

痛泻安脾汤联合马来酸曲美布汀片对腹泻型肠易激综合征肝郁脾虚证患者血清5-HT和CGRP的影响

黄柳向^{*}, 李珍, 李玲

(湖南中医药大学第一附属医院, 长沙 410007)

[摘要] 目的:探讨痛泻安脾汤联合马来酸曲美布汀片治疗腹泻型肠易激综合征肝郁脾虚证的疗效及对5-羟色胺(5-HT)、降钙素基因相关肽(CGRP)的影响。方法:80例患者随机分为治疗组和对照组,每组40例,对照组采用马来酸曲美布汀片治疗,治疗组加用痛泻安脾汤中药汤剂,4周为1疗程。观察两组中医证候疗效,治疗前后中医症状积分的变化,治疗前后血清5-HT、CGRP水平变化。结果:治疗组中医证候总有效率优于对照组($P < 0.05$)。两组治疗前后中医症状积分均有改善($P < 0.05$, $P < 0.01$),且治疗组对腹泻、腹痛、腹胀、排便窘迫及黏液便的改善均优于对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$)。两组治疗后血清5-HT、CGRP水平均降低($P < 0.05$, $P < 0.01$),且治疗组5-HT、CGRP水平的降低幅度均明显大于对照组($P < 0.05$)。结论:痛泻安脾汤联合马来酸曲美布汀片治疗腹泻型肠易激综合征肝郁脾虚证具有较好的临床疗效,其机制可能是通过降低患者血清5-HT、CGRP水平而达到治疗作用。

[关键词] 腹泻型肠易激综合征; 肝郁脾虚证; 痛泻安脾汤; 5-羟色胺; 降钙素基因相关肽

[中图分类号] R259 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)05-0188-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016050188

Effects of Tongxie Anpi Decoction Combined with Trimebutine Maleate Tablets on Serum 5-HT and CGRP in Patients with Diarrhea-predominant Irritable Bowel Syndrome with Hepatic Stagnation and Splenic Deficiency

HUANG Liu-xiang^{*}, LI Zhen, LI Ling

(The First Affiliated Hospital of Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410007, China)

[Abstract] **Objective:** To explore clinical efficacy of Tongxie Anpi decoction combined with trimebutine maleate tablets for treating diarrhea-predominant irritable bowel syndrome (IBS-D) with hepatic stagnation and splenic deficiency as well as its effect on 5-hydroxytryptamine (5-HT) and calcitonin gene related peptide (CGRP). **Method:** The 80 patients were randomly divided into treatment group and control group ($n = 40$ in each group). Patients in two groups were both given with trimebutine maleate tablets treatment, and Tongxie Anpi decoction was added in the treatment group. Therapeutic course was 4 weeks for both groups. Changes in curative effect of traditional Chinese medicine (TCM) syndrome and TCM symptom scores were observed for both groups. Serum levels of 5-HT and CGRP of patients in two groups were observed before and after treatment. **Result:** Total effective rate of TCM syndromes was 87.5% in treatment group, superior to 65.0% in control group ($P < 0.05$). In comparison of TCM symptom scores before and after treatment in two groups, differences were statistically significant except bowel distress and mucous stool in control group ($P < 0.05$, $P < 0.01$), and improvement of diarrhea, abdominal pain, abdominal distension, bowel distress and mucous stool in treatment group was superior to that in control group ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Serum levels of 5-HT and CGRP in two groups were significantly decreased after treatment ($P < 0.05$, $P < 0.01$), and decrement of serum levels of 5-HT and CGRP was significantly larger in treatment group than that in control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Tongxie Anpi decoction

[收稿日期] 20150818(018)

[通讯作者] ^{*}黄柳向, 博士, 副主任医师, 从事中西医结合治疗消化系统疾病临床与科研工作, Tel: 13787114456, E-mail: huanglx_726@sina.com

combined with Trimebutine Maleate tablets has clinical effect in treating diarrhea-predominant irritable bowel syndrome with hepatic stagnation and splenic deficiency, and can obviously improve the patients' symptoms. Mechanism may be associated with reducing patients' serum levels of 5-HT and CGRP.

[**Key words**] diarrhea-predominant irritable bowel syndrome; hepatic stagnation and splenic deficiency; Tongxie Anpi decoction; 5-hydroxytryptamine; calcitonin gene related peptide

肠易激综合征(irritable bowel syndrome with diarrhea, IBS)是一种肠道功能紊乱的慢性疾病,表现为腹痛或腹部不适,常伴有大便性状异常或排便频率的改变,并缺乏生化学及组织形态学解释的一组证候群^[1]。在日本医院门诊中,IBS 患病率约占 31%,而我国 IBS 的发病率也高达 5% 左右^[2]。临床以腹泻型肠易激综合征(IBS-D)发病率为最高。IBS 发病机制目前尚未完全阐明,多数学者认为与脑-肠轴异常,内脏感觉过敏,肠道动力功能紊乱,心理精神因素等有关。5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT),降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)作为参与脑-肠轴的重要神经介质,在 IBS 发病机制中起着重要作用^[3-4]。痛泻安脾汤为笔者治疗腹泻型肠易激综合征的自拟经验方,依据《丹溪心法》的痛泻要方合《太平惠民和剂局方》的参苓白术散加减化裁而成。初步研究证实,该方配合肠胃散贴治疗 IBS-D 具有较好的临床疗效^[5],故本研究观察痛泻安脾汤对腹泻型肠易激综合征肝郁脾虚证患者血清 5-HT, CGRP 的影响,探讨痛泻安脾汤的可能治疗机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 3 月—2014 年 9 月在湖南中医药大学第一附属医院消化内科住院及门诊的 IBS-D 患者 80 例,随机分为对照组和治疗组。对照组 40 例,男 21 例,女 19 例,平均年龄(43.75 ± 10.54)岁,平均病程(4.47 ± 2.62)年;治疗组 40 例,男 22 例,女 18 例,平均年龄(43.62 ± 10.23)岁,平均病程(4.52 ± 2.75)年。两组患者性别、年龄、病程等一般资料比较,经统计学处理差异无显著性,具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 符合 IBS 罗马 III 诊断标准^[6],反复发作腹痛或腹部不适,最近 3 个月内每月发作至少有 3 d,伴有以下 2 项或 2 项以上者:①排便后症状改善;②发作时伴有排便频率的改变;③发作时伴有粪便性状(外观)改变。诊断前症状出现至少 6 个月,近 3 个月满足以上标准。

1.2.2 中医诊断标准 参照中华中医药学会脾胃

病分会《肠易激综合征中医诊疗共识意见》^[7]中诊断标准,主证:腹痛即泻,泻后痛减,发作常和情绪有关;急躁易怒,善叹息。次证:两胁胀满;纳少泛恶;脉弦细;舌淡胖,边有齿痕。主证必备,加次证 2 项以上即可诊断。

1.3 纳入标准 符合 IBS 罗马 III 诊断标准,腹泻为主型 IBS 诊断:符合下列第②,④,⑥项中的一项或多项而不伴①,③,⑤项。①每周排便少于 3 次;②每日排便多于 3 次;③干球粪或硬粪;④糊状粪或稀水粪;⑤排便费力;⑥排便紧迫感,或排便不尽,排黏液。符合肝郁脾虚证诊断标准;年龄 18 ~ 65 岁;取得知情同意。

1.4 排除标准 不符合纳入标准者;合并息肉、憩室、结核、炎症性肠病及肿瘤等肠道器质性病变者;合并心、脑血管系统,肝、肾、造血系统等严重疾病及内分泌疾病患者;精神病患者;妊娠或哺乳妇女;对受试药物过敏者。

1.5 治疗方法 对照组采用马来酸曲美布汀片(天津田边制药有限公司,国药准字 H20030290) 0.1 g,口服, *tid*。治疗组在对照组的基础上加服痛泻安脾汤:党参 15 g,炒白术 15 g,茯苓 15 g,薏苡仁 30 g,陈皮 10 g,白扁豆 10 g,防风 15 g,白芍 30 g,全蝎 3 g,乌药 10 g,当归 10 g,石菖蒲 10 g,甘草 6 g。每日 1 剂,水煎早晚分服。疗程均为 4 周。治疗期间停用其他治疗 IBS-D 的药物,同时戒烟酒,忌辛辣刺激,油腻食品,调畅情志。

1.6 观察指标及方法 观察 2 组治疗前后大便次数,大便形状,排便窘迫程度,黏液便,腹痛,腹胀等临床症状变化并评分。中医主要症状计分法,参照文献^[8]按病情程度分级计分:无症状者计 0 分,轻度计 2 分,中度计 4 分,重度计 6 分。

血清 5-HT, CGRP 水平测定方法:所有患者治疗前后,采集空腹静脉血 3 mL,室温放置 30 min, 2 000 r·min⁻¹离心 15 min,分离血清 -70 °C 冻存。血清 5-HT, CGRP 水平采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定,试剂盒由深圳晶美生物工程有限公司提供,严格按试剂盒说明书操作。

1.7 中医证候疗效判定标准 参照《中药新药临

床研究指导原则》临床痊愈:症状,体征消失或基本消失,证候积分减少 $\geq 95\%$;显效:症状,体征明显改善,证候积分减少 $\geq 70\%$;有效:症状,体征明显好转,证候积分减少 $\geq 30\%$;无效:症状,体征无明显改善,或加重,证候积分减少 $< 30\%$ 。计算公式(尼莫地平法)。

$$\text{证候积分} = (\text{治疗前积分} - \text{治疗后积分}) / \text{治疗前积分} \times 100\%$$

1.8 统计学方法 应用 SPSS 15.0 软件进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者中医证候疗效比较 治疗后治疗组中医证候疗效总有效率为 87.5%,对照组为

65.0%,治疗组疗效优于对照组($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组患者中医证候疗效比较 ($n = 40$) 例(%)
Table 1 Comparison of curative effect of TCM syndromes of two groups ($n = 40$) cases(%)

组别	临床痊愈	显效	有效	无效	总有效率
治疗	19(47.5)	10(25.0)	6(15.0)	5(12.5)	35(87.5) ¹⁾
对照	10(25.0)	8(20.0)	8(20.0)	14(35.0)	26(65.0)

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.2 两组患者治疗前后症状积分比较 两组患者治疗后腹泻、腹痛、腹胀等主要症状积分及总积分均较治疗前明显下降($P < 0.05, P < 0.01$);治疗组降低的幅度大于对照组($P < 0.05, P < 0.01$)。见表 2。

表 2 两组患者治疗前后症状积分比较 ($\bar{x} \pm s, n = 40$)

Table 2 Comparison of symptom scores of two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s, n = 40$) score

组别	时间	腹泻	腹痛	腹胀	排便窘迫	黏液便	总积分
治疗	治疗前	4.60 \pm 1.34	3.68 \pm 1.02	2.32 \pm 0.82	2.16 \pm 0.53	2.75 \pm 0.78	15.51 \pm 4.54
	治疗后	2.65 \pm 0.62 ^{2,4)}	1.63 \pm 0.54 ^{2,4)}	0.98 \pm 0.15 ^{2,3)}	1.42 \pm 0.43 ^{1,3)}	1.18 \pm 0.56 ^{1,4)}	8.08 \pm 2.82 ^{2,4)}
对照	治疗前	4.56 \pm 1.25	3.65 \pm 0.86	2.36 \pm 0.78	2.13 \pm 0.56	2.79 \pm 0.83	15.49 \pm 4.25
	治疗后	3.72 \pm 0.43 ¹⁾	2.76 \pm 0.74 ¹⁾	1.73 \pm 0.25 ¹⁾	1.95 \pm 0.50	2.52 \pm 0.67	12.68 \pm 3.56 ¹⁾

注:与治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$;治疗后与对照组比较³⁾ $P < 0.05$,⁴⁾ $P < 0.01$ (表 3 同)。

2.3 两组患者治疗前后血清 5-HT, CGRP 水平比较

两组治疗后血清 5-HT, CGRP 水平均明显低于治疗前($P < 0.05, P < 0.01$);治疗组 5-HT, CGRP 降低幅度大于对照组($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者治疗前后血清 5-HT, CGRP 水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 40$)

Table 3 Comparison of the serum levels of 5-HT and CGRP in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s, n = 40$)

组别	时间	5-HT/nmol·L ⁻¹	CGRP/pmol·L ⁻¹
治疗	治疗前	36.87 \pm 12.79	78.52 \pm 8.67
	治疗后	20.62 \pm 9.98 ^{2,3)}	46.72 \pm 6.85 ^{2,3)}
对照	治疗前	36.83 \pm 12.34	78.60 \pm 8.92
	治疗后	29.65 \pm 10.08 ¹⁾	62.35 \pm 7.95 ¹⁾

3 讨论

IBS-D 属中医腹痛、泄泻范畴。本病多由于情志失调,肝气郁滞,或饮食不节,损伤脾胃,木郁土虚,气机升降失常,肠道清浊不分所致。对本病证候病机研究发现,其主要证型为肝郁脾虚证^[8]。IBS-D 多病情反复发作,迁延不愈,“久病入络”,瘀阻气滞,加重肠道传化失常。痛泻安脾汤为痛泻要方合

参苓白术散加减化裁而成,方中党参补益脾胃之气,白术、茯苓健脾渗湿,以培土泻木,共为君药。白芍酸苦,微寒,《神农本草经》谓其:“主邪气腹痛……止痛,利小便,益气。”其柔肝缓急以止痛;当归甘辛苦温,养血活血,使血和则肝和,血充则肝柔,共为臣药,君臣配伍可于土中泻木。薏苡仁、白扁豆健脾渗湿,可资健脾止泻之力,共为佐药。陈皮、乌药辛温,理气燥湿,醒脾和胃,为佐药。防风具升散之性,合白芍以助疏散肝郁;伍白术以鼓舞脾之清阳,并可祛湿以助止泻;又为脾经引经药,故兼具佐使之用。全蝎辛平,入肝经,与防风同用以祛风通络、解痉止痛,共为佐药。并佐以石菖蒲燥湿运脾,宁神止痛;甘草补脾和中而调和诸药,为佐使药。诸药相伍,具有补脾柔肝、祛湿止泻、行气活血、解痉止痛之功效。本研究显示治疗组中医证候疗效及在改善腹泻,腹痛,腹胀等症状方面均优于对照组。本方恰中病机,故获良效。

IBS-D 是多因素作用引发的慢性非器质性肠功能紊乱疾病。过去认为主要与肠道动力异常相关,近年研究表明,通过某些胃肠激素或神经递质的作

用,肠神经与中枢神经能够联系在一起,肠道活动受中枢神经系统调控^[9]。这种脑-肠互动的作用在 IBS-D 发病机制中占有重要地位。5-HT 是一种与胃肠道活动关系密切的脑肠肽,当肠腔内压力增高或受到化学刺激时,肠道嗜铬细胞释放 5-HT 后与受体结合引起肠道神经反射,启动肠道分泌及推进运动,导致患者出现腹泻,腹部不适等症状^[10]。CGRP 是一种广泛分布于外周、中枢、肠神经系统的促炎症性感觉性神经肽,不但介导痛觉产生和痛觉过敏,而且调节胃肠运动功能^[11]。其激活血管平滑肌细胞上 K^+ -ATP 通道,使血管平滑肌舒张;并通过维持细胞内钙的稳定,降低细胞膜对钙的通透性^[12]。因此,CGRP 水平升高可引起结肠动脉的舒张,结肠的蠕动亢进,导致患者腹痛,肠鸣,腹泻。吴皓萌等^[13]在 IBS-D 中医证候与血清脑肠肽水平相关性研究中发现,5-HT 受体,CGRP 与肝郁脾虚证密切相关。故本研究选择 5-HT,CGRP 来探讨痛泻安脾汤对 IBS-D 肝郁脾虚证的作用机制。

研究发现 IBS-D 肝郁脾虚证患者血清 5-HT,CGRP 水平增高,提示 5-HT,CGRP 含量的改变可能与患者腹痛,腹泻,腹胀等症状有关。治疗后两组血清 5-HT,CGRP 水平下降,临床症状也随之缓解,治疗组的疗效优于对照组。本研究推测痛泻安脾汤可能通过降低 5-HT,CGRP 水平,从而降低患者肠道高反应性,改善肠道动力紊乱;并可能增加肠道微循环血流,减轻肠道黏膜的炎症反应,从而缓解患者腹痛、腹泻、腹胀等症状。其深入机制有待进一步研究。

[参考文献]

[1] 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组. 肠易激综合征诊断和治疗的共识意见[J]. 中华消化杂志,

2008,28(1):38-40.

- [2] 银新,宁守斌. 肠易激综合征发病机制的研究进展[J]. 世界华人消化杂志,2009,17(32):3318-3323.
- [3] 诸凡凡,叶柏. 腹泻型肠易激综合征发病机制及治疗现状[J]. 西部中医药,2013,26(10):139-141.
- [4] 何顺勇,陈朝元,林瑜,等. 加味痛泻要方对肝郁脾虚腹泻型肠易激综合征患者血 CGRP,ET 的影响[J]. 河南中医,2014,34(12):2492-2493.
- [5] 黄柳向. 痛泻安脾汤联合肠胃散贴治疗腹泻型肠易激综合征 56 例[J]. 中国中西医结合消化杂志,2014,22(3):164-165,167.
- [6] 刘新光. 肠易激综合征与罗马 III 诊断标准[J]. 胃肠病学,2006,11(12):736-738.
- [7] 中华中医药学会脾胃病分会. 肠易激综合征中医诊疗共识意见[J]. 中华中医药杂志,2010,25(7):1062-1065.
- [8] 周福生,吴文江,张大宏. 胃肠功能性疾病证型分布统计分析[J]. 中华国际医学杂志,2002,2(5):422-426.
- [9] 陈寒昱,孙志广. 肠易激综合征发病机制研究进展[J]. 东南大学学报:医学版,2012,31(2):1094-1096.
- [10] 尹小君,施茵,赵继梦. 从脑-肠轴角度探讨肠易激综合征及其中医治疗[J]. 中华中医药学刊,2011,29(10):2197-2201.
- [11] 赵东海,黄会云,张涛,等. 疏肝健脾方对腹泻型肠易激综合征结肠黏膜 TRPV1,SP,CGRP 的影响[J]. 江西中医药,2014,45(9):29-31.
- [12] 杨磊,赵雅芳,李滢,等. 电针不同穴位对肠易激综合征模型大鼠血浆 CGRP,VIP,ET 含量的影响[J]. 吉林中医药,2011,31(12):1235-1237.
- [13] 吴皓萌,徐志伟,敖海清,等. 腹泻型肠易激综合征中医证候与血清脑肠肽水平变化的相关性研究[J]. 中华中医药杂志,2014,29(5):1429-1433.

[责任编辑 张丰丰]