

· 临床 ·

痛泻要方对肝郁脾虚型 IBS-D 患者的临床疗效及其机制

姚思杰¹, 王栩芮^{2,3*}, 张明明^{1,3}

(1. 彭州市中医医院, 四川 彭州 611930; 2. 四川省人民医院, 成都 610000;
3. 成都中医药大学附属医院, 成都 610000)

[摘要] 目的: 观察痛泻要方对肝郁脾虚型肠易激综合征(irritable bowel syndrome-D, IBS-D)的临床疗效, 通过比治疗前后肠道菌群变化探讨其调节脑肠交互机制。方法: 将2016年7月至2018年12月就诊的116例肝郁脾虚型IBS-D患者, 随机分为观察组及对照组, 各58例, 观察组患者使用痛泻要方全方口服治疗, 对照组患者接受匹维溴铵口服治疗, 两组患者治疗周期均为4周。比较两组患者治疗前后中医证候疗效评分(traditional Chinese medicine pattern curative effect scoring system, TCM-PES), IBS生活质量问卷评分(IBM quality of life questionnaire, IBM-QOL), 焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)积分及抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)积分; 采用酶联免疫吸附测定(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测患者治疗前后血浆血管活性肽(vasoactive intestinal peptide, VIP), 降钙素基因相关肽(calcitonin gene related peptide, CGRP)水平; 采用实时荧光定量聚合酶链式反应(quantitative Real-time, PCR)检测治疗前后患者大肠埃希菌、双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、粪链球菌等肠道菌群变化。结果: 两组患者治疗后TCM-PES评分下降, IBM-QOL评分提高, 观察组患者治疗后TCM-PES评分低于对照组, IBM-QOL评分高于对照组($P < 0.05$); 观察组患者中医证候疗效有效率明显高于对照组($P < 0.05$); 观察患者治疗后SAS, SDS评分明显降低, 治疗后观察组患者SAS, SDS评分低于对照组($P < 0.05$); 两组患者治疗后血浆CGRP, VIP均下降, 观察组患者血浆CGRP, VIP明显低于对照组($P < 0.05$); 两组患者治疗后大肠埃希菌均差异无统计学意义, 观察组患者治疗后肠道嗜酸乳杆菌、双歧杆菌、粪链球菌较本组治疗前增长($P < 0.05$), 对照组患者治疗后肠道嗜酸乳杆菌较本组治疗前增长($P < 0.05$), 观察组患者治疗后肠道嗜酸乳杆菌、双歧杆菌、粪链球菌较对照组增长($P < 0.05$)。结论: 中药痛泻要方可减轻肝郁脾虚型IBS-D患者腹痛、腹泻等临床症状, 改善患者不良情绪, 提高患者生活质量, 这可能与痛泻要方改善患者肠道菌群失调, 调节脑肠肽分泌, 降低内脏高敏有关。

[关键词] 痛泻要方; 肠易激综合征腹泻型; 肠道菌群; 脑肠交互

[中图分类号] R22; R242; R2-031; R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)12-0107-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20201221

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20200319.1200.002.html>

[网络出版日期] 2020-3-19 16:48

Clinical Efficacy and Mechanism of Tongxie Yaofang on Patients with IBS-D of Liver Depression and Spleen Deficiency

YAO Si-jie¹, WANG Xu-ru^{2,3*}, ZHANG Ming-ming^{1,3}

(1. Pengzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine(TCM), Pengzhou 611930, China;
2. Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610000, China;
3. Affiliated Hospital of Chengdu University of TCM, Chengdu 610000, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the clinical efficacy of Tongxie Yaofang on irritable bowel syndrome-D (IBS-D) of liver-stagnation and spleen-deficiency type, in order to explore its mechanism in regulating brain-intestine interaction by changing the intestinal flora before and after treatment. **Method:** Totally 116 patients

[收稿日期] 20190831 (009)

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81373644); 四川省中医药管理局项目(2014D12)

[第一作者] 姚思杰, 主治医师, 从事肛肠、消化疾病中西医结合临床及基础研究, E-mail: 1702286905@qq.com

[通信作者] * 王栩芮, 硕士, 医师, 从事肛肠、消化疾病中西医结合临床及基础研究, E-mail: 623216874@qq.com

with IBS-D with liver stagnation and spleen deficiency who were diagnosed from July 2016 to December 2018 were randomly divided into observation group and control group, with 58 patients in each group. Observation group was treated with Tongxie Yaofang orally. Control group was treated with pivalvonium orally. Both groups were treated for 4 weeks. Scores of traditional Chinese medicine pattern curative effect scoring system (TCM-PES), IBS quality of life questionnaire (IBS-QOL), self-rating anxiety scale (SAS) and self-rating depression scale (SDS) of two groups were compared before and after treatment. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) and vasoactive intestinal peptide (VIP) were detected before and after treatment by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Real-time fluorescent quantitative polymerase chain reaction (Real-time PCR) was used to detect changes in *Escherichia coli*, *Bifidobacteria*, *Lactobacillus acidophilus* and *Streptococcus faecalis* and other intestinal flora before and after treatment. **Result:** TCM-PES and IBS-QOL scores of two groups were improved after treatment. TCM-PES and IBS-QOL scores of observation group were higher than those of control group ($P < 0.05$). TCM syndromes of observation group were significantly higher than those of control group ($P < 0.05$). SAS and SDS scores were significantly lower after treatment. SAS and SDS scores of observation group were lower than those of control group after treatment ($P < 0.05$). Plasma CGRP and VIP decreased after treatment. Plasma CGRP and VIP in observation group were significantly lower than those in control group ($P < 0.05$). There was no significant change in *E. coli* after treatment in two groups. After treatment, *L. acidophilus*, *Bifidobacterium*, and *S. faecalis* increased ($P < 0.05$). In control group, intestinal *L. acidophilus* increased after treatment ($P < 0.05$). The differences of intestinal *L. acidophilus*, *Bifidobacterium*, *S. faecalis* in two groups were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** TCM can alleviate clinical symptoms, such as abdominal pain and diarrhea in patients with IBS-D, improve patients' bad mood and improve their quality of life. This may be related to improvement of intestinal flora imbalance, regulation of brain intestinal peptide secretion and reduction of visceral hypersensitivity.

[Key words] Tongxie Yaofang; irritable bowel syndrome-D (IBS-D); intestinal flora; brain-intestinal interaction

肠易激综合征(IBS)是一组包括腹痛、腹胀伴排便习惯及便质异常的临床症候群,根据患者粪便性状 IBS 又可分为便秘型(IBS-C),腹泻型(IBS-D),混合型(IBS-M),不确定型(IBS-U),其中 IBS-D 占 IBS 患者 40%~65%^[1-2]。IBS-D 引起反复发作的腹泻及腹部不适,严重影响患者的日常生活、学习和社交活动等,且该病病程漫长,患者需长期就医,导致医疗资源大量消耗,给患者家庭带来沉重的经济负担。目前,患者内脏高敏感性被证明是 IBS-D 发生最主要的病理基础^[3]。肠道菌群是脑肠交互的枢纽,肠道菌群结构及其代谢紊乱引起的脑肠交互异常,是 IBS 患者内脏高敏发生的一个重要原因^[4-5]。目前,西医尚无针对 IBS-D 的特效药物,临床以解痉、止泻等治疗为主,但后者存在疗效欠佳,复发率高且存在不良反应等问题^[6-7]。痛泻要方为《丹溪心法》所载的名方,由白术、白芍、陈皮和防风 4 味药物组成,常用于治疗 IBS-D 效果明显。研究团队在前期研究中发现痛泻要方通过调控海马和结肠脑内源性神经营养因子(BDNF)mRNA 表达

缓解 IBS-D 大鼠的内脏高敏^[8],且在研究中发现治疗前后患者倡导菌群种类发生显著变化^[9]。本次研究观察痛泻要方对肝郁脾虚型 IBS-D 的临床疗效,通过比较治疗前后肠道菌群变化探讨其调节脑-肠交互机制,这在目前公开发表的文献中较为少见,研究结果可为痛泻要方治疗 IBS-D 提供临床依据,并为更深入的分子水平研究提供参考。本次研究经过彭州市中医院医院伦理委员会(2017kyll-11),成都中医药大学附属医院伦理委员会审批(2016KL-027),所有患者对本次研究内容知情并签字同意。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 7 月至 2018 年 12 月期间就诊于彭州市中医医院、成都中医药大学附属医院的 116 例肝郁脾虚型 IBS-D 患者作为研究对象,采用随机数字表法将研究对象分为观察组及对照组,各 58 例。观察组患者男性 28 人,女性 30 人,年龄 18~53 岁,平均年龄(34.5±6.7)岁,病程 1.0~5.5 年,平均病程(2.3±1.2)年;对照组患者男性 25

人,女性33人,年龄19~55岁,平均年龄(33.9±5.3)岁,病程1.0~5.0年,平均病程(2.5±1.3)年;两组患者治疗前性别、年龄、病程等一般资料差异无统计学意义,可进行研究比较,研究过程中未出现病例脱落。

1.2 IBS-D 诊断标准 本次研究 IBS-D 诊断标准参照罗马 IV IBS 及功能性腹泻的诊断标准制定^[10],反复发作的腹痛或不适,最近3个月内每个月至少有3 d 出现症状,合并以下2条或多条,①排便后症状改善;②发作时伴有排便频率>3次/d或<3次/周;③伴有大便性状或外观改变,有≥25%时间大便呈糊状便或水样便,<25%的时间大便成形。就诊前症状存在≥6个月且近3个月满足以上标准。

1.3 肝郁脾虚证诊断标准 中医诊断标准参考《肠易激综合征中医诊疗专家共识意见(2017)》^[11]中肝郁脾虚证诊断标准,主证为腹痛即泻,泻后痛缓(常因恼怒或精神紧张而发作或加重)。次证为拘急,胁胀满窜痛,脉弦或弦细。具备主证第1项加次证3项,或主证2项(其中第1项为必备项)加次证2项。

1.4 纳入标准 符合 IBS-D 诊断标准,中医证型符合肝郁脾虚证;年龄18~60岁;患者及家属知晓本次研究内容并签字同意参加研究。

1.5 排除标准 由消化道溃疡、肠炎、病毒及细菌感染及乳糖不耐受等其他原因引起的腹泻;合并胃肠肠梗阻、穿孔、肿瘤及肛门疾患;2月内服用中药、中成药、非甾体抗炎药、阿司匹林或其他可能影响内脏敏感性的药物;拒绝接受针灸或中药治疗;妊娠、哺乳期或合并其他严重疾病。

1.6 治疗方法 观察组患者接受中药口服治疗,中药用药由四川新绿色药业生产免煎颗粒,处方组成包括:白芍(批号15040071)20 g,防风(批号15030017)10 g,陈皮(批号15010112)15 g,白术(批号15030022)30 g,服用方法:温水100 mL 冲服免煎颗粒1格,1格/次,3次/d,7 d/周,中药口服4周。对照组患者使用匹维溴铵片口服(法国苏威制药厂,国药准字H20120127,50 mg/片),50 mg/次,3次/d,7 d/周,口服4周。两组患者均治疗4周,治疗期间患者注意饮食清淡,忌食用辛辣生冷食物和乳制品。

1.7 观察指标

1.7.1 主要疗效指标 ①中医证候疗效评分(TCM-PES),两组患者于治疗开始前及4周治疗结束后3 d内进行中医证候量表评分。评价量表参照

《中药新药临床研究指导原则》^[12]中泄泻及肝郁脾虚证证候量化分级标准,主要评价症状包括腹痛、腹胀、排便不尽感、大便次数、大便性状等,按照症状从无到重,或症状的发生频次有无到多依次计0~9分,评分越高表示症状越严重。根据中医证候积分采用“尼莫地平法”来判定治疗效果。疗效指数(N)=[(治疗前评分-治疗后评分)/治疗前评分]×100%。无效,N<30%;有效,30%≤N<70%;显效,70%≤N<95%;治愈,N≥95%。总有效率=(治愈+显效+有效)/单组治疗人数×100%。②IBS生活质量问卷评分(IBS-QOL),两组患者于治疗开始前及4周治疗结束后3 d内进行 IBS 生活质量问卷评分^[13],问卷内容主要包括情绪状况、精神状态、睡眠状况、精力改变、日常运动、饮食影响、日常社交、工作影响等内容,问卷主要评估患者治疗前后生活质量改善程度,分数越高表示患者生活治疗越高。

1.7.2 次要疗效指标 不良情绪评价,两组患者于治疗开始前及4周治疗结束后3 d内进行量表评价。采用 Zing 编制焦虑自评量表(SAS)和抑郁自评量表(SDS)^[14]评价患者不良情绪,SAS 包含20个测试条目,每个条目分1~4级评分,1分表示没有出现,2分表示少数情况,3分表示出现情况较多,4分表示绝大部分时间或者总是出现,其中有5个条目的计分为反向计分,当总分超过50分时表示患者有焦虑情绪。SDS 与 SAS 评分形式相同,但20个条目中包含5个反向计分条目,当总分>53分时提示有抑郁症状。

1.7.3 相关因子检测 ①血浆脑肠肽含量变化观察,取两组患者于治疗开始前及4周治疗结束后3 d内晨起空腹静脉血,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测各组治疗前后血浆脑肠肽中血管活性肠肽(VIP),降钙素基因相关肽(CGRP)含量的变化。ELISA 检测 CGRP 试剂盒(上海西塘生物科技有限公司,批号1004101),VIP(南京建成生物工程研究所,批号1804071)。②肠道菌群定量检测,治疗开始前及4周治疗结束后3 d内采集患者新鲜粪便,于4℃环境保存,菌群测定参照相关文献操作,使用 TIANamp Stool DNA Kit 试剂(天根生化科技有限公司,批号 DP328-2)提取粪便 DNA,以β-肌动蛋白(β-actin)为内参,PCR 引物用 Prime 5.0 软件设计,由生工生物工程(上海)股份有限公司合成,引物序列见表1。将患者粪便标本中所的 DNA 进行实时荧光定量 PCR 反应(SYBR Premix Ex Taq II 购自大连 Takara 公司,批号 RR820A;采用美国 Thermo

Fisher公司PIKORed 96型实时荧光定量仪检测), 反应条件: 94 °C预变性3 min, 94 °C变性30 s, 退火温度(大肠埃希菌53 °C, 粪链球菌51.8 °C, 嗜酸乳杆菌52 °C, 双歧杆菌53.5 °C)退火30 s, 72 °C延伸

1 min, 35个循环, 72 °C复性5 min。所有标本均留平行复孔以减小误差。将检测结果中的粪便标本拷贝数转换粪便细菌基因组的平均湿重, 最终结果以log₁₀(拷贝数/g)表示菌群数量。

表1 引物序列

Table 1 Primer sequence

细菌	引物序列	扩增片段长度/bp
大肠埃希菌	上游 5'-GTTAATACCTTTGCTCATTGA-3'	340
	下游 5'-ACCAGGGTATCTAATCCTG-3'	
嗜酸乳杆菌	上游 5'-AGCAGTAGGGAATCTTCCA-3'	341
	下游 5'-CACCGCTACACATGGAG-3'	
双歧杆菌属	上游 5'-TCGCGTCYGGTGTGAAAG-3'	243
	下游 5'-CCACATCCAGCCTCCAC-3'	
粪链球菌属	上游 5'-CCCTTATTGTTAGTTGCCATCATT-3'	144
	下游 5'-ACTCGTTGTACTTCCCATTGT-3'	
β-actin	上游 5'-ACTCCTACGTGGGCGACGTAG-3'	312
	下游 5'-CAGGTCCAGACGCAGGAGGC-3'	

1.8 统计学方法 采用SPSS 20.0统计软件对数据进行分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较使用t检验; 计数资料用例(%)表示, 组间比较使用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后TCM-PES, IBS-QOL评分比较 与本组治疗前比较, 两组患者治疗后TCM-PES评分均下降, IBS-QOL评分均升高($P < 0.05$); 治疗后与对照组比较, 观察组患者TCM-PES评分低于对照组, IBS-QOL评分高于对照组($P < 0.05$)。见表2。

表2 两组患者治疗前后评分比较($\bar{x} \pm s, n=58$)

Table 2 Efficacy of TCM-PES and IBS-QOL scores between two groups of patients($\bar{x} \pm s, n=58$) 分

组别	时间	TCM-PES	IBS-QOL
观察	治疗前	12.7±2.8	110.57±35.38
	治疗后	8.5±1.6 ^{1,2)}	146.37±31.71 ^{1,2)}
对照	治疗前	13.1±2.4	114.31±37.28
	治疗后	10.7±2.0 ¹⁾	132.47±30.25 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4~6同)。

2.2 两组患者中医症候疗效比较 患者治疗4周后中医证候疗效比较, 观察组治疗有效率高于对照组($\chi^2=12.27, P < 0.05$)。见表3。

2.3 两组患者治疗前后SAS和SDS评分比较 与本组治疗前比较, 观察组患者SAS, SDS评分均下降

表3 两组患者临床治疗总有效率情况比较

Table 3 Overall efficacy between two groups of patients 例(%)

组别	治愈	显效	有效	无效	总有效
观察	24(41.38)	13(22.41)	10(17.24)	11(18.97)	47(81.03)
对照	18(31.03)	11(18.97)	11(18.97)	18(31.03)	40(68.97)

($P < 0.05$), 对照组患者SDS评分降低($P < 0.05$)。治疗后与对照组比较, 观察组患者SAS, SDS降低($P < 0.05$)。见表4。

表4 两组患者临床治疗前后SAS, SDS评分比较($\bar{x} \pm s, n=58$)

Table 4 Efficacy of SAS and SDS scores between two groups of patients($\bar{x} \pm s, n=58$) 分

组别	时间	SAS	SDS
观察	治疗前	36.48±13.57	34.93±9.34
	治疗后	30.34±8.21 ^{1,2)}	31.17±4.35 ^{1,2)}
对照	治疗前	35.72±11.45	35.24±7.99
	治疗后	34.34±6.24	33.24±4.07 ¹⁾

2.4 两组患者治疗前后CGRP, VIP水平比较 与本组治疗前比较, 两组患者血浆CGRP, VIP均下降($P < 0.05$); 与对照组治疗后比较, 观察组患者血浆CGRP, VIP水平降低($P < 0.05$)。见表5。

2.5 两组患者治疗前后肠道菌群变化比较 与本组治疗前比较, 观察组患者治疗后肠道嗜酸乳杆菌、双歧杆菌、粪链球菌均升高($P < 0.05$), 对照组患者肠道嗜酸乳杆菌升高($P < 0.05$), 两组大肠埃希菌变化差异无统计学意义; 与对照组治疗后比较, 观

表5 两组患者治疗期前后血浆VIP, CGRP水平比较($\bar{x} \pm s, n=58$)
Table 5 Plasma VIP and CGRP between two groups of patients
($\bar{x} \pm s, n=58$) $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$

组别	时间	CGRP	VIP
观察	治疗前	24.57±8.67	10.20±3.57
	治疗后	17.64±6.52 ¹⁾	7.35±2.24 ¹⁾
对照	治疗前	23.27±8.94	9.73±4.15
	治疗后	20.30±6.41 ^{1,2)}	8.92±1.10 ^{1,2)}

察患者治疗后肠道嗜酸乳杆菌、双歧杆菌、粪链球菌数量升高($P<0.05$)。见表6。

表6 两组患者治疗前后肠道菌群变化比较($\bar{x} \pm s, n=58$)

组别	时间	大肠埃希菌	嗜酸乳杆菌	双歧杆菌	粪链球菌
观察	治疗前	5.61±1.27	4.25±1.31	5.37±1.23	3.39±0.78
	治疗后	5.82±1.31	5.57±0.74 ^{1,2)}	6.57±1.49 ^{1,2)}	4.23±0.92 ^{1,2)}
对照	治疗前	5.42±1.38	4.15±1.24	5.71±1.14	3.50±0.82
	治疗后	5.60±1.13	5.08±0.53 ¹⁾	6.01±1.21	3.80±1.00

证配伍精妙。方中白术补脾燥湿,白芍柔肝缓急止痛,陈皮理气燥湿,醒脾和胃,防风散肝郁,舒脾气,又为脾经引经之药。全方补脾胜湿止泻,柔肝理气止痛,脾健肝柔则痛泻自止。因其治疗肝郁脾虚之痛泄效果明显,是目前IBS研究的热点方剂。

TCM-PES量表通过量化分级评分评估IBS患者腹痛、腹胀、排便异常等症状的严重程度及肝郁脾虚中医证候的变化情况,将TCM-PES评分结果采用尼莫地平法进行有效性分级,可更明确地判断两种治疗方法对IBS症状的控制。IBS-QOL量表可从患者情绪、精神、睡眠、饮食、社交及工作等方面综合评价患者治疗前后的生活质量,患者疾病以外的生活变化是评估治疗是否有效的重要方法,亦是中医整体观的体现。在本次研究中,两组患者治疗前TCM-PES,IBS-QOL评分无显著差异,观察组患者治疗后TCM-PES评分低于对照组,且观察组患者中医证候治疗有效率高于对照组,说明痛泻要方可有效缓解患者肠道症状,改善肝郁脾虚证候指标。两组患者经治疗后IBS-QOL评分均有提高,观察组患者治疗后IBS-QOL评分高于对照组,说明痛泻要方在改善患者肠道症状的同时,对提高患者生活质量的作用优于对照组。脾为后天之本,气血生化之源,机体情志赖此产生。肝为刚脏,主疏泄,调畅情志。因此,肝郁脾虚之IBS-D患者多见抑郁、焦虑等不良情绪^[16]。IBS患者常因症状反复,迁延不

2.6 不良反应及安全性评价 两组患者在本次研究中均未出现严重不良反应。

3 讨论

IBS-D病程冗长且病势反复,患者因长期腹部,排便异常导致精神压力增大,出现焦虑、抑郁等不良情绪。IBS-D根据其临床表现可归于中医学“泄泻”“腹痛”等病的范畴,其病位在肠,主要涉及肝、脾、肾,临床多见肝郁、脾虚等证。《景岳全书》记载泄泻的根本在于脾胃,脾胃本虚加之情志不节则伤肝,肝郁犯脾,脾气失健,水谷不化,故发为泻^[15]。痛泻要方出自《丹溪心法》,其针对土虚木乘之痛泄

愈,加上药物滥用导致不良情绪累积,加重腹痛、腹泻等临床症状。本次研究结果表明痛泻要方口服可显著降低患者SAS,SDS量表评分,治疗后SAS,SDS评分低于对照组,说明痛泻要方口服可改善患者心理状况,笔者认为这是中药治疗提高患者生活质量作用优于对照组的重要原因。LIU等^[17]研究发现IBS-D患者与抑郁症患者存在相似的肠道菌群,二者肠道菌群数量及多样性较正常对照组明显减少,这说明肠道菌群变化在IBS-D和精神心理疾病的发生中具有相似的作用。而中药治疗可通过调节肠道菌群改善患者情绪,笔者认为这与微生物-肠-脑轴作用有关。

目前,脑肠互动异常引起的内脏高敏被认为是IBS-D发生最主要的原因之一,而肠道菌群在脑肠互动中起重要的链接作用,一是大脑通过神经-内分泌系统实现对胃肠功能的调控,进而影响肠道菌群,而肠道菌群亦可通过脑肠轴直接影响大脑信号调节,再由中枢系统通过自主神经调控肠道症状,即为“微生物-肠-脑”轴^[18]。正常人肠道包含不少于40个微生物菌属,各类肠道菌群以相对稳定的数量、比例共同参与构成肠道的生物、免疫屏障。大量研究表明,IBS患者肠道菌群结构与健康人具有明显差别,主要表现为双歧杆菌、乳杆菌等有益菌数量及比例降低,肠道菌群抗移植性降低,致病菌感染风险增加^[19]。IBS患者因肠道菌群失调,肠道

屏障功能出现障碍,抗原更易进入肠黏膜,活化的肥大细胞频繁刺激传入神经不断释放疼痛介质,导致IBS-D患者较常人感受到更严重的疼痛刺激。既往研究表明,痛泻要方中白术、白芍、防风等成分单药或药对IBS-D患者肠道菌群结构变化产生影响,肠道菌群与痛泻要方发挥作用存在显著关联^[20]。鄢伟伦等^[21]发现白术可增加小鼠肠道双歧杆菌、乳杆菌,改善肠道内菌群。叶清清等^[22]采用比浊法研究发现,白术、白芍等单味中药可显著促进嗜酸乳杆菌的增殖。而李翔等^[23]采用稀释法观察发现低浓度防风水煎液可促进大肠埃希菌等生长,且防风作为引经药,具有增强痛泻要方抑制腹泻型肠易激综合征的内脏高敏感性和调节脑肠轴不同靶点中的脑肠肽的效应^[24],这与本次研究结果相符。在本次研究中,观察组患者治疗后肠道嗜酸乳杆菌、双歧杆菌、粪链球菌数量明显增加,与对照组比较差异明显,说明痛泻要方可调节肠道菌群丰度,增加肠道有益菌数量。研究表明,IBS-D患者的结肠黏膜及血浆中VIP, CGRP较正常人群显著升高。VIP是消化道抑制性神经递质之一,可松弛肠道平滑肌,导致粪便停留时间缩短,水分吸收部完全,从而出现大便不成型或次数增多。CGRP不仅能调节胃肠运动功能,也可介导痛觉过敏和痛觉产生。以VIP, CGRP为代表的脑肠肽在脑肠交互中可直接作用于胃肠道感觉神经,调节肠道感觉、运动^[25],且CGRP, VIP等脑肠肽均被证明与肠道菌群失调密切相关^[26]。本次研究中,观察组患者经中药痛泻要方治疗后血浆CGRP, VIP水平低于对照组,说明痛泻要方治疗IBS-D与肠道菌群调节脑肠肽分泌参与脑肠交互有关。傅丽霞^[27]研究发现IBS-D患者服用双歧杆菌四联活菌片对肠道症状有明显治疗作用,说明肠道有益菌可升高血清VIP水平,纠正脑肠肽水平异常。

综上所述,中药痛泻要方可减轻肝郁脾虚型IBS-D患者腹痛、腹泻等临床症状,改善患者不良情绪,提高患者生活质量,这可能与痛泻要方改善患者肠道菌群失调,调节脑肠肽分泌,降低内脏高敏有关。本次研究证明了恢复脑肠交互正常运转是治疗IBS-D的关键,而调整肠道菌群失调是其中重要且有效的一个方法,但此次研究观察时间较短,例数偏少,需进行大样本、多中心及远期观察验证结论,且今后尚需对微生物调节脑肠肽分泌的具体机制及信号通路进一步研究。

[参考文献]

- [1] XU X J, LIU L, YAO S K. Nerve growth factor and diarrhea-predominant irritable bowel syndrome (IBS-D): a potential therapeutic target [J]. *Biomed Biotechnol*, 2016, 17(1): 1-9.
- [2] 文廷玉, 曹砚杰. 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[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2016, 22(9): 177-180.
- [3] 邓多喜, 谭洁, 张泓, 等. 针刺合募配穴对肠易激综合征大鼠结肠内脏高敏相关因子的影响[J]. *针刺研究*, 2018, 43(8): 485-491.
- [4] 王春焯, 包春辉, 丁邦友, 等. 肠道菌群及其代谢产物在针灸调节肠易激综合征中作用概述[J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2018, 20(5): 756-761.
- [5] 王鹏, 李延青. 肠道微生态与肠易激综合征: 基础与临床[J]. *胃肠病学*, 2019, 24(4): 193-197.
- [6] 韩建雄, 骆成俊, 杨波, 等. 马来酸曲美布汀联合谷维素治疗肠易激综合征的临床效果及安全性观察[J]. *四川解剖学杂志*, 2019, 27(2): 7-9.
- [7] 孙凯英, 彭莉蓉, 王晶晶, 等. 美沙拉嗪联合匹维溴铵治疗肠易激综合征的疗效观察[J]. *现代药物与临床*, 2018, 33(11): 2941-2944.
- [8] 陈敏, 黄德铨, 唐太春, 等. 痛泻要方调控BDNF mRNA表达缓解肠易激综合征腹泻大鼠内脏高敏的机制研究[J]. *中华中医药学刊*, 2017, 35(12): 3095-3097.
- [9] 何力, 杨力, 凌志维, 等. 基于脑肠交互机制探讨肠道微生物调节IBS-D内脏高敏的研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(11): 224-229.
- [10] BRIAN E A, FERMIN M C, CHANG L, et al. Bowel Disorders [J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(5): 1393-1407.
- [11] 张声生, 魏玮, 杨俭勤. 肠易激综合征中医诊疗专家共识意见(2017)[J]. *中医杂志*, 2017, 58(18): 1614-1620.
- [12] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 378-385.
- [13] 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.
- [14] 黄芳, 谢磊, 徐喆. 认知干预对慢性鼻窦炎手术患者心理健康及护理措施依从性的影响[J]. *重庆医学*, 2017, 46(16): 2303-2304.
- [15] 石志敏, 李雪青, 郝丽君, 等. 针刺不同腧穴治疗腹泻型肠易激综合征的随机对照研究[J]. *成都中医药大学学报*, 2017, 40(3): 87-90.
- [16] 王栩芮, 侯长城, 陈敏, 等. 黄德铨基于“情志不节”诊

- 治肠易激综合征经验浅析[J]. 辽宁中医杂志, 2016, 43(6):1164-1166.
- [17] LIU Y, ZHANG L, WANG X, et al. Similar fecal microbiota signatures in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome and patients with depression[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2016, 14(11):1602-1611.
- [18] CRYAN J F, DINAN T G. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour[J]. Nat Rev Neurosci, 2012, 13(10):701-712.
- [19] 王东旭,林连捷,林艳,等. 益生菌对腹泻型肠易激综合征患者疗效及肠道菌群的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2015, 25(27):67-70.
- [20] 刘靖. 痛泻要方治疗腹泻型肠易激综合征的疗效观察及其对肠道菌群的影响[D]. 北京:中国中医科学院, 2017.
- [21] 鄢伟伦,王帅帅,任霞. 白术对小鼠肠道菌群调节作用的实验研究[J]. 山东中医杂志, 2011, 30(6):417-419.
- [22] 叶清清,王雅茹,方伟彬,等. 8味中药对肠道特征菌的调节作用研究[J]. 广东药学院学报, 2016, 32(3):291-294.
- [23] 李翔,王丽,时克,等. 中药防风对临床常见细菌抑制作用的实验研究[J]. 微量元素与健康研究, 2014, 31(1):7-8.
- [24] 梁瑞峰,葛文静,王慧森,等. 痛泻要方加减引经药防风对肠易激综合征大鼠内脏敏感性及脑肠轴不同靶点脑肠肽的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(2):152-157.
- [25] 钟莹,戴红,陈金锦. 双歧杆菌三联活菌散联合度洛西汀治疗腹泻型肠易激综合征临床疗效及对血清5-HT、脑肠肽水平的影响[J]. 浙江中西医结合杂志, 2018, 28(4):287-290.
- [26] 姜华,邓松华. 增液承气汤对肠道菌群失调大鼠神经肽分泌调节影响研究[J]. 四川中医, 2018, 36(10):46-48.
- [27] 傅丽霞. 双歧杆菌四联活菌片治疗腹泻型肠易激综合征患者的疗效及对血清脑肠肽水平的影响[J]. 中国微生态学杂志, 2017, 29(2):179-181.

[责任编辑 张丰丰]