

四君子汤加味对小儿虚秘血液学及肠敏感度的影响

武进华¹ 贾林萍² 任立中³

(1 陕西省中医医院儿科, 西安, 710003; 2 陕西西安高新医院儿科, 710075; 3 山东省曲阜市中医医院, 曲阜, 273100)

摘要 目的: 观察四君子汤加减对小儿脾虚气弱型便秘的临床疗效, 同时分析该法对部分血液学及肠敏感度的影响。方法: 选取 70 例气虚型功能性便秘的患儿纳入研究, 随机分为对照组及观察组, 各 35 例。对照组患儿接受调节膳食结构、加强锻炼, 每日温水冲服枯草杆菌、肠球菌二联活菌多维颗粒剂, 观察组在对照组治疗基础上加用四君子汤加减, 1 剂/d, 早晚温服。均以 1 周为 1 个疗程, 共治疗 2 个疗程。治疗前后比较 2 组患儿中医证候积分、肛门直肠压力, 眼心反射试验、卧立位试验以及结肠黏膜水通道蛋白 8 (Aquaporin 8, AQP8) 表达。结果: 2 组患儿中医证候积分均较治疗前降低 ($P < 0.05$), 其中观察组患儿降低较对照组更明显 ($P < 0.05$)。2 组患儿治疗后眼心反射试验、卧立位试验阳性率均较治疗前下降 ($P < 0.05$), 其中观察组患儿下降的趋势更明显, 与对照组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。2 组患儿治疗后肛门直肠压力均有所改善, 其中观察组患儿改善更明显, 与对照组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。2 组患儿治疗后 AQP8 水平有所下降, 与对照组比较, 观察组患儿治疗后 AQP8 水平更低 ($P < 0.05$)。结论: 四君子汤加减可有效治疗小儿脾虚气弱型便秘, 其作用机制可能与降低机体 AQP8 表达有关。

关键词 便秘; 脾虚气弱型; 患儿; 四君子汤; 水通道蛋白 8

Effects of Modified Sijunzi Decoction on Hematology Indexes and Intestinal Sensitivity of Pediatric Constipation of Deficiency Type

Wu Jinhua¹, Jia Linping², Ren Lizhong³

(1 Department of Pediatrics, Shaanxi Provincial Hospital of TCM, Shaanxi 710003, China; 2 Department of Pediatrics, Shaanxi Xi'an Gaoxin Hospital, Shaanxi 710075, China; 3 Qufu Chinese Medicine Hospital, Shandong 273100, China)

Abstract Objective: To observe the clinical curative effects of modified Sijunzi Decoction on pediatric constipation of spleen qi deficiency type, and to analyze the effects on parts of hematology indexes and intestinal sensitivity. **Methods:** A total of 70 cases of children with functional constipation of qi deficiency type who were admitted and treated in Shaanxi Provincial Hospital of TCM from January 2015 to January 2016, who were randomly divided into the control group and the observation group with 35 cases in each group. Patients in control group were adapted to regulate the dietary pattern, strengthen exercise, take Mami'ai (bacillus subtilis and enterococcus faecium with multivitamins granules) with warm water daily. The observation group combined with modified Sijunzi Decoction on the basis treatment of the control group, 1 dose/day, warm-taken in the morning and evening. Both of the two groups of patients were treated for two courses (1 week for a course of treatment). TCM syndrome integrals, the anorectal pressure, oculocardiac reflex test, recumbent-upright test and colonic mucosa Aquaporin 8 (AQP8) of patients of both groups were compared before and after treatment. **Results:** TCM syndrome integrals of the two groups reduced than before the treatment ($P < 0.05$). The reduction of the observation group was more significantly than that of the control group ($P < 0.05$). The oculocardiac reflex test, recumbent-upright test positive rate of the two groups declined after treatment ($P < 0.05$), and the downward trend of the observation group was more significant, compared with the control group with statistically significant differences ($P < 0.05$). The anorectal pressure of the two groups were improved after treatment, and the observation group improved more significantly. The differences were with statistically significant compared with control group ($P < 0.05$). AQP8 levels of the two groups of the children decreased after treatment and patients in the observation group were lower compared with those in the control group after treatment ($P < 0.05$). **Conclusion:** The modified Sijunzi Decoction can effectively cure pediatric constipation of spleen qi deficiency type and the mechanism may related to the reduction of AQP8 expression.

Key Words Constipation; Spleen qi deficiency type; Children patient; Sijunzi Decoction; AQP8

中图分类号: R289.5 文献标识码: A doi:10.3969/j.issn.1673-2020.2018.02.035

小儿便秘是儿科常见疾病, 最新资料显示, 在肠胃病门诊中近 30% 患儿存在功能性便秘, 便秘日久

者可导致腹痛、腹胀、食欲不振,甚至有脱肛、营养不良等临床症状,严重影响小儿的生长发育^[1]。中医角度认为小儿便秘虽有多种证型,但我们认为脾虚气弱型乃其重要分型,小儿脾常不足,加之饮食不当极易造成脾胃虚损,运化无权,从而影响大肠气机,导致其传导功能障碍,糟粕滞留,灼伤脾阴,大肠津液亏虚而造成便秘^[2]。故我们认为益气健脾被认为是治疗该病的重要原则。多年来,相关学者皆对益气健脾法的作用机制进行不断研究,现代药理研究成果亦从不同角度明确指出益气健脾法基于中医整体观点对分子生物因子进行非线性整体调节。四君子汤是《太平惠民和剂局方》经典名方,具有补气、益气健脾之功效,主治脾胃气虚,运化乏力所致诸症,基于此我们利用四君子汤对功能便秘型患儿进行治疗,并对其部分作用机制进行探析,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2015年1月2016年1月收治的70例脾虚气弱型功能性便秘患儿纳入研究,随机分为对照组及观察组,其中观察组35例,男19例,女16例,年龄3~12岁,平均年龄 (9.31 ± 1.24) 岁,病程1~6个月,平均病程 (2.19 ± 0.97) 个月。对照组35例,男18例,女17例,年龄3~13岁,平均年龄 (9.42 ± 1.27) 岁,病程0.5~5.5个月,平均病程 (2.24 ± 0.88) 个月。2组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准^[3] 1)大便干结难排;2)有便意但排不出大便;3)不使用助排药时1周内自发性排便次数 < 2 次或长期无便意;4)1/4以上时间肛门直肠有拥堵感;5)1/4以上时间需要用手辅助排便。1)2)3)存在一项及4)5)中一项即可诊断。

1.2.2 中医诊断标准^[4] 1)便干结如栗;2)临厕无力努挣,挣则汗出气短,面色㿠白,便后神疲气怯;3)舌淡苔薄白,脉细弱。

1.3 纳入标准^[5] 1)符合1.2诊断标准者;2)年龄3~13岁者;3)可配合服用中药者;4)患儿监护人对本研究知情同意,并签署知情同意书者。

1.4 排除标准^[5] 1)存在器质性疾病导致便秘者;2)接受本研究治疗时接受其他有关便秘治疗者;3)年龄 < 3 岁者或 > 13 岁者;4)无法配合服用中药者。

1.5 脱落与剔除标准^[5] 1)在治疗过程中因故中途退出者;2)随访中自然脱落者;3)治疗过程出现明显不良反应者;4)依从性差者。

1.6 治疗方法 2组患儿均接受调整膳食结构方案,多饮水,增加粗纤维食物摄入,多进食新鲜水果蔬菜,同时加强体育锻炼,并建立良好的、定时的排便习惯。

对照组患儿在上述基础上加用枯草杆菌、肠球菌二联活菌多维颗粒剂(韩美药品株式会社,国药准字J20100161),规格:1g/袋,2岁以下儿童,1次1袋,1~2次/d;2岁以上儿童,1次1~2袋,1~2次/d,用40℃以下温开水或牛奶冲服,也可直接服用。

观察组在对照组治疗基础上加用四君子汤加减,1剂/d,早晚温服,四君子汤加减:人参10g、茯苓12g、白术12g、炙甘草6g。食积明显者加焦神曲9g、焦山楂9g;胸脘痞满,呃逆者加陈皮9g、姜半夏10g、枳壳9g;痰阻气滞者加木香9g、砂仁10g;少气畏寒者加干姜9g、肉桂9g、黄芪20g。1剂/d,每次煎煮100mL,早晚饭后温服。

2组均以1周为1个疗程,共治疗2个疗程。

1.7 观察指标

1.7.1 中医证候积分 每一症候得分是将诊断这一证候的各项所得最高分相加而成。满分均为30分。轻度-7~14分;中度-15~22分;重度 ≥ 23 分。

1.7.2 肛门直肠压力测定 检查前嘱患儿排空大小便,并事先对患儿详细解释操作过程取得信任。随后将测压导管置于肛管内6cm处,嘱患儿做排便动作,持续5s,休息5s,后让患儿收缩肛门,持续5s;将测压管置于肛管内2cm处,重复上述动作,动作结束后用注射器快速充气10mL2s后快速放气,观察压力曲线的变化。再将气囊充气至50mL,嘱患儿再次做排大便动作,持续5s,休息30s后,随后匀速用注射器对气囊缓慢充气,获取患儿出现初感觉、初始急迫感、强烈急迫感。

1.7.3 眼心反射 嘱患儿平静仰卧,双眼自然闭合,操作者数患儿脉搏1min后用左手中指、示指按压患儿眼球两侧,注意掌握按压力气,以患儿不痛为度,加压20~30s后再次计算患儿脉搏,增加12次/min以上提示副交感神经功能增强,压迫后脉率不减慢确加速,提示交感神经功能亢进。

1.7.4 卧立位试验 嘱患儿保持卧位,操作者数其脉率1min,随后嘱其站立,再次计算其脉率,如由卧位转成立位后患儿脉率增加10~12次/min,则提示交感神经兴奋增强,如由立位转成卧位后患儿脉率增加10~12次/min,则提示副交感神经兴奋增强。

1.7.5 检测水通道蛋白8(Aquaporin 8, AQP8)水平

采用酶联免疫吸附测定(ELISA)对 AQP8 水平进行检测,具体步骤如下:将稀释的样品 0.1 mL 加入包被反应孔中,置于 37 ℃ 条件下孵育 60 min,用磷酸盐缓冲液冲洗,同时设置空白孔、阴性对照孔及阳性对照孔。随后于各孔中加入酶标抗体 0.1 mL,置于 37 ℃ 条件下孵育 60 min,用磷酸盐缓冲液冲洗。随后将 TMB 底物溶液加入各孔进行反应,置于 37 ℃ 条件下孵育 30 min。后于酶标仪中测定塑胶盘中的吸光度(A 值),以评估有色终产物的含量即可测量待测抗体的含量。

1.8 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计软件对本研究数据进行处理分析,符合正态分布的计量数据以($\bar{x} \pm s$)表示,用 t 检验;不符合正态分布的资料用秩和检验,计数资料以率表示,组间比较用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组中医证候积分比较 2 组患儿中医证候积分均较治疗前降低($P < 0.05$),其中观察组患儿降低较对照组更明显($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 2 组中医证候积分比较(分, $\bar{x} \pm s$)			
组别	大便干结	排便无力	神疲气短
观察组($n = 35$)			
治疗前	2.11 $\pm$ 0.42	2.24 $\pm$ 0.62	2.16 $\pm$ 0.52
治疗后	1.02 $\pm$ 0.28 * Δ	1.03 $\pm$ 0.14 * Δ	1.01 $\pm$ 0.23 * Δ
对照组($n = 35$)			
治疗前	2.18 $\pm$ 0.37	2.41 $\pm$ 0.71	?? .31 $\pm$ 0.31
治疗后	1.13 $\pm$ 0.23 *	1.67 $\pm$ 0.21 *	1.42 $\pm$ 0.29 *

注:与同组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后, $\Delta P < 0.05$

2.2 2 组眼心反射试验、卧立位试验比较 2 组患儿治疗后眼心反射试验、卧立位试验阳性率均较治疗前下降($P < 0.05$),其中观察组患儿下降的趋势更明显,与对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 2 组眼心反射试验、卧立位试验阳性率比较[例(%)]		
组别	眼心反射试验	卧立位试验
观察组($n = 35$)		
治疗前	26(74.28)	28(80.00)
治疗后	9(25.71) * Δ	10(28.57) * Δ
对照组($n = 35$)		
治疗前	27(77.14)	26(74.29)
治疗后	16(45.71) *	17(48.57) *

注:与同组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后, $\Delta P < 0.05$

2.3 2 组水通道蛋白 8(Aquaporin 8,AQP8)比较 2 组患儿治疗后 AQP8 水平有所下降,与对照组比较,观察组患儿治疗后 AQP8 水平更低($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 2 组 AQP8 比较(pg/mL, $\bar{x} \pm s$)	
组别	AQP8
观察组($n = 35$)	
治疗前	179.22 $\pm$ 26.93
治疗后	29.88 $\pm$ 12.27 * Δ
对照组($n = 35$)	
治疗前	178.41 $\pm$ 27.28
治疗后	64.83 $\pm$ 15.83 *

注:与同组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后, $\Delta P < 0.05$

3 讨论

功能性便秘是小儿常见疾病,《黄帝内经》一书中曾经提到“六腑以通为用”。张从正亦在其著作《儒门事亲》中描述到:“胃为水谷之海,日受其新以易其陈,一日一便,乃常度也。”如若大肠气机不通,导致功能失司,则导致糟粕干结难排,或排便周期延长,成为便秘。古代医贤认为小儿便秘不外乎以虚实两类病因病机为主,小儿娇脏,五脏六腑的形与气与成人相比,常处于“脾常不足”之状态,此外,小儿饮食结构及习惯具有一定特殊性,饮食不节,易过食肥甘厚腻之品,导致食物积滞难以消化,郁而化热,耗伤肠道津液,此外,小儿贪凉饮冷、缺乏运动导致脾胃功能进一步受损,气血生化之源受损,气虚则无力推动糟粕外排,形成便秘,此外,津虚血亏则无法濡养肠道,致肠道干涩,糟粕秘结,即我们平时常说的“脾虚气弱”型便秘,此证型亦乃临床常见小儿便秘的主要分型,故我们认为“治病必求其源,不可一概用牵牛、巴豆之类下之”。何为源者?脾胃也,基于此益气健脾是治疗小儿功能性便秘的主要治疗原则。

针对小儿脾虚气弱型便秘的病因病机,我们采用以四君子汤为基础进行加减治疗,结果显示患儿不论是在改善大便干结、排便无力或神疲气短等症候方面,均较单纯使用西药的对照组患儿疗效显著。正如《医方考》曰:“夫面色萎白,则望之知其气虚矣;四肢无力,则问之而知其气虚矣;脉来虚弱,切之而知其气虚矣。”在脾虚气弱证型患儿中面色㿖白,便后神疲气怯,脉细弱来主要诊断依据,故补益脾胃之气,以复其运化受纳之功确是治疗本病的核心^[6-8]。四君子汤中人参为君药,甘温益气,健脾养胃,又可充补肺气,考虑肺与大肠相表里,故人参在健脾养胃同时可濡养大肠津液,助糟粕外排。白术为臣药,健脾燥湿,加强益气助运之功,佐以茯苓,健脾渗湿,茯苓、白术搭配,则健脾祛湿之功益增。甘草为使药,益气和中,调诸药药性^[9-14]。四药合用共奏益气健脾之功。本研究对不同患者进行药物加

味,食积明显者加焦神曲,焦山楂以健脾消食;胸膈痞满、呕吐者加半夏、枳壳、陈皮以行气宽胸,降逆止呕;痰阻气滞者加木香、砂仁行气化痰;少气畏冷肢寒者加干姜、肉桂、黄芪以益气温中驱寒。本研究对2组患儿进行心眼试验及卧立位试验,结果显示,2组患儿治疗后眼心反射试验、卧立位试验阳性率均较治疗前下降,其中观察组患儿下降的趋势更明显。此结果说明脾虚气弱型便秘患儿存在明显自主神经功能紊乱,经过一定干预措施处理后患儿高应激状态可在一定程度被纠正,其中加用四君子汤后患儿病情改善更明显。

在对药物作用机制的进一步探讨中我们对2组患儿外周血 AQP8 水平进行检测,结果显示,经过治疗后2组患儿 AQP8 水平均有不同程度下降,其中观察组患儿下降的幅度更为明显,这说明四君子汤加减可有效下调 AQP8 的表达。AQP 家族大部分分布于肠黏膜,主要调节结肠吸收水逆渗透压环节,与粪便的含水量大小关系密切。有研究资料显示, RNA 干扰技术诱使 AQP8 表达下降^[15],可降低结肠细胞对水的通透性,国内研究人员亦通过免疫组化检测发现, AQP8 的高表达可导致便秘的出现,其水平与病程长短呈线性正相关^[16]。由此认为四君子汤有效改善脾虚气弱型患儿便秘症状,其作用机制可能与降低 AQP8 表达有关。

参考文献

- [1]蔡雪梅,高飞. 小儿便秘原因分析[J]. 中国医药科学,2011,1(6):72-73.
- [2]郑志勇. 补中益气汤加味治疗小儿便秘临床研究[J]. 河南中医,2014,34(5):977-978.

- [3]胡亚美,江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 7版. 北京:人民卫生出版社,2006:1283-1284.
- [4]江育仁. 现代中医儿科学[M]. 上海:上海中医药大学出版社,2005:180.
- [5]魏广州. 白术生地升麻汤治疗小儿功能性便秘(脾虚型)50例[J]. 中医儿科杂志,2012,8(5):45-47.
- [6]陈永辉. 小儿便秘辨治经验[J]. 中医儿科杂志,2009,5(3):27-28.
- [7]高尚社. 国医大师朱良春教授治疗便秘验案赏析[J]. 中国中医药现代远程教育,2011,9(16):4-6.
- [8]姚奇鹏. 四君子汤加味治疗小儿气虚便秘临床观察[J]. 实用中医药杂志,2016,32(12):1159-1160.
- [9]程燕,张学琴,李家民. 李家民辨治小儿慢性便秘经验[J]. 陕西中医,2012,33(8):1058-1059.
- [10]史艳平. 健脾通便汤治疗小儿功能性便秘64例[J]. 陕西中医,2011,32(10):1326-1328.
- [11]王卓,彭颖,李晓波. 四君子汤对两种脾虚模型大鼠肠道菌群紊乱的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2009,29(9):825-829.
- [12]桂林,刘云肖,卞红磊,等. 四君子汤对泻剂结肠模型大鼠肠道肌间神经丛乙酰胆碱脂酶活性的影响[J]. 河北中医药学报,2010,25(2):3-4.
- [13]阴爱辉,陆光生. 四君子汤对可复性肠梗阻模型兔梗阻解除后肠道功能的影响[J]. 解放军医药杂志,2012,24(11):26-29.
- [14]郭建红,陈溉,杨盛泉,等. 陈夏四君子汤促进重症患者胃肠功能恢复的临床疗效观察[J]. 中国危重病急救医学,2012,24(11):674-676.
- [15]Bashashati M,Rezaei N,Shafieyoun A,et al. Cytokine imbalance in irritable bowel syndrome:a systematic review and meta-analysis[J]. Neurogastroenterol Motil,2014,26(7):1036-1048.
- [16]邱偲偲,马师洋,程妍,等. 功能性便秘和肠易激综合征便秘型患者结肠黏膜水通道蛋白8的表达与意义[J]. 中华消化杂志,2016,36(8):538-542.

(2017-08-09 收稿 责任编辑:杨觉雄)

(上接第388页)

- [12]高文,邱小鹰,陈红,等. Wallenberg 综合征非典型临床症状及体征分析[J]. 海南医学,2015,26(19):2914-2916.
- [13]Liu M,Liu S,Liu B,et al. Bulbar Paralysis and Facial Paralysis due to Metastatic Hepatocellular Carcinoma: A Case Report and Literature Review[J]. Medicine(Baltimore),2016,95(4):e2632.
- [14]He Y,Pan H,Xu H,et al. Professor SONG Nanchang's experience for treatment of peripheral facial paralysis[J]. Chinese Acupuncture and Moxibustion,2015,35(6):597-599.
- [15]Gao H,Xu J,Cheng S,et al. Case of auricular herpes zoster associated with contralateral facial paralysis[J]. J Dermatol,2016,43(1):110-111.
- [16]Yan C,He B,Wang X,et al. Accuracy of high-resolution computed tomography in revealing fallopian canal fracture of patients with traumatic facial paralysis[J]. Auris Nasus Larynx,2015,42(5):374-376.
- [17]Kwon YJ, Lee S, Park S, et al. Clinical effects of needle-pricking therapy on peripheral facial paralysis[J]. Forsch Komplementmed,

2014,21(1):14-18.

- [18]Qian HL,Fu Y,Xiong J,et al. Relationship between patients' sensitivity to moxibustion stimulation and clinical effect in the treatment of peripheral facial palsy[J]. Acupuncture Research,2013,38(6):493-496,501.
- [19]Zhang X,Feng L,Du L,et al. Literature study on clinical treatment of facial paralysis in the last 20 years using Web of Science: Comparison between rehabilitation,physiotherapy and acupuncture[J]. Neural Regen Res,2012,7(2):152-159.
- [20]林杰,吴卓华,徐光青,等. 重复经颅磁刺激联合电针治疗周围性面瘫的疗效观察[J]. 中华物理医学与康复杂志,2015,37(4):298-299.
- [21]Li Y,Wu X,Hu KM,et al. Current situation and evaluation of clinical studies on acupuncture and moxibustion treatment of peripheral facial paralysis at selected stages[J]. J Tradit Chin Med,2010,30(2):153-159.

(2016-08-19 收稿 责任编辑:王明)