

通便汤治疗老年泻药性便秘临床观察及对肠道菌群的影响

颜帅¹, 杨会举², 乐音子¹, 钱海华³, 刘佃温^{2*}, 陈淑君⁴, 徐天舒⁵

(1. 苏州市中医医院, 江苏 苏州 215009; 2. 河南中医药大学第三附属医院, 郑州 450008;
3. 南京中医药大学附属医院, 南京 210029; 4. 河南中医药大学第一附属医院, 郑州 450000;
5. 南京市鼓楼医院, 南京 210008)

[摘要] **目的:**观察通便汤对老年泻药性便秘(STC)的临床疗效,探讨其可能机制。**方法:**采用多中心、随机对照、双盲的研究方法,将92例老年STC患者随机分为治疗组(通便汤)和对照组(酪酸梭菌活菌散剂),其中治疗组47例,对照组45例,分别予以药物干预4周。观察两组治疗前后便秘临床症状积分、粪便性状评分以及临床有效率;采用主成分分析(PCA)-QOL评分评价两组患者的生活质量;检测粪便中短链脂肪酸和酪酸含量,并观察两组患者停药后4,8周复发情况及不良反应。**结果:**治疗组临床总有效率为91.4%,对照组为80.0%,治疗组优于对照组($P < 0.05$);经通便汤干预后,治疗组可显著提升泻药性便秘患者粪便中短链脂肪酸和酪酸含量($P < 0.01$),改善粪便性状积分、每次排便时间积分、排便时间间隔积分、排便困难积分及PAC-QOL评分($P < 0.05$);停药4,8周时治疗组患者复发率均低于对照组,用药期间均无明显不良反应发生。**结论:**通便汤对老年泻药性便秘临床疗效显著,值得临床推广应用,其作用机制可能与提高便秘患者结肠中短链脂肪酸和酪酸的水平从而改善结肠动力有关。

[关键词] 泻药性便秘;通便汤;PCA-QOL评分;短链脂肪酸

[中图分类号] R287;R574;R256.35 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)21-0166-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfx.2017210166

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170731.1040.050.html>

[网络出版时间] 2017-07-31 10:40

Clinical Observation and Effect of Tongbian Decoction on Laxative Constipation and Colon Flora in Elderly Patients

YAN Shuai¹, YANG Hui-ju², YUE Yin-zi¹, QIAN Hai-hua³,
LIU Dian-wen^{2*}, CHEN Shu-jun⁴, XU Tian-shu⁵

(1. Suzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Suzhou 215009, China;
2. Third Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450008, China;
3. Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China;
4. First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China;
5. Nanjing Drum Tower Hospital, Nanjing 210008, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the clinical effect and safety of Tongbian decoction in the treatment of elderly patients with laxative constipation, and investigate its possible mechanism. **Method:** A multicenter, large sample, randomized controlled clinical trial was designed. Ninety-two elderly patients with slow transit constipation (STC) were randomly divided into treatment group (Tongbian decoction, 47 cases) and control group (*Clostridium*

[收稿日期] 20170106(012)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81573979);江苏省中医药管理局科技项目(YB2017061);苏州市产业技术创新专项(SYS201775, SYSD2016136);苏州市中医医院院级课题项目(YQN2015007)

[第一作者] 颜帅,博士,主治医师,从事中医药防治腹腔粘连及便秘研究, E-mail: plmokn74123@163.com

[通讯作者] *刘佃温,教授,主任医师,硕士生导师,从事中医药防治肛肠疾病研究, Tel: 0371-56687223, E-mail: liudianwen6207@126.com

butyricum powder, 45 cases) . The treatment course of each group was 30 days. The clinical symptom score, fecal character score and clinical efficiency of constipation were observed before and after treatment in both groups. PCA-QOL score was used to evaluate the life quality in both groups. Short chain fatty acid and butyric acid contents in feces were detected; and the recurrence rates and adverse reactions after drug withdrawal for 4, 8 weeks were also observed. **Result:** The total clinical efficacy was 91.4% in treatment group, superior to 80.0% in control group, with statistical difference. After treatment by Tongbian decoction, the treatment group could significantly increase the short chain fatty acid and butyric acid contents in feces ($P < 0.01$), improve defecation character score, defecation time score, defecation interval score, interval difficulty score and principal components analysis (PCA)-QOL score ($P < 0.05$) . The recurrence rates in treatment groups were lower than those in control group after drug withdrawal for 4 weeks and 8 weeks, without significant adverse reactions in both groups. **Conclusion:** It is worth spreading that Tongbian decoction can decrease the recurrence incidence of laxative constipation with an significant role in clinical effect, and its effect may be relevant to rising short chain fatty acids and acid casein in feces, thus improving colonic motility.

[**Key words**] laxative constipation; Tongbian decoction; score of patient assessment of constipation-quality of life; short-chain fatty acid

泻药性便秘 (STC) 指长期使用刺激性泻剂造成肠道正常蠕动和排便功能紊乱, 最终形成对泻剂的依赖性, 无泻剂不排便, 一旦停药便秘立即复发, 反复多次易引起大肠上皮损伤形成泻剂性结肠^[1], 是慢传输型便秘的一种类型。随着中国逐步进入老龄化阶段, 我国每年新发的慢传输型便秘患者约 250 万, 其中约 30% ~ 40% 为中-重度泻剂结肠患者^[2], 长期便秘的患者排便通常由于渐进性困难, 并发肛门直肠疾病; 引起盆底器官功能障碍引发泌尿生殖系统症状 (遗尿、性功能障碍); 引发心肌梗死、脑卒中等循环系统疾病; 亦可产生有毒物质 (硫醇、吡啶) 损害中枢神经, 诱发老年痴呆等神经系统病症。STC 患者自身生理和心理上的痛苦及给亲属带来的影响不亚于癌症, 甚至在焦虑、抑郁、排便困难等症状方面表现更甚于癌症患者^[3]。美国一项研究通过对 65 岁以上人群调查, 并经过 10 年随访发现, STC 患者的生活自理能力、社会交往能力均较正常老人显著降低^[4]。当今西药治疗远期疗效不尽人意^[5], 骶神经刺激和生物反馈等技术的应用, 虽关注度高但仍缺乏规范的治疗体系, 患者依从性差, 且费用昂贵不利于临床推广^[6-7]; 粪菌移植因制备过程和供体筛选流程复杂, 质量和安全性难以控制, 无法实现工业化和标准化生产, 应用受限^[8-9]; 严重便秘患者手术治疗存在较大的并发症风险, 尽管不断更新手术理念和术式, 由于便秘分型多样性, 加之临床表现差异性大, 且手术指征把握和术后临床疗效的界定缺乏金标准, 故其争议最多^[10]; 循证医学研究表明中医药治疗便秘远期疗效显著^[11]。

课题组联合南京中医药大学图书馆以“吴门医派明清时期”和“便秘”为坐标, 对吴门医家辨治便秘的医案进行数据挖掘, 并凝练其治疗便秘的用药规律和治疗思路, 研究发现随着时代的推移、医家对便秘认识的逐渐加深, 苦寒泻下药的使用频率逐渐降低, 疏肝、理脾、肃肺、补肾等治法运用较多^[12-13]。遵循“以通为顺”的治则, 根据数据挖掘采用商熵类法重新组方, 经过临床实践总结形成通便汤, 门诊应用取得良好临床疗效, 本研究采用多中心、随机对照、双盲的研究方法, 以肠道菌群改变为调节信号, 进一步评价通便汤治疗老年泻药性便秘的临床疗效并探讨其可能的机制。

1 资料与方法

1.1 研究对象 本研究自 2015 年 3 月—2016 年 9 月共有 351 例患者符合意向性分析, 分别来自于苏州市中医医院肛肠科, 南京中医药大学附属医院肛肠科, 河南中医药大学第三附属医院肛肠科, 南京鼓楼医院, 河南中医药大学第一附属医院肛肠科。两组患者均符合罗马 III 西医诊断标准, 符合入选及排除标准。将患者随机分为两组, 治疗组 (通便汤口服) 和对照组 (酪酸梭菌活菌散剂口服)。根据剔除标准, 共有 128 例符合方案数据分析, 对照组 65 例, 其中男性 22 例, 女性 43 例, 平均年龄 (62.90 ± 6.35) 岁, 病程 (10.20 ± 4.18) 年; 治疗组 63 例, 其中男性 19 例, 女性 44 例, 平均年龄 (63.06 ± 5.77) 岁, 病程 (9.88 ± 3.36) 年。本临床研究分别得到各临床中心伦理委员会批准, 入组患者均签署知情同意书。两组患者治疗前人口学特征年龄、性别、病情

程度、病程及受教育程度均无统计学差异,具有可比性。

1.2 西医诊断标准 参照罗马Ⅲ诊断标准^[14],诊断前症状出现至少 6 个月,近 3 个月症状符合以下标准,必须符合以下 2 项或 2 项以上症状,①至少 25% 的排便感觉费力;②至少 25% 的排便为干球或硬便;③至少 25% 的排便有不尽感;④至少 25% 的排便有肛门、直肠梗阻感或阻塞感;⑤至少 25% 的排便需要手法帮助(如用手指辅助排便,盆底支撑排便);⑥排便次数 < 3 次/周。不用缓泻药几乎没有松软大便;没有足够证据诊断为肠易激综合征。诊断肠易激综合征条件不充分。诊断前症状出现至少 6 个月,近 3 个月满足以上标准;经电子纤维结肠镜检查排除结直肠器质性疾病;已行改善饮食增加活动等一般治疗无效。

1.3 中医诊断标准 参照《慢性便秘中医诊疗共识意见》^[15],主证,①大便干或不干,排出困难;②脉沉迟。次证,①腹中冷痛,得热则减;②小便清长;③四肢不温;④面色㿔白;⑤舌淡苔白。

1.4 纳入标准 ①符合罗马Ⅲ标准的 FC 诊断标准;且有泻剂使用史;②年龄 50 ~ 70 岁,性别不限;③同意参加临床研究的治疗者,愿意配合临床医师观察并签署知情同意书;④经影像学检查排除肠梗阻。该临床研究获得苏州市中医医院伦理委员会批准,批准号 2015YSL019。

1.5 排除标准 ①全身性疾病、药物性因素所致继发性便秘者;②严重心律失常,装有心脏起搏器者;③有药食过敏史或已知对本试验药物成分过敏者;④有精神病或痴呆史者;⑤有酗酒史或药物滥用史者;⑥依从性差,不能配合治疗及回访者;⑦近 3 月内有其他临床试验参与身份者;⑧其他未知意外情况者。

1.6 剔除标准 ①继发性便秘及功能性便秘属单纯出口梗阻型、混合型者,Bristol 大便分型 4 ~ 7 型患者;②既往有胃肠道手术史或器质性胃肠道疾病史者;③心、肝、肾功能障碍或内分泌代谢疾病患者;④过敏体质或对试验药物成分过敏者;⑤发生严重不良事件者。

1.7 分组和盲法设置 5 家临床试验严格遵循双盲、随机对照原则进行。采用中心分层,随机化方法,产生 128 例患者接受治疗的随机安排,同时制定随机分配卡,装入相应信封并密封,以备应急开封使用。筛选入组患者对应药物流水号进行治疗。临床研究时由专人保管盲底,所有研究用药均统一制成

胶囊(通便汤煎煮后制成颗粒装入胶囊;酪酸梭菌活菌散剂拆封后装成胶囊,由苏州市中医医院药剂科完成),统一分发到各临床研究中心。全过程中使研究医师和患者处于盲态。应急信封的设立和开启、分次揭盲等均严格按照双盲研究盲态的管理方法实施。

1.8 治疗方法 两组均通过健康教育帮助患者认识便秘的成因及治疗方案,提高患者的依从性;试验期间所有患者均停用一切影响肠道动力的治疗及药物;帮助患者养成合理的饮食习惯,日常规律作息,增加饮水量及膳食纤维的摄入,禁食辛辣刺激性食物;养成定时排便的习惯,嘱患者每日行提肛训练锻炼盆底肌群,多做腹部按摩促进肠道蠕动^[16]。

①治疗组采用通便汤,药方组成:白术 30 g,黄芪 30 g,当归(全)15 g,肉苁蓉 30 g,瓜蒌皮 15 g,苦杏仁 12 g,陈皮 10 g,枳实 15 g,槟榔 15 g,桔梗 10 g,紫菀 10 g,锁阳 15 g。上述所有中药饮片均由饮片由苏州市中医医院统一采购于苏州市博源药业有限公司并进行质量鉴定,由苏州市中医医院中成药制剂室按照前期的制备工艺,具体如下:取上述中药,加水煎煮 2 次,第 1 次加水 10 倍量水,煎煮 1 h,第 2 次加 8 倍量煎煮 0.5 h,合并 2 次煎液,滤过,滤液静置 24 h,滤过,浓缩至清膏(60 ℃)。将上述清膏加乙醇使含醇量为 60%,混匀,冷藏 24 h,滤过。滤液回收乙醇至无醇味,并浓缩至相对密度为 1.20 ~ 1.22(60 ℃),按 1:2 ~ 1:3 加入糊精等辅料适量,流化床制粒。制成颗粒 30 g,干燥,包装成 10 g/袋,1 袋/次,2 次/d。②对照组酪酸梭菌活菌散剂(1 g × 6 包/盒,日本米雅利桑制药株式会社,进口药物许可证号 S20140075)1 g,3 次/d。两种药物均装胶囊。

1.9 观察指标与方法 ①临床症状及体征积分,分别在用药 4 周后观察患者排便情况,记录患者排便次数、排便间隔时间、大便性质等指标。评分标准参照文献^[26]制定,见表 1。②便秘的临床疗效,分别在疗程结束后通过预约门诊或者电话回访各组经治疗有效的患者,评估各组治疗便秘出现的临床疗效。临床疗效参照《中药新药治疗便秘的临床研究指导原则》^[17]疗效判定标准分为痊愈、显效、有效和无效,总有效率 = (痊愈 + 显效 + 有效) / (痊愈 + 显效 + 有效 + 无效)。③采用便秘患者生活质量问卷(PAC-QOL 评分量表)中的满意度相关条目评分评价两组治疗前后的排便情况。④根据参考文献^[18],治疗前后取样前 3 d,禁食粗纤维和多糖类食

物,随机取各组患者提供的粪便 1 g 与去离子水 5 mL 充分混匀得到混悬液;加入 5 mol·L⁻¹ HCl 调整 pH 为 3,制备匀浆,5 000 r·min⁻¹ 离心 20 min,取上清液,过 0.22 μm 无菌滤膜,加入内参待测。取乙酸、丙酸和丁酸、酪酸标准品(Sigma 公司),配制梯度标准溶液,并用气相色谱仪(Agilent Technologies 公司)测各组样品中相关短链脂肪酸和酪酸含量。根据色谱出峰的位置,采用标准曲线定性,峰面积进行定量。色谱仪具体参数见表 2。⑤观察停药后 4,8 周复发情况及不良反应。

表 1 泻药性便秘临床症状及体征评分标准

Table 1 Scoring criteria for clinical symptoms and signs of laxative constipation

分值	粪便性状 / 型	每次排便 / min	排便间隔 / d	排便困难程度
0 分	4~7	<10	1~2	无
1 分	3	10~15	3	费力
2 分	2	15~25	4~5	灌肠或用开塞露
3 分	1	>25	>5	用手抠

1.10 统计学方法 所有数据均采用 SPSS 18.0 统计软件完成统计分析,各组计量资料符合正态分布将采用 $\bar{x} \pm s$ 进行统计描述,计量资料组内比较(方差齐者)采用配对样本 *t* 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验,等级资料采用非参数独立样本秩和检验,*P* < 0.05 表示差异有统计学意义。

表 3 两组患者治疗前后症状及体征评分比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of main symptom scores before and after treatment in two groups($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	粪便性状	每次排便时间	排便间隔时间	排便困难程度
对照	45	治疗前	2.96 ± 1.28	2.53 ± 0.94	2.77 ± 0.82	2.91 ± 1.13
		治疗后	1.34 ± 0.57 ¹⁾	1.41 ± 0.93 ¹⁾	1.32 ± 0.66 ¹⁾	1.68 ± 0.71 ¹⁾
治疗	47	治疗前	2.82 ± 1.41	2.66 ± 0.82	2.71 ± 0.35	2.49 ± 0.69
		治疗后	0.73 ± 0.53 ^{1,2)}	1.18 ± 0.31 ¹⁾	0.65 ± 0.81 ^{1,2)}	0.83 ± 0.26 ^{1,2)}

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 5 同)。

2.3 两组患者临床疗效比较 经规定周期治疗后通便汤组患者总有效率为 91.4%,明显高于对照组的 80.0% (*P* < 0.05)。见表 4。

表 4 两组患者临床疗效比较

Table 4 Comparison of clinical efficacy between two groups after treatment

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效	总有效率
对照	45	14(31.1)	12(26.6)	10(22.2)	9(20)	36(80.0)
治疗	47	21(44.6)	13(27.6)	9(19.1)	4(8.5)	43(91.4) ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾*P* < 0.05。

表 2 气相色谱仪具体工作条件及参数

Table 2 Operating conditions and parameters of gas chromatograph

条件	具体工作参数
色谱柱,色谱柱温度	Dionex ICS-2100,100 °C
检测器,进样口温度	FID,240 °C
载气及流速	氦气,14 mL·min ⁻¹
进样体积	1 μL
升温程序	100 °C,0.5 min;180 °C,1 min;200 °C,5 min
时间	17 min

2 结果

2.1 两组患者病例脱落情况 两组病例共 128 例,脱落病例 36 例(通便汤组失访 6 例,因个人因素退出试验 10 例;对照组失访 20 例),最后符合标准病例共计 92 例,治疗组 47 例和对照组 45 例。

2.2 两组患者治疗前后症状评分比较 治疗前通便汤组和对照组粪便性状积分、每次排便时间积分、排便时间间隔积分以及排便困难积分比较无统计学差异,具有可比性。各组经 1 月治疗后症状及体征积分均较治疗前降低(*P* < 0.01)。治疗后治疗组除每次排便时间积分外,其余症状及体征积分均明显低于对照组(*P* < 0.01)。提示通便汤组可显著改善老年便秘患者粪便性状、排便间隔时间和排便困难度的积分。见表 3。

2.4 两组患者治疗前后 PAC-QOL 评分比较 治疗前两组患者 PAC-QOL 4 个维度评分差异均无统计学意义。与对照组治疗后比较,治疗组除心理社会不适评分无明显差异外,患者身体不适、担心和焦虑和满意度 3 个维度评分均显著降低(*P* < 0.01)。见表 5。

2.5 两组患者治疗前后粪便短链脂肪酸和酪酸含量 与对照组治疗后比较,治疗组泻药性便秘患者粪便总短链脂肪酸和酪酸含量均显著上升(*P* < 0.01)。提示口服通便汤后可提升粪便中总短链

表 5 两组患者治疗前后 PAC-QOL 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of of PAC-QOL score between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	身体不适	心理社会不适	担心和焦虑	满意度
对照	45	治疗前	16.78 ± 3.35	23.61 ± 5.11	35.62 ± 6.52	19.77 ± 4.33
		治疗后	8.89 ± 2.05 ¹⁾	13.89 ± 3.85 ¹⁾	21.33 ± 5.07 ¹⁾	15.52 ± 3.52 ¹⁾
治疗	47	治疗前	15.83 ± 3.60	21.19 ± 5.02	34.78 ± 8.64	19.78 ± 3.93
		治疗后	5.25 ± 2.01 ^{1, 2)}	10.11 ± 3.43 ¹⁾	13.36 ± 3.27 ^{1, 2)}	10.39 ± 3.08 ¹⁾

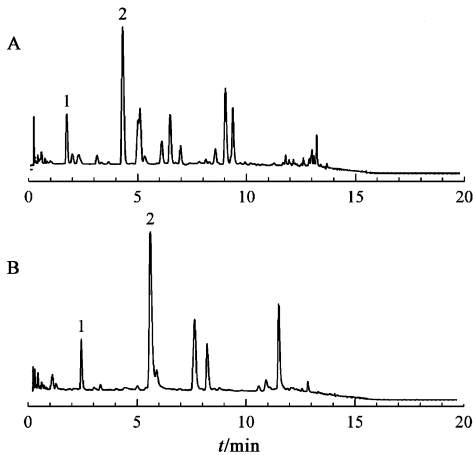
脂肪酸和酪酸含量,且同一时间点二者波峰情况,治疗组优于对照组。见表 6,图 1。

表 6 两组患者粪便总短链脂肪酸(SCFA)和酪酸含量比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 6 Comparison of content of fecal short chain fatty acids (SCFA) and casein acid between two groups ($\bar{x} \pm s$) $\mu\text{mol} \cdot \text{g}^{-1}$

组别	例数	酪酸	总短链脂肪酸
对照	45	9.29 ± 0.35	61.87 ± 5.27
治疗	47	22.86 ± 1.74 ¹⁾	86.59 ± 3.08 ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.01$ (表 7 同)。



A. 对照组; B. 治疗组; 1. 酪酸; 2. 总短链脂肪酸

图 1 酪酸和总短链脂肪酸指纹谱

Fig. 1 Fingerprint of SCFA and casein acid

2.6 两组患者停药 4, 8 周后便秘复发率及不良反应 停药 4, 8 周时治疗组患者泻药性便秘的复发率均低于对照组 ($P < 0.05, P < 0.01$)。两组患者均未见明显不良反应。见表 7。

表 7 两组患者停药后功能性便秘复发率比较

Table 7 Comparison of functional constipation recurrence rate after treatment between two groups 例(%)

组别	例数	停药 4 周	停药 8 周
对照	45	8(17.7)	15(33.3)
治疗	47	2(4.2) ¹⁾	6(12.7) ¹⁾

3 讨论

便秘发病与环境、饮食、心理等多种因素有关,涉及盆底肌群、胃肠激素、肠神经系统和水通道蛋白。长期便秘的患者排便通常由于渐进性困难,伴腹胀不适,精神紧张,甚至抑郁、性格孤僻,导致其生活质量严重下降^[19],是多种疾病(心肌梗死、脑卒中、大肠癌等)的好发因素,同时顽固性便秘患者同时表现出各种明显的心理问题,常常伴有焦虑、抑郁、社会适应不良、睡眠障碍等,成为国内外研究的重点。研究显示肠道微生物及其代谢产物对于结肠的运动和吸收功能均具有重要的调节作用^[20-21]。多项系统回顾性研究和临床观察表明益生菌治疗功能性便秘的有效性,可显著改善排便困难和大便性状,缩短排便时间,降低便秘发生率^[22-24]。

课题组经长期研究认为老年泻药性便秘主要特点为便秘-泻药性便秘,尤其是临床上蒽醌类泻剂的滥用,结肠正常传输功能受损,治疗更加困难^[12-13]。中医学认为,人体是局部与整体辨证的统一,人体某一局部的病理变化,常常蕴含着全身脏腑气血阴阳的盛衰信息。《素问·五脏别论》载:“魄门亦为五脏使”,表明便秘的形成与五脏息息相关,并非只由大肠统摄。大便经大肠传导,又依赖于肝气调达、脾气启闭、肾气开阖、肺气肃降、心神主宰,方能通调。如今临床上老年性便秘患者几乎均有蒽醌类泻药病史,症状多见肠燥便秘、口干喜饮等阴虚肠燥的症状,其病理核心是多为脾虚失运,大肠传导无力,糟粕不得下行;气机郁滞,浊气上逆,肺窍郁闭,失其宣肃,一身之气运行不畅,日久肾阳虚损,大肠失于温煦,气机愈发不利,而发为本病。基于前期吴门医派辨治便秘数据挖掘的结果,课题组确立宣肺健脾益肾,理气通便的治则,重组通便汤方。

通便汤恪守病因病机,组方独具匠心,选药温而不热,温以养气;润而不燥,润而养阴;下而不伤,下中有养;行而不急,行中有守。中医学认为传导无力即是阳气亏虚,推动无力的表现,属于虚秘。方中黄芪、白术,味甘,擅补肺脾二气,健脾生津,共为君药;

大便干燥、便次减少归因于肠道失于阴血的濡养,大肠津亏,无水行舟,是阴血不足征象,亦属于虚秘范畴,故用当归(全)补血润燥,润肠通便;锁阳、肉苁蓉,补肾益精,润肠通便;槟榔、枳实、陈皮破气行滞,共为臣药。瓜蒌皮润肺降气;苦杏仁、桔梗、紫菀,宣降肺气,“提壶揭盖”,清阳升则浊阴自降,相辅相成,以助通便之效,是为佐药。纵观全方,基于“以通为顺”的治则基础上,针对腹胀、大便数日不排,便下困难、烦躁等虚实夹杂证候,肺脾肾三脏同治。

短链脂肪酸为肠道菌群-宿主相互作用的重要信息分子,通过促进益生菌的生长增殖并抑制特定病原菌定植,维持肠黏膜屏障完整性、稳定肠道微环境,通过降低肠道 pH,促进肠上皮细胞中 Tph1 转录,调控 5-羟色胺(5-HT)的合成和释放,在调节肠道动力方面具有积极意义^[25]。通过临床观察发现,与对照组比较,通便汤可显著提升短链脂肪酸和酪酸的含量,改善粪便性状积分、每次排便时间积分、排便时间间隔积分、排便困难积分、以及 PAC-QOL 评分,且临床总有效率达 91.4%。

通便汤治疗老年性泻药性便秘安全性高,在本项研究治疗组中的 47 例患者治疗期间均未发生不良事件,且停药 8 周后复发率较低。是便秘导致肠道菌群变化还是肠道菌群结构紊乱造成便秘,二者关系尚不清晰。本研究还缺乏更远期疗效的观察,仅针对老年泻药性便秘患者粪便内短链脂肪酸和酪酸进行初步分析,通便汤是否对便秘患者肠道中调节肠道微生物种类和数量的专属厌氧菌——甲烷菌有影响尚不清楚,后续研究将采用高通量测序及生物信息学分析方法,选取特定证型的便秘患者,从粪便或肠道样本中提取微生物 DNA,对特定优势的关键细菌群进行深层次研究,为以肠道菌群为立足点的宣肺健脾益肾法干预老年泻药性便秘提供足够的理论支持,阐明中药复方具体调节肠道微生态环境的有效物质基础。

[参考文献]

[1] Nelson A D, Camilleri M. Chronic opioid induced constipation in patients with nonmalignant pain: challenges and opportunities [J]. *Therap Adv Gastroenterol*, 2015, 8(4):206-220.

[2] 于普林,李增金,郑宏,等.老年人便秘流行病学特点的初步分析[J]. *中华老年医学杂志*, 2001, 20(2):132-134.

[3] Ruiz-López M C, Coss-Adame E. Quality of life in patients with different constipation subtypes based on the

Rome III criteria [J]. *Rev Gastroenterol Mex*, 2015, 80(1):13-20.

[4] Vazquez Roque M, Bouras E P. Epidemiology and management of chronic constipation in elderly patients [J]. *Clin Interv Aging*, 2015, doi: 10.2147/CIA.S54304.

[5] Cirillo C, Capasso R. Constipation and botanical medicines: an overview [J]. *Phytother Res*, 2015, 29(10):1488-1493.

[6] Ratto C, Ganio E, Naldini G, et al. Long-term results following sacral nerve stimulation for chronic constipation [J]. *Colorectal Dis*, 2015, 17(4):320-328.

[7] TANG J, HUANG Z, TAN Y, et al. Efficacy of adaptive biofeedback training in treating constipation-related symptoms [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, doi:10.1155/2015/959734.

[8] Rossen N G, MacDonald J K, de Vries E M, et al. Fecal microbiota transplantation as novel therapy in gastroenterology: a systematic review [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(17):5359-5371.

[9] Aroniadis O C, Brandt L J. Fecal microbiota transplantation: past, present and future [J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2013, 29(1):79-84.

[10] Pfeifer J. Surgical options to treat constipation: a brief overview [J]. *Rozhl Chir*, 2015, 94(9):349-361.

[11] WANG X, YIN J. Complementary and alternative therapies for chronic constipation [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, doi: 10.1155/2015/396396.

[12] 乐音子,颜帅,吴本升,等.吴门医派明清代表医家治疗便秘述略[J]. *中华中医药学刊*, 2016, 34(12):2878-2880.

[13] 颜帅,钱海华,陈映辉.基于治疗便秘方剂的频次分析探讨便秘从气津论治理论[J]. *吉林中医药*, 2016, 34(2):118-121.

[14] Drossman D A, Dumitrascu D L. Rome III: new standard for functional gastrointestinal disorders [J]. *J Gastrointest Liver Dis*, 2006, 15(3):237-241.

[15] 中华中医药学会脾胃病分会.慢性便秘中医诊疗共识意见[J]. *北京中医药*, 2011, 30(1):3-7.

[16] 颜帅,曾莉,钱海华,等.养阴润肠汤治疗慢传输型便秘 54 例[J]. *南京中医药大学学报*, 2013, 29(4):335-337.

[17] 国家中医药管理局.中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科技出版社,1997:29.

[18] ZHAO G, Nyman M, Jönsson J A. Rapid determination of short-chain fatty acids in colonic contents and faeces of humans and rats by acidified water-extraction and direct-

- injection gas chromatography [J]. Biomed Chromatogr, 2006, 20(8):674-682.
- [19] Costilla V C, Foxx-Orenstein A E. Constipation: understanding mechanisms and management [J]. Clin Geriatr Med, 2014, 30(1):107-115.
- [20] ZHAO Y, YU Y B. Intestinal microbiota and chronic constipation [J]. Springerplus, 2016, 5(1):1130.
- [21] ZHU L, LIU W, Alkhoury R, et al. Structural changes in the gut microbiome of constipated patients [J]. Physiol Genomics, 2014, 46(18):679-686.
- [22] Ford A C, Quigley E M, Lacy B E, et al. Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and Meta-analysis [J]. Am J Gastroenterol, 2014, 109(10):1547-1561.
- [23] Dimidi E, Christodoulides S, Fragkos K C, et al. The effect of probiotics on functional constipation in adults: a systematic review and Meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Am J Clin Nutr, 2014, 100(4):1075-1084.
- [24] Drago L, Mattina R, De Vecchi E, et al. Phenotypic and genotypic antibiotic resistance in some probiotics proposed for medical use [J]. Int J Antimicrob Agents, 2013, 41(4):396-397.
- [25] Gut microbes promote colonic serotonin production through an effect of short-chain fatty acids on enterochromaffin cells [J]. Faseb J, 2015, 29(4):1395-1403.

[责任编辑 张丰丰]

欢迎订阅 2018 年《中国实验方剂学杂志》

《中国实验方剂学杂志》由国家中医药管理局主管, 中华中医药学会、中国中医科学院中药研究所主办的学术刊物。本刊创建于 1995 年 10 月, 主要设置栏目包括复方配伍专论、方剂学研究、药剂与炮制、资源与鉴定、化学分析、药物代谢、药理、毒理、临床、数据挖掘、中医传承及相关综述等。目前为 CSCD 来源期刊、中文核心期刊、中国科技核心期刊、RCCSE 中国学术期刊排行榜核心期刊、美国《化学文摘》统计源期刊; 并被评为中国中医药优秀期刊及中国学术期刊优秀期刊。

本刊为半月刊, 16 开本, 234 页, 标准刊号 ISSN1005-9903; CN11-3495/R。每期定价 48 元, 全年 1152 元。国内外公开发行, 国内由北京市报刊发行局办理总发行, 邮发代号 2-417; 国外由中国国际图书贸易集团有限公司办理发行, 代号 SM4655, 欢迎订阅。读者还可通过本刊编辑部办理邮购, Tel: (010)84076882, E-mail: syfjx_2010@188.com, 网址: www. syfjxzz.com。