

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.01.021

三生通便方治疗功能性便秘肠道实热证的随机双盲安慰剂 对照临床研究*

顾志坚¹ 苏静² 卞慧² 单静怡² 温红珠² 费晓燕² 林江^{2Δ}

(1 上海中医药大学附属曙光医院消化科 上海 200021; 2 上海中医药大学附属龙华医院消化科 上海 200032)

摘要 目的: 观察三生通便方治疗功能性便秘肠道实热证的临床疗效、对生活质量的影响和安全性。**方法:** 选取 2016 年 7 月至 2018 年 3 月我院收治的功能性便秘肠道实热证患者 70 例,随机分为观察组和对照组各 35 例,观察组给予三生通便方颗粒剂,对照组给予安慰剂治疗,两组均治疗 4 周。分别于治疗前、治疗 2 周和治疗 4 周时记录评估西医症状积分和中医证候有效率,并于治疗前和治疗 4 周分别记录评估便秘患者西医单项症状程度和生活质量量表(PAC-QOL)。**结果:** 经 4 周治疗后,观察组西医症状积分的全分析集(FAS)和符合方案集(PPS)分析均显著低于对照组($P<0.01$);观察组中医证候有效率的 FAS 和 PPS 分析分别为 74.29%和 78.79%,均显著高于对照组的 34.29%和 36.36%($P<0.01$);观察组西医单项症状改善的 FAS 和 PPS 分析均优于治疗前($P<0.01$);观察组 PAC-QOL 积分的 FAS 和 PPS 分析均显著低于对照组($P<0.05$)。两组不良事件发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论:** 三生通便方能有效、安全地改善功能性便秘肠道实热证患者的临床症状和生活质量,值得临床推广应用。

关键词: 功能性便秘; 肠道实热证; 三生通便方; 生活质量; 安全性

中图分类号: R442.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2020)01-97-05

Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Clinical Study of Sansheng Tongbian Decoction in the Treatment of Functional Constipation with Intestinal Excess Heat Syndrome*

GU Zhi-jian¹, SU Jing², BIAN Hui², SHAN Jing-yi², WEN Hong-zhu², FEI Xiao-yan², LIN Jiang^{2Δ}

(1 Department of Gastroenterology, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai, 200021, China; 2 Department of Gastroenterology, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai, 200032, China)

ABSTRACT Objective: To observe the clinical efficacy, the effect on quality of life and the safety of SanShengTongBian Decoction in the treatment of functional constipation with intestinal hyperthermia syndrome. **Methods:** 70 patients of functional constipation with intestinal hyperthermia syndrome in our hospital from July 2016 to March 2018 were randomly divided into observation group and control group, 35 cases in each group. The observation group was treated with Sansheng Tongbian decoction, while the control group was treated with placebo for 4 weeks respectively. The scores of symptoms and the efficiency of TCM syndromes were recorded and evaluated before treatment, 2 weeks after treatment and 4 weeks after treatment, and the western medicine individual symptom degree and quality of life scale (PAC-QOL) for constipation patients were also recorded and evaluated before treatment and 4 weeks after treatment. **Results:** After 4 weeks of treatment, the Full Analysis Set (FAS) and Per Protocol Set (PPS) analysis of the symptoms in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P<0.01$). The FAS and PPS analysis of the effective rate of TCM syndromes in the observation group were 74.29% and 78.79%, which were significantly higher than 34.29% and 36.36% of the control group ($P<0.01$); the FAS and PPS analysis of the improvement of single symptom in the observation group were better than those before treatment ($P<0.01$). The FAS and PPS analysis of PAC-QOL score in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse events between the two groups ($P>0.05$). **Conclusions:** SanShengTongBian can effectively and safely improve the clinical symptoms and quality of life of patients with functional constipation with intestinal excess heat syndrome, which is worthy of clinical application.

Key words: Functional constipation; Intestinal excess heat syndrome; SanShengTongBian decoction; Quality of life; Safety

Chinese Library Classification(CLC): R442.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)01-97-05

* 基金项目:上海市卫生和计划生育委员会科研项目(201540268)

作者简介:顾志坚(1981-),男,硕士,主治医师,研究方向:中西医结合治疗消化疾病,E-mail:13816001564@139.com

Δ 通讯作者:林江(1969-),男,博士,主任医师,研究方向:中西医结合治疗消化疾病,E-mail:linjiang16969@126.com

(收稿日期:2019-03-28 接受日期:2019-04-23)

前言

功能性便秘(function constipation, FC)是一种临床常见的功能性疾病,全球的患病率约为 14%^[1-3],我国成人慢性便秘患病率为 4%-6%,60 岁以上人群患病率可高达 22%^[4-5]。便秘与结直肠癌、乳腺疾病、阿尔茨海默病等发病相关,可以诱发急性心肌梗死、脑血管意外和肝性脑病等,对患者的生活质量产生明显的负面影响^[6-8]。中药长期被用于治疗功能性便秘,并获得良好的临床疗效。但是许多通便中药均含有蒽醌。研究显示长期使用含有蒽醌的泻药可引起肠壁神经受损、细胞 Cajal 间质细胞与结肠慢波起搏的消失以及超敏炎症反应,可以引起结肠黑变病并加重便秘^[9,10]。三生通便方是我院用于治疗功能性便秘的经验方,不含蒽醌类成分,初步显示具有良好的临床疗效。为进一步推广应用,对三生通便方治疗功能性便秘的临床疗效和安全性进行随机、双盲、安慰剂对照临床研究,现报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2016 年 7 月至 2018 年 3 月我院收治的功能性便秘肠道实热证患者 70 例。入选标准:(1)符合功能性便秘罗马Ⅲ诊断标准;(2)符合慢性便秘肠道实热证辨证标准;(3)受试者年龄 18-80 岁,男女不限;(4)受试者签署知情同意书。西医诊断符合功能性便秘罗马Ⅲ诊断标准,且符合:(1)每周自发排便次数少于 3 次;(2)必须包括下列 2 项或 2 项以上:至少 25%的排便感到费力;至少 25%的排便为干球粪或硬粪;至少 25%的排便有不尽感;至少 25%的排便有肛门直肠梗阻感和(或)堵塞感;没有溏便或水样便(Bristol 大便分型 6 或 7);(3)上述症状出现至少 6 个月,最近 3 个月符合以上诊断标准。中医诊断符合《2009 慢性便秘中医诊疗共识意见》慢性便秘肠道实热证辨证标准,且符合:(1)主症:①大便干结;②舌红苔黄燥;(2)次症:③腹胀满或痛;④口干口臭;⑤心烦不寐;⑥小便短赤;⑦脉滑数;(3)主症必备,加次症 2 项即可。排除标准:(1)有炎症性肠病、肠易激综合征、肠道憩室炎、结肠黑变病等肠道疾病者;(2)神经系统疾病、内分泌疾病、代谢疾病、系统硬化等其他系统疾病引起的便秘;(3)有腹部手术史或存在可能影响消化道动力的消化道解剖结构异常者;(4)合并其他系统严重疾病或肿瘤者;(5)其他疾病合并用药可影响排便者;(6)试验前安全性检查有临床意义异常者;(7)精神病患者、酗酒者或对所用药物有过敏史者;(8)孕妇及哺乳期女性。入组患者年龄 21-79 岁,中位年龄 46 岁,男性 19 例,女性 51 例,男女比例 1:2.68,病程 0.5-40 年,平均病程 8 年,脱落病例 4 例,脱落率 5.71%,其中失访 1 例,3 例因不良反应而退出研究。本研究采用随机双盲安慰剂对照研究,患者按照就诊顺序随机分组,分别进入观察组和对照组各 35 例。其中观察组男 6 例,女 29 例,年龄 21-79 岁,平均 51 岁,病程 0.5-40 年,平均 11 年,脱落病例 2 例;对照组男 13 例,女 22 例,年龄 22-79 岁,平均 44 岁,病程 0.5-33 年,平均 10 年,脱落病例 2 例。两组年龄、性别、病程等人口统计学资料差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本次研究方案获上海中医药大学附属曙光医院伦理委员会和上海中医药大学附属龙华医院伦理委员会批准,所有患者自愿签

署知情同意书。

1.2 治疗方法

观察组予以三生通便方颗粒(由生白芍、生白术、生地黄等组成),由江阴天江药业有限公司制成免煎颗粒冲剂,对照组予以安慰剂颗粒,不含药物成分,外观和口味与三生通便方相似。两组均为 2 包/次,2 次/日,温水冲服,疗程 4 周。

1.3 评价指标

分别于治疗前、治疗 2 周和治疗 4 周时记录评估西医症状积分和中医证候有效率,并于治疗前和治疗 4 周分别记录评估便秘患者西医单项症状程度和生活质量量表(PAC-QOL)。具体赋值如下:(1)西医症状积分:参照中华医学会外科学分会 2005 年制定的《便秘症状和疗效评估表》。单项症状包括①粪便性状、②过度用力排便及排便困难、③肛门下坠、排便不尽感或胀感、④腹胀、⑤排便时间、⑥排便频率。按程度无、轻度、中度和重度评分为 0 分、1 分、2 分、3 分,以此计算单项症状积分和症状总分,总分为 18 分。(2)中医证候有效率:参照《中药新药临床研究指导原则》的疗效评定标准。根据分级量化原则,主症按照无、轻度、中度、重度分别赋予 0 分、2 分、4 分、6 分;次证按照无、轻度、中度、重度分别赋予 0 分、1 分、2 分、3 分。临床痊愈:症状、体征消失或基本消失,证候积分减少 $\geq 95\%$;显效:症状、体征明显改善,证候积分减少 $\geq 70\%$;有效:症状、体征均有好转,证候积分减少 $\geq 30\%$;无效:症状、体征均无明显改善,甚或加重,证候积分减少 $<30\%$ 。

(3)PAC-QOL 量表^[11]:按状态从好到差分为 5 个等级,分别评分为 0 分、1 分、2 分、3 分和 4 分,以此计算总分。

1.4 安全性评价

治疗前后检查血常规、粪常规、尿常规、谷丙转氨酶、总胆红素、尿素氮和肌酐等,记录研究期间发生的不良事件。

1.5 统计分析

采用 SPSS21 统计软件分析,西医症状积分和生活质量积分的组间比较,服从正态分布采用 t 检验,不服从正态分布采用非参数检验;西医症状积分的组内比较采用重复测量方差分析;西医单项症状程度和生活质量积分的组内比较,服用正态分布采用配对 t 检验,不服从正态分布采用 Wilcoxon 符号秩检验;中医疗效指标用 χ^2 检验。所有资料均采用全分析集(FAS)和符合方案集(PPS)进行分析。所有的统计检验均采用双侧检验, $P\leq 0.05$ 将被认为所检验的差异有统计意义。未完成的数据观测值以最后一次观测值转接到最后的观测值。

2 结果

2.1 两组治疗前后西医症状总分比较

本次研究 70 例患者脱落病例 4 例,观察组和对照组各 2 例,因此 FAS 每组各 35 例,PPS 每组各 33 例。FAS 分析发现,两组组内症状总分治疗前后差异均有统计学意义($P<0.01$),两组间症状总分治疗前和治疗 2 周的差异均无统计学意义($P>0.05$),治疗 4 周的差异有统计学意义($P<0.01$);PPS 分析发现,两组组内症状总分治疗前后差异均有统计学意义($P<0.01$);两组间症状总分治疗前的差异无统计学意义($P>0.05$),治疗 2 周和 4 周的差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组治疗前后西医症状总分比较[M(Min, Max)]

Table 1 Comparison of total scores of Western Medicine symptoms before and after treatment in two groups[M(Min, Max)]

Data set	Groups	n	Before treatment	Treatment for 2 weeks	Treatment for 4 weeks	Intra-group comparison before and after treatment	
						F	P
FAS	Control group	35	11(3, 18)	8(0, 17)	6(1, 16)	23.015	<0.01
	Observation group	35	12(5, 18)	5(1, 14)	3(0, 14)	67.876	<0.01
	Same time	Z	-1.274	-1.626	-2.711	--	--
	Comparison among groups	P	0.203	0.104	0.007	--	--
PPS	Control group	33	11(3, 18)	8(0, 17)	6(1, 16)	22.595	<0.01
	Observation group	33	11(5, 18)	4(1, 13)	2(0, 13)	77.081	<0.01
	Same time	Z	-0.992	-1.995	-3.066	--	--
	Comparison among groups	P	0.321	0.046	0.002	--	--

2.2 观察组西医单项症状比较

4周与治疗前比较差异均有统计学意义($P<0.01$),见表2,表3。

FAS和PPS分析发现,观察组组内西医单项症状程度治疗

表 2 FAS 分析观察组治疗前后西医单项症状程度比较

Table 2 FAS analysis of single symptoms of western medicine before and after treatment in observation group

Symptoms	Time	N	No	Mild	Moderate	Severe	Z	P
Bristol Fecal Traits Typing (Type 1-3)	Before treatment	35	10	5	10	10	-3.891	<0.01
	After treatment	35	27	5	2	1		
Overexertion and difficulty in defecation	Before treatment	35	1	2	2	30	-4.461	<0.01
	After treatment	35	9	14	4	8		
Anal drop, incomplete defecation, distension	Before treatment	35	3	3	5	24	-4.276	<0.01
	After treatment	35	11	12	7	5		
Abdominal distention	Before treatment	35	4	8	8	15	-3.568	<0.01
	After treatment	35	15	10	6	4		
Defecation time (min/time)	Before treatment	35	13	6	8	8	-3.598	<0.01
	After treatment	35	24	8	2	1		
Defecation frequency	Before treatment	35	4	10	12	9	-4.452	<0.01
	After treatment	35	25	6	4	0		

2.3 两组治疗前后中医疗效指标比较

FAS分析发现,对照组和观察组的有效率分别为34.29%和74.29%,两组有效率比较差异有统计学意义($P<0.01$);PPS分析发现,对照组和观察组的有效率分别为36.36%和78.79%,两组有效率比较差异有统计学意义($P<0.01$),见表4。

2.4 两组治疗前后生活质量指标比较

FAS和PPS分析发现,两组治疗后生活质量积分与治疗前相比较,差异有统计学意义($P\leq 0.01$),且两组治疗后组间比较,差异有统计学意义($P<0.05$),见表5。

2.5 两组不良反应比较

对照组出现腹泻1例,出现上腹痛、腹胀1例,患者停药后,未采取干预措施,均自行缓解。观察组1例患者服药1周后出现胸闷不适,既往有类似发作,对其终止了研究,并于心血管科就诊,但未发现器质性病变。对照组和观察组不良反应发生

率分别为5.71%(2/35)和2.86%(1/35),两组不良反应发生率差异无统计学意义($\chi^2=0.348, P=0.555$)。

3 讨论

三生通便方是我院治疗功能性便秘肠道实热证的临床经验方,中医治疗肠道实热证便秘的代表方为张仲景的麻子仁丸^[12-14]。《伤寒论》247条曰:"趺阳脉浮而涩,浮则胃气强,涩则小便数,浮涩相搏,大便为硬,其脾为约,麻子仁丸主之"。成无已在《注解伤寒论》中阐释曰:"趺阳者,脾胃之脉,诊浮为阳,知胃气强,涩为阴,知脾为约。约者,俭约之约,又约束之约"。《内经》曰:"饮入于胃,游溢精气,上输于脾,脾气散精,上归于肺,通调水道,下输膀胱,水精四布,五经并行。是脾主为胃行其津液者也。今胃强脾弱,约束津液,不得四布,但输膀胱,致小便数,大便难,与脾约丸,通肠润燥"。说明肠道实热证便秘病机为

表 3 PPS 分析观察组治疗前后西医单项症状程度比较

Table 3 PPS analysis of single symptoms of western medicine before and after treatment in observation group

Symptoms	Time	N	No	Mild	Moderate	Severe	Z	P
Bristol Fecal Traits Typing (Type 1-3)	Before treatment	33	10	5	9	9	-3.891	<0.01
	After treatment	33	27	5	1	0		
Overexertion and difficulty in defecation	Before treatment	33	1	2	2	28	-4.461	<0.01
	After treatment	33	9	14	4	6		
Anal drop, incomplete defecation, distension	Before treatment	33	3	3	5	22	-4.276	<0.01
	After treatment	33	11	12	7	3		
Abdominal distention	Before treatment	33	4	8	6	15	-3.568	<0.01
	After treatment	33	15	10	4	4		
Defecation time (min/time)	Before treatment	33	13	4	8	8	-3.598	<0.01
	After treatment	33	24	6	2	1		
Defecation frequency	Before treatment	33	4	10	10	9	-4.452	<0.01
	After treatment	33	25	6	2	0		

表 4 两组治疗前后中医疗效指标比较

Table 4 Comparisons of curative effect indexes of TCM between two groups before and after treatment

Data set	Groups	Effective	Invalid	Totals	Effective rate(%)	χ^2	P
FAS	Control group	12	23	35	34.29%	11.283	<0.01
	Observation group	26	9	35	74.29%		
	Totals	38	32	70	54.29%		
PPS	Control group	12	21	33	36.36%	12.158	<0.01
	Observation group	26	7	33	78.79%		
	Totals	38	28	66	57.58%		

表 5 两组治疗前后生活质量指标比较($\bar{x} \pm s$)Table 5 Comparison of quality of life before and after treatment between two groups($\bar{x} \pm s$)

Data set	Groups	n	Intra-group comparison before and after treatment		t	P
			Before treatment	After treatment		
FAS	Control group	35	46.31 $\pm$ 19.38	35.26 $\pm$ 20.11	3.644	0.01
	Observation group	35	50.97 $\pm$ 18.39	25.26 $\pm$ 17.76	7.055	<0.01
	Comparison among groups	F	0.192	0.373	--	--
		P	0.306	0.031	--	--
PPS	Control group	33	47.03 $\pm$ 19.36	35.30 $\pm$ 20.37	3.705	0.01
	Observation group	33	50.67 $\pm$ 18.54	23.39 $\pm$ 16.07	7.384	<0.01
	Comparison among groups	F	0.200	1.384	--	--
		P	0.439	0.010	--	--

胃中有热,脾气输布水液失常,肠道失于濡润,犹如河道干涸,故舟行不畅形成便秘。麻子仁丸中含有大黄,久服后有产生结肠黑变病、加重便秘之虞。为此,我们对麻子仁丸方进行了加减,以生白术、生地黄、生白芍、枳实、厚朴和火麻仁 6 味药物组成精简的小复方,命名为 "三生通便方"。方中重用生地黄、生白芍和生白术。生地黄,甘、苦、寒,清热养阴润肠;生白芍,酸、

微寒,养阴润肠;生白术苦、温,健脾通腑,以助脾 "行其津液",三者共为君药;枳实,苦、微寒,厚朴,苦、温,两者行气通腑,共助生白术通便,为佐药;火麻仁,甘、平,有良好的润下作用,与生地黄和生白芍相须为用以养阴润肠。全方共奏行清热通腑、养阴润燥之效。

生地黄是增液汤的主要成分,对增液汤的研究显示增液汤

具有较好的润肠通便作用,可增加肠内水分含量和肌张力^[15,16],同时可以通过增加血清胃动素(MTL)含量,减少血清生长抑素(SS)含量,促进胃肠道蠕动,增加肠肌张力,促使粪便快速通过肠道,从而达到治疗便秘的目的^[17,18]。芍药虽然长期主要被用以养血柔肝,缓中止痛,但古代医学家早已认识到其还有通便作用,陈修园在《神农本草经读》中就曾指出“芍药气平下降,味苦下泄而走血,为攻下之品”。研究显示白芍具有促进肠道粘液分泌和肠道蠕动的双重作用^[19]。近期研究进一步表明白芍对慢性传输型便秘(STC)小鼠具有显著的通便作用,其通便作用可能主要由降低结肠血管活性肠肽(VIP)及水通道蛋白4(AQP4)水平,增加肠道内水分并降低肠道平滑肌张力,减少粪便下行阻力实现^[20]。白术通便的功绩早在《伤寒论》中就早有记载,《伤寒论》第174条曰“伤寒八九日,风湿相搏,……,桂枝附子汤主之;若其人大便硬,小便自利者,去桂加白术汤主之”,且重用白术,用量为四两,为《伤寒论》中含白术方剂之最。白术的炮制使用是从唐宋开始的,因此《伤寒论》中的白术应为生白术。现代研究表明大剂量生白术可能是通过促进结肠组织c-kit mRNA表达,进而修复结肠Cajal间质细胞(ICC),恢复胃肠慢波节律的起搏,使结肠收缩活性增强,蠕动增加,加速结肠运动治疗便秘^[21]。枳实、厚朴均有行滞消胀之功效,研究显示枳实含药血清对正常及STC大鼠离体结肠肌条均呈兴奋作用^[22];进一步研究表明枳实可通过提高便秘模型大鼠肠组织中的P物质(SP)、血管活性肽(VIP)含量,从而促进肠运动^[23]。研究显示厚朴在乙酰胆碱受体介导下可以增强胃肠平滑肌的运动^[24],同时有研究表明厚朴对胃肠激素血清MTL、促胃液素(GAS)和VIP均有调控作用^[25,26]。火麻仁是润下药中的代表药物,其脂肪油含量可达30%,而且以不饱和脂肪酸为主^[27-29]。脂肪油能够刺激肠粘膜,使其蠕动加快,增加其液体分泌,所以有很好的润肠通便作用。从现代药理研究来看,三生通便方具有促进肠液分泌、润滑肠道和加速肠道蠕动的的作用。

本次研究中,无论是FAS还是PPS分析均显示,三生通便方组在西医症状总分、西医单项症状评分、中医证候疗效评分以及对生活质量改善等方面均显著优于安慰剂对照组。疗效与疗程相关性分析显示,在第2周FAS集分析并未显示三生通便方组和安慰剂组在疗效上有统计学差异,PPS分析显示三生通便方组与安慰剂组有统计学差异。到第4周末,无论是FAS还是PPS分析均显示两组间存在非常显著性的统计学差异($P<0.01$)。可能是由于本方去除了攻下峻药大黄,改用清热养阴润下的生地,全方作用较麻子仁丸和缓,所以起效时间会较为延缓。但因本方中不含有蒽醌,可以让患者长期服用,而无导致结肠黑变病或者加重便秘之虞。因此,本方比较适合功能性便秘患者的维持治疗。对于初起便秘症状严重者,可以遵循“急则治其标”的原则,在服用三生通便方的基础上,短期应用含有蒽醌类的刺激性泻药,待2-4周症状改善后,停用蒽醌类泻药,继续服用三生通便方。本研究中安慰剂对便秘也有一定的疗效,FAS和PPS分析的疗效分别为34.29%和36.36%,这与既往研究所显示的安慰剂的疗效为10.7%-50%相仿^[30]。同时,本研究中除观察组出现1例胸闷不适症状,安慰剂组出现腹泻、腹胀痛各1例外,均无其他不良反应或者安全性指标异

常,且3例患者在停药后均自行缓解。因此,三生通便方在短期内是安全的。

综上所述,三生通便方可以有效缓解功能性便秘患者的临床症状、中医证候并改善其生活质量,在短期内应用是安全的。今后将进一步扩大样本量,观察三生通便方长期应用的远期疗效和安全性,以期临床合理应用提供循证依据。

参考文献(References)

- [1] Wen J, Zhuang Z, Zhao M, et al. Treatment of poststroke constipation with moxibustion: A case report[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(24): e11134
- [2] Alsalmi N, Madi L, Awaisu A. Efficacy and safety of laxatives for chronic constipation in long-term care settings: A systematic review[J]. J Clin Pharm Ther, 2018, 43(5): 595-605
- [3] Chedid V, Vijayvargiya P, Halawi H, et al. Audit of the diagnosis of rectal evacuation disorders in chronic constipation [J]. Neurogastroenterol Motil, 2019, 31(1): e13510
- [4] 陈和军, 何柱燕. 中山市三角镇慢性便秘病人患病率及常见病因调查[J]. 深圳中西医结合杂志, 2016, 26(13): 98-99
- [5] 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组, 中华医学会外科学分会结直肠肛门外科学组. 中国慢性便秘诊治指南(2013,武汉)[J]. 胃肠病学, 2013, 18(10): 605-612
- [6] Gürsen C, Kerem Günel M, Kaya S, et al. Effect of Connective Tissue Manipulation on Symptoms and Quality of Life in Patients With Chronic Constipation: A Randomized Controlled Trial [J]. J Manipulative Physiol Ther, 2015, 38(5): 335-343
- [7] Trads M, Pedersen PU. The association between constipation and quality of life, health related quality of life and health status in adults: a systematic review protocol[J]. JBI Database System Rev Implement Rep, 2015, 13(6): 45-55
- [8] 侯晓华. 慢性便秘诊治指南对临床医师的指导意义[J]. 中华消化杂志, 2013, 33(5): 289-290
- [9] 杨国胜, 何海健. 不同通便药对老年便秘患者出现结肠黑变病的影响[J]. 浙江临床医学, 2018, 20(3): 519-520
- [10] 赵盼盼, 佟继铭, 田沂凡, 等. 蒽醌类化合物药理作用研究进展[J]. 承德医学院学报, 2016, 33(2): 152-154, 155
- [11] 于凡, 熊洪艳, 梁玲, 等. 增液汤对实验动物排便及离体肠管的影响研究[J]. 中医药导报, 2017, 23(22): 39-41
- [12] 刘湘云, 佃丽萍, 佃泽钊. 《伤寒论》之脾约证与麻子仁丸证探析[J]. 中国民族民间医药, 2016, 25(3): 53-53, 59
- [13] 曹彬, 姜卓彤, 邵贺, 等. 麻子仁丸治疗便秘随机对照临床研究文献 meta 分析[J]. 辽宁中医药大学学报, 2016, 18(8): 79-82
- [14] 苟文芳, 杨玉生. 麻子仁丸联合针刺治疗便秘 31 例 [J]. 光明中医, 2016, 31(11): 1600-1601
- [15] 赵天文, 汤晗霄, 黄文静, 等. 加味增液汤对复方地芬诺酯诱导的便秘小鼠的影响 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2017, 22(8): 866-869
- [16] 张丹凤, 姚向阳, 王琛. 增液汤加味治疗混合痔术后便秘患者临床观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(16): 1722-1725
- [17] 于凡, 熊洪艳, 梁玲, 等. 增液汤对便秘模型大鼠血清 MTL 和 SS 含量的影响[J]. 云南中医中药杂志, 2017, 38(12): 61-63
- [18] 刘鸣昊, 段卫娜, 张振凌. 增液汤临床研究进展[J]. 中医学报, 2016, 31(10): 1525-1528

(下转第 157 页)

- perioperative tumor marker levels in stage II/III gastric cancer [J]. World J Gastrointest Oncol, 2019, 1(1): 17-27
- [8] 陈倩倩, 宋佳, 孙淑艳, 等. 五种肿瘤标志物联合检测在肺癌诊断中的价值[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(7): 1597-1598
- [9] 张用, 毕建平, 皮国良, 等. 国际肺癌研究协会第八版国际肺癌TNM分期修订稿解读[J]. 肿瘤防治研究, 2016, 43(4): 313-318
- [10] 高万露, 汪小海. 患者疼痛评分法的术前选择及术后疼痛评估的效果分析[J]. 实用医学杂志, 2013, 29(23): 3892-3894
- [11] Tan J, Song Z, Bian Q, et al. Effects of volume-controlled ventilation vs. pressure-controlled ventilation on respiratory function and inflammatory factors in patients undergoing video-assisted thoracoscopic radical resection of pulmonary carcinoma [J]. J Thorac Dis, 2018, 10(3): 1483-1489
- [12] Huang W, Liu J, Liang W, et al. Outcome and Safety of Radical Resection in Non-Small Cell Lung Cancer Patients via Glasses-Free 3-Dimensional Video-Assisted Thoracoscope Versus 2-Dimensional Video-Assisted Thoracoscope[J]. Surg Innov, 2018, 25(2): 121-127
- [13] Stamenovic D, Messerschmidt A. Posterior uniportal video-assisted thoracoscopic surgery for resection of the apical segment of the right lower lobe followed by completion lobectomy[J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2017, 24(4): 644-645
- [14] 王宝, 赵晖, 邹勤光, 等. 胸腔镜与胸腔镜辅助小切口肺癌根治术对老年患者免疫功能影响的对比 [J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(16): 3900-3901
- [15] Xu Q, Shi NJ, Zhang H, et al. Effects of combined general-epidural anesthesia and total intravenous anesthesia on cellular immunity and prognosis in patients with non small cell lung cancer: A comparative study[J]. Mol Med Rep, 2017, 16(4): 4445-4454
- [16] 李鹤云, 薛荣亮, 曹金凤, 等. 硬膜外复合全身麻醉对老年开胸手术患者应激和血液流变学的影响[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(14): 2747-2750
- [17] Cornish PB. Erector Spinae Plane Block: The "Happily Accidental" Paravertebral Block[J]. Reg Anesth Pain Med, 2018, 43(6): 644-645
- [18] 孙铭阳, 丛旭晖, 张丽媛, 等. 胸椎旁神经阻滞联合全身麻醉用于单操作孔胸腔镜肺癌根治术患者的改良效果[J]. 中华麻醉学杂志, 2018, 38(8): 973-977
- [19] 吴树彪, 蔡莉娜, 董铁立, 等. 胸椎旁神经阻滞与全身麻醉对胸腔镜肺癌根治术患者术后镇痛效果及血清相关肿瘤标志物水平的影响[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(3): 611-614
- [20] Sabouri AS, Crawford L, Bick SK, et al. Is a Retrolaminar Approach to the Thoracic Paravertebral Space Possible : A Human Cadaveric Study[J]. Reg Anesth Pain Med, 2018, 43(8): 864-868
- [21] 胡晓旻, 刘刚, 刘超, 等. 超声引导下胸椎旁神经阻滞复合全身麻醉对老年肺癌患者应激反应和炎症反应及血流动力学的影响[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(24): 6111-6113
- [22] Wang K, Wang LJ, Yang TJ, et al. Dexmedetomidine combined with local anesthetics in thoracic paravertebral block: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(46): e13164
- [23] Deng C, Zhang Q, Jia M, et al. Tumors and Their Microenvironment Dual-Targeting Chemotherapy with Local Immune Adjuvant Therapy for Effective Antitumor Immunity against Breast Cancer [J]. Adv Sci (Weinh), 2019, 6(6): 1801868
- [24] Li Y, Zhao C, Liu J, et al. CD1d highly expressed on DCs reduces lung tumor burden by enhancing antitumor immunity [J]. Oncol Rep, 2019, 41(5): 2679-2688
- [25] Kamalanathan K, Knight T, Rasburn N, et al. Early Versus Late Paravertebral Block for Analgesia in Video-Assisted Thoracoscopic Lung Resection. A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial[J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2019, 33(2): 453-459
- [26] 张丽, 谢文卫, 于婷, 等. 肺癌辅助诊断中血清肿瘤标志物检测的价值研究[J]. 检验医学与临床, 2018, 15(7): 927-929, 933
- [27] 梅芬, 卢忠心. 肺癌脑转移与血清肿瘤标志物水平的关系[J]. 临床与实验病理学杂志, 2016, 32(1): 96-98
- [28] 李晶晶, 张倩倩, 朱文科, 等. 不同病理类型肺癌 HRCT 征象与三种血清肿瘤标志物的相关性[J]. 放射学实践, 2016, 31(7): 630-633
- [29] 石海蓉, 张影, 陆颖, 等. 血清肿瘤标志物在肺癌骨转移诊断中的价值[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2018, 38(5): 331-335
- [30] 彭周全. 股神经阻滞对全麻下膝关节置换术老年患者术后镇痛和早期认知功能的影响[D]. 郑州大学, 2014

(上接第 101 页)

- [19] 李乃谦. 探讨白芍的药理作用及现代研究进展 [J]. 中医临床研究, 2017, 9(20): 137-138
- [20] 方圆之, 高杰. 白芍的通便作用及其对便秘小鼠结肠 AQP4、VIP 表达的影响[J]. 山东中医杂志, 2017, 36(1): 62-65
- [21] 王文革, 次苗苗, 张俊红, 等. 生白术对慢传输型便秘大鼠 c-kit mRNA 表达的影响 [J]. 世界中西医结合杂志, 2016, 11(8): 1098-1102
- [22] 刘映, 叶峰, 王锐, 等. 枳实及其含药血清对慢传输性便秘大鼠离体肠平滑肌条的作用[J]. 北京中医药大学学报, 2016, 33(6): 402-405
- [23] 陶春虹. 枳实对慢传输型便秘大鼠肠神经递质 SP、VIP 含量的影响[J]. 中医药信息, 2011, 28(4): 14-15
- [24] 马晓燕, 王建, 肖武, 等. 远志、厚朴及其不同配比对家兔离体肠平滑肌的影响[J]. 中药药理与临床, 2011, 27(3): 90-93
- [25] 傅勇, 肖武, 王建, 等. 厚朴与远志配伍对胃肠组织 NO 和胃窦血管活性肠肽的影响[J]. 食品与药品, 2011, 13(11): 392-395
- [26] 巢蕾, 曹雨诞, 陈佩东, 等. 厚朴对胃肠动力障碍作用的研究[J]. 中国医药导报, 2018, 15(13): 31-34
- [27] 李寒冰, 吴宿慧, 张颜语, 等. 基于肠道内环境调整的火麻仁润下作用的现代研究[J]. 中草药, 2018, 49(14): 3334-3342
- [28] 陈则华, 陈彤, 李伟, 等. 火麻仁油提取、化学成分及功能研究进展 [J]. 食品与机械, 2018, 34(6): 192-196
- [29] 秦川, 陈纪东. 中药火麻仁的研究进展[J]. 世界临床医学, 2016, 10(8): 173-174
- [30] 杨君义. 普卡那肽: 治疗慢性特发性便秘的新型鸟苷酸环化酶 C 激动剂[J]. 中国新药与临床杂志, 2018, 37(7): 385-387