

# 中西医治疗难治性溃疡性结肠炎的研究进展

童云 刘亚军

南京中医药大学附属医院, 中国·江苏 南京 210000

**【摘要】** 溃疡性结肠炎的发病率逐年上升, 其病因及发病机制仍在研究探索中, 特点是肠道炎症的反复发作。尽管在治疗和稳定并发症方面出现了生物制剂, 但仍有部分患者依靠常规药物或生物制剂治疗无法缓解, 发展为难治性溃疡性结肠炎, 迫切需要新的有效的治疗方法。本文通过查阅大量文献归纳总结难治性溃疡性结肠炎的中西医治疗方法, 以期为难治性溃疡性结肠炎的临床治疗提供一定的帮助。

**【关键词】** 难治性溃疡性结肠炎; 病因; 治疗

**【Abstract】** The incidence of ulcerative colitis is on the rise year by year, and its etiology and pathogenesis are still being studied and explored. It is characterized by repeated episodes of intestinal inflammation. Despite the emergence of biological agents in the treatment and stabilization of complications, there are still some patients who cannot be alleviated by conventional drugs or biological agents and develop refractory ulcerative colitis, which urgently needs new effective treatment methods. By referring to a large number of literatures, this paper summarizes the treatment of refractory ulcerative colitis by traditional Chinese and western medicine, in order to provide some help for the clinical treatment of refractory ulcerative colitis.

**【Keywords】** refractory ulcerative colitis; The cause; treatment

溃疡性结肠炎 (Ulcerative Colitis, UC) 是一种主要累及结肠的慢性炎症, 根据内镜下的表现分为缓解期和活动期。基于现有的研究, 认为 UC 的发病与环境因素、遗传因素、免疫因素等有关。近年来, UC 发病人数逐年增长。虽然 5-ASA 在改善 UC 的临床症状取得了重大进步, 但仍有一部分患者治疗效果不显甚或症状加重, 属难治性, 迫切需要新的有效的治疗方法。

难治性溃疡性结肠炎 (Refractory Ulcerative Colitis, RUC), 指的是部分患者对于激素及生物制剂无临床反应或副作用过大不能耐受, 依靠常规治疗无法诱导缓解, 包括激素依赖和激素抵抗的 UC、抗 TNF- $\alpha$  难治性和不耐受 UC、难治性远端结肠炎、Mayo 评分具有中度至重度疾病活动的患者的患者。

中医历史上没有溃疡性结肠炎这一名称, 根据其腹痛、腹泻、粘液脓血便的症状而将其归类为“痢疾”范畴。因其反复发作, 又归为“久痢”范畴, 如《诸病源候论》所言: “虚损不复, 遂连滞涉引岁月, 则为久痢也”。痢疾病位主要在肠, 与肝脾肾均有关。病因包括感受外邪、情志、饮食等。RUC 因肠道炎症不能得到有效控制, 脾肾渐虚, 日久又兼有痰浊、血瘀等病理因素, 加之素体亏虚, 病理因素不易清除, 导致疾病反复发作。

本文通过检索国内外相关文献以概况归纳目前对于 RUC 的中西医研究进展, 包括病因及治疗方面。

## 1 病因认识

### 1.1 西医病因

#### 1.1.1 巨细胞病毒 (cytomegalovirus, CMV) 感染

研究发现 RUC 患者中 CMV 感染比率较高, 感染 CMV 会导致持续性的免疫功能障碍, 进而加重病情。CMV 是一种免疫致病病毒, 能够诱导促炎细胞因子的早期合成, 其感染的单核细胞向粘膜聚集促进炎症巨噬细胞的扩散, 加剧黏膜损伤。而肠上皮又对 CMV 具有高度敏感性。因此, 使用免疫抑制药物及结肠粘膜持续炎症可触发 CMV 再激活, 再次感染肠道细胞, 损害肠粘膜细胞, 引起机体的炎症反应和免疫反应, 降低药物疗效<sup>[1,2]</sup>。此外, CMV 还破坏上皮的紧密连接, 增强细菌移位, 加剧肠道炎症。近几年研究显示, UC 患者发生激素治疗无效与 CMV 感染密切相关, 感染 CMV 后, UC 更易发展为激素耐药性 RUC。

#### 1.1.2 艰难梭菌感染 (Clostridium difficile infection, CDI)

产毒性艰难梭菌孢子在肠道定植, 可以产生肠毒素及细胞毒素, 可破坏结肠粘膜。与健康人群或克罗恩病患者相比, UC 患者具有较高的 CDI 风险。在目前的研究中, UC 患者中 CDI 的患病率估计为 17.6%。CDI 会影响 UC 患者的预后, 增加结肠切除率, 严重影响患者的生存质量。一项最新研究表明<sup>[3]</sup>, 在病情恶化的情况下, 可以检测到更多的 CDI。认为 CDI 的存在与类固醇治疗、既往手术、UC 的严重程度和抗炎治疗之间存在显著关系。另外一项研究表明<sup>[4]</sup>, 接受抗 TNF- $\alpha$  的 UC 患者 CDI 的风险增加。

#### 1.1.3 基因异常

UC 是一种多基因共同参与的基因相关型疾病。RUC 的发生可能与易感基因与基因突变有关。Alicia 等<sup>[5]</sup>人研究发现, 类固醇 RUC 与 P-GP 的表达有关, P-GP 是 MDR-1 基因的产物, 是一种参与药物转运的跨膜外排泵, 而 MDR-1 基因多态性与 RUC 有关。

#### 1.1.4 心理社会因素

RUC 患者可能受到心理因素的影响, 使病情反复发作, 进一步加重病情。一方面, 当精神心理因素刺激时, 脑肠互动的功能紊乱, 脑肠肽分泌异常, 使肠道生理屏障功能受损, 导致 UC 病情的加重。另一方面, 内脏活动反过来作用于调节情感的中枢。UC 肠道菌群的变化可通过神经回路, 释放神经递质, 也可通过调节内分泌激素水平来影响神经精神行为。精神心理因素的改变又进一步加重患者肠道功能的改变, 引起 RUC。

## 1.2 中医病因

### 1.2.1 湿热毒瘀

湿热是 RUC 发病的病理基础。外感湿热或饮食不节, 嗜食肥甘厚味, 酿生湿热, 肠道脂膜血络受伤, 而致脓血便; 气机阻滞, 不通则痛, 故见腹痛, 里急后重。长期反复发作, 脾气渐虚, 运化功能失调, 湿邪内生, 蕴而化热, 导致湿热内生, 进一步加重病情。湿热日久, 酿毒成瘀, 导致湿热毒瘀互结, 血败肉腐成脓, 内溃成疡; 瘀热伤络而致血便, 进一步加重病情。病理因素复杂, 同时兼有脾肾亏虚, 病情反复, 正气愈虚, 邪气愈甚, 肠道的脂膜血络难以修复, 甚至不断加重。

### 1.2.2 脾肾亏虚

脾肾亏虚是 RUC 发病的根本原因, 也是 UC 迁延难愈的关

键。脾虚则运化不利，水湿内停，饮食停滞，气机不畅，不通则痛，而致腹痛；日久郁热化毒，肠道脂膜血络损伤，而致下利脓血。肾气亏虚，固摄温煦失职，又致腹泻。疾病反复发作，缠绵难愈又致脾肾更虚，病情更加难以缓解，形成恶性循环，最终导致 RUC。

### 1.2.3. 肝气郁结

由于长期反复发作，病情得不到缓解，缺乏有效的药物治疗，患者易出现不良情绪，气机阻滞，胃肠通降功能失调。肝气横逆犯脾，脾失健运，水湿内生，日久化热，湿热蕴结肠中，致 UC 反复发作并逐渐加重。肝气郁结，气机阻滞，影响津液、血液的输布，又致痰湿、瘀血等病理因素的产生，而致 RUC 发生。

### 1.2.4. 激素相关病因

糖皮质激素的作用相当于肾阳的激发和推动作用，即“少火生气”。糖皮质激素依赖者，长期使用激素导致火旺伤阴，也就是所谓的“壮火食气”。导致阴虚火旺之证。日久阴损及阳，最终导致阳虚或阴阳两虚。糖皮质激素依赖或抵抗患者常兼有阴虚火旺之象，炼液成痰，痰热互结，导致病情反复。

## 2 治疗

### 2.1 西医治疗

#### 2.1.1 皮质类固醇

皮质类固醇是治疗急性严重性 UC 的一线治疗药物。对于常规治疗无临床反应，使用静脉注射类固醇可取得良好效果。抑制肠道炎症反应，进而缓解临床症状。但临床需注意的是，皮质类固醇短期内缓解临床症状迅速，临床维持效应低下。因此，建议静脉注射类固醇的同时，给予相应的维持治疗，并逐渐减量，以维持治疗替代。

#### 2.1.2 钙调神经磷酸酶抑制剂

RUC 在皮质激素使用无应答时，ECCO 共识建议运用钙调神经磷酸酶抑制剂，常用的是环孢素和他克莫司，均已被证明对静脉注射皮质类固醇无反应的急性严重性 UC 是一种有效的抢救治疗，临床症状可得到有效缓解，并且在短期内避免结肠切除术。临床需注意的是，该类药仅作为 RUC 短期诱导剂，需转化为长期维持治疗，如硫唑嘌呤维持。

#### 2.1.3 抗 TNF- $\alpha$

抗 TNF- $\alpha$  是 RUC 抢救治疗的重要选择，常用的有三种：英夫利昔单抗、阿达木单抗和戈利木单抗。AGA 把英夫利昔单抗作为治疗中-重度激素抵抗或激素依赖型 UC 推荐的 A 级药物列入指南。而阿达木单抗具有人源性性质及皮下自我给药的特点。Pugliese D 等<sup>[9]</sup>人综合目前可用的数据，认为戈利木单抗对 RUC 的诱导和维持均有作用。

最新研究的生物制剂-乌司奴单抗，临床研究证实可以作为有效和安全的治疗选择，具有促进粘膜愈合和抗炎的作用。但目前的临床试验数据量小，缺乏有质量的证据，有待大样本的临床数据证实其治疗效果。

#### 2.1.4 阑尾切除术

部分专家建议急性阑尾炎或急性肠系膜淋巴结炎行阑尾切除术可预防 UC 的发展。在 RUC 患者中，两项研究描述了阑尾切除术对疾病活动性的影响。在第一项研究中<sup>[4]</sup>，30 名 RUC 患者没有任何阑尾炎的迹象，进行了阑尾切除术，90% 的患者炎症活动

指数明显下降，40% 的患者不需要进一步药物治疗获得了临床缓解。第二项研究<sup>[8]</sup>报告了少数 RUC 患者，他们在阑尾切除术后均获得了完全的粘膜愈合。

#### 2.1.5 粪菌移植

所谓粪菌移植(Fecal microbiota transplantation, FMT)，是指通过将健康人的粪便微生物移植到患者的肠道中，调节肠道微生物群，目前已经成功运用于 UC。这种治疗方法可能对 RUC 也有益，目前缺乏有效的临床证据证明其疗效。最近一项临床研究，王兰兰等<sup>[9]</sup>人通过移植健康幼儿粪便微生物治疗 RUC，ESR、CRP 均有降低，镜下及临床表现均较前缓解。

#### 2.1.6 抗病毒治疗

抗病毒治疗在 RUC 中仍存在争议。一部分低质量的证据<sup>[10]</sup>证实抗病毒治疗可能有益于 RUC 的治疗，但需要高质量、大样本量的前瞻性研究来证实。临床专家认为，大部分情况下，不需要进行抗病毒治疗，免疫抑制剂即可控制；如果 CMV 病毒载量高时，作为真正的病原体侵袭机体，可进行抗病毒治疗。

#### 2.1.7 托法替尼

托法替尼被认为是手术前的最后一线药物。在 RUC 人群中，三分之一接受托法替尼治疗的患者在第 14 周实现了无类固醇临床缓解，70% 的患者在一年内避免了结肠切除术，具有可接受的安全性。这些数据<sup>[11]</sup>证实托法替尼在溃疡性结肠炎中的有效性，尤其是在多次生物失效后。

#### 2.1.8 结肠切除术

结肠切除术被作为治疗 RUC 的最后一种治疗手段。对于常规治疗、免疫抑制剂和生物制剂无效的 RUC 患者，如果疾病持续存在且生活质量受损，应考虑手术治疗。对于一些严重并发症(如中毒巨结肠、肠穿孔等)也可能需要紧急治疗。在 2017 年 ECCO 指南中提出，静脉注射类固醇的反应最好在第三天评估；在无应答者中，应考虑环孢素、英夫利昔单抗、他克莫司或手术等治疗方案。如果经过 4-7 天的补救治疗后没有改善，建议进行结肠切除术。

### 2.2 中医治疗

中医治疗 RUC 的目标是扶助正气以治本，清热利湿以治标，控制炎症，同时兼以疏肝解郁，注重饮食调节，以防病情反复。活动期，清热利湿为主，佐以扶正。缓解期，补益脾胃为主，佐以疏肝解郁、清热利湿。反复发作，清热利湿、补益脾胃的同时，重视解毒化瘀。目前关于中医治疗 RUC 缺乏充分可靠的临床数据，有待大样本的临床研究数据证明。

宋敬锋等<sup>[12]</sup>人临床观察，将 60 例患者分为治疗组和对照组，对照组予美沙拉嗪缓释颗粒联合泼尼松龙，治疗组在此基础上加用具有滋阴润肠、敛溃愈疡的滋阴消溃汤，结果显示，治疗组总有效率远高于对照组，对 RUC 具有确切的疗效。吕冠华等<sup>[13]</sup>人通过中药溃结方治疗 RUC，2 周、4 周、8 周有效率分别为 84.38%、90.63%、93.75%，疗效确切，主要通过增加肠粘膜组织 EGFR、MUC2 的表达达到修复粘膜、促进溃疡愈合的作用。

最新一项临床研究<sup>[14]</sup>发现，温中止泻汤对于难治性溃疡性结肠炎疗效显著，可降低 IL-6 表达水平及 ESR、CRP、TNF- $\alpha$ ，升高 IL-10 表达水平，从而拮抗炎症反应，缓解肠道炎症，促进溃疡愈合，缓解腹泻情况，减少大便次数，还可提高机体的免疫

力,提升远期疗效。目前,中西医结合疗法治疗RUC也逐渐被重视。王禾<sup>[15]</sup>通过临床观察发现姜黄水煎剂灌肠联合英夫利昔单抗治疗RUC,能加速患者临床症状缓解,促进患者肠黏膜恢复,使炎症指标降低,ESR、IL-1、TNF- $\alpha$ 、FC均低于对照组,内镜缓解、临床应答者均多于对照组。

### 3 总结

RUC在临床上应该引起临床医生的重视,早期为患者制定个体化治疗方案,以防贻误治疗时机。临床上,需要进行多学科评估:胃肠病学家、结直肠外科、营养师等综合评估,制定合理有效的治疗方案。中西医治疗难治性溃疡性结肠炎各有其优缺点,若将传统中药与现代西医结合,将在RUC治疗中取得一定的临床疗效,从而改善患者的生活质量。因此,中西医结合治疗RUC,值得我们进一步研究。同时,也应早期识别可能需要手术的患者,尽早手术,以免贻误病情。

### 参考文献:

[1] Dennis, E.A.; Smythies, L.E.; Grabski, R.; Li, M.; Ballestas, M.E.; Shimamura, M.; Sun, J.J.; Grams, J.; Stahl, R.; Niederweis, M.E.; et al. Cytomegalovirus promotes intestinal macrophage-mediated mucosal inflammation through induction of Smad7. *Mucosal Immunol.* 2018, 11, 1694–1704.

[2] Yokoyama, Y.; Yamakawa, T.; Hirano, T.; Kazama, T.; Hirayama, D.; Wagatsuma, K.; Nakase, H. Current Diagnostic and Therapeutic Approaches to Cytomegalovirus Infections in Ulcerative Colitis Patients Based on Clinical and Basic Research Data. *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21, 2438.

[3] Shoaie P, Shojaei H, Jalali M, et al. Clostridium difficile isolated from faecal samples in patients with ulcerative colitis. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):361.

[4] Aletaha N, Dadvar Z, Salehi B, Ketabi Moghadam P, Niksirat A, Jowkar A, Taslimi R, Allameh SF, Ebrahimi Daryani N. Clinical and Pathological Features of Ulcerative Colitis in Patients with and without Clostridium Difficile Infection; An Observational Study. *Middle East J Dig Dis.* 2019 Jan;11(1):17–23.

[5] Sambuelli AM, Negreira SM, Gil AH, et al. Multidrug resistance gene (MDR-1) expression in the colonic mucosa of patients with refractory ulcerative colitis. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2006;36(1):23–32.

[6] Pugliese D, Felice C, Landi R, Papa A, Guidi L, Armuzzi A. Benefit-risk assessment of golimumab in the treatment of refractory ulcerative colitis. *Drug Healthc Patient Saf.* 2016;8:1–7.

[7] Bolin TD, Wong S, Crouch R, Engelman JL, Riordan SM. Appendectomy as a therapy for ulcerative proctitis. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(10):2476–82.

[8] Bageacu S, Coatmeur O, Lemaître JP, Lointier P, Del Tedesco E, Phelip JM, et al. Appendectomy as a potential therapy for refractory ulcerative proctitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34(2):257–8.

[9] 王兰兰, 闵敏, 刘岩, 毕义亮, 徐杨. 健康幼儿粪便微生物移植治疗难治性溃疡性结肠炎的疗效观察[J]. *重庆医学*, 2020, 49(11):1754–1758.

[10] Shukla T, Singh S, Loftus EV Jr, Bruining DH, McCurdy JD. Antiviral Therapy in Steroid-refractory Ulcerative Colitis with Cytomegalovirus: Systematic Review and Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21(11):2718–2725.

[11] Lair-Mehiri L, Stefanescu C, Vaysse T, Laharie D, Roblin X, Rosa I, Treton X, Abitbol V, Amiot A, Bouguen G, Dib N, Fumery M, Pariente B, Carbonnel F, Peyrin-Biroulet L, Simon M, Viennot S, Bouhnik Y. Real-world evidence of tofacitinib effectiveness and safety in patients with refractory ulcerative colitis. *Dig Liver Dis.* 2020 Mar;52(3):268–273.

[12] 宋敬锋, 罗林山, 刘瑞涛, 宋太平. 滋阴消溃汤口服治疗难治性溃疡性结肠炎的临床研究[J]. *中国肛肠病杂志*, 2019, 39(06):36–37.

[13] 吕冠华, 王思思, 孙希良, 曹玺, 朱成慧, 王丽丹, 贾金玲, 都嵬. 中药溃结方治疗难治性溃疡性结肠炎临床观察[J]. *中医药临床杂志*, 2016, 28(08):1135–1137.

[14] 安秀丽. 温中止泻汤对难治型溃疡性结肠炎患者炎症因子及复发率的影响[J]. *中国疗养医学*, 2020, 29(04):440–441.

[15] 王禾, 雷天能. 姜黄水煎剂灌肠联合英夫利昔单抗治疗难治性溃疡性结肠炎疗效观察[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2019, 27(03):219–223.