

# 小剂量黛力新联合复方枸橼酸阿尔维林软胶囊对腹泻型肠易激 综合征患者血浆神经肽 Y 和 5-羟色胺的影响

邓康

(广西壮族自治区民族医院,广西医科大学附属民族医院消化内科,广西 南宁 530001

E-mail:36344698@qq.com)

**摘要:** **目的** 探讨小剂量黛力新联合复方枸橼酸阿尔维林软胶囊治疗腹泻型肠易激综合征(diarrhea-predominant irritable bowel syndrome, D-IBS)的临床疗效及其对血浆神经肽 Y(neuropeptide Y, NPY)及 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)表达的影响。**方法** 选取 100 例 D-IBS 患者,随机分为观察组( $n=50$ )和对照组( $n=50$ )。对照组给予复方枸橼酸阿尔维林软胶囊治疗,观察组给予黛力新联合复方枸橼酸阿尔维林软胶囊治疗,连续治疗 4 周。比较两组症状评分、临床疗效、不良反应及血浆 NPY 和 5-HT 表达水平。**结果** 观察组腹痛、腹胀、腹泻等症状评分分别为(1.9±0.6)分、(1.2±0.5)分、(1.0±0.7)分,对照组分别为(3.4±0.7)分、(2.8±0.9)分、(2.9±0.8)分,观察组各项症状评分均显著低于对照组( $P<0.001$ )。观察组血浆 NPY 和 5-HT 表达分别为(87.4±9.2) pg/L、(53.5±13.6) pg/L,对照组分别为(73.2±8.1) pg/L、(75.4±12.5) pg/L,组间比较差异有统计学意义( $P<0.001$ )。观察组和对照组临床治疗有效率分别为 84.00%(42/50)、66.00%(33/50),组间比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。两组均未发生严重不良反应。**结论** 黛力新联合复方枸橼酸阿尔维林软胶囊治疗 D-IBS,可显著改善临床疗效,提高治疗有效率,调节机体 NPY、5-HT 表达是其可能作用机制。

**关键词:** 腹泻型肠易激综合征;黛力新;复方枸橼酸阿尔维林软胶囊;神经肽 Y;血清素

中图分类号: R574.62

文献标识码: A

文章编号: 1001-5817(2016)01-0034-04

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2016.01.011

## Effects of low-dose deanxit combined with compound alverine citrate soft capsules on plasma neuropeptide Y and 5-hydroxytryptamine in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome

Deng Kang

(Digestive Department, Minzu Hospital Of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Minzu Hospital Affiliated to Guangxi Medical University, Nanning 530001, Guangxi, China

E-mail: 36344698@qq.com)

**Abstract:** **Objective** To evaluate the efficacy of low-dose deanxit combined with compound alverine citrate soft capsules (abbreviated as alverine) in treatment of patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome (D-IBS), and the influence on expression of plasma neuropeptide Y (NPY) and 5-hydroxytryptamine (5-HT). **Methods** A total of 100 patients with D-IBS were divided into an observation group ( $n=50$ ) and a control group ( $n=50$ ). The alverine was used in the control group and low-dose deanxit combined with alverine were used in the observation group for 4 weeks continuously. The symptom score, clinical efficacy and expressions of NPY and 5-HT were compared between the two groups. **Results** The symptom score of stomachache, abdominal distension and diarrhea in observation group was(1.9±0.6) points,(1.2±0.5)points and(1.0±0.7)points, respectively, those of control group was (3.4±0.7) points, (2.8±0.9)points and (2.9±0.8) points, respectively. Each symptom score of observation group was significantly lower than that of the control group, the comparison showed statistically significant difference ( $P<$

0.001). The expression level of NPY and 5-HT of the observation group was  $(87.4 \pm 9.2)$  pg/L and  $(53.5 \pm 13.6)$  pg/L, respectively, those of the control group was  $(73.2 \pm 8.1)$  pg/L and  $(75.4 \pm 12.5)$  pg/L, respectively, the comparison showed statistically significant difference ( $P < 0.001$ ). The clinical efficacy of observation group and control group was 84.00% (42/50) and 66.00% (33/50), respectively, the comparison showed statistically significant difference ( $P < 0.05$ ). No severe adverse reaction occurred in both two groups. **Conclusion** Low-dose deanxit combined with alverine treatment for patients with D-IBS can effectively relieve the clinical symptoms, improve the clinical efficacy, and regulating NPY and 5-HT expression may be its mechanism.

**Key words:** diarrhea-predominant irritable bowel syndrome; deanxit; compound alverine citrate soft capsules; neuropeptide Y; serotonin

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是消化内科常见疾病,以肠道功能失调为主要特征,腹泻型肠易激综合征(diarrhea-predominant irritable bowel syndrome, D-IBS)是其常见类型<sup>[1]</sup>。D-IBS的病因及发病机制尚未完全明确。近年来研究显示,神经-免疫-内分泌网络机制与D-IBS密切相关<sup>[2]</sup>。神经肽Y(neuropeptide Y, NPY)及5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)作为神经-免疫-内分泌网络机制中重要的递质,在D-IBS的发生、发展中起到重要作用,而调节NPY、5-HT表达可能是治疗D-IBS的新思路<sup>[3]</sup>。抗抑郁药物黛力新辅助治疗IBS,可有效提高临床疗效,受到临床广泛关注,但其作用机制尚未完全明确<sup>[4]</sup>。本研究拟选D-IBS患者为研究对象,在常规复方枸橼酸阿尔维林软胶囊治疗基础上联合小剂量黛力新治疗,从血浆NPY、5-HT表达变化角度探讨黛力新联合复方枸橼酸阿尔维林软胶囊治疗D-IBS的作用及机制,旨在为临床用药提供可靠依据。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2014年2月~2015年2月我科门诊收治的D-IBS患者共100例为研究对象,D-IBS诊断标准依据罗马Ⅲ标准。纳入标准:①符合D-IBS诊断标准;②年龄 $\geq 18$ 岁;③知情同意并签署知情同意书者。排除标准:①合并胃肠道器质性病变者;②受试药物过敏者;③合并严重肝肾功能障碍者;④妊娠期及哺乳期妇女;⑤胃肠道手术史者。按随机数字表法将入组患者分为对照组和观察组,每组50例。对照组中男性22例,女性28例;年龄21~78岁,平均年龄 $(42.3 \pm 10.6)$ 岁;病程9个月~4年,平均病程 $(2.1 \pm 0.8)$ 年。观察组中男性21例,女性29例;年龄25~75岁,平均年龄 $(39.8 \pm 9.7)$ 岁;病程7个月~5年,平均病程 $(2.0 \pm 0.9)$ 年。两组患者性别、年龄、病程等一般资料比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

1.2 方法 对照组给予复方枸橼酸阿尔维林软胶囊

(法国优德大药厂生产,进口药品注册证号:H20100061)口服,60 mg/次,3次/天。观察组在对照组治疗基础上加用黛力新(丹麦灵北制药公司生产,进口药品注册证号:H20130126)口服,1片/次,1次/天,早晨顿服。两组均连续服用4周。

### 1.3 观察指标

1.3.1 NPY及5-HT检测 分别于患者治疗前及治疗结束后,采集患者空腹肘静脉血5 ml,常规分离血浆,采用ELISA法检测血浆NPY、5-HT表达。

1.3.2 临床症状评分<sup>[5]</sup> ①腹痛评分:依据腹痛程度及腹痛频率进行评价;腹痛程度依据视觉模拟评分(Visual Analogue Scale, VAS),0计0分,1~3计1分,4~6计2分,7~9计3分,10计4分;腹痛频率为每周发作为0次者计0分,1~2计1分,3~4计2分, $\geq 5$ 计3分。腹痛评分=腹痛程度评分+腹痛频率评分。②腹泻评分:依据粪便性状、排便次数及排便感觉;粪便正常成型计0分,基本成型计1分,糊状计2分,稀便计3分和水样便计4分;每天大便次数1~2次计0分,3~4次计1分,5~6次计2分, $\geq 7$ 次计3分;排便无急迫或坠胀感计0分,急迫或坠胀感计1分。腹泻评分=粪便性状评分+排便次数评分+排便感觉评分。③腹胀评分:依据腹胀程度及腹胀发作次数进行评价;无腹胀计0分,排气或排便后腹胀得以缓解计1分,排气或排便后腹胀部分缓解计2分,排气或排便后腹胀无缓解计3分;腹胀症状每周发作0次计0分, $< 3$ 次计1分,3~5次计2分, $> 5$ 次计3分。腹胀评分=腹胀程度评分+腹胀发作次数评分。

1.3.3 临床疗效<sup>[5]</sup> 依据症状评分判定临床疗效,缓解:临床症状基本消失,治疗后症状总积分较治疗前降低 $> 95\%$ ;有效:临床症状明显改善,治疗后症状总积分较治疗前降低 $60\% \sim 95\%$ ;进步:临床症状有所改善,治疗后症状总积分较治疗前降低 $30\% \sim 59\%$ ;无效:临床症状无改善,和(或)治疗后症状总积分较治疗前降低 $< 30\%$ 。

1.3.4 不良反应 统计患者用药治疗期间所发生的

不良反应。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 19.0 进行统计分析,计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,症状评分、血浆 NPY 和 5-HT 表达比较采用  $t$  检验,计数资料用  $n(\%)$  表示,临床疗效比较用  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 血浆 NPY、5-HT 表达 治疗前,两组血浆 NPY、5-HT 表达比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。治疗后,观察组和对照组 5-HT 显著降低, NPY 显著增高,与治疗前比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ );与对照组相比较,观察组 5-HT 显著降低, NPY 显著增高,差异有统计学意义 ( $P < 0.001$ ),见表 1。

表 1 两组血浆 NPY、5-HT 表达比较 ( $\bar{x} \pm s, \text{pg/L}$ )

组别	n	NPY		5-HT	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	50	61.8±15.9	87.4±9.2	101.7±25.6	53.5±13.6
对照组	50	62.2±17.5	73.2±8.1	99.3±20.4	75.4±12.5
t		0.113	8.192	0.129	8.383
P		0.924	<0.001	0.917	<0.001

2.2 症状评分 治疗前,两组腹痛、腹胀及腹泻症状评分比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。治疗后,观察组和对照组腹痛、腹胀及腹泻症状评分均显著低于治疗前,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),且观察组腹痛、腹胀及腹泻症状评分均显著低于对照组,组间比较差异有统计学意义 ( $P < 0.001$ ),见表 2。

表 2 两组症状评分比较 ( $\bar{x} \pm s, \text{分}$ )

组别	n	腹痛		腹胀		腹泻	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	50	9.3±1.3	1.9±0.6	4.6±1.5	1.2±0.5	11.1±2.4	1.0±0.7
对照组	50	9.5±1.0	3.4±0.7	4.9±1.9	2.8±0.9	11.5±2.0	2.9±0.8
t		0.203	11.505	0.314	10.990	0.034	12.639
P		0.849	<0.001	0.769	<0.001	0.975	<0.001

2.3 临床疗效 观察组和对照组临床治疗有效率分别为 84.00% (42/50)、66.00% (33/50),组间比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),见表 3。

表 3 两组临床疗效比较 ( $n, \%$ )

组别	n	缓解	有效	进步	无效	总有效率(%)
观察组	50	30(60.00)	7(14.00)	5(10.00)	8(16.00)	84.00
对照组	50	14(28.00)	10(34.00)	9(18.00)	17(34.00)	66.00

注:  $\chi^2 = 4.320, P = 0.038$

2.4 不良反应 观察组 2 例患者出现短暂不安及失眠,3 例出现轻微腹泻症状;对照组 2 例患者出现轻微腹泻症状,停药后自行恢复,未经特殊处理。两组患者均未出现严重不良反应。

## 3 讨论

D-IBS 的发病机制较为复杂,既往提出的肠道运动异常、内脏感觉过敏、脑肠作用及免疫异常等理论无法全面阐释。近年来,随着对 D-IBS 研究的不断深入,神经-免疫-内分泌网络调控机制在 D-IBS 发病中的作用日益受到关注<sup>[6]</sup>。中枢神经系统(大脑)与肠神经系统(胃肠道)之间存在双向神经连接,可将大脑的情感、认知等状态与胃肠道功能状态相连接,在神经递质的作用下,大脑应激信号可通过脑-肠轴的双

向调节作用刺激胃肠道,使胃肠道功能发生改变,二者相互作用、相互影响,进而诱发肠内症状<sup>[7]</sup>。因此,有学者提出通过调节神经递质分泌治疗 D-IBS 的观点,以最终达到双向治疗的作用<sup>[8]</sup>。

NPY 广泛分布于中枢神经系统及肠道交感神经丛中,其可通过与 Y 受体结合作用于海马和下丘脑,促进致痛性神经递质释放,从而发挥拮抗应激、稳定情绪及镇痛的作用<sup>[9]</sup>。唐洪梅等<sup>[10]</sup>研究证实,D-IBS 模型大鼠下丘脑及结肠组织中 NPY mRNA 表达明显降低,提示 NPY 表达下调可能与 D-IBS 所致的腹痛和焦虑情绪存在一定关联性。本研究结果显示,治疗后观察组血浆 NPY 表达显著高于对照组 ( $P < 0.001$ ),提示采用黛力新联合复方枸橼酸阿罗维林软胶囊治疗可有效拮抗 D-IBS 所致的 NPY 表达下调。5-HT 广泛存在与神经系统与胃肠道中,其可通过激活胃肠道分泌、传入神经元及胃肠道平滑肌参与胃肠运动、感觉与分泌过程<sup>[11]</sup>。詹丽杏等<sup>[12]</sup>研究发现,D-IBS 患者无论活动期或缓解期时,其血浆 5-HT 表达均显著高于健康对照组 ( $P < 0.05$ ),5-HT 异常升高可导致肠道动力异常及内脏感觉高敏性,同时也是诱发腹泻的重要因素,故推测 5-HT 的合成、分泌及代谢与 D-IBS 进展密切相关。本研究结果显示,治疗后观察组血浆 5-HT 表达显著低于对照组 ( $P <$

0.05),提示采用黛力新联合复方枸橼酸阿尔维林软胶囊治疗可有效拮抗D-IBS所致的5-HT表达上调,从而达到抑制D-IBS进展的作用。

本研究结果显示,采用黛力新联合复方枸橼酸阿尔维林软胶囊可显著改善D-IBS患者临床症状,提高临床疗效,其效果优于单纯复方枸橼酸阿尔维林软胶囊治疗,分析其原因可能与黛力新调控NPY、5-HT等神经递质分泌有关。且黛力新辅助治疗并不会诱发患者严重不良反应,具有较高安全性。

综上所述,小剂量黛力新联合复方枸橼酸阿尔维林软胶囊治疗D-IBS,可显著改善临床疗效,提高治疗有效率,调节机体NPY、5-HT表达是其可能作用机制。

#### 参考文献:

- [1] Duboc H, Rainteau D, Rajca S, et al. Increase in fecal primary bile acids and dysbiosis in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2012, 24(6): 513-520.
- [2] 周正华, 马玲玲. 肠易激综合征与神经-内分泌-免疫网络关系[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2013, 5(2): 106-109.
- [3] 李宁宁, 方秀才. 脑-肠轴在肠易激综合征发病中的作用

[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2013, 22(2): 163-166.

- [4] 黄海辉, 吴建国, 张小敏. 黛力新对肠易激综合征伴抑郁焦虑患者生活质量的影响[J]. *现代消化及介入诊疗*, 2014, 19(3): 172-174.
- [5] 谢甲贝, 于静, 张昊, 等. 米氮平联合复方枸橼酸阿尔维林治疗腹泻型肠易激综合征疗效观察[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2014, 28(11): 1130-1132.
- [6] 杨雪艳, 琚坚. 肠易激综合征与神经免疫内分泌网络调控异常[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2011, 3(2): 27-28.
- [7] 瞿勇, 李敏丽, 缪应雷. 肠易激综合征与精神心理因素的相关性[J]. *世界华人消化杂志*, 2013, 21(11): 1029-1034.
- [8] 俞星, 王承党. 肠易激综合征腹痛的发生机制和治疗[J]. *胃肠病学*, 2012, 17(11): 689-691.
- [9] 赵迎盼, 王风云, 杨俭勤, 等. 基于脑-肠互动异常的肠易激综合征发病机制的研究进展[J]. *中华医学杂志*, 2015, 95(8): 56-57.
- [10] 唐洪梅, 房财富, 廖小红, 等. 神经肽Y和5-羟色胺在腹泻型肠易激综合征模型大鼠中表达的研究[J]. *中国药理学通报*, 2012, 28(7): 916-920.
- [11] 李宁宁, 方秀才. 脑-肠轴在肠易激综合征发病中的作用[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2013, 22(2): 163-166.
- [12] 詹丽杏, 许国铭. 肠易激综合征患者活动期和缓解期血浆5-HT, 5-HIAA的变化[J]. *第二军医大学学报*, 2003, 24(2): 152-154.

收稿日期: 2015-11-25

(上接第33页)

- [2] 马文珠, 张寄南. 扩张型心肌病[M]. 南京: 江苏科学技术出版社, 2000: 64-69.
- [3] Richardson P, McKenna W, Bristow W, et al. Report of the 1995 World Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the definition and classification of cardiomyopathies[J]. *Circulation*, 1996, 93(12): 841-842.
- [4] Olson TM, Terzic A. Humank(ATP) channelopathies: diseases of metabolic homeostasis [J]. *Pflugers Arch*, 2010, 460(2): 295-306.
- [5] Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2001, 344(22): 1651-1658.
- [6] 鲁燕, 冯燕光, 王卉茜, 等. 螺内酯治疗心力衰竭的价值[J]. *临床荟萃*, 2006, 7(5): 930-932.
- [7] 全国心肌炎、心肌病专题研讨会组委会. 全国心肌炎、心肌病专题研讨会纪要[J]. *临床心血管病杂志*, 1995, 11(6): 324-326.
- [8] The Cochrane Collaboration. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [S]. Version 5.0.1 <http://www.cochrane.org/handbook>, 2008.
- [9] 何艇, 邓秋萍, 王红举. 螺内酯联合美托洛尔治疗扩张型心肌病并心力衰竭50例[J]. *中国药业*, 2012, 21(3): 56-57.

- [10] 从莉萍. 螺内酯联合美托洛尔治疗扩张型心肌病疗效观察[J]. *中国误诊学杂志*, 2010, 10(7): 1578-1579.
- [11] 王辉宇. 美托洛尔联合螺内酯治疗扩张型心肌病并心力衰竭的疗效[J]. *中国实用医刊*, 2015, 42(11): 91-92.
- [12] 包伶. 美托洛尔联合螺内酯治疗扩张型心肌病并心力衰竭的疗效分析[J]. *中外医疗*, 2014, 34: 137-138.
- [13] 陆海灵. 美托洛尔联合螺内酯治疗扩张型心肌病并心力衰竭的疗效观察[J]. *右江医学*, 2010, 38(2): 147-148.
- [14] 颜安华. 美托洛尔联合螺内酯治疗扩张型心肌病并心力衰竭临床观察[J]. *中国基层医药*, 2011, 18(19): 2680-2681.
- [15] 王娇. 美托洛尔联合螺内酯治疗扩张型心肌病心力衰竭的疗效分析[J]. *中国伤残医学*, 2015, 23(16): 25-26.
- [16] 杨菊美. 美托洛尔治疗原发性扩张型心肌病心力衰竭20例疗效观察[J]. *中国健康月刊*, 2010, 29(8): 154-155.
- [17] 石翔. 不同剂量美托洛尔治疗慢性充血性心力衰竭的疗效及耐受性比较观察[J]. *疑难病杂志*, 2005, 4(1): 7-9.
- [18] 邢信好. 依那普利与倍他乐克治疗扩张型心肌病合并慢性心力衰竭的疗效观察[J]. *中国现代药物应用*, 2008, 2(3): 19.
- [19] 朱剑峰. 螺内酯和卡托普利治疗慢性心力衰竭室性心律失常疗效观察[J]. *中国基层医药*, 2009, 16(1): 1862-1864.

收稿日期: 2015-11-28; 修回日期: 2015-12-24