

复方嗜酸乳杆菌联合曲美布汀治疗腹泻型肠易激综合征的临床研究

华国安, 张玉兰, 黄笑欢

上海市浦东新区光明中医医院 消化内科, 上海 201300

摘要: **目的** 探讨复方嗜酸乳杆菌联合曲美布汀治疗腹泻型肠易激综合征的临床疗效。**方法** 选择上海市浦东新区光明中医医院 2013 年 6 月—2014 年 6 月收治的 120 例腹泻型肠易激综合征患者, 随机分为对照组 (60 例) 和治疗组 (60 例)。对照组饭前 30 min 口服给予马来酸曲美布汀片 0.1 g/次, 3 次/d。治疗组在对照组的基础上饭后口服给予复方嗜酸乳杆菌片 1 g/次, 3 次/d。对照组和治疗组患者均连续治疗 1 个月。观察两组患者的临床疗效, 同时记录腹痛积分、腹泻积分、大便性状异常化率和日均排便次数, 检测血清中的白细胞介素 6 (IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 水平。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为 80.0%、93.3%, 两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后两组的腹痛积分、腹泻积分、大便性状异常化率和日均排便次数均较治疗前显著降低 ($P < 0.05$); 治疗组治疗后的腹痛积分、腹泻积分、大便性状异常化率和日均排便次数均较对照组治疗后显著降低 ($P < 0.05$)。治疗后两组血清中的 IL-6 和 TNF- α 水平较治疗前显著降低 ($P < 0.05$); 治疗后治疗组血清中的 IL-6 和 TNF- α 水平较对照组显著降低 ($P < 0.05$)。**结论** 复方嗜酸乳杆菌片联合马来酸曲美布汀片治疗腹泻型肠易激综合征具有显著的临床疗效, 安全性较高, 具有一定的临床推广价值。

关键词: 复方嗜酸乳杆菌片; 马来酸曲美布汀片; 腹泻型肠易激综合征; 腹痛积分; 腹泻积分; 白细胞介素 6; 肿瘤坏死因子 α

中图分类号: R985 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2015)07-0867-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2015.07.025

Clinical study on Compound Eosinophil-Lactobacillus combined with trimebutine in treatment of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome

HUA Guo-an, ZHANG Yu-lan, HUANG Xiao-huan

Department of Gastroenterology, Pudong New Area Guangming Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201300, China

Abstract: **Objective** To explore the effect of Compound Eosinophil-Lactobacillus Tablets combined with trimebutine in treatment of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. **Methods** Patients (120 cases) with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome in Pudong New Area Guangming Hospital of Traditional Chinese Medicine from June 2013 to June 2014 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 60 cases. The patients in the control group were *po* administered with Trimebutine Maleate Tablets 30 min before meals, 0.1 g/time, three times daily. The patients in the treatment group were *po* administered with Compound Eosinophil-Lactobacillus Tablets after meals on the basis of control group, 1 g/time, three times daily. The patients in the control and treatment groups were treated for 1 month. After treatment, the efficacy was evaluated, and abdominal pain score, diarrhea score, abnormal rate of stool characteristics, and defecating frequency were recorded. At the same time, the levels of IL-6 and TNF- α in serum were determined. **Results** The efficacies in the control and treatment groups were 80.0% and 93.3%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, abdominal pain score, diarrhea score, the abnormal rate of stool characteristics, and defecating frequency in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and these indicators in treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of IL-6 and TNF- α in serum in two groups were obviously reduced ($P < 0.05$), and these indicators in treatment group were also lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusions** Compound Eosinophil-Lactobacillus Tablets combined with Trimebutine Maleate Tablets has significant clinical efficacy and good safety, which has a certain clinical application value.

Key words: Compound Eosinophil-Lactobacillus Tablets; Trimebutine Maleate Tablets; diarrhea-predominant irritable bowel syndrome; abdominal pain score; diarrhea score; IL-6; TNF- α

收稿日期: 2015-02-09

作者简介: 华国安 (1977—), 男, 上海人, 主治医师, 研究方向为消化系统相关疾病的诊断与治疗。

Tel: 13917456939 E-mail: shhuagouan1977@126.com

肠易激综合征是临床中常见的消化系统疾病,主要临床症状为腹胀、腹痛、大便性状和排便习惯失常,具有持续性或间隙性发作的特点^[1]。腹泻型肠易激综合征是最常见的肠易激综合征,但其发病机制尚不清晰,无生化学和形态学改变的研究^[2]。目前尚无一种单一的医学疗法或药物对其产生显著的疗效,患者常常多次就诊,给患者的身心健康带来严重的影响^[3]。本研究采用复方嗜酸乳酸杆菌联合曲美布汀治疗腹泻型肠易激综合征,收到了较为显著的疗效,并且没有显著的不良反应。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择上海市浦东新区光明中医医院 2013 年 6 月—2014 年 6 月收治的 120 例腹泻型肠易激综合征患者,其中男性 50 例,女性 70 例,平均年龄为 46.3 岁,病程为 1.1~7.2 年,平均病程为 3.7 年。随机分为对照组和治疗组。其中对照组 60 例,男性 24 例,女性 36 例,年龄为 19~72 岁,平均年龄为 46.8 岁,病程为 1.1~7.3 年,平均病程为 3.5 年;治疗组 60 例,男性 26 例,女性 34 例,年龄为 20~70 岁,平均年龄为 45.9 岁,病程为 1.2~7.2 年,平均病程为 3.8 年。两组患者的男女比例、病程和年龄等比较差异没有显著性。

1.2 诊断标准和排除标准^[4]

腹泻型肠易激综合征的诊断标准参照罗马 III 诊断标准。研究对象排除标准:(1)未签署参与本研究知情同意书的患者;(2)处于哺乳期和妊娠期的妇女;(3)胃肠道器质性病变的患者;(4)接受过腹腔手术的患者;(5)有严重的内分泌、血液、肝、肾、心、呼吸系统疾病的患者;(6)对复方嗜酸乳酸杆菌和曲美布汀过敏的患者;(7)参与本研究前或研究中服用其他药物,并且所服用的其他药物影响复方嗜酸乳酸杆菌和曲美布汀疗效。

1.3 治疗方法

对照组饭前 30 min 口服给予马来酸曲美布汀片(开开援生制药股份有限公司,规格 0.1 g/片,批号 13032717),0.1 g/次,3 次/d。治疗组在对照组的基础上饭后口服给予复方嗜酸乳酸杆菌片(通化金马药业集团股份有限公司,规格 0.5 g/片,批号 20130203),1 g/次,3 次/d。对照组和治疗组患者均连续治疗 1 个月。

1.4 临床疗效判定标准^[5]

显效:大便的性状、次数恢复正常,排便不适

感消除,临床相关症状消除;有效:大便形状、次数有所改善,排便不适感减轻,临床相关症状部分消除;无效:大便性状、次数、排便不适感、临床相关症状均未改善或程度加重。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

治疗前和治疗后分别观察腹胀和腹痛程度,记录患者的大便次数和形状。腹痛和腹泻程度(腹痛积分、腹泻积分)的评分标准^[6]为:2 分为重度、1 分为中度、0 分为轻度。计算日均排便次数和大便性状异常化率。

大便性状异常化率=大便性状异常次数/总排便次数

对照组和治疗组患者在治疗前和治疗后清晨空腹采集静脉血,同时采集健康对照组静脉血。离心分离血清,保存于-20℃。采用 ELISA 试剂盒分别检测血清中的白细胞介素 6(IL-6)和肿瘤坏死因子 α (TNF- α)水平。

1.6 不良反应

观察两组患者在治疗过程中血、尿和大便常规以及肝、肾功能等严重的不良反应。

1.7 统计学处理

研究中所收集到的数据均采用 SPSS 18.0 统计软件进行统计处理,组间计数资料比较采用 χ^2 检验,组间计量资料采用方差检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组显效 28 例,有效 20 例,总有效率为 80.0%;治疗组显效 44 例,有效 12 例,总有效率为 93.3%,两组总有效率比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 两组症状变化比较

治疗前两组的腹痛积分、腹泻积分、大便性状异常化率和日均排便次数没有显著性差异;治疗后两组的腹痛积分、腹泻积分、大便性状异常化率和日均排便次数均较治疗前显著降低($P<0.05$);治疗组治疗后的腹痛积分、腹泻积分、大便性状异常化率和日均排便次数均较对照组治疗后显著降低($P<0.05$)。见表 2。

2.3 两组血清中 IL-6 和 TNF- α 水平变化

治疗后两组血清中的 IL-6 和 TNF- α 水平较治疗前显著降低($P<0.05$);治疗后治疗组血清中的 IL-6 和 TNF- α 水平较对照组显著降低($P<0.05$)。见表 3。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	60	28	20	12	80.0
治疗	60	44	12	4	93.3*

与对照组比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs control group表2 两组治疗前后的症状比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 60$)Table 2 Comparison on symptoms before and after treatment between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 60$)

组别	观察时间	腹痛积分/分	腹泻积分/分	大便性状异常化率/%	日均排便次数/次
对照	治疗前	1.25 ± 0.41	1.11 ± 0.29	0.71 ± 0.13	4.52 ± 1.23
	治疗后	0.92 ± 0.21*	0.80 ± 0.20*	0.42 ± 0.11*	3.01 ± 0.55*
治疗	治疗前	1.30 ± 0.45	1.09 ± 0.28	0.72 ± 0.12	4.89 ± 1.34
	治疗后	0.57 ± 0.18*#	0.51 ± 0.13*#	0.25 ± 0.08*#	1.56 ± 0.48*#

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: # $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs control group after treatment表3 两组治疗前后 IL-6 和 TNF- α 水平变化 ($\bar{x} \pm s$, $n = 60$)Table 3 Change of IL-6 and TNF- α between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, $n = 60$)

组别	观察时间	IL-6/(ng·mL ⁻¹)	TNF- α /(ng·mL ⁻¹)
对照	治疗前	24.56 ± 5.16	54.33 ± 9.31
	治疗后	19.54 ± 3.21*	40.41 ± 6.72*
治疗	治疗前	24.88 ± 5.12	55.12 ± 9.57
	治疗后	13.19 ± 2.01*#	32.42 ± 5.83*#

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: # $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.4 两组不良反应比较

两组均未出现肝、肾功能异常等严重的不良反应, 另外血、尿和大便常规检查均未发现异常。对照组和治疗组仅分别出现2例和4例轻度恶心表现, 但在继续给药2~3 d后消除。

3 讨论

肠易激综合征是临床中比较常见的一种消化系统疾病, 主要有4种亚型, 分别是腹泻型、便秘型、混合型和不稳定型, 其中腹泻型是临床中发病率最高的肠易激综合征^[4]。目前临床上对包括腹泻型在内的肠易激综合征的发病原因、发病机制尚无统一的认识, 目前较多的观点认为腹泻型肠易激综合征与患者肠道动力的异常障碍有紧密的联系, 主要表现为患者乙状结肠分节收缩的运动减少、减弱, 长时的峰电位频率和高幅收缩波显著增加^[7-8]。目前临床上对于腹泻型肠易激综合征无法通过手术或药物治疗的方法根治, 主要采用对症治疗的原则^[9]。

曲美布汀是一种调节全消化道运动的药物, 对消化道运动的调节有抑制和促进两个方面, 可以使胃肠道的异常运动恢复正常^[10]。研究表明曲美布汀抑制消化道运动的主要机制是将消化道细胞上的钙离子通道进行阻断, 抑制外界的钙离子流入细胞内, 降低细胞内的钙离子浓度, 进而达到对细胞兴奋的抑制; 曲美布汀兴奋消化道运动的主要机制是对消化道细胞上的钾离子通道进行阻断, 使消化道细胞呈现去极化状态, 进而兴奋消化道平滑肌, 促进肠道运动^[11-12]。曲美布汀还能对消化道平滑肌的神经受体进行调节, 并且这种调节具有双向性: 一方面通过与肾上腺素受体结合, 对肾上腺素的释放进行抑制, 进而增加肠道的运动节律; 另一方面通过与胆碱能受体结合, 对乙酰胆碱的释放进行抑制, 进而降低肠道运动的亢进状态^[13]。除此之外曲美布汀还能与胃肠神经丛上的阿片受体结合, 对腹痛、腹泻、腹胀等症状进行调节。目前曲美布汀已经成为

临床上治疗腹泻型肠易激综合征的常用药物,但单独使用对症状的改善和临床疗效达不到预期效果^[14]。

研究表明患者罹患腹泻型肠易激综合征时肠道内的菌群失调,乳酸杆菌、类杆菌、双歧杆菌显著减少,而肠杆菌显著增加。肠道内的菌群失调会导致肠道内的细菌产生大量的毒素,进而导致机体内的多种炎性因子水平异常,如 IL-6、TNF- α 。发生腹泻型肠易激综合征的患者血清中的 IL-6、TNF- α 水平异常升高,提示 IL-6、TNF- α 水平异常升高与腹泻型肠易激综合症的发生、发展密切相关。本研究中对照组和治疗组患者在治疗前血清中的 IL-6、TNF- α 水平均较健康对照组显著的升高^[15]。复方嗜酸乳杆菌是由中国株嗜酸乳杆菌、日本株嗜酸乳杆菌、粪链球菌和枯草杆菌组成的复方片剂,可以补充肠道中的缺失细菌,对肠道内的生态平衡进行维持,对糖类产生的乳酸进行分解,使肠道内的 pH 值降低,抑制有害菌的繁殖,提高抗菌能力,对腹泻引起的病原菌进行抑制,增强机体免疫力,促进合成维生素,在肠道黏膜处形成化学屏障和生物屏障,进而对腹泻型肠易激综合征起到治疗作用。本研究中治疗组患者腹泻型肠易激综合征引起的腹痛、腹泻、大便性状异常和日大便次数异常均有明显改善,并且改善程度显著高于对照组。治疗组对腹泻型肠易激综合征的总有效率显著高于对照组。治疗组对腹泻型引起的患者血清中的 IL-6、TNF- α 水平升高的降低程度显著优于对照组,而两组治疗方案在治疗过程中均未发生严重的不良反应,并且轻微的不良反应的发生率也较低。这些结果表明采用复方嗜酸乳杆菌联合曲美布汀治疗腹泻型肠易激综合征时具有显著的临床疗效,并且具有较高的安全性。

综上所述,治疗腹泻型肠易激综合征的治疗采用复方嗜酸乳杆菌联合曲美布汀可以迅速有效地缓解症状,而且在治疗过程中没有严重的不良反应发生,安全性较高,值得的临床中广泛应用。

参考文献

- [1] 陈寒昱,孙志广. 肠易激综合征发病机制研究进展 [J]. 东南大学学报: 医学版, 2012, 31(2): 243-245.
- [2] 迟莉丽,吕隆杰,孙大娟. 中西医结合论治腹泻型肠易激综合征 [J]. 吉林中医药, 2011, 31(8): 733-736.
- [3] 陈长贵. 痛泻宁颗粒联合抗抑郁药物治疗腹泻型肠易激综合征 50 例 [J]. 中国药业, 2012, 21(20): 99-100.
- [4] 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组. 肠易激综合征诊断和治疗的共识意见(2007,长沙) [J]. 中华消化杂志, 2008, 28(1): 38-40.
- [5] 中华中医药学会脾胃病分会. 肠易激综合征中医诊疗共识意见 [J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(7): 1062-1065.
- [6] 孙传兴. 临床疾病诊断依据治愈好转标准 [M]. 第 2 版. 北京: 人民军医出版社, 2002: 79.
- [7] Halpert A, Dalton C B, Palsson O, et al. Patient educational media preferences for information about irritable bowel syndrome (IBS) [J]. *Dig Dis Sci*, 2008, 53(12): 3184-3190.
- [8] Shi J, Tong Y, Shen J G, et al. Effectiveness and safety of herbal medicines in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review [J]. *World J Gastroenterol*, 2008, 14(3): 454-462.
- [9] 初 襄,王巧民. 肠易激综合征治疗进展 [J]. 安徽医学, 2013, 34(7): 1053-1055.
- [10] 李军红. 马来酸曲美布汀对肠易激综合征患者血浆生长抑素、P 物质和神经肽 Y 水平的影响 [J]. 实用药物与临床, 2014, 17(8): 963-965.
- [11] 邢益门. 马来酸曲美布汀片联合复方阿嗪米特治疗功能性便秘 80 例 [J]. 中国药业, 2014, 23(19): 100-102.
- [12] 李秀清. 综合疗法治疗腹泻型肠易激综合征的疗效及作用机制 [J]. 现代中西医结合杂志, 2014, 23(23): 2545-2547.
- [13] 谭宜将,刘衍民,文辉清,等. 马来酸曲美布汀对犬胆囊收缩功能的作用 [J]. 中国现代医学杂志, 2010, 22(18): 2743-2746.
- [14] 陈静波,樊亚巍,刘建平. 曲美布汀治疗功能性消化不良的临床分析 [J]. 山西医药杂志, 2011, 40(8): 811-812.
- [15] 田景波,张长青,曲 燕,等. 复方嗜酸乳杆菌联合利福昔明治疗急性细菌性腹泻疗效观察 [J]. 中国微生态学杂志, 2012, 24(10): 911-912.