参苓白术散对小儿脾虚泄泻消化吸收与肠道局部免疫功能的影响

郭春华¹ 景玉霞² 张学青¹

(1 新疆医科大学附属中医医院儿科, 乌鲁木齐, 830000; 2 新疆医科大学中医学院中西医结合系, 乌鲁木齐, 830000)

摘要 目的:观察参苓白术散加减对脾虚型泄泻患儿的临床疗效,同时评价其对消化吸收与肠道局部免疫功能的影响。方法:选取2017年1~9月新疆医科大学附属中医医院收治的脾虚型泄泻患儿50例纳入研究,按照随机数字表法随机分为对照组和观察组,每组25例,对照组予蒙脱石散及补液盐对症处理,观察组在上述治疗方案基础上加用参苓白术散加减,1剂/日,200 mL煎煮早晚分服温服,2组均连续治疗10 d,比较2组治疗前后中医证候积分、临床疗效以及免疫水平变化。结果:1)治疗前2组中医证候积分相仿($P>0.05$),治疗后分值2组均有所下降,其中观察组下降幅度更大,与对照组比较,差异有统计学意义($P<0.05$);2)治疗后观察组临床总有效率为92%,对照组80%,差异有统计学意义($P<0.05$),观察组效果明显更优;3)观察组淋巴转化率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);(4)2组 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 比值、IgG、IgM均高于治疗前($P<0.05$), $CD8^+$ 、IgA的含量低于治疗前($P<0.05$),其中观察组由于对照组。结论:参苓白术散可有效改善脾虚型泄泻临床症状,可能与其具有改善免疫功能有关。

关键词 小儿泄泻;脾虚型;参苓白术散;免疫功能

Effects of Shenling Baizhu Powder on Digestion and Absorption and Intestinal Immune Function in Children with Diarrhea due to Spleen Deficiency Syndrome

Guo Chunhua¹, Jing Yuxia², Zhang Xueqing¹

(1 Department of Pediatrics, Affiliated Chinese Medicine Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, China;

2 Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, China)

Abstract Objective: To observe the clinical effects of Shenling Baizhu Powder on children with diarrhea due to spleen deficiency syndrome, and to evaluate its effects on digestion and absorption and intestinal immune function. **Methods:** A total of 50 children with diarrhea due to spleen deficiency syndrome in Affiliated Chinese Medicine Hospital of Xinjiang Medical University from January 2017 to September 2017 were enrolled in the study. According to the random number table method, they were randomly divided into the control group and the observation group. The control group was treated with montmorillonite powder and rehydration salt. The observation group was treated with Shenling Baizhu Powder on the basis of the above-mentioned treatment scheme with one dose per day, and 200 mL decoction was taken in the morning and evening. Two groups were treated for 10 days, and TCM syndrome scores, clinical efficacy, and immune level changes were compared before and after treatment in the two groups. **Results:** 1) Before treatment, the scores of TCM syndromes in the two groups were similar ($P>0.05$). After treatment, the scores of both groups decreased. The decrease of the observation group was more significant ($P<0.05$). 2) After treatment, the total effective rate was 92% in the observation group and 80% in the control group. The difference was statistically significant ($P<0.05$). 3) The rate of lymph conversion in the observation group was higher than that in the control group ($P<0.05$). 4) The ratio of $CD4^+$, $CD4^+/CD8^+$, IgG and IgM in both groups were significantly higher than those before treatment ($P<0.05$). Concentrations of $CD8^+$ and IgA were lower than those before treatment ($P<0.05$), and the concentrations in the observation group were higher than those of the control group. **Conclusion:** Shenling Baizhu Powder can effectively improve the clinical symptoms of diarrhea due to spleen deficiency, which may relate to its effects of improving immune function.

Key Words Infantile diarrhea; Spleen deficiency; Shenling Baizhu Powder; Immune function

中图分类号: R272.6 文献标识码: A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.10.034

腹泻是小儿常见临床疾病之一,目前现代医学多以对症处理进行治疗,因其发病原因复杂多变,故

基金项目:新疆医科大学科研创新基金项目(XYDCX201527)

作者简介:郭春华(1977.08—)女,本科,主治医师,研究方向:消化,神经,呼吸中医临床工作, E-mail: guochuhua@126.com

通信作者:张学青(1969.10—)女,研究生,副主任医师,副教授,研究方向:消化、呼吸、中医疑难杂症临床治疗与研究, E-mail:1249120606@qq.com

治疗时难以针对病因,因此无法获得稳定疗效^[1-2]。脾乃后天之本,气血生化之源,是水谷精微运化的主要场所,小儿纯阳之体,生长迅速,对水谷精微摄取多于成人,但小儿“脾常不足”,且饮食不知节制,或病后调理不当,故脾胃极易受损而出现泄泻等症,此外,基于“泄泻无不源于湿”及“久病多虚”的中医理论,因此健脾益气,祛湿止泻来本病治疗之根本。参苓白术散首载于《太平惠民和剂局方》,是临床治疗脾虚泄泻的经典处方^[3-4],本团队利用参苓白术散治疗脾虚型小儿泄泻确有理想的临床疗效,但针对该方的作用机制目前尚无统一论,有文献^[5-6]显示泄泻患者体内免疫内环境稳定性受破坏,基于此我们设想:参苓白术散改善小儿脾虚型泄泻是否与提高其免疫功能有关?由此我们进行一系列临床治疗及研究,具体报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2017年1~9月新疆医科大学附属中医医院收治的脾虚型泄泻患儿50例纳入研究,按照随机数字表法随机法分为对照组和观察组,每组25例。对照组中男13例,女12例,年龄3个月至5岁,平均年龄 (1.23 ± 0.21) 岁,病程2~8周,平均病程 (3.29 ± 0.67) 周;观察组中男14例,女11例,年龄6个月至4.5岁,平均年龄 (1.15 ± 0.14) 岁,病程1.5~8.5周,平均年龄 (3.72 ± 0.88) 周。2组患儿在年龄、性别和病程等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 西医诊断标准:参照卫生部“十二五”规划教材《儿科学》中关于腹泻的标准。中医诊断标准:参照1994年国家中医药管理局颁布的《中国病证诊断疗效标准》中关于脾虚型泄泻的标准^[7]。

1.3 纳入标准 1)符合1.2者;2)年龄 ≤ 5 岁;3)近30d内未接受免疫抑制剂治疗;4)患儿家属知情同意并签订相关文书^[8-9]。

1.4 排除标准 1)非脾虚证型者;2)未签署知情同意书者;3)对中药过敏者;4)合并心、脑、肾等重要脏器病变者;5)合并明显脱水者。

1.5 脱落与剔除标准 1)无法完成全部疗程者;2)研究过程中出现病情恶化者;3)同时参与多个临床研究。

1.6 治疗方法 对照组予蒙脱石散[博福-益普生(天津)制药有限公司,国药准字H20000690],患儿年龄 ≤ 1 岁,1袋/d,3次分服;1岁 $<$ 患儿 < 2 岁,2袋/d,3次分服;患儿 ≥ 2 岁,3袋/d,分3次服用。每3g予50mL温开水混匀服用。补液盐(福州海

王福药制药有限公司,国药准字H35021107),腹泻时口服1袋冲服100~200mL。观察组在上述治疗方案基础上加用参苓白术散加减,详方如下:党参12g、茯苓15g、白术15g、白扁豆9g、陈皮9g、桔梗9g、山药12g、莲子肉9g、砂仁6g、薏苡仁12g、木香9g、槟榔9g、黄连6g、神曲9g、甘草6g、大枣5枚,1剂/d,200mL早晚温服分服。2组均接受为期10d的治疗。

1.7 观察指标

1.7.1 中医证候学积分 参照《中药新药临床研究指导原则》关于泄泻疗效评定方法,采用积分的方式对泄泻、面黄、神疲、纳差等症状进行判定,每个症状由无到重分为4级别,分别为0分、1分、2分、3分。

1.7.2 免疫学指标

1.7.2.1 淋巴转化率 嘱患者22:00禁食,次日清晨8:00抽取肘静脉血50mL置于采集管中,用人淋巴细胞液将淋巴细胞分离出,添加促有丝分裂素充分培养,测定淋巴细胞转化为母细胞的比例。

1.7.2.2 免疫球蛋白 嘱患者22:00禁食,次日清晨8:00抽取肘静脉血10mL置于采集管中,采用酶联免疫吸附反应(ELISA)对2组患儿治疗前后IgG、IgM、IgA进行检测,操作过程严格按照说明书进行。

1.7.2.3 CD4⁺、CD8⁺ 采用流式细胞检测法对CD4⁺、CD8⁺进行检测。步骤:嘱患者22:00禁食,次日清晨8:00抽取肘静脉血10mL置于肝素包备的采血管,滴加相应数量的Ficoll Hypaque人淋巴细胞分离液将单核细胞提取出来,加用相应的荧光素标记的单克隆抗体后室温条件下静置20min,随后0.01MPBS冲洗样本,加入加用1%多聚甲醛0.5mL进行固定,随后置于流式细胞仪进行测定。

1.8 疗效判定标准 对患儿治疗后临床效果进行评定,分为治愈、好转、无效3个级别,具体如下:治愈:患儿大便成形,大便常规及大便培养无异常,未见其他相关症状;好转:患儿大便次数及水明显减少,大便常规轻度异常,大便培养未见异常,全身症状明显改善;无效:患儿大便未见改善甚至恶化。

1.9 统计学方法 采用SPSS 20.0统计软件进行数据分析,采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,淋巴转化率、IgG、IgM、IgA及调节性T细胞水平,采用 t 检验;用%表示临床治疗有效率,采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 参苓白术散可下调脾虚型泄泻患儿的中医证候积分 治疗前2组中医证候积分相仿($P >$

0.05), 治疗后分值 2 组均有所下降, 其中观察组下降幅度更大, 与对照组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 2 组中医证候总积分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	治疗前	治疗后
观察组 ($n=25$)	23.73 $\pm$ 5.54	11.26 $\pm$ 3.01 * Δ
对照组 ($n=25$)	24.01 $\pm$ 5.12	18.27 $\pm$ 4.36 *

注: 与治疗前比较, * $P < 0.05$, 与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

2.2 参苓白术散可提高脾虚型泄泻患儿的临床有效率 治疗后观察组临床总有效率为 92%, 对照组 80%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 观察组效果明显更优。见表 2。

表 2 2 组临床总有效率比较 [例 (%)]

组别	痊愈	有效	无效	总有效
对照组 ($n=25$)	13 (52)	7 (28)	5 (20)	20 (80)
观察组 ($n=25$)	16 (64)	7 (28)	2 (8)	23 (92)
χ^2				2.84
P				0.036

2.3 参苓白术散可改善脾虚型泄泻患儿的免疫功能 观察组淋巴转化率高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 2 组 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 比值、IgG 均高于治疗前 ($P < 0.05$), $CD8^+$ 、IgM、IgA 的含量低于治疗前 ($P < 0.05$), 其中观察组由于对照组。见表 3。

表 3 2 组免疫球蛋白水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	淋巴转化率 (%)	IgG (mg/mL)	IgM (mg/mL)	IgA (mg/mL)
观察组 ($n=25$)				
治疗前	58.32 $\pm$ 2.14	17.12 $\pm$ 0.86	0.91 $\pm$ 0.04	2.12 $\pm$ 0.26
治疗后	74.26 $\pm$ 3.01 * Δ	19.21 $\pm$ 1.24 * Δ	0.76 $\pm$ 0.02 * Δ	1.87 $\pm$ 0.11 * Δ
对照组 ($n=25$)				
治疗前	57.85 $\pm$ 2.12	17.03 $\pm$ 0.93	0.92 $\pm$ 0.04	2.16 $\pm$ 0.21
治疗后	62.27 $\pm$ 2.36 *	18.22 $\pm$ 0.98 *	0.83 $\pm$ 0.03 *	1.99 $\pm$ 0.19 *

注: 与治疗前比较, * $P < 0.05$, 与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

表 4 2 组 T 淋巴细胞水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	$CD4^+$ (%)	$CD8^+$ (%)	$CD4^+/CD8^+$
观察组 ($n=25$)			
治疗前	51.11 $\pm$ 1.16	45.23 $\pm$ 2.16	1.02 $\pm$ 0.48
治疗后	88.24 $\pm$ 5.71 * Δ	30.87 $\pm$ 1.41 * Δ	1.52 $\pm$ 0.67 * Δ
对照组 ($n=25$)			
治疗前	50.31 $\pm$ 1.26	45.84 $\pm$ 2.87	1.03 $\pm$ 0.47
治疗后	68.62 $\pm$ 4.25 *	36.17 $\pm$ 2.25 *	1.15 $\pm$ 0.52 *

注: 与治疗前比较, * $P < 0.05$, 与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

3 讨论

小儿腹泻是儿科常见临床疾病, 属于中医学“泄泻”的范畴, 主要以大便次数增多, 便质稀薄或呈水样便为主要临床症状, 一年四季均可发生。现代医

学多以提高胃黏膜防御能力, 调节肠道菌群及补液为主要治疗手段, 本研究对照组使用蒙脱石散予覆盖消化道黏膜, 增强胃黏膜抵御攻击因子的能力, 最终实现平衡正常菌群的目的^[10-12]。口服补液盐以调节水及电解质的平衡, 患儿虽在一定程度取得疗效, 但本研究发现仍有 20% 的患儿临床疗效不理想, 这一结果与国内外诸多文献基本一致。中医学认为“泄泻”多于外邪侵袭、饮食内伤、脾胃虚弱有关, 患者受六淫外邪侵袭, 加之脾胃虚损, 导致脾胃运化失常, 水谷精微失布, 小肠无法分清泌浊, 从而合污而下出现本病^[13-14]。清代医家陈复正在其《幼幼集成》一书中描述: “夫泄泻之本, 无不由于脾胃……精华之气不能输布, 乃致合污下降而泄泻作矣”。可见脾胃虚损致水谷精微输布异常, 气血无以运行, 水反为湿, 谷反为滞, 加之小儿体质生理属性“脾常不足”, 因此腹泻患儿多隶属于脾虚型, 故泄泻时常伴有面色萎黄、食欲不振、神疲乏力等症状, 因此益气健脾, 化湿止泻是治疗的根本。

参苓白术散始载于《太平惠民和剂局方》, 是益气健脾, 化湿止泻的药方。方中党参可益气生血, 茯苓、白术合用有健脾渗湿祛湿的功效, 白扁豆味甘, 性微温, 有健脾化湿的作用, 山药及薏苡仁可助茯苓、白术健脾之功, 砂仁有醒脾和胃, 行气利水之功, 陈皮、木香、槟榔可进一步加强行气导滞, 促使大肠恢复传话糟粕之职, 莲子肉具有清心醒脾, 补脾止泻的作用, 黄连有清热解毒的作用, 避免主要补益过度生热, 《汤液本草》中认为神曲入足阳明经胃经, 可健脾消食, 理气化湿, 桔梗入肺经可利肺, 既可载药上行, 又可通调水道, 使水气循常道而祛湿。大枣及甘草健脾和中, 调和诸药药性^[15-16]。整方共奏健脾和胃、益气化饮之功。现代药理学证实参苓白术散水提液可抑制脾虚型小鼠的肠亢进, 减少其腹泻次数。茯苓提取物可抑制肠管过度活跃, 降低大肠的张力, 薏苡仁提取物可明显减少腹泻模型小鼠的大肠收缩频率^[17]。因此我们认为参苓白术散不论在中医角度还是现代药理方面均说明“养正积自除”的观点。

我们通过现代检测手段证实参苓白术散可明显改善脾虚型泄泻患儿免疫功能的指标, 加用参苓白术散患儿淋巴转化率明显高于对照组, 淋巴转化率的增加充分说明机体免疫能力得到改善, 可扩张肠道毛细血管, 从而增强患儿肠道通透性, 改善局部充血水肿症状。 $CD4^+$ 及 $CD8^+$ 是机体免疫内环境稳定性的关键环节, $CD4^+$ 表达的增加提示机体细胞免疫

能力得到提升,而免疫球蛋白指标的改善提示加用参苓白术散后患儿体液免疫能力亦有明显改善,IgA大量分布与肠道表面,具有综合毒素效应,有文献^[18]显示胃肠道的感染与IgA的分泌减少由明显相关性,由此可见参苓白术散可通过调节机体细胞免疫及体液免疫,以抵御病原体的侵袭,加强机体免疫监视效应,从而实现治疗泄泻的目的。

综上所述,参苓白术散以其健脾益气、化湿止泻之功明显改善脾虚型泄泻患儿的临床症状,同时我们利用现代分子技术检测手段得知其可明显改善患儿的免疫功能,但中药具有多靶点的特色,因此日后研究我们将进一步加深参苓白术散作用机制的探讨,以期充分了解参苓白术散的特质。

参考文献

- [1] 吕一枝,张新军,李志飞,等. 赖氨酸锌颗粒联合蒙脱石散和双歧杆菌乳杆菌三联活菌颗粒治疗小儿腹泻的效果[J]. 中国生化药物杂志,2016,36(12):167-169.
- [2] 王姣. 思密达治疗小儿腹泻疗效观察[J]. 中国实用护理杂志,2015,31(21):76.
- [3] 韩海荣,宋观礼,胡申. 参苓白术散对大黄引起的脾虚泄泻作用机制的研究[J]. 中国中西医结合杂志,2008,17(1):15-16.
- [4] 刘勇,陈娟. 参苓白术散治疗小儿秋季腹泻45例[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(1):181-182.
- [5] 杨睿芊,黄福斌,张阳,等. “温阳止泻贴”治疗虚寒性泄泻对免疫功能的影响[J]. 现代诊断与治疗,2014,(2):263-264.
- [6] 陈永辉. 健脾止泻颗粒对脾虚泄泻患儿消化吸收与肠道局部免疫

- 功能的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志,2001,9(2):90-91.
- [7] 秦玉,陈光明,李乃庚. “八味白术汤”治疗小儿脾虚泄泻50例临床观察[J]. 江苏中医药,2016,48(7):47-48.
- [8] 杨志华,杨文华. 七味白术散治疗小儿脾虚泄泻23例[J]. 甘肃中医,2010,23(12):36-37.
- [9] 薛丽莉,薛金,杜晨光,等. 益脾止泻汤治疗小儿脾虚泄泻的临床研究[J]. 河北中医,2009,31(4):510-511.
- [10] 殷培培,刘冬艳,白志超,等. 蒙脱石散联合黄芩方对化疗后腹泻的预防效果观察[J]. 河北医药,2016,38(21):3261-3264.
- [11] 冯婉萍,陈召金,邱瑞清. 双歧三联活菌片联合蒙脱石散治疗小儿腹泻临床疗效观察[J]. 临床和实验医学杂志,2013,12(4):310-311.
- [12] 曹美琴. 双歧杆菌乳杆菌三联活菌片联合蒙脱石散治疗小儿腹泻的临床观察[J]. 临床和实验医学杂志,2010,09(23):1800-1801.
- [13] 王雪霞. 参苓白术散加减治疗小儿脾虚泄泻36例疗效观察[J]. 临床合理用药杂志,2011,04(36):87-87.
- [14] 丛丽,阎琪. 苓术散直肠深部给药治疗婴幼儿脾虚泄泻临床研究[J]. 长春中医药大学学报,2011,(5):818.
- [15] 宋惠凤,金火星. 参苓白术散的现代临床应用概述[J]. 中成药,2013,35(2):379-383.
- [16] 吴志军. 参苓白术散加减治疗脾胃虚弱型慢性腹泻30例疗效观察[J]. 中医药导报,2011,17(7):108-109.
- [17] 游宇,刘玉晖,高书亮. 参苓白术散抗小鼠炎性反应性肠病的机制研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(5):136-140.
- [18] 王晓燕. 隔药饼灸对虚寒胃痛和脾虚泄泻患者免疫功能的影响[J]. 中国针灸,2004,24(11):756-758.

(2018-01-04 收稿 责任编辑:芮莉莉)

(上接第2502页)

- [5] 张剑荣,陈虹霞. 熄风化痰活血法对急性脑梗死患者的疗效观察[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(9):209-210.
- [6] 李艳春,林奕辉,朱勇,等. 早期康复训练对脑卒中偏瘫患者日常生活能力的影响[J]. 医学临床研究,2010,27(4):708-710.
- [7] Toni D, Lorenzano S, Agnè G, et al. Intravenous thrombolysis with rt-PA in acute ischemic stroke patients aged older than 80 years in Italy[J]. Cerebrovasc Dis,2008,25(1):129-135.
- [8] 史宝和,陈晓虹,李成洋,等. 阿替普酶治疗急性脑梗死的疗效和安全性研究[J]. 实用药物与临床,2012,15(10):635-636.
- [9] 戴德孟,马维斌. 阿替普酶治疗急性脑梗死的疗效及对患者血清炎症因子的影响[J]. 中国老年学杂志,2016,36(1):67-68.
- [10] 周梅. 中西医结合治疗老年脑梗死的临床研究[J]. 山东医药,2011,51(20):60-61.
- [11] 朝浩,尹晓新,冯海松,等. 中西医结合对脑梗死病人血液流变学、SOD活性、神经功能及疗效的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2016,14(3):260-262.
- [12] Yang LH, Du YH, Li J. Effect of Electroacupuncture on Expression of Apelin-APJ System of Cerebral Vascular Endothelial Cell in Rats with Cerebral Infarction[J]. Zhen Ci Yan Jiu,2017,42(1):9-13.
- [13] 钟晓,王岭,徐翔,等. 大动脉粥样硬化型脑梗死患者TLR4基因

- 多态性观察[J]. 山东医药,2017,57(15):74-77.
- [14] Lopez RR, Quintas S, Vieira CA, et al. Cerebral infarction complicating infectious endocarditis[J]. Emergencias,2017,29(5):359-360.
- [15] Liu H, Xie YM, Zhang Y, et al. Complex network analysis on Shenxiong glucose injection in combined use with Chinese and Western medicine for cerebral infarction in real world study[J]. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi,2017,42(15):2889-2894.
- [16] 周锦霞,李国珍,程伟,等. 大动脉粥样硬化型脑梗死与穿支动脉疾病型脑梗死的临床特点对比[J]. 重庆医学,2017,46(4):513-516.
- [17] 汪素莉. 颈动脉超声下初发性和复发性脑梗死患者颈动脉粥样硬化的表现对比[J]. 检验医学与临床,2017,14(6):872-874.
- [18] 田淑芬,吴巧云,胡娜莉,等. 脑梗死恢复期患者应用健康教育联合心理护理的效果观察[J]. 医学临床研究,2016,33(11):2285-2287.
- [19] Hou D, Wang C, Chen Y, et al. Long-range temporal correlations of broadband EEG oscillations for depressed subjects following different hemispheric cerebral infarction[J]. Cogn Neurodyn,2017,11(6):529-538.

(2017-11-24 收稿 责任编辑:张雄杰)