

温阳健脾汤治疗脾肾阳虚型泻药性便秘

罗戈, 冯德魁*

(海南省中医院, 海口 570203)

[摘要] **目的:**探讨温阳健脾汤治疗脾肾阳虚型泻药性便秘的临床疗效及配体干细胞因子(SCF)/c-kit信号通路。**方法:**2013年1月至2014年9月期间,本院诊治的80例脾肾阳虚型泻药性便秘患者,根据随机数字法,将其分为对照组(枸橼酸莫沙必利)和观察组(温阳健脾汤),每组各40例,治疗4周,观察和比较两组治疗的临床疗效、治疗前后中医症状积分变化、Western blot检测结肠c-kit及SCF蛋白表达水平。**结果:**与对照组相比,观察组治疗的总有效率明显升高(90.0% VS 70.0%, $P < 0.05$),差异有统计学意义;与酪氨酸激酶受体对照组相比,观察组治疗后中医症状积分明显降低(4.8 ± 2.3 VS 8.2 ± 3.4 , $P < 0.05$),差异有统计学意义;与治疗前相比,治疗后两组结肠酪氨酸激酶受体c-kit,干细胞因子SCF蛋白表达均明显增多, $P < 0.05$,差异有统计学意义,而与对照组相比,治疗后观察组结肠c-kit蛋白表达明显升高(0.39 ± 0.17 VS 0.28 ± 0.15 , $P < 0.05$),差异有统计学意义,而SCF蛋白表达没有明显变化(0.72 ± 0.23 VS 0.71 ± 0.20),差异无统计学意义。**结论:**温阳健脾汤能够提高结肠c-kit,SCF蛋白的表达,通过SCF/c-kit信号通路,改善脾肾阳虚型泻药性便秘患者的临床症状。

[关键词] 温阳健脾汤;脾肾阳虚型;泻药性便秘;SCF/c-kit信号通路

[中图分类号] R287.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)15-0184-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015150184

Efficacy of Wenyang Jianpi Decoction in Treating Spleen-kidney Yang Deficiency Type Laxative Constipation LUO Ge, FENG De-kui* (Traditional Chinese Medicine Hospital of Hainan Province, Haikou 570203, China)

[Abstract] **Objective:** To study the clinical efficacy of Wenyang Jianpi decoction in treating spleen-kidney yang deficiency type laxative constipation and stem cell factor (SCF) /c-kit signal pathway. **Method:** The eighty patients with spleen-kidney Yang deficiency type laxative constipation treated in our hospital during January 2013 to September 2014 were randomly divided into the control group (mosapride) and the observation group (Wenyang Jianpi decoction), with 40 patients in each group. After a 4-week treatment, the changes in clinical efficacy, traditional Chinese medicine (TCM) symptom scores before, during and after the treatment were observed; and the protein expressions of colon c-kit and SCF were detected by western blot. **Result:** Compared with the control group, the total effective rate significantly increased in the observation group, with statistical difference (90.0% VS 70.0%, $P < 0.05$); compared with the tyrosine kinase receptor control group, the TCM symptom scores after the treatment obviously decreased in the observation group, with statistical difference (4.8 ± 2.3 VS 8.2 ± 3.4 , $P < 0.05$); compared with the pre-treatment groups, the protein expressions of colon tyrosine kinase receptor (c-kit) and stem cell factor (SCF) in the post-treatment groups significantly increased, with statistical difference ($P < 0.05$); compared with the control group, the protein expression of colon c-kit significantly increased in the post-treatment observation group, with statistical difference (0.39 ± 0.17 VS 0.28 ± 0.15 , $P < 0.05$) and the protein expression of colon SCF showed no significant changes and statistical difference (0.72 ± 0.23 VS 0.71 ± 0.20). **Conclusion:** The Wenyang Jianpi decoction can significantly increase the protein expression of colon c-kit and SCF and relieve the clinical symptoms of patients with spleen-kidney Yang deficiency type laxative constipation through SCF/c-kit signal pathway.

[Key words] Wenyang Jianpi decoction; spleen-kidney Yang deficiency type; laxative constipation; SCF/c-kit signal pathway

[收稿日期] 20150312(018)

[第一作者] 罗戈,主治医师,从事肛肠疾病的中西医结合临床研究,Tel:186899820055,E-mail:luogelw@126.com

[通讯作者] *冯德魁,副主任医师,从事肛肠疾病的中西医结合临床研究,Tel:13876090100,E-mail:feng_dekui@163.com

便秘的致病因素相对较多,而滥用泻药也是导致便秘的一个重要因素,这可能与肠神经异常变化有关^[1]。有研究表明,长期服用泻药患者,不仅加重便秘症状,增加治疗难度,而且还会影响患者的肠神经系统,最终导致脾肾阳虚型泻药性便秘的发生^[2]。对于泻药性便秘的治疗,目前还没有较为满意的治疗方法,多采用药物对症处理,但是其临床疗效并不十分理想^[3]。Cajal 间质细胞(interstitial cells of Cajal, ICC)作为肠道慢波的起搏细胞,能够特异性表达 c-kit, c-kit 与配体干细胞因子(SCF)结合,启动 SCF/c-kit 信号通路,将细胞外的信号转导至细胞内部,引发基因的特异性表达,精确调控细胞的增殖与分化,从而调节胃肠道平滑肌的运动功能。由此可见,SCF/c-kit 信号通路在 ICC 的发育、分化、表型维持方面,发挥着重要的临床作用^[4]。本研究选择本院脾肾阳虚型泻药性便秘患者,分别给予枸橼酸莫沙必利、温阳健脾汤治疗,拟探讨温阳健脾汤治疗脾肾阳虚型泻药性便秘的临床疗效及 SCF/c-kit 信号通路。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2013年1月—2014年9月期间,本院诊治的80例脾肾阳虚型泻药性便秘患者,均为慢性传输型便秘患者,辨证均为脾肾阳虚型,根据随机数字法,将其分为对照组(枸橼酸莫沙必利)和观察组(温阳健脾汤),每组各40例。40例对照组中,男性24例、女性16例,年龄21.0~65.0岁,平均年龄(42.3±5.8)岁;40例观察组中,男性25例、女性15例,年龄21.5~66.0岁,平均年龄(42.8±5.7)岁。两组性别、年龄比较,差异没有统计学意义,具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准^[5] 根据罗马Ⅲ腹泻性便秘诊断标准,患者12个月中至少12周连续或间断发生2项及以上表现:便次<3次/周,大便块状或硬结,排便费力,>1/4时间排便时肛门阻塞感,并且服用泻药超过6个月,患者结肠传输试验结果显示异常。

1.2.2 中医诊断标准 根据1994年国家中医药管理局发布的《中医病症诊断疗效标准》^[6],符合脾肾阳虚证的相关诊断标准,患者大便干结、排便困难、排便时间延长、排便间隔延长,并且伴有腹胀、腹痛、头晕、心悸、口干舌燥、暖气、出汗、畏寒、饮食不振等症状。

1.2.3 纳入标准 符合上述诊断标准,具有6个月

及以上泻药长期服用史,自愿接受本研究方案治疗,遵医嘱服药患者。

1.2.4 排除标准 排除直肠、结肠器质性病变所致便秘患者、严重心肝肾功能障碍患者、精神系统及造血系统疾病患者。

1.3 治疗 对照组饭前口服5 mg 枸橼酸莫沙必利(山东鲁南贝特制药有限公司,国药准字H19990317,批号05080),每日3次,治疗4周。观察组口服温阳健脾汤,中药方剂为白术30 g,黄芪20 g,肉苁蓉15 g,何首乌15 g,黑芝麻15 g,白芍15 g,附子10 g,甘草10 g,当归10 g,火麻仁15 g,水煎服,每日1剂,饭后服用,治疗4周。

1.4 观察指标 观察和比较两组治疗的临床疗效、治疗前后中医症状积分变化,Western blot 检测结肠 c-kit 及 SCF 蛋白表达水平。

1.4.1 临床疗效判定标准^[6] 痊愈:大便正常,临床症状消失;显效:便秘症状明显改善,排便间隔时间、便质都基本正常,或大便略干、排便间隔时间<72 h;有效:排便间隔时间缩短1 d,大便干结症状有所好转;无效:便秘症状及体征没有变化,甚至加重。

$$\text{总有效率} = (\text{痊愈} + \text{显效} + \text{有效}) / \text{总例数} \times 100\%$$

1.4.2 中医症状积分^[7] 根据便秘患者的主要临床症状,进行积分评定,①排便间隔时间:0分(<3 d),1分(3 d),2分(4~5 d),3分(>5 d);②排便时间:0分(<10 min),1分(10~15 min),2分(16~25 min),3分(>25 min);③大便性质。根据 bristol 标准,对大便性质进行分型,0分(4~7型),1分(3型),2分(2型),3分(1型);④排便难度:0分(正常),1分(费力),2分(困难,需过度用力),3分(需用开塞露、灌肠等辅助排便)。另外,伴有腹胀、腹痛、头晕、心悸、口干舌燥、暖气、出汗、畏寒、饮食不振等症状,每个症状记为1分。

1.4.3 结肠 c-kit, SCF 蛋白表达检测方法 通过结肠镜检查,取样病变部位结肠组织,通过 Western blot 方法,检测结肠组织中 c-kit, SCF 蛋白表达情况。结肠样本液氮冷冻,研磨后加入 500 μL 裂解液,10 μL 蛋白酶抑制剂,超声匀浆,离心(14 000 $\times g$, 40 min),取上清。利用 Thermo scientific coomassie plus (Bradford) 试剂盒,完成蛋白定量检测。上样量为 20 μg , 5 μL 预染 marker, loading buffer 调蛋白质量浓度为 5 $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$,煮沸 5 min,离心(12 000 $\times g$, 5 min),取上清。100 V 电泳 15 min, 180 V 电泳 45 min。取下电泳胶后,连同电泳膜及滤纸一起在电泳转移液中浸泡 15 min,经过电泳转移、封闭、洗膜等操作后,加入

一抗、二抗,组后进行显影、定影,用 GIS2020 数码图像扫描分析系统,分析各个蛋白条带,获取吸光度 A 。
1.5 统计学方法 采用 SPSS 18.0 统计学软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,方差齐用方差分析,方差不齐用 Wilcoxon 秩和检验,计数资料率的比较,采用卡方检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗的临床疗效比较 40 例观察组中,8 例痊愈、21 例显效、7 例有效、4 例无效,总有效率 90.0%;40 例对照组中,1 例痊愈、9 例显效、18 例有

效、12 例无效,总有效率 70.0%。与对照组相比,观察组治疗的总有效率明显升高 ($P < 0.05$),差异有统计学意义,结果表明温阳健脾汤能够较好地治愈脾肾阳虚型泻药性便秘。

2.2 两组治疗前后中医证候总分及各症状积分变化情况 治疗前两组中医证候总分和各症状积分比较,差异没有统计学意义,具有可比性;与治疗前相比,治疗后两组中医证候总分及各症状积分均明显降低 ($P < 0.05$),差异有统计学意义;治疗后,与对照组相比,观察组中医证候总分及各症状积分均明显降低 ($P < 0.05$),差异有统计学意义,见表 1。

表 1 两种治疗前后中医各症状积分变化情况 ($\bar{x} \pm s, n = 40$)

Table 1 Changes in all TCM symptom integrals between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s, n = 40$)

组别	时间	中医证候/分	排便间隔/d	排便时间/min	大变性质/分	排便难度/分
观察	治疗前	12.1 ± 3.9	2.8 ± 0.5	3.0 ± 0.7	3.1 ± 0.6	3.2 ± 0.7
	治疗后	4.8 ± 2.3 ^{1,2)}	1.1 ± 0.2 ^{1,2)}	1.3 ± 0.2 ^{1,2)}	1.2 ± 0.3 ^{1,2)}	1.2 ± 0.3 ^{1,2)}
对照	治疗前	11.9 ± 3.8	2.7 ± 0.4	3.0 ± 0.6	3.1 ± 0.7	3.1 ± 0.6
	治疗后	8.2 ± 3.4 ¹⁾	1.9 ± 0.3 ¹⁾	2.0 ± 0.4 ¹⁾	2.0 ± 0.5 ¹⁾	2.3 ± 0.4 ¹⁾

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.05$ (表 2 同)。

2.3 两组治疗前后结肠 c-kit 及 SCF 蛋白表达情况
治疗前两组结肠 c-kit 及 SCF 蛋白表达水平比较,差异没有统计学意义,具有可比性;与治疗前相比,治疗后两组结肠 c-kit 及 SCF 蛋白表达水平均明显升高 ($P < 0.05$),差异有统计学意义;治疗后,与对照组相比,观察组结肠 c-kit 蛋白表达明显升高 ($P < 0.05$),而 SCF 蛋白表达没有明显变化,见表 2。

表 2 两组治疗前后结肠 c-kit 及 SCF 蛋白表达情况 ($\bar{x} \pm s, n = 40$)

Table 2 Protein expressions of colon c-kit and SCF of two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s, n = 40$)

组别	时间	A	
		c-kit	SCF
观察	治疗前	0.19 ± 0.09	0.61 ± 0.17
	治疗后	0.39 ± 0.17 ^{1,2)}	0.60 ± 0.16 ¹⁾
对照	治疗前	0.19 ± 0.10	0.72 ± 0.23
	治疗后	0.28 ± 0.15 ¹⁾	0.71 ± 0.20 ¹⁾

3 讨论

泻药性便秘也称之为泻药依赖性便秘,属于慢传输型便秘的一种,长期服用泻药引发结肠运动功能紊乱,导致患者不能自行排便,必须依赖泻药才能维持排便^[8]。近年来,随着减肥、美容、排毒等治疗的增多,泻药滥用现象较为严重,导致泻药性便秘的发

生率呈逐年增高趋势,影响了患者正常的脾胃功能,导致脾主纳运、胃主通降功能障碍,另外,寒邪伤及脾阳、肾阳,阳虚则温煦功能失调,继而影响大肠的传输功能,长期服用泻药会加重原有病情,引起大肠黑变病,患者大肠黏膜出现色素沉着,结肠镜下显示黏膜变黑,并且间断分布,继而导致整个肠腔变黑^[9]。

有学者实验证实,益气养血方治疗便秘小鼠,能够有效促进了小鼠胃肠动力^[10]。长期服用泻药致便秘患者,这可能与脾气不足、运化无力、肾阳虚、温煦不足等有关^[11]。泻药性便秘患者多为脾肾阳虚患者,因此,针对中医证型,给予温阳健脾治疗。本研究中,温阳健脾汤中白术、黄芪具有补中益气、健运脾胃之功效,是治疗脾虚证的君药;肉苁蓉、附子具有补肾阳、益精血、温脾开胃之功效,是治疗肾虚证的要药;何首乌、黑芝麻、当归、火麻仁具有润肠通便之功效,白芍具有滋阴养血、缓中止痛之功效,甘草调和,诸药合用,配伍得当,相得益彰,发挥较好治疗脾肾阳虚型腹泻性便秘的临床疗效。与对照组相比,观察组治疗的总有效率明显升高,中医证候积分明显降低 ($P < 0.05$),结果表明温阳健脾汤能够明显改善脾肾阳虚型泻药性便秘患者的临床症状及体征,提高患者的预后质量。

有研究表明,长期服用泻药患者可能出现泻药性便秘症状,其发生可能与长期服用泻药损伤结肠

ICC 有关^[12]。ICC 膜特异性表达 c-kit, 与其配体 SCF 结合, 启动 SCF/c-kit 信号通路, 维持 ICC 发育、分化、胃肠道节律性活动的稳定性。SCF/c-kit 信号通路早期主要存在于造血、维持肥大细胞、黑色素细胞存活、增殖、分化过程中, 目前, 也调控多种组织细胞的生长和发育, 尤其是近年来, 发现 SCF/c-kit 信号通路在 ICC 生长发育过程中, 发挥着重要的调控作用。长期服用泻药会导致“泻药性便秘”, 其发生、发展可能与泻药对结肠 ICC 损伤有关。本研究中, 与治疗前相比, 治疗后两组结肠 c-kit 及 SCF 蛋白表达水平明显升高 ($P < 0.05$), 差异有统计学意义; 治疗后, 与对照组相比, 观察组结肠 c-kit 蛋白表达明显升高 ($P < 0.05$), 而 SCF 蛋白表达没有明显变化, 结果表明泻药性便秘的发生、发展与 c-kit, SCF 蛋白表达异常有关, 温阳健脾汤通过提高 c-kit 蛋白表达, 改善脾肾阳虚型泻药性便秘患者的预后质量, 发挥较好的临床疗效, 但是其作用机制还需要进一步研究。

[参考文献]

[1] 刘井如, 季宇彬, 陈明苍. 便秘动物模型的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(22): 353-356.
[2] 李琰, 毛煦明, 周阿高, 等. 中医药辨证治疗功能性便秘疗效的荟萃分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(13): 207-209.

[3] 周兵, 王月容. 健脾润肠通便汤治疗中老年功能性便秘[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(11): 268-270.
[4] 李建华. 温阳健脾疏肝法治疗腹泻型肠易激综合征 38 例临床观察[J]. 四川中医, 2011, 29(10): 69-70.
[5] Douglas A, Drossman R. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process [J]. Gastroenterology, 2006, 130(5): 1377-1390.
[6] 国家中医药管理局. 中医病症诊断疗效标准[S]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 1.
[7] 杜秋, 谈瑄忠, 丁曙晴, 等. 脾肾阳虚型便秘临床用药及分析[J]. 辽宁中医药大学学报, 2014, 16(2): 132-134.
[8] 刘仍海, 刘薇. 温阳健脾法治疗大鼠泻药性便秘的实验研究[J]. 北京中医药大学学报, 2013, 36(9): 599-603.
[9] 刘薇, 刘仍海. 温阳健脾法治疗泻药性便秘 30 例的临床研究[J]. 中国临床医生, 2013, 41(11): 61-63.
[10] 刘晓琼, 陈红梅. 温阳健脾法治疗脾胃虚寒型功能性消化不良 60 例临床观察[J]. 医学理论与实践, 2012, 25(11): 1284-1285.
[11] 刘仍海, 刘薇, 王蓬文, 等. 温阳健脾法对慢传输型便秘模型大鼠结肠神经递质影响的研究[J]. 北京中医药大学学报, 2013, 32(9): 698-671.
[12] 吴至久, 王飞. 益气养血温阳方对泻药性便秘大鼠结肠 Cajal 间质细胞表达影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(2): 219-222.

[责任编辑 邹晓翠]