

· 临床 ·

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

师哲, 周蒙恩, 张克慧, 曹梦醒, 李勇*

(上海中医药大学附属市中医医院, 上海 200071)

[摘要] 目的:探究加味芪榔方对药物依赖性气阴两虚型便秘患者的临床疗效及对血清血管活性肠肽(VIP),胃动素(MTL),5-羟色胺(5-HT),5-羟色胺4受体(5-HT₄R)的影响。方法:选取符合药物依赖性气阴两虚型便秘诊断标准的患者160例,随机分为观察组与对照组,每组80例;观察组予加味芪榔方治疗,对照组予乳果糖口服溶液治疗,连续治疗8周。观察2组患者临床疗效,中医证候及血清VIP,MTL,5-HT,5-HT₄R水平变化。比较2组临床疗效并进行至少8周复发率、中医证候随访。结果:观察组患者治疗后总有效率90.91%,对照组75.00%,观察组明显高于对照组($Z=-6.514, P<0.05$)。2组患者治疗前血清VIP,MTL,5-HT,5-HT₄R差异无统计学意义。连续用药8周后,2组患者血清VIP水平较治疗前降低($P<0.05$),且观察组低于对照组($P<0.05$);2组患者血清MTL水平均较治疗前升高($P<0.05$),且观察组明显高于对照组($P<0.05$);治疗后观察组5-HT水平明显高于对照组($P<0.05$);观察组5-HT₄R水平较治疗前略有升高($P<0.05$),但2组患者治疗后5-HT₄R水平差异无统计学意义。随访至少8周,第2,4周观察组复发率明显低于对照组($P<0.05$),第8周后观察组复发率57.14%(40/70),对照组复发率64.81%(35/54),差异无统计学意义。结论:加味芪榔方治疗药物依赖性气阴两虚型便秘临床近、中期疗效优于乳果糖,远期疗效不显著,其治疗机制或与调节患者血清VIP,MTL,5-HT水平有关。

[关键词] 加味芪榔方; 乳果糖; 药物依赖性便秘; 中药疗法; 血管活性肠肽(VIP); 胃动素(MTL); 5-羟色胺(5-HT); 5-羟色胺4受体(5-HT₄R)

[中图分类号] R22;R242;R2-031;R256.35 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)15-0051-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20211593

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20210603.1032.001.html>

[网络出版日期] 2021-06-03 18:08

Clinical Efficacy of Modified Qilang Prescription in Treatment of Drug-dependent Constipation with Qi and Yin Deficiency and Its Effect on MTL, VIP, 5-HT, and 5-HT₄R in Peripheral Blood

SHI Zhe, ZHOU Meng-en, ZHANG Ke-hui, CAO Meng-xing, LI Yong*

(Shanghai Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine (TCM), Shanghai University of TCM,
Shanghai 200071, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the curative efficacy of modified Qilang prescription on drug-dependent constipation with Qi and Yin deficiency and the effects on serum vasoactive intestinal peptide (VIP), motilin (MTL), 5-hydroxytryptamine (5-HT), and 5-hydroxytryptamine 4 receptor (5-HT₄R). **Method:** A total of 160 patients diagnosed with drug-dependent constipation were randomly divided into a treatment group ($n=80$, Qilang prescription) and a control group ($n=80$, lactulose oral solution). The treatment lasted for eight

[收稿日期] 20210321(016)

[基金项目] 上海市科学技术委员会科研计划项目(18401904000)

[第一作者] 师哲,在读硕士,从事消化系统疾病方向研究,E-mail:sz_shizhe@126.com

[通信作者] *李勇,博士,教授,主任医师,博士生导师,从事中西医结合消化系统疾病临床及基础研究,Tel:021-56639828,E-mail:liyong8256@126.com

weeks. Changes in clinical symptoms, traditional Chinese medicine (TCM) syndrome, and serum VIP, MTL, 5-HT, and 5-HT4R before and after treatment were observed. The clinical efficacies of the two groups were compared. An eight-week follow-up was carried out for the observation of recurrent rate and TCM syndrome. **Result:** The overall response rate of the treatment group (90.91%) was higher than that (75.00%) of the control group ($Z=-6.514, P<0.05$). There was no significant difference in serum VIP, MTL, 5-HT, and 5-HT4R between the two groups before treatment. After treatment for eight weeks, both groups showed reduced serum VIP level as compared with those before treatment, and the treatment group was inferior to the control group ($P<0.05$). The serum MTL levels of the two groups were both higher than those before treatment ($P<0.05$), and the treatment group was superior to the control group ($P<0.05$). After treatment, the level of 5-HT in the treatment group was higher than that in the control group ($P<0.05$). The post-treatment 5-HT4R level in the treatment group slightly increased ($P<0.05$), but no significant difference in 5-HT4R levels between the two groups after treatment was observed. During the eight-week follow-up, the recurrence rate in the treatment group was significantly lower than that in the control group at the 2nd and 4th weeks ($P<0.05$). There was no significant difference in the recurrence rate between the treatment group [57.14% (40/70)] and the control group [64.81% (35/54)] after eight weeks. **Conclusion:** Modified Qilang prescription was superior to lactulose in the short- and mid-term efficacy on drug-dependent constipation with Qi and Yin deficiency. No significant difference in the long-term efficacy was observed. The underlying therapeutic mechanism might be related to the regulation of serum VIP, MTL, 5-HT, and 5-HT4R levels.

[Keywords] modified Qilang prescription; lactulose; drug-dependent constipation; Chinese medicine treatment; vasoactive intestinal peptide (VIP); motilin (MTL); 5-hydroxytryptamine (5-HT); 5-hydroxytryptamine 4 receptor (5-HT4R)

药物依赖性便秘是一种病程长久,长期应用刺激性泻药,引起肠道分泌、蠕动功能紊乱,最终形成药物依赖的功能性便秘。患者无泻药则不排便,甚则泻药疗效愈发低下,需以灌肠通便,严重影响了患者的生存质量。随着中国社会步入老龄化阶段,饮食结构、职业、精神社会等因素的影响,我国慢性便秘的患病率逐渐上升,其中功能性便秘占比高达57.1%^[1-2]。有国内外循证医学表明,中医药治疗功能性便秘远期疗效显著,且安全性、复发率、耐受性等方面优势明显^[3-4]。芪榔方(黄芪,槟榔,枳壳,知母,瓜蒌,玉竹,望江南)是上海市中医医院脾胃病科治疗气阴两虚型功能性便秘的常用方,临床疗效显著。但在课题组一项随机对照试验(RCT)研究中表明,部分患者在芪榔方治疗期间出现腹痛腹泻等类似应用刺激性泻药反应,且停药后短期即便秘复发^[5-6]。因此,课题组去掉原方攻伐之药望江南,另加滋阴润肠通便之生白术、生白芍、火麻仁。前期研究证明,芪榔方可通过下调小鼠结肠组织水通道调节蛋白(AQP)4/8及神经丛物质P(SP),血管活性肠肽(VIP)表达,增加粪便水含量缓解便秘^[7-8]。李佳等^[9]研究表明,便秘患者结肠组织VIP的过表达,胃动素(MTL)的下调可引起胃肠蠕动减缓。此外,

慢传输型便秘患者肠蠕动、排空能力下降皆与5-羟色胺(5-HT)表达受损有关^[10]。贡钰霞等^[11]研究表明,便秘的发生与结肠组织中5-羟色胺4受体(5-HT4R)表达下降有关。因此,本研究欲通过双盲RCT试验,进一步观察改良后的加味芪榔方对药物依赖性气阴两虚型便秘患者的临床疗效及对VIP, MTL, 5-HT, 5-HT4R影响,探讨加味芪榔方改善便秘的机制,取得了满意的治疗效果,现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 病例来源 病例均收集自2019年01月至2020年10月就诊于上海中医药大学附属市中医医院脾胃病科门诊的药物依赖性便秘患者,共计160例。患者完成心血管、肝肾功能、造血功能检验并签署知情同意后,依据SPSS生成随机数法,1:1随机双盲分入观察组与对照组,每组80例。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 符合罗马IV功能性便秘临床诊断标准^[12],即在过去的6个月至少有12周(不必连续)发生以下至少2项情况:1/4以上排便费力,1/4以上粪质干结或坚硬,1/4以上排便时有排便不尽或阻塞感,1/4以上排便需要手法帮助,每周自发

排便<3次,没有排稀溏便且不足以诊断为肠易激综合征。

1.2.2 中医辨证分型标准 参考《便秘中医诊疗专家共识意见(2017)》^[13]中气阴两虚证的中医诊断标准,即主证为排便次数减少,排便周期延长,或粪质艰难,便下困难,或排便无力,出而不畅。次证为气虚:乏力懒言,食欲不振,腹胀;阴虚:大便干结,口干欲饮,手足心热,形体消瘦,心烦少眠。符合至少2项主证,2项次证,气虚和阴虚各1项。

1.3 纳入标准 ①符合西医诊断标准及中医辨证分型标准;②1年中间断或持续服用含蒽醌类成分刺激性泻药>6个月,病程>1年;③符合以上诊断标准的18~70岁患者,自愿参加本试验并同意签署知情同意书。

1.4 排除标准 ①合并消化道等器质性病变、心脑血管、肝、肾功能、造血系统等严重原发疾病;②合并精神及精神病史者;③不耐受本研究药物者;④妊娠或哺乳期妇女;⑤研究中认为有任何不适宜入选者。

1.5 脱落与剔除标准 ①脱落标准为经知情同意、并筛选合格进入随机化试验的受试者,因故未完成本方案所规定的疗程及观察周期者;并发症严重不能继续该治疗方案者;发生不良事件不能继续治疗方案者;主动撤回知情同意书者;随访时失去联系者。②剔除标准为不符合诊断、纳入、并符合排除标准者;未曾按要求使用试验药物者;在观察期间使用试验药物之外药物辅助排便者;观察期间失去联系或主动退出者。

1.6 治疗方法 观察组予加味芪榔方+杜密克模拟剂治疗,对照组予加味芪榔方模拟剂+杜密克治疗。加味芪榔方组成为生黄芪15g,槟榔15g,枳壳15g,知母9g,玉竹15g,全瓜蒌15g,生白术30g,火麻仁30g,生白芍30g。加味芪榔方与中药模拟剂(含10%加味芪榔方的水溶液)均由上海市中医医院药剂科煎制并灭菌分装(批号200601),每日1剂,分2次口服,每次250mL。杜密克(Abbott公司提供,进口药品注册证号H20171057)与乳果糖模拟剂(上海市中医医院药剂科制作)每日1次,每次30mL,早餐时服用。2组均连续治疗8周。

1.7 观察指标 ①一般资料,患者性别,年龄,病程。②治疗前后中医症候积分[参照《便秘中医诊疗专家共识意见(2017)》^[13]],将气阴两虚型便秘主症排便次数减少、大便干结、排便无力与次症食欲不振、腹胀、乏力、心烦少眠、排便时间延长按严重

程度划分为无、轻、中、重度,并设定每项主证对应积分0,2,4,6分,次证0,1,2,3分。③治疗前后血清VIP,MTL,5-HT,5-HT4R检测:分别于治疗前后采集2组患者空腹静脉血5mL,常温静置30min,3000r·min⁻¹(离心半径16cm)离心20min,取上清液,置-80℃冰箱冻存储备。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测治疗前后患者血清中VIP,MTL,5-HT,5-HT4R表达水平,具体步骤严格按照试剂盒说明书进行。

1.8 疗效评价 运用尼莫地平算法,治疗指数=[(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分]×100%。痊愈为主要症状、体征消失或基本消失,治疗指数≥95%;显效为主要症状、体征明显改善,70%≤治疗指数<95%;有效为主要症状、体征明显好转,30%≤治疗指数<70%;无效为主要症状、体征无明显改善,甚或加重,疗效指数<30%。总有效率=临床痊愈率+显效率+有效率。

1.9 病例随访 在治疗结束的第2,4,8周,对临床痊愈、显效、有效的2组患者进行门诊或电话随访,并计算复发指数。复发指数=(随访时积分-治疗后积分)/随访时积分×100%。复发指数≥30%或再次服用泻药视为复发。复发率=复发人数/总有效人数×100%。

1.10 试剂与仪器 VIP, MTL, 5-HT, 5-HT4R (ELISA)试剂盒(南京卡米洛生物工程有限公司,批号210122);Epoch2型酶标仪,BioTek Gen5 3.05版数据采集软件(美国BioTek公司);Curve Expert 1.4数据计算软件。

1.11 统计学方法 使用SPSS 25软件进行统计分析。计数资料以率表示,计量资料数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计量数据若符合正态分布且方差齐则用配对t检验分析,不符合正态分布或方差不齐则使用Mann-Whitney U检验分析。按 $\alpha=0.05$ 水准进行检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

1.12 试验伦理审批 本临床试验已通过上海中医药大学附属上海市中医医院医学伦理委员会审查和批准。医学伦理批号2018SHL-KYYIS-22。

2 结果

2.1 一般资料比较 观察组、对照组分别有3例,8例患者脱落或剔除。最终纳入患者149例,观察组77例,对照组72例。2组患者性别、年龄、病程组间差异无统计学意义,资料具有可比性。见表1。

2.2 临床疗效比较 观察组患者总有效率90.91%,对照组患者总有效率75.00%,其中观察组

表 1 2 组患者性别、年龄、病程比较

Table 1 Comparison of gender, age and course of disease between two groups

组别	例数	性别/例		年龄/岁			病程/年		
		男	女	平均年龄 ($\bar{x} \pm s$)	最小	最大	平均病程 ($\bar{x} \pm s$)	最小	最大
观察	77	33	44	54.1±13.4	25	70	5.42±5.55	1.5	30
对照	72	29	43	50.8±13.6	25	69	6.24±6.03	1	30

患者痊愈与显效率 (70.13%) 明显高于对照组 (13.89%)。2 组患者治疗后整体疗效评价差异有统

表 2 2 组患者临床疗效比较

Table 2 Comparison of therapeutic efficiency between two groups

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效	总有效
观察	77	14(18.18)	40(51.95)	16(20.78)	7(9.09)	70(90.91) ¹⁾
对照	72	0(0)	10(13.89)	44(61.11)	18(25.00)	54(75.00)

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ (表 5 同)。

以很好地改善患者气虚阴虚的中医证候,而在纳呆、排便不尽方面,两者疗效相当。见表 3。

表 3 2 组患者中医证候积分比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of traditional Chinese medicine (TCM) syndrome integral between two groups ($\bar{x} \pm s$) 分

中医证候	观察($n=77$)		对照($n=72$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
排便频率	3.90±2.32	0.70±1.29 ^{1,2)}	3.25±2.00	1.36±1.50 ¹⁾
粪便性状	3.38±1.50	0.75±1.13 ^{1,2)}	3.58±1.21	1.56±1.22 ¹⁾
排便无力	2.47±1.29	0.57±0.91 ^{1,2)}	2.28±1.62	1.22±1.45 ¹⁾
纳呆	1.66±0.75	0.71±0.84 ¹⁾	1.42±0.82	0.79±0.69 ¹⁾
腹胀	1.77±0.63	0.32±0.55 ^{1,2)}	1.88±0.90	1.15±0.76 ¹⁾
排便不尽	1.36±0.79	0.38±0.65 ¹⁾	1.13±0.79	0.51±0.67 ¹⁾
排便时间	1.95±0.78	0.53±0.68 ^{1,2)}	2.10±0.68	0.92±0.65 ¹⁾
乏力	1.57±0.68	0.26±0.47 ^{1,2)}	1.47±0.71	1.36±0.74 ¹⁾
心烦少眠	0.78±0.70	0.38±0.54 ^{1,2)}	0.71±0.54	0.63±0.64 ¹⁾
总积分	18.83±3.70	4.61±4.34 ^{1,2)}	17.81±3.95	9.50±4.41 ¹⁾

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.05$ (表 4 同)。

2.4 2 组患者血清 MTL, VIP, 5-HT, 5-HT4R 水平比较 治疗前, 2 组患者血清 VIP, MTL, 5-HT,

表 4 2 组患者血清 VIP, MTL, 5-HT, 5-HT4R 比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of serum VIP, MTL, 5-HT and 5-HT4R between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	VIP/ng·L ⁻¹		MTL/ng·L ⁻¹		5-HT/μg·L ⁻¹		5-HT4R/μg·L ⁻¹	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察	77	80.14±17.36	65.49±9.39 ^{1,2)}	23.39±4.51	34.85±12.34 ^{1,2)}	50.87±6.16	56.27±7.19 ^{1,2)}	2.47±0.54	2.78±0.94 ¹⁾
对照	72	79.12±21.63	70.76±14.98 ¹⁾	22.34±2.83	29.57±8.72 ¹⁾	49.07±6.32	49.38±2.42	2.54±0.57	2.56±0.62

计学意义($Z=-6.514, P < 0.05$), 可认为加味芪榔方疗效优于乳果糖。见表 2。

2.3 中医证候疗效评价 2 组患者治疗前各项证候积分、总分差异均无统计学意义。与本组治疗前比较, 对照组除乏力、心烦少眠外, 其余各项与治疗前相比均明显降低($P < 0.05$); 观察组各项证候积分较治疗前均明显降低($P < 0.05$)。与对照组治疗后比较, 观察组除纳呆、排便不尽外, 其余各项评分均明显下降($P < 0.05$)。证明较之乳果糖, 加味芪榔方可

5-HT4R 表达水平差异均无统计学意义, 2 组表达处同一水平。与本组治疗前比较, 2 组患者血清 VIP 水平均明显降低, MTL 水平均明显升高($P < 0.05$); 观察组患者 5-HT 水平明显升高($P < 0.05$), 对照组治疗前后 5-HT 无明显变化。与对照组治疗后比较, 观察组患者 VIP 水平明显降低, MTL, 5-HT 水平均明显升高($P < 0.05$)。对照组患者治疗前后 5-HT4R 差异无统计学意义, 观察组患者血清 5-HT4R 水平较治疗前升高($P < 0.05$), 但与对照组治疗后差异无统计学意义, 尚不能认为加味芪榔方与乳果糖能通过调节 5-HT4R 改善便秘。见表 4。

2.5 2 组患者复发率比较 在随访中, 观察组患者第 2 周 ($\chi^2=5.647, P < 0.05$), 第 4 周 ($\chi^2=12.369, P < 0.05$) 复发率明显低于对照组, 差异有统计学意义, 第 8 周 2 组患者复发率差异无统计学意义, 尚不能认为加味芪榔方远期疗效优于乳果糖, 仍需进行更近期的疗效随访。见表 5。

3 讨论

随着人们现代生活质量的提高, 饮食结构、精神心理、社会因素等大幅改变, 便秘的发生率逐年提高, 且出现年轻化的趋势^[4,14], 成为现代社会最常

表 5 2 组患者复发率比较

Table 5 Comparison of recurrence rate between two groups

随访时间/周	组别	例数	复发/例	未复发/例	复发率/%
2	观察	70	6	64	8.57 ^[1]
	对照	54	13	41	24.07
4	观察	70	13	57	18.57 ^[1]
	对照	54	26	28	48.15
8	观察	70	40	30	57.14
	对照	54	35	19	64.81

见的消化道疾病之一。便秘的发生严重影响了患者的生活质量,甚至还可诱发心脑血管疾病、肠癌、肝病、早老性痴呆等,严重危及患者生命^[15]。由于患者缺乏对便秘潜在危害的正确认识,误用、滥用泻药导致胃肠道分泌、蠕动功能紊乱,同时还增加精神负担,再一次加重了便秘的发生^[16]。因此,对便秘的未病先防、即病防变和正确诊治成为重中之重。

中医对便秘的认识由来已久,在《黄帝内经》中便有“大便难”“不便”的记载,并且描述了大肠的生理功能和便秘的病因病机“大肠者,传导之官,变化出焉”“气秘者,气内滞,而物不行也”,又有《诸病源候论》曰:“大便难者,由五脏不调,阴阳偏有虚实,谓三焦不和,则冷热并结故也……肠胃本实,冷热之气结聚不宣,故令大便难也。”此叙述正应现代人生冷、辛辣油腻并食,冷热聚结肠胃,大肠传导失司,气机不畅,糟粕内停最终形成便秘的基本病机。中医虽无药物依赖性便秘的病名,但也有误用、滥用泻药导致气血津亏便秘的论述,如《丹溪心法》中写道:“如妄以峻利药逐之,则津液走,气血耗,虽暂通而即秘也。”又《世医得效方》言:“老人脏腑秘,不可用大黄,老人津液少,所以脏腑秘涩,更服大黄以泻之,津液皆去,定必再秘甚于前,只可服宽润大肠之药。”患者便秘后未能得到正确诊治便滥用泻药,药力未能恰至病所,或患者年老津液本亏,但用泻剂,攻伐肠胃,耗伤肠道津液,气血无以化生,则津亏气结推动无力,而病因未去,“虽暂通而即秘”形成药物依赖性便秘。因此,病已虚损,切不可再用硝黄攻之,只可以通补之药徐徐图之。

加味芪榔方由科室自拟方芪榔合剂优化而来,早期研究发现芪榔合剂可通过调节小鼠结肠 SP, VIP^[7],水通道调节蛋白(AQP)4/8^[8]及 Cajal 细胞^[17]促进肠道蠕动,改善便秘。此外,课题组一项早期临床研究表明,芪榔合剂治疗气阴两虚型便秘疗效

明显优于麻仁软胶囊与乳果糖^[5-6]。但在对观察组患者的远期随访中发现,部分患者停药后短期即有复发现象。因此,课题组删去原方含蒺藜的缓泻药望江南,又加生白术、生白芍、火麻仁以增强润肠通便。加味芪榔方以重用生黄芪、生白术共为君药,黄芪生用补肺脾之气,补肺以畅气机,肺气宣肃得利则大肠津液得复,合“提壶揭盖”之意,脾健则精微得生,中焦得运,气血得源,生白术为治气虚秘之专药,生用助运之力强,重用有健脾润下,通而不燥,润而不膩的功效;知母、玉竹滋阴降火,生津而润肺肠燥,有增水行舟之意,生白芍养血柔肝,《本经》载有白芍“本味苦”“破坚积”的功效,《名医别录》亦有“利膀胱大小肠”的记载,重用生白芍既能养血增液润肠通便,又能破坚积、利大小肠,3 味共为臣药,共奏滋阴润肠通便之效;槟榔可“宣利五脏六腑壅滞,破坚满气”,尤善行肠胃之气,枳壳辛苦降,消积导滞,瓜蒌涤痰散结润肠通便,火麻仁富含油脂,重用可润肠通便,四药共为佐使可缓肠燥津枯之急。全方通补兼施,通而不峻,补而不滞,标本兼治,对气阴两虚型便秘患者近中期有较好的临床疗效,但停药后远期疗效与乳果糖组相比无显著差异,仍需进行更远期的疗效随访,以确定加味芪榔方的疗效及下一步研究的开展。

现代研究证明胃肠道分泌、蠕动功能的调节有多种激素、神经递质的参与。VIP 是一种主要存在于中枢神经和肠神经系统的抑制性神经递质,其分泌水平的增高可减少胃肠黏膜的分泌,抑制肠平滑肌收缩,导致便秘的发生^[18]。同时, VIP 能促进一氧化氮(NO)合成, NO 也是一种肠道神经抑制性神经递质,进一步抑制肠道平滑肌运动^[19]。MTL 由 Mo 细胞分泌,可促进胃肠运动及胃肠道对水、电解质的运动。相关研究表明,血清 MTL 水平与肠道平滑肌收缩频率呈正相关^[20],若血清 MTL 分泌水平过低则可表现为便秘^[21-22],若分泌水平过高则可表现为腹泻^[23]。5-HT 是一种重要的脑肠轴神经递质,大部分分布于胃肠道黏膜上,5-HT_{4R} 主要分布于肠神经元、平滑肌和肠上皮细胞,二者可特异性结合作用于平滑肌和黏膜上皮细胞促进分泌、蠕动^[24]。同时,5-HT 可作用于内源性传入神经及中间神经元,调节肠道分泌和蠕动^[25]。有研究表明,便秘患者血清 5-HT 含量较无便秘者显著降低^[26]。本研究结果显示,加味芪榔方治疗后患者血清 VIP 水平明显下降,MTL,5-HT 水平较乳果糖明显升高,但 2 组患者治疗前后血清 5-HT_{4R} 水平差异均不明显。表明加

味芪榔方能通过改善患者血清激素水平缓解临床症状,疗效优于乳果糖,但不能通过上调患者5-HT₄R表达,提高5-HT结合力。有大量研究表明,5-HT在胃肠道及其支配神经上拥有多种配体受体^[24],加味芪榔方是否通过调节其他5-HT受体亚型的表达缓解临床症状仍需进一步研究。

综上所述,加味芪榔方治疗气阴两虚型便秘,能够通过调节患者血清VIP,MTL,5-HT水平缓解药物依赖性便秘患者临床症状且近期疗效显著,但停药后远期疗效较之乳果糖不显著,仍需对患者进行更远期随访以及对处方的深入研究和改进。

【利益冲突】 本文不存在任何利益冲突

【参考文献】

- [1] 中华中医药学会脾胃病分会. 慢性便秘中医诊疗共识意见[J]. 北京中医药, 2011, 30(1): 3-7.
- [2] 刘访, 曹波, 李志, 等. 基于“肺与大肠相表里”探析“通腑理肺法”对慢性功能性便秘的治疗进展[J]. 世界中医药, 2020, 15(17): 2672-2674.
- [3] TAN N, GWEE K A, TACK J, et al. Herbal medicine in the treatment of functional gastrointestinal disorders: a systematic review with Meta-analysis[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2020, 35(4): 544-556.
- [4] 马继征, 刘绍能, 吴泰相, 等. 中药治疗慢性功能性便秘效果的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2010, 10(10): 1213-1221.
- [5] 王健, 刘义安, 汤健, 等. “芪榔合剂”治疗气阴两虚型慢性功能性便秘100例临床研究[J]. 江苏中医药, 2012, 44(7): 24-25.
- [6] 姜入铭, 李毅平. 芪榔合剂治疗气阴两虚型慢性功能性便秘疗效及安全性评价[J]. 长春中医药大学学报, 2013, 29(6): 972-973.
- [7] 李勇, 王健, 李毅平, 等. 芪榔合剂对慢性传输型便秘小鼠结肠SP、VIP的影响[J]. 世界华人消化杂志, 2008, 16(3): 272-276.
- [8] 王健, 汤健, 胡晔, 等. 芪榔合剂对功能性便秘小鼠结肠AQP4和AQP8含量的影响研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(29): 3193-3195.
- [9] 李佳, 杨斌, 石小乐, 等. 加味济川煎对老年阳虚慢传输型便秘患者MTL、SP、VIP影响的研究[J]. 中国中医药现代远程教育, 2021, 19(2): 102-105.
- [10] BLACK C J, FORD A C. Chronic idiopathic constipation in adults: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and clinical management[J]. Med J Aust, 2018, 209(2): 86-91.
- [11] 贡钰霞, 王浩, 侯毅, 等. 大剂量生白术配伍枳实对慢传输型便秘大鼠结肠5-HT₃R、5-HT₄R表达的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39(8): 988-992.

- [12] DROSSMAN D A. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features and Rome IV [J]. Gastroenterology, 2016, doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.032.
- [13] 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)[J]. 中医杂志, 2017, 58(15): 1345-1350.
- [14] 黄业保, 肖倩, 刘春强. 中医药治疗慢传输型便秘的临床研究进展[J]. 中医临床杂志, 2020, 32(8): 1579-1582.
- [15] 吕恒刚, 宋云平, 郭莘. 便秘的危害及预防[J]. 解放军预防医学杂志, 2019, 37(8): 198.
- [16] 朱波, 杨艳, 苏仁意, 等. 右归丸治疗功能性便秘大鼠胃肠动力学和神经递质、水通道蛋白3的影响[J]. 世界中医药, 2019, 14(7): 1677-1680, 1685.
- [17] 李毅平, 李勇, 王健, 等. 芪榔合剂对慢传输型便秘小鼠结肠Cajal间质细胞的影响[J]. 伤害中医药杂志, 2012, 46(1): 68-71.
- [18] IWASAKI M, AKIBA Y, KAUNITZ J D. Recent advances in vasoactive intestinal peptide physiology and pathophysiology: focus on the gastrointestinal system [J]. F1000Res, 2019, doi: 10.12688/f1000research.18039.1.
- [19] 孙祥珍, 马臻棋, 马雪芹. 初探VIP、P物质与便秘的关系[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(26): 113-114.
- [20] ADACHI H, TODA N, HAYASHI S, et al. Mechanism of the excitatory action of motilin on isolated rabbit intestine[J]. Gastroenterology, 1981, 80(4): 783-788.
- [21] ULUSOY E, ARSLAN N, KUME T, et al. Serum motilin levels and motilin gene polymorphisms in children with functional constipation[J]. Minerva Pediatr, 2016, PMID: 27706119.
- [22] CHOO I H, CHUNG J Y, CHONG A, et al. Correlation between depressive symptom and executive function decline in amyloid positive mild cognitive impairment[J]. Alzheimers Dement, 2020, doi: 10.1002/alz.037745.
- [23] 许洁, 郁金芬. 内关穴位按压配合生姜敷贴法对妊娠剧吐患者胃动素水平的影响[J]. 世界中医药, 2020, 15(2): 280-285.
- [24] 杨晨玉, 韩亚楠, 王子旭, 等. 5-HT转运体/受体在肠道疾病发生中的作用研究进展[J]. 神经解剖学杂志, 2014, 30(6): 720-724.
- [25] LIU S, ZHANG L, YUAN C. Clinical efficacy of Shugan Jieyu capsules in post-stroke depression and its effects on NE and 5-HT levels[J]. W Chin Med, 2019, 14(7): 1784-1788.
- [26] 窦迎春, 于新娟, 许倩倩, 等. 慢性便秘患者血清中5-羟色胺、生长抑素的表达及意义[J]. 中华结直肠疾病电子杂志, 2018, 7(1): 42-46.

【责任编辑 王鑫】