

藿香正气软胶囊对功能性消化不良脾虚湿盛患者胃动力及胃肠激素的影响

张桐茂¹, 刘 炜¹, 赵 博², 唐 方^{3*}

1. 天津医科大学第二医院 中医科, 天津 300210

2. 天津医科大学第二医院 放射科, 天津 300210

3. 天津医科大学总医院 中医科, 天津 300052

摘要: **目的** 探讨功能性消化不良(FD)脾虚湿盛患者可能发病机制及藿香正气软胶囊的干预作用。**方法** 选择 100 例 FD 脾虚湿盛患者, 治疗组给予藿香正气软胶囊+淀粉片, 阳性对照组给予多潘立酮+治疗模拟剂, 治疗 28 d, 观察治疗前后症状积分、药效判定标准、胃排空观测、胃动素(MTL)、胃泌素(GAS)、一氧化氮(NO)、5-羟色胺(5-HT)等指标, 同时与阳性对照、健康对照比较。**结果** 藿香正气软胶囊治疗组治疗后上腹胀满、早饱、口黏腻、恶心、呕吐、大便积分明显降低($P<0.05$), 而食欲不振、嗳气积分无明显降低($P>0.05$); 与多潘立酮治疗组治疗后上腹胀满、早饱、口臭、口黏腻积分无明显差异($P>0.05$), 藿香正气软胶囊对 FD 患者胃排空有明显的促进作用($P<0.01$), 藿香正气软胶囊及多潘立酮治疗后两组 5-HT 水平明显增加, 其中藿香正气软胶囊组治疗增加显著($P<0.05$), 藿香正气软胶囊组治疗后 NO 水平明显增加($P<0.05$), 藿香正气软胶囊及多潘立酮组治疗后 GAS 无明显变化($P>0.05$), 藿香正气软胶囊增加 MTL 作用明显($P<0.05$)。**结论** 藿香正气软胶囊能够改善 FD 脾虚湿盛患者临床症状、促进胃排空、调节胃肠激素水平。

关键词: 功能性消化不良; 藿香正气软胶囊; 胃排空; 胃肠激素; 胃动素

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2014)15-2214-04

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2014.15.018

Effect of Huoxiang Zhengqi Soft Capsule on gastric motility and gastrointestinal hormones in functional dyspepsia patients with spleen deficiency and predominant dampness

ZHANG Tong-mao¹, LIU Wei¹, ZHAO Bo², TANG Fang³

1. Department of TCM, Second Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300210, China

2. Department of Radiology, Second Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300210, China

3. Department of TCM, General Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China

Abstract: Objective To explore the possible pathogenesis for functional dyspepsia (FD) patients with spleen deficiency and predominant dampness and investigate the intervention by Huoxiang Zhengqi Soft Capsule (HZSC). **Methods** One hundred FD patients with spleen deficiency and predominant dampness were divided in two groups: the control and treatment groups. The patients in the treatment group were given HZSC + starch tablets and those in the control group were given Domperidone + simulated agent for treatment. After 28 d, the indexes of the symptom scores before and after the treatment, the efficacy judgement standard, gastric emptying, motilin (MTL), gastrin (GAS), nitric oxide (NO), and 5-hydroxytryptamine (5-HT) were observed and compared with the positive and healthy controls. **Results** After the treatment by HZSC, the scores of epigastric fullness, early satiety, mouth sticky, nausea, vomiting, and defecate for patients were obviously decreased ($P<0.05$), while the scores of appetite lossing and belching were not decreased ($P>0.05$). In the Domperidone treatment group there was no difference in the scores of epigastric fullness, early satiety, mouth sticky, nausea, vomiting, and defecate for patients ($P>0.05$). HZSC showed the significantly promoting effects on the gastric emptying of FD patients ($P<0.01$). The 5-HT levels of the patients in the two groups were increased after the treatment by HZSC and Domperidone. There was more significant in the HZSC treatment group ($P<0.05$), and was the NO in the HZSC treatment group ($P<0.05$), while there were no obvious changes of GAS in HZSC and Domperidone treatment groups ($P>0.05$). HZSC could increase

收稿日期: 2014-04-09

基金项目: 天津市科委科技创新专项基金项目 (07FDZDSH01001)

作者简介: 张桐茂 (1978—), 男, 主治医师, 博士在读, 研究方向为中医消化。Tel: 13602116692 E-mail: 13602116692@163.com

*通信作者 唐 方 Tel: 13821185980 E-mail: zhongyi3599@sina.com

MTL content obviously ($P < 0.05$). **Conclusion** HZSC could ameliorate the clinical symptoms in FD patients with spleen deficiency and predominant dampness, improve the gastric emptying, and regulate the gastrointestinal hormone levels.

Key words: functional dyspepsia; Huoxiang Zhengqi Soft Capsule; gastric emptying; gastrointestinal hormone; motilin

功能性消化不良 (functional dyspepsia, FD) 是消化道常见症候群, 占门诊消化系统疾病患者的 20%~40%, 严重影响患者的生活质量。大量的临床研究表明^[1], FD 的发病因素为胃肠动力障碍、内脏高敏以及精神心理障碍。FD 属中医“痞满”范畴, 多由情志不遂、饮食伤胃、劳倦伤脾、寒温失调等因素引起, 脾胃气机升降失常, 运化水湿失调是其基本病机。本研究通过观察藿香正气软胶囊对 FD 脾虚湿盛证患者胃动力及胃肠激素的影响, 揭示 FD 的可能发病机制及启动因子。

1 临床资料

1.1 诊断标准

1.1.1 西医诊断标准 参考文献报道^[2]标准: 源于胃十二指肠区域的一种症状或一组症状, 其特异性的症状包括餐饱胀、早饱感、上腹痛或上腹烧灼感, 符合一项或多项, 并且没有可以解释上述症状的器质性疾病的证据, 且过去 3 个月出现症状, 诊断之前症状应至少出现 6 个月。FD 又分为餐后不适综合征和上腹疼痛综合征。餐后不适综合征诊断标准: 必须包含以下 1 项或 2 项, 发生在进食平常餐量后的饱胀不适, 每周发作数次; 早饱感使其不能完成平时餐量的进食, 每周发作数次。本标准应在诊断前症状出现至少 6 个月, 近 3 个月符合以上诊断标准。支持诊断的条件: 上腹胀或餐后恶心、可同时存在上腹疼痛综合征。上腹疼痛综合征诊断标准: 必须包括以下所有条件, 至少中等程度的中上腹疼痛或烧灼感, 每周至少 1 次; 疼痛为间断性; 不放射或不在腹部其他区域出现; 排气或排便后不缓解; 不符合胆囊或 Oddi 括约肌功能障碍的诊断标准。诊断之前症状应至少出现 6 个月, 近 3 个月符合以上诊断标准。支持诊断的条件: 疼痛可为烧灼样, 但不向胸骨后传导; 疼痛常因进餐诱发或缓解, 也可以发生在空腹状态; 可同时存在餐后不适综合征。

1.1.2 中医辨证标准 参照文献报道^[3]标准。主证: 胃脘胀满, 脘闷暖气, 脉沉弦; 次证: 口苦, 失眠或多梦, 咽部异物感, 腹胀纳呆或呕吐, 舌淡红或苔黄后腻。证型确定: 具备主证 2 项加次证 1 项, 或主症第 1 项加次症 2 项。

1.2 纳入标准

年龄 18~70 岁, 性别不限; 符合罗马 III 诊断标准, 其中上腹胀满和早饱至少具备 1 项, 严重程度 ≥ 4 分; 无胃、十二指肠溃疡、消化道出血及胆胰系统疾病者; 无合并有严重心脑血管疾病、肝脏病变、肾脏病变、肺脏病变、糖尿病造血系统等严重原发性疾病, 或影响生存的严重疾病, 如肿瘤、艾滋病及精神病; 无酒精及药物滥用者。

1.3 排除标准

辨证不明确或有过多兼夹证或合并证; 妊娠期或哺乳期妇女, 对本药过敏者; 有明显的心、肺、肝、肾功能的异常; 有结缔组织病、糖尿病、精神病史; 有腹部手术史; 未按规定用药, 无法判断疗效或资料不全等影响疗效或安全性判断者。退出病例标准: 不能坚持完成试验者; 用药后出现明显的副反应者; 在试验过程中出现其他疾病, 并需要药物治疗者。

1.4 一般资料

选取天津医科大学总医院中医门诊 2008 年 10 月—2010 年 10 月 FD 患者 100 例, 采用随机双盲双模拟法分为藿香正气软胶囊治疗组 50 例、多潘立酮治疗对照组 50 例。选取天津医科大学总医院 50 例实习学生为空白对照组。

2 方法

2.1 治疗方法

本研究采用随机双盲双模拟的方法, 治疗药物藿香正气软胶囊 (天津达仁堂制药厂生产, 批号 2920256), 每粒 0.45 g; 治疗模拟剂为相同外形内装食用油软胶囊, 阳性对照药多潘立酮 (上海华氏制药有限公司天平制药厂生产, 批号 34080103), 每片 10 mg, 阳性对照药模拟剂为相同外形淀粉片。

治疗组患者服用藿香正气软胶囊, 每次 3 粒, 每日 3 次, 餐后口服; 加服淀粉片, 每次 1 片, 每日 3 次, 餐前 30 min 服用。阳性对照组患者服用多潘立酮, 每次 1 片, 每日 3 次, 餐前 30 min 服用; 加服模拟剂, 每次 3 粒, 每日 3 次, 餐后口服。试验周期 28 d。

2.2 观察指标

观察指标包括症状积分、胃排空观测、胃动素 (MTL)、胃泌素 (GAS)、一氧化氮 (NO)、五羟

色胺(5-HT)等指标。治疗前及治疗4周后各记录1次,症状积分主症:上腹胀满、早饱、口臭/口黏腻、食欲不振、嗝气、恶心、呕吐、大便情况症状评分^[4]。胃排空数为从胃排出的钡条数目,胃排空率=胃排空数×100%^[5]。

血清 GAS 采用放射免疫法、NO 采用硝酸还原酶法、5-HT 采用酶联免疫吸附法测定,血浆 MTL 采用放射免疫法测定,并与空白对照组进行比较。

2.3 统计学方法

采用 SPSS 16.0 软件进行统计学处理,计数资料采用 χ^2 检验、计量资料采用 t 检验,实验数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

3 结果

3.1 中医证候疗效

如表1所示,藿香正气软胶囊治疗组治疗前后上腹胀满、早饱、口黏腻、恶心、呕吐、大便积分明显降低,差异有显著性($P < 0.05$),而食欲不振、

嗝气积分无明显降低($P > 0.05$);多潘立酮治疗组治疗前后上腹胀满、早饱、口黏腻、嗝气积分明显降低,差异有显著性($P < 0.05$),而食欲不振、恶心、呕吐、大便积分无明显降低($P > 0.05$)。藿香正气软胶囊治疗组和多潘立酮治疗组比较,治疗前后上腹胀满、早饱、口臭、口黏腻,差异无显著性($P > 0.05$)。

3.2 对 FD 患者胃排空的影响

如表2所示,藿香正气软胶囊对 FD 患者胃排空有明显的促进作用,治疗后胃排空率明显提高($P < 0.01$);多潘立酮对 FD 患者胃排空有明显的促进作用,治疗后胃排空率明显提高($P < 0.05$)。藿香正气治疗组和多潘立酮治疗组治疗前后比较差异无显著性($P > 0.05$)。

3.3 对 FD 患者胃肠激素的影响

如表3所示,藿香正气软胶囊治疗组及多潘立酮治疗对照组患者治疗前血清 5-HT 水平明显高于空白

表1 两组 FD 患者用药前后症状积分比较 ($\bar{x} \pm s, n = 50$)

组别	上腹胀满	早饱	口臭/口黏腻	食欲不振	嗝气	恶心	呕吐	大便
藿香正气 治 疗	4.41±1.19	3.75±1.72	2.78±1.89	2.67±1.51	1.71±0.94	0.67±0.76	0.44±0.67	0.71±0.78
治 疗	1.66±1.07*	1.06±1.05*	0.96±0.69*	2.90±1.56	1.73±0.53	0.30±0.10*	0.07±0.25*	0.19±0.45*
多潘立酮 治 疗	4.20±1.10	3.10±1.52	3.60±1.90	2.30±1.34	2.20±0.89	0.75±0.20	0.75±0.20	0.50±0.69
治 疗	1.90±1.02*	1.20±1.00*	1.30±1.17*	2.20±0.95	0.60±0.50*	0.70±0.20	0.70±0.20	0.15±0.37

与本组治疗前比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment

表2 两组 FD 患者治疗前后胃排空率变化 ($\bar{x} \pm s, n = 50$)

Table 2 Gastric emptying in FD patients before and after treatment between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 50$)

组别	例数	胃排空率 / %	
		治疗前	治疗后
藿香正气	50	41.30±6.07	47.35±4.37**
多潘立酮	50	41.67±12.50	52.78±7.12*

与本组治疗前比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs same group before treatment

表3 藿香正气软胶囊对 FD 患者血清 5-HT、NO、GAS 和血浆 MTL 的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 50$)

Table 3 Effects of HZSC on 5-HT, NO, GAS in serum and MTL in plasma of FD patients ($\bar{x} \pm s, n = 50$)

组别	5-HT / (ng·L ⁻¹)	NO / (μmol·L ⁻¹)	GAS / (pg·mL ⁻¹)	MTL / (pg·mL ⁻¹)
空白对照	48.76±20.17	44.02±21.18	43.62±18.00	263.59±88.90
藿香正气 治疗前	117.96±37.50 [△]	38.12±18.78	28.85±14.47 [△]	225.74±97.78 [△]
治疗后	92.90±30.67*	54.81±33.30*	25.91±14.98	289.13±94.03**
多潘立酮 治疗前	114.25±50.73 [△]	49.05±22.32	22.50±14.10 [△]	223.73±87.68 [△]
治疗后	88.59±42.26	47.49±18.86	25.91±16.83	245.30±93.42

与本组治疗前比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$; 与空白对照组比较: [△] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs same group before treatment; [△] $P < 0.05$ vs blank control group

对照组($P < 0.05$),治疗后两组患者血清 5-HT 水平明显降低,其中藿香正气软胶囊治疗组治疗前后有统计学差异($P < 0.05$)。藿香正气软胶囊治疗组及多潘立酮治疗对照组患者治疗前血清 NO 水平与空白对照组无统计学差异($P > 0.05$),藿香正气软胶囊治疗组治疗后患者血清 NO 水平明显增加($P < 0.05$),但多潘立酮组无统计学差异($P > 0.05$)。藿香正气软胶囊治疗组及多潘立酮治疗对照组患者治疗前血清 GAS 水平明显低于空白对照组($P < 0.05$),治疗后两

组 GAS 水平无明显变化,无统计学差异 ($P>0.05$)。藿香正气软胶囊治疗组及多潘立酮治疗对照组患者治疗前血浆 MTL 水平明显低于空白对照组 ($P<0.05$),治疗后两组 MTL 水平明显增加,其中藿香正气软胶囊治疗组治疗前后有统计学差异 ($P<0.01$)。

3.4 不良反应

两组患者在治疗期间未出现明显不良反应。

4 讨论

MTL 对胃平滑肌有明显的兴奋作用,通过内分泌和神经途径激发胃肠的消化间期复合运动(MMC) III 期收缩^[6]。5-HT 参与调节胃肠道运动,朱如良等^[7-8]认为胃感觉过敏可能与近端胃黏膜中 5-HT 合成增加及 5-HT_{1A} 受体表达增高有关。由于内皮细胞(EC)含大量 5-HT 分泌颗粒,5-HT 释放不但可引起胃肠动力改变,且还会使内脏敏感性增高。NO 参与基础胃底张力维持和进餐引起胃底松弛,食物进入胃腔后引起近侧胃扩张和增加胃容量的生理反射是通过 NO 来调节的,NO 水平低可引起胃容受性舒张功能障碍^[9],临床上表现为早饱等。MTL 它不仅能刺激胃酸分泌,促进胃肠运动,破坏自发和胃动素所致的 MMCIII 相活动,而且使空腹胃肠运动转变为餐后样运动。

本实验显示 FD 患者的 5-HT 水平明显增加,可能是造成内脏敏感性增强的主要原因,给予藿香正气软胶囊后患者 5-HT 水平明显降低,降低了内脏的敏感性,缓解了症状。通过对抑制性神经递质 NO 监测进一步证实胃容受性舒张功能障碍是由 NO 引起,给予藿香正气软胶囊后患者 NO 水平明显增加,改善了胃容受性舒张功能障碍同时增加胃黏膜血流量、维持黏膜的完整性和防御能力。通过对于胃肠激素 GAS、MTL 监测进一步证实 FD 餐后不适综合征患者血液的 GAS 无明显变化,而 MTL 明显降低,通过给予藿香正气软胶囊后患者 GAS 无明显变化,而 MTL 明显增加,提示藿香正气软胶囊有一定的促胃动力作用。

餐后不适综合征 FD 患者属中医“痞满”范畴。其病位在胃,与肝脾密切相关。藿香正气软胶囊源于《太平惠民和剂局方》的藿香正气散,结合现代工艺将藿香和紫苏分别用广藿香油和紫苏油替代。研究表明广藿香油所含化合物,主要为广藿香烯、广藿香醇及广藿香酮^[10],具有抗炎、抗过敏、提高免疫力、抗菌、镇痛、抗痉挛、抗氧化、止吐的作用;紫苏油主要成分有 α -亚麻酸、棕榈酸、亚油酸、

油酸、硬脂酸、维生素 E、18 种氨基酸及多种微量元素,具有促进胃肠蠕动的作用;藿香、苏叶、白芷芳香化浊、升清降浊;半夏、陈皮燥湿和胃;白术、茯苓健脾运湿;厚朴、腹皮行气化湿;桔梗宣肺利湿;生姜、大枣、甘草调和脾胃化湿;诸药合用使湿浊内化,轻升浊降,气机通畅,诸症自愈。因此能够治疗餐后不适综合征 FD 患者,尤其对胃胀满、早饱、口黏腻、口臭、食欲不振有明显的改善作用。动物实验表明,藿香、紫苏、苍术、佩兰等芳香化湿类中药所含有的芳香挥发油与水溶性成分可提高 MTL 水平,增加胃肠黏膜的血流和组织抗自由基损伤,对胃肠黏膜损伤具有非特异性直接保护作用,因此藿香正气软胶囊促胃动力效果与升高 MTL 水平有关^[11]。

从藿香正气软胶囊对 FD 的症候学、胃排空及胃肠激素的改善来看,表明 FD 的发病与脾虚湿盛密切相关。其病机思虑过度,损伤脾胃,脾失健运,运化水湿失常,聚湿成痰而为脾虚痰湿证。同时也能够调节脑肠轴,因此推断脾虚湿盛可能是 FD 发病的启动因子之一。

参考文献

- [1] 周 吕,柯美云.神经胃肠病学与动力 [M].北京:科学出版社,2005.
- [2] Drossman D A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III [J]. *Gastroenterology*, 2006, 130(5): 1377-1390.
- [3] 中国中西医结合消化系统疾病专业委员会.功能性消化不良的中西医结合诊治方案(草案) [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2004, 12(6): 381-383.
- [4] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 [S]. 2002.
- [5] He M R, Song Y Q, Zhi F C. Gastrointestinal hormone abnormalities and G and cells in functional dyspepsia patients with gastric dysmotility [J]. *World J Gastroenterol*, 2005, 11(3): 443-446.
- [6] 周 吕. 胃肠激素与胃肠动力 [J]. 中国实用内科杂志, 2006, 26(10): 337-637.
- [7] 朱良如, 钱 伟, 侯晓华. 功能性消化不良患者肠嗜铬细胞数量及功能改变 [J]. 中华消化杂志, 2006, 26(9): 583-585.
- [8] 朱良如, 谢小平, 钱 伟, 等. 5-羟色胺在胃机械感觉过敏中的作用 [J]. 中华消化杂志, 2005, 25(3): 166-168.
- [9] Lefebvre R A. Pharmacological characterization of the nitric in nervation of the stomach [J]. *Verh K Acad Geneesk Belg*, 2002, 64(3): 151-166.
- [10] 刘亮峰, 黄晓丹, 蔡大可, 等. 广藿香油及藿香油的研究概况 [J]. 中国中医药信息杂志, 2009, 16(2): 100-102.
- [11] 谢肄聪, 唐 方. 藿香正气软胶囊对肠屏障功能保护作用实验研究 [J]. 中草药, 2003, 34(3): 252-254.