

临床研究 ·

柴胡疏肝散对功能性消化不良肝气郁结证患者 胃动力及胃肠激素的影响

刘 汶¹ 范 萌² 陈 言¹ 周 吕³

(1. 首都医科大学附属北京中医医院肝病科、消化中心, 北京美术馆后街23号;

2. 北京市宣武区中医医院; 3. 中国医学科学院北京协和医学院)

[摘 要] **目的** 探讨功能性消化不良肝气郁结证患者可能的发病机制及柴胡疏肝散的干预作用。**方法** 选择35例功能性消化不良肝气郁结证患者(治疗组)及20名健康志愿者(健康对照组), 治疗组给予柴胡疏肝散治疗4周, 观察治疗后中医症状总疗效, 单项症状疗效及胃肠激素、胃排空、胃电图、饮水试验情况, 并结合心理评估报告, 同时与健康对照组比较。**结果** 治疗组治疗前后总体评分比较均有统计学差异($P < 0.05$)。若以单项有效率统计, 上腹饱胀不适、早饱、上腹痛、上腹烧灼感、恶心、呕吐、嗝气、纳差、急躁易怒抑郁、口苦、头晕乏力、反酸及大便溏软13项症状均有改善($P < 0.05$)。餐后不适综合征和上腹痛综合征两亚型间比较无统计学差异($P > 0.05$)。治疗后胃排空延迟较治疗前好转($P < 0.05$); 胃电图餐前、餐后正常慢波有所提高; 饮水量明显增加($P < 0.05$); 胃动素水平较治疗前升高, 促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)水平较治疗前下降, 餐后瘦素水平较治疗前上升($P < 0.05$); 患者抑郁症状有所减轻, 停药3个月后症状基本无反复。**结论** 柴胡疏肝散能够很好地改善FD肝气郁结证患者临床证候, 促进胃排空, 改善胃电图, 降低内脏敏感性, 改善胃肠激素水平, 改善抑郁症状。

[关键词] 功能性消化不良; 柴胡疏肝散; 胃动力; 胃肠激素

Effect of Chaihu Shugan Powder on Gastric Motility and Gastrointestinal Hormone of Functional Dyspepsia Patients with Liver-qi Stagnation

LIU Wen¹, FAN Meng², CHEN Jing¹, ZHOU Lv³.

(1. Beijing TCM Hospital, Capital Medical University, Beijing 100010; 2. Beijing Xuanwu TCM Hospital; 3. Chinese Academy of Medical Science & Peking Union Medical College)

ABSTRACT **Objective** To study the pathogenesis of functional dyspepsia with liver-qi stagnation and the effect of Chaihu Shugan Powder (Bupleurum powder for relieving liver-qi stagnation). **Methods** Thirty-five cases of functional dyspepsia with liver-qi stagnation were taken as treatment group and 20 healthy volunteers were put into control group. The treatment group was administered Chaihu Shugan Powder for four weeks to observe the total effective rate of symptoms and effective rate of single symptoms, and the changes of gastrointestinal hormone, gastric emptying, electrogastrogram, and water-drinking test in combination with the report of Hamilton rating scale for depression (HAMD) were compared with those of the control group. **Results** After treatment, the total score of the treatment group was significantly different from that of before treatment ($P < 0.05$). The effective rate of single symptoms, including epigastric fullness, early satiety, epigastric pain, epigastric burning sensation, nausea, vomiting, belching, poor appetite, irritability and depression, bitter taste in mouth, dizziness, acid regurgitation, and loose stools of the treatment group were all improved ($P < 0.05$). But there was no difference in postprandial discomfort syndrome and epigastric pain syndrome ($P > 0.05$). Stomach emptying and preprandial and postprandial normal slow waves of electrogastrogram were improved, and amount of water-drinking increased ($P < 0.05$). Motilin was increased, corticotropin releasing hormone (CRH) decreased, postprandial leptin increased ($P < 0.05$), and symptoms of depression were improved. Three months after stopping medication, there was approximately no recurrence of symptoms. **Conclusion** Chaihu Shugan Powder functions well to relieve the symptoms of functional dyspepsia patients with liver-qi stagnation, quicken stomach emptying, improve electrogastrogram, decrease sensitivity of internal organs, and improve gastrointestinal hormone and symptom of depression.

Key Words Functional dyspepsia; Chaihu Shugan Powder (Bupleurum powder for relieving liver-qi stagnation); Gastric motility; Gastrointestinal hormone

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是一组常见的上腹痛或不适、早饱、饱胀、腹胀、嗝气等消化不

良症状,经生化、内镜和影像学检查排除器质性疾病的临床症候群。据统计,FD约占消化道疾病的20%~40%^[1],欧美国家人群消化不良的发病率为21%~40%,其中FD占40%~70%^[1]。

——(C)1994-2021 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

基金项目:北京市中医管理局课题(JJ-2006-23)

通讯作者:刘汶, lw.sxp2@126.com, (010) 52176608

大量的临床研究表明^[2],FD 的发病因素为胃肠动力障碍和内脏高敏以及精神心理障碍。国内和我们的临床研究显示,中国人 FD 和抑郁、焦虑状态很常见,二者之间有非常密切的联系^[3]。长期精神抑郁会导致中医的肝气郁结证。柴胡疏肝散是治疗肝气郁结证的经典古方,本研究用柴胡疏肝散治疗 FD 肝气郁结证,从而揭示 FD 的发病机制及可能的启动因子。

1 临床资料

1.1 诊断标准

1.1.1 西医诊断标准 参照文献[4]标准。必须包括:①以下1项或多项:a.餐后饱胀不适,b.早饱感,c.上腹痛,d.上腹烧灼感;②无可解释上述症状的结构性疾病的证据(包括胃镜检查),诊断前症状出现至少6个月,近3个月符合以上诊断标准。

FD 分为两个亚型:餐后不适综合征及上腹痛综合征。餐后不适综合征诊断标准:必须包含以下1项或2项:①发生在进食平常餐量后的餐后饱胀不适,每周发作数次;②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。支持诊断的条件有:①上腹胀或餐后恶心、过度嗝气;②可同时存在上腹痛综合征。上腹痛综合征诊断标准:必须包括以下所有条件:①至少中等程度的中上腹部疼痛或烧灼感,每周至少1次;②疼痛为间断性;③不放射或不在腹部其他区域/胸部出现;④排便或排气后不缓解;⑤不符合胆囊或 Oddi 括约肌功能障碍的诊断标准。本标准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。支持诊断的条件有: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[5]标准。①主症:脘胁胀痛,痛无定处;脘闷嗝气;急躁易怒;脉弦。②次症:口苦;失眠或多梦;精神抑郁,喜长叹息;咽部异物感;烧心或泛酸;腹胀纳呆或呕吐;舌淡红或尖边红,苔薄黄。③证型确定:具备主症2项加次症1项,或主症第1项加次症2项。

1.2 纳入标准

①18~55岁的门诊或住院患者,性别不限。②符合西医诊断标准,且中医辨证为肝气郁结证。③实验前4周之内经胃镜检查除外了胃肠肿瘤、消化性溃疡,经 B 超、血生化检查排除了胆囊炎、胆结石、胰腺疾病、糖尿病及甲亢等。④服药前1周停用影响本实验的抗胆碱药

物、解痉、H₂受体拮抗剂及促动力药。⑤进入研究前签署知情同意书。

1.3 排除标准

①辨证不明确或有过多兼挟证或合并证。②妊娠或哺乳期妇女,对本药过敏者。③有明显的心、肺、肝、肾功能的异常。④有结缔组织病、糖尿病、精神病史。⑤有腹部手术史。⑥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:①不能坚持完成试验者。②用药后出现明显的副反应者。③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

本研究采取随机平行对照的方法,选择北京中医医院消化科门诊的 FD 肝气郁结证患者(治疗组)35例,另在本院职工中随机选取健康志愿者(健康对照组)20例。治疗组中餐后不适综合征患者21例,其中男性5例,女性16例,平均年龄(47.33 ± 7.71)岁,平均病程(15.86 ± 12.50)个月。上腹痛综合征14例,其中男性3例,女性11例,平均年龄(45.07 ± 9.45)岁,平均病程(17.50 ± 12.74)个月。健康对照组中男性2例,女性18例;平均年龄(46.13 ± 6.17)岁。两亚型患者间及两亚型与健康对照组性别、年龄、及治疗前的症状评分总分比较无统计学差异($P > 0.05$),具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

治疗组均给予柴胡疏肝散汤剂,组成:陈皮10g,柴胡10g,川芎10g,香附10g,枳壳10g,芍药10g,甘草5g。上药水煎200ml,每次服用100ml,每日2次,饭后30min服用。4周为1个疗程。未服用其他中西药物。

2.2 观察指标和方法

治疗前及治疗4周后各记录1次餐后饱胀不适、早饱感、上腹痛、上腹烧灼感、餐后恶心、呕吐、嗝气、纳差、急躁易怒或抑郁、口苦、头晕乏力、反酸、大便溏软13项症状评分^[6]。同时观察胃排空情况(胃排空数=从胃排出的钡条数目,胃排空率=从胃排出的钡条数总钡条数 $\times 100\%$)^[7]、胃电图(正常值参照2000年全国胃电图会议的评定标准^[8]:胃电图正常慢波2.4~3.7次/min 为正常节律, < 2.4 次/min 为胃动过缓, > 3.7 次/min 为胃动过速。正常节律百分比 $> 70\%$)、饮水试验(用于检测胃感觉功能,受试者空腹,一次性饮用常温纯净水,在饮水过程中,受试者出现完全饱足,或因上腹部症状不能继续饮水,此时的饮水量表示胃最大耐

受阈值)、胃动素、促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)、瘦素、心理评估(应用汉密尔顿抑郁量表HAMD^[9],按照Davis^[10]的划界分,总分>24分,可能为严重抑郁,≥17分但≤24分可能为中等度抑郁,≥8分但≤16分为轻度抑郁,≤7分患者无抑郁症状)等指标,与健康对照组进行比较。

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,试验数据结果以均数±标准差表示。

3 结果

3.1 中医证候疗效

FD肝气郁结证患者经柴胡疏肝散治疗后,症状总积分从(43.29±10.67)分下降至(18.37±8.69)分,具有统计学意义($P<0.05$)。表1示,治疗前后各症状积分改变有统计学差异($P<0.05$)。餐后不适综合征积分为(20.57±8.67)分及上腹疼痛综合征为(15.07±7.89)分,两亚型的疗效差异无统计学意义($P>0.05$)。

3.2 柴胡疏肝散对FD患者胃排空的影响

表1 FD患者治疗前后单项症状评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)			
症状	例数	治疗前	治疗后
上腹饱胀不适	33	4.69±1.88	2.63±1.93*
早饱	30	3.60±2.21	1.31±1.08*
上腹痛	32	3.71±2.01	1.71±1.07*
上腹烧灼感	28	3.03±2.13	0.86±0.48*
恶心	22	1.71±1.69	0.46±0.32*
呕吐	19	1.20±1.55	0.23±0.15*
嗝气	34	4.46±1.95	2.40±2.05*
纳差	29	3.26±2.17	1.26±1.15*
急躁易怒抑郁	35	5.31±1.08	2.97±2.24*
口苦	26	2.51±2.19	1.09±0.56*
头晕乏力	31	3.71±2.12	1.71±1.12*
反酸	29	3.94±2.25	1.03±0.71*
大便溏软	24	2.43±2.19	0.71±0.23*

注:与治疗前同症状比较, * $P<0.05$

治疗组患者治疗前胃排空均数(10.11±8.41),治疗后胃排空均数(16.46±6.89),治疗前后比较有统计学意义($P<0.05$),故柴胡疏肝散可以改善胃排空情

表2 治疗组治疗前后及健康对照组胃电正常慢波、饮水量、HAMD积分及胃肠激素变化比较($\bar{x} \pm s$)										
组别	时间	例数	胃电正常慢波(%)		饮水量(ml)	HAMD积分(分)	胃动素(pg/ml)	CRH(pg/ml)	瘦素(μg/L)	
			餐前	餐后					餐前	餐后
治疗组	治疗前	35	44.05±31.40	56.70±25.08	306.00±140.49	11.37±5.47	90.51±29.29	18.72±5.42	9.40±1.12	11.55±0.97
	治疗后	35	43.54±30.95	48.10±30.85	382.86±149.48*△	6.88±5.71*△△	189.59±17.53*△△	8.74±1.86*	8.24±1.08	18.56±3.76*
健康对照组			(C)19204-5014±34.85	62.23±35.64	502.50±41.28	15.55±5.63	209.23±14.70	10.03±0.97	7.88±1.33	21.33±2.70

注:与本组治疗前比较, * $P<0.05$;与健康对照组比较, △ $P<0.05$, △△ $P<0.01$

况。餐后不适综合征21例患者中,12例(57.14%)有胃排空延迟,治疗后8例胃排空率≥50%,有效率66.67%。上腹疼痛综合征14例患者中,7例(50.00%)有胃排空延迟,治疗后6例胃排空率≥50%,有效率85.71%。两亚型间有效率比较无统计学意义($P>0.05$)。

3.3 柴胡疏肝散对FD患者胃电图各项指标的影响

表2示,治疗组餐前正常慢波及餐后正常慢波治疗前后比较无明显改变($P>0.05$),治疗后餐前正常慢波及餐后正常慢波与健康对照组比较无统计学差异($P>0.05$)。

3.4 柴胡疏肝散对FD患者饮水试验的影响

表2示,治疗后治疗组患者饮水量有明显增加($P<0.05$),治疗组患者治疗后饮水量与健康对照组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。

3.5 心理评估

表2示,22例FD患者治疗后,HAMD积分从(11.37±5.47)分下降至(6.88±5.71)分,差异有统计学意义($P<0.05$),说明治疗后患者抑郁症状有所减轻。治疗组患者治疗后与健康对照组比较,HAMD积分有统计学意义($P<0.01$),说明FD患者的情绪状态仍与健康对照组有差别。

3.6 柴胡疏肝散对FD患者胃肠激素的影响

表2示,治疗组患者治疗后,胃动素水平较治疗前升高,CRH水平较治疗前下降,餐后瘦素较治疗前有所上升,有统计学差异(均 $P<0.05$)。餐前瘦素水平与治疗前比较无统计学差异($P>0.05$)。治疗组患者治疗后CRH水平与健康对照组比较无统计学差异($P>0.05$),胃动素水平有统计学意义($P<0.01$)。餐前瘦素与餐后瘦素水平与健康对照组比较均无统计学差异($P>0.05$)。

3.7 随访期症状比较

患者治疗4周后停药,随访3个月,3个月后记录症状积分,FD患者症状积分与停药时症状积分差异无统计学意义($P>0.05$),表明FD患者停药3个月后症状基本无反复。

4 讨论

本研究的胃肠激素包括胃动素、促肾上腺皮质激素释放激素、瘦素。胃动素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^[11]。CRH是当机体受到某种应激时,大脑皮质就会发送信息激活边缘系统中的杏仁核。杏仁核则分泌CRH刺激脑干并作用于迷走背核复合体(DVC)进而抑制胃排空^[2]。瘦素是启动消化期胃运动的激素。瘦素是脂肪细胞分泌的一种调节能量代谢的激素。近期发现在胃黏膜主细胞也分泌瘦素,其功能是控制摄食量,促进餐后消化期运动^[10]。我们认为,FD患者经治疗后,胃动素水平与治疗前对比,有所升高,激发胃肠的MMCⅢ期收缩,使功能性消化不良症状减轻,但治疗后的胃动素水平仍未达到正常值。治疗后餐后瘦素水平较治疗前有所上升,增加餐后胃动力,从而减轻FD临床症状,但其餐后瘦素水平仍未达到健康人餐后瘦素水平,可能是由于治疗时间较短及患者近期自身心理情绪所影响。治疗后,餐后不适综合征胃动素及CRH水平较上腹疼痛综合征含量低,而瘦素水平无差别。说明柴胡疏肝散可能通过增加血中胃动素、降低餐前瘦素水平达到兴奋胃平滑肌活动,降低CRH,促进胃排空,以减弱内脏敏感性。而在不同的亚型上,餐后不适综合征较上腹疼痛综合征的动力差、内脏敏感性低。这表明罗马Ⅲ标准中餐后不适综合征主要是由于胃肠动力障碍引起的;而上腹疼痛综合征是由于内脏敏感性增高造成的。

FD属于中医“胃痞”、“胃脘痛”、“嘈杂”等病症的范畴。其病位在胃,与肝、脾密切相关。柴胡疏肝散出自《景岳全书》,是治疗肝气郁结证的经典方药。故本研究使用柴胡疏肝散疏肝解郁、调理气机,使脾能健运,胃能降逆。方中柴胡疏肝解郁为君药;香附理气疏肝,助柴胡以解肝郁;川芎行气活血而止痛,助柴胡以解肝经之郁滞,二药相合,增其行气止痛之功,为臣药。陈皮、枳壳理气行滞,芍药、甘草养血柔肝,缓急止痛,为佐药。甘草兼调诸药为使药。诸药合用,可奏疏肝解郁、理气和胃之功。

从柴胡疏肝散对FD的证候学、胃排空、内脏神经敏感性、心理状态以及胃肠激素的改善来看,表明FD的发病与情志因素密切相关,其重要病机是肝气郁结。柴胡疏肝散对胃肠激素、内脏神经敏感性以及心理状态等的改善,也说明柴胡疏肝散能够调节脑肠轴的功能,这反证了肝气郁结是脑肠轴调节异常的重要因素,在FD的发病机制中,起到了关键性的作用。因此,我们推断肝气郁结有可能是FD发病的启动因素之一。

参考文献

- [1] Champion MC, Orr WC. Evolving concepts in gastrointestinal motility [M]. Oxford: Cambridge Mass, 1996:108-147.
- [2]周吕,柯美云.神经胃肠病学与动力[M].北京:科学出版社,2005:712-728.
- [3]Li Yuyuan, Nie Yuqiang, Sha Weihong, et al. The link between psychosocial factors and functional dyspepsia: an epidemiological study [J]. Chin Med J, 2002, 115(7):1082-1084.
- [4]Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome Ⅲ process [J]. Gastroenterology, 2006, 130(5):1377-1390.
- [5]中国中西医结合学会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.
- [6]郑筱蓓.中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科技出版社,2002:138.
- [7]He MR, Song YG, Zhi FC. Gastrointestinal hormone abnormalities and G and D cells in functional dyspepsia patients with gastric dysmotility [J]. World J Gastroenterol, 2005, 11(3):443-446.
- [8]柯美云.胃电图检查及其评判标准(草案)[J].中华消化杂志,2000,20(6):401.
- [9]中华医学会精神科分会.中国精神障碍分类与诊断标准[M].3版.济南:山东科学技术出版社,2001:87-88.
- [10]Davis JM, Alderson NL, Welsh RS. Serotonin and central nervous system fatigue: nutritional considerations[J]. Am J Clin Nutr, 2000, 72(2 Suppl):573-578.
- [11]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.

(收稿日期:2009-05-27;修回日期:2009-08-15)

[编辑:叶晨]

寻求疑难杂症验方合作

您有效果神奇、应用已久、无毒副作用且功效显著的民间验方吗?您希望它产业化吗?您期盼它为更多人解除病痛吗?这样的事情您自己完成有困难吗?我们来合作好吗?全国高科技健产委自然医学委员会所属的权健国际自然医学集团集科研、生产、销售为一体,服务网点遍及全国,旗下的天津权健自然医学科技发展有限公司致力于民间神奇验方的收集整理使之产业化服务人民大众。

期待与您的真诚合作!共同造福人类!

公司:天津市权健自然医学科技发展有限公司,地址:天津市武清区豆张庄乡权健道1号,邮编:301707,电话:022-22160816、022-22166188,传真:022-22160816,联系人:常小姐,公司网址:www.ziranyixue.com。

合作流程:来电咨询确认(咨询电话:022-22160816)→提供临床试用品10份→试验治愈率70%为成功→洽谈合作事宜(一般为购买验方)