

# 四神丸治疗溃疡性结肠炎的研究进展

韩立超

黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2023年8月19日; 录用日期: 2023年9月14日; 发布日期: 2023年9月19日

## 摘要

溃疡性结肠炎(UC)是一种病因不明的慢性难治性疾病,病情复杂且易迁延反复。西药治疗UC存在价格高、耐药等弊端,因而中药对治疗UC有着独特效果和优势。四神丸作为肾泄之名方,具有补涩并用,脾肾同治的特点,直切UC脾肾阳虚之病机,能通过防止上皮细胞凋亡过度、修复肠黏膜破损、调节肠道菌群、抗炎抗氧化等起到治疗UC的效果。本文将近年来四神丸治疗溃疡性结肠炎的研究展开综述,为临床上四神丸治疗溃疡性结肠炎提供参考依据。

## 关键词

四神丸, 脾肾阳虚, 溃疡性结肠炎, 研究进展

# Research Progress of Sishen Pill in Treating Ulcerative Colitis

Lichao Han

Graduate School of Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: Aug. 19<sup>th</sup>, 2023; accepted: Sep. 14<sup>th</sup>, 2023; published: Sep. 19<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Ulcerative colitis (UC) is a refractory disease with unknown etiology. The disease is complicated and easy to be prolonged and repeated. Western medicine has disadvantages such as high price and drug resistance in the treatment of UC, so traditional Chinese medicine has unique effects and advantages in the treatment of UC. As a famous prescription for kidney discharge, Sishen pill has the characteristics of reinforcing astringency and treating spleen and kidney simultaneously. It can directly cut the pathogenesis of spleen and kidney Yang deficiency of UC, and has the effect of treating UC by preventing excessive apoptosis of epithelial cells, repairing intestinal mucosa damage, regulating intestinal flora, anti-inflammatory and antioxidant. This article reviews the research

## of Sishen pill in the treatment of ulcerative colitis in recent years to provide a reference for the clinical treatment of ulcerative colitis.

### Keywords

Sishen Pill, Deficiency of Spleen and Kidney Yang, Ulcerative Colitis, The Research Progress

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

溃疡性结肠炎是一种病因不明的慢性非特异性炎症性肠道疾病[1]。其发生与环境因素、遗传因素以及免疫因素存在密切相关。本病最常出现在青壮年时期，可在任意年龄段，男女发病率无明显差别[2]。溃疡性结肠炎的病变主要集中在大肠粘膜及粘膜下层，直肠和乙状结肠是其最为常见的好发部位。患者腹胀、腹泻、里急后重、黏液脓血便是溃疡性结肠炎最典型的症状[3]。本病具有病程迁延、反复发作等特点，严重危害病人的生活质量和身心健康。溃疡性结肠炎的西医治疗存在副作用多、价格昂贵、耐药性等问题，因此中医药的治疗突显出显著优势[4]。四神丸为肾泄之名方，临床上广泛应用于肠道疾病，本文结合溃疡性结肠炎的研究现状，对四神丸治疗 UC 的研究进展进行综述。

## 2. 脾肾阳虚是溃疡性结肠炎的重要病机

溃疡性结肠炎在中医学中并没有明确的疾病名称[5]，但按照其临床表现特征和病因病机，可以将它归属于中医学的“泄泻”“痢疾”等类别。《景岳全书·痢疾》中记述“今之凡患泻痢者，正以五内受伤，脂膏不固，故曰剥而下”，且“凡里急后重者……而在脾肾”[6]。由此可见，脾肾虚衰是溃疡性结肠炎的重要病机。郭喜军教授认为溃疡性结肠炎的发病与脾肾密切相关[7]。脾为孤脏，灌四傍而长养四脏，为后天之本。若脾胃虚弱，则会运化输布功能障碍，导致水湿停聚，湿浊内蕴，蕴久化热，湿热邪毒壅滞于胃肠，伤及血络，腐败化为脓血而出现腹胀痛、腹泻以及黏液脓血便等溃疡性结肠炎最典型表现[8]。湿浊虽是脾虚的病理产物，但也加重了脾虚。脾虚产生湿浊，湿浊反困脾胃，致使脾胃运化失司，水湿更盛，致使此病反复发作，迁延难愈[9]。若本病失治误治，泄痢日久，则可造成气血耗伤，病机由实转虚，累及肾阳，造成脾肾两虚，火不暖土[10]。肾阳不足，命门火衰可发为五更泻，表现为肢冷腰痛。后天精气的亏虚不能充养先天精气，是病情难愈的关键。脾与肾存在着“先天温养后天，后天滋养先天”的关系，二者在本病中彼此影响、互为因果。

综上所述，脾肾阳虚是溃疡性结肠炎的重要病机，贯穿于溃疡性结肠炎疾病发展和预后的始终。因四神丸是治脾肾阳虚证腹泻类疾病的基础方，由此提出用四神丸来治疗溃疡性结肠炎。

## 3. 四神丸与溃疡性结肠炎在中医上的联系

从古到今，四神丸一直广泛应用于脾肾阳虚型腹泻，我国古代医书也对四神丸做了很多详细记载。《绛雪园古方选注》谓“四种之药，治肾泄有神功也”，故冠之四神。《陈氏小儿痘疹方论》在附方中曰：四神丸治脾胃虚弱，大便不实，饮食不思，或泄利腹痛等症[11]。可见此方是治因命门火衰，火不暖土而引起之泄泻的良药。四神丸的组成为补骨脂四两、肉豆蔻二两、五味子二两、吴茱萸一两以及生姜八两、大枣一百枚[12]。方中重用补骨脂为君药，以温补命门之火。臣以肉豆蔻温补脾胃，涩肠止泄。君

臣相伍，脾肾同治，命门火旺则能暖脾土，脾土健旺，肠得固涩，久泄则止。诸药合运，温补脾肾，固肠止泻，用治于脾肾阳虚之泄泻[13]。

纵观全方，补涩并用，标本同治，以使脾肾得温，肠得固涩。故临床上四神丸广泛应用于脾肾阳虚之泄泻证，亦切合溃疡性结肠炎的中医病机。

#### 4. 四神丸治疗溃疡性结肠炎的机制研究

四神丸是治疗溃疡性结肠炎的经典方药，近年来关于用四神丸治疗溃疡性结肠炎的研究报告颇多，从各个角度及不同指标给出了疗效经验。四神丸能防止上皮细胞凋亡过度，促进肠上皮细胞增殖，防止或修复肠黏膜损伤，从而对肠粘膜起到保护作用，同时还能保护机械屏障和免疫屏障、调控肠道菌群失调、调控化学屏障、调控肠道屏障的信号通路等来共同维持肠道黏膜屏障完整性的作用机制[14]。葛巍对脾肾阳虚型溃疡性结肠炎模型小鼠实验中发现四神丸能够通过对细胞因子的影响以重塑结肠组织中促炎因子与抑炎因子之间的平衡，从而改善溃疡性结肠炎的肠道炎症[15]。张雪侠在探讨 Nrf2/HO-1 信号通路在四神丸对溃疡性结肠炎消化道系统的作用时，将实验小鼠随机分为对照组、SASP 组、模型组以及四神丸高、低剂量组，结果显示四神丸能提高溃疡性结肠炎小鼠的抗炎及抗氧化能力，能够抵抗 DSS 诱导的溃疡性结肠炎保护结肠损伤[16]。王燕在研究溃疡性结肠炎所引起的机理时，对健康成模大鼠随机划为模型组、美沙拉嗪组、四神丸低、中、高剂量组进行了实验，结果显示四神丸可通过抑制 PI3K/Akt/m TOR 等信号通道的活性，通过调节炎症因子，调整机体免疫，从而恢复胃肠黏膜损伤[17]。王爱华在研究四神丸对溃疡性结肠炎的作用机理中，把实验大鼠随机划分为空白组、模型组、柳氮磺胺嘧啶组、四神丸的低、中、高剂量组进行对照实验。结果表明，四神丸组实验对象比模型组的实验对象的症状明显改善，水肿和溃疡有效缓解，表明了四神丸对于溃疡性结肠炎黏膜的治愈修复有着显著效果，可通过控制 TLR4mRNA 和基因的表达，提高其负性调节因子 IRAK-M 的表达，从而避免过度的炎症反应，以达到有效治愈溃疡性结肠炎的效果[18]。康增平运用四神丸及其拆方治疗溃疡性结肠炎小鼠模型并观察其疗效，在实验模型组、四神丸中以组、二神丸组、五味子散组和西药美沙拉嗪组进行了比较，实验结果表明四神丸及其拆方可以增加溃疡性结肠炎模型动物的 Tfr 细胞，并同时控制其 Tfh9 和 Tfh17 细胞的分化，从而表明四神丸可以通过调节 Tfr/Tfh9/Tfh17 的平衡来达到对溃疡性结肠炎的防治效果[19]。

以上研究不难看出，四神丸能够有效的治疗溃疡性结肠炎，延缓溃疡性结肠炎的发展进程，其作用机制包括抗炎抗氧化、调控炎症因子，修复肠黏膜损伤、调控肠道菌群、防止上皮细胞过度凋亡等。这不仅为中医药治疗溃疡性结肠炎提供了广阔前景，也为临床上选方用药提供了依据。

#### 5. 四神丸治疗溃疡性结肠炎的临床应用研究

四神丸目前临床运用主要有原方单用及加减、多方合用、结合针灸理疗、联合西药及灌肠等形式。刘建光运用四神丸汤剂口服与锡类散 + 甲硝唑灌肠治疗溃疡性结肠炎对照，结果表明四神丸能明显改善溃疡性结肠炎患者的症状，治疗溃疡性结肠炎效果显著[20]。四神丸临床多联合参苓白术散、黄土汤、失笑散等[21][22][23]，其治疗溃疡性结肠炎的效果均高于西药对照组，并有长期不良反应较少，短期复发率较低、费用低等优点。刘佃温教授在治疗溃疡性结肠炎时采用四神丸贴脐疗法配以蜂蜜调匀，并与解郁丸合用，症状有效缓解，取得了满意疗效[24]。灸法是中医治疗的特色，在运用四神丸治疗溃疡性结肠炎的基础上，联用艾灸，其治疗效果更佳，且具有安全、无毒性的优点[25]。韩国勇曾在治疗脾肾阳虚型溃疡性结肠炎中，使用温针及联合四神丸口服方式给药的方法，效果明显且不容易复发[26]。四神丸多为口服，但在现代的临床研究中发现四神丸加减并配合保留灌肠对溃疡性结肠炎的高治愈率，总有效率，不良反应均优于西药[27]。现代临床中西医结合治疗已成为一种趋势，研究表明四神丸联合西药可以有效

改善溃疡性结肠炎患者临床症状, 治疗溃疡性结肠炎疗效优于单用西药[28]。

概而论之, 四神丸在临床治疗溃疡性结肠炎中扮演重要角色, 其治疗溃疡性结肠炎的形式多元且方法独到, 临床效果显著, 这为临床上治疗溃疡性结肠炎提供了有效措施, 具有一定的临床推广应用价值。

## 6. 小结和展望

近年来, 溃疡性结肠炎发病率呈上升趋势, 中医药治疗溃疡性结肠炎越发受到重视。四神丸在临床上可应用于脾肾阳虚型溃疡性结肠炎, 不仅能单方使用, 还可与西药或其他疗法联合使用。机制研究表明, 四神丸能防止上皮细胞凋亡过度, 促进肠上皮细胞增殖, 修复肠黏膜损伤, 同时还能保护机械屏障和免疫屏障, 维持肠道黏膜屏障完整性。临床应用表明, 四神丸能够有效缓解溃疡性结肠炎的症状, 减少复发, 提示四神丸对于溃疡性结肠炎的治疗确有疗效。

总的来说, 四神丸不论是在实验研究还是临床应用, 对于溃疡性结肠炎均具有明显疗效。但通过文献研究发现四神丸在治疗溃疡性结肠炎方面还存在一些不足之处: 一是四神丸治疗溃疡性结肠炎的研究文献报道较少, 且缺乏质量; 二是四神丸治疗溃疡性结肠炎的临床应用多是与联合用药, 单纯应用该方治疗溃疡性结肠炎的疗效还需进一步的检验; 三是多数学者应用四神丸治疗溃疡性结肠炎的研究方面和手段相对单一, 四神丸治疗溃疡性结肠炎的机制研究仍有较大提升空间。随着现代医学技术的创新与发展, 四神丸治疗溃疡性结肠炎更加灵活的运用于临床, 其治疗溃疡性结肠炎的机制研究水平也在不断完善提高, 应加大对四神丸治疗溃疡性结肠炎的研究力度, 结合现代技术对四神丸治疗溃疡性结肠炎的作用机制和成分做出多方位、多层次的深入研究, 为更好的治疗溃疡性结肠炎提供了新的研究思路和科学理论依据。

## 参考文献

- [1] 崔大鹏, 杨建波. 安肠愈疡汤联合美沙拉嗪肠溶片治疗脾虚湿阻型缓解期溃疡性结肠炎患者的效果[J]. 中国康复医学, 2022, 34(21): 103-105.
- [2] 刘琼, 成哲, 陈广. 溃疡性结肠炎中医治疗进展[J]. 中国中医基础医学杂志, 2021, 27(7): 1191-1194.
- [3] 周步高, 刘馥春, 张晓云, 刘端勇. 乌梅丸治疗溃疡性结肠炎作用机制的研究进展[J]. 时珍国医国药, 2018, 29(11): 2731-2733.
- [4] 舒怡, 陈玉根. 乌梅丸对溃疡性结肠炎防治研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2017, 19(7): 113-116.
- [5] 张慧, 张云松, 姜璐, 李慧. 以“络以通为用”为指导探讨溃疡性结肠炎的诊疗[J]. 北京中医药大学学报, 2021, 44(11): 1044-1048.
- [6] 崔世超, 柳越冬. 溃疡性结肠炎的中医治疗思路[J]. 辽宁中医杂志, 2017, 44(7): 1381-1384.
- [7] 张晓玉, 张晓艳, 郭喜军, 等. 郭喜军教授治疗溃疡性结肠炎临证经验[J]. 天津中医药, 2021, 38(11): 1430-1433.
- [8] 秦书敏, 黄马养, 吴皓萌, 郑欢, 杨元明, 黄绍刚. 溃疡性结肠炎从“湿”论治探析[J]. 中国中医急症, 2022, 31(11): 1948-1950+1962.
- [9] 王旭光, 程吉东, 杨大男, 温淑云, 李云, 李晓娟. 补脾肾清肠毒方治疗慢性溃疡性结肠炎机制探讨[J]. 中医药临床杂志, 2022, 34(1): 22-25.
- [10] 程敬, 吕尚斌, 张怡, 等. 温肾健脾法治疗缓解期溃疡性结肠炎的研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(2): 927-932.
- [11] 何兰娟, 朱向东. 四神丸治疗肾泄的机理探讨及临床运用[J]. 陕西中医学院学报, 2015, 38(6): 123-124+129.
- [12] 李冀, 邹大威, 杜雅薇, 高长玉. 二神丸与四神丸对脾虚泄泻作用的配伍比较研究[J]. 辽宁中医杂志, 2007, 34(6): 728-730.
- [13] 张晓云, 许燕妮, 赵海梅, 等. 理论论证四神丸中补骨脂、肉豆蔻核心药对的配伍地位[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(7): 1660-1662.
- [14] 金晶, 蒋青青, 吴甜甜, 等. 四神丸对肠道黏膜屏障作用机制的研究进展[J]. 中药新药与临床药理, 2020, 31(7): 874-878.

- [15] 葛巍, 刘素萍, 赵海梅, 等. 四神丸对脾肾阳虚型溃疡性结肠炎小鼠炎性树突状细胞的调节作用[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(7): 66-70+264-265.
- [16] 张雪侠, 金建闻, 刘长河, 等. Nrf2/HO-1 通路在四神丸保护溃疡性结肠炎小鼠模型肠道损伤中的作用[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(16): 4187-4192.
- [17] 王燕, 柳荣, 朱向东. 四神丸对脾肾阳虚型溃疡性结肠炎模型大鼠结肠组织 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的免疫组化影响[J]. 中国实验动物学报, 2021, 29(1): 42-48.
- [18] 王爱华, 何兰娟, 朱向东. 四神丸对脾肾阳虚型溃疡性结肠炎模型大鼠结肠组织 Toll 样受体 4 及其负性调控因子 IRAK-M 表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(14): 70-76.
- [19] 康增平, 金晶, 蒋青青, 等. 四神丸及其拆方对结肠炎小鼠 Tfr/Tfh9/Tfh17 细胞水平的影响[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(5): 1300-1306.
- [20] 刘建光. 四神丸汤剂辅助治疗溃疡性结肠炎脾肾阳虚证的效果观察[J]. 世界最新医学信息文摘, 2016, 16(84): 144.
- [21] 沈灵娜, 刘军, 钱赞达, 熊烈. 四神丸合参苓白术散联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎临床疗效及对肠道菌群、肠黏膜屏障功能的影响[J]. 新中医, 2021, 53(16): 34-38.
- [22] 武赞仁, 李丰林. 黄土汤合四神丸加味口服治疗脾肾阳虚型溃疡性结肠炎的临床疗效[J]. 中国肛肠病杂志, 2018, 38(5): 37-40.
- [23] 余寿明, 况矣才. 四神丸合失笑散加味治疗慢性溃疡性结肠炎的疗效观察[J]. 内蒙古中医药, 2017, 36(3): 27.
- [24] 高莉莉, 刘廷富, 仝若平, 等. 刘佃温教授采用四神丸贴脐疗法治疗溃疡性结肠炎经验[J]. 中医研究, 2019, 32(10): 36-38.
- [25] 王琳, 刘兴山. 火龙灸联合四神丸治疗脾肾阳虚型久泻临床观察[J]. 实用中医内科杂志, 2021, 35(7): 116-119.
- [26] 韩国勇. 温针联合四神丸口服治疗脾肾阳虚型溃疡性结肠炎[J]. 中国实用医药, 2015, 10(32): 184-186.
- [27] 龙楚文, 曹晖. 四神丸加减或联合保留灌肠对比西药治疗溃疡性结肠炎疗效 Meta 分析[J]. 实用中医内科杂志, 2021, 35(8): 35-37+147-148.
- [28] 程晓华, 张秋丽, 巩小琳, 等. 四神丸联合美沙拉秦治疗溃疡性结肠炎的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2018, 33(5): 1085-1088.