

· 临床 ·

健脾疏肝法对腹泻型肠易激综合征患者疗效观察及 对肠道菌群的影响

张星星, 吴坚, 裴丽霞, 徐艺, 叶柏, 刘沈林*
(南京中医药大学附属医院, 南京 210029)

[摘要] **目的:**观察健脾疏肝法指导下的健脾疏肝方联合针灸,对腹泻型肠易激综合征(irritable bowel syndrome with diarrhea, IBS-D)肝郁脾虚证临床症状及肠道菌群的影响。**方法:**采用数字随机表法,将70例IBS-D肝郁脾虚证患者随机分成2组。观察组35例,用健脾疏肝方联合针灸治疗4周。对照组35例,口服匹维溴铵(得舒特)治疗4周,并以30例健康人作为正常组。分别采用IBS症状尺度表(IBS bowel symptom severity scale, IBS-SSS), IBS生活质量问卷(IBS quality of life questionnaire, IBS-QOL)和中医证候疗效评分表(traditional Chinese medicine pattern curative effect scoring system, TCM-PES)评估两组患者治疗后总体临床疗效、生活质量及中医证候疗效。并通过实时定量荧光聚合酶链式反应观察2组患者治疗前后粪便中双歧杆菌、乳酸杆菌、肠杆菌、拟杆菌的数量及肠道菌群定植抗力(colonization resistance, CR)的变化。**结果:**①IBS-SSS量表显示,与本组治疗前比较,观察组4,8,12周均能减少量表积分($P < 0.05$),对照组4,8周能减少量表积分($P < 0.05$),第4周观察组积分优于对照组($P < 0.05$)。观察组总有效率优于对照组($P < 0.05$)。②IBS-QOL量表显示,与本组治疗前比较,观察组4,8,12周,对照组4周均能增加量表积分($P < 0.05$),两组间无统计学差异。③两组在中医证候总有效率方面均有改善,且观察组优于对照组($P < 0.05$)。④与本组治疗前比较,中医治疗4周后双歧杆菌、乳酸杆菌数量上升,肠杆菌数量下降,CR升高($P < 0.05$)。对照组治疗后对各类菌群及CR值均无明显改变。与对照组比较,观察组双歧杆菌升高,肠杆菌下降,CR升高($P < 0.05$)。各组治疗后对拟杆菌均无明显调节作用。**结论:**健脾疏肝法指导下的健脾疏肝方联合针灸对缓解肝郁脾虚证IBS-D患者临床症状有较好疗效,其机制可能与调节肠道菌群有关。

[关键词] 健脾疏肝方; 针灸; 腹泻型肠易激综合征; 肝郁脾虚证; 肠道菌群; 痛泻要方; 参苓白术散; 香连丸
[中图分类号] R22;R242;R2-031;R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)13-0079-08
[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20191224
[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20190301.1503.022.html>
[网络出版时间] 2019-03-04 14:06

Efficacy of Jianpi Shugan Formula on Intestinal Flora of Patients with Diarrhea Predominant Irritable Bowel Syndrome and Its Effect on Intestinal Flora

ZHANG Xing-xing, WU Jian, PEI Li-xia, XU Yi, YE Bai, LIU Shen-lin*
(Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the effect of Jianpi Shugan decoction combined with acupuncture on the clinical symptoms of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome (IBS-D) with liver depression and spleen deficiency and the intestinal flora. **Method:** Seventy patients with IBS-D with liver depression and spleen deficiency were randomly divided into two groups by the random number table. The treatment group was given Jianpi Shugan decoction combined with acupuncture for 4 weeks, the control group was treated with Pivavirionium

[收稿日期] 20181023(015)

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81473605);国家自然科学基金青年项目(81704031);江苏省中医院院级课题项目(Y14074);江苏省科技厅青年基金项目(BK20161083)

[第一作者] 张星星, 硕士, 副主任医师, 从事消化病的中西医结合治疗工作, E-mail: zxxjsszyy@sina.com

[通信作者] *刘沈林, 博士, 主任中医师, 从事消化肿瘤学研究工作, E-mail: lsl1949@126.com

bromide for 4 weeks, and 30 healthy people were used as healthy control. The total effective rate, IBS bowel symptom severity scale (IBS-BSS), IBS quality of life questionnaire (IBS-QOL) and traditional Chinese medicine pattern curative effect scoring system (TCM-PES) were evaluated. The counts of *Bacillus bifidus*, *B. acidi lactici*, *Enterobacteria*, and *Bacteroides* in feces and the colonization resistance (CR) were observed by Real-time PCR. **Result:** The IBS-SSS scale showed that the TCM treatment group could reduce the scores at the 4th, 8th, and 12th weeks ($P < 0.05$), and the control group could reduce the scores at 4th and 8th weeks ($P < 0.05$), the 4th week scores of TCM treatment group were better than that of control group ($P < 0.05$). The total effective rate of TCM treatment group was better than that of control group, with statistical difference between two groups ($P < 0.05$). The IBS-QOL scale showed that the TCM treatment group increased the scale scores at the 4th, 8th, and 12th weeks, and the control group increased the scores at the 4th week ($P < 0.05$). There was no statistical difference between two groups. The TCM treatment group was superior to control group ($P < 0.05$). The counts of *B. bifidus* and *B. acidi lactici* increased after 4 weeks of TCM treatment, and the count of *Enterobacteria* decreased ($P < 0.05$). However, no obvious change was observed in patients of control group before and after treatment. Compared with the control group, *B. bifidus* increased, while *Enterobacteria* decreased in the TCM treatment group ($P < 0.05$). There was no significant regulatory effect of *Bacteroides* after treatment in each group. **Conclusion:** Jianpi Shugan decoction combined with acupuncture has a reliable curative effect on IBS-D patients with liver depression and spleen deficiency. The mechanism may be related to the regulation of intestinal flora imbalance.

[Key words] Jianpi Shugan decoction; acupuncture; diarrhea-type irritable bowel syndrome; liver depression and spleen deficiency; intestinal flora; Tongxie Yaofang; Shenqi Baizhu San; Xianglian Wan

肠易激综合征 (IBS) 是一组以腹痛、腹胀、排便习惯和大便性状改变为主要临床表现的, 常见且难愈的胃肠功能紊乱性疾病。IBS 在我国发病率约为 5.6% ~ 12%^[1]。最新的罗马 III 诊断标准依据患者的腹痛不适和粪便性状将 IBS 分为便秘型 (IBS-C), 腹泻型 (IBS-D) 和混合型 (IBS-M)。腹泻型 IBS (IBS-D) 最为常见的 IBS 亚型, 占 IBS 总病例 74.1%^[2]。IBS 显著影响患者的日常生活、学习、工作和社交等, 导致医疗资源的大量消耗, 给社会带来沉重的经济负担, 最新的经济学系统评价显示每个 IBS 患者每年的直接花费 (包括药物费用和门诊及住院费用) 可达到 1 562 ~ 7 547 美元^[3]。因此, 开展针对 IBS 的防治研究和机制探讨具有重要的社会价值。IBS 作为一种包括腹痛、腹泻/便秘、内脏高敏感的功能性肠病, 其病理机制较为复杂而且尚未完全探明, 目前较明确的机制包括肠组织中某些炎症细胞因子的表达增高, 5-羟色胺 (5-HT) 信号系统的异常和内脏高敏感等^[4-6]。近年来研究表明, IBS 发病与胃肠道菌群失调有关^[7]。心理病理及/或脑-肠反馈心理上压力反应是 IBS 病理生理基础, 人类肠道菌群所构成微生态系统, 其代谢物与远端器官进行通讯, 密切联系肠道菌群与免疫、内分泌系统, 形成多个类似脑-肠轴调节子^[8]。肠道菌群-免疫失调导致肠道微环境的改变, 诱发肠道的低度炎症,

并通过脑-肠相互作用将信号传递至中枢^[9], 进而加重脑肠互动异常。肠道菌群维持肠道微环境平衡中起到关键作用, 深入研究其调控机制对指导 IBS 的预防和治疗有重要意义。

中医学对 IBS 的病因病机特点认识与现代科学也相符合。中医学认为, 肠易激综合征病位在肠腑, 但与心、肝、脾密切相关, 肝郁脾虚是 IBS 发病的病理基础。本课题组前期采用健脾疏肝法指导下的健脾疏肝方联合针灸指导治疗 IBS 患者, 取得了较好的效果。健脾疏肝方由南京中医药大学附属医院著名中医叶柏主任根据《医学正传》痛泻要方, 《太平惠民和剂局方》参苓白术散, 《太平惠民和剂局方》香连丸加减化裁而成。党参片甘温, 补中益气; 白术、茯苓健脾燥湿, 助党参益气健脾; 白芍、木瓜养血柔肝、缓急止痛; 炮姜温中止泻; 防风助白芍、白术以舒肝脾; 陈皮、木香理气、化湿; 黄连片炮姜相配, 温清并施, 随证加减运用, 临床能缓解患者腹痛、腹部不适的症状, 减少腹泻次数^[10-11]。本团队前期通过在江苏省科技厅临床医学中心专项课题中, 观察了 526 例 IBS 患者, 发现疏肝健脾针法可以明确改善腹痛及排便习惯改变, 从而改善患者生活质量 (临床试验注册号 ChiCTR-IOR-15006259), 研究表明, 机制可能涉及脑肠轴互动^[12-13]。然而, 两者结合治疗 IBS-D 的疗效并未经过临床观察, 同时, 二者的

治疗 IBS 的作用机制也尚未深入地研究。为进一步科学地评估健脾疏肝法治疗 IBS 的疗效,并从肠道菌群调节的角度探讨可能的作用机制,本研究选取 IBS-D 患者为研究对象,观察了 70 例 IBS-D 肝郁脾虚证患者经健脾疏肝法指导下的健脾疏肝方联合针灸治疗前后的临床疗效及肠道菌群的变化,以期 IBS-D 的中医临床综合治疗提供实验依据,开发新的作用靶点。

1 资料与方法

1.1 一般资料 从 2015 年 12 月至 2018 年 7 月在南京中医药大学附属医院门诊共收集 IBS-D 肝郁脾虚证患者 70 例,用计算机产生随机数字表,采用随机数字表法,将患者分成 2 组。观察组 35 例,用健脾疏肝方联合针灸治疗。对照组 35 例,口服得舒特治疗。健康人组 30 例。两组均无脱落病例。所有研究对象均签署知情同意书,研究程序均经过江苏省中医院伦理委员会批准(批准号 2016NL-080-02)。3 组人群性别、年龄和病程无显著性差异。见表 1。

表 1 两组患者一般资料的比较

Table 1 Comparison of general information

组别	例数	男/女/例	年龄($\bar{x} \pm s$)/岁	病程($\bar{x} \pm s$)/年
正常	30	15/15	39.10 ± 12.09	-
观察	35	19/16	37.17 ± 14.37	4.88 ± 2.55
对照	35	17/18	36.74 ± 15.11	5.09 ± 2.58

1.2 诊断标准 西医诊断标准^[14]参照罗马 III 诊断标准制定,反复发作的腹痛或不适(不适意味着感觉不舒服而非疼痛),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改变(>3 次/d 或 <3 次/周);③发作时伴有大便性状(外观)改变,有 ≥25% 的时间大便是松散的(糊状便或水样便),只有 <25% 的时间大便是成形的。就诊之前症状至少存在 6 个月,近 3 个月满足以上标准。上述检查没有可解释症状的形态学改变和生化异常。

中医诊断标准参照《中国肠易激综合征专家共识意见(2015 年,上海)》^[15]肝气乘脾证的标准。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。

1.3 纳入标准 ①符合马 III 诊断标准分类体系的

肠易激综合征(腹泻型)西医诊断标准;②符合中医泄泻肝郁脾虚证诊断标准;③病程 6 个月以上;④年龄 18 ~ 65 岁;⑤知情同意,志愿受试,获得知情同意书过程应符合 GCP 规定。无严重心、肝、肺、肾等疾病,结肠镜检查未见异常者纳入正常组。所有研究对象采样前 1 月内未使用抗生素,2 周内未使用微生态活菌制剂等药物。

1.4 排除标准 感染性腹泻、吸收不良综合征、甲亢以及全身性疾病中毒、寄生虫感染、恶性肿瘤等引起的腹泻者;患有其他消化系统器质性病变患者;使用其他治疗肠易激综合征的中西医药物;妊娠期、哺乳期妇女;具有严重的原发性心、肝、肺、肾、血液或影响其生存的严重疾病者;由于智力或行为障碍不能给予充分知情同意者;治疗前 1 月内使用抗生素及微生态活菌制剂等影响肠道菌群分布药物的患者;过敏体质,如对 2 种或以上药物或食物过敏史者;或已知对本药成分过敏者。

1.5 不良反应及安全性评价 密切观察两组患者在治疗过程中可能出现的不良事件,并对停药以及干预措施进行详细记录。

1.6 治疗方法 治疗组用健脾疏肝方联合针灸治疗。健脾疏肝方药物组成:党参片 15 g,炒白术 10 g,炮姜 5 g,茯苓 15 g,防风 10 g,炒白芍 10 g,北柴胡 15 g,陈皮 6 g,川黄连 3 g,煨木香 10 g,枳壳 10 g,木瓜 15 g,炒六神曲 15 g。胸腹胀痛,嗝气频作者,加郁金 10 g,香附 10 g;泄泻反复,日久不愈者,加乌梅 10 g,焦山楂 10 g。复方取自江苏省中医院中药房门诊部,由江苏省中医院药理学部副主任药师朱玉凤鉴定均为正品,浸泡 30 min,大火煎开,小火煎煮 30 min,滤出药汁服用。每日 1 剂,连续 28 d。针灸取穴:天枢(双)、足三里(双)、上巨虚(双)、三阴交(双)、太冲(双)、百会、印堂。平补平泻,得气后每次留针 30 min,每隔 10 min 行针 1 次,每周 3 次,连续 28 d。

对照组予以得舒特(匹维溴铵片, Mylan Laboratories Sas 公司,批准号 H20160396)口服,每次 50 mg,每日 3 次,连续 28 d。

患者入组,洗脱期 2 周后,正式进入临床试验。临床试验期间不得合并使用其他治疗 IBS 的任何药物。

1.7 临床观察指标及疗效判断标准

1.7.1 观察指标 ①IBS 症状疗效观察^[16],采用 IBS 症状严重程度量表(IBS-SSS)从腹痛程度、腹痛频率、腹胀程度、排便满意度及对生活的影响 5 个方

面分别评分,每个方面的分值在 0 ~ 100 分,总分为 500 分。IBS-SSS 量表总分 = 腹痛程度积分 + 腹痛频率积分 + 腹胀程度积分 + 排便满意度积分 + 对生活的影响积分。分值低于 75 分被视为处于缓解期;分值在 75 ~ 175 为轻度;分值在 176 ~ 300 为中度;分值在 300 分以上为重度。治疗期间第 1 天评价,之后每 2 周评价 1 次;治疗疗程结束后继续观察 8 周(每 4 周观察 1 次),以观察药物治疗后的长期效应。本次试验将 IBS-SSS 评分作为主要临床观察指标,其余为次要指标。

②生活质量评估^[17]采用 IBS 生活质量评分 (IBS-QOL)从情绪状况、精神状态、睡眠状况、精力改变、日常运动、饮食影响、日常社交、工作影响等方面观察患者生活质量改善情况。治疗期间第 1 天评价,之后每 2 周评价 1 次;治疗疗程结束后继续观察 8 周(每 4 周观察 1 次),以观察药物治疗后的长期效应。

③中医证候观察参照《中药新药临床研究指导原则》^[18]证候评分标准,观察腹泻、腹胀腹痛、胸胁胀满等主证及抑郁烦躁、善太息、暖气、体倦乏力、纳呆、肠鸣等兼证的改善情况。根据症状的轻、中、重,主证按 2,4,6 评分,兼证按 1,2,3 评分,证候分级标准根据各项积分总和。治疗期间第 1 天评价,之后每 2 周评价 1 次;治疗疗程结束后继续观察 8 周(每 4 周观察 1 次),以观察药物治疗后的长期效应。

1.7.2 临床疗效判断标准^[19] ①IBS-BSS 疗效判定。观察各阶段 IBS-BSS 积分改变,并根据末次治疗后(第 4 周)的总积分变化判断疗效。痊愈,积分 < 75 分;显效,积分降低 2 个级别或以上;有效,积分降低 1 个级别;无效,积分无改善或高于原级别水平。②IBS-QOL 疗效观察。观察各阶段 IBS-QOL 总积分变化。③中医证候疗效判定。观察各阶段中医证候积分改变。末次治疗结束后(第 4 周),参照《中药新药临床研究指导原则》的疗效评定标准制定。疗效指数 = (治疗前总积分 - 治疗后总积分) / 治疗前总积分 × 100%。临床痊愈,症状及体征消失,疗效指数为 100%。显效,症状及体征基本消失,70% ≤ 疗效指数 < 100%。有效,症状及体征好转,35% ≤ 疗效指数 < 70%。无效,未达到上述标准者。

1.7.3 安全性评价 治疗前 1 d,治疗 28 d 评价血常规,丙氨酸氨基转移酶 (ALT),尿素氮 (BUN)。

1.8 观察指标

1.8.1 肠道菌群定量检测 收取治疗前后患者及健康人群新鲜粪便(在空气中暴露 30 min 内,以无菌取样器取粪便中段内粪便约 2 g),迅速放入无菌离心管, - 20 °C 冰箱储存。菌群测定方法参照文献,购买标准菌株双歧杆菌、乳酸杆菌、肠杆菌、拟杆菌冻干粉 0.2 g,用 PBS 1 mL 溶解,取对照菌株溶液 200 μL 用 QIA amp Bacteria DNA Kit 提取标准菌株 DNA,测定浓度,并计算各对照品 PCR 片段的拷贝数。DNA 缓冲液处理后,取上清 200 μL,同法提取粪便细菌基因组 DNA。根据双歧杆菌、乳酸杆菌、肠球菌、拟杆菌的 16S rDNA 基因序列,设计 PCR 引物。将各标准菌株 DNA 片段 10 倍稀释,使之成为 1 × 10⁷ ~ 1 × 10¹ copies,将待测粪便样品中提取的 DNA 分别进行实时荧光定量 PCR 反应。无酶水代替 DNA 模板作阴性对照。PCR 试剂盒购自 ABI 公司,批号 436759。反应体系 20 μL。反应条件:95 °C 预变性 10 min,95 °C 变性 15 s,退火延伸温度 60 °C 1 min,共 40 循环。反应完毕后,融解曲线分析 PCR 产物的特异性。根据 7500 fast 型实时荧光定量 PCR 仪 (ABI 公司) 读取的荧光数据,根据标准曲线及样品 C_t 值,计算出定量结果。引物序列见表 2。

表 2 16S rDNA 基因 PCR 扩增引物序列
Table 2 16S rDNA gene PCR primer sequence

细菌	序列(5'-3')	长度/bp
双歧杆菌	上游 GGGTCTGAGAGGAGGTCCC	267
	下游 CCACATCCAGCATCCAC	
乳酸杆菌	上游 AGCAGTAGGGAATCTTCCA	243
	下游 CACCGCTACACATGGAG	
肠杆菌	上游 GTATCTGACGATGGAGGTCCC	200
	下游 CTGCCTACCCGGTAGGAGT	
拟杆菌	上游 CTGAACCAGCCAAGTAGCG	169
	下游 CCGCAAACCTTTCACAAGTACTTA	

1.8.2 肠道菌群及肠道菌群定植抗性 (CR) 改变 用双歧杆菌数值与肠杆菌数值之比^[20]作为肠道微生物定植抗力的指标,即 B/E。B/E 越小,则表示肠道细菌定植抗性越差。

1.9 统计学方法 采用 SPSS 17.0 软件进行统计分析,计量资料结果用 $\bar{x} \pm s$ 表示,符合正态分布应用 *t* 检验比较组间差别,不符合正态分布应用秩和检验。计数资料用卡方检验,登记资料以秩和检验。以 *P* < 0.05 为有统计学差异。

2 结果

2.1 两组患者 IBS-SSS 总积分及总体疗效比较

与本组治疗前比较,观察组 4,8,12 周 IBS-SSS 量表总积分减少,对照组 4,8 周 IBS-SSS 量表总积分减少($P < 0.05$)。第 4 周观察组 IBS-SSS 总积分低于对照组($P < 0.05$)。观察组有效治疗率 88.57%,对照组 77.14%,观察组高于对照组($X = 8.083, P < 0.05$)。与本组治疗前比较,观察组 4,8,12 周,对照组 4 周 IBS-QOL 量表积分增加($P < 0.05$)。与对照组比较,观察组 4 周有增加积分趋势,但无统计学意义。见表 3,4。

表 3 两组患者 IBS-SSS,IBS-QOL 量表积分比较($\bar{x} \pm s, n = 35$)

Table 3 Changes in IBS-SSS scale and IBS-QOL scale between two groups of patients($\bar{x} \pm s, n = 35$) 分

组别	时间	IBS-SSS	IBS-QOL
观察	治疗前	234.86 ± 49.89	110.09 ± 15.84
	2 周	176.43 ± 32.42	132.26 ± 8.41
	4 周	95.71 ± 22.03 ^{1,2)}	149.00 ± 8.33 ¹⁾
	8 周	126.71 ± 33.01 ¹⁾	144.11 ± 8.47 ¹⁾
	12 周	150.86 ± 31.33 ¹⁾	135.77 ± 8.12 ¹⁾
对照	治疗前	224.71 ± 42.02	112.26 ± 18.72
	2 周	184.14 ± 37.47	130.42 ± 17.51
	4 周	136.71 ± 36.64 ¹⁾	143.45 ± 11.54 ¹⁾
	8 周	150.14 ± 30.79 ¹⁾	138.71 ± 9.59
	12 周	172.29 ± 31.37	132.91 ± 10.86

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$;与对照组同期比较²⁾ $P < 0.05$ (表 5,6 同)。

2.2 两组患者中医证候疗效比较及总体疗效判定

与本组治疗前比较,观察组 4,8,12 周均能有效改善大便泄泻、腹胀腹痛、胸胁胀满的症状($P < 0.05$)。与本组治疗前比较,对照组 4,8 周能改善大便泄泻,

表 4 两组患者治疗 4 周后 IBS-SSS 量表疗效比较

Table 4 Efficacy of IBS-SSS scale after 4 weeks of treatment between two groups of patients

组别	痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
观察	7	10	14	4	88.57
对照	2	4	21	8	77.14 ¹⁾

注:与对照组同期比较¹⁾ $P < 0.05$ (表 7 同)。

2,4,8 周能改善腹胀腹痛的疗效($P < 0.05$),但对胸胁胀满无明显改善作用。观察组与西医治疗组在各时间段,各主要疗效均无统计学差异。见表 5。

表 5 两组患者中医主要证候积分比较($\bar{x} \pm s, n = 35$)

Table 5 Changes in main traditional Chinese medicine (TCM) symptoms between two groups of patients($\bar{x} \pm s, n = 35$) 分

组别	时间	大便泄泻	腹胀腹痛	胸胁胀满
观察	治疗前	4.74 ± 1.29	4.91 ± 1.22	4.29 ± 1.54
	2 周	3.71 ± 0.86	3.37 ± 1.17	3.09 ± 1.56
	4 周	0.97 ± 1.01 ¹⁾	0.80 ± 0.99 ¹⁾	0.97 ± 1.32 ¹⁾
	8 周	1.66 ± 0.91 ¹⁾	1.83 ± 0.89 ¹⁾	1.31 ± 1.18 ¹⁾
	12 周	2.74 ± 0.98 ¹⁾	2.46 ± 0.85 ¹⁾	2.06 ± 1.24 ¹⁾
对照	治疗前	4.80 ± 1.21	4.74 ± 1.29	4.00 ± 1.61
	2 周	3.83 ± 1.01	2.91 ± 1.01 ¹⁾	3.31 ± 1.28
	4 周	1.43 ± 1.04 ¹⁾	1.03 ± 1.01 ¹⁾	2.06 ± 1.14
	8 周	2.17 ± 1.12 ¹⁾	1.77 ± 0.94 ¹⁾	2.34 ± 0.91
	12 周	3.26 ± 1.09	2.80 ± 1.30	2.97 ± 1.12

在次要证候中,与本组治疗前比较,观察组 4 周能有效改善各项证候($P < 0.05$),8 周仍能改善食少纳呆、肠鸣矢气证候($P < 0.05$);对照组 4 周时能改善暖气、肠鸣矢气证候($P < 0.05$),其余各时间段、各证候均无明显改善。观察组 4 周时,善太息、体倦乏力均优于对照组($P < 0.05$)。见表 6。

表 6 两组患者中医次要证候积分比较($\bar{x} \pm s, n = 35$)

Table 6 Changes in secondary TCM symptoms between two groups of patients($\bar{x} \pm s, n = 35$) 分

组别	时间	抑郁烦躁	善太息	暖气	体倦乏力	食少纳呆	肠鸣矢气
观察	治疗前	2.06 ± 0.72	2.10 ± 0.60	2.07 ± 0.75	1.94 ± 0.66	2.25 ± 0.76	2.23 ± 0.73
	2 周	1.47 ± 0.67	1.65 ± 0.61	1.59 ± 0.50	1.42 ± 0.50	1.31 ± 0.82	1.40 ± 0.77
	4 周	0.56 ± 0.56 ¹⁾	0.68 ± 0.63 ^{1,2)}	0.69 ± 0.60 ¹⁾	0.52 ± 0.51 ^{1,2)}	0.41 ± 0.61 ¹⁾	0.40 ± 0.50 ¹⁾
	8 周	0.78 ± 0.70	1.13 ± 0.72	1.03 ± 0.60	0.88 ± 0.63	0.78 ± 0.65 ¹⁾	0.63 ± 0.67 ¹⁾
	12 周	1.29 ± 0.75	1.42 ± 0.62	1.17 ± 0.60	1.12 ± 0.48	0.97 ± 0.65	1.10 ± 0.61
对照	治疗前	1.94 ± 0.69	2.00 ± 0.79	2.09 ± 0.78	1.97 ± 0.78	1.94 ± 0.80	1.90 ± 0.72
	2 周	1.85 ± 0.78	1.85 ± 0.80	1.53 ± 0.51	1.76 ± 0.87	1.59 ± 0.84	1.64 ± 0.68
	4 周	1.32 ± 0.73	1.58 ± 0.60	0.78 ± 0.55 ¹⁾	1.55 ± 0.74	0.81 ± 0.74	0.46 ± 0.69 ¹⁾
	8 周	1.76 ± 0.82	1.73 ± 0.91	0.97 ± 0.59	1.69 ± 0.80	1.03 ± 0.47	1.18 ± 0.82
	12 周	1.50 ± 0.90	1.79 ± 0.82	1.22 ± 0.55	1.76 ± 0.87	1.44 ± 0.67	1.50 ± 0.58

在证候疗效上,与本组治疗前比较,患者治疗 4 周后,观察组总有效率 91.43%,对照组总有效率为 71.43%,观察组总有效率高于对照组($\chi^2 = 9.113$, $P < 0.05$)。见表 7。

表 7 两组患者治疗 4 周中医证候总体疗效比较
Table 7 Overall efficacy of TCM syndromes after 4 weeks of treatment between two groups of patients

组别	痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
观察	9	14	9	3	91.43
对照	4	7	14	10	71.43 ¹⁾

2.3 两组患者治疗前后肠道菌群的变化 与正常

表 8 两组患者治疗 4 周肠道菌群比较($\bar{x} \pm s, n = 35$)

组别	时间	双歧杆菌	乳酸杆菌	肠杆菌	拟杆菌	B/E
正常	-	8.11 ± 0.78	7.86 ± 0.79	6.51 ± 0.59	8.9 ± 1.27	1.26 ± 0.21
观察	治疗前	5.30 ± 1.15 ³⁾	5.79 ± 1.08 ³⁾	7.92 ± 0.50 ³⁾	7.56 ± 1.85	0.73 ± 0.15 ³⁾
	治疗后	7.31 ± 0.70 ^{1,2)}	7.40 ± 0.84 ¹⁾	6.44 ± 0.93 ^{1,2)}	7.65 ± 2.03	1.16 ± 0.19 ^{1,2)}
对照	治疗前	5.66 ± 1.13 ³⁾	5.74 ± 1.24 ³⁾	7.91 ± 0.58 ³⁾	7.64 ± 1.71	0.71 ± 0.13 ³⁾
	治疗后	5.33 ± 1.27 ³⁾	6.32 ± 1.17 ³⁾	7.82 ± 0.30 ³⁾	7.74 ± 1.31	0.76 ± 0.18 ³⁾

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$;与对照组同期比较²⁾ $P < 0.05$;与正常组比较³⁾ $P < 0.05$ 。

2.5 不良反应及安全性评价 两组患者治疗过程中,均未出现明显不良反应。说明本治疗方案是安全可行的。

3 讨论

肠易激综合征是一种常见的功能性胃肠道疾病。IBS 是中医药的优势病种之一,中医学认为腹泻型肠易激综合征,可归属于中医学“腹痛”“泄泻”“郁证”范畴,其中与“痛泻”尤为相似。忧思恼怒,情绪紧张,导致肝气不舒,日久横逆犯脾,脾气渐虚,肝脾不和而发病,以“健脾疏肝”为基本治疗原则,治疗 IBS 有较好的疗效^[21-23]。

健脾疏肝方由痛泻要方、参苓白术丸、香连丸加减化裁而成。党参片甘温,补中益气;白术、茯苓健脾燥湿,助党参片益气健脾;白芍、木瓜养血柔肝、缓急止痛;炮姜温中止泻;防风助白芍、白术以舒肝脾;陈皮、木香理气、化湿;黄连片炮姜相配,温清并施。上方随证加减运用,能明显缓解患者腹痛、腹部不适的症状,减少腹泻次数。同时,针灸也被证实对 IBS-D 患者有较好的治疗效果^[24]。

本研究联合应用健脾疏肝方和针灸,采用 IBS-BSS 反映疾病总体疗效,IBS-QOL 反映生活质量

组比较,IBS-D 患者双歧杆菌、乳酸杆菌下降,肠杆菌升高($P < 0.05$),拟杆菌无统计学差异。与本组治疗前比较,观察组治疗后双歧杆菌、乳酸杆菌数量上升,肠杆菌数量下降($P < 0.05$);对照组治疗后对各类菌群均无明显改变。观察组较对照组双歧杆菌升高,肠杆菌下降($P < 0.05$)。见表 8。

2.4 两组患者 CR 的变化 与正常组比较,IBS-D 患者 B/E 减低($P < 0.05$)。与本组治疗前比较,观察组后 B/E 增加($P < 0.05$)。与本组治疗前比较,对照组 B/E 治疗前后无显著统计学差异。观察组与对照组比较,B/E 升高($P < 0.05$)。见表 8。

情况,TCM-PES 反映证候改善情况 3 个方面的指标,综合评价健脾疏肝方联合针灸治疗肝郁脾虚证 IBS-D 的疗效。IBS-SSS 量表显示,与治疗前比较,观察组 4,8,12 周均能减少与治疗前相量表积分,第 4 周观察组疗效优于对照组。治疗 4 周后,观察组量表有效治疗率高于对照组。IBS-QOL 量表显示,与治疗前比较,观察组 4,8,12 周均能增加量表积分。在中医症状的改善上,与治疗前比较,观察组 4,8,12 周能有效改善 IBS-D 证各项主要症状,大便泄泻、腹胀腹痛、胸胁胀满症状。对照组 2,4,8 周能改善腹胀腹痛,4,8 周能有效改善大便泄泻,但对胸胁胀满始终无明显改善。在肝郁气滞证 IBS-D 证各次要症状中,与本组治疗前比较,观察组 4 周能有效改善各项次要症状(情绪抑郁或烦躁、善太息、嗝气、体倦乏力、食少纳呆、肠鸣矢气);8 周治疗效果有所下降,但仍能改善食少纳呆、肠鸣嗝气症状。而与治疗前比较,对照组仅 4 周时能改善肠鸣矢气,其余各时间段、各项症状均无统计学差异。观察组 4 周时,善太息、体倦乏力症状的改善均优于对照组。治疗 4 周时,观察组中医症状总有效率高高于对照组。以上结果证实,中医治疗期间,能显著缓解

IBS-D 的肠道症状、提高患者生活质量,改善患者证候指标,优于对照组。而且在停药 1~2 月后,观察组仍能较好改善的 IBS-D 患者的症状及证候,显示出良好的长期效应,优于对照组。

在机制探讨中,肠易激综合征的病因和发病机制尚未完全明确。但近年来,大量研究提示肠道菌群改变可能是 IBS 的潜在发病机制^[25-27]。肠道细菌主要由厌氧菌、兼性厌氧菌和需氧菌构成,包括双歧杆菌属、乳酸杆菌属、类杆菌属等,其中双歧杆菌、乳酸杆菌在正常情况下占绝对优势^[28]。生理情况下,肠道正常菌群各菌种之间保持一定的比例,共同参与构成肠道的生物屏障、免疫屏障,防止病原体通过肠黏膜进入人体。病理情况下则出现,肠道微生物之间共生关系瓦解、肠道菌群失调,主要表现,一方面以双歧杆菌、乳酸菌为主的益生菌数量明显减少,各菌群之间正常比例严重失调;另一方面是肠道正常菌的异位定植和一些机会致病菌,如致病性肠杆菌大量的生长繁殖,从而导致肠黏膜屏障功能、肠道免疫功能的紊乱。同时,IBS 患者多伴有肠道 CR 减弱,CR 是指肠道内源性厌氧菌抑制肠道内需氧菌的潜在致病菌数量的能力,一般用双歧杆菌与肠杆菌数值之比作为肠道微生物定植抗力的指标,即 B/E。在正常人群中 B/E > 1,而在 IBS 患者中常出现 B/E < 1,表明 IBS 患者抵抗病原菌侵袭能力降低,从而使得潜在致病菌或者外籍菌易于入侵,破坏肠道内正常的微生物平衡^[29]。本次研究证实,与正常组比较,IBS-D 患者肠道双歧杆菌、乳酸杆菌下降,肠杆菌升高,同时伴有明显的肠道 CR 减弱,表明肠道菌群失调确实存在与 IBS-D 肝郁脾虚患者中,可能是该病的发病机制。与本组治疗前比较,观察组治疗 4 周后,能升高患者双歧杆菌、乳酸杆菌数量,下调肠杆菌数量下降,提升肠道定植抗力。而对照组在各时间段对菌群均无显著的调节作用。同时,观察组对双歧杆菌、肠杆菌及肠道定植抗力的调节,优于对照组。这提示,调节肠道菌群丰度,增加有益菌肠道定植力,可能是健脾疏肝法治疗肝郁脾虚证 IBS-D 的有效机制,也可能是观察组比对照组疗效更加全面、持久的重要因素。

综上所述,健脾疏肝法指导下的健脾疏肝方联合针灸能显著缓解 IBS-D 患者的肠道症状、提高患者生活质量,优于对照组,作用机制可能与调节肠道菌群丰度,增加有益菌肠道定植力有关。本课题组将对该机制进行进一步的研究。

[参考文献]

- [1] Chey W D, Maneerattaporn M, Saad R. Pharmacologic and complementary and alternative medicine therapies for irritable bowel syndrome[J]. Gut Liver, 2011, 5(3): 253-266.
- [2] 吴蓉,陈淑洁,姒健敏. 肠易激综合征与肠道微生态的研究现状分析[J]. 国际消化病杂志, 2007, 27(5): 350-352, 385.
- [3] Nellesen D, Yee K, Chawla A, et al. A systematic review of the economic and humanistic burden of illness in irritable bowel syndrome and chronic constipation [J]. J Managed Care Pharmacy, 2013, 19(9): 755-674.
- [4] Niesler B. 5-HT₃ receptors: potential of individual isoforms for personalised therapy [J]. Current Opinion Pharmacol, 2011, 11(1): 81-86.
- [5] Kapeller J, Houghton L A, Mönnikes H, et al. First evidence for an association of a functional variant in the microRNA-510 target site of the serotonin receptor-type 3E gene with diarrhea predominant irritable bowel syndrome [J]. Human Mol Gen, 2008, 17(19): 2967-2977.
- [6] Ohman L, Simrén M. Pathogenesis of IBS: role of inflammation, immunity and neuroimmune interactions [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2010, 7(3): 163-173.
- [7] 张静之,包春辉,施征,等. 肠道菌群参与炎症性肠病发病机制研究新进展[J]. 世界华人消化杂志, 2016, 24(33): 4505-4513.
- [8] Khlevner J, Park Y, Margolis K G. Brain-gut axis: clinical implications [J]. Gastroenterol Clin North Am, 2018, 47(4): 727-739.
- [9] Drossman D A. 罗马 IV: 功能性胃肠病[M]. 4 版. 北京: 科学出版社, 2016: 20-50.
- [10] 叶柏,陈静,宁丽琴,等. 调肝健脾方治疗腹泻型肠易激综合征临床研究[J]. 南京中医药大学学报, 2013, 29(4): 314-316.
- [11] 宁丽琴,叶柏. 叶柏教授治疗腹泻型肠易激综合征经验介绍[J]. 新中医, 2014, 46(5): 17-19.
- [12] 占道伟. 疏肝健脾法针刺对腹泻型肠易激综合征患者血清 5-HT、NPY 和 CGRP 水平变化的影响[D]. 南京: 南京中医药大学, 2013: 5-10.
- [13] 吴晓亮,王烨林,孙建华,等. 针刺治疗腹泻型肠易激综合征肝郁脾虚证临床观察及其对 Th1/Th2 的影响 [J]. 中国针灸, 2013, 33(12): 1057-1060.
- [14] Longstreth G F, Thompson W G, Chey W D, et al. Functional bowel disorders [J]. Gastroenterology, 2006, 130(5): 1480-1491.

- [15] 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组中华医学会消化病学分会胃肠功能性疾病协作组. 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.
- [16] Design of Treatment Trials Committee, Irvine E J, Whitehead W E, et al. Design of treatment trials for functional gastrointestinal disorders [J]. Gastroenterology, 2006, 130(5):1538-1551.
- [17] 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.
- [18] 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, 2002:50-129.
- [19] Bijkerk C J, de Wit N J, Muris J W, et al. Outcome measures in irritable bowel syndrome: comparison of psychometric and methodological characteristics [J]. Am J Gastroenterol, 2003, 98(1):122-127.
- [20] 沈定树, 陈素云. 肠道微生态与定植抗力[J]. 中国微生态学杂志, 2012, 24(12): 1150-1152.
- [21] Giuseppe C, Marcella P, Alberto F, et al. Complementary and alternative treatment in functional dyspepsia[J]. United European Gastroenterol J, 2018, 6(1): 5-12.
- [22] Lembo A J, Conboy L, Kelley J M, et al. A treatment trial of acupuncture in IBS patients [J]. Am J Gastroenterol, 2009, 104(6):1489-1497.
- [23] 李帮洁, 缪乐涛, 芮俊乾, 等. 痛泻要方主要有效成分的多靶点网络构建与机制分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(8):206-213.
- [24] 裴丽霞, 孙建华, 夏晨, 等. 针灸治疗腹泻型肠易激综合征肝郁脾虚证临床研究[J]. 南京中医药大学学报, 2012, 28(1):27-29.
- [25] Sergio P, Claudia C, Tiziana D, et al. Small intestine bacterial overgrowth and irritable bowel syndrome-related symptoms: experience with rifaximin [J]. World J Gastroenterol, 2009, 15(21): 2628-2631.
- [26] 朱青, 温天燕, 杨道炬, 等. 消脂汤对 FFA 诱导 NASH 细胞模型的影响及其相关机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(23):109-115.
- [27] 阎力君, 洪涛, 雒江菡, 等. 黄芪多糖对结肠癌 SW620 细胞增殖及凋亡作用的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(22):97-101.
- [28] LIN H C. Small intestinal bacterial overgrowth: a framework for understanding irritable bowel syndrome [J]. JAMA, 2004, 292(7):852-858.
- [29] SI J M, YU Y C, FAN Y J, et al. Intestinal microecology and quality of life in irritable bowel syndrome patients [J]. World J Gastroenterol, 2004, 10(12): 1802-1805.

[责任编辑 张丰丰]