

奥替溴胺联合洛哌丁胺治疗腹泻型肠易激综合征的疗效及机制分析

翁国武,刘真义

(海南省第三人民医院消化科,海南 三亚 572000)

摘要:目的 观察奥替溴胺联合洛哌丁胺治疗腹泻型肠易激综合征(IBS-D)的疗效及对血清水通道蛋白-3(AQP-3)和水通道蛋白-8(AQP-8)水平的影响。方法 选择符合纳入标准的IBS-D病人共110例,按数字表法随机分为对照组和观察组,两组均55例;两组参照《肠易激综合征诊断和治疗的共识意见》给予非药物治疗;对照组给予奥替溴胺片,每次40 mg,每天3次,口服;观察组在对照组基础上给予洛哌丁胺,初始剂量2~4 mg,每天2次;两组病人均连续观察6周。比较两组腹痛、腹泻、腹胀评分及临床疗效;应用IBS生活质量问卷(IBS-QOL)量表评价两组生活质量;检测两组血清AQP-3和AQP-8水平。结果 治疗后,观察组病人的腹胀、腹泻、腹痛评分均明显低于对照组($P<0.01$);观察组病人治疗后总有效率为96.36%,显著高于对照组(83.02%)($P<0.05$);观察组治疗后IBS-QOL量表评分均明显高于对照组($P<0.01$);治疗后,观察组治疗后AQP-3和AQP-8水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$)。结论 奥替溴胺联合洛哌丁胺治疗IBS-D疗效明显,上调血清AQP-3和AQP-8水平可能是该疗法作用机制之一。

关键词:奥替溴胺;洛哌丁胺;腹泻型肠易激综合征;水通道蛋白3;水通道蛋白8

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2017.01.039

Efficacy of otilonium bromide combined with loperamide in the treatment of diarrhea type irritable bowel syndrome and mechanism analysis

WENG Guowu, LIU Zhenyi

(Department of Gastroenterology, The Third People's Hospital of Hainan, Sanya, Hainan 572000, China)

参考文献

- [1] 赵洪达. 普米克令舒雾化吸入治疗小儿急性感染性喉炎的临床效果[J]. 中国医药指南, 2016, 14(12): 57.
- [2] MENENDEZ KR, GARCIA M, SPATZ S, et al. Molecular epidemiology of infectious laryngotracheitis: a review[J]. Avian Pathology: Journal of the WVPA, 2014, 43(2): 108-117.
- [3] 卢仕仰, 黄从付, 刘巧红. 普米克令舒雾化吸入治疗小儿急性感染性喉炎的临床疗效分析[J]. 现代诊断与治疗, 2016, 27(2): 231-233.
- [4] 王新生. 雾化吸入普米克令舒药物对小儿急性感染性喉炎的临床观察[J]. 中国药物与临床, 2015, 15(4): 571-572.
- [5] 邓淑贞. 布地奈德雾化吸入治疗小儿急性感染性喉炎的疗效观察[J]. 河北医药, 2014, 36(18): 2779-2780.
- [6] 费宝敏, 王敏, 孙莉芳. 急性感染性喉炎患儿布地奈德混悬液雾化吸入治疗的临床研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(12): 3077-3079.
- [7] 宋永瑶, 周雄, 郑荣, 等. 普米克令舒雾化吸入治疗小儿急性感染性喉炎的疗效观察[J]. 中国医药科学, 2014, 4(6): 109-111.
- [8] 王丹. 雾化吸入布地奈德混悬液治疗小儿急性喉炎的临床疗效分析[J]. 中国现代药物应用, 2016, 10(3): 154-155.
- [9] 罗佩施. 普米克令舒雾化吸入治疗小儿急性感染性喉炎的疗效观察[J]. 广州医药, 2014, 45(3): 34-36.
- [10] 王慧琴, 陈宇航. 布地奈德混悬液治疗小儿急性感染性喉炎的临床观察[J]. 中国基层医药, 2016, 23(8): 1232-1235.
- [11] 梁远, 满杏禹. 雾化吸入普米克令舒药物对小儿急性感染性喉炎患儿的治疗疗效[J]. 海峡药学, 2015, 27(9): 155-156.
- [12] KONG XH, BAO XL, ZHANG YM. The treatment of acute laryngitis with budesonide[J]. Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, 2014, 49(12): 1038-1039.
- [13] 王凤圈. 普米克令舒雾化吸入治疗小儿急性感染性喉炎的疗效研究[J]. 中国实用医药, 2016, 11(15): 147-148.
- [14] 王岚, 沈道江, 戴耀华. 普米克令舒雾化吸入治疗小儿急性感染性喉炎的疗效观察[J]. 中国生化药物杂志, 2014, 25(3): 114-115, 118.
- [15] MARINHO RR, MATOS RM, SANTOS JS, et al. Potential anti-inflammatory effect of low-level laser therapy on the experimental reflux laryngitis: a preliminary study[J]. Lasers in Medical Science, 2014, 29(1): 239-243.
- [16] 段世玲. 空气压缩泵雾化吸入普米克令舒治疗小儿急性感染性喉炎的疗效观察[J]. 河北医科大学学报, 2013, 34(1): 75-76.
- [17] 方识进. 布地奈德联合盐酸肾上腺素雾化吸入治疗小儿急性感染性喉炎的疗效观察[J]. 安徽医药, 2014, 18(4): 738-740.

(收稿日期:2016-06-28, 修回日期:2016-10-24)

Abstract: Objective To investigate the efficacy of otilonium bromide combined with loperamide in the treatment of diarrhea type irritable bowel syndrome (IBS-D) and the influence on serum levels of water channel protein 3 (AQP-3) and AQP-8. **Methods** One hundred and ten patients with IBS-D were randomly divided into control group and observation group with 55 cases in each group according to random number table. Both groups were treated with non-drug therapy according to "treatment plan of integrated Chinese and western medicine of irritable bowel syndrome". Control group orally received otilonium bromide (40 mg, tid). Based on control group, observation group was treated with loperamide (2 ~ 4 mg, bid). Treatment course was 6 weeks for all cases. Scores of abdominal pain, diarrhea, and abdominal distension and efficacy were compared between two groups. IBS-QOL scale was used to evaluate life quality. Serum levels of AQP-3 and AQP-8 were detected in both groups. **Results** Scores of abdominal pain, diarrhea, and abdominal distension were obviously lower than those of control group after treatment ($P < 0.01$). Clinical efficacy of treatment group was 96.36 %, which was higher than that of control groups 83.02 % ($P < 0.05$). After treatment, scores of IBS-QOL and serum levels of AQP-3 and AQP-8 of observation group were remarkably higher than that of control group ($P < 0.01$). **Conclusion** Efficacy of otilonium bromide combined with loperamide in the treatment of diarrhea type irritable bowel syndrome is obvious, and can up-regulate serum levels of AQP-3 and AQP-8. **Key words:** Otilonium bromide; Loperamide; Irritable bowel syndrome with diarrhea; Water channel protein 3; Water channel protein 8

腹泻型肠易激综合征 (irritable bowel syndrome-diarrhea, IBS-D) 是 IBS 最常见类型, 约占 74.1%^[1]。临床尚缺乏特效药物和治疗方法。近年发现, IBS-D 与胃肠动力、肠腔水分转运等异常关系密切^[2-4]。奥替溴胺为选择性胃肠道钙离子的拮抗剂, 经阻断胃肠钙离子通道, 防止平滑肌异常收缩^[5], 洛哌丁胺是一种阿片受体激动剂, 使肠黏膜细胞水通道蛋白表达增加, 促进肠道水转运的调节^[6]。本研究将两者联合应用于 IBS-D 的治疗, 观察其疗效并探讨治疗前后血清水通道蛋白-3 (AQP-3) 和水通道蛋白-8 (AQP-8) 水平的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 研究对象均来自海南省农垦三亚医院 2011 年 9 月—2015 年 9 月收治病人 110 例, 依照数字表法随机分为对照组 (55 例) 和观察组 (55 例), 治疗过程中对照组中途退出 2 例; 其中观察组男性 30 例, 女性 25 例; 年龄 29 ~ 61 岁, 平均 (44.82 ± 6.75) 岁; 病程 1.1 ~ 2 年, 平均 (1.52 ± 0.19) 年; 对照组: 男性 28 例, 女性 25 例; 年龄 30 ~ 63 岁, 平均 (43.58 ± 6.61) 岁; 病程 1 ~ 2.2 年, 平均 (1.57 ± 0.20) 年。两组间在年龄、性别和病程等基线临床资料相比, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。本研究获得海南省农垦三亚医院伦理委员会批准。

1.2 IBS-D 诊断标准 依据《肠易激综合征与罗马 III 诊断标准》^[7] 相关标准; 近 3 个月内的每个月至少有 3 d 发生反复性腹痛或其他不适症状, 同时具备下列 2 项或 2 项以上者: (1) 发作时伴有排便频率改变; (2) 排便后症状恢复正常; (3) 伴有粪便性状改变; 全部病人在诊断前以上症状已存在至少 6 个月, 且在近 3 个月连续出现; IBS-D 稀便或水样便比例至少 25%, 且硬粪或干球粪 < 25% 的排便。

1.3 纳入标准 (1) 符合 IBS-D 诊断标准者; (2) 年龄 25 ~ 65 岁; (3) 病程 > 1 年者; (4) 全部病人知情, 且签署同意协议书。

1.4 排除标准 (1) 合并其他类型影响排便改变或腹泻疾病者; (2) 哺乳期或妊娠期妇女; (3) 精神疾病者; (4) 合并心、肝、肺等脏器功能障碍者; (5) 依从性差者。

1.5 治疗方法 对照组: 给予奥替溴胺片 (晋城海斯制药有限公司), 每次 40 mg, 每天 3 次, 口服。观察组: 在对照组基础上给予洛哌丁胺 (西安杨森制药有限公司), 2 ~ 4 mg · d⁻¹, 每天 2 次。两组病人均连续观察 6 周。

1.6 观察指标

1.6.1 两组腹痛评分 参照文献 [8] 相关标准进行; 腹痛频率评分: 以症状发作分级记分, 0 次/周为 0 分, 1 ~ 2 次/周为 1 分, 3 ~ 4 次/周为 2 分, ≥ 5 次/周为 3 分; 腹痛程度评分: 无痛 (0 分), 轻度疼痛 (1 分), 中度疼痛 (2 分), 重度疼痛 (3 分), 极度疼痛 (4 分); 腹痛评分为腹痛程度评分与腹痛频率评分之和。

1.6.2 两组腹泻评分 参照文献 [8] 相关标准进行; 其中排便次数评分以大便次数多少记分, 其中 1 ~ 2 次/天为 0 分, 3 ~ 4 次/天为 1 分, 5 ~ 6 次/天为 2 分, ≥ 7 次/天为 3 分; 粪便性状评分以粪便的形状记分, 正常成形便为 0 分, 基本成形烂便为 1 分, 不成形糊状便为 2 分, 不成形稀便为 3 分, 水样便为 4 分; 排便感觉评分: 其中无急迫或胀坠感为 0 分, 有急迫或胀坠感为 1 分; 腹泻评分为粪便性状评分、排便次数评分及排便感觉评分之和。

1.6.3 两组腹胀评分 参照文献 [8] 相关标准进行; 其中症状发作次数评分以每周症状次数记分, 0 次/周为 0 分, < 3 次/周为 1 分, 3 ~ 5 次/周为 2 分,

>5 次/周为 3 分;腹胀程度评分以腹胀情况记分,无腹胀为 0 分,腹胀于排便或排气后缓解为 1 分,腹胀于排便或排气后部分缓解为 2 分,腹胀于排便或排气后无缓解为 3 分;腹胀评分为症状发作次数评分与腹胀程度评分之和。

1.6.4 两组生活质量评价 参照 IBS 生活质量问卷(IBS quality of life questionnaire, IBS-QOL)^[9] 量表,共 8 个项目:饮食影响、日常运动、精神状态、睡眠状况、情绪状况、日常社交、精力改变工作影响;每个项目分值为 0~100 分,分值越高,提升病人健康状况越好,分别于治疗前后各评分 1 次。

1.6.5 两组血清水通道蛋白 3(AQP-3)和水通道蛋白 8(AQP-8)水平检测 采用美联免疫吸附(Elisa)法于治疗前后测定,常规采集标本,试剂盒由北京乐博生物科技有限公司提供。

1.7 疗效判断标准 参照文献[8]。总有效率=临床缓解率+显效率+进步率。

1.8 统计学方法 本组所有资料采取 SPSS19.0 软件包处理,以 $\bar{x} \pm s$ 计量资料,两组间分析用成组 t 检验,组内比较用配对 t 检验,计数资料用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后腹痛、腹胀及腹泻评分比较

两组治疗前腹痛、腹胀、腹泻评分比较无统计学意义;两组病人治疗后腹痛、腹胀、腹泻评分比治疗前显著下降($P < 0.01$);治疗后,观察组病人的腹痛、腹胀、腹泻评分明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 1。

表 1 两组治疗前后腹痛、腹胀及腹泻评分比较/(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	腹痛	腹胀	腹泻
对照组	53			
治疗前		9.85 ± 1.15	4.80 ± 0.59	12.03 ± 1.58
治疗后		3.41 ± 0.49 ^a	2.16 ± 0.26 ^a	3.04 ± 0.46 ^a
观察组	55			
治疗前		9.79 ± 1.22	4.85 ± 0.57	12.11 ± 1.62
治疗后		1.86 ± 0.23 ^{ab}	0.72 ± 0.09 ^{ab}	0.88 ± 0.12 ^{ab}

注:与本组治疗前相比,^a $P < 0.01$;与对照组治疗后相比,^b $P < 0.01$ 。

2.2 两组病人疗后 6 周疗效比较 观察组病人的总有效率为 96.36%,显著高于对照组的 83.02%,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 2 两组病人疗后 6 周疗效比较/例

组别	例数	临床缓解	显效	进步	无效	总有效率/%
对照组	53	19	14	11	9	83.02
观察组	55	35	12	6	2	96.36

2.3 两组治疗前后病人生活质量积分比较 两组治疗前病人生活质量各指标评分比较无统计学意义;两组病人治疗后 IBS-QOL 量表各项目评分均显著增高($P < 0.01$);观察组治疗后 IBS-QOL 量表评分均显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 3。

2.4 两组血清 AQP-3 和 AQP-8 水平比较 两组治疗前 AQP-3 和 AQP-8 水平比较无统计学意义;治疗后,两组血清 AQP-3 和 AQP-8 水平均明显升高($P < 0.01$);观察组治疗后 AQP-3 和 AQP-8 水平明显高于对照组,比较差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 4。

3 讨论

IBS-D 的发病机制较为复杂,研究表明主要与胃肠道动力、内脏感觉紊乱及心理因素等相关。奥替溴胺属于解痉挛及抗胆碱能类药物,可阻断钙通道、干扰细胞内外钙离子的转运及结合毒蕈碱等受体,发挥较强的解痉挛效应,对各种胃肠道运动功能亢进和平滑肌纤维病理性萎缩所致的痉挛具有良好效果^[10];因此,对 IBS-D 起到良好治疗作用。文献报道,奥替溴胺对 IBS-D 病人可促进结肠规律的动力,缓解腹痛、腹泻等临床症状^[11]。笔者在对照组病人中应用常规非药物干预措施联合奥替溴胺治疗,取得疗效与既往临床研究相似^[11]。

洛哌丁胺的主要成分是苯丁哌胺,属阿片受体激动剂,可抗肠分泌、促吸收等作用,同时也能够抑制前列腺素、霍乱毒素及乙酰胆碱等肠毒素过度产生^[12]。临床研究证实,洛哌丁胺对多种急慢性腹泻

表 3 两组病人治疗前后生活质量积分比较/(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	饮食影响	日常社交	日常运动	情绪状况	睡眠状况	精神状态	精力改变	工作影响
对照组	53								
治疗前		61.85 ± 7.94	63.43 ± 6.88	62.77 ± 6.89	62.08 ± 6.77	60.26 ± 6.62	61.05 ± 6.57	60.46 ± 6.37	61.22 ± 6.63
治疗后		80.28 ± 8.85 ^a	81.95 ± 8.93 ^a	82.25 ± 8.92 ^a	81.87 ± 8.90 ^a	81.07 ± 8.86 ^a	81.23 ± 8.76 ^a	80.39 ± 8.51 ^a	81.19 ± 8.33 ^a
观察组	55								
治疗前		62.03 ± 7.82	63.68 ± 7.05	62.83 ± 6.92	62.13 ± 6.86	60.44 ± 6.59	61.20 ± 6.71	60.52 ± 6.57	61.30 ± 6.75
治疗后		89.13 ± 9.67 ^{ab}	91.78 ± 9.82 ^{ab}	91.90 ± 9.97 ^{ab}	92.79 ± 9.93 ^{ab}	93.06 ± 9.89 ^{ab}	92.03 ± 9.75 ^{ab}	91.56 ± 9.81 ^{ab}	92.07 ± 9.90 ^{ab}

注:与本组治疗前相比,^a $P < 0.01$;与对照组治疗后相比,^b $P < 0.01$ 。

表 4 两组血清 AQP-3 和 AQP-8 水平比较/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	AQP-3	AQP-8
对照组	53		
治疗前		36.09 $\pm$ 4.94	116.85 $\pm$ 13.70
治疗后		62.44 $\pm$ 7.05 ^a	159.45 $\pm$ 17.67 ^a
观察组	55		
治疗前		36.14 $\pm$ 4.98	117.23 $\pm$ 13.85
治疗后		77.61 $\pm$ 8.58 ^{ab}	210.55 $\pm$ 23.62 ^{ab}

注:与本组治疗前相比,^a $P < 0.01$;与对照组治疗后相比,^b $P < 0.01$ 。

均能够达到有效控制,且安全性好,复发率低^[13]。本研究在对照组奥替溴胺基础上给予洛哌丁胺治疗 IBS-D,结果显示:两组治疗后病人的腹胀、腹泻、腹痛评分较治疗前均明显下降,与对照组比较奥替溴胺联合洛哌丁胺治疗对腹胀、腹泻、腹痛改善更明显($P < 0.01$)。两组总有效率统计表明,奥替溴胺联合洛哌丁胺治疗组病人的总有效率为 96.36%,明显优于对照组的 83.02% ($P < 0.05$)。

IBS-D 病人的症状严重程度与精神心理状态的严重程度存在一定相关性,伴随病人治疗后肠道功能的逐渐恢复,IBS-D 病人的精神心理健康和日常社交等也得到相应好转,故生活质量也会改善^[14]。此外,IBS-D 作为一种身心疾病,病人的躯体不适、心理障碍或精神异常可影响家庭生活和工作,因此生活质量显著下降^[14];本研究观察两组治疗前后病人生活质量的变化,结果显示:两组治疗后 IBS-QOL 量表各项目评分较治疗前均明显升高($P < 0.01$);奥替溴胺联合洛哌丁胺治疗组病人的 IBS-QOL 量表评分均明显高于对照组($P < 0.01$);上述结果提示了,奥替溴胺联合洛哌丁胺治疗 IBS-D 病人躯体症状有助于身心健康的改善,从而提高生活质量。

AQP 是一组与水通透性及肠内水转移有关的细胞膜转运蛋白,主要表达于肠上皮细胞顶端质膜,与 IBS 的发病存在密切联系^[15],文献报道称 AQP-3、AQP-8 在 IBS-D 病人外周血中水平明显降低,与其发病密切相关^[16]。本组结果显示:治疗后,两组血清 AQP-3 和 AQP-8 水平均明显升高($P < 0.01$);对照组比较,奥替溴胺联合洛哌丁胺治疗对 AQP-3 和 AQP-8 水平升高更明显($P < 0.01$)。提示了奥替溴胺联合洛哌丁胺干预可更好上调 AQP-3 和 AQP-8 水平而发挥治疗作用。

综上所述表明,奥替溴胺联合洛哌丁胺治疗 IBS-D 的疗效明显,上调病人血清 AQP-3 和 AQP-8

水平可能是其作用机制之一。

参考文献

[1] 痛泻宁颗粒研究协作组. 痛泻宁颗粒治疗腹泻型肠易激综合征的随机、双盲、安慰剂对照多中心临床试验[J]. 中华消化杂志,2010,30(5):327-330.

[2] 何子彬,杨清强,周骥,等. 胃食管反流合并功能性肠病患者的临床特点研究[J]. 安徽医药,2015,19(5):929-931.

[3] 朱克东. 复方谷氨酰胺联合培菲康治疗腹泻型肠易激综合征临床观察[J]. 中华全科医学,2012,10(2):238,263.

[4] 李立胜. 洛哌丁胺对腹泻模型大鼠结肠水通道蛋白 4 表达的影响[D]. 太原:山西医科大学,2009.

[5] 付小君,王农荣,杨宇龙. 奥替溴胺、双歧杆菌三联活菌和氟西汀合用治疗肠易激综合征[J]. 实用临床医学,2010,11(1):23,25.

[6] 吴霜,程滢瑞,周锦勇,等. 洛哌丁胺构建大鼠便秘模型对水通道蛋白 AQP3 和 AQP8 的影响[J]. 世界华人消化杂志,2014,22(7):969-974.

[7] 刘新光. 肠易激综合征与罗马Ⅲ诊断标准[J]. 胃肠病学,2006,11(12):736-738.

[8] 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,2008,28(1):38-40.

[9] 文拉法辛缓释片治疗肠易激综合征临床研究协作组. 文拉法辛缓释片加匹维溴铵治疗腹泻型肠易激综合征的多中心随机对照研究[J]. 中华消化杂志,2013,33(5):307-311.

[10] TRAINI C, FAUSSONE-PELLEGRINI MS, EVANGELISTA S, et al. Inner and outer portions of colonic circular muscle; ultrastructural and immunohistochemical changes in rat chronically treated with otilonium bromide[J]. PLoS One,2014,9(8):e103237.

[11] CHMIELEWSKA-WILKON D, REGGIARDO G, EGAN CG. Otilonium bromide in irritable bowel syndrome; a dose-ranging randomized double-blind placebo-controlled trial[J]. World J Gastroenterol,2014,20(34):12283-12291.

[12] MARTEAU P. Probiotics in functional intestinal disorders and IBS:proof of action and dissecting the multiple mechanisms[J]. Gut,2010,59(3):285-286.

[13] 谢龙. 洛哌丁胺联合黛力新治疗腹泻型肠易激综合征的疗效观察[J]. 吉林医学,2015,36(1):68-70.

[14] 宋惠雯,王承党. 抗生素-益生菌序贯治疗对腹泻型肠易激综合征病人症状和生活质量的影响[J]. 胃肠病学和肝病学杂志,2010,19(12):1127-1129.

[15] LIU HH, LIU XD, WANG YJ, et al. Effects of acupoint area and non-acupoint area of eye-acupuncture on expressions of VIP and AQP 8 in colonic tissues in rats with D-IBS[J]. Chinese Acupuncture & Moxibustion,2012,32(10):919-924.

[16] 贾菲,何颖华. 美沙拉嗪治疗肠易激综合征对患者水通道蛋白 3、4、8 的影响[J]. 医学临床研究,2013,30(4):629-631.

(收稿日期:2016-03-11,修回日期:2016-10-27)