

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.18.021

文章编号: 1005-8982(2017)18-0102-04

西兰司琼治疗肠易激综合症的疗效观察及机制探讨

王谦¹, 朱雁兵², 张萌¹

(河北省唐山市开滦总医院 1.消化科, 2.神经外科, 河北 唐山 063000)

摘要: **目的** 研究西兰司琼对肠易激综合征(IBS)的临床治疗效果,探讨西兰司琼治疗 IBS 的机制。**方法** 选取 2014 年 7 月 -2015 年 10 月在该院就诊的 IBS 患者 80 例,随机分为两组:观察组 46 例(口服西兰司琼 8 mg, 3 次/d, 连续服用 6 d)、对照组 34 例(口服维生素 C 片 50 mg, 3 次/d, 连续服用 6 d)。运用罗马 III 标准对治疗结果进行评价,并运用免疫组织化学法分别测定回盲部黏膜肥大细胞(MC)数目、脱颗粒比率及高效液相色谱法测定 5-HT 浓度,记录治疗过程中的不良反应及不良反应率。**结果** 治疗后,观察组显效率和总有效率与对照组比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),观察组患者的 MC 数目和 MC 脱颗粒比率较对照组均减少,差异有统计学意义($P < 0.05$),观察组患者 5-HT 浓度恢复正常,且高于对照组($P < 0.05$);治疗前后治疗组患者 MC 数目,MC 脱颗粒比率以及 5-HT 浓度下降值均高于对照组($P < 0.05$)。**结论** 西兰司琼对 IBS 症状具有治疗作用,可降低回盲部黏膜 MC 数目及脱颗粒比例,并可能通过与调节 5-HT 信号通路,来调节肠道运动有关。

关键词: 西兰司琼;肠易激综合征;肥大细胞;5-羟色胺

中图分类号: R975

文献标识码: A

Clinical observation and mechanism discussion on treating irritable bowel syndrome by Cilansetron

Qian Wang¹, Yan-bing Zhu², Meng Zhang¹

(1. Department of Gastroenterology; 2. Department of Neurosurgery, Kailuan General Hospital, Tangshan, Hebei 063000, China)

Abstract: **Objective** To study the clinical effect of Cilansetron on treating irritable bowel syndrome (IBS), and investigate its mechanism. **Methods** Eighty patients with irritable bowel syndrome were randomly divided into two groups: observation group (46 cases, oral Cilansetron 8 mg tid for 6 days) and control group (34 cases, oral vitamin C tablets 50 mg tid for 6 days) between July 2014 and October 2015. The results of treatment were evaluated using the Rome III criteria, and the number and degranulation rate of MC in blind back mucosa were measured by immunohistochemical method, and the concentration of 5-HT was measured with the HPLC electrochemical method. The incidences of adverse side effects and the response rates were recorded during the process. **Results** The value of the efficiency and total efficiency in the observation group were significantly different from those in the control group ($P < 0.05$). The number of MC and the MC degranulation rate in the observation group were significant lower than those in the control group ($P < 0.05$), and the concentration of 5-HT in the observation group was also significant higher than that in the control group ($P < 0.05$). The changes of number of MC, MC degranulation rate and the concentration of 5-HT in the observation group were more obvious than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusions** Cilansetron has significant therapeutic effect on IBS, with reducing the number of ileocecal mucosa MC and the degranulation rate, and regulating the 5-HT signaling pathway to regulate bowel movements.

Keywords: Cilansetron; irritable bowel syndrome; mast cell; 5-serotonin

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是以腹痛、腹部不适及排便习惯改变为特征的功能性胃肠病^[1]。我国 IBS 的患病率为 5.7%~11.5%^[2],约占消化科门诊人数的 10.7%~34.3%^[3]。该病发病率高、易复发,对患者及社会产生严重影响^[4]。目前认为 IBS 与神经内分泌免疫机制有关,患者精神心理变化可促进下丘脑释放肾上腺皮质激素释放因子,促进患者结肠肥大细胞释放炎症性介质。西兰司琼作为 5-HT₃ 受体拮抗剂,被认为是治疗 IBS 有效药物。本研究西兰司琼对 IBS 患者的临床疗效作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2014 年 7 月 -2015 年 10 月本院门诊就诊患者 80 例,IBS 确诊按照罗马 III 诊断标准^[5],即患者病程在 >6 个月,且最近 3 个月内,每个月 ≥3 d 具有反复发作的腹部不适或腹痛,并至少伴有下列特点中 2 项:①排便后症状有所改善;②发作时伴有排便频率改变;③发作时伴有粪便性状改变。对所有诊断为 IBS 的患者均进行体格检查、血液生化、抗-HCV、抗-HIV、大便常规及肠道内镜检查,排除可能影响胃肠道功能的体格因素及器质性疾病可能。采用随机、单盲对照试验设计将患者分为观察组和对照组。观察组 46 例。男性 15 例,女性 13 例;平均(25.6±5.2)岁;平均病程(4.5±2.4)年。对照组 34 例。男性 12 例,女性 10 例;平均(26.3±6.5)岁;平均病程(5.1±3.7)年。两组患者性别、年龄及病程差异无统计学意义($P>0.05$)。研究获本院伦理委员会批准,患者均签署知情同意书。

1.2 治疗方法

观察组患者口服西兰司琼片 8 mg,3 次/d,连续服用 6 d。对照组患者口服维生素片 50 mg,3 次/d,连续服用 6 d。

1.3 疗效判断标准

两组患者治疗 6 d 后进行复诊检查,观察治疗后腹泻、腹痛和腹胀的轻/重程度以及发作频率,复查并记录大便常规。其中,以腹泻、腹痛、腹胀和排便异常等症完全消失记为显效;腹泻、腹痛、腹胀或排便异常消失 2~3 项记为有效;腹泻、腹痛、腹胀或排便异常消失 0~1 项记为无效。总有效率为显效例数和有效例数之和占总病例数的百分比。

1.4 5-羟色胺和肥大细胞测定

于试验开始前和试验结束后,对所有 IBS 患者

进行结肠镜检查,并取回盲肠部黏膜 4~5 块,其中,1 块用 10%甲醛固定 24 h 后,经系列乙醇处理使其脱水、二甲苯透明、浸泡、石蜡包埋及切片,然后采用免疫组织化学法对肥大细胞(mast cell, MC)进行染色,于高倍显微镜下观察,记录高倍视野的 MC 总个数和脱颗粒 MC 个数,并计算 MC 脱颗粒比率(脱颗粒 MC 个数与总 MC 个数比值)。

剩余回盲部黏膜块用生理盐水漂洗,滤纸吸干水分,精密称重后迅速置于 -70℃ 冰箱中保存,采用高效液相电化学法测定每块黏膜所含 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)质量,计算 5-HT 浓度(ng/g 黏膜组织)。其中 5-HT 浓度的计算按照下列方法计算:5-HT 浓度 = 每块回盲部黏膜中 5-HT 质量 / 黏膜质量。

1.5 不良反应及不良反应率

与实验过程中,分别观察并记录两组患者出现的不良反应发生情况,主要包括便秘、疼痛和急性缺血性肠炎等。

1.6 统计学方法

数据分析采用 SPSS 19.0 统计软件,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,样本均数间用 t 检验,率的比较用 χ^2 检验, $P<0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效

治疗结束后对两组患者 IBS 症状改善的显效率和总有效率进行比较。观察组显效 28 例,显效率为 60.87%(28/46),对照组显效 11 例,显效率为 32.35%(11/34),经 χ^2 检验,差异有统计学意义($\chi^2=6.363$, $P=0.012$),观察组高于对照组。观察组总有效 38 例,总有效率为 82.61%(38/46),对照组总有效 15 例,总有效率为 44.12%(15/34),经 χ^2 检验,差异有统计学意义($\chi^2=12.954$, $P=0.001$),观察组高于对照组。见表 1。

2.2 MC 免疫组织化学

回盲肠部黏膜在显微镜下观察结果显示,MC

表 1 两组疗效结果的比较 例(%)

组别	显效率	总有效率
观察组	28(60.87)	38(82.61)
对照组	11(32.35)	15(44.12)
χ^2 值	6.363	12.954
P 值	0.012	0.001

呈卵圆形或椭圆形,分散于黏膜腺体之间,且主要分布在小血管周围,同时观察到其胞质呈棕褐色,细胞核并未着色;其中那些细胞边界较模糊,周围有轻微点状和(或)片状棕黄色细胞为脱颗粒 MC。治疗前,两组患者回盲部黏膜 MC 数目和 MC 脱颗粒比率差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,观察组回盲部黏膜 MC 数目为(15.36 ± 5.24),对照组为(20.74 ± 6.81),经 t 检验,差异有统计学意义($t=2.342, P=0.022$),观察组低于对照组;观察组脱颗粒 MC 比率为(25.47 ± 6.52)%,对照组为(34.86 ± 7.93)%,经 t 检验,差异有统计学意义($t=3.298, P=0.001$),观察组低于对照组;治疗前后 MC 数目变化差值分析结果显示,观察组 MC 差值为(8.97 ± 2.54);对照组 MC 差值为(4.52 ± 1.23),经 t 检验,差异有统计学意义($t=2.899, P=0.003$),治疗前后观察组 MC 差值高于对照组;治疗前后脱颗粒 MC 比率差值分析结果显示,观察组 MC 比率差值为(10.03 ± 2.32),对照组 MC 比率差值为(3.12 ± 0.92);经 t 检验,差异有统计学意义($t=3.211, P=0.002$),观察组治疗前后 MC 比率差值高于对照组。见表 2。

2.3 5-HT 测定结果

5-HT 测定结果显示,治疗前,两组患者回盲部黏膜中 5-HT 浓度差异无统计学意义($P>0.05$)。实验结束后,观察组患者回盲部黏膜中 5-HT 浓度为($1\ 852 \pm 824$)ng/g,对照组为($2\ 471 \pm 936$)ng/g,经 t 检验,差异有统计学意义($t=2.599, P=0.011$),观察组回盲部黏膜中 5-HT 浓度低于对照组;治疗前后 5-HT 变化差值分析结果显示,观察组 5-HT 差值为($1\ 903 \pm 653$),对照组 5-HT 差值为(342 ± 102);经 t 检验,差异有统计学意义($t=3.435, P=0.001$);观察组治疗前后 5-HT 差值高于对照组。见表 2。

表 2 两组患者回盲部黏膜 MC 和 5-HT 测定结果的比较
($\bar{x} \pm s$)

组别	MC 数 / 个	脱颗粒 MC/%	5-HT 浓度 / (ng/g)
观察组			
治疗前	23.23 ± 6.31	36.55 ± 6.73	$2\ 675 \pm 876$
治疗后	15.36 ± 5.24	25.47 ± 6.52	$1\ 852 \pm 824$
对照组			
治疗前	24.15 ± 5.63	37.34 ± 7.22	$2\ 652 \pm 835$
治疗后	20.74 ± 6.81	34.86 ± 7.93	$2\ 471 \pm 936$

3 讨论

IBS 是常见的功能性胃肠道疾病之一,临床表现主要为腹痛、腹泻和便秘,并伴随着其他消化道症状或肠外表现。对 IBS 的临床诊断尚无准确的生化指标或病理特征,目前,主要采用公认的罗马 III 标准^[6],该标准将症状发生时间定为最近 3 个月内和诊断前至少 6 个月内,使临床诊断更加简化与合理,我国在罗马 III 标准上提出的 IBS 诊断和治疗的长沙共识^[6],与罗马 III 标准无本质区别,所以本实验采用罗马 III 标准作为 IBS 诊断标准。

IBS 的发病机制与多种因素有关,如肠道动力异常、内脏高敏感、肠道炎症与免疫应答及精神心理因素等。目前国内外主流观点认为,神经-内分泌和脑-肠轴对 IBS 的发病起到至关重要作用^[7-9]。调节肠道运动的神经系统和内分泌系统相互作用,相互影响,神经系统调节内分泌系统的活动,并根据内分泌系统的反馈情况进行调节,所以任何影响这 2 个系统的因素都有可能引起胃肠功能障碍。研究发现^[9],IBS 患者的精神心理活动异常升高,并促进下丘脑释放促肾上腺皮质激素释放因子,该因子能促进人结肠运动、黏液分泌、黏膜通透性及 MC 释放炎症介质,影响胃肠道功能。MC 表面多种表达受体与其识别的特异性抗原结合时,可被激活而相应的化学和形态改变,从而引起生物活性介质通道开放,并释放生物活性介质^[10],MC 的这种化学和形态改变过程称为过敏性脱颗粒。笔者发现,西兰司琼观察组患者回盲部黏膜 MC 数目和 MC 脱颗粒比率均明显低于对照组,观察到的 MC 数量与采用相同检测方法的文献一致,观察组患者 MC 减小及活性减弱,可能与西兰司琼具有降低肠道反应状态、调整肠道平滑肌运动异常等作用有关。

5-HT 是存在于中枢神经系统和胃肠道的一种单胺类神经递质,调节肠道动力和电解质的转运是其一项重要的生理功能。有研究表明,5-HT 在 IBS 发病中起到非常重要作用。外周神经系统的 5-HT 几乎全部是由位于胃肠腺腔基底部的嗜铬细胞产生、贮存和再摄取。KOSOLA 研究发现^[11],IBS 患者结肠黏膜中的 5-HT 和肾上腺能神经支配的肠嗜铬细胞显著增多,并通过脑-肠轴调节,最终影响胃肠道动力及内脏感觉。人和动物实验发现,肠黏膜受到刺激并产生蠕动,可以反射性的引起 5-HT 释放,5-HT 作用肠黏膜上皮内的 5-HT 受体,调节肠道动力及电解质

转运。在 IBS 患者中,5-HT 信号改变,从而引起肠内和肠外症状^[11-15]。本实验通过测定回盲部黏膜中 5-HT 浓度的变化,研究西兰司琼对 IBS 的治疗作用机制。研究发现,西兰司琼观察组患者回盲部黏膜 5-HT 浓度较治疗前及对照组有升高,且与其他文献记载的非 IBS 患者的浓度接近,说明西兰司琼具有调节 5-HT 信号的作用,经过一段时间治疗,可以使其恢复至正常浓度,减小 IBS 症状,起到一定的治疗作用。

综上所述,西兰司琼是一种 5-HT₃ 受体拮抗剂,对 IBS 患者的治疗显效率和总有效率都较高,对 IBS 患者腹痛缓解效果以及肠道功能的改善,包括减少排便急迫天数、减少排便次数以及产生成形大便均有提高。本实验过程并未发现不良反应,说明西兰司琼作为 5-HT₃ 受体拮抗剂,具有较高的安全性,与文献记载的其不良反应的结果一致^[13],说明西兰司琼是一种安全有效的治疗 IBS 药物,具有较大的临床应用价值。

参 考 文 献:

- [1] 李晓青,常敏,许东,等. 中国肠易激综合征流行病学调查现状分析[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2013, 34(8): 734-739.
- [2] 何宛蓉,张法灿,梁列新,等. 肠易激综合征流行病学研究现状与进展[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2012, 21(1): 83-88.
- [3] 罗兰,陈莹,潘洋,等. 肠易激综合征患者生活质量的影响因素分析[J]. 广东医学, 2016, 37(2): 463-465.
- [4] YAO X, YANG Y S, CUI L H, et al. Subtypes of irritable bowel syndrome on Rome III criteria: a multicenter study[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2012, 27(4): 760-765.
- [5] 袁帅,舒建昌,张莉玲. 罗马 III 标准诊断肠易激综合征的有效性及其影响因素研究[J]. 现代医院, 2013, 13(8): 26-46.
- [6] 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组. 肠易激综合征诊断和治疗的共识意见(2007 长沙)[J]. 中华消化杂志, 2008, 46: 38-80.
- [7] 邹百仓,董蕾,戴社教. 肠易激综合征模型内脏敏感性的脑-肠轴机制研究[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2012, 33(1): 91-94.
- [8] 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, 20(3): 463-466.
- [9] LABUS J S, HUBBARD C S, BUELLER J, et al. Impaired emotional learning and involvement of the corticotropin-releasing factor signaling system in patients with irritable bowel syndrome[J]. Gastroenterology, 2013, 145(6): 1253-1261.
- [10] 唐吟菡,吴萍,许树长. 食物不耐受的腹泻型肠易激综合征患者肠黏膜肥大细胞与 5-HT 的变化及意义[J]. 同济大学学报(医学版), 2014, 35(3): 25-35.
- [11] 颜君,朱高莉,周国华. 肠易激综合征发病机制的研究进展[J]. 医学综述, 2013, 19(7): 1272-1274.
- [12] 王深皓,董蕾,李璐,等. 肠易激综合征患者小肠黏膜 5-HT 信号系统的研究[J]. 国际消化病杂志, 2013, 33(6): 415-418.
- [13] 周应初,周鹤俊,刘斌. 5-HT 在肠易激综合征发病机制中的研究现状[J]. 胃肠病学, 2011, 16(7): 345-348.
- [14] 林懋惺,杨正兵. 5-HT 受体调节剂在肠易激综合征治疗中的应用进展[J]. 现代临床医学, 2008, 34(2): 148-151.
- [15] 杨晨玉,韩亚楠,王子旭,等. 5-HT 转运体 / 受体在肠道疾病发生中的作用研究进展[J]. 神经解剖学杂志, 2014, 30(6): 720-724.