不畅、升降失常等。可见腹中雷鸣,下利,水谷不化,心下痞硬而满,干呕心烦等症状。本证的病症特点是脾胃功能衰弱,下利症状严重。治疗过程应立足于泻心消痞,同时注重补中和胃,以缓解急症并缓急止泻。本方由半夏泻心汤减人参(原文记载无人参,当属传抄脱漏),加重甘草之剂量而成。方以甘草命名之意,源于其和解之特性。方中甘草可以补中益气,使脾胃之气得以复苏,既能够促进气血的生化,又能够维持其功能;芩连的苦寒性质可以清热燥湿,使脾胃不受湿热的侵害;半夏和干姜可以宣畅中焦气机;使湿热之邪无法内居;人参和大枣可以补中益气,与甘草相结合,可以治病扶正驱邪,使正气得以恢复,不受邪虐,从而达到苦寒泻邪而不峻,辛温温通而不散正气,甘草补而有序以和中固本的目的。

近年来,药理学与药物化学的进步推动了中药有效成分研究的发展。诸多研究者致力于发掘具有确切疗效的中药成分。黄酮类、生物碱类、三萜皂苷类、多糖苷类、多酚类、蒽醌类等多种类型的化合物均具备抗UC的功效^[10]。如闫利利等^[11]的研究所示,半夏泻心汤治疗UC与上述几类化合物密切相关,其中黄芩的贡献最大,其次是甘草、黄连、党参/人参等。黄芩治疗UC的有效成分为黄酮类化合物,如黄芩素、汗黄芩素、黄芩苷、黄芩素等。此中药主要成分具有抵抗炎症、抵抗氧化、抵御凋亡、调整肠道微生物菌群及优化肠黏膜防护功能等作用,对UC具有治疗效果^[12]。小檗碱、药根碱、黄连碱、表小檗碱等生物碱类是黄连在UC的主要药效

成分,他们能够抵抗细菌、抗氧化、调整免疫系统和改善肠道微生态,因此被广泛用来治疗如细菌性痢疾、胃炎、UC等各种消化道疾病^[13]。甘草对UC的治疗效果显著,主要由甘草酸、甘草酸二铵、甘草多糖、甘草次酸及异甘草素等组成。这些成分具备非特异性的抗炎、镇痛、免疫调节、肠道菌群调控、细胞凋亡调控及降低氧化应激等功能^[14]。人参治疗UC的主要依赖于人参皂苷和人参多糖等活性成分,其中人参皂苷具有抵御炎症、抵抗氧化、平衡免疫力、推动肠道黏膜的恢复等作用,有助于减轻UC的便血、腹泻、脓便等症状;人参多糖则能调整肠道微生物菌群、维持肠黏膜防御功能、推动细胞自我修复、减轻炎症及氧化反应等^[15]。研究还发现党参可替代人参治疗UC^[16]。党参治疗UC的有效成分包括党参多糖和党参总皂苷,具备抗炎、抗氧化和调节免疫等作用^[17-18]。半夏泻心汤类方因药物组成基本相同,唯有药物含量不同,所以治疗UC也具有相同的作用。

3 作用机制

UC的发病机制错综复杂,病因尚未明确。对于UC的治疗,中医药拥有众多的手段、目标,并且能够实现全局性的调控,其疗效也相当稳固。因此,当前,关于中医药对UC的影响机制的探讨已经变得非常重要^[19]。本文总结了基于网络药理学^[20]、动物实验和临床观察等探索半夏泻心汤类方药治疗UC的作用机制。其主要机制是通过调整细胞炎症因子、改善肠道微生物菌群、调节免疫反应、调控相关信号通路、抑制细胞焦亡、调整氧化应激、改善胃肠激素等多种功能,推动肠道黏膜的恢复,以实现治疗UC。

3.1 半夏泻心汤类方调整细胞炎症因子治疗UC的机制研究 在生理状况下,保持机体的抗炎因子和抑炎因子的动态平衡对于维持身体健康至关重要^[21]。核转录因子- κ B(NF- κ B)在炎症反应的过程中,有助于激活诸如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6、IL-8、IL-4、抑制IL-10等的基因活性,进一步提升炎症因子表达。这种作用有助于激活并加速炎症反应的发生,并且也会刺激肠道成纤维细胞释放大量的基质分解酶,从而损害黏膜的完好性,最终引起溃疡的发生^[22]。经过大量的动物实验,张梁坤等^[23]的研究发现,半夏泻心汤能够提升葡聚糖硫酸钠(DSS)-UC模型小鼠的血清和结肠组织内IL-10、5-羟色胺(5-HT)的浓度,同时也能够减少IL-4、TNF- α 的浓度,从而有助于缓解

DSS-UC小鼠的肠道炎症反应,缓解组织损伤情况,最终达到治疗UC的目标。陈健等^[24]团队研究发现,半夏泻心汤对DSS-UC模型小鼠进行治疗后,其血液中IL-6和TNF- α 的浓度明显下降,这证实了半夏泻心汤能够提升DSS-UC小鼠体内炎症因子的浓度,从而实现治疗UC效果。在临床应用方面,魏振兴^[3]等将UC患者随机分为常规组和观察组,治疗后发现观察组致炎因子IL-4、IL-10的水平更高,IL-1 β 、TNF- α 的水平低于对照组,得出半夏泻心汤能抑制炎症反应,使疾病迅速转归。研究发现半夏泻心汤加减或者联合使用均可以治疗UC,其主要在于降低TNF- α 、C反应蛋白(CRP)、IL-1、IL-8等血清炎性指标^[25-26],抑制炎症反应发生。赵延国^[27]发现半夏泻心汤联合中药保留灌肠治疗UC能够调控TNF- α 与IL-8炎症因子,从而改善肠道炎症,减轻患者症状。张向飞^[28]研究表明,半夏泻心汤合左归丸加减疗法能够有效缓解患者症状,调控NF- κ B、胱天蛋白酶-1(Caspase-1)、NOD样受体蛋白3(NLRP3)mRNA等炎症因子表达,进而降低炎症反应,改善患者的生活质量。半夏泻心汤类方之生姜泻心汤也能够显著减少UC大鼠模型的血清和结肠组织内的炎症物质含量,并能抑制血小板的活化,从而达到治疗UC的效果^[29]。半夏泻心汤类方之甘草泻心汤能够调节炎性物质,维护肠道黏膜健康,进而达到对UC患者的有效治疗^[30]。以上说明半夏泻心汤类方通过调整细胞炎症因子,抑制炎症反应,从而保护黏膜损伤,最终达到治疗UC的作用。

3.2 半夏泻心汤类方改善肠道微生物菌群治疗UC的机制研究 肠道微生态主要构成部分是结肠中的肠道菌群,其多样性、复杂性和与宿主共生性使其与人类健康有着紧密的联系^[31]。胃肠功能异常时,肠道微生态稳定性受损,进而引发肠道菌群的改变。此变化对机体代谢、免疫及营养吸收产生负面影响,降低肠道屏障功能并损伤肠黏膜。有害物质进入血液循环,引发肠源性感染,甚至可能诱发结肠炎等肠道炎症性疾病^[32]。因此UC的发生发展与肠道菌群失调密切相关,改善肠道菌群平衡也成为当今治疗UC的关注焦点。现代科学研究揭示,半夏泻心汤可以改变肠道微生物菌群的结构,增强UC患者的肠道微生物菌群多样性,提升有益菌的数量,并且抑制有害菌生长^[33]。另外,也能够恢复UC患者肠道黏膜,并且能够调整肠道菌群的不平衡。陈健等^[24,34]、张梁坤等^[35]学者研究认为,半夏泻心汤有效地缓解DSS-UC小鼠的症状,并在门水平

上降低 *Patescibacteria* 相对丰度,属水平上降低 *Clostridium sensu stricto* 1、*Candidatus Saccharimonas*、*Eubacterium fissicatena group* 相对丰度,并降低有害菌 *Coriobacteriaceae*_UCG-002 的相对丰度;提高属水平上 *Bacteroides*、*Bifidobacterium* 相对丰度,同时也提升了产短链脂肪酸类菌 *Lachnospiraceae*_NK4A136_group、*Prevotellaceae*_UCG-001、unclassified_f_ *Lachnospiraceae* 等菌属的相对丰度,从而改善肠道炎症反应,并对 U 进行了治疗。研究还发现,半夏泻心汤联合西药治疗 UC 患者,观察其中双歧杆菌和乳酸杆菌的数量超过西药组,而肠杆菌和肠球菌的数量则低于西药组,得出半夏泻心汤能够有效改善肠道菌群,并加速疾病的恢复^[3]。胡传文等^[36]将观察组予半夏泻心汤联合中药保留灌肠,治疗后发现观察组能够有效调节 UC 患者肠道菌群平衡,促进黏膜恢复,改善症状及提高生活质量,并且疗效显著。据科学研究,半夏泻心汤不仅只促进了肠道益生菌的生成,同时也阻止有害菌的产生,对维持肠道菌群平衡起到积极影响,并且优化肠道微生物,在某种程度上也缓解 UC 的发展^[31]。半夏泻心汤类方之甘草泻心汤对 UC 大鼠具有治疗作用,通过对比治疗前后相关细菌数量及代谢产物浓度,发现肠道内细菌种类及代谢产物浓度均得到改善^[37]。研究还发现,甘草泻心汤单独应用或与其他药物联合使用,有助于改善患者肠道微生物平衡,减轻炎症反应,从而实现对 UC 的有效治疗^[38-39]。以上说明了半夏泻心汤类方可以通过改善肠道微生物菌群来治疗 UC。

3.3 半夏泻心汤类方调节免疫细胞治疗 UC 的机制研究 免疫系统作为身体的重要防御机制,能有效地抵抗外来微生物的侵害。通过免疫反应,使机体能够有效地消除衰老、变异、恶化或凋亡的细胞,从而维护身体健康。这一过程对人类的正常生存与发展具有重大价值。现代研究证实,免疫反应的实施关键在于免疫细胞,如辅助性 T 细胞(Th),拥有调节细胞免疫的特性,其细胞亚群 CD4⁺、CD8⁺、Th1/Th2 等,亦具备此功能;B 细胞作为一种多功能细胞,既参与炎症过程,又具有抗炎与促炎的双重作用;调节性 T 细胞(Treg)细胞则具有免疫抑制特质,他们分泌的转化生长因子- β (TGF- β)可以产生广泛且非特异性的抑制炎症和抵御感染的效果。因此,在炎症性肠病(IBD)中起到了有效的免疫防护作用,能够有效地抑制肠道炎症^[40]。据研究表明,在 UC 的发生发展过程中,免疫平衡起着决定性影

响^[41-42]。如郑建玲^[43]的研究表明,UC 患者的血清中 TNF- α 、IL-1、IL-6 浓度上升,而 IL-10 浓度下降,这则引起患者的免疫系统失调,同时 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 的浓度也有显著的下降。现代药理学发现,中医药具备显著的免疫调节功效,能够缓解 UC 的症状,从而成为治疗 UC 的重要方法之一^[44]。诸多研究表明,半夏泻心汤与 BMSCs 移植的联合应用已被证实能够有效地帮助 UC 大鼠修复结肠黏膜的损伤。并能调整 UC 大鼠的免疫细胞,进而调节炎症情况,为 UC 的恢复提供有益的环境^[45]。研究还发现,半夏泻心汤不仅可以调节 CD4/CD8 免疫平衡,还能改善 Th1/Th2 免疫失衡^[46-47]。裴强伟^[48]及团队发现与模型组相比,其一半夏泻心汤组降低 TNF- α 水平,更加接近于正常组;其二半夏泻心汤组明显降低免疫功能指标 CD4⁺/CD8⁺ 的值,最终得出半夏泻心汤治疗 UC 可能与其免疫失衡有关。当针对寒热错杂型活动期 UC 患者进行治疗时,使用半夏泻心汤类方之甘草泻心汤和乌梅丸这种联合治疗的方法效果显著。结果表明,实验组的患者在免疫球蛋白(Ig)A、IgM、IgG、CD8⁺ 和 Treg 的含量方面,显著低于对照组;然而,实验组的 CD3⁺、CD4⁺ 含量却显著提高,这种现象与提高患者免疫反应密切相关^[49]。这些研究成果为半夏泻心汤类方在临床治疗 UC 提供了有力的证据和支持。

3.4 半夏泻心汤类方调控相关信号通路治疗 UC 的机制研究 细胞信号通路是一项及其复杂的过程,若细胞信号通路出现异常,则导致信号传导受阻或过度活化,进一步引发免疫系统异常激活和炎症反应加剧。据有关研究表明,Janus 酪氨酸蛋白激酶(JAK)/信号转导及转录激活因子(STAT)、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)、NF- κ B、Notch、磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(Akt)、NLRP3 及 Toll 样受体 4(TLR4)、TGF- β /Smad 这些信号通路,与 UC 的发生发展有着紧密的联系^[50-51]。近年来,中医药通过调节相关信号通路,对机体进行干预,发挥其抗炎、抗细胞凋亡、减轻肠黏膜损伤,从而保护黏膜屏障,减轻 UC 临床症状而达到治疗的作用。陈章凤^[52]研究揭示了辛开苦降法类药物能够通过调控相关信号传导途径,增强肠道上皮黏膜防御功能,同时也能缓解炎症的反应。并在 UC 的治疗过程中,发现半夏泻心汤及类方主要用于修复黏膜损伤,缩小溃疡面积,进而提升肠道上皮黏膜的防御能力并维持黏膜完整性。刘胜伟等^[21]通过网络药理学的探索,发现半夏泻心汤治疗 UC 的机制,与

NF- κ B、IL-6、TNF、IL-10等22个目标及IL-17和TNF的信号传导途径有着明显的联系。李室箕^[53]认为半夏泻心汤可能通过调整TLR/NF- κ B、IL-6/STAT3信号通路及相关因子活性,来减轻UC大鼠的结肠损伤,从而预防和治疗UC。赵卓等^[54]实验发现,采用半夏泻心汤来治疗UC大鼠,其核心的功能是调整NLRP3/Caspase-1信号传导途径来阻止细胞焦亡,进一步降低炎症反应。赵增强^[55]进一步证实半夏泻心汤可抑制大鼠结肠组织中NF- κ B p65、NF- κ B抑制因子 α (I κ B α)及TLR4 mRNA等信号通路及降低蛋白的表达,进而减轻结肠黏膜的炎症反应。研究发现,半夏泻心汤及其类方通过抑制NLRP3炎症小体、减少IL-6/STAT3的基因与蛋白质的表达,并且能够对TLR4/NF- κ B的信号传导途径进行调整,以此来维持炎症的均衡状态,进一步实现对UC的有效治疗^[56-57]。半夏泻心汤类方之甘草泻心汤能抑制UC模型鼠结肠组织TLR4和NF- κ B的信号通路,同时减少IL-6和IL-8炎症刺激物质的含量及MyD88的蛋白表达,提高抗炎因子 β -arrestin的蛋白表达,增加IL-10抗炎因子的含量,以此减轻对结肠黏膜的破坏,降低炎症反应发生,最终实现对UC的有效治疗^[58-59]。贾文君等^[60]指出,甘草泻心汤或许对TLR4/NF- κ B、IL-6/STAT3炎症信号通路中的关键蛋白质与基因表达产生影响,通过抑制通路激活,降低炎症刺激物质,提高抗炎抵抗力,从而实现UC的治疗目的。以上所述,半夏泻心汤类方通过调节相关信号通路,对UC患者具有治疗作用。

3.5 半夏泻心汤类方抑制细胞焦亡治疗UC的机制研究 当前的研究揭示,Gasdermin蛋白家族的一部分参与了一种程序化的细胞焦亡过程。这种炎症性细胞的焦亡方式,同时也在组织动态平衡及免疫反应的过程中发挥了关键的角色^[61]。该过程表现为细胞不断肿大,直至胞膜破裂,进而导致细胞内物质释放,并引发强烈的炎症反应^[62]。据研究发现,NLRP3、Caspase-1及IL-1 β 、IL-18等细胞炎症因子构成了细胞焦亡的主流途径,他们对UC的形成具有紧密的影响,因此,抑制这些通路的启动对于控制UC至关重要^[63]。过度活跃的NLRP3可能触发Caspase-1的活跃,从而导致IL-1 β 这一炎症因子的产生过多,进而引发细胞的死亡^[64]。陈凤英等^[65]研究揭示,UC患者的结肠黏膜组织可以通过免疫组化技术来确定NLRP3、Caspase-1、IL-1 β 这些与细胞焦亡有关的蛋白含量。IL-1 β 的存在与UC炎症

进程有着紧密的联系;NLRP3、Caspase-1的作用是促进炎症的损害,并引起细胞的焦亡,这对UC的炎症进一步发展产生了影响,这也证实了细胞的焦亡是UC的主要诱因。根据现代药理学研究揭示,许多中药活性成分可以通过调控细胞炎症小体NLRP3、Caspase-1、IL-1 β ,作用于细胞焦亡及相关通路,达到保护肠黏膜屏障、维持肠道稳态、调节肠道菌群及优异的抗炎效果,进而实现对UC治疗的功效^[66]。吴娜等^[67]研究发现,黄芩汤能够抑制UC小鼠的细胞焦亡,这种效果的产生与NLRP3/Caspase-1通路的调节紧密相连。赵卓^[68]的研究揭示了半夏泻心汤能够有效地减少UC大鼠结肠组织内NLRP3、Caspase-1、削皮素D(GSDMD)、IL-1 mRNA及其他蛋白质的表达,从而更有效地避免细胞焦亡,进一步缓解UC大鼠的炎症反应。以上可以说明半夏泻心汤类方通过抑制细胞焦亡,减轻炎症反应,最终达到治疗UC的效果。

3.6 半夏泻心汤类方调节氧化应激反应治疗UC的机制研究 氧化应激是一种生物学现象,其主要源于细胞内外的环境条件所触发的氧化还原状态的紊乱,这会使得活性氧(ROS)、丙二醛(MDA)、过氧化氢酶(CAT)等氧化物的排放量过高,同时超氧化物歧化酶(SOD)的功能也会下降,最终导致氧化防护机制的破坏。氧化应激在UC的产生和治疗中起着至关重要的作用^[69],由此产生的肠道黏膜内氧化应激反应过度激活,会引发肠道黏膜上皮细胞的损伤及黏膜功能紊乱,进而炎症反应增强,可见调节抗氧化应激对于UC的治疗具有重要作用。据研究指出,通过优化细胞因子的分布,能够增强UC患者的抗氧化能力,这同样被认为是对UC进行有效治疗途径之一^[70]。现代药理学发现,中药通过调控机体内源性代谢物,作用于氨基酸代谢、脂质代谢、能量代谢等诸多相关通路,从而抑制免疫炎症反应、改善氧化应激等,从而修复肠道黏膜损伤,进而使机体恢复正常的代谢活动^[71]。因此,将中医药用于调节氧化应激的均衡状况视为治疗策略,有望成为未来对UC疾病的创新途径和发展趋势。如张霞等^[72]的研究表明,经过汉黄芩苷治疗后,MPO、MDA的水平显著下降,而CAT、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、SOD的水平大幅度上升。因此,通过调节氧化因子与抗氧化因子之间的平衡,可以抑制氧化应激过程,从而缓解UC症状。向莉等^[73]探索发现黄芪多糖能够对UC大鼠产生治疗效果。经过研究,UC模型组的大鼠结肠上皮细胞的凋亡率、

B细胞淋巴瘤(Bcl-2)相关X蛋白(Bax)蛋白的表达量、MDA和乳酸脱氢酶(LDH)的含量都有了显著的提升,而Bcl-2蛋白的表达量、SOD和GSH-Px含量则有了明显的下降。对比模型组,黄芪多糖的剂量变化能够明显减少UC大鼠的结肠上皮细胞凋亡率、Bax蛋白的表达量、MDA和LDH的含量,并且能够增加Bcl-2蛋白的表达量、SOD和GSH-Px的含量。研究发现,半夏泻心汤可以调节NF- κ B、核因子E₂相关因子2(Nrf2)、SOD等氧化相关因子的表达,控制诱导型一氧化氮合酶(iNOS)-环氧合酶2(COX2)/NF- κ B信号转导通路,抑制IL-6炎症因子,增加SOD抗氧化应激反应,改善肠道上皮黏膜屏障功能,从而起到抗炎作用,达到治疗UC的目的^[20,52]。谢家诚等^[49]的研究表明,乌梅丸与甘草泻心汤的联合应用能够降低氧化应激标志物如MDA的浓度,提高SOD和GSH-Px的活性,从而缓解UC大鼠的氧化应激损伤。这些研究均证实半夏泻心汤类方通过调节氧化应激反应达到治疗UC为临床应用提供了实验依据。

3.7 半夏泻心汤类方改善胃肠激素治疗UC的机制研究 胃肠肽类激素在胃肠道的黏膜及内部神经系统中的分布十分广泛,他们对胃肠道平滑肌的运动、黏膜腺体的产生、血液的供给、局部的炎症细胞、免疫活跃的细胞及细胞因子的调控起着关键的作用^[74]。包括血管活性相关的肠肽(VIP)和P物质(SP)在内的胃肠激素。VIP有着显著的抑制胃肠道平滑肌和括约肌的效果,能够阻止胃的蠕动和胆囊的收缩。若其分泌失衡,可能导致胃肠道动力及分泌功能失常。SP不仅能以激素的形式存在,也能作为神经传导物质,参与调节胃肠道的活动,强烈地刺激消化系统的平滑肌进行收缩,同时也能刺激小肠和结肠的黏膜分泌水分和电解质等^[19]。UC的形成过程中,胃肠激素扮演了重要角色,增加或减少都有可能引起胃肠、免疫和神经系统的不稳定。胃肠激素治疗UC的原理在于调整胃肠激素水平,优化肠道蠕动与分泌功能,从而实现对UC的治疗目标。赵平等^[75]研究表明,在TNBS诱导的大鼠UC不同病程阶段,远段结肠肌层VIP阳性神经纤维数目较对照组有所增加,且阳性反应增强;同时,结肠内SP含量也呈上升趋势。这表明在TNBS所致大鼠UC发病过程中,VIP与SP双向调节机制发挥着重要作用。根据现代药理学的发展,发现中医药能够通过降低胃肠激素如VIP和SP的分泌,缓解肠平滑肌的痉挛,减缓胃肠的蠕动,使肠道分泌适度减

少,从而缓解腹痛、腹泻等病症^[19]。研究表明半夏泻心汤类方中含有多种活性成分,可以影响胃肠激素的分泌和作用。王营等^[76]的研究揭示,半夏泻心汤能够减少UC大鼠模型内的胃肠激素SP和VIP的产生,从而阻止肠平滑肌的过度活跃,使得他们的收缩力下降,最终使得肠道的平滑肌运动速率变慢。采用此策略,半夏泻心汤有助于缓解并消除UC的病情,降低腹泻等临床表现,进而实现对UC的消除和治疗。因此,半夏泻心汤类方通过改善胃肠激素平衡,而达到治疗UC的作用。

4 小结

UC,一种不具备特定炎性的肠道疾病,其形成与遗传密切相关,但目前其致病原理及其发展过程仍需进一步研究。主导的疾病改变有糜烂与溃疡,他们对乙状结肠与直肠的黏膜及黏膜底部产生了重大影响。一般的病症表现为腹部疼痛、腹泻、带有黏液和脓血的大便,以及腹部剧烈疼痛和严重的腹泻,这种疾病的持续时间较长,并且容易反复出现,而且很难彻底治愈。尽管西方医学通过使用柳氮磺胺吡啶(SASP)及糖皮质激素等方法来治疗UC,能够在一段时间内缓解病情,然而其长期的治愈效果并未达到预期,相比之下,中国传统的中医药方法能够产生更优秀的治疗成果。

仲景在《伤寒论》中据其病因病机提出了具体辨证纲领及相应治法、方药,为后世运用经方辨治UC奠定了基础。近年来,研究发现半夏泻心汤类方作为一种中药复方,对防治UC具有独特的优势,不仅能够有效缓解UC患者的症状,还能在很大程度上改善患者的生活质量。深入研究证实,半夏泻心汤类方具有抗炎作用,可通过调整细胞炎症因子的释放,改善肠微生物道菌群平衡,抑制免疫反应和细胞焦亡,调控相关信号通路及降低蛋白表达等多种途径治疗UC。此外,半夏泻心汤类方不仅能缓解UC患者的症状,还能调整氧化应激、改善胃肠激素,从而提高抗氧化应激反应、改善肠道上皮黏膜屏障功能,达到抗炎目的。此外,针对UC患者的个体差异,制定个性化的半夏泻心汤类方治疗方案,有助于提高治疗效果、改善患者生活质量。然而,半夏泻心汤类方在治疗UC方面仍面临一定挑战。如疗效评价标准不统一、部分中药成分的作用机制尚未明确等。未来研究应探讨半夏泻心汤类方治疗UC的作用机制,优化中西医结合治疗方案,并关注其不良反应,以期为临床治疗提供更多依据。

总之,半夏泻心汤类方在治疗UC方面具有巨大潜力,应深入挖掘其在UC治疗方面的优势,发挥中医药的特色和优势,进一步提高治疗效果,为患者提供更安全、更有效的治疗手段。在我国传统医学的瑰宝中,半夏泻心汤无疑是一颗璀璨的明珠,值得进一步发掘和研究。

[参考文献]

- [1] 常苗,韩捷.基于仲景治法指导下的浊毒防治观在慢性复发型溃疡性结肠炎的应用[J].中国医药科学,2022,12(21):99-102.
- [2] 刘云霞.半夏泻心汤及其加减方用于治疗溃疡性结肠炎患者的临床预后效果研究[J].医药卫生,2023(4):93-93.
- [3] 魏振兴,李建国,周锦都.半夏泻心汤治疗溃疡性结肠炎临床观察[J].光明中医,2022,37(13):2289-2292.
- [4] 佚名.黄帝内经[M].姚春鹏,译注.北京:中华药局,2022.
- [5] 林佩琴.类证治裁[M].北京:人民卫生出版社,2005.
- [6] 杨阳,周天羽.浅析《诸病源候论》中痢疾诸候的病因病机及证候特点[J].中国民间疗法,2021,29(4):1-3.
- [7] 杨丽,王彩霞.泄泻病名的演变[J].长春中医药大学学报,2021,37(2):262-265.
- [8] 曹秋实,张智华,柳琳.半夏泻心汤证治机理及临床运用浅析[J].光明中医,2016,31(16):2423-2424.
- [9] 赵琰,王雪茜,王国力,等.王庆国运用半夏泻心汤及合方治疗脾胃病经验[J].北京中医药,2014,33(7):507-508.
- [10] 申睿,刘苗,朱向东,等.中医药治疗溃疡性结肠炎实验研究进展[J].中草药,2018,49(7):1721-1725.
- [11] 闫利利,史家文,王金芳,等.基于UPLC/Q-TOF-MS^E方法分析半夏泻心汤的化学成分[J].药科学,2013,48(4):526-531.
- [12] 程兰,姜威,陈刚,等.黄酮类化合物对溃疡性结肠炎的药理作用研究进展[J].广东化工,2022,49(14):19-20,18.
- [13] 陈阳,马嘉仪,张健榕,等.黄连中生物碱类成分抗溃疡性结肠炎的作用机制研究进展[J].南京中医药大学学报,2023,39(12):1260-1266.
- [14] 高广森,杨玲玲,杨秀娟,等.甘草有效成分及其复方治疗溃疡性结肠炎的研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2023,29(23):264-274.
- [15] 宋子颢,刘富林,夏旭婷,等.人参及其活性成分治疗溃疡性结肠炎的作用机制研究进展[J].环球中医药,2023,16(3):577-582.
- [16] 唐舒高,王佳佳,田紫若,等.单味中药有效成分治疗溃疡性结肠炎研究进展[J].中国中医药图书情报杂志,2024,48(1):234-238.
- [17] 刘东,张莉,许金凤,等.基于网络药理学的党参替代人参治疗溃疡性结肠炎的可行性研究[J].成都中医药大学学报,2023,46(5):34-42.
- [18] 刘雪枫,乔婧,高建德,等.党参多糖对溃疡性结肠炎大鼠结肠上皮NF- κ B信号通路的影响[J].中成药,2021,43(6):1445-1450.
- [19] 刘雪枫,乔婧,高建德,等.党参总皂苷对TNBS诱导的大鼠溃疡性结肠炎的保护作用及其机制[J].中国应用生理学杂志,2021,37(4):397-401,406.
- [20] 高艳奎,申睿,朱向东,等.中医药治疗溃疡性结肠炎作用机制研究进展[J].中医药学报,2020,48(2):75-80.
- [21] 刘胜伟,刘京东,王钰淳,等.基于网络药理学研究半夏泻心汤治疗溃疡性结肠炎的作用机制[J].华西药理学杂志,2020,35(5):572-578.
- [22] CHEN S B, LIU H B, LI Z J, et al. Epithelial PBLD attenuates intestinal inflammatory response and improves intestinal barrier function by inhibiting NF- κ B signaling[J]. Cell Death Dis, 2021, 12(6):563.
- [23] 张梁坤,谷文超,吴婷婷,等.半夏泻心汤通过抑制炎症抑制小鼠溃疡性结肠炎[J].天津中医药,2023,40(2):202-213.
- [24] 陈健,张梁坤,谷文超,等.半夏泻心汤对右旋葡聚糖硫酸钠诱导的溃疡性结肠炎小鼠肠道菌群的影响[J].中国中药杂志,2021,46(11):2871-2880.
- [25] 贺彩东,左进,吴世铖.半夏泻心汤联合美沙嗪用于溃疡性结肠炎的效果分析[J].甘肃科技,2020,36(16):162-164.
- [26] 任海风.半夏泻心汤及其加减方治疗溃疡性结肠炎患者的疗效和安全性[J].医疗装备,2019,32(14):85-86.
- [27] 赵延国.半夏泻心汤联合中药保留灌肠对溃疡性结肠炎临床效果及TNF- α 分析[J].系统医学,2021,6(8):156-158.
- [28] 张向飞.半夏泻心汤合左金丸治疗溃疡性结肠炎[J].牡丹江医学院学报,2021,42(1):113-115.
- [29] 王俊丽,王帅.生姜泻心汤对溃疡性结肠炎模型大鼠炎症细胞因子及血小板活化功能影响[J].四川中医,2019,37(5):60-63.
- [30] 丁久力,郭小静,刘维,等.甘草泻心汤治疗溃疡性结肠炎机制及临床研究进展[J].天津中医药,2023,40(6):800-808.
- [31] 陈浩,徐佳佳,王国庆,等.基于肠道屏障功能研究甘草泻心汤治疗溃疡性结肠炎的作用机制[J].时珍国医国药,2018,29(10):2378-2380.
- [32] 詹妮,崔文静,金玉芬,等.肠道微生态失衡在代谢综合征发病机制中的研究[J].中国实验诊断学,2021,25(8):1256-1259.
- [33] 王偲颖,邱智东,王野湛,等.半夏泻心汤通过调节肠道菌群治疗溃疡性结肠炎的研究进展[J].时珍国医国药,2023,34(6):1446-1450.
- [34] 陈健,张梁坤,谷文超,等.半夏泻心汤对DSS诱导的

- 溃疡性结肠炎小鼠肠道微生态及Th17/Treg细胞平衡的影响[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2022, 24(7):2695-2709.
- [35] 张梁坤,谷文超,吴婷婷,等. 基于脑肠轴探究半夏泻心汤对DSS-UC小鼠肠道菌群及5-HT的影响[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2023, 25(7):2390-2401.
- [36] 胡传文,江红娟,郑小春,等. 半夏泻心汤结合保留灌肠治疗缓解期溃疡性结肠炎及对肠道内菌群水平的影响[J]. 新中医, 2020, 52(3):10-12.
- [37] LUO Y T, WU J, ZHU F Y, et al. Gancao Xiexin Decoction ameliorates ulcerative colitis in mice via modulating gut microbiota and metabolites [J]. Drug Des Devel Ther, 2022, 16: 1383-1405.
- [38] 冯永波,周忠海,高玉华,等. 甘草泻心汤治疗溃疡性结肠炎的疗效及患者肠道菌群、炎症免疫细胞因子变化研究[J]. 吉林中医药, 2023, 43(8):940-944.
- [39] 沈灵娜,刘军,钱赟达,等. 甘草泻心汤联合美沙拉嗪对溃疡性结肠炎患者疗效及肠道菌群和血清炎症因子水平的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2021, 29(7):474-478.
- [40] ZHU C, SONG K, SHEN Z, et al. Roseburia intestinalis inhibits interleukin-17 excretion and promotes regulatory T cells differentiation in colitis [J]. Mol Med Rep, 2018, 17(6):7567-7574.
- [41] 赵旭红,常丽丽,田春风,等. 溃疡性结肠炎患者免疫功能分析[J]. 河北医药, 2012, 34(4):560-561.
- [42] 朱玉欣,常丽丽,张淑梅,等. 溃疡性结肠炎患者T细胞免疫功能检测分析[J]. 中国医药导刊, 2008, 10(6):906-907.
- [43] 郑建玲,许宝才. 溃疡性结肠炎患者的炎症因子水平和免疫功能的相关性分析[J]. 中国现代医生, 2023, 61(13):36-39.
- [44] 刘静,韦美岐,李平,等. 基于黏膜免疫的中医药治疗溃疡性结肠炎机制研究进展[J]. 环球中医药, 2022, 15(5):895-901.
- [45] 崔丽君. 半夏泻心汤免疫调节作用对BMSCs移植治疗UC细胞定植状态的影响[D]. 济南:山东中医药大学, 2015.
- [46] 张艳. 半夏泻心汤及拆方对溃疡性结肠炎大鼠Th1/Th2细胞因子的影响[D]. 济南:山东中医药大学, 2015.
- [47] 宋小莉. 半夏泻心汤对溃疡性结肠炎大鼠T细胞亚群CD4、CD8的影响[J]. 微循环学杂志, 2011, 21(2):97.
- [48] 裴强伟. 半夏泻心汤干预溃疡性结肠炎免疫平衡调节的作用机制研究[D]. 济南:山东中医药大学, 2013.
- [49] 谢家诚,马晓聪,罗伟生. 乌梅丸合甘草泻心汤对寒热错杂型活动期溃疡性结肠炎患者的临床疗效及对免疫功能、氧化应激的影响[J]. 中药材, 2023, 46(1):226-230.
- [50] 郭德炜,韦熔煌,陈泉亨,等. 基于JAK/STAT信号通路探讨中医药在溃疡性结肠炎中的应用[J]. 大众科技, 2023, 25(10):81-85, 97.
- [51] 张继伟,杨丽,李忠卓. 基于信号通路探讨中医外治法治疗溃疡性结肠炎的研究进展[J]. 中医外治杂志, 2023, 32(5):112-115.
- [52] 陈章凤. 基于辛开苦降法治疗溃疡性结肠炎的实验研究[D]. 长春:长春中医药大学, 2018.
- [53] 李室箕,张林,牟永旭,等. 半夏泻心汤调控TLRs/NF- κ B/MyD88信号通路干预溃疡性结肠炎的实验研究[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2023, 25(3):1133-1139.
- [54] 赵卓,刘林,宋囡,等. 半夏泻心汤对溃疡性结肠炎大鼠NLRP3/Caspase-1细胞焦亡信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(16):29-34.
- [55] 赵增强. 半夏泻心汤对溃疡性结肠炎大鼠结肠组织中TLRs/NF- κ B通路相关因子表达的影响[J]. 中国药房, 2017, 28(22):3095-3098.
- [56] 张昱,顾思臻,刘晓雯,等. 辛开苦降经方治疗溃疡性结肠炎药理机制研究进展[J]. 中国医药导报, 2023, 20(18):43-46.
- [57] 陈浩,徐速,颜帅,等. 基于IL-6/STAT3信号通路研究甘草泻心汤治疗溃疡性结肠炎的作用机制[J]. 南京中医药大学学报, 2017, 33(6):627-632.
- [58] 张建伟,陈桥英,陈仪. 基于TLR4/NF- κ B信号通路研究甘草泻心汤治疗溃疡性结肠炎大鼠的机制[J]. 福建中医药, 2021, 52(5):22-24.
- [59] 王作玉. 甘草泻心汤对溃疡性结肠炎小鼠TLRs/NF- κ B信号转导通路中相关蛋白的影响[D]. 呼和浩特:内蒙古医科大学, 2021.
- [60] 贾文君,杜锦辉. 甘草泻心汤治疗溃疡性结肠炎作用机制研究进展[J]. 环球中医药, 2022, 15(12):2495-2500.
- [61] 唐立,陆岩,欧阳满照. 细胞焦亡与溃疡性结肠炎研究的最新进展[J]. 广东医学, 2021, 42(11):1393-1399.
- [62] 吴娜,毛祥坤,于男,等. 细胞焦亡与溃疡性结肠炎及中医药调控的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(15):200-206.
- [63] 吴航,陈莉娟,杨维建,等. 中医药治疗溃疡性结肠炎及其肺损伤的机制研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2023, 29(2):339-344.
- [64] SAMOILĂ I, DINESCU S, COSTACHE M. Interplay between cellular and molecular mechanisms underlying inflammatory bowel diseases development-A focus on ulcerative colitis[J]. Cells, 2020, 9(7):1647.
- [65] 陈凤英,苗新普. 细胞焦亡相关蛋白NLRP3、IL-1 β 、Caspase-1在溃疡性结肠炎黏膜中的表达及意义[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2023, 32(1):49-52.
- [66] 柳沛林,周军,魏海梁,等. 细胞焦亡在溃疡性结肠炎中的作用及中药治疗进展[J]. 世界中西医结合杂志, 2023, 18(11):2327-2332.
- [67] 吴娜,万治平,韩玲,等. 黄芩汤对溃疡性结肠炎小鼠

- NLRP3/Caspase-1 细胞焦亡通路的影响[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(5): 1191-1196.
- [68] 赵卓. 基于 NLRP3/Caspase-1 细胞焦亡信号通路探讨半夏泻心汤对溃疡性结肠炎大鼠炎症反应的影响[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2023.
- [69] 祁燕, 袁志伟, 万春平, 等. 溃结康对溃疡性结肠炎小鼠结肠抗氧化作用及 Nrf2/ARE 信号通路的影响[J]. 中药药理与临床, 2019, 35(2): 115-119.
- [70] FOERSTER E G, MUKHERJEE T, CABRAL-FERNANDES L, et al. How autophagy controls the intestinal epithelial barrier [J]. Autophagy, 2022, 18(1): 86-103.
- [71] 白琳, 王洋洋, 白静怡, 等. 中药治疗溃疡性结肠炎的代谢组学研究进展[J]. 中国药房, 2023, 34(22): 2810-2816.
- [72] 张霞, 杜文泽, 赵汉清, 等. 汉黄芩苷对溃疡性结肠炎大鼠促炎因子、氧化应激标志物水平的影响及黏膜修复作用[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(12): 2994-2998.
- [73] 向莉, 刘飞, 陈秋, 等. 黄芪多糖通过 miR-193a-3p/STMN1 轴对溃疡性结肠炎大鼠结肠细胞凋亡和氧化应激的影响[J]. 遵义医科大学学报, 2022, 45(6): 727-735.
- [74] 沈静. 益气活血解毒法对溃疡性结肠炎大鼠胃肠激素影响的研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2008.
- [75] 赵平, 董蕾, 罗金燕, 等. 肥大细胞和胃肠激素在 TNBS 所致大鼠溃疡性结肠炎模型中的变化[J]. 南方医科大学学报, 2009, 29(7): 1359-1363.
- [76] 王营, 李晓军. 半夏泻心汤对溃疡性结肠炎大鼠模型胃肠激素的影响[J]. 中国老年学杂志, 2011, 31(14): 2715-2716.
- [责任编辑 王鑫]

· 书讯 ·

维持性血液透析患者血清 PTH、ALP 水平及其与并发心血管事件的 关联性分析临床研究 ——评《恶性血液病诊疗指南》

《恶性血液病诊疗指南 2023》是由中国临床肿瘤学会指南工作委员会编写, 由人民卫生出版社出版的书籍。在指南内容编写时, 不仅参考了国际指南, 同时也密切融合中国地方特色。创新使用 2 种模式, 即“基本策略”和“可选策略”, 制定出适合我国不同地区资源可及性的临床指南, 覆盖的癌症种类和临床问题更加广泛, 所制定的临床治疗方案也更加精准, 标注的推荐与证据级别更细致, 这些都可为临床恶性血液病的诊断与治疗提供更切实的指导意义。

在该指南中结合中国特色对部分内容进行了更新, 希望能为中国患者带来福音。指南内容更新方面, 第一, 与成人急性淋巴细胞白血病相关的治疗前评估、预后和不同类型急性淋巴细胞白血病的年龄分组界定值、诱导治疗、缓解后、维持治疗方法。将年龄分组从之前的 60 岁调整到 65 岁, 和国际指南一致; 增加了缓解后治疗方法、MRD 检测方法注释内容。第二, 给出了成人(<60 岁, 非 APL)急性髓系白血病的病理诊断和细胞/分子遗传学指标危险程度分级。在预后良好组完成之前“CEBPA 双突变”的修改, 增加与“不良细胞遗传学异常”等相关内容的注释。第三, 复发难治性急性髓系白血病(非 APL), 选择治疗方法时需要根据复发时间和年龄对患者进行分层, 还要开展 AML 靶向药物治疗。对文字内容进行修改, 把之前的“分子表达谱”修改成了“二代基因测序(NGS)”, 又把异基因造血干细胞抑制推荐级数增加, 从 3 级调整到 2 级; 增加了早期、晚期复发者 3 级推荐内容。第四, 慢性淋巴细胞白血病。在注释中增加 CLL 免疫表型积分系统, 区分初治和复发难治性患者的分类与推荐使用药物。第五, 急性早幼粒细胞白血病。将原本方案中的 5 和 6, 调整顺序。第六, 慢性淋巴细胞白血病。在“诊断”内容注释中增加了 CLL 积分系统, 治疗方案中把患者分为初治患者与复发难治性患者, 增加“组织学进展”内容。第七, 慢性髓系白血病。将分期标准更新到 WHO2022 版, 增加 7.8 中的老年内容。第八, 多发性骨髓瘤。提到了此类疾病的病史与体格检查, 骨骼、实验室检查, MRD 检测、诊断与预后评估标准, 适合采用移植治疗的方案, 肝细胞动员、预处理以及支持治疗。第九, 原发性系统性淀粉样变性。调整了实验室检查内容, 增加 2023NCCN 指南系统, 将尿固定电泳中的垂体功能检测删除。第十, 华氏巨球蛋白血症。增加了对患者的治疗前评估与一线治疗方案。第十一, 骨髓增生异常综合征, 提到了疾病的治疗前评估(实验室、影像学检查、病史询问), 最低诊断标准, 治疗方案中删除部分内容。第十二, 真性红细胞增多症。治疗前的评估方法调整成 PV/ET/PMF 通用。整套指南覆盖更加广泛的范围, 在纳入常见肿瘤诊疗指南的同时, 还促进相关临床问题指南的完善。在恶性血液病的发展中常会伴随出现一些并发症, 临床上维持性血液透析是治疗慢性肾功能衰竭等恶性疾病的常见方法。患者在接受维持性血液透析过程中, 血清指标的变化又会影响到心血管事件的发生率。其中血清 PTH 指标是患者甲状旁腺素, 主要作用是增加破骨细胞数目, 增强细胞活性; 促进肠对磷与钙的吸收; ALP 水平表示碱性磷酸酶水平, 可以促进核酸分子脱掉更多特殊的磷酸基团, 结合环境差异改变 DNA 与 RNA 片段。这两项指标的改善都表示接受维持性血液透析患者体内的钙磷代谢达到较好平衡, 促进患者生活质量和生存率的提高。在恶性血液病以及其他恶性肿瘤的诊断与治疗中, 想要切实提高疾病诊治有效率, 促进患者生存率的提升和满意度提高, 降低医患矛盾发生率, 必然需要像《恶性血液病诊疗指南》这样权威和详细的指南, 为临床疾病的实际诊治活动提供指导和标准规范。

综上在开展维持性血液透析患者心血管事件发生率与 PTH、ALP 指标相关性时, 依据权威的诊疗指南, 可提高诊疗科学性, 为患者治疗效果改善保驾护航。

基金项目: 临夏州科技计划项目(2022-Z-3-7)

(作者魏学全, 鲁鑫婷, 李晓钟, 临夏回族自治州人民医院, 甘肃 临夏 731100)