

参苓白术散联合匹维溴铵片治疗腹泻型肠易激综合症的临床疗效及安全性评价

赵玉洁 曹志群

(山东中医药大学附属医院消化内镜诊疗科, 济南, 250014)

摘要 目的: 评价参苓白术散联合匹维溴铵片治疗腹泻型肠易激综合征(IBS-D) 的临床疗效和安全性。方法: 选取 2013 年 1 月至 2016 年 1 月山东中医药大学附属医院收治的 IBS-D 患者 117 例作为研究对象, 随机分为对照组($n=59$) 与观察组($n=58$)。对照组采用匹维溴铵片治疗, 观察组在对照组基础上加用参苓白术散治疗, 2 组治疗周期均为 1 个月。比较 2 组患者临床疗效; 统计治疗前后 2 组患者临床症状评分、脑肠肽指标及直肠敏感性指标的变化; 比较 2 组治疗期间不良反应发生情况。结果: 治疗后观察组总有效率(93.10%) 高于对照组的(76.27%), 差异有统计学意义($P<0.05$); 与治疗前比较, 治疗后 2 组腹痛、腹胀、腹泻评分及总评分均下降, 且观察组低于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$); 与治疗前比较, 2 组血清 5-羟色胺(5-HT)、血管活性肠肽(VIP) 及 P 物质(SP) 水平均下降, 且观察组低于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$); 与治疗前比较, 2 组患者肛管静息压、直肠感知阈值、腹痛阈值、排便阈值均升高, 且观察组高于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$); 治疗期间 2 组患者不良反应发生率(5.08%, 1.72%) 比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。结论: 参苓白术散联合匹维溴铵片治疗 IBS-D 可有效缓解患者腹胀、腹痛及腹泻等临床症状, 降低血清脑肠肽水平, 改善其直肠功能, 不良反应少, 临床疗效显著。

关键词 腹泻型肠易激综合征; 参苓白术散; 匹维溴铵片; 安全性; 脑肠肽; 症状评分

Clinical Observation and Safety Evaluation of Shenling Baizhu Powder Combined with Pinaverium Bromide Tablets in the Treatment of Diarrhea Type Irritable Bowel Syndrome

Zhao Yujie, Cao Zhiqun

(Digestive Endoscopy Diagnosis and Treatment Department, Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China)

Abstract Objective: To observe the clinical efficacy of Shenling Baizhu Powder combined with pinaverium bromide tablets in the treatment of diarrhea type irritable bowel syndrome (IBS-D), and to evaluate its safety. **Methods:** A total of 117 cases with IBS-D in Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine from January 2013 to January 2016 were selected and randomly divided into an observation group ($n=58$) and a control group ($n=59$). The control group was treated with pinaverium bromide tablets, and the observation group was treated with Shenling Baizhu Powder on the basis of control group. Both groups were treated for 1 month. The clinical efficacy of the 2 groups was compared. The score of clinical symptom, brain-gut peptides index and rectal sensitivity index before and after treatment in 2 groups were calculated. The occurrence of adverse reaction in 2 groups during treatment was also compared. **Results:** The total efficiency rate of the observation group (93.10%) was higher than that of the control group (76.27%) ($P<0.05$); Compared with before treatment, the score of abdominal pain, abdominal distention and diarrhea as well as total score of the 2 groups were all decreased after treatment, and observation group was lower than control group ($P<0.01$); Compared with before treatment, the levels of serum 5-HT, VIP and SP in the 2 groups decreased after treatment, and the observation group was lower than the control group ($P<0.01$); Compared with before treatment, the anal canal resting pressure, rectal perception threshold, abdominal pain and defecation threshold increased after treatment in the 2 groups, and the observation group was higher than the control group ($P<0.01$); The adverse reaction incidence of the 2 groups (5.08%, 1.72%) had no significant difference ($P>0.05$). **Conclusion:** Shenling Baizhu Powder combined with pinaverium bromide tablets in the treatment of IBS-D can relief the clinical symptoms of abdominal pain, abdominal distension and diarrhea, reduce the level of serum brain-gut peptides, improve the rectal function. The adverse reaction is less and the curative efficacy is remarkable.

Key Words Diarrhea type irritable bowel syndrome; Shenling Baizhu Powder; Pinaverium bromide tablets; Security; brain-gut peptides; Symptom integral

基金项目: 山东省医药卫生科技发展计划保健项目(2015WSC02007)

作者简介: 赵玉洁(1990.12—), 女, 硕士研究生, 医师, 研究方向: 消化系统疾病的诊疗, E-mail: 775953519@qq.com

通信作者: 曹志群(1962.03—), 男, 博士, 主任医师, 研究方向: 消化系统疾病的诊疗, E-mail: 347232156@qq.com

中图分类号:R289.4;R574 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2019.05.047

腹泻型肠易激综合征(Diarrhea Type Irritable Bowel Syndrome, IBS-D)是一种常见的急慢性功能性肠道疾病,其主要临床表现为间歇性或持续性腹胀、腹痛、腹泻及排便异常等,严重影响患者正常生活^[1]。目前西医对IBS-D尚无特效药物,临床仅着重于相关症状的缓解,匹维溴铵片可通过拮抗钙离子通道,缓解肌肉痉挛,从而达到缓解疼痛、止泻的目的^[2];传统中医讲究辨证施治,在IBS-D的治疗方面具有独到优势,参苓白术散为调理脾胃常用方剂,具有健脾养胃、益气和中功效^[3]。本研究采用参苓白术散联合匹维溴铵片治疗IBS-D,探讨其临床疗效及安全性。现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2013年1月至2016年1月山东中医药大学附属医院收治的IBS-D患者117例作为研究对象,随机分为观察组($n=58$)与对照组($n=59$)。观察组中男27例,女31例;年龄19~66岁,平均年龄(38.57 ± 6.94)岁;平均病程(3.15 ± 2.41)年。对照组中男30例,女29例;年龄20~68岁,平均年龄(39.02 ± 6.95)岁;平均病程(3.17 ± 2.44)年。2组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究通过该院医学伦理委员会批准。

1.2 诊断标准 西医诊断标准为中华医学会消化病学分会制定的《肠易激综合征诊治的共识意见》^[4];中医诊断标注参照《中药新药临床研究指导原则》^[5]中脾胃虚弱型腹泻的相关诊断标准;诊断时应充分结合患者病史资料及实验室检查结果。

1.3 纳入标准 符合以上诊断标准者;均存在不同程度的腹痛、腹胀、腹泻等症状者;患者自愿加入研究并签署知情同意书等。

1.4 排除标准 因痢疾、结肠炎或肿瘤引起大便异常者;消化系统器质性病变者;肝肾及造血系统功能异常者;伴有全身或局部感染者;对研究所用药物有过敏反应者;正在使用其他影响胃肠功能药物者;妊娠后哺乳期妇女等。

1.5 脱落与剔除标准 治疗过程中发生严重不良事件者;治疗中擅自调整治疗方案者;治疗过程中或后续随访中失去联系者。

1.6 治疗方法 对照组患者口服匹维溴铵片(北京万生药业有限责任公司,国药准字H20133036),50 mg/片,50 mg/次,3次/d。观察组患者加用参苓

白术散,取党参、莲子、茯苓、桔梗、白术各10 g,山药、薏苡仁、炒扁豆15 g,砂仁5 g,炙甘草6 g,以水煎之,滤后取汁300 mL,每日1剂,分2次服用。随证酌情加减:腹痛异常严重者加用延胡索;腹泻异常严重者加用五味子、柯子肉;气虚者加用黄芪;肝气郁结者加用柴胡、郁金;体弱者加用麦冬、太子参;舌苔厚腻者加用车前草、佩兰。2组治疗周期均为1个月。

1.7 观察指标 1)比较2组患者临床疗效;2)参照《肠易激综合征中医诊疗共识意见》^[4],统计治疗前后2组患者主要症状评分,腹痛、腹胀评分:无症状为0分;经研究人员提示后觉察有症状为1分;不经提示即有症状为2分;可自主表述主要症状为3分。腹泻评分:腹泻次数 <3 次/d为1分,3~5次/d为2分,6次/d为3分。总评分为各项评分之和。3)取2组患者治疗前后晨起空腹静脉血5 mL,以3 000 r/min转速离心10 min后,取上清液,用酶联免疫吸附法检测血清脑肠肽指标,包括5-羟色胺(5-HT)、血管活性肠肽(VIP)及P物质(SP);4)分别于治疗前后以XDJ-S8消化道动力检测仪检测2组患者直肠敏感性,包括肛管静息压、直肠感知阈值、腹痛阈值、排便阈值等。

1.8 疗效判定标准 依据《中药新药临床研究指导原则》^[5]对2组患者临床疗效进行评估:体征与症状基本消失,症状评分减少 $>95\%$ 为痊愈;体征及症状明显改善,评分减少70%~95%为显效;体征及症状有好转,评分减少30%~69%为有效;体征及症状无变化,评分减少 $<30\%$ 为无效。总有效率=痊愈率+显效率+有效率。

1.9 统计学方法 采用SPSS 18.0统计软件对数据进行分析,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料以百分率表示,采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者临床疗效比较 治疗后观察组总有效率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 2组患者临床疗效比较

组别	治愈 (例)	显效 (例)	有效 (例)	无效 (例)	总有效率 (%)
观察组($n=58$)	14	31	9	4	93.11*
对照组($n=59$)	4	27	14	14	76.27

注:与对照组比较,* $P<0.05$

表 2 2 组患者主要症状评分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	腹痛	腹胀	腹泻	总评分
观察组($n=58$)				
治疗前	2.81 ± 0.15	2.10 ± 0.37	2.39 ± 0.44	6.67 ± 0.30
治疗后	1.42 ± 0.47* [△]	1.12 ± 0.26* [△]	1.20 ± 0.34* [△]	3.51 ± 0.26* [△]
对照组($n=59$)				
治疗前	2.84 ± 0.16	2.08 ± 0.41	2.41 ± 0.40	6.70 ± 0.34
治疗后	2.35 ± 0.38*	1.57 ± 0.30*	1.69 ± 0.26*	3.95 ± 0.33*

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

表 3 2 组患者血清脑肠肽水平比较($\bar{x} \pm s$, ng/L)

组别	5-HT	VIP	SP
观察组($n=58$)			
治疗前	95.48 ± 8.83	0.32 ± 0.06	107.15 ± 9.82
治疗后	49.96 ± 4.61* [△]	0.21 ± 0.04* [△]	52.76 ± 5.48* [△]
对照组($n=59$)			
治疗前	94.87 ± 8.49	0.33 ± 0.05	107.62 ± 9.85
治疗后	83.60 ± 8.62*	0.29 ± 0.04*	92.13 ± 8.31*

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

表 4 2 组患者直肠敏感性比较($\bar{x} \pm s$)

组别	肛管静息压(kPa)	直肠感知阈值(mL)	腹痛阈值(mL)	排便阈值(mL)
观察组($n=58$)				
治疗前	3.38 ± 0.61	35.60 ± 13.88	81.83 ± 17.66	48.20 ± 16.11
治疗后	8.82 ± 0.96* [△]	75.43 ± 12.46* [△]	145.23 ± 29.37* [△]	116.84 ± 21.57* [△]
对照组($n=59$)				
治疗前	3.40 ± 0.63	35.19 ± 13.74	82.04 ± 17.92	48.35 ± 16.68
治疗后	6.10 ± 0.55*	56.17 ± 10.34*	108.64 ± 26.39*	82.17 ± 21.82*

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

2.2 2 组患者主要症状评分比较 治疗后 2 组患者腹痛、腹胀、腹泻评分及总评分较治疗前显著下降,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 2 组患者血清脑肠肽水平比较 2 组患者血清 5-HT、VIP 及 SP 水平均较治疗前显著下降,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 2 组患者直肠敏感性比较 2 组患者肛管静息压、直肠感知阈值、腹痛阈值、排便阈值均较治疗前显著升高,且观察组高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

2.5 2 组患者不良反应发生率比较 治疗期间 2 组患者均未出现心血管、血液系统、肝肾组织等异常,对照组出现 2 例便秘、1 例腹部痉挛,不良反应发生率为 5.08%;观察组出现 1 例便秘,不良反应发生率为 1.72%,2 组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

IBS-D 的发病机制尚未明确,胃肠道动力学异

常、脑-肠轴异常、胃肠激素分泌失调、免疫功能紊乱、精神心理状态等均被认为是其可能的致病因素^[6]。匹维溴铵片作为止泻药物,可较快缓解相关症状,但未能消除根本病因,停药后复发率较高^[7]。中医将 IBS-D 归为“泄泻”范畴,认为该疾病是由于脾胃虚弱、外邪内侵、运化无权、水谷不化、内生湿浊、发为泄泻,治疗时应遵循补益脾胃、化湿止泻的原则^[8]。现代中药可多环节、多靶点治疗 IBS-D,从根本上解除病因,具有独特优势。本研究选用的参苓白术散是治疗腹泻的经典方剂,方中茯苓、白术补气益脾;党参、山药健脾理气、和中止泻;薏苡仁、炒扁豆渗水利湿、化解湿浊;砂仁醒脾和胃;莲子滋养补虚;桔梗消食安神;炙甘草益气缓急,调和诸药;全方共奏健脾益胃、和中止泻、渗湿化浊之功效^[9-10]。高春波^[11]报道,参苓白术散联合艾灸治疗 IBS-D 的临床疗效及安全性均良好。本研究中治疗后观察组总有效率优于对照组;治疗后 2 组腹痛、腹胀、腹泻评分及总评分均较治疗前显著下降,且观察组低于对照组,与赵艳^[12]研究结果相似。提示参苓白术散

联合匹维溴铵片治疗 IBS-D 可有效缓解患者临床症状,临床疗效显著优于单用匹维溴铵片。

内脏感觉过敏性被认为是 IBS-D 的发病原因之一。脑肠肽主要是由胃肠道内分泌细胞分泌产生,在调节胃肠道功能方面有重要作用^[13],其中 5-HT 可调节胃肠道蠕动及分泌功能,提高内脏敏感性,调节胃肠道动力学;VIP 可抑制性调节胃肠道动力学,通过舒张肠道肌群,降低内脏阻力,促进肠道内分泌恢复正常;SP 可正反馈性调节胃肠蠕动,促进肠道肌群收缩,扩张胃肠道血管并提高其通透性,参与炎症反应及免疫反应。IBS-D 患者内脏组织处于高敏状态,体内脑肠肽水平异常增高,其也是引发胃肠道动力异常及内脏敏感性增高的关键因素^[14-16]。张震坤等^[17] 研究报道,参苓白术散联合匹维溴铵片治疗 IBS-D 可抑制血清脑肠肽异常分泌,从而改善患者胃肠道动力学,降低内脏敏感性。本研究结果中 2 组患者治疗后血清 5-HT、VIP 及 SP 水平均较治疗前下降,且 2 组间存在统计学意义。参苓白术散中的党参拮抗 5-HT 引起的肠管收缩,茯苓、山药提高机体免疫力,薏苡仁缓解腹泻的同时抑制胆汁分泌等,联合作用降低直肠敏感性^[18]。本研究以直肠敏感性间接反应内脏敏感性,研究结果显示,与治疗前比较,2 组患者肛管静息压、直肠感知阈值、腹痛阈值、排便阈值均升高,且观察组高于对照组,与相关研究结果相似^[19],提示参苓白术散有效解除直肠高敏状态,降低直肠平滑肌的兴奋性,促进肠道功能恢复正常。

综上所述,应用参苓白术散联合匹维溴铵片治疗 IBS-D 可通过调节患者血清脑肠肽水平,解除患者内脏高敏状态,改善患者胃肠道动力学,缓解腹痛、腹胀、腹泻等临床症状,且不良反应较少,临床疗效显著优于单用匹维溴铵片。

参考文献

- [1] 钮月. 中药治疗肝郁脾虚 IBS-D 的临床观察及疗效与脑肠肽相关性研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2016.
- [2] 杨爱学, 何家鸣. 抑肝法和扶脾法对肠易激综合征腹泻型患者心

理因素的影响比较[J]. 世界中医药, 2014, 9(11): 1500-1502.

- [3] 于莹, 张功, 黄海量, 等. 参苓白术散治疗腹泻型肠易激综合征系统评价[J]. 山东中医药大学学报, 2017, 41(1): 18-23.
- [4] 张声生, 李乾构, 魏玮, 等. 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.
- [5] 国家食品药品监督管理局. 中医新药临床研究指导原则(试行)[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 35.
- [6] 李春涛, 邹美萍, 王立恒, 等. 参苓白术散联合帕罗西汀治疗腹泻型肠易激综合征临床观察[J]. 中国中医药科技, 2010, 17(2): 154-155.
- [7] 甄杰武, 文慧华. 参苓白术散治疗腹泻型肠易激综合征的临床研究[J]. 中医临床研究, 2015, 7(19): 27-29.
- [8] 刘巍, 史娇. 参苓白术散联合整肠生治疗腹泻型肠易激综合征的疗效观察[J]. 临床医药文献(连续型电子期刊), 2015, 2(20): 4255-4256.
- [9] 王思玉, 彭美哲, 李享, 等. 健脾化湿法治疗腹泻型肠易激综合征的临床研究[J]. 北京中医药, 2014, 33(4): 246-249.
- [10] Xiao HT, Zhong L, Tsang SW, et al. Traditional Chinese medicine formulas for irritable bowel syndrome: from ancient wisdoms to scientific understandings[J]. Am J Chin Med, 2015, 43(1): 1-23.
- [11] 高春波. 参苓白术散加艾灸治疗腹泻型肠易激综合征的临床观察[J]. 陕西中医, 2016, 37(8): 944-945.
- [12] 赵艳. 参苓白术散加减方联合匹维溴铵片治疗腹泻型肠易激综合征临床观察及其作用机制探讨[J]. 河北中医, 2016, 38(6): 876-879.
- [13] Taché Y, Million M. Role of Corticotropin-releasing Factor Signaling in Stress-related Alterations of Colonic Motility and Hyperalgesia[J]. J Neurogastroenterol Motil, 2015, 21(1): 8-24.
- [14] 杨钟堡. 参苓益气散联合西药治疗脾胃虚弱型慢性腹泻随机平行对照研究[J]. 实用中医内科杂志, 2014, 28(12): 85-86.
- [15] 赵炜. 肠易激综合征证候规律与脑肠肽相关性的临床研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2013.
- [16] 杜海燕. 健脾化湿颗粒治疗腹泻型肠易激综合征的作用及中枢机制研究[D]. 承德: 承德医学院, 2014.
- [17] 张震坤, 王宁宁, 李倩雯. 参苓白术散加减对肠易激综合征患者脑肠肽的影响[J]. 光明中医, 2014, 29(8): 1633-1635.
- [18] 黄玲. 健脾止泻汤配合敷脐散治疗腹泻型肠易激综合征 40 例疗效观察[J]. 泰山医学院学报, 2014, 35(8): 806-807.
- [19] 张一. 参苓白术散加减联合美沙拉嗪肠溶片口服治疗慢性直结肠炎(脾虚夹湿型)的临床疗效观察[D]. 成都: 成都中医药大学, 2016.

(2018-12-21 收稿 责任编辑: 杨觉雄)