

· 中医研究动态 ·

安肠汤治疗腹泻型肠易激综合征肝郁脾虚证的临床疗效及其对肠屏障功能、炎症因子、神经肽 Y 水平的影响研究



扫描二维码查看
原文 + 培训视频

蔡林坤¹, 黄适^{2*}, 彭卓翥^{3*}, 黄雅兰¹, 陶丽芬¹, 蓝斯莹¹

【摘要】 背景 腹泻型肠易激综合征 (IBS-D) 作为消化系统的常见病和多发病之一, 目前单纯应用西医治疗方案对于 IBS-D 患者的诊疗特别是内脏敏感性的调节治疗效果不够显著, 且容易复发。目的 探讨安肠汤治疗 IBS-D 肝郁脾虚证患者的临床疗效及其对肠屏障功能、炎症因子、神经肽 Y (NPY) 水平的影响。方法 选取 2018 年 2—12 月在广西中医药大学附属瑞康医院消化内科住院及门诊就诊的符合研究标准的 IBS-D 肝郁脾虚证患者 64 例, 依据随机数字表法分为对照组和观察组, 各 32 例。对照组给予口服匹维溴铵片治疗, 观察组在对照组的基础上口服安肠汤治疗, 两组患者治疗疗程均为 8 周。比较两组患者临床疗效及治疗前后肠易激综合征生活质量测试表 (IBS-QOL) 评分、汉密尔顿焦虑量表 (HAMA) 评分、汉密尔顿抑郁量表 (HAMD) 评分, 血清二胺氧化酶 (DAO)、D-乳酸、肠脂肪酸结合蛋白 (IFABP)、白介素 (IL)-6、IL-8、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、NPY 水平。结果 观察组患者临床疗效优于对照组 ($Z=2.163, P<0.05$)。治疗后观察组 IBS-QOL 评分高于对照组, HAMA、HAMD 评分低于对照组 ($P<0.05$)。治疗后两组患者 IBS-QOL 评分高于同组治疗前, HAMA、HAMD 评分低于同组治疗前 ($P<0.05$)。治疗后观察组患者血清 DAO、D-乳酸、IFABP 水平低于对照组 ($P<0.05$)。治疗后两组患者血清 DAO、D-乳酸、IFABP 水平均低于同组治疗前 ($P<0.05$)。治疗后观察组患者血清 IL-6、IL-8、TNF- α 水平均低于对照组, 血清 NPY 水平高于对照组 ($P<0.05$)。治疗后两组患者血清 IL-6、IL-8、TNF- α 水平低于同组治疗前, 血清 NPY 水平高于同组治疗前 ($P<0.05$)。结论 安肠汤治疗 IBS-D 肝郁脾虚证患者的临床疗效显著, 能够改善其整体生活质量和焦虑抑郁状态, 改善肠屏障功能, 保护肠组织, 减轻炎症反应, 调控脑肠肽分泌平衡。

【关键词】 肠易激综合征; 肝郁脾虚证; 安肠汤; 肠屏障功能; 炎症因子; 神经肽 Y 水平; 脑肠肽; 治疗结果

【中图分类号】 R 574.62 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2019.00.569

蔡林坤, 黄适, 彭卓翥, 等. 安肠汤治疗腹泻型肠易激综合征肝郁脾虚证的临床疗效及其对肠屏障功能、炎症因子、神经肽 Y 水平的影响研究 [J]. 中国全科医学, 2020, 23 (9): 1169-1174. [www.chinagp.net]

CAI L K, HUANG S, PENG Z Y, et al. Clinical response and changes in intestinal barrier function, inflammatory markers and neuropeptide Y among diarrhea-predominant irritable bowel syndrome with liver-qi stagnation and spleen deficiency syndrome patients treated with anchang decoction [J]. Chinese General Practice, 2020, 23 (9): 1169-1174.

Clinical Response and Changes in Intestinal Barrier Function, Inflammatory Markers and Neuropeptide Y among Diarrhea-predominant Irritable Bowel Syndrome with Liver-qi Stagnation and Spleen Deficiency Syndrome Patients Treated with Anchang Decoction CAI Linkun¹, HUANG Shi^{2*}, PENG Zhuoyu^{3*}, HUANG Yalan¹, TAO Lifan¹, LAN Siying¹

1. Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, China

2. Department of Gastroenterology, Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530011, China

3. Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530022, China

*Corresponding author: HUANG Shi, Chief physician, Professor; E-mail: 453636438@qq.com

PENG Zhuoyu, Chief physician, Professor; E-mail: penazy@163.com

【Abstract】 **Background** Diarrhea-predominant irritable bowel syndrome (IBS-D) is a common disease and frequently-occurring disease of digestive system. Clinical responses to western medicine treatment scheme in IBS-D patients are not significant, especially the improvement of visceral sensitivity is unsatisfied. Furthermore, the patients are prone to recurrence

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81560754)

1.530001 广西南宁市, 广西中医药大学 2.530011 广西南宁市, 广西中医药大学附属瑞康医院消化内科 3.530022 广西南宁市, 广西中医药大学第一附属医院消化内科

*通信作者: 黄适, 主任医师, 教授; E-mail: 453636438@qq.com 彭卓翥, 主任医师, 教授; E-mail: penazy@163.com

after the treatment. So it is necessary to find a more effective treatment. **Objective** To explore clinical responses and changes in intestinal barrier function, inflammatory markers and neuropeptide Y (NPY) among IBS-D with liver-qi stagnation and spleen deficiency syndrome patients treated with Anchang Decoction. **Methods** Sixty-four IBS-D gastroenterology outpatients and inpatients meeting the research criteria from Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine were enrolled from February to December 2018. By use of a random number table, they were evenly divided into the control group and observation group, treated with 8-week oral administration of Trimebutine Maleate Capsule, Trimebutine Maleate Capsule with Anchang Decoction, respectively. Clinical efficacy, and pre- and post-treatment Irritable Bowel Syndrome Quality of Life (IBS-QOL) score, Hamilton Anxiety Rating Scale (HAMA) score, Hamilton Depression Rating Scale (HAMD) score, serum levels of diamine oxidase (DAO), D-lactate, intestinal fatty-acid binding protein (I-FABP), interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8), tumor necrosis factor- α (TNF- α), and NPY were measured. **Results** The overall clinical response of the observation group was better than that of the control group ($Z=2.163, P<0.05$). After treatment, the observation group showed higher average IBS-QOL score and lower average HAMA and HAMD scores than the control group ($P<0.05$). The average IBS-QOL score increased and average HAMA and HAMD scores decreased significantly in both groups after treatment ($P<0.05$). The average post-treatment serum levels of DAO, D-lactate and IFABP of the observation group were significantly lower than those of the control group ($P<0.05$). The average serum levels of DAO, D-lactate and IFABP decreased significantly in both groups after treatment compared with baseline ($P<0.05$). After treatment, the observation group showed lower average serum levels of IL-6, IL-8 and TNF- α and higher average serum NPY than the control group ($P<0.05$). The average serum levels of IL-6, IL-8 and TNF- α decreased and serum NPY increased significantly in both groups after treatment ($P<0.05$). **Conclusion** Anchang Decoction is effective in treating IBS-D with liver-qi stagnation and spleen deficiency. It can improve the overall quality of life, relieve anxiety and depression, improve intestinal barrier function, protect intestinal tissue, alleviate inflammation, regulate and control the secretion balance of brain-gut peptide in these patients.

【Key words】 Irritable bowel syndrome; Hepatic stagnation and splenic deficiency; Anchang decoction; Intestinal barrier function; Inflammatory factors; Neuropeptide Y level; Brain-gut peptide; Treatment outcome

肠易激综合征 (IBS) 为消化系统常见病和多发病, 临床特征以腹痛、腹胀或腹部不适为主要症状, 排便后症状多能改善, 常伴有排便习惯 (频率和/或性状) 的改变^[1]。临床上根据患者排便特点和粪便性状可分为腹泻型、便秘型、混合型和不定型 4 种亚型, 以腹泻型肠易激综合征 (IBS-D) 最为常见。近十几年来, 随着工作压力的增大、生活节奏的加快、生活饮食习惯的改变, IBS-D 就诊人数呈逐年增加趋势, 且不同国家及地区 IBS-D 患病率不同^[2]。研究显示, 全世界范围内 IBS 患病率约为 13.5%, 欧美国家患病率较高, 且女性发病风险远高于男性, 我国 IBS 患病率约为 5.7%^[3-5], 其中 IBS-D 约占 IBS 总数的 23.4%^[6]。IBS-D 病程迁延反复而无特异性, 缺乏可解释症状的生化检查异常和形态学改变, 其临床症状的出现或加重常与精神因素或应激状态有关, 依据病理生理学主要认为其与胃肠动力异常、脑-肠轴功能异常、肠屏障功能异常、肠道感染炎症与菌群失调、精神心理社会因素、胃肠激素及遗传因素等有关, 而其间是否存在相互影响, 至今尚未阐明^[7]。

肠屏障功能障碍是 IBS 可能的发病因素之一。血清二胺氧化酶 (DAO)、D-乳酸和肠脂肪酸结合蛋白 (IFABP) 因其检测方法简单、经济、实用、快速等特点, 是目前较为公认的便于检测的肠屏障功能标志物^[8]。研究表明, 肠道炎症常是 IBS 的诱发因素, 且二者间关系密切^[8]。IBS 炎症机制可能的相关环节有以下两方面, 首先, 细胞因子和炎性递质可以通过改变肠黏膜结构蛋白表达, 增强肠黏膜通透性; 其次是改变肠道正常菌群从而破坏肠道黏膜屏障完整性, 促进炎

本研究价值:

本研究结果显示在常规西药治疗的基础上, 加用安肠汤治疗腹泻型肠易激综合征 (IBS-D) 肝郁脾虚证患者的临床疗效显著, 其可进一步改善 IBS-D 患者的整体生活质量和焦虑抑郁状态, 通过降低 IBS-D 患者血清二胺氧化酶、D-乳酸、肠脂肪酸结合蛋白、白介素 (IL)-6、IL-8、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 水平, 减轻肠屏障功能障碍和炎症反应, 保护肠组织, 并能通过升高 IBS-D 患者血清神经肽 Y 水平而调控 IBS-D 患者的脑肠肽分泌平衡。

性因子的释放和炎性细胞的活化, 直接破坏肠道黏膜屏障, 激活肠道和血液免疫系统^[9]。此外, 神经肽 Y (NPY) 水平属于小分子物质脑肠肽中的一种, 其可能参与 IBS-D 脑-肠轴异常机制的调节^[10]。研究表明, IBS-D 发病的可能机制之一是中枢神经系统中的 NPY 水平与肠道交感神经丛在边缘系统中参与整合抑制肠道运动及分泌^[11]。目前对于 IBS-D 的治疗以去除诱因和对症治疗为主, 具体有解痉药、止泻药、肠道微生态制剂、抗抑郁药、心理和行为疗法等。但单纯应用西药对于 IBS-D 患者的治疗特别是对肠屏障功能、炎性因子、NPY 水平等方面的调节治疗效果不够显著, 且容易复发, 因此寻找一种更为有效的治疗 IBS-D 的方法显得尤为重要。中医药从整体观念和辨证论治的角度治疗 IBS-D 的优势更明显。安肠汤为笔者治疗 IBS-D 的自拟经验方, 本方为《医学统旨》中的柴胡疏肝散和《丹溪心法》中的痛泻要方加减化裁而成。本研究针对 IBS-D 肝郁脾虚证的病机特点, 应用安

肠汤进行治疗,旨在进一步探讨安肠汤治疗 IBS-D 肝郁脾虚证的临床疗效及对患者肠屏障功能、炎性因子、NPY 水平的影响,为安肠汤治疗 IBS-D 提供更可靠的依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2018 年 2—12 月在广西中医药大学附属瑞康医院消化内科住院及门诊就诊的 IBS-D 肝郁脾虚证患者 64 例。诊断标准:西医诊断标准参照罗马 IV 标准^[4],中医诊断及辨证标准参照《肠易激综合征中医诊疗专家共识意见(2017)》^[12]中的肝郁脾虚证的中医证候诊断标准。纳入与排除标准见文献^[13]。本研究经广西中医药大学附属瑞康医院专家伦理委员会审核批准。入组患者均知情同意,并签署知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 分组及治疗方法 依据随机数字表法将患者分为对照组 32 例和观察组 32 例。对照组给予口服匹维溴铵片(商品名:得舒特,生产厂家:Solvay Pharma,生产批号:H20040759),50 mg/次,3 次/d。观察组在对照组基础上口服安肠汤(广西中医药大学附属瑞康医院中药房提供,方药组成为:柴胡 30 g、川芎 12 g、枳壳 15 g、白术 12 g、陈皮 15 g、防风 15 g、香附 12 g、白芍 12 g、炙甘草 6 g),1 剂/d,加 500 ml 水煎煮至 200 ml,于早晚餐后温服。两组患者疗程均为 8 周。

1.2.2 一般资料收集 记录患者的性别、年龄以及病程。

1.2.3 疗效评定 临床疗效参照《中药新药临床研究指导原则:试行》^[14]进行评定。所有症状分为无、轻、中、重 4 级,属于主症的分别记 0、2、4、6 分,属于次症的分别记 0、1、2、3 分,其中腹痛从频度和程度两方面进行评价。

1.2.4 生活质量、焦虑程度、抑郁程度评估

1.2.4.1 肠易激综合征生活质量测试表(IBS-QOL)^[15] 采用 IBS-QOL 评估 IBS-D 患者治疗开始前与治疗 8 周结束后生活质量改善情况。IBS-QOL 评分越高表示生活质量越高。

1.2.4.2 汉密尔顿焦虑量表(HAMA)^[16] 采用 HAMA 评估 IBS-D 患者治疗开始前与治疗 8 周结束后焦虑严重程度。HAMA 评分越高表示焦虑程度越严重。

1.2.4.3 汉密尔顿抑郁量表(HAMD)^[17] 采用 HAMD 评估 IBS-D 患者治疗开始前与治疗 8 周结束后抑郁严重程度。HAMD 评分越高表示抑郁程度越严重。

1.2.5 血清肠屏障功能标记物、炎性因子及 NPY 水平检测 分别于治疗开始前与治疗 8 周结束后,嘱所有患者空腹,采静脉血 10 ml,室温静置 30 min,而后 3 000 r/min 离心 10 min(离心半径为 10 cm),取上清液置于 -80 ℃ 冰箱保存待测。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法测定患者血清 DAO、D-乳酸、IFBP、白介素(IL)-6、IL-8、肿瘤坏死因子 α(TNF-α)、NPY,具体操作步骤严格按照试剂盒说明书进行,试剂盒由武汉华美生物工程有限公司提供。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 19.0 统计学软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用成组 *t* 检验,同组治疗前后比较采用配对 *t* 检验;计数资料以相对数表述,组间比较采用 χ^2 检验;等级资料比较采用秩和

检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较 两组患者性别、年龄、病程比较,差异无统计学意义($P > 0.05$, 见表 1)。

表 1 两组患者一般资料比较

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	病程 ($\bar{x} \pm s$, 年)
对照组	32	14/18	46.9 ± 15.7	2.4 ± 0.6
观察组	32	17/15	49.5 ± 13.7	3.0 ± 0.8
<i>t</i> (χ^2) 值		0.563 ^a	0.836	0.296
<i>P</i> 值		0.453	0.358	0.561

注: ^a 为 χ^2 值

2.2 两组患者临床疗效比较 观察组患者临床疗效优于对照组,差异有统计学意义($Z = 2.163$, $P < 0.05$, 见表 2)。

2.3 两组患者治疗前后 IBS-QOL、HAMA、HAMD 评分比较 治疗前两组患者 IBS-QOL、HAMA、HAMD 评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后观察组 IBS-QOL 评分高于对照组, HAMA、HAMD 评分低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后两组患者 IBS-QOL 评分高于同组治疗前, HAMA、HAMD 评分低于同组治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$, 见表 3)。

2.4 两组患者治疗前后血清 DAO、D-乳酸、IFABP 水平比较 治疗前两组患者血清 DAO、D-乳酸、IFABP 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后观察组患者血清 DAO、D-乳酸、IFABP 水平低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后两组患者血清 DAO、D-乳酸、IFABP 水平均低于同组治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$, 见表 4)。

2.5 两组患者治疗前后血清 IL-6、IL-8、TNF-α、NPY 水平比较 治疗前两组患者血清 IL-6、IL-8、TNF-α、NPY 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后观察组患者血清 IL-6、IL-8、TNF-α 水平均低于对照组,血清 NPY 水平高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后两组患者血清 IL-6、IL-8、TNF-α 水平低于同组治疗前,血清 NPY 水平高于同组治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$, 见表 5)。

3 讨论

IBS-D 属中医“泄泻”“腹痛”范畴。《景岳全书·泄泻》载:“泄泻之因,无不由脾胃。”《医方考》载:“泻责之于脾,痛责之于肝。肝责之实,脾责之虚,脾虚肝实,故令痛泻。”《素问·腹痛论》载:“其气溢于肠,着于胃,而胃之源在脐下,故环脐而痛。”表明 IBS-D 的临床表现有腹泻、腹痛等症状。中医认为肝主疏泄,调畅气机,一旦肝气郁结,则气机不畅,情志失调,即“土壅木郁”。如果肝的疏泄功能正常,则气机调畅,有利于脾胃升降之枢纽的运转和脾主运化等生理功能的正常发挥,即“土得木则达”。另一方面,饮食不节,肠道清浊不分,损伤脾胃,木郁土虚,气机升降失常,不通则痛,《黄帝内经》载:“饮食不节……阴受之……阴受之则入五脏……五脏瞶满闭塞,下为飧泄。”所以肝气是否条达通畅与 IBS-D 患者腹痛、腹泻等症状的发作有着密切

可分的关系。有研究发现,肝郁脾虚证为IBS-D患者的主要证型之一^[18]。笔者据此采用疏肝理气、升阳运脾的方法治疗IBS-D。安肠汤由柴胡、白芍、白术、防风、陈皮、枳壳、香附、川芎、炙甘草组成。柴胡味辛、苦,性微寒,有疏肝和胃之功。《神农本草经》云:“主去肠胃中结气”,《本草经百种录》中记载:“柴胡,肠胃之药也。观《经》中所言治效皆主肠胃,以其气味轻清,能于顽土中疏理滞气”;白芍味苦、酸,性微寒,归肝、脾经,有柔肝养血、缓急止痛之效。《名医别录》曰:“缓中,通顺血脉”,《滇南本草》记载:“白芍主泻脾热,止腹痛,止水泻,收肝气逆痛,调养心肝脾经血,舒肝降气,止肝气痛”;白术味苦、甘,性温,归脾、胃经,有健脾益气、燥湿利水、强胃进饮食之功。《本经》中称之为“术”,主“除热消食”等,为安脾胃之神品。陈皮味苦、辛,性温,归肺、脾经,具有理气健脾、开胃降逆、化痰燥湿之功。东垣称:“欲调脾胃者,橘皮当居首功”,《本草汇言》记载:“陈皮能辛、能散、能降、能行,健脾和胃止呕者也”;防风味辛、甘,性微温,归膀胱、肺、脾、肝经,为“风中之润剂”,具有升举脾阳,胜湿止痛之功。《神农本草经》记载:主“恶风”“大风”“风邪”“风行周身,骨节疼痛”等;枳壳味苦、

辛、酸,性微寒,归脾、胃经,有破气除积、安肠和胃之效。《本草纲目》曰:“治里急后重”;香附味辛、微苦、微甘,性平,归肝、脾、三焦经,有疏肝解郁、理气宽中、调经止痛之功。《本草纲目》云:香附能“消饮食积聚痞满”“解六郁”“止心腹痛”;川芎辛温,入肝、胆、心包经,具有行气、开郁、活血、止痛之功,乃“血中气药”。《本草纲目》记载:“燥湿,止泻痢,行气开郁”;甘草甘温,缓急止痛,调和药性。诸药合用,共奏疏肝理气、升阳运脾之功,使肝气得疏,清阳得展,则胃肠之浊阴自降,故腹痛、泄泻得愈。

现代药理学研究表明,柴胡中所含的有效成分柴胡皂苷,具有抗炎、抗抑郁、镇静等作用^[19];白芍的有效成分白芍总苷,具有抗炎、解痉镇痛、调节免疫、促进胃肠蠕动等作用^[20];白术的化学成分主要为挥发油(白术内酯I、II、III、苍术酮和双白术内酯等)、氨基酸、白术多糖,这些化学成分具有抗炎、修复胃肠道黏膜损伤、调节胃肠道运动、调节肠道微生态等作用,其抗炎活性主要为白术内酯I、III的功效,能够明显抑制炎症性巨噬细胞TNF- α 、IL-6等表达^[21];防风的化学成分主要包括色香豆素类、原酮类、多糖类、有机酸、甾醇类、聚炔类等,具有抗炎、抗氧化、镇痛、镇静等作用^[22];陈皮中的黄酮类成分,包括多甲氧基黄酮和二氢黄酮,具有较好的抗炎作用,其能够通过抑制炎症因子表达、降低炎症细胞浸润等途径,降低TNF- α 等炎症因子的水平;另外陈皮中的橘皮素、川陈皮素等具有大脑神经保护和改善运动认知等作用^[23];枳壳有效成分具有调节胃肠运动、解痉等作用,

表2 两组患者临床疗效比较 [n (%)]

Table 2 Comparison of the clinical response in the two groups

组别	例数	临床痊愈	显效	有效	无效
对照组	32	8 (25.0)	7 (21.9)	5 (15.6)	12 (37.5)
观察组	32	14 (43.8)	8 (25.0)	6 (18.7)	4 (12.5)

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

Table 3 Comparison of average IBS-QOL, HAMA and HAMD scores of patients in the two groups before and after treatment

组别	例数	IBS-QOL		HAMA		HAMD	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	32	984 \pm 109	1 166 \pm 142 ^a	12.87 \pm 4.35	9.46 \pm 3.72 ^a	17.38 \pm 5.62	12.56 \pm 3.92 ^a
观察组	32	973 \pm 103	1 273 \pm 162 ^a	14.53 \pm 4.87	5.29 \pm 2.04 ^a	15.74 \pm 4.26	6.85 \pm 2.41 ^a
t 值		1.538	13.714	0.869	3.812	0.605	4.514
P 值		0.126	<0.001	0.224	<0.001	0.358	<0.001

注: IBS-QOL= 肠易激综合征生活质量测试表, HAMA= 汉密尔顿焦虑量表, HAMD= 汉密尔顿抑郁量表; 与治疗前比较, ^aP<0.05

表4 两组患者治疗前后血清DAO、D-乳酸、IFABP水平比较 ($\bar{x} \pm s$, μ g/L)

Table 4 Comparison of average serum levels of DAO, D-Lactate and I-FABP of patients in the two groups before and after treatment

组别	例数	DAO		D-乳酸		IFABP	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	32	17.28 \pm 5.34	10.49 \pm 3.36 ^a	13.74 \pm 3.25	9.36 \pm 2.14 ^a	23.64 \pm 11.38	15.82 \pm 6.89 ^a
观察组	32	15.63 \pm 4.87	6.85 \pm 2.19 ^a	14.83 \pm 4.68	5.46 \pm 1.39 ^a	21.79 \pm 10.45	9.26 \pm 4.67 ^a
t 值		0.974	3.468	0.658	2.136	1.148	5.621
P 值		0.315	0.007	0.473	<0.001	0.257	<0.001

注: DAO= 二胺氧化酶, IFABP= 肠脂肪酸结合蛋白; 与治疗前比较, ^aP<0.05

表5 两组患者治疗前后血清IL-6、IL-8、TNF- α 、NPY水平比较 ($\bar{x} \pm s$, ng/L)

Table 5 Comparison of average serum levels of IL-6, IL-8, TNF- α and NPY of patients in the two groups before and after treatment

组别	例数	IL-6		IL-8		TNF- α		NPY	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	32	8.15 \pm 2.87	6.52 \pm 1.41 ^a	9.48 \pm 4.16	7.12 \pm 2.76 ^a	26.58 \pm 8.36	20.39 \pm 5.23 ^a	28.79 \pm 11.64	38.57 \pm 14.35 ^a
观察组	32	6.94 \pm 2.15	3.07 \pm 0.95 ^a	8.76 \pm 3.85	3.39 \pm 1.27 ^a	25.74 \pm 7.65	13.48 \pm 3.22 ^a	30.15 \pm 12.54	46.83 \pm 16.27 ^a
t 值		0.083	3.847	1.268	3.328	0.094	5.464	1.754	6.351
P 值		0.371	<0.001	0.182	<0.001	0.251	<0.001	0.126	<0.001

注: IL-6= 白介素 6, IL-8= 白介素 8, TNF- α = 肿瘤坏死因子 α , NPY= 神经肽 Y; 与治疗前比较, ^aP<0.05

现代药理学研究证明,枳壳对胃肠平滑肌具有双相调节作用,既可以兴奋胃肠,使其蠕动增强,又可以降低胃肠平滑肌张力^[24];香附的有效成分具有抗炎、镇静、镇痛、促胃肠动力等作用^[25];川芎的有效成分川芎挥发油具有抗炎、镇痛、镇静、保护神经元等作用^[26];甘草有效成分提取物具有抗炎及神经保护活性作用^[27]。

IBS-D作为一种常见的功能性肠病,其症状的反复性和间接发作性,对患者的生活影响极大,因此,临床除强调综合治疗之外,还要重视个体化治疗方案。精神心理应激被认为与IBS-D的发病密切相关,此类应激可能是通过多种神经内分泌递质和脑-肠轴,诱发肠道动力、感觉及分泌等功能的紊乱^[28]。

肠屏障由化学屏障、生物屏障、机械屏障和免疫屏障等构成,在肠道功能稳定的维护中起十分重要的作用^[29]。当感染、手术等应激反应导致肠屏障功能受损后,肠道内大量的细菌和毒素移位入血,严重时可能引发多器官功能障碍综合征(MODS)和全身炎症反应综合征(SIRS),因而肠道也被称为MODS和SIRS的启动器官^[30]。肠道有着较为复杂的解剖层次,想要让一个指标全面准确地反映IBS-D患者黏膜层、黏膜下层、平滑肌层的黏膜损伤情况比较困难,因此如何联合多指标综合考虑,并且利用有效的检测方法去检测,以便于能直接反应IBS-D患者肠屏障功能障碍显得尤为重要。由于DAO在外周血中活性较稳定,因而可通过无创方法检测其在外周血中的变化,从而反映肠黏膜上皮损伤与修复情况。IFABP和D-乳酸在特异性和敏感性上也具有一定的互补优势,且D-乳酸存在于肠腔内,IFABP存在于肠黏膜层,因此三者可以从不同层面反映IBS-D患者肠屏障功能的受损情况^[31]。

研究表明,对于IBS-D患者中肠道炎性因子释放及其与脑-肠轴功能失调发生的可能作用机制有以下三方面,首先,通过宿主与微生物的相互作用调控局部和全身免疫系统反应,从而影响肠神经系统和中枢神经系统,导致脑-肠轴功能失调;其次,消化道菌群发生改变以后可以引起肠道正常菌群相关的细胞因子释放,导致肠道异常变化;最后,炎症反应引起胃肠反射亢进,从而激活内脏感觉系统^[9]。

现代医学研究表明, NPY可以抑制平滑肌收缩,调节情绪, IBS的发病与心理应激所引起的脑-肠轴功能紊乱密切相关, IBS患者的性格与健康人群存在较大差异,患者焦虑抑郁神经质和负性生活事件评分明显高于健康人群,且NPY及其受体在中枢神经系统的痛觉控制中起到了重要作用,其可直接通过Y1受体,或间接通过阿片受体起镇痛作用^[10]。

本研究结果显示,治疗后观察组临床疗效优于对照组。在IBS-QOL、HAMA、HAMD评分方面,两组患者治疗后IBS-QOL评分均升高,且观察组高于对照组,提示安肠汤能够有效改善IBS-D患者的整体生活质量;两组患者治疗后HAMA、HAMD评分均降低,且观察组HAMA、HAMD评分均低于对照组,提示安肠汤能够有效改善IBS-D患者的焦虑抑郁状态。与治疗前相比,两组患者血清DAO、D-乳酸、IFABP水平均降低,且观察组血清DAO、D-乳酸、IFABP水

平均低于对照组,提示安肠汤能够有效减轻IBS-D患者的肠屏障功能障碍。两组患者治疗后血清IL-6、IL-8、TNF- α 水平均较治疗前降低,且观察组血清IL-6、IL-8、TNF- α 水平均低于对照组,提示安肠汤能够有效减轻IBS-D患者的炎症反应;与治疗前相比,两组患者血清NPY水平均升高,且观察组血清NPY水平高于对照组,提示安肠汤能够有效调控IBS-D患者的脑肠肽分泌平衡。

综上所述,在常规西医治疗的基础上,加用安肠汤治疗IBS-D肝郁脾虚证患者的临床疗效显著,其可进一步改善IBS-D患者的整体生活质量和焦虑抑郁状态,通过降低IBS-D患者血清DAO、D-乳酸、IFABP、IL-6、IL-8、TNF- α 水平,减轻肠屏障功能障碍和炎症反应,保护肠组织,并能通过升高IBS-D患者血清NPY水平,调控IBS-D患者的脑肠肽分泌平衡。然而目前该作用机制尚未完全明确,有待进一步深入研究。

作者贡献:黄适、彭卓崙进行文章的构思与设计,文章的可行性分析,结果的分析与解释;蔡林坤、黄雅兰进行文献/资料收集与整理,统计学处理;蔡林坤撰写论文;蔡林坤、黄雅兰、陶丽芬、蓝斯莹进行论文的修订;黄适、彭卓崙负责文章的质量控制及审校,对文章整体负责,监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] 李超,迟雁,王化虹,等. 腹泻型肠易激综合征患者肛管直肠动力及感觉功能与外周血肥大细胞类胰蛋白酶的相关性研究[J]. 中国全科医学, 2017, 20(11): 1320-1325. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2017.11.009.
- [2] LI C, CHI Y, WANG H H, et al. Correlation of anorectal motility and sensation with peripheral blood mast cell tryptase in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome patients [J]. Chinese General Practice, 2017, 20(11): 1320-1325. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2017.11.009.
- [3] 彭卓崙,蔡林坤,陶丽芬,等. 资生颗粒联合生物反馈治疗腹泻型肠易激综合征临床研究[J]. 亚太传统医药, 2019, 15(4): 126-128.
- [4] PENG Z Y, CAI L K, TAO L F, et al. Clinical study on the effect of zisheng granule combined with biofeedback therapy in the treatment of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome [J]. Asia-Pacific Traditional Medicine, 2019, 15(4): 126-128.
- [5] POPA S L, LEUCUTA D C, DUMITRASCU D L. Pressure management as an occupational stress risk factor in irritable bowel syndrome: a cross-sectional study [J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(49): e13562. DOI: 10.1097/MD.00000000000013562.
- [6] DROSSMAN D A. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features and rome IV [J]. Gastroenterology, 2016. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.032.
- [7] LEE Y J, PARK K S. Irritable bowel syndrome: emerging paradigm in pathophysiology [J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(10): 2456-2469. DOI: 10.3748/wjg.v20.i10.2456.
- [8] LOVELL R M, FORD A C. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis [J]. Clin Gastroenterol

- Hepatol, 2012, 10 (7): 712-721.e4. DOI: 10.1016/j.cgh.2012.02.029.
- [7] 古巧燕, 张军. 肠易激综合征发病机制研究新进展 [J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2017, 26 (12): 1420-1423. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2017.12.024.
- GU Q Y, ZHANG J. The research advances in the pathogenesis of irritable bowel syndrome [J]. Chinese Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2017, 26 (12): 1420-1423. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2017.12.024.
- [8] 陈军亮, 樊志敏. 肠屏障功能常用血清学检测现状及进展 [J]. 结直肠肛门外科, 2009, 15 (3): 207-209. DOI: 10.3969/j.issn.1674-0491.2009.03.034.
- [9] HYLAND N P, QUIGLEY E M, BRINT E. Microbiota-host interactions in irritable bowel syndrome: epithelial barrier, immune regulation and brain-gut interactions [J]. World J Gastroenterol, 2014, 20 (27): 8859-8866. DOI: 10.3748/wjg.v20.i27.8859.
- [10] 黄鹤飞, 陈颖, 朱晓新, 等. 中药干预肠易激综合征的脑肠肽调节研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22 (11): 208-217. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.2016110208.
- HUANG H F, CHEN Y, ZHU X X, et al. Traditional Chinese medicine intervention regulates brain-gut peptides of irritable bowel syndrome [J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2016, 22 (11): 208-217. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.2016110208.
- [11] XU X J, LIU L, YAO S K. Nerve growth factor and diarrhea-predominant irritable bowel syndrome (IBS-D): a potential therapeutic target? [J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2016, 17 (1): 1-9. DOI: 10.1631/jzus.B1500181.
- [12] 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. DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2017.18.024.
- [13] 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. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2019.00.533.
- [14] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则: 试行 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 54-58.
- [15] HOU X H, CHEN S L, ZHANG Y L, et al. Quality of life in patients with Irritable Bowel Syndrome (IBS), assessed using the IBS-Quality of Life (IBS-QOL) measure after 4 and 8 weeks of treatment with mebeverine hydrochloride or pinaverium bromide: results of an international prospective observational cohort study in Poland, Egypt, Mexico and China [J]. Clin Drug Investig, 2014, 34 (11): 783-793. DOI: 10.1007/s40261-014-0233-y.
- [16] HAMILTON M. The assessment of anxiety states by rating [J]. Br J Med Psychol, 1959, 32 (1): 50-55. DOI: 10.1111/j.2044-8341.1959.tb00467.x.
- [17] HAMILTON M. Development of a rating scale for primary depressive illness [J]. Br J Soc Clin Psychol, 1967, 6 (4): 278-296.
- [18] 张声生, 汪红兵, 李振华, 等. 360 例腹泻型肠易激综合征的聚类分析及证候特征研究 [J]. 中华中医药杂志, 2010, 25 (8): 1183-1187.
- ZHANG S S, WANG H B, LI Z H, et al. Cluster analysis and characteristics of syndrome on IBS-D: a study of 360 cases [J]. China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy, 2010, 25 (8): 1183-1187.
- [19] 黄幼异, 黄伟, 孙蓉. 柴胡皂苷对肝脏的药理毒理作用研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17 (17): 298-301. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9903.2011.17.088.
- [20] 冯文林, 伍海涛, 罗超华. 白芍总苷在消化系统疾病中的药理研究进展 [J]. 时珍国医国药, 2012, 23 (7): 1778-1779. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2012.07.087.
- [21] 王晶, 张世洋, 盛永成, 等. 白术治疗胃肠道疾病药理作用研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2018, 36 (12): 2854-2858. DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2018.12.008.
- WANG J, ZHANG S Y, SHENG Y C, et al. Research progress on pharmacological action of baizhu in treatment of gastrointestinal diseases [J]. Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine, 2018, 36 (12): 2854-2858. DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2018.12.008.
- [22] 刘双利, 姜程曦, 赵岩, 等. 防风化学成分及其药理作用研究进展 [J]. 中草药, 2017, 48 (10): 2146-2152. DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.10.032.
- [23] 俞静静, 苏洁, 吕圭源. 陈皮抗心脑血管疾病相关药理研究进展 [J]. 中草药, 2016, 47 (17): 3127-3132.
- [24] 章斌, 金剑, 金芝贵, 等. 枳壳的药理作用与临床应用进展 [J]. 医药导报, 2013, 32 (11): 1462-1464.
- [25] 黄险峰, 彭国平. 香附的化学成分及药理研究进展 [J]. 中药材, 2003, 26 (1): 65-68. DOI: 10.3321/j.issn: 1001-4454.2003.01.029.
- [26] 杜旌畅, 谢晓芳, 熊亮, 等. 川芎挥发油的化学成分与药理活性研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41 (23): 4328-4333.
- DU J C, XIE X F, XIONG L, et al. Research progress of chemical constituents and pharmacological activities of essential oil of Ligusticum chuanxiong [J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2016, 41 (23): 4328-4333.
- [27] 高雪岩, 王文全, 魏胜利, 等. 甘草及其活性成分的药理活性研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2009, 34 (21): 2695-2700. DOI: 10.3321/j.issn: 1001-5302.2009.21.001.
- [28] KENNEDY P J, CRYAN J F, QUIGLEY E M, et al. A sustained hypothalamic-pituitary-adrenal axis response to acute psychosocial stress in irritable bowel syndrome [J]. Psychol Med, 2014, 44 (14): 3123-3134. DOI: 10.1017/S003329171400052X.
- [29] GOULET O, RUEMMELE F, LACAILLE F, et al. Irreversible intestinal failure [J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2004, 38 (3): 250-269.
- [30] KÖNIG J, WELLS J, CANI P D, et al. Human intestinal barrier function in health and disease [J]. Clin Transl Gastroenterol, 2016, 7 (10): e196. DOI: 10.1038/ctg.2016.54.
- [31] 程源.D-乳酸与 I-FABP 在肠屏障功能受损中作用的研究进展 [J]. 中国临床新医学, 2018, 11 (9): 949-953. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3806.2018.09.31.

(收稿日期: 2019-05-02; 修回日期: 2019-08-01)

(本文编辑: 毛亚敏)