

doi:10.3969/j.issn.1674-4616.2022.03.004

温肾健脾调枢法治疗腹泻型肠易激综合征临床研究

于建平¹ 王宏博² 王朝伟²

项城市第一人民医院¹消化内科,²中医科,河南项城 466200

摘要 **目的** 探讨温肾健脾调枢法治疗腹泻型肠易激综合征(diarrheic irritable bowel syndrome, IBS-D)的临床疗效。**方法** 将 105 例 IBS-D 患者随机进行分组,对照组($n=52$)给予马来酸曲美布汀胶囊治疗,观察组($n=53$)给予基于“脑肠同调”的温肾健脾调枢法治疗。治疗 4 周后,比较 2 组患者中医证候积分、肠道菌群、蛋白酶激活受体-2(protease-activated receptor-2, PAR-2)及蛋白酶激活受体-4(protease-activated receptor-4, PAR-4)表达水平的变化。**结果** 治疗后,观察组乳酸杆菌、双歧杆菌水平高于对照组($P<0.05$),大肠杆菌、肠球菌水平低于对照组($P<0.05$);观察组 PAR-2、PAR-4 表达水平低于对照组($P<0.05$);观察组腹痛、腰膝酸软、食欲不振、晨起泄泻等中医证候积分均低于对照组($P<0.05$)。**结论** 温肾健脾调枢法治疗 IBS-D 能够降低患者中医证候积分,调节肠道菌群和 PAR-2、PAR-4 表达水平,值得临床推广应用。

关键词 腹泻型肠易激综合征;温肾健脾调枢法;脑肠同调;肠道菌群

中图分类号 R256.34 **文献标志码** A

Clinical Study on the Treatment of Diarrheic Irritable Bowel Syndrome by Warming Kidney and Invigorating Spleen and Regulating Pivot

YU Jianping¹, WANG Hongbo², WANG Chaowei²

¹Department of Gastroenterology, ²Department of Traditional Chinese Medicine, the First People's Hospital of Xiangcheng City, Xiangcheng 466200, China

Abstract **Objective** To investigate the clinical efficacy of warming kidney and invigorating spleen and regulating pivot in the treatment of diarrheic irritable bowel syndrome (IBS-D). **Methods** A total of 105 patients with IBS-D were randomly divided into two groups. The control group ($n=52$) was given trimebutine maleate capsule, while the observation group ($n=53$) was given the treatment based on “brain-gut harmonization” to warm kidney and strengthen spleen and regulate pivot. TCM syndrome scores, intestinal microflora, levels of protease-activated receptor-2 (PAR-2) and protease-activated receptor-4 (PAR-4) were compared between the two groups after four weeks of treatment. **Results** After treatment, the levels of lactobacillus and bifidobacterium in the observation group were higher than those in the control group ($P<0.05$), while the levels of Escherichia coli and Enterococcus were lower than those in the control group ($P<0.05$). The levels of PAR-2 and PAR-4 in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.05$). The TCM syndrome scores of abdominal pain, soreness and weakness of waist and knee, poor diet and morning diarrhea in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** The treatment of IBS-D by warming kidney and invigorating spleen and regulating pivot could reduce the TCM syndrome scores of patients, regulate the intestinal microflora and the expression of PAR-2 and PAR-4. It is worthy of clinical application.

Key words diarrheic irritable bowel syndrome; warming kidney and invigorating spleen and regulating pivot methods; brain-gut harmonization; intestinal flora

腹泻型肠易激综合征(diarrheic irritable bowel syndrome, IBS-D)是临床常见的功能性肠病,其病程

迁延难愈,给患者带来较大精神负担,严重影响生活质量。目前西医多以解痉、止泻等药物治疗,但长期用药存在较多不良反应,且停药后复发率较高,加重了患者的经济负担。IBS-D 可归属于中医学“泄泻”范畴,中医学认为其腹泻、腹痛可由肾阳不足、脾胃虚弱等因素引起。国医大师路志正先生曾提出“持中央,运四旁,怡情志,调升降,顾润燥,纳化常”的调理脾胃的学术思想,并结合临证经验,总结出“调枢通胃”的医学理论,故对于 IBS-D 应给予温肾、健脾、调枢治疗^[1]。现代医学研究已证实,IBS-D 的发生、发展与患者心理因素存在密切联系。然而目前临床对于脾胃病的治疗存在重“病”轻“神”的现象,此处“神”指患者的精神、思想、心理等。《素问·移精变气论》云:“得神者昌,失神者亡。”《素问·举痛论》云:“怒则气逆,甚则呕血及飧泄。”可见神智、精神可明显影响肠胃功能。中医学认为脑为元神之府、诸阳之会,故脑与胃肠疾病关系密切,此观点与现代医学所提出的“脑-肠轴”理论相符合,即治疗 IBS-D 应“脑肠同调”。因此,本研究采用基于“脑肠同调”的温肾健脾调枢法治疗 IBS-D 患者,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取本院 2019 年 7 月—2021 年 3 月收治 105 例 IBS-D 患者作为研究对象,采用随机数字表法进行分组。对照组 52 例,其中男 30 例,女 22 例;年龄 20~56 岁,平均(38.52±5.34)岁;病程 1~4 年,平均(2.56±0.45)年。观察组 53 例,其中男 29 例,女 24 例;年龄 21~58 岁,平均(39.41±4.90)岁;病程 1~4 年,平均(2.49±0.43)年。2 组患者基线资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。此项研究获得本院医学伦理委员会批准。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:①符合 IBS-D 西医诊断标准^[2];②中医诊断标准参考《肠易激综合征中医诊疗专家共识意见(2017)》^[3],辨证分型为脾肾阳虚;③近期未接受相关治疗;④签订书面知情同意书。排除标准:①妊娠

期或哺乳期妇女;②肠道器质性病变引发的腹泻;③对本研究所用药物过敏;④中途退出研究者。

1.3 治疗方法

对照组给予马来酸曲美布汀胶囊(山西振东安特生物制药有限公司,国药准字 H20040713)治疗,餐前 30 min 口服,2 粒/次,3 次/d,连续治疗 4 周。

观察组给予基于“脑肠同调”温肾健脾调枢法治疗,拟健脾安神汤,组方:补骨脂、党参各 20 g,肉豆蔻、郁金、白术各 15 g,茯苓、夜交藤、吴茱萸、五味子、山药各 10 g,生姜、大枣各 6 g。取清水煎煮至 200 mL,早晚 2 次分服,1 剂/d,2 周为 1 个疗程,连续治疗 2 个疗程。

1.4 观察指标与判定标准

①肠道菌群检测:于治疗前和治疗 4 周后,取患者新鲜粪便中段 0.5 g,对其提取液进行 PCR 反应,提取乳酸杆菌、双歧杆菌、大肠杆菌、肠球菌的 DNA,生成细菌 Ct 值,计算样本拷贝数。

②生化指标检测:于治疗前和治疗 4 周后,采集患者清晨空腹静脉血 4 mL,采用酶联免疫吸附法检测蛋白酶激活受体-2(protease-activated receptor-2, PAR-2)、蛋白酶激活受体-4(protease-activated receptor-2, PAR-4)表达水平。

③中医证候积分:于治疗前和治疗 4 周后,按照《肠易激综合征中医诊疗意见》对患者腹痛、腰膝酸软、食欲不振、晨起泄泻等进行评分,按照症状由轻到重记为 0、1、2、3、4 分,分值越高提示症状越严重。

1.5 统计学方法

使用 SPSS 23.0 软件进行数据分析,计量资料符合正态分布以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组肠道菌群比较

治疗后,观察组乳酸杆菌、双歧杆菌水平高于对照组($P<0.05$),大肠杆菌、肠球菌水平低于对照组($P<0.05$)。见表 1。

表 1 2 组患者肠道菌群比较(拷贝数·g⁻¹, $\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	时间	乳酸杆菌	双歧杆菌	大肠杆菌	肠球菌
对照组	52	治疗前	6.85±0.84	8.03±0.78	10.44±1.20	9.58±0.85
		治疗后	7.42±0.90*	8.26±0.82	9.86±0.98*	9.42±0.77
观察组	53	治疗前	6.79±0.81	7.95±0.72	10.56±1.34	9.73±0.80
		治疗后	9.03±1.06*△	9.18±1.03*△	9.00±0.93*△	8.86±0.65*△

与治疗前比较* $P<0.05$;与对照组比较△ $P<0.05$

2.2 2 组 PAR-2、PAR-4 表达水平比较

治疗后,2 组 PAR-2、PAR-4 表达水平均较前降低($P<0.05$),且观察组显著低于对照组($P<0.05$)。见表 2。

2.3 2 组中医证候积分比较

治疗后,2 组腹痛、腰膝酸软、食欲不振、晨起泄泻等中医证候积分均较前降低($P<0.05$),且观察组上述评分均显著低于对照组($P<0.05$)。见表 3。

表 2 2 组患者 PAR-2、PAR-4 表达水平比较(g/L, $\bar{x}\pm s$)

组别	n	时间	PAR-2	PAR-4
对照组	52	治疗前	3.78±0.93	3.24±0.82
		治疗后	2.39±0.61*	1.95±0.39*
观察组	53	治疗前	3.85±0.96	3.28±0.91
		治疗后	1.28±0.37*△	0.86±0.23*△

与治疗前比较* $P<0.05$;与对照组比较△ $P<0.05$

表 3 2 组患者中医证候积分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	n	时间	腹痛	腰膝酸软	食欲不振	晨起泄泻
对照组	52	治疗前	3.45±0.49	3.52±0.39	3.44±0.38	3.39±0.46
		治疗后	1.43±0.28*	1.56±0.30*	1.42±0.31*	1.23±0.25*
观察组	53	治疗前	3.42±0.45	3.46±0.43	3.50±0.43	3.32±0.41
		治疗后	0.84±0.20*△	0.82±0.24*△	0.82±0.23*△	0.72±0.20*△

与治疗前比较* $P<0.05$;与对照组比较△ $P<0.05$

3 讨论

IBS-D 可归属于中医学“泄泻”“腹痛”等范畴,其病机主要为饮食不节,伤及脾胃;或情志不遂,肝气久郁,横逆伤脾;或水湿不行,痰浊阻于中焦。诸多因素共同引发脾胃失健、气机不畅,从而出现腹痛、泄泻等症状。从经络上讲,足阳明胃经直入脑络,可输送脾胃所化生的气血入脑,保证脑部“主神明”的作用。大肠通降,促进糟粕、浊气排出,清阳上升于脑,气机调畅,神明正常;而大肠功能受脑部调控,二者相互影响,故在治疗脾胃疾病过程中应“脑肠同调”。《景岳全书》云:“泄泻之本,无不由脾胃,……脾弱者……易泻”,又“二便之开闭,皆肾脏之所主,今肾中阳气不足,则命门火衰……阴气盛极之时,即令人洞泄不止也”,可见脾肾阳虚为 IBS-D 关键病机。《素问·阴阳别论篇》云:“二阳之病发于心脾。”指胃经和大肠经发病与心脾相关,而心主神明,可见情志失调损伤心神也与 IBS-D 的发生有关。故其治疗应注重温肾健脾、调通心脑神明之枢。健脾安神汤中党参健脾益气,补骨脂温肾壮阳,二者共为君药;肉豆蔻温中行气、涩肠止泻,郁金活血止痛、行气解郁,夜交藤养心安神、祛风通络,白术补脾健胃,共为臣药;茯苓健脾宁心,吴茱萸助阳止泻,五味子补肾宁心,山药补脾固肾,共为佐药;生姜散寒止呕,大枣养血安神,二者共为使药,并调和诸药;全方共奏健脾气、温肾阳、安神志之效。

相关研究发现,与健康人群相比,IBS-D 患者体内肠道菌群数量存在明显差异,主要表现为有益菌群乳酸杆菌、双歧杆菌定植力下降,有害菌群肠球菌、大肠

杆菌水平增高^[4]。肠道微生态平衡被打破,导致肠道屏障功能完整性丧失,从而促进 IBS-D 的发生与发展。本研究结果发现,治疗后,观察组乳酸杆菌、双歧杆菌水平高于对照组,大肠杆菌、肠球菌水平低于对照组;提示基于“脑肠同调”温肾健脾调枢法治疗能够有效改善患者肠道菌群水平。分析原因可能在于健脾安神汤中补骨脂性味辛、温,归肾、脾经,具有纳气止泻之效,现代药理学研究^[5]指出,补骨脂所含黄酮类、酚萜类化合物成分具有抗菌、抗炎、抗氧化等作用,可减轻肠道炎症反应对正常菌群的破坏;肉豆蔻性味辛、温,归脾、胃、大肠经,具有涩肠止泻之效,现代药理学研究^[6]指出,肉豆蔻醇提取物可促进腹泻小鼠肠黏膜的修复,保护小鼠正常肠道菌群。

PAR-2 是细胞表面的 1 种 G 蛋白偶联受体,其在肠道上皮细胞中异常激活可导致肠道黏膜敏感性和通透性提高,加重腹泻症状;PAR-4 活化可促进乙酰胆碱分泌,提高速激肽合成速度,导致患者肠道平滑肌处于紧张状态,并加重腹痛、腰膝酸软、食欲不振、晨起泄泻等症状。本研究结果发现,治疗后,观察组 PAR-2、PAR-4 表达水平及腹痛、腰膝酸软、食欲不振、晨起泄泻等中医证候积分均低于对照组,说明基于“脑肠同调”温肾健脾调枢法治疗 IBS-D 能够改善 PAR-2、PAR-4 表达水平,降低中医证候积分。分析原因可能在于:健脾安神汤具有调节肠胃运动、保护胃肠道黏膜之功效;其中党参所含糖类、生物碱类、苷类成分具有抗溃疡、抗炎、抗氧化、调节糖脂代谢等多种功效,可保护肠道上皮细胞,清除多余自由基,减轻肠

一致,其中安神药物有酸枣仁、煅龙骨、煅牡蛎、远志、石菖蒲、郁金等;其中酸枣仁、川芎、当归、枳实、茯苓为酸枣仁汤变方以养血安神;方中法半夏、陈皮、茯苓、枳实为温胆汤组成以清热燥湿化痰,加黄连、黄芩可加强清热化痰功效以治痰热扰心;法半夏、黄芩、柴胡又合小柴胡和解少阳之意;栀子豉汤解郁除烦安神;苏木、蛭虫活血化瘀;泽泻可利水渗湿又可泻肾之虚火,使全方补而不滞。

综上所述,通过数据挖掘可以发现,梅师治疗不寐常用药物有法半夏、酸枣仁、川芎、当归、茯苓、郁金、枳实、陈皮、炒栀子、石菖蒲、远志、煅牡蛎、煅龙骨、蛭虫、苏木、黄连、黄芩、淡豆豉、泽泻、柴胡等,多以主方小柴胡汤、温胆汤、酸枣仁汤、小陷胸汤、远志散、柴胡加龙骨牡蛎汤、栀子豉汤、左金丸等相互拆解加减。其治疗不寐病以和解枢机为主,针对不同病机又各有侧重,根据病位、病机、病性等不同,采用和解少阳、肝胆、脾胃、心肾等枢机不利,同时兼燥湿化痰、清热化痰、调理脾胃、交通心肾、养血除烦等不同治法。

本研究借助古今医案云平台及统计分析软件整理挖掘出梅国强教授治疗不寐的处方规律,为临床治疗本病提供借鉴。但本研究尚存在不完善之处,如未

对舌脉、用药剂量等信息进行分析,在临证时还需四诊合参,辨证论治,方能药到病除。

参 考 文 献

[1] 张鹏,李雁鹏,吴惠涓,等.中国成人失眠诊断与治疗指南(2017版)[J].中华神经科杂志,2018,51(5):324-335.
[2] 陈德瑶,何思陈,周道友.中药治疗失眠的系统评价[J].中华中医药学刊,2016,34(1):105-110.
[3] 王海燕,李思毅,张怡,等.中西医结合治疗失眠的系统评价[J].山东中医杂志,2020,39(2):134-139.
[4] 凌耀星.难经校注[M].北京:人民卫生出版社,2013.
[5] 邴守兰,高驰,段逸山.“不寐”病名源流考[J].中华中医药杂志,2020,35(2):574-577.
[6] 马捷,李峰,宋月晗,等.失眠中医病因病机研究进展[J].中国中医药信息杂志,2012,19(5):106-108.
[7] 李阳,梅国强教授运用柴胡温胆汤经验撷粹[J].时珍国医国药,2018,29(11):2775-2777.
[8] 梅国强.加减小柴胡汤临证思辨录[J].湖北中医杂志,2006,28(12):3-6.
[9] 金川,甄仲,全小林.全小林运用大剂量酸枣仁治疗失眠经验举隅[J].辽宁中医杂志,2012,39(2):343-344.

(收稿日期:2022-02-11)

(上接第 160 页)

道黏膜损伤^[7];茯苓多糖能够增强结肠运动和胃排空功能,抑制腺体分泌亢进^[8];吴茱萸能够降低内脏敏感性,缓解肠道平滑肌紧张状态,减轻腹痛^[9]。诸药合用可有效缓解患者腹痛、腹泻症状,降低中医证候积分,但有关健脾安神汤改善 PAR-2、PAR-4 表达水平的具体机制有待进一步研究。

综上所述,基于“脑肠同调”温肾健脾调枢法治疗 IBS-D 患者疗效显著,能够调节肠道菌群水平,改善 PAR-2、PAR-4 表达水平,降低中医证候积分。

参 考 文 献

[1] 韩博宇,赵克勤,丁秀芳.“神—脑—肠同调”论治功能性胃肠病[J].河北中医,2021,43(1):151-153.
[2] 中华医学会消化病学分会胃肠功能性疾病协作组,中华医学会消化病学分会胃肠动力学组.中国肠易激综合征专家共识意见(2015年,上海)[J].中华消化杂志,2016,36(5):299-312.
[3] 中华中医药学会脾胃病分会.肠易激综合征中医诊疗专家共识意见(2017)[J].中医杂志,2017,58(18):

1614-1620.

[4] 丁姮月,孙宏文.肠道菌群与腹泻型肠易激综合征相关性的研究进展[J].中国微生态学杂志,2019,31(1):119-124,封3.
[5] 陈莹,吴玥,宋金春.补骨脂化学成分及生物活性研究进展[J].实用药物与临床,2016,19(9):1184-1188.
[6] 汪庆飞,高家荣,邢亚群,等.补骨脂-肉豆蔻药对脾虚泄泻小鼠肠道功能的保护作用[J].安徽医药,2018,22(9):1661-1664,封2.
[7] 周卫东,项磊,卢汉琪,等.党参多糖改善 5-氟尿嘧啶诱导小肠黏膜炎的实验研究[J].辽宁中医杂志,2016,43(7):1495-1498,后插2.
[8] 邓桃妹,彭代银,俞年军,等.茯苓化学成分和药理作用研究进展及质量标志物的预测分析[J].中草药,2020,51(10):2703-2717.
[9] 辜斐,杨华,海映梅,等.吴茱萸热敷腹部对改善危重患者胃肠功能障碍的效果研究[J].中国中西医结合急救杂志,2021,28(2):214-215.

(收稿日期:2021-11-27)