

乌灵胶囊联合匹维溴铵治疗肠易激综合症的临床研究

吴晓尉 侯 煜 季洪赞 梁铭铭 许莲娥 汪芳裕

摘要 **目的** 观察乌灵胶囊联合匹维溴铵治疗肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)的疗效和安全性。**方法** 64 例 IBS 患者按随机数字表法分为治疗组(32 例)和对照组(32 例)。治疗组给予口服乌灵胶囊(0.33 g/粒),1 次 3 粒,每日 3 次,并联合口服匹维溴铵片(50 mg/片),1 次 1 片,每日 3 次;对照组仅口服匹维溴铵片(50 mg/片),1 次 1 片,每日 3 次;两组疗程均为 6 周。观察两组治疗前后各项 IBS 症状评分和 IBS 生活质量评价量表(IBM-Quality of Life, IBM-QOL)评分的变化,应用抑郁自评量表(Self-Rating Depression Scale, SDS)和焦虑自评量表(Self-Rating Anxiety Scale, SAS)进行心理评估,观察患者不良反应发生的情况。**结果** 与对照组比较,治疗组腹痛、大便次数、大便性状症状改善,积分变化率高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗组 IBM-QOL 烦躁不安、身体意象、健康忧虑、饮食限制的评分改善,评分变化率高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗组 SDS 和 SAS 的评分改善,评分变化率高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者均未发现严重不良反应。**结论** 乌灵胶囊联合匹维溴铵治疗 IBS,能够进一步改善 IBS 患者腹痛及排便症状,减轻抑郁焦虑,且安全性高。

关键词 乌灵胶囊;匹维溴铵;肠易激综合征

Treating Irritable Bowel Syndrome by Wuling Capsule Combined Pinaverium Bromide: a Clinical Research WU Xiao-wei, HOU Yu, JI Hong-zan, LIANG Ming-ming, XU Lian-e, and WANG Fang-yu Department of Gastroenterology and Hepatology, Jinling Hospital, School of Medicine, Nanjing University, Nanjing (210002), China

ABSTRACT **Objective** To evaluate the efficacy and safety of Wuling Capsule combined with Pinaverium Bromide in treatment of irritable bowel syndrome (IBS). **Methods** Sixty-four IBS patients were randomized into two groups, the treatment group and the control group, 32 in each group. Patients in the treatment group took Wuling Capsule (0.33 g/capsule, 3 times per day) and Pinaverium Bromide (50 mg/tablet, one tablet each time, 3 times per day), while those in the control group only took Pinaverium Bromide (50 mg/tablet, one tablet each time, 3 times per day). The therapeutic course for all was 6 weeks. IBS symptom score questionnaire, IBM-Quality of Life (IBM-QOL), Self-Rating Depression Scale (SDS), and Self-Rating Anxiety Scale (SAS) were assessed before and after treatment. Adverse reactions were also observed. **Results** The improvement of abdominal pain, stool frequency, and stool properties, as well as changing rates of integrals were significantly higher in the treatment group than in the control group ($P < 0.05$). The improvement of dysphoria, body image, concerns for health, and dietary restriction of IBM-QOL, as well as changing rates of integrals were significantly higher in the treatment group than in the control group ($P < 0.05$). The improvement of SDS and SAS, as well as changing rates of integrals were significantly higher in the treatment group than in the control group ($P < 0.05$). No severe adverse reaction occurred in either group. **Conclusion** Combination therapy of Wuling Capsule and Pinaverium Bromide could improve abdominal pain and defecation, attenuate depression and anxiety of IBS patients with higher safety.

KEYWORDS Wuling Capsule; pinaverium bromide; irritable bowel syndrome

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 81270453)

作者单位:南京军区南京总医院消化内科(南京 210002)

通讯作者:汪芳裕, Tel: 025-80860051, E-mail: wangfangyu2014@126.com

DOI: 10.7661/CJIM.2015.04.0415

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是临床常见的一种功能性胃肠道疾病,主要症状为腹痛、腹胀、排便异常等^[1]。IBS 虽非器质性疾病,且暂无证据提示可能出现严重的远期并发症,但可造成患者生活质量的明显降低^[2]。目前 IBS 的发病机制尚未完全明确,且无药物可以完全有效治疗 IBS,药物联合治疗可能有助于提高疗效。本研究应用乌灵胶囊联合匹维溴铵治疗 IBS,观察其疗效及不良反应,现将结果报道如下。

资料与方法

1 诊断标准 西医诊断标准参照 IBS 罗马Ⅲ诊断标准^[3],反复发作的腹痛或腹部不适,最近 3 个月内每个月发作至少 3 日,伴有以下 2 项或 2 项以上:(1)排便后症状改善;(2)发作时伴有排便频率的改变;(3)发作时伴有粪便性状(外观)改变;诊断前症状出现至少 6 个月,近 3 个月符合以上诊断标准。中医辨证分型诊断标准参考文献^[4],分为:肝郁气滞证、肝气乘脾证、脾胃虚弱证、寒热夹杂证及大肠燥热证。

2 纳入标准 (1)符合 IBS 诊断标准及中医辨证分型诊断标准;(2)年龄 18~75 岁;(3)接受治疗并签署知情同意书。

3 排除标准 (1)孕妇或哺乳期妇女;(2)有精神疾病史或其他影响认知功能的神经系统疾病;(3)交流障碍或文化程度过低而无法完成量表评测;(4)出现报警症状:贫血、大便带血、体重减轻等;(5)既往有胃肠道肿瘤手术病史或胃肠道重大手术病史;(6)伴有严重的呼吸、循环功能障碍或明显的肝肾功能异常。

4 一般资料 64 例均来自 2013 年 4 月—2014 年 3 月南京军区南京总医院消化内科就诊的 IBS 患者,根据随机数字表法将患者分为治疗组(32 例)和对照组(32 例)。其中治疗组男 18 例,女 14 例;年龄 20~65 岁,平均(34.6±18.2)岁;病程 7~58 个月,平均(33.1±19.3)个月。对照组男 17 例,女 15 例;年龄 23~69 岁,平均(35.4±16.9)岁;病程 8~55 个月,平均(31.0±18.7)个月。两组患者的性别、年龄、病程比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。

5 治疗方法 治疗组口服乌灵胶囊(乌灵菌粉,0.33 g/粒,浙江佐力药业,生产批号:130611),1 次 3 粒,每日 3 次,并联合口服匹维溴铵片(50 mg/片,雅培制药,生产批号:629908),1 次 1 片,每日 3 次;对照组口服匹维溴铵片(50 mg/片,雅培制药,生产批号:629908),1 次 1 片,每日 3 次。两组疗程均为 6 周。

6 观察指标及检测方法

6.1 IBS 症状评分 将两组患者腹痛、腹胀、大便次数变化、大便性状变化、黏液便、肛门排气等症状进行评分,采用等级计分法,分为无、轻、中、重 4 级,分别计 0、1、2、3 分^[5],积分变化率(%)=(治疗后积分-治疗前积分)/治疗前积分×100%。

6.2 生活质量评价 运用 IBS 生活质量评价量表(IBM-Quality of Life, IBM-QOL)^[6]进行评估,该量表由 34 个条目组成,分别反映烦躁不安、行为冲突、身体意象、健康忧虑、饮食限制、社会反应、性别概念和家庭关系 8 个方面的内容,每个条目分无症状、轻度、中度、偏重、严重 5 个等级,分别计 5、4、3、2、1 分,每个方面所得分数进一步换算成 100 分制表示,评分变化率(%)=(治疗后评分-治疗前评分)/治疗前评分×100%。

6.3 心理评估 应用抑郁自评量表(Self-Rating Depression Scale, SDS)和焦虑自评量表(Self-Rating Anxiety Scale, SAS)^[7]进行评估,总粗分=各项分数相加,标准分=(粗分×1.25)的整数部分;标准分<53分为无抑郁症状,53~62分为轻度抑郁,63~72分为中度抑郁,>72分为重度抑郁;标准分<50分为无焦虑症状,50~59分为轻度焦虑,60~69分为中度焦虑,>69分为重度焦虑;评分变化率(%)=(治疗后评分-治疗前评分)/治疗前评分×100%。

6.4 不良反应 观察两组患者有无药物过敏、胃肠道反应、神经精神症状等不良反应情况。

7 统计学方法 采用 SPSS 18.0 软件进行数据处理,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 脱落情况 治疗组有 2 例明显违反治疗方案(1 例服药率低于 80%,1 例未服用匹维溴铵),1 例不明原因自行停止服药,共完成 29 例;对照组 2 例明显违反治疗方案(2 例服药率低于 80%),共完成 30 例。

2 两组治疗前后 IBS 症状积分变化率比较 (表 1) 治疗组所有症状积分变化率均高于对照组,其中腹痛、大便次数及大便性状差异有统计学意义($P<0.05$),腹胀、黏液便及肛门排气差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 两组治疗前后 IBM-QOL 评分变化率比较 (表 2) 治疗组 IBM-QOL 总分和 8 个条目的评分变化率均高于对照组。其中烦躁不安、身体意象、健康忧虑及饮食限制差异有统计学意义($P<0.05$),行为冲突、社会反应、性别概念、家庭关系及总分差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 1 两组治疗前后 IBS 症状积分及积分变化率(%)比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	腹痛	腹胀	大便次数	大便性状	黏液便	肛门排气
治疗	29	治疗前	2.07 ± 0.75	1.00 ± 0.93	1.83 ± 0.71	2.00 ± 0.71	1.36 ± 1.01	1.23 ± 0.73
		治疗后	1.14 ± 0.69	0.69 ± 0.76	1.34 ± 0.72	1.17 ± 0.80	0.99 ± 0.95	0.85 ± 0.82
		变化率	-45.40 ± 29.20 *	-13.80 ± 48.20	-42.50 ± 41.90 *	-41.40 ± 38.70 *	-21.50 ± 50.10	-19.30 ± 32.10
对照	30	治疗前	2.03 ± 0.96	0.97 ± 1.07	1.87 ± 0.86	2.10 ± 0.80	1.41 ± 0.92	1.18 ± 0.99
		治疗后	1.47 ± 0.94	0.70 ± 0.88	1.37 ± 0.76	1.50 ± 0.78	1.13 ± 1.02	0.93 ± 0.78
		变化率	-15.60 ± 46.10	-13.30 ± 38.50	-20.00 ± 37.00	-17.80 ± 36.60	-17.70 ± 39.80	14.00 ± 40.10

注:与对照组变化率比较,* $P < 0.05$

表 2 两组治疗前后 IBS-QOL 评分及评分变化率(%)比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	治疗组(29 例)			对照组(30 例)		
	治疗前	治疗后	变化率	治疗前	治疗后	变化率
烦躁不安	74.3 ± 20.5	83.6 ± 16.2	22.3 ± 21.3 *	79.9 ± 15.8	86.5 ± 18.7	10.5 ± 19.5
行为冲突	78.2 ± 19.7	88.5 ± 16.0	23.8 ± 27.8	80.6 ± 15.7	90.4 ± 14.8	18.5 ± 23.1
身体意象	73.9 ± 20.2	84.5 ± 19.2	24.3 ± 31.2 *	72.9 ± 14.9	75.4 ± 12.7	7.8 ± 22.6
健康忧虑	69.3 ± 16.9	84.1 ± 15.1	40.3 ± 32.7 *	71.1 ± 18.3	80.9 ± 14.1	20.7 ± 25.1
饮食限制	65.4 ± 25.7	76.8 ± 20.5	28.5 ± 25.6 *	69.8 ± 24.3	73.2 ± 25.9	15.5 ± 19.2
社会反应	80.5 ± 20.3	88.1 ± 13.7	19.2 ± 30.5	81.0 ± 16.2	87.1 ± 13.2	10.4 ± 27.9
性别概念	88.2 ± 17.1	93.5 ± 14.9	13.4 ± 24.2	92.1 ± 15.4	97.0 ± 12.8	9.6 ± 20.6
家庭关系	84.9 ± 17.5	90.5 ± 15.1	12.9 ± 18.0	86.3 ± 15.5	91.9 ± 14.4	8.8 ± 16.6
总分	605.1 ± 89.9	696.3 ± 95.7	24.7 ± 38.6	623.7 ± 96.1	679.4 ± 86.8	10.8 ± 34.1

注:与对照组变化率比较,* $P < 0.05$

4 两组治疗前后 SDS 与 SAS 评分变化率比较(表 3) 治疗组 SDS 和 SAS 的评分变化率均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 3 两组治疗前后 SDS 与 SAS 评分及评分变化率(%)比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	SDS	SAS
治疗	29	治疗前	59.2 ± 5.8	58.1 ± 5.0
		治疗后	50.3 ± 4.9	48.9 ± 5.7
		变化率	-19.3 ± 16.7 *	-21.8 ± 19.5 *
对照	30	治疗前	61.1 ± 6.2	57.4 ± 7.1
		治疗后	56.0 ± 7.8	52.8 ± 6.6
		变化率	-9.5 ± 13.5	-10.7 ± 16.9

注:与对照组变化率比较,* $P < 0.05$

5 不良反应 治疗组 1 例服药后出现轻度头晕,持续 2~3 天后症状逐渐消失。对照组 1 例服药后反复出现一过性恶心症状,治疗后期症状消失。

讨 论

随着人们生活饮食习惯的改变,IBS 发病率有逐年增高的趋势。一项 meta 分析显示,IBS 的全球患病率为 11.2%左右,不同地区间患病率有明显差异,波动于 1.1%~45.0%^[8]。我国 IBS 的患病率仍低于欧美国家,部分省市 IBS 的患病率在 5%~10%左右^[9]。IBS 病程迁延,对患者生活质量造成严重影响,IBS 患者比非 IBS 患者表现出更为频繁的就医要求和

药物使用,甚至导致不必要的手术率增加,造成患者及社会医疗经济负担加重^[10]。

IBS 的发病机制尚未明确,可能与内脏高敏感性、脑-肠轴异常、肠道感染、肠道微生物群、遗传因素、饮食因素、神经精神因素等有关^[11]。内脏高敏感性和中枢疼痛知觉相关的脑-肠轴功能失调在 IBS 病理生理过程中发挥重要作用,球囊扩张及电刺激试验提示 IBS 患者的结直肠感觉阈值较低^[12]。匹维溴铵是临床较为常用的治疗 IBS 药物,是一种对胃肠道具有高度选择性的钙离子拮抗剂,可竞争性地与平滑肌细胞膜表面 L 通道的双氢吡啶位点结合,减少慢波频率和基于慢波的峰电位幅度,同时匹维溴铵能够减少胆碱能活动及自发性收缩,防止肠壁肌肉过度收缩,降低胃肠道平滑肌的高反应性^[13]。抗抑郁药物可以提高疼痛阈值,并且还可能发挥抗胆碱能作用和抗外周神经效应,在 IBS 的治疗中具有重要地位^[14]。常规抗抑郁药物有五羟色胺再摄取抑制剂、三环类抗抑郁药等,但这些药物不良反应较多,限制了其治疗 IBS 临床应用。乌灵胶囊主要成分为乌灵菌粉,由我国珍稀药用真菌乌灵菌加工提取而成,能使大脑摄取谷氨酸、 γ -氨基丁酸的增加,并增强谷氨酸脱羧酶的活性使 γ -氨基丁酸的合成增加,同时提高大脑皮层 γ -氨基丁酸受体的结合活性,从而有效改善抑郁、焦虑症状,还具有增强机体免疫功能、抗疲劳等作用^[15,16]。乌灵胶

囊治疗焦虑、抑郁的疗效与氟哌噻吨美利曲辛无明显差异,且无明显不良反应^[17]。乌灵胶囊可以有效预防和治疗卒中后抑郁,而且安全性较高^[18, 19]。

本研究在匹维溴铵的基础上联合应用乌灵胶囊,旨在进一步提高疗效。研究结果显示联合应用乌灵胶囊后,患者腹痛、大便次数、大便性状等较匹维溴铵单药治疗均有明显改善,联合用药具有优效性。但仍有部分症状改善不明显,提示 IBS 发病机制复杂,可能需要联用更多类型药物才能达到更好的效果。联合应用乌灵胶囊后,虽然患者 IBS-QOL 总评分较匹维溴铵单药治疗无显著变化,但烦躁不安、身体意象、健康忧虑、饮食限制等方面有明显改善,对于提高患者生活质量是有一定意义的。联合应用乌灵胶囊后,患者抑郁、焦虑状态较匹维溴铵单药治疗均得到显著改善,验证了乌灵胶囊辅助治疗 IBS 的作用途径。

乌灵胶囊联合匹维溴铵能够明显减轻 IBS 患者症状,提高生活质量,改善心理状态,同时,由于乌灵胶囊作为中药制剂安全性较高,用于替代常规抗抑郁药辅助治疗 IBS 值得临床推广。

参 考 文 献

- [1] Suares NC, Ford AC. Diagnosis and treatment of irritable bowel syndrome[J]. *Discov Med*, 2011, 11(60): 425-433.
- [2] Saha L. Irritable bowel syndrome: Pathogenesis, diagnosis, treatment, and evidence-based medicine[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(22): 6759-6773.
- [3] Tack J, Talley NJ, Camilleri M, et al. Functional gastroduodenal disorders[J]. *Gastroenterology*, 2006, 130(5): 1466-1479.
- [4] 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 肠易激综合征中西医结合诊疗共识意见[J]. *中国中西医结合杂志*, 2011, 31(5): 587-590.
- [5] 穆标, 刘之武, 姚宏昌, 等. 马来酸曲美布汀片治疗肠易激综合征疗效的多中心临床观察[J]. *中国全科医学*, 2009, 12(7): 1215-1216.
- [6] Patrick DL, Drossman DA, Frederick IO, et al. Quality of life in persons with irritable bowel syndrome: development and validation of a new measure[J]. *Dig Dis Sci*, 1998, 43(2): 400-411.
- [7] 张明园主编. 精神科评定量表手册[M]. 第2版. 长沙: 湖南科学技术出版社, 1998: 3542-3547.

- [8] Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2012, 10(7): 712-721 e4.
- [9] 何宛蓉, 张法灿, 梁列新. 肠易激综合征流行病学研究现状与进展[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2012, 21(1): 83-88.
- [10] Nellesen D, Yee K, Chawla A, et al. A systematic review of the economic and humanistic burden of illness in irritable bowel syndrome and chronic constipation[J]. *J Manage Care Pharm*, 2013, 19(9): 755-764.
- [11] El-Salhy M. Irritable bowel syndrome: diagnosis and pathogenesis[J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(37): 5151-5163.
- [12] Truong TT, Naliboff BD, Chang L. Novel techniques to study visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome[J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2008, 10(4): 369-378.
- [13] 吴晓尉, 朱人敏, 张晓华, 等. 匹维溴铵在 80 岁以上患者结肠镜检查中的应用[J]. *实用老年医学*, 2010, 24(5): 413-415.
- [14] Jackson JL, O'Malley PG, Tomkins G, et al. Treatment of functional gastrointestinal disorders with antidepressant medications: a meta-analysis[J]. *Am J Med*, 2000, 108(1): 65-72.
- [15] Lin Y, Wang XY, Ye R, et al. Efficacy and safety of Wuling Capsule, a single herbal formula, in Chinese subjects with insomnia: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 145(1): 320-327.
- [16] Peng L, Zhang X, Kang DY, et al. Effectiveness and safety of Wuling Capsule for post-stroke depression: A systematic review[J]. *Complement Ther Med*, 2014, 22(3): 549-566.
- [17] 史丽丽, 赵晓晖, 王瑛, 等. 乌灵胶囊治疗焦虑、抑郁状态的随机双盲对照研究[J]. *中华神经科杂志*, 2009, 42(11): 776-779.
- [18] 徐彬, 周末莹, 章水晶. 乌灵胶囊治疗卒中后抑郁的疗效观察[J]. *中国中西医结合杂志*, 2007, 27(7): 640-642.
- [19] 朱瑾, 胡春梅, 郭思思, 等. 乌灵胶囊辅助治疗对卒中后抑郁一级预防作用的临床观察[J]. *中国中西医结合杂志*, 2014, 34(6): 676-679.

(收稿: 2014-07-16 修回: 2014-12-09)