

从金元四大家对泄痢的论述探究溃疡性结肠炎的治疗^{*}

Explore the treatment of ulcerative colitis from the discussion on diarrhea and dysentery of the four great physicians of the Jin and Yuan Periods

张威¹ 周天羽¹ 张文星²

[关键词] 泄痢;溃疡性结肠炎;金元四大家;学术思想;治疗

Key words diarrhea and dysentery;ulcerative colitis;four great physicians in Jin and Yuan Periods;academic thoughts;treatment

DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2021.05.12

[中图分类号] R574.62 [文献标志码] B

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis,UC)是一种主要侵及直肠和结肠的黏膜层及黏膜下层,表现为充血、水肿、糜烂、溃疡的非特异性炎症性疾病,患者主要表现为腹痛、腹泻和黏液血便^[1]。本病属于中医泄泻、久痢、大瘕泄等范畴,因其症状时轻时重,反复发作,缠绵难愈,故也被列为世界难治性疾病之一。在金元时期中医名家辈出,学术流派百家争鸣,其中攻邪派以张从正为代表、寒凉派以刘完素为代表、补土派以李杲为代表、滋阴派以朱丹溪为代表,四者并称金元四大家,金元四大家的出现对于中医学的发展形成了里程碑式的影响。故本文从金元四大家的学术思想入手,从不同的角度探讨泄痢的治疗,以期对UC的治疗有所启发。

1 “攻邪派”——陈莖去而肠胃洁

1.1 理论探讨

张从正为攻邪派的代表人物之一,主张邪去则正安,善于应用汗、吐、下三法,扩大了祛邪三法的应用范围。潴者,肠中有积水也,张氏认为“积聚陈莖于中,留结寒热于内”为本病发生的关键,故“陈莖去而肠胃洁”,治疗或汗之,或吐之,或下之,给水湿以出路,方能奏效。

《儒门事亲·凡在表者皆可汗式十五》言“发汗之法,辨阴阳……完谷下出,发汗可也”^[2]。《儒门事亲·水泻不止十八》中提及“夫男子妇人,病水湿泻注不止,因服豆蔻、乌梅、姜、附峻热之剂,遂令三焦闭涩,水道不行……”,他的治法是:“可用独圣散吐之。如时月寒凉,宜于暖室不透风处,用火一盆,以借火力出汗。次以导水禹功散……是汗下吐三法齐行”。在《儒门事亲·卷六》提及一医案:“赵明

之,米谷不消,腹作雷鸣,自五月至六月不愈”,其治法曰:“以火二盆暗置床之下,不令病患见火,恐增其热。给之入室,使服涌剂,以麻黄投之,乃闭其户,从外锁之,汗出如洗……须臾汗止,泄亦止”。张氏应用汗法以开通玄府治疗泄泻病,意在发汗祛风,调节脾胃功能,疏散积滞。

《儒门事亲·卷六》中提及医案:“东门一男子,病泻利不止,腹鸣如雷,不敢冷坐,坐则下注如倾”。治法是:“以茶调散涌寒水五七升,无忧散泻积水数十行。乃通因通用之法也”。《儒门事亲·泄泻八十四》论述了用瓜蒂散治疗久泻,用此方可上焦得通,津液得下,胃气因和。《儒门事亲·下利脓血十七》中云“夫下利脓血,腹痛不止,可用调胃承气汤,加生姜、枣煎”^[2],故凡病在下者皆可下之,治以调胃承气汤一类。《儒门事亲·泄利十四》云“夫夫人小儿暴注,泻水不已……止可以分阴阳,利水道而已”^[2]。张氏强调了暴泻者乃火运太过所致,宜用桂苓甘露散、五苓散一类,忌用罂粟壳、干姜、豆蔻等补涩之品。

1.2 常用药物及现代临床研究

常用中药大黄、黄连、黄柏、黄芩、栀子、瓜蒂、厚朴等,临床多在轻中度UC活动期使用。现代临床观点认为,UC是由于内伤饮食,导致湿热蕴结肠胃,气机阻滞,气血败伤而发^[3-4],故治之应结合行气导滞之法。韩莹等^[5]应用香连丸治疗UC小鼠,结果显示香连丸可明显减轻小鼠肠道炎症性损伤,促进组织修复。也有实验表明大黄中所含有的大黄多糖成分具有抗炎、免疫调节等作用,从而降低UC大鼠的死亡率,缩小溃疡面积^[6]。田振国应用自拟加味通腹汤治疗UC,方中厚朴为君药,黄连、黄柏、木香、延胡索为臣药,取得良好效果^[7]。厚朴具有调整胃肠运动的功能,促进消化液分泌,厚朴酚对多种实验性胃溃疡动物模型均有明显的抑制作用,厚朴乙醇提取物对醋酸引起的小鼠腹腔毛细血管通透性升高及二甲苯所致耳肿胀、角叉菜

^{*}基金项目:辽宁省自然科学基金资助计划(No:2020-MS-226);第四批全国中医(临床、基础)优秀人才研修项目[No:中国中医药人教发(2017)24号]

¹辽宁中医药大学附属医院肛肠科(沈阳,110032)

²辽宁中医药大学

通信作者:周天羽,E-mail:zoster@sohu.com

胶引起的足肿胀均有明显抑制作用。因此有部分学者认为应用通因通用之法治疗本病尤为重要^[8]。

1.3 适用范围及使用注意

《儒门事亲·汗下吐三法该尽治病论十三》记载“惟脉脱、下虚、无邪、无积之人，始可议补……邪去而元气自复也”^[2]。张子和指出凡病之人，若无脉脱、虚证、无邪气积滞之象，皆可用汗、吐、下三法，邪去则正安。根据临床工作中治疗本病的经验结合查阅文献，目前汗法与吐法治疗本病的报道尚少，故确有必要时，可适当使用此法。而下法适用于患者病程较短，病位尚轻浅，舌红，苔白腻，脉实，无乏力等虚性表现。尽管下法在临床中曾有多次报道，但也有相应的适用范围与弊端，在应用本法时，应注意保护患者胃气及考虑患者的自身状态与津液的盛衰，以免过用下法，导致患者出现阴脱之证。

2 “寒凉派”——佛热散而和

2.1 理论探讨

刘完素是寒凉派的代表人物之一，刘氏倡导火热论，认为“六气皆从火化”，因而治疗上以宣发郁热为主。《内经》记载“暴注下迫，皆属于热”，刘氏认为“暴注”为肠胃热甚而传化失常，火性疾速所致；“下迫”即里急后重，乃火性急速而燥所致；“血泄”为热客于下焦迫血妄行所致便血，故河间认为，本病的病机关键在于火热之邪。《素问玄机原病式·热类》指出“夫治诸痢者，莫若以辛苦寒药治之……寒能胜热，使气宣平而已”^[9]，刘氏在前文中既已指出泄痢病机在热，用苦寒之法清热燥湿尚可，其中又用辛温之品以发散开郁结，故刘氏所述之热为佛热，不加发散之品必不能除。然发散之品，并非只有辛甘热药，石膏、滑石、甘草、葱、豉之类皆可，如此方可“肠胃结滞开通，佛热散而和也”。在《素问病机气宜保命集》中提出“行血则便脓自愈，调气则后重自除”，创立芍药汤下血调气，为后世治疗痢疾常用方剂。

2.2 常用药物及现代临床研究

临床常用药物包括大黄、黄芩、黄连、芍药、当归等，多用于治疗重度活动期 UC。国医大师周学文教授认为本病以脾虚为本，热毒为标，病机为多种原因导致的脾胃虚弱，湿邪内生，郁久化热，湿热蕴结于大肠，肠络受损，血败肉腐，则生溃疡^[10]。白鹏飞等^[11]应用具有发散郁热之功的荆芥连翘汤（方由荆芥炭、黄连、连翘、黄芩、防风、当归、炒党参、炒白术、仙鹤草、柴胡、川芎、白芍、白头翁、白芷、桔梗、枳壳、炒薏苡仁、血竭、甘草组成）治疗 UC，结果显示该方能够保护肠黏膜屏障，纠正机体的免疫状态，降低肠黏膜氧化应激水平。崔晓娟等^[12]发现黄连解毒汤能够减轻 UC 结肠炎症浸润及黏膜损伤，从而治疗本病。徐敏等^[13]研究发现

芍药汤能明显改善湿热型 UC 大鼠的症状，降低 TLR4、NF- κ B、p65 和促炎因子 IL-6 的基因和蛋白的转录与表达，抑制 TLR4/NF- κ B 通路的过度激活，调节免疫信号通路，达到干预 UC 病情发展和改善 UC 症状的目的。李阳等^[14]也发现黄连素可以通过抑制 IL-6/STAT3 信号通路显著抑制 UC 的症状和局部的病理损伤，从而对本病起到防治作用。

2.3 适用范围及使用注意

目前临床上关于 UC 的病机关键众说纷纭，但总体来说“热毒”贯穿本病的始终^[15]。结合临床使用本法的经验，本病发作期以热毒之邪气为主，故重在治标，临床常见里急后重，肛门灼痛，伴口干口苦，发热，舌红，苔黄腻，脉数等症状，治疗时应宣散郁热。虽然目前临床上应用清热利湿解毒药物是治疗本病的主流之一，但苦寒之品，苦燥伤阴，故周老认为应该中病即止，不可久用，以防伤正^[10]。

3 “补土派”——益胃升阳泻火

3.1 理论探讨

李东垣是补土派的代表人物之一，李氏认为“内伤脾胃，百病由生”，故治疗上当以升阳益胃为主。《脾胃论》中记载“饮食入胃，先行阳道……充塞头顶，则九窍通利也”^[16]，故李氏认为，饮食入胃，脾主升清，则大便常，若脾阳不足以升清，则反生泻。“内伤脾胃，乃伤其气……惟当以辛甘温之剂，补其中而升其阳”^[16]，脾胃伤则应以辛甘温之品，以补益脾胃，升脾阳。李杲在《脾胃论·肠澼下血论》中应用补脾胃泻阴火升阳汤（方由柴胡、甘草、黄芪、苍术、羌活、升麻、人参、黄芩、黄连、石膏组成）治疗肠澼，此方顾名思义，囊括补益脾胃，升脾阳，泻阴火三方面功效，李氏认为本病的病机关键为脾胃内伤，清阳内陷，气虚发热而致阴火。故本病治疗应以甘温除热为本，兼以清热为标。

3.2 常用药物及现代临床研究

临床常用中药有人参、黄芪、白术、茯苓、柴胡、升麻等，临床多在 UC 缓解期使用。中医学认为，脾胃为气机的枢纽，脾升胃降有序，如此方可气机升降有条。目前临床上对于 UC 病机的认识为脾虚为本，热毒为标，故从调整脾胃治之，是治疗本病的常用方法，也是目前临床治疗泄泻类疾病的主流思想^[17-18]。杨阔等^[19]应用具有益气升阳、升清降浊、清热除湿、解毒的升阳益胃汤（方药组成：人参、黄芪、白术、茯苓、半夏、橘皮、甘草、防风、柴胡、羌活、独活、黄连、泽泻、白芍），能够降低 UC 大鼠 HIF-1 和 TAK-1 的表达，抑制炎症反应。赵莉等^[20]应用补脾胃泻阴火升阳汤（原方中人参用党参代）治疗本病，发现其能够缓解 UC 患者的临床症状及肠黏膜病变，影响细胞因子，提高抵抗力。动物实验研究发现，黄芪多糖能够降低免疫调节细

胞中的髓源性抑制细胞,从而减少 UC 模型大鼠结肠组织的炎性细胞浸润,修复受损的结肠黏膜,促进溃疡愈合^[21]。文献研究表明柴胡与升麻等风药具有调节胃肠动力、保护胃肠黏膜损伤、调节抗炎因子和促炎因子网络之间的平衡等作用,从而干预实验性 UC^[22]。

3.3 适用范围及使用注意

根据临床工作中的心得体会,在 UC 治疗的全程中均应注意固护脾胃,而在本病的缓解期,临床表现以少气懒言,倦怠乏力,纳少腹胀,舌淡,苔白,脉弱为主,重在调补脾胃,同时应配合清热等其他治法,并结合病机的轻重缓急调整用药方案。此外,六腑以通为用,故在补益时应注意行气,以达到补而不滞之效。

4 “滋阴派”——滋阴养血降火

4.1 理论探讨

朱震亨是滋阴派的代表人物之一,在治疗上主张滋阴降火之法。《格致余论》中言“人受天地之气以生,天之阳气为气,地之阴气为血,故气常有余,血常不足”^[23],故朱氏认为“阳常有余,阴常不足”。《丹溪心法·痢九》“血痢久不愈者,属阴虚……用寒凉药,必兼升散药并热药”^[24],朱氏认为,痢疾日久不愈,即属阴虚之证,治以滋阴养血,以四物汤为基础,若有热者,则加栀子、升麻、秦艽等以祛大肠湿热;若为虚者,则加干姜、升麻一类以温散。此外,丹溪强调涩肠之药要慎用,久泻久痢或可使用,使用不当必生他病。

4.2 常用药物及现代临床研究

临床中常用药物有当归、川芎、白芍、地黄等,临床多用于治疗重度 UC 的后期。贺海辉等^[25]认为本病后期,湿热熏蒸,伤及津液,阴血耗伤,且脾胃虚损,气血生化乏源,生成减少,丢失过多,故治疗上应注意滋阴养血降火。UC 的中医诊疗专家共识意见(2017 版)指出,UC 的阴血亏虚证应用驻车丸合四物汤(方由黄连、阿胶、干姜、当归、地黄、白芍、川芎组成)治疗^[26]。陈瑞超等^[27]应用四物汤加味治疗慢性 UC,结果显示其具有提高疗效、减少复发等优点。网络药理学研究发现,当归-白芍药对通过 HIF-1、TNF、NF- κ B 等信号通路治疗 UC^[28]。动物实验研究发现,当归多糖可明显缓解结肠损伤局部充血水肿,减轻炎症细胞浸润程度,促进结肠上皮损伤修复、溃疡愈合^[29]。

4.3 适用范围及使用注意

结合临床体会,过下之后,伤及阴血,临床表现以腹痛不甚,消瘦,唇甲色淡,面色苍白,舌淡,苔白,脉细为主,尤其是在应用激素治疗后,应用滋阴养血之法,更为恰当。但是在本病尚未发展到阴伤之时,在常规治疗的基础上少佐以养阴之品,则有可能防止不良事件的发生,也是中医“不治已病治

未病”治则的体现。此外,泄泻类疾病忌过于滋腻,以防助湿,故使用时还应综合考虑患者的病情与患者的体质和身体状态。

5 小结

金元时期中医学的发展达到了鼎盛时期,是中医学发展史上新的里程碑,金元四大家的出现对中医学的发展更是产生了空前的影响。四位医家学术观点各有优势,张氏和刘氏主张以祛邪为主,李氏和朱氏主张以扶正为主,看似四者截然不同,但实则互为交叉,攻邪派与寒凉派虽理论不同,却都常用大黄、黄连、黄芩等清热药物;补土派与滋阴派在补助正气方面均常应用黄芪、芍药、当归、生地等药物,并且都不忘佐以行气药以防滋腻。四位医家在主张其各自治法的同时,不忘兼顾正邪的强弱,实为寓补于泻,补中有泻。给我们以启示:若患者因感受外邪导致泄泻、便血,患病初起正气未虚,可参考张从正邪去正安等思想,采取必要的治疗方法;若患者湿郁化火,热象偏重,我们可以参考刘完素在方中加入寒凉的药物;若病久或素体脾胃虚弱,可以学习李杲加重补脾胃药物的剂量;若是久泻伤阴,或本为阴虚体质的患者,应当参考朱丹溪于治泻药中添入滋阴的药物。在治疗本病过程中,应注意脾虚为本,湿热为标的病机,扶正与祛邪两方面均应照顾到,并结合患者的病理状态调整二者的用药比例。此外,在治疗本病时要慎用涩肠止泻之品。故在临床治疗本病时,应充分发挥四位医家之所长,以便于更好的应用于临床上对于本病的治疗。

参考文献

- [1] 吴开春,梁洁,冉志华,等.炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018 年·北京)[J].中国实用内科杂志,2018,38(9):796-813.
- [2] 张从正.儒门事亲[M].北京:人民卫生出版社,2005.
- [3] 惠建萍,杜晓泉,张耀之,等.通因通用法辨治溃疡性结肠炎的思路与方法[J].现代中医药,2019,39(5):33-36.
- [4] 盛天骄,耿晓,崔丹阳,等.王长洪教授应用温肾健脾、解毒活血法治疗溃疡性结肠炎经验总结[J].中国中西医结合消化杂志,2020,28(11):888-890.
- [5] 韩莹,蔡庆宇,张岩.香连丸对急性溃疡性结肠炎小鼠氧化应激介导的细胞自噬的影响研究[J].中国中医急症,2019,28(5):851-853.
- [6] 冯文林,伍海涛.中药多糖治疗溃疡性结肠炎作用机制的研究进展[J].辽宁中医杂志,2019,46(4):878-882.
- [7] 张宇君.田振国教授辨证治疗溃疡性结肠炎经验[D].沈阳:辽宁中医药大学,2013.
- [8] 惠建萍,杜晓泉,张耀之,等.通因通用法辨治溃疡性结肠炎的思路与方法[J].现代中医药,2019,39(5):33-36.

- [45] Roskoski R. The Role of Small Molecule Platelet-derived Growth Factor Receptor(pdgfr)Inhibitors in the Treatment of Neoplastic Disorders [J]. Pharmacol Res,2018,129(1):65-83.
- [46] 王金光,车念聪,李文新,等. 大黄蛭虫丸加味对免疫性肝纤维化大鼠肝组织 PDGF 及 PDGFR 的影响[J]. 环球中医药,2016,9(10):1190-1193.
- [47] 王乐,丁腾,龚伟玲,等. 调控 TGF- β 1/Smads 信号通路抗肝纤维化的中药有效成分研究进展[J]. 中国中药杂志,2019,44(4):666-674.
- [48] 曾震军,李墨航,王新亭. 血清中 TGF- β 1、MMP-1 表达水平联合 FibroScan 对乙型肝炎纤维化诊断价值[J]. 热带医学杂志,2020,20(3):376-379.
- [49] 曹涛,朱海宏. 基于下调 TGF- β 1/Smad 通路抗肝纤维化研究进展[J]. 中西医结合心血管病电子杂志,2020,8(30):93-95.
- [50] 陈纯辉. 大黄(庶虫)虫丸改善外泌体 CCL2 启动介导的转移前微环境抑制结直肠癌肝转移[D]. 广州:南方医科大学,2019.
- [51] Corre I,Paris F,Jacques H. The P38 Pathway, a Major Pleiotropic Cascade That Transduces Stress and Metastatic Signals in Endothelial Cells[J]. Oncotarget,2017,8(33):55684-55714.

(收稿日期:2020-11-25)

(上接第 363 页)

- [9] 刘宪素. 素问玄机原病式[M]. 北京:人民卫生出版社,2005:4-4.
- [10] 周天羽. 芪连相伍为用-国医大师周学文学术经验探析[J/OL]. 中华中医药学刊,1-9[2021-02-04].
- [11] 白鹏飞,张艳君,李敏. 荆芥连翘汤加减从肺论治溃疡性结肠炎疗效及对患者肠黏膜屏障功能、免疫调节、氧化应激指标的影响[J]. 陕西中医,2020,41(7):897-900.
- [12] 崔晓娟,卢卓,肖思萌,等. 黄连解毒汤对 UC 小鼠的抗炎作用、入血成分测定及其作用靶点的虚拟筛选[J]. 中国中药杂志,2021,46(1):206-213.
- [13] 徐敏,王凤仪,赵党生,等. 芍药汤对湿热内蕴型溃疡性结肠炎大鼠 TLR4、NF- κ B p65 和 IL-6 表达的调控作用[J]. 中国实验方剂学杂志,2020,26(14):53-58.
- [14] 李阳,郝艺照,傅熠俊,等. 黄连素预防葡聚糖硫酸钠诱导溃疡性结肠炎的作用机制[J]. 中华中医药杂志,2017,32(8):3431-3435.
- [15] 曾思敏,林武红,罗鹏基,等. 溃疡性结肠炎的中医药治疗进展[J]. 辽宁中医杂志,2020,47(6):209-212.
- [16] 李东垣. 脾胃论[M]. 北京:人民卫生出版社,2005.
- [17] 罗仕娟,钟子劭,黄穗平,等. 从脾失健运探讨慢性溃疡性结肠炎的中医病机和治疗[J]. 中医药导报,2015,21(13):99-102.
- [18] 刘新茹,张怡,马学,等. 从升降浊论治溃疡性结肠炎[J]. 中医学报,2020,35(6):1181-1184.
- [19] 杨阔,韩毅,刘华一,等. 升阳益胃汤对溃疡性结肠炎模型大鼠 HIF-1、TAK-1 表达的影响[J]. 陕西中医,2020,41(7):853-855.
- [20] 赵莉,石志敏,李雪青. 补脾胃泻阴火升阳汤联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎患者临床疗效观察[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(14):188-192.
- [21] 奚沁华,李月芹,戴娟,等. 黄芪多糖治疗溃疡性结肠炎小鼠的实验研究[J]. 免疫学杂志,2017,33(11):975-978.
- [22] 林才志,胡乃强,赵海燕,等. 论风药在溃疡性结肠炎中治疗的应用[J]. 辽宁中医杂志,2018,45(5):954-957.
- [23] 朱震亨. 格致余论[M]. 北京:人民卫生出版社,2005:1-1.
- [24] 朱丹溪. 丹溪心法[M]. 北京:中国医药科技出版社,2012:25-25.
- [25] 贺海辉,沈洪,顾培青. 溃疡性结肠炎缓解期的防治[J]. 中国中西医结合杂志,2011,31(2):280-286.
- [26] 张声声,沈洪,郑凯,等. 溃疡性结肠炎中医诊疗专家共识意见(2017)[J]. 中华中医药杂志,2017,32(8):3585-3589.
- [27] 陈瑞超,佟瑶. 痛泻要方合桃红四物汤治疗溃疡性结肠炎疗效观察[J]. 辽宁中医杂志,2014,41(11):2397-2399.
- [28] 徐甜,连雅君,李振汉,等. 当归-白芍药对治疗溃疡性结肠炎的网络药理学研究[J]. 中华中医药学刊,2020,38(1):173-176.
- [29] 潘琦虹,李燕珍,刘端勇,等. 当归多糖对结肠炎小鼠 peyer's patches 结 T 淋巴细胞亚群水平的调控作用[J]. 江西中医药,2015,46(10):37-38.

(收稿日期:2020-09-08)