

肠易激综合征研究现状与展望

蔡淦, 张正利

蔡淦, 张正利, 上海中医药大学附属曙光医院消化科 上海市 200021
蔡淦, 男, 1938-08 生, 上海, 教授, 博士生导师, 上海市名中医, 全国第三批
中医师承制导师, 国家中医药管理局脾胃病重点专科学术带头人, 主编《实
用中医脾胃病学》等论著二十部, 完成国家自然科学基金、国家中医药管理局课
题十项, 获得国家科技进步三等奖等多项奖励。

通讯作者: 蔡淦, 200021, 上海市卢湾区普安路 185 号, 上海中医药大学附
属曙光医院消化科. caiganp@126.com

电话: 021-53821650-263 传真: 53823660

收稿日期: 2004-12-31 接受日期: 2005-01-20

摘要

IBS 是由生理、情绪、认知和行为多因素作用的结果, 脑肠轴及其调节机制是联系并阐释 IBS 发病各因素及各因素相互影响的主要途径。FD 与 IBS 在某些症状和胃肠运动模式中存在有相似表现, 这在临床和基础研究中均应引起注意。在中医药研究中, 认为 IBS 属于“痛泄”“大肠泄”“气秘”病证范畴, 核心病机是“肝郁脾虚”。尽管 20 a 来中医药对本病开展了较多的临床研究, 但在随机化方案、对照病例、诊断标准、疗效判定标准尚未形成统一意见, 从而使研究结论受到局限, 而尚无统一的疗效判定标准的问题在国内尤为迫切和突出, 引进吸收国外合理标准的 IBS 自评量表, 是做好临床研究工作的前提条件之一。由于 IBS 发病涉及脑肠轴通路中的不同环节和不同靶点, 针对单一靶点和病理环节的治疗存在不足, 而中药的复方可能满足这一要求。

关键词: 肠易激综合征; 功能性消化不良; 脑肠轴

蔡淦, 张正利. 肠易激综合征研究现状与展望. 世界华人消化杂志 2005;13
(8):937-939

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/937.asp>

0 引言

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS) 是一常见的功能性肠道疾病, 属于心身疾病范围, 涉及神经内分泌免疫多个系统。目前对本病的认识尚不完全明了, 治疗多从阻断某一局部病理环节入手, 疗效尚不能令人满意, 对生活质量的改善也有限。近年来国内应用中医药治疗 IBS 的报道日益增多, 国外对中药、针灸治疗 IBS 的疗效情况也有报道研究。总结 IBS 研究现状, 有助于提高今后的工作。

1 研究现状概况

1.1 国外研究 一般认为 IBS 属多因素的生理心理疾病。IBS 的病理生理学基础主要是胃肠动力和内脏感知异

常, 而造成这些变化的机制是由多因素形成的, 包括生理、情绪、认知及行为因素。尽管各因素是密切联系的, 但不同因素在 IBS 症状形成的重要性在个体之间存在很大差别。生理因素指在 IBS 症状形成中包括有胃肠道高度敏感性变化、自主神经功能失调、对应激及摄食发生反应的肠动力改变、肠液和电解质的改变、神经内分泌功能失调及睡眠改变。然而, 这些生理参数的改变往往仅在一部分患者中可以看到, 并没有表现出与症状之间的明显联系。认知因素, 如不恰当的应对方式、病态行为及对疾病、营养及药物治疗不正确的观念等, 这些在 IBS 患者中常可见到, 并对临床治疗和治疗结果有着明显影响, 也是促使有 IBS 症状的健康群体向 IBS 患者转化的重要因素。情感因素, 如焦虑和抑郁在 40-60% 的 IBS 患者中可以见到, 主要表现为焦虑、抑郁和恐惧。行为因素, 诸如应激和躯体创伤事件, 为多数 IBS 患者证实与症状的始发或症状的发作相关联, 而且严重的应激可以解释 90% 以上的 IBS 症状的改变^[1]。在以上的各个环节中, 神经系统的参与起到了重要的作用。因此, 脑-肠轴调节功能失调以及影响该调节功能的肠道免疫系统的异常在近年研究中受到重视。脑-肠间相互作用日益被看做胃肠功能紊乱疾病的潜在病理机制。中枢神经系统(CNS)和肠神经系统(ENS)间的双向联系在病理和生理中均可见到。在脑肠轴中, 对应激源产生调控作用的过程涉及神经元通路、免疫过程以及内分泌机制, 调控胃肠道的神经元不同水平的紊乱可以影响胃肠道动力、分泌、免疫功能的调节, 也可以影响感觉和情绪对内脏事件的反应。ENS 功能、中枢过程以及自主调节在脑肠对话中扮演者重要角色。应激和情绪反应可以通过脑肠轴触发神经免疫和神经内分泌反应。多种不同部位的神经递质也可对胃肠、内分泌及免疫功能产生影响, 包括人的行为和情绪状态^[2]。生理、情感、认知以及行为构成的 IBS 生物心理学模式被提出, 神经胃肠病学的快速发展, 新的脑图像技术的应用, 有助于我们更好理解脑肠轴, 以及开拓我们新的治疗思路。

值得注意的一个问题是功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)和 IBS 的联系。目前, 功能性消化不良和 IBS 目前被认为是二个独立的疾病, 然而, 二者症状的重叠以及一些共同病理生理特点的证据表

明, FD及IBS可能是同一疾病的不同表现. 1/3到2/3的肠易激综合征患者的症状与FD重叠. 症状分析通常不能将IBS和FD作为两个疾病区分. 对食物的过度动力反应、延迟的胃排空及异常的小肠和结肠转运都可以在一些FD和IBS患者中见到, 二者并不互相排除. 内脏感觉过敏是二者的共同特征, 而且二者似乎均不可能定位. 有证据支持感染后IBS的形成, 但这同样也适宜说明FD. 心理紊乱亦是二者的共同特征, 一些药物对二者均有效. 这些证据表明, 最少一部分FD和IBS反应的是同一疾病的不同表现. 对共同病理生理治疗靶点辨认应该是未来研究的方向^[3].

1.2 国内研究 在国内, 协和医大潘国宗 *et al*^[4]对IBS症状诊断标准进行了探讨; 杨云生 *et al*^[5-6]对IBS患者回盲部肥大细胞增多与IBS发病机制的关系进行了研究; 三军大桂先勇 *et al*^[7]应用寒冷-束缚模型对应激后大鼠结肠后续变化(应用胃肠道压力传感器)及血清、肠黏膜胃肠肽类激素如肠血管活性肽、Betar内啡肽、P物质等变化进行了观察; 这些研究目前代表了国内在本病研究中水平. 随着中华医学会消化分会第一届IBS会议在广州的召开, 目前开展的对IBS动物模型、发病机制的研究正不断走向深入.

在中医研究方面, 根据IBS的临床表现与特征, 认为IBS可以归属到中医“泄泻”“便秘”病证范畴, 与“大肠泄”“气秘”“痛泄”关系最为密切, 与“郁证”也有一定联系^[8]. 国内中医界一般认为, 本病属于“肝脾不和”证型范畴, 治疗多从调和肝脾入手, 痛泻要方、四逆散及半夏泻心汤是治疗常用方剂. 这种认识也为临床资料反馈验证. 通过中国生物医学数据库、中文科技资料光盘及全文检索系统, 对81 a以来中医药治疗IBS文献进行收集分析, 共检索出相关文献254篇, 在其中的80篇临床治疗文献中, 直接言明应用调和肝脾法, 如疏肝健脾、扶脾抑肝、理气健脾的文献有35篇, 而间接应用该法, 如健脾行气化湿、健脾行气温中及调理脾肾中用疏肝健脾药物的文献又有近18篇, 可见围绕肝脾不和治本病确是基本治法^[9].

中医在治疗消化系统疾病中具有一定的优势, 但临床上的疗效常缺乏有力的证据, 从而使中医药治疗难以被更广泛接受并得以推广应用. 我们曾对20 a来中医药治疗IBS 80篇临床报道进行分析, 报道中医药治疗IBS的疗程多在20 d-3 mo不等, 治愈率大多报道在35-65%之间, 总有效率在85-100%之间, 平均大于90%, 且复发率低, 各项疗效指标均高于西药治疗组, 说明中医药治疗本病存在较大的优势. 但是, 进一步分析来看, 80篇基本方加减和固定方治疗文献病例总数达4 746例, 但西药对照治疗总病例数只有

345例; 在治疗病例中, 病例样本数最大的文献是300例和226例, 100例到200例的文献有7篇, 只有1篇文献设有对照治疗, 而且, 在80篇文献中, 对照治疗的单篇文献最大样本数只有40例. 符合RCT研究要求的文献很少. 在IBS的研究中, 还有一个值得重视的问题即疗效标准不统一, 研究者自我制定疗效标准较为多见, 还存在不同机构制定的疗效标准. 这些标准缺乏实践调查依据及缺乏验证研究, 缺乏可靠性及合理性的比较说明. 因此, 在这样的背景下轻易得出的一些结论, 无疑会受到统计学和卫生设计调查工作者的质疑^[9-10].

因此, 在目前IBS临床研究中, 亟待严格的随机双盲研究. 尽可能将中医疗效标准和西医疗效标准统一. 中医药治疗IBS的疗效目前需要的是能得到国内外的确认, 而不是简单重复, 这也是中医药发展的前提和必由之路.

2 IBS的疗效判定

IBS发病率很高, 国外目前从多种途径对本病进行药物研制开发, 其中面临的一个重要的问题是, 用什么样的方法和工具验证药物的疗效.

胃肠功能紊乱性疾病如IBS及功能性消化不良, 其病理机制可能涉及胃肠道的各个区域, 包括以下相关性改变: 胃肠平滑肌收缩活动、肌电活动、肠管张力及顺应性、肠转运等异常, 以及胃肠黏膜敏感反应性提高. 但很重要的一点, 胃肠功能紊乱的改变与临床症状之间的联系并不紧密, 而且, 不同类型的患者, 临床表现也不尽一致, 缺乏明显的特征, 另外, 功能性胃肠疾病临床表现并不是局限于消化系统综合征, 此类疾病患者往往有一系列其他系统的综合征, 诸如纤维肌痛、膀胱激惹, 以及机体其他一些功能上的改变. IBS症状表现的多样性、多系统性和不稳定性给临床诊治带来一系列难点, Manning标准和罗马II标准目前虽基本能满足IBS诊断上的要求, 但并不能反应监控IBS病情程度的变化, 不能用于临床疗效的判定和比较.

目前, 国外判断临床疗效主要通过患者自己填写调查表, 不单纯局限于对肠道方面的症状改变的调查, 而且注重治疗对精神心理及整体生活质量方面的影响, 从整体评定疗效. 目前应用的调查表有肠道症状积分(BSQ)、抑郁自评量表(SDS)、心理症状积分(SCL-90)、焦虑自评量表(SAS)、生活质量问卷(IBS-QOL)、肠道尺度表(BSS)以及健康调查简表(SF36)等等. 如IBS-BSS症状尺度表是Francis *et al*^[11]在1997年研制的监控IBS病情变化严重程度的积分系统, 该表包括腹痛、腹痛天数、腹胀、对大便满

意度及 IBS 对生活干扰 5 个问项, 经过了临床流行病学的筛选和临床反馈验证, 专为 IBS 而设定. IBS-QOL 生活质量表就是一项考察 IBS 患者生活质量变化及药物干预情况的工具, 本问卷包括有情绪、精神、睡眠、早起、精力、社会角色、饮食、体力、工作、性生活 10 项内容, 研究表明本问卷对 IBS 有一定的特异性、有效性及可靠性^[12]. SF36 对于 IBS 患者是一有效检测其一般健康状况的方法, 而且对于 IBS 患者的胃肠道改变足够敏感, 也提供了对现有评价 IBS 治疗结果的有效补充^[13]. 这些问卷的出现, 能反应 IBS 病情变化的不同侧面, 能用于 IBS 疗效的判定, 为 IBS 临床研究提供了相对客观依据.

3 IBS 的治疗及中药开发前景

IBS 治疗一般采用对症治疗方法, 对于腹泻型患者予以抗腹泻制剂, 如阿片肽 μ 受体激动剂洛哌丁胺 (loperamide)、苯乙哌啶 (diphenoxylate)、5-HT₃ 受体拮抗剂阿洛司琼 (alosetron); 便秘型 IBS 给予可溶纤维和轻泻剂, 还可用 5-HT₄ 受体激动剂替加色罗 (tegaserod). 腹痛为主者给予平滑肌松弛剂双环维林 (dicyclomine)、美贝维林 (mebeverine), 以及钙离子拮抗剂匹维溴胺 (pinaverium bromide)、奥替溴胺 (otilonium bromide); 对于受到精神情绪因素严重干扰的患者, 给予小剂量三环类药物 (阿米替林、丙咪嗪、多虑平). 更多探索中的治疗方法包括 CCK₁ 受体拮抗剂、CRFR I 拮抗剂、速激肽拮抗剂以及生长抑素衍生制剂等. 但目前尚没有一种药物能够持久有效的治疗 IBS. 因此, 目前国外对本病的进一步治疗研究尚包括中草药、针刺甚至催眠术等.

对于 IBS 的治疗有认识表明^[1], 如果治疗目标只是外周靶器官的话, 试图治疗 IBS 的不同新药很可能影响的只是特定症状. 与之相反, 治疗途径瞄向中枢性改变, 包括认知和行为的方法, 则更可能导致症状的全面改善. 具体来讲, 开发有效的药物治疗合理靶点除了现已开发的或正在开发的肠外周靶点如 5-HT 受体、选择性钙离子受体、平滑肌 M 受体等外, 内脏传入神经 (阿片肽、5-HT) 离子通道及外周终末受体, 脊髓内 (阿片肽、谷氨酸、降钙素基因调节肽、神经激肽-Y) 脊髓背角神经元受体, 以及脑干边缘系统、前脑皮质 (5-HT、儿茶酚胺、多巴胺、乙酰胆

碱) 中的中枢靶点是未来药物开发及治疗策略的重要选择. 但目前, 虽然针对中枢治疗的抗抑郁焦虑药物在改善严重 IBS 患者症状中有一定疗效, 但其副作用及其对患者的长期心理影响也不容忽视.

因此, 我们可以设想, 同时针对“脑”“肠”多个靶点进行治疗, 阻断病理反应环节, 终止病理过程的放大效应, 可能是更好的治疗模式, 但现代化学单分子结构药物很难针对不同部位不同结构多靶点治疗的需求. 而中药及中药复方包含有多种复杂的化学成分, 有可能满足多靶点治疗的需要, 开展中医药治疗 IBS 研究, 是一项现实而有益的工作.

总之, 本病发病率很高, 目前对本病的基础和临床研究工作正处于蓬勃发展之势, 就国内而言, 能否发挥中医药治疗功能性胃肠疾病的优势, 提高 IBS 患者的临床疗效及研究水平, 促进中医药与国外交流, 对我们大家而言, 既是机遇, 也是挑战.

4 参考文献

- 1 Mayer EA, Emerging C. Disease model for functional gastrointestinal disorders. *Am J Med* 1999;107:12-19
- 2 Mulak A, Bonaz B. Irritable bowel syndrome: a model of the brain-gut interactions. *Med Sci Monit* 2004;10:55-62
- 3 Cremonini F, Talley NJ. Review article: the overlap between functional dyspepsia and irritable bowel syndrome—a tale of one or two disorders? *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20 (Suppl 7):40-49
- 4 潘国宗, 鲁素彩, 韩少梅. 肠易激综合征症状学诊断标准的研究. *中华内科杂志* 1999;38:81-84
- 5 杨云生, 冯福才, 潘德寿, 周殿元, 张万岱, 张振书. 肠易激综合征回盲部肥大细胞及结肠黏膜中胃肠激素的研究. *中华消化内镜杂志* 1997;14:149-152
- 6 杨云生, 周殿元, 张万岱, 张振书, 宋于刚. 肠易激综合征回盲部肥大细胞的研究. *中华内科杂志* 1997;36:231-233
- 7 桂先勇, 潘国宗, 柯美云. 寒冷—束缚应激对大鼠结肠运动的后续效应. *基础医学与临床* 1995;15:69
- 8 张正利, 蔡淦. 肠易激综合征中医论治溯源. *中国中医基础医学杂志* 2001;7:48-50
- 9 张正利, 蔡淦. 20 a 来中医药治疗肠易激综合征回顾分析. *中医杂志* 2001;42:373-375
- 10 沈芸, 蔡淦. 中医药治疗肠易激综合征临床随机对照研究文献评价. *中国中西医结合消化杂志* 2003;11:103-104
- 11 Francis CY, Morris J, Whorwell PJ. The irritable bowel severity scoring system: a simple method of monitoring irritable bowel syndrome and its progress. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:395-402
- 12 Bergmann JF, Chassany O. The role of quality of life in functional gastrointestinal disorders: regulatory issues. *Eur J Surg Suppl* 1998;583:87-91
- 13 Bensoussan A, Chang SW, Menzies RG, Talley NJ. Application of the general health status questionnaire SF36 to patients with gastrointestinal dysfunction: initial validation and validation as a measure of change. *Aust N Z J Public Health* 2001;25:71-77