

柴胡桂枝干姜汤治疗腹泻型肠易激综合征 (肝郁脾虚证)临床研究*

何锦轶¹ 黄适^{2△} 周尧红¹ 王凯¹ 谢小玲¹

覃川峰¹ 董星¹ 李莹莹¹ 胡伟¹ 黄鹏¹

(1. 广西中医药大学, 广西南宁 530001; 2. 广西中医药大学附属瑞康医院, 广西南宁 530011)

中图分类号: R574.4 文献标志码: B 文章编号: 1004-745X(2021)04-0645-04

doi: 10.3969/j.issn.1004-745X.2021.04.020

【摘要】 目的 观察柴胡桂枝干姜汤治疗腹泻型肠易激综合征(IBS-D)(肝郁脾虚证)患者临床疗效及其安全性。方法 将患者60例随机分为治疗组和对照组各30例。治疗组患者用柴胡桂枝干姜汤原方口服治疗,而对照组患者口服匹维溴铵片治疗,两组的治疗周期均为4周。比较两组患者的临床疗效及治疗前后症状严重程度量表评分、中医症状总积分、汉密尔顿焦虑量表评分、汉密尔顿抑郁量表评分、IBS生活质量问卷评分、血浆中降钙素基因相关肽(CGRP)和血管活性肠肽(VIP)水平。结果 在整体临床疗效上观察组较其对照组有明显提高($P < 0.05$)。治疗后两组患者在中医症状总积分、IBS-SSS评分均显著好于治疗前($P < 0.05$)。治疗后观察组在中医症状总积分、IBS-SSS评分方面显著好于对照组($P < 0.05$)。治疗后,观察组的IBS-QOL评分高于对照组,HAMA、HAMD评分均低于对照组($P < 0.05$)。并且两组患者治疗后的HAMA、HAMD评分均低于治疗前,IBS-QOL评分均高于治疗前($P < 0.05$)。治疗后两组患者血浆CGRP、VIP均下降,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,观察组患者血浆CGRP、VIP明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者均在治疗时间范围内未出现相关药物的不良反应。结论 使用柴胡桂枝干姜汤可以对IBS-D(肝郁脾虚证)症状方面改善取得良好的效果,同时安全性高。

【关键词】 腹泻型肠易激综合征 柴胡桂枝干姜汤 肝郁脾虚型

Clinical Study on *Chaihu Guizhi Ganjiang Decoction* in Treating IBS-D with Liver Stagnation and Spleen Deficiency He Jinyi, Huang Shi, Zhou Yaohong, Wang Kai, Xie Xiaoling, Qin Chuanfeng, Dong Xing, Li Yingying, Hu Wei, Huang Peng. Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Guangxi, Nanning 530001, China.

【Abstract】 Objective: To explore the application of *Chaihu Guizhi Ganjiang Decoction* in the treatment of patients with irritable bowel syndrome (IBS-D) with liver depression and spleen deficiency, and to observe its clinical efficacy and safety. **Methods:** A total of 60 patients were randomly divided into the treatment group and control group, 30 cases in each group. The treatment group was treated with *Chaihu Guizhi Ganjiang Decoction* orally, while the control group was treated with pinaverium bromide tablets. The treatment period of both groups was 4 weeks. The clinical efficacy, IBS symptom severity scale (IBS-SSS) scores, the total scores of TCM symptoms, the Hamilton Anxiety Scale (HAMA) score, the Hamilton Depression Scale (HAMD) score, the IBS quality of life questionnaire (IBS-QOL) score, and the plasma calcitonin gene-related peptide (CGRP) and Vasoactive Intestinal Peptide (VIP) level changes of the two groups before and after treatment were observed and compared. **Results:** The overall clinical efficacy of the treatment group was significantly improved compared with the control group ($P < 0.05$). After treatment, the total scores of TCM symptoms and IBS-SSS scores of the two groups were significantly better than those before treatment ($P < 0.05$), and the scores of the treatment group were significantly better than those of the control group ($P < 0.05$). The IBS-QOL score of the treatment group was higher than that of the control group, and the HAMA and HAMD scores were lower than those of the control group ($P < 0.05$); the HAMA

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(81560754); 广西中医药大学双一流课题(0S019018H5); 广西中医药大学硕士研究生教育创新计划项目(YCSY20190016)

△通信作者(电子邮箱: 453636438@qq.com)

and HAMD scores of the two groups after treatment were both lower than those before treatment, and the IBS-QOL scores were higher than those before treatment ($P < 0.05$). The plasma CGRP and VIP levels of the two groups decreased, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$); the plasma CGRP and VIP levels of the treatment group were significantly lower than those of the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). In this study, the two groups had no adverse reactions of related drugs within the treatment period and their three major routine and hepatorenal function tests were normal. **Conclusion:** The application of *Chaihu Guizhi Ganjiang Decoction* can improve the symptoms of IBS-D (liver depression and spleen deficiency) and achieve good results. It has high safety and can be included in the common basic prescription, which is worthy of further promotion.

【Key words】 Diarrhea type of irritable bowel syndrome; *Chaihu Guizhiganjiang Decoction*; Liver depression and spleen deficiency

受当代社会经济环境以及随着生活习惯变化的影响,在全球范围内肠易激综合征(IBS)致病率预期会逐年升高,逐渐变成了消化内科常见和多发的疾病^[1-2]。腹泻型(IBS-D)为目前临床上最多的类型,其特点是病程延长且反复,无特异性,辅助检查及结肠镜检查无器质性改变^[3]。引起本病的机制主要涉及胃肠动力、脑-肠调节、内脏感觉以及心理异常等,同时心理压力以及快节奏社会方式的刺激也是IBS-D发病的直接诱因^[4]。目前,对于IBS-D主要方法是去除诱因和对症治疗^[5],中医药可从IBS-D多环节多靶点进行治疗^[6]。本病病位在肠,涉及肝、脾和肾,其中肝郁脾虚是临床上常见的证型之一^[7]。本研究应用柴胡桂枝干姜汤治疗IBS-D患者有良好的临床效果。现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 1)诊断标准:西医诊断标准依据罗马IV诊断标准^[8];中医诊断与辨证标准参照《肠易激综合征中医诊疗专家共识意见(2017)》^[9]中的肝郁脾虚证中医证候诊断规范执行。2)纳入标准:均符合罗马IV中,肝郁脾虚型IBS-D中医及西医诊断标准;年龄18~70岁;1个月内未行本病任何相关的药物;患者在实验前要签订受试者知情同意告知书,经本院医学伦理会通过。3)排除标准:不符合中西医诊断标准者;肠镜检查提示有器质性肠病变患者和(或)有药物过敏史者;备孕期、怀孕期、哺乳期妇女及患有精神疾病,不能独立准确表达疾病者;同时接受其他治疗并影响本研究结果者。

1.2 临床资料 选择2019年7月1日至2020年9月30日期间在广西中医药大学附属瑞康医院消化内科住院部或者门诊确诊并接受治疗的IBS-D患者60例。采用随机数字表法分为观察组与对照组各30例。观察组男性18例,女性12例;平均年龄(45.10±11.80)岁;平均病程(2.80±0.80)年。对照组男性14例,女性16例;平均年龄(40.80±14.50)岁;平均病程(2.50±0.70)年。两组患者临床资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.3 治疗方法 对照组予匹维溴铵片(Solvay Pharma,批号H20040759)口服,每次50 mg,每日3次。观

察组予柴胡桂枝干姜汤(颗粒剂,培力南宁有限公司提供):柴胡15 g,天花粉25 g,干姜10 g,黄芩20 g,桂枝15 g,牡蛎25 g,炙甘草10 g。药物颗粒加入150 mL开水冲服,每次1包,每日2次。1周为1疗程,共治疗4个疗程。嘱患者饮食避免油腻辛辣生冷刺激和豆乳类制品,适当运动。

1.4 疗效指标 1)临床疗效评定:参考《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[10]执行。中医症状包括泄泻、腹痛胀、肠鸣等肠胃不适以及食欲不振、神疲乏力、胸胁胀闷、暖气。中医症状总积分:将病情严重程度等级分为无症状(0分)及轻(2分)、中(4分)、重症(6分)。疗效指数(TI)=(治疗前评分-治疗后评分)/治疗前评分×100%。按TI值评定,痊愈:TI≥95%。显效:TI<95%,且≥70%。有效:TI<70%,且≥30。无效:TI<30%。2)临床症状严重程度评估(IBS-SSS):通过对患者腹痛水平、腹痛频次、腹胀情况、对生活质量及排便舒适度5个方面进行评估^[11],每项0~100分,总分500分。正常:IBS-SSS得分≤75分。轻度:IBS-SSS得分76~175分。中度:IBS-SSS得分176~300分。严重:IBS-SSS得分>300分。3)汉密尔顿焦虑量表(HAMA)、汉密尔顿抑郁量表(HAMD)、IBS-QOL:对治疗4周前后IBS-D患者的焦虑、抑郁程度以及生活质量改善分别采用HAMA、HAMD、IBS-QOL进行评估^[12-14]。4)血浆标本含量:要求患者保持空腹状态,治疗前后抽取患者空腹静脉血5 mL,标本3 000转/min离心10 min,在放置在-80℃的冰箱中保存,取血浆用ELISA方法检测降钙素基因相关肽(CGRP)和血管活性肠肽(VIP)水平,按照试剂说明书所要求的方法执行。

1.5 统计学处理 应用SPSS19.0统计软件。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,选择 t 检验;计数数据选用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 见表1。观察组患者总有效率高于对照组($P < 0.05$)。

2.2 两组治疗前后中医症状总积分、IBS-SSS评分比较 见表2。治疗后,组内比较中医症状总积分、IBS-SSS评分均显著低于治疗前($P < 0.05$)。治疗后观察组

表1 两组临床疗效比较(n)

组别	n	治愈	显效	有效	无效	总有效(%)
观察组	30	13	8	7	2	28(93.33) [△]
对照组	30	8	6	4	12	18(60.00)

注:与对照组比较,[△]P<0.05。

中医症状总积分、IBS-SSS评分显著低于对照组(P<0.05)。

表2 两组治疗前后中医症状总积分、IBS-SSS评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	时间	中医症状总积分	IBS-SSS评分
观察组 (n=30)	治疗前	25.82±10.56	391.79±57.35
	治疗后	6.23±0.38 [△]	71.13±10.58 [△]
对照组 (n=30)	治疗前	25.32±10.18	388.12±48.92
	治疗后	11.82±0.40 [*]	125.71±18.98 [*]

注:与本组治疗前比较,^{*}P<0.05;与对照组治疗后比较,[△]P<0.05。下同。

2.3 两组治疗前后 HAMA、HAMD、IBS-QOL 评分比较 见表3。两组患者治疗后的 HAMA、HAMD 评分均低于治疗前, IBS-QOL 评分均高于治疗前(P<0.05)。治疗后, 观察组 IBS-QOL 评分高于对照组, HAMA、HAMD 评分均低于对照组(P<0.05)。

表3 两组治疗前后 HAMA、HAMD、IBS-QOL 评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	时间	HAMA 评分	HAMD 评分	IBS-QOL 评分
观察组 (n=30)	治疗前	14.12±4.38	15.98±4.34	925±118
	治疗后	5.38±2.23 [△]	7.75±2.81 [△]	1426±178 [△]
对照组 (n=30)	治疗前	12.57±4.86	17.56±5.06	923±124
	治疗后	9.53±3.67 [*]	11.74±3.87 [*]	1257±154 [*]

2.4 两组治疗前后血浆 VIP 和 CGRP 水平比较 见表4。治疗后两组患者血浆 CGRP、VIP 均下降(P<0.05), 且观察组患者血浆 CGRP、VIP 明显低于对照组(P<0.05)。

表4 两组治疗前后血浆 VIP 和 CGRP 水平比较(g/L, $\bar{x}\pm s$)

组别	时间	VIP	CGRP
观察组 (n=30)	治疗前	16.35±4.02	23.12±7.43
	治疗后	12.70±2.47 [△]	16.37±6.18 [△]
对照组 (n=30)	治疗前	15.18±4.87	21.89±7.58
	治疗后	14.26±1.98 [*]	19.95±6.07 [*]

2.5 两组药物不良反应情况比较 在本次研究观察中, 所有患者均未在治疗时间范围内出现相关药物的不良反应且三大常规、肝肾功能检查均未见异常。

3 讨论

IBS-D 归属于中医学“腹泄”“腹痛”等范围^[6]。中

医在传统经典文献中对腹痛以及腹泻有许多描述,《景岳全书·泄泻》云“凡遇怒气便作泄泻者,必先以怒时夹食,致伤脾胃”。以至于在临床上多为腹泻、腹痛等症状出现。中医学认为,脾气运转与肝气郁结互相影响。肝主疏泄,肝气郁结易导致功能障碍和疼痛。因此,肝气通畅与否决定疼痛是否产生^[5]。《素问·宝命全形论》有云“土得木而达”,说明脾胃升降有常,水谷被及时运送需要肝疏泄功能正常,肝升发恢复,气机顺畅,则泄泻止。所以肝气能否条达通顺是 IBS-D 的腹痛和腹泻主要病机,故肝郁脾虚证是常见证型之一^[6]。治疗上应疏肝理气、升阳健脾。

柴胡桂枝干姜汤出自医圣张仲景《伤寒论》,逐渐成为名方之一。此方的药物有:柴胡、天花粉、黄芩、桂枝、干姜、炙甘草、牡蛎。该方中的柴胡性质稍寒,味苦,有着解热、祛邪、疏肝理气的功效,可以主祛除肠胃中结气,从而疏通全身气机。黄芩性味为苦寒,《神农本草经》谓其可治“诸热黄胆,肠泄痢”。所以,本药在本方中可用于清解热毒,以泻肝经郁火,配合柴胡疏通少阳之气。牡蛎性味为咸而寒,在《长沙药解》中,本药既能通降胆腑之气,又能兼以心神。在本方可治胸肋胀满,心烦易怒。干姜性热,气香辛辣,为大热之品,守而不走可治中焦补下焦,《证类本草》记载“主胸满,寒冷腹痛,胀满”,可以治疗食后腹胀,便溏易泻。桂枝性味为辛甘,《珍珠囊》中记载“桂味辛甘,辛则肝郁得散,甘则脾虚得缓”。用此方中既能发散久郁之肝气,又能温补脾阳。天花粉性味甘而微苦酸,可有润枯补津,泄热排毒的作用。《神农本草经》谓其可治“消渴身热、烦满大热”,可以治疗 IBS-D 口干口苦,心情烦躁的症状。炙甘草味甘甜而温,焦香之气散发,可柔急止痛,且能调和诸药之性。多种药物合用,寒热兼备,攻补兼施,具有疏肝清热、温补脾阳的功效,使腹痛、泄泻得以治愈。

在消化道和神经系统能检测出 VIP, 而含量最多的是在结肠神经丛和平滑肌层^[15]。VIP 不仅能抑制神经元传导,还能刺激神经元分泌,说明在受到疼痛刺激时,导致胃肠肌力松懈,干扰胃肠蠕动和吸收分泌作用,缩短粪便滞留时间,导致大便不规则或频率增加^[16]。有研究表明, CGRP 受体拮抗剂可以降低结肠的致敏性,影响胃肠动力,并调节 CGRP 受体作为治疗 IBS-D 的靶点,且当肠的蠕动、感觉和分泌阻碍时各种神经内分泌上的递质以其脑肠轴随刺激产生^[17]。以 VIP 和 CGRP 作为代表的脑肠肽在脑肠相互作用中发挥各自的作用,并相互关联,可影响胃肠运动和内脏感知^[18]。

本研究表明,治疗后,两组患者的 IBS-SSS 和中医症状总积分均低于治疗前,且观察组低于对照组。这说明 IBS-D 患者的 IBS-SSS 和中医症状总积分可以通

过柴胡桂枝干姜汤得到改善。通过 IBS-QOL、HAMA、HAMD 评分的角度,治疗后两组患者的 IBS-QOL 评分均有所提高,且观察组高于对照组,说明经过柴胡桂枝干姜汤治疗后,两组患者生活质量均较前能够有效改善;治疗后两组患者的 HAMA 和 HAMD 评分均有所下降,观察组 HAMA 和 HAMD 评分均低于对照组,提示经过柴胡桂枝干姜汤治疗后,两组患者的焦虑和抑郁情绪均较前好转。在柴胡桂枝干姜汤治疗后,检测血浆中 CGRP、VIP 含量,结果观察组低于对照组,说明脑肠肽分泌异常可以通过柴胡桂枝干姜汤纠正,由此可推测脑肠肽分泌异常是 IBS-D(肝郁脾虚证)的病理特征之一,可以通过调节脑肠肽的含量水平方面来治疗。

综上所述,治疗 IBS-D(肝郁脾虚证)患者使用柴胡桂枝干姜汤在改善症状上有较好的疗效,患者的症状严重程度、中医症状总积分、整体生活质量和焦虑抑郁情绪、血浆 CGRP、VIP 水平方面均可得到改善,且无不良反应,同时安全性高。柴胡桂枝干姜汤值得在临床应用中进一步推广并成为行之有效方法,但需作出更深一步的临床机理研究。

参 考 文 献

[1] Xu XJ, Zhang YL, Liu L, et al. Increased expression of nerve growth factor correlates with visceral hypersensitivity and impaired gut barrier function in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome: a preliminary explorative study [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2017, 45(1): 100-114.

[2] Popa SL, Leucuta DC, Dumitrascu DL. Pressure management as an occupational stress risk factor in irritable bowel syndrome: a cross-sectional study [J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(49): e13562.

[3] 何锦轶, 黄适, 谢小玲, 等. miRNA199调控内脏高敏感性参与IBS腹痛研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(86): 51-53.

[4] Lee YJ, Park KS. Irritable bowel syndrome: emerging paradigm in pathophysiology [J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(10): 2456-2469.

[5] 黄适, 王松, 林福旭, 等. 介导疼痛中枢敏化探讨安肠汤对肝郁脾虚型IBS-D大鼠pPKCγ和ERK1在脊髓背角表达[J].

中华中医药学刊, 2019, 37(2): 270-273.

[6] 黄文封, 黄适, 岳珍珍, 等. 安肠汤治疗腹泻型肠易激综合征(肝郁脾虚证)的理论探讨与临床应用[J]. 辽宁中医杂志, 2020, 47(1): 56-58.

[7] 蔡林坤, 黄适, 彭卓崙, 等. 从内脏敏感性角度探讨安肠汤治疗腹泻型肠易激综合征的临床疗效及其对血清5-羟色胺水平的影响研究[J]. 中国全科医学, 2019, 22(36): 4488-4492, 4498.

[8] Drossman DA. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features and Rome IV [J]. Gastroenterology, 2016: S0016-S5085(16)00223-7.

[9] 张声生, 魏玮, 杨俭勤. 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.

[10] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 139.

[11] Betz C, Mannsdorfer K, Bischoff S. Validierung des IBSSSS [J]. Z Gastroenterol, 2013, 51(10): 1171-1176.

[12] Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating [J]. Br J Med Psychol, 1959, 32(1): 50-55.

[13] Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness [J]. Br J Soc Clin Psychol, 1967, 6(4): 278-296.

[14] Patrick DL, Drossman DA, Frederick IO, et al. Quality of life in persons with irritable bowel syndrome: development and validation of a new measure [J]. Dig Dis Sci, 1998, 43(2): 400-411.

[15] Boisvilliers Md, Perrin F, Hebach S, et al. VIP and PACAP analogs regulate therapeutic targets in high-risk neuroblastoma cells [J]. Peptides, 2016, 78(12): 30-41.

[16] 吴美玉, 胡团敏. 血管活性肠肽与消化系疾病的研究进展[J]. 世界华人消化杂志, 2012, 20(16): 1453-1457.

[17] Bourdu S, Dapoign M, Chapuy E, et al. Rectal instillation of butyrate provides a novel clinically relevant model of non-inflammatory colonic hypersensitivity in rats [J]. Gastroenterology, 2005, 128(7): 1996-2008.

[18] 姚思杰, 王栩芮, 张明明. 痛泻要方对肝郁脾虚型IBS-D患者的临床疗效及其机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(12): 107-113.

(收稿日期 2020-10-26)

欢 迎 投 稿 · 欢 迎 订 阅

邮局订阅代号: 78-98 联系邮箱: zgzyjz@126.com 投稿请登录本刊网站(<http://www.zgzyjz.com>)注册后进入投审稿系统操作