健脾调肝温肾方干预对腹泻型 IBS 患者血清炎症性反应因子及 5-羟色胺的影响

汪正芳¹ 贾玉² 侯亚男³

(1 首都医科大学附属北京中医医院消化中心,北京,100010; 2 北京中医药大学第三附属医院,北京,100029;

3 首都医科大学附属北京中医医院,北京,100010)

摘要 目的:观察健脾调肝温肾方治疗腹泻型肠易激综合征(IBS-D)的临床疗效及对患者血生化指标的影响。方法:选取 2015 年 2 月至 2016 年 3 月首都医科大学附属北京中医医院收治的 IBS-D 患者 122 例,随机分为中医组($n=61$)和西医组($n=61$)。中医组给予健脾调肝温肾方并随证加减治疗,西医组给予匹维溴铵片口服治疗,2 组均连续治疗 4 周。采用 VAS 量表评价 2 组患者治疗前后腹痛程度,检测并比较治疗前后 2 组患者血清炎症性反应因子、免疫功能、胃肠激素、脑肠肽指标水平和肠黏膜 MC 数量变化。结果:治疗后 2 组 IFN- γ 、IL-8 及 IL-12 水平、CD8⁺T 细胞比例、MOT 及 GAS 水平、5-HT 及 SP 水平、VAS 评分、大便性状评分及 MC 数量较治疗前均显著下降,IL-10、CD3⁺、CD4⁺ 及 CD4⁺/CD8⁺T 细胞比例、VIP、CCK 及 CGRP 水平较治疗前显著上升($P<0.05$ 或 $P<0.01$),且组间差异有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。结论:健脾调肝温肾方可显著改善 IBS-D 患者胃肠蠕动功能,平衡机体炎症反应因子水平,降低肠黏膜内 MC 数量并有效减少 5-HT 释放,进而缓解临床症状,疗效显著,值得临床推广应用。

关键词 健脾调肝温肾方;腹泻型肠易激综合征;5-羟色胺;炎症反应因子;免疫功能

Effects of Jianpi Tiaogan Wenshen Formula on Serum Inflammatory Factors

and 5-Hydroxytryptamine in Diarrhea Type IBS

Wang Zhengfang¹, Jia Yu², Hou Ya'nan³

(1 digestive center, Beijing Chinese Medicine Hospital, Capital Medical University, Beijing 100010, China; 2 the Second

Affiliated Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 3 Beijing Chinese

Medicine Hospital, Capital Medical University, Beijing 100010, China)

Abstract Objective: To observe the clinical effects of Jianpi Tiaogan Wenshen Formula on IBS-D and influence on blood biochemical index. **Methods:** A total of 122 cases of IBS-D were randomly divided into traditional Chinese medicine group ($n=61$) and Western medicine group ($n=61$). The Chinese medicine group was treated with Jianpi Tiaogan Wenshen Formula, the western medicine group were given pinaverium bromide tablets. Two groups were treated for four weeks. VAS scale was used to evaluate the degree of abdominal pain before and after treatment, the serum levels of inflammatory cytokines, immune function, gastrointestinal hormones, brain-gut peptide and intestinal mucosal MC were measured before and after treatment. **Results:** After treatment, the levels of IFN- γ , IL-8, IL-12, CD8⁺T cells, MOT, GAS, 5-HT, SP, VAS score, stool character score and MC numbers significantly decreased, IL-10, CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺T cell ratio, VIP, CCK and CGRP levels significantly increased ($P<0.05$ or $P<0.01$), and there were significant differences between the two groups ($P<0.05$ or $P<0.01$). **Conclusion:** Jianpi Tiaogan Wenshen Formula can significantly improve the gastrointestinal peristaltic function of IBS-D patients, balance the levels of inflammatory cytokines in body, reduce the number of MC in intestinal mucosa and the release of 5-HT, then alleviate the clinical symptoms, the curative effect is remarkable, which is worthy of clinical application.

Key Words Jianpi Tiaogan Wenshen Formula; IBS-D; 5-HT; Inflammatory factor; Immune function

中图分类号:R256.3 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.01.029

肠易激综合征(Irritable Bowel Syndrome, IBS)是临床常见的一种胃肠功能紊乱疾病,其主要临床表现为反复持续性腹痛、腹胀和大便性状异常,约占胃肠疾病的 30%~50%,其中腹泻型肠易激综合征(IBS-D)为 IBS 和功能性消化不良(FD)的重叠病情,可影响神经及内分泌系统而致机体胃肠功能紊

乱^[1-2]。然中医理论并未有 IBS-D 之病名,据其症状特征归属“泄泻”和“腹痛”的范畴^[3]。以往临床多以药物治疗、心理干预和调节饮食为主要治疗手段,但缺乏药物治疗安全性的有效评价。临床研究报道^[4],健脾调肝温肾方治疗 IBS-D 效果好,不良反应少。本研究探讨采用健脾调肝温肾方对 IBS-D 患者

基金项目:国家自然科学基金青年项目(编号:81302949);北京市中医药科技发展资金项目(编号:JJ2014-35);北京市医院管理局“青苗”计划专项经费资助(编号:QML20150902)

作者简介:汪正芳(1979.09—),男,大学本科,副主任医师,研究方向:中西医结合消化病临床与基础研究, E-mail:bjwzf0442@163.com

血清炎症反应因子、免疫功能、胃肠激素、脑肠肽指标水平和肠黏膜肥大细胞(MC)数量的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2015年2月至2016年3月首都医科大学附属北京中医医院内科住院或门诊收治的IBS-D患者122例,随机分为中医组与西医组,每组61例,中医组患者中男33例,女28例;年龄25~58岁,平均年龄(44.13±5.54)岁;病程1~5年,平均病程(3.98±1.21)年;中医分型:肝气乘脾型15例,脾肾阳虚型17例,脾胃虚弱型14例,肝郁气滞型15例。西医组患者中男35例,女26例;年龄24~57岁,平均年龄(43.85±5.63)岁;病程1~6年,平均病程(4.01±1.33)年;中医分型:肝气乘脾型16例,脾肾阳虚型15例,脾胃虚弱型16例,肝郁气滞型14例。2组患者性别、年龄、病程和中医分型等主要一般资料经比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。该研究经过我院伦理委员会批准并经患者及其家属知情同意。

1.2 纳入标准 符合中西医诊断标准者;近1周病情处于活动期;年龄18~60岁;红细胞沉降率、血液生化、彩超、尿和大便经检查无异常者;有慢性腹部不适、腹痛、腹胀,同时具有腹泻、便秘、腹泻与便秘交替出现其中1个症状,持续时间3个月以上者。

1.3 排除标准 所有患者均符合罗马Ⅲ标准中有关IBS的诊断标准^[5],同时符合《中医消化病诊疗指南》中关于泄泻症候诊断标准^[6],所有患者均经影像学检查或消化道电子内镜检查确诊。存在胃肠道器质性病变者;伴有炎症反应性肠病、肿瘤等疾病者;存在精神病史、重度神经官能症史者;对研究药物存在禁忌证者;研究期间无法停用影响胃肠运动感觉功能药物;合并心脑血管、肝肾、内分泌系统及造血系统等严重疾病者;依从性差者。

1.4 治疗方法 中医组行健脾调肝温肾方治疗。组方:党参、白扁豆、山药和白芍各15g,炒白术、肉豆蔻、茯苓、陈皮、补骨脂和防风各10g,肉桂、干姜、五味子和甘草各6g,水煎服,100 mL/次,1剂/d。辨证加减:黏液便,脾虚湿重者,加草豆蔻、薏苡仁各

15g和苍术10g;舌质暗,瘀血阻滞者,加川芎和莪术各10g;少腹拘急,腹痛明显,肝郁乘脾重者,加郁金和小茴香各10g;舌苔黄,脾虚加熟者,加黄连5g;四肢发凉,阳虚明显者,加炙附片5g和巴戟天10g。西医组采用匹维溴铵片治疗,口服,50 mg/次,3次/d。2组均连续治疗4周。治疗结束后2组均随访至少2个月。

1.5 观察指标 1)所有患者均于治疗前后经结肠镜检查,并在回盲部肠黏膜处采集2组治疗前后组织4块,制备成组织蜡块后,存于-80℃待测。2)分别采集2组患者治疗前后空腹静脉血,经2 500 r/min离心分离血清,将上清置于-80℃待测。采用ELISA法检测并分析2组患者 γ -干扰素(IFN- γ)、白细胞介素-8、10、12(IL-8、10、12)等血清炎症反应因子;胃动素(MOT)、胃泌素(GAS)等胃肠激素指标;P物质(SP)、血管活性肠肽(VIP)、5-羟色胺(5-HT)、胆囊收缩素(CCK)和降钙素基因相关肽(CGRP)等脑肠肽指标。采用流式细胞仪检测并比较2组患者治疗前后T淋巴细胞亚群各指标水平变化,包括CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺T淋巴细胞,并计算CD4⁺/CD8⁺。

1.6 视觉模拟评分标准 采用视觉模拟评分法(VAS)评价2组患者临床腹痛程度,分值越低,疼痛度越轻;大便性状评分:成形软便记为0分,大便不成形记为2分,大便稀溏记为4分,大便如水样记为6分。

1.7 统计学方法 采用SPSS 22.0软件对临床研究数据进行统计学分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组内治疗前后比较采用配对 t 检验,组间比较采用独立 t 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者治疗前后血清炎症反应因子水平比较 治疗前2组血清炎症反应因子水平比较差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后2组IFN- γ 、IL-8、IL-12较治疗前均显著下降,IL-10较治疗前显著上升($P<0.05$ 或 $P<0.01$),且组间差异有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。见表1。

表1 2组患者治疗前后血清炎症反应因子水平比较($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

指标	西医组($n=61$)				中医组($n=61$)			
	治疗前	治疗后	t	P	治疗前	治疗后	t	P
IFN- γ	38.78±5.84	36.39±4.27	2.580	0.011	38.73±5.49	28.39±4.29**	11.591	0.000
IL-8	4.98±1.51	3.69±1.33	5.007	0.000	5.01±1.58	3.14±1.21*	7.339	0.000
IL-10	115.23±31.75	131.76±44.78	2.369	0.019	115.87±30.46	152.42±43.76*	5.354	0.000
IL-12	55.78±7.34	53.06±7.15	2.073	0.040	55.69±7.42	47.85±6.88**	6.051	0.000

注:与西医组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$ 。

表2 2组患者治疗前后T淋巴细胞亚群比例比较($\bar{x} \pm s$)

指标	西医组(n=61)				中医组(n=61)			
	治疗前	治疗后	t	P	治疗前	治疗后	t	P
CD3 ⁺ (%)	61.80 ± 6.92	69.78 ± 7.41	6.147	0.000	61.78 ± 6.83	75.88 ± 7.65*	10.738	0.000
CD4 ⁺ (%)	38.24 ± 5.54	43.59 ± 5.02	5.590	0.000	37.95 ± 5.61	50.51 ± 5.39*	12.610	0.000
CD8 ⁺ (%)	41.31 ± 4.85	35.79 ± 5.04	6.164	0.000	42.06 ± 4.82	30.49 ± 5.27*	12.653	0.000
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	0.93 ± 0.63	1.22 ± 0.89	2.078	0.040	0.90 ± 0.57	1.66 ± 0.94*	5.400	0.000

注:与西医组比较,* $P < 0.01$ 。

表3 2组患者治疗前后胃肠激素指标水平比较($\bar{x} \pm s$,pg/mL)

指标	西医组(n=61)				中医组(n=61)			
	治疗前	治疗后	t	P	治疗前	治疗后	t	P
MOT	96.83 ± 48.50	70.89 ± 51.45	2.863	0.005	97.01 ± 46.95	53.21 ± 39.35*	5.584	0.000
GAS	74.36 ± 5.28	72.09 ± 6.09	2.200	0.030	73.89 ± 5.41	68.69 ± 6.49**	4.807	0.000

注:与西医组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$ 。

表4 2组患者治疗前后脑肠肽指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

指标	西医组(n=61)				中医组(n=61)			
	治疗前	治疗后	t	P	治疗前	治疗后	t	P
5-HT(pg/mL)	383.71 ± 50.47	364.78 ± 21.10	2.703	0.008	386.59 ± 49.14	354.94 ± 20.87*	4.630	0.000
SP(pg/mL)	106.17 ± 19.84	97.25 ± 14.19	2.852	0.005	106.25 ± 18.47	78.67 ± 10.06**	10.242	0.000
VIP(pg/mL)	0.33 ± 0.08	0.36 ± 0.06	3.124	0.002	0.35 ± 0.09	0.39 ± 0.07*	2.740	0.007
CGRP(pg/mL)	62.81 ± 9.47	67.82 ± 10.64	2.747	0.007	62.78 ± 9.51	72.33 ± 10.49*	5.268	0.000
CCK(ng/L)	47.51 ± 6.85	50.13 ± 4.78	2.450	0.016	47.49 ± 6.79	52.46 ± 4.88**	4.642	0.000

注:与西医组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$ 。

表5 2组患者VAS评分、大便性状及MC数量比较($\bar{x} \pm s$)

指标	西医组(n=61)				中医组(n=61)			
	治疗前	治疗后	t	P	治疗前	治疗后	t	P
VAS评分(分)	5.13 ± 1.74	3.02 ± 1.04	8.130	0.000	5.17 ± 1.78	1.59 ± 1.13**	7.272	0.000
大便性状评分(分)	4.32 ± 1.68	2.89 ± 1.83	4.496	0.000	4.29 ± 1.57	1.84 ± 1.77**	8.088	0.000
MC数量(%)	19.45 ± 2.01	14.57 ± 1.48	15.269	0.000	19.51 ± 2.04	11.29 ± 1.37**	26.126	0.000

注:与西医组比较,** $P < 0.01$ 。

2.2 2组患者治疗前后T淋巴细胞亚群比例比较

治疗前2组T淋巴细胞亚群比例比较差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后2组CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺T细胞比例较治疗前均显著上升,CD8⁺T细胞比例明显下降($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$),且组间比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。见表2。

2.3 2组患者治疗前后胃肠激素指标水平比较

治疗前2组胃肠激素指标水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后2组MOT、GAS水平均显著下降($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),且中医组显著低于西医组,差异有统计学意义($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。见表3。

2.4 2组患者治疗前后脑肠肽指标水平比较

治疗前2组脑肠肽指标水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后2组5-HT、SP水平均显著下降,VIP、CCK、CGRP水平均显著升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),且组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$ 或

$P < 0.01$)。见表4。

2.5 2组患者VAS评分、大便性状评分及MC数量比较 治疗前2组VAS评分、大便性状评分及MC数量比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后2组VAS评分、大便性状评分及MC数量均显著下降($P < 0.01$),且中医组显著低于西医组($P < 0.01$)。见表5。

3 讨论

IBS-D虽不属于脏器性、感染性或代谢性疾病,但病情迁延难愈,严重影响患者心理状态及生活质量。医学界至今对IBS-D的发病机制未有明确阐述,西医发现其可能与机体胃肠功能异常、内脏高敏感、免疫功能紊乱、炎症反应因子水平失衡、脑-肠轴和神经-免疫轴异常及社会影响等因素密切相关。中医记载,泄泻多因脾肝肾功能失调而致,尤以脾胃功能失调为主,故应以健脾为主,辅以抑肝、温阳为主要治疗原则。健脾调肝温肾方中茯苓具有利水渗

湿,健脾安神之功效;党参是健脾养血,补中益气的要药;炒白术可补气健脾;白术与党参联用可疏郁益气,白术同茯苓结合可健脾利湿;陈皮能有效醒脾和胃,理气调湿;山药可有效益气养阴,补肺脾肾;白扁豆具有健脾化湿之功能,脾气充盈方可化湿去浊。白芍养血柔肝、缓急止痛功效显著;防风专入肝脾,能有效舒脾升阳,祛湿止泻,同时消散肝郁,同白芍配伍共奏疏肝理气及柔肝止痛之功。干姜能发挥文中会养,取脾为湿邪,增脾胃之阳气功能;肉桂补火助阳、温通经脉及祛寒止痛功效显著,是治下元虚冷的有效药物,二药联用,可健脾运,温肾阳而补脾阳,祛寒散痛。补骨脂具有补肾壮阳之功效,豆蔻能温中涩肠,五味子可收涩止泻。方中诸药配合,可有效调肝、健脾且温肾,肝气顺、脾气健、肾阳足,方能治愈病情。本研究结果表明,治疗后2组VAS评分、大便性状评分均显著降低,且中医组显著低于西医组,表明健脾调肝温肾方可有效缓解腹痛、止泄泻。

T细胞亚群可作为评估机体免疫系统的有效指标,但IBS-D常会致机体各因子水平失衡,打破正常免疫系统稳定,进一步损伤肠黏膜组织,加重病情^[7]。MOT和GAS可作为评估胃肠功能的有效指标,其水平变化能有效反映机体胃肠功能,其中MOT可加速胃强力收缩、促进小肠分节和结肠运动,并平衡体内水电解质水平,当MOT水平异常升高时,机体胃肠蠕动加强,会致患者出现腹泻、腹痛表现;GAS可刺激机体分泌大量胃酸和胃蛋白酶原,进而有利于消化道黏膜的快速生长,使胃肠道平滑肌处于收缩状态的同时松弛幽门括约肌^[8]。有学者指出^[9],IBS-D发生发展期间,机体常伴有炎症反应的发生,其中IFN- γ 、IL-8、IL-12等促炎因子,均会促进内皮细胞分泌释放大量的氧自由基,加重局部组织变形坏死。本研究结果表明,治疗后2组CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺T细胞比例较治疗前均显著上升,CD8⁺T细胞比例及MOT、GAS水平明显下降,且2组间差异有统计学意义。说明健脾调肝温肾方不仅能有效改善患者胃肠功能,同时亦对机体的免疫功能发挥重要调节作用,同计敏等^[10]的研究结果相吻合。MC是一种广泛存在于胃肠道内的免疫细胞,机体过敏原、脑肠肽和压力均可刺激机体激活MC,进而释放大量递质,改变胃肠道正常生理功能和感知功能,影响肠道平滑肌的运动并诱发内脏高敏感性疼痛等,MC激活后可分泌组胺,同时作用于邻近的内分泌细胞释放5-HT、SP、VIP、CCK、CGRP等脑肠肽^[11]。脑肠肽可对胃肠道生理功能

进行有效调控,并在内脏感觉方面发挥重要功效。其中5-HT是调节消化道功能的一种重要神经递质,其可与肠道内的受体结合后刺激胃肠蠕动,引发肠道分泌、运动等一系列生理反应,并与内脏的高敏感性联系紧密。5-HT水平的异常升高,可触发兴奋性毒性,使迷走神经的调控能力受损,并致内脏表现出高度敏感。本研究结果表明,治疗后2组5-HT、SP水平及MC数量均显著下降,VIP、CCK、CGRP水平均显著升高,且组间差异有统计学意义。表明健脾调肝温肾方较匹维溴铵能有效抑制机体分泌MC,进而降低5-HT水平,有效调控免疫和神经递质间关系,改善IBS-D临床症状,同包永欣等^[12]研究相似。

综上所述,健脾调肝温肾方可温肾补阳,疏肝理气,平衡机体炎性反应因子水平,降低肠黏膜内MC数量并减少5-HT释放,有效缓解IBS-D临床表现,改善机体胃肠蠕动功能和免疫功能,效果显著,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 司立洲,崔佳宾. 肠易激综合征的临床特征与治疗效果探析[J]. 中国医药指南,2016,14(19):151.
- [2] 郭建松. 肠易激综合征临床特征与治疗效果探析[J]. 中外医学研究,2015,13(27):125-126.
- [3] 肖跃红. 健脾调肝温肾方治疗腹泻型肠易激综合征(IBS-D) 的实验研究[J]. 中医临床研究,2014,6(11):34-35.
- [4] 高文艳,王长洪,林一帆,等. 健脾调肝温肾方治疗腹泻型肠易激综合征的临床研究[J]. 中国中西医结合杂志,2010,30(1):13-17.
- [5] 刘新光. 肠易激综合征与罗马Ⅲ诊断标准[J]. 胃肠病学,2006,11(12):736-738.
- [6] 李乾构,周学文,单兆伟. 中医消化病诊疗指南[S]. 北京:中国中医药出版社,2006:90-94.
- [7] 司鹤华,陆高,裴丽霞,等. 肠道黏膜免疫应答在腹泻型肠易激综合征中的作用机制研究进展[J]. 现代医药卫生,2016,32(13):2006-2009.
- [8] 于惠玲,鲁素彩,王阳阳,等. 老年功能性消化不良重叠腹泻型肠易激综合征的胃肠激素水平变化[J]. 中国老年学杂志,2015,35(21):6175-6176.
- [9] 贺星,崔立红,王晓辉,等. 炎症因子与肠易激综合征关系的临床研究[A]. 2014中华医学会北京分会消化系病学术年会[C]. 北京,2014.
- [10] 计敏,王建蔚,蓝显明,等. 不同亚型肠易激综合征患者肠黏膜T淋巴细胞亚群的变化[J]. 甘肃医药,2016,35(3):195-197.
- [11] 苏嘉文,袁燕文,李婉媚. 肠易激综合征重叠功能性消化不良患者情绪障碍及其与脑肠肽、细胞因子水平关系[J]. 中华生物工程医学杂志,2015,21(4):358-361.
- [12] 包永欣,吕冠华,邵丽春,等. 健脾调肝温肾方对腹泻型肠易激综合征患者肠黏膜肥大细胞及5-HT的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志,2015,23(6):385-389.