

补中益气汤对便秘型肠易激综合征血液学及肠敏感度的影响

石 亮 杨 健 徐 丹

(武汉市中西医结合医院消化内科, 武汉, 430000)

摘要 目的:观察方药补中益气汤在治疗便秘型肠易激综合征的临床疗效,并分析其对患者相关指标的影响。方法:选取2016年1月至2016年12月武汉市中西医结合医院消化内科门诊及住院的便秘型肠易激综合征患者90例,通过随机数字法随机分为观察组和对照组,每组45例。在基础治疗的同时,对照组予以双歧杆菌三联活菌胶囊口服,观察组加补中益气汤口服,2组均治疗8周。治疗前后抽取血液测定血清内P物质(Substance P)、血浆生长抑素(Somatostatin, SS)、神经肽Y(Neuropeptide Y, NPY)。通过肠镜下取结肠黏膜组织,运用荧光定量PCR测定其蛋白酶激活受体-2水平,同时进行肠敏感度的评定及临床疗效分析。结果:治疗后观察组总有效率(88.89%)优于对照组(77.78%)($P < 0.05$)。2组肠道敏感度均较治疗前明显改善($P < 0.05$),且观察组腹痛、腹胀、腹泻评分改善程度明显优于对照组($P < 0.05$)。同时治疗后2组患者的血清SP、SS水平及肠黏膜PAR-2表达均降低,而血清NPY水平升高,且观察组改善程度优于对照组($P < 0.05$)。结论:脾胃虚弱证便秘型肠易激综合征患者口服补中益气汤可以有效的改善其临床症状。

关键词 补中益气汤;便秘型;肠易激综合征;肠敏感度;血清内P物质;血浆生长抑素;神经肽Y;蛋白酶激活受体-2

Effects of Bushen Yiqi Decoction on Indexes of Hematology and Intestinal Sensitivity in Patients with Constipation Predominant Irritable Bowel Syndrome

Shi Liang, Yang Jian, Xu Dan

(Department of Gastroenterology, Wuhan Hospital of Traditional Chinese and Western Medicine, Hubei 430000, China)

Abstract Objective: To observe the clinical effects of Buzhong Yiqi decoction in the treatment of constipation predominant irritable bowel syndrome. **Methods:** A total of 90 patients with constipation predominant irritable bowel syndrome (IBS) admitted in our hospital from January 2016 to December 2016 were selected and divided into treatment group and control group by random number table, with 45 cases in each group. The control group was given Bifidobacterium triple viable capsules orally, and the treatment group was treated with oral administration of Buzhong Yiqi Decoction. Both groups were treated for 8 weeks. Blood samples were collected before and after treatment to determine the substance P, plasma somatostatin (SS), neuropeptide Y (NPY). The colonic mucosal tissue was obtained by colonoscopy, and the content of protease activated receptor-2 was determined by fluorescence quantitative PCR. **Results:** After treatment, the total effective rate of the treatment group (88.89%) was better than that of the control group (77.78%) ($P < 0.05$). The intestinal sensitivity of two groups were significantly improved compared before treatment ($P < 0.05$), and the improvement of abdominal pain, abdominal distension, diarrhea score in the treatment group was significantly better than the control group ($P < 0.05$). The serum SP content and intestinal mucosa SS expression of PAR-2 were decreased after treatment at the same time, and the level of serum NPY increased. The improvement of the treatment group was better than the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** The treatment of Buzhong Yiqi decoction in spleen and stomach deficiency constipation irritable bowel syndrome patients can effectively improve the clinical symptoms, which is worthy of clinical use.

Key Words Buzhong Yiqi Decoction; Constipation type; Irritable bowel syndrome; Intestinal sensitivity; Substance P; Somatostatin; Neuropeptide; Protease activated receptor-2

中图分类号:R289.5;R574 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.09.025

肠易激综合征(Irritable Bowel Syndrome, IBS)是消化系统常见的疾病种类之一,其中便秘型肠易激综合征(IBS-C)是发病率最高的IBS亚型。其具有病程缠绵、治愈率低等特点,但其发病机制目前尚无

统一定论,西医多数采取对症措施进行治疗^[1],但取得的疗效差。近年来中草药以其疗效显著、毒性低等优势被诸多生物、医学界人员纳入研究。IBS-C属于中医学“气秘”“虚秘”“痞满”范畴^[2],中医学认为

便秘虽病位在大肠,但依赖于五脏之气的推动,同时与脏腑气机的升降密切相关,因此整体调节,以五脏为基础进行辨证论治是治疗便秘的核心^[3]。基于此,本研究从立论于调节五脏之气,使用补充益气汤加减对 IBS-C 进行治疗。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 1 月至 2016 年 12 月于我院消化内科门诊及住院的便秘型肠易激综合征患者 90 例。通过随机数字表法,分别将患者纳入对照组(45 例)和观察组(45 例)。观察组女 25 例,男 20 例;年龄 20 ~ 59 岁,平均年龄(37.32 ± 11.52)岁;平均病程(4.01 ± 1.23)年;对照组女 21 例,男 24 例;年龄 20 ~ 60 岁,平均年龄(38.63 ± 10.41)岁;平均病程(4.32 ± 1.41)年。2 组患者在年龄、性别、病程等比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 1)西医诊断标准:根据罗马Ⅲ的诊断标准及 2007 年中华医学会消化病学分会制定的《肠易激综合诊断和治疗的共识意见》制定相关西医诊断标准。2)中医诊断标准:参照《中药新药临床研究指导原则》中有关脾胃虚弱证标准制定。

1.3 纳入标准 1)符合以上西医诊断标准及中医标准中脾胃虚弱证的患者;2)具有以下症状中的两项及以上:近 3 个月内有反复发作的腹部不适或者腹痛,排便后可缓解;有大便性状或频率改变,如粪便干结;常 2 ~ 3 d 或以上排便 1 次或排便间隔正常,但排便困难;排便困难 3 次/月。3)经过相关实验室检查排除腹部器质性病变者;4)本研究经过我院伦理委员会批准并签署知情同意书的患者。

1.4 排除标准 1)不符合本研究制定的纳入标准者;2)合并其他心脑血管疾病或严重肝肾功能异常者及胃肠道器质性病变者;3)无法配合治疗或拒不签署知情同意书者。

1.5 脱落与剔除标准 1)畏惧中药,不接受中药补充中益气汤治疗中途退出者;2)治疗期间使用本研究外治疗方法或服用其他药物干扰疗效评估者;3)患者依从性欠佳,不能配合治疗者。

1.6 治疗方法 2 组患者均给予内科常规基础对症治疗,包括饮食调整,多摄入纤维水平较高的食物,忌不易消化及烟酒辛辣之品,三餐定时定量,避免过饱过饥,同时维持患者酸碱及水电解质平衡,并不使用影响胃肠道功能的药物。

对照组:双歧杆菌三联活菌胶囊(上海信谊药厂有限公司,国药准字 S10950032),口服,5 mg/次,3

次/d,共治疗 8 周。观察组:在对照组的基础上予以补中益气汤口服:党参 20 g、黄芪 20 g、白术 10 g、炙甘草 6 g、当归 10 g、升麻 6 g、柴胡 12 g、陈皮 10 g、生姜 3 片、大枣 9 枚。服药期间,根据患者舌苔脉象随证加减,1 剂/d,早晚温服 100 mL,共治疗 8 周。

1.7 观察指标

1.7.1 肠道敏感度评定 包括腹胀评分、腹痛评分及腹泻评分。1)腹胀评分:根据每周腹胀的次数,腹胀的严重程度进行评定。2)腹痛评分:根据腹痛每周的发作次数及发作时的疼痛程度进行评定。3)腹泻评分:分别评定排便次数、性状及排便时的感觉,计算其总分。

1.7.2 血液指标检测 分别于治疗前后,空腹采集患者血液 5 mL,常规离心分离血清及血浆,使用美国 Molecular Devices 公司多功能酶标仪 SpectraMax M5 测定采集标本血浆中的 P 物质、血浆生长抑素(somatostatin,SS),神经肽 Y(Neuropeptide Y,NPY)水平,并记录分析。检测试剂盒由南京金益柏生物科技有限公司提供。

1.7.3 蛋白酶激活受体-2 的检测 患者按常规肠道准备,在肠镜下以活检钳在乙状结肠部取黏膜组织标本液氮保存备检。根据试剂盒操作使用荧光定量 PCR 法检测患者结肠黏膜中蛋白酶激活受体-2(PAR-2)mRNA 的表达,引物序列:F:5'GGCAGGTGAGAGGCTGACTT-3', R: 5'CGCCACCGATTCGAAACT-3',GAPDH 为内参:F:5'GGTGGTCTCCTCTGACTTCAACA-3',R:5'GTTGCTGTAGCCAAATTCGTTGT-3'。结果以 $\Delta\Delta Ct$ 值表示。试剂盒由厦门慧嘉生物科技有限公司提供。

1.8 疗效判定标准 根据《中药新药临床研究指导原则》中关于便秘的临床标准制定出疗效评定标准。痊愈:大便次数、性状正常,排出通畅,临床症状消失,腹痛腹胀腹泻评分改善 $\geq 95\%$;显效:大便排出明显缓解,次数、性状正常,临床症状明显改善,75% < 腹痛腹胀腹泻评分 < 95%;有效:大便次数、性状或正常,临床症状有所缓解,30% < 腹痛腹胀腹泻评分 < 75%;无效:症状体征与治疗前无明显变化,腹痛腹胀腹泻评分 < 30%。

1.9 统计学方法 采用 SPSS 16.0 统计软件进行数据分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料以率表示,使用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组疗效比较 治疗后观察组总有效率

(88.89%), 优于对照组 (77.78%) ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 2 组临床疗效比较

组别	痊愈 (例)	显效 (例)	有效 (例)	无效 (例)	总有效率 (%)
对照组 ($n = 45$)	12	14	9	10	77.78
观察组 ($n = 45$)	16	12	12	5	88.89*

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

2.2 2 组肠道敏感度比较 2 组治疗后肠道敏感度较治疗前明显改善 ($P < 0.05$), 且观察组腹痛、腹胀、腹泻评分改善程度明显优于对照组 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 2 组肠道敏感度比较($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	腹胀评分	腹痛评分	腹泻评分
对照组 ($n = 45$)			
治疗前	5.04 ± 1.37	9.06 ± 1.81	10.31 ± 2.38
治疗后	2.89 ± 1.13*	4.11 ± 1.23*	3.10 ± 1.33*
观察组 ($n = 45$)			
治疗前	5.12 ± 1.45	9.21 ± 1.76	9.96 ± 2.24
治疗后	1.32 ± 1.01*△	2.45 ± 1.12*△	1.61 ± 0.91*△

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,△ $P < 0.05$

2.3 2 组血液指标比较 治疗后 2 组的 SP、SS 水平均降低, NPY 水平升高 ($P < 0.05$), 且观察组改善程度优于对照组 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 2 组血液 SS、SP、NPY 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	SS(pg/mL)	SP(pg/L)	NPY(pg/mL)
对照组 ($n = 45$)			
治疗前	16.32 ± 3.01	94.28 ± 18.23	59.32 ± 10.34
治疗后	13.59 ± 2.72*	67.39 ± 13.48*	71.15 ± 12.41*
观察组 ($n = 45$)			
治疗前	15.88 ± 3.09	94.98 ± 18.58	58.98 ± 10.63
治疗后	9.83 ± 2.35*△	42.12 ± 11.87*△	90.33 ± 14.19*△

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,△ $P < 0.05$

2.4 2 组 PAR-2 表达比较 2 组治疗前 PAR-2 的表达差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 治疗后 2 组表达均呈现下调 ($P < 0.05$), 其中观察组下调程度明显优于对照组 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 2 组治疗前后 PAR-2 表达比较($\bar{x} \pm s$)

组别	治疗前	治疗后
对照组 ($n = 45$)	0.95 ± 0.64	0.78 ± 0.40*
观察组 ($n = 45$)	0.98 ± 0.69	0.61 ± 0.33*△

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,△ $P < 0.05$

3 讨论

根据目前研究多数学者仍认为 IBS 并不存在肠

道结构缺陷或者相关器官的实质性结构改变, 仅与胃肠动力、内脏感觉异常以及精神心理因素关系密切, 因此现代医学多采取促胃肠动力、解痉、通便等对症处理, 虽在短时间内可取得一定疗效, 但多数患者在停药后易出现病情反复, 降低了依从性^[4-5]。

随着中医药在临床运用及研究的日渐成熟, 其运用于 IBS 具有了更大的临床实际性。《素问·至真要大论》一书中写到:“塞因塞用, 通因通用, 必伏其所主, 而先其所因”。上述“塞因塞用”指的是利用补益固涩的药物治本虚标实的具有“闭塞不通”的病症, 此方法临床上适用于因体质虚弱、脏腑津液气血亏虚而出现的真虚假实的病症, 正如《伤寒论》一书中张仲景所描述:“发汗后, 腹胀满者, 厚朴生姜半夏甘草人参汤主之”。正是塞因塞用的体现。IBS-C 属于中医学“气秘”“虚秘”“痞满”范畴^[6-9], 临床可见纳呆、大便不通、精神疲乏等, 这正是常年压力大导致情绪不畅, 肝气郁结, 肝气横逆犯胃, 导致脾胃之气升降失司, 久病至脾胃俱损, 脾胃之气虚弱, 水谷精微运化及气机升降异常, 大肠传动、推化无力, 从而出现食欲不振, 脘腹胀满, 便秘等症状, 故我们认为健运脾胃, 调节气机, 恢复胃肠动力使大便自通, 饮食如常。本研究采用补充益气汤对 IBS-C 患者进行治疗, 结果显示临床症状较对照组改善明显, 且该汤方可明显提高患者的肠道敏感度, 这说明补充益气汤是治疗 IBS-C 的有效手段。补中益气汤源自李东垣《脾胃论》这一著作, 全方由党参, 黄芪, 白术, 炙甘草, 当归, 升麻, 柴胡, 陈皮, 生姜, 大枣组成, 方中重用黄芪入脾、肺两经, 以补中益气健脾; 配伍党参、甘草、白术补气健脾为臣药, 与黄芪合用增强其补益中气之功, 血为气母, 气虚日久则营血亦亏虚, 故加用当归养血和营, 陈皮理气和胃, 诸药补而不滞, 二者共为佐药。佐以少量升麻、柴胡可引少阳清气上行, 协助君药之功。全方使脾气得复, 阳气得升, 气机得顺, 虚秘、虚痞自除^[10]。在药物现代药理研究可知补中益气汤具有双向调节效应, 当胃肠动力蠕动过亢时该汤方可产生抑制效应, 使肠管蠕动减少, 张力下降; 如若胃肠动力不足, 补中益气汤可促进胃肠动力^[11-14]。有研究人员通过动物实验证实当归挥发油通过介导乙酰胆碱的分泌而提升胃动力素及胃泌素的浓度, 从而增加小肠推进率^[15]。另有研究表明白术可调节胃肠道菌群的数量和种类。陈皮、柴胡对肠道平滑肌有良性刺激效应。本研究的结果同样证实了上述观点。

在对补中益气汤作用机制的进一步探讨中我们

对血清内 P 物质、血浆生长抑素,神经肽 Y 进行检测,SS 及 NPY 2 种物质是分别存在于中枢神经系统、回肠及结肠细胞的 2 种生物活性物质,对胃肠道的运动有明显的调节效应,血清内 P 物质可强烈刺激消化道平滑肌收缩,对结肠集团的推进运动有明显的正性加强效应,同时小肠及结肠的黏膜组织亦是其靶向器官,可诱发其分泌水和电解质^[16-17]。本研究发现补中益气汤降低 SP、SS 水平,上调 NPY 水平,促使脑肠肽分泌水平回归正常。与此同时我们检测了蛋白酶激活受体-2 在治疗前后水平的变化,结果显示 2 组患者治疗后蛋白酶激活受体-2 水平均有不同程度下降,其中补中益气汤组下降的趋势更为明显,蛋白酶激活受体-2 目前是已被证实参与调控胃肠平滑肌运动的 G 蛋白偶联受体肢体,有实验研究证实蛋白酶激活受体-2 激动剂可导致实验鼠回肠平滑肌松弛,扰乱肠肌丛内钙平衡,因此降低蛋白酶激活受体-2 的表达是回调肠道平滑肌运动力的关键。

总之,我们通过观察临床观察证实补中益气汤对 IBS-C 确有理想疗效。

参考文献

- [1] 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 肠易激综合征中西医结合诊疗共识意见[J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(5): 587-590.
- [2] 中华中医药学会脾胃病分会. 肠易激综合征中医诊疗共识意见[J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(7): 1062-1065.
- [3] 马刚, 张鹏飞. 便秘成因辨析[J]. 实用中医内科杂志, 2011, 25(10): 51-52.
- [4] 黄文伟, 周福生. 肠易激综合征发病机制研究新进展[J]. 广州中

医药大学学报, 2006, 23(1): 85-88.

- [5] Rao SS, Valestin J, Brown CK, et al. Long-term efficacy of biofeedback therapy for dyssynergic defecation: randomized controlled trial[J]. Am J Gastroenterol, 2010, 105(4): 890-896.
- [6] 何云贵. 补中益气汤化裁方治疗习惯性便秘 150 例[J]. 光明中医, 2010, 25(6): 975-976.
- [7] 杨金胜. 补中益气汤加减治疗老年习惯性便秘 40 例[J]. 光明中医, 2011, 26(7): 1382-1383.
- [8] 王宝光. 补中益气汤加减治疗慢性出口梗阻型便秘的临床观察[J]. 北京中医药, 2008, 27(8): 633-634.
- [9] 孙海春, 王缙, 缪志龙. 补中益气汤加减治疗重症外伤后便秘 68 例[J]. 江苏中医药, 2008, 40(11): 14.
- [10] 李文青, 陶霞. 补中益气汤加味治疗女性便秘型肠易激综合征 32 例[J]. 实用中西医结合临床, 2014, 14(9): 12, 35.
- [11] 高新彦, 唐尚友. 补中益气汤现代研究与应用[M]. 北京: 人民军医出版社, 2007: 79.
- [12] 袁媛, 戚拥军, 许玲芬, 等. 黄芪多糖对内毒素刺激体外培养肠上皮细胞间黏附分子-1 的调节作用[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2008, 15(2): 114-116.
- [13] 季荣进. 黄芪的生物学特征、功效及现代制剂的研究进展[J]. 临床合理用药杂志, 2012, 5(25): 176-177.
- [14] 程小平, 吴国泰, 刘峰林, 等. 当归挥发油对实验性胃肠动力障碍的作用及机制研究[J]. 中药药理与临床, 2011, 27(4): 54-56.
- [15] 时乐. 生白术提取物治疗慢性传输型便秘的作用及机理研究[D]. 扬州: 扬州大学, 2007.
- [16] 邓康. 小剂量黛力新联合复方枸橼酸阿尔维林软胶囊对腹泻型肠易激综合征患者血浆神经肽 Y 和 5-羟色胺的影响[J]. 右江民族医学院学报, 2016, 38(1): 34-37.
- [17] 李军红. 马来酸曲美布汀对肠易激综合征患者血浆生长抑素、P 物质和神经肽 Y 水平的影响[J]. 实用药物与临床, 2014, 17(8): 963-965.

(2017-07-25 收稿 责任编辑: 杨觉雄)

(上接第 2195 页)

- [11] 张晓, 朱鑫. 负荷加高维持量瑞舒伐他汀对不稳定性心绞痛患者 PCI 相关炎症反应及心肌损伤的影响[J]. 河南医学研究, 2017, 26(17): 3078-3080.
- [12] Yildiz BS, Bilgin M, Zungur M, et al. Manual Thrombus Aspiration and the Improved Survival of Patients With Unstable Angina Pectoris Treated With Percutaneous Coronary Intervention (30 Months Follow-Up)[J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(8): e2919.
- [13] Sun F, Yin Z, Shi Q, et al. Effect of short-term high-dose atorvastatin on systemic inflammatory response and myocardial ischemic injury in patients with unstable angina pectoris undergoing percutaneous coronary intervention[J]. Chin Med J (Engl), 2014, 127(21): 3732-3737.
- [14] 杨晓莉, 牟建军. 丹参酮 II A 磺酸钠注射液对冠心病不稳定性心绞痛血瘀证患者血小板活化功能的价值评价[J]. 湖南师范

大学学报: 医学版, 2014, 11(3): 76-78.

- [15] Zhao YH, Xu Y, Gu YY, et al. Functional effect of platelet membrane glycoprotein Ia gene polymorphism in the pathogenesis of unstable angina pectoris[J]. J Int Med Res, 2011, 39(2): 541-548.
- [16] Nozue T, Yamamoto S, Tohyama S, et al. Comparison of change in coronary atherosclerosis in patients with stable versus unstable angina pectoris receiving statin therapy (from the Treatment With Statin on Atheroma Regression Evaluated by Intravascular Ultrasound With Virtual Histology [TRUTH] study) [J]. Am J Cardiol, 2013, 111(7): 923-929.
- [17] 范正菊, 杨明, 傅袁, 等. 探究丹参酮 II A 磺酸钠注射液治疗冠心病不稳定性心绞痛的疗效及对血小板活化功能影响[J]. 中国生化药物杂志, 2016, 36(3): 140-142.

(2017-09-23 收稿 责任编辑: 杨觉雄)