腹泻型肠易激综合征的中医实验研究进展*

□李熠萌 蔡 淦**

(上海中医药大学附属曙光医院消化科 上海 200021)

摘要:综述了 10 年来中医药对腹泻型肠易激综合征的实验研究方法,从研究对象、干预方法、观察指标、实验结果等方面进行了回顾总结。

关键词:腹泻型 肠易激综合征 中医 实验研究

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是以腹部疼痛或不适,伴有排便习惯改变和大便性状异常等临床症候群,持续存在或间歇发作,但无器质性疾病(形态学和生化指标等异常)的证据。根据临床表现,可分为腹泻型(IBS-D),便秘型(IBS-C)、腹泻便秘交替型(IBS-A)和未定型(IBS-U)四种类型。目前认为本病发病部位不仅限于结肠,也涉及小肠、胃、食管等整个消化道及其他脏器(如胆囊、膀胱等),为临床上最常见的一种胃肠道功能紊乱性疾病。

由于 IBS 发病机制涉及精神、饮食、感染、遗传等多个方面,病变涉及中枢神经系统以及胃肠道等多个部位,目前西医学尚无针对性治疗的有效药物。临床上多采用对症治疗为主,配合心理疏导以及抗焦虑等治疗,其疗效尚不令人满意。近年来中医药对本病的研究进展较快,腹泻型肠易激综合征在发生发展过程中往往易受情绪因素的干扰,往往表现为泄泻反复发生,可以归属到中医“泄泻”、“郁证”等病证范畴,与“痛泄”关系最为密切,是中医药研究最多,最

为成熟的一个分型。

笔者以“肠易激”为模糊关键词,查阅了清华同方医学数据库自 1998 年至 2008 年的所有医学文献共 270 篇,便秘型肠易激综合征研究占 4%,流行病学及综述占 3.5%,腹泻型肠易激综合征及内脏高敏的研究占 92.5%,其中中医中药(含针灸)研究占 53.5%(其中临床研究 35.5%,实验研究 14%,个人验案 4%),西医学临床及实验研究 39%(其中临床研究 22%,实验研究 17%)。由此可见,中医中药在腹泻型肠易激综合征的研究上占据了半壁江山,且多以临床研究为主。在发表的文献中,中医药治疗腹泻型肠易激综合征的临床疗效较为满意,普遍好于西医的单一药物治疗,但其辨证分型缺乏规范统一的诊断标准,其疗效评估缺乏客观依据,对证的实质探讨也不够深入,从而大大降低了中医药治疗可靠性的有效说服力。为进一步规范完善诊断辨证标准,提高中医药的治疗有效率,中医药方证实验的研究日渐蓬勃,尤其在近 3 年取得了更加快速的发展,在本文查阅的 30 余篇核心期刊上发表的实验研究文献中,2006 年以后发表的占 75%。下文将依次分类综述近 10 年中医药对腹泻型肠易激综合征的实验研究方

收稿日期: 2008-06-25

修回日期: 2009-02-16

* 上海市教育委员会科研项目(07CZ021):肠吉泰降低肠易激综合征模型大鼠内脏高敏感性的作用和机制研究,负责人:林江。

** 联系人: 蔡淦,教授,博士生导师,主要研究方向:胃肠疾病,E-mail:dia@njutcm.edu.cn。

法,总结其进展,展望其发展。

一、研究对象

63%的文献采用大鼠作为实验造模的对象,其中Wistar大鼠占25%,新生SD大鼠占20%,成年SD大鼠占18%。约37%的文献选择了其他实验动物,如小鼠(20%),豚鼠(8%),兔(8%)等。对实验动物的性别,限定为雄性的约占50%,另一半文献则按照雌雄各半的比例选择实验动物。

二、造模方法

动物肠管离体实验占20%。化学刺激造模占20%,皆以0.5%醋酸0.5mL直肠内注射,持续2周。心理应激造模占20%,采用的方法包括:慢性束缚^[1],夹尾刺激^[2],避水应激^[3]及乳鼠期母幼分离^[4]等。药物导泻造模占13%,采用药物包括硫酸镁^[5]、番泻叶^[6]、大黄水煎液^[7]等。复合方法造模占25%,文献主要采用的方法为心理应激+药物导泻(18%)^[8],其他方法涉及化学刺激(醋酸直肠内灌注)+机械刺激(球囊直肠内注气)^[9],化学刺激(醋酸直肠内灌注)+心理应激(避水刺激试验)^[10]等。其他方法如石君杰等^[11]采用腹腔注射卵清A1b法建立大鼠IBS模型,也可导致大鼠内脏敏感性增高。

三、干预措施

实验动物造模成功后,所有文献都采用中药煎剂给予干预治疗,87%的文献设立了西药对照组,观察其疗效,探讨其作用机制。主要的干预措施是各类自拟方,占60%,其中以疏肝健脾为原则组方占44%,以温中健脾为原则组方占16%。古方研究最多的是痛泻要方,占24%,其次是逍遥散,占12%。也有少数文献以腹痛为主症,以肠郁为主病的角度,进行了其他的古方研究,如北京中医药大学陈萌等^[12]对经方枳实芍药散降低大鼠内脏高敏的机制进行了探讨,得出了肯定结论。设立对照组的文献都采用了阳性药物的平行对照方法,其中得舒特^[13]使用最多,占54%,其他对照药物包括泽马可^[14]、阿洛司琼^[10]、曲美布汀^[15]、盐酸左旋咪唑^[7]、阿托品^[16]、诺氟沙星等^[17]。

四、观察指标

各文献的观察指标可分为以下几类:

1. 动力学指标

肠道动力学指标主要有以下几类:小肠推进功能测定^[18],以稀便级/率和墨汁/碳末推进百分率计算;结肠转运功能测定^[19],以粪点数及玻璃小球排出时间估算。

2. 内脏敏感性指标

约半数文献对实验动物的内脏敏感性进行了测量,其中60%以腹壁回缩反射的容量阈值作为评估,27%的文献在作腹壁回缩反射的同时进行腹壁肌电活动的记录来消除主观评分带来的偏倚,另有13%的文献以腹壁回缩反射评分值作为评估。

3. 免疫-神经-内分泌网络的相关递质血浆或肠道浓度测定

共25篇文献对各类神经免疫内分泌物质进行了测定,其中研究最多的为脑肠肽类胃肠激素的研究,占64%。按照研究出现频率由高到低顺序依次为血管活性肠肽(Vip)^[20]、P物质^[21]、5-羟色胺(5-HT)^[22]、生长抑素(SS)^[23]、内皮素(ET)^[24]、降钙素基因相关肽(CGRP)^[25]。其次为对免疫介导的研究,占24%,主要是对肥大细胞活化程度^[26]及细胞因子如IL-1 β ^[27]、IL-2^[28]和IL-10^[29]的测定。再次对HPA轴的功能调节作用占12%,主要是对皮质醇(Cor)^[30]和促肾上腺皮质激素(ACTH)^[31]的含量进行测定。

4. 动物离体实验的观察指标

在6篇对实验动物离体结肠的观察中,5篇文献采用测定结肠收缩蠕动幅度的方法,以证明相关中药干预措施能够改善肠痉挛,缓解肠平滑肌收缩。而上海中医药大学袁建业等^[32]从影响钙离子通道的角度对自拟疏肝饮在大鼠的离体肠道的作用进行了研究探讨,进一步阐明其调节肠道收缩的作用机制。

5. 其他观察指标

杨海燕等^[7]对脾虚模型小鼠采用肠安颗粒干预,以脾脏指数评估脾虚的复健作用,以碳粒廓清试验评估小鼠免疫系统单核巨噬细胞的吞噬作用,以绵羊红细胞(SRBC)溶血素试验评估小鼠体液免疫功能。石君杰^[33]以自拟宁肠汤干预IBS模型大鼠后测定其SOD,MDA及T-AOC等氧自由基含量,评估其机体抗自由基氧化能力。

五、结果与结论探讨

查阅的全部文献都获得了阳性结果。经实验证实,中药组方能够降低腹泻型肠易激综合征大鼠的肠道敏感性,可以减少肥大细胞的分泌活化,降低

IL-1 β , 升高 IL-2, 促进抗炎因子 IL-10 的表达, 可抑制 HPA 轴的兴奋性, 降低皮质醇和促肾上腺皮质激素, 并且可以提高血清内皮素, 降低血管活性肠肽, 生长抑素及 P 物质。动物的离体肠管实验也证实中药组方可以减少肠蠕动, 改善肠痉挛, 明显缓解肠道平滑肌的非规律性收缩。上述阳性实验结果中, 中药剂量与效果呈明显的量效关系。

所查阅的 36 篇文献中, 有 13 篇文献(占 36%)对实验动物的肠道粘膜行病理观察, 未见异常病理改变, 证实肠易激综合征是功能性变化。86% 的文献设置了阳性药对照组, 但只有 32% 的文献结果证实中药干预效果优于对照组, 且有优效性差异的中药剂量都在 30g·kg⁻¹ 以上, 最高剂量达到 50g·kg⁻¹。

六、总结

肠易激综合征的动物模型, 目前国内以大鼠为主要实验对象。有文献提出建议更近似人类生理心理的实验对象如灵长类动物的选择。对实验动物的性别选择, 并无特别说明限制, 有文献认为^[34], 肠易激综合征的发病率女性是男性的两倍, 而且雌性动物相对雄性易于致敏, 建议采用雌雄各半的研究方式。张青、梁列新等^[35]研究性别周期对大鼠内脏感觉的影响, 结果证实生理状态下雌性大鼠动情期和动情前期的内脏感觉较之动情后期、间期及雄性大鼠更敏感。因此对实验动物的性别选择还需要更多大规模研究证实。

目前文献所采用的造模方法可归纳为两类: 以中枢为靶点的刺激和以外周为靶点的刺激。前者是指应激, 而最重要的应激因素就是生活事件。对实验动物幼年期的生活事件更易于造成胃肠功能紊乱, 前述的母幼分离、避水应激和束缚应激都属于此类。后者则包括胃肠感染、化学刺激及直肠扩张刺激。目前国外的动物实验倾向于将两者结合在一起进行造模, 认为机体在未成熟阶段受到外周致敏, 容易中枢致敏化, 形成慢性内脏高敏。基于此原理, Al Chaer^[36] 等对新生 SD 大鼠行直肠内化学和机械刺激, 形成内脏高敏大鼠模型, 这一方法被国内研究广泛采用。对于造模是否成功, 多数文献都没有进行评估或评估标准不规范, 仅 20% 的文献在造模后对肠道敏感性进行了评估。肠道敏感性评估主要采用的方法有三种: ①腹部回缩反射(AWR)。在进行成年大鼠结肠扩张(CRD)时, 根据大鼠腹肌收缩反应进行半定量评

分。②腹壁肌电活动。在麻醉状态下将电极缝合到大鼠腹股沟韧带上方、距中线 1.5cm 的一侧腹外斜肌上。根据球囊注水的不同容量进行直肠扩张, 用 Powelab 电生理记录仪进行肌电记录, 观察大鼠腹壁的收缩次数, 并对肠道敏感性作出评估。③脊髓诱发电位。在麻醉状态下将电极埋于大鼠髂骨翼连线(第 6 腰椎)处, 在进行直肠扩张时, 通过球囊有节律的充、放气, 用 Keypoint 肌电图电位诱发仪记录脊髓相应节段(L6 - S2)的脊髓诱发电位。

对照组的干预措施中, 采用化学刺激的造模方法, 其对照组都采用生理盐水灌肠, 这也是一种机械刺激, 为消除可能造成的实验偏倚, 有文献建议采用按摩会阴的方法, 值得采纳。

虽然多数文献都设立了模型组和阳性药物对照组, 但中药干预组的各项指标都是与模型组相比有统计学意义, 仅有 32% 的文献, 其阳性药对照组与中药干预组的疗效有统计学差异, 这不能体现中医药在肠易激综合征治疗方面的特色与优势。

七、未来研究的展望

规范实验动物的选择与造模, 采用标准的造模评判标准及操作方法, 在造模成功得到证实后, 还需结肠病理染色证明肠道无器质性病变。对实验对象进行干预后所选择的实验变量应体现中医治疗的靶点特色, 应体现中药相对西药治疗靶点单一的优势。中药复方对实验动物模型的治疗存在量效关系, 其大剂量组相对阳性药对照有部分统计意义, 这对中药的临床应用缺乏推广说服力, 应进一步研究中药拆方、复方的作用疗效, 寻找量效关系最大的药物配伍组合, 充分体现中医治疗的优势。

参考文献

- 1 杨江生, 徐珊, 石君杰. 宁肠汤治疗肠易激综合征的实验研究. 浙江中医学院学报, 2004, 28(2):48-53.
- 2 石君杰, 王海云, 邵国民. 宁肠汤对肠易激综合征大鼠下丘脑-垂体-肾上腺轴干预作用研究. 中国中西医结合杂志, 2006, 14(2):93-95.
- 3 谢建群, 郑昱, 吴大正, 等. 疏肝饮对腹泻型肠易激综合征大鼠血管活性肠肽和 P 物质的影响. 上海中医药大学学报, 2004, 18(3):36-39.
- 4 胡旭光, 唐春萍, 相湘, 等. 痛泻要方及有效成分对肠易激综合征大鼠模型的治疗作用. 现代中西医结合杂志, 2007, 16(30):4429-4430.
- 5 毛效军, 李伯. 理肠化滞汤治疗肠易激综合征临床及实验研究. 北

- 京中医药大学学报, 2002, 25(2):60-61.
- 6 李冬华, 李春森. 痛泻要方对肠易激综合征模型大鼠血管活性肠肽的影响. 时珍国医国药, 2007, 18(9):2098-2099.
 - 7 杨海燕, 张黎莉, 袁秀荣. 肠安颗粒对脾虚模型小鼠及其免疫功能的影响. 中国实验方剂学杂志, 2008, 14(1):43-45.
 - 8 徐海珍, 谢建群, 施斌, 等. 温中健脾方对腹泻型肠易激综合征大鼠结肠粘膜肥大细胞的影响. 江西中医学院学报, 2007, 19(4):58-60.
 - 9 楚更五, 杨银芳, 李平, 等. 痛泻要方对醋酸-球囊扩张大鼠实验性肠易激综合征作用的研究. 陕西中医, 2007, 28(7):918-920.
 - 10 胡旭光, 杨超燕, 张春燕, 等. 痛泻要方对两种腹泻型肠易激综合征模型大鼠的止痛止泻作用研究. 中华临床医学研究杂志, 2007, 13(9):1125-1126.
 - 11 石君杰, 戴玉英, 徐发莹. 逍遥散对腹腔注射卵清蛋白致肠易激综合征大鼠内脏敏感性的作用. 中华中西医消化杂志, 2007, 15(6):361-364.
 - 12 陈萌, 张东梅, 韦兰兰. 枳实芍药散对大鼠肠道高敏性的影响. 中国实验方剂学杂志, 2007, 13(6):49-52.
 - 13 赵玉斌, 李佃贵. 健脾解毒化浊方对肠易激综合征作用机制的实验研究. 现代中西医结合杂志, 2008, 17(20):3091-3094.
 - 14 王晓燕, 胡旭光, 宋宁, 等. 健脾疏肝方对 BS 模型大鼠的治疗作用. 中药药理与临床, 2007, 23(4):42-43.
 - 15 查安生, 张树卿, 周导, 等. 逍遥煎剂对腹泻型肠易激综合征大鼠的治疗作用. 安徽中医学院学报, 2008, 27(3):41-43.
 - 16 陈文莉, 郭良集. 加味痛泻要方对小鼠小肠推进及药物性腹泻的影响. 山西中医学院学报, 2006, 7(4):13-14.
 - 17 吴素珠, 肖文霞, 廖晶晶, 等. 痛泻要方治疗小鼠应激腹泻的实验研究. 中医药信息, 2008, 25(1):75-76.
 - 18 石君杰. 调肝健脾法治疗束缚应激肠易激综合征大鼠的实验研究. 现代中西医结合杂志, 2005, 14(6):722-724.
 - 19 石君杰, 戴玉英, 徐发莹. 逍遥散对肠易激综合征大鼠内脏高敏感性的影响. 浙江中西医结合杂志, 2008, 18(1):23-25.
 - 20 谢建群, 陆雄, 龚丽萍, 等. 健脾温中法对脾胃虚寒型肠易激综合征模型大鼠血管活性肠肽影响的实验研究. 上海中医药大学学报, 2003, 17(4):49-51.
 - 21 胡旭光, 张思为, 相湘. 疏肝、健脾、疏肝健脾方药对肠易激综合征模型大鼠的治疗作用及机理探讨. 河南中医, 2007, 27(9):23-24.
 - 22 刘珊珊, 陶双友, 王汝俊, 等. 舒肝健脾复方对内脏高敏感模型大鼠的治疗作用. 中药新药与临床药理, 2008, 19(3):169-171.
 - 23 李合国, 赵志军, 张峰. 健脾温中方治疗脾胃虚寒型肠易激综合征实验研究. 中国中西医结合消化杂志, 2002, 10(5):287-289.
 - 24 石君杰, 戴玉英, 徐发莹. 逍遥散对肠易激综合征大鼠作用的实验研究. 福建中医药, 2007, 38(6):54-57.
 - 25 赵玉斌, 李佃贵. 痛泻要方对肠道高敏感性肠易激综合征大鼠模型疗效和作用机理的研究. 中成药, 2006, 28(6):852-855.
 - 26 刘增娟, 赵玉斌. 痛泻要方抑制致敏大鼠腹腔肥大细胞脱颗粒的研究. 现代中西医结合杂志, 2007, 16(14):1901-1903.
 - 27 王海云, 石君杰. 宁肠汤对肠易激综合征大鼠血清细胞因子作用的研究. 现代中医药, 2006, 26(2):37-39.
 - 28 石君杰, 王海云. 宁肠汤对肠易激综合征大鼠免疫功能的调节作用. 中医药学刊, 2005, 23(11):36-37.
 - 29 徐海珍, 谢建群, 施斌, 等. 腹泻型肠易激综合征大鼠结肠黏膜炎症细胞因子的表达及温中健脾方对其影响的研究. 上海中医药杂志, 2007, 41(6):69-72.
 - 30 石君杰, 戴玉英, 徐发莹. 逍遥散对肠易激综合征大鼠血清皮质醇变化的影响. 山东中医杂志, 2008, 27(1):46-49.
 - 31 石君杰, 徐珊, 王海云, 等. 宁肠汤对肠易激综合征大鼠 HPA 轴的调节作用. 浙江中西医结合杂志, 2006, 16(6):332-334.
 - 32 袁建业, 谢建群. 疏肝饮提取物对大鼠结肠平滑肌收缩的抑制作用. 上海中医药大学学报, 2007, 21(1):50-53.
 - 33 石君杰. 宁肠汤对肠易激综合征大鼠自由基影响的实验研究. 中华中医药学刊, 2008, 26(2):323-325.
 - 34 谭涛, 徐珊. 肠易激综合征的各种动物模型及模型制作的完善思路. 甘肃中医, 2007, 20(6):16-19.
 - 35 张青, 梁列新, 钱伟, 等. 性别及动情周期对大鼠内脏感觉影响的研究. 中华消化杂志, 2005, 25(1):49-50.
 - 36 Al Chaer ED, Kawasaki M, Pasricha PJ. A new model of chronic visceral hypersensitivity in adult rats induced by colon irritation during postnatal development. Gastroenterology, 2000, 119:1276-1285.

Progress Review: Laboratory Study of D-IBS

Li Yimeng, Cai Gan

(Digestion Division, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine Shuguang Hospital,
Shanghai 200021, China)

Abstract: The paper presents a summary of laboratory studies of Diarrhea-Irritable Bowel Syndromes (D-IBS) based on traditional Chinese medical theory and practice. It reviews the progresses made in the area in the context of objects, methodologies, and laboratory indicators/results.

Keywords: D-IBS; TCM; laboratory study

(责任编辑:许有玲, 责任译审:邹春申)