

· 临床 ·

## 逍遥散合四磨汤加减对便秘型肠易激综合征 肝郁气滞证脑-肠轴的影响

郑和平<sup>1</sup>, 张智彬<sup>2</sup>, 魏先鹏<sup>2</sup>, 唐学贵<sup>3\*</sup>

(1. 川北医学院第二临床医学院, 四川南充 637001; 2. 川北医学院, 四川南充 637001;  
3. 川北医学院附属医院, 四川南充 637001)

**[摘要]** 目的:观察逍遥散合四磨汤加减治疗便秘型肠易激综合征(IBS-C)肝郁气滞证的临床疗效及对脑-肠轴的影响作用。方法:将144例患者采用随机按数字表法,按1:1分为观察组和对照组各72例。对照组脱落、失访2例,剔除4例,完成66例;观察组脱落、失访2例,剔除5例,完成65例。对照组口服四磨汤口服液,20 mL/次,3次/d。观察组给予逍遥散合四磨汤加减内服,1剂/d。两组疗程均为连续治疗4周。进行治疗前后腹痛程度,肠易激综合征(IBS)症状严重程度量表(IBS-SSS),肠易激综合征生活质量(IBS-QOL),肝郁气滞证、汉密顿焦虑量表-14(HAMA-14)和汉密顿抑郁量表-17(HAMD-17)评分,记录每周的完全自主排便次数(CSBM),记录治疗后腹痛应答率、排便应答率和IBS-SSS缓解率;检测治疗前后血管活性肠肽(VIP),P物质(SP),神经肽Y(NPY),5-羟色胺(5-HT),生长抑素(SS)和降钙素相关基因肽(CGRP)水平;并进行安全性评价。结果:观察组腹痛程度,IBS-SSS和肝郁气滞证评分均低于对照组( $P<0.01$ ),CSBM次数多于对照组( $P<0.01$ );观察组IBS-QOL评分高于对照组( $P<0.01$ ),HAMA-14和HAMD-17评分均低于对照组( $P<0.01$ );观察组VIP,NPY,5-HT,SS和CGRP水平均低于对照组( $P<0.01$ ),SP水平高于对照组( $P<0.01$ );观察组腹痛应答率、排便应答率和IBS-SSS缓解率分别为95.38%(62/65),93.85%(61/65)和90.77%(59/65),分别高于对照组的83.33%(55/66),78.79%(52/66)和75.76%(50/66),比较差异均有统计学意义( $P<0.05$ );观察组中医证候疗效优于对照组( $Z=2.1034, P<0.05$ );研究过程患者均没有发生严重不良事件,未发现与中药相关不良反应。结论:逍遥散合四磨汤加减内服治疗IBS-C肝郁气滞证可显著改善IBS-C症状,并能减轻不良情绪,提高患者生活质量,还能调节多种脑肠肽因子,改善脑-肠轴紊乱情况,有着较好的临床疗效与安全性。

**[关键词]** 便秘型肠易激综合征;肝郁气滞证;逍遥散;四磨汤;脑-肠轴

**[中图分类号]** R289;R256.3;R256.35 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)22-0053-06

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20200831

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.r.20200508.1119.005.html>

**[网络出版日期]** 2020-5-8 15:15

## Effect of Addition and Subtraction Therapy of Xiaoyaosan Combined with Simotang to Gut-brain Axis of Patients with Irritable Bowel Syndrome with Predominant Constipation and Syndrome of Stagnation of Liver Qi

ZHEN He-ping<sup>1</sup>, ZHANG Zhi-bin<sup>2</sup>, WEI Xian-peng<sup>2</sup>, TANG Xue-gui<sup>3\*</sup>

(1. The Second Clinical Medical College North Sichuan Medical College, Nanchong 637001, China;  
2. North Sichuan Medical College, Nanchong 637001, China;  
3. Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637001, China)

**[Abstract]** **Objective:** To observe clinical effect of addition and subtraction therapy of Xiaoyaosan combined with Simotang to irritable bowel syndrome with predominant constipation (IBS-C) and syndrome of

**[收稿日期]** 20200403(007)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81573990)

**[第一作者]** 郑和平,副主任医师,从事中西医结合临床、教学、科研工作,E-mail:ncswsjzhp@126.com

**[通信作者]** \*唐学贵,博士,教授,从事中西医结合肛肠疾病的临床、教学、科研工作,E-mail:486058056@qq.com

stagnation of liver Qi and to study influence to gut-brain axis. **Method:** One hundred and forty-four patients were randomly divided into control group (72 cases) and observation group (72 cases) by random number table. The 66 patients in control group completed the therapy (2 patients were falling off or missing visit, 5 patients were eliminate), 65 patients in observation group completed the therapy (4 patients were falling off or missing visit, 2 patients were eliminate). Patients in control group got Simotang, 20 mL/time, 3 times/day. In control group, patients in observation group added addition and subtraction therapy of Xiaoyaosan combined with Simotang, 1 dose/day. And courses of treatment in two groups were 4 weeks. Before and after treatment, degree of abdominal pain, irritable bowel syndrome (IBS) symptom severity scale (IBS-SSS), quality of life in irritable bowel syndrome (IBS-QOL), syndrome of stagnation of liver Qi, scores of Hamilton anxiety scale-14 (HAMA-14), Hamilton depression scale-17 (HAMD-17), complete spontaneous bowel movement (CSBM), response rate of abdominal pain and defecation, remission rate of IBS-SSS were all recorded. And levels of vasoactive intestinal peptide (VIP), substance P (SP), neuropeptide Y (NPY), 5-hydroxytryptamine (5-HT), somatostatin (SS) and calcitonin related gene peptide were detected, and safety was evaluated. **Result:** Degree of abdominal pain, scores of IBS-SSS, syndrome of stagnation of liver Qi, HAMA-14, HAMD-17 and levels of VIP, NPY, 5-HT, SS and CGRP in observation group were all lower than those in control group ( $P<0.01$ ). And times of CSBM, score of IBS-QOL and level of SP were all higher than those in control group ( $P<0.01$ ). Besides, response rate of abdominal pain and defecation and remission rate of IBS-SSS in observation group 95.38% (62/65), 93.85% (61/65) and 90.77% (59/65) were higher than 83.33% (55/66), 78.79% (52/66) and 75.76% (50/66) in control group ( $P<0.05$ ). And curative effect of traditional Chinese medicine (TCM) syndromes in was better than that in control group ( $Z=2.1034$ ,  $P<0.05$ ). No serious adverse events happened and no adverse reaction caused by TCM. **Conclusion:** Addition and subtraction therapy of Xiaoyaosan combined with Simotang can significantly ameliorate IBS-C symptoms, reduce bad mood, improve patients' quality of life, regulate a variety of brain gut peptide factors, and improve brain gut axis disorder. It has good clinical efficacy and safety.

**[Key words]** irritable bowel syndrome with predominant constipation; syndrome of stagnation of liver Qi; Xiaoyaosan; Simotang; gut-brain axis

肠易激综合征(IBS)是一种腹痛、腹胀、腹部不适,并伴排便异常或排便习惯改变的功能性胃肠道疾病(FGIDs),其中便秘型(IBS-C)常见亚型,表现为大便排出困难或排便间隔时间延长<sup>[1]</sup>。我国普通人群 IBS 总体患病率为 6.5%,女性多于男性,发病年龄以中青年为主,其病机不清,可能是多种因素共同作用的结果,目前无根治措施,难治愈、易复发,给患者的日常生活、学习、工作和社交均造成严重影响<sup>[2]</sup>。对于 IBS-C 除了饮食、心理干预外,还给予改善胃肠动力、解痉、通便、改善微生物群等综合处理,短期有效,仍然存在复发高、副作用多的缺点<sup>[3]</sup>。

IBS-C 可归为中医“便秘”“腹痛”等范畴,与饮食不节(洁)、情志抑郁、脏腑亏损、阴阳气血不足等因素有关,病变在大肠,肝郁脾虚是基本病机<sup>[4]</sup>。全国著名的肛肠疾病专家唐学贵教授,对各种类型便秘的研究颇深,指出 IBS-C 病位虽然在肠,但为肝与脾之间功能失调所致,肝气横逆犯脾,使大肠传导

失职、通降功能失调、粪便内停是本病发病的根本原因,并指出肝郁气结、情志失常是本病重要原因,肝郁气滞、肝胃不和与现代医学关于 IBS-C 内脏高敏感性、脑-肠轴的神经内分泌功能紊乱等认知是一致的,因此主张采用疏肝理气、升清降浊之法治疗本病<sup>[5-7]</sup>。逍遥散出自《太平惠民和剂局方》,能疏肝解郁、调和肝脾、健运脾胃,药理研究显示可调节神经内分泌因子、改善肠道微生态与胃肠道功能、调节免疫炎症因子水平<sup>[8]</sup>,有学者以逍遥散加减治疗 IBS-C 取得一定临床疗效<sup>[9]</sup>。四磨汤源于《痘疹金镜录》,具有顺气降逆、消胀通便之功效,实验显示可降低大鼠脑干、下丘脑肾上腺皮质激素释放因子含量,升高脊髓 P 物质含量与 c-Fos 基因表达水平,影响脑-肠轴通路而起到改善 IBS-C 的效果<sup>[10]</sup>,临床研究也显示四磨汤联合西药可提高 IBS-C 患者的临床疗效<sup>[11]</sup>。基于课题对 IBS-C 病机的认识及研究基础,本研究评价了逍遥散合四磨汤加减治疗 IBS-C 肝郁气滞证的疗效,及对脑-肠轴的影响。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 本研究经川北医学院附属医院伦理委员会审查批准(批号2017CYKY11021-03)。纳入符合要求的144例患者,均来源于2018年1月至2019年9月本院肛肠科和消化科门诊,采用随机数字表法,按1:1分为对照组和观察组各72例。对照组男性30例,女性42例;年龄22~53岁,平均(37.94±3.74)岁;病程6个月~9年,平均(4.47±0.68)年。观察组男性28例,女性44例;年龄21~55岁,平均(38.05±3.91)岁;病程6个月~10年,平均(4.36±0.71)个月。研究期间对照组脱落、失访4例,剔除2例,完成66例;观察组脱落、失访2例,剔除5例,完成65例。两组患者一般料比较,差异均无统计学意义,具有可比性。

**1.2 诊断标准** ①IBS-C西医诊断标准,采用《肠易激综合征中医诊疗专家共识意见(2017)》<sup>[1]</sup>和《中国肠易激综合征专家共识意见(2015年,上海)》<sup>[2]</sup>的罗马IV标准。反复发作的腹痛,最近3个月内每周至少发作1 d,且伴有以下2项或2项以上,与排便有关,发作时伴有排便频率改变,发作时伴有粪便性状(外观)改变,且至少25%的排便为Bristol 1~2型,且Bristol 6~7型的排便<25%,可诊断为IBS-C。②肝郁气滞证诊断标准,参照文献<sup>[1]</sup>标准制定。主证,便秘、排便不畅,腹痛或腹胀,胸闷不舒,暖气频作,两胁胀痛;舌脉,舌暗红,脉弦。

**1.3 纳入标准** ①符合罗马IV关于IBS-C的诊断标准;②病程≥6个月;③符合肝郁气滞证诊断标准;④年龄18~65岁,性别不限;⑤患者同意配合随访观察,并取得其签署的知情同意书。

**1.4 排除标准** ①腹泻型或混合型或不定型IBS者;②其他类型的功能性便秘或器质性便秘者;③内分泌和代谢性疾病、神经系统疾病、术后并发症、药物等原因导致的继发型便秘者;④合并心、肺、肝、肾功能严重不全者、血液系统疾病、消化系统疾病者;⑤妊娠或近期备孕或哺乳期妇女;⑥肿瘤患者,精神病患者,沟通或认知功能障碍者;⑦过敏体质,对本研究药物成分过敏或有使用禁忌者;⑧同期采用其他中医药治疗,影响疗效判断者。

**1.5 治疗方法** 对照组内服四磨汤口服液(湖南汉森制药股份有限公司,国药准字Z20025044),20 mL/次,3次/d。观察组内服逍遥散合四磨汤加减,药物组成有北柴胡12 g,当归10 g,茯苓15 g,白芍15 g,麸炒白术15 g,薄荷5 g<sup>(后下)</sup>,煨生姜10 g,香附12 g,枳壳10 g,乌药片10 g,槟榔10 g,火麻仁

15 g,甘草片5 g;随证加减,忧郁寡言者加郁金10 g,合欢皮15 g;腹痛甚者加延胡索10 g,腹胀明显者去枳壳,加厚朴、枳实各10 g;大便硬结者加苦杏仁、桃仁各10 g;肝郁化火者加丹皮、菊花各10 g;脾虚者加党参片15 g。1剂/d,饮片由医院中药房提供,以上饮片经本院李毅主任中药师鉴定为正品。经常规水煎煮2次,合并药液至300 mL,分早,晚2次饭后30 min温服。两组疗程均连续治疗4周。

### 1.6 观察指标

**1.6.1 主要疗效指标** ①腹痛程度,采用疼痛视觉模拟评分(VAS)法,总分0~10分,得分越高表示疼痛程度越重;治疗前后各评价1次;腹痛应答率评价<sup>[1]</sup>,腹痛得分与基线相比改善至少30%,在整个观测时间内满足该标准达到50%者被定义为应答者,比较治疗后两组患者的腹痛应答率。②排便频率,记录每周的完全自主排便次数(CSBM)<sup>[1]</sup>,治疗前后各评价1次;排便应答率评价,与基线相比较,每周CSBM至少增加1次,在整个观测时间内满足该标准达到50%者被定义为应答者;比较治疗后两组患者的排便应答率。

**1.6.2 次要疗效指标** ①IBS症状严重程度量表(IBS-SSS)<sup>[1]</sup>,含腹痛程度、腹痛频率、腹胀程度、排便满意度及对生活的影响5个维度,总分0~500分;治疗前后各评价1次,低于75分视为缓解,记录治疗后缓解率。②生活质量测评<sup>[1]</sup>,采用肠易激综合征生活质量(IBS-QOL),共8个维度含34个条目,每个条目由无症状至重记5,4,3,2,1分,得分越高,生存质量越好;治疗前后各评价1次。③肝郁气滞证评分,对排便不畅、腹痛、腹胀、腕肋胀痛、便秘、胸闷不舒、暖气等根据无、轻、中、重分别记0,1,2,3分;治疗前后各评价1次。④精神心理评价,采用汉密顿焦虑量表-14(HAMA-14)和汉密顿抑郁量表-17(HAMD-17),HAMA-14≥14分肯定有焦虑,≥7可能焦虑,<7分没有焦虑症状;HAMD-17,<7为正常;治疗前后各评价1次。⑤对脑-肠轴的影响,检测血管活性肠肽(VIP),P物质(SP),神经肽Y(NPY),5-羟色胺(5-HT),生长抑素(SS)和降钙素相关基因肽(CGRP),采用酶联免疫吸附法检测,试剂盒(上海江莱生物科技有限公司,批号分别为20190315,201812091,201811086,201902163,201903763,2018123501);治疗前后各检测1次。⑥安全性评价,记录治疗期间不良事件,并与药物相关性进行分析,检测血常规、尿常规、肝、肾功能和心电图等安全指标。

**1.7 临床疗效标准** 中医证候疗效标准<sup>[1]</sup>,临床痊愈为主要症状、体征消失或基本消失,疗效指数≥95%;显效为主要症状、体征明显改善,70%≤疗效指数<95%;有效为主要症状、体征明显好转,30%≤疗效指数<70%;无效为主要症状、体征无明显改善,甚或加重,疗效指数<30%。

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

**1.8 统计学处理** 数据采用SPSS 22.0统计软件进行分析,计数资料比较采用 $\chi^2$ 检验,等级资料采用

秩和检验,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 $t$ 检验,均以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者治疗前后腹痛程度,CSBM,IBS-SSS和肝郁气滞证评分变化比较** 与治疗前相比较,治疗后两组患者腹痛程度,IBS-SSS和肝郁气滞证评分均有明显下降( $P < 0.01$ );CSBM次数均有增加( $P < 0.01$ );治疗后观察组腹痛程度,IBS-SSS和肝郁气滞证评分均明显低于对照组( $P < 0.01$ ),CSBM次数显著多于对照组( $P < 0.01$ )。见表1。

表1 两组患者治疗前后腹痛程度,CSBM,IBS-SSS和肝郁气滞证评分变化比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of changes of scores of degree of abdominal pain, csbm, IBS-SSS and stagnation of liver Qi syndrome between two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	腹痛程度/分	CSBM/次/周	IBS-SSS/分	肝郁气滞证/分
对照	66	治疗前	5.36±0.55	2.45±0.21	368.95±44.27	20.83±2.76
		治疗后	1.19±0.23 <sup>1)</sup>	4.18±0.33 <sup>1)</sup>	82.68±13.53 <sup>1)</sup>	6.37±0.98 <sup>1)</sup>
观察	65	治疗前	5.38±0.57	2.53±0.20	371.59±45.86	21.04±2.69
		治疗后	0.73±0.11 <sup>1,2)</sup>	4.96±0.57 <sup>1,2)</sup>	70.46±9.59 <sup>1,2)</sup>	3.75±0.43 <sup>1,2)</sup>

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

**2.2 两组患者治疗前后IBS-QOL,HAMA-14和HAMD-17评分比较** 与治疗前相比较,治疗后两组患者IBS-QOL评分均升高( $P < 0.01$ ),HAMA-14和HAMD-17评分均降低( $P < 0.01$ );治疗后观察组IBS-QOL评分显著高于对照组( $P < 0.01$ ),HAMA-14和HAMD-17评分均明显低于对照组,比较差异均有统计学意义( $P < 0.01$ )。见表2。

**2.3 两组患者治疗前后VIP,SP,NPY,5-HT,SS和CGRP水平比较** 与治疗前相比较,治疗后两组患者血清VIP,NPY,5-HT,SS和CGRP水平均有下降( $P < 0.01$ ),SP水平均升高( $P < 0.01$ );治疗后观察组VIP,NPY,5-HT,SS和CGRP水平均明显低于对照

表2 两组患者治疗前后IBS-QOL,HAMA-14和HAMD-17评分比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of scores of IBS-QOL, HAMA-14 and HAMD-17 between two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	IBS-QOL	HAMA-14	HAMD-17
对照	66	治疗前	79.56±9.75	12.43±1.81	12.73±1.75
		治疗后	128.86±13.79 <sup>1)</sup>	6.78±0.91 <sup>1)</sup>	6.81±0.82 <sup>1)</sup>
观察	65	治疗前	77.88±9.62	12.53±1.77	12.75±1.84
		治疗后	151.37±17.29 <sup>1,2)</sup>	5.82±0.80 <sup>1,2)</sup>	5.79±0.77 <sup>1,2)</sup>

组( $P < 0.01$ ),SP水平显著高于对照组,比较差异均有统计学意义( $P < 0.01$ )。见表3。

表3 两组患者治疗前后VIP,SP,NPY,5-HT,SS和CGRP水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of VIP, SP, NPY, 5-HT, SS and CGRP between two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	VIP /ng·L <sup>-1</sup>	SP /ng·L <sup>-1</sup>	5-HT /μg·L <sup>-1</sup>	NPY /ng·L <sup>-1</sup>	SS /ng·L <sup>-1</sup>	CGRP /ng·L <sup>-1</sup>
对照	66	治疗前	94.26±10.84	21.47±2.64	96.42±10.18	29.04±3.28	28.64±3.36	14.14±1.58
		治疗后	78.58±8.84 <sup>1)</sup>	26.69±2.93 <sup>1)</sup>	83.75±9.65 <sup>1)</sup>	20.10±2.15 <sup>1)</sup>	17.78±1.85 <sup>1)</sup>	9.97±1.02 <sup>1)</sup>
观察	65	治疗前	95.16±10.46	20.61±2.70	98.26±10.47	28.86±3.17	28.79±3.47	14.36±1.47
		治疗后	66.73±7.39 <sup>1,2)</sup>	32.08±3.44 <sup>1,2)</sup>	72.85±8.81 <sup>1,2)</sup>	16.92±1.84 <sup>1,2)</sup>	12.58±1.25 <sup>1,2)</sup>	7.82±0.94 <sup>1,2)</sup>

**2.4 两组患者腹痛应答率、排便应答率和IBS-SSS缓解率比较** 观察组腹痛应答率、排便应答率和IBS-SSS缓解率分别为95.38%(62/65),93.85%(61/65)和90.77%(59/65),分别高于对照组的83.33%(55/66),78.79%(52/66)和75.76%(50/66),比较差

异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表4。

**2.5 两组患者中医证候疗效比较** 观察组治疗后中医证候疗效优于对照组,比较差异有统计学意义( $Z = 2.1034, P < 0.05$ )。见表5。

**2.6 两组患者安全性比较** 两组患者在研究期间

表4 两组腹痛应答率、排便应答率和IBS-SSS缓解率比较

Table 4 Comparison of response rate of abdominal pain and defecation and remission rate of IBS-SSS between two groups

例(%)				
组别	例数	腹痛应答	排便应答	IBS-SSS缓解
对照	66	55(83.33)	52(78.79)	50(75.76)
观察	65	62(95.38)	61(93.85)	59(90.77)
$\chi^2$		4.985	6.265	5.281
<i>P</i>		0.025	0.012	0.021

表5 两组患者中医证候疗效比较

Table 5 Comparison of curative effect of traditional Chinese medicine syndrome between two groups

例					
组别	例数	临床痊愈	显效	有效	无效
对照	66	27	22	11	6
观察	65	38	20	5	2

没有发生严重不良事件,均未发现与使用的中药有相关不良反应。

### 3 讨论

IBS-C的发病机制复杂,目前研究认为与脑-肠轴神经内分泌功能紊乱、胃肠运动功能紊乱、微生物群的变化、内脏高敏感性紊乱,Cajal间质细胞紊乱等有关,但目前尚未完全阐明,但越来越多的研究证明IBS存在病理变化<sup>[12]</sup>。对于IBS-C现代医学主要采用促进肠道分泌液体的药物、泻剂和影响胆汁酸药物进行干预,并给予心理治疗和生活方式干预,但目前并无完全有效的治疗方案,IBS-C依然存在高复发率的特点<sup>[13]</sup>。

现在研究认为IBS存在脑-肠双向通路的发病机制,即遗传易感人群,在精神心理因素作用使脑中枢功能改变,后者可使肠上皮紧密连接通透性改变,导致炎症免疫反应和菌群失调等,使肠神经调控敏感性改变,从而诱发IBS(脑-肠通路);在饮食、感染、药物等因素也可改变肠上皮紧密连接通透性,导致炎症和菌群失调,直接可引发IBS,并可使脑中枢功能改变,继发精神心理功能障碍,加重IBS(肠-脑通路),可见脑-肠互动紊乱是基础,还涉及到肠上皮细胞的通透性、炎症、免疫、菌群等多种机制,这为临床提供了新的思路<sup>[14-15]</sup>。

IBS-C的病位在肠,或饮食不节、感染外邪,使脾失健运,化生痰湿、食积、瘀血等病理产物壅滞中焦,土壅木郁,阻滞气机,导致肠道功能紊乱或情志失调,肝失疏泄,横逆犯脾,腑气通降,肠腑传导失司,则见腹痛、腹胀、便秘诸症<sup>[1,4]</sup>。现代中医学者认

为IBS-C脑-肠互动紊乱与肝脾的失调最为密切<sup>[6,16]</sup>。病因上,中医认为情志不畅与现代医学心理社会因素致病是一致的;病机上,肝郁气滞横逆犯脾,影响脾的升降、运化腐熟和肠的传导功能,与心理因素和精神障碍使脑-肠互动紊乱影响肠上皮细胞的通透性,导致IBS等疾病是一致的<sup>[17]</sup>。因此,对于IBS-C患者在治疗上要注重疏肝调枢消滞,调肠升清降浊之法。

四磨汤口服液是共识推荐用于肝郁气滞型IBS-C的中成药,可通过脑-肠轴通路而起到改善IBS-C的效果<sup>[1,10]</sup>。因此本研究将四磨汤口服液作为对照药比较。

逍遥散合四磨汤加减中北柴胡疏肝解郁,使肝气条达,香附疏肝解郁、行气止痛,当归养血和血、白芍养血柔肝,二者柔肝缓急;茯苓、麸炒白术健脾祛湿,薄荷可散疏散肝郁遏之气,枳壳理气宽中、消滞除胀,煨生姜温中和胃,乌药顺气止痛,散中焦寒气,槟榔消积、行气、利水,麻仁润肠通便,甘草片调和诸药。全方共奏疏肝解郁、消滞止痛、除胀通便之功。逍遥散具有明显抗抑郁效果,对肝郁脾虚型抑郁症具有多层次、多靶点的调节作用<sup>[8]</sup>。逍遥散能降低IBS大鼠的内脏敏感性,降低血清5-HT,缓解IBS症状,而能升高脑内升高5-HT等单胺类神经递质含量,起到改善抑郁、焦虑等不良情绪,实现对脑-肠轴肠轴的调节效应<sup>[18]</sup>。临床与实验研究也显示四磨汤可调节脑-肠轴通路,起到治疗IBS-C的效果<sup>[10-11]</sup>。

本组资料显示,治疗后观察组腹痛程度,IBS-SSS,HAMA-14,HAMD-17评分、肝郁气滞证评分均低于对照组,CSBM次数多于对照组,IBS-QOL评分高于对照组,观察组腹痛应答率、排便应答率和IBS-SSS缓解率均高于对照组,观察组中医证候疗效优于对照组,提示了逍遥散合四磨汤加减内服用于IBS-C肝郁气滞证患者,能明显减轻腹痛程度、改善排便,并能减轻抑郁、焦虑等不良情绪,提高生活质量和中医证候疗效,临床疗效优于四磨汤口服液。

脑-肠互动紊乱涉及多种脑肠肽因子,90%以上的5-HT位于胃肠道,外周的5-HT能调节胃肠蠕动和分泌,使胃肠动力障碍,并使肠神经系统呈高度敏感性状态,激活神经活性物质,使脑-肠轴信号异常,还可作用于肠5-HT受体,导致肠道感知、运动、分泌功能紊乱出现IBS的症状<sup>[19]</sup>。VIP在结肠中含量最高,为抑制性神经递质,可抑制胃肠平滑肌的

运动,引起胃排空减慢<sup>[20]</sup>。SP可促进胃肠蠕动,可增加血管渗透性,促进胃肠腺体分泌,并具有参与痛觉信息传递<sup>[20]</sup>。NPY可抑制肠道平滑肌收缩和体液的分泌,从而抑制胃肠道的运动<sup>[21]</sup>。CGRP可调节内脏疼痛,是将疼痛信号传递脊髓背根神经节的重要神经递质<sup>[20]</sup>。SS也为抑制性神经递质,可抑制胃肠道激素、胃酸等的分泌,抑制胃肠道运动<sup>[22]</sup>。本研究显示治疗后观察组VIP, NPY, 5-HT, SS和CGRP水平均低于对照组, SP水平高于对照组,提示了逍遥散合四磨汤加减内服可调节IBS-C患者外周血5-HT, VIP, SP等脑肠肽因子,改善了脑-肠互动紊乱状态,改善了肠道的敏感性,促进了胃肠运动功能,从而起到减轻IBS-C相关症状的作用。

综上,逍遥散合四磨汤加减内服治疗IBS-C肝郁气滞证可显著改善IBS-C症状,并能减轻不良情绪,提高患者生活质量,还能调节多种脑肠肽因子,改善脑-肠轴紊乱情况,有着较好的临床疗效与安全性。本研究未设安慰剂对照,也未进行多中心研究,是本研究的缺陷与不足,将在今后的研究中进行克服,为逍遥散合四磨汤治疗IBS-C肝郁气滞证提供更科学的证据。

#### [参考文献]

[1] 中华中医药学会脾胃病分会. 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.

[2] 中华医学会消化病学分会胃肠功能性疾病协作组, 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组. 中国肠易激综合征专家共识意见(2015年, 上海)[J]. 中华消化杂志, 2016, 36(5):299-312.

[3] 马丹, 李强, 刘敏, 等. 肠易激综合征治疗进展[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2019, 28(11):1287-1291.

[4] 孙建梅, 李慧, 田耀洲. 便秘型肠易激综合征中西医结合机制研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2017, 19(3):94-97.

[5] 吴至久, 张蜀, 唐学贵, 等. 疏肝健脾法治疗肠易激综合征肝郁脾虚型临床研究[J]. 中华中医药学刊, 2009, 27(5):1041-1043.

[6] 吴至久, 唐学贵, 张蜀, 等. 肝郁脾虚与肠易激综合征探析[J]. 实用中医内科杂志, 2009, 23(12):64-65.

[7] 范艺缤, 唐学贵. 唐学贵升降浊法治疗老年性便秘临证经验探析[J]. 中医药临床杂志, 2017, 29(6):811-813.

[8] 臧知明, 杨力强, 李晓红. 逍遥散对慢性束缚应激肝郁脾虚证模型大鼠NPY mRNA表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(12):3995-3997.

[9] 冀二锋. 逍遥散加减治疗便秘型肠易激综合征临床

观察[J]. 中国民间疗法, 2015, 23(6):53-54.

[10] 王平, 谢立群, 魏睦新. 四磨汤口服液治疗便秘型肠易激综合征的临床疗效观察[J]. 广州中医药大学学报, 2019, 36(2):177-180.

[11] 张洁, 韩棉梅, 何小琦, 等. 四磨汤对便秘型肠易激综合征模型大鼠的干预作用[J]. 广州中医药大学学报, 2014, 31(1):95-98, 169.

[12] SLATTERY S A, NIAZ O, AZIZ Q, et al. Systematic review with Meta-analysis: the prevalence of bile acid malabsorption in the irritable bowel syndrome with diarrhoea [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2015, 42(1):3-11.

[13] 曾之暉, 汪欢, 杨新, 等. 肠易激综合征治疗研究进展[J]. 中华内科杂志, 2017, 56(2):140-143.

[14] FORD A C, LACY B E, TALLEY N J. Irritable bowel syndrome [J]. N Engl J Med, 2017, 3376(26):2566-2578.

[15] AIZAWA E, SATO Y, KOCHIYAMA T, et al. Altered cognitive function of prefrontal cortex during error feedback in patients with irritable bowel syndrome, based on fMRI and dynamic causal modeling [J]. Gastroenterology, 2012, 143(5):1188-1198.

[16] 孙建梅, 田耀洲. 田耀洲教授治疗便秘型肠易激综合征[J]. 吉林中医药, 2017, 37(2):122-124.

[17] 毛心勇, 陈建德, 荣培晶, 等. 探讨“脑肠同调”治疗常见功能性胃肠病[J]. 中国中西医结合杂志, 2020, 40(4):1557-1562.

[18] 冯文林, 伍海涛, 罗超华, 等. 逍遥散治疗肠易激综合征与肠局部5-羟色胺信号系统相关性研究[J]. 时珍国医国药, 2014, 25(5):1184-1186.

[19] ZHENG Y, YU T, TANG Y, et al. Efficacy and safety of 5-hydroxytryptamine 3 receptor antagonists in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. PLoS One, 2017, 12(3):e0172846.

[20] 王思玉, 彭美哲, 李享, 等. 健脾安肠汤联合匹维溴胺治疗肠易激综合征的临床疗效及对血清5-HT, CGRP, SP, VIP水平的影响[J]. 现代生物医学进展, 2019, 19(13):2476-2480.

[21] TAP J, DERRIEN M, TORNBLOM H, et al. Identification of an intestinal microbiota signature associated with severity of irritable bowel syndrome [J]. Gastroenterology, 2017, 152(1):111-123.

[22] EL-SALHY M, GILJA O H. Abnormalities in ileal stem, neurogenin 3, and enteroendocrine cells in patients with irritable bowel syndrome [J]. BMC Gastroenterol, 2017, 17(1):90-95.

[责任编辑 何希荣]