

中药复方改善腹泻型肠易激综合征内脏高敏感作用机制探讨

薛红 张北华 王凤云 唐旭东

(中国中医科学院西苑医院,北京,100091)

摘要 目的:近年来中药在治疗(IBS-D)的临床和实验研究中取得了较大进展,作者对中药治疗本病的机理进行综述。方法:查阅近5年的国内外文献,从中药调节腹泻型肠易激综合征的脑肠肽(肽)及神经递质表达,含量及相关炎性因子改变等进行归纳、分析、总结。结果:中药治疗腹泻型肠易激综合征的主要途径包括降低血中和结肠黏膜中5-HT浓度和含量,减少血管活性肠肽(VIP)表达及分泌,升高肠组织中NO水平,降低血浆中胃动素(MOT),胰高血糖素样肽-1(GLP-1),生长抑素(SS),P物质(SP)的含量。神经免疫机制包括减少肥大细胞数目及活化,调节促炎因子\抗炎因子水平。结论:应进一步加强中药复方改善腹泻型肠易激综合征作用机制研究,为解释中药科学内涵及进一步开发提供参考。

关键词 肠易激综合征;内脏高敏感;基础研究;机制

Investigation of Improving Visceral Hypersensitivity of Diarrhea Predominant Irritable Bowel Syndrome (IBS-D) Treated by Chinese Herbal Compound and Mechanism

Xue Hong, Zhang Beihua, Wang Fengyun, Tang Xudong

(Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China)

Abstract Objective: In recent years, traditional Chinese medicine has made great progress in the treatment of diarrhea predominant irritable bowel syndrome (IBS-D) in clinical and experimental research. In this paper, the mechanism of traditional Chinese medicine treatment of this disease was summarized. **Methods:** The impact of traditional Chinese medicine (TCM) on the brain gut amine (peptide) and neurotransmitter expression, the content and related inflammatory factor change were our major interests when conducting literature review on published literature home and abroad in recent five years. **Results:** The main mechanism of TCM is: lowering the content of 5-HT in colonic mucosa and blood, reducing the expression of vasoactive intestinal peptide (VIP) and secretion, increasing the NO level in the intestinal tissue, reducing gastric dynamic element (MOT) in plasma, glucagon like peptide 1 (glp-1) and somatostatin (SS), the content of substance P (SP), reducing the number of mast cells and nerve immunity mechanism activation, regulation of pro-inflammatory factor and anti-inflammatory factor levels. **Conclusion:** The mechanism research should be further enhanced to reveal the physiological and pathological mechanism of TCM treatment.

Key Words Irritable bowel syndrome; Visceral hypersensitivity; Basic research; Mechanism

中图分类号:R285 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2015.07.002

肠易激综合征(Irritable Bowel Syndrome, IBS)是肠道动力学与内脏感觉异常的胃肠功能性疾病,是指一组包括有排便习惯改变(腹泻/便秘)、粪便性状异常(稀便、黏液便或硬结便)、腹痛及腹胀等临床表现的症候群,症状持续存在或间歇发作。罗马Ⅲ把IBS分为腹泻型(IBS-D)、便秘型(IBS-C)、腹泻便秘交替型(IBS-A)、不确定型(IBS-U),临床研究发现,IBS的各种亚型中,IBS-D最为多见^[1]。腹泻型IBS在中医学中属“泄泻”“腹痛”等范畴,其发病多与情志因素有关,随着社会竞争的加剧,本病发病率有明显的增加趋势。肠易激综合征的病因、发病

机制目前尚未清楚,目前认为发病机制包括精神、遗传、免疫、感染、食物等。西药治疗主要分为以下5种药物:解痉药、肠感觉动力调节剂、止泻剂和导泻剂、抗抑郁药、微生态制剂。但西医治疗效果一直不理想。近年来,中医药对本病的研究取得了一些成绩,得到了国内外医学界的重视。现将近5年围绕中药复方改善腹泻型肠易激综合征内脏高敏感作用机制的进展概述如下。

1 实验研究

1.1 神经递质和神经肽表达的研究

1.1.1 降低5-HT浓度及表达 吕妍^[2]等研究发现

基金项目:国家重点基础研究发展计划资助项目(编号:2013CB531703);国家自然科学基金资助项目(编号:81173209)

作者简介:薛红(1977—),助理研究员,博士,E-mail:xuehong03@163.com

通信作者:唐旭东(1963.3—),博士,主任医师,教授,博士研究生导师,中国中医科学院首席研究员,研究方向:消化系统疾病的中医药防治研究,E-mail:txdy@sina.com

藿香正气提取物可降低 IBS-D 模型大鼠小肠推进率,减弱结肠转运效应,提高大鼠血清 NO 含量,降低 5-HT 浓度,减少肠嗜铬细胞(EC)数量。肠激安方^[3]治疗 IBS 的作用可能与改善细胞免疫功能和肠道敏感性,减少 5-HT 分泌有关。温中健脾方^[4]能降低 IBS-D 模型大鼠下丘脑及结肠黏膜 5-HT 的表达,调控脑-肠轴以治疗 IBS-D。石君杰^[5]等研究发现逍遥散可能通过调节 IBS 模型大鼠结肠 5-HT 受体,减弱神经元兴奋性,从而提高内脏痛阈,消除肠道过敏。宁肠汤还能降低 IBS 大鼠 5-HT 水平,推测可改善 IBS 时的内脏痛觉过敏^[6]。最新的研究表明舒肝健胃通过调控 TRPV1,TRPV4,TRPA1,PAR2,5-HT,SERT,减少降钙素基因相关肽(Calcitonin Gene-related Peptide,CGRP)和 TNF- α 水平,改善 IBS 内脏高敏感和肠动力^[7]。钱锋^[8]等研究发现痛泻要方可能通过减少肥大细胞脱颗粒,降低模型大鼠血清 5-HT、血浆 SP 含量,增加血浆 CGRP 含量,从而改善胃肠动力并降低内脏敏感性,发挥治疗肠易激综合征的效应。汪建伟^[9]等研究发现,痛泻药方可以通过提高 5-HT₄ 受体 mRNA 表达,降低 c-fos mRNA 及 SS、VIP 表达发挥抑制内脏高敏性作用。最近也有研究表明痛泻药方可以通过调节肠神经系统的活性及 5-HT 和 SP 的活性发挥改善 IBS 大鼠模型的症状^[10]。

1.1.2 降低血管活性肠肽表达及分泌 吴美玉^[11]等研究发现黄术灌肠液能够降低 IBS-D 大鼠结肠黏膜血管活性肠肽(Vasoactive Intestinal Peptide,VIP)免疫组织化学染色的阳性细胞数量和染色强度,通过调整脑-肠轴功能异常,改善 IBS-D 的症状,达到治疗效果。附子理中汤能显著降低 IBS-D 模型大鼠血清及结肠黏膜中 VIP 的含量,调整脑-肠轴功能障碍,最终达到治疗效果^[12]。痛泻要方减少中枢促肾上腺皮质激素释放激素(Corticotropin-releasing hormone,CRF)的含量,调节肠道初级感觉神经纤维 VIP 的分泌,减少伤害性刺激向脊髓后角上传,减弱背角神经兴奋性,从而提高内脏痛阈,降低内脏敏感性,改善腹泻症状^[13]。

1.1.3 NO 和其他胃肠激素的作用 段永强^[14]等研究发现 IBS-D 模型大鼠血清及小肠组织 NO/NOS 水平显著降低,血清胃动素(MOT)水平显著升高;经中药干预后,四君子汤和理中汤均能升高 IBS-D 模型大鼠血清及小肠组织 NO/NOS 水平,降低 MOT 水平,且以理中汤作用显著。痛泻要方对 IBS-D 模型大鼠组织和血浆中胰高血糖素样肽-1(Glucagon-like

Peptide, GLP-1)、生长抑素(Somatostatin, SS)、P 物质(Substance P, SP)含量也有影响,高、中、低剂量组均能降低组织和血液中 GLP-1, SS, SP 水平^[15-16]。朱慧渊^[17]等研究发现疏肝健脾法可调整 IBS 动物模型体内 SP 的分泌和释放,从而发挥治疗的作用。

1.2 神经免疫和其他机制的研究

1.2.1 减少肥大细胞数目及活化 钦丹萍^[18]等研究发现痛泻要方治疗 IBS 大鼠模型的作用机制可能是通过减少肥大细胞数量,抑制肥大细胞活化,减少组胺的释放,从而降低内脏高敏性。霍涛^[19]等研究发现黄术灌肠液能够减少 IBS-D 大鼠回盲部肥大细胞数目,降低血清及回盲部肠组织 P 物质含量,从而对 IBS-D 起到治疗作用。汪建伟^[20]等研究发现痛泻要方可改善肥大细胞活化程度,降低 SP 释放,调控结肠 SP、SP mRNA 表达,通过调控神经递质和免疫细胞关系,而降低 IBS 内脏高敏性。

1.2.2 调节炎症因子 林媚^[21]等研究发现肠安 I 号高、中、低剂量可通过增加 IL-10 的表达,降低 TNF- α 的含量,调节促炎因子\抗炎因子水平,使其抗炎活性增强,从而发挥对 IBS 的治疗作用。王凤云^[22]等研究发现肠安 II 号可以通过减轻 AWR 反应和粪便含水量,还抑制焦虑和抑郁的行为。超微结构研究表明,肠道黏膜屏障功能在 PI-IBS 模型大鼠严重受损此外,PI-IBS 模型大鼠表现出在固有层和黏膜下层显著降低 CD4⁺/CD8⁺ 细胞比值,增加 IL-1 β 和减少 IL-4 表达,而逆转 PI-IBS 诱发的 CD4⁺/CD8⁺ 细胞比值的变化和 IL-1 β 和 IL-4 的表达。宁肠汤能明显降低 IBS 大鼠血清 TNF, IL-1 β , IL-8 含量,并在一定范围内呈现明显的剂量-效应关系^[23]。苏俊权^[24]等研究发现康泰复方对 IBS 模型大鼠脑肠轴脑干、下丘脑 CRH 含量升高提示其改变与 IBS 的发病相关;苏晓兰^[25]等研究发现温肾健脾方对 IBS-D 大鼠有较好治疗作用,其机理可能是通过调控 Th1/Th2 起到抗炎和调节免疫作用。

2 临床基础研究

林震群^[26]等研究发现丹红注射液能有效地改善肠易激综合征患者的症状,并与血清 IL-8 及 TNF- α 浓度水平调节有关。黄罡^[27]等研究发现生姜泻心汤可能通过稳定肥大细胞,调节 IL-13 及 IL-1 β , 达到缓解 PI-IBS 患者症状的作用。高文艳^[28]等研究发现健脾法治疗伴有食物不耐受的 IBS-D 有效,有可能通过调节 IL-17 和 IL-23 在肠黏膜的表达达治疗效果。惠德生^[29]等研究发现西药马来酸曲美布汀联合中药复方参苓白术散,可以通过调节患者

体内异常变化的血浆生长抑素(SS)、神经肽 Y(NPY)水平治疗腹泻型肠易激综合征。项凤梅^[30]等研究发现升清降浊药方可以通过下调患者血清 TNF- α 的浓度、上调 IL-10 的浓度改善腹泻型肠易激综合征。吴华清^[31]等研究发现温中止泻汤作用机制可能与抑制胃肠道蠕动过快、解除胃肠道痉挛有关。庄李磊^[32]等研究发现黄术灌肠液能有效改善肠易激综合征的症状,并与血清 TNF- α 浓度水平调节有关。

3 小结及目前研究存在的问题

近年来,中医中药对本病的研究取得了一些成绩,基本都针对胃肠运动、胃肠激素、内脏高敏感性等方面进行机制研究。虽然近年来对于 IBS 的复方治疗研究做了大量工作但仍存在不少问题:1)动物模型的问题目前尚没有公认统一的 IBS 模型,IBS 作为一种神经免疫、心理躯体、内脏高敏以及肠功能异常的综合性疾病,目前研制的模型仍显薄弱。该种模型结合中医学的基本特点即辨证论治和整体观念,对实验动物模型进行中医的辨证分析的研究。但病证结合模型并不是简单的将西医病理模型和中医病因模型进行叠加,如何将中医证的特征引入动物模型的评价,值得深入研究。2)大多数研究都是探讨对 IBS 内脏痛敏的作用机制,而对其脑-肠互动调控作用及其他机制的研究较少。3)缺少针对复方的物质基础研究,逐步揭示复方的主要有效群体,主要作用途径和作用部位,以探索中药复方的主要作用原理,为中药的科学内涵和产业水平的提升发挥关键作用。

参考文献

- [1] 胡品津,潘国宗.中华医学会第 1 届全国肠易激综合征学术会议纪要[J].中华消化杂志,2003,23(7):428.
- [2] 吕妍,李丹,唐方.藿香正气提取物对腹泻型肠易激综合征模型大鼠肠动力调控机理研究[J].中国中西医结合杂志,2011,31(7):941-944.
- [3] 唐洪梅,黄樱华,李得堂,等.肠激安方对腹泻型肠易激综合征模型大鼠 T 淋巴细胞和 5-羟色胺的影响[J].广州中医药大学学报,2009,26(2):164-168.
- [4] 徐海珍,谢建群,吴大正,等.温中健脾方对腹泻型肠易激综合征大鼠下丘脑及结肠黏膜 5-HT 表达的影响[J].上海中医药大学学报,2009,23(3):29-32.
- [5] 石君杰,徐发莹,宋李亚,等.逍遥散对肠易激综合征大鼠结肠 5-HT 受体的干预作用[J].浙江中西医结合杂志,2012,22(3):172-174.
- [6] 王佳薇,沈勤.宁心安神法对腹泻型肠易激综合征大鼠内脏高敏感性影响[J].中华中医药学刊,2011,29(9):2127-2130.
- [7] Shi HL, Liu CH, Ding LL, et al. Alterations in serotonin, transient re-

ceptor potential channels and protease-activated receptors in rats with irritable bowel syndrome attenuated by Shugan decoction [J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(16):4852-4863.

- [8] 钱锋,卜平.痛泻要方干预大鼠肠易激综合征肝郁脾虚证的作用及机制[J].苏州大学学报,2010,30(6):1179-1238.
- [9] 旺建伟,叶虹玉,赵文静,等.痛泻要方对 IBS 内脏高敏性大鼠结肠组织 5-HT₄ 受体 mRNA 与 c-fos mRNA 表达的影响[J].中华中医药杂志,2014,29(4):1070-1075.
- [10] Yin Y, Zhong L, Wang JW, et al. Tong Xie Yao Fang relieves irritable bowel syndrome in rats via mechanisms involving regulation of 5-hydroxytryptamine and substance P [J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(15):4536-4546.
- [11] 吴美玉,胡团敏,郑溪水.黄术灌肠液对腹泻型肠易激综合征大鼠结肠黏膜 VIP 表达的影响[J].世界华人消化杂志,2010,18(28):2966-2970.
- [12] 谢文娟,张志敏,武志娟,等.附子理中汤对腹泻型肠易激综合征大鼠 VIP 的影响[J].时珍国医国药,2013,24(11):2637-2638.
- [13] 唐丽明,宋宁,袁红霞.中药复方治疗肠易激综合征的实验研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(19):355-360.
- [14] 段永强,程卫东,李兰珍,等.四君子汤和理中汤对脾虚肠易激综合征大鼠一氧化氮信号通路及胃动素表达影响的差异[J].中国老年学杂志,2014,34(18):5149-5151.
- [15] 王垂杰,包艳莉,李玉锋.痛泻要方对肠易激综合征模型大鼠血清 5-HT 和 NO 影响的实验研究[J].世界中西医结合杂志,2009,4(11):776-779.
- [16] 潘锋,陈建永,张涛.痛泻要方对脾虚肝郁型肠易激综合征大鼠内脏敏感性干预作用的研究[J].中国中医药科技,2009,16(5):361-362.
- [17] 朱慧渊.疏肝健脾法对肠易激综合征模型大鼠 SP 及 c-fos 表达变化的作用机制[J].辽宁中医杂志,2014,41(7):1526-1527.
- [18] 钦丹萍,康年松,韩建新,等.痛泻要方对肠易激综合征大鼠内脏高敏性及肥大细胞活化的影响[J].浙江中医药大学学报,2011,35(6):897-899.
- [19] 霍涛,胡团敏,黄思付.黄术灌肠液对腹泻型肠易激综合征大鼠肥大细胞与 P 物质的影响[J].世界华人消化杂志,2012,20(3):219-223.
- [20] 旺建伟,叶虹玉,殷越,等.痛泻要方对肠易激综合征内脏高敏性大鼠结肠组织肥大细胞活化、P 物质表达及相关性的影响[J].中华中医药杂志,2014,29(6):1982-1986.
- [21] 林媚,唐旭东,王凤云,等.肠安 I 号及其低浓度原药安慰剂对腹泻型 IBS 大鼠血清 TNF- α 、IL-10 的影响[J].上海中医药杂志,2012,46(5):82-83.
- [22] Wang FY, Su M, Zheng YQ, Wang XG, Kang N, Chen T, Zhu EL, Bian ZX, Tang XD. Herbal prescription Chang'an II repairs intestinal mucosal barrier in rats with post-inflammation irritable bowel syndrome [J]. Acta Pharmacol Sin, 2015, 36(6):708-715.
- [23] 杨江升,徐珊,申屠利明,等.宁肠汤对腹泻型肠易激综合征模型大鼠脑神经肽的影响[J].中华中医药学刊,2010,28(3):609-611.

- [24] 苏俊权, 罗琦, 许仕杰, 等. 康泰复方对 IBS 模型大鼠脑肠轴 CRH 及肥大细胞的干预作用[J]. 新中医, 2012, 44(8): 151 - 153.
- [25] 苏晓兰, 魏玮. 温肾健脾方对腹泻型肠易激综合征大鼠 Th1/Th2 表达的影响[J]. 广州中医药大学学报, 2012, 29(5): 550 - 609.
- [26] 林震群, 周文博. 丹红注射液对腹泻型肠易激综合征患者血清 IL-8 及 TNF- α 的影响[J]. 吉林医学, 2010, 31(1): 70 - 71.
- [27] 黄罡, 黄景瑞, 胡绵清. 生姜泻心汤对感染后肠易激综合征患者肥大细胞、IL-13 及 IL-1 β 的影响[J]. 中国中医药科技, 2012, 19(2): 111 - 113.
- [28] 高文艳, 王长洪, 吕冠华, 等. 伴有食物不耐受的腹泻型肠易激综合征患者 IL-17 和 IL-23 的表达及健脾法对其表达的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2012, 39(10): 1940 - 1942.
- [29] 惠德生, 陈随才, 张来启, 等. 马来酸曲美布汀联合参苓白术散治疗腹泻型肠易激综合征及对血浆生长抑素、神经肽 Y 水平影响[J]. 现代生物医学进展, 2013, 13(12): 2342 - 2344.
- [30] 项凤梅, 江一平, 邓科穗. 升降浊法对腹泻型肠易激综合征 TNF- α 、IL-10 表达的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2014, 22(11): 638 - 643.
- [31] 吴华清, 邵亮, 谷圣青. 温中止泻汤治疗脾阳亏虚型肠易激综合征的疗效观察与机理探讨[J]. 中医药研究, 2015, 12(8): 86 - 88.
- [32] 庄李磊, 胡团敏, 黄思付, 等. 黄术灌肠液对肠易激综合征患者 TNF- α 表达的影响[J]. 世界华人消化杂志, 2014, 22(1): 144 - 148.

(2015 - 06 - 24 收稿 责任编辑: 洪志强)

(上接第 972 页)

- [15] 范一宏, 蔡利军, 徐国萍, 等. 中医辨证治疗功能性消化不良的随机对照研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(12): 1592 - 1597.
- [16] 林琳, 魏玮, 李欣. 半夏泻心汤加减治疗功能性消化不良 60 例临床观察[J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(4): 876 - 878.
- [17] 黄静. 半夏泻心汤联合枸橼酸莫沙比利治疗功能性消化不良疗效观察[J]. 实用中医药杂志, 2011, 27(7): 464 - 465.
- [18] 刘亚祥. 自拟消痞除满汤治疗功能性消化不良 136 例[J]. 陕西中医学院学报, 2011, 34(6): 44 - 46.
- [19] 汪晓艳. 自拟固本益胃汤加减对功能性消化不良的治疗作用[J]. 中医临床杂志, 2012, 24(9): 860.
- [20] 韦朝霞, 刘洁娴. 自拟健脾化湿和胃方治疗功能性消化不良临床观察[J]. 蛇志, 2014, 26(2): 179 - 181.
- [21] 丛庆国. 自拟升降浊汤治疗功能性消化不良的临床效果观察[J]. 中国医药指南, 2010, 8(32): 204 - 205.
- [22] 王进. 自拟枳术二陈汤治疗功能性消化不良 82 例[J]. 云南中医中药杂志, 2012, 33(8): 35.
- [23] 尹亚东. 自拟方治疗功能性消化不良 51 例疗效观察[J]. 光明中医, 2012, 27(9): 1778 - 1779.
- [24] 王彩虹. 中药自拟汤方治疗功能性消化不良 168 例临床分析[J]. 求医问药: 下半月刊, 2012, 10(8): 589 - 590.
- [25] 刘方旭, 许乐. 枳术宽中胶囊治疗功能性消化不良及抑郁症状疗效及安全性多中心、开放、随机对照研究[J]. 世界中医药, 2012, 7(6): 484 - 485.
- [26] 肖朝阳, 徐秀梅. 半夏泻心汤加减配合多潘立酮片治疗功能性消化不良 62 例临床研究[J]. 新中医, 2012, 44(1): 53 - 54.
- [27] 胡全光, 林小武. 自拟泻平饮合多潘立酮治疗功能性消化不良疗效观察[J]. 广西中医药大学学报, 2013, 16(2): 34 - 35.
- [28] 郭军, 刘苗, 郑冬青, 等. 胃苏颗粒联合莫沙必利治疗餐后不适综合征临床疗效观察[J]. 云南医药, 2013, 34(3): 247 - 248.
- [29] 王丽. 六味安消胶囊联合多潘立酮治疗功能性消化不良临床研究[J]. 新中医, 2013, 45(6): 37 - 39.
- [30] 韩志瑾, 谢海芳. 捏脊疗法联合莫沙必利治疗功能性消化不良 48 例[J]. 浙江中西医结合杂志, 2013, 23(7): 546 - 548.
- [31] 牛爱原, 邓世雄, 白凤鸣. 黛力新联合中医针灸在心因相关功能性消化不良中的应用价值[J]. 现代中西医结合杂志, 2013, 22(19): 2080 - 2081.
- [32] 戚红亮, 宋斌, 凌家生. 黛力新联合穴位贴压治疗功能性消化不良上腹疼痛综合征[J]. 按摩与康复医学, 2014, 5(3): 110 - 111.
- [33] 孙菁, 房静远, 盛剑秋, 等. 三九胃泰颗粒与奥美拉唑联用治疗功能性消化不良疗效和安全性的多中心、随机、双盲、双模拟、平行对照临床试验[J]. 中华消化杂志, 2013, 33(4): 269 - 273.
- [34] 谢胜, 张越, 周晓玲, 等. 周易象数切脉疗法对功能性消化不良患者胃电节律的影响广西中医药管理局中医药科技专项课题[J]. 江西中医药, 2011, 42(5): 17 - 18.
- [35] 李冀, 刘蔚雯, 肖洪彬, 等. 枳术汤治疗功能性消化不良的配伍研究[J]. 中华中医药学刊, 2007, 25(2): 199 - 201.
- [36] 段嘉川. 中药复方芍术颗粒治疗功能性消化不良的药效机理研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2002.
- [37] Liu L S, Winston J H, Shenoy M M, et al. A rat model of chronic gastric sensorimotor dysfunction resulting from transient neonatal gastric irritation[J]. Gastroenterology, 2008, 134(7): 2070 - 2079.
- [38] Ozaki N, Bielefeldt K, Sengupta J N, et al. Models of gastric hyperalgesia in the rat[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2002, 283(3): G666 - G676.
- [39] 张勇, 王振华. 大鼠胃电节律失常模型的建立[J]. 世界华人消化杂志, 1998, 6(7): 612 - 613.

(2015 - 06 - 24 收稿 责任编辑: 洪志强)