

疏肝润肠方对便秘型肠易激综合征血浆生长抑素及血管活性肠肽水平影响的临床研究[※]

□ 胡珂^{1*} 张涛² 李跃民¹ 符小聪³ 纪云西⁴ 何承志⁵

(1. 江西中医学院附属医院 江西 南昌 330006

2. 上海中医药大学 2004 级博士研究生 上海 201203

3. 广州中医药大学 2005 级博士研究生 广东 广州 510405

4. 湖南中医学院 2005 级博士研究生 湖南 长沙 410007

5. 江西中医学院 2003 级硕士研究生 江西 南昌 330006)

摘要 目的：通过观察疏肝润肠方治疗便秘型肠易激综合征（Constipation of irritable bowel syndrome, C-IBS）的临床疗效，及其改善 C-IBS 患者的微观物质基础，旨在探讨胃肠激素在 C-IBS 中的可能作用、临床意义及疏肝润肠中药治疗 C-IBS 的疗效作用。方法：通过中医疏肝润肠方治疗 C-IBS 患者 40 例，并与西药西沙必利治疗 20 例患者作对照，以观察中医疏肝润肠方对治疗 C-IBS 的血浆血管活性肠肽（vasoactive intestinal peptide, VIP）和生长抑素（somatostatin, SS）水平的影响。采用放射免疫法（Radioimmunoassay, RIA）测定两组治疗前、后空腹状态血浆 VIP 和 SS 水平，和正常对照组测得值对比。结果：用疏肝润肠方治疗后，过高的血浆 SS 和 VIP 显著下降（ $P < 0.05$ ）。而西沙必利治疗组仅见症状学改善，血浆 SS 和 VIP 无明显变化（ $P > 0.05$ ）。结论：疏肝润肠方对 SS 和 VIP 有较好的调节作用。

关键词 疏肝润肠方 便秘型肠易激综合征 血浆生长抑素 血浆血管活性肠肽

肠易激综合征（irritable bowel syndrome, IBS）是一种目前发病机制尚不明的胃肠功能性紊乱疾病。临床表现为腹痛、腹胀、排便习惯改变及大便秘性状异

常等症状，但缺乏形态学和生化学异常的依据，以致治疗学上至今无突破性进展。

IBS 在临床上分为：便秘型（Constipation-IBS, C-IBS）、腹泻型（Diarrhea-IBS, D-IBS）、腹泻便秘交替型（Alternative-IBS, A-IBS）。中医界对 IBS 的研究尚不多，且详于腹泻型，略于便秘型。C-IBS 属于中医的“便秘”、“腹痛”、“郁证”等范畴。

※基金项目 江西省卫生厅课题（No: 2002A24）

*作者简介 胡珂，男，主任医师，主要从事中医内科临床和科研工作，研究方向：中医药治疗消化系统疾病。

本课题依托传统中医理论基础,并结合现代医学对本病的研究成果,通过中药疏肝润肠方治疗 C-IBS,拟观察 C-IBS 患者空腹血浆 VIP 和 SS 在治疗前、后的水平,来探讨本方改善 C-IBS 患者的微观物质基础。同时探讨胃肠激素在 C-IBS 中的可能作用、临床意义及疏肝润肠中药治疗 C-IBS 的疗效作用。

1 一般资料

1.1 病例来源 所选病例 60 例,其中男性 38 例,女性 22 例,平均年龄 37~41 岁,病程为 3.17 ± 0.78 年。均来自江西中医学院附属医院消化内科门诊及住院病人。

1.2 诊断标准及病例分组 入选病例先参照 1999 年 11 月罗马国际胃肠大会制定的 Rome II 标准;近 12 个月内,腹痛或腹痛不适至少出现 12 周(可以不连续),伴以下 3 种情况中的 2 种,但无需连续:①便后缓解;②病初起时排便频率改变;③病初起时粪便性状改变。另外,总结了一些支持 C-IBS 的诊断:①排便每周少于 3 次;②羊粪便或硬便;③排便费力。继而中医辨证参照《中药新药临床研究指导原则》中医辨证标准气机郁滞型便秘:排便费力,便后便意未尽或艰涩不畅或夹少许粘液,胸胁痞满,腹中胀痛,暖气频作,苔白,脉弦。

凡符合诊断标准的合格受试者,采用单盲随机方法(计算器随机数法:凡按 INV RAN 键,随机数 > 0.500 者入 A 组, < 0.500 者入 B 组。如其中一组已达 $N/2$ 时,则停按,余下样本入另组。)被分为疏肝润肠组、西沙必利组。另外选无任何胃肠、肝、胆、胰等消化系统疾病及其他任何下腹部不适的健康志愿者设为正常对照组。

2 观察项目

2.1 临床症状 便秘、腹痛、腹胀、排便不尽感、粘液便。

2.2 血浆 SS 和 VIP 水平的测定 采用放射免疫分析(Radioimmunoassay, RIA)方法测定,对受试者于清晨空腹静脉采血 2ml 置于含 $30 \mu\text{l} 10\%$ EDTA- Na_2 和 $40 \mu\text{l}$ 抑肽酶试管中混匀, 4°C 离心,取血浆分装,置 -20°C 以下保存。每项激素测定由专人按照药盒说明书同批操作。中药治疗组及西药对照组治疗一疗程(4W)后,再进行一次采血测定,方法同上。SS 药盒及 VIP 药盒均由北京海科锐生物技术中心提供。

3 治疗方法

正常对照组不作任何治疗,中药治疗组服用疏肝润肠方。方用川楝子 10g、柴胡 10g、白芍 20g、槟榔 15g、郁李仁(打) 30g、枳壳 20g、杏仁(打) 15g、炙甘草 5g 等 8 味中药组成。大便夹粘液,加败酱草 15g,黄连 3g;干结甚,加火麻仁 15g;腹痛甚或少腹部可触及条索状物,白芍用至 30g,甘草用至 10g;腹胀甚,加厚朴 15g;食滞加鸡内金 10g,莱菔子 15g;兼脾虚加党参 10g,白术 6g;夜寐不安加合欢花 10g,酸枣仁 15g。水煎服,每日一剂,200ml/次,2 次/日。疗程 4W。西药对照组给予西沙必利 10mg,每日 3 次,饭前 30 分钟服用,疗程同中药治疗组。

4 统计学方法

计数资料用 χ^2 检验,疗效构成比较用 Ridit 分析;分组资料计量指标用 F 检验。

5 结果

5.1 中药治疗组与西药对照组中医证候总疗效构成比较 经用 Ridit 分析,两组临床疗效比较 $P > 0.05$,无显著性差异,说明治疗组与对照组总体疗效一致。但治疗组临床痊愈率为 85%,明显高于对照组(60%),二者比较有显著性差异, $P < 0.05$ 。见表 1。

表 1 治疗组和对照组中医证候疗效比较 (n·%)

组别	总例数 (n)	临床痊愈	显效	有效	无效	总有效率 (%)
中药治疗组	40	34 (85)*	2 (5)	1 (2.5)	3 (7.5)	92.5
西药对照组	20	12 (60)	4 (20)	2 (10)	2 (10)	90

注:与西药对照组比较, * $P < 0.05$ 。

5.2 各组治疗前空腹血浆 SS 及 VIP 浓度比较 中药治疗组与西药对照组相比, $P > 0.05$, 无显著性差异, 说明二者齐同性好, 具有可比性。中药治疗组与正常对照组相比, $P < 0.05$, 有显著性差异; 西药对照组

与正常对照组相比, $P < 0.05$, 有显著性差异。这说明, 中药治疗组与西药对照组在治疗前血浆中 SS 及 VIP 均高于正常对照组, 见表 2。

表 2 各组治疗前生长抑素与血管活性肠肽比较 ($\bar{x} \pm s$)

胃肠激素 (ng/L)	中药治疗组	西药对照组	正常对照组
生长抑素	62.57 ± 17.50*	64.32 ± 19.30*	23.20 ± 5.30
血管活性肠肽	304.71 ± 18.31*	307.52 ± 19.28*	203.30 ± 18.30

注: 与正常对照组比较, * $P < 0.05$

5.3 治疗组与对照组治疗后血浆血管活性肠肽、生长抑素与正常人的比较 经统计学处理, 中药治疗组在治疗后 VIP 及 SS 与正常对照组差异均无显著性, $P > 0.05$; 西药对照组在治疗后 VIP 及 SS 与正常对

照组差异均有显著性, $P < 0.05$ 。说明中药治疗组治疗后 VIP 及 SS 与正常对照组参考值相仿, 但西药对照组治疗后 VIP 及 SS 仍在正常范围外, 见表 3。

表 3 两组治疗后血浆血管活性肠肽、生长抑素与正常人的比较 ($\bar{x} \pm s$)

胃肠激素 (ng/L)	中药治疗组	西药对照组	正常对照组
血管活性肠肽	204.25 ± 16.21	302.73 ± 17.30*	203.30 ± 18.30
生长抑素	21.70 ± 8.03	62.60 ± 11.30*	23.20 ± 5.30

注: 与正常对照组比较, * $P < 0.05$

6 讨论

现代医学已证实, 胃肠激素可以作为肠道肽能神经释放的神经传递介质或调节介质起调节作用, 也可以直接作用于胃肠道的感觉神经末梢或平滑肌细胞的相应受体而调节胃肠道感觉和运动^[1]。此外, 胃肠肽在中枢神经系统也能影响胃肠运动。近十五年来发现, 许多肽类物质在中枢神经系统与胃肠道分布, 其中研究较多的是 VIP 和 SS 等。SS 及 VIP 是两个重要的抑制性递质, 在脑-肠轴中起了较明显的作用, 并与内脏敏感性相关。生长抑素 (SS) 广泛分布于脑及胃肠道内, 有 SS-14 和 SS-28 两种存在形式。SS 抑制生长激素释放, 对胃肠道内分泌、外分泌、小肠的吸收和运动等具有广泛的作用^[2]。SS 能神经元只在肌间神经丛中分布, 能抑制胃肠平滑肌运动, 延长肠道通过时间。大剂量的 SS-14 破坏消化间期移行性复合运动 (Migrating motor complex, MMC) 活动, 并抑制 MMC 向空肠及回肠的移行^[3]。有研究显示, 在一些

因肠道移行过慢所致便秘患者的结肠粘膜中 SS 含量明显上升^[4]。

血管活性肠肽 (VIP) 广泛分布于中枢、外周神经系统和胃肠道肌间、粘膜下神经丛, 后来发现在肠肌运动终板肌层的浓度大大高于血浆浓度, 被公认为非肾上腺素非胆碱 (NANC) 抑制系统的神经介质^[5], 对胃肠运动具有明显的抑制作用。项氏观察到便秘型 IBS 血中 VIP 和 SS 含量均增多, 认为胃肠激素分泌异常或肠道对此类激素的敏感性增强可能是胃肠道运动功能失调的机制之一。^[6]我们的研究结果也证实了 C-IBS 患者血浆中的 SS 及 VIP 明显高于正常对照组。此外, Grider 等还提出了 SS 对结肠下行性的抑制作用, 可能经血管活性肠肽的释放途径介导^[7]。

本课题研究结果表明: SS 及 VIP 与 C-IBS 的关系密切, 治疗前各组血浆 SS 及 VIP 的浓度均高于正常 ($P < 0.05$)。但经疏肝润肠方治疗 4W 后, 中药组血浆 SS 及 VIP 的浓度均接近正常或恢复正常; 而西药

(下转第 55 页)

萸 10g, 炙甘草 20g, 党参 20g, 黄芪 20g, 补骨脂 10g, 黄精 10g, 枸杞 10g, 杜仲 10g, 菟丝子 10g, 服药后当天晚上站立行走 5 分钟无晕厥, 复测卧位血压 140/80mmHg, 立位血压 80/50mmHg, 继续上方治疗十余天, 可站立行走超过 1 小时而无不适。遂出院。继续服用上方一个月, 无再次晕厥, 可正常起居, 行走 1 小时以上。嘱继续间断服用上方防止复发。随访三个月, 但无直立性晕厥现象, 可行走 1 公里以上, 立位血压仍低于卧位血压超过 30mmHg。

讨论: 本病属中医“眩晕”、“晕厥”范畴, 证属肾精不足, 髓海空虚。肾藏精生髓, 脑为髓海, 若肾精亏耗, 无以生髓, 髓海空虚, 则发生眩晕, 甚至晕厥。《素问》曰: “诸风掉眩, 皆属于肝。”肾为肝母, 肾精不足, 肝木失养, 故发眩晕。《灵枢·海论》曰: “脑为髓海, 髓海有余, 则清劲多力, 髓海不足, 则脑转耳鸣, 胫酸眩冒, 目无所见, 懈怠安卧。”治疗当补肾益髓。陈仙菊等报道^[2]生脉稳压汤(西洋参、麦冬、五味子、制附子、黄精、炙甘草)加丹参治疗, 效果较好。本例以熟地、山茱萸、麦冬、枸杞、黄精益精养肝; 菟丝子补肾益阴; 党参随阳入

阳, 随阴入阴, 益气健脾; 黄芪补气升阳; 杜仲补益肝肾; 补骨脂补肾壮阳固精; 更用附子温补元阳, 振奋阳气, 鼓舞血脉, 使髓海得充。笔者体会, 附子在这里是君药, 举足轻重, 若无附子振奋阳气, 鼓舞血脉, 其他诸药则如散兵游勇, 难以制胜, 得附子统领, 诸药才得以发挥其补肾益髓的作用。附子功善回阳救逆, 补火助阳。《本草纲目》记载: 附子“其性走而不守。”“补下焦之阳虚。”“大辛大热, 气厚味薄, 可升可降, 阳中之阴, 浮中沉, 无所不至, 为诸经引用之药。”“禀雄壮之质, 有斩关夺将之气。能引补气药行十二经, 以追复散失之元阳, 引补血药入血分, 以滋养不足之真阴……引温暖药达下焦, 以祛除在里之冷湿。”“乌附毒药, 非危病不用, 而补药中少加引导, 其功甚捷。”信乎!

参考文献

- [1] 王维治主编. 神经病学 [M] (第 5 版). 北京: 人民卫生出版社, 2004. 224-226.
- [2] 陈仙菊, 张俊峰, 衡向阳. 中药为主治疗原发性直立性低血压 12 例 [J]. 中医杂志, 2000, 41 (3): 186.

(上接第 48 页)

组采用西沙比利治疗后仅有症状学改善, 而血浆 SS 及 VIP 的浓度无变化。这显示疏肝润肠方治疗 C-IBS 患者不仅能明显改善症状, 而且还可能通过降低血浆 SS 及 VIP 浓度, 从而降低内脏敏感性, 通过标本兼治, 达到治疗 C-IBS 的目的。

参考文献

- [1] 袁耀宗主编. 肠易激综合征 [M]. 北京: 科技出版社. 2002. 38-40.
- [2] Dawson J, Bryant MG, Bloom SR, et al. Gastrointestinal regulatory peptide storage granule abnormalities in jejunal mucosal diseases [J]. Gut,

1984, 25 (6): 636-643.

- [4] 杨云生, 冯福才, 潘德寿, 等. 肠易激综合征回盲部肥大细胞及结肠粘膜中胃肠激素的研究 [J]. 中华消化内镜杂志, 1997, 14 (3): 149.
- [5] Palsson OS, Morteau O, Bozymski EM, et al. Elevated vasoactive intestinal peptide concentrations in patients with irritable bowel syndrome [J]. Dig Dis Sci. 2004, 49 (7-8): 1236-1243.
- [6] 项柏康. 重视肠易激综合征发病机理的研究及中医药治疗 [J]. 浙江中医学院学报. 2000, 4 (3): 15-16.
- [7] Grider JR, Arimura A, Makhlof GM. Role of somatostatin neurons in intestinal peristalsis: facilitatory interneurons in descending pathways [J]. Am J Physiol. 1987, 253 (4 Pt 1): G434-438.

欢迎订阅 《中医药通报》