

· 临床研究 ·

加味异功散辅助马来酸曲美布汀治疗腹泻型肠易激综合征疗效及对结肠组织酪酪肽和密封蛋白1表达的影响

黄礼¹, 韦祎², 刘英莲²

(1. 海口市第三人民医院中医科, 海南海口 571100; 2. 海南医学院中医学院, 海南海口 571199)

摘要:【目的】研究加味异功散辅助马来酸曲美布汀治疗腹泻型肠易激综合征(IBS-D)的临床疗效及对患者结肠组织中酪酪肽(PYY)和密封蛋白1(claudin-1)的影响。【方法】将160例脾胃虚弱型IBS-D患者随机分为观察组和对照组, 每组各80例。对照组给予马来酸曲美布汀治疗, 观察组在对照组的基础上联合加味异功散治疗, 疗程为2周。观察2组患者治疗前后中医症状积分、血清胃肠道激素和T淋巴细胞亚群水平, 以及结肠黏膜组织PYY和claudin-1阳性表达率的变化情况, 评价2组的中医证候疗效。【结果】(1)治疗2周后, 观察组的总有效率为93.75%(75/80), 对照组为75.00%(60/80), 观察组的中医证候疗效明显优于对照组($P < 0.01$)。(2)治疗后, 2组患者的中医症状总积分均较治疗前下降($P < 0.05$), 且观察组对中医症状总积分的下降作用明显优于对照组($P < 0.01$)。(3)治疗后, 2组患者血清5-羟色胺(5-HT), γ -干扰素(INF- γ), 神经肽Y(NPY)水平均较治疗前明显降低($P < 0.05$), 且观察组对血清5-HT、INF- γ 、NPY水平的降低作用均明显优于对照组($P < 0.01$)。(4)治疗后, 2组患者血清胃动素(MTL)、血管活性肠肽(VIP)水平均较治疗前明显降低($P < 0.05$), P物质(SP)水平均较治疗前明显升高($P < 0.05$), 且观察组对血清VIP、MTL水平的降低作用和对血清SP水平的升高作用均明显优于对照组($P < 0.01$)。(5)治疗后, 2组患者外周血CD3⁺和CD4⁺T淋巴细胞水平均较治疗前升高($P < 0.05$), CD8⁺T淋巴细胞水平均较治疗前降低($P < 0.05$), 且观察组对外周血CD3⁺和CD4⁺T淋巴细胞水平的升高作用和对CD8⁺T淋巴细胞水平的降低作用均明显优于对照组($P < 0.01$)。(6)治疗后, 2组患者结肠黏膜组织PYY的阳性表达率均较治疗前降低($P < 0.05$), 而claudin-1的阳性表达率均较治疗前有所升高($P < 0.05$), 且观察组对结肠黏膜组织PYY阳性表达率的降低作用和对claudin-1阳性表达率的升高作用均明显优于对照组($P < 0.01$)。【结论】加味异功散辅助马来酸曲美布汀治疗脾胃虚弱型IBS-D的疗效显著, 能有效缓解患者炎症反应, 调节患者胃肠道激素水平, 增强患者机体免疫功能, 对结肠黏膜PYY和claudin-1水平有良好的调节作用。

关键词: 加味异功散; 腹泻型肠易激综合征(IBS-D); 脾胃虚弱型; 炎症反应; 胃肠道激素; 免疫功能; 酪酪肽(PYY); 密封蛋白1(claudin-1)

中图分类号: R259.744

文献标志码: A

文章编号: 1007-3213(2022)03-0508-08

DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2022.03.008

Clinical Efficacy of Modified *Yigong* Powder Assisting Trimebutine Maleate for Diarrhea-predominant Irritable Bowel Syndrome and Its Effects on the Expression of Peptide YY and Claudin-1 in Colonic Mucosal Tissues of the Patients

HUANG Li¹, WEI Yi², LIU Ying-Lian²

(1. Dept. of Traditional Chinese Medicine, the Third People's Hospital of Haikou City, Haikou 571100 Hainan, China;

2. College of Traditional Chinese Medicine, Hainan Medical University, Haikou 571199 Hainan, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of modified *Yigong* Powder assisting trimebutine maleate in treating diarrhea-predominant irritable bowel syndrome (IBS-D) and its effect on the expression of peptide YY (PYY) and claudin-1 in the colonic mucosal tissues of the patients. **Methods** A total of 160 IBS-D patients with

收稿日期: 2021-02-20

作者简介: 黄礼(1983-), 男, 硕士, 主治医师; E-mail: cipmc6612igji8@163.com

通讯作者: 刘英莲(1983-), 女, 硕士, 副教授, 主治医师; E-mail: ppliu-1983@163.com

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(编号: 81860816)

spleen and stomach deficiency syndrome were randomly divided into observation group and control group, with 80 cases in each group. Both groups were treated with trimebutin maleate orally, and additionally the observation group was treated with oral use of modified *Yigong* Powder. The course of treatment lasting two weeks. The traditional Chinese medicine (TCM) symptom scores, serum gastrointestinal hormone levels and T lymphocyte subgroup levels, as well as the positive expression rates of PYY and claudin-1 in colonic mucosal tissues in the two groups were observed before and after treatment, and the TCM syndrome efficacy of the two groups was also evaluated. **Results** (1) After 2 weeks of treatment, the overall effective rate of the observation group was 93.75% (75/80) and that of the control group was 75.00% (60/80), and the TCM syndrome efficacy in the observation group was significantly superior to that in the control group ($P < 0.01$). (2) After treatment, the total TCM symptom scores in both groups were decreased compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the effect on lowering TCM symptom scores in the observation group was significantly superior to that in the control group ($P < 0.01$). (3) After treatment, the serum levels of 5-hydroxytryptamine (5-HT), interferon gamma (INF- γ) and neuropeptide Y (NPY) in both groups were significantly decreased compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the effect on lowering the serum 5-HT, INF- γ and NPY levels in the observation group was significantly superior to that in the control group ($P < 0.01$). (4) After treatment, the serum motilin (MTL) and vasoactive intestinal peptide (VIP) levels in both groups were significantly lowered ($P < 0.05$) and the substance P (SP) level was significantly increased ($P < 0.05$) compared with those before treatment, and the effect on lowering the serum VIP and MTL levels and on increasing the serum SP level in the observation group was significantly superior to that in the control group ($P < 0.01$). (5) After treatment, the peripheral blood CD3⁺ and CD4⁺ T lymphocyte levels in both groups were increased compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the CD8⁺ T lymphocyte level was decreased compared with that before treatment ($P < 0.05$). The intergroup comparison showed that the effect on increasing the peripheral blood CD3⁺ and CD4⁺ T lymphocyte levels and on lowering CD8⁺ T lymphocyte level in the observation group was significantly superior to that in the control group ($P < 0.01$). (6) After treatment, the positive expression rate of PYY in the colonic mucosal tissues of both groups was decreased while the positive expression rate of claudin-1 was increased compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the effect on lowering the positive expression rate of PYY and on increasing the positive expression rate of claudin-1 in the observation group was significantly superior to that in the control group ($P < 0.01$). **Conclusion** Modified *Yigong* Powder assisting trimebutine maleate has significant efficacy in treating IBS-D with spleen and stomach deficiency syndrome by relieving the inflammatory response, regulating the level of gastrointestinal hormones, enhancing the immune function of the patients, and effectively regulating the levels of PYY and claudin-1 in the colonic mucosa.

Keywords: modified *Yigong* Powder; diarrhea-predominant irritable bowel syndrome (IBS-D); spleen and stomach deficiency syndrome; inflammatory response; gastrointestinal hormone; immune function; peptide YY (PYY); claudin-1

腹泻型肠易激综合征 (diarrhea-predominant irritable bowel syndrome, IBS-D) 是我国一种常见的肠道功能紊乱性疾病, 其主要临床症状不仅表现为持续或者间歇腹痛、腹胀等, 而且会对患者的排便习惯产生影响^[1]。近几年来, 随着人们饮食习惯的改变以及生活压力的增大, IBS-D 的发病率逐年上升, 严重危害人们的身体健康^[2]。目前, 临床

上治疗 IBS-D 的主要方式为生物制剂治疗、调节肠道转运和调整内脏感觉等措施, 其中最常用的药物是马来酸曲美布汀, 其能对腹痛等症状产生改善作用并可有效减轻对中枢神经的刺激, 但单独应用的疗效并不显著^[3]。中医学认为, IBS-D 是由于脾胃虚弱所致, 主要治以暖胃固肠, 燥湿运脾。加味异功散由焦三仙(焦山楂、炒麦芽、炒神

曲)、太子参、陈皮、佛手、茯苓、甘草、防风 and 炒白术组成,能够起到暖胃固肠、燥湿运脾和温中散寒的作用^[4]。酪酪肽(PYY)和密封蛋白1(claudin-1)与许多肠胃疾病有关,有研究报道其表达水平与IBS-D有一定联系^[5-6]。因此,本研究应用加味异功散辅助马来酸曲美布汀治疗IBS-D,并观察其临床疗效及对患者结肠黏膜组织PYY和claudin-1表达水平的影响,现将研究结果报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象及分组 选取2018年7月至2020年1月在海口市第三人民医院就诊并明确诊断为脾胃虚弱型IBS-D的患者,共160例。按照就诊先后顺序,采用随机数字表将患者随机分为观察组和对照组,每组各80例。本研究符合医学伦理学要求并通过本院伦理委员会的审核批准。

1.2 诊断标准 西医诊断标准:参照《罗马Ⅲ:功能性肠胃病》^[7]中有关IBS-D的诊断标准。中医辨证标准:参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[8]中有关泄泻(脾胃虚弱型)的中医辨证标准。主症:舌质淡,大便时溏时泻,饮食稍有不慎症状加重或即发;次症:脉细弱、苔薄白、神疲懒言,倦怠乏力,食欲不振,食后腹胀。

1.3 纳入标准 ①符合上述IBS-D的诊断标准;②中医证型为脾胃虚弱型;③年龄超过18周岁;④临床资料完整,且依从性高,能配合相关治疗和检查;⑤本人及其家属对本研究知情并签署相关知情同意书的患者。

1.4 排除标准 ①合并有消化道器质性病变的患者;②合并有肝、肾和心脏等重大脏器病变的患者;③1周内服用过抗生素及对IBS-D有治疗作用等相关药物的患者;④过敏体质及对本研究所用药物过敏的患者;⑤患有精神障碍性疾病的患者;⑥哺乳期或妊娠期妇女;⑦依从性差,未按规定进行治疗,或自行加用其他治疗措施,从而影响疗效判定的患者。

1.5 治疗方法 2组患者均进行饮食干预:患者应规律饮食,忌烟酒以及浓茶等,少食辛辣生冷以及高脂食物,多食用高蛋白、高纤维素食物。对照组患者口服马来酸曲美布汀(海南普利制药股份有限公司生产;批准文号:国药准字H20000390),

每日3次,每次0.1 g。观察组在对照组的基础上给予加味异功散治疗。方药组成:防风10 g,炒白术10 g,陈皮6 g,佛手6 g,茯苓10 g,甘草6 g,太子参20 g,焦三仙(焦山楂、炒麦芽、炒神曲)各10 g。上述中药均由海口市第三人民医院中药房提供。煎服法:每日1剂,煎煮2次,共煎取400 mL,分2次于早晚饭后0.5 h服用,每次200 mL。2组患者均连续治疗2周后评价疗效。

1.6 观察指标

1.6.1 中医症状积分 依据《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[8]中泄泻常见症状的分级量表,并且结合试验期间的临床观察,制定症状分级量表。各项中医症状按无、轻度、中度、重度4级,分别计0、1、2、3分。观察2组患者治疗前后粪便性状、排便频率、排便急迫感、排便不尽感、腹痛、餐后腹胀、肠鸣、纳食、倦怠乏力、神疲懒言和情绪等各项中医症状积分及症状总积分的变化情况。

1.6.2 胃肠激素水平检测 分别于治疗前和治疗后采集2组患者的清晨空腹静脉血10 mL,其中5 mL经过离心后,取上清液并且储存在4℃冰箱中储存备用,另5 mL收集在加有肝素的离心管中并储存在4℃冰箱中备用。应用双抗夹心酶联免疫(ELISA)法检测患者血清中5-羟色胺(5-HT), γ -干扰素(INF- γ)、血管活性肠肽(VIP)、胃动素(MTL)、P物质(SP)、神经肽Y(NPY)水平。试剂盒由上海江莱生物科技有限公司提供,具体操作步骤均按照试剂盒说明书进行。

1.6.3 T淋巴细胞亚群水平检测 应用贝克曼CytoFLEX流式细胞仪对2组患者治疗前后外周血中CD3⁺、CD4⁺及CD8⁺T淋巴细胞水平进行检测。

1.6.4 结肠黏膜组织中PYY和claudin-1的表达 所有患者在电子结肠镜下收集降结肠和升结肠黏膜组织各两块,具体收集位置在距结肠脾区5~10 cm的降结肠处和回盲瓣5~10 cm处。收集结肠黏膜组织并立即置于4%的多聚甲醛溶液中,以备免疫组织化学染色使用。将收集的结肠黏膜组织应用石蜡包埋,应用SP法来进行免疫组织化学染色。免疫组化结果判断方法:由病理科资深医师观察结肠黏膜中PYY和claudin-1的表达,当细胞核和细胞质内有黄色颗粒存在表示为阳性。依据阳性细胞的染色强度和细胞百分数进行分级。阳性细

胞百分数大于75%计为4分,阳性细胞百分数在51%~71%计为3分,阳性细胞百分数在26%~50%计为2分,阳性细胞百分数在6%~25%之间计为1分,阳性细胞百分数在0~5%之间计为0分。同时,根据细胞质的染色程度进行计分:细胞质棕褐色为3分,细胞质棕黄色为2分,细胞质淡黄色1分,细胞质未染色计为0分。将2组分数进行相加,0~1分计为阴性(-);2~3分计为弱阳性(+);4~5分计为阳性(++);6~7分则计为强阳性(+++)。阳性(++)及以上者计为阳性表达数。

1.7 中医证候疗效标准 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[8]进行中医证候的量化评分,按无、轻度、中度、重度4级,主症分别计为0、2、4、6分,次症分计为0、1、2、3分。再根据治疗前后证候积分的变化情况评价疗效。采用尼莫地平法,计算公式为:疗效指数=(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分×100%。痊愈:患者体征、症状基本消失或消失,疗效指数≥95%;显效:患者体征、症状有所改善,疗效指数在70%~95%之间;有效:患者体征、症状好转,疗效指数在30%~70%之间;无效:患者体征、症状并未改善,甚或加重,疗效指数<30%。总有效率=(有效例数+显效例数+痊愈例数)/总病例

数×100%。

1.8 统计方法 使用SPSS 20.0统计软件进行数据的统计分析。计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组内治疗前后比较采用配对t检验,组间比较采用两独立样本t检验;计数资料用率或构成比表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者基线资料比较 对照组80例患者中,男45例,女35例;年龄18~65岁,平均年龄(41.27±10.36)岁;病程3~11个月,平均病程(6.89±2.83)个月。观察组80例患者中,男48例,女32例;年龄19~67岁,平均年龄(40.52±13.49)岁;病程4~12个月,平均病程(7.21±2.36)个月。2组患者的性别、年龄、病程等基线资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),表明2组患者的基线特征基本一致,具有可比性。

2.2 2组患者中医证候疗效比较 表1结果显示:治疗2周后,观察组患者的总有效率为93.75%(75/80),对照组为75.00%(60/80);组间比较,观察组的中医证候疗效明显优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。

表1 2组腹泻型肠易激综合征(IBS-D)患者中医证候疗效比较

组别	例数/例	痊愈	显效	有效	无效	总有效
对照组	80	5(6.25)	29(36.25)	26(32.50)	20(25.00)	60(75.00)
观察组	80	9(11.25)	36(45.00)	30(37.50)	5(6.25)	75(93.75) ^①
χ^2 值						10.67
P值						0.00

① $P < 0.01$,与对照组比较

2.3 2组患者治疗前后中医症状积分比较

2.3.1 中医症状总积分比较 表2结果显示:治疗前,2组患者的中医症状总积分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,2组患者的中医症状总积分均较治疗前下降($P < 0.05$),且观察组对中医症状总积分的下降作用明显优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。

2.3.2 各项中医症状积分比较 表3结果显示:治疗前,2组患者的粪便性状、排便频率、排便紧迫感、排便不尽感、腹痛、餐后腹胀、肠鸣、纳

表2 2组腹泻型肠易激综合征(IBS-D)患者治疗前后中医症状总积分比较

组别	例数/例	治疗前	治疗后
对照组	80	19.80±4.72	17.26±3.81 ^①
观察组	80	19.93±4.27	13.88±3.28 ^②
t值		0.18	5.91
P值		0.86	0.00

① $P < 0.05$,与治疗前比较;② $P < 0.01$,与对照组治疗后比较

食、倦怠乏力、神疲懒言和情绪等各项中医症状积分比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,观察组患者除排便不尽感和肠鸣无明显改善($P > 0.05$)外,其余各项症状积分均较治疗前明显改善($P < 0.05$),而对照组患者治疗后仅粪便性状、排便频率、排便急迫感、腹痛和餐后腹胀等症积分较治疗前明显改善($P < 0.05$);组间比较,观察组对粪便性状、排便频率、排便急迫感、腹痛、餐后腹胀、纳食、倦怠乏力、神疲懒言和情绪等症积分的改善作用均明显优于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。

2.4 2组患者治疗前后血清5-HT、IFN- γ 、NPY水平比较 表4结果显示:治疗前,2组患者血清5-HT、IFN- γ 、NPY水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,2组患者血清5-HT、IFN- γ 、NPY水平均较治疗前明显降低($P < 0.05$),且观察组对血清5-HT、IFN- γ 、NPY水平的降低作用均明显优于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。

2.5 2组患者治疗前后血清胃肠道激素水平比较 表5结果显示:治疗前,2组患者血清VIP、MTL、SP水平比较,差异均无统计学意义($P >$

表3 2组腹泻型肠易激综合征(IBS-D)患者治疗前后各项中医症状积分比较

Table 3 Comparison of each TCM symptom scores between the two groups of patients with IBS-D before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, 分)

中医症状	观察组(80例)		对照组(80例)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
粪便性状	2.01 ± 0.40	1.64 ± 0.42 ^{①②}	2.00 ± 0.49	1.79 ± 0.43 ^①
排便频率	1.79 ± 0.52	1.16 ± 0.36 ^{①②}	1.80 ± 0.61	1.40 ± 0.33 ^①
排便急迫感	1.68 ± 0.65	1.24 ± 0.45 ^{①②}	1.63 ± 0.54	1.36 ± 0.23 ^①
排便不尽感	1.95 ± 0.79	1.81 ± 0.80	1.94 ± 0.70	1.87 ± 0.84
腹痛	2.12 ± 0.84	1.14 ± 0.42 ^{①②}	2.00 ± 0.79	1.31 ± 0.51 ^①
餐后腹胀	1.98 ± 0.70	1.47 ± 0.39 ^{①②}	2.01 ± 0.82	1.65 ± 0.63 ^①
肠鸣	1.59 ± 0.85	1.52 ± 0.79	1.61 ± 0.90	1.54 ± 0.83
纳食	2.00 ± 0.98	1.19 ± 0.79 ^{①②}	1.99 ± 0.90	1.91 ± 0.84
倦怠乏力	1.56 ± 1.00	1.00 ± 1.04 ^{①②}	1.60 ± 0.98	1.42 ± 1.00
神疲懒言	1.63 ± 1.09	0.87 ± 1.02 ^{①②}	1.59 ± 1.02	1.49 ± 1.01
情绪	1.62 ± 0.92	0.84 ± 0.80 ^{①②}	1.63 ± 0.86	1.53 ± 0.80

① $P < 0.05$, 与治疗前比较; ② $P < 0.01$, 与对照组治疗后比较

0.05)。治疗后,2组患者血清MTL、VIP水平均较治疗前明显降低($P < 0.05$),SP水平均较治疗前明显升高($P < 0.05$),且观察组对血清MTL、VIP水

表4 2组腹泻型肠易激综合征(IBS-D)患者治疗前后血清5-HT、IFN- γ 、NPY水平比较

Table 4 Comparison of serum 5-HT, IFN- γ and NPY levels between the two groups of patients with IBS-D before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数/例	5-HT/(nmol·L ⁻¹)		IFN- γ /(ng·L ⁻¹)		NPY/(ng·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	80	375.93 ± 29.84	357.21 ± 17.42 ^①	36.52 ± 4.83	29.01 ± 3.02 ^①	168.92 ± 21.39	147.28 ± 13.02 ^①
观察组	80	372.83 ± 30.27	328.74 ± 16.02 ^{①②}	35.27 ± 6.03	24.03 ± 2.89 ^{①②}	169.35 ± 19.03	129.08 ± 10.02 ^{①②}
<i>t</i> 值		0.75	10.76	1.45	10.66	0.13	9.91
<i>P</i> 值		0.46	0.00	0.15	0.00	0.89	0.00

① $P < 0.05$, 与治疗前比较; ② $P < 0.01$, 与对照组治疗后比较

表5 2组腹泻型肠易激综合征(IBS-D)患者治疗前后血清胃肠道激素水平比较

Table 5 Comparison of serum gastrointestinal hormone levels between the two groups of patients with IBS-D before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数/例	SP/(pg·L ⁻¹)		MTL/(ng·L ⁻¹)		VIP/(pg·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	80	35.73 ± 4.02	65.82 ± 5.07 ^①	320.48 ± 14.41	270.48 ± 12.07 ^①	297.43 ± 12.05	249.43 ± 7.02 ^①
观察组	80	35.01 ± 3.94	85.42 ± 6.03 ^{①②}	322.38 ± 14.08	228.42 ± 8.02 ^{①②}	298.03 ± 8.04	207.43 ± 6.43 ^{①②}
<i>t</i> 值		1.14	22.25	0.84	25.96	0.37	39.46
<i>P</i> 值		0.25	0.00	0.40	0.00	0.71	0.00

① $P < 0.05$, 与治疗前比较; ② $P < 0.01$, 与对照组治疗后比较

平的降低作用和对血清SP水平的升高作用均明显优于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。

2.6 2组患者治疗前后外周血T淋巴细胞亚群水平比较 表6结果显示:治疗前,2组患者外周血CD3⁺、CD4⁺T淋巴细胞以及CD8⁺T淋巴细胞水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗

后,2组患者外周血CD3⁺和CD4⁺T淋巴细胞水平均较治疗前升高($P < 0.05$),CD8⁺T淋巴细胞水平均较治疗前降低($P < 0.05$),且观察组对外周血CD3⁺和CD4⁺T淋巴细胞水平的升高作用和对CD8⁺T淋巴细胞水平的降低作用均明显优于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。

表6 2组腹泻型肠易激综合征(IBS-D)患者治疗前后外周血T淋巴细胞亚群水平比较

Table 6 Comparison of peripheral blood T lymphocyte subgroup levels between the two groups of patients with IBS-D before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数/例	CD3 ⁺ T淋巴细胞/%		CD4 ⁺ T淋巴细胞/%		CD8 ⁺ T淋巴细胞/%	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	80	60.02 ± 5.32	68.92 ± 5.32 ^①	36.08 ± 5.32	42.98 ± 5.48 ^①	40.29 ± 4.21	35.02 ± 3.28 ^①
观察组	80	60.01 ± 5.04	76.03 ± 6.02 ^{①②}	36.28 ± 5.11	49.38 ± 4.98 ^{①②}	40.49 ± 3.98	28.09 ± 2.38 ^{①②}
<i>t</i> 值		0.01	7.92	0.24	7.73	0.31	15.30
<i>P</i> 值		0.99	0.00	0.81	0.00	0.76	0.00

① $P < 0.05$,与治疗前比较;② $P < 0.01$,与对照组治疗后比较

2.7 2组患者治疗前后结肠黏膜组织PYY和claudin-1阳性表达率比较 表7和图1结果显示:治疗前,2组患者结肠黏膜组织PYY和claudin-1的阳性表达率比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,2组患者结肠黏膜组织PYY的阳性表达率均较治疗前降低($P < 0.05$),而claudin-1的阳性表达率均较治疗前升高($P < 0.05$),且观察组对结肠黏膜组织PYY阳性表达率的降低作用和对claudin-1阳性表达率的升高作用均明显优于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。

肠道菌群改变、遗传因素、社会因素、心理因素和生活习惯等多种因素共同影响所致^[9]。常规的西医疗法主要是对患者的胃肠运动和内脏感觉进行调控,以及对患者肠道菌群平衡进行调节。其中最常用的药物是马来酸曲美布汀,其为一种胃肠解痉药,能够改善患者内脏功能,松弛和抑制消化道运动,改善患者腹泻、腹痛等临床常见症状,但是只能短期缓解症状,停药后症状易复发^[10]。在中医学中,IBS-D属于“泄泻”“痛泻”和“腹痛”等范畴,主要病位在脾,其标在肠,其根本为脾胃虚弱所致^[11]。脾主运化,肝主疏泄,情绪异常则肝失调达,肝气郁滞,横逆犯脾,导致脾失健运,终至浊清不分,气机失调,水湿内停,发而为泻^[12]。应以暖胃固肠、燥湿运脾、健脾安神为法进行治疗。异功散为传统中药经方,君

3 讨论

腹泻型肠易激综合征(IBS-D)作为一种常见的胃肠道功能紊乱疾病,其发病机制并不明确,有研究认为其发病可能因内脏敏感、脑肠轴失调、

表7 2组腹泻型肠易激综合征(IBS-D)患者治疗前后结肠黏膜组织酪酪肽(PYY)和密封蛋白1(claudin-1)的阳性表达率比较

Table 7 Comparison of positive expression rates of PYY and claudin-1 in colonic mucosal tissues between the two groups of patients with IBS-D before and after treatment [% (例/例)]

组别	例数/例	PYY		claudin-1	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	80	95.00(76/80)	35.00(28/80) ^①	37.50(30/80)	77.50(62/80) ^①
观察组	80	96.25(77/80)	10.00(8/80) ^{①②}	36.25(29/80)	93.75(75/80) ^{①②}
χ^2 值		0.15	14.34	0.03	8.58
<i>P</i> 值		0.70	0.00	0.87	0.00

① $P < 0.05$,与治疗前比较;② $P < 0.01$,与对照组治疗后比较

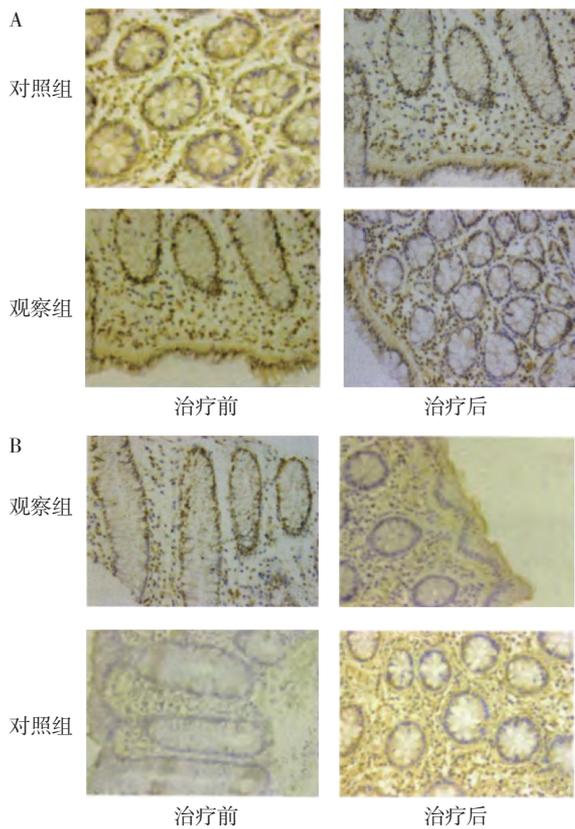


图1 2组腹泻型肠易激综合征(D-IBS)患者治疗前后结肠黏膜组织PYY(A)和claudin-1(B)的表达情况

Figure 1 Expression of PYY (A) and claudin-1 (B) in the colonic mucosal tissue of the two groups of patients with IBS-D before and after treatment

药人参(本研究用太子参)健脾养胃、益气生血,臣药白术健脾燥湿,佐药陈皮健脾顺胃,理气调中,使药甘草甘温调和,茯苓、焦三仙、防风、佛手消食化积、健脾宁心,全方配伍,则起理气和胃、健脾益气之功效^[13]。

本研究结果表明,治疗2周后,观察组的疗效明显优于对照组($P < 0.01$),且观察组对患者中医症状总积分及粪便性状、排便频率、排便急迫感、腹痛、餐后腹胀、纳食、倦怠乏力、神疲懒言和情绪等各项症状积分的改善作用均明显优于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结果表明异功散联合马来酸曲美布汀治疗 IBS-D 疗效显著。

有研究表明,IBS-D会造成体内各种因子表达水平紊乱,造成肠道黏膜的损伤,还会造成一定的炎症反应^[14]。5-HT能够对消化道功能产生调节作用,其水平上升会增加内脏敏感性,引起兴奋

性毒性^[15]; $\text{INF-}\gamma$ 作为一种促炎因子,会造成局部组织坏死、变形^[16]; NPY主要存在于结肠和回肠,对胃肠运动具有一定调节作用,其血清水平升高,会引发IBS-D; MTL能够调节胃肠道对水和电解质的吸收,促进胃肠蠕动; VIP作为一种促分泌神经元,能够调节胃肠道对水和电解质的分泌^[17]。SP作为一种兴奋脑肠肽,能够调节胃肠道平滑肌的收缩^[18]。本研究结果表明,治疗后,观察组患者血清5-HT、 $\text{INF-}\gamma$ 、NPY、VIP水平低于对照组,血清SP水平高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。提示加味异功散联合马来酸曲美布汀治疗 IBS-D,能够明显缓解患者的炎症反应,对患者血清胃肠道激素产生积极的调节作用。本研究还显示,经过治疗之后,观察组患者的外周血T淋巴细胞 CD3^+ 、 CD4^+ 水平明显高于对照组, CD8^+ 水平明显低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。表明加味异功散联合马来酸曲美布汀治疗 IBS-D,能够对患者的免疫功能产生良好的增强效果。

PYY作为一种脑肠肽,其表达水平与许多胃肠疾病有着密切联系。Forbes S C等^[19]研究发现,PYY基因敲除组老鼠的排便次数和胃肠运动较对照组明显增加。王燕等^[20]研究表明,IBS-D患者结肠黏膜中PYY水平明显高于正常组。本研究结果表明,经过治疗之后,2组患者的PYY的阳性表达率均明显下降($P < 0.05$),且观察组对PYY阳性表达率的降低作用明显优于对照组($P < 0.01$)。表明了异功散联合马来酸曲美布汀治疗 IBS-D,能够更好地降低患者PYY表达水平。

claudin-1作为紧密连接蛋白家族中的重要成员,是维持上皮屏障功能的重要成分,越来越多的研究表明 claudin-1 与许多消化道疾病密切相关^[21]。近几年研究表明 claudin-1 水平的变化与 IBS-D 发病存在相关性,IBS-D患者结肠黏膜中 claudin-1 表达较正常组低,因此会使结肠黏膜紧密连接通透性增强,导致较多水和电解质渗出,最终导致腹泻等症状的发生^[22]。本研究结果表明,经过治疗之后,2组患者的 claudin-1 阳性表达率均明显升高($P < 0.05$),且观察组对 claudin-1 阳性表达率的升高作用明显优于对照组($P < 0.01$),提示加味异功散联合马来酸曲美布汀治疗 IBS-D,能够更好地改善患者 claudin-1 水平,恢复结肠黏膜紧

密连接通透性的平衡。

综上所述,加味异功散联合马来酸曲美布汀治疗IBS-D疗效显著,能有效缓解患者的炎症反应,调节患者胃肠激素水平,增强患者机体免疫功能,对患者结肠黏膜中PYY和claudin-1水平有很好的调节作用。

参考文献:

- [1] LEMBO A, HEIMANSON Z, CASH B D. Characterization of abdominal pain response to Rifaximin in patients with irritable bowel syndrome with diarrhea (IBS-D), by baseline pain severity: presidential poster award: 429 [J]. *Am J Gastroenterol*, 2018, 113(Suppl): S252.
- [2] 柴玉娜,唐洪梅,黄育生. 腹泻型肠易激综合征大鼠SCF/C-kit信号的变化及其与免疫功能的关系[J]. *中国药理学通报*, 2018(1): 68-72.
- [3] 马晓玲,石磊岭,刘雪松,等. 骆驼刺提取物对腹泻型肠易激综合征(IBS-D)模型大鼠腹壁肌电活动及血清NO水平的调节作用研究[J]. *中药药理与临床*, 2018, 34(5): 80-83.
- [4] 王曦辰. 加味异功散治疗腹泻型肠易激综合征(脾胃虚弱型)临床疗效观察[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2019.
- [5] CHEN C H, STEPHENS J R R L, ROGERS R C. PYY and NPY: control of gastric motility via action on Y1 and Y2 receptors in the DVC[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2010, 9(2): 109-116.
- [6] VAZIRI N D, YUAN J, NAZERTEHRANI S, et al. Chronic kidney disease causes disruption of gastric and small intestinal epithelial tight junction[J]. *Am J Nephrol*, 2013, 38(2): 99-103.
- [7] 德罗斯曼,科拉齐亚里,柯美云,等. 罗马III: 功能性胃肠病[M]. 北京: 科学出版社, 2008: 435-438.
- [8] 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: 140-143.
- [9] VALDOVINOS M A, SCHMULSON W M J, REMEST J M, et al. Tu1650 - anti-Cdtb and anti-vinculin antibodies are specific for the diagnosis of IBS-D and IBS-M and are predictors of rifaximine response in Mexican patients [J]. *Gastroenterology*, 2018, 154(6): S982.
- [10] 钟如帆,黄育生,唐洪梅,等. 疏肝健脾法对腹泻型肠易激综合征大鼠焦虑抑郁样行为及BDNF表达的影响[J]. *辽宁中医杂志*, 2019, 46(1): 180-184, 233.
- [11] 卓冰帆,张彦卿,宁晓燕. 痛泻要方合四君子汤加减对腹泻型肠易激综合征患者脑肠肽的影响[J]. *南京中医药大学学报*, 2019, 35(1): 31-34.
- [12] 傅睿,陈明显,刘赛月,等. 新加痛泻要方治疗腹泻型肠易激综合征的临床研究[J]. *中华中医药杂志*, 2018, 33(6): 2681-2686.
- [13] 姜梅,陈贵海.《续名医类案》从脾胃论治腰痛之浅析[J]. *中华中医药杂志*, 2018, 33(5): 253-255.
- [14] MARK P, PHILLIPS, ZEEV H, et al. Su1195 - rifaximin repeat treatment for diarrhea- predominant irritable bowel syndrome (IBS-D) and impact on clostridium difficile infection development [J]. *Gastroenterology*, 2018, 154(6): S499-S500.
- [15] JANSSEN P, PRINS N H, MEULEMANS A L, et al. Pharmacological characterization of the 5-HT receptors mediating contraction and relaxation of canine isolated proximal stomach smooth muscle[J]. *Brit J Pharmacol*, 2010, 136(2): 321-329.
- [16] CHOI J I, RAGHAVENDRAN H R B, SUNG N Y, et al. Effect of fucoidan on aspirin- induced stomach ulceration in rats [J]. *Chem-Biol Interact*, 2010, 183(1): 249-254.
- [17] WANG Y, CONLON J M. Neuroendocrine peptides (NPY, GRP, VIP, somatostatin) from the brain and stomach of the alligator[J]. *Peptides*, 1993, 14(3): 573.
- [18] 何其达,常小荣,杨宗保,等. 艾灸干预胃溃疡大鼠胃黏膜脑肠肽的动态表达[J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34(3): 943-946.
- [19] FORBES S C, COX H M. Peptide YY, neuropeptide Y and corticotrophin-releasing factor modulate gastrointestinal motility and food intake during acute stress [J]. *Neurogastroenter Motil*, 2015, 26(11): 1605-1614.
- [20] 王燕,刘欣,黄小平. 肠易激综合征患者炎症细胞因子的表达与酪酪肽、密封蛋白-1的相关性[J]. *中华消化杂志*, 2016, 36(12): 805-810.
- [21] 石玉莹,唐洪梅,吴映秀. 肠激安方对IBS-D大鼠肠道通透性的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(11): 80-85.
- [22] 黄小平,刘欣,王燕,等. 肠易激综合征患者炎症因子与claudin-1的相关性[J]. *山西医科大学学报*, 2015, 46(9): 876-879.

【责任编辑: 陈建宏】