

乌梅丸治疗寒热错杂腹泻型肠易激综合症的临床研究

● 倪树文¹ 孙金蝉²

摘要 目的:采用症状积分量表观察乌梅丸治疗寒热错杂型腹泻型肠易激综合征(IBS - D)的临床疗效。方法:将符合纳入标准的 90 例 IBS - D 患者采用分层区组随机法随机分为试验组(乌梅丸组)、对照组(洛哌丁胺组),每组 45 例。试验组给予乌梅丸汤剂,对照组给予洛哌丁胺,两组疗程均为 4 周,停药 3 个月后随访时进行症状评分。结果:乌梅丸与洛哌丁胺均能显著降低 IBS - D 患者的症状积分($P < 0.01$),且乌梅丸优于洛哌丁胺($P < 0.05$)。乌梅丸总有效率达 91.1%,明显优于洛哌丁胺(82.2%)($P < 0.05$)。乌梅丸在降低 IBS - D 患者腹泻、排便急迫感、腹痛、腹胀、乏力积分方面的优于洛哌丁胺($P < 0.05$)。结论:乌梅丸治疗寒热错杂型 IBS - D 具有疗效确切,安全无副作用,远期疗效较为理想的特点。

关键词 IBS - D 寒热错杂 乌梅丸 临床疗效 随机对照

肠易激综合征(Irritable Bowel Syndrome, IBS)是一种临床常见的以间歇性或持续性腹痛或腹部不适伴排便习惯改变和大便性状异常为特征的功能性肠道综合征。腹泻型肠易激综合征(Diarrhea - predominate irritable bowel syndrome, IBS - D)临床较为多见^[1],以洛哌丁胺(Loperamide)为代表的止泻药是现代医学治疗 IBS - D 的主要药物^[2],但停药后易复发,远期疗效不甚理想。中医药对 IBS - D 的治疗具有一定的优势^[3],但其治疗方法主要为调和肝脾法^[4]。然而,在临床中笔者发现腹泻型肠易激综合征属寒热错杂证型者也较为常见,此时使用调和肝脾的方法效果不理想。笔者在临床实践中发现乌梅丸对 IBS - D 证属寒热错杂证型具有较好的疗效,本临床试验研究基于循证医学的方法,采用随机、对照、单盲法观察乌梅丸治疗寒热错杂型 IBS - D 的临床疗效,冀为临床治疗寒热错杂型 IBS - D 筛选优效药物提供较为可靠的证据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本临床研究病例来自于 2011 年 1

月~2012 年 12 月本院消化内科门诊患者。将符合纳入标准的 90 例患者随机分为试验组 45 例,其中男性 18 例,女性 27 例,年龄最大者 68 岁,最小者 26 岁,平均年龄 48.24 ± 11.30 岁;病程最长 12 年,最短 6 个月,平均 6.12 ± 1.57 年。对照组 45 例,其中男性 20 例,女性 25 例,年龄最大者 70 岁,最小者 28 岁,平均 48.71 ± 9.43 岁;病程最长 10 年,最短 3 个月,平均 6.59 ± 2.14 年。两组患者在性别、年龄、病程之间差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 西医诊断标准 采用 2006 年修订的罗马 III 功能性胃肠疾病分类及诊断标准筛选腹泻型肠易激综合征患者^[5]。IBS 诊断标准:反复发作的腹痛或不适,最近 3 个月内每个月至少有 3 天出现症状,合并以下 2 条或多条:①排便后症状改善;②发作时伴有排便频率改变;③发作时伴有排便性状改变。诊断前症状出现至少 6 个月,近 3 个月满足以上标准。缺乏可解释症状的形态学改变和生化异常。IBS - D 分型标准:稀便或水样便占大便量 $\geq 25\%$,硬便或块状便占大便量 $< 25\%$ 。

1.3 中医辨证分型标准 辨证分型参考中国中西医结合学会消化病专业委员会 2004 年制定的“肠易激综合征中西医结合诊治方案”中“寒热错杂型”辨证标

● 作者单位 1. 甘肃省华池县中医医院(745600);2. 甘肃省华池县人民医院(745600)

准^[6]。主要症候:①腹泻便秘交替发作。②便下粘冻或夹泡沫。③便前腹痛,解便即缓而停便发作。④舌暗红,苔白腻。⑤脉弦细或弦滑。次要症候:①腹胀肠鸣。②口苦。③肛门下坠。④排便不爽。证型确定:主证 2 项加次证 2 项,或主证 3 项可确诊。

1.3 纳入标准 ①符合罗马Ⅲ IBS-D 诊断标准;②符合中医辨证属“寒热错杂型”者;③年龄 18~70 岁;④自愿加入该试验,签定“知情同意书”者。

1.4 排除标准 ①肠道器质性病变者;②便秘型或便秘与腹泻交替型 IBS;③不符合中医辨证分型“寒热错杂”型者④服用西沙必利、奥得泰龙、及其它中药等影响结果判定者;⑤合并心脑血管、肝、肾和造血系统等严重危及生命的原发性疾病者;⑥18 岁以下或 70 岁以上者、妊娠或哺乳期者;⑦患精神分裂症、癫痫严重精神疾病者。

1.5 剔除和退出(脱落)标准 ①不符合纳入标准、符合排除标准而被误纳入者;②依从性差,治疗次数不足应治疗次数的 80%,中途自行退出者;③试验过程中接受其他各种该病相关治疗者。

1.6 研究中止标准 ①试验中出现严重不良反应,不宜继续参加试验者;②试验中出现并发症,病情恶化,需采取紧急措施者;③中途退出研究者。但中止病例治疗次数超整个试验过程 1/2 者纳入统计分析。

1.7 临床疗效判断标准 采用症状观察与评分法综合判定临床疗效^[7]: $R = (N_{\text{治疗前评分}} - N_{\text{治疗后评分}}) / N_{\text{治疗前评分}} \times 100\%$ 。(1)显效:大便正常,其它症状基本缓解, $R \geq 70\%$;(2)有效:大便次数明显减少,其它症状改善, $30\% \leq R \leq 70\%$;(3)无效:大便次数未见明显改善,其它症状未见改善, $R < 30\%$ 。

1.8 方法

1.8.1 随机方法及盲法实施 采用分层区组随机方

法,以病程作为分层因素,按 ≤ 1 年,2~5年,>5年分为三层,在每一层内按治疗前临床症状评分分为六个区组,于每一个区组内进行随机。由专人负责治疗,对疗效评价者和数据统计者实施盲法。

1.8.2 治疗方法 试验期间两组均严格按试验设计进行治疗,不使用其他治疗腹泻型肠易激综合征的药物。

1.8.2.1 试验组 方药组成:乌梅 15g,细辛 3g,炮姜 15g,黄连 10g,当归 9g,制附子 6g,花椒 6g,桂枝 10g,党参 15g,黄柏 15g。随症加减:少腹拘急,腹痛明显,兼肝郁乘脾者加白芍 15g,炙甘草 10g;黏液便,脾虚湿重者加苍术 10g,生苡仁 15g,白扁豆 15g;舌质暗,瘀血阻滞者加川芎 6g;舌苔黄,脾虚夹热者黄连用量至 15g;兼形寒肢冷,阳虚甚者,制附片用至 15g;纳呆,食欲不振者加焦楂 15g,神曲 15g。用法:每日 1 剂,水煎服,400ml,一日 2 次。2 周为 1 疗程,共 4 周。

1.8.2.2 对照组 洛哌丁胺胶囊(西安杨森制药有限公司,国药准字 H10910085),4mg,2 次/日,口服,共 4 周。

1.8.3 监测指标 记录试验过程不良反应的发生率;试验结束后 3 个月随访并记录各临床评定量表。

1.9 统计学方法 采用 SPSS 17.0 软件进行数据分析。数据以 $\bar{x} \pm s$ 表述,组间比较用两独立样本 t 检验,组内不同时间点比较采用重复测量资料的方差分析;计数资料构成比采用 χ^2 检验,组间总有效率比较采用非参数检验。检验水准 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 试验组总有效率 91.1%,优于对照组 82.2% ($P < 0.05$),详见表 1。

表 1 两组临床疗效分析表[n(%)]

组别	N	疗 效			总有效率(%)
		显效	有效	无效	
试验组	45	25(55.6%)	16(35.6%)	4(8.9%)	91.1%*
对照组	45	16(35.6%)	21(46.7%)	8(17.8%)	82.2%

注:与对照组比较, $Z = -1.984$,* $P < 0.05$ 。

2.2 两组临床症状评分比较 试验组可显著改善寒热错杂型 IBS-D 患者的临床症状($P < 0.01$),且优于对照组($P < 0.05$)[图 1 A],治疗早期试验组改善腹泻、排便急迫感的效果不及对照组($P < 0.05$),但随访时的疗效优于对照组($P < 0.05$)。对照组停药后会

出现腹泻症状反复($P < 0.05$),而试验组却能继续改善腹泻、排便急迫感症状($P < 0.05$)[图 1 B, F]。试验组和对照组均能改善寒热错杂型 IBS-D 患者的腹痛、腹胀、乏力症状($P < 0.01$),但试验组的效果明显优于对照组($P < 0.05$),且在停药后较长一段时间内

(随访期), 试验组腹痛、腹胀、乏力症状能继续改善 ($P < 0.05$), 而对照组却无此疗效[图 1 C,D,E]。

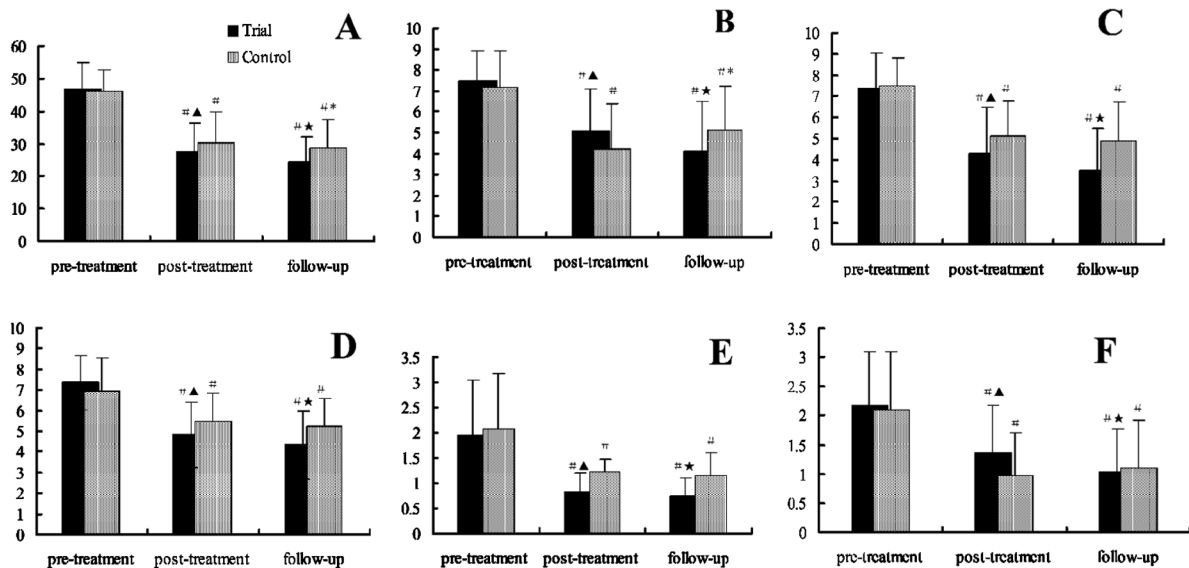


图 1 两组临床症状评分比较

注:A:临床症状总体评分的变化;B:腹泻评分的变化;C:腹痛评分的变化;D:腹胀评分的变化;E:乏力评分的变化;F:排便急迫感评分变化。Pre-treatment:治疗前;Post-treatment:治疗后;Follow-up:随访;Trial:试验组(N=45);Control:对照组(N=45);与治疗前比较,[#] $P < 0.01$;与治疗组比较,^{*} $P < 0.01$,^{*} $P < 0.05$;与对照组比较,[▲] $P < 0.01$,^{*} $P < 0.05$ 。

2.3 不良反应及退出、脱落情况 两组患者均完成整个试验,无退出及脱落病例;试验过程中无不良反应事件发生。

3 讨论

IBS-D 发病与精神心理因素、肠道感染、胃肠道动力学的障碍、内脏感觉异常、胃肠道激素与神经肽变化、遗传因素及饮食结构或饮食习惯不当等相关,是多种因素综合作用所导致的结果^[8]。现代医学针对不同的机制选用不同的药物,如止泻剂、钙通道阻滞剂、益生菌等等,但都很难达到某一种药物能够整体性治疗之目的,祖国医学在治疗 IBS-D 上有比较确切的疗效^[9]。

祖国医学中并无 IBS-D 的病名,但根据临床表现当归属“泄泻”、“痛泻”的范畴。祖国医学认为外邪内侵,情志失调、劳役禀赋,饮食不节等为其致病因素,如《素问·生气通天论》曰:“因于露风,乃生寒热,是以春伤于风,邪气留连,乃为洞泄”;《素问·举痛论》云:“寒气客于小肠,小肠不得成聚,故后泄腹痛矣”。《素问·太阴阳明论》谓:“饮食不节,起居不时者,阴受之,……阴受之则入五脏,……入五脏则满闭塞,下为飧泄”等等皆说明风、寒等外邪内侵及饮食不节、情志刺激、起居不时等都可导致 IBS-D 的形成。《医方考》云:“泻责之脾,痛责之肝,肝责之实,脾责之

虚,脾虚肝实故令痛泻”,说明肝郁是本病致病的关键,脾虚则是中心。故现代医家遵循古法,在治疗 IBS-D 时多采用调和肝脾的方法。而本病在肝郁脾虚的基础上可以进一步发展,脾虚一方面可使肝郁进一步加重,另一方面肝郁、脾虚与外邪结合则可形成湿、热、痰等病理产物,同时脾虚进一步发展又可致脾肾阳虚。从而在临床表现中可见腹中冷痛、大便稀溏、神疲乏力、怯寒喜暖、脘腹胀痛、口干口苦、心中懊恼、舌红苔黄等寒热错杂,正虚邪实,虚实夹杂之征。由于该证病机错综复杂,虚实互见,寒热错杂,单一补法或泻法,用药针对单一脏腑或单纯清热或温阳均难以凑效,治疗当补泻兼施,寒温并用,清上温下,方可起到治愈之目的。乌梅丸出自《伤寒论·辨厥阴病脉病治》篇,为厥阴病之主方。原文曰:“伤寒,脉微而厥,……蛔厥者,乌梅丸主之。又主久利”。《医宗金鉴》谓:“……,厥阴者,阴尽阳生之脏,与少阳为表里者也。邪至其经,从阴化寒,从阳化热,故其为病阴阳错杂,寒热混淆也。”因此可见,乌梅丸方证与寒热错杂腹泻型肠易激综合征病机甚相吻合。药由乌梅、细辛、干姜、黄连、当归、附子、花椒、桂枝、人参、黄柏等药物组成。方中乌梅、人参、当归补血生津,补虚扶正;细辛、桂枝、干姜、附子、花椒温补脾肾,温中散寒,升发阳气;黄连、黄柏清降阳明、泻火解毒,可使火去

(下转第 58 页)

低了妊娠率。西医多用戊酸雌二醇改善子宫内膜及宫颈粘液情况,但因与氯米酚的低雌激素效应促排卵机制相抵触而临床效果不佳。

古代中医籍中无 PCOS 无记载,按其症状可归属于中医“闭经”、“不孕”、“月经后期”、“崩漏”等范畴。目前中医相关研究多数认为,肾虚冲任虚寒是 PCOS 的常见的中医病机之一。由于阳气不足冲任虚寒,寒滞胞宫,气血凝涩不通,而月经后期,至闭经不行或宫寒不孕。温经汤是《金匱要略》治疗月经失调妇人久不受孕的经典名方,方中吴茱萸、桂枝温经散寒,通利血脉,当归、白芍、阿胶、麦冬养血益阴,人参、生姜、甘草、半夏健脾益气 and 胃,资生血之源,川芎、牡丹皮化瘀行血通经,清血分郁热,全方十二味药,温经散寒,重在温养,佐以养血行气通脉化瘀,温清消补并用,大队温补药与少量寒凉药相配,温而不燥,刚柔相济。

现代中医药研究有报道显示温经汤对冲任虚寒证无排卵型月经失调患者的雌孕激素及黄体生成素有调节作用^[6],而此类激素恰恰是影响排卵及内膜生长的关键激素。动物实验也有研究表明温经汤能明显改善血液流变异常,显著降低大鼠的红细胞压积、全血及纤维蛋白和血浆的粘度^[7],对卵泡及内膜生长提供丰富血供。我们将温经汤运用于虚寒型 PCOS 患者促排卵周期中,与对照组相比,排卵率明显提高,宫颈粘液明显改善,评分增加,更利于精子通过而受精;

(上接第 55 页)

不复伤阴,起到以泻为补的作用。该方集酸苦辛甘,大寒大热于一身,燮理阴阳,攻补兼施,通理气血,调和三焦,清上热,温下寒。清降阳明的同时,补气升阳,恢复中气升降之枢,使清阳得升,浊气下泄,各走其道,而诸症自愈。笔者在长期的临床实践中发现乌梅丸对于寒热错杂 IBS-D 征有较好的疗效,为了给临床乌梅丸治疗寒热错杂 IBS-D 提供更为可靠的临床依据,在遵循循证医学思想,以西医一线药洛哌丁胺做对照,观察了乌梅丸治疗寒热错杂 IBS-D 的临床疗效。结果表明,乌梅丸对寒热错杂 IBS-D 具有安全无副作用的特点,疗效确切,且在改善腹泻、排便急迫感方面远期疗效较为理想。

参考文献

[1]姚欣,杨云生,赵卡冰,等.罗马Ⅲ标准研究肠易激综合征临床特点及亚型[J].世界华人消化杂志,2008,16(5):563-566.

同时子宫内膜也明显增厚,A型内膜率增多,改善了子宫内膜的容受性,利于受精卵着床,提高了妊娠率;观察还显示治疗组妊娠率随着治疗周期而逐步增加,临床效果优于对照组,疗效明显。本研究结果显示温经汤能促进虚寒型 PCOS 患者使用 CC 促排卵周期中子宫内膜的生长、改善宫颈粘液,提高排卵率及妊娠率,这可能与其对雌孕激素和黄体生成素的调节作用以及对卵泡和子宫内膜血液流变改善有关。为中医经方改善现代医学技术的不足提供了有说服力的证据,是中西医结合治疗的又一成功案例。

参考文献

[1]谢幸,苟文丽.妇产科学[M].北京:人民卫生出版社,2013:358-371.
[2]中华人民共和国卫生部.中药新药临床研究指导原则[M].第1辑.1993:231-266.
[3]罗颂平,谈勇.中医妇科学[M].北京:人民卫生出版社,2013:70.
[4]Gonen Y, Casper RF. Prediction of implantation by the sonographic appearance of the endometrium during controlled ovarian stimulation for in vitro fertilization[J]. J In Vitro Ferti Embryo Transf, 1990, 7(3): 146-152.
[5]林仲秋.妇产科学[M].北京:高等教育出版社,2013:358-362.
[6]李雯,朱雪琼.温经汤治疗功能失调性月经病的临床研究与探讨[J].中华中医药学刊,2008,26(12):2612-2614.
[7]谢鸣.方剂学[M].北京:人民卫生出版社,2005:312.

[2]Efskind PS, Bernklev T, Vatn MH. A double-blind placebo-controlled trial with loperamide in irritable bowel syndrome. Scand J Gastroenterol, 1996, 31(5): 463-468.
[3]苏冬梅,张声生,刘建平.中医药治疗腹泻型肠易激综合征的系统评价[J].中华中医药杂志,2009,24(4): 468-471.
[4]张正利,蔡滢.20年来中医药治疗肠易激综合征回顾分析[J].中医杂志,2001,42(6):373-375.
[5]Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. Gastroenterology, 2006, 130(5): 1377-1390.
[6]陈治水,张万岱,危北海.肠易激综合征中西医结合诊治方案[J].世界华人消化杂志,2004,12(11): 2704-2706.
[7]孙传兴.临床疾病诊断依据治愈好转标准[S].北京:人民军医出版社,2002: 169.
[8]李红缨,周曾芬.肠易激综合征与精神心理因素[J].昆明医学院学报,2004,(3):90-93.
[9]苏冬梅,张声生,刘建平,等.中医药治疗腹泻型肠易激综合征的系统评价研究[J].中华中医药杂志,2009,24(4):532-535