

DOI:10.11656/j.issn.1672-1519.2023.02.05

·临床论著·

四神丸合补中益气汤治疗慢性腹泻的临床疗效观察^{*}

朱媛媛¹, 樊威伟², 何亚鑫¹

(1.天津中医药大学, 天津 301617; 2.天津市中医药研究院附属医院, 天津 300120)

摘要: [目的] 观察研究对比治疗脾肾阳虚型慢性腹泻时应用四神丸合补中益气汤的临床疗效, 探讨四神丸合补中益气汤治疗脾肾阳虚型慢性腹泻的优势所在。 [方法] 收集 2019—2022 年天津市中医药研究院附属医院肾病门诊 60 例符合脾肾阳虚型慢性腹泻的患者, 采用随机对照试验方法, 随机分为治疗组和对照组, 每组 30 例。治疗组予以四神丸合补中益气汤加减进行治疗, 对照组则服用双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊进行治疗, 并对两组患者治疗前后的主症、次症积分的变化以及临床疗效进行观察比较。 [结果] 治疗后治疗组的大便次数、大便形态、纳呆食少、神疲乏力相较于对照组症状改善更加明显, 临床疗效显著。 [结论] 应用四神丸合补中益气汤治疗方法对脾肾阳虚型慢性腹泻患者的临床症状有良好改善效果, 对提高临床实践有积极作用。

关键词: 四神丸; 补中益气汤; 脾肾阳虚; 慢性腹泻

中图分类号: R256.34

文献标志码: A

文章编号: 1672-1519(2023)02-0155-04

腹泻系指每日排便次数超过 3 次, 粪质稀薄, 含水量多, 便中或伴有黏液、脓血或未腐熟的食物。临床上的腹泻分为急性腹泻和慢性腹泻, 急性腹泻发病急, 可伴有恶心、呕吐、腹痛、里急后重等症状, 严重者可有发热和脱水等临床表现, 而慢性腹泻的病程绵长, 一般大于 4 周或 2~4 周内反复发作, 临床表现为排便次数增加, 粪质稀薄, 甚至如水样^[1-2]。中医根据辨证论治应该归属于“飧泄”“濡泄”“洞泄”“溏泄”“注泄”“五更泻”等范畴^[3]。西医见于溃疡性结肠炎、肠易激综合征、肠道息肉、肠道肿瘤等疾病^[4-5]。张大宁教授是国医大师, 第四、五、六批全国老中医药专家学术经验继承工作指导老师, 从事中医肾病临床、科学与教学工作 50 余年, 临床治疗中对于脾肾阳虚型慢性腹泻有着独特的学术思想和丰富的临床经验。张大宁教授^[2]认为慢性腹泻存在两方面的病因病机, 其中之一便是由于脾肾阳虚, 运

化失常, 未腐熟的饮食水谷在大肠滞碍导致慢性腹泻。本研究选取张大宁教授治疗脾肾阳虚型慢性腹泻的经验方: 四神丸合补中益气汤加减, 通过比较四神丸合补中益气汤与常规西药的疗效, 意义在于为治疗脾肾阳虚型泄泻提供新思路、新方法, 以便中医药能够在新的时代继续传承与发展。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2019—2022 年天津市中医药研究院附属医院肾病科就诊的符合标准的患者, 选用随机对照试验方法, 应用 Excel 表格软件产生随机数, 并依据随机生成的随机数进行随机分组, 将就诊患者分为治疗组与对照组, 准备相同的不透明档案袋并编号, 将随机数与分组治疗情况放入档案袋密封。根据患者入组时间的次序依次打开档案袋, 依照档案袋内分组情况纳入治疗组或对照组。因患者服用药物的剂型等原因实施单盲。并在研究过程中记录失访与退出等情况。本次研究共收集患者 60 例, 每组各 30 例。治疗组女 13 例, 男 17 例。对照组女 11 例, 因失联脱落 1 例, 男 18 例。治疗组患者的年龄范围介于 31~72 岁之间, 平均年龄为 (58.23±11.10) 岁, 病程在 1~16 个月间, 平均病程为 (7.97±4.41) 个月。对照组中患者年龄范围介于 24~73 岁之间, 平均年龄为 (59.45±11.83) 岁, 病程范围在 1~18 个月之间, 平均病程为 (9.38±4.29) 个月。治疗组

^{*} 基金项目: 天津市卫生健康委员会中医药重点领域科研项目 (20200002)。

作者简介: 朱媛媛 (1998-), 女, 硕士研究生在读, 主要研究方向为中西医结合治疗肾脏疾病。

通讯作者: 樊威伟, E-mail: fawewe@126.com。

引用格式: 朱媛媛, 樊威伟, 何亚鑫. 四神丸合补中益气汤治疗慢性腹泻的临床疗效观察[J]. 天津中医药, 2023, 40(2): 155-158.

与对照组的性别、年龄、病程一般资料比较无统计学差异($P>0.05$),故具有可比性。本研究经过伦理委员会审批(伦理编号:LLKY2020-06)。

1.2 诊断标准

1.2.1 中医诊断标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^[6]及《中医消化病诊疗指南》^[7]中医辨证论治为脾肾阳虚型。主症:1)起病缓慢,病程长且(或)有反复发作史。2)每日排便增多,粪质稀薄,水样便甚至出现完谷不化。次症:1)形寒肢冷。2)纳呆食少。3)腹痛腹胀。4)腰膝酸软。5)神疲乏力。6)舌质淡,苔白,脉沉或沉细。主症必备1项,再加2项以上次症,参考舌脉象项即可诊断。

1.2.2 西医诊断标准 参照《慢性腹泻基层诊疗指南》^[2]:1)排便次数增多,大便性状改变。2)病程超过4周,或2~4周内复发性腹泻。3)已排除感染等其他原因导致的腹泻。

1.3 纳入标准 1)符合脾肾阳虚型慢性腹泻的中医、西医诊断标准。2)年龄范围在18~75周岁,性别不限。3)近期未服用止泻药物。4)患者知情同意,并签订知情同意书,自愿受试。

1.4 排除标准 1)伴有严重心、肺、肝、肾功能障碍。2)哺乳期或妊娠期的女性。3)精神疾病及表达不利影响观察、意识不清者。4)对试验药物成分过敏者。5)排除感染等其他原因导致的腹泻。6)资料不全,不配合随访者。

1.5 治疗方法

1.5.1 对照组治疗方法 给予双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊(上海信谊药厂有限公司,规格210 mg)(批准文号:国药准字S19050032)治疗,每日3次,每次2粒,饭后0.5 h温水服用,14 d为1个疗程,治疗1个疗程。

1.5.2 治疗组治疗方法 予以中药汤剂:四神丸合补中益气汤加减,方药组成:补骨脂10 g,吴茱萸5 g,煨肉豆蔻10 g,五味子、五倍子各20 g,诃子20 g,

生黄芪30 g,太子参10 g,炒白术10 g,茯苓10 g,肉桂10 g,炮姜10 g,炙甘草5 g,升麻5 g,石斛10 g等。14剂,水煎服,每日1剂,早晚分服,饭后温服,每次300 mL,14 d为1个疗程,治疗1个疗程。

1.6 观察指标

1.6.1 临床疗效 基于《中药新药临床研究指导原则》^[6]对治疗前后的临床疗效、主要症状积分以及次要症状进行评分。主症:1)起病缓慢,病程长且(或)有反复发作史。2)每日排便增多,粪质稀薄,水样便甚至出现完谷不化,按病情无、轻、中、重评分标准为:0分、2分、4分、6分,次症:1)形寒肢冷。2)纳呆食少。3)腹痛腹胀。4)腰膝酸软。5)神疲乏力。6)舌质淡,苔白,脉沉或沉细。次症按病情无、轻、中、重分值依次为0、1、2、3分。

1.6.2 安全性 随时观测记录药物不良反应并及时进行对症处理。

1.7 疗效标准 参照《中药新药临床研究指导原则》,疗效标准如下:1)痊愈:症状、体征消失或基本消失,疗效指数 $\geq 95\%$ 。2)显效:症状、体征明显改善,70% $\leq$ 疗效指数 $<95\%$ 。3)有效:症状、体征有所好转,30% $\leq$ 疗效指数 $<70\%$ 。4)无效:症状、体征均无明显好转,甚或加重,疗效指数 $<30\%$ 。疗效指数=(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分 $\times 100\%$ 。

1.8 统计学方法 利用SPSS 26.0分析软件,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,符合正态分布的计量资料治疗前后比较采用配对 t 检验,组间比较采用独立样本 t 检验,不满足正态分布用秩和检验。计数资料组间比较用 χ^2 检验,等级资料组间比较采用秩和检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效性指标比较 各组治疗前后各症状积分比较见表1。

采取配对秩和检验分析,观察数据发现,治疗组前后各症状的积分有统计学意义($P<0.05$),说明

表1 各组治疗前后各症状积分比较($\bar{x}\pm s$)

Tab.1 Comparison of symptom scores before and after treatment between two groups($\bar{x}\pm s$)

分

组别	例数	时间节点	症状积分							
			大便次数	大便形态	形寒肢冷	腰膝酸软	腹痛	腹胀	纳呆食少	神疲乏力
对照组	29	治疗前	3.86 $\pm$ 1.60	3.79 $\pm$ 1.45	1.76 $\pm$ 1.06	1.76 $\pm$ 0.99	1.10 $\pm$ 0.82	1.14 $\pm$ 0.83	1.07 $\pm$ 0.84	1.48 $\pm$ 0.51
	29	治疗后	2.34 $\pm$ 1.42*	2.00 $\pm$ 1.31*	1.14 $\pm$ 1.16*	1.10 $\pm$ 1.14*	0.45 $\pm$ 0.78*	0.69 $\pm$ 0.93*	0.83 $\pm$ 0.80	1.28 $\pm$ 0.92
治疗组	30	治疗前	4.13 $\pm$ 1.28	3.40 $\pm$ 1.40	1.93 $\pm$ 0.91	1.73 $\pm$ 0.94	1.23 $\pm$ 0.94	1.07 $\pm$ 0.78	1.07 $\pm$ 0.78	1.33 $\pm$ 0.48
	30	治疗后	1.63 $\pm$ 1.40**	1.00 $\pm$ 1.02**	0.83 $\pm$ 0.95*	0.67 $\pm$ 0.84*	0.43 $\pm$ 0.50*	0.57 $\pm$ 0.63*	0.40 $\pm$ 0.50**	0.43 $\pm$ 0.50**

注:与同组治疗前后相比,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较,** $P<0.05$ 。

四神丸合补中益气汤加减可以有效缓解慢性腹泻脾肾阳虚各症状。

对照组治疗后大便次数、大便形态、形寒肢冷、腰膝酸软、腹痛、腹胀的症状积分变化有统计学意义($P<0.05$),表明对照组用药可以有效缓解上述情况,但是对于纳呆食少、神疲乏力症状,无统计学意义($P>0.05$)。治疗后治疗组大便次数、大便形态、纳呆食少、神疲乏力的症状对比对照组差异有统计学意义($P<0.05$),形寒肢冷、腰膝酸软、腹痛、腹胀症状方面无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 两组临床疗效比较 采用秩和检验后观察发现,两组在临床疗效上的差异有统计学意义($P<0.05$)。因此可以认为治疗组的疗效相较于对照组疗效更高,说明了应用四神丸合补中益气汤加减治疗脾肾阳虚型慢性腹泻有良好的疗效。见表2。

3 讨论

表2 两组患者临床治疗总有效率比较

Tab.2 Comparison of total clinical treatment effective rate of patients between two groups 例(%)

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效	总有效率(%)
对照组	29	1	3	17	8	72.41
治疗组	30	4	9	15	1	96.67*

注:* $P<0.05$ 。

腹泻最早见于《黄帝内经》,腹泻又被称之为“鹜溏”“飧泄”“注下”,中医辨证论治将泄泻分为暴泻与久泄。腹泻病位在肠,但与脾肾密不可分。《临证指南医案》又云:“久泄无有不伤肾。”可见慢性腹泻与脾肾有着密不可分的联系。张大宁教授提出该病的病因,多为脾肾阳虚,肾命门火衰为主,因此多从脾肾论治,从命门入手;中焦脾胃气机升降不调畅,故生腹泻^[8-9],重视益气升阳,调理脾胃宜为治疗大法。张大宁教授诊疗慢性腹泻时针对其脾肾阳虚,运化失调或脾胃气机升降失司,升清降浊功能失调,水湿停滞,“本虚标实”的病因病机,方选四神丸合补中益气汤加减,意在于补肾健脾、温补命门、固摄止泻^[3]。

对于脾肾阳虚型腹泻的患者,初期多为脾胃气虚,内伤外邪的影响之下,进而发展为脾肾阳虚。故应该补气助阳,益气升提,补气与升阳补阳并重,应用李东垣“益气升阳”法,“以辛甘温之剂,补其中而升其阳”^[10],治以补中益气,升举清阳^[11],气足则脾胃气不虚,气发挥其温煦作用,补气助阳,阳虚得以补益,升阳补阳则温运全身,脾肾不寒。查阅文献知四

神丸在止泻方面发挥着积极作用^[4]。张教授的经验方选用四神丸与补中益气汤加减,组方中补骨脂气大温,温暖水土,发挥温补命门相火之功效;肉豆蔻性味辛温,主温中,能调和脾胃,暖肠胃,涩肠止泻,故纸与肉豆蔻两药相配,进一步提高了温土补水的功效。补骨脂与肉豆蔻作为四神丸核心药物,研究发现具有减轻炎症反应、减缓肠胃蠕动、提高免疫力、调节肠道菌群、提高抗氧化能力和改善机体代谢等功效^[12]。吴茱萸辛温,升清阳断泄利,施展散寒温脾暖肾之效;五味子酸温,补虚劳,入归肾经,收敛之妙剂,滋肾涩肠;共同构成四神丸合奏温肾暖脾,涩肠止泻之功,以疗命门火衰,火不暖土所致腹泻。合用补中益气汤加减,其中黄芪为补气之圣药,补气升气且升阳举陷;人参昂贵,张教授代用太子参,《药性切用》中提到:太子参其用不下大参(人参),用以益气健脾,配合脾家要药白术、健脾的茯苓、助脾运化的甘草,体现四君子之义补气健脾;佐使升麻升阳举陷,助益气之品,升提下陷中气。配合炮姜、肉桂温中,诸味药合用补肾健脾、温补命门、固涩止泻,以达脾肾同治,温补命门,调理脾胃,益气升阳之功效。有文献研究表明补中益气汤能够调节免疫、减轻炎症反应、改善脾虚泄泻肠黏膜损伤^[13],有助于慢性腹泻的治疗。石斛作为张教授组方常用药物,性味甘、微寒,归胃、肾经,研究发现石斛中石斛多糖通过改善肠道屏障功能、调节肠道微生物群、减少氧化应激和炎症反应保护肠道屏障完整性^[14],对于脾肾阳虚型慢性腹泻有积极的治疗作用。四神丸合补中益气汤能够补肾健脾、温补命门、固摄止泻,对脾肾阳虚型慢性腹泻的症状改善明显,临床效果显著。为临床应用提供了新的诊疗方法和思路,提供了借鉴依据。

参考文献:

[1] 缪晓辉.对感染性腹泻的新认识[J].中华传染病杂志,2006,24(4):217-219.
MIAO X H. New understanding of infectious diarrhea[J]. Chinese Journal of Infectious Diseases, 2006, 24(4): 217-219.
[2] 中华医学会,中华医学杂志社,中华医学会消化病学分会,等.慢性腹泻基层诊疗指南(2019年)[J].中华全科医师杂志,2020,19(11):973-982.
Chinese Medical Association, Chinese Medical Association Publish House, Digestive Disease Branch of Chinese Medical Association, et al. Guideline for primary care of chronic diarrhea (2019)[J]. Chinese Journal of General Practitioners, 2020, 19(11): 973-982.
[3] 樊威伟,张勉之,张大宁.国医大师张大宁教授治疗腹泻经验浅析[J].天津中医药,2021,38(5):577-580.

- FAN W W, ZHANG M Z, ZHANG D N. A brief analysis of Chinese medicine master ZHANG Daning's experience in treating diarrhea[J]. Tianjin Journal of Traditional Chinese Medicine, 2021, 38(5): 577-580.
- [4] 李雪莹, 王佐梅, 姚欣卉, 等. 四神丸药理作用及临床应用研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2021, 23(4): 122-126.
- LI X Y, WANG Z M, YAO X H, et al. Research progress on pharmacological effects and clinical application of Sishen Pill[J]. Journal of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, 2021, 23(4): 122-126.
- [5] 张军, 刘冬. 慢性腹泻[J]. 中国实用内科杂志, 2010, 30(9): 862-863.
- ZHANG J, LIU D. Chronic diarrhea [J]. Chinese Journal of Practical Internal Medicine, 2010, 30(9): 862-863.
- [6] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002.
- ZHENG X Y. Guidelines for clinical research of new Chinese medicines[M]. Beijing: China Medical Science Press, 2002.
- [7] 李乾构, 周学文, 单兆伟. 中医消化病诊疗指南[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2006.
- LI Q G, ZHOU X W, SHAN Z W. Guidelines for the diagnosis and treatment of digestive diseases in traditional Chinese medicine[M]. Beijing: China Press of Traditional Medicine, 2006.
- [8] 孙文恺, 周晓波. 周晓波教授治疗腹泻型肠易激综合征经验[J]. 天津中医药, 2019, 36(6): 543-546.
- SUN W K, ZHOU X B. Professor ZHOU Xiaobo's experience in the treatment of irritable bowel syndrome with diarrhea [J]. Tianjin Journal of Traditional Chinese Medicine, 2019, 36(6): 543-546.
- [9] 高颖. 温肾健脾方治疗腹泻型肠易激综合征疗效观察[J]. 天津中医药, 2013, 30(5): 272-273.
- GAO Y. Clinical effect of prescription with warming kidney and tonifying spleen in treating diarrhea-predominant irritable bowel syndrome[J]. Tianjin Journal of Traditional Chinese Medicine, 2013, 30(5): 272-273.
- [10] 李晓玲, 吴玉泓, 王佳华, 等. 李东垣益气升阳方药探析[J]. 云南中医中药杂志, 2022, 43(3): 52-56.
- LI X L, WU Y H, WANG J H, et al. Analysis of Li Dongyuan's Prescriptions for improving *qi* and raising *yang*[J]. Yunnan Journal of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica, 2022, 43(3): 52-56.
- [11] 邵霜霜, 顾勤. 益气升阳三方辨治经验[J]. 天津中医药, 2019, 36(1): 46-49.
- SHAO S S, GU Q. Experience of treating chronic gastritis by Yiqi Shengyang Decoctions [J]. Tianjin Journal of Traditional Chinese Medicine, 2019, 36(1): 46-49.
- [12] 曲晓琳, 张婧茜, 殷佳, 等. 补骨脂-肉豆蔻药对现代研究进展[J]. 山东中医杂志, 2022, 41(3): 348-353.
- QU X L, ZHANG J X, YIN J, et al. Progress of modern research on Buguzhi (psoraleae fructus)-Roudoukou (myristicae semen)[J]. Shandong Journal of Traditional Chinese Medicine, 2022, 41(3): 348-353.
- [13] 李冀, 尹柏坤, 邓夏烨, 等. 补中益气汤实验研究及临床应用进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2021, 23(8): 6-10.
- LI J, YIN B K, DENG X Y, et al. Modern Clinical Application of Buzhong Yiqi Decoction[J]. Journal of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, 2021, 23(8): 6-10.
- [14] WANG Y J, LI Q M, ZHA X Q, et al. Dendrobium fimbriatum Hook polysaccharide ameliorates dextran-sodium-sulfate-induced colitis in mice via improving intestinal barrier function, modulating intestinal microbiota, and reducing oxidative stress and inflammatory responses[J]. Food & Function, 2022, 13(1): 143-160.

(收稿日期: 2022-09-28)

(本文编辑: 徐一兰, 滕晓东)

Clinical observation of Sishen Pill combined with Buzhong Yiqi Decoction in treating chronic diarrhea

ZHU Yuanyuan¹, FAN Weiwei², HE Yaxin¹

(1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China; 2. Tianjin Academy of Traditional Chinese Medicine Affiliated Hospital, Tianjin 300120, China)

Abstract; [Objective] To observe and compare the clinical efficacy of Sishen Pills combined with Buzhong Yiqi Decoction in the treatment of chronic diarrhea with spleen-kidney *yang* deficiency, to discuss the advantages of Sishen Pills combined with Buzhong Yiqi Decoction in the treatment of chronic diarrhea with spleen-kidney *yang* deficiency. **[Methods]** The 60 patients with chronic diarrhea of spleen-kidney *yang* deficiency from nephropathy outpatient department of Tianjin Academy of Traditional Chinese Medicine Affiliated Hospital from 2019 to 2022 were included in the study. The randomized controlled trial method was used and they were randomly divided into a treatment group consisting of 30 patients and a control group consisting of 30 patients. Sishen Pills and Buzhong Yiqi Decoction were used in the treatment group, while the control group was treated with *Bifidobacterium* triple viable enteric-coated capsules in the same treatment course, and the symptom scores and clinical efficacy changes between the two groups before and after treatment were analyzed and compared. **[Results]** After treatment, the symptoms of stool number, stool morphology, sluggishness and fatigue in the treatment group were statistically significant ($P < 0.05$), and the efficacy was better. **[Conclusion]** The treatment method of Sishen Pills combined with Bu zhona Yiai Decoction has a significant improvement effect on the clinical symptoms of patients with spleen and kidney *yang* deficiency chronic diarrhea, which can enhance the clinical efficacy.

Keyword: Sishen Pill; Buzhong Yiqi Decoction; spleen-kidney *yang* deficiency; chronic diarrhea