

临床研究

疏肝健脾法治疗腹泻型肠易激综合征的临床研究

彭美哲 王思玉 李 享 陈 思 李 帷 张 琳 朱培一 汪红兵

(首都医科大学附属北京中医医院, 北京, 100010)

摘要 目的:观察疏肝健脾法治疗腹泻型肠易激综合征(IBS-D)的疗效,探寻中医药治疗腹泻型肠易激综合征可能的客观化评价指标。方法:采用随机、双盲、平行对照研究,将 60 例腹泻型肠易激患者用随机数字表法分为治疗组和对照组,分别用痛泻药方加减以及匹维溴胺治疗。2 组治疗疗程均为 4 周。分别在治疗前、治疗 2 周、治疗 4 周,记录患者主要中医临床症状及中医证候积分;并在治疗前和治疗 4 周结束,检测患者血清胃肠激素 5-羟色胺(5-HT)、降钙素相关基因肽(CGRP)、血管活性肠肽(VIP)、胆囊收缩素(CCK)的含量。结果:1)中医证候总体疗效评价:治疗组总有效率为 88.9%,对照组总有效率为 65.2%,疗效优于对照组($P < 0.05$)。2)治疗组能有效改善腹痛即泻、腹胀腹痛、肠鸣矢气、情志抑郁、急躁易怒等主要单项症状,尤其在改善腹胀腹痛、情志抑郁、急躁易怒优于对照组($P < 0.05$)。3)胃肠激素水平检测:2 组均能有效改善胃肠激素水平,2 组治疗后胃肠激素含量较治疗前均有下降;尤其在改善 CGRP 水平上,治疗组明显优于对照组($P < 0.05$)。结论:疏肝健脾法治疗腹泻型肠易激综合征具有良好的临床疗效,能够显著改善患者血清胃肠激素水平。

关键词 肠易激综合征;腹泻型;疏肝健脾法;胃肠激素

Clinical Study on Liver-Dispersing and Spleen-Strengthening Treatment on Diarrhea Predominant Irritable Bowel Syndrome

Peng Meizhe, Wang Siyu, Li Xiang, Chen Si, Li Wei, Zhu Peiyi, Wang Hongbing

(Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine affiliated to Capital Medical University, Beijing 100010, China)

Abstract Objective: To observe the clinical curative effect of treating the diarrhea predominant irritable bowel syndrome with treatment of liver-dispersing and spleen-strengthening and to explore the objective parameter of IBS-D. **Methods:** Sixty patients were randomly divided into two groups for a double-blinded control study. The treatment group received the decoction of Tong Xie Yao Fang and the control group received Pinaverium Bromide. The treatment course was 4 weeks. The score of symptom was recorded before treatment, and 2 and 4 weeks after treatment. The changes of plasma contents gastrointestinal hormone, 5-hydroxytyptamine(5-HT), calcitonin gene-related peptide(CGRP), vasoactive intestinal peptide(VIP), cholecystokinin(CCK) were evaluated. **Results:** 1) As for syndromes of TCM: The effective rate of the treatment group was 88.9%, while that of the control group was 65.2%, and the difference between the two groups was statistically significant($P < 0.05$). 2) The decoction of Liver-Dispersing with Tong Xie Yao Fang effectively improved the main single-symptoms such as abdominal pain, diarrhea, distention, depression, and irritableness. Especially in terms of the improvement of diarrhea, depression, and irritableness, the treatment group showed better outcomes compared to significant Pinaverium Bromide ($P < 0.05$). 3) Plasma contents of 5-HT, VIP, CGRP, CCK in each group were all decreased in different degree after treatment. The were more obvious improvement in the treatment group, especially in CGRP ($P < 0.05$). **Conclusion:** The therapy of liver-dispersing with spleen-strengthening treating IBS-D has a good clinical curative effect and can improve the level of patients' gastrointestinal hormone.

Key Words Irritable bowels syndrome; Diarrhea predominant; Liver-Dispersing and Spleen-Strengthening; Gastrointestinal hormone

中图分类号:R259 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2014.12.009

肠易激综合征(Irritable Bowel Syndrome, IBS)是临床常见的功能性胃肠疾病,罗马 III 标准^[1]将 IBS 分为便秘型、腹泻型、混合型、未定型 4 个型,我国以腹泻型肠易激综合征(Diarrhea-predominant Irritable Bowel Syndrome, IBS-D)最为常见,并呈日益增多的趋势,本病病情反复迁延,严重影响人们的

工作和生活质量。系统评价^[2]显示中医药对于本病的治疗具有良好的效果,本研究是在中医理论及前期研究基础上,采用随机、盲法、平行对照的方法,对 IBS-D 的患者进行前瞻性临床干预性试验,以证实中医药治疗腹泻型肠易激综合征的临床疗效及探寻可能的客观化指标。

1 资料与方法

1.1 病例来源 所有的观察病例均为 2011 年 7 月至 2013 年 12 月在首都医科大学附属北京中医医院消化中心收治的门诊及住院的 IBS-D 患者,共计 60 例(均签署知情同意书),均符合下述纳入标准,不符合排除标准。

1.2 纳入标准 1)符合 IBS-D 罗马Ⅲ诊断标准;2)符合肝郁脾虚证的辨证标准;3)年龄在 18~65 岁之间,性别不限;4)知情同意,志愿受试,知情同意过程符合 GCP 的规定。

1.3 排除标准 1)感染性腹泻;2)全身性疾病、中毒、恶性肿瘤引起的腹泻;3)合并心脑血管、肝肾、内分泌、造血系统严重原发性疾患;4)妊娠或哺乳妇女;5)过敏体质;6)精神疾患,怀疑或确有酒精、药物滥用病史;7)根据研究者的判断、具有降低入组可能性或使入组复杂化的其他病变,如工作环境经常变动等易造成失访的情况;8)正在参加其他药物临床试验的患者。

1.4 诊断标准

1.4.1 西医诊断标准 参照罗马Ⅲ关于 IBS-D 的诊断标准。

1.4.2 中医诊断标准 参照 2006 年中华中医药学会脾胃病分会编著的《中医消化病诊疗指南》制定^[3]。具体如下:主症:1)腹痛即泻,泻后痛缓(常因恼怒或精神紧张而发作或加重);2)少腹拘急。次症:a. 肠鸣矢气,b. 便下黏液;3)情志抑郁,善太息;4)急躁易怒;5)纳呆腹胀;6)舌苔薄白,脉弦或弦细。凡具备以上主症 2 项加次症 2 项或以上可以确诊为肝郁脾虚证 IBS-D。

1.5 干预措施 2 组全部用药均为 4 周。

1.5.1 干预药物 1)治疗组用药:痛泻要方加味(炒白术 12 g,土白芍 15 g,防风 9 g,陈皮 9 g,党参 15 g,佛手 10 g,郁金 9 g,甘草 6 g,柴胡 9 g,煨木香 6 g,煨葛根 12 g,枳壳 9 g 等)。2)对照组用药:采用匹维溴胺(得舒特 50 mg/片,由法国苏威制药厂生产,批号:H20040759)。

1.5.2 给药方法 1)治疗组:中药汤剂煎服 200 mL,1 剂/d,分成两等份,100 mL/次,餐前服用,早晚各 1 次。2)对照组:匹维溴胺,服药方法:3 次/d,50 mg/次,进餐时用水吞服。

1.6 测量指标

1.6.1 中医证候学指标 参照《中药新药临床研究指导原则》“中药新药治疗泄泻的临床研究指导原则”^[4]制定中医症状量化分级标准,对主症按症状无、轻、中、重分别记 0、3、6、9 分;对次症按症状无、轻、中、重分别

记 0、2、4、6 分。以上各中医证候单项症状积分之和为证候总积分,分别在治疗前、治疗 2 周后、治疗 4 周后各记录 1 次。

1.6.2 血清胃肠激素检测 患者空腹 12 h 后,于次日晨抽取静脉血 3 mL 于 4℃ 冰箱中放置 40 min 后离心 3 min,取上清,置于 -80℃ 冰箱中保存待测。由首都医科大学右安门临床检验中心采用酶联免疫法测定人 5-羟色胺(5-HT)、人降钙素基因相关肽(CGRP)、人血管活性肠肽(VIP)、人胆囊收缩素(CCK)浓度,试剂盒均为 R&D 公司产品,批号 2013/12。在治疗前和治疗 4 周后各测定 1 次。

1.7 证候疗效判定标准 采用尼莫地平法:1)临床痊愈:症状、体征消失,积分减少 $\geq 95\%$ 。2)显效:症状、体征明显减轻,积分减少 $\geq 70\%$ 。3)有效:症状、体征减轻,积分减少 $\geq 30\%$ 。4)无效:症状、体征均无明显改善,甚或加重,积分减少 $< 30\%$ 。

1.8 样本量计算 本试验样本量计算按 1:1 对照原则,脱落率设计为 20%,I 型误差 $\alpha = 0.05$,II 型误差 $\beta = 0.10$,把握度 $1 - \beta = 0.90$ 。计算得每组需样本 24 例,按相应的脱落设计推算每组需要样本 29 例(约 30 例),2 组共需要样本 60 例,本研究最终实际入组 50 例,其中治疗组 27 例,对照组 23 例,脱失和剔除 14 例。

1.9 随机分组方法与方案隐藏 运用 SAS 9.10 统计软件按病例数随机生成随机数字分组表,产生 60 个随机号,采用密封不透光的信封进行随机隐藏。

1.10 盲法设计与实施 本试验拟采取区组随机、单盲、阳性药对照的方法。主要指观察中设立单盲法,共分为 2 步。第 1 步为治疗者、量表与试验操作人员、临床疗效结局评价人员为 3 人,其中对量表与试验操作人员与结局评价人员设盲,不知患者何组、所用何药。第 2 步为统计人员盲,不知患者为何组,所用何药。

1.11 统计方法 采用 SPSS 19.0 统计软件进行分析,对于计量资料,为正态分布时,采用 t 检验;为非正态分布时,采用秩和检验。对于计数资料采用卡方检验。

2 结果

2.1 基线资料分析 入选的 50 例患者均完成基线筛查。人口统计学资料(年龄、性别、身高、体重)、基本生命体征(收缩压、舒张压、心率)、平均病程、中医证候积分均值等基线资料,2 组比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),提示 2 组均衡性良好。

2.2 纳入分析的例数 采取意向性治疗分析原则,最终将治疗组 27 例,对照组 23 例病例全部纳入分析。

由于缺乏疗效,在治疗过程中共有 3 例病例脱落,其中治疗组 1 例,对照组 2 例,对于脱落病例将最后一次观察到的数据纳入分析。

2.3 结局效应分析

2.3.1 中医证候学评价 对 2 组治疗后中医证候单项症状比较,治疗后 2 周腹部胀痛、肠鸣矢气、情志抑郁、急躁易怒、食后腹胀 $P < 0.05$,2 组差异有统计学意义,治疗后 4 周 2 组在腹痛即泻、餐后腹泻、情志抑郁、急躁易怒四个症状 $P < 0.05$,差异有统计学意义(见表 1)。2 组治疗前后中医证候积分比较采用两独立样本的 t 检验,治疗后 2 周和治疗 4 周后 $P = 0.000 < 0.05$ 疏肝健脾组中医证候的疗效优于西药组,差异具

有统计学意义(见表 2)。疏肝健脾法治疗后治疗组总有效率 88.9%,对照组总有效率 65.2%,通过秩和检验后,治疗后 4 周,2 组中医总体疗效等级进行比较 $P = 0.00 < 0.05$,可以认为 2 组疗法对腹泻型肠易激综合征患者中医证候的疗效差别有统计学意义,治疗组疗效优于对照组(见表 3)。

2.3.2 胃肠激素含量 两种干预措施本组治疗前后比较 $P < 0.05$,可以认为 2 组均能降低检测的胃肠激素水平。2 组治疗后血清 CGRP 值经秩和检验后分析: $Z = -2.336, P = 0.019 < 0.05$,可以认为 2 组疗法对 IBS-D 患者治疗后胃肠激素 CGRP 含量比较,差异有统计学意义。

表 1 2 组治疗前后的中医证候单项症状比较($\bar{x} \pm s$)

中医症状	组别	治疗前	治疗后 2 周	治疗后 4 周
腹痛即泻,泻后痛减	治疗组	6.78 ± 1.58 *	3.78 ± 2.14 *	1.22 ± 1.50 * [△]
	对照组	5.48 ± 3.22 *	4.83 ± 3.10	3.12 ± 2.30 *
餐后即泻,大便时溏时泻,夹有黏液	治疗组	2.33 ± 2.54 *	1.78 ± 2.08	0.33 ± 0.96 * [△]
	对照组	3.26 ± 3.37 *	2.48 ± 2.50	1.30 ± 1.52 *
腹部隐痛喜按	治疗组	2.00 ± 2.20 *	1.44 ± 1.53	0.56 ± 1.19 * [△]
	对照组	3.39 ± 3.17	3.39 ± 2.61	2.22 ± 2.07
腹部胀痛,痛处不定,得气则舒	治疗组	6.00 ± 3.11 *	3.11 ± 1.76 * [△]	1.44 ± 1.53 * [△]
	对照组	3.65 ± 3.61 *	2.74 ± 2.99	1.70 ± 1.98 *
少腹拘急	治疗组	3.56 ± 1.50 *	2.30 ± 1.44 *	0.96 ± 1.29 *
	对照组	2.43 ± 2.09 *	1.83 ± 1.80	1.30 ± 1.55 *
肠鸣矢气	治疗组	3.56 ± 1.28 *	2.07 ± 1.17 * [△]	0.96 ± 1.51 *
	对照组	3.30 ± 1.55 *	2.87 ± 1.32	1.39 ± 1.12 *
情志抑郁,善太息	治疗组	4.52 ± 1.31 *	1.78 ± 1.28 * [△]	0.93 ± 1.07 * [△]
	对照组	3.23 ± 1.88	3.30 ± 1.96	2.78 ± 1.68
急躁易怒	治疗组	3.93 ± 1.41 *	2.15 ± 1.56 * [△]	0.89 ± 1.40 * [△]
	对照组	3.04 ± 1.89	2.70 ± 1.55	2.35 ± 1.30
纳呆腹胀	治疗组	2.30 ± 1.90 *	1.33 ± 1.36 *	0.81 ± 1.39 *
	对照组	1.83 ± 1.99	1.65 ± 1.56	0.96 ± 1.19
食少纳差	治疗组	0.74 ± 1.58	0.59 ± 1.22	0.58 ± 1.01
	对照组	2.61 ± 2.44 *	1.91 ± 1.86	1.04 ± 1.19 *
食后腹胀满闷不舒	治疗组	1.85 ± 1.83 *	0.78 ± 1.05 * [△]	0.44 ± 1.01 *
	对照组	2.70 ± 1.87 *	2.17 ± 1.67	0.78 ± 1.17 *
神疲懒言,肢倦乏力	治疗组	1.48 ± 1.72	0.81 ± 1.00	0.89 ± 1.01
	对照组	2.43 ± 2.25	1.94 ± 1.74	1.83 ± 1.58
面色萎黄	治疗组	0.96 ± 1.29	0.67 ± 0.96	0.44 ± 0.85
	对照组	2.09 ± 1.95	1.74 ± 1.74	1.13 ± 1.32

注:组内治疗前与治疗后比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,[△] $P < 0.05$ 。

表 2 2 组治疗前后及随访的中医证候积分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗 2 周后	治疗 4 周后
治疗组	27	40.67 ± 6.00	22.89 ± 5.34 *	10.70 ± 8.46 [△]
对照组	23	41.13 ± 10.16	34.35 ± 9.78	21.83 ± 8.74

注:治疗 2 周后与对照组比较,* $P < 0.05$;治疗 4 周后与对照组比较,[△] $P < 0.05$ 。

2.4 不良事件 所有入组病例在治疗和随访过程中均未出现不良反应或不良事件。

表 3 2 组治疗后中医证候疗效等级比较

组别	例数	临床痊愈	显效	有效	无效	总有效率
治疗组	27	3	14	7	3	88.9% *
对照组	23	0	2	13	8	65.2%

注:治疗 4 周后与对照组比较,* $P < 0.05$ 。

3 讨论

IBS-D 是临床常见的一种功能性胃肠疾病,目前多认为其发病机制与胃肠运动障碍、内脏敏感性增高、

表 4 2 组治疗前后胃肠激素比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	5-HT(ng/mL)	CGRP(ng/l)	VIP(ng/l)	CCK(ng/l)
治疗组	27	治疗前	128. 22 ± 108. 37	10. 46 ± 9. 60	109. 02 ± 74. 45	56. 84 ± 35. 43
		治疗后	82. 21 ± 68. 62 *	4. 93 ± 5. 09 * [△]	63. 0 ± 38. 66 *	39. 65 ± 27. 74 *
对照组	23	治疗前	101. 63 ± 66. 42	9. 08 ± 7. 17	82. 30 ± 47. 37	53. 79 ± 37. 71
		治疗后	89. 23 ± 59. 87 *	7. 67 ± 5. 58 *	65. 74 ± 34. 29 *	43. 74 ± 31. 14 *

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$,与对照组比较,[△] $P < 0.05$ 。

胃肠激素的改变、社会心理因素等因素有关。由于发病机制的复杂性,给 IBS-D 的治疗带来了一定的难度,目前现代医学治疗以经验为基础的对症治疗为主,尚无特殊治疗药物。而 IBS-D 是中医药治疗公认的优势病种,IBS-D 属中医的“泄泻”“腹痛”范畴^[3],因其基本病机为肝郁脾虚湿盛,基于“治病求本”的原则疏肝健脾法是治疗 IBS-D 的基本治则,在此法指导下辨证治疗取得良好临床疗效一直为医学界所重视,为疏肝健脾法治疗 IBS-D 提供科学的、实证的、可比的、统一的疗效评价系统亦是多年来研究的热点。依据上述理论,采用痛泻要方为基本方加减治疗 IBS-D。一方面该方中,以炒白术、煨葛根健脾渗湿、升提收敛,陈皮、防风、佛手、煨木香等舒肝理气醒脾,土白芍、甘草解痉止痛,临床可随证加减辨证施治,达疏肝畅腹部气机,健脾以渗湿升中焦之清阳之效。另一方面现代大量关于其作用机制研究^[5-10]表明:痛泻要方通过调节相关胃肠激素水平,可能是其治疗 IBS-D 的作用机制之一。

本研究运用了随机对照的方法,评价疏肝健脾法治疗腹泻型肠易激综合征的疗效和探寻客观化的评价指标。研究采用了中西医 2 组评价体系,试验过程中进行了严格的质量控制,提高了评价体系的可靠性及稳定性。研究结果表明:在中医证候总体疗效评价方面,治疗组有效率为 88.9%,疗效优于对照组的 65.2% ($P < 0.05$),同时可以有效改善患者腹痛即泻、餐后腹泻、情志抑郁、急躁易怒等中医证候单项症状,并能降低胃肠激素 5-HT、CGRP、血管活性肠肽 VIP、CCK 的血清含量,对 CGRP 水平改善优于对照组。

通过本研究表明,疏肝健脾法能够明显改善 IBS-D 患者中医证候,临床疗效满意,值得进一步在临床推广应用;同时能有效改善 IBS-D 患者胃肠激素水平,尤其显著改善血清 CGRP 含量,但其特异性、敏感性有待进一步研究,中医疗效评价的客观化指标也有待进

一步探讨。

参考文献

[1] 罗马委员会. Rome III 标准[S]. 胃肠病学,2006,130(5):1459.

[2] 苏梅,张声生,徐建平,等. 中医药治疗腹泻型肠易激综合征的系统评价研究[J]. 中国中医药杂志,2009,24(4):468-471.

[3] 李乾构,周学文,单兆伟,等. 中医消化病诊疗指南[M]. 北京:中国中医药出版社,2006:90-94.

[4] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[S]. 北京:中国医药科技出版社,2002:139-143.

[5] 蒋霞,潘锋,陈建永. 痛泻要方对内脏高敏感大鼠脑干孤束核 CGRP 表达的影响[J]. 浙江中西医结合杂志,2011,21(7):452-455.

[6] 李东华,李春林. 痛泻要方对肠易激综合征大鼠血管活性肠肽的影响[J]. 时珍国医国药,2007,18(9):2098-2099.

[7] 马军,潘锦瑶. 加味痛泻要方对腹泻型肠易激综合征患者胃肠激素的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2007,16(21):2969-2973.

[8] 白娟,王恬. 胃肠激素水平与肠易激综合征[J]. 现代医药卫生,2011,27(22):3339-3340.

[9] 薛峰,徐洛. 胃动素在下丘脑垂体轴对消化间期胃运动的调控作用[J]. 青岛大学医学院学报,2011,47(6):471-473,476.

[10] 王欢,黄永坤,刘梅,等. 胃肠激素与胃肠道功能及疾病的关系[J]. 医学综述,2013,19(15):2735-2738.

[11] 旺建伟,殷越,隋方宇,等. 痛泻要方对内脏高敏感性大鼠结肠 MC 活化与 5-HT 相关性影响的研究[J]. 中医药学报,2013,41(1):89-90.

[12] 周正华,马玲玲. 肠易激综合征与神经-内分泌-免疫网络关系[J]. 中国中西医结合消化杂志,2013,21(2):106-109.

[13] 王深皓,董蕾,李路,等. 5-HT4 受体激动剂对肠易激综合征患者消化间期运动及胃肠激素的影响[J]. 西安交通大学学报:医学版,2014,35(2):254-257.

[14] 闫兴丽,洪缨,石晋丽,等. 蜘蛛香环烯醚萜对肠易激综合征模型大鼠 5-HT 和 5-HIAA 的影响[J]. 中国中药杂志,2011,36(9):1235.

[15] 徐俊荣,罗金燕,尚磊,等. 5-羟色胺受体可塑性在大鼠肠易激综合征中的作用[J]. 西安交通大学学报:医学版,2008,29(2):155-159.

(2014-02-21 收稿 责任编辑:曹柏)