胃肠安丸对肠易激综合征治疗作用分析

刘 振, 高文远*, 张静泽

天津大学 药物科学与技术学院, 天津 300072

摘 要 胃肠安丸是一种复方中药制剂, 常用以治疗腹泻, 可有效消除腹痛、腹泻、腹胀、功能性消化不良等一系列胃肠不适的症状, 西医称之为肠易激综合征 (IBS)。胃肠安丸在发挥止泻作用的同时能够帮助机体恢复胃肠动力、调整胃肠运动节律、促进胃肠道消化吸收功能, 从而治疗胃肠功能性障碍。该药组方合理, 配伍精当, 经临床验证疗效显著。针对肠易激综合征的病症特点深入分析了胃肠安丸在治疗腹泻病症中的配伍特点以及止泻作用机制, 为该药的进一步研究奠定理论基础。

关键词 胃肠安丸; 肠易激综合征; 止泻

中图分类号: R574.4 R975 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2010) 02-0159-04

Effect of Weichang'an Pill on the treatment of irritable bowel syndrome

LIU Zhen, GAO Wen-yuan*, ZHANG Jing-ze

School of Pharmaceutical Science and Technology, Tianjin University, Tianjin 300072, China

Abstract Weichang'an Pill is a patent Chinese medicine and has been used to treat diarrhea for a long time. It can effectively eliminate the symptoms of gastrointestinal disorders, such as abdominal pain, diarrheal, abdominal distension, functional dyspepsia, which is called irritable bowel syndrome (IBS) in Western medicine. Weichang'an Wan can be used to cure the gastrointestinal disorders because it has the effect of antidiarrheal together with restoring the gastrointestinal motility, adjusting the gastrointestinal rhythm and promoting digestion and absorption of gastrointestinal. Weichang'an Pill is developed from a traditional Chinese medicine prescription, which has been conducted effectively in clinic to treat diarrhea. The article reviews the characters of compatible effects of Weichang'an Pill and its mechanisms of antidiarrheal, which will lay a theoretical foundation for the further study of Weichang'an Pill.

Key words Weichang'an Pill ; irritable bowel syndrome (IBS); antidiarrheal

胃肠安丸是治疗腹泻的常用药, 它是由木香、沉香、枳壳 (麸炒)、檀香、大黄、厚朴 (姜制)、朱砂、麝香、巴豆霜、大枣 (去核)、川芎等 11 味中药组成^[1], 其气芳香, 味甘、辛、苦, 具有芳香化浊、理气止痛、健胃导滞的作用, 补泻兼用, 寒热同调, 标本兼顾。用于湿浊中阻、食积不化所致的腹泻、恶心、呕吐、腹胀、腹痛以及消化不良、肠炎、菌痢等上述症候者, 能改善胃肠功能、解痉、止泻, 对大肠杆菌、痢疾杆菌等多种肠道致病菌有抑菌作用。动物实验证实胃肠安丸对由新斯地明诱导的小鼠肠易激综合征具有治疗作用; 对内毒素致

小鼠休克死亡有保护作用。因此证实胃肠安丸在肠易激综合症的治疗、抗内毒素、调节胃肠异常运动, 促进营养物质的吸收以及肠黏膜屏蔽保护等方面疗效显著。

肠易激综合征 (irritable bowel syndrome, IBS) 是以腹痛或腹部不适伴排便习惯改变为特征的一组肠功能障碍性疾病, 缺乏形态学和生化指标的异常, 为现代医学的提法, 在中医理论中并无此概念, 从其临床表现分析将其归为腹痛、腹泻或便秘的范畴, 然而引起腹痛、腹泻这类消化系统疾病的因素较多, 机制也错综复杂。本文对肠易激综合征进行探讨并

收稿日期: 2010-02-28

作者简介: 刘振 (1985—), 女, 硕士研究生。研究方向: 中药作用物质基础研究。E-mail: liuzhen07@hotmail.com

*通讯作者 高文远 (1965—), 男, 教授, 博士生导师, 博士。E-mail: pharmgao@tju.edu.cn Tel: 022-87401895

1 肠易激综合症的病因

1.1 中医理论分析

结合胃肠安丸的组方特点对其治疗肠易激综合症的作用机制进行分析。

从中医基础理论探索IBS的发病原因,认为IBS发病有2个主要的原因,其一为情志伤肝,肝气瘀滞而导致脾失健运;其二为内在脾胃虚弱或饮食不节。脾胃损伤日久则必累及肾气,故而在使脾胃不调病情加重的同时出现大小肠功能性失常,继而出现一系列的恶心、呕吐、气滞中阻、腹泻、腹痛等症状,因此认为其发病的进程为肝-脾、胃-肾-大肠、小肠的逐步损伤^[2-6]。

1.2 现代医学研究分析

1.2.1 胃肠动力异常

胃肠动力变化被认为是IBS症状发生的重要病理生理学基础^[7]。正常人进餐后结肠肌的峰电位频率立即增加,30 min内达到高峰,持续50 min后静息下来,而IBS患者在前30 min内增长缓慢,70 min才渐达高峰。有研究显示,IBS患者的结肠动力指数和高幅推进性收缩的均值和最大值均明显提高,结肠通过时间显著缩短,从而导致腹痛和腹泻^[8]。由此可见,胃肠动力的异常是导致肠易激综合症的一大因素。

1.2.2 内脏敏感性异常

IBS患者不仅胃肠动力学响应过度,而且对胃肠道充盈扩张、肠肌收缩等生理现象的感受阈值降低,内脏器官表现的比正常人敏感^[9]。大多数关于胃肠道敏感性的研究都使用的是腔内球囊扩张的技术,球囊被置于结肠腔内逐渐膨胀,IBS患者在非常低的扩张水平就感觉疼痛^[10]。IBS患者内脏敏感性阈值的下降不仅表现在结肠,而且在全消化道都有所表现。研究发现IBS患者的直肠、乙状结肠和右半结肠等所有肠段均可有疼痛阈值降低现象的发生,在小肠也可观察到此现象。这是由于黏膜受体、肠神经元、自主性传入神经、中枢神经系统的某些环节异常,而使得生理性刺激或外部刺激的感受性异常增高。

1.2.3 感染及肠道菌群失调

菌群失调也是IBS的一个重要因素。自20世纪60年代,Chaudhary等在回顾英格兰130例IBS患者发病情况时发现空肠弯曲杆菌、肠炎沙门氏菌、志贺氏菌都可以导致腹泻和腹痛,这一发现引发人

们对这种疾病的病因进行了重新认识,认为肠道感染可能是IBS发病的重要原因。1997年Neal首先提出了感染后IBS(PI-IBS)的概念。一项北京协和医院的观察显示,IBS患者肠黏膜内肥大细胞的数量较正常人和非IBS患者明显增多,且活化比例增高,肥大细胞活化分数和IBS患者的症状指数呈正相关。因此认为肠道感染最可能是通过进一步启动肠道免疫机制引起IBS的发病。目前,由感染激发的神经-内分泌-免疫网络的失调在IBS发病中的作用更为关注。

1.2.4 脑-肠轴作用异常

脑-肠轴是中枢神经系统、自主神经系统和消化道内的肠神经系统通过神经、内分泌、免疫机制联系起来的网络体系,通过相互联系和影响的双向通路在维持肠道的正常功能中起着重要作用。颅脑面临惊恐时释出的应激激素会冲击胃脏以产生痉挛;惊恐又可使交感神经影响肠脑的血清素分泌量,应激激素过分刺激就会导致腹泻^[11-12]。IBS患者不仅从肠道到脑的神经通路存在异常,脑对肠的作用也存在异常。5-羟色胺(5-HT)是脑-肠轴联系的关键递质^[13],在中枢情感、胃肠运动和感觉的调节中起重要作用;促肾上腺皮质激素释放因子(CRF)作为应激反应中的关键调节因子,通过其受体产生一系列生物学效应,调动机体各系统以应答应激刺激,调节内分泌、自主神经、免疫和行为反应。

1.2.5 精神因素的影响

尽管目前仍没有足够的证据表明精神心理因素是导致IBS的直接原因,但作为诸多致病因素之一,精神心理因素与IBS发生、发展和预后密切相关,其实,肠易激综合症中的精神异常也可归结到脑-肠轴作用异常的范畴中,这也正与中医观点中的情志因素导致IBS的观点不谋而合。研究显示大约有40%~50%的IBS患者有心理障碍的表现,包括抑郁、焦虑、精神症状躯体化等。胃肠道感染可增加IBS的发病率,但若既往同时存在紧张、抑郁或睡眠障碍者,发病率则更高。

2 胃肠安丸治疗肠易激综合症机制的探讨

2.1 改善胃肠运动而止腹泻

近年来不少学者从事胃肠动力与中药干预的基础研究,提出了胃肠动力中药的新概念。胃肠安丸能够调节胃肠道平滑肌节律,恢复胃肠功能;对胃肠动力减弱、动力增强、动力不协调有明显调节作

用；改善肠黏膜的微循环，促进胃肠道对营养物质的吸收。木香、沉香、檀香配以厚朴、枳壳为一组对胃肠道平滑肌具有双向调节作用的药物配伍组合。木香、檀香等对小肠平滑肌痉挛有抑制作用，呈现肠平滑肌解痉作用。枳壳、厚朴等对小鼠醋酸所致的扭体有一定的镇痛作用，且能对胃及十二指肠运动异常（运动过快、过缓、不协调）有调节作用，从而恢复正常的胃肠功能。木香、川芎又改善肠黏膜的微循环，增强屏障作用，减少内毒素吸收。

目前现代药理学研究表明木香对离体兔十二指肠有弛缓作用，对豚鼠离体回肠有对抗乙酰胆碱、组胺、氯化钡的作用，而以去内酯油的松弛作用最强，在内酯成分中以二氢木香炔内酯解痉作用最强^[14,15]。沉香提取物对中枢神经系统具有抑制活性和抗痉挛作用；沉香水煮液对肠平滑肌具有直接解痉作用。沉香的水煎液 1.0×10^{-2} g/mL 时对离体豚鼠回肠的自主收缩有抑制作用，并能对抗组胺、乙酰胆碱引起的痉挛性收缩，200%水煎醇沉液 0.2 mL 给小鼠 ip，能使新斯的明引起的小鼠肠推进运动减慢，呈现肠平滑肌解痉作用，此作用可能为沉香对胃肠平滑肌的直接作用^[16]。檀香挥发油有利尿作用，麻痹离体兔小肠，对兔耳皮肤有刺激作用且有一定的抑菌活性。

厚朴中主要活性成分厚朴酚对豚鼠末段结肠的推进具有明显抑制作用，提示其具有止泻作用，为中药厚朴治疗下消化道疾病的药理学基础之一。小肠炭末推进实验证明厚朴酚能明显抑制小肠炭末推进率，说明其对小鼠的小肠运动具有抑制作用；还能明显减少番泻叶与蓖麻油引起的小鼠湿粪增加，说明其对番泻叶引起的肠道蠕动与分泌增加有明显抑制作用，对蓖麻油水解成蓖麻酸后引起水和电解质转运发生改变的过分泌反应有抑制作用。以上实验从药效学角度，在整体实验上证实厚朴酚对腹泻有治疗作用，而这一作用的机制可能与抑制胃肠道电压依赖性钙通道及受体操控性钙通道有关^[17-20]。研究发现不同浓度的枳壳水煎液均能显著抑制家兔离体十二指肠的自发活动，使收缩力降低，紧张性下降，且该作用呈一定的量效关系；枳壳水煎剂和辛弗林均能抑制家兔离体小肠运动，随剂量加大而作用加强。枳壳的抑制效应以 5-HT 受体为介导，直接对平滑肌抑制作用为主，以 M 受体介导为辅。辛弗林主要通过介导 5-HT、肾上腺素受体和直接对

平滑肌作用产生上述抑制效应。

2.2 调节肠道菌群紊乱而止腹泻

大黄、巴豆霜等在 0.5~3 h 内将患者引起腹泻的致病菌、病毒、过敏源、毒素排出体外^[21,22]。并对金黄色葡萄球菌、大肠埃希菌（产肠毒素 LT）、大肠埃希菌（产肠毒素 ST）、伤寒沙门菌、伤寒杆菌、福氏、志贺氏、宋内氏、鲍氏痢疾杆菌、乙型溶血链球菌、肺炎双球菌均有明显抗菌作用。檀香、沉香等主要是对细菌细胞核酸和蛋白质合成以及糖代谢的抑制作用。厚朴酚可剂量依赖性地抑制淋巴细胞芽生，半数抑制浓度大约为脱氢皮质醇的 20~100 倍；还可显著抑制苦氯诱导的鼠耳肿胀，抑制率为 23.6%^[23]。此外，厚朴酚还可降低炎症部位周围毛细血管壁通透性，抑制白细胞游走及纤维组织增生^[24]。

2.3 调节胃肠激素水平

胃肠激素作为一种调节肽，由胃肠道壁内肽能神经元，内分泌细胞，免疫细胞所分泌。其主要功能是与神经系统一起调节消化器官的运动、分泌和吸收。作为脑肠轴的重要组成部分，胃肠激素可影响胃肠道的功能和人类的行为，还可不同程度的影响传入神经的敏感性而诱发外周痛敏。陈芝芸^[25]的研究表明肝郁脾虚型 IBS 患者的 VIP 含量高于健康的对照组。石君杰^[26]的一项研究认为调肝健脾法可能是通过调整胃肠激素的分泌与释放，而调节 IBS 大鼠的肠运动功能。胃肠安丸具有调肝健脾的功能，可能是通过调节异常的胃肠激素水平而发挥治疗作用。

2.4 抗抑郁缓解精神症状

精神及心理因素在 IBS 发病中的作用非常重要，因此在治疗时特别应该重视抗焦虑和抑郁的问题，胃肠安的组方也体现了这一治疗原则。研究表明厚朴中的主要活性成分厚朴酚具有明显的抗焦虑作用；同时方中朱砂能够起到安神作用，对于 IBS 中出现的烦躁焦虑等症状起到很好的缓解作用。

此外，方中还配以增强机体免疫力的大枣、麝香，能升高白细胞，增强巨噬细胞的吞噬功能，提高机体的免疫能力，使机体迅速恢复抗病能力。

3 结语

胃肠安丸是由 11 味中药组成的经典复方制剂，在治疗肠易激综合征这类胃肠功能性障碍方面临床疗效显著，无论从中医理论的分析还是从现代医学

实验的证实都体现了其组方的科学性及合理性, 当然作为一个复杂的中药复方要采用现代科学手段和方法进行研究, 要做的工作还有许多, 本文仅从理论角度对其止泻机制进行了分析, 一个包含 11 味中药的复杂体系在体内发挥作用的过程和机制是相当复杂的, 尚需要更多的药效物质基础和药代动力学方面的实验研究进行分析验证。

参考文献:

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2005 版.
- [2] 巩 阳. 王长洪教授从肝脾肾论治肠易激综合征的临床经验[J]. 沈阳部队医药, 2009, 22(4): 260-261.
- [3] 吴成腔, 苏 良. 从肝脾论治腹泻型肠易激综合征探微[J]. 山东中医药大学学报, 2004, 28(1):25-26.
- [4] 张 琳, 周孝德, 赵国福. 肠易激综合征中西医研究进展[J]. 甘肃中医, 2003, 20(3):20-23.
- [5] 徐安伶. 中西医结合治疗肠易激综合征腹泄型疗效观察[J]. 浙江中西医结合杂志, 2003, 13(4):248.
- [6] 潘国宗, 王宝恩, 于中麟. 现代消化病学进展 [M]. 北京: 北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1997.
- [7] Bazzochi G, Ellis J, Meyer J. Colonic scintigraphy and manometry in constipation, diarrhea and inflammatory bowel disease [J]. *Gastroenterology*, 1988, 94: 29.
- [8] 严蕙蕙. 肠易激综合征的发病机制研究现状[J]. 中国临床医学, 2007, 14(5):666.
- [9] Sylvie B, Emeran A M. Novel therapeutic approaches in IBS [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2007, 7: 598-604.
- [10] Drossman D A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process[J]. *Gastroenterology*, 2006, 130 (5): 1377-1390.
- [11] Mayer E A, Tillisch K, Bradesi S. Modulation of the brain-gut axis as a therapeutic approach in gastrointestinal disease [J]. *Alim Pharmacol Therap*, 2006, 24 (6): 919-933.
- [12] Mayer E A, Naliboff B D, Craig A D. Neuroimaging of the brain-gut axis: from basic understanding to treatment of functional GI disorders [J]. *Gastroenterology*, 2006, 131 (6): 1925-1942.
- [13] Spiller R. Recent advances in understanding the role of serotonin in gastrointestinal motility in functional bowel disorders: alterations in 5-HT signalling and metabolism in human disease [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2007, 19 (Suppl. 2): 25-31.
- [14] Hou D Y, Zhang W H, Hui R H. Separation and determination of chemical constituents in the volatile oil of three traditional Chinese crude drugs [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 1998, 17 (8): 1423-1426.
- [15] 张国华, 王贺玲. 木香对胃肠运动作用的影响及机制研究[J]. 中国现代实用医学杂志, 2004, 3(13):24-26.
- [16] Liu J, Wu J, Zhao Y X, et al. A new cytotoxic 2-(2-phenylethyl) chromone from Chinese eaglewood [J]. *Chin Chem Lett*, 2008, 19 (8): 934-936.
- [17] Bian Z X, Zhang G S, Wong K L, et al. Inhibitory effects of magnolol on distal colon of guinea pig *in vitro* [J]. *Biol Pharm Bull*, 2006, 29 (4): 790-795.
- [18] Zhai H F, Nakade K, Mitsumoto Y, et al. Honokiol and magnolol induce Ca^{2+} mobilization in rat cortical neurons and human neuroblastoma SH-SY5Y cells [J]. *Europ J Pharmacol*, 2003, 474 (2-3): 199-204.
- [19] Ko C H, Chen H H, Lin Y R, et al. Inhibition of smooth muscle contraction by magnolol and honokiol in porcine trachea [J]. *Planta Med*, 2003, 69 (6): 532-536.
- [20] Kuribara H, Stavinoha W B, Maruyama Y. Honokiol, a putative anxiolytic agent extracted from magnolia bark, has no diazepam-like side-effects in mice [J]. *J Pharm Pharmacol*, 1999, 51 (1): 97-103.
- [21] 孙颂三, 赵燕洁, 周佩卿, 等. 巴豆霜对泻下和免疫功能的影响[J]. 中草药, 1993, 24(5):251.
- [22] 王 新, 张宗友, 时永全, 等. 巴豆提取物诱导小鼠小肠组织中蛋白质差异表达的初步研究[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2000, 9(2):103.
- [23] Taniguchi C, Homma M, Takano O, et al. Pharmacological effects of urinary products obtained after treatment with sai-boku-to, a herbal medicine for bronchial asthma, on type IV allergic reaction [J]. *Planta Med*, 2000, 66 (7): 607-611.
- [24] 陈芝芸, 严茂祥, 项柏康. 肠易激综合征中医证型与胃肠激素关系的探讨[J]. 中国中西医结合杂志, 2002, 22(9):664-666.
- [25] 王立青, 江荣高, 陈蕙芳. 厚朴酚与和厚朴酚药理作用的研究进展[J]. 中草药, 2005, 36(10):1591-1594.
- [26] 石君杰. 调肝健脾法治疗束缚应激肠易激综合征大鼠的实验研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2005, 14(6):722.