

培土止泻汤联合马来酸曲美布汀治疗 脾胃虚弱证腹泻型肠易激综合征

张庆东^{*}, 袁泉良

(南阳市中心医院, 河南 南阳 473001)

[摘要] **目的:**观察培土止泻汤联合马来酸曲美布汀治疗脾胃虚弱证腹泻型肠易激综合征(IBS-D) 的有效性以及对降钙素相关基因肽(CGRP) 和水通道蛋白-8(AQP-8) 的影响。**方法:**采用随机按数字表法将 110 例 IBS-D 患者分为对照组和观察组各 55 例。对照组采用马来酸曲美布汀胶囊口服治疗, 3 次/d, 2 粒/次; 观察组在对照组治疗的基础上采用培土止泻汤内服, 1 剂/d, 2 次/d。两组疗程均为 6 周。对两组患者治疗前后主要临床症状进行评分; 采用 IBS 生活质量问卷(IBS-QOL) 评价两组患者生活质量; 检测两组患者治疗前后血清 CGRP 和 AQP-8 水平。**结果:**观察组临床总有效率为 96.36%, 对照组为 81.88%, 观察组优于对照组($P < 0.05$); 观察组治疗后腹胀、腹痛、腹泻和粪便性状评分均明显低于对照组($P < 0.01$); 观察组治疗后患者的精神状态、情绪状况、饮食影响、睡眠状况、日常运动、精力改变、日常社交和工作影响评分均高于对照组($P < 0.05$); 治疗后观察组血清 CGRP 水平明显低于对照组, AQP-8 水平高于对照组, 比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。**结论:**培土止泻汤联合马来酸曲美布汀治疗脾胃虚弱证 IBS-D 能减轻患者的临床症状, 提高患者生活质量, 且明显降低了患者的血清 CGRP 水平和升高 AQP-8 水平。

[关键词] 腹泻型肠易激综合征; 培土止泻汤; 马来酸曲美布汀; 脾胃虚弱证

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)06-0181-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016060181

Treatment of Peitu Zhixie Decoction Combined with Trimebutine Maleate on Irritable Bowel Syndrome with Diarrhea (Spleen and Stomach Deficiency Type)

ZHANG Qin-dong^{*}, YUAN Quan-liang

(Nanyang Central Hospital, Nanyang 473001, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the efficacy of Peitu Zhixie decoction combined with trimebutine maleate on irritable bowel syndrome with diarrhea (IBS-D) of spleen and stomach deficiency type and investigate its effect on calcitonin gene related peptide (CGRP) and aquaporins-8 (AQP-8). **Method:** One hundred and ten patients with IBS-D were randomly divided into control group and observation (55 patients for each group) by random number table. Patients in control group orally received trimebutine maleate (2 granules/time, *tid*). Based on the treatment of control group, the patients in observation group were given with additional Peitu Zhixie decoction (1 dose/d, *bid*). The treatment course was 6 weeks for both groups. Main symptom scores were evaluated pre-post treatment. IBS life scale was used to assess quality of life for all cases. Serum CGRP and AQP-8 levels were detected in both groups before and after treatment. **Result:** The total effective rate was 96.36% in observation group, superior to 81.88% in control group ($P < 0.05$). After treatment, scores for abdominal distension, abdominal pain, diarrhea, and stool shape in observation group were significantly higher than those in control group ($P < 0.01$). Scores of mental state, emotional state, diet influence, sleep status, daily exercise, energy change, daily social and work in observation group were significantly higher than those in control group after treatment ($P < 0.05$). After treatment, serum CGRP level in observation group was significantly lower than that in

[收稿日期] 20150530(154)

[通讯作者] * 张庆东, 副主任中医师, 从事肛肠科的临床工作, Tel:13837799091, E-mail:zhqid0@163.com

control group, while AQP-8 level was significantly higher than that in control group, with statistically significant difference ($P < 0.05$). **Conclusion:** Peitu Zhixie decoction combined with trimebutine maleate for IBS-D of spleen and stomach deficiency syndrome can reduce clinical symptoms, improve quality of life, significantly decrease serum CGRP level and increase AQP-8 level.

[Key words] irritable bowel syndrome with diarrhea; Peitu Zhixie decoction; trimebutine maleate; spleen and stomach deficiency syndrome

肠易激综合征(IBS)是一种功能性肠道疾病,目前该病在我国的发生率约为5.6%~11.5%,随着生活节奏的加快和社会压力的增大,IBS的发病率也逐渐增多^[1]。依据发病特点 IBS分为便秘型、腹泻型、腹泻便秘交替型和不定型4种,以腹泻型肠易激综合征(IBS-D)最为常见。IBS临床以腹部不适或腹部疼痛合并排便异常为主要表现,因此严重影响了患者的工作和生活质量。

目前对于 IBS 的发病机制认识尚不十分清楚,临床治疗缺乏有效疗法和特效药物。马来酸曲美布汀是一种胃肠道动力调节药,已经被证实治疗 IBS-D 有一定的疗效^[2];然而单纯西医的对症治疗,疾病容易反复,且长期西药治疗,对患者的生活质量产生一定的影响。研究证实,多种方法结合是提高 IBS 临床疗效的一种重要思路,如中西医结合、针药结合及多种中药治法联合应用等^[3]。培土止泻汤是以参苓白术散合补中益气汤加减化裁而成,具有补脾益气、健脾止泻之功效,是笔者医院治疗 IBS-D 的协定方。本研究宗旨在观察培土止泻汤联合马来酸曲美布汀治疗 IBS-D 的疗效以及对血清降钙素相关基因肽(CGRP)和水通道蛋白-8(AQP-8)的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本组研究共选择符合条件的病例113例,均为2012年7月—2014年9月南阳市中心医院消化科收治的患者。治疗期间脱落2例,失访1例,实际完成110例。采用随机按数字表法分为观察组和对照组各55例。其中对照组男性29例,女性26例;年龄24~63岁,平均(41.4±8.7)岁;病程1.3~2.4年,平均(1.5±0.3)年。观察组男性31例,女性24例;年龄26~64岁,平均(43.5±8.5)岁;病程1.1~2.1年,平均(1.4±0.4)年。两组之间在年龄、性别、病程一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照国际罗马Ⅲ诊断标准^[4]制定。近3个月内的每个月至少有3d发生反复性腹痛或不适症状,同时合并以下2项或2项以

上,①排便后症状改变;②发作时合并排便频率的改变;③合并粪便性状的改变。所有患者诊断前,上述症状已出现至少6个月,且在近3个月连续伴有。IBS-D稀便或水样便比例≥25%,硬便或块状便比较<25%。并经过理化检查排除影响排便改变的其他疾病。

1.2.2 脾胃虚弱证诊断标准 参照《肠易激综合征中西医结合诊治方案(草案)》^[5]标准。①主证:经常餐后即泻,大便时溏时泻,夹有黏液;食少纳差;食后腹胀,脘闷不舒;舌质淡,舌体胖有齿痕,苔白;脉细弱。②次证:腹部隐痛喜按;腹胀肠鸣;神疲懒言,肢倦乏力;面色萎黄。确诊须同时符合主证2项加次证2项,或主证第1项加次证3项。

1.3 纳入标准 ①符合 IBS-D 诊断者;②符合脾胃虚弱证诊断者;③年龄20~65岁;④病程>1年者;⑤签署知情同意书者。

1.4 排除标准 ①哺乳期或妊娠期妇女;②合并肠道病或精神疾病患者;③其他疾病引起腹泻者;④治疗期间资料丢失影响疗效判断者;⑤同时服用其他中药的病例。

1.5 治疗方法 对照组口服马来酸曲美布汀胶囊(山西振东安特生物制药有限公司,国药准字H20040713)治疗,3次/d,2粒/次。观察组在对照组治疗的基础上采用培土止泻汤内服,方药组成:人参10g,白术15g,山药20g,陈皮10g,升麻10g,莲子10g,石榴皮10g,芡实10g,藿香15g,佩兰15g,甘草10g;1剂/d,常规水煎煮,按早晚2次内服。两组疗程均为6周。

1.6 观察指标 ①临床症状评分,根据《中药新药临床研究指导原则》中关于“泄泻常见症状分级量表”拟定。包括腹胀、腹痛等12项,按4级计分:无(0分),轻(1分),中(2分)和重(3分)。②生活质量评分,采用 IBS 生活质量问卷^[6](IBS quality of life questionnaire, IBS-QOL)量表。评价内容包8个方面,精神状态、情绪状况、饮食影响、睡眠状况、日常运动、精力改变、日常社交、工作影响。每个方面计分在0~100分内,各项总积分越高,表示患者健

康状况越好,于治疗前后各评价 1 次。③检测两组患者治疗前后血清 CGPR 和 AQP-8 水平,均采用酶联免疫 ELISA 法进行检测,CGPR 试剂盒(北京乐博生物科技有限公司,货号 abx54092),AQP-8 试剂盒(上海科敏生物科技有限公司,货号 E-EL-H0567)。

1.7 疗效标准 参照《中药新药临床研究指导原则》制定。临床痊愈:临床症状、体征基本消失,伴随证候积分减少 $\geq 95\%$;显效:大便次数每日 2~3 次,近似成形,或便溏每日仅 1 次,伴随临床症状、体征及证候积分减少 $\geq 70\%$;有效:大便的次数和质有好转,伴随临床症状、体征及证候积分减少 $\geq 35\%$;无效:未达到上述标准。

1.8 统计学处理 所有数据采用 SPSS 19.0 分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验,用 χ^2 检验分析计数资料,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 观察组临床疗效总有效率为 96.36%,对照组为 81.88%,观察组优于对照组($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较

Table 1 Comparison of clinical efficacy between two groups

组别	临床痊愈 /例	显效 /例	有效 /例	无效 /例	总有效率 /%
对照	7	17	21	10	81.88
观察	14	19	20	2	96.36

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.2 两组患者治疗前后临床主要症状积分比较 两组患者治疗后腹胀、腹痛、腹泻和粪便性状评分均明显下降($P < 0.01$),观察组治疗后腹胀、腹痛、腹泻和粪便性状评分均低于对照组($P < 0.01$),见表 2。

2.3 两组患者治疗前后生活质量评分比较 两组患者治疗后精神状态、情绪状况、饮食影响、睡眠状况、日常运动、精力改变、日常社交和工作影响评分均显著升高($P < 0.01$),观察组治疗后精神状态、情绪状况、饮食影响、睡眠状况、日常运动、精力改变、日常社交和工作影响评分均高于对照组($P < 0.05$),见表 3。

表 2 两组患者治疗前后临床主要症状积分比较 ($\bar{x} \pm s, n = 55$)

Table 2 Comparison of main symptom scores between two groups pre-post treatment ($\bar{x} \pm s, n = 55$)

分
score

组别	时间	腹胀	腹痛	腹泻	粪便性状
对照	治疗前	2.11 ± 0.72	2.04 ± 0.63	2.42 ± 0.62	2.15 ± 0.71
	治疗后	1.51 ± 0.59 ¹⁾	1.56 ± 0.66 ¹⁾	1.31 ± 0.55 ¹⁾	0.93 ± 0.44 ¹⁾
观察	治疗前	2.09 ± 0.69	2.10 ± 0.75	2.44 ± 0.69	2.18 ± 0.78
	治疗后	0.82 ± 0.53 ^{1,2)}	0.88 ± 0.57 ^{1,2)}	0.92 ± 0.52 ^{1,2)}	0.58 ± 0.27 ^{1,2)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.01$ 。

表 3 两组患者治疗前后生活质量评分比较 ($\bar{x} \pm s, n = 55$)

Table 3 Comparison of life quality scores between two groups pre-post treatment ($\bar{x} \pm s, n = 55$)

分
score

组别	时间	精神状态	情绪状况	饮食影响	睡眠状况	日常运动	精力改变	日常社交	工作影响
对照	治疗前	229.15 ± 86.27	211.68 ± 99.04	190.52 ± 67.82	222.57 ± 52.42	243.56 ± 41.42	103.76 ± 42.21	217.98 ± 106.33	196.15 ± 109.44
	治疗后	289.82 ± 92.30 ¹⁾	281.66 ± 103.05 ¹⁾	225.81 ± 72.65 ¹⁾	253.21 ± 58.55 ¹⁾	266.38 ± 47.20 ¹⁾	130.25 ± 57.33 ¹⁾	271.85 ± 98.82 ¹⁾	251.24 ± 102.46 ¹⁾
观察	治疗前	233.54 ± 87.73	213.57 ± 92.34	199.41 ± 70.78	225.76 ± 61.54	247.59 ± 44.17	101.40 ± 47.83	215.72 ± 101.76	194.83 ± 105.92
	治疗后	326.15 ± 90.44 ^{1,2)}	320.90 ± 101.49 ^{1,2)}	252.22 ± 73.12 ^{1,2)}	276.99 ± 65.74 ^{1,2)}	284.46 ± 46.57 ^{1,2)}	151.83 ± 50.27 ^{1,2)}	320.45 ± 102.65 ^{1,2)}	298.79 ± 101.49 ^{1,2)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.05$ (表 4 同)。

2.4 两组患者治疗前后血清 CGPR 和 AQP-8 水平比较 两组患者治疗后血清 CGPR 水平均明显降低,而 AQP-8 水平均显著升高($P < 0.01$);治疗后观察组 CGPR 水平低于对照组,AQP-8 水平高于对照组,比较差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 4。

3 讨论

现代医学认为,IBS 的发病因素主要与胃肠激素分泌紊乱、内脏器官敏感、胃肠动力错乱、脑-肠轴

失调、免疫功能异常以及心理精神等有关。中医学将 IBS-D 归属于“腹泻”、“泄泻”、“腹痛”等范畴。该病病位在大、小肠,但与脾胃关系密切。《古今医鉴》记载:“泄泻者,注下之症也,盖大肠为传导之官,脾胃为水谷之海,脾胃停滞,而为泄泻也。”因此其主要病机为脾胃虚弱、运化失调所致;脾气虚弱不能升清而见精神疲倦,中有浊气停留而有脘腹痞满,下有精气下流而致泄泻。故临床治疗以补脾益气,

表 4 两组患者治疗前后血清 CGRP 和 AQP-8 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 55$)

Table 4 Comparison of serum levels CGRP and AQP-8 levels between two groups pre-post treatment ($\bar{x} \pm s$, $n = 55$)

组别	时间	CGRP/ng·L ⁻¹	AQP-8/μg·L ⁻¹
对照	治疗前	10.25 ± 6.81	128.92 ± 37.58
	治疗后	7.15 ± 5.34 ¹⁾	166.71 ± 40.12 ¹⁾
观察	治疗前	9.77 ± 7.02	130.36 ± 35.91
	治疗后	5.05 ± 5.21 ^{1,2)}	212.67 ± 39.24 ^{1,2)}

健脾止泻为法则。

培土止泻汤为参苓白术散合补中益气汤加减化裁而成,是笔者长期用于治疗 IBS-D 脾胃虚弱证的有效方药,方中人参、白术健脾益气,渗湿止泻;山药、莲子协助健脾益气;陈皮健脾和中,行气除满;升麻升阳举陷;莲子、石榴皮涩肠止泻;芡实甘涩,健脾止泻;藿香、佩兰辛温芳香,和理脾胃,芳香化湿;甘草益气健脾,调和诸药。因此,培土止泻汤能够补脾益气、健脾和胃、渗湿止泻,使脾胃实、水谷化、清阳升、胸满去、腹泻除。

马来酸曲美布汀是一种新型胃肠道动力调节剂,能够双向调节对胃肠道,并可阻断胃肠道传入神经,临床证实对胃肠运动功能失调等引起的食欲不振、恶心呕吐以及腹痛等 IBS-D 症状有明显疗效^[7]。在本组研究中,笔者将马来酸曲美布汀进行对照治疗,对患者的消化系统主要症状改善及其生活治疗提高等评分比治疗前均有显著改善,与以前报道结果一致。因此,在本研究中,笔者采取培土止泻汤联合马来酸曲美布汀治疗,中西医两法合用,共同对 IBS-D 脾胃虚弱证的治疗发挥药效协同作用。研究结果显示,观察组的中西医结合治疗在减轻腹胀、腹痛,减少腹泻,改善患者生活质量等方面均优于单纯的西药治疗。

CGRP 作为一种胃肠肽类激素,广泛分布于胃肠道壁内神经丛,具有调节胃肠分泌和胃肠道运动功能^[8]。试验证实,IBS-D 患者的回盲部和乙状结肠部位 CGRP 阳性神经肽纤维强度明显增强^[9]。研究发现,CGRP 能够引起结肠动脉的舒张,促进结肠的蠕动加快,从而引起腹泻^[10]。AQP-8 作为一种内在的膜蛋白,对水的通透作用较强,参与了机体肠道内的水液代谢。研究显示,IBS-D 患者的 AQP-8 表达明显下降,提示肠道 AQP-8 表达的减少可引起肠道吸收功能障碍,从而减少水的吸收量,最后粪便稀薄发生腹泻^[11]。本研究结果显示,培土止泻汤联合马来酸曲美布汀治疗比单纯的西药治疗,能够明显

降低患者血清 CGRP 水平和提高 AQP-8 水平。提示培土止泻汤联合马来酸曲美布汀治疗 IBS-D 可能缓解了肠道的过快蠕动,增加肠道对水的通透性,从而有效缓解腹泻等临床症状的发生,促进 IBS-D 的恢复。

综上,培土止泻汤联合马来酸曲美布汀治疗 IBS-D 可明显改善患者消化系统主要症状,提高患者生活质量,其临床疗效优于单纯西药治疗,并且明显降低患者血清 CGRP 和增加 AQP-8 水平,有关其作用机制值得进一步的研究。

[参考文献]

[1] 陈明显,陈军贤,夏亮,等. 抑肝扶脾汤治疗腹泻型肠易激综合征的随机对照临床研究[J]. 中国中西医结合杂志,2014,34(6):656-660.

[2] 王谦,朱雁兵,佟博,等. 马来酸曲美布汀联合中医辨证治疗肠易激综合征的疗效[J]. 中国老年学杂志,2013,33(9):2134-2135.

[3] 范芳芳,张红,赵生俊,等. 应用 CONSORT 标准评价中医药治疗肠易激综合征随机对照试验报告的质量[J]. 中国医院药学杂志,2015,35(4):339-343.

[4] 刘新光. 肠易激综合征与罗马 III 诊断标准[J]. 胃肠病学,2006,1(12):736-738.

[5] 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 肠易激综合征中西医结合诊治方案(草案)[J]. 中国中西医结合杂志,2005,25(3):282-284.

[6] Hahn B A, Kirchdoerfer L J, Fullerton S, et al. Evaluation of a new quality of life questionnaire for patients with irritable bowel syndrome [J]. Aliment Pharmacol Ther,1997,11(3):547-552.

[7] 王俊俊,黄挺,董晓蕾,等. 马来酸曲美布汀缓释滴丸的制备工艺研究[J]. 中国药学杂志,2014,49(23):2096-2102.

[8] 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.

[9] 牛庆慧,张翠萍,鞠辉,等. 肠道黏膜肥大细胞和降钙素基因相关肽在肠易激综合征中的表达[J]. 世界华人消化杂志,2009,17(2):213-217.

[10] Grider J R, Piland B E. The peristaltic re fl ex induced by short-chain fatty acids is mediated by sequential release of 5-HT and neuronal CGRP but not BDNF[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2007,292(1):G429-G437.

[11] 王俊平,侯晓华,马瑞军. 腹泻型肠易激综合征患者临床特征与结肠黏膜水通道蛋白 8 的表达[J]. 中华内科杂志,2006,45(12):1000-1003.

[责任编辑 何希荣]