

论著·临床研究

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

尹德菲¹, 魏秀楠², 刘佳卉², 程艳¹, 迟莉丽¹

(1. 山东中医药大学附属医院, 山东 济南 250014; 2. 山东中医药大学, 山东 济南 250355)

[摘要] 目的: 观察理肠饮对腹泻型肠易激综合征(IBS-D) 肝郁脾虚证患者肠道菌群及生活质量的影响, 为该病的治疗及预后改善提供参考。方法: 选取 2020 年 9 月至 2021 年 10 月就诊于山东中医药大学附属医院的 61 例肝郁脾虚证 IBS-D 患者作为研究对象, 随机分为中药组 41 例和西药组 20 例, 中药组予理肠饮, 西药组予双歧杆菌三联活菌胶囊联合匹维溴铵片, 连续治疗 4 周, 分别检测治疗前后的肠道菌群, 在不同观察时点(治疗前, 治疗第 2 周、第 4 周、第 8 周、第 12 周) 评价 IBS 生活质量量表(IBS-QOL), 并评价其安全性。结果: ① 两组患者经过治疗, 肠道菌群特征性扩增子序列变异(ASV) 均较治疗前减少; 拟杆菌门相对丰度增加($P < 0.05$), 厚壁菌门相对丰度减少($P < 0.05$), 厚壁菌门/拟杆菌门(F/B) 值显著下调, 其他含量较低的菌属总的相对丰度显著减少($P < 0.05$)。② 两组患者 IBS-QOL 总积分均较治疗前显著升高($P < 0.01$), 随访期均有所回落, 但较治疗前仍有改善; 中药组在治疗后各观察时点 IBS-QOL 总积分均不同程度优于西药组($P < 0.05$, $P < 0.01$), 随着干预时间延长, 优势更加显著; 中药组在心境恶劣、健康担忧、进食逃避、行为障碍改善方面均不同程度优于西药组($P < 0.01$, $P < 0.05$), 在自体意向、社会功能、关系扩展改善方面两组疗效相当($P > 0.05$)。结论: 理肠饮可正向调节 IBS-D 患者肠道菌群结构, 改善菌群紊乱状态, 并能改善 IBS-D 患者焦虑抑郁情绪、提高其生活质量, 具有一定的远期疗效。

[关键词] 腹泻型肠易激综合征; 理肠饮; 肠道菌群; 菌-脑-肠轴; 生活质量; 焦虑抑郁

[中图分类号] R256.34 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0257-358X(2022)09-0946-08

DOI: 10.16295/j.cnki.0257-358x.2022.09.006

Effects of Lichang Decoction(理肠饮) on Intestinal Flora and Quality of Life in Patients with Diarrhea Predominant Irritable Bowel Syndrome

YIN Defei¹, WEI Xiunan², LIU Jiahui², CHENG Yan¹, CHI Lili¹

(1. The Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China; 2. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China)

[收稿日期] 2022-01-13

[基金项目] 山东省中医药科技发展计划项目(编号:2019-1058); 国家重点研发计划项目(编号:2019YFC1712103)

[作者简介] 尹德菲(1989-), 女, 山东青岛人, 医学硕士, 主治医师, 研究方向: 中西医结合治疗消化系统疾病。邮箱: 750980361@qq.com。

[通信作者] 迟莉丽(1962-), 女, 山东烟台人, 教授, 博士生导师, 主要从事中西医结合治疗消化系统疾病研究工作。邮箱: chililiyl@163.com。

Abstract Objective: To observe the effect of Lichang Decoction(LCD, 理肠饮) on intestinal flora and quality of life in patients with diarrhea predominant irritable bowel syndrome(IBS-D) of liver depression and spleen deficiency syndrome, so as to

provide references for the treatment and prognosis improvement of this disease. **Methods:** A total of 61 patients with IBS-D of liver depression and spleen deficiency syndrome from The Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine from September 2020 to October 2021 were included for this study and randomly divided into LCD group (41 cases) and western medicine group (20 cases). The LCD group was given LCD, and the western medicine group was given live combined bifidobacterium, lactobacillus and enterococcus capsules combined with pinaverium bromide tablets. The treatment lasted for 4 weeks. The intestinal flora was detected before and after treatment, and the IBS quality of life scale (IBS-QOL) was evaluated at different time points (before treatment, the 2nd, 4th, 8th, and 12th week of the treatment), and its safety was also evaluated. **Results:** ① After the treatment, the characteristic amplicon sequence variants (ASVs) of intestinal flora decreased in both groups compared with those before the treatment, and the relative abundance of *Bacteroidota* increased ($P < 0.05$), the relative abundance of *Firmicutes* decreased ($P < 0.05$), the ratio of *Firmicutes/Bacteroidetes* (F/B) was significantly down-regulated, and the total relative abundance of other genera with lower content was significant decreased compared with before the treatment ($P < 0.05$). ② In both groups the total IBS-QOL score after the treatment was significantly increased compared with those before the treatment ($P < 0.01$), and decreased in follow-up period, but still improved compared with before the treatment. The IBS-QOL total score of LCD group was better than the western medicine group at different time points after the treatment ($P < 0.05$, $P < 0.01$), and the difference was more significant with the extension of intervention time. LCD group was superior to the western medicine group in the improvement of dysthymia, health worry, food avoidance and behavior disorder ($P < 0.01$, $P < 0.05$), and improvements of self-intention, social function and relationship expansion were the same in both groups ($P > 0.05$). **Conclusions:** LCD can positively regulate the structure of intestinal flora in patients with IBS-D, relieve the disorder of the intestinal flora, improve their anxiety and depression, and improve their quality of life with long-term effect to a certain degree.

Keywords diarrhea predominant irritable bowel syndrome; Lichang Decoction; intestinal flora; microbiota-gut-brain axis; quality of life; anxiety and depression

肠易激综合征 (IBS) 是以腹痛或腹部不适伴排便习惯紊乱为特征的慢性功能性疾病^[1], 可分为 4 种亚型: 便秘型 (IBS-C)、腹泻型 (IBS-D)、混合型 (IBS-M) 和不定型 (IBS-U)。我国 IBS 总体患病率为 1.4%~11.5%, 其中 IBS-D 患者占 40%~65%^[2-4]。IBS-D 的治疗以对症缓解为主, 存在疗效有限、短期易复发等问题, 很少能彻底治愈, 导致患者频繁就诊。我国 IBS 患者近 1 年内就诊次数 2~5 次、6~10 次和 > 10 次者分别占 33.6%、8.5% 和 16.1%, 反复就诊比例已超半数, 不仅严重影响患者的生活及心理健康、生活质量, 也大大加重了医疗负担^[5-7]。IBS-D 发病机制尚不明确, 随着肠道微生态研究的深入, 肠道菌群在 IBS 发病中的重要作用被逐步揭示, “菌-脑-肠轴”模式被发现, 益生菌制剂及粪菌移植 (FMT) 成为研究热点, 但目前有效治疗 IBS 益生菌的种属、剂量及疗程仍无结论性意见, 粪菌移植的用量、粪菌状

态、给药途径等也缺乏统一的规范^[8-9]。

针对 IBS-D 发病机制的复杂性, 中医药能够发挥整体调节优势, 提高患者的生活质量。肝郁脾虚是 IBS-D 的基本病机, 临床上应用理肠饮经验方治疗 IBS-D 肝郁脾虚证取得了显著的疗效。在前期研究中发现该方可有效改善 IBS-D 患者焦虑抑郁状态, 且具有调节 IBS-D 大鼠脑肠肽的作用^[10-14]。本研究基于前期研究基础, 通过观察理肠饮对 IBS-D 肝郁脾虚证患者肠道菌群及生活质量的影响, 探索理肠饮可能的作用机制, 为 IBS-D 的治疗及预后提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究已通过山东中医药大学附属医院伦理委员会审批, 审批号: (2020) 伦审第 (030) 号—KY。选择 2020 年 9 月至 2021 年 10 月就诊于山东中医药

大学附属医院脾胃病科符合 IBS-D 肝郁脾虚证纳入标准的患者 66 例,按随机数字表法以 2:1 的比例分为中药组(44 例)和西药组(22 例)。其中,中药组 41 例、西药组 20 例患者完成临床研究。两组患者性别、年龄、病程及基线生活质量比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表 1。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照罗马 IV IBS-D 诊断标准制定^[15]。

1.2.2 中医诊断标准 中医泄泻的诊断标准参考《中药新药临床研究指导原则》^[16],中医证型诊断标准参照《中国肠易激综合征中医诊疗专家共识意见(2017 年)》^[17]。

1.3 纳入标准

①18~75 岁,男女不限;②符合以上诊断标准;③治疗前 2 周末服用抗生素、益生菌制剂、抗抑郁药物及对 IBS 有治疗作用的药物;④签署知情同意书,自愿受试。

1.4 排除标准

①不符合诊断标准者;②有糖尿病、甲状腺功能异常及严重的器质性疾病者;③既往有腹部手术史者;④孕期或哺乳期女性;⑤有酒精、药物滥用史者;⑥不能充分知情同意者。

1.5 脱落及终止标准

未完成方案所规定的疗程,或治疗过程中发生严重不良反应,或自行加用治疗 IBS-D 的其他药物者。

1.6 治疗方法

西药组给予口服双歧杆菌三联活菌胶囊(培菲康,上海信谊药厂有限公司,国药准字 S10950032),日剂量 1260 mg,早、晚饭后服;联合匹维溴铵片(得舒特,Abbott Products SAS,H20120127),日剂量 150 mg,三餐中吞服。

中药组予理肠饮(炒白术 30 g,党参 15 g,茯苓 15 g,白芍 15 g,柴胡 12 g,香附 15 g,高良姜 6 g,桂枝 9 g,陈皮 9 g,防风 9 g,炙甘草 6 g),中药饮片由

山东中医药大学附属医院中药房提供,日 1 剂,水煎 400 mL,早、晚饭后温服。两组均连续治疗 4 周,期间不得合并使用其他治疗 IBS 的药物。

1.7 观察指标

1.7.1 肠道菌群检测 收集患者治疗前后的粪便,冻存于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱,运用 16S rDNA 测序技术进行比较分析,由北京诺禾致源生物科技有限公司完成检测。

1.7.2 IBS 患者生活质量评价 IBS 生活质量量表(IFS-QOL)^[18]由研究者按照统一指导用语读给患者,根据患者自选答案勾选完成。从心境恶劣、行为障碍、自体意向、健康担忧、进食逃避、社会功能、性行为、关系扩展 8 个维度观察评价 IBS-D 患者的生活质量,满分为 100 分,分数越高表明患者生活质量越高。于治疗前及治疗后第 2、4、8、12 周进行评价。

1.7.3 安全性评价 检测治疗前后血尿便常规、血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、血清尿素氮(BUN),记录药物不良反应,评价其安全性。

1.8 统计学方法

采用 SPSS 23.0 软件进行统计分析。计数资料采用 χ^2 检验,符合正态分布的计量资料采用 t 检验,不符合正态分布的计量资料及有序等级资料采用秩和检验。多个观察时点的 IBS-QOL 总积分数据,若符合正态分布、方差齐,则采用重复测量资料方差分析;不符合正态分布的采用秩和检验。所有统计推断为双侧检验,取 $\alpha=0.05$ 为检验水准。

2 结果

2.1 两组患者肠道菌群检测结果

2.1.1 物种注释分析 分别对两组患者治疗前后样本进行聚类得到的扩增子序列变异(ASV)差异韦恩图看出,中药组治疗前获得个 1776 个特征 ASV,治疗后获得 1000 个特征 ASV,共有 507 个相同 ASV;西药组治疗前获得个 1825 个特征 ASV,治疗后获得 1041 个特征 ASV,共有 523 个相同 ASV。说明两组患者经过治疗,特征性 ASV 均较治疗前减少。见图 1。

表 1 两组腹泻型肠易激综合征患者一般资料比较

组别	例数	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	病程分布/月			生活质量量表积分 ($\bar{x}\pm s$,分)
				<24	24~60	>60	
中药组	41	31/10	38.71 \pm 10.16	19	9	13	74.75 \pm 8.93
西药组	20	13/7	35.45 \pm 13.61	7	7	6	76.88 \pm 7.01



注:BL:中药组治疗前;AL:中药组治疗后;BP:西药组治疗前;BP:西药组治疗后。

图 1 两组腹泻型肠易激综合征患者治疗前后物种注释分析扩增子序列变异(ASV)韦恩图

2.1.2 肠道菌群群落构成比较 在门水平上,两组患者治疗前后肠道菌群群落构成相似,相对丰度排名前 5 位的优势菌门包括厚壁菌门、拟杆菌门、放线菌门、变形杆菌、梭杆菌门。中药治疗后,拟杆菌门相对丰度增加 ($P < 0.05$),厚壁菌门相对丰度减少 ($P < 0.05$),厚壁菌门/拟杆菌门(F/B)值从 4.18 降至 1.57;放线菌门、梭杆菌门相对丰度减少,变形杆菌相对丰度增加,但其差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。西药治疗后,厚壁菌门、拟杆菌门、变形杆菌相对丰度减少,放线菌门、梭杆菌门相对丰度增加,但其变化均无统计学意义 ($P > 0.05$),F/B 值从 3.13 升至 3.62。见图 2A。

在属水平上,排名前 10 位的优势菌属包括肠杆菌属、双歧杆菌属、瘤胃球菌属、拟杆菌属、普氏菌属、韦荣菌属、巨单胞菌属、志贺菌属、粪杆菌属、Agathobacter。中药治疗后,肠杆菌属、拟杆菌属、普氏菌属、韦荣菌属、巨单胞菌属、志贺菌属相对丰度增加,双歧杆菌属、瘤胃球菌属、粪杆菌属、Agathobacter 相对丰度减少;其他相对丰度较低的菌属总的相对丰度显著减少 ($P < 0.05$)。西药组治疗后,肠杆菌属、普氏菌属、粪杆菌属、Agathobacter 相对丰度减少,双歧杆菌属、瘤胃球菌属、拟杆菌属、韦荣菌属、巨单胞菌属、志贺菌属相对丰度增加;其他相对丰度较低的菌属总的相对丰度减少,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见图 2B。

2.2 两组患者 IBS 生活质量评价结果

2.2.1 IBS-QOL 总积分比较 两组患者 IBS-QOL 总积分在治疗期(第 1 周至第 4 周)随时间推移呈上

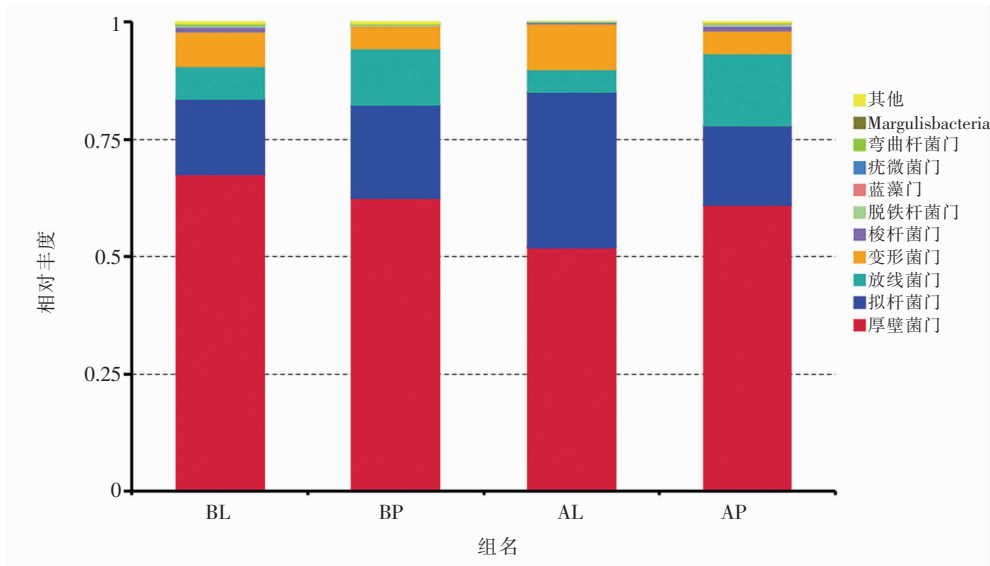
升趋势,在随访期(第 5 周至第 12 周)随时间推移呈下降趋势。见图 3。

对两组患者治疗期 IBS-QOL 进行比较,结果显示,在开始治疗后各观察时点 IBS-QOL 总积分均较治疗前有显著升高,差异有统计学意义 ($P < 0.01$),虽然随访期均有所回落,但较治疗前仍有显著改善 ($P < 0.01$),表明在停药后两种治疗方式对患者生活质量的改善仍存在一定的维持作用。在第 4 周时两组患者积分增幅均达到峰值,与第 2 周相比差异均有统计学意义 ($P < 0.01$),表明患者服药 4 周后生活质量达到最佳水平。

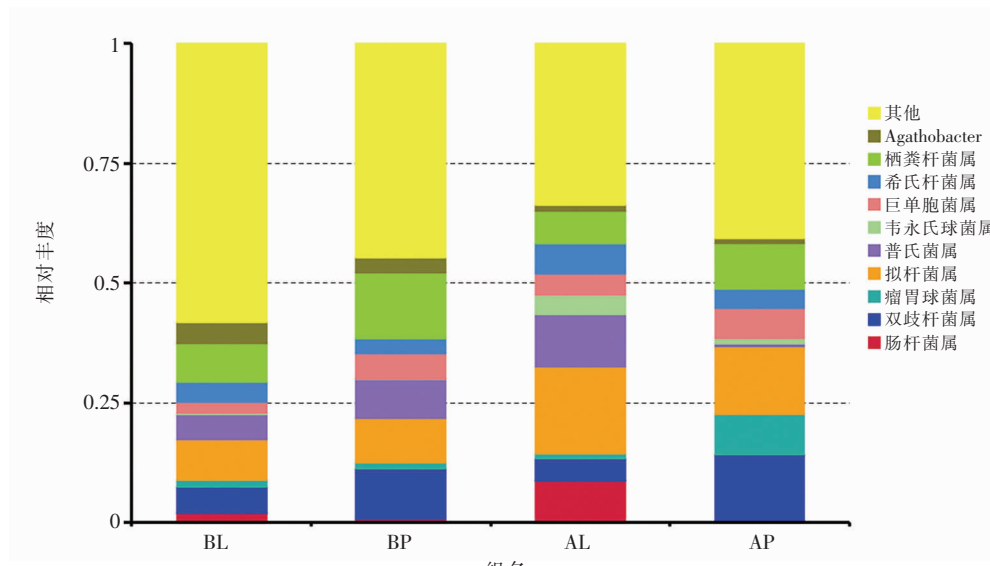
对两组患者随访期 IBS-QOL 总积分进行比较,结果显示在第 8 周、第 12 周呈下降趋势,其中中药组第 8 周与第 4 周相比,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),西药组第 8 周与第 4 周相比,差异有显著统计学意义 ($P < 0.01$),表明两组患者在随访期生活质量有下降趋势,但中药组患者较西药组下降缓慢。两组患者第 12 周与第 8 周相比,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),表明治疗结束后 8~12 周时患者生活质量下降趋势并不明显。

中药组患者在开始治疗后各观察时点 IBS-QOL 总积分均优于西药组,第 2 周时组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$),之后各时点组间差异均有显著统计学意义 ($P < 0.01$),表明随着干预作用累加,中药治疗在改善生活质量方面的优势更加突显。见表 2。

2.2.2 IBS-QOL 单项积分比较 通过比较两组患者 IBS-QOL 总积分可知第 4 周生活质量达到最佳水平,进一步分析治疗前后两组患者 IBS-QOL 单项



A 门水平物种分布



B 属水平物种分布

注: BL: 中药组治疗前; AL: 中药组治疗后; BP: 西药组治疗前; AP: 西药组治疗后。

图 2 两组腹泻型肠易激综合征患者肠道菌群物种分布比较

积分改善情况。两组患者治疗 4 周后心境恶劣、行为障碍、自体意向、健康担忧、进食逃避、社会功能、关系扩展积分均较治疗前有明显好转, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。中药组经过干预在性行为改善方面疗效显著 ($P < 0.01$), 而西药组治疗后在性行为改善方面与治疗前比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

两组患者治疗前心境恶劣、行为障碍、自体意向、健康担忧、进食逃避、社会功能、关系扩展等积

分比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。性行为积分存在差异, 无可比性 ($P < 0.05$)。经过 4 周干预, 中药组患者在心境恶劣、健康担忧、进食逃避方面的改善较之西药组有显著优势 ($P < 0.01$), 在行为障碍改善上的差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。在自体意向、社会功能、关系扩展改善方面, 中药组与西药组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

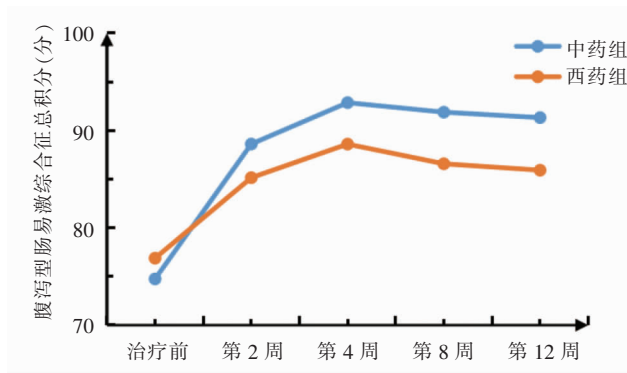


图 3 两组腹泻型肠易激综合征患者不同时间点生活质量量表总积分变化趋势图

2.3 安全性评价

两组患者治疗后血常规、尿常规、大便常规、ALT、BUN 与治疗前比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),治疗及随访过程中未发生严重不良事件及与药物相关的严重不良反应,提示两种治疗方法均具有安全性。

3 讨论

IBS 是消化科常见的一种功能性肠病,其病因及发病机制尚未完全阐明,目前认为内脏高敏感、胃肠动力异常、肠道微生态失衡、精神心理应激等多种因素共同参与了 IBS 的发生发展。其中,精神心理

因素是 IBS 患者求医的重要因素,50%~90%的 IBS 患者合并焦虑、抑郁、失眠、神经过敏等精神心理障碍^[19],严重影响其生活质量。研究显示,IBS 患者的生活质量显著低于器质性疾病,如糖尿病和胃食管反流病等患者^[20]。因此,精准辨识患者的精神心理异常并进行干预对改善 IBS 转归、提高患者生活质量尤为重要。西医主要依靠神经调节剂进行治疗,由于患者认知率低、病耻感、药物不良反应等因素影响,尚未取得突破性进展。中医药具有个体化辨治、整体调节的优势,成为治疗 IBS 的研究热点。

IBS-D 可归属于中医学痛泻、肠郁等范畴,以腹痛欲泻、泻后痛减为特征,《医方考》云:“泻责之脾,痛责之肝”,肝失疏泄、脾失健运是 IBS-D 的关键病理改变。情志因素是 IBS-D 的主要致病因素,肝郁脾虚为其基本病机。自拟理肠饮,化裁自调和肝脾的经典名方痛泻要方(《丹溪心法》)、柴芍六君子汤(《医宗金鉴》),整方以白术为君,以党参、茯苓、柴胡、白芍为臣,党参、茯苓益气健脾,与白术相伍,培土扶脾,柴胡、白芍一散一收、疏达肝气,与健脾药相配,土中泻木,共奏柔肝补脾之功,佐以香附、陈皮、防风等疏散之品,使补而不滞,治疗 IBS-D 肝郁脾虚证取得了显著的临床疗效。

在课题组前期临床研究中,发现该方可有效改

表 2 两组腹泻型肠易激综合征患者不同时间点生活质量量表总积分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	例数	治疗前	第 2 周	第 4 周	第 8 周	第 12 周
中药组	41	74.75 ± 8.93	88.61 ± 5.55*	92.86 ± 4.75*	91.88 ± 5.57*	91.32 ± 5.52*
西药组	20	76.88 ± 7.01	85.15 ± 6.00*	88.60 ± 6.09*	86.58 ± 6.57*	85.92 ± 6.71*
P 值		0.406	0.015	0.006	0.001	0.001

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。

表 3 治疗前后两组腹泻型肠易激综合征患者生活质量量单项积分比较

M(P25,P75)/分

观察指标	中药组(41 例)		西药组(20 例)	
	治疗前	第 4 周	治疗前	第 4 周
心境恶劣	75.00(65.63,79.69)	93.75(90.63,96.88) ^{△△▲▲}	71.88(65.63,83.60)	84.38(81.25,93.75) ^{△△}
行为障碍	75.00(67.86,78.57)	92.86(85.71,100) ^{△△▲}	76.79(64.29,81.25)	89.29(82.14,92.86) ^{△△}
自体意向	81.25(68.75,87.5)	93.75(87.5,96.88) ^{△△}	81.25(76.56,87.50)	87.5(87.50,93.75) ^{△△}
健康担忧	66.67(58.33,75.00)	91.67(91.67,100) ^{△△▲▲}	66.67(66.67,75.00)	83.33(75.00,91.67) ^{△△}
进食逃避	75.00(58.33,75.00)	91.67(87.5,100) ^{△△▲▲}	75(66.67,75.00)	83.33(75.00,91.67) ^{△△}
社会功能	87.50(75.00,93.75)	93.75(90.63,100) ^{△△}	84.38(75.00,87.50)	93.75(87.50,100) ^{△△}
性行为	87.50(75.00,100)	100(90.63,100) ^{△△}	100(100,100)	100(87.50,100)
关系扩展	83.33(75.00,83.33)	91.67(91.67,100) ^{△△}	83.33(75.00,83.33)	91.67(91.67,97.92) ^{△△}

注:与本组治疗前比较,[△] $P < 0.05$,^{△△} $P < 0.01$;与西药组比较,[▲] $P < 0.05$,^{▲▲} $P < 0.01$ 。

善 IBS-D 患者焦虑抑郁状态,缓解内脏高敏及动力紊乱,降低复发率^[10-12],提示该方具有改善 IBS-D 患者生活质量的潜在作用。本研究结果显示,两组患者 IBS-QOL 总积分均较治疗前显著升高($P < 0.01$),表明两种治疗方法均有提高 IBS-D 患者生活质量的作用;中药组在治疗后各观察时点 IBS-QOL 总积分均不同程度优于西药组($P < 0.05$, $P < 0.01$),随着干预时间延长,中药的优势更加显著,且在随访期回落趋势较西药组更加缓慢,表明理肠饮可有效改善患者生活质量,并且具有一定的远期维持作用,较培菲康联合得舒特优势明显。研究表明,IBS-D 患者 IBS-QOL 总分普遍下降,其中进食逃避得分下降最明显,本研究结果与既往研究报道一致^[21-22]。同时,单项积分表明理肠饮在改善心境恶劣、健康担忧、进食逃避、行为障碍 4 个维度上具有显著优势,再次印证了理肠饮在改善患者精神心理障碍方面的有效性。在课题组前期基础研究中,发现该方具有下调 IBS-D 大鼠 5-羟色胺(5-HT)、P 物质(SP)等脑肠肽的作用^[10-12],脑肠肽是脑-肠轴中传递信息的关键物质,由此推测,理肠饮可能通过干预脑-肠互动减轻肠道症状及精神心理异常,其深层机制有待进一步阐明。

肠道菌群是定植于人体肠道中的微生物群体,其数量可达 10^{14} ,其在 IBS-D 发病中的重要作用逐渐被揭示。肠道菌群参与脑-肠互动构成菌-脑-肠轴,可以影响宿主神经递质的分泌和代谢,自身亦可以产生神经递质,改变肠道内环境,使小肠细菌过度生长,促进肠道炎症反应,增加内脏高敏感^[23-25]。肠道菌群与脑-肠互动之间的交互调控异常可能是 IBS-D 发病的关键。本研究分析了 IBS-D 治疗前后肠道菌群特征性 ASV 及菌群结构的差异。研究结果显示,理肠饮可减少 IBS-D 患者肠道菌群特征性 ASV,其他相对丰度较低的菌属,总的相对丰度显著减少($P < 0.05$),提示理肠饮降低了肠道菌群的物种多样性,使菌群分布更加集中,具有抑制小肠细菌过度生长的潜在功效。

研究表明,IBS 患者肠道菌群中 F/B 值增大,且 F/B 值与睡眠质量呈负相关^[26-27],理肠饮可下调 F/B 值,可能具有改善睡眠的潜在功效。既往研究显示,放线菌门可促进脂多糖生成,促进炎症因子释放;梭形菌门可通过非定植依赖方式加剧母婴分离大鼠

内脏高敏感,且与小肠细菌过度生长(SIBO)、肠道炎症以及抑郁倾向有关^[28-29],理肠饮治疗后这两种菌门下调、焦虑抑郁状态改善、生活质量提高,表明理肠饮可能通过菌-脑-肠轴缓解了肠道高敏及精神心理障碍。肠杆菌属与抑郁程度及睡眠质量密切相关,经过抗抑郁药物治疗后,肠杆菌属相对丰度增加^[30-31];在重度抑郁患者中拟杆菌属、普氏菌属呈双向异常改变,提示它们可能与抑郁症的病因有关,理肠饮上调肠杆菌属、拟杆菌属、普氏菌属等菌属丰度可能是其改善焦虑抑郁的微生物学靶点。另有研究表明,运动引发的压力会增加瘤胃球菌属丰度^[32],而理肠饮对 IBS-D 患者行为障碍的改善可能与下调该菌有关。

综上所述,理肠饮治疗 IBS-D 肝郁脾虚证可正向调节肠道菌群结构,纠正肠道菌群紊乱状态,同时能有效改善患者的精神心理状态及生活质量,且具有安全性及一定的远期维持作用。其机制可能是通过干预肠道菌群调控菌-脑-肠轴,从而缓解肠道症状和精神心理异常,达到提高生活质量的目的。下一步研究可适当延长治疗及随访期限,以寻找理肠饮维持 IBS-D 患者较高生活质量的服药时长临界点,并进一步筛选治疗 IBS-D 的靶菌,探索治疗及管理 IBS-D 的精准方案。

[参考文献]

- [1] ENCK P, AZIZ Q, BARBARA G, et al. Irritable bowel syndrome[J]. Nat Rev Dis Primers, 2016, 2: 16014.
- [2] XIONG L S, CHEN M H, CHEN H X, et al. A population-based epidemiologic study of irritable bowel syndrome in South China: stratified randomized study by cluster sampling[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2004, 19(11): 1217-1224.
- [3] SPERBER A D, BANGDIWALA S I, DROSSMAN D A, et al. Worldwide prevalence and burden of functional gastrointestinal disorders, results of rome foundation global study[J]. Gastroenterology, 2021, 160(1): 99-114.
- [4] 吴寒, 张振玉. 肠易激综合征治疗共识意见(2018, 美国)[J]. 中国微生态学杂志, 2019, 31(8): 944-946.
- [5] 文廷玉, 曹砚杰. 附子理中汤合四神丸加减治疗脾肾虚型腹泻型肠易激综合征[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(9): 177-180.
- [6] 黄丹, 梁列新, 方秀才, 等. 精神心理因素对腹泻型肠易激综合征患者生命质量的影响[J]. 中华消化杂志, 2015,

- 35(9):599-605.
- [7] 何慧琴,朱宇斌,储华,等. 肠易激综合征患者 211 例疾病认知和教育需求现状调查[J]. 中华消化杂志,2015,35(7):477-479.
- [8] FORD A C,HARRIS L A,LACY B E,et al. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of prebiotics, probiotics, synbiotics and antibiotics in irritable bowel syndrome[J]. *Aliment Pharmacol Ther*,2018,48(10):1044-1060.
- [9] CAMMAROTA G,IANIRO G,TILG H,et al. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice[J]. *Gut*,2017,66(4):569-580.
- [10] 孙大娟,由新鹏,迟莉丽. 基于“土中泻木”理论论治肝郁脾虚型腹泻型肠易激综合征疗效观察及机制探讨[J]. 南京中医药大学学报,2020,36(2):193-196.
- [11] 孙大娟,梁峻尉,闫华,等. 腹泻型肠易激综合征患者直肠动力学变化及中药复方的干预作用[J]. 中国中医药科技,2019,26(3):423-424.
- [12] 孙大娟,迟莉丽,梁峻尉,等. 焦虑状态与 IBS-D 的相关性研究及中药复方的干预作用[J]. 光明中医,2018,33(17):2473-2475.
- [13] 梁峻尉,白文筠,迟莉丽,等. 加味理肠饮对腹泻型肠易激综合征大鼠 5-HT、NPY 及肥大细胞的影响[J]. 山东中医药大学学报,2018,42(4):346-350.
- [14] 梁峻尉,白文筠,迟莉丽,等. 中药加味理肠饮对腹泻型肠易激综合征大鼠 SP、VIP、CORT 含量的影响[J]. 中医药学报,2018,46(3):54-57.
- [15] MCARIN F,LACY B E,CHANG L,et al. Bowel disorders[J]. *Gastroenterology*,2016,150:1393-1407.
- [16] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则:试行[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002:134-151.
- [17] 张声生,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.
- [18] 李红缨,高丽,李宁秀. IBS-QOL 专用量表在肠易激综合征患者中的运用[J]. 中国循证医学杂志,2004,(12):875-877.
- [19] GRAFF L A,WALKER J R,BERNSTEIN C N. Depression and anxiety in inflammatory bowel disease:a review of comorbidity and management[J]. *Inflamm Bowel Dis*,2009,15(7):1105-1118.
- [20] GRALNEK I M,HAYS R D,KILBOURNE A,et al. The impact of irritable bowel syndrome on health-related quality of life[J]. *Gastroenterology*,2000,119(3):654-660.
- [21] JAMALI R,JAMALI A,POORRAHNAMA M,et al. Evaluation of health related quality of life in irritable bowel syndrome patients[J]. *Health Qual Life Outcomes*,2012,10:12.
- [22] PARK J M,CHOI M G,KIM Y S,et al. Quality of life of patients with irritable bowel syndrome in Korea[J]. *Qual Life Res*,2009,18(4):435-446.
- [23] LABUS J S,OSADCHYI V,HSIAO E Y,et al. Evidence for an association of gut microbial Clostridia with brain functional connectivity and gastrointestinal sensorimotor function in patients with irritable bowel syndrome,based on tripartite network analysis[J]. *Microbiome*,2019,7(1):45.
- [24] BA RBARA G,FEINLE-BISSET C,GHOSHAL U C,et al. The intestinal microenvironment and functional gastrointestinal disorders[J]. *Gastroenterology*,2016,150(6):1305-1318.
- [25] 李兆龙,张有成,韩文峰,等. 粪菌移植治疗肠易激综合征研究进展[J]. 中国微生态学杂志,2021,33(2):231-235.
- [26] JEFFERY I B,OTOOLE P W,OHMAN L,et al. An irritable bowel syndrome subtype defined by species-specific alterations in faecal microbiota[J]. *Gut*,2012,61(7):997-1006.
- [27] GROSICKI G J,RIEMANN B L,FLATT A A,et al. Self-reported sleep quality is associated with gut microbiome composition in young,healthy individuals:a pilot study[J]. *Sleep Med*,2020,73:76-81.
- [28] MEI L J,ZHOU J L,SU Y M,et al. Gut microbiota composition and functional prediction in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome[J]. *BMC Gastroenterol*,2021,21(1):105.
- [29] 顾湘. 具核梭杆菌参与肠易激综合征肠道菌群失调和内脏高敏感发生的相关机制研究[D]. 济南:山东大学,2020.
- [30] CUSSOTTO S,STRAIN C R,FOUHY F,et al. Differential effects of psychotropic drugs on microbiome composition and gastrointestinal function[J]. *Psychopharmacology*,2019,236(5):1671-1685.
- [31] ZHANG Q,YUN Y,AN H,et al. Gut Microbiome Composition associated with Major Depressive disorder and sleep quality[J]. *Front Psychiatry*,2021,12:645045.
- [32] CLARK A,MACH N. Exercise-induced stress behavior, gut-microbiota-brain axis and diet:a systematic review for Athletes[J]. *J Int Soc Sports Nutr*,2016,13(1):43.