

参苓白术颗粒联合匹维溴铵对腹泻型肠易激综合征患者免疫功能和肠道菌群及脑肠肽的影响*

冯南¹ 林鸿千¹ 郭义锦¹ 王亚娇²

[摘要] 目的:探讨参苓白术颗粒联合匹维溴铵对腹泻型肠易激综合征(irritable bowel syndrome with predominant diarrhea, IBS-D)患者免疫功能、肠道菌群及脑肠肽的影响。方法:选取 2018 年 2 月—2021 年 9 月收治的 168 例 IBS-D 患者为研究对象,随机分为观察组和对照组,每组 84 例。对照组服用匹维溴铵治疗,观察组在对照组基础上采用参苓白术颗粒治疗。比较两组患者的疗效、免疫功能、肠道菌群、脑肠肽及不良反应。结果:观察组有效率(90.48%)高于对照组(73.81%),差异有统计学意义($\chi^2=8.207, P=0.042$)。治疗后,观察组的免疫球蛋白 A(immunoglobulin A, IgA)、免疫球蛋白 M(immunoglobulin M, IgM)、CD3⁺、CD4⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 水平均显著高于对照组($t=7.955, 8.371, 9.712, 7.684, 4.817, P<0.001$)。治疗后,观察组的双歧杆菌、乳酸杆菌、拟杆菌的菌落数水平明显高于对照组($t=4.256, 5.328, 4.007, P<0.001$),肠杆菌和肠球菌的菌落数水平明显低于对照组($t=-4.764, -8.083, P<0.001$)。观察组治疗后的神经生长因子(nerve growth factor, NGF)、脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)和 P 物质(substance P, SP)水平明显低于对照组($t=-9.639, -13.529, -17.321, -16.902, P<0.001$)。分层线性回归表明,参苓白术颗粒使男性患者的双歧杆菌、乳酸杆菌、拟杆菌的暴露风险上升了 21%、32% 和 36%,使肠杆菌和肠球菌的暴露风险下降了 33% 和 25%;参苓白术颗粒使女性患者的双歧杆菌、乳酸杆菌、拟杆菌的暴露风险上升了 23%、29% 和 32%,使肠杆菌和肠球菌的暴露风险下降了 37% 和 22%。不同性别和组别之间无明显交互效应($P=0.376, 0.283, 0.197, 0.356, 0.241$)。结论:参苓白术颗粒能够提高 IBS-D 患者的疗效,增强免疫功能,调节肠道菌群,降低血清 NGF、BDNF 水平,有很好的临床应用价值。

[关键词] 参苓白术颗粒;腹泻型肠易激综合征;免疫功能;肠道菌群;脑肠肽

DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2024.03.12

[中图分类号] R259 [文献标志码] A

Effects of Shenling Baizhu Granule combined with pivium bromide on immune function, intestinal flora and brain intestinal peptide in irritable bowel syndrome with predominant diarrhea

FENG Nan¹ LIN Hongqian¹ GUO Yijin¹ WANG Yajiao²

¹Department of Gastroenterology, Haikou Fourth People's Hospital, Haikou, 571100, China;

²Department of Infectious Medicine, Haikou People's Hospital)

Corresponding author: WANG Yajiao, E-mail: w184762667@126.com

Abstract Objective: To investigate the effects of Shenling Baizhu Granule combined with pivectium bromide on intestinal flora and serum nerve growth factor(NGF) and brain-derived neurotrophic factor(BDNF) in patients of irritable bowel syndrome with predominant diarrhea(IBS-D). **Methods:** A total of 168 IBS-D patients admitted to our hospital from February 2018 to September 2021 were randomly divided into observation group and control group, with 84 cases in each group. The control group was treated with pivemonium bromide, and the observation group was treated with Shenling Baizhu Granule on the basis of the control group. The efficacy, immune function, intestinal flora, brain intestinal peptide and adverse reactions were compared between the two groups. **Results:** The effective rate of observation group(90.48%) was higher than that of control group(73.81%), the difference was statistically significant($P=0.042$). After treatment, the levels of immunoglobulin A(IgA), immunoglobulin M(IgM), CD3⁺, CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺ in the observation group were significantly higher than those in the control group($t=7.955, 8.371, 9.712, 7.684$ and $4.817, P<0.001$). After treatment, the colony number levels of bifidobacterial, lactobacillus and bacteroidetes in the observation group were significantly higher than those in the

*基金项目:海南省卫生健康行业科研项目(No:21A200390)

¹海口市第四人民医院消化内科(海口, 571100)

²海口市人民医院感染内科

通信作者:王亚娇, E-mail: w184762667@126.com

引用本文:冯南,林鸿千,郭义锦,等.参苓白术颗粒联合匹维溴铵对腹泻型肠易激综合征患者免疫功能和肠道菌群及脑肠肽的影响[J].中国中西医结合消化杂志,2024,32(3):244-250. DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2024.03.12.

control group($t=4.256, 5.328$ and $4.007, P<0.001$), while the colony number levels of enterobacteria and enterococcus were significantly lower than those in the control group($t=-4.764$ and $-8.083, P<0.001$). The levels of NGF, BDNF, 5-hydroxytryptamine(5-HT) and substance P(SP) in the observation group were significantly lower than those in the control group after treatment($t=-9.639, -13.529, -17.321$ and $-16.902, P<0.001$). Hierarchical linear regression showed that Shenmai injection increased the exposure risk of bifidobacteria, Lactobacillus and Bacteroidetes by 21%, 32% and 36% in male patients, and decreased the exposure risk of enterobacteria and enterococcus by 33% and 25%. Shenmai injection increased the exposure risk of bifidobacterial, Lactobacillus and Bacteroidetes by 23%, 29% and 32%, and decreased the exposure risk of enterobacteria and enterococcus by 37% and 22%. There was no significant interaction effect between different genders and groups($P=0.376, 0.283, 0.197, 0.356$ and 0.241). **Conclusion:** Shenling Baizhu Granule can improve the curative effect of IBS-D patients, enhance immune function, regulate intestinal flora, and reduce serum levels of NGF and BDNF, which has good clinical application value.

Key words Shenling Baizhu Granule; irritable bowel syndrome with predominant diarrhea; immune function; intestinal flora; brain intestinal peptide

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种功能性胃肠病,其中腹泻型 IBS(irritable bowel syndrome with predominant diarrhea, IBS-D)最常见^[1]。临床表现为反复发作的腹痛、腹泻,伴有排便习惯和粪便形状改变,给患者的工作和生活带来较大不便^[2]。研究表明,IBS-D 与免疫系统关系密切,IBS-D 会影响免疫系统的功能,而免疫系统失衡也会导致 IBS-D 的发生^[3]。肠道菌群通过与免疫系统相互作用参与构建脑肠轴,维持肠道功能,一旦肠道菌群失衡会损害免疫系统,影响肠道运动,导致 IBS-D 发生^[4]。目前临床常用药匹维溴铵只能暂时缓解症状,停药后易复发^[5]。参苓白术颗粒是一种广泛应用于消化道疾病的中成药。有研究表明,参苓白术颗粒具有调节免疫功能、保护消化道黏膜、减轻腹痛、腹泻等症状的作用^[6]。神经生长因子(nerve growth factor, NGF)、脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)是大脑分泌的血清因子,能调节胃肠道的运动^[6],然而其与参苓白术颗粒的关系尚不清楚。本研究拟探讨参苓白术颗粒联合匹维溴铵对 IBS-D 患者肠道菌群及血清 NGF、BDNF 的影响,为参苓白术颗粒的临床应用提供证据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2018 年 2 月—2021 年 9 月收治的 IBS-D 患者为研究对象,满足纳入、排除标准者共有 192 例,进行随机化的受试者有 184 例;试验过程中,观察组 6 例失访,2 例退出;对照组 5 例失访,3 例退出。最终 168 例患者纳入分析,每组各 84 例。两组患者的年龄、性别、BMI、受教育年限、病程分布等临床资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表 1。

本研究已经通过医院伦理委员会批准(No: YL20180106)。

表 1 两组患者的临床资料比较

临床资料	$\bar{X} \pm S$, 例		t/χ^2	P
	观察组 (84 例)	对照组 (84 例)		
年龄/岁	40.3±10.3	40.2±10.3	0.753	0.452
性别			0.226	0.824
男	41	40		
女	43	44		
BMI	25.9±3.1	24.8±3.1	0.902	0.368
受教育年限/年	9.7±1.2	9.7±1.2	0.553	0.582
病程/月			0.788	0.674
<24	33	39		
24~60	28	26		
>60	23	19		

1.2 纳入及排除标准

纳入标准:(1)西医诊断标准符合罗马 IV^[7] 中有关 IBS-D 的诊断;(2)年龄 ≥ 18 岁;(3)治疗前 2 周内未服用抗生素、益生菌、牛奶、胃肠动力药等影响 IBS 症状的药物;(4)已签署知情同意书。

排除标准:(1)有严重的心、肝、肾等脏器功能障碍;(2)合并感染性疾病;(3)恶性肿瘤患者;(4)严重免疫系统疾病;(5)精神疾病;(6)合并感染性腹泻、寄生虫感染、溃疡性结肠炎、克罗恩病、肠结核;(7)妊娠期或哺乳期妇女;(8)过敏体质或对本研究药物过敏者。

1.3 诊断标准

西医诊断标准:参照罗马 IV^[7] 的标准:(1)有反复出现的腹痛,最近 3 个月发作频率至少达每周 1 次;(2)排便次数明显增加或减少;(3)大便外部形状发生改变,超过 1/4 表现为 Bristol 分级的 6 级或 7 级,另有不足 1/4 的大便表现为 Bristol 分级的 1 级或 2 级;(4)症状持续超过半年,且 3 个月内符合以上标准。

中医诊断标准:参照《肠易激综合征中医诊疗专家共识意见(2017)》^[8]的标准:腹部胀痛,大便次数增加,每日至少 3 次,大便形态偏稀,或呈现水样便。主症:(1)大便溏泄;(2)腹痛。次症:(1)食欲不振;(2)精神疲乏;(3)四肢无力。舌脉:舌淡红或淡暗,舌胖或齿痕舌,苔薄白,脉弦细。满足主症 2 项加次症脾虚 1 项,参考舌脉诊断。

1.4 治疗方法

两组患者均严格戒烟戒酒,戒辛辣、生冷食物,低脂饮食。对照组患者服用匹维溴铵,50 mg/次,3 次/d,餐前服用,持续 4 周。观察组患者在对照组基础上采用参苓白术颗粒(规格 6 g/袋×10 袋/盒),1 袋/次,3 次/d,开水冲服,持续 4 周。

1.5 观察指标

1.5.1 疗效评价 治疗前后采用 IBS 症状严重程度量表^[9],按照腹痛的严重程度、每日腹痛次数、腹胀严重程度、排便过程主观满意度及生活质量等 5 个维度进行评价,划分等级进行疗效评定。(1)治愈:总分 < 75;(2)显效:总分改善超 2 个等级;(3)有效:总分改善超 1 个等级,不足 2 个等级;(4)无效:总分无变化,甚至症状恶化。有效率 = (痊愈例数 + 显效例数 + 有效例数) / 总例数 × 100%。

1.5.2 免疫功能检测 治疗前后,分别取患者清晨空腹肘静脉血 5 mL,3 000 r/min 离心 10 min,取血清,采用免疫比浊法测量免疫球蛋白 A (immunoglobulin A, IgA) 和免疫球蛋白 M (immunoglobulin M, IgM) 水平。治疗前后,分别取患者清晨空腹肘静脉血 5 mL,采用贝克曼 CytoFLEX 流式细胞仪检测 T 淋巴细胞 CD3⁺、CD4⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 水平。

1.5.3 肠道菌群检测^[10] 使用光冈法,治疗前后采集患者新鲜大便样本 3~5 g,放入无菌样本盒内。取 1 g 样本滴加 5 mL 的生理盐水混匀,采用

连续的 10 倍梯度进行稀释,直到稀释度为 10⁻⁹。每个稀释度取 50 μL 混悬液,将混悬液均匀地接种在德国 Merck 公司生产的多种琼脂培养液上,包括双歧杆菌选择性培养液、乳酸杆菌选择性培养液、拟杆菌选择性培养液、肠杆菌培养液、肠道需氧和厌氧培养液,分别用于培养双歧杆菌、乳酸杆菌、拟杆菌、肠杆菌及肠球菌。在 37 °C 环境培养 48 h,取 3 个培养板进行观察并计算菌落数,结果采用每克粪便中菌落数的对数值 lgCFU/g 表示菌落数。

1.5.4 脑肠肽指标检测^[11] 于治疗前后抽取患者空腹静脉血 5 mL,3 500 r/min 离心 10 min,提取上层血清,采用酶联免疫法检测脑肠肽指标,包括 NGF、BDNF、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)和 P 物质(substance P, SP)。

1.5.5 不良反应情况 统计两组患者的口干、头晕、腹部不适、恶心呕吐等不良反应的次数,计算不良反应发生率。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 26.0 软件进行数据分析。正态分布的连续变量以 $\bar{X} \pm S$ 表示,两组之间比较采用 *t* 检验;非正态分布的连续变量以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,两组之间比较采用非参数检验。计数资料以百分率(%)表示,两组之间比较采用 χ^2 检验。采用分层线性回归分析性别因素是否调节了参苓白术颗粒对肠道菌群的影响。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

如表 2 所示,观察组治愈 21 例,显效 26 例,有效 29 例,无效 8 例;对照组治愈 17 例,显效 19 例,有效 26 例,无效 22 例。观察组的有效率(90.48%)高于对照组(73.81%),差异有统计学意义($\chi^2 = 8.207, P = 0.042$)。

表 2 两组临床疗效比较

组别	例数	治愈	显效	有效	无效	有效率/%	χ^2	<i>P</i>
观察组	84	21	26	29	8	90.48	8.207	0.042
对照组	84	17	19	26	22	73.81		

2.2 两组免疫功能比较

如表 3 所示,两组治疗前 IgA、IgM、CD3⁺、CD4⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 水平差异无统计学意义($t = 0.989, -0.831, 0.057, 0.593, 0.973, P = 0.317, 0.412, 0.948, 0.567$ 和 0.328)。治疗后,观察组的 IgA、IgM、CD3⁺、CD4⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 水平均显著高于对照组($t = 7.955, 8.371, 9.712, 7.684, 4.817, P < 0.001$)。治疗后,两组的 CD3⁺、CD4⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 水平均明显高于治疗前($P <$

0.05), IgA、IgM 水平明显低于治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3 两组肠道菌群比较

如表 4 所示,治疗前,观察组的双歧杆菌、乳酸杆菌、拟杆菌、肠杆菌和肠球菌的菌落数水平与对照组比较,均差异无统计学意义($t = 0.833, 0.609, -1.574, -1.027, 0.226, P = 0.406, 0.544, 0.117, 0.306, 0.821$)。治疗后,观察组的双歧杆菌、乳酸杆菌、拟杆菌的菌落数水平明显高于

对照组 ($t=4.256, 5.328, 4.007, P<0.001$), 肠杆菌和肠球菌的菌落数水平明显低于对照组 ($t=-4.764, -8.083, P<0.001$)。治疗后, 两组的双歧杆菌、乳酸杆菌、拟杆菌的菌落数水平均高于治疗前 ($P<0.05$), 肠杆菌和肠球菌的菌落数水平均低于治疗前 ($P<0.05$)。

2.4 两组脑肠肽水平比较

如表 5 所示, 治疗前, 观察组的 NGF、BDNF、5-HT 和 SP 水平与对照组比较, 均差异无统计学意义 ($t=-0.115, -1.603, -0.967, 1.418, P=0.909, 0.111, 0.335, 0.158$)。治疗后, 观察组的 NGF、BDNF、5-HT 和 SP 水平均明显低于对照组 ($t=-9.639, -13.529, -17.321, -16.902, P<0.001$)。治疗后, 两组的 NGF、BDNF、5-HT 和 SP 水平明显低于各组治疗前水平, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。

2.5 两组不良反应比较

如表 6 所示, 观察组的不良反应总发生率与对照组比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2=0.097, P=0.755$)。

2.6 不同性别的分层线性回归

如表 7 所示, 分层线性回归的自变量是组别, 因变量是肠道菌群的菌落数。分层回归结果表明, 参苓白术颗粒使男性患者的双歧杆菌、乳酸杆菌、拟杆菌的暴露风险上升了 21%、32% 和 36%, 使肠杆菌和肠球菌的暴露风险下降了 33% 和 25%。参苓白术颗粒使女性患者的双歧杆菌、乳酸杆菌、拟杆菌的暴露风险上升了 23%、29% 和 32%, 使肠杆菌和肠球菌的暴露风险下降了 37% 和 22%。不同性别和组别之间无明显交互效应 ($P=0.376, 0.283, 0.197, 0.356, 0.241$)。

表 3 两组治疗前后免疫功能比较

							$\bar{X} \pm S$
时间	组别	例数	IgA/(g/L)	IgM/(g/L)	CD3 ⁺ /%	CD4 ⁺ /%	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
治疗前	观察组	60	3.84±0.58	1.73±0.26	58.92±5.28	37.26±4.59	1.29±0.26
	对照组	60	3.82±0.54	1.75±0.29	58.73±5.17	36.78±4.62	1.28±0.31
	<i>t</i>		0.989	-0.831	0.057	0.593	0.973
	<i>P</i>		0.317	0.412	0.948	0.567	0.328
治疗后	观察组	60	2.86±0.51 ¹⁾	1.41±0.34 ¹⁾	76.54±5.97 ¹⁾	49.56±5.67 ¹⁾	1.51±0.35 ¹⁾
	对照组	60	2.12±0.46 ¹⁾	1.03±0.28 ¹⁾	68.97±5.75 ¹⁾	43.12±5.32 ¹⁾	1.24±0.32 ¹⁾
	<i>t</i>		7.955	8.371	9.712	7.684	4.817
	<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

与同组治疗前比较, ¹⁾ $P<0.05$ 。

表 4 两组治疗前后肠道菌群比较

							$1gCFU/g, \bar{X} \pm S$
时间	组别	例数	双歧杆菌	乳酸杆菌	拟杆菌	肠杆菌	肠球菌
治疗前	观察组	84	8.23±1.28	7.30±1.11	8.36±1.49	8.72±1.78	7.27±1.05
	对照组	84	8.07±1.18	7.19±1.16	8.73±1.58	8.99±1.60	7.24±1.15
	<i>t</i>		0.833	0.609	-1.574	-1.027	0.226
	<i>P</i>		0.406	0.544	0.117	0.306	0.821
治疗后	观察组	84	9.54±1.95 ¹⁾	8.77±1.73 ¹⁾	11.64±2.26 ¹⁾	7.47±1.03 ¹⁾	6.16±0.72 ¹⁾
	对照组	84	8.38±1.58 ¹⁾	7.49±1.36 ¹⁾	10.27±2.18 ¹⁾	8.31±1.25 ¹⁾	7.07±0.73 ¹⁾
	<i>t</i>		4.256	5.328	4.007	-4.764	-8.083
	<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

与同组治疗前比较, ¹⁾ $P<0.05$ 。

表 5 两组治疗前后脑肠肽水平比较

							$\bar{X} \pm S$
时间	组别	例数	NGF/(ng/L)	BDNF/(pg/mL)	5-HT/(ng/mL)	SP/(ng/mL)	
治疗前	观察组	84	77.59±8.54	57.64±9.56	53.49±8.73	47.65±6.75	
	对照组	84	77.75±9.27	59.74±7.31	54.72±7.82	46.05±7.79	
	<i>t</i>		-0.115	-1.603	-0.967	1.418	
	<i>P</i>		0.909	0.111	0.335	0.158	
治疗后	观察组	84	55.47±9.19 ¹⁾	33.16±7.32 ¹⁾	30.51±5.71 ¹⁾	26.83±4.75 ¹⁾	
	对照组	84	69.28±8.28 ¹⁾	49.61±8.40 ¹⁾	47.85±7.18 ¹⁾	41.52±6.39 ¹⁾	
	<i>t</i>		-9.639	-13.529	-17.321	-16.902	
	<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	

与同组治疗前比较, ¹⁾ $P<0.05$ 。

表 6 两组不良反应情况比较

组别	例数	恶心呕吐	头晕	口干	总发生率/%	χ^2	<i>P</i>
观察组	84	0	2	3	5.95	0.097	0.755
对照组	84	1	3	2	7.14		

表 7 不同性别的分层线性回归

性别	双歧杆菌	乳酸杆菌	拟杆菌	肠杆菌	肠球菌	β 值(95%CI)
男性	1.21(1.08~1.39) ^{a)}	1.32(1.04~1.59) ^{a)}	1.36(1.09~1.58) ^{a)}	0.67(0.34~0.89) ^{a)}	0.75(0.59~0.91) ^{a)}	
女性	1.23(1.06~1.41) ^{b)}	1.29(1.02~1.63) ^{b)}	1.32(1.04~1.53) ^{b)}	0.63(0.31~0.84) ^{b)}	0.78(0.52~0.96) ^{b)}	
交互效应 <i>P</i>	0.376	0.283	0.197	0.356	0.241	

注:^{a)}以男性对照组为参照;^{b)}以女性对照组为参照。

3 讨论

3.1 IBS-D 的研究现状

IBS-D 是临床常见的功能性消化道疾病^[12]。我国发病率为 6.5%，在中青年人群中多见^[13]。临床表现为腹痛、腹胀、排便后缓解，病程迁延、易复发，严重影响患者的生活质量^[14]。IBS-D 的病因包括肠道运动障碍、内脏感觉异常、脑肠肽水平失衡、免疫系统紊乱、肠道菌群变化等^[15]。其中肠道菌群和脑肠肽是重要因素^[16]。肠道菌群失调会使肠黏膜屏障受损，肠道运动功能障碍，产生腹胀、腹泻症状，菌群失调使代谢产物过量聚积，诱发免疫反应^[17]。脑肠轴是近年来发现的大脑和肠道间互相联系的信息网络，其中分泌的脑肠肽是维持脑肠轴功能的重要递质^[18]。脑肠肽的水平异常会引起肠道功能障碍，导致 IBS-D^[19]。

3.2 中医对 IBS-D 的认识

中医认为 IBS-D 属于“泄泻”范畴，病因包括精神因素、饮食失调，日久致大肠传导失司，产生泄泻，病位在肠，涉及肝、脾，病机主要为肝郁气滞、脾胃虚损^[20]。治疗原则主要包括调和肝脾、疏肝养血、调理气机等，当肝调脾运、气机条畅、疏泄正常，肠道能按时运化水谷，排泄顺畅，则病症可除^[21]。

3.3 参苓白术颗粒的成分

参苓白术颗粒含有人参、白扁豆、白术、茯苓、山药、砂仁、薏苡仁、桔梗、甘草等中药成分，其中人参、山药、白扁豆健脾益气，白术燥湿行气，茯苓、薏苡仁利水渗湿，砂仁芳香化湿，桔梗载药上行，甘草益气和中，诸药合用，共奏健脾益气、化湿和中之功效。现代药理学表明，其所含的薯蓣皂苷及人参皂苷等成分，具有提高免疫球蛋白含量、增强 T 细胞活性及免疫功能的作用^[22]。广泛用于肠炎、消化道肿瘤等疾病的治疗，能减轻患者肠黏膜损伤，改善肠黏膜通透性，恢复肠道运动功能^[23]。

3.4 参苓白术颗粒对疗效的影响

本研究结果表明，观察组有效率比对照组提高了 16.67%，提示参苓白术颗粒能够有效改善 IBS-D 患者的腹痛、腹胀等症状及生活质量。祝

丽娟等^[24]采用参苓白术颗粒联合布拉氏酵母菌治疗小儿功能性消化不良，发现其能有效降低患儿血清 TNF- α 、IFN- γ 等炎症因子水平，提高 MOT、GAS 等胃肠激素水平。田由京等^[25]发现参苓白术颗粒能明显提高溃疡性结肠炎患者外周血 Treg 水平，降低肠黏膜的充血水肿率、糜烂率和溃疡率。其原因可能是参苓白术颗粒中的红参含有人参皂苷成分，能提高免疫功能，降低肠黏膜的通透性，从而减轻腹泻等症状^[26]。

3.5 参苓白术颗粒对免疫功能的影响

人体特异性免疫 T 淋巴细胞主要分为 CD4⁺ 细胞和 CD8⁺ 细胞，IBS-D 患者肠黏膜固有层中以 CD4⁺ T 淋巴细胞浸润增多为主，CD4⁺ 和 CD8⁺ 细胞活化导致免疫激活，影响 IBS-D 的发生、发展^[15]。本研究结果表明，观察组治疗后的 IgA、IgM、CD3⁺、CD4⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 水平均显著高于对照组。钟伟恩等^[27]发现，参苓白术颗粒能显著缩短抗生素相关性腹泻患儿的腹泻缓解时间，提高 CD4⁺ 及 CD4⁺/CD8⁺ 水平。这与本研究结果一致，提示参苓白术颗粒能够明显提高 IBS-D 患者的免疫功能。推测可能是参苓白术颗粒所含的人参皂苷等成分可促进淋巴细胞成熟、分化，具有提高机体合成与分泌免疫球蛋白的速率等作用^[28]。

3.6 参苓白术颗粒对肠道菌群的作用

肠道菌群失调在 IBS-D 的发病机制中起重要作用，可参与 IBS-D 的多种致病机制，导致腹痛、腹泻等症状的产生和持续存在，通过调节肠道菌群相关症状可得到缓解^[17]。本研究结果表明，治疗后，观察组双歧杆菌、乳酸杆菌、拟杆菌的菌落数水平明显高于对照组，肠杆菌和肠球菌的菌落数水平明显低于对照组，提示参苓白术颗粒对肠道菌群有很好的调节作用。有研究认为，参苓白术颗粒所含的人参蛋白能提高 BDNF 和 pTrkB 的表达水平，激活下游信号通路，从而调节肠道菌群^[29]。庞博^[30]的研究表明，人参总蛋白能降低亚急性和慢性帕金森病模型小鼠肠道微生物菌群的丰度，抑制异常菌群的分化增殖，从而改善肠道菌群的微生态。

3.7 参苓白术颗粒对脑肠肽的作用

脑肠肽主要由胃肠道内分泌细胞所分泌,对胃肠道运动起到关键作用,可对胃肠道感觉神经末梢和平滑肌细胞的相应受体起直接影响,有助于调节胃肠道功能,因此脑肠肽水平与本病的发生、发展具有明显关系^[19]。本研究结果表明,治疗后观察组的 NGF、BDNF、5-HT 和 SP 水平明显低于对照组,提示参苓白术颗粒能有效降低脑肠肽的水平。杨娟等^[31]研究发现,人参皂苷 R1 通过调节 PI3K/AKT 和 STAT3 信号通路,可恢复星形胶质细胞的 BDNF 和 NGF 等脑肠肽至正常水平,从而保护细胞免受缺氧等损伤。刘志杰等^[32]证实,人参皂苷能降低急性肾衰大鼠脑部中缝正中核的 5-HT 脑肠肽含量,从而防止肾衰进展。何频等^[33]发现人参皂苷 Rb1 能降低背根神经节中 SP 水平,保护神经功能,并促进神经元生长。

3.8 参苓白术颗粒对不同性别患者肠道菌群的作用

分层线性回归结果表明,不同性别和组别之间无明显交互效应,提示性别因素没有参与调节参苓白术颗粒对肠道菌群的作用。目前,性别对于肠道菌群的影响存在争议。戚宇锋等^[34]采用 16S-rRNA 技术对 99 例健康人的大便标本进行测序, α 和 β 多样性分析表明,男性组与女性组的肠道菌群数量和种类无明显差异;主成分分析表明,两组的菌群分布没有明显分离,提示性别对肠道菌群组成没有显著影响,这与本研究结果一致。谢丹等^[35]收集了 28 例健康者的粪便,db-RDA 和多样性结果表明性别对肠道菌群结构有分离趋势,影响显著。这一项结果与戚宇锋等^[34]及我们的研究结果不同。从样本量来看,我们的研究为 168 例,戚宇锋等^[34]为 99 例,而谢丹等^[35]只有 28 例,后者数量偏少,降低了结论的可信度。另外,谢丹等^[35]的研究主要集中在青海的藏族群体,其肠道菌群构成可能与内地汉族人有区别。

3.9 本研究的优缺点

本研究证实了参苓白术颗粒通过调节免疫功能,从而维持肠道菌群平衡、调节脑肠轴、降低脑肠肽水平,表明参苓白术颗粒治疗 IBS-D 的多途径、多靶点作用。本研究的不足之处在于只研究了 IBS-D,研究结果用于其他类型的 IBS 需谨慎。

4 结论

综上所述,参苓白术颗粒能够提高 IBS-D 患者的疗效,增强免疫功能,调节肠道菌群,降低血清 NGF、BDNF 水平,有很好的临床应用价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Wang ZY, Peng YL, Chen MS, et al. The prevalence of irritable bowel syndrome after severe acute respirato-

ry syndrome coronavirus 2 infection and their association: a systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. J Clin Med, 2023, 12(5): 1865.

- [2] Elwing JE, Atassi H, Rogers BD, et al. Emerging therapies in the management of irritable bowel syndrome (IBS)[J]. Expert Opin Emerg Drugs, 2022, 27(1): 55-73.
- [3] Rodrigues T, Rodrigues Fialho S, Araújo JR, et al. Procedures in fecal microbiota transplantation for treating irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis[J]. J Clin Med, 2023, 12(5): 1725.
- [4] 尹德菲, 魏秀楠, 刘佳卉, 等. 理肠饮对腹泻型肠易激综合征患者肠道菌群及生活质量的影响[J]. 山东中医杂志, 2022, 41(9): 946-953.
- [5] Li HY, Chen Y, Hu ZY, et al. Comparison of acupuncture and pinaverium bromide in the treatment of irritable bowel syndrome: a protocol for systematic review and meta-analysis [J]. Medicine (Baltimore), 2021, 100(16): e25604.
- [6] 石洁. 参苓白术颗粒对肠道菌群的调节作用研究[J]. 北方药学, 2021, 18(1): 190-192.
- [7] Drossman DA, Hasler WL. Rome IV-functional GI disorders: disorders of gut-brain interaction[J]. Gastroenterology, 2016, 150(6): 1257-1261.
- [8] 张声声, 魏玮, 杨俭勤. 肠易激综合征中医诊疗专家共识意见(2017)[J]. 中医杂志, 2017, 58(18): 1614-1620.
- [9] 吴冬, 彭涛, 荣培晶, 等. 耳甲电针治疗腹泻型肠易激综合征的疗效[J]. 世界中医药, 2021, 16(11): 1721-1725.
- [10] 张炜, 郑秀金, 陈长旦. 温肾健脾汤联合布拉氏酵母菌散对腹泻型肠易激综合征患者肠道微生态的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2022, 30(7): 514-517, 522.
- [11] 尹德菲, 魏秀楠, 刘佳卉, 等. 理肠饮治疗腹泻型肠易激综合征肝郁脾虚证的临床疗效及机制研究[J]. 南京中医药大学学报, 2022, 38(8): 687-695.
- [12] So D, Quigley EMM, Whelan K. Probiotics in irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease: review of mechanisms and effectiveness[J]. Curr Opin Gastroenterol, 2023, 39(2): 103-109.
- [13] 孙茂秋, 卢冬雪, 李堃, 等. 健肠止泻合剂联合穴位贴敷治疗腹泻型肠易激综合征的临床观察和机制探索[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2023, 31(10): 802-805, 809.
- [14] 冯雅婧, 何兴. 肠易激综合征患者肠道菌群与炎症反应及病情严重程度关系分析[J]. 航空航天医学杂志, 2022, 33(10): 1178-1180.
- [15] Vedantam S, Graff E, Khakoo NS, et al. Food as medicine: how to influence the microbiome and improve symptoms in patients with irritable bowel syndrome [J]. Curr Gastroenterol Rep, 2023, 25(3): 52-60.
- [16] 张文文, 齐峰. 肠易激综合征的研究进展[J]. 中外医学研究, 2022, 20(23): 181-184.

- [17] 李旗,田福玲,郭振宇,等. 浮针疗法对轻中度腹泻型肠易激综合征患者内脏敏感性、胃肠动力、肠道菌群及肠黏膜屏障功能的影响研究[J]. 中国全科医学, 2021,24(9):1111-1115,1130.
- [18] Chunduri A,Reddy SDM,Jahanavi M,et al. Gut-brain axis,neurodegeneration and mental health;a personalized medicine perspective [J]. Indian J Microbiol, 2022,62(4):505-515.
- [19] Qiao L,Chen Y,Song XF,et al. Selenium nanoparticles-enriched *Lactobacillus casei* ATCC 393 prevents cognitive dysfunction in mice through modulating microbiota-gut-brain axis[J]. Int J Nanomedicine, 2022, 17:4807-4827.
- [20] 李菊芳,陈小芳,徐惠明,等. 痛泻要方治疗肠易激综合征伴焦虑抑郁(肝郁脾虚证)临床观察[J]. 光明中医, 2022,37(20):3717-3720.
- [21] 赵耀,刘兴山,郑薇薇. 肝郁脾虚型肠易激综合征(腹泻型)中医治疗进展[J]. 实用中医内科杂志, 2022,36(10):58-61.
- [22] Hu QR,Pan Y,Wu HC,et al. The ways for ginsenoside Rh2 to fight against cancer: the molecular evidences *in vitro* and *in vivo* [J]. J Ginseng Res, 2023, 47(2):173-182.
- [23] Mohanan P, Yang TJ, Song YH. Genes and regulatory mechanisms for ginsenoside biosynthesis [J]. J Plant Biol, 2023, 66(1):87-97.
- [24] 祝丽娟,文建英,罗玉兰. 参苓白术颗粒联合布拉氏酵母菌治疗小儿功能性消化不良的临床疗效分析[J]. 现代消化及介入诊疗, 2021,26(5):624-627.
- [25] 田由京,陈兴超,张浩,等. 参苓白术颗粒联合美沙拉嗪对溃疡性结肠炎患者 Th17/Treg 细胞平衡的影响以及疗效分析[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2019, 27(9):703-706.
- [26] 李娉娉. 参苓白术颗粒联合双歧杆菌三联活菌散治疗新生儿腹泻的效果[J]. 中国民康医学, 2023, 35(16): 125-127.
- [27] 钟伟恩,叶红,谭益秋,等. 参苓白术颗粒联合西药治疗对抗生素相关性腹泻患儿免疫功能的影响[J]. 黑龙江医学, 2022, 46(4):439-441.
- [28] 郑厚胜,郑斯文,王英平,等. 人参皂苷 Rg3 对环磷酰胺致免疫功能低下小鼠的免疫调节作用[J]. 中成药, 2021, 43(11):3202-3206.
- [29] 李昶,雷天荣,王思明,等. 人参蛋白对阿尔茨海默病小鼠肠道菌群及 BDNF/TrkB 信号通路的影响[J]. 中成药, 2023, 45(4):1319-1323.
- [30] 庞博. 人参总蛋白对体内外 PD 模型的改善作用及对肠道微生物菌群的影响研究[D]. 长春:长春中医药大学, 2022.
- [31] 杨娟,曹玉爽,徐耀,等. 丹酚酸 B、人参皂苷 Rg1 及三七皂苷 R1 对氧糖剥夺/复氧复糖损伤星形胶质细胞的保护作用[J]. 中国药理学通报, 2022, 38(10):1466-1472.
- [32] 刘志杰,毛会征,林原,等. 人参皂甙对急性肾衰大鼠中缝正中核和中缝背核 5-HT 含量的影响[J]. 神经解剖学杂志, 2018, 34(6):732-736.
- [33] 何频,文静,黄一. 人参皂苷 Rb1 对癫痫大鼠海马神经元损伤的影响[J]. 临床神经病学杂志, 2023, 36(4): 289-294.
- [34] 戚宇锋,任来峰,曹雪玲,等. 山西省健康人群的肠道菌群组成特征及其与性别和年龄的关系[J]. 中国微生态学杂志, 2019, 31(10):1117-1123.
- [35] 谢丹,张沐诗,陈春,等. 基于性别二分类的青海天峻藏民肠道菌群差异分析[J]. 中国微生态学杂志, 2018, 30(12):1379-1385,1395.

(收稿日期:2023-11-19)