

本文引用:张旋,周蒙恩,周慧,李苗华,李勇,阙任焯. 十宝润肠方对泻药依赖性便秘气阴两虚证结肠动力的影响及其机制[J]. 湖南中医药大学学报, 2021, 41(12): 1936-1942.

十宝润肠方对泻药依赖性便秘气阴两虚证 结肠动力的影响及其机制

张旋¹,周蒙恩²,周慧³,李苗华³,李勇²,阙任焯^{3*}

(1.上海中医药大学附属上海市中西医结合医院肛肠科,上海 200082;2.上海中医药大学附属市中医医院脾胃病科,上海 200071;3.上海中医药大学附属上海市中西医结合医院脾胃病科,上海 200082)

〔摘要〕目的 观察十宝润肠方治疗泻药依赖性便秘气阴两虚证患者的临床疗效以及其对结肠动力的影响及其机制。方法 采用随机数字表法将60例泻药依赖性便秘气阴两虚证患者分为2组,每组30例,治疗组予十宝润肠方治疗,对照组予乳果糖口服液治疗,两组疗程均为4周。观察并记录两组患者治疗前后的总体临床有效率;比较两组患者Bristol粪便性状分型正常比率、Wexner便秘症状评分、平均每周自发完全排便次数(spontaneous complete bowel movement, SCBM);通过结肠传输试验观察两组患者结肠动力改变情况;ELISA法检测血清一氧化氮(nitric oxide, NO)、血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)、P物质(substance P, SP)、胃动素(motilin, MTL)含量;采用气相色谱-质谱联用技术检测粪便乙酸、丙酸、丁酸及总短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)含量。结果 治疗组总有效率83.33%,对照组总有效率为53.33%,治疗组总体疗效优于对照组($P<0.05$)。治疗后,两组Bristol粪便性状分型正常比率较治疗前明显升高($P<0.05$);治疗组Bristol粪便性状分型正常比率为63.3%,高于对照组的33.3%($P<0.05$)。治疗后,两组Wexner评分明显降低($P<0.05$),且治疗组Wexner评分低于对照组($P<0.05$)。治疗后,治疗组在48、72 h两个时间节点残留标志物比率明显降低($P<0.05$);对照组在72 h节点残留标志物比率明显降低($P<0.05$);治疗组在72 h节点残留标志物比率较对照组明显降低($P<0.05$)。治疗时间因素对治疗组SCBM有影响($P<0.05$),但对对照组SCBM影响不大($P>0.05$)。治疗后,治疗组血清NO、VIP含量较治疗前明显降低($P<0.05$),血清SP含量较治疗前明显升高($P<0.05$);对照组血清NO含量较治疗前明显降低($P<0.05$),血清SP含量较治疗前明显升高($P<0.05$);治疗组在改善血清NO、VIP、SP含量方面明显优于对照组($P<0.05$)。治疗后,治疗组粪便乙酸、丙酸、丁酸及总SCFAs含量较治疗前明显升高($P<0.05$);对照组粪便乙酸、总SCFAs含量较治疗前明显升高($P<0.05$);治疗组在改善粪便丙酸、丁酸及总SCFAs含量方面明显优于对照组($P<0.05$)。结论 十宝润肠方对泻药依赖性便秘总体疗效优于乳果糖,对结肠动力具有显著的促进作用,其机制主要与调节胃肠激素或神经递质水平及SCFAs的生成有关。

〔关键词〕泻药依赖性便秘;十宝润肠方;胃肠激素;结肠动力;神经递质;短链脂肪酸

〔中图分类号〕R256.3

〔文献标志码〕B

〔文章编号〕doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2021.12.020

Effect and Mechanism of Shibao Runchang Recipe on Colonic Motility in Cathartic-dependent Constipation with Qi-Yin Deficiency Syndrome

ZHANG Xuan¹, ZHOU Meng'en², ZHOU Yi³, LI Miaohua³, LI Yong², QUE Renye^{3*}

(1. Department of Anorectal, Shanghai TCM-integrated Hospital Affiliated Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai, 200082, China; 2. Department of Gastroenterology, Shanghai Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai, 200071, China; 3. Department of Gastroenterology, Shanghai TCM-integrated Hospital Affiliated Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai, 200082, China)

〔收稿日期〕2021-10-13

〔基金项目〕上海市青年科技英才扬帆计划项目(19YF1445200);虹口区“国医强优”中医药科研基金项目(HGY-KY-2018-20);上海市科委引导类项目(18401904000)。

〔作者简介〕张旋,女,主治医师,硕士,研究方向:肛肠良性疾病的临床与基础研究。

〔通信作者〕*阙任焯,男,主治医师,在读博士研究生,E-mail:824492@qq.com。

[Abstract] Objective To observe the clinical efficacy of Shibao Runchang Recipe in the treatment of cathartic-dependent constipation with Qi-Yin deficiency syndrome and its effect and mechanism on colonic motility. **Methods** 60 cathartic-dependent constipation with Qi-Yin deficiency syndrome patients were randomly divided into two groups, with 30 cases in each group. The treatment group was treated with Shibao Runchang Recipe, and the control group was treated with lactulose oral liquid. The course of treatment in both groups was 4 weeks. The overall clinical effective rate of the two groups before and after treatment was observed and recorded, and normal rate of Bristol fecal traits typing, Wexner constipation symptom score, and the average number of spontaneous complete bowel movement (SCBM) per week were compared. The changes of colonic motility were observed by colonic transit test. The content of serum nitric oxide (NO), vasoactive intestinal peptide (VIP), substance P (SP), motilin (MTL) was detected by ELISA. The content of acetic acid, propionic acid, butyric acid and total short chain fatty acids (SCFAs) in feces was determined by gas chromatography-mass spectrometry. **Results** The total effective rate of the treatment group was 83.33%, and that of the control group was 53.33%. The overall efficacy of the treatment group was better than that of the control group ($P<0.05$). After treatment, the normal rate of Bristol fecal traits typing in both groups was significantly higher than before treatment ($P<0.05$). The normal rate of Bristol fecal traits typing in the treatment group was 63.3%, higher than 33.3% in the control group ($P<0.05$). After treatment, Wexner score in both groups decreased significantly ($P<0.05$), and Wexner score in the treatment group was lower than that in the control group ($P<0.05$). After treatment, the ratio of residual markers in the treatment group was significantly decreased at 48 and 72 hours ($P<0.05$). The ratio of residual markers at 72 hours in control group was significantly decreased ($P<0.05$). The ratio of residual markers at 72 hours in the treatment group was significantly lower than that in the control group ($P<0.05$). Treatment time factor had influence on SCBM of treatment group ($P<0.05$), but had little influence on SCBM of control group ($P>0.05$). After treatment, compared with before treatment, the content of serum NO and VIP in the treatment group was significantly decreased ($P<0.05$), and the content of serum SP was significantly increased ($P<0.05$). In the control group, the serum NO content was significantly decreased ($P<0.05$), and the serum SP content was significantly increased ($P<0.05$). The content of serum NO, VIP and SP in treatment group was significantly better than those in control group ($P<0.05$). After treatment, the content of acetic acid, propionic acid, butyric acid and total SCFAs in feces of the treatment group was significantly higher than those before treatment ($P<0.05$); the content of acetic acid and total SCFAs in feces of control group was significantly higher than those before treatment ($P<0.05$); the content of propionic acid, butyric acid and total SCFAs in the treatment group was significantly better than that in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** Shibao Runchang Recipe has better effect than lactulose in the treatment of cathartic-dependent constipation, and can significantly promote colonic motility. Its mechanism is mainly related to the regulation of gastrointestinal hormone or neurotransmitter levels and the production of SCFAs.

[Keywords] cathartic-dependent constipation; Shibao Runchang Recipe; gastrointestinal hormone; colonic motility; neurotransmitter; short chain fatty acids

泻药依赖性便秘(cathartic dependent constipation, CDC)是指慢性便秘患者长期服用蒽醌类刺激性泻剂如大黄、番泻叶、芦荟等,使肠壁神经感受细胞的应激性降低,肠壁神经末梢细胞甚至发生崩解变性等改变,从而引起泻剂成瘾,不服用泻剂则难以排便,所形成的顽固性便秘^[1-2],是慢传输型便秘(slow transit constipation, STC)的一种特殊类型,临床治疗相对棘手。目前西医针对 CDC 的治疗方法主要包括改变生活习惯、药物辅助、粪菌移植、生物反馈等治疗方法,但其对本病的治疗效果相对较差,病情易反复^[3]。中医药在诊治慢性便秘方面积累了较为丰富的经验,早在《黄帝内经》及《伤寒杂病论》就有对便秘病因病机、治则治法的论述,如在《黄帝内经》中,称便秘为“不便”“后不利”“大便难”等。《伤寒论·辨阳明病脉证并治》云:“大便则硬,其脾为约”,提出“脾约”一词,并运用麻子仁丸等方剂治疗便秘。《伤寒杂病论·伤寒·卷第一·辨脉法》云:“其脉浮而

数,能食,不大便者,此为实,名曰阳结也……其脉沉而迟,不能食,身量重,大便反硬,名曰阴结也”,又有“阴结”“阳结”的称谓^[3]。研究者在临床实践中发现,即使不使用含有蒽醌类成分的中药方剂,亦可获得显著的通便效果。十宝润肠方是在李勇教授治疗慢性功能性便秘的协定方(芪榔方)的基础上结合临床上 CDC 患者的病因病机及用药后的反馈信息等进行组方优化后用于治疗 CDC 的临床验方。前期临床研究^[4]结果初步表明,其相对西药乳果糖在治疗 CDC 上疗效更加显著,复发率低,并且具有改善肠黏膜屏障功能的作用^[4]。本研究拟从改善结肠动力的角度出发探讨十宝润肠方治疗 CDC 的作用及其调节机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究收集 2019 年 1 月至 12 月上海中医药大

学附属上海市中西医结合医院、上海中医药大学附属市中医医院门诊及住院,符合 CDC 气阴两虚证诊断标准的患者 60 例。采用随机数字表法将 60 例患者随机分为治疗组和对照组,每组各 30 例。其中,治疗组 30 例,男 11 例,女 19 例;年龄 32~70 岁,中位数年龄 57 岁;病程 1~30 年,中位数病程 5.5 年。对照组 30 例,男 12 例,女 18 例;年龄 34~73 岁,中位数年龄 57 岁;病程 1~30 年,中位数病程 6.5 年。两组年龄、性别、病程比较,差异均无统计学意义 ($P>0.05$),具有可比性。本研究经上海中医药大学附属上海市中西医结合医院医学伦理委员会审核通过 GYQY(2018-005-20)。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参考罗马 IV 诊断标准^[5]制定,符合慢性功能性便秘的诊断。在过去的 6 个月内至少有 12 周(不必连续)发生以下两项或两项以上的情况:(1)1/4 以上的排便费力;(2)1/4 以上的排便干结或坚硬(参照 Bristol 粪便性状 I 型或 II 型^[6]);(3)1/4 以上的排便时有排便不尽感;(4)1/4 以上排便时有肛门直肠的梗阻或阻塞感;(5)1/4 以上排便时要额外帮助(手指抠挖、盆底按摩);(6)每周自发排便 <3 次;(7)没有排稀溏便现象,且不足以诊断肠易激综合征。

1.2.2 中医辨证标准 参照中华中医药学会脾胃病分会《便秘中医诊疗专家共识意见(2017)》^[7],符合气阴两虚证的辨证标准。主症:排便次数减少,无稀便,粪便干硬难下,或粪质不干但排便困难,或有排便不尽感。次症:(1)气虚(乏力懒言,纳呆,腹胀);(2)阴虚(手足心热,形体消瘦,心烦少眠)。舌脉象:舌红,体胖大或边有齿痕或有裂纹、苔少,脉弱或细。符合至少 2 项主症,2 项次症(气虚和阴虚各 1 项),符合舌脉象,即可诊断为气阴两虚证。

1.3 纳入标准

(1)符合中西医诊断标准且满足泻药依赖特征;(2)年龄 18~75 周岁,性别不限;(3)病程 ≥ 1 年,近 1 年中断或持续服用泻药大于 6 个月的病史,且近 3 个月内依赖蒽醌类药物辅助通便;(4)经相关检查排除器质性疾病;(5)自愿参加本研究并同意签署知情同意书。

1.4 排除标准

(1)妊娠期、哺乳期妇女;(2)患有消化道等器质性疾病,伴有严重心脑血管、肝、肾、血液系统等疾

病;(3)患有严重精神疾患或认知障碍;(4)对本试验中药物不耐受者;(5)研究中认为有任何不适宜入选的情况。

1.5 剔除标准

(1)不符合入组标准;(2)未使用试验药物;(3)使用试验用药之外的药物通便;(4)在随机化之后没有任何数据。

1.6 脱落标准及处理

1.6.1 脱落标准 (1)不按要求使用试验药物或自行退出者;(2)试验过程中发生严重不良反应或过敏反应;(3)因故未完成本方案所规定的疗程及观察周期。

1.6.2 脱落病例的处理 尽量与受试者取得联系,及时询问原因,记录相关信息,完成尽可能多的评估项目。对于因不良反应治疗无效而退出的受试者,应采取相应的处理措施。脱落病例的资料也应保存留档,此外无需再补充脱落病人。

1.7 治疗方法

1.7.1 对照组 口服乳果糖口服液(批号:357227,雅培生物制品有限公司生产),每日 1 次,每次 30 mL,早餐时服用,疗程 4 周。

1.7.2 治疗组 口服十宝润肠方(黄芪 30 g,槟榔 15 g,知母 9 g,玉竹 15 g,肉苁蓉 15 g,全瓜蒌 30 g,枳实 15 g,生白术 60 g,火麻仁 30 g,生白芍 30 g),每日 1 剂,分 2 次口服,每次 150 mL。所有中药饮片均由上海雷允上药业提供并代煎,饮片及煎药质量符合《上海中药行业中药煎药质量管理规范》^[8],疗程 4 周。

1.8 疗效观察指标

1.8.1 临床总体疗效^[9] 分为显效、有效和无效。显效:患者排便次数显著增加,1~2 d 1 次,粪便质软,排便通畅,无腹痛等情况发生。有效:患者 3 d 排便 1 次,粪便质硬,可自行排便,但排便欠通畅,可伴有腹痛。无效:较治疗前排便状况无明显改善,甚至加重。总有效率=(显效+有效)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.8.2 Bristol 粪便性状分型^[6] I 型:一颗颗硬球(很难通过)。II 型:香肠状,但表面凹凸。III 型:香肠状,但表面有裂痕。IV 型:像香肠或蛇一样,且表面很光滑。V 型:断边光滑的柔软块状(容易通过)。VI 型:粗边蓬松块,糊状大便。VII 型:水状,无固体块(完全液体)。IV 型和 V 型为正常,其余为异常。Bristol 粪便性

状分型正常比率=(IV型例数+V型例数)/总例数×100%。

1.8.3 Wexner评分^[10] Wexner评分系统主要由大便次数、困难、排空、疼痛、排便时间、协助排便、排便失败、病史8项内容组成,除协助排便按照0~2分分级评分,其余各项根据0~4分分级评分,总分为30分。

1.8.4 平均每周自发完全排便次数(spontaneous complete bowel movement, SCBM)^[11] 治疗期间每周记录患者SCBM, SCBM≥3次可以视为排便正常。

1.8.5 结肠传输试验^[12] 在治疗前后各行一次试验,嘱患者在检查当天一次性吞服20粒含有不透X射线标志物的胶囊,然后分别在吞服胶囊后的24、48、72 h 3个时间点记录标记物残留在肠道内的数量。若72 h排出标志物>80%则提示结肠传输功能正常。残留标志物比率=残留标志物数量/总标志物数量×100%。

1.8.6 血清学检测 ELISA法检测健康人及CDC患者治疗前后血清一氧化氮(nitric oxide, NO)、血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)、P物质(substance P, SP)、胃动素(motilin, MTL)含量。

1.8.7 粪便乙酸、丙酸、丁酸及总短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)的检测^[1] 使用分层抽样的方法,随机抽取治疗组、对照组,每组各10例,采集粪便标本后,使用气相色谱-质谱联用技术检测乙酸、丙酸、丁酸及总SCFAs含量。在治疗前后3 d禁食粗纤维和多糖类食物,进行取样,让受试者将粪便排泄到干净的容器中,尽量避免外界环境对粪便样本的污染。粪便要收集新鲜的,通常收集在中后部的粪便,取中间内侧的粪便作为样本。用无菌勺对新鲜的粪便进行挖取,将粪便样本放入无菌保存管中,样本需1 g左右。采集好的样本立刻放入-80℃冰箱进行低温保存。

1.9 统计学方法

采用SPSS 23.0统计软件进行统计分析。计量资料符合正态分布的数据以“ $\bar{x}\pm s$ ”表示,否则用最大值(maximum, Max)、最小值(minimum, Min)、中位数(median, M)表示。计量资料采用 t 检验或非参数秩和检验,计数资料采用 χ^2 检验,等级资料采用Mann-Whitney U 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后临床总体疗效比较

治疗组显效率、有效率、无效率分别为53.33%、30.00%、16.67%,总有效率83.33%;对照组显效率、有效率、无效率分别为23.33%、30.00%、46.67%,总有效率为53.33%。治疗组治疗后临床总体疗效高于对照组($P<0.05$)。见表1。

表1 两组临床总体疗效比较($n=30$,例)

组别	疗效评价			总有效率/%
	显效	有效	无效	
治疗组	16	9	5	83.33
对照组	7	9	14	53.33
Z值				-2.758
P值				0.006

2.2 两组治疗前后 Bristol 粪便性状分型正常比率比较

两组治疗前 Bristol 粪便性状分型正常比率分别为6.7%、10.0%,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。治疗后,两组 Bristol 粪便性状分型正常比率分别为63.3%、33.3%,较治疗前均升高(治疗组 $\chi^2=21.172, P=0.000<0.05$;对照组 $\chi^2=4.812, P=0.028<0.05$);治疗组 Bristol 粪便性状分型正常比率高于对照组($\chi^2=5.406, P=0.020<0.05$)。见表2。

表2 两组治疗前后粪便性状比较($n=30$,例)

组别	时间	I型	II型	III型	IV型	V型	正常比率/%
治疗组	治疗前	7	13	8	2	0	6.7
	治疗后	2	3	6	13	6	63.3*#
对照组	治疗前	5	14	8	3	0	10.0
	治疗后	3	10	7	8	2	33.3*

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,# $P<0.05$

2.3 两组治疗前后 Wexner 便秘症状评分及结肠传输试验比较

两组治疗前 Wexner 评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。治疗后,两组 Wexner 评分均降低(治疗组 $t=15.936, P=0.000<0.05$;对照组 $t=9.514, P=0.000<0.05$),且治疗组 Wexner 评分低于对照组($t=6.676, P=0.000<0.05$)。见表3。

两组治疗前各时间节点残留标志物比率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。治疗前后时间因素对两组残留标志物比率均有影响(治疗组治疗前 $F=31.056, P=0.031<0.05$;治疗组治疗后 $F=$

43.923, $P=0.022<0.05$; 对照组治疗前 $F=21.816, P=0.043<0.05$; 对照组治疗后 $F=34.641, P=0.028<0.05$ 。治疗后, 治疗组在 48 h ($F=38.72, P=0.025<0.05$) 与 72 h ($F=92.09, P=0.011<0.05$) 两个时间节点残留标志物比率均降低, 在 24 h 节点残留标志物比率与治疗前比较, 差异无统计学意义 ($F=5.084, P=0.153>0.05$); 对照组在 72 h 节点残留标志物比率降低 ($F=49.747, P=0.020<0.05$), 在 24 h ($F=2.867, P=0.232>0.05$) 与 48 h ($F=7.182, P=0.116>0.05$) 两个时间节点残留标志物比率与治疗前比较, 差异无统计学意义; 治疗组在 72 h 节点残留标志物比率较对照组降低 ($F=34.468, P=0.028<0.05$), 在 24 h ($F=3.767, P=0.192>0.05$) 与 48 h ($F=9.566, P=0.091>0.05$) 两个时间节点残留标志物比率与对照组比较, 差异无统计学意义。见表 3。

表 3 两组治疗前后 Wexner 评分及结肠传输试验比较
($\bar{x}\pm s, n=30$)

组别	时间	Wexner 评分/分	残留标志物比率/%		
			24 h	48 h	72 h
治疗组	治疗前	15.87±2.59	87.12±17.81	71.38±16.53	41.76±6.15
	治疗后	6.84±1.71*#	64.15±14.31	25.18±3.75*	6.88±1.87*#
对照组	治疗前	16.33±2.85	89.32±15.19	74.22±13.94	45.86±7.71
	治疗后	10.16±2.12*	68.47±15.88	43.11±6.38	28.24±4.66*

注: 与治疗前比较, * $P<0.05$; 与对照组比较, # $P<0.05$

2.4 两组治疗期间平均每周 SCBM 比较

治疗时间因素对治疗组 SCBM 有影响 ($P<0.05$), 时间因素对对照组 SCBM 影响不大 ($P>0.05$)。第一周至第四周, 治疗组与对照组比较, SCBM 虽均有所升高, 但差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 4。

表 4 两组治疗期间 SCBM 比较 ($\bar{x}\pm s, n=30$, 次)

组别	第一周	第二周	第三周	第四周	F 值	P 值
治疗组	1.27±0.24	2.58±0.31	3.21±0.46	3.95±0.57	56.724	0.017
对照组	1.18±0.19	1.77±0.25	2.23±0.38	2.82±0.44	11.066	0.064
F 值	2.440	9.083	5.444	3.803		
P 值	0.259	0.095	0.145	0.190		

表 5 两组治疗前后血清胃肠激素或神经递质含量比较 ($\bar{x}\pm s, n=30$)

组别	时间	NO/(mmol·L ⁻¹)	VIP/(pg·mL ⁻¹)	SP/(pg·mL ⁻¹)	MTL/(pg·mL ⁻¹)
治疗组	治疗前	85.85±22.51	89.68±27.43	8.52±1.88	16.37±5.15
	治疗后	46.22±12.73*#	67.21±21.48*#	22.33±4.52*#	20.45±6.36
对照组	治疗前	79.13±26.23	98.66±27.19	7.56±2.14	13.99±4.61
	治疗后	58.84±15.11*	84.59±28.73	14.67±3.84*	17.77±5.81

注: 与治疗前比较, * $P<0.05$; 与对照组比较, # $P<0.05$

2.5 两组治疗前后血清 NO、VIP、SP、MTL 含量比较

两组治疗前血清 NO、VIP、SP、MTL 含量比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 具有可比性。治疗后, 治疗组血清 NO ($t=8.394, P=0.000<0.05$)、VIP ($t=3.532, P=0.002<0.05$) 含量较治疗前均降低, 血清 SP 含量较治疗前升高 ($t=15.451, P=0.000<0.05$), 血清 MTL 含量与治疗前比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗后, 对照组血清 NO 含量较治疗前降低 ($t=3.671, P=0.002<0.05$), 血清 SP 含量较治疗前升高 ($t=8.859, P=0.000<0.05$), 血清 VIP、MTL 含量与治疗前比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗后, 治疗组在改善血清 NO ($t=3.499, P=0.003<0.05$)、VIP ($t=2.654, P=0.016<0.05$)、SP ($t=7.074, P=0.000<0.05$) 含量方面优于对照组, 两组在改善 MTL 含量方面比较, 差异无统计学意义 ($P<0.05$)。见表 5。

2.6 两组治疗前后粪便 SCFAs 含量比较

两组治疗前粪便乙酸、丙酸、丁酸及总 SCFAs 含量比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 具有可比性。治疗后, 治疗组粪便乙酸 ($t=9.162, P=0.000<0.05$)、丙酸 ($t=7.587, P=0.000<0.05$)、丁酸 ($t=10.936, P=0.000<0.05$) 及总 SCFAs ($t=9.490, P=0.000<0.05$) 含量较治疗前均升高。治疗后, 对照组粪便乙酸 ($t=7.737, P=0.000<0.05$)、总 SCFAs ($t=7.561, P=0.000<0.05$) 含量较治疗前均升高, 粪便丙酸、丁酸含量与治疗前比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗后, 治疗组在改善粪便丙酸 ($t=5.966, P=0.000<0.05$)、丁酸 (丁酸 $t=10.722, P=0.000<0.05$) 及总 SCFAs ($t=5.014, P=0.000<0.05$) 含量方面优于对照组, 两组在改善乙酸含量方面比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 6。

3 讨论

大多数便秘由患者自行管理, 但是由于患者对慢性便秘缺乏正确的认识, 造成了泻剂的滥用。滥

表6 两组治疗前后粪便 SCFAs 比较 ($\bar{x} \pm s, n=10, \mu\text{g/g}$)

组别	随访节点	乙酸	丙酸	丁酸	总 SCFAs
治疗组	治疗前	567.78±101.20	160.40±42.24	140.62±36.71	868.80±225.83
	治疗后	1551.85±313.29*	478.34±125.61**	1649.88±434.89**	3680.07±909.14**
对照组	治疗前	608.50±146.32	189.56±40.96	135.00±33.18	933.06±208.09
	治疗后	1648.64±399.17*	226.53±45.15	167.93±43.62	2083.10±433.66*

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,** $P<0.05$

用泻剂是目前引起 CDC 的主要原因。其中,含有蒽醌类的泻剂是最廉价、最有效、最易获取的,故许多患者长期服用蒽醌类泻剂帮助排便。蒽醌类泻药可以刺激肠神经系统,增强肠道蠕动,刺激肠道分泌,长期使用会对肠神经造成不可逆转的损伤^[13],使得肠道蠕动减少,对粪便刺激反应降低,患者不服用此类药物则无便意且不能自行排便,因此患者会对刺激性泻剂产生依赖性,甚至成瘾。另外蒽醌类泻剂破坏结肠上皮细胞,导致上皮细胞吸收、分泌、运动的变化^[14],可引起肠黏膜的损伤并导致凋亡、损失,当足够的细胞被破坏,肠黏膜的特征性色素沉着就显现,从而导致结肠黑变^[15]。本次研究中发现,CDC 患者存在结肠动力障碍的情况,由此可见,结肠运动功能减退可能是 CDC 的直接原因。

影响结肠动力的因素有许多,如一些胃肠激素或神经递质、Cajal 间质细胞异常、肠道菌群及其代谢产物等等。其中胃肠激素或神经递质分泌紊乱是目前研究较多的机制之一。MTL 可通过血循环作用于胃肠平滑肌细胞相应的受体,具有调节胃肠移行性运动复合波的作用。有研究显示,MTL 可以促进钙离子内流,使得结肠平滑肌收缩幅度增强,起到促进结肠蠕动的作用^[16]。SP 是一种胃肠道神经递质,其既可结合于消化道平滑肌细胞膜上的 SP 受体,又可通过类似胆碱能作用,发挥促进胃肠道平滑肌收缩的作用。VIP 是一种存在于中枢系统和胃肠神经系统的神经递质,它主要作用于平滑肌,可以抑制胃肠蠕动、延缓胃排空,从而使得胃肠蠕动减弱^[17]。而 VIP 的作用最终是通过释放 NO 实现的,而 NO 释放后又可进一步增加 VIP 的合成,两者起协同促进作用,共同引起胃肠道平滑肌和括约肌舒张^[18]。

肠道微生物也通过其代谢产物影响肠结肠运动。研究发现肠道微生物在可以酵解膳食纤维、低聚糖、抗性淀粉以及蛋白质氨基酸等产生 SCFAs,主要产物为乙酸、丙酸和丁酸,它们占有单链脂肪酸含量的 95%以上^[19]。SCFAs 不仅可以为肠道黏膜细胞供能,而且还具有维持水电解质平衡、影响细胞增生与分化、抗炎症及氧化应激、保护肠道屏障及调节肠

道运动等重要作用^[20]。有研究发现 SCFAs 一方面可以通过 G 蛋白偶联受体 43,促进肠道内 5-羟色胺的分泌,促进结肠运动,另一方面还可以抑制组蛋白去乙酰化酶的活性,促进胆碱乙酰转移酶表达,从而产生胆碱能促动力效应^[21-22]。混合性难治性便秘患者大便中乙酸、丙酸、丁酸等单链脂肪酸含量减少,G 蛋白偶联受体 43、胆碱乙酰转移酶的表达水平显著减少,可能与混合性难治性便秘的发病机制有关^[23-24]。

目前,西医治疗药物依赖性便秘尚缺乏满意疗效,备受关注的骶神经刺激和生物反馈等技术的应用,由于其不完善的治疗体系,较差的患者依从性及高昂的治疗费用,无法有效临床推广^[25];粪菌移植技术由于质量和安全性不可控,制备工艺复杂,供体筛选流程繁琐,无法投入工业量产^[26];尽管便秘治疗手术理念和术式迭代更新,但便秘重症患者治疗仍存在较大并发症风险^[27]。因此,提高中医药治疗 CDC 的疗效显得尤为迫切。十宝润肠方是在导师李勇教授治疗慢性功能性便秘经验方基础上根据 CDC 之病因病机所改良而得的有效方剂。方中黄芪健脾胃之气,槟榔行气消积,行气而不耗气,两药共为君药;知母、玉竹、白芍滋阴生津润燥,三药共为臣药;枳实行气宽中、通便消胀,生白术健脾生津,两药合用取枳术丸之义,全瓜蒌、火麻仁润肠通便,四药共为佐药;肉苁蓉温阳润肠通便,CDC 患者长期服用泻药致气阴两虚,而孤阴不生,故少佐温阳之品可阳中求阴,故为使药。十药合用,共奏滋阴润肠,益气通下之功效。以往的研究发现十宝润肠方可显著改善 CDC 患者的中医症候,且远期疗效优于乳果糖,其可能具有调节肠黏膜屏障功能的作用^[3]。本次研究发现,十宝润肠方对 CDC 患者的总体临床疗效显著 ($P<0.05$),在改善大便性状、便秘症状、结肠传输试验等方面均优于乳果糖口服液 ($P<0.05$),在改善 SCBM 方面两组比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$)。另外,从胃肠激素或神经递质以及粪便 SCFAs 两方面探索了十宝润肠方调节结肠动力的机制。研究结果发现,十宝润肠方可显著升高血清 SP 含量 ($P<0.05$),降低 NO、VIP 含量 ($P<0.05$),对 MTL 无显著影响

($P>0.05$),且能够显著增加粪便单链脂肪酸乙酸、丙酸、丁酸及总 SCFAs 含量($P<0.05$)。

综上所述,十宝润肠方临床疗效确切,并可显著改善患者结肠动力,其可能具有调节胃肠激素及神经递质的分泌以及促进肠道 SCFAs 合成有关。该方值得作为 CDC 治疗的验方进一步研究和推广。

参考文献

- [1] BLACK C J, DROSSMAN D A, TALLEY N J, et al. Functional gastrointestinal disorders: Advances in understanding and management[J]. *The Lancet*, 2020, 396(10263): 1664-1674.
- [2] OSHIMA T, MIWA H. Epidemiology of functional gastrointestinal disorders in Japan and in the world[J]. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, 2015, 21(3): 320-329.
- [3] 陈懿榕.加味芪榔方治疗药物依赖性便秘的临床疗效及基于网络药理学研究的机制初探[D].上海:上海中医药大学,2019.
- [4] 李苗华,陈懿榕,葛冰景,等.十宝润肠方治疗气阴两虚型泻药依赖性便秘的临床疗效及对肠黏膜屏障功能的影响[J].*现代中西医结合杂志*,2021,30(15):1627-1631,1636.
- [5] AZIZ I, WHITEHEAD W E, PALSSON O S, et al. An approach to the diagnosis and management of Rome IV functional disorders of chronic constipation[J]. *Expert Review of Gastroenterology and Hepatology*, 2020, 14(1): 39-46.
- [6] 魏俊玲.基于 Bristol 粪便性状分型的个性化肠道准备方案在肠镜诊疗前的应用效果[J].*中国肛肠病杂志*,2021,41(8):41-42.
- [7] 张声生,沈洪,张露,等.便秘中医诊疗专家共识意见(2017)[J].*中医杂志*,2017,58(15):1345-1350.
- [8] 上海中药行业协会.上海中药行业中药煎药质量管理规范[S/OL].(2021-01-04).[2021-09-17].<http://www.stcma.cn/index.php?m=content&c=index&a=show&catid=70&id=5230>.
- [9] 石彦.排便功能训练与聚乙二醇治疗产后功能性便秘的远期疗效对比分析[J].*中国肛肠病杂志*,2020,40(2):41-42.
- [10] 贾莘莘.基于 Wexner 评分系统的综合护理干预对缺血性脑卒中合并便秘患者便秘症状及生活质量的影响分析[J].*世界华人消化杂志*,2019,27(22):1402-1406.
- [11] 刘友迎,龚国忠,代莉,等.功能性便秘患者肠道菌群与病情的关系分析[J].*中国中西医结合消化杂志*,2021,29(8):580-583.
- [12] 宋玉磊,林征,柏亚妹.功能性便秘疗效评估指标的现状与评价[J].*中国实用内科杂志*,2016,36(9):813-816.
- [13] 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组,中华医学会消化病学分会功能性胃肠病协作组.中国慢性便秘专家共识意见(2019,广州)[J].*中华消化杂志*,2019,39(9):577-598.
- [14] 骆元斌,顾立萍,黄小玲,等.萘醌类中药致结肠黑变病发病机制探讨[J].*中国中西医结合消化杂志*,2014,22(2):78-79.
- [15] 顾丹丹,吴春晓,宋易华,等.中医对结肠黑变病的辨证治疗思路概况与进展[J].*河北中医药学报*,2021,36(4):61-64.
- [16] 师哲,周蒙恩,张克慧,等.加味芪榔方治疗药物依赖性气阴两虚型便秘患者的疗效及对外周血 MTL,VIP,5-HT 和 5-HT4R 的影响[J].*中国实验方剂学杂志*,2021,27(15):51-56.
- [17] 杨为霞,陈兆洋,王金华,等.加味济川煎联合穴位按摩对慢性功能性便秘老年患者血清胃肠激素水平的影响[J].*四川中医*,2019,37(4):151-153.
- [18] 周玮,杨铁伟,叶赛球,等.针刺配合耳穴贴压对习惯性便秘患者大便性状及肠道菌群的影响[J].*上海针灸杂志*,2021,40(3):263-268.
- [19] 刘鹏林,逢承健,邸爱婷,等.短链脂肪酸影响肠道动力的机制研究进展[J].*结直肠肛门外科*,2021,27(2):179-182.
- [20] ZHUANG X J, LI T, LI M Y, et al. Systematic review and meta-analysis: Short-chain fatty acid characterization in patients with inflammatory bowel disease[J]. *Inflammatory Bowel Diseases*, 2019, 25(11): 1751-1763.
- [21] HERNÁNDEZ, CANFORA, JOCKEN, et al. The short-chain fatty acid acetate in body weight control and insulin sensitivity[J]. *Nutrients*, 2019, 11(8): 1943.
- [22] SHAO S, WANG D D, ZHENG W, et al. A unique polysaccharide from *Hericium erinaceus* mycelium ameliorates acetic acid-induced ulcerative colitis rats by modulating the composition of the gut microbiota, short chain fatty acids levels and GPR41/43 receptors[J]. *International Immunopharmacology*, 2019, 71: 411-422.
- [23] ZHUANG M, SHANG W T, MA Q C, et al. Abundance of probiotics and butyrate-production microbiome manages constipation via short-chain fatty acids production and hormones secretion[J]. *Molecular Nutrition & Food Research*, 2019, 63(23): 1801187.
- [24] DALILE B, VAN OUDENHOVE L, VERVLIEET B, et al. The role of short-chain fatty acids in microbiota-gut-brain communication[J]. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, 2019, 16(8): 461-478.
- [25] 吴本升,孙明明,颜帅,等.骶神经磁刺激联合生物反馈治疗功能性排粪障碍的疗效观察[J].*结直肠肛门外科*,2021,27(1):29-34.
- [26] 王丙开,王志,武伦,等.粪菌移植在功能性便秘治疗中的价值及存在的问题[J].*现代医学*,2021,49(7):827-831.
- [27] 赵安琪,樊文彬,蓝海波,等.预防性造瘘在慢性顽固性便秘手术中应用的思考[J].*世界最新医学信息文摘*,2019,19(20):143-144,149.

(本文编辑 贺慧斌 黎志清)