

附子理中汤治疗溃疡性结肠炎的研究进展

韩登娥¹, 张杨^{2*}

¹黑龙江中医药大学第一临床医学院, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江中医药大学附属第一医院消化内科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2024年4月16日; 录用日期: 2024年5月9日; 发布日期: 2024年5月17日

摘要

溃疡性结肠炎是一种终身复发性的肠道器质性疾病, 附子理中汤治疗此病具有独特优势。药理学研究表明附子理中汤治疗溃疡性结肠炎的机制包括抑制炎症因子的产生及调控相关细胞信号通路、改善肠道免疫环境、调节肠道菌群、保护肠黏膜屏障功能等。现代临床应用表明, 除附子理中汤原方外, 其加减方也可用于治疗溃疡性结肠炎, 并常与其他中药复方、西药、中医特色疗法等联合应用, 临床疗效佳。本文就附子理中汤治疗溃疡性结肠炎的病机探讨、基础研究进展及临床应用进行系统综述。

关键词

溃疡性结肠炎, 附子理中汤, 作用机制, 临床应用, 综述

Research Progress in the Treatment of Ulcerative Colitis by Fuzi Lizhong Decoction

Deng'e Han¹, Yang Zhang^{2*}

¹The First Clinical Medical College, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

²Department of Gastroenterology, First Affiliated Hospital, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: Apr. 16th, 2024; accepted: May 9th, 2024; published: May 17th, 2024

Abstract

Ulcerative colitis is a lifelong recurrent organic disease of the intestine, and the Fuzi Lizhong De-

*通讯作者。

文章引用: 韩登娥, 张杨. 附子理中汤治疗溃疡性结肠炎的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(5): 998-1004.

DOI: 10.12677/acm.2024.1451517

coction has unique advantages in treating this disease. Pharmacological studies have shown that mechanisms involved in the treatment of ulcerative colitis with the Fuzi Lizhong Decoction include inhibiting production of inflammatory factors and regulating relevant cell signaling pathways, improving the intestinal immune environment, regulating intestinal flora, protecting the barrier function of the intestinal mucosa, etc. Modern clinical applications have shown that in addition to the original formula of Fuzi Lizhong Decoction, its addition and subtraction formula can also be used to treat ulcerative colitis, and often combined with other Chinese medicine compounds, western medicine, Chinese medicine specialty therapy, etc., and has good clinical efficacy. This article provides a systematic review of the pathogenesis, basic research progress and clinical application of the treatment of ulcerative colitis with the Fuzi Lizhong Decoction.

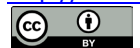
Keywords

Ulcerative Colitis, Fuzi Lizhong Decoction, Mechanism of Action, Clinical Application, Review

Copyright © 2024 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(ulcerative colitis, UC)是一种主要累及直肠、结肠黏膜及黏膜下层的慢性非特异性炎性疾病,以腹痛、腹泻、里急后重、黏液脓血便等为主要临床表现,一经发病迁延难愈,易出现出血、穿孔、结肠癌变等并发症[1]。据统计,我国 UC 的患病率约为 11.60/100,000,且近年来受生活水平提高,饮食结构改变等影响,呈不断上升趋势[2]。西医治疗多以氨基水杨酸类,免疫抑制剂,糖皮质激素等药物为主,存在治疗效果欠佳,长期服用不良反应较多等问题[3] [4]。附子理中汤来源于陈言所著的《三因极一病证方论》卷二,为温中祛寒代表方,多用于治疗脾胃虚寒较甚或脾肾阳虚诸证,现代医家常用于治疗胃肠道疾病,尤其在 UC 的治疗上有较好的临床疗效[5]。因此,本文对近年来附子理中汤治疗 UC 的研究进展综述如下。

2. 附子理中汤与 UC 的病机探讨

UC 根据其临床特征可推出在中医学中属于“久痢”“休息痢”“血痢”“肠癖”等病证范畴,其基本病机为脾胃虚弱,正如张景岳云:“泄泻之本,不无有脾”;脾虚日久不愈,运化失司,水湿内停,大便泄痢,病久迁延及肾,肾中真阳受损,火不暖土,终致脾肾阳虚,湿浊滞留肠腑,发为腹痛,腹泻[6],正如李中梓《医宗必读》曰“痢疾之为证,多本于脾肾”。附子理中汤作为治疗脾肾阳虚型 UC 的主方之一[7],具有温阳散寒,补气健脾的功效,方以附子温补脾肾之阳,干姜温胃以守中焦,白术健脾燥湿,补中宫之土,人参补气健脾,甘草补后天脾土,调和诸药,诸药配伍得当,治疗 UC 疗效颇佳。

3. 附子理中汤治疗 UC 的免疫药理学作用

众多实验表明,附子理中汤对 UC 的作用机制主要表现在调节炎症细胞因子表达水平,调控相关细胞信号通路及蛋白表达,抑制炎症反应;增强机体免疫能力;维持肠道菌群平衡状态;修复肠道黏膜屏障等方面。

3.1. 抗炎及调控细胞信号通路

UC 病机与炎症因子的持续表达密切相关, 可通过调节抗炎因子(IL-4、IL-10 等)与促炎因子(TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IFN- γ 等)的平衡而干预 UC 的发病[8] [9]。如朱丹[10]研究发现, 附子理中汤灌肠可降低脾肾阳虚型 UC 大鼠的 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等炎症因子的分泌, 改善炎症反应, 修复黏膜损伤。谢文娟等[11]研究发现, 附子理中汤可通过升高抗炎因子 IL-10 的水平, 抑制 IL-2、IL-1 β 、IFN- γ 、TNF- α 等促炎因子的释放, 达到改善肠道炎症的效果。以上研究可证明附子理中汤能直接通过调控炎症因子表达平衡, 改善肠道炎症反应。

与溃疡性结肠炎相关的信号通路数量可观, 如在炎症反应中能使促炎细胞因子释放的 PI3K/Akt 信号通路, 刘青松等[12]研究发现加味附子理中汤能够抑制 PI3K-AKT 信号通路的异常活化, 干预 NF- κ B 的激活, 从而降低 TNF- α 、IL-6 等促炎因子的表达水平, 发挥抗炎作用。mTOR 信号通路在炎症反应中扮演着重要角色, mTOR 异常激活后, 可磷酸化 S6K1, 促进炎症细胞因子的释放, 郝彦伟等[13]研究发现加味附子理中汤可通过调控 mTOR/p-S6K1 信号通路减轻肠道黏膜炎症损伤, 从而修复结肠组织受损黏膜。NF- κ B 信号通路在炎症反应中起枢纽作用, 姬培震[14]研究发现附子理中汤灌肠能通过抑制 NF- κ B 信号通路的活化, 降低炎症因子 IL-8 的表达, 减轻炎症损伤。AGE-RAGE 信号通路也是 UC 炎症通路之一, 附子理中汤可通过调控 AGE-RAGE 信号通路, 抑制 PI3K-Akt 及 MAPK 信号通路的激活, 发挥抗炎作用[15] [16]。以上表明附子理中汤可多靶点作用于相关信号通路, 减少促炎细胞因子释放, 从而达到减轻 UC 肠道炎症的目的。

3.2. 调节免疫反应

T 淋巴细胞是免疫反应过程中的重要细胞, 辅助性 T 细胞 Th1、Th2、Th17 和调节 T 细胞 Treg 亚群及其分泌的细胞因子失衡, 可使机体免疫系统出现紊乱, 导致各种慢性炎症性及免疫性疾病的发生[17]。附子理中汤中有效成分甘草酸苷可通过抑制 JNK、ERK、PI3K/AKT 的磷酸化, 调节 Th1/Th2 及 Th17/Treg 的表达平衡[18]。Treg 具有免疫抑制作用, 附子理中汤可通过上调 Treg 细胞相关因子及转录因子(IL-10、TGF- β 1、Foxp3、STAT5)的表达, 使 Th17/Treg 表达平衡, 减轻肠道炎症反应以修复肠道黏膜屏障[19]。ICAM-1 参与免疫反应, 具有聚集白细胞的作用, 附子理中汤可通过下调细胞间黏附因子 ICAM-1 及促炎因子 IL-6、IL-8 的表达, 减轻炎症反应, 修复受损肠黏膜[20]。由此可见附子理中汤可通过促进 T 细胞分化平衡及调控相关免疫因子来调整肠道免疫功能, 缓解炎症反应。

3.3. 调节肠道菌群

肠道菌群具有参与人体能量代谢, 调节炎症、免疫反应, 维持肠道黏膜屏障功能稳定的作用, 其组成和比例的失衡是 UC 发病机制之一。附子理中汤可通过增加肠道菌群多样性及乳酸菌等有益菌属的含量, 维持胃肠道微生态稳定, 使紊乱状态下的肠道菌群重新恢复到平衡状态[21]。附子理中汤中有效成分人参提取物可通过上调双歧杆菌、乳酸菌等有益菌的占比, 下调螺旋杆菌等病原菌的占比, 减轻炎症反应, 增强机体免疫力, 预防 UC 等疾病的发生[22]。上述研究表明附子理中汤可通过增加肠道菌群丰富性, 改善菌群失衡状态, 恢复肠道内环境稳态。

3.4. 修复肠道黏膜屏障

肠道屏障是机体防御功能的一道重要防线, 能有效阻止肠腔内微生物及其代谢物进入机体内环境, 在维持肠道和机体内环境稳定中发挥着关键性作用, UC 发病与肠道屏障功能破坏有密切关系。紧密连接蛋白 TJ 包括多种蛋白分子如 ZO-1、Occludin 和 Claudin 等, 在维护肠黏膜屏障完整性上发挥关键作用,

高剂量生白术可通过升高紧密连接蛋白 ZO-1、Occludin 和 Claudin-1 的表达水平, 降低肠道黏膜的通透性, 促进肠道屏障修复[23]。生物屏障由正常肠道菌群构成, 人参皂苷可通过上调阿克曼氏菌等有益菌的丰度, 下调脆弱拟杆菌等致病菌的丰度, 改善肠道菌群的整体结构; 通过升高微生物 Trp 及其代谢物 IAld、ILA、IPA 和 Nam 血清水平有效保护肠道屏障[24]。以上可见, 附子理中汤及其有效成分可通过促进肠上皮细胞间紧密连接蛋白的表达、调节肠道菌群平衡及提高色氨酸及其代谢物血清表达水平等途径来修复受损黏膜屏障。

4. 附子理中汤治疗溃疡性结肠炎的临床应用

4.1. 附子理中汤原方应用

在临床实际应用中, 由于患者个人体质等存在差异, 单独使用附子理中汤原方治疗 UC 的案例较少。李水芹等[25]以附子理中汤(附子 30 g、晒人参 30 g、白术 15 g、炮姜 15 g、炙甘草 30 g)为基础方灌肠, 2 个疗程后患者临床症状明显缓解, 结肠镜检查示肠道黏膜炎症反应减轻, 一年后复查示肠道黏膜恢复正常。表明附子理中汤原方局部用药可直接作用于病变部位, 缓解肠道炎症反应, 促进肠黏膜修复。

4.2. 以附子理中汤为主方加减化裁

中医治疗重视整体观念, 随证加减, 所以在临床治疗 UC 常根据患者自身体质, 伴随症状等因素对附子理中汤进行适当化裁, 疗效可观。赵光刚[26]发现口服附子理中汤加减(附子理中汤去白术加三七、黄连)的研究组, 临床有效率、症状缓解率明显高于口服柳氮磺胺吡啶联合泼尼松的对照组。肖福香等[27]选取 60 例脾肾阳虚型溃疡性结肠炎患者, 经过 4 周的治疗后发现, 服用加味附子理中汤(附子理中汤去白术加三七、黄连)的研究组疗效明显优于服用柳氮磺胺吡啶的对照组。王梦媛[28]将 64 例慢性复发性 UC 分为实验组和对照组, 分别口服荆防附子理中汤(附子理中汤加荆芥、防风)和美沙拉嗪, 4 周后发现研究组较对照组有效率高, 症状减轻明显, 复发率低。由此可见在附子理中汤为主方的基础上, 如见腹痛、腹泻、便血加重则加三七以消肿止痛、散瘀止血; 如见脓血便, 则加黄连清热解毒, 燥湿止泻; 若见久泻、脓血便, 畏寒肢冷, 则加荆芥, 防风祛风除湿、升提阳气。因此运用附子理中汤随证加减是中医辨证治疗 UC 的重点之一。

4.3. 附子理中汤联合用药

4.3.1. 联合西药

西医临床上常用氨基水杨酸类、糖皮质激素、免疫抑制剂、微生态制剂等药物治疗 UC, 但其存在明显毒副作用及远期疗效不理想的问题, 而中药减毒增效优势在一定程度上能减轻西药副作用。一项治疗 120 例 UC 患者的研究[29]表明, 相比于单独使用柳氮磺胺吡啶, 附子理中汤联合柳氮磺胺吡啶可以有效改善患者临床症状, 提升生活质量。张茹等[30]研究发现, 相较单独使用美沙拉嗪栓纳肛, 联合附子理中汤加味口服治疗 UC 临床疗效更为可观。中西医结合治疗成为临床治疗 UC 的常用方法, 二者相辅而行, 标本兼顾, 可有效降低治疗风险, 提高治疗效果。

4.3.2. 联合其他中药复方

疾病在发生发展过程中, 或是感受外邪, 亦或是受体质、劳累因素影响, 可出现各式各样兼夹证, 因此, 附子理中汤常与其他中药复方联合起来治疗 UC。若伴寒热错杂, 久泄久痢可联合乌梅丸清热散寒、补益气血, 如高玉霞[31]应用乌梅丸联合附子理中汤加减治疗慢性 UC, 3 个疗程后, 患者临床症状显著改善, 纤维结肠镜下肠黏膜充血、溃疡、糜烂等表现明显好转。若伴随腰膝酸软、形寒肢冷等阳虚症状, 可联合四神丸温补脾肾, 涩肠止泻, 如刘继业[32]运用附子理中汤合四神丸加味治疗脾肾阳虚型 UC, 相

较于对照组临床有效率高, 复发率及不良反应率低。由此可见附子理中汤随证或症联合其他中药复方临床疗效显著, 值得普及。

4.3.3. 联合其他疗法

临床上治疗 UC 除以上方法外, 还常运用针灸、推拿、拔罐、穴位贴敷等中医特色疗法, 每获良效。李一鸣等[33]发现运用加味附子理中汤联合艾灸治疗脾肾阳虚型 UC, 相较于美沙拉嗪, 能明显改善患者临床症状, 缓解炎症反应及修复其受损肠黏膜。张雪等[34]发现相较于单独使用美沙拉嗪肠溶片, 在此基础上加以加味附子理中汤联合穴位敷贴治疗 UC 能更好地提高临床有效率和机体免疫力, 降低炎症因子水平和不良反应发生率等。从以上内容可见, 在治疗脾肾阳虚型 UC 过程中, 附子理中汤无论是单用, 还是联合药物或辅助手法, 均能有效治疗 UC, 缓解其临床症状, 减轻炎症反应, 降低复发率及不良反应发生率。

5. 总结与展望

附子理中汤以附子为君药, 温肾暖脾、补火助阳, 配以干姜温阳散寒, 二者合用补益脾肾; 以人参补中益气, 白术健脾祛湿, 二者合用散寒通经, 补后天之本; 以甘草补脾益气, 缓急止痛, 调和诸药。附子理中汤及其加减方治疗 UC 疗效显著, 其联合其他中药复方、西药、辅助手法等也能取得良好的临床效果。众多临床、实验等研究表明, 附子理中汤治疗 UC 的作用机制可能与抗炎抗氧化、调控 PI3K/Akt 等细胞信号通路、维持 T 细胞分化平衡, 提高机体免疫力、调节肠道菌群平衡、修复肠道黏膜屏障等方面有关。

目前, 附子理中汤治疗 UC 已取得良效, 但仍有以下问题尚未解决: 1) 处方剂量及用药时间标准尚未统一。无论是动物还是临床研究, 大多依赖医者个人经验性用药, 随证加减的用药组成以及给药剂量、用药时间并不一致, 这可能会导致临床疗效的结果分析产生些许偏差。2) 临床研究样本量较少且论证力度不足。目前的临床研究存在纳入的样本量较少, 随访时间较短及未进行复发率研究等问题, 故研究结果可能存在一定偏倚, 因此有待进一步开展多中心、大样本的随机对照研究来加强循证医学证据。3) 作用机制缺乏深入研究。目前作用机制研究大多局限于构建 UC 大鼠模型, 并没有同时在体内、体外及临床实验中进行论证, 而且只涉及单通路研究, 各通路之间交互作用的机制并未全面阐明。因此, 未来可通过结合网络药理学分析并从分子机制的角度进行验证附子理中汤对机体的具体作用机制, 并加以动物体内、体外及临床研究进行论证。

参考文献

- [1] Gajendran, M., Loganathan, P., Jimenez, G., et al. (2019) A Comprehensive Review and Update on Ulcerative Colitis. *Disease-a-Month*, **65**, Article ID: 100851. <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2019.02.004>
- [2] 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.
- [3] Nasser-Moghaddam, S. (2012) Inflammatory Bowel Disease. *Middle East Journal of Digestive Diseases*, **4**, 77-89. <https://doi.org/10.1056/NEJM199202203260815>
- [4] Burri, E., Maillard, M., Schoepfer, A., et al. (2020) Treatment Algorithm for Mild and Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis: An Update. *Digestion*, **101**, 1-14. <https://doi.org/10.1159/000504092>
- [5] 汪云伟, 王兴灵, 何娅, 等. 附子理中汤(丸)药理作用与临床应用研究进展[J]. 中药与临床, 2022, 13(4): 71-76.
- [6] 岳雁, 徐智广, 王芳玲, 等. 脾肾阳虚型溃疡性结肠炎的中医研究进展[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2020, 8(16): 12-13. <https://doi.org/10.16282/j.cnki.cn11-9336/r.2020.16.005>
- [7] 张声生, 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.
- [8] 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.

- [9] 张玉洁, 刘兴山. 溃疡性结肠炎的发病机制及中医药干预进展[J/OL]. 实用中医内科杂志, 2024: 1-5. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1187.R.20240325.1644.006.html>, 2024-03-27.
- [10] 朱丹. 附子理中汤灌肠对溃疡性结肠炎脾肾阳虚型大鼠血清 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平的影响[D]: [硕士学位论文]. 成都: 成都中医药大学, 2016.
- [11] 谢文娟, 张志敏, 武志娟. 附子理中汤对 D-IBS 大鼠血清 TNF- α 、IL-10 的影响[J]. 中国中医急症, 2013, 22(8): 1287-1288+1316.
- [12] 刘青松, 郝彦伟, 张怡, 等. 基于网络药理学和实验验证探讨加味附子理中汤治疗阳虚型溃疡性结肠炎的作用机制[J]. 中药药理与临床, 2022, 38(5): 32-38. <https://doi.org/10.13412/j.cnki.zyyl.20220419.003>
- [13] 郝彦伟, 张怡, 周雷雪, 等. 基于 mTOR/p-S6K1 探讨加味附子理中汤干预 UC 大鼠肠黏膜炎症反应的效应机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(13): 59-65. <https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20201340>
- [14] 姬培震. 附子理中汤灌肠对溃疡性结肠炎脾肾阳虚型大鼠结肠黏膜 NF- κ B 血清 IL-8 表达影响的实验研究[D]: [硕士学位论文]. 成都: 成都中医药大学, 2017.
- [15] 冉倩, 梁鸽, 张翠涵, 等. 基于液质联用技术和网络药理学的附子理中汤干预溃疡性结肠炎的活性成分和作用机制研究[J]. 中国抗生素杂志, 2023, 48(12): 1393-1402. <https://doi.org/10.13461/j.cnki.cja.007614>
- [16] Shou, X., Wang, Y., Zhang, X., et al. (2022) Network Pharmacology and Molecular Docking Analysis on Molecular Mechanism of Qingzi Zhitong Decoction in the Treatment of Ulcerative Colitis. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article ID: 727608. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.727608>
- [17] Saravia, J., Chapman, N.M. and Chi, H. (2019) Helper T Cell Differentiation. *Cellular and Molecular Immunology*, **16**, 634-643. <https://doi.org/10.1038/s41423-019-0220-6>
- [18] 王颖, 韩秀萍. 甘草酸苷作用机制的研究进展[J]. 实用药物与临床, 2018, 21(1): 109-113. <https://doi.org/10.14053/j.cnki.ppcr.201801027>
- [19] 王彩云, 连宁芳, 王碧瑛, 等. 重症支气管哮喘患者 CD4T 淋巴细胞免疫功能分析[J]. 免疫学杂志, 2019, 35(2): 157-162. <https://doi.org/10.13431/j.cnki.immunol.j.20190025>
- [20] 张艳晓, 方锐洁, 白少玉, 等. 附子理中汤灌肠调控溃疡性结肠炎大鼠 IL-6、IL-8 及 ICAM-1 的实验研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2016, 22(3): 351-354. <https://doi.org/10.19945/j.cnki.issn.1006-3250.2016.03.022>
- [21] Huang, J.-W., et al. (2019) Study on the Mechanism of Fu Zi Li Zhong Decoction in Treating Gastric Ulcer and Its Effect on Gastrointestinal Microecology. *Digital Chinese Medicine*, **2**, 147-156. <https://doi.org/10.1016/j.dcm.2019.12.003>
- [22] 孙艺凡, 张霞, 王晓艳, 等. 长期服用人参提取物对大鼠肠道菌群结构的影响[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(19): 3927-3932. <https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcmm.20180604.001>
- [23] 尹康, 陈科力, 刘焱文, 等. 白术对慢传输型便秘小鼠短链脂肪酸和肠道屏障的影响[J/OL]. 中国实验方剂学杂志, 2023: 1-9. <https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20240265>
- [24] Cheng, H., Liu, J., Zhang, D., et al. (2022) Ginsenoside Rg1 Alleviates Acute Ulcerative Colitis by Modulating Gut Microbiota and Microbial Tryptophan Metabolism. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 817600. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.817600>
- [25] 李水芹, 王飞, 李雪萍, 等. 附子理中汤外用治疗溃疡性结肠炎[J]. 江西中医学院学报, 2012, 24(5): 38-39
- [26] 赵广刚. 附子理中汤治疗溃疡性结肠炎的临床疗效及其安全性[J]. 临床合理用药杂志, 2019, 12(24): 28-29. <https://doi.org/10.15887/j.cnki.13-1389/r.2019.24.013>
- [27] 肖福香, 万莉华, 陈舞燕. 加味附子理中汤应用于脾肾阳虚型溃疡性结肠炎治疗的有效性分析[J]. 数理医药学杂志, 2016, 29(6): 874-875.
- [28] 王梦媛. 荆防附子理中汤治疗溃疡性结肠炎阳虚湿滞证的疗效及机制研究[D]: [博士学位论文]. 北京: 北京中医药大学, 2022. <https://doi.org/10.26973/d.cnki.gbjzu.2022.000050>
- [29] 余沅林. 附子理中汤加味联合柳氮磺胺吡啶治疗溃疡性结肠炎的效果观察[J]. 当代医学, 2016, 22(35): 192-193.
- [30] 张茹, 李春耕. 中西医结合治疗慢性非特异性溃疡性结肠炎 50 例[J]. 河南中医, 2015, 35(6): 1399-1400. <https://doi.org/10.16367/j.issn.1003-5028.2015.06.0586>
- [31] 高玉霞. 乌梅丸合附子理中汤加减治疗慢性溃疡性结肠炎 35 例疗效观察[J]. 临床研究, 2017, 25(1): 2-3.
- [32] 刘继业, 李丰林. 附子理中汤合四神丸加味治疗脾肾阳虚型溃疡性结肠炎临床观察[J]. 中国肛肠病杂志, 2016, 36(9): 38-41. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1000-1174.2016.09.017>
- [33] 李一鸣, 李珩. 加味附子理中汤联合艾灸应用于脾肾阳虚型溃疡性结肠炎治疗的有效性分析[J]. 内蒙古中医药,

2022, 41(11): 62-63. <https://doi.org/10.16040/j.cnki.cn15-1101.2022.11.066>

- [34] 张雪, 屈银宗. 加味附子理中汤联合穴位敷贴治疗溃疡性结肠炎临床观察[J]. 中医临床研究, 2022, 14(28): 121-124.