

加味四磨汤治疗成人功能性便秘及对肠道神经递质的影响

相翠玉¹, 刘洁², 张永洲¹, 徐吉祥^{1*}

(1. 河南大学 淮河医院, 河南 开封 475000; 2. 开封市第一中医院, 河南 开封 475000)

[摘要] **目的:**观察加味四磨汤对成人功能性便秘(气滞秘)的疗效,探讨其对患者血清肠神经递质一氧化氮合酶(nNOS),一氧化氮(NO),血管活性肠肽(VIP)以及超氧化物歧化酶(SOD)和丙二醛(MDA),谷胱甘肽(GSH)水平的影响。**方法:**筛选就诊的功能性便秘患者110例,按随机数字表法分为治疗组和对照组各55例。对照组根据常规干预措施,口服促动力药多潘立酮片,1片/次,3次/d;和通便药酚酞片,100 mg/次,2次/d。治疗组采取加味四磨汤内服治疗,每日1剂。两组疗程均连续治疗4周。比较两组患者功能性便秘主要症状、气滞秘症状评分和临床疗效。分析两组患者停药后的便秘复发率。检测血清肠神经递质 nNOS,NO,VIP 水平以及 SOD,MDA,GSH 水平。**结果:**治疗结束后,主要临床症状[排便困难、腹胀、排便时间、排便次数、粪便性状(Bristol)]评分治疗组均明显少于对照组($P < 0.01$)。治疗后,气滞秘症状(排便不爽、腹胀、肠鸣、矢气频、胸胁满闷)评分治疗组均明显低于对照组($P < 0.01$)。治疗结束后4周,治疗组临床疗效总有效率为98.04%显著高于对照组的84.62%($\chi^2 = 4.379, P < 0.05$)。停药4和8周时,治疗组便秘复发率分别为3.92%和8.16%,均明显低于对照组的18.18%和27.78%($P < 0.05$)。治疗后,治疗组血清肠神经递质 nNOS,NO,VIP 水平均明显低于对照组($P < 0.01$)。治疗组血清 SOD,GSH 水平均显著高于对照组,MDA 水平低于对照组($P < 0.01$)。**结论:**加味四磨汤治疗成人功能性便秘(气滞秘)可明显改善患者的临床症状和证候症状,提高临床疗效,减少复发率,调节患者体内肠神经递质水平及 SOD,MDA,GSH 的水平。

[关键词] 四磨汤; 功能性便秘; 气滞秘; 肠神经递质

[中图分类号] R289;R24;R256;R256.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)02-0150-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20190232

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20181031.0718.005.html>

[网络出版时间] 2018-11-02 09:42

Effect of Modified Simotang on Adult Functional Constipation and Intestinal Neurotransmitter

XIANG Cui-yu¹, LIU Jie², ZHANG Yong-zhou¹, XU Ji-xiang^{1*}

(1. Huaihe Hospital of Henan University, Kaifeng 475000, China;

2. The First Chinese Medicine Hospital of Kaifeng in Henan Province, Kaifeng 475000, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the efficacy of modified Simotang in treatment of adult functional constipation (Qi-stagnancy constipation), and investigate its effects on serum levels of intestinal neurotransmitter nitric oxide synthase (nNOS), nitric oxide (NO), and vasoactive intestinal peptide (VIP), as well as superoxide dismutase (SOD), malonaldehyde (MDA), and glutathione (GSH) levels. **Method:** One hundred and ten patients with functional constipation were selected and randomly divided into control group (55 cases) and treatment group (55 cases) by referring to random number table. The patients in control group were given with routine therapy, Domperidone tablet (1 tablet/time, *tid*), and Phenolphthalein tablets (100 mg/time, *bid*). The patients in treatment group were treated with modified Simotang, 1 dose/day. Both groups were treated for 4 weeks. Then the scores of main clinical symptoms of functional constipation, scores of Qi-stagnancy constipation and

[收稿日期] 20180530(122)

[基金项目] 河南省科技攻关项目(182102310293)

[第一作者] 相翠玉,主管中药师,从事临床药学的工作,E-mail:xiangcuiyu@dingtalk.com

[通信作者] *徐吉祥,主任医师,从事中医内科临床及教学工作,E-mail:hhyjk3906379@163.com

clinical efficacy were compared between two groups. Constipation recurrence rate was compared between two groups after stopping medicine. Serum levels of intestinal neurotransmitters nNOS, NO and VIP as well as SOD, MDA, GSH levels were detected in both groups. **Result:** After treatment, scores for main clinical symptoms (difficult defecation, abdominal distension, defecation time, number of defecation times) and Bristol scores in treatment group were obviously lower than those in control group ($P < 0.01$). Scores for symptoms of Qi-stagnancy constipation (ungratifying defecation, abdominal distension, bowel ringing, frequent flatus, chest and flank tightness) in treatment group were obviously lower than those in control group after treatment ($P < 0.01$). Total clinical efficacy in treatment group 98.04% was superior to that in control group 84.62% ($P < 0.05$). Constipation recurrence rate was 3.92% and 8.16% in treatment group after 4 and 8 weeks of medication stopping, obviously lower than those in control group 18.18% and 27.78% ($P < 0.05$). After treatment, serum levels of intestinal neurotransmitters nNOS, NO, VIP in treatment group were remarkably lower than those in control group ($P < 0.01$). After treatment, serum levels of SOD and GSH in treatment group were higher while MDA level was lower than those in control group ($P < 0.01$). **Conclusion:** Based on routine therapy, modified Simotang in treatment of adult functional constipation (Qi-stagnancy constipation) can improve clinical symptoms and syndrome symptoms, increase the clinical efficacy, decrease recurrence rate, and regulate levels of intestinal neurotransmitters nNOS, NO and VIP as well as SOD, MDA, GSH levels.

[Key words] Simotang; functional constipation; Qi-stagnancy constipation; intestinal neurotransmitter

慢性功能性便秘 (chronic functional constipation, CFC) 是一种除外肠道器质性病变、全身系统性疾病以及药物等所引起的便秘, 主要症状有排便困难等持续性功能性肠道疾病症状, 长期便秘可诱发心脑血管疾病以及结肠黑变病、结肠憩室、痔疮等继发疾病, 严重者可合并失眠、抑郁焦虑、强迫观念及行为诸多精神障碍^[1]。在临床治疗中, 医生常推荐采用膳食搭配 + 合理生活方式来改善便秘症状, 结果往往收效甚微; 口服药物治疗包括容积性缓泻剂 (乳果糖和聚乙二醇), 大便软化剂 (矿物油), 渗透性泻剂等有一定积极效果, 但易带来不良反应, 如 5-羟色胺受体激动剂能促进肠道动力, 却增加了心血管疾病发生危险^[2]。

中医药治疗功能性便秘积累了丰富的临床经验, 如《济生方》理气良方四磨汤, 由沉香、人参、乌药、槟榔组成, 具有行气降逆、宽胸散结之功效, 临床采取四磨汤加减或加味或联合其他药物治疗便秘, 疗效显著^[3-4]。四磨汤作为理气良方, 可提高小肠平滑肌的紧张度和收缩功能, 兴奋 M-胆碱受体促进腺体分泌, 增强肠道肌张力、蠕动幅度, 同时减少毒素吸收及内毒素水平, 促进粪便及时排出体外^[5]。本研究根据功能性便秘 (气滞秘) 气机郁滞、腑失通降的病机特点, 在四磨汤原方基础上加入木香、枳实、大黄以增强其行气导滞功能, 本课题组前期治疗验证该方治疗功能性便秘 (气滞秘) 的疗效确切。具报道证实功能性便秘的发病与肠神经释放的递质

异常有关, 如一氧化氮合酶 (nNOS), 一氧化氮 (NO), 血管活性肠肽 (VIP) 等神经递质分泌过多可抑制胃肠道的消化动力, 导致功能性便秘的发生^[6]。此外, 肠神经递质的异常通过下调具备自由基的清除能力, 引起氧化反应, 间接损失肠道黏膜, 加重便秘病情^[7]。本研究观察了加味四磨汤对成人功能性便秘 (气滞秘) 的疗效, 探讨其对患者肠神经递质调节作用, 为功能性便秘 (气滞秘) 的临床治疗提供治疗方案。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究筛选功能性便秘 110 例, 均为 2017 年 2 月至 2018 年 5 月在河南大学淮河医院接受就诊的患者, 按随机数字表法分为治疗组和对照组各 55 例。对照组男性 35 例, 女性 20 例; 年龄 51 ~ 67 岁, 平均 (61.75 ± 8.95) 岁; 病程 2 ~ 5 年, 平均 (3.44 ± 0.56) 年; 有便秘史 6 例; 体质指数 (BMI) 为 (23.04 ± 3.23) kg · m⁻²。治疗组男性 33 例, 女性 22 例; 年龄 50 ~ 66 岁, 平均 (61.31 ± 8.82) 岁; 病程 2.5 ~ 5 年, 平均 (3.58 ± 0.52) 年; 有便秘史 8 例; BMI 为 (23.09 ± 3.29) kg · m⁻²。两组之间的基线临床资料 (年龄、性别、病程以及 BMI) 无统计学差异, 具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 便秘诊断标准 以《中国慢性便秘诊治指南》^[8] 为拟定标准, 有下列 2 项或 2 项以上可确诊。
①至少 25% 的排便为干球粪或硬粪; ②每周排便

少于3次;③排便感到费力达至少25%;④排便需手法辅助比率至少25%;⑤排便有不尽感至少25%;⑥排便时肛门直肠伴梗阻感和/或堵塞感至少25%。

1.2.2 气滞秘诊断标准 根据《便秘中医诊疗专家共识意见(2017)》^[9]标准拟定。主证有排便不爽,腹胀;次证有肠鸣,呃逆或矢气频,胸胁满闷。舌脉为舌暗红、苔薄,脉弦。证候诊断,主证2项+次证2项,结合舌脉即可。

1.3 纳入标准 ①具备慢性功能性便秘诊断者。②满足中医气滞秘诊断者。③年龄20~70岁,男女不限。④近1个月内未接受便秘相关治疗。⑤患者愿意接受并能完成治疗全过程,并取得患者签署的知情同意书。

1.4 排除标准 ①伴心、脑、肝、肾、血液系统等功能不全者。②甲状腺功能异常者。③结肠、直肠器质性病变所致便秘者。④精神障碍者。⑤内分泌、代谢性、神经性以及药物所致便秘者。⑥合并肿瘤、严重感染患者。⑦同期服用其他中药者。

1.5 治疗方法 对照组参照指南^[9]为依据,给予常规干预治疗。口服促动力药多潘立酮片(湖南千金湘江药业股份有限公司,国药准字H20093426),1片/次,3次/d,饭前服用;口服通便药酚酞片(北京大洋药业有限公司,国药准字H11022318),100 mg/次,2次/d。治疗组内服加味四磨汤治疗,药物组成乌药9 g,沉香末5 g^(冲服),槟榔12 g,人参片9 g,木香9 g,枳实12 g,大黄9 g^(后下);随证加减,腹部胀痛甚者加炒莱菔子9 g,厚朴12 g,柴胡9 g;忧郁寡言者加郁金9 g,合欢皮10 g;急躁易怒者加当归9 g,芦荟9 g。每日1剂,上述所用方药均由副主任以上医师进行处方加减。药物由本院中药房提供,煎药室采用煎药机煎煮2次,混合药液至350 mL,分早晚2次温服。两组疗程均连续治疗4周。

1.6 观察指标 ①两组主要临床症状评分^[10],排便困难为无(0分),偶尔(1分),时有(2分),经常(3分)。腹胀为无(0分),偶尔(1分),时有(2分),经常(3分)。排便时间(min/次)为<10,计0分;10~15,计1分;15~25,计2分;>25,计3分。排便次数(每几天排便1次)为1~2次,计0分;3次,计1分;4~5次,计2分;>5次,计3分。粪便性状(Bristol)分型见,I型为呈坚果状的硬球,II型为硬结状的腊肠样,III型为腊肠样及表面明显裂缝,IV型为表面光滑及柔软腊肠样,V型为呈软团状,VI型为呈糊状便,VII型为呈水样便。IV~VII型为

0分,III型为1分,II型为2分,I型为3分。②两组气滞秘症状评分,根据《中药新药临床研究指导原则》标准评定,分别于治疗前后评定患者的排便不爽、腹胀、肠鸣、矢气频、胸胁满闷按症状分级评分,无症状为0分,轻度为1分,中度为2分,重度为4分。③组患者复发情况比较,自拟复发标准,即符合便秘诊断标准者即为便秘复发病例,分别在停药4和8周两个时间点采取电话或复诊随访记录两组患者便秘复发情况,采用尼莫地平法计算。复发率=复发病例数/(治愈例数+显效例数+有效例数)×100%。④两组血清肠神经递质水平检测,清晨空腹抽取肘静脉血3 mL,静置10 min(室温),以3 000 r·min⁻¹离心10 min,分离血清,于-70℃保存待检测。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清一氧化氮合酶(nNOS),一氧化氮(NO),血管活性肠肽(VIP)水平,nNOS,VIP试剂盒(上海歌凡生物科技有限公司,批号分别为RN006,RV003),NO试剂盒[上海晶抗生物工程有限公司,货号JK-(a)-5116];于治疗前后各检测1次。⑤两组血清超氧化物歧化酶(SOD),丙二醛(MDA)和谷胱甘肽(GSH)水平检测,标本收集和检测方法同④项。SOD,GSH试剂盒[上海晶抗生物工程有限公司,批号分别为JK-(a)-5232,JK-(a)-5050],MDA试剂盒(上海歌凡生物科技有限公司,批号RM002);于治疗前后各检测1次。

1.7 疗效评定标准 根据《慢性便秘中医诊疗共识意见(2009,深圳)》^[11]拟定。痊愈主要症状、体征消失或基本消失,气滞秘积分≥95%,疗效指数≥95%。显效主要症状、体征明显改善,60%≤气滞秘积分<95%,70%≤疗效指数<95%。有效,主要症状、体征明显好转,30%≤气滞秘积分<60%,30%≤疗效指数<70%。无效主要症状、体征无明显改善,甚或加重,气滞秘积分<30%,疗效指数<30%。采用尼莫地平法计算。

症状疗效指数=(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分×100%

气滞秘减分率=(治疗前评分-治疗后评分)/治疗前评分×100%

总有效率=(痊愈+显效+有效)例数/总例数×100%

1.8 统计学处理 数据采用SPSS 19.0软件统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验分析;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组病例试验完成情况比较 两组患者完成

4 周治疗期间,对照组 1 例工作调动,1 例中途查出肠道肿瘤,1 例不配合用药;观察组不配合用药 2 例,转院 1 例;两组最终各完成 52 例。

2.2 两组患者临床主要症状评分比较

表 1 两组患者主要临床症状评分比较 ($\bar{x} \pm s, n = 52$)

Table 1 Comparison of main symptom scores between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 52$)

组别	时间	排便困难	腹胀	排便时间	排便次数	Bristol
对照	治疗前	2.53 ± 0.28	2.33 ± 0.25	2.52 ± 0.28	2.55 ± 0.28	2.45 ± 0.27
	治疗后	1.44 ± 0.17 ¹⁾	1.39 ± 0.16 ¹⁾	1.51 ± 0.18 ¹⁾	1.51 ± 0.17 ¹⁾	1.49 ± 0.16 ¹⁾
治疗	治疗前	2.55 ± 0.29	2.30 ± 0.26	2.56 ± 0.27	2.52 ± 0.27	2.41 ± 0.26
	治疗后	0.71 ± 0.09 ^{1,2)}	0.68 ± 0.08 ^{1,2)}	0.95 ± 0.11 ^{1,2)}	0.86 ± 0.46 ^{1,2)}	0.80 ± 0.09 ^{1,2)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.01$ (表 2,5,6 同)。

2.3 两组患者气滞秘症状评分比较 两组患者治疗后气滞秘症状(排便不爽、腹胀、肠鸣、矢气频、胸胁满闷)评分均明显少于治疗前($P < 0.01$)。治疗

主要临床症状(排便困难、腹胀、排便时间、排便次数,Bristol 评分均明显少于治疗前($P < 0.01$)。治疗后,治疗组主要临床症状评分均少于对照组,比较差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 1。

后,气滞秘症状(排便不爽、腹胀、胸鸣,矢气频,胸胁满闷)评分,治疗组均少于对照组,比较差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 2。

表 2 两组患者气滞秘症状评分比较 ($\bar{x} \pm s, n = 52$)

Table 2 Comparison of scores on Qi-stagnancy constipation symptoms between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 52$)

组别	时间	排便不爽	腹胀	肠鸣	矢气频	胸胁满闷
对照	治疗前	3.09 ± 0.32	3.10 ± 0.33	2.97 ± 0.31	3.11 ± 0.33	3.06 ± 0.33
	治疗后	2.20 ± 0.25 ¹⁾	2.15 ± 0.23 ¹⁾	2.26 ± 0.24 ¹⁾	2.05 ± 0.23 ¹⁾	2.03 ± 0.23 ¹⁾
治疗	治疗前	3.04 ± 0.34	3.08 ± 0.32	3.02 ± 0.31	3.08 ± 0.33	3.03 ± 0.32
	治疗后	1.33 ± 0.15 ^{1,2)}	1.31 ± 0.15 ^{1,2)}	1.26 ± 0.14 ^{1,2)}	1.12 ± 0.13 ^{1,2)}	1.16 ± 0.14 ^{1,2)}

2.4 两组患者临床疗效比较 治疗后 4 周统计发现,治疗组临床疗效总有效率为 98.04%,显著高于对照组 84.62% ($\chi^2 = 4.379, P < 0.05$),见表 3。

表 4 两组患者停药后便秘复发率比较

Table 4 Comparison of constipation recurrence rate after treatment between two groups

组别	4 周	8 周
对照	8/44 (18.18)	10/36 (27.78)
治疗	2/51 (3.92) ¹⁾	4/49 (8.16) ¹⁾

表 3 两组患者临床疗效比较

Table 3 Comparison of clinical efficacy between two groups

组别	痊愈 /例 (%)	显效 /例 (%)	有效 /例 (%)	无效 /例 (%)	总有效率 /%
对照	15 (28.85)	17 (32.69)	12 (23.08)	8 (15.38)	84.62
治疗	32 (61.54)	15 (28.85)	4 (7.69)	1 (1.92)	98.04 ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ (表 4 同)。

2.5 两组患者停药后便秘复发率比较 停药 4 和 8 周时,治疗组便秘复发率分别为 3.92% 和 8.16%,均明显低于对照组 18.18% 和 27.78% ($P < 0.05$),见表 4。

异有统计学意义($P < 0.01$),见表 5。

表 5 两组患者血清肠神经递质水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 52$)

Table 5 Comparison of serum levels of intestinal neurotransmitter between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 52$)

组别	时间	nNOS /U·mL ⁻¹	NO /μmol·L ⁻¹	VIP /μmol·L ⁻¹
对照	治疗前	35.01 ± 4.04	86.93 ± 9.55	40.98 ± 4.41
	治疗后	31.03 ± 3.45 ¹⁾	72.81 ± 7.86 ¹⁾	34.75 ± 3.90 ¹⁾
治疗	治疗前	35.09 ± 4.09	86.77 ± 9.43	40.81 ± 4.45
	治疗后	26.21 ± 2.95 ^{1,2)}	62.41 ± 6.68 ^{1,2)}	30.46 ± 3.35 ^{1,2)}

2.6 两组患者血清肠神经递质水平比较 与治疗前相比较,两组患者治疗后血清 nNOS, NO, VIP 水平均明显少于治疗前($P < 0.01$);治疗后,治疗组血清 nNOS, NO, VIP 水平均明显低于对照组,比较差

2.7 两组患者 SOD, MDA 和 GSH 水平比较 与治疗前相比较,两组患者治疗后血清 SOD, GSH 水平

均显著增加,MDA 水平均有减少 ($P < 0.01$); 治疗后,治疗组 SOD,GSH 水平均显著高于对照组,MDA 水平明显低于对照组,比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$),见表 6。

表 6 两组患者血清 SOD,MDA,GSH 水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 52$)
Table 6 Comparison of serum levels of SOD, MDA and GSH between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 52$)

组别	时间	SOD /U·mL ⁻¹	MDA /μmol·L ⁻¹	GSH /μmol·L ⁻¹
对照	治疗前	17.68 ± 2.49	7.68 ± 0.95	5.93 ± 0.65
	治疗后	21.79 ± 2.43 ¹⁾	4.22 ± 0.51 ¹⁾	7.99 ± 0.90 ¹⁾
治疗	治疗前	17.61 ± 2.71	7.75 ± 0.98	5.89 ± 0.62
	治疗后	25.97 ± 2.93 ^{1,2)}	2.31 ± 0.28 ^{1,2)}	11.63 ± 1.41 ^{1,2)}

3 讨论

功能性便秘属中医学“便秘”“肠结”等病范畴,认为引起功能性便秘的病因有外邪侵入、饮食内伤、情志不舒、阴阳气血失调等,气秘型是其最常见证型^[12]。由于久坐少动,气机不利,或忧思多虑,脾伤气结,或抑郁恼怒,肝郁气滞,引起气机郁滞,宣达失能,导致腑气不通,肠道升降失常,传导失司,糟粕内停,而致大便秘结^[13]。《症因脉治·大便秘结论》指出“诸气怫郁,则气壅大肠,而大便乃结;若元气不足,肺气不能下达,则大肠不得传道之令,而大便亦结矣。”《金匱翼·便秘》曰:“气秘者,气内滞,而物不行也。”因此,临床治疗功能性便秘(气滞秘)宜以顺气导滞法为主。

本组加味四磨汤中乌药行气疏肝,善理气机;沉香降气平喘;木香能通气、合五脏;佐以槟榔行气破滞;大黄、枳壳合用攻积导滞、通腑泄浊;破气之品过于辛散易损伤人体的正气,又佐人参片益气扶正,补其不足,使郁滞开而正气不伤;全方合用,共奏行气通便导滞之功,可使气滞得行,气逆得降,正虚得补,则诸症渐愈。现代药理学研究证实,乌药具有拮抗乙酰胆碱收缩效应,改善小肠紧张性,达到排气、排便的效果^[14]。沉香可降低新斯的明所致肠痉挛,并对抗乙酰胆碱、组胺引起的痉挛性收缩,促进肠道蠕动^[15]。槟榔可增加胃肠平滑肌张力和消化液分泌,促进促进肠道蠕动,达到通便效果^[16]。枳实中的黄酮类成分能够兴奋机体平滑肌增加肠管的自主运动,也可通过调节体内的胃肠激素达到促进胃肠运动的作用^[17]。大黄能够降低机体平滑肌中的类肌钙蛋白水平,解除其对肌动蛋白丝移动的抑制效应,以促进胃肠道的运动^[18]。木香通过结合 M 胆碱

受体推进小肠运动,但对新斯的明所引起的小肠异常推进亢进发挥了抑制效应^[19]。因此,加味四磨汤中乌药、沉香、槟榔、人参片、木香、枳实、大黄合用效果与功能性便秘(气滞秘)气机郁滞、腑失通降的病机相吻合。本研究结果显示,治疗组治疗后主要临床症状(排便困难、腹胀、排便时间、排便次数、Bristol)评分均明显少于对照组;治疗后气滞秘症状(排便不爽、腹胀、肠鸣、矢气频、胸胁满闷)评分均明显低于对照组;治疗组的临床疗效总有效率为 98.04%,显著高于对照组 84.62%;停药 4 和 8 周时,治疗组便秘复发率分别为 3.92% 和 8.16%,均明显低于对照组 18.18% 和 27.78%,说明了加味四磨汤可提高功能性便秘的近期和远期疗效,促进临床症状改善。

功能性便秘大多伴有结肠运动功能减弱,与肠神经递质功能水平异常联系密切。NO 为非胆碱能抑制性神经递质的一种,以扩散的方式进入消化道平滑肌细胞,通过激活可溶性鸟苷酸环化酶,引起环磷酸鸟苷升高,过高 NO 可阻止 Ca²⁺ 通道,降低细胞内 Ca²⁺ 浓度,引起肠道平滑肌松弛,肠道动力减弱引发本病^[20]。nNOS 是人体合成 NO 的唯一酶,通过催化 L-精氨酸生成 NO,其活性变化直接影响 NO 的生成量,且 nNOS 表达增多也可持续性抑制胃肠道运动^[21]。VIP 是存在于中枢神经和肠神经系统的脑肠肽递质,可特异性结合 VIP 受体,抑制性 G 蛋白刺激 Ca²⁺ 内流,激活 Ca²⁺/钙调蛋白依赖性内皮型 NOS,促进体内 NO 合成,同时 VIP 结合胃肠平滑肌上的 VIP 受体也可直接激活腺苷酸环化酶,上调细胞内环磷酸腺苷水平,活化 PKA 致平滑肌超极化,舒张平滑肌,最终减慢结肠运动^[22]。本组结果显示,治疗后,治疗组患者血清肠神经递质 nNOS,NO,VIP 水平均低于对照组,提示了加味四磨汤治疗功能性便秘可能通过调节的体内肠神经递质 nNOS,NO,VIP 水平,改善肠道运动状态等,发挥治疗效果。

研究证实,NO 在体内可分解为羟自由基和二氧化氮自由基,这两种自由基具有很强的氧化性,可破坏 SOD,GSH 的分子结构,促使其合成减少,降低 SOD,GSH 的抗氧化酶清除自由基能力;同时 NO 生成时产生了大量氧自由基,这些自由基使机体发生脂质氧化反应,合成和释放大 MDA;SOD,MDA,GSH 在体内的代谢异常对机体产生较强的细胞毒性效应,损伤肠道内壁黏膜细胞致肠道黏膜功能障碍,最终加重便秘^[23-24]。本研究结果显示,治疗

后,治疗组患者血清 SOD, GSH 水平均高于对照组, MDA 水平低于对照组,说明了加味四磨汤治疗功能性便秘可能通过调节体内肠神经递质 NO 水平,进而调节 SOD, MDA, GSH 含量,发挥治疗作用。

综上所述,加味四磨汤治疗成人功能性便秘(气滞秘)可明显改善患者的临床症状和证候症状,提高临床疗效,减少复发率,调节患者体内肠神经递质水平及 SOD, MDA, GSH 可能与其疗效有关。本研究不足之处在于,针对加味四磨汤调节功能性便秘(气滞秘)患者肠神经递质的作用方面上缺乏大样本研究证据,今后研究中需建立合适的研究模型,阐明加味四磨汤如何通过调节肠神经递质对功能性便秘(气滞秘)发挥治疗作用。

[参考文献]

[1] 黄林生,祝琦,高仁元,等.合生元治疗慢性功能性便秘的疗效及对肠道菌群结构的影响研究[J].中国全科医学,2018,21(8):908-913.

[2] 黄仁燕,陈勇,彭云花,等.黄杏润肠片治疗轻中度慢传输型便秘 45 例临床观察[J].中医杂志,2016,57(24):2121-2123.

[3] 吴胜智,郑卫方,卢中华.四磨汤加减联合莫沙必利治疗气滞型慢性功能性便秘疗效观察[J].新中医,2015,47(4):99-100.

[4] 苏兆田,王真.加味四磨汤治疗化疗相关性便秘 30 例临床观察[J].云南中医中药杂志,2011,32(7):46-47.

[5] 赵先平,李丹丹,李湘玉,等.四磨汤治疗便秘概况[J].湖南中医杂志,2015,31(8):196-197.

[6] 谢昌营,吴成成,肖慧荣.麻元通便止痛汤对慢传输型便秘大鼠肠道推进功能的影响[J].中国实验方剂学杂志,2018,24(7):154-158.

[7] 贺敏,秦建设,吕武宾,等.柚皮苷对胃溃疡大鼠血清及胃黏膜组织中 SOD 和 NO 水平的影响[J].重庆医学,2017,46(2):230-232.

[8] 中华医学会消化病学分会胃肠动力组,中华医学会外科学分会结直肠肛门外科学组.中国慢性便秘诊治指南[J].胃肠病学,2013,18(10):605-612.

[9] 中华中医药学会脾胃病分会.便秘中医诊疗专家共识意见(2017)[J].中医杂志,2017,58(15):1345-1349.

[10] 中华医学会外科学分会肛肠外科学组.便秘症状及疗效评估[J].中华胃肠外科杂志,2005,8(4):355.

[11] 中华中医药学会脾胃病分会.慢性便秘中医诊疗共识意见(2009,深圳)[J].中国中西医结合消化杂志,2010,18(2):136-139.

[12] 赵蕾,廖秀军,杨关根,等.慢性功能性便秘基本证型分布特点及相关因素分析[J].中国中西医结合杂志,2014,34(10):1173-1177.

[13] 张晓,牛学恩.从调畅气机论治功能性便秘[J].中国中医药现代远程教育,2018,16(4):63-64.

[14] 龚明,叶丽芝,糜亚男.乌药不同提取液对小鼠肠推进功能影响的实验研究[J].中医药导报,2015,21(2):36-37.

[15] 李红念,梅全喜,林焕泽,等.沉香的化学成分、药理作用和临床应用研究进展[J].中国药房,2011,22(35):3349-3351.

[16] 孙娟,曹立幸,陈其城,等.槟榔对健康人胃电图及胃动素、促肾上腺皮质激素释放激素的影响[J].中药新药与临床药理,2016,27(2):281-285.

[17] 胡源祥,陈海芳,宋玉鹏,等.枳实及其主要活性成分促进脾虚模型大鼠胃肠运动的机制研究[J].中国药房,2017,28(13):1747-1750.

[18] 杨滢.大黄药效成分及其药理活性研究进展[J].中医临床研究,2018,10(35):142-144.

[19] 苟杰,胥潇,李木瑶,等.木香茎叶提取物成分类别的初步检识及其对小鼠肠推进和胃排空的影响[J].药物评价研究,2017,40(9):1259-1264.

[20] 阙任焯,方慧琪,沈艳婷,等.NO 及 NOS 与气阴两虚型功能性便秘相关性及其干预作用[J].世界中西医结合杂志,2017,12(4):520-523.

[21] 贾蕊,邢海娇,张选平,等.不同刺灸法对功能性便秘大鼠血浆一氧化氮、一氧化氮合酶及结肠血管活性肠肽的影响[J].针刺研究,2017,42(1):50-55.

[22] YIN J, LIANG Y, WANG D, et al. Naringenin induces laxative effects by upregulating the expression levels of c-Kit and SCF, as well as those of aquaporin 3 in mice with loperamide-induced constipation [J]. Int J Mol Med, 2018, 41(2):649-658.

[23] 牛明了,甄欢欢,周晓丽.秦艽提取物对便秘大鼠血清及结肠组织 NO, SOD, MDA, GSH 水平的影响[J].山东医药,2016,56(5):27-29.

[24] 唐洪波,陈宝国,付倩雨,等.右归丸治疗脾肾阳虚型老年功能性便秘的临床观察[J].中国实验方剂学杂志,2015,21(23):168-171.

[责任编辑 何希荣]