

· 临床 ·

痛泄要方缓解肝郁脾虚证腹泻型肠易激综合征患者 内脏高敏的临床疗效

王栩芮^{1,2}, 傅文斌¹, 孙弋淇¹, 黄安清¹, 杨超¹, 李明玥^{2*}, 周沁^{1*}

(1. 四川省人民医院, 成都 610000;

2. 成都中医药大学附属医院, 成都 610000)

[摘要] 目的:探讨痛泄要方缓解肝郁脾虚证腹泻型肠易激综合征(IBS-D)患者的临床疗效及作用机制。方法:选取2017年8月至2021年6月就诊的168例肝郁脾虚型IBS-D患者,以随机数字表法分为观察组及对照组,两组各84例。观察组采用痛泄要方免煎颗粒口服治疗,对照组患者采用匹维溴铵口服治疗,2组患者均治疗4周。比较2组患者治疗前后IBS主要症状如腹痛程度、排便性状的变化情况、肝郁气滞证中医证候评分(TCM-PES)、IBS生活质量问卷评分(IBM-QOL)、IBS病情严重程度量表(IBM-SSS)、患者心理状况评分如焦虑自评量表(SAS)积分及抑郁自评量表(SDS);采用尼莫地平法以肝郁气滞证中医证候评分的变化评价治疗效果;采用酶联免疫吸附测定法(ELISA)检测患者治疗前后血浆白细胞介素-10(IL-10)、白细胞介素-12(IL-12)的水平。结果:治疗4周后,观察组腹痛应答率92.86%(78/84)高于对照组腹痛应答率82.14%(69/84),差异具有统计学意义($\chi^2=6.254, P<0.05$)。观察组腹泻应答率为91.67%(77/84),高于对照组腹泻应答率77.38%(65/84),差异具有统计学意义($\chi^2=8.214, P<0.01$)。观察组治疗后TCM-PES、IBM-QOL评分高于对照组,IBM-SSS积分低于对照组($P<0.05$);观察组患者中医证候疗效有效率高于对照组($P<0.05$);观察组治疗后SAS、SDS评分低于对照组($P<0.05$);观察组治疗后血浆IL-10高于对照组,IL-12低于对照组($P<0.05$)。结论:痛泄要方可缓解肝郁脾虚型IBS-D患者腹痛、腹泻,减轻不良情绪,提高患者生活质量,这可能与内脏高敏缓解有关。

[关键词] 痛泄要方; 肠易激综合征腹泻型; 内脏高敏; 疗效

[中图分类号] R242; R285.5; R2-031; R442.2; R256.33; R256.34 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)09-0097-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20220992

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220310.0919.001.html>

[网络出版日期] 2022-03-11 9:23

Clinical Efficacy of Tongxie Yaofang on Diarrhea-predominant Irritable Bowel Syndrome (IBS-D) Patients with Liver Depression and Spleen Deficiency

WANG Xu-rui^{1,2}, FU Wen-bin¹, SUN Yi-qi¹, HUANG An-qing¹,
YANG Chao¹, LI Ming-yue^{2*}, ZHOU Qin^{1*}

(1. Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610000, China;

2. Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610000, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the clinical efficacy and mechanism of Tongxie Yaofang in treating diarrhea-predominant irritable bowel syndrome (IBS-D) patients with liver depression and spleen deficiency. **Method:** A total of 168 IBS-D patients with liver depression and spleen deficiency who were treated from

[收稿日期] 2021-12-20

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81373644);四川省中医药管理局项目(2014D12)

[第一作者] 王栩芮, 硕士, 从事中西医结合临床及基础研究, E-mail: 623216874@qq.com

[通信作者] *李明玥, 从事中医基础研究, E-mail: 3123441995@qq.com;

*周沁, 硕士, 从事中医基础研究, E-mail: 1303273159@qq.com

August 2017 to June 2021 were divided into observation group and control group by random number table, 84 in each group. The observation group was administrated with Tongxie Yaofang decoction-free granules orally, and the control group received oral treatment of pinaverium bromide, both for 4 weeks. The main symptoms of IBS were compared before and after treatment, such as the degree of abdominal pain, stool changes, traditional Chinese medicine pattern curative effect scoring system (TCM-PES), IBS quality of life questionnaire (IBS-QOL), IBS symptom severity scale (IBS-SSS), self-rating anxiety scale (SAS), and self-rating depression scale (SDS). Nimodipine was used to evaluate the efficacy based on TCM syndrome score of liver depression and Qi stagnation. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was conducted to detect the plasma interleukin-10 (IL-10) and IL-12 before and after treatment. **Result:** After 4 weeks of treatment, the response rate of abdominal pain in observation group was 92.86% (78/84), higher than that in control group (82.14%, 69/84) ($\chi^2=6.254, P<0.05$). The response rates of diarrhea in observation group and control group were 91.67% (77/84) and 77.38% (65/84), respectively ($\chi^2=8.214, P<0.01$). TCM-PES and IBS-QOL scores of observation group after treatment were higher and IBS-SSS score was lower than those of control group ($P<0.05$). The efficacy rate of TCM syndromes in observation group was higher than that of control group ($P<0.05$). Additionally, after treatment, the observation group had lower SAS and SDS scores ($P<0.05$) and IL-12 level ($P<0.05$) and higher plasma IL-10 level than the control group ($P<0.05$). **Conclusion:** Tongxie Yaofang can relieve abdominal pain and diarrhea in IBS-D patients with liver depression and spleen deficiency, reduce negative emotion, and improve the quality of life of patients, which may be related to alleviating the visceral hypersensitivity.

[Keywords] Tongxie Yaofang; diarrhea-predominant irritable bowel syndrome (IBS-D); visceral hypersensitivity; efficacy

肠易激综合征 (IBS) 是一组以腹痛、腹胀伴排便习惯及便质异常为典型的临床症候群, 其中腹泻为主的腹泻型肠易激综合征 (IBS-D) 发病率较高, 约占 IBS 患者 40%~65%^[1-2]。疾病本身频发的腹痛、腹泻症状及其诱发的患者不良情绪严重影响患者的日常生活和工作学习^[3]。西医治疗 IBS-D 主要使用针对患者的肠道症状使用解痉、止泻、止痛等药品, 但可能伴随复发率高及不良反应等^[4-5], 相对而言中医药在 IBS-D 治疗的中存在一定优势^[6-7]。中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会 2017 年制定的《肠易激综合征中西医结合诊疗共识意见 (2017 年)》^[8] 提到“肝郁脾虚被认为是 IBS-D 发生的基本病机, 其代表方痛泻要方可被用于作为治疗 IBS-D 的基本方”。痛泻要方属于经典名方, 其配伍精要, 疗效明显。课题组在既往的研究中发现痛泻要方治疗肝郁脾虚证 IBS-D 的机制与调节内脏高敏感性及肠道菌群失调等相关^[9-10], 本次研究参考《肠易激综合征中西医结合诊疗共识意见》制定标准来评价痛泻要方缓解肝郁脾虚型 IBS-D 的临床疗效, 并探讨其起效机制, 可为今后的临床和基础研究提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 8 月至 2021 年 6 月期

间就诊于成都中医药大学附属医院及四川省人民医院的 168 例肝郁脾虚证 IBS-D 患者作为研究对象。根据《临床流行病学》^[11] 多样本率比较公式估算样本量, 研究人员通过计算机产生随机分配序列, 将序列号放入按顺序编码的信封中。研究对象按就诊顺序拆开信封, 根据信封内序号分配进入相应研究组。研究对象分为观察组及对照组各 84 例。观察组患者男性 47 例, 女性 37 例, 年龄 25~56 岁, 平均年龄 (36.5±8.7) 岁, 病程 0.5~5.5 年, 平均病程 (3.7±1.2) 年; 对照组患者男性 45 例, 女性 39 例, 年龄 27~58 岁, 平均年龄 (37.9±7.3) 岁, 病程 1.0~7.0 年, 平均病程 (3.1±1.1) 年; 2 组患者治疗前性别、年龄、病程等一般资料差异无显著统计学意义, 可进行研究比较。本次研究过程中脱落病例 0 例。研究经过成都中医药大学附属医院 (2016KL-027) 和四川省人民医院伦理委员会 (伦审 2017-220) 审批, 纳入研究的患者对研究内容知情并签字同意。

1.2 IBS-D 诊断标准 本次研究 IBS-D 诊断标准参照罗马 IV IBS 及功能性腹泻的诊断标准^[12] 制定: 腹痛反复发作, 最近 3 个月平均发作 ≥ 1 次/周, 且伴随以下至少 2 条, ① 与排便相关; ② 排便频率 > 3 次/d 或 < 3 次/周; ③ 大便性状或外观改变, > 25% 的排便为 Bristol 粪便性状 6 型或 7 型, 且 < 25% 的排便为

Bristol 粪便性状 1 型或 2 型。就诊前以上症状存在 ≥ 6 个月且近 3 个月症状与上述相符。

1.3 肝郁脾虚证诊断标准 中医证型参考《肠易激综合征中西医结合诊疗共识意见》中肝郁脾虚证诊断标准^[8]。主证为腹痛即泻,泻后痛缓;发作与情绪变动有关。次证为肠鸣矢气;胸胁胀满窜痛;腹胀不适。舌脉为舌淡红或暗,苔薄白;脉弦细。具备主证 2 项及次证至少 1 项,或主证第 1 项和次证 3 项,参考舌脉。

1.4 纳入标准 ①西医诊断符合 IBS-D,中医证型符合肝郁脾虚证;②年龄 18~60 岁;③患者知晓本次研究内容并签字。

1.5 排除标准 ①腹泻有其他原因引起,包括消化道溃疡、病毒及细菌感染等;②IBS 其他分型——便秘型、混合型和不定型及其余中医证型;③合并胃肠包块、梗阻、穿孔等;④近 2 个月内服用中药、中成药、抗炎药等可能影响内脏敏感性的药物;⑤不愿接受中药治疗;⑥妊娠、哺乳期女性。

1.6 治疗方法 观察组采用痛泻要方(中药组成为白芍 20 g、防风 10 g、陈皮 15 g、白术 30 g)免煎颗粒(四川新绿色药业科技发展有限公司,批号分别为 17040071、17030017、16010112、16030022)口服,使用方法:75 g,兑 100 mL 温水冲服,3 次/d,7 d/周,治疗 4 周。对照组采用匹维溴铵(法国苏威制药厂,批准文号 H20120127)口服,50 mg/次,3 次/d,治疗 4 周。嘱患者治疗期间饮食清淡,忌食生冷、乳制品。

1.7 观察指标

1.7.1 主要疗效评价指标 ①腹痛应答率。腹痛程度由患者使用疼痛数字评分(NRS)评估记录,每天的疼痛程度以 24 h 内最严重的程度为准,基线水平为治疗开始前 2 周评分平均值。当患者治疗后腹痛评分与基线水平比较改善 $\geq 30\%$,且在研究过程中达到改善程度的时间 $\geq 50\%$ 的记录为应答。②腹泻应答率。患者排便性状改善以患者腹泻程度进行判断。腹泻程度由患者使用 Bristol 评分表记录。基线水平=(治疗开始前 2 周大便性状属于 Bristol 6~7 型的天数/14) $\times 100\%$ 。当患者治疗后大便性状属于 Bristol 6~7 型的天数和基线相比减少 $\geq 50\%$,且在研究过程中达到改善程度的时间 $\geq 50\%$ 的记录为应答。应答率=应答者例数/该组总例数 $\times 100\%$ 。

1.7.2 次要疗效评价指标 ①IBS 病情严重程度量表(IBS-SSS)。治疗开始前及治疗结束后 3 d 内进行中医 IBS-SSS 量表评分。量表内容包含腹痛程

度、频率、腹胀程度、排便满意度及对生活影响 5 个方面,共 500 分,分数越高表示 IBS 病情越严重。当治疗后分数 < 75 分时视为 IBS 缓解期。②中医证候评分(TCM-PES)。治疗开始前及治疗结束后 3 d 内进行 TCM-PES 评分。量表参照《中药新药临床研究指导原则》^[13]设计,主要评价症状包括患者腹部症状及排便情况等,评分越高表示症状越严重。采用尼莫地平法根据患者中医证候积分结果来判定治疗效果。疗效指数(n)=(治疗前评分-治疗后评分)/治疗前评分 $\times 100\%$ 。无效为 $n < 30\%$;有效为 $30\% \leq n < 70\%$;显效为 $70\% \leq n < 95\%$;治愈为 $n \geq 95\%$ 。总有效率=(治愈+显效+有效)/单组治疗人数 $\times 100\%$ 。③IBS 生活质量问卷评分(IBS-QOL)。治疗开始前及治疗结束后 3 d 内进行 IBS-QOL 评分^[14],问卷内容包括情绪、精神、睡眠、精力、运动、饮食、社交、工作等内容, IBS-QOL 分数越高表示患者生活质量越高。④焦虑自评量表(SAS)和抑郁自评量表(SDS)^[15]。治疗开始前及治疗结束 3 d 内进行 SAS、SDS 量表评价。SAS 总分 > 50 分时表示患者有焦虑情绪。SDS 总分 > 53 分时提示有抑郁症状。⑤机制研究。于治疗开始前及治疗结束 3 d 内取患者晨起空腹静脉血 5 mL 于离心机中, $3\ 000\ \text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 15 min(离心半径 10 cm), $-80\ ^\circ\text{C}$ 保存。采用酶联免疫吸附测定法(ELISA)检测白细胞介素-10(IL-10)、白细胞介素-12(IL-12)含量。IL-10、IL-12 ELISA 检测试剂盒来自上海百沃生物科技有限公司,批号分别为 17020902、17020905。

1.8 统计学方法 采用 SPSS 20.0 统计软件对数据进行分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较使用 t 检验;计数资料用例(%)表示,组间比较使用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者治疗前后腹痛及腹泻应答比较 治疗 4 周后,观察组腹痛应答率 92.86%(78/84)高于对照组腹痛应答率 82.14%(69/84),差异具有统计学意义($\chi^2=6.254, P < 0.05$)。观察组腹泻应答率为 91.67%(77/84),高于对照组腹泻应答率 77.38%(65/84),差异具有统计学意义($\chi^2=8.214, P < 0.01$)。

2.2 2 组患者治疗前后 IBS-SSS、TCM-PES、IBS-QOL 评分比较 与本组治疗前比较,观察组、治疗组治疗后患者 TCM-PES、IBS-SSS 评分均明显下降,IBS-QOL 评分均明显升高,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。与对照组治疗后比较,观察组患者 TCM-PES、IBS-SSS 评分明显降低,IBS-QOL 评分

明显升高,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 2组患者治疗前后评分比较($\bar{x}\pm s, n=84$)

Table 1 Efficacy of IBS-SSS, TCM-PES and IBS-QOL scale between two groups of patients($\bar{x}\pm s, n=84$) 分

组别	时间	IBS-SSS	TCM-PES	IBS-QOL
观察组	治疗前	367.24±51.24	12.6±2.9	112.45±32.47
	治疗后	68.24±14.15 ^{1,2)}	8.3±1.4 ^{1,2)}	149.47±30.01 ^{1,2)}
对照组	治疗前	370.64±48.21	13.0±2.2	114.38±34.38
	治疗后	91.16±17.87 ¹⁾	10.1±1.3 ¹⁾	125.47±33.45 ¹⁾

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P<0.05$,与对照组治疗后比较²⁾ $P<0.05$ (表3和表4同)

2.3 2组患者疗效比较 治疗4周后观察组治疗有效率95.24%(80/84)高于对照组的85.71%(72/84),差异具有统计学意义($\chi^2=8.214, P<0.05$)。见表2。

表2 2组患者临床治疗总有效率情况比较

Table 2 Overall efficacy between two groups of patients 例(%)

组别	治愈	显效	有效	无效	总有效
观察组	42(50.00)	23(27.38)	15(17.86)	4(4.76)	80(95.24)
对照组	23(27.38)	25(29.76)	24(28.57)	12(14.29)	72(85.71)

2.4 2组患者治疗前后SAS和SDS评分比较 与本组治疗前比较,观察组SAS、SDS评分明显下降,差异具有统计学意义($P<0.05$),对照组SAS、SDS有下降趋势,但差异无统计学意义。与治疗前对照组比较,观察组患者SAS、SDS明显降低,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

表3 2组患者临床治疗前后SAS、SDS评分比较($\bar{x}\pm s, n=84$)

Table 3 Efficacy of SAS and SDS scale between two groups of patients($\bar{x}\pm s, n=84$) 分

组别	时间	SAS	SDS
观察组	治疗前	35.51±12.67	34.73±8.25
	治疗后	29.24±8.41 ^{1,2)}	28.51±6.14 ^{1,2)}
对照组	治疗前	34.47±10.61	35.46±8.97
	治疗后	32.24±7.31	33.51±6.27

2.5 2组患者治疗前后IL-10、IL-12水平比较 与本组治疗前比较,两组患者血浆IL-10水平明显升高、IL-12水平明显下降,差异具有统计学意义($P<0.05$)。与对照组治疗后比较,观察组患者治疗后IL-10水平明显升高,IL-12水平明显降低($P<0.05$)。见表4。

2.6 不良反应及安全性评价 两组患者观察期间均未发生与使用药物相关的严重不良反应。

表4 2组患者治疗期前后血浆IL-10、IL-12比较($\bar{x}\pm s, n=84$)

Table 4 Comparison of IL-10 and IL-12 between two groups of patients($\bar{x}\pm s, n=84$) $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$

组别	时间	IL-10	IL-12
观察组	治疗前	21.36±8.17	65.42±8.31
	治疗后	36.51±6.42 ^{1,2)}	46.35±8.44 ^{1,2)}
对照组	治疗前	23.14±8.44	63.24±8.10
	治疗后	30.21±5.31 ¹⁾	52.13±7.71 ¹⁾

3 讨论

IBS-D是目前研究较多的功能性肠病之一。近年来,随着生活习惯、饮食结构的改变及环境的变化,临床中本病就诊人数逐年增加。本病频发且严重的肠道症状及长期的精神心理压力严重干扰了患者的正常生活。西医治疗IBS-D目前以解痉、止泻等对症治疗为主,长期服药容易导致患者的抗拒心理^[16]。作为中医药治疗的优势病种,中医治疗IBS-D具有显著优势。IBS-D归于中医学“泄泻”“腹痛”等范畴,临床以肝郁脾虚证最常见。痛泻要方是治疗肝郁脾虚证IBS-D基础方剂,临床多在该方基础上对证化裁,效果明显,加之其处方精炼便于观察、分析,也是科研实验热点。

痛泻要方最早记载于《丹溪心法·二卷》泄泻,原文为“治痛泄,炒白术三两,炒芍药二两,炒陈皮两半,防风一两”。原方无方名,因张景岳称为“治痛泻要方”,故有今名。全方包括白术、陈皮、白芍、防风4味中药,其中白术补脾燥湿,陈皮醒脾和胃,白芍柔肝止痛,防风散肝郁舒脾气,全方共奏补脾胜湿止泻,柔肝理气止痛之功。痛泻要方是IBS-D研究较多的中药复方之一,研究人员多从调控脑-肠互动、胃肠激素、免疫、改善内脏感觉高敏感、抑制肠道平滑肌收缩等多个角度探索痛泻要方干预IBS-D起效的机制^[17-22],研究虽已深入到基因水平,但大部分是针对模型的动物实验,仍缺乏临床研究的证实,本研究基于此以临床试验观察痛泻要方对IBS-D患者的治疗作用,并研究作用机制与调节患者内脏高敏的关系。

罗马IV“功能性胃肠病”中诊断标准将功能性胃肠病又称之为肠-脑互动异常,可见其强调了包括IBS在内的功能性胃肠病症状产生与动力紊乱、内脏高敏等处理功能异常有关。中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会根据罗马IV标准制定了《肠易激综合征中西医结合诊疗共识意见(2017年)》,本次研究根据《意见》推荐的疗效评价

标准进行研究设计,引入主要疗效指标——腹痛及排便异常观察,次要疗效指标——IBS-SSS、TCM-PES、IBS-QOL、SAS和SDS等对痛泻要方治疗效果进行整体评价。IBS-SSS量表在罗马Ⅲ标准中被认为是唯一得到验证的IBS症状量表,具有有效、可靠及对治疗敏感性高等特点^[23]。TCM-PES量表可评估IBS患者腹部症状、排便异常及患者中医证候治疗前严重程度及治疗后的改善情况。整体观是中医药治疗的特点及优势之一,因此患者治疗后精神、生活及社会适应能力应是衡量患者病情改善程度的标准。IBS-QOL量表可从患者情绪、精神、睡眠、饮食、社交及工作等方面综合评价患者治疗前后的生活质量^[24]。研究证实,内脏高敏感性是IBS-D的主要病理、生理机制之一,是指内脏对肠道扩张及平滑肌收缩等生理现象表现出过强的敏感性,导致腹痛、腹泻的病理过程^[25]。“脑-肠轴”异常、神经-内分泌功能紊乱是导致IBS-D患者内脏高敏感性、肠道动力异常的主要机制,但具体机制尚不完全明确^[26-27]。炎症反应属于神经-内分泌网络的一部分,在IBS病情进展中具有重要作用^[28-29]。肠道黏膜中的促炎因子(如 γ 干扰素、IL-12等)与抗炎因子(如转化生长因子- β 、IL-10等)维持动态平衡,IBS患者肠道正常肠道菌群稳态改变、伴发胃肠道感染及肠道黏膜屏障通透性的改变都可能导致肠道细胞因子或趋化因子的浸润^[30]。

在本次研究中,观察组治疗后IBS-SSS、TCM-PES评分低于对照组,IBS-QOL评分高于对照组,说明痛泻要方可有效改善IBS-D肠道症状,提高了患者生活质量。肝为刚脏,调畅情志,肝郁不舒则情志不畅。IBS-D患者本身的不良情绪可能在反复发作的腹泻、腹痛折磨中不断累积,因此《肠易激综合征中西医结合诊疗共识意见(2017年)》也将心理干预列为治疗要点。本次研究结果表明对照组治疗后SAS、SDS量表评分显著降低,且治疗后评分低于对照组,说明痛泻要方较匹维溴铵可更有效地改善患者心理状况。本次研究发现,治疗前,两组患者促炎因子IL-12均高于正常,而抗炎因子IL-10均低于正常,说明IBS-D患者肠道炎症反应被激活,经治疗后观察组血浆IL-10均升高、IL-12均下降,表明炎症反应得到有效抑制,说明痛泻要方治疗IBS-D的作用与调节炎症反应相关。IBS患者下丘脑-垂体-肾上腺皮质(HPA)轴亢进是肠易激重要特征和疾病维持的因素^[31],肠道炎症导致患者外周和中枢促炎细胞因子升高,后者经过向中枢传递信

号,并结合中枢的促炎细胞因子共同导致HPA轴失调,导致肠道高敏性发生,所以HPA轴的失调是IBS发病产生恶性循环的重要原因。因此,缓解HPA轴亢进是解决肠易激综合征恶性循环的有效措施。本次项目证实了肝郁脾虚型患者随着IL-12水平升高,IL-10水平降低,HPA轴功能亢进发生,内脏敏感性增加。中药痛泻要方能够降低IBS-D患者血清IL-12水平,升高抗炎因子IL-10的水平,一定程度上缓解HPA轴功能亢进状态,改善肠道高敏症状,发挥治疗肠易激综合征的作用。

综上所述,痛泻要方可缓解肝郁脾虚型IBS-D患者腹痛、腹泻,减轻不良情绪,提高患者生活质量,起效机制与降低血清炎症因子IL-12水平,升高抗炎因子IL-10的水平,缓解HPA轴功能亢进有关。因条件所限,本次研究以纳入病例较少,远期观察时间不足,今后仍需扩大样本量及多研究中心进行统一标准的长时间临床观察验证结论。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] XU X J, LIU L, YAO S K. Nerve growth factor and diarrhea-predominant irritable bowel syndrome (IBS-D): a potential therapeutic target?[J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2016, 17(1): 1-9.
- [2] 吴冬,彭涛,荣培晶,等. 耳甲电针治疗腹泻型肠易激综合征的疗效[J]. 世界中医药, 2021, 16(11): 1721-1725.
- [3] 李夏,王风云,吴皓萌,等. 基于脑-肠互动功能探讨痛泻要方治疗腹泻性肠易激综合征机制的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(20): 229-234.
- [4] 韩建雄,骆成俊,杨波,等. 马来酸曲美布汀联合谷维素治疗肠易激综合征的临床效果及安全性观察[J]. 四川解剖学杂志, 2019, 27(2): 7-9.
- [5] 孙凯英,彭莉蓉,王晶晶,等. 美沙拉嗪联合匹维溴铵治疗肠易激综合征的疗效观察[J]. 现代药物与临床, 2018, 33(11): 2941-2944.
- [6] 李倩,刘刚,胥靖钧,等. 基于网络Meta分析的肠易激综合征不同治疗措施的疗效比较研究[J]. 中药新药与临床药理, 2017, 28(1): 106-116.
- [7] 刘倩,毛心勇,张涛,等. 逍遥散加减治疗肠易激综合征的Meta分析和试验序贯分析[J]. 世界中西医结合杂志, 2020, 15(10): 1772-1777.
- [8] 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 肠易激综合征中西医结合诊疗共识意见(2017年)[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2018, 26(3): 227-232.
- [9] 王姗姗,王栩芮,杨瑞勇,等. 针刺联合痛泻要方治疗

- 肝郁脾虚证腹泻型肠易激综合征疗效观察及机制研究[J]. 中国针灸, 2020, 40(6): 605-609.
- [10] 姚思杰, 王栩芮, 张明明. 痛泻要方对肝郁脾虚型IBS-D患者的临床疗效及其机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(12): 107-113.
- [11] 王家良, 王滨有. 临床流行病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 88-92.
- [12] BRIAN EA, FERMIN MLIN C. et al. Bowel Disorders [J]. Gastroenterology, 2016, 150(5): 1393-1407.
- [13] 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: 378-385.
- [14] HAHN B A, KIRCHDOERFER L J, FULLERTON S. Evaluation of a new quality of life questionnaire for patients with irritable bowel syndrome [J]. Aliment Pharmacol Ther, 1997, 11(3): 547-552.
- [15] 黄芳, 谢磊, 徐喆. 认知干预对慢性鼻窦炎手术患者心理健康及护理措施依从性的影响[J]. 重庆医学, 2017, 46(16): 2303-2304.
- [16] 姚佳敏, 唐梅文, 夏琳超, 等. 中医药对比匹维溴铵治疗腹泻型肠易激综合征疗效的Meta分析[J]. 环球中医药, 2021, 14(9): 1722-1730.
- [17] 彭晓夏, 窦志芳. 痛泻要方调控菌-肠-脑轴治疗肠易激综合征肝郁脾虚证的机制分析[J]. 山西中医学院学报, 2019, 20(6): 460-464.
- [18] 江苏敏, 赵艳钧, 李媛媛, 等. 基于脑肠轴论治肠易激综合征的中西医临床研究进展[J]. 世界中医药, 2020, 15(21): 3351-3354, 3358.
- [19] 魏桐, 李羽新, 陈婕, 等. 痛泻要方对肝郁脾虚型肠易激综合征大鼠CRH-R1表达和肥大细胞的影响[J]. 山西中医, 2020, 36(7): 52-54.
- [20] 陈敏, 黄德铨, 唐太春, 等. 痛泻要方调控BDNFmRNA表达缓解肠易激综合征腹泻大鼠内脏高敏的机制研究[J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(12): 3095-3097.
- [21] 徐晖, 李敏虹, 尚精娟, 等. 痛泻要方对IBS模型大鼠结肠动力影响的研究[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2020, 54(6): 594-597.
- [22] 纪佳灏, 黄作阵. 电针对肠易激综合征内脏痛大鼠 β 内啡肽及脑啡肽的调节作用[J]. 世界中医药, 2020, 15(19): 2873-2877.
- [23] Drossman DA. 罗马Ⅲ: 功能性胃肠病[M]. 北京: 科学出版社, 2008: 707.
- [24] 卞立群, 陆芳, 李振华, 等. IBS-SSS、AR及IBS-QOL在IBS临床疗效评价中的反应度分析[J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(10): 1191-1196.
- [25] 陈俊杰, 杨长青, 魏子白. 内脏高敏感在肠易激综合征中的研究进展[J]. 国际消化病杂志, 2017, 37(5): 274-277.
- [26] 李妍, 张苑, 杨柳. 基于脑-肠-菌轴浅谈中医药治疗腹泻型肠易激综合征实验研究进展[J]. 新中医, 2021, 53(17): 17-21.
- [27] 白婷婷, 杨欣, 孙宏文. 信号通路调控腹泻型肠易激综合征的研究进展[J]. 广西医学, 2021, 43(12): 1505-1508.
- [28] 张瑜, 张露, 李双, 等. 超敏C反应蛋白在不同亚型肠易激综合征的表达及其与炎症因子的相关性[J]. 世界华人消化杂志, 2020, 28(16): 782-788.
- [29] 李丹, 李佳, 吴松. 电针“足三里”“内关”“太冲”穴对腹泻型肠易激综合征大鼠炎症反应相关物质的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2021, 48(08): 238-241.
- [30] 李榕娇, 郭维龙, 孙慧冰, 等. 肠易激综合征患者肠道菌群分布和炎症因子及血清NPY、SP、5-HT水平的变化[J]. 中国微生态学杂志, 2020, 32(9): 1060-1064.
- [31] 蔡伦, 胡玉英, 陆永经, 等. 柴胡疏肝汤对炎症诱导的肠易激综合征大鼠HPA轴亢进及内脏高敏的影响[J]. 中药药理与临床, 2017, 33(6): 17-21.

[责任编辑 王鑫]