

[2]李宇涛,吴同玉,朱龙,等.原发性肝癌的中医证素病理特点研究[J].国医论坛,2014,29(6):24-25

[3]黄元平.中医治疗肝癌的用药思路[A].中华中医药学会.2013 年中医、中西医结合防治肝癌、肝病高峰论坛论文集[C].北京:中华中医药学会,2013.141

[4]安佰平.化痰解毒散结法治疗原发性肝癌疗效优势与特色研究[D].北京:北京中医药大学,2014.13-14

[5]洪荣健,奚胜艳,王彦晖.基于《丹溪心法·痰》探讨肝癌发病与痰的相关性[J].中华中医药学刊,2014,32(1):164-166

[6]袁菊花,吴煜.肝癌从痰论治[J].新中医,2012,44(3):131-132

[7]周滢,周萍.邓中甲教授治疗肝癌经验分析[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(2):260-261

[8]曾霏,李龑.从脾肾治肝癌心得[J].光明中医,2013,28(2):351-353

[9]于尔辛.肝癌的健脾理气方治疗[J].中国肿瘤,2000,9(8):344

[10]杨小兵,龙顺钦,吴万垠,等.健脾理气法治疗原发性肝癌预后的单因素及多因素分析[J].中国中西医结合杂志,2014,34(2):162-166

[11]程荣菲,武哲丽.原发性肝癌虚、郁、痰、瘀、毒病机探讨[J].山东中医杂志,2014,34(10):804-806

[12]张怡,潘新.周荣耀从脾肾入手治疗原发性肝癌经验举隅[J].中医文献杂志,2011,29(2):39-40

[13]张静,夏宁俊,彭海燕.益气养阴法在原发性肝癌中应用[J].辽宁中医药大学学报,2014,16(10):132-134

[14]陈超.益气养阴法为主治疗中晚期肝癌初探[J].新中医,2011,43(4):3-4

[15]戚团结,危北海.危北海“治肝八法”浅析[J].北京中医药,2012,31(3):179-182

[16]李园.李佩文教授治疗肝癌的临床经验整理研究[D].北京:中国中

医科学院,2012.35

[17]臧文华,唐德才.益气活血法治疗原发性肝癌的理论探讨[J].中国中医基础医学杂志,2015,21(12):1498-1500

[18]王志学.活血化瘀七法治疗原发性肝癌[J].中医药研究,1999,15(5):30-31

[19]王靖思,孙桂芝,赵杰,等.孙桂芝“益气活血软坚解毒法”论治原发性肝癌经验介绍[J].中华中医药杂志,2015,30(1):112-114

[20]李川,吕文良.孙桂芝教授益气活血解毒散结法治疗肝癌学术思想[J].长春中医药大学学报,2012,28(6):1002-1003

[21]鲁恒心,方肇勤.清热解毒治法的现代研究进展及其在肝癌中的应用概况[J].江苏中医药,2001,22(4):43-45

[22]王洪琦,崔娟娟,胡玲,等.清热解毒中药对荷瘤鼠恶性肿瘤 HSP70 免疫作用影响的实验研究[J].新中医,2006,38(2):91-93

[23]徐春波,阮善明,沈敏鹤,等.吴良村治疗原发性肝癌临证经验[J].上海中医药杂志,2013,47(8):23-24

[24]王琦,郭勇.吴良村养阴清热法治疗肿瘤经验[J].山东中医杂志,2012,32(7):523

[25]梁启军,熊墨年.熊墨年教授治疗恶性肿瘤的“益气清毒”法学术思想诠释[J].时珍国医国药,2015,26(10):2533-2535

[26]余炅,唐晓玲,熊林楷,等.熊墨年论肿瘤中医辨证与治疗[J].中医杂志,2012,53(8):642-644,657

[27]熊墨年,余炅,熊林楷,等.中医益气清毒法治疗肿瘤阶段应用的探讨[A].中华中医药学会.2012 年中医药防治肿瘤学术年会论文集[C].北京:中华中医药学会,2012.601-604

[28]熊墨年.辨证治疗中晚期肝癌的临床观察[J].山东中医药大学学报,1999,23(5):347-350

(收稿日期: 2016-10-12)

痛泻要方抑木组分缓解 IBS-D 高敏中医机理探讨及研究进展 *

兰翔¹ 税杰¹ 肖兴会¹ 黄德铨^{2#} 陈敏²
(1 成都中医药大学 2014 级硕士研究生 四川成都 610075;
2 成都中医药大学附属医院肛肠科 四川成都 610072)

关键词: 痛泻要方; 抑木组分; 肠易激综合征; 脑 - 肠轴; 内脏高敏
中图分类号: R574.4 文献标识码: A doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2016.10.049

1 IBS-D 发病机制

肠易激综合征 (Irritable Bowel Syndrome, IBS) 是一种胃肠功能紊乱而引发的疾病, 具体表现为持续存在或间歇发作的腹痛、腹泻、排便习惯改变及大便性状(腹泻、便秘、腹泻便秘交替)异常, 没有明显形态学或生化异常改变的症候群。根据不同症状, 临床上将 IBS 分为腹泻型肠易激综合征 (Irritable Bowel Syndrome with Diarrhea, IBS-D)、便秘型肠易激综合征 (Irritable Bowel Syndrome with Constipation, IBS-C) 及混合型肠易激综合征 (Irritable Bowel Syndrome with Mix, IBS-M) 三种, 其中 IBS-D 占整个 IBS 患病率的 40%~60%, 长期不规律的腹泻、腹痛已经影响到广大患者的日常生活和工作。目前普

遍认为 IBS-D 的发病机制可能和内脏高敏、脑 - 肠轴功能异常、胃肠功能异常、精神心理因素、胃肠激素分泌失调有关。

1.1 内脏高敏机制 其中《Nature》、《Pain》有文提出: 各种原因导致的肠道高敏感病理过程, 使肠道在接受食物、寒冷等普通刺激时, 出现结肠痉挛、肠道传输加快或频率紊乱等病理现象, 最终导致肠易激综合征的各种临床表现, 使内脏高敏逐渐成为了 IBS-D 公认的重要发病机制之一。内脏高敏形成又与脑 - 肠轴功能紊乱、脑肠肽表达异常、肠道轻度炎症, 精神心理因素密切相关, 其中脑 - 肠轴功能紊乱引起的内脏高敏开始慢慢进入大众视线^[1-2]。

1.2 脑 - 肠轴通路 脑 - 肠轴是能够通过外部刺激

* 基金项目: 国家自然科学基金资助 (编号: 81373644)
通讯作者: 黄德铨, E-mail: 853858913@qq.com

(视觉、听觉和嗅觉等)与内部思维情感认知把情感中枢、内分泌系统、肠神经系统和免疫系统联系起来的双向通路,最终影响到胃肠系统的感觉、运动、分泌和炎症反应;同时内脏活动的异常也可以反过来作用于中枢感觉、情绪和行为。脑-肠轴对胃肠系统的调控包含了以下三个层次:第一层次是通过肠神经系统进行局部调控;第二层次是接受来自肠神经系统和中枢神经系统两方面的信息,随即进行调控;第三层次是通过中枢神经系统进行调控:由脑的各级中枢和脊髓接受来自内环境与外环境刺激传入的各种信息,经过大脑整合,再由植物神经系统和神经-内分泌系统将调控信息传送到肠神经系统或者直接作用在胃肠效应细胞上^[3]。现代研究表明:肠易激综合症患者脑部可见到不同程度的形态学异常,通过弥散张力成像发现肠易激综合症患者上枢上行纤维和下行纤维密度存在异常差异;通过功能性核磁共振成像技术(fMRI)也发现了肠易激综合症患者大脑皮质的活动性与内脏感觉及 IBS 症状呈现同步改变的现象^[4]。Kilkens 等^[5]认为:脑-肠轴的异常和紊乱提高了内脏的敏感程度,同时增强了 IBS 患者对各种应激的刺激反应,最终导致了胃肠动力紊乱,由此我们可推测,引起 IBS-D 的主要机制之一是脑肠轴紊乱引发的内脏高敏反应。

1.3 BDNF-TrkB 通路 脑-肠轴上存在多种神经递质、神经肽、激素及免疫因子,它们一起参与了 IBS 的病理生理变化以及内脏高敏的调控。其中 Nature 有文指出:BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor, BDNF) 作为脑-肠轴上存在的一种递质,属于小神经角质细胞分泌的脑源性神经营养因子,是引起神经疼痛敏感的重要细胞因子,能够调控内脏敏感和痛觉^[6]。BDNF 主要产生于肠上皮,在中枢和外周神经系统均有表达,而 BDNF 的受体 TrkB 主要分布于脑组织中,不会在肠上皮表达,很有可能通过内脏上皮细胞合成内源性 BDNF 对内脏神经进行调控和选择性表达。Wang 等^[7]于 2015 年在 SCI Rep 上发表文章:显示了 BDNF 因子与内脏高敏密切相关,BDNF 与受体 TrkB 结合后,TrkB 活化,随即引起一系列反应,最终导致如降钙素相关基因肽 (Calcitonin Gene Related Peptide, CGRP)、5-羟色胺 (5-HT) 等感觉因子的释放,从而促进了感觉信号通路的传导,对内脏高敏进行调控。

1.4 中医机理 IBS-D 在中医症候里常常被归为“泄泻”一类,古今众多医家对“泄泻”一病有着不同的阐述和认识。在《素问·举痛论》中即有“怒则气逆,

甚则呕血及飧泄”的记载,描述了愤怒的情绪可以导致在体内正常循行的气血上逆,严重时可引起呕血和泄泻等不适症状;唐容川在《血证论》中即有“木之性主于疏泄,食气入胃,全赖肝木之气以疏泄之,而水谷乃化,设肝不能疏泄水谷,渗泻中满之佐,在所不免”的记载,描述了肝的生理机能主疏泄,调畅全身气机和情志,并且能够促进脾胃气机的升降和胆汁的分泌,使容纳于胃中的水谷和精微物质得以消化和传输;如果肝失疏泄,引起气机失调,导致肝气郁结或肝气上逆,进而影响水谷和精微物质的消化和吸收,可以出现腹胀、腹泻、泄泻等不适症状;张介宾在《景岳全书·泄泻》中即有“凡遇怒气便作泄泻者,必先以怒时狭食,致伤脾胃,但故有所犯,即随促而发,此肝脾二脏之病也;盖以肝木克土,脾气受伤而然”的记载。描述了情志发怒导致泄泻的原因,一定是发怒的情绪使肝气上逆,气机失调,水谷和精微物质停滞于肠胃,不得运化,清气不升,浊气不降,损伤脾胃,最后导致泄泻,原由是肝木旺盛克伤脾土,使脾气受损;在《类经·卷十三》中即有“木强则侮土,故善泄也”的记载。也描述了肝气过于亢盛则横逆犯于脾土,导致脾气受损,失于运化,最终引起泄泻;叶天士提出“肝病必犯土是侮之所胜也,克脾则腹胀、便或塘或不爽;阳明胃土已虚,厥阴肝风振动”。描述了肝病导致的脾病,是因为肝气过于旺盛,克伤脾土,脾气虚弱则出现腹胀、便塘或大便不爽的症状;阳明胃土虚弱,厥阴肝风振动,长此已久,发展成为泄泻,并创立了泻木安土之法;李中梓提出“肝应于春,属木生风,春伤于风,肝受邪也,木旺则贼土,夏令助其湿,则生泻,泻者,下利清谷也,邪气久而不去,脾土大虚,水来侮之,则食稟而不藏而为洞泻”,描述了肝与春气相通,肝气生风,且易受风邪,在春天伤于风者使得肝气受邪,肝气旺盛导致脾土虚弱,到了夏天,暑气助长了湿气,虚弱的脾气受到了湿邪的凝滞阻碍,失于运化,则导致泄泻,湿邪致病,病势缠绵,长此以往,脾气严重受损,失去了容纳水谷与传输精微物质的功能,导致进食之物,未经消化传出变排出体外,泄泻不止。古人古籍详尽的描述了“泄泻”一病与肝脾之间的关系:肝气喜条达而恶抑郁,肝主疏泄,能够调节全身气机,调畅情志;脾主容纳和运化水谷精微;忧思恼怒、谋虑不遂、焦虑紧张等情志失调,则会导致肝失疏泄或者肝气郁结,从而横犯脾土,引起脾气失调,阻碍了食物的消化和吸收,容易引起腹胀、腹痛、腹泻、便塘、食欲不振等不适症状。

2 肝与脑-肠轴的联系与影响

有学者认为:肝郁脾虚这一病理机制与脑-肠轴学说和脑肠互动理论异曲同工^[8]。Nature 中有文曾呼吁对抑郁症的脑与周围器官的双向性相互作用进行研究,研究表明了情志的变化,如抑郁、沮丧、挫败的情绪可能通过某些机制作用于周围器官,引起周围器官相应的反应,同样是情志失调,最终导致周围器官的相应的反应或病理状态,与中医证型肝郁气滞导致胃肠功能紊乱不谋而合。近 10 余年来,中医藏象学说对肝进行研究,表明肝的疏泄功能,能调畅气机,使人心情愉悦,畅达情志,肝气失调,疏泄失职,导致肝气郁结,郁郁寡欢,而情志变化引起能大脑皮层功能的改变,进而使肝的病理状态都表现出了不同程度的神经内分泌功能紊乱^[9]。陈芝芸等^[10]研究发现,肝郁气滞证大鼠结肠组织中胃肠激素如神经肽 Y、血浆生长抑素及血管活性肠肽含量明显增高,胃肠激素能够对胃肠运动和感觉机制起到调节作用,提示肝气疏泄失职,情志抑郁能通过胃肠激素影响胃肠运动和感觉。张惠云等^[11]研究发现:肝气郁证大鼠下丘脑单胺类神经递质肾上腺素、多巴胺及 5-羟色胺(5-HT)水平显著升高,而去甲肾上腺素水平显著降低。下丘脑是自主神经系统的整合中枢,单胺类神经递质是参与情绪活动、消化功能和疼痛机制的重要生化物质,神经递质的变化反映了肝气郁证大鼠自主神经系统功能出现了紊乱。5-羟色胺(5-HT)是脑-肠轴联系的关键递质,参与情绪调节,在胃肠运动和感觉调控中意义非凡。在情志方面,肝主疏泄,调畅情志,而情志变化能引起大脑皮层功能改变;在经络上,肝与大脑之间也存在联系,《灵枢·经脉》有记载“肝足厥阳之脉…挟肾。属肝络胆。上出额,与督脉会与颠”;《素问》也有记载“髓生肝”,说明肝与脑关系密切。综上所述:情志变化通过对脑-肠轴上多种神经递质(如 BDNF-TrkB)、神经肽、激素及免疫因子的调控,导致脑-肠轴功能紊乱,最终作用于神经免疫及神经内分泌系统,产生不同病理状态,而情志不畅、肝失疏泄是引起脑-肠轴功能紊乱的中医学主要病理机制。

3 中药治疗与实验前瞻

3.1 痛泻要方全方治疗 中医治疗腹泻型肠易激综合征,采用经典方剂痛泻要方,全方由防风、白芍、陈皮、白术四味中药组成。痛泻要方出自《景岳全书》,最早载于《丹溪心法·泄泻》。《医方考》中即有“泻责之脾,痛责之肝;肝责之实,脾责之虚,脾虚肝实,故令痛泻”的记载,说明痛泻要方是能够缓解腹

泻、腹痛等不适症状,是治疗肝郁脾虚型腹泻的有效方剂。Bian 等^[12]研究表明痛泻要方治疗 IBS-D 的临床疗效确切,是该病的有效治疗方剂,该研究被英国国家健康中心(National Health Service, NHS)收录,以此作为中医药治疗 IBS-D 的科学依据。现代研究表明:痛泻要方能够降低 5-HT 含量,降低肠黏膜中 P 物质含量,降低背角神经元兴奋性,从而提高内张痛阈,降低内脏高敏,缓解腹胀、腹泻等不适症状,是缓解 IBS-D 的有效方剂^[13]。

3.2 痛泻要方拆方治疗 现为明确痛泻要方缓解 IBS-D 的主要有效成分,将原方拆分为抑木组分(防风、白芍)和培土组分(陈皮、白术)。基于情志不畅、肝失疏泄引起脑-肠轴功能紊乱,引发内脏高敏,最终导致 IBS-D 发生的中医机理,对抑木组分的两味中药进行进一步分析。防风一味在《本草纲目》里即有记载“祛风胜湿,引药入脾,疏肝,解郁散火”的记载,现代药理表明:防风具有止痛、抗炎作用,并且能够抑制超敏反应^[14];白芍一味在《本草纲目》中即有“白芍药益脾,能于土中泻木”的记载;在《滇南本草》也有“泻脾热,止腹痛,止水泻,收肝气逆疼,调养心肝脾经血,舒经降气,止肝气疼痛”的记载,现代药理表明:白芍具有抗抑郁、抗炎镇痛的药理作用^[15-16]。以上两味中药能够疏肝柔肝敛肝,引脾益脾养脾,而现代药理表明两味中药能起到抗炎镇痛、抑制超敏、调节情绪的作用,对治疗 IBS-D 的不适症状疗效确切。

3.3 实验结果 黄德铨团队前期通过动物实验发现:(1)痛泻要方抑木组分(防风、白芍)能够有效降低 IBS-D 小鼠的粪便含水量,能够降低排粪量,抑木组分(防风、白芍)缓解 IBS-D 小鼠有效率明显大于培土组分(陈皮、白术),且小鼠腹泻症状的改善与结肠感觉阈值的提高呈正相关性;(2)模型组大鼠内脏敏感性明显高于正常组大鼠,基因检测结果显示模型组大鼠结肠组织中 BDNF 和 TrkB 基因表达量均明显高于正常组大鼠,由此可见,脑-肠轴中 BDNF-TrkB 信号通路的异常表达和调控导致 IBS-D 内脏高敏机制形成;(3)与模型组比较,全方组和抑木组(白芍防风)大鼠结肠组织中 BDNFmRNA 和 TrkBmRNA 表达值有差异,全方组和抑木组(白芍防风)大鼠结肠组织中 BDNFmRNA 和 TrkBmRNA 表达值较模型组大鼠的表达值降低;而与正常组比较,全方组和抑木组(白芍防风)大鼠结肠组织中 BDNFmRNA 和 TrkBmRNA 表达值无明显差异;(4)药物治疗结束后,培土组(陈皮白术)

大鼠结肠组织中 BDNFmRNA 表达量与模型组比较有降低的趋势,但差异不明显。由此推断,痛泻要方缓解 IBS-D 大鼠内脏高敏的机制是通过调节大鼠内源性 BDNF 和 TrkB 表达量,使 BDNF-TrkB 信号通路的表达和调控达到平衡,从而发挥药物疗效;痛泻要方抑木组(白芍防风)对 IBS-D 大鼠结肠组织中 BDNFmRNA 和 TrkBmRNA 表达量的调节作用接近于痛泻要方全方,两组间同一组织中同一基因表达量无明显差异,而培土组(陈皮白术)大鼠组织中的基因表达量同模型组相近。由此推断:痛泻要方可改善模型组大鼠 IBS-D 的病理状态,痛泻要方中发挥生物学疗效的主要成分是抑木组分(白芍防风),BDNF-TrkB 信号通路与 IBS 内脏高敏密切相关,抑木组分(白芍防风)极有可能通过 BDNF-TrkB 信号通路缓解 IBS-D 内脏高敏,进一步临床研究仍在进展中。

参考文献

[1]Zhou Q,Zhang B,Verne GN.Intestinal membrane permeability and hypersensitivity in the irritable bowel syndrome [J].Pain,2009,146 (1-2):41-46
[2]Zhou Q,Verne GN.New insights into visceral hypersensitivity-clinical implications in IBS [J].Nat Rev Gastroenterol Hepatol,2011,8 (6): 349-355
[3]Talley NJ,Howell S,Poulton R.The irritable bowel syndrome and psychiatric disorders in the community: is there a link? [J].Am J Gastr- oenterol,2001,96(4):1072-1079
[4]Ellingson BM,Mayer E,Harris RJ,et al.Diffusion tensor imaging

detects microstructural reorganization in the brain associated with chronic irritable bowel syndrome[J].Pain,2013,154(9):1528-1541
[5]Kilkens TOC,Honig A,Nieuwenhoven MAV,et al.Acute tryptophan depletion affects brain-gut responses in irritable bowel syndrome patients and controls[J].Gut,2004,53(12):1794-1800
[6]Coull JAM,Beggs S,Boudreau D,et al.BDNF from microglia causes the shift in neuronal anion gradient underlying neuropathic pain [J]. Nature,2005,438(7070):1017-1021
[7]Wang P,Chen FX,Du C,et al.Increased production of BDNF in colonic epithelial cells induced by fecal supernatants from diarrheic IBS patients[J].Sci Rep,2015,22(5):10121
[8]霍清萍.从肠易激综合征脑-肠轴学说谈肝郁脾虚病理机制[J].中国中西医结合消化杂志,2005,13(5):318-320
[9]陈家旭.中医肝本质现代研究进展[J].中国中医基础医学杂志,1998,4 (7):58-61
[10]陈芝芸,严茂祥,项柏康.肝郁证大鼠血及结肠组织胃肠激素变化的研究[J].中医杂志,2003,44(2):131-132
[11]张惠云,乔明琦,孙丽.肝气郁证模型大鼠下丘脑单胺类神经递质分析[J].中医杂志,2008,49(2):150-152
[12]Bian Z,Wu T,Liu L,Miao J,et al.Effectiveness of the Chinese herbal formula TongXieYaoFang for irritable bowel syndrome:a systematic review[J].J Altern Complement Med,2006,12(4):401-407
[13]赵玉斌,李佃贵.痛泻要方对肠道高敏感性肠易激综合征大鼠模型疗效和作用机理的研究[J].中成药,2006,28(6):852-853
[14]高鸿霞,邵世和,王国庆.中药防风的研究进展[J].井冈山医学报, 2004,11(4):12-14
[15]沈晓东,黄黛瑛.白芍抗炎镇痛的药理学研究进展[J].中国现代药物应用,2009,3(24):197-199
[16]邵继红,韩珍,杨艳,等.白芍抗抑郁作用的实验研究[J].宁夏医学杂志,2008,30(6):490-491

(收稿日期: 2016-08-26)

中医药治疗功能性消化不良的进展

陈建钊¹ 李俊¹ 赵娜¹ 戴琦^{2#}

(1 江西中医药大学 2015 级硕士研究生 南昌 330000;2 江西省中医院肝胆脾胃科 南昌 330000)

关键词:功能性消化不良;中医药疗法;综述

中图分类号:R256.3

文献标识码:A

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2016.10.050

功能性消化不良 (Functional Dyspepsia, FD) 是指经内镜、血生化及病理生理检查未能发现可解释症状的胃十二指肠的器质性疾病。特异症状表现为上腹痛、餐后饱胀、早饱感、上腹胀气、上腹烧灼感、恶心、呕吐和嗝气等这八类。罗马Ⅲ标准按其临床表现分为餐后不适综合征 (PDS) 和上腹痛综合征 (EPS) 两大类^①。FD 的总患病率为 11.5%~14.5%,在亚洲,消化不良患病率为 8%~23%。目前西医治疗 FD 的主要手段还是给予促胃动力、抑(抗)酸及抗幽门螺旋杆菌感染的药物等,治疗效果并不明显,且易

复发,长期服药会有一定的不良反应。近几年来,关于中医药治疗该病的临床报道比较多,本文就近年来报道的中医药对本病的治疗进行了综述。现报告如下:

1 病因病机

中医中无“功能性消化不良”这个病名,根据其临床症状,本病应属于中医中的“胃痞、胃脘痛、嘈杂”等范畴。近现代许多名老中医及临床工作者在继承前人观点的基础上,对 FD 的病因病机做了深入的探讨。张声生教授^②认为本病多由饮食不节、劳逸

通讯作者:戴琦, E-mail: zp1970zp@163.com