

温阳健脾方治疗脾肾阳虚型便秘的临床疗效 及对 SCF/c-kit 信号通路的影响

马晓敏, 隋楠

辽宁中医药大学附属第三医院腔镜室, 辽宁 沈阳 110003

摘要: **目的** 探讨温阳健脾方治疗脾肾阳虚型泻药性便秘的临床疗效及对 c-kit 配体干细胞因子(SCF)/c-kit 信号通路的影响。**方法** 选取 2015 年 1 月至 2016 年 12 月收治的 160 例脾肾阳虚型泻药性便秘患者,随机分至对照组和观察组各 80 例。对照组予以莫沙必利口服,每次 5 mg,每日 3 次。观察组予以温阳健脾方治疗。均治疗 4 周,治疗结束后比较两组患者治疗前后中医各症状积分及中医症状总积分变化情况、临床疗效,同时采用蛋白免疫印迹(western blot)法检测两组患者经结肠镜检查获取的结肠组织 SCF、c-kit 蛋白表达水平。**结果** 治疗后,对照组及观察组的排便难度、大便性质、排便时间、排便间隔时间、中医症状总积分均显著低于治疗前,且观察组明显低于对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$);对照组的总有效率为 77.50%,观察组的总有效率为 93.75%,观察组疗效高于对照组($Z = 5.56$, $P < 0.05$);观察组治疗后结肠组织 SCF、c-kit 蛋白表达水平明显高于治疗前及对照组治疗后(P 均 < 0.05),对照组治疗后的结肠 SCF、c-kit 蛋白表达水平与治疗前比较,差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。**结论** 采用温阳健脾方治疗脾肾阳虚型泻药性便秘患者,可有效改善患者的临床症状,提高临床疗效,这可能与温阳健脾方提高结肠 SCF、c-kit 蛋白的表达水平,改善 SCF/c-kit 信号通路有关。

关键词: SCF/c-kit 信号通路; 泻药性便秘; 脾肾阳虚型; 温阳健脾方

中图分类号: R 256.35 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2017)09-1174-04

Clinical curative effect of Wenyang Jianpi decoction on spleen-kidney yang deficiency type constipation and its effect of stem cell factor/c-kit signaling pathway

MA Xiao-min, SUI Nan

Endoscopy Room, The Third Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional
Chinese Medical, Shenyang, Liaoning 110003, China

Abstract: Objective To investigate the clinical curative effect of Wenyang Jianpi decoction on spleen-kidney yang deficiency type laxative constipation and its effect of stem cell factor(SCF)/c-kit signaling pathway. **Methods** One hundred and sixty spleen-kidney yang deficiency type laxative constipation patients who were hospitalized from January 2015 to December 2016 were selected, and all the patients were divided into control group and study group randomly ($n = 80$). Patients in control group were given mosapride oral, each time 5 mg and 3 times a day. The study group was given Wenyang Jianpi decoction. Both groups were treated for 4 weeks. After the course of treatment, apart and total tradition Chinese medical (TCM) symptom score and clinical curative of each group were compared. At the same time, western bolt was used to detect the expression level of SCF and c-kit protein in the colon tissues which were taken by colonoscopy. **Results** After the treatment, the defecation difficulty, stool property, defecation time, defecation interval and total TCM symptom score in both groups were all significantly lower than those before the treatment, and all these indexes in the study group was lower than the control group ($P < 0.05$, $P < 0.01$). The clinical curative effect in the study group was significant higher than that in control group ($Z = 5.56$, $P < 0.05$). Expression level of SCF and c-kit protein in the study group was higher than the control group after the treatment ($P < 0.05$). In the study group, expression level of SCF and c-kit protein were higher after the treatment ($P < 0.05$), while there was no statistically difference before and after the treatment in the control group ($P > 0.05$). **Conclusion** Using Wenyang Jianpi decoction in the treatment of spleen-kidney yang deficiency type laxative constipation patients could improve patient's clinical symptoms and clinical curative effect. It may be related to

the high expression level of SCF and c-kit protein and the improvement of SCF/c-kit signaling pathway by Wenyang Jianpi decoction.

Key words: Stem cell factor/c-kit signaling pathway; Laxative constipation; Spleen-kidney yang deficiency; Wenyang Jianpi decoction

中医认为便秘的产生主要是由大肠传导功能失职导致。由于对便秘的认识不足,临床中大部分患者存在滥用泻药现象。研究显示,长期使用泻药,不但会加重便秘的症状,还会加大治疗的难度。泻药多苦寒,而苦寒伤阳耗气,日久伤及脾胃,胃不主通降,脾不主纳运,从而影响大肠的传导功能^[1]。泻药性便秘患者多为脾肾阳虚证,临床多采用温阳健脾方治疗。Cajal 间质细胞(interstitial cells of Cajal, ICC)是肠道慢波的起搏细胞,其在肠神经信号传递中有着十分重要的作用。c-kit 蛋白是 ICC 细胞膜特异性表达的一种跨膜糖蛋白,其可与 c-kit 配体干细胞因子(stem cell factor, SCF)结合,结合后可启动 SCF/c-kit 信号通路,SCF/c-kit 信号通路在 ICC 细胞的分化、发育、表型维持中发挥着至关重要的作用^[2]。本研究旨在探讨温阳健脾方治疗脾肾阳虚型泻药性便秘的临床疗效及对 SCF/c-kit 信号通路的影响,以期为温阳健脾方治疗脾肾阳虚型泻药性便秘的机理研究提供临床参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 1 月至 2016 年 12 月本院收治的 160 例脾肾阳虚型便秘患者作为研究对象,将患者随机分至对照组和观察组各 80 例。对照组中男性 48 例,女性 32 例;年龄 20 ~ 80 (39.94 ± 4.42) 岁;病程 1 ~ 30 (13.36 ± 2.28) 年。观察组中男性 47 例,女性 33 例;年龄 20 ~ 80 (39.96 ± 4.40) 岁;病程 1 ~ 30 (13.34 ± 2.26) 年。对照组及观察组的性别、年龄、病程等基线资料无显著差异 (P 均 > 0.05), 均衡可比。本研究已获得本院医学伦理委员会审核通过。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参考罗马 III 腹泻性便秘的诊断标准拟定^[3]: (1) 1 年内至少 3 周出现便次 < 3 次/周, 排便费力, 大便硬结或呈块状; (2) 1 年内 > 1/4 时间排便出现肛门阻塞感; (3) 服用泻药时间 > 6 个月; (4) 结肠传输试验结果异常。

1.2.2 中医脾肾阳虚证辨证标准 参考《中医病证诊断疗效标准》^[4] 拟定: (1) 大便秘结, 排便困难, 排便时间及间隔时间延长; (2) 乏力、纳呆; (3) 脉细弱、苔薄白、舌体有齿痕、舌体胖。

1.3 纳入和排除标准

1.3.1 纳入标准 (1) 符合西医诊断标准及中医辨证标准; (2) 年龄 20 ~ 80 岁; (3) 服用泻药时间 > 6 个月; (4) 患者知情同意并且签署知情同意书。

1.3.2 排除标准 (1) 备孕期、妊娠期、哺乳期女性患者; (2) 有明显合并症或兼夹证者; (3) 对药物过敏及过敏体质者; (4) 腹压持续性增高者; (5) 试验期间无法停用止泻剂、泻剂、抗生素、促动力药等影响胃肠道感觉及运动功能的药物; (6) 合并有严重肝肾功能、造血系统等原发疾病者。

1.4 方法 对照组予以莫沙必利(国药准字 H19990317, 生产批号 05080, 山东鲁南贝特制药有限公司生产) 口服, 每次 5 mg, 每日 3 次, 共治疗 4 周。观察组予以温阳健脾方治疗, 温阳健脾方方剂组成: 黄芪 20 g, 白术 30 g, 何首乌 15 g, 肉苁蓉 15 g, 白芍 15 g, 黑芝麻 15 g, 当归 10 g, 附子 10 g, 火麻仁 15 g, 甘草 10 g。由本院中药室提供, 水煎服, 每日 1 剂, 均为饭后服用, 共治疗 4 周。

1.5 观察指标 4 周疗程结束后比较两组患者治疗前后中医各症状积分变化情况和临床疗效。中医症状积分: (1) 排便时间: > 25 min 记为 5 分, 16 ~ 25 min 记为 3 分, 10 ~ 15 min 记为 1 分, < 10 min 记为 0 分; (2) 排便间隔时间: > 5 d 记为 5 分, 4 ~ 5 d 记为 3 分, 3 d 记为 1 分, < 3 d 记为 0 分; (3) 大便性状: 参考 Bristol 标准对大便性状分型, 1 型记为 5 分, 2 型记为 3 分, 3 型记为 1 分, 4 ~ 7 型记为 0 分; (4) 排便难度: 需用灌肠、开塞露等辅助排便记为 5 分, 排便需过度用力记为 3 分, 排便费力记为 1 分, 排便正常记为 0 分。伴有食欲不振、畏寒、出汗、嗝气、口干舌燥、心悸、头晕、腹胀腹痛等症状, 每个症状记为 1 分。所有患者均经结肠镜检查, 取结肠组织, 采用蛋白免疫印迹法(western blot) 检测两组患者的结肠组织 c-kit 配体 SCF、c-kit 蛋白表达水平。结肠样本使用液氮冷冻, 研磨后加入 500 μ l 裂解液, 10 μ l 蛋白酶抑制剂, 超声匀浆, 离心后取上清液, 使用 Bradford 试剂盒完成蛋白定量检测。

1.6 临床疗效判断标准 参考《中药新药临床研究指导原则》制定。(1) 无效: 患者的便秘体征及临床症状均未出现任何改善, 甚或加重; (2) 有效: 大便干结症状所有好转, 排便间隔时间缩短 1 d; (3) 显效:

排便间隔时间 < 72 h, 大便略干, 便秘症状明显改善;
(4) 基本痊愈: 患者临床症状基本消失, 大便正常。
总有效率 = (有效 + 显效 + 基本痊愈) 例数 / 总例数 × 100%。

1.7 统计学处理 使用统计软件 SPSS 20.0 进行。计数资料以百分数表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用成组 t 检验, 组内比较采用配对 t 检验; 等级资料组间比较采用秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的临床疗效比较 观察组的疗效显著高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 两组患者的中医症状积分变化情况比较 治疗前, 对照组及观察组的排便难度、大便性状、排便时间、排便间隔时间、中医症状总积分比较, 差异无统计学意义 (P 均 > 0.05)。治疗后, 对照组及观察组的

排便难度、大便性状、排便时间、排便间隔时间、中医症状总积分均显著低于治疗前, 且观察组明显低于对照组 ($P < 0.05, P < 0.01$)。见表 2。

2.3 两组患者的结肠组织 SCF、c-kit 蛋白表达水平比较 治疗前, 对照组及观察组的结肠 c-kit 配体 SCF、c-kit 蛋白表达水平比较差异无统计学意义 (P 均 > 0.05)。治疗后, 观察组的结肠 c-kit 配体 SCF、c-kit 蛋白表达水平明显高于治疗前及对照组 (P 均 < 0.05)。对照组治疗后的结肠 c-kit 配体 SCF、c-kit 蛋白表达水平与治疗前比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

表 1 两组患者的临床疗效比较 (例, $n = 80$)

组别	无效	有效	显效	基本痊愈
对照组	18	19	20	23
观察组	5	22	26	27
Z 值	5.56			
P 值	0.011			

表 2 两组患者的中医症状积分变化情况比较 ($n = 80, \bar{x} \pm s$)

组别	时间	排便难度 (分)	大便性状 (分)	排便时间 (分)	排便间隔时间 (分)	中医症状总积分 (分)
观察组	治疗前	3.36 ± 0.68	3.18 ± 0.68	3.14 ± 0.75	2.89 ± 0.56	12.13 ± 3.81
	治疗后	1.13 ± 0.21	1.19 ± 0.22	1.26 ± 0.14	1.10 ± 0.18	4.69 ± 1.13
对照组	治疗前	3.34 ± 0.64	3.16 ± 0.64	3.11 ± 0.72	2.88 ± 0.58	12.15 ± 3.84
	治疗后	2.42 ± 0.51	2.04 ± 0.46	2.08 ± 0.43	1.93 ± 0.32	8.33 ± 2.84
t/P 值 ₁		0.86/0.392	0.75/0.486	0.32/0.977	0.64/0.436	0.85/0.43
t/P 值 ₂		2.57/0.013	2.39/0.020	2.59/0.018	5.36/0.002	2.28/0.031
t/P 值 ₃		2.56/0.013	2.44/0.019	2.17/0.036	2.23/0.033	2.45/0.018
t/P 值 ₄		2.63/0.011	2.54/0.017	2.29/0.031	2.38/0.021	2.68/0.010

注: 1 为两组治疗前比较; 2 为两组治疗后比较; 3 为对照组治疗前后比较; 4 为观察组治疗前后比较。

表 3 两组患者的结肠 c-kit 配体 SCF、c-kit 蛋白表达水平比较 ($n = 80, \bar{x} \pm s$)

组别	c-kit 配体 SCF				c-kit			
	治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值
观察组	0.58 ± 0.14	0.94 ± 0.20	2.64	0.014	0.19 ± 0.04	0.39 ± 0.05	2.12	0.026
对照组	0.60 ± 0.13	0.65 ± 0.14	0.56	0.625	0.18 ± 0.03	0.22 ± 0.04	0.48	0.741
t 值	0.45	2.69			0.87	2.28		
P 值	0.684	0.011			0.443	0.022		

3 讨论

西医认为便秘的发生与纤维摄入不足、饮水量不够、不良排便习惯、精神过度紧张、失眠、滥用泻药等因素有关。中医认为便秘主要是由于大肠的传导失常导致, 而三焦的水液运行、肾的濡养、肝的疏泄条达、脾的运化传输、肺的宣发肃降等五脏六腑的功能与大肠的生理功能密切相关, 因此, 任何一个脏腑的功能改变均有可能导致便秘的发生^[5]。多项临床研究显示, 便秘是结肠憩室、急性阑尾炎、肠梗阻、大肠癌的高危因素, 此外, 便秘还是急性心肌梗死、脑血管疾病的加重因素或诱发因素^[6-7]。泻药性便秘属于一种慢传输型便秘, 患者由于长期使用泻药, 会导致

结肠运动功能的紊乱。近些年, 随着排毒、美容、减肥等治疗的兴起, 泻药滥用现象日益严重, 泻药性便秘的发生率也呈现逐年递增的趋势。长期反复使用番泻叶、果导片、芦荟、大黄、决明子等刺激性泻药, 会加重便秘病情, 产生药物依赖性, 导致大肠黑变病的发生^[8]。大肠黑变病发生结肠息肉的风险大大增加, 而结肠息肉已被证实是一种明确的癌前病变^[9], 因此对便秘患者应尽量避免使用含有蒽醌类泻药, 且这些泻药多苦寒, 苦寒伤阳耗气, 日久伤及脾胃, 胃不主通降, 脾不主纳运, 从而影响大肠的传导功能。当前关于泻药性便秘的治疗主要以对症治疗为主, 疗效并不十分令人满意。而中医药在治疗泻药性便秘上具有独特的优势, 因此寻求安全、有效的治疗泻药性便

秘的方法并探讨其作用机理尤为重要。

泻药性便秘多为脾肾阳虚证,因此治疗应以温阳健脾为主。本研究采用自拟温阳健脾方治疗,温阳健脾方方剂由黄芪、白术、何首乌、肉苁蓉、白芍、黑芝麻、当归、附子、火麻仁、甘草等组成。方剂中黄芪、白术为君药,具有健运脾胃、补中益气之效;附子、肉苁蓉具有温脾开胃、补益精血、补肾阳之效;黑芝麻、何首乌、火麻仁、当归具有润肠通便之效;白芍具有缓中止痛、滋阴养血之效,诸药合用,相得益彰^[10]。本研究结果显示,与对照组相比,观察组的排便难度、大便性状、中医症状总积分均明显降低,排便时间、排便间隔时间均明显缩短,且观察组的总有效率显著高于对照组,与前人研究结果相符^[11],表明温阳健脾方可有效改善患者的临床体征及症状,提高临床疗效。

近些年的研究显示,长期使用泻药会导致泻药性便秘,泻药性便秘的发生机理与泻药对结肠 ICC 细胞的损伤有关^[12]。ICC 细胞是胃肠道的起搏细胞,主要分布于肠肌丛、深肌层处,可将肠神经系统的信号传导至平滑肌。c-kit 蛋白是 ICC 细胞膜特异性表达的一种跨膜糖蛋白,可作为胃肠道 ICC 细胞的特异性标志物^[13]。c-kit 与 c-kit 配体 SCF 结合后可启动 SCF/c-kit 信号通路,SCF/c-kit 信号通路主要参与黑色素细胞、肥大细胞、造血细胞的增殖分化过程^[14]。近些年来来的研究显示,SCF/c-kit 信号通路在 ICC 细胞的分化、发育、胃肠道节律稳定性维持中均发挥着至关重要的作用^[15]。本研究结果显示,经治疗后,观察组的结肠 c-kit 配体 SCF、c-kit 蛋白表达水平明显高于治疗前及对照组,提示泻药性便秘的发生发展可能与结肠 SCF、c-kit 蛋白的异常表达有关,而温阳健脾方可能是通过提高泻药性便秘患者结肠 c-kit 配体 SCF、c-kit 蛋白的表达,从而起到改善患者临床症状的效果,但其作用机理仍需进一步深入研究。

综上所述,采用温阳健脾方治疗脾肾阳虚型泻药性便秘患者,可有效改善患者的临床症状,提高临床疗效,这可能与温阳健脾方提高结肠 c-kit 配体 SCF、c-kit 蛋白的表达水平,改善 SCF/c-kit 信号通路

有关。

参考文献

- [1] 杨勇,丁曙晴,杨光,等. 功能性便秘中医证候与症状严重度的量化研究[J]. 南京中医药大学学报,2015,31(1):24-27.
- [2] 张大景,张久强,郑伟琴,等. 健脾补肾颗粒剂治疗脾肾阳虚型慢传输型便秘 37 例[J]. 中医研究,2015,28(5):12-15.
- [3] 潘慧人,黄深荣,邹铭斐. 温脾汤合热敏灸治疗老年脾肾阳虚型便秘体会[J]. 四川中医,2015,33(6):102-103.
- [4] 罗戈,冯德魁. 温阳健脾汤治疗脾肾阳虚型泻药性便秘[J]. 中国实验方剂学杂志,2015,21(15):184-187.
- [5] 朱勇. 温阳通便颗粒治疗脾肾阳虚型便秘 30 例疗效观察[J]. 中医药导报,2015,21(21):56-58.
- [6] 陈延,伍灿贤,朱盈盈,等. 功能性便秘的中医证候研究[J]. 辽宁中医杂志,2013,40(2):212-214.
- [7] 翁剑锋,邱啸臣,李元新. 功能性便秘的治疗进展[J]. 中国临床研究,2016,29(03):409-412.
- [8] 马洪萍,熊会海,张昶,等. 补肾健脾通便颗粒治疗脾肾阳虚型慢性功能性便秘的临床研究[J]. 医学综述,2013,19(16):3061-3063.
- [9] 刘仍海,刘薇,王蓬文,等. 温阳健脾法对慢传输型便秘模型大鼠结肠神经递质影响的研究[J]. 北京中医药,2013,32(9):698-701.
- [10] 刘薇,刘仍海. 温阳健脾法治疗泻药性便秘 30 例的临床研究[J]. 中国临床医生,2013,41(11):61-63.
- [11] 刘小琼,陈红梅. 温阳健脾法治脾胃虚寒型功能性消化不良 60 例临床观察[J]. 医学理论与实践,2012,25(11):1284-1285.
- [12] 唐洪波,陈宝国,付倩雨,等. 右归丸治疗脾肾阳虚型老年功能性便秘的临床观察[J]. 中国实验方剂学杂志,2015,21(23):168-171.
- [13] 黄斌,刘仍海. 温阳健脾中药联合穴位埋线治疗功能性便秘临床观察[J]. 中华中医药学刊,2016,34(4):826-828.
- [14] Zuo K, Kuang D, Wang Y, et al. SCF/c-kit transactivates CXCR4-serine 339 phosphorylation through G protein-coupled receptor kinase 6 and regulates cardiac stem cell migration[J]. Sci Rep,2016,6:26812.
- [15] Zhang Z, Zhu P, Zhou Y, et al. A novel slug-containing negative-feedback loop regulates SCF/c-Kit-mediated hematopoietic stem cell self-renewal[J]. Leukemia,2017,31(2):403-413.

收稿日期:2017-04-17 修回日期:2017-05-20 编辑:王娜娜