

中药复方治疗肠易激综合征的实验研究进展

唐丽明^{1*}, 宋宁¹, 袁红霞²

(1. 天津市南开区三潭医院, 天津 300193; 2. 天津中医药大学文理学院, 天津 300193)

[摘要] 对四类常用肠易激综合征(IBS) 动物模型的制备原理、模拟人类 IBS 的病生理特点进行了介绍; 对近年来研究较多的中药复方包括痛泻要方、宁肠汤、黄术灌肠液、加味二至煎、胃肠安丸对 IBS 的作用机制进行综述, 并对目前研究存在的问题即目前 IBS 动物模型的局限性及缺乏复方治疗的物质基础研究提出了自己的见解。针对 IBS 西医尚缺乏有效的药物治疗, 主要采取综合对症处理, 虽有疗效, 但停药后易反复、长期使用副作用明显及费用高, 而祖国医学则在中医的整体观指导下, 辨证论治, 发挥整体调节优势, 在 IBS 治疗方面取得了良好的效果。

[关键词] 中药复方; 肠易激综合征; 实验研究

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013) 20-0355-06

[doi] 10. 11653/syfy201320355

Advances of Experimental Research on Compound Traditional Chinese Medicine for Irritable Bowel Syndrome

TANG Li-ming^{1*}, SONG Ning¹, YUAN Hong-xia²

(1. Tianjin Santan Hospital, Tianjin 300193, China;

2. Liberal Arts College of Tianjin Medical University, Tianjin 300193, China)

[Abstract] Irritable bowel syndrome (IBS) is a prevalent and common abnormal gastrointestinal (GI) tract movement illness. IBS is characterized by a multiple symptom complex of abdominal pain, bloating, and

[收稿日期] 20130617(018)

[基金项目] 天津市应用基础及前沿技术研究项目(07FDE JC08600)

[通讯作者] * 唐丽明, 中医内科学博士, 主治医师, Tel:022-27374763, E-mail: lmtang1976@ hotmail. com

[78] 复方丹参片制备工艺: 中国, CN101181350[P]. 2008-05-21

[79] 黄灿, 杨天鸣, 贺建云, 等. 畚药算盘子闪式提取物的色谱-质谱联用分析[J]. 中草药, 2009, 40(6) : 872.

[80] 陈艳蕊, 毛欣月, 金文闻, 等. 黄芪多糖结构及其单糖组成的气相色谱-质谱研究[J]. 现代生物医学进展, 2011, 11(23) : 4632.

[81] 唐伟卓, 赵余庆. 紫苏、亚麻籽油粕中迷迭香酸的闪式提取(STE) 与 HPLC 测定[C]. 2010 年中国药学会暨第十届中国药师周, 2010: 2522.

[82] 张成中, 卜其涛, 刘发贵, 等. 山竹果壳中 α -倒捻子素和水溶性多糖的含量测定[J]. 药物分析杂志, 2012, 32(2) : 245.

[83] 冯胜. 细柱五加叶指纹图谱研究及其同属植物三萜含量测定[D]. 长沙: 中南大学, 2011.

[84] 李霞, 李巍, 张化, 等. HPLC 测定 3 种甘草废渣中光甘草定的含量[J]. 中国现代中药, 2011, 13(6) : 24.

[85] 王晓婧, 孙伟, 曾珂, 等. 不同产地苦瓜中苦瓜皂苷的闪式提取及 HPLC 测定[J]. 中草药, 2011, 42(12) : 2471.

[86] 袁燕, 刘向前, 刘祖贞, 等. 闪式提取法研究苗药冠盖藤不同部位脂溶性成分[J]. 中药材, 2011(12) : 1894.

[87] 胡小华. 小萝卜大戟(*E. rapulum* Kar. et Kir.) 生物活性成分的提取与分离研究[D]. 乌鲁木齐: 新疆大学, 2008.

[88] 崔佰吉, 张秀荣, 张俊燕. 均匀设计优化闪式提取法提取延灯滴丸有效成分的工艺[J]. 吉林医药学院学报, 2011, 32(3) : 127.

[89] 汤法银. 复方牛至油口服乳剂的研制[D]. 郑州: 河南农业大学, 2010.

[责任编辑 邹晓翠]

sometimes bouts of diarrhea and/or constipation. IBS can be recurrent imposes a substantial economic burden in direct medical costs and in indirect social costs. There is no cure for IBS in Western medicine. Although current IBS therapies are somewhat useful for some patients in relieving single IBS symptoms, patients generally are dissatisfied with their overall efficacy and tolerability. Traditional Chinese medicine (TCM) can provide an alternative treatment for irritable bowel syndrome and many kinds of formulas were proved to be effective in treating IBS in recent years. The present article reviewed the mechanisms of these formulas.

[Key words] compound traditional Chinese medicine; irritable bowel syndrome; experimental research

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是临床上最常见的一种肠功能紊乱性疾病,其特征是肠壁无明显器质性病变,但整个肠道对刺激的生理反应有过度或反常现象。临床表现为腹痛、腹泻、便秘、或腹泻与便秘交替,有时粪便中带有大量黏液。该病可影响所有人种,但以白种人发病率最高。在西方发达国家,IBS 的女性发病率为 14% ~ 24%,男性发病率为 5% ~ 19%。IBS 在我国的发病率也呈上升趋势,有研究统计北京地区该病的发病率已达 7.26%,由于本病病程迁延反复,症状长期困扰患者,影响生活质量,造成极大的心理及社会负担。IBS 的病因和发病机制尚不十分清楚,推测与遗传基因、食物、炎症、精神和心理因素有关,其发病机制主要与胃肠动力、内脏敏感性、脑-肠轴、神经-内分泌-免疫网络等功能异常及肠道菌群失调、肠道感染等多种因素相关^[1-2]。

迄今为止,针对 IBS 西医尚缺乏有效的药物治疗,主要采取综合对症处理,如解痉、促进胃肠动力、止泻、通便、止痛、调节肠道微生态、行为疗法等,虽有疗效,但停药后易反复、长期使用副作用明显及费用高^[3-4],而祖国医学则在中医的整体观指导下,辨证论治,发挥整体调节优势,在 IBS 治疗方面取得了良好的效果。本文总结了近年来针对 IBS 实验治疗研究较多的中药复方,对其作用机制进行了综述。

1 肠易激综合征动物模型

IBS 动物模型多选择大鼠制备,其次也采用小鼠、家兔等。目前主要有以下四类方法制备 IBS 模型。

1.1 机械或化学刺激法 最常见的例如采用灌肠法注入三硝基苯磺酸(TNBS)诱发大鼠急性结肠炎,炎症恢复后再给予束缚刺激,结果显示大鼠结肠对应激敏感性显著增强。其他可采用的化学物质还包括乙酸、甘油、酵母多糖、松节油、甲醛等,可一次性注射,也可多次注射,造成结肠炎症,待消退后出现内脏感觉过敏,出现结肠运动增强。研究发现采用机械刺激直、结肠也可复制 IBS 模型,且具有内脏敏

感性高、稳定性好、动物又能清醒而不受活动限制、无病理性伤害性刺激影响等特点。

1.2 心理应激造模法 精神心理是影响 IBS 患者症状严重程度的一个因素,近年来的研究公认精神心理因素是 IBS 重要的发病原因之一。神经-内分泌-免疫系统的调节失衡,可改变肠道运动及增加内脏敏感性。在 IBS 动物模型制作中,研究者也力图体现精神因素的参与,采用心理应激造模。如束缚-制动法、疲劳游泳法、避水应激法、夹尾刺激法等。

1.3 药物导泻造模法 药物导泻多采用番泻叶、大黄水煎液、硫酸镁等。例如采用番泻叶煎剂灌胃进行大鼠 IBS 模型复制,模型组大鼠出现体重下降,排便溏泻,免疫力下降,低剂量的番泻叶煎剂即可诱发腹泻型 IBS(IBS-D),而不出现肠组织黏膜病理学异常。又如,采用 100% 大黄浸出液给予大鼠灌胃,连续 8 d,即可造成脾虚型的 IBS 模型。

1.4 复合造模法 此类方法造模文献也较常见,例如化学刺激(结肠灌注醋酸、蓖麻油等)+机械刺激(直肠球囊扩张)、心理应激+药物导泻、化学刺激+心理应激等。此外还有神经-内分泌因素造模法、动物肠管离体实验,也有转基因或去基因的动物模型等,但应用较少。

2 痛泻要方

痛泻要方(炒白术、防风、白芍、陈皮)是目前临床治疗 IBS 和基础研究最多的中药复方。对其研究表明,该方对 IBS 动物模型胃肠激素和神经递质具有显著调节作用。如研究发现,腹泻型 IBS(IBS-D)模型大鼠结肠组织血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)与血管活性肠肽受体 1(vasoactive intestinal peptidereceptor, VPAC1)蛋白、mRNA 表达均上调,大量产生的 VIP 与 VPAC1 结合,影响了结肠组织细胞的水通道蛋白(aquaporins, AQPs)表达,进而促进了结肠上皮细胞分泌水分和电解质而导致了腹泻发生,而痛泻要方可使结肠组织 VIP 与 VPAC1 蛋白、mRNA 的表达下调,进而下

调结肠上皮细胞膜 AQP_s 的表达,从而起到止泻作用^[5-6]。

痛泻要方还能降低内脏高敏感性 IBS 模型大鼠外周 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、P 物质(SP)表达水平,增加降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)含量,减少中枢促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin-releasing hormone, CRF)的含量,调节肠道初级感觉神经纤维 VIP 的分泌,减少伤害性刺激向脊髓后角上传,减弱背角神经兴奋性,从而提高内脏痛阈,降低内脏敏感性,改善腹泻症状。在干预肠易激综合征大鼠内脏敏感性方面,研究发现痛泻要方干预后,结肠黏膜肥大细胞数目及脱颗粒减少,下丘脑及结肠 SP, VIP 表达量呈下降趋势,提示痛泻要方可能通过减少肥大细胞脱颗粒,调节 SP 及 VIP 的表达,从而改善胃肠动力并降低内脏敏感性,发挥治疗肠易激综合征的效应。痛泻要方对 IBS-D 模型大鼠组织和血浆中胰高血糖素样肽-1(GLP-1)、生长抑素(SS)、SP 含量也有影响,痛泻要方高、中、低剂量组均能降低组织和血液中 GLP-1, SS, SP 水平^[7-8]。

胃肠道 Cajal 间质细胞(intestinal cells of Cajal, ICC)在肠神经与肠道平滑肌之间起了桥梁作用,其功能及分布的改变与 IBS 发生密切相关。国内有研究观察了痛泻要方对番泻叶联合束缚应激刺激造成 IBS-D 大鼠 Cajal 间质细胞的影响,结果显示 IBS-D 大鼠结肠平滑肌 ICC 增加和功能增强,可能导致慢波的产生和传导异常,从而使肠道的蠕动和收缩细胞功能紊乱,但痛泻要方对大鼠结肠 Cajal 间质细胞无明显作用,即痛泻要方干预后结肠 C-kit 阳性细胞变化不明显,统计学上无差异,但作者也指出对这一结果还需要进一步研究加以验证^[9]。

离体实验表明,痛泻要方对家兔离体平滑肌蠕动有明显的抑制作用,并可对抗乙酰胆碱、毒扁豆碱、氯化钡及组织胺对肠道平滑肌的兴奋作用。本方可使去甲肾上腺素或异丙肾上腺素所致的肠管抑制作用得以增强,但酚妥拉明、心得安不能阻断本方作用,提示痛泻要方对肠道平滑肌的抑制作用是通过阻断 M 受体和直接抑制平滑肌的作用,与兴奋 α 受体、 β 受体无关^[10]。

3 宁肠汤

宁肠汤是根据多年临床经验总结出来的治疗腹泻型 IBS 的经验方,已取得了较为满意的疗效。宁肠汤以调肝健脾立方,针对心神不宁、肝郁脾虚的关键病机特点,由灵芝、钩藤、柴胡、炒川黄连、白芍、白

术、防风、陈皮、木香等中药组成。

现有研究提出 IBS 是一种应激障碍,内脏敏感性增高是其重要的病理生理特征,是其症状产生的重要基础和症状多样化的原因。研究利用心理应激法诱导 IBS 大鼠模型,观察到宁肠汤能显著降低模型大鼠的结肠转运效应及不同扩张容量下的腹部撤离反射(AWR)评分,从而提高了大鼠腹部收缩反射的阈值,使其内脏高敏感性下降,改善痛觉过敏症状^[11]。

对其研究表明,该方对肠易激综合征大鼠下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴具有调节作用,例如利用慢性束缚应激加夹尾刺激诱导 IBS 大鼠 HPA 轴兴奋性升高,皮质醇(Cor)、促肾上腺皮质激素(ACTH)含量明显升高,而宁肠汤能降低 IBS 大鼠 Cor, ACTH 的含量,抑制 HPA 轴的兴奋性^[12]。宁肠汤还可通过调节胃肠激素水平进而恢复异常的胃肠道运动对 IBS-D 起治疗作用,例如有研究显示宁肠汤可明显降低已经升高的 IBS 大鼠血浆酪神经肽水平,降低已升高的血清胆囊收缩素含量,从而降低 IBS 大鼠亢进的结肠转运功能,同时宁肠汤还能降低 IBS 大鼠 5-HT 水平,推测可改善 IBS 时的内脏痛觉过敏^[13]。

宁肠汤还可通过对神经内分泌免疫-炎症反应网络调控起治疗作用。IBS 时肠黏膜炎症免疫改变可通过肠道局部的神经内分泌免疫网络的复杂作用引起肠神经系统-平滑肌功能可逆性的改变,其结局是肠黏膜化学感受器和机械感受器对各种刺激敏感性增高。研究发现 IBS 大鼠血清细胞因子肿瘤坏死因子(TNF)、白介素 1β (IL- 1β)、白介素 8(IL-8)含量明显升高,而宁肠汤能明显降低 IBS 大鼠血清 TNF, IL- 1β , IL-8 含量,并在一定范围内呈现明显的剂量-效应关系^[14-16]。

此外,宁肠汤还可能通过抗氧化、抑制自由基作用起治疗作用。在 IBS 发病过程中,由于血液中自由基清除剂的缺乏,使胃肠神经极易受到自由基的损害。自由基的过氧化作用使细胞膜、细胞内微环境、能量代谢和遗传等方面均发生破坏性的变化,导致了神经细胞的功能障碍、细胞变性、坏死。有研究采用应激法诱导的 IBS 模型大鼠观察抗氧化能力变化及宁肠汤对氧自由基的调节作用,结果发现慢性束缚联合夹尾刺激诱导的 IBS 大鼠抗氧化能力降低,血清丙二醛(MDA)含量增高,超氧化物歧化酶(SOD)、总抗氧化能力(T-AOC)活性降低,而宁肠汤能显著降低 IBS 大鼠血清 MDA 含量,增高血清

SOD,T-AOC 活性,提示宁肠汤可通过增强 IBS 大鼠机体的抗自由基氧化能力,清除蓄积自由基,保护胃肠神经细胞免受损伤^[17-18]。

4 黄术灌肠液

自组中药方剂黄术灌肠液由大黄、黄芪、黄芩、黄连、白术组成,临床治疗研究表明该组方剂配伍合理,具有明显协同作用,抗菌消炎,改善黏膜血循环,促进炎症修复,调整肠道功能,尤其是黄术灌肠液通过灌肠给药高浓度直接作用于病变部位,扶正祛邪,促进局部炎症和水肿消退,缩短病程,且灌肠治疗减少了药物在肝脏的首过效应,比传统口服给药具有明显优势^[19]。

近年来有学者从 IBS 患者结肠标本内发现增多的肥大细胞,提出了 IBS 患者肠壁内可能有炎症成分参与,研究还发现绝大多数 IBS 患者末端回肠和盲肠的肥大细胞数目显著升高;也有报道 40% 的 IBS 患者肠黏膜活检组织可见非特异性炎症改变,而其余患者病理检查虽然正常,但上皮内淋巴细胞及 CD25⁺/CD3⁺ T 细胞数量显著增加,提示部分 IBS 患者中存在肠黏膜低度炎症和免疫细胞功能活化。实验研究采用乙酸灌肠联合束缚应激法建立 IBS-D 大鼠模型,发现黄术灌肠液治疗后腹泻明显减轻,进食进水逐渐恢复正常,结肠标本淋巴细胞及肥大细胞明显减少,大鼠血清 IL-1 β 表达显著降低,IL-10 显著升高,提示黄术灌肠液可能通过降低活化的免疫细胞数目和上调抗炎因子及增强其抗炎活性,纠正促炎/抗炎因子失衡,从而达到治疗 D-IBS 的目的^[20]。

上已述及 IBS 患者及动物模型结肠黏膜肥大细胞明显增多,且与之相毗邻的神经纤维中 P 物质等神经肽类物质表达明显增强,提示 SP 与肥大细胞之间存在紧密联系。SP 是速激肽家族中具有 11 个氨基酸的一种脑肠肽,广泛分布于中枢神经系统、消化系及免疫器官等部位,SP 作用于消化系主要表现为促进肠蠕动、增高结肠内压力、参与痛觉传导、刺激小肠和结肠黏膜分泌水分及电解质、促进胃肠道血管扩张等。国内外研究显示,SP 可促进肥大细胞脱颗粒反应,释放的组胺、白三烯、前列腺素、缓激肽等活性介质,可引起组织炎症性反应、神经性疼痛,介导内脏高敏反应等^[21]。

研究发现黄术灌肠液能显著降低回盲部肥大细胞数量,可通过调节肠道免疫屏障,减少肥大细胞的生成及脱颗粒,同时可显著降低 IBS-D 大鼠血清及回盲部肠组织 SP 含量。结果提示黄术灌肠液可通

过调节体内 SP 含量,进一步调节肠道动力、痛觉传导等功能,并且减少了肥大细胞脱颗粒的介质,进而减轻了脱颗粒释放各种活性物质(如组胺、5-HT、前列腺素、白三烯、血小板活化因子和细胞因子等)诱发的肠道低度炎症反应而加重的 IBS 症状,达到改善 IBS-D 症状的效果^[22]。

5 加味二至煎

便秘型肠易激综合征(C-IBS)是 IBS 的一种常见类型,据广州市调查便秘型占总体 IBS 发病率的 27%。C-IBS 以肠动力减弱为主,临床所见多为本虚标实之证,以虚秘为主,虽有肠道腑实之标实,但究其病因大多因虚而致,或因津血枯燥,肠道失润,无水行舟,或因气虚无力,大肠传导失司,推动乏力。加味二至煎治疗 C-IBS 在临床上取得了较好疗效。该方是根据现代医学 C-IBS 发病机制结合中医辩证总结出的临床验方,全方以二至丸为基本方,辅以枳实、火麻仁健脾行气,润肠通便^[23]。

临床研究发现,大肠燥热型证 C-IBS 患者血浆中的 SP 含量下降,同时一些便秘病人远端结肠的 VIP 神经能减少或缺失,肌层中的 VIP 含量少于正常,实验研究也发现 C-IBS 模型大鼠肠黏膜中 SP 及 VIP 含量也均较正常组降低,因此推测 C-IBS 时某些胃肠激素水平降低,导致胃肠动力缺乏可能是其发生机制。药理学研究表明,加味二至煎可增加大鼠小肠炭末推进率,调节 C-IBS 大鼠小肠运动功能的低下,增加肠黏膜 SP,VIP 含量。提示其可能通过调整紊乱的胃肠激素分泌和释放来达到调节神经内分泌系统的作用。由此推断加味二至煎治疗 IBS 的作用机制可能是通过调整胃肠激素分泌,从而调节胃肠运动^[24-25]。

对加味二至丸中单味药的研究,如对枳实、麻子仁的研究也显示,二者均有调节胃肠运动的作用。在胃痿、肠痿狗模型的慢性实验中,枳实煎剂使胃肠平滑肌收缩节律增强,推测枳实的兴奋作用可能与胃动素升高有关。

加味二至方对便秘型肠易激综合征大鼠肠道肥大细胞数目有显著影响,加味二至方连续灌胃治疗 14 d,可显著减少大鼠回盲部和结肠组织的肥大细胞数目,从而减少肥大细胞多种介质的释放,缓解便秘症状^[26]。

加味二至方还对便秘型肠易激综合征大鼠 5-HT 有影响。5-HT 是广泛存在于胃肠道黏膜的嗜铬细胞(EC)中存在一种信号分子,具有多种生物学功能,参与胃肠道运动、摄食等在内的多种生理功能

调控。研究发现,C-IBS 模型大鼠回盲部及结肠 5-HT 吸光度、积分吸光度、面积的表达比正常组明显增强,而灌服加味二至方 14 d 后模型大鼠的回盲部和结肠组织的大鼠肠道 5-HT 吸光度、积分吸光度、面积的表达明显降低,显示该方能降低便秘型肠易激综合征大鼠肠道 5-HT 分泌,从而改善便秘症状^[27]。

6 胃肠安丸

胃肠安丸是在中医“通因通用”治则指导下研制的微丸制剂,由木香、麝香、檀香、沉香、朱砂、川厚朴、枳壳、大黄、巴豆霜、川芎、大枣 11 味中药组成,具有明显的抗腹泻作用,且具有杀菌、抗病毒等作用。临床观察已证实其对消化不良、肠炎、菌痢、腹泻及便秘有良好疗效,对 IBS-D 亦有良好治疗作用。

有研究以束缚应激激怒法导致实验动物情志不遂,以喂饲高乳糖饲料模拟饮食积滞,将两者相结合,建立符合中医肝脾不调型 IBS-D 大鼠模型,发现模型大鼠血清一氧化氮(NO)水平降低,导致肠平滑肌运动亢进,食物、水、电解质等物质在肠道内停留时间缩短,重吸收受到影响,引发腹泻。胃肠安丸能有效升高血清 NO 水平,从而缓解胃肠痉挛,调整胃肠动力^[28-29]。

小肠黏膜乳酸脱氢酶(LDH)、苹果酸脱氢酶(MDH)活性是反映肠上皮细胞内糖有氧氧化和无氧酵解水平的客观指标。研究显示,IBS-D 模型大鼠小肠黏膜 LDH,MDH 活性显著下降,而胃肠安丸可不同程度地改善 LDH,MDH 活性。提示胃肠安丸可通过增强 MDH,LDH 活性,调节腹泻状态下机体对糖的分解代谢,促进或调整能量释放,改善脾胃运化功能,可能是胃肠安丸止泻或缓解腹泻的机制之一^[30]。

已有研究显示 IBS 肠黏膜通透性也发生变化。肠黏膜通透性是指某一特定物质在肠黏膜表面通过非易化扩散方式渗透的能力。一般以单位时间内某种物质(如糖分子)从肠腔吸收入血并从尿液排出的量来表示。目前较多通过测定尿液中乳果糖/甘露醇比值(L/M),探讨药物对肠黏膜通透性的影响。研究显示 IBS-D 模型组由于肠黏膜屏障损伤,L/M 值显著升高,说明其存在黏膜通透性增高,屏障保护作用下降;而胃肠安丸组 L/M 值显著降低,提示胃肠安丸可能通过降低肠黏膜通透性,保护肠黏膜屏障,从而有效阻止病原微生物及其毒素经肠腔进入消化道以外的器官,发挥止泻作用^[29]。

胃肠动力异常被认为是 IBS 症状产生的主要病

理基础,且 IBS 患者胃肠动力异常具有广泛性、高反应性的特点。有研究利用生理信号采集处理系统采集在体空肠平滑肌运动波,比较 IBS-D 模型大鼠及胃肠安治疗后空肠平滑肌运动振幅。结果显示 IBS-D 模型大鼠平滑肌运动幅度较对照组显著增大,出现肠动力紊乱;而胃肠安丸可使平滑肌运动幅度显著下降。结合前述血清 NO 研究结果推测,胃肠安丸可通过降低空肠平滑肌运动的幅度、缓解平滑肌痉挛、干预或调整小肠传输功能紊乱,延长肠内容物在肠腔内停留时间,从而促进乳糜及水分吸收,达到止泻目的^[28]。

胃肠安丸还对 IBS-D 模型大鼠小肠消化酶和胃肠激素具有调节作用。研究发现胃肠安丸提高小肠酶(乳糖酶)活性,降低 VIP 和 P 物质水平,因此可通过调节胃肠动力、降低内脏高敏感性,达到止泻目的。研究还发现,胃肠安丸能够减少 IBS-D 模型大鼠小肠黏膜肥大细胞数目,减少其脱颗粒反应,从而降低内脏高敏感性^[31]。

7 小结及目前研究存在的问题

其他治疗 IBS 较多的复方还有逍遥散、疏肝健脾方、四逆散等,基本都针对胃肠运动、胃肠激素、内脏高敏感性等反面进行机制研究。虽然近年来对于 IBS 的复方治疗研究做了大量工作,但是必须看到,目前的研究仍存在很多问题。第一,动物模型的问题。IBS 的理想模型应该是中医证候动物模型,该种模型结合中医学的基本特点即辨证论治和整体观念,对实验动物模型进行中医的辨证分析的研究。但病证结合模型并不是简单的将西医病理模型和中医病因模型进行叠加,如何将中医证的特征引入动物模型的评价,值得深入研究。目前的 IBS 诊断主要基于症状学,但又缺乏比较特异的生物学指标,故对动物模型的评判标准较难确定。加之 IBS 病因及发病机制尚未完全清楚,临床表现不尽相同,患者在病程的不同阶段有不同的临床表现。因此,单一一种动物模型很难确切地反映 IBS 者的病理生理过程。当前用于基础研究的 IBS 动物模型仅反映 IBS 病理生理机制的某一方面,模拟 IBS 的某部分特征,尽管有一定的理论基础及合理性,但就其 IBS 复杂的发病机制及其多样化、个体化的诱发因素,目前的动物模型均具有不同程度的局限性。第二,缺少针对复方的物质基础研究。包括痛泻药方在内的多个复方在临床及基础实验中均显示出对 IBS 的良好疗效,但目前还缺乏对其物质基础的研究。近年来,我国许多研究项目都以中药及复方的药效物质基础作

为研究重点的突破口,针对部分疗效确切的中药,从临床疗效与主治角度基本搞清主要药效的物质基础,逐步揭示复方的主要有效群体,主要作用途径和作用部位,以探索中药复方的主要作用原理,为中药的科学内涵和产业水平的提升发挥关键作用。只有明确其物质基础,才能使其更好地服务于临床疗效的提高及新药开发。

[参考文献]

[1] 罗小雨,钟良. 肠易激综合征发病机制的研究进展[J]. 国际消化病杂志,2010,30(6):321.

[2] 胡敏,刘诗. 肠易激综合征[J]. 临床消化病杂志,2012,24(2):103.

[3] 苏秉忠. 肠易激综合征的药物治疗[J]. 中国临床医生,2010,38(9):3.

[4] 李康,王毅,旦增,等. 肠易激综合征的病因、诊断及治疗进展[J]. 现代消化及介入诊疗,2008,13(4):299.

[5] 许惠娟,滕超,钱永清,等. 痛泻要方对腹泻型肠易激综合征模型大鼠结肠组织血管活性肠肽及受体 1 表达影响[J]. 中华中医药学刊,2012,30(2):268.

[6] 滕超,许惠娟,刘慧慧,等. 痛泻要方及拆方对腹泻型肠易激综合征模型大鼠结肠组织水通道蛋白 3 表达的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志,2011,19(5):290.

[7] 王垂杰,包艳莉,李玉锋. 痛泻要方对肠易激综合征模型大鼠血清 5-HT 和 NO 影响的实验研究[J]. 世界中西医结合杂志,2009,4(11):776.

[8] 潘锋,陈建永,张涛. 痛泻要方对脾虚肝郁型肠易激综合征大鼠内脏敏感性干预作用的研究[J]. 中国中医药科技,2009,16(5):361.

[9] 潘锋,张涛,陈建永. 痛泻要方对腹泻型肠易激综合征 Cajal 间质细胞影响的研究[J]. 中华中医药学刊,2009,27(6):1272.

[10] 魏陆新,吴燕敏,刘振清,等. 痛泻要方组成药物对大鼠结肠平滑肌运动的影响及机制[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(8):131.

[11] 王佳薇,沈勤. 宁心安神法对腹泻型肠易激综合征大鼠内脏高敏感性影响[J]. 中华中医药学刊,2011,29(9):2127.

[12] 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[J]. 中国中西医结合消化杂志,2006,14(2):93.

[13] 杨江升,徐珊,申屠利明,等. 宁肠汤对腹泻型肠易激综合征模型大鼠酪神经肽的影响[J]. 中华中医药学刊,2010,28(3):609.

[14] 石君杰. 宁肠汤对肠易激综合征大鼠炎性细胞因子影响的实验研究[J]. 中国中医药科技,2008,15(2):103.

[15] 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[J]. 现代中医药,2006,26(2):37.

[16] 王海云. 肠易激综合征大鼠炎性细胞因子水平及宁肠汤对其影响的研究[J]. 现代中西医结合杂志,2008,17(10):1465.

[17] 王海云. 宁肠汤对肠易激综合征大鼠抗氧化能力的影响[J]. 中国中医药信息杂志,2008,15(7):32.

[18] 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[J]. 中华中医药学刊,2008,26(2):323.

[19] 胡团敏,黄永德,张丽婷. 结肠易激综合征 128 例中药灌肠治疗探讨[J]. 中国现代医生,2008,46(25):29.

[20] 胡俊,胡团敏,何文钦,等. 黄术灌肠液对腹泻型肠易激综合征大鼠 IL-1 β 、IL-10 表达的影响[J]. 世界华人消化杂志,2009,17(21):2188.

[21] 霍涛,胡团敏,黄思付. 黄术灌肠液对腹泻型肠易激综合征大鼠肥大细胞与 P 物质的影响[J]. 世界华人消化杂志,2012,20(3):219.

[22] 吴美玉,胡团敏,郑溪水. 黄术灌肠液对腹泻型肠易激综合征大鼠结肠黏膜 VIP 表达的影响[J]. 世界华人消化杂志,2010,18(28):2966.

[23] 云雅卿,王红霞,张金锋,等. 加味二至煎治疗便秘型肠易激综合征 40 例临床观察[J]. 河北中医,2009,31(10):1462.

[24] 王石红,郭喜军,王红霞. 加味二至方对便秘型肠道易激综合征大鼠小肠运动功能的影响[J]. 河北中医药学报,2010,25(1):34.

[25] 王红霞,张金锋,张纨,等. 加味二至煎对便秘型肠易激综合征大鼠胃肠运动的影响及机制研究[J]. 北京中医药,2010,29(1):70.

[26] 王石红,王红霞. 加味二至方对便秘型肠易激综合征大鼠肥大细胞的影响[J]. 浙江中医杂志,2009,44(12):886.

[27] 王石红,郭喜军,王红霞. 加味二至方对便秘型肠易激综合征大鼠 5-HT 的影响[J]. 河南中医,2010,30(1):42.

[28] 胡瑞,张桐茂,唐方. 胃肠安丸对腹泻型肠易激综合征大鼠的止泻作用及其机制研究[J]. 中草药,2010,41(12):2039.

[29] 胡瑞,唐方. 胃肠安丸对 IBS-D 大鼠血清 NO、5-HT 及结肠组织 SP、MC 的影响[J]. 中国中药杂志,2009,34(23):3073.

[30] 胡瑞,张桐茂,唐方. 胃肠安丸对肠易激综合征大鼠消化酶、水通道蛋白的影响[J]. 中国中药杂志,2010,35(21):2899.

[31] 胡瑞,唐方. 胃肠安丸对肠易激综合征大鼠血清电解质、VIP 的影响[J]. 陕西中医,2010,31(7):914.

[责任编辑 邹晓翠]