

· 临床论著 ·

肠吉安口服液对肝脾不和腹泻型肠易激综合征患者痛觉功能区激活信号变化幅度的影响

沈 骏 诸 琦 袁耀宗 张仲伟 陈克敏

摘要 **目的** 观察肝脾不和腹泻型肠易激综合征(IBS)患者用中药复方制剂肠吉安口服液治疗前后脑痛觉功能区激活信号幅度的变化。**方法** 24 例肝脾不和腹泻型 IBS 患者随机分为两组,分别服用肠吉安口服液(治疗组 14 例)和安慰剂(对照组 10 例)。对比分析直肠注气试验两组患者的感觉阈值和感觉评分,并应用功能性磁共振成像(fMRI)分析直肠注气 30 ml、60 ml、90 ml 和 120 ml 时脑痛觉功能区的激活信号变化幅度。**结果** 初始感觉阈值对照组治疗后比治疗前显著下降($P < 0.05$);排便急迫感阈值、疼痛感阈值治疗组治疗前后比较差异有显著性($P < 0.05$),且优于对照组 $P < 0.05$)。两组治疗前后视觉模拟评分组间比较,在注气 30 ml 时差异无显著性,大于 30 ml 后部分时段差异有显著性($P < 0.05$);治疗组注气 90 ml、120 ml 时大脑痛觉功能区脑岛皮质和注气 120 ml 丘脑激活信号变化幅度显著减少($P < 0.05$),而对照组治疗前后大脑痛觉功能区激活信号变化幅度未见显著改变。**结论** 肠吉安口服液对肝脾不和腹泻型 IBS 的治疗作用可能是通过调节减少颅内痛觉功能区脑岛皮质和丘脑激活信号变化幅度产生。

关键词 肠吉安口服液;肝脾不和腹泻型;肠易激综合征;功能性磁共振成像;痛觉功能区激活信号

Effect of Changji'an Oral Liquid on Activated Signal Alterative Intensity in Algesia Domain in Patients with Diarrhea Type Irritable Bowel Syndrome due to Gan-Pi Disharmony SHEN Jun, ZHU Qi, YUAN Yao-zong, et al *Department of Gastroenterology, Ruijin Hospital, Shanghai, Second Medical University Shanghai (200025)*

Abstract **Objective** To observe the effect of Changji'an (CJA) oral liquid on the activated signal alternative intensity (ASAI) in intracranial algesia domain in patients with diarrhea type irritable bowel syndrome (IBS) due to Gan-Pi disharmony. **Methods** Twenty-four patients were randomly divided into 2 groups, 14 in the treated group and 10 in the control group, they were administrated with CJA and placebo respectively. The sensory threshold and score in the two groups recorded by rectal inflation test were compared and analyzed. The change of ASAI in intracranial algesia domain was analyzed by functional magnetic resonance image (fMRI) during rectum being inflated with 30 ml, 60 ml, 90 ml and 120 ml of gas respectively. **Results** The initial sensory thresholds in the two groups were insignificantly different, but significant difference did show between the two groups in urgent defecation threshold and pain threshold after treatment ($P < 0.05$). Comparison in visual simulative scores between the two groups after treatment at rectal inflated for 30 ml showed no significant difference, but it showed significant difference when the inflation was over 30 ml ($P < 0.05$). In the treated group, the ASAI in insula cortex when rectal inflation being 90 ml or 120 ml and that in thalamus when rectal inflation being 120 ml were significantly decreased ($P < 0.05$). But in the control group, it changed insignificantly after treatment. **Conclusion** The treatment of CJA on Gan-Pi disharmony caused diarrhea type IBS might be effected by regulating the ASAI in intracranial insula cortex and thalamus.

作者单位:上海第二医科大学附属瑞金医院(上海 200025)

通讯作者:沈 骏,现在上海第二医科大学附属仁济医院消化内科 上海市消化疾病研究所(上海 200001), Tel: 021 - 58752145, E-mail: dic-mosf2000@sina.com

Key words Changji'an oral liquid; diarrhea type due to Gan-Pi disharmony; irritable bowel syndrome; functional magnetic resonance imaging; active signal in algesia domain

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是以腹痛或腹部不适及大便习惯改变为特征的慢性功能性肠道病变。目前西医对该病的治疗仅局限于针对肠道局部靶细胞和调节肠道微环境的单一用药,而中医学早有对痛泻之证的病机认识。本研究循于辨证论治的思路,基于疏肝理气健脾的治则,在加减“痛泻要方”发展为肠吉安补脾柔肝、舒痉止泻的基础上,结合直肠注气试验、视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS)以及功能性磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI),旨在客观、量化地论证中药肠吉安的有效性,为中西医结合治疗 IBS 的深入或新药开发提供一些理论依据。

临床资料

1 病例选择 2003 年 1 月—2004 年 2 月期间,纳入肝脾不和腹泻型 IBS 患者 24 例,IBS 的诊断标准采用罗马 II 标准^[1],所有患者均经体格检查及结肠镜检查诊断并经辨证为肝脾不和(情绪紧张时腹痛、腹泻加重,泄后痛减,舌质暗红,苔薄白,脉弦细等症状)腹泻型 IBS。本研究得到患者知情同意并通过瑞金医院伦理委员会的批准。排除:(1)器质性疾病(肠癌、结肠炎等);(2)近期服用对胃肠道和神经系统有影响的药物(如得舒特、斯巴敏、培非康、赛乐特等)的患者;(3)脾胃虚弱型(胃脘隐痛绵绵,疼痛以空腹为甚,喜暖、喜按、喜热饮食,大便溏薄,舌质淡,苔白润,脉细或沉迟无力)患者;(4)肝郁脾虚型(腹痛午后为甚,肢困乏力,食欲不振,大便稀溏,舌淡或暗红,苔薄白,脉沉弦)患者。

2 一般资料 按抽签法随机分为两组,治疗组 14 例,男 6 例,女 8 例;年龄 37~74 岁,平均 (55.5 ± 28.6) 岁;病程 5~52 个月,平均 (25.5 ± 15.7) 个月。对照组 10 例,男 5 例,女 5 例;年龄 38~65 岁,平均 (51.9 ± 13.8) 岁;病程 4~48 个月,平均 (26.8 ± 15.3) 个月。两组资料比较差异无显著性,具有可比性。

方 法

1 治疗方法 治疗组口服肠吉安口服液(每支 10 ml,含白术 10g 白芍 10g 防风 10g 乌梅 6g 生甘草 6g,由上海中医药大学附属曙光医院蔡津教授提供组方),对照组给予对照品(每支含党参 10g 生地 10g);两药批号均为 030227,委托上海复新实业有

限公司制成外观包装及颜色均相同的口服液,再由瑞金医院制剂科分装成每支 10 ml。两组均每次 1 支,早晚各 1 次口服,治疗期为 1 个月。

2 观察指标

2.1 感觉阈值测定 受试前嘱受试者放松,平卧于磁共振(magnetic resonance, MR)检查床上,首先将肛直肠气囊(REF: 9012P2341, Medtronic Synectics, USA)置于距肛门 10~15 cm 范围直肠内,向直肠内气囊渐进性注气,记录受试者不同感觉下的注入气体量,包括初始感觉阈值、排便急迫感阈值及疼痛感阈值(或称直肠最大耐受容积)。

2.2 视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS) 采用 VAS 标尺记录受试者在直肠气囊扩张 30ml、60ml、90ml 及 120ml 时的感觉评分。

2.3 功能性磁共振测定 受试者均为空腹,受试前嘱受试者放松,平卧于 MR 检查床上,进行功能性磁共振测定^[2],将所有原始数据传输到 SUN 工作站,应用 AW 3.2 软件包中 Functional 软件中的 correlation-coefficient 工具进行分析,记录所有受试者在不同容量刺激下功能图像中各兴奋区域(region of interest, ROI),包括扣带前回(anterior cingulate cortex, ACC)、额前皮质(posterior frontal cortex, PFC)、脑岛皮质(insular cortex, IC)和丘脑(thalamus, THAL)的 MR 信号强度-时间变化曲线,通过公式:ROI 的 MR 信号变化幅度(%) = (即时的 MR 信号强度 - 静息时的平均 MR 信号强度) / 静息时的平均 MR 信号强度 $\times 100\%$,得到 MR 信号变化幅度和时间变化曲线,气囊扩张刺激引起的平均 MR 变化幅度为刺激时 MR 信号变化幅度的均数,数据的采集由同一名研究人员完成。

3 统计学方法 采用 SPSS 11.5 统计分析软件进行,组内治疗前后比较采用配对 t 检验,组间比较采用成组设计两样本均数方差分析。

结 果

1 两组患者治疗前后感觉阈值结果 见表 1。治疗组治疗前后排便急迫感阈值和疼痛感觉阈值差异均有显著性($P < 0.05$),且优于对照组($P < 0.05$)。对照组治疗前后初始感觉阈值差异有显著性($P < 0.05$),其他指标治疗前后比较差异无显著性。

表 1 两组患者治疗前后感觉阈值比较 (ml, $\bar{x} \pm s$)

组别例数	时间	初始感觉	排便紧迫感	疼痛感
治疗 14	治疗前	32.50 ± 15.21	79.29 ± 34.11	178.21 ± 46.23
	治疗后	39.29 ± 16.35	97.00 ± 28.30* [△]	209.29 ± 37.92* [△]
对照 10	治疗前	38.00 ± 19.90	87.00 ± 21.00	161.00 ± 20.79
	治疗后	36.50 ± 8.38*	94.64 ± 37.15	169.00 ± 29.23

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,[△] $P < 0.05$

2 两组患者治疗前后 VAS 评分结果 见表 2。治疗组治疗前后直肠注气试验 90ml、120ml 时 VAS 评分差异有显著性($P < 0.05$);治疗后治疗组和对照组直肠注气试验 60 ml、90 ml 和 120 ml 时 VAS 评分比较差异有显著性($P < 0.05$)。对照组治疗后直肠注气试验 60 ml 时 VAS 评分差异有显著性($P < 0.05$)。

表 2 两组患者治疗前后 VAS 评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别例数	时间	VAS 评分			
		30 ml	60 ml	90 ml	120 ml
治疗 14	治疗前	0.54 ± 0.42	1.48 ± 0.83	4.75 ± 1.68	6.86 ± 1.86
	治疗后	0.44 ± 0.23	1.36 ± 0.98 [△]	2.89 ± 2.04* [△]	5.32 ± 2.82* [△]
对照 10	治疗前	0.42 ± 0.15	1.41 ± 0.71	3.28 ± 1.05	4.05 ± 2.16
	治疗后	0.36 ± 0.16	0.71 ± 0.65*	2.84 ± 1.14	4.45 ± 1.54

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,[△] $P < 0.05$

3 两组患者治疗前后痛觉功能区激活信号变化幅度结果 见表 3。直肠注气试验中,注气 90ml 时治疗组治疗后大脑痛觉功能区 IC 激活信号变化幅度较治疗前显著降低($P < 0.05$),而注气 120ml 时治疗组 IC 和 THAL 治疗后脑激活信号变化幅度显著降低($P < 0.05$),且治疗组优于对照组($P < 0.05$);而对照组治疗前后大脑痛觉功能区激活信号变化幅度未见显著改变。

表 3 两组患者痛觉功能区激活信号变化幅度结果比较 (ms)

项目	组别	时间	信号变化幅度			
			30 ml	60 ml	90 ml	120 ml
ACC	治疗	治疗前	0.148	0.192	0.457	0.386
		治疗后	0.019	0.865	0.820	0.995
	对照	治疗前	0.208	0.208	0.454	0.328
		治疗后	0.196	0.351	0.412	0.543
IC	治疗	治疗前	0.403	0.720	1.200	3.051
		治疗后	0.398	0.694	0.413*	0.375* [△]
	对照	治疗前	0.359	0.638	1.326	2.246
		治疗后	0.583	0.410	0.981	2.154
PFC	治疗	治疗前	1.179	1.393	1.069	2.910
		治疗后	1.049	1.156	2.119	1.847
	对照	治疗前	1.034	1.341	0.897	2.523
		治疗后	1.341	0.831	1.716	2.065
THAL	治疗	治疗前	0.467	0.395	0.693	1.735
		治疗后	0.368	0.371	0.383	0.356* [△]
	对照	治疗前	0.322	0.358	0.478	1.020
		治疗后	0.287	0.269	0.423	1.875

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,[△] $P < 0.05$

讨 论

腹泻型 IBS 具有与排便或肠习惯相关的腹部不适(痛)和伴有不正常排便行为(泻)的临床表现。中医学认为与肝脾不和相关^[3,4]。肝脾不和主要表现为:情绪紧张时腹痛腹泻加重,泄后痛减,舌质暗红,苔薄白,脉弦细。本研究基于舒肝理气健脾的治则,在加减“痛泻要方”的基础上发展为肠吉安口服液,方中白术健脾益气,燥湿利水,主治脾气虚弱,大便溏泻;白芍养血敛阴,柔肝止痛,主治泻痢腹痛;防风祛风解表,解痉止痛,主诉腹痛泄泻,肠风下血;乌梅敛肺泄肠,收敛止血,主诉久泻久痢,便血腹痛;生甘草补中益气,缓急止痛,主诉腹痛泄痢,脾胃虚弱。

IBS 内脏高敏感性确切的神经生物学机制尚不清楚,可能包括肠道局部机械性受体和神经末梢的超敏感,神经通路及中枢神经短暂或长期的功能异常,其中异常的中枢兴奋性和神经-肥大细胞联系是 IBS 患者内脏高敏感的重要触发点。总之,脑-肠轴上有多种机制单独或共同作用形成内脏感觉的异常。上述部分发病机制已在动物高敏感模型中得到证实,而近年来神经生物学的研究进展提示在脑-肠轴的各个层面有不同的神经介质发挥作用,为 IBS 内脏高敏感性形成的机制提供了新思路。Berman 等^[5]对 30 例肠易激综合征患者采用正电子发射断层扫描(PET)脑血流显像评价直肠压力刺激引起的局部神经活动的改变。结果发现,直肠压力产生的脑血流增加的部位与躯体疼痛相类似,包括扣带前回部、岛叶、额叶前部、背侧丘脑和小脑。

近年来有关 fMRI 的研究认为:ACC 区主要处理阅读中的认知^[6],ACC 和 PFC 都能调节动作和阅读中枢,两者具有协同作用,PFC 和视觉的学习功能有关,而 ACC 区和学习分析功能有关^[7]。同时研究发现,背侧 ACC 和外侧 PFC 能缓解恐吓刺激和减轻焦虑^[8]。IC 区与内脏感觉有关以及个人的感觉状态有关^[9]。国外的研究较多表明 ACC、PFC 区和肠易激综合征患者的症状相关,但国内一些相关报道认为 IBS 患者中枢参与内脏感觉的主要部位是右侧 IC、PFC 及右侧 THAL。本研究的结果提示肠吉安口服液对本病的治疗作用可能是通过降低颅内 IC 和 THAL 痛觉功能区的激活信号变化强度产生。综上所述,本研究客观、量化地论证了中药肠吉安的有效性,其作用机理可能与通过降低颅内痛觉功能区的兴奋性有关。

参 考 文 献

1 Thompson WG, Longstreth GF, Drossman DA, et al. Func-

- tional bowel disorders and functional abdominal pain. Gut 1999; 45(Sup 2):43—47.
- 2 Yuan YZ, Tao RJ, Xu B, et al. Functional brain imaging in irritable bowel syndrome with rectal balloon-distention by using fMRI. World J Gastroenterol 2003;9(6):1356—1360.
 - 3 潘志恒, 杨跃武, 陈琰碧, 等. 舒肝润肠汤治疗便秘型肠易激综合征 46 例疗效观察. 新中医 1998;30(11):12—14.
Pan ZH, Yang YW, Chen YB, et al. Shugan Runchang Tang for irritable colon of constipation type: A clinical observation of 46 cases. New J TCM 1998; 30(11):12—14.
 - 4 杨建华, 胡林海, 郭怀东. 乌梅丸加味治疗肠易激综合征 34 例. 甘肃中医 1995;8(4):24—25.
Yang JH, Hu LH, Guo HD. 34 cases of IBS patients with Wumei mixture admistration. Gansu Chin Med 1995; 8(4): 24—25.
 - 5 Berman S, Munakata J, Naliboff BD, et al. Gender differences in regional brain response to visceral pressure in IBS patients. Eur J Pain 2000;4(2):157—172.
 - 6 Osaka N, Osaka M, Kondo H, et al. The neural basis of executive function in working memory: an fMRI study based on individual differences. Neuroimage 2004;21(2):23—631.
 - 7 Aizenstein HJ, Stenger VA, Cochran J, et al. Regional brain activation during concurrent implicit and explicit sequence learning. Cereb Cortex 2004;14(2):199—208.
 - 8 Bishop S, Duncan J, Brett M, et al. Prefrontal cortical function and anxiety: controlling attention to threat-related stimuli. Nat Neurosci 2004;7(2):184—188.
 - 9 Critchley HD, Wiens S, Rotshtein P, et al. Neural systems supporting interoceptive awareness. Nat Neurosci 2004;7(2): 189—195.

(收稿:2005-02-20 修回:2005-06-25)

经络氧疗法治疗抗精神病药物所致锥体外系不良反应

都弘 吕雅琴

笔者应用经络氧疗法治疗抗精神病药物所致锥体外系不良反应 56 例,并与安坦治疗的 54 例作对照观察,现报告如下。

临床资料

1 对象 病例来源于 2004 年 1~12 月在我中心住院的患者,均因服用抗精神病药导致锥体外系不良反应(表现形式:药源性帕金森综合征、静坐不能、急性肌张力障碍、迟发性运动障碍),并选择锥体外系副反应量表(RSESE,10 项),按文献(张明园.精神科评定量表手册.长沙:湖南科学技术出版社,2003:197—202)评分>3 分。排除:其他原因所致的锥体外系症状、脑器质性疾病、躯体疾病、抑郁症,无严重躯体合并症。

2 一般资料 110 例患者按抽签法随机分为两组,治疗组 56 例,男 30 例,女 26 例;年龄 17~68 岁,平均(39.6±13.5)岁;不良反应病程 1~26 个月,平均(11.4±5.7)个月。对照组 54 例,男 28 例,女 26 例;年龄 16~67 岁,平均(39.1±11.5)岁;不良反应病程 2.2~28 个月,平均(11.9±6.4)个月。两组患者资料比较差异无显著性($P>0.05$),具有可比性。

治疗方法 所有患者继续应用原有抗精神病药,治疗前停用任何与抗锥体外系反应有关的药物 1 周,治疗组给予经络氧疗法,即取穴内关、足三里,常规消毒,选 1~2 寸长的毫针,手法用平补平泻。配以吸氧,氧流量为 5 L/min,留针 30 min 后停吸氧起针,两侧穴位交替应用,每日 1 次。对照组给予口服安坦,起始剂量每次 2 mg,每日 1 次,以后酌情增加剂量,1~3 周内增至治疗量为每日 4~8 mg。两组均 28 天后评定疗效。治疗期间两组患者均不合用其他治疗锥体外系症状的药物和方法。观察指标:在治疗前及治疗后 2、4 周末用 RSESE 及治

疗时出现的症状量表(TESS)各评定 1 次。各量表的评分进行一致性测验,平均相关系数 r 为 0.86。治疗前后查血常规、肝功能、心电图各 1 次。统计学方法:采用 t 检验及 χ^2 检验。

结果

1 疗效标准 痊愈:RSESE 减分率>80%;显效:RSESE 减分率为 51%~80%;好转:RSESE 减分率为 20%~50%;无效:RSESE 减分率<20%。

2 临床疗效 治疗组 56 例,痊愈 45 例(80.4%),显效 11 例(19.6%),总有效率为 100%;对照组 54 例,痊愈 43 例(79.6%),显效 9 例(16.7%),好转 2 例(3.7%),总有效率 100%。两组痊愈率和总有效率比较差异无显著性。

3 不良反应 按治疗时出现的 TESS 评分,治疗组无任何不良反应发生;对照组出现便秘 10 例(18.5%),口干 9 例(16.7%),头晕 5 例(9.3%),两组比较差异有显著性($P<0.01$)。两组治疗前后血常规、肝功能等检查均无明显变化。

讨论 锥体外系症状和精神症状都可使患者感到烦躁、孤独、坐立不安、肌强直和静坐不能等。安坦等药物虽具有肯定疗效,但长期服用可致迟发性运动障碍,还可引起依赖和成瘾,因此不提倡预防性和长期使用。经络氧疗法是在中医针灸基础上发展起来,具有促进血液循环,增进新陈代谢,促进大脑代谢活动的作用。与通过经络行气血、营阴阳,维持内外环境协调和平衡的理论相吻合。本法与安坦组相比差异虽无显著性,但无不良反应发生,充分说明本法对抗精神病所致锥体外系不良反应的治疗是有效和安全的,患者依从性好,有推广价值。

(收稿:2005-01-31 修回:2005-06-16)