

# 附子理中汤合四神丸加减治疗 脾肾阳虚型腹泻型肠易激综合征

文廷玉\*, 曹砚杰

(郑州大学附属郑州中心医院, 郑州 450007)

**[摘要]** **目的:**探讨附子理中汤合四神丸加减治疗腹泻型肠易激综合征( IBS-D)脾肾阳虚型的疗效以及对直肠黏膜蛋白酶激活受体(PAR)2和PAR4的影响。**方法:**收集就诊于IBS-D患者共120例,采用数字表法随机分为治疗组和对照组各60例;基础治疗参照《肠易激综合征中西医结合诊治方案(草案)》制定标准给予非药物治疗;对照组口服枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊,2粒/次,2次/d;治疗组采用附子理中汤合四神丸加减治疗,1剂/d,常规水煎煮2次,分早晚2次内服。两组患者均连续治疗6周。比较两组临床症状评分、大便性状评分和排便情况;检测两组直肠黏膜中PAR2和PAR4水平。**结果:**治疗组治疗后患者临床症状评分明显低于对照组( $P < 0.01$ );治疗组临床总有效率为96.67%,对照组为83.33%,比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ );治疗组治疗后患者大便性状评分和10d中排便急迫天数均明显减少( $P < 0.01$ );治疗后治疗组PAR2和PAR4水平均明显低于对照组,比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。**结论:**附子理中汤合四神丸加减治疗IBS-D脾肾阳虚证可减少临床症状,改善排便情况,提高临床疗效,下调直肠黏膜PAR2和PAR4水平。

**[关键词]** 附子理中汤; 腹泻型肠易激综合征; 四神丸; 枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊; 脾肾阳虚证

**[中图分类号]** R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)09-0177-04

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfx.2016090177

## Treatment of Fuzi Lizhong Tang Plus Sishen Wan in Treating Diarrhea Type Irritable Bowel Syndrome with Spleen and Kidney Deficiency Syndrome

WEN Ting-yu\*, CAO Yan-jie

(Zhengzhou Central Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Zhengzhou 450007, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the efficacy of Fuzi Lizhong Tang plus Sishen Wan in treating diarrhea type irritable bowel syndrome (IBS-D) with spleen and kidney deficiency syndrome and observe its effect on protease activated receptor 2 (PAR2) and PAR4 of mucous membrane of rectum. **Method:** One hundred and twenty IBS-D patients were randomly divided into treatment group (60 cases) and control group (60 cases) according to random number table. All cases were given with non-drug therapy referring to *Diagnosis and Treatment Plan of Integrated Chinese and Western Medicine for Irritable Bowel Syndrome*. Patients of control group also orally received bacillus subtilis and enterococcus faecium enteric-coated capsules, 2 tablets/time and *bid*. While the patients of treatment group were also given with Fuzi Lizhong Tang plus Sishen Wan, 1dose/d and *bid*. The treatment course was 6 weeks for both groups. The clinical symptom scores, stool property score, and defecation were compared between two groups. PAR2 and PAR4 levels of mucous membrane of rectum were detected for two groups. **Result:** The clinical symptom scores in treatment group were significantly lower than those in control group after treatment ( $P < 0.01$ ). The clinical efficacy was 96.67% and 83.33% respectively in treatment group and control group, with statistically significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). Scores of stool property and days for defecation urgency within 10 days in treatment group were significantly decreased after treatment ( $P <$

**[收稿日期]** 20151027(222)

**[基金项目]** 郑州市科技厅医学基金项目(zzzx20140510)

**[通讯作者]** \*文廷玉, 硕士, 住院医师, 从事中西医结合消化内科临床工作, Tel: 15036003082, E-mail: 756559261@qq.com

0.01)。After treatment, PAR2 and PAR4 levels of mucous membrane of rectum in treatment group were lower than those in control group, with statistically significant difference ( $P < 0.01$ )。Conclusion: Fuzi Lizhong Tang plus Sishen Wan in treatment of IBS-D with spleen and kidney deficiency can decrease symptom scores, improve defecation, enhance clinical efficacy, and down-regulate PAR2 and PAR4 levels of mucous membrane of rectum.

[Key words] Fuzi Lizhong Tang; irritable bowel syndrome with diarrhea; Sishen Wan; bacillus subtilis and enterococcus faecium enteric-coated capsules; spleen and kidney deficiency syndrome

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)有腹泻型、便秘型、混合型以及不定型 4 种,以腹泻型肠易激综合征( IBS-D)最为常见;调查显示,在我国范围内 IBS-D 占 IBS 发病率约为 65%<sup>[1]</sup>。IBS-D 临床以腹痛或腹部不适为主症,伴随大便秘状改变和排便习惯为特点的慢性功能性肠道疾病,甚者并发心理精神失常,如抑郁、焦虑等<sup>[2]</sup>。目前,现代医学治疗该病尚无特效方法和药物,主要以对症治疗为主<sup>[3]</sup>;中医药从整体观角度辨证治疗 IBS-D 优势明显,其治疗效果已获得国内外学者的肯定<sup>[4]</sup>。

本研究针对 IBS-D 脾肾阳虚型的病机特点,应用附子理中汤合四神丸加减治疗;枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊是一种微生态制剂,由枯草杆菌和屎肠球菌二联活菌组成,其对 IBS-D 的疗效已得到证实<sup>[5]</sup>。附子理中汤源于《太平惠民合剂局方》,功用温阳祛寒、益气健脾;四神丸为《内科摘要》卷下治疗脾肾虚寒所致泄泻重要方剂;笔者根据本案收治患者的具体病理特点对上述两方治疗效果进行比较研究。本研究旨在观察附子理中汤合四神丸治疗脾肾阳虚型 IBS-D 的疗效,同时对其作用的可能机制进行了分析。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2013 年 5 月—2015 年 2 月就诊于郑州大学附属郑州中心医院消化科的 IBS-D 患者共 122 例,经中医辨证为脾肾阳虚型,采用数字表法随机分为治疗组和对照组各 61 例,治疗过程中治疗组失访 1 例,对照组不配合用药 1 例,两组实际各完成 60 例;治疗组男性 37 例,女性 23 例;年龄 51 ~ 65 岁,平均(57.82 ± 6.23)岁;病程 1.5 ~ 3 年,平均(2.26 ± 0.25)年。对照组男性 38 例,女性 22 例;年龄 52 ~ 63 岁,平均(56.49 ± 6.17)岁;病程 1.2 ~ 3.5 年,平均(2.19 ± 0.23)年;两组患者间在性别、年龄、病程基本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 依据《肠易激综合征诊断和治疗的共识意见》<sup>[6]</sup>制定标准。在近 3 个月内,每个月至少发生 3 d 反复发作性腹痛或不适临床症

状,且伴随以下 2 项或以上病症。①发作时伴随排便频率的改变;②排便后症状改善;③伴随粪便性状或外观改变。患者在确诊前以上症状已出现至少 6 个月,且近 3 个月以上症状持续发生,IBS-D 稀便(糊状便)或水样便,排便比例 ≥ 25%,硬便或块状便排便比例 < 25%。

1.2.2 脾肾阳虚证诊断标准 参照《肠易激综合征中医诊疗共识意见》<sup>[7]</sup>标准。主证:①晨起腹痛即泻;②腹部冷痛,得温痛减;③形寒肢冷。次证:①腰膝酸软;②不思饮食;③舌淡胖,苔白滑;④脉沉细。同时具备主证 2 项和次证 2 项即可确诊。

1.3 纳入标准 ①符合 IBS-D 诊断标准者;②符合脾肾阳虚证诊断者;③年龄 50 ~ 65 岁,性别不限;④病程 > 1 年且 < 4 年;⑤近期未采用中药治疗者;⑥所有患者均有知情权,且签署同意协议书。

1.4 排除标准 ①伴有肠道器质性病患者;②精神疾病患者;③合并心脑血管、肝肾、内分泌等系统疾病者;④同时参与其他临床试验者;⑤对本案治疗药物成分过敏者。

1.5 治疗方法 基础治疗参照《肠易激综合征中西医结合诊治方案(草案)》<sup>[8]</sup>制定标准,给予非药物治疗,包括心理治疗,饮食治疗,如避免食入过量脂肪以及刺激性食物,禁食不耐受食物等。

对照组口服枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊(北京韩美药品有限公司,国药准字 S20030087),2 粒/次,2 次/d。治疗组采用附子理中汤合四神丸加减治疗,方药组成:党参 15 g,白术 10 g,茯苓 10 g,山药 15 g,五味子 15 g,补骨脂 10 g,肉豆蔻 12 g,吴茱萸 9 g;所有饮片均购于北京同仁堂郑州药店,1 剂/d,常规水煎煮 2 次,浓缩药液至 150 mL,分早晚 2 次内服。两组患者均连续治疗 6 周。治疗前 1 周及治疗期间停用其他止泻、止痛等药物。

1.6 观察指标 ①两组患者临床症状评分比较,参照《中药新药临床研究指导原则》制定。评价指标包括腹部冷痛、晨起泄泻、形寒肢冷、腰膝酸软、食欲不振 5 项,均按症状分级记分为无(0 分),轻度(1 分),中度(2 分)和重度(4 分)。②两组患者大便性

状评分比较,参考 Bristol 粪便性状量表<sup>[9]</sup>,按症状分 4 级记分为硬(0 分),成形(1 分),不成形(2 分),水样(4 分)。<sup>③</sup>两组患者排便情况比较,采用 IBS 大便性状问卷( IBS-DSQ)<sup>[10]</sup>评估,包括大便性状,10 d 中排便急迫的天数和每天排便次数。<sup>④</sup>两组患者直肠黏膜中蛋白酶激活受体 2(PAR2)和 PAR4 水平比较,结肠镜下取患者直肠黏膜,黏膜标本冻存于液氮罐备用;分别于治疗前后应用免疫酶联吸附(ELISA)法测定,PAR2 试剂盒(北京华夏远洋科技有限公司,批号 E8965h),PAR4 试剂盒(上海恪敏生物科技有限公司,批号 E-EL-H1280)。

**1.7 疗效判断标准** 依据《中药新药临床研究指导原则》制定标准。采用尼莫地平法计算,临床治愈:主要症状、体征基本消失,疗效指数  $\geq 95\%$ ; 显效:主要症状、体征明显好转,  $70\% \leq$  疗效指数  $< 95\%$ ; 好转:主要症状、体征明显改善,  $30\% \leq$  疗效指数  $< 70\%$ ; 无效:主要症状、体征无明显好转,甚或加重,疗效指数  $< 30\%$ 。

$$\text{疗效指数率} = (\text{治疗前积分} - \text{治疗后积分}) / \text{治疗前积分} \times 100\%$$

**1.8 统计学处理** 用统计学软件 SPSS 17.0 分析

表 2 两组患者治疗前后主要症状评分比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 60$ )

Table 2 Comparison of main symptom scores between two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s, n = 60$ )

组别	时间	腹部疼痛	晨起泄泻	形寒肢冷	腰膝酸软	食欲不振
对照	治疗前	3.01 ± 0.33	2.98 ± 0.32	2.99 ± 0.33	2.87 ± 0.30	2.83 ± 0.29
	治疗后	1.49 ± 0.18 <sup>1)</sup>	1.46 ± 0.16 <sup>1)</sup>	1.42 ± 0.16 <sup>1)</sup>	1.27 ± 0.15 <sup>1)</sup>	1.22 ± 0.14 <sup>1)</sup>
治疗	治疗前	2.97 ± 0.31	3.03 ± 0.35	3.02 ± 0.31	2.91 ± 0.33	2.88 ± 0.30
	治疗后	0.77 ± 0.09 <sup>1,2)</sup>	0.80 ± 0.10 <sup>1,2)</sup>	0.82 ± 0.10 <sup>1,2)</sup>	0.72 ± 0.08 <sup>1,2)</sup>	0.69 ± 0.08 <sup>1,2)</sup>

注:与本组治疗前比较<sup>1)</sup>  $P < 0.01$ ; 与对照组治疗后比较<sup>2)</sup>  $P < 0.01$  (表 3, 4 同)。

**2.3 两组患者治疗前后大便性状评分和排便情况比较** 两组患者治疗后大便性状评分均明显减少,排便情况均有改善 ( $P < 0.01$ ); 治疗后治疗组患者大便性状和排便天数均比对照组明显减少,比较差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ),见表 3。

表 3 两组患者大便治疗前后性状评分和排便情况比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 60$ )

Table 3 Comparison of score of stool property and defecation between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 60$ )

组别	时间	大便性状评分 /分	每天排便数 /次	10 d 中排便急迫时间 /d
对照	治疗前	3.05 ± 0.32	3.52 ± 0.38	6.15 ± 0.63
	治疗后	1.59 ± 0.17 <sup>1)</sup>	1.55 ± 0.18 <sup>1)</sup>	2.77 ± 0.29 <sup>1)</sup>
治疗	治疗前	3.01 ± 0.34	3.60 ± 0.39	6.09 ± 0.65
	治疗后	0.85 ± 0.10 <sup>1,2)</sup>	1.49 ± 0.17 <sup>1)</sup>	1.64 ± 0.18 <sup>1,2)</sup>

所有数据,计量数据用  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用  $t$  检验,应用  $\chi^2$  检验处理计数资料,以  $P < 0.05$  表示比较差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者治疗后 6 周临床疗效比较** 治疗组临床总有效率为 96.67%,对照组为 83.33%,治疗组高于对照组,比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),见表 1。

表 1 两组患者治疗后 6 周临床疗效比较

Table 1 Comparison of clinical efficacy between two groups after 6 weeks' treatment

组别	临床治愈 /例	显效 /例	无效 /例	总有效率 /%
对照	10	22	10	83.33
治疗	18	22	2	96.67 <sup>1)</sup>

注:好转均有 18 例;与对照组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ 。

**2.2 两组患者治疗前后主要症状评分比较** 两组患者治疗后临床症状评分比治疗前均明显降低 ( $P < 0.01$ ); 治疗后治疗组临床症状评分低于对照组,比较差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ),见表 2。

**2.4 两组患者直肠黏膜 PAR2 和 PAR4 水平比较** 两组患者治疗后血清 PAR2 和 PAR4 水平比治疗前均明显降低 ( $P < 0.01$ ); 治疗后治疗组 PAR2 和 PAR4 水平均明显低于对照组,比较差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ),见表 4。

表 4 两组患者直肠黏膜 PAR2 和 PAR4 水平比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 60$ )

Table 4 Comparison of PAR2 and PAR4 levels of mucous membrane of rectum between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 60$ )  $g \cdot L^{-1}$

组别	时间	PAR2	PAR4
对照	治疗前	3.69 ± 0.39	3.13 ± 0.33
	治疗后	2.23 ± 0.25 <sup>1)</sup>	2.06 ± 0.23 <sup>1)</sup>
治疗	治疗前	3.75 ± 0.41	3.18 ± 0.34
	治疗后	1.02 ± 0.12 <sup>1,2)</sup>	0.75 ± 0.09 <sup>1,2)</sup>

## 3 讨论

IBS-D 的发病因素较多,如炎症免疫刺激、胃肠

动力学病变、脑-肠轴改变等;近年研究发现,IBS-D 的病程与患者常肠道菌群失调密切相关。本研究在对照组患者中应用枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊治疗,结果显示其对 IBS-D 的临床症状改善和疗效具有一定作用,本研究结论与以往研究基本一致<sup>[5]</sup>。

IBS-D 在中医学辨证为“腹痛”、“泄泻”等病范畴,一般认为该病初期常为脾胃虚弱或肝气乘脾,引起气机不畅,日久或失治引起脾肾损耗,阳气不升;《景岳全书》记载:“脾胃属土,惟火能生。”脾胃主腐熟运化有赖于肾阳的温煦,肾阳亏虚则脾胃运化失常;泄泻日久,脾阳也可伤及肾阳,即加重了脾肾阳虚。故临床治疗当以温补脾肾为治疗法则。

本研究采用附子理中汤合四神丸加减治疗,方中党参、白术、茯苓益气健脾,与温中暖肠胃的吴茱萸配伍,振奋中阳,使得清升浊降正常,肠胃功能恢复;山药滋益脾肾、健脾止泻;补骨脂温肾暖脾;吴茱萸温中散寒,肉豆蔻温脾暖胃、涩肠止泻,二者相配,脾肾兼治,使命门火足则脾阳得以健运,温阳涩肠之力相得益彰;五味子酸敛固涩;全药配伍,脾肾双补,温中寓涩,使脾肾阳气充盈,阳气运则大肠固。

本研究显示,附子理中汤合四神丸加减治疗可明显减少临床症状评分和改善大便异常;治疗 6 周后疗效分析,治疗组总有效率为 96.67%,对照组为 83.33%,两组比较差异有统计学意义。以上结果均表明,附子理中汤合四神丸加减治疗脾肾阳虚型 IBS-D 具有良好治疗效果。

IBS-D 的病理生理基础以内脏感觉和胃肠动力异常为主。PAR 为 G 蛋白偶联受体,参与胃肠感觉、肠黏膜炎症反应、胃肠道平滑肌运动等功能调控,对功能性胃肠病发挥调节作用<sup>[11]</sup>。PAR2 在消化道大量分布,刺激肠道上皮细胞 PAR2 受体后,诱导肠道黏膜分泌大量水分,引起腹泻发生<sup>[12]</sup>;PAR2 也可通过影响肠道动力,增加肠黏膜通透性及其高敏感性,进而参与肠道功能调节<sup>[13]</sup>。PAR4 被活化后经分泌乙酰胆碱和速激肽,收缩肠道肌肌肉,从而损伤肠道以及引起炎症反应时的肠动力失调<sup>[14]</sup>。PAR4 也能够介导肠道炎性介质、细胞因子的合成和分泌,从而参与肠道损害过程<sup>[14]</sup>。本研究显示,治疗组治疗后患者直肠黏膜 PAR2 和 PAR4 水平均低于对照组,比较差异有统计学意义。进一步提示了附子理中汤合四神丸加减治疗脾肾阳虚型 IBS-D 可能发挥了更好治疗作用。

[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] 陈跃华,陈兴奎,尹小君,等. 电针与益生菌合用黛力新对腹泻型肠易激综合征的疗效比较研究[J]. 中国中西医结合杂志,2012,32(5):594-598.

[3] 齐英娜,张声生. 张声生教授论治腹泻型肠易激综合征经验[J]. 中华中医药杂志,2015,30(8):2796-2798.

[4] 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.

[5] 肖琦凡,张艳丽,姚树坤. 枯草杆菌二联活菌胶囊治疗伴小肠细菌过度生长的腹泻型肠易激综合征的疗效观察[J]. 中华消化杂志,2013,33(12):857-861.

[6] 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.

[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):1062-1064.

[8] 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.

[9] O'Donnell L D, Virjee J, Heaton K W. Detection of pseudodiarrhea by simple clinical assessment of intestinal transit rate[J]. Br Med J,1990,300:439-440.

[10] 沈芸,蔡淦,孙旭,等. 中药复方肠吉泰治疗腹泻型肠易激综合征的临床随机对照观察[J]. 中国中西医结合杂志,2003,23(11):823-825.

[11] Quigley E M. PARs for the course; roles of proteases and PAR receptors in subtly inflamed irritable bowel syndrome[J]. Am J Gastroenterol, 2013, 108(10):1644-1646.

[12] Valdez-Morales E E, Overington J, Guerrero-Alba R, et al. Sensitization of peripheral sensory nerves by mediators from colonic biopsies of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome patients; a role for PAR2[J]. Am J Gastroenterol,2013,108(10):1634-1643.

[13] 张烁,吕宾. 蛋白酶激活受体-2 调控肠黏膜屏障损伤相关疾病的研究进展[J]. 中华消化杂志,2014,34(1):68-70.

[14] Zhao J H, Dong L, Shi H T, et al. The expression of protease-activated receptor 2 and 4 in the colon of irritable bowel syndrome patients[J]. Dig Dis Sci,2012,57(1):58-64.

[责任编辑 何希荣]