

中医药治疗功能性腹泻的研究进展

康楠¹ 李家立¹ 王凤云² 陈婷² 唐旭东²

(1 北京中医药大学, 北京, 100029; 2 中国中医科学院西苑医院脾胃病科, 北京, 100091)

摘要 功能性腹泻是下消化道的常见疾病,其发病机制不明确,现代医学治疗功能性腹泻主要以对症止泻治疗为主,中医药治疗功能性腹泻有明显的优势,文章从功能性腹泻的发病机制、现代医学治疗、中医药治疗的疗效、药理学研究以及机制探讨方面综合论述了功能性腹泻目前的研究进展。

关键词 功能性腹泻;中医药治疗;研究进展

Research Progress of Traditional Chinese Medicine in Treatment of Functional Diarrhea

Kang Nan¹, Li Jiali¹, Wang Fengyun², Chen Ting², Tang Xudong²

(1 Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 2 Xiyuan Hospital of of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China)

Abstract Functional diarrhea is a common disease of the lower digestive tract, and its pathogenesis is still unclear. Western medicine mainly treats symptoms, therefore Traditional Chinese Medicine (TCM) has obvious advantages over western medicine. In this paper, we comprehensively discuss the present progress in research of TCM treatment of functional diarrhea, including pathogenesis of functional diarrhea, western medicine treatment, curative effect of TCM treatment, pharmacology, and mechanism.

Key Words Functional diarrhea; Traditional Chinese medicine treatment; Research progress

中图分类号:R574 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2015.07.008

功能性腹泻(Functional Diarrhea, FD)是全球多发病,给人们带来了不同程度的经济负担并影响着人们的生活质量。流行病学调查^[1-4]显示,FD作为下消化道的功能性疾病在全球范围内的发病率相对较高,其在欧美地区的发病率要明显高于亚洲,在中国的发病率又显著高于亚洲其他地区。FD的发病率与人们的年龄及体重指数呈正相关^[5],与个人的饮食习惯^[6]、心理状态^[7]密不可分。FD患者发生结肠癌的机率要高于普通人,因此43岁以上的FD患者,在诊断确立后2~5年内应注意反复复查肠镜,尽量避免肠道器质性改变的发生。虽然其腹泻的严重程度要低于IBS,但依然在很大程度上影响了人类健康和生存质量,给社会造成了巨大的经济负担。

1 功能性腹泻的发病机制

FD的病理机制目前并不明确,很多因素都有可能其发病原因,例如:胃肠动力异常、内脏高敏感、胃肠电生理紊乱、肠道微生态紊乱、胃肠激素分泌异常、遗传与环境因素、心理因素等等。大部分的研究没有将FD与IBS严格的区分开,与IBS的发病机制研究相比,对于FD的机制研究相对较少,还需要研究者们进一步深入探讨。

2 功能性腹泻的治疗

FD的治疗首先应该解决患者的心理负担,跟患者详细的解释有关情况,耐心解释饮食、应激、精神状态等都可能使结肠传输加快,引起腹泻的发生,但其症状发展与其他疾病的可能性不大,以放松其心理状态。然后再根据患者不同的腹泻程度,选择适当的治疗方法会更加有效。FD的治疗最主要的就是有效合理的止泻治疗,另外因腹泻引起的水、电解质、酸碱平衡紊乱以及营养不良也应及时对症处理。建立健康的生活方式对FD患者十分必要,合理饮食、适当锻炼、舒畅情绪都有助于症状的缓解。养成健康的饮食习惯是防治消化系统疾病的最重要的方式,对于FD患者应避免进食刺激性食物、生冷食物,避免暴饮暴食,限制酒精的摄入量,并对甘露醇、山梨醇、咖啡因等作为非热量甜味剂的食物^[8]加以限制。

3 中医药治疗功能性泄泻

3.1 中药止泻的药理学研究 有止泻作用的中药可以根据作用机制的不同分为:清热燥湿、芳香化湿、利水渗湿、温中健脾、疏肝理气以及涩肠止泻类。常见的清热燥湿类止泻药物有黄连、黄芩、黄柏等。

现代药理研究表明,黄连具有抗菌^[9-10]、抗病毒^[11]、抗肿瘤^[12]、抗炎^[13]、止泻^[14]等作用,黄连的主要成分小檗碱,是一种钙离子通道拮抗剂,能够降低细胞内钙离子的浓度,一直平滑肌收缩,减慢胃肠蠕动,从而起到止泻的作用。芳香化湿的代表中药为藿香、佩兰、厚朴、砂仁等。厚朴也有抗菌、抑制胃液分泌、调节胃肠运动^[15]等作用,诸多实验证明厚朴对感染性腹泻^[16]和非感染性腹泻^[17]都有较好的临床疗效。茯苓、薏苡仁是利水渗湿止泻药物的代表,茯苓中含有茯苓糖、茯苓素等有效成分,可以起到抗衰老、抗肿瘤、调节免疫、松弛肠道平滑肌、利水消肿、保肝降酶^[18-19]等作用。温中类药物常用的有附子、干姜、肉桂、吴茱萸等,其化学成分多含有挥发性成分和辛辣性成分,可以通过抑制胆碱能受体、增加 NO 的含量、促进 VIP 等抑制性胃肠激素的分泌等^[20]方式发挥止泻作用。健脾药物在腹泻的治疗中发挥着重要作用,几乎每一类腹泻的治疗都可以配伍健脾药,其中以党参、白术、黄芪、甘草、大枣最为常见,白术为健脾第一要药。白术可以通过胆碱能受体、CD2⁺抑制胃肠运动^[21],但也可以兴奋 M 受体^[22-23]、抑制多巴胺受体^[24]而促进肠道平滑肌收缩、推进肠道运动。白术还对很多胃肠激素^[25-26]有调节作用,间接调控胃肠运动。柴胡、陈皮、青皮、木香、枳壳、枳实、香附类药物在止泻方剂中也经常出现,疏肝理气,调和肝脾,现代药理药效学研究也都集中在此类药物对于胃肠动力、内脏高敏感的调节方面^[27-28]。涩肠止泻类药物,主要利用药物本身的吸附作用、抗菌、抗炎、调节免疫^[29-30]等方面起到止泻的作用,例如灶心土、禹余粮、石榴皮等。

几类止泻药物的现代药理、药效学研究,都集中在调节胃肠运动、抑制消化液分泌、抗菌抗病毒、调节免疫方面,主要的机制多涉及到药物成分对细胞内钙离子含量的调节、对胆碱能受体活性剂表达的调控以及对胃肠激素的影响。

3.2 治泻方剂的临床疗效 中医药治疗腹泻的疗效显著,常用的方剂有参苓白术散、四君子汤、理中汤、痛泻要方、葛根黄芩黄连汤、四神丸、真人养脏汤等等,以及诸多临床医家的自拟经验方。无论从临床疗效,还是预后方面,都不逊于西药。而且随着对中医药治疗腹泻的机制研究、药效学研究、药理学研究的进一步深入,中医药各类止泻方剂逐渐被更多现代医学领域的专家认可,更多地应用于临床。大量的临床研究数据表明,中医药治疗腹泻方面大有优势,特别是对于慢性功能性腹泻的有效率基本都

在 80% 以上^[31-34],优于单纯的西药治疗。在中药方剂的基础上,再予以菌群调节剂^[35-36]或者单纯的吸附类止泻药物^[37]效果会更加明显,而且远期疗效亦优于单纯使用西药^[38]。

3.3 治泻方剂的机制研究 有研究^[39]对由黄芪、白术、黄连等药物组成的具有涩肠止泻、缓急止痛、健脾益气作用的腹泻康制剂,进行了药效学评价,并采用蛋白质组学的方法做了进一步的机制探讨,发现腹泻康能延缓正常小鼠小肠推进速度,保护肠黏膜,改善消化吸收和免疫功能,显著降低 MPO、NOS 和 iNOS 的活性,降低 NO 的含量,减轻炎性细胞浸润和氧自由基损伤等,而蛋白质组学的结果提示腹泻康可能通过抵抗氧化应激反应损伤、减轻自身免疫应答、减少细胞凋亡、改善线粒体呼吸功能、调节泛素-蛋白酶体降解和细胞生长、分化等多条途径发挥药效。

还有研究^[40]观察了中药止泻方剂对脾虚泄泻小鼠超氧化物歧化酶、丙二醛影响,指出中药健脾方剂健脾止泻散在有效改善小鼠的整体状况的同时,可以明显增强肠道抗氧化能力,减少黏膜损伤,加快黏膜修复,达到缩短腹泻病程、提高腹泻疗效的目的。

对于胃肠运动的调节,中药方剂的优势就在于其双向调节作用^[41-44],可以利用乙酰胆碱、5-HT、NO^[45]、VIP 及其各自的相关信号系统^[46]影响胃肠动力,还可以通过对胃肠平滑肌细胞内 CD2⁺浓度以及 CaM 活性^[47-49]的调节,抑制胃肠运动,发挥止泻的作用。

另外,一些研究^[50-52]发现腹泻时肠上皮细胞的微绒毛形态、功能发生异常,肠道菌群的组成也发生变化,而中药健脾方剂可以改善这些情况,例如有研究^[52]观察健脾止泻颗粒对脾虚小鼠治疗前后的厌氧菌群的影响,发现其对异常下降的 2 种厌氧菌(乳杆菌和双歧杆菌)均有较明显的扶植作用,使之与需氧菌的比值达到正常范围,从而恢复微生态平衡。

还有学者^[53-56]从胃肠激素、脑肠肽的角度探讨中医药治疗腹泻的机制,例如有学者^[53]利用母子分离加直肠刺激法造成功能性腹泻的动物模型,再给予中药疏肝健脾、安神和胃法进行治疗,结果发现腹泻模型大鼠脑干、下丘脑及肠黏膜促肾上腺皮质激素释放激素含量表达的升高,而中药治疗可以起到止泻的效果,其作用机制可能就是与中药影响脑肠轴促肾上腺皮质激素释放激素通路有关。脾虚泄泻发生时,血清中的胃泌素、淀粉酶^[54]、胃动素^[57]含量下降,

机体的消化吸收功能降低,健脾止泻药物可以调节相关激素的水平。

4 展望

功能性腹泻是临床常见的功能性胃肠疾病,其作为下消化道的功能性疾病在全球范围内的发病率相对较高,虽然其腹泻的严重程度要低于 IBS,但其病因多样,发病机制复杂无定论,依然在很大程度上影响了人类健康和生存质量,给社会造成了巨大的经济负担。

目前中医药干预治疗功能性腹泻已有所进展,主要体现在自拟中药方剂对其疗效的小样本研究,故仍需要进行功能性腹泻病因、病机的中医药干预研究,且仍需要设计合理、严格实施的大样本临床随机对照试验加以验证;另一方面,中医药治疗腹泻的机制研究也紧跟现代医学的步伐,涉及到了消化系统的多个方面,但仍存在研究不深入、系统性不强等特点,要积极进行中医药干预治疗功能性腹泻的基础实验研究,未来可期摸索符合功能性腹泻临床表现及病理特点的动物模型、微绒毛形态、肠壁离子通道蛋白、血清醛固酮等诸多方面进行研究,以期有所裨益,更好地指导临床实践。

参考文献

- [1] Scallan E, Majowicz S E, Hall G, et al. Prevalence of diarrhoea in the community in Australia, Canada, Ireland, and the United States[J]. *Int J Epidemiol*, 2005, 34(2): 454–460.
- [2] Jeong J J, Choi M G, Cho Y S, et al. Chronic gastrointestinal symptoms and quality of life in the Korean population[J]. *World J Gastroenterol*, 2008, 14(41): 6388–6394.
- [3] Perveen I, Hasan M. Prevalence and health-care seeking pattern of patients with functional diarrhoea in an urban community of Bangladesh[J]. *Mymensingh Med J*, 2010, 19(1): 85–88.
- [4] Thompson W G, Irvine E J, Pare P, et al. Functional gastrointestinal disorders in Canada: first population-based survey using Rome II criteria with suggestions for improving the questionnaire[J]. *Dig Dis Sci*, 2002, 47(1): 225–235.
- [5] Zhao Y F, Guo X J, Zhang Z S, et al. Epidemiology of functional diarrhea and comparison with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: a population-based survey in China[J]. *PLoS One*, 2012, 7(8): e43749.
- [6] Chang F Y, Chen P H, Wu T C, et al. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in Taiwan: questionnaire-based survey for adults based on the Rome III criteria[J]. *Asia Pac J Clin Nutr*, 2012, 21(4): 594–600.
- [7] 平丽, 李瑜元, 聂玉强, 等. 功能性胃肠病患病情况调查[J]. *实用医学杂志*, 2003, 19(4): 424–426.
- [8] Symons P, Jones M P, Kellow J E. Symptom provocation in irritable

bowel syndrome. Effects of differing doses of fructose-sorbitol[J]. *Scand J Gastroenterol*, 1992, 27(11): 940–944.

- [9] 杨行堂, 王志荣, 王芝珏, 等. 黄连素对幽门螺杆菌抗菌作用的实验研究[J]. *同济大学学报: 医学版*, 2014, 35(6): 63–66.
- [10] 吴铁松, 谢展雄, 吴建伟, 等. 黄连、黄柏对耐万古霉素肠球菌抑菌活性的研究[J]. *赣南医学院学报*, 2010, 30(3): 344–346.
- [11] 马伏英, 智光, 樊毫军. 栀子等中药抑制柯萨奇 B3 病毒的体外实验研究[J]. *新乡医学院学报*, 2006, 23(1): 33–35.
- [12] 雷博婷, 马超英. 黄连素抗肝癌的研究进展[J]. *中华中医药学刊*, 2014, 32(2): 254–256.
- [13] 潘晓丽, 向晖, 谢云飞, 等. 黄连碱基于 NF- κ B 信号通道的体外抗炎实验研究[J]. *中国抗生素杂志*, 2013, 38(12): 951–954, 959.
- [14] 庄萍, 陈日兰, 梁剑勤, 等. 黄连素对消化功能影响的药效研究[J]. *中国中医药信息杂志*, 2003, 10(7): 28–29.
- [15] 庞月兰, 肖文军, 韩雪峰, 等. 厚朴酚与和厚朴酚的抗腹泻作用及其机理研究进展[J]. *湖南农业科学*, 2010(7): 131–134.
- [16] 林桂芸, 谢生发, 谢鸿, 等. 和厚朴酚抑菌作用的研究[J]. *成都大学学报: 自然科学版*, 2003, 22(2): 18–20.
- [17] 张根水, 魏毅, 张贵平. 厚朴酚对小鼠的止泻作用研究[J]. *现代中西医结合杂志*, 2007, 16(4): 461–462.
- [18] 张敏, 高晓红, 孙晓萌, 等. 茯苓的药理作用及研究进展[J]. *北华大学学报: 自然科学版*, 2008, 9(1): 63–68.
- [19] 张先淑, 胡先明. 茯苓三萜化合物的药理作用及临床应用研究进展[J]. *重庆工贸职业技术学院学报*, 2011(4): 46–50.
- [20] 吕莹. 附子干姜配伍的药效学及毒性研究[D]. 长春: 长春中医药大学, 2012.
- [21] 张奕强, 许实波, 林永成. 白术内酯系列物的胃肠抑制作用[J]. *中药材*, 1999, 22(12): 636.
- [22] 马晓松, 樊雪萍, 陈忠, 等. 白术促进小鼠胃肠运动机制的探讨[J]. *中国医院药学杂志*, 1995, 15(4): 167–168.
- [23] Choi K H, Jeong S I, Lee J H, et al. Pharmacological mechanism responsible for the *Atractylodes japonica*-induced distal colonic contraction in rats[J]. *Phytomedicine*, 2011, 18(5): 408–413.
- [24] Kimura Y, Sumiyoshi M. Effects of an *Atractylodes lancea* rhizome extract and a volatile component beta-eudesmol on gastrointestinal motility in mice[J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 141(1): 530–536.
- [25] 王倩, 范文涛. 白术调节胃肠运动的研究进展[J]. *现代中医药*, 2005(1): 65–66.
- [26] 陈贤坤, 马媛媛, 赵慧, 等. 强肌健力方及黄芪多糖对脾虚大鼠胃肠激素水平的影响[J]. *中药新药与临床药理*, 2011, 22(6): 590–593.
- [27] 楚更五, 张建英, 饶高雄, 等. 痛泻要方水提取物及其萃取成分对大鼠体外肠肌的作用[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2007, 15(3): 153–155.
- [28] 王金华, 王智民, 姜旭, 等. 青木香炮制前后的药效及毒理学比较研究[J]. *中国中药杂志*, 2007, 32(5): 428–433.
- [29] 张燕, 张红, 迪丽胡马尔, 等. 新疆石榴皮多酚对实验性结肠炎的药效学研究[J]. *中国民族民间医药*, 2011, 20(6): 16–18.

[30] 巩江, 骆蓉芳, 高昂, 等. 伏龙肝药学研究概况[J]. 安徽农业科学, 2010, 38(35): 20496, 20498.

[31] 马秀丽, 李正军. 参苓白术散联合中汤治疗慢性功能性腹泻 35 例[J]. 陕西中医, 2011, 32(5): 542 - 543.

[32] 徐志鹏. 参苓白术散治疗慢性功能性腹泻 66 例观察[J]. 实用中医药杂志, 2012, 28(12): 998 - 999.

[33] 周晓, 李红红, 吴秀美. 柴胡健脾汤治疗功能性腹泻 75 例临床观察[J]. 湖南中医药导报, 2003, 9(5): 30 - 31.

[34] 廉海红. 自拟健脾止泻汤治疗慢性功能性腹泻的临床观察[J]. 中国医药导报, 2007, 4(27): 88.

[35] 艾辉, 杨惠云. 固本益肠片联合常乐康治疗功能性腹泻 160 例[J]. 现代中西医结合杂志, 2010, 19(31): 3422.

[36] 潘佳蕾, 冯韵琴. 中西医结合治疗功能性腹泻临床观察[J]. 江西中医药, 2005, 36(5): 40 - 41.

[37] 王玉玲, 聂向荣, 甘兰庄, 等. 中西医结合治疗功能性腹泻 120 例疗效观察[J]. 河北中医, 2009, 31(9): 1340 - 1341.

[38] 余红运. 健脾化湿汤治疗功能性腹泻脾虚湿滞证的临床疗效观察[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2013.

[39] 田佳鑫. 腹泻康治疗脾虚泄泻证的疗效与作用机制研究[D]. 北京: 中国人民解放军军事医学科学院, 2007.

[40] 马新红. 健脾止泻散对脾虚泄泻小鼠超氧化物歧化酶、丙二醛影响的实验研究[D]. 咸阳: 陕西中医学院, 2006.

[41] 王汝俊, 胡英杰, 杜群, 等. 四君子汤对胃肠运动双向调节作用的物质基础研究(I) [J]. 中药药理与临床, 2001, 17(6): 3 - 4.

[42] 张胜, 史国兵, 吴春福, 等. 半夏泻心汤对正常大鼠胃底条运动的影响[J]. 中国中药杂志, 2002, 27(11): 866 - 868.

[43] 张仲林, 钟玲, 臧志和, 等. 参苓白术散对动物胃肠动力影响的实验研究[J]. 时珍国医国药, 2009, 20(12): 3151 - 3152.

[44] 潘程程, 李岩. 四君子汤及其活性物质对胃肠动力作用的研究进展[J]. 世界华人消化杂志, 2014, 22(25): 3786 - 3790.

[45] 胡瑞, 张桐茂, 唐方. 胃肠安丸对腹泻型肠易激综合征大鼠的止泻作用及其机制研究[J]. 中草药, 2010, 41(12): 2039 - 2043.

[46] 李小兰, 任光荣. 胃肠神经递质及其受体信号传导与胃肠动力及中药干预研究进展[A]//中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 中国中西医结合学会第十八次全国消化系统疾病学术会议暨 2006 年全国中西医结合消化系统疾病进展学习班论文汇编[C]. 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会, 2006: 3.

[47] 修宗昌. 脾虚证 CD2⁺/CaM 信号系统的实验研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2001.

[48] 刘凯. 实验性脾气虚证大鼠胃肠动力紊乱及香砂六君子汤治疗的信号传导机制[D]. 天津: 天津医科大学, 2004.

[49] 陈明锴, 罗和生, 余保平. 黄连素对结肠平滑肌细胞膜钙激活钾通道和延迟整流钾通道的影响[J]. 中国药理学通报, 2004, 20(6): 632 - 635.

[50] 朱珊. 健脾止泻颗粒对脾虚泄泻小鼠肠道菌群和小肠粘膜的作用[J]. 北京中医药大学学报, 2003, 26(3): 28 - 30.

[51] 朱珊. 健脾止泻颗粒对脾虚泄泻小鼠微生态及小肠和胸腺超微结构影响的实验研究[J]. 中国医药学报, 2003, 18(7): 419 - 421.

[52] 李秋明, 张亚杰, 张大方, 等. 健脾止泻颗粒对脾虚证及抗生素肠道菌群失调模型小鼠的微生态调节作用[J]. 中国中医基础医学杂志, 2010, 20(12): 1119 - 1120.

[53] 吴文江, 陶双友, 韩棉梅, 等. 疏肝健脾、安神和胃法治疗功能性腹泻模型大鼠的作用机制[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(3): 577 - 579.

[54] 郭小兰. 健脾止泻散对脾虚泄泻小鼠血清胃泌素、尿淀粉酶的含量影响[J]. 陕西中医学院学报, 2007, 30(4): 63 - 65.

[55] 郭健, 赵淑英, 席时芳, 等. 运脾止泻方治疗脾虚腹泻的机制研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(13): 189 - 192.

[56] 寻庆英, 杨德治, 窦国祥, 等. 通腑汤对胃肠动力障碍大鼠小肠肌间神经丛中 5-HT、SP 和 VIP 含量的影响[J]. 东南大学学报: 医学版, 2002, 21(3): 221 - 223.

[57] 姚永莉, 宋于刚, 张万岱. 脾虚泄泻与胃动素关系的实验研究[J]. 世界华人消化杂志, 1999, 7(5): 432.

(2015 - 06 - 24 收稿 责任编辑: 洪志强)

热烈祝贺澳门中医药学会新一届理监事成立

会长: 石崇荣
常务副会长: 冯上柱、郭光龙
副会长: 缪植坚、黄文澜、曾兆荣、邢诒汉、梁汉荣、萧国全、秦应中
理事长: 郑其昌
副理事长: 张浩泉、程伟强、黎铭康、李健溢、梁恩赐、李伟华、梁静敏、梁普盈、郑嘉文、刘慧敏
秘书长: 梁静敏
副秘书长: 刘慧敏、吴伟平
学术部部长: 李伟华
学术部副部长: 李永嫻、刘群英

联络部部长: 郑嘉文
联络部副部长: 李丽珠、张碧芳
总务部部长: 程伟强
总务部副部长: 陈慧诗、叶桂兴
文康部部长: 梁普盈
文康部副部长: 周锦波、余琼绵
福利部部长: 李健溢
福利部副部长: 林锦燕、魏瑞伟
财务部长: 利栋铭
财务部副部长: 林敏仪、陈英洁