

中图分类号

密级 公开

UDC

学号 1932701151



湖北中医药大学

Hubei University of Chinese Medicine

硕士学位论文

MASTER DISSERTATION

加味痛泻要方治疗肝郁脾虚型功能性腹泻 临床研究

Clinical study of Modified Tongxie Yaofang in treating the Type gan yu
pi xu of Functional Diarrhea

研究生姓名：程定阳

指导教师姓名、职称：叶松 主任医师

申请学位：医学硕士

学科（专业）名称：中医内科学

学位类型：专业学位型

湖北中医药大学

二〇二二年五月二十三日

目 录

摘 要.....	I
Abstract.....	III
英文缩略词表.....	VII
前 言.....	1
临床研究.....	3
1 研究对象	3
2 研究方法	6
3 统计分析结果	10
4 安全性评价	16
讨论与分析.....	17
1. 现代医学对功能性腹泻的认识	17
1.1 功能性腹泻的病因病机	17
1.2 现代医学对功能性腹泻的治疗方法	21
2 祖国医学对功能性腹泻的认识	23
2.1 功能性腹泻的中医病名	23
2.2 功能性腹泻的病因病机	24
2.3 肝郁脾虚型功能性腹泻病因病机	25
2.4 肝郁脾虚型功能性腹泻治法	26
2.5 加味痛泻要方药物组成及解析	27

2.6 现代药理研究	28
3 问题与展望	30
结 论.....	31
参考文献.....	32
附录 1 文献综述.....	36
参考文献.....	43
附录 2 论文发表情况.....	45
致 谢.....	46

摘 要

目的：观察加味痛泻要方在临床治疗肝郁脾虚型功能性腹泻的疗效，挖掘中医治疗该疾病的临床优势及作用机理，为临床应用提供更多依据。

方法：1. 收集 2020 年 9 月至 2021 年 9 月在湖北省中医院脾胃科专家门诊就诊并确诊为功能性腹泻（肝郁脾虚型）的患者进行，按照标准纳入 68 例患者，进行随机分组分为对照组和中药组各 34 例。两组患者基线资料对比无明显差异。

2. 中药组予以加味痛泻要方汤剂联合双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊口服。药物组成：炒白术 10g、炒陈皮 10g、赤芍 20g、炒白芍 20g、炒防风 10g、木香 10g、黄连 6g、藿香 10g、佩兰 10g、煨诃子 10g、芡实 10g、五倍子 10g、石榴皮 10g、赤石脂 10g。中药由医院统一代煎，真空包装为 2 袋，各 200ml，分早晚饭后半小时各温服 1 袋。双歧杆菌三联活菌胶囊每日 2 次，每次 2 粒，饭后半小时口服，疗程为 4 周。

对照组：单用双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊口服。

3. 观察指标

（1）本次研究安全性指标：血常规、尿常规、粪常规、粪便培养、肝功能（ALT、AST）、肾功能（BUN、Cr）、心电图、甲状腺功能、血糖。

（2）治疗后两组主要症状及次要症状积分及疗效指数；

（3）治疗结束后两组复发例数；

（4）治疗期间及结束后药物安全性问题；

结果：1. 两组临床疗效对比：中药组达到临床痊愈、显效、有效、无效的例数分别为 0 例、8 例、23 例、2 例；对照组则是 0 例、3 例、17 例、13 例。计算得出中药组有效率为 93.9%，对照组有效率为 60.6%。两组

治疗效果使用卡方检验，统计学分析结果示有统计学意义（ $P<0.05$ ），提示中药组临床疗效上总体有效率优于对照组。

2. 两组中医证候疗效对比：中药组有效率 93.9%，对照组有效率 63.6%，统计学分析结果示有统计学意义（ $P<0.05$ ）。

2. 两组治疗前后大便性状及排便频次统计分析结果示差异具有统计学意义（ $P<0.001$ ）。治疗后（4 周）组间对比，其中大便性状积分对比结果示差异具有统计学意义（ $P<0.05$ ），排便频次积分对比结果示差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）。

3. 两组治疗前后次要症状积分对比结果示，中药组所有次要症状积分对比治疗前，差异均具有统计学意义（ $P<0.05$ ）。对照组在肠鸣矢气、神疲乏力、胃脘痞满等症状积分上对比治疗前，差异具有统计学意义（ $P<0.05$ ），在情志或精神影响、嗳气、口干口苦、食少纳呆等症状积分上对比治疗前，差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）。组间对比，其中嗳气、口干口苦、食少纳呆等症状积分对比，结果示差异具有统计学意义（ $P<0.05$ ），

4. 治疗结束后（4 周）中药组与对照组复发率分别为 20.0%、47.1%，结果示差异有统计学意义（ $P<0.05$ ）。

结论：加味痛泻要方和双歧杆菌三联活菌对肝郁脾虚型功能性腹泻均有疗效，但加味痛泻要方联合双歧杆菌三联活菌临床疗效、中医证候疗效均优于单用双歧杆菌三联活菌，且复发率低，安全性较好，临床上值得推广应用。

关键词：功能性腹泻；肝郁脾虚型；加味痛泻要方；临床研究

Clinical study of Modified Tongxie Yaofang in treating the Type gan yu pi xu of Functional Diarrhea

Specialty: Internal Medicine of TCM

Author: Cheng DingYang

Supervisor: Professor Ye Song

Abstract

Objective: To observe the curative effect of Modified Tongxie Yaofang in the clinical treatment of the type gan yu pi xu of functional diarrhea, explore the clinical advantages and mechanism of TCM treatment of this disease, and provide more evidence for clinical application.

Methods: 1. A total of 68 patients diagnosed with functional diarrhea (the Type gan yu pi xu) who visited the expert outpatient department of Digestive internal medicine department of Hubei Hospital of Traditional Chinese Medicine from September 2020 to September 2021 were enrolled according to the standard and randomly divided into control group and traditional Chinese medicine group, 34 patients in each group. There was no significant difference in baseline data between the two groups.

2. The TCM group was given Modified Tongxie Yaofang decoction combined with bifidobacterium triplex enteric-soluble capsule, which is composed by these drugs: 10g of Fried atractylodes, 10g of red paeony root, 20g of dried tangerine peel, 20g of radix

paeoniae alba,10g of divaricate saposhnikovia root,10g of radix aucklandiae,6g of rhizoma coptidis,10g of ageratum,10g of perrin,10g of myrobalan,10g of gordon euryale seed,10g of gallnut,10g of pomegranate peel,10g of red halloysite. The traditional Chinese medicine is uniformly decocted in our hospital. It is vacuum-packed in 2 bags, each of which is 200ml. One bag is taken half an hour after breakfast and half an hour after dinner. The method of taking bifidobacterium triplex living bacteria capsule is to take 2 tablets twice a day, each time, half an hour after eating

Control group: oral administration of bifidobacterium triplex enteric-soluble capsules.

3. Observation indicators

- (1) Safety indicators of this study: blood routine examination, urine routine examination, fecal routine examination, fecal culture, liver function tests (ALT, AST), kidney function tests (BUN, Cr), electrocardiogram examination, thyroid function and blood glucose.
- (2) Scores of major and minor symptoms and efficacy index of the two groups after treatment;
- (3) the number of recurrence cases in the two groups after treatment;
- (4) Drug safety during and after treatment;

The results:

1. Comparison of clinical efficacy between the two groups: 0 cases, 8 cases, 23 cases and 2 cases in TCM group achieved clinical recovery, marked effect, effective and ineffective, respectively; The control group was 0, 3, 17, 13. The calculated effective rate was 93.9% in TCM group and 60.6% in control group. Chi-square test was used for the treatment effect of the two groups, and the results of statistical analysis were statistically significant ($P < 0.05$), suggesting that the overall effective rate of the Chinese medicine group was better than the control group.

2. Comparison of TCM syndrome efficacy between the two groups: the effective rate of TCM group was 93.9%, and the effective rate of control group was 63.6%, with statistical analysis results showing statistical significance ($P < 0.05$).

2. Statistical analysis of stool characteristics and defecation frequency between the two groups before and after treatment showed statistically significant differences ($P < 0.001$). After treatment (4 weeks), scores of stool traits showed statistically significant difference ($P < 0.05$), while scores of defecation frequency showed no statistically significant difference ($P > 0.05$).

3. Comparison of scores of minor symptoms between the two groups before and after treatment showed that there were statistically significant differences in scores of all minor symptoms between the Chinese medicine group and the two groups before treatment ($P < 0.05$). In the control group, there were statistically significant differences in the scores of symptoms before

treatment, such as bowel song and gas, mental fatigue, gastric distention ($P < 0.05$), while there were no statistically significant differences in the scores of symptoms such as emotional or mental influence, belching, dry mouth and bitter mouth, lack of food and dull appetite ($P > 0.05$). Results showed that the difference was statistically significant ($P < 0.05$).

4. After 4 weeks of treatment, the recurrence rates of the TCM group and the control group were 20.0% and 47.1%, respectively, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$).

Conclusion:

Both Modified Tongxie Yaofang and bifidobacteria triplex live bacteria are effective in treating the type gan yu pi xu of functional diarrhea, but the clinical efficacy and TCM syndrome efficacy of Modified Tongxie Yaofang combined with bifidobacterium triplex enteric-soluble are superior to bifidobacteria triplex live bacteria, and the recurrence rate is low, so it is worth promoting and applying clinically.

Key words: Functional diarrhea; Type of gan yu pi xu; Modified Tongxie Yaofang; Clinical research

英文缩略词表

英文缩 略词	英文全称	中文名称
FDi	Functional Diarrhea	功能性腹泻
FGIDs	Functional Gastrointestinal Disorders	功能性胃肠病
IBS-D	Diarrhea-Type Irritable Bowel Syndrome	腹泻型肠易激综合征
VIP	Vasoactive Intestinal Peptide	血管活性肠肽
CCK	Cholecystokinin	胆囊收缩素
MTL	Motilin	胃动素
GAS	Gastrin	胃泌素
5-HT	5-Hydroxytryptamine	5-羟色胺
SERT	Serotonin Transporter	5-羟色胺转运蛋白
DAO	Diamine Oxidase	二胺氧化酶

前 言

功能性腹泻（functional diarrhea, FDi）是一种临床常见的功能性胃肠病（functional gastrointestinal disorders, FGIDs），根据罗马IV标准，其诊断为25%以上的排便为松散便或水样便，并且不伴有明显的腹痛、腹胀等不适症状，病程持续至少6个月以上^[1]。FDi在现代社会发病率较高，可能与人们生活节奏的加快、环境污染、膳食结构的改变、行为方式调整以及多种心理精神类疾病发病上升趋势有关。FDi因其发病特点和病程也对现代社会人们的生活带来一定的经济负担，对生活质量造成不同程度的影响。一项大规模的跨国调查显示，FDi在全球的平均患病率约为4.7%^[2]，而在我国患病率约为1.54%，虽对比西方国家较低，但在亚洲处于较高水平，并且有逐年上升的趋势^[3]。

现代医学对于FDi的发病机制并未完全清楚，目前研究已认识到可能为以下原因：胃肠运动与内脏感觉功能异常、脑-肠轴与胃肠激素、肠道菌群失调、社会心理因素、遗传、饮食因素等。现代医学治疗手段无根治该病的特效药，往往采取对症治疗，如微生态制剂、止泻剂、肠道动力调节剂等。肠道菌群失调是近些年研究的热点，有研究证明FDi患者粪便内肠道菌群数量明显减少，使用微生态制剂有一定的治疗效果^[4]。但FDi易反复发作，复发率较高，严重影响患者的生存质量。祖国医学并无功能性腹泻疾病，但其发病特征、症状特点符合中医泄泻、久泻疾病，相关文献表明使用中医药治疗该疾病有一定优势。

中医认为，泄泻病因病机主要有外感邪气、饮食所伤、劳倦伤脾、情志不畅等多种因素，使脾胃功能受损，运化失常，清浊不分而下，发为泄泻。临床较为常见的证型主要有寒湿困脾、肠道湿热、食滞胃肠、脾气亏虚、肾阳亏虚、肝气乘脾等^[5]。肝气乘脾日久，肝气郁结，逆侮脾土，则易发展为肝郁脾虚证，导师针对肝郁脾虚证功能性腹泻有着多年丰富的经验，加味痛泻要方是导师治疗该疾病的基础方剂。本临床研

究给加味痛泻要方治疗肝郁脾虚型功能性腹泻提供临床证据，相比双歧杆菌三联活菌效果有一定优势，临床值得推广应用。

临床研究

1 研究对象

1.1 病例来源及样本量计算

病例均来自 2020 年 9 月至 2021 年 9 月在湖北省中医院（花园山院区）脾胃病科专家门诊就诊并确定为功能性腹泻（肝郁脾虚型）的患者。本研究为随机对照试验，研究对象的大便性状及排便次数症状评分为观测的结局指标，根据查阅相关文献，对照组的大便性状及排便次数症状评分均数为 7.18 ± 1.29 分，预计中药组的症状积分可下降 1.07 分，设双侧 $\alpha=0.05$ ，把握度为 90%。根据以下样本量计算公式计算样本量：

$$n = \frac{(Z_{\alpha} + Z_{\beta}) * 2\sigma^2}{\delta^2}$$

可得 $n=31$ 例，考虑到 1:1 随机化分组，即中药组和对照组各需研究对象 31 例，考虑 10%失访、拒访的情况，最终至少需要的中药组和对照组研究对象各为 34 例，总计至少纳入 68 例研究对象。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准

参照目前国际认可的 2016 年罗马委员会制定的功能性胃肠病罗马 IV 诊断标准^[1]来制定。

（1）至少 25%以上的排便为松散便或水样便，并且不伴有明显的腹痛、腹胀等不适症状；

（2）腹泻症状出现至少 6 个月，近 3 个月症状符合以上标准；

(3) 判断粪便类型及性状采用 Bristol 粪便性状量表 (表 1), 其中 6 型与 7 型判断为腹泻^[6]。

表 1 粪便性状量表

分型	粪便性状类型
1	分散的干球状粪便, 坚果状 (难以排出)
2	香肠状, 由多个小块状粪便黏着在一起
3	香肠状, 布满裂缝
4	香肠状或蛇状, 表面光滑、柔软
5	团块状, 边缘清晰 (容易排出)
6	呈糊状、粥状或软片状
7	呈水状, 无固体块

1.2.2 中医诊断标准

参照全国高等中医药院校规划教材 (第九版)《中医内科学》及泄泻中医诊疗专家共识意见 (2017) 中的诊断标准来制定^[5]。

泄泻病诊断标准:

(1) 排便次数增多, 次数大于 3 次/日, 粪质不成形或呈稀水样、糊状;

(2) 症状反复发作, 经久不愈;

肝郁脾虚型泄泻病诊断标准:

主症: ①排便次数增多, 次数大于 3 次/日, 反复发作或久泻不止; ②粪质不成形或呈稀水样、糊状;

次症: ①情志不畅或精神紧张易发; ②肠鸣矢气; ③神疲乏力; ④胃脘痞满; ⑤暖气; ⑥口干口苦; ⑦食少纳呆;

舌质淡，舌苔薄白或白腻，脉弦细或细弱。

符合主症 2 项再加 2 项及以上的次症，结合舌脉，即可诊断肝郁脾虚型泄泻病。

1.3 病例纳入标准

- (1) 符合西医功能性腹泻的诊断标准；
- (2) 符合中医肝郁脾虚型泄泻病的诊断标准；
- (3) 受试者年龄在 18-70 岁之间，无性别限制；
- (4) 在纳入受试者前 2 周内未服用止泻剂、导泻剂、胃肠动力药、微生态制剂、抗生素、抗焦虑抑郁药物、其他中药方剂或中成药等。
- (5) 自愿同意接受研究，并能坚持完成相应疗程，签署知情同意书者。

1.3.2 病例排除标准

- (1) 经消化道内镜检查发现有器质性消化道及直肠疾病（结直肠息肉、结直肠肿瘤、炎症性肠病、肠结核等）者；
- (2) 有严重心脑血管、肝、肺、肾、内分泌、肿瘤疾病的，或因上述疾病致使腹泻的患者，因腹泻严重致使脱水的患者；
- (3) 患有严重抑郁症、精神分裂症和其他精神疾病、吸烟和饮酒成瘾者；新型冠状病毒携带者；
- (4) 因腹部手术致使肠道结构改变或肠系膜粘连者；
- (5) 有腹泻型肠易激综合征、感染性腹泻的患者；
- (6) 妊娠或哺乳期妇女；
- (7) 对本次研究的药物或其组成成分过敏者；
- (8) 已使用其他功能性腹泻治疗方法或服用其他引起腹泻的药物者；

(9) 不配合临床试验者或因个人原因难以收集本次试验所需资料者；

1.4 病例剔除标准

(1) 研究过程中发现不符合研究标准者；

(2) 研究过程中未按试验标准按时按量服用药物者；

(3) 研究过程中服用其他本研究禁止服用药物以致疗效难以评价者；

病例剔除后，记录剔除病例调查表，注明剔除原因，剔除病例不计入疗效评估例数。

1.5 病例脱落标准

(1) 受试者失访；

(2) 受试者依从性差；

(3) 受试者因个人原因或疗效不满意要求自动退出本次研究；

病例脱落后，记录脱落病例调查表，注明脱落原因，脱落病例不计入疗效评估例数。（注：若本次试验剔除、脱落病例数较多，导致完成病例数严重不足，则终止本次试验）

1.6 临床试验中止、终止标准

(1) 受试者出现严重不良反应及毒副作用，不宜继续接受该试验，则中止该病例临床试验，并立即送往医院，予以相应的临床治疗；

(2) 研究过程中发现治疗效果太差，没有继续试验的必要，则终止本次临床试验；

2 研究方法

2.1 临床分组

将收集到的确诊为功能性腹泻（肝郁脾虚型）患者 68 例使用随机数字表法，随机分为中药组（加味痛泻要方联合双歧杆菌三联活菌）和对照组（双歧杆菌三联活菌）各 34 例。

2.2 治疗方法

（1）中药组：根据导师经验拟定加味痛泻要方汤剂，联合双歧杆菌三联活菌胶囊口服。药物组成：炒白术 10g、炒陈皮 10g、赤芍 20g、炒白芍 20g、炒防风 10g、木香 10g、黄连 6g、藿香 10g、佩兰 10g、煨诃子 10g、芡实 10g、五倍子 10g、石榴皮 10g、赤石脂 10g。根据受试者不同症状随症加减，如食少纳呆较甚，可加用鸡内金、炒二芽、神曲健脾消食；情志不畅者，可加用佛手、香橼皮行气疏肝解郁；久泻不止伴手足不温者，可加用乌药、补骨脂、肉豆蔻温阳止泻；睡眠较差者，可加用酸枣仁、茯神、夜交藤养心安神。中药均由湖北省中医院中药房提供饮片，并由中药房煎药机统一代煎，每剂中药水煎为 400ml 药液，真空包装为 2 袋，各 200ml，分早晚饭后半小时各温服 1 袋。双歧杆菌三联活菌胶囊服法为每日 2 次，每次 2 粒，饭后半小时口服，疗程为 4 周。

（2）对照组：单用双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊（晋城海斯制药有限公司，国药准字 S19993065，规格：210mg×36 粒）口服。服用方法同中药组。疗程为 4 周。

治疗期间，嘱受试者正常规律饮食，忌烟酒、浓茶、咖啡等，尽量避免进食辛辣刺激油腻之品，注意保暖，减少熬夜。

2.3 观察指标

一般资料：包括姓名、性别、年龄、BMI 指数、家庭住址、职业、电话号码等。

安全性指标（试验前、后各检查 1 次）：血常规、尿常规、粪常规、粪便培养、肝功能（ALT、AST）、肾功能（BUN、Cr）、心电图、甲状腺功能、血糖。

疗效指标：分别记录受试者治疗前、治疗后经过 4 周的平均大便性状及排便频次积分、中医证候积分；

（1）大便性状及排便次数作为主要症状，参照 Bristol 粪便性状量表（表 1）和排便频率进行评分^[5]，如表 2；

表 2 大便性状及排便频次评分标准

项目	0 分	2 分	4 分	6 分
大便性状（分型）	2、3、4 型	5 型	6 型	7 型
排便频次（次/日）	小于 3 次	3-4 次	5-6 次	6 次以上

（2）中医证候积分（表 3）：参照《中药新药临床研究指导原则》（2002 版）制定中医证候积分量表，按无、轻度、中度、重度 4 个等级对次要症状进行量化评分，4 个等级计分依次为 0 分、1 分、2 分、3 分。

2.4 疗效评价标准

（1）疾病疗效评定标准参照《泄泻中医诊疗专家共识意见（2017）》：

临床痊愈：大便次数、量及性状恢复正常，伴随症状及体征消失；

显效：大便次数每日 2-3 次，近似成形，或便溏而每日仅 1 次，伴随症状及体征总积分较治疗前减少 $\geq 70\%$ ；

有效：大便的次数和质有好转，伴随症状及体征总积分较治疗前减少 $\geq 35\%$ 且 $< 70\%$ ，与泄泻相关的西医疾病理化检查复查有所改善；

无效：未达到有效标准者。

(2) 主要症状及次要症状积分为中医证候积分, 使用尼莫地平法进行评价^[5]: 疗效指数= [(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分] ×100%, 根据治疗前、后的症状积分, 分为临床痊愈、显效、有效、无效共 4 级, 各分级指标如表 4。

表 3 中医证候分级及评分

	无 (0 分)	轻度 (1 分)	中度 (2 分)	重度 (3 分)
情志或精神影响	腹泻发作与情志、精神状态无关	偶发	情志不畅或精神紧张的一段时间内, 腹泻症状增多	情志不畅时或精神紧张随即有腹泻症状
肠鸣矢气	无	偶有	时作时止	经常发生
神疲乏力	无	对日常活动与工作无明显影响	对日常活动与工作有所影响	严重影响日常活动与工作
胃脘痞满	无	偶有	时作时止	经常发生
暖气	无	偶有	时作时止	经常发生
口干口苦	无	偶有	时作时止	持续不已
食少纳呆	无	食欲、饮食较前略有减少	食欲明显下降, 饮食较前减少	食欲明显下降, 饮食较前下降
			1/3	1/2 及以上

表 4 疗效评价标准表

治疗效果	临床症状	疗效指数
痊愈	基本消失	≥95%
显效	明显改善	≥70%
有效	均有好转	≥30%
无效	无明显改善, 甚至恶化	<30%

(3) 治疗结束 4 周随访计算复发率，复发标准为主要症状（大便性状及排便频次）较治疗前或加重或随访中医证候积分较治疗后增加>50%为复发； $\leq 50\%$ 为未复发。复发率=复发例数/治疗后总有效例数 $\times 100\%$ ；

2.5 安全性评价标准

在患者的治疗过程中，按照以下标准进行安全性评价。

表 5 安全性评价标准

安全等级	评价标准
1 级	安全，无不良反应
2 级	较为安全，不良反应无需处理，可继续试验
3 级	中度安全问题，需处理后继续进行试验
4 级	出现重度不良反应，应立刻终止试验进行临床处理

2.6 统计学方法

本研究使用 spss25.0 软件进行统计学分析。对于计量资料的统计描述使用均数 $\pm$ 标准差或中位数（下四分位数，上四分位数）表示；符合正态分布且方差齐的计量资料采用两样本 t 检验，偏态分布的资料使用非参数秩和检验；计数资料使用 χ^2 检验。 P 值 <0.05 时，则认为有统计学意义，结果有差异； P 值 >0.05 时则认为无统计学意义，结果无差异。

3 统计分析结果

本研究纳入符合标准的肝郁脾虚型功能性腹泻患者总计 68 例，按 1:1 比例随机分组为中药组和对照组各 34 例。其中中药组剔除 1 人，因其自行服用其他本研究禁止药物；对照组脱落 1 人，因其自觉治疗效果差自行退出本次研究。故实际纳入统计研究例数为 66 例。

3.1 治疗前各项资料比较

3.1.1 两组病例基本资料对比（表 6）

其中性别数据对比使用卡方检验；BMI 指数及年龄数据符合正态分布，使用独立样本 t 检验统计分析；病程数据为偏态分布，使用非参数秩和检验统计分析。结果示差异无统计学意义 ($P>0.05$)，说明两组基线无显著性差异，具有可比性。

表 6 两组病例基本资料对比

项目	中药组 (n=33)	对照组 (n=33)	统计量值	P 值
性别 n (%)				
男	15 (45.5%)	16 (48.5%)	0.061	0.805
女	18 (54.5%)	17 (51.5%)		
年龄 ($\bar{X} \pm S$)	48.76 $\pm$ 12.77	51.70 $\pm$ 13.53	-0.908	0.367
BMI 指数 ($\bar{X} \pm S$)	21.53 $\pm$ 2.07	21.35 $\pm$ 2.14	-0.356	0.723
病程 M (P_{25} , P_{75})	12 (10, 39)	12 (9, 24)	-0.084	0.933

3.1.2 两组治疗前主要症状及次要症状单项积分对比 (表 7)

其中大便性状与排便频次积分属于近似正态分布数据，使用独立样本 t 检验统计分析；各项次症积分均为偏态分布数据，使用非参数秩和检验统计分析。结果示差异无统计学意义 ($P>0.05$)，说明两组治疗前各单项症状均无显著性差异，具有可比性。

表 7 两组治疗前各症状积分对比

项目 ($\bar{X} \pm S$) / M (P_{25} , P_{75})	中药组 (n=33)	对照组 (n=33)	统计量值	P 值
大便性状	4.73 $\pm$ 0.98	4.55 $\pm$ 0.91	0.784	0.436
排便频次	3.27 $\pm$ 1.31	3.27 $\pm$ 1.21	0.000	1.000
情志或精神影响	0 (0, 1)	0 (0, 0)	-1.721	0.085
肠鸣矢气	0 (0, 1)	0 (0, 1)	-0.312	0.755
神疲乏力	0 (0, 1)	1 (0, 1)	-1.050	0.294
胃脘痞满	1 (0, 1)	0 (0, 1)	-1.140	0.254
嗳气	0 (0, 1)	1 (0, 1)	-1.193	0.233
口干口苦	0 (0, 1)	0 (0, 1)	-1.127	0.260

食少纳呆	0 (0,1)	0 (0,1)	-1.073	0.283
------	---------	---------	--------	-------

3.2 治疗后各项疗效指标及评价指标比较

3.2.1 治疗后两组疗效评价及中医证候评价（表 8、表 9）

治疗后统计两组证候积分，按照疗效评价标准，计算出各组临床疗效指数。其中中药组达到临床痊愈、显效、有效、无效的例数分别为 0 例、8 例、23 例、2 例；对照组则是 0 例、3 例、17 例、13 例。计算得出中药组有效率为 93.9%，对照组有效率为 60.6%。两组治疗效果使用卡方检验，结果示有统计学意义（ $P < 0.05$ ），提示中药组临床疗效上总体有效率优于对照组。

治疗后统计两组主要症状及次要症状总积分，使用尼莫地平法计算中医证候疗效。其中中药组达到痊愈、显效、有效、无效例数为 0 例、8 例、23 例、2 例；对照组达到痊愈、显效、有效、无效例数为 0 例、3 例、18 例、12 例。两组治疗效果使用卡方检验，结果示有统计学意义（ $P < 0.05$ ），提示中药组在中医证候疗效上总体有效率优于对照组。

3.2.2 两组治疗前后主要症状对比（表 10）

两组治疗前后主要症状积分对比使用配对样本 t 检验统计分析，结果示差异具有统计学意义（ $P < 0.001$ ），表示两组患者经治疗后主要症状积分较治疗前有显著降低，提示两种治疗方式均能有效改善患者大便性状及排便频次。

治疗后（4 周）组间对比采用独立样本 t 检验统计分析，其中大便性状积分对比结果示差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ），提示中药组在改善大便性状要优于对照组；排便频次积分对比结果示差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ），提示两组在降低排便频次上，疗效无明显差异。

表 8 两组临床疗效评价

组别	痊愈	显效	有效	无效	总有效率	统计量值	P 值
中药组	0	8	23	2	93.9%	11.239	0.004
对照组	0	3	17	13	60.6%		

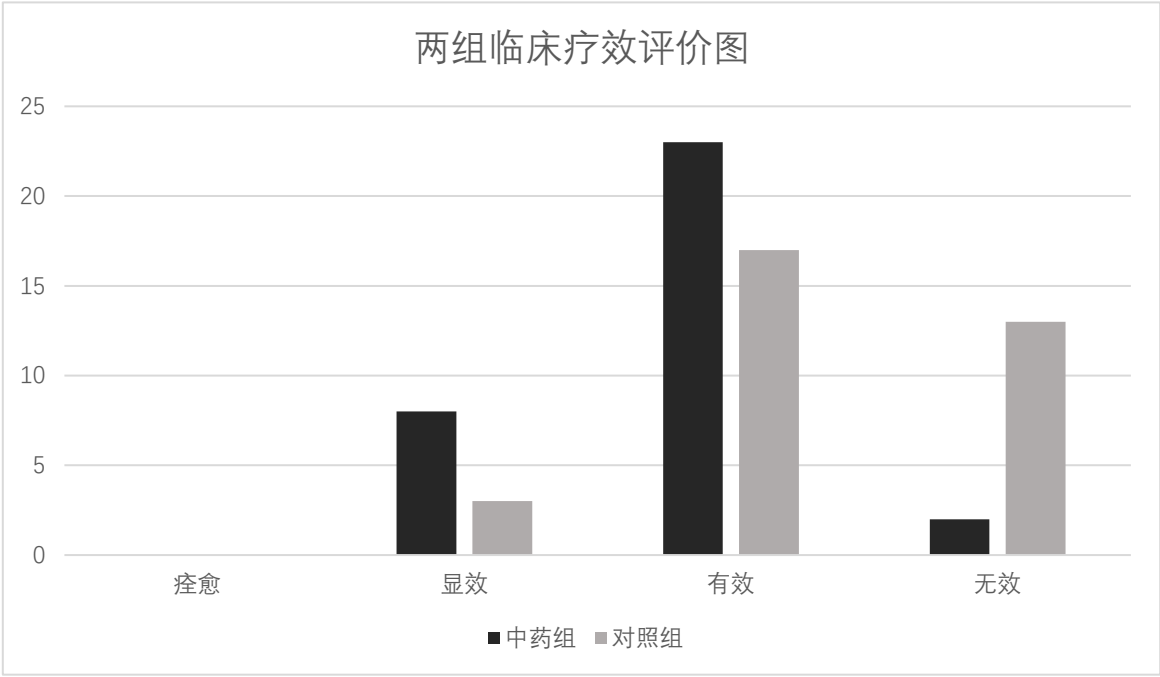


表 9 两组中医证候疗效评价

组别	痊愈	显效	有效	无效	总有效率	统计量值	P 值
中药组	0	8	23	2	93.9%	10.025	0.007
对照组	0	3	18	12	63.6%		

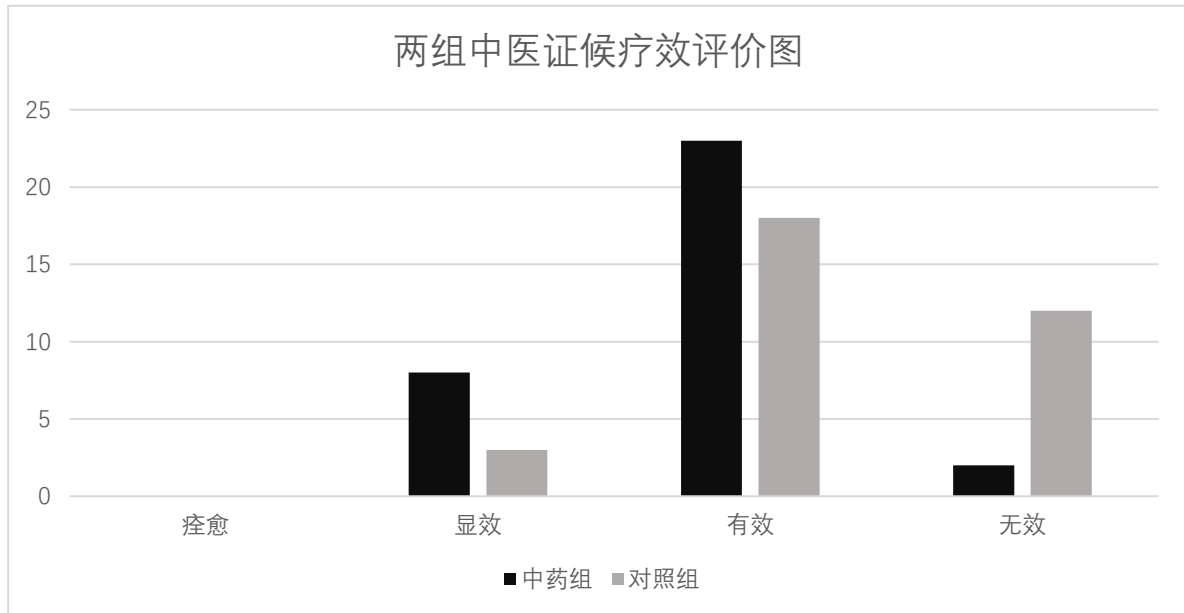


表 10 两组治疗后主要症状积分对比

组别	主要症状	治疗前 (0 周)	治疗后 (4 周)	统计量值	P 值
中药组	大便性状	4.73±0.98	1.88±1.41*	11.549	<0.001
	排便频次	3.27±1.31	1.45±1.15#	6.266	<0.001
对照组	大便性状	4.55±0.91	2.73±1.31	8.281	<0.001
	排便频次	3.27±1.21	2.48±1.42	4.073	<0.001

注：治疗后组间比较，*表示 $P < 0.05$ ，差异有统计学意义；#表示 $P > 0.05$ ，差异无统计学意义。

3.2.3 两组治疗前后次要症状对比 (表 11)

两组治疗前后次要症状积分对比使用符号秩和检验统计分析，经检验分析结果示，中药组所有次要症状积分对比差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$)，表示中药组的治疗方案能够改善患者次要症状。对照组在肠鸣矢气、神疲乏力、胃脘痞满等症状积分上对比差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，在情志或精神影响、嗝气、口干口苦、食少纳呆等症状积分上对比差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，表示对照组的治疗方案在肠鸣矢

气、神疲乏力、胃脘痞满等症状有改善作用，在情志或精神影响、嗳气、口干口苦、食少纳呆等症状上无明显改善作用。

治疗后（4 周）组间对比采用独立样本 t 检验统计分析，其中嗳气、口干口苦、食少纳呆等症状积分对比结果示差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ），提示中药组在改善嗳气、口干口苦、食少纳呆等症状上要效果要优于对照组。

表 11 两组治疗前后次要症状积分对比

次要症状	中药组		对照组	
	治疗前（0 周）	治疗后（4 周）	治疗前（0 周）	治疗后（4 周）
情志或精神影响	0（0,1）	0（0,0） [*]	0（0,0）	0（0,0） [#]
肠鸣矢气	0（0,1）	0（0,0） [*]	0（0,1）	0（0,1） [*]
神疲乏力	0（0,1）	0（0,0） [*]	1（0,1）	0（0,1） [*]
胃脘痞满	1（0,1）	0（0,1） [*]	0（0,1）	0（0,1） [*]
嗳气	0（0,1）	0（0,0） ^{*△}	1（0,1）	0（0,1） [#]
口干口苦	0（0,1）	0（0,0） ^{*△}	0（0,1）	0（0,1） [#]
食少纳呆	0（0,1）	0（0,0） ^{*△}	0（0,1）	0（0,1） [#]

注：^{*}表示 $P < 0.05$ ，差异有统计学意义；[#]表示 $P > 0.05$ ，差异无统计学意义；[△]表示治疗后组间对比 $P < 0.05$ ，差异有统计学意义。

3.3 两组患者复发率比较（表 12）

治疗结束后（4 周）两组复发率分别为 20.0%、47.1%，使用校正卡方检验统计分析，结果示差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ），中药组复发率低于对照组。

表 12 两组复发率比较

组别	总有效例数	复发例数	复发率	统计量值	P 值
中药组	30	6	20.0%	4.476	0.036
对照组	17	8	47.1%		

4 安全性评价

试验期间，2 例患者分别在治疗 1 周、2 周后，曾出现间断性胃脘部隐痛，后自行缓解，未出现明显安全性问题。其余患者均未出现严重不良反应，治疗前后两组患者血常规、尿常规、粪常规、粪便培养、肝功能（ALT、AST）、肾功能（BUN、Cr）、心电图、甲状腺功能、血糖等相关检验结果及检查未见明显异常。

讨论与分析

1. 现代医学对功能性腹泻的认识

功能性腹泻 (functional diarrhea, FDi) 是一种临床常见的功能性胃肠病 (functional gastrointestinal disorders, FGIDs), 根据罗马委员会 2016 年制定的罗马 IV 标准诊断为 25% 以上的排便为松散便或水样便, 并且不伴有明显的腹痛、腹胀等不适症状, 病程持续至少 6 个月以上^[7]。在 20 世纪之前, FGIDs 因为社会文化、历史等因素往往被忽视, 不被理解, 如急、慢性腹泻症状在一些地区 (如墨西哥) 被认为不是一种疾病, 是不需要治疗的; 拥有这些症状的患者会被视为存在“幻觉”, 属于精神疾病。20 世纪中期至今, FGIDs 才慢慢被认识和发现, 人们开始研究胃肠道功能与大脑、神经、生物、心理等多方面因素的相关性, 直至 80 年代才逐渐形成生物-心理-社会医学模式^[8]。现代社会, 因为人们生活节奏的加快、环境污染、膳食结构的改变、行为方式调整以及多种心理精神类疾病发病上升趋势, FGIDs 发病也逐渐上升, 一项大规模跨国调查发现, 全球超过 40% 的人患有 FGIDs, 其中 FDi 的平均患病率为 4.7%, 40-64 岁人群患病率为 5.1%^[2]。FDi 因其发病特点和病程对现代社会人们的生活带来一定的经济负担, 在生活质量上造成不同程度的影响^[9]。有研究显示罗马 IV 型 FDi 在美国、加拿大、英国三个国家总体患病率约为 4.7%, 女性发病率高于男性^[10]。在我国有研究显示患病率约为 1.54%, 虽对比西方国家较低, 但在亚洲处于较高水平, 并且有逐年上升的趋势^[3]。

1.1 功能性腹泻的病因病机

现代医学对无器质性改变的 FDi 发病机制未完全认识清楚, 并且很多研究并未严格区分 FDi 与腹泻型肠易激综合征 (Diarrhea-type irritable bowel syndrome, IBS-D) 或其他类型的慢性腹泻, 这可能由于在罗马 III 标准以及此标准颁布前, 诊断标准不一致、鉴别诊断过于宽

泛所导致的。目前一般认为与胃肠运动与内脏感觉功能异常、脑-肠轴与胃肠激素、肠道菌群失调、社会心理因素、遗传、饮食因素等有关^[11, 12]。

1.1.1 胃肠运动与内脏感觉功能异常

有许多学者在胃肠运动与内脏感觉功能障碍方面有深入的研究^[11]。国外有研究显示 FDi 患者胃肠道反射亢进, 如空腹和餐后的结肠蠕动、收缩时间明显增加; 空腹时左结肠张力正常, 餐后张力增加的持续时间缩短等^[13]。FDi 患者与正常人相比, 结肠收缩频次及收缩力强, 肠道黏膜传入神经末梢阈值相对降低, 系统兴奋性相对增高, 应激反应增强, 正常刺激阈值就可能出现腹泻症状^[14]。并且有研究证明, FDi 患者存在与内脏超敏反应以及焦虑和抑郁相关的多个异常大脑活动区域^[11]。这些动力及感觉功能的改变, 可能与肠道免疫机制有关, 有学者研究, 以嗜酸性粒细胞伴或不伴肥大细胞浸润为特征、肠道通透性增加、微生物群改变以及免疫激活等低度肠道炎症过程可以改变神经元的结构和功能, 可能是导致内脏超敏反应和胃肠道运动功能障碍的原因^[15, 16]。

1.1.2 脑-肠轴与胃肠激素

20 世纪以前 FDi 与其他功能性胃肠疾病一样受当时的历史、文化及医疗水平影响, 曾被认为是精神类疾病或者被视为不必要治疗的疾病之一。而随着时间的推移, 大脑和肠道之间的紧密联系才被证实^[11]。有研究表示, 大脑神经系统与肠道神经系统通过脑-肠轴相互联系, 大脑对肠道功能的控制或受心理因素、认知情感处理的影响, 出现如健康焦虑和躯体化症状、胃肠道特异性焦虑等; 或是大脑结构异常, 功能网络连通性障碍, 内脏感觉高敏性; 或是受当时条件性反应及神经递质影响^[11]。肠神经系统具有感觉神经元、整合神经元和运动神经元, 而中枢神经系统则是主要以下丘脑为靶位对胃肠功能的神经传导通路进行调控, 脑-肠轴传递信号的基础是脑肠肽, 如 FDi 患者血管活性肠肽 (VIP)、胆囊收缩素 (CCK)、生长激素释放肽 (Ghrelin)、胃动素 (MTL)、胃泌素 (GAS) 和 5-羟色胺 (5-HT) 都起到不同的刺激和调节作用, 目前研究

发现可能与相关脑肠肽的异常表达有关。有研究表明,功能性胃肠病患者的胃动素(MTL)、5-羟色胺(5-HT)与胆囊收缩素(CCK)均较正常患者有明显增加,可能与FDi的发病机制有关^[3]。

1.1.3 肠道菌群失调

正常人体肠道内含有细菌数量数以万计,种类繁多。它们大致可分为三类:益生菌、致病菌、中性菌,一般情况它们处于一种动态平衡中,当这种平衡被打破,就会引起肠道菌群失调,出现腹泻、腹痛或者腹部不适等症状^[17]。肠道微生物群及其代谢物已被证实参与调节胃肠功能,它们能够影响肠道通透性、粘膜免疫功能、肠道运动性和敏感性以及肠道神经系统的活动。当发生肠道菌群失调时,肠道内有益菌数量下降,致病菌数量增多,致病菌及其释放的内毒素可直接损伤肠黏膜,激活肥大细胞,释放组胺、5-羟色胺、前列腺素、类胰蛋白酶等多种活性物质,进而使平滑肌收缩增强、肠道蠕动加快,从而导致腹泻的发生^[4]。也有文献表明,抑酸剂的长期使用及萎缩性胃炎可导致胃酸分泌的减少,使结肠内部分菌群上移定植于小肠,出现小肠细菌过度生长,此类细菌多为厌氧菌,包含胆汁酸脱结合酶,可在小肠内水解结合胆汁酸盐为游离胆汁酸,此过程本应该在大肠内进行,而此时小肠内滞留大量游离胆汁酸影响甘油单酯和脂肪酸的吸收,导致并加重腹泻^[18]。此外,许多临床证据表明,微生物群及其代谢物可能参与调节行为和大脑活动过程,如应激反应、情绪行为、疼痛调节、摄食行为、脑生物化学等。这可能是微生物调控肠道功能的机制所在。也有研究证明肠道微生物群与脑-肠轴疾病的发病机制有关,存在双向脑肠微生物群相互作用的机制,但在脑-肠轴内导致这些改变的大小、部位、途径和分子机制方面还未完全明确^[19]。

1.1.4 社会心理因素

FDi在医学的发展下已经进入生物-心理-社会医学模式,社会心理因素与脑-肠轴的功能也密切相关,在国内外已经得到了大量研究证实^[20]。

因生物-心理-社会模型将疾病阐明为整体和多因素，并强调了大脑和肠道之间的双向沟通促进了更加紧密的身心联系的存在，这一点已被广泛认同。有研究表明，约有 50% 的功能性胃肠病患者先开始出现心理上的困扰，随后出现胃肠道症状，而在其他的 50% 患者中肠道功能障碍最先出现，随后出现心理上的困扰。这两种状态的患者大部分最终都出现不限于胃肠道的全身的、躯体化症状表现，包括心理功能障碍^[11]。也有临床研究发现，一部分 FDi 患者存在自主神经功能障碍与肠神经功能紊乱，不仅肠道处于亢奋状态，他们的精神心理状态受损程度也高于常人^[21]，更容易伴有焦虑、抑郁等精神心理障碍。部分患者经抗抑郁、常规药物联合治疗后，FDi 症状可得到明显改善^[22]。

1.1.5 遗传因素

有研究指出，FDi 可能与遗传因素有关。一项基因多态性研究发现，5-HT 转运体基因有 2 个重要的多态性区域，由此产生的多种基因型可能限制 5-羟色胺转运蛋白（serotonin transporter, SERT）基因的表达及其 mRNA 的表达，FDi 属于 L/S 基因型（L：长型等位基因；S：短型等位基因），由于 L、S 等位基因的显性、隐性调控 SERT 基因转录，L/S 基因型显性等位基因作用的不同，SERT 表达也产生相应的变化。L/S 基因型倾向于 L 显性时，SERT 呈高表达状态，5-HT 被迅速重摄取，FDi 可能倾向于正常；当 L/S 基因型倾向于 S 显性时，SERT 呈低表达状态，FDi 就可能倾向于发病^[23]。同样也有研究显示，在功能性胃肠疾病中可能与相关遗传因素有关，如调节胃肠感觉、运动和分泌的神经递质、体液、黏膜炎症介质和调节因子等，遗传会倾向于表达某个特定因子数量多与少，这可能会改变相关个体对该疾病的易感性或临床表现^[24]，也有研究表明，功能性胃肠病呈现家族遗传现象。具有功能性胃肠病的父母其行为方式及对待疾病的态度等，对下一代的疾病认知和就医行为均可能产生一定的影响^[25]。

1.1.6 饮食因素

现代人饮食结构发生很大变化,如膳食纤维的缺少、蔬菜水果的摄入减少、肉食增加,从而影响肠道蠕动及胃肠动力^[26]。饮食不耐受,一些饮食对于不同个体的肠道黏膜可能引起不同免疫反应,从而造成腹泻症状,当去除这些食物抗原的存在后可以发现腹泻症状有好转^[27]。

1.2 现代医学对功能性腹泻的治疗方法

临床上治疗 FDi 一般以对症治疗为主,主要是用药物有微生态制剂、止泻剂、肠道动力调节剂、抗焦虑抑郁类药物。还有对患者生活饮食的宣教,如调整饮食结构及习惯,避免暴饮暴食、避免食用生冷硬辣的食物,缓解精神压力,调整心态,规律作息等。对于腹泻过多致使水电解质紊乱则及时补充液体,维持水电解质平衡等对症处理即可^[28]。

1.2.1 微生态制剂

肠道微生态对肠道功能的作用如前所述,微生态制剂主要是通过增加有益菌群数量来达到抑制有害菌群的生长,维持相应的菌群平衡。它包括益生菌、益生元和合生元,其中益生菌最常用,治疗 FDi 的主要机制是通过投入有益菌与其他菌竞争营养和黏附受体,激活免疫清除、抗炎活动等作用。益生菌可分为多联活菌和单菌制剂,在我国常用的益生菌有双歧杆菌、乳酸杆菌、酪酸梭状芽孢杆菌、布拉氏酵母菌等^[28]。伍晓剑^[29]使用双歧杆菌四联活菌对 80 例慢性腹泻患者进行随机对照试验,结果显示双歧杆菌四联活菌组治疗总有效率达 95%,优于常规对症治疗组的 72.5%。贾延贞^[30]使用双歧杆菌三联活菌对 102 例腹泻患儿进行随机对照试验,结果显示双歧杆菌三联活菌组总有效率达 94.1%,优于蒙脱石散组的 74.5%。虽然有部分文献提供证据证明益生菌对腹泻症状的改善效果,但都存在样本量较小、同种微生态制剂重复研究较多等问题,仍缺乏大样本多中心长期研究观察其对 FDi 的治疗作用^[4]。

1.2.2 止泻剂

常用的止泻剂有吸附止泻剂、阿片类，临床上使用较多的吸附止泻剂为蒙脱石散，主要成分为双八面体蒙脱石微粒，因其特殊层纹状结构、非均匀性电荷分布，能对消化道内的致病菌和病毒起固定和吸附作用；其次能提高消化道黏液的质和量，加强黏膜的屏障作用，提高黏膜屏障对攻击因子的防御功能，帮助消化道上皮细胞的恢复和再生。它也能降低肠道敏感性，通过覆盖黏膜，促进黏膜修复，并且蒙脱石散与其他药物兼容性较好，联合其他药物使用时无明显不良反应及药理作用。故一般配合其他药物一起使用如微生态制剂、肠道解痉剂等^[31]。阿片类受体激动剂如洛哌丁胺，通过抑制前列腺素和乙酰胆碱的释放来减慢肠道蠕动，使肠道内容物滞留时间增加，促进水、电解质的吸收来达到长效止泻的作用。另外还有小檗碱类药物如黄连素，有研究^[32]显示其抗菌、调整肠道菌群、减缓肠道运动作用，在治疗腹泻方面有一定效果。并建议功能性腹泻 FDi 和 IBS-D 的患者使用由褪黑素和瓜尔胶配制的小檗碱制剂。

1.2.3 肠道动力调节剂

临床常用如马来酸曲美布汀，双向调节胃肠运动，当胃肠处于高动力状态时，曲美布汀作为阿片样受体激动剂作用于周围和中枢的迷走和非迷走神经传入通路中的受体，抑制胆碱能神经使乙酰胆碱释放减少，抑制胃肠道肌群的运动，从而达到止泻作用^[33]。

1.2.4 抗焦虑抑郁类药物

由于脑-肠轴功能失调及社会环境、心理因素、精神压力等影响，部分功能性胃肠病患者容易出现精神状态及心理方面问题，这时候单纯使用止泻剂、肠道动力调节剂、微生态制剂对一部分患者效果欠佳，需要使用精神类药物改善精神状态。常用的药物有选择性 5-HT 再摄取抑制剂，如氟哌噻吨美利曲辛^[34]。小剂量氟哌噻吨作用于突触前膜多巴胺自身调节受体，可以增加多巴胺合成和释放；美利曲辛可以抑制突触前膜对 5-HT 和多巴胺的再摄取，两者共同作用产生抗焦虑、抑郁的作用。叶佳媚

等^[34]使用氟哌噻吨美利曲辛（黛力新）治疗有焦虑、抑郁状态的功能性胃肠病患者 87 例，进行随机对照试验，结果示黛力新组治疗效果明显优于单纯使用抑酸、促动力、调节肠道菌群、止泻等方法的对照组，组间比较的汉密尔顿焦虑量表、抑郁量表黛力新组均明显低于对照组。刘丽^[35]使用氟哌噻吨美利曲辛（黛力新）治疗焦虑抑郁状态的功能性消化不良患者 74 例，结果示黛力新组抑郁合并焦虑的患者对比常规治疗组，症状有显著改善，焦虑抑郁量表及躯体化症状积分有显著下降。这些研究表明抗焦虑抑郁类药物对于功能性胃肠病有一定的作用，但对于 FDi 的患者作用的研究较少，缺乏充分的临床证据。

2 祖国医学对功能性腹泻的认识

2.1 功能性腹泻的中医病名

根据 FDi 症状表现以及病程较长，易反复发作等特点，在中医应属于脾胃病系泄泻病之久泻的范畴。泄泻是以排便次数增多，甚至泻出如水样为主症的病证。历代医家对泄泻病的研究颇多，其病名演化可见一斑。先秦至两汉多以“泄”或“泻”简称，如《素问·阴阳应象大论》中：“湿盛则濡泻”，《素问·生气通天论》中：“春伤于风，邪气留连，乃为洞泄”，以飧泻、洞泄、暴注等反映泄泻的缓急程度与粪便性状；汉代张仲景在《伤寒杂病论》中以“下利”或“利”代称泄泻，“太阳阳明合病者，必自下利，葛根汤主之”，“太阳病，桂枝证，医反下之，利遂不止……”；《难经》始见以脏腑命名的泄泻，如“胃泄”、“脾泄”、“大肠泄”、“小肠泄”、“大瘕泄”等。也有研究表明^[36]，《难经》中小肠泄、大瘕泄应属于痢疾，此为“泄”与“痢”混称，至隋代巢元方《诸病源候论》提出泄泻与痢分论，才分别列出泄泻与痢的证候特点；也有医家或著作根据病因或病机命名的，如“风泄”、“寒泄”、“酒泄”等；直至宋代陈无择在《三因极一病证方论》中设置以“泄泻”为名的《泄泻叙论》专篇进行论述，才开始使用泄泻一名^[37]。

2.2 功能性腹泻的病因病机

古代中医对泄泻病因病机有许多观点和见解。如《素问·阴阳应象大论》曰：“清气在下，则生飧泄；浊气在上，则生腹胀”，指出清阳不升则发为泄泻；“春伤于风，夏生飧泄”，《金匱真言论》曰：“长夏善病洞泄寒中”则说明泄泻病的发生跟四时、季节有关。《素问·举痛论》曰：“怒则气逆，甚则呕血及飧泄”，此即说明肝气上逆，脾胃升降气机失司，上逆为呕血，下利为泄泻。又如《素问·至真要大论》曰：“诸厥固泄，皆属于下”，提示泻利不禁，病机大都属于下部的脏器。

《素问·太阴阳明论》中：“故犯贼风虚邪者阳受之，饮食不节，起居不时者，阴受之。阳受之则入六腑，阴受之则入五脏……入五脏则瞋满闭塞，下为飧泄，久为肠澼”，揭示了饮食不节、起居作息不当可致泄泻、久泻的发生。医圣张仲景《伤寒杂病论》中对泄泻、下利的辨证论治总结出许多方法，如表里双解之葛根芩连汤、攻下祛邪的大柴胡汤、利小便之五苓散、温肾固涩之赤石脂禹余粮汤、调和肝脾之四逆散、温里回阳之四逆汤、解表生津之葛根汤等。《景岳全书·脾胃》中指出“胃司受纳，脾主运化，一运一纳，化生精气”，《藏气法时论》曰：“脾病者，虚则腹满肠鸣，飧泄”，这说明脾胃健运才能维持升降气机的运动，纳运功能协调才能“谷化而能食”。若胃气通降失职，脾气运化吸收水谷精微受损，升降气机障碍，则会泄泻不止。《症因脉治》中提到：“饮食自倍，膏粱纵口，损伤脾胃，不能消化，则成食积泄泻之症”，发现了饮食不调可以导致泄泻。当代中医对泄泻的病机继承和总结古人观点，其中最主要的基本病机为脾胃功能受损，湿邪过盛，肠道失司。病因主要有感受外邪、饮食所伤、情志失调、劳倦伤脾、久病年老等方面。

(1) 感受外邪：六淫外邪，皆能伤人致使泄泻，其中以湿邪为盛。《难经》中提到：“湿多成五泄”，《素问·阴阳应象大论》中也谓：

“湿盛则濡泻”。湿邪伤及脾脏，外湿易引内湿，脾属土喜燥恶湿，脾为湿困，肠道功能受累，发为泄泻。

(2) 饮食所伤：脾胃为仓廪之官，主运化。《脾胃论·脾胃盛衰论》提到：“夫饮食不节则胃病……胃既病，则脾无所禀受……脾病则怠惰嗜卧，四肢不收，大便泄泻”，饮食不节、不洁，或喜食肥甘厚腻、恣啖生冷，都易伤及脾胃，滋生湿邪，运化失常，水谷混杂而下，发为泄泻。

(3) 情志所伤：《三因极一病证方论》中提到：“喜则散，怒则激，忧则聚，惊则动，脏气隔绝，精神夺散，以致溏泄”，脾在志为思，忧思过度，伤及脾胃；或郁怒伤肝，肝气郁结，克制脾土，致使运化失常，发为泄泻。

(4) 劳倦伤脾：脾主肌肉四肢，素体脾虚或长期劳倦均能致使脾胃受损，运化失常，发为泄泻。

(5) 久病年老：年高体弱，命门火衰，脾阳不足，致使泄泻。或久病体衰，耗伤脾胃之气。《景岳全书·泄泻》中指出：“肾为胃关，开窍于二阴，所以二便之开闭，皆肾脏之所主，今肾中阳气不足，则命门火衰，而阴寒独盛，故于子丑五更之后，当阳气未复，阴气盛极之时，即令人洞泄不止也”。

2.3 肝郁脾虚型功能性腹泻病因病机

导师认为，肝郁脾虚型 FDi 符合中医泄泻之久泻范畴。病因病机方面应主要责之肝脾。从五行生克而言，肝属木，脾属土，肝脾维持着一种相辅相成、克而互用的关系。水谷消化、吸收、输布需要肝的疏泄与脾的运化相互配合。《医经精义》曰：“肝属木，疏泄水谷，脾土得肝木之疏泄则饮食化”，这说明脾的健运依赖于肝疏泄正常；《名医方论》云：“肝为木气，全赖土以滋培，水以灌溉。若中气虚，则九地不升，而木因之郁；阴血少，则木无水润，而肝遂以枯”、“人知木克土，不

知土升木”充分说明了木曰曲直，肝主木气，需要脾土的运化、滋养，若中气不足，脾气亏虚，肝气亦会不畅，久而久之就会郁结气机，木无水润，肝血枯竭。当代人出现肝郁脾虚，一方面是现代生活节奏快，生活压力大，焦虑抑郁等精神类疾病发病率逐年升高^[38]。《素问·灵兰秘典论》曰：“肝者，将军之官，谋虑出焉”，现代社会人们因为社会、工作及生活问题更容易受到情绪、情志方面的问题，致使肝气不畅，肝气郁结，失于疏泄，横逆侮脾，脾胃运化失常，容易出现泄泻；另一方面多数人的饮食习惯上偏于喜食肥甘厚腻，恣啖生冷，致使内生湿热，阻滞气机，从而影响脾胃运化功能，发为泄泻。脾虚则土虚木乘，致使脾气更虚，则久泻反复发作；肝气郁结日久，失于疏泄，阻滞气机，甚则脾胃气机乖乱，故症见情志不畅或精神紧张后即刻出现泄泻，伴有肠鸣矢气频、胃脘痞满、食少纳呆等；脾胃运化不足，气血失充，或肝郁化热，耗伤肝阴，阴血不足，故症见神疲倦怠，四肢乏力等；肝气不畅，横逆犯胃，胃气上逆，故见暖气、口干口苦等症。

2.4 肝郁脾虚型功能性腹泻治法

中医治疗 FDi 是以针对不同证型的久泻病来辨证论治。根据其基本原则为脾虚湿盛，所以基本治则为健脾化湿或运脾化湿等，根据不同证型及泄泻治疗原则也有所变化。据相关研究^[28]，中医治疗 FDi 以内服汤药居多，其次为针刺疗法、穴位贴敷、埋线疗法等。以下中医证型较为常见，临床研究较多：脾胃虚弱证、脾虚湿盛型、脾虚湿热型、脾肾阳虚证、肝郁脾虚证。

导师认为肝郁脾虚型 FDi 因病程日久，反复发作，已为虚实夹杂之候，肝脾两脏功能失调，应当肝脾同治。肝者，木也，性条达恶抑郁。肝主疏泄、藏血，又主情志。故治肝之法当先舒畅肝气，若肝郁化热，灼伤肝阴，当先清肝热、补肝阴；肝主疏泄又协调脾胃升降功能，故治肝之时也当调理脾气，《金匱要略》提出“夫治未病者，见肝之病，知肝传脾，当先实脾”，“脾实，则肝自愈”体现了治肝实脾的重要。脾

者，土也，喜燥恶湿，主运化，故理脾之法当先燥湿。脾虚与内在湿邪相互影响，湿邪壅滞阻碍脾的运化，脾胃运化失常又助湿邪内留，故祛湿燥湿为首先。肠道清浊不分，混杂而下则发为泄泻，肝脾同治还需配止泻之法，明代李中梓《医宗必读·泄泻》提出“淡渗、升提、清凉、疏利、甘缓、酸收、燥脾、温肾、固涩”的治泄九法，导师临床上使用淡渗、升提、甘缓、酸收、固涩等治法颇多，针对不同大便性状采用不同的治法及相应的中药。

2.5 加味痛泻要方药物组成及解析

根据导师经验自拟方加味痛泻要方，药物组成：炒白术、炒陈皮、赤芍、炒白芍、炒防风、木香、黄连、藿香、佩兰、煨诃子、芡实、五倍子、石榴皮、赤石脂。此方出自元代朱丹溪的著作《丹溪心法》，原方为“炒白术（三两）、炒芍药（二两）、炒陈皮（两半）、防风（一两）。久泻，加升麻六钱。上锉。分八帖，水煎或丸服”。治疗肝郁脾虚之痛泻。明代吴昆在《医方考》指出：“泻责之脾，痛责之肝；肝责之实，脾责之虚。脾虚肝实，顾令痛泻”，原方所治痛泻之证由肝脾不和，土虚木乘所致。而痛泻一词，与现代医学 IBS-D 疾病相接近，已有许多临床研究的文献证明以痛泻要方为基础方治疗 IBS-D 的有效性^[39]。

加味痛泻要方选用痛泻要方原方 4 味药为君药，其中白术甘苦温，益气健脾，被前人誉为“脾脏补气健脾第一要药”，兼燥湿利水；白芍、赤芍同用，其中白芍长于敛阴柔肝，赤芍则长于清肝活血，两药合用，清肝柔肝；防风具升散之性，疏肝解郁，伍白术则能鼓舞脾之清阳；原方 4 味药予以炒制后不仅入脾经，还能增强收敛止泻之功。木香辛苦温，行气健脾，黄连苦寒，清热燥湿解毒，二药合用为香连丸，取其清热化湿，行气止痛之意；藿香、佩兰配伍，意为行气化湿醒脾；以上四味药以行气化湿兼顾醒脾之效，为臣药。煨诃子苦酸涩，涩肠止泻；芡实甘涩平，可健脾除湿，收敛止泻；五倍子酸涩入大肠经，涩肠止泻；石榴皮酸涩温，亦为收敛止泻之效；赤石脂酸涩温，收敛涩肠止泻；以上五

味药，性酸涩，尽收敛止泻之功，为佐药。诸药合用，共奏健脾疏肝、涩肠止泻之功。方中肝脾同治，调肝之品选用防风伍赤、白芍，取其升散收敛之意。《本草从新》记载：“辛能散气”、“辛散郁”，肝郁宜疏，风药疏肝在于辛散舒达、升发鼓动之性，而且能升散脾之清阳。行气化湿与理气燥湿同行，令湿邪居无定所。最后予酸涩收敛之品，治疗主症泄泻，标本同治。

2.6 现代药理研究

有研究显示，痛泻要方主要含有镇痛止泻、抗炎、抗肿瘤等作用，其中镇痛止泻表现为对肠道平滑肌的抑制作用和对内脏痛觉、肠道电解质和水的分泌影响^[40]。王蓓蓓^[41]等通过研究发现该方可抑制家兔乙酰胆碱，减缓小肠平滑肌的运动；楚更五^[42]等通过研究发现该方水提取物能明显减慢体外肠肌以及部分结肠收缩幅值和基线；刘增娟^[43]等发现该方可以抑制钙离子通道，避免活化肥大细胞，减少肥大细胞内组胺等过敏介质的释放，可能是抗炎作用机制之一。吴素珠等^[44]观察该方对小鼠应激腹泻的影响，采用番泻叶水煎剂灌胃造模，结果表明痛泻要方具有明显的止泻和抗应激作用。

白术主要含有挥发油、内脂类成分、苷类、多糖及氨基酸等化合物^[45]。有研究表明，白术对胃肠道功能具有有双向调节的作用，如挥发油组分(主要含有单萜和倍半萜烯)、水洗脱液组分(含有 5-羟甲基糠醛和小分子糖)和多糖组分能促进胃肠蠕动；石油醚组分(含有倍半萜烯内酯)和醇洗脱液组分(含有聚乙炔)则起抑制作用。白术内酯 I 通过多胺介导的钙离子通道信号传导途径，对肠上皮细胞代谢起一定促进作用^[46]。

陈皮主要含有挥发油、黄酮类化合物、有机胺和微量元素。研究证实陈皮具有抗炎、抗肿瘤、保护肝肾、抑制肥胖等作用。还有研究显示^[47]，其陈皮苷具有抗氧化、护肝和神经保护作用。川陈皮素具有破坏细菌结构，干扰细胞膜渗透，抑制蛋白质合成，促进细菌死亡的作用，这是其抗菌作用机制^[48]。

防风主要含有色酮类、香豆素类、挥发油、酸性多糖类成分，主要药理作用为解热镇痛、抗炎、抗菌、抗过敏、抗肿瘤、增强免疫力等^[49]。在其抗炎、抗菌作用中，有研究显示其对金黄色葡萄球菌、二型溶血性链球菌、痢疾杆菌、枯草杆菌以及某些真菌、病毒等均有抑制作用；防风水煎剂有较为明显的镇静、镇痛作用。

白芍、赤芍含有的化学成分相似，主要含有芍药苷类、单萜类、三萜类、黄酮类、挥发油类、以及鞣质类化合物。它们均具有抗氧化、抗炎、抗抑郁、抗血栓和动脉粥样硬化、镇痛、抗炎等作用。白芍抗炎、镇痛、抗抑郁等作用优于赤芍，因其基础芍药内酯苷在这方面作用更强；赤芍则有明显抗血小板聚集的作用，白芍则无此作用^[50]。

木香、黄连合为香连丸，具有清热化湿，行气止痛之效。有研究表明香连丸具有抗胃溃疡、抗腹泻、抗菌、抗溃疡性结肠炎作用^[51]。陈宝忠^[52]等使用不同剂量造模进行实验，结果表明香连丸能抑制由蓖麻油或番泻叶造模的小鼠腹泻，并且效果明显。张新峰^[53]等观察香连丸对化疗相关性腹泻小鼠模型的生存、腹泻、肠道病理、回肠组织中促炎细胞因子的影响，结果显示与对照组相比，香连丸生存时间、腹泻评分、肠道病理损伤程度均有降低。

广藿香主要有大量挥发油类物质，如萜类、酮类、酚类、醇类、酯类等化合物，广藿香还含有其他如黄酮类、酚酸类等化合物^[54]。有研究^[55]表明减轻结肠水肿、溃疡、坏死，减少病变黏膜中炎症细胞浸润，促进黏膜愈合等作用，也有学者研究^[56]表明，广藿香可减轻因盐酸或乙醇诱导的黏膜损伤，通过多化合物、多通路的调节网络发挥胃保护作用，具有治疗炎症性胃病的作用。

佩兰主要含有挥发油类物质，全草含挥发油 1.5%-2.0%，挥发油中含有如有聚伞花素、橙花醇乙酯、5-甲基麝香草醚、延胡索酸、琥珀酸、甘露醇等。主要有抗炎、抗肿瘤、祛痰、增强免疫力等多种作用^[57]。

诃子、五倍子主要成分为鞣质类化合物，具有收敛、沉淀蛋白的作用，与中医所讲收敛之性一致，另外还具有抗氧化、抑菌、提高免疫力、抑制胃肠运动等相关作用^[58, 59]。石榴皮主要含有多酚类如鞣质类、黄酮类化合物，具有不同程度的抗菌、抗病毒、促进黏膜愈合、提高免疫力等作用^[60]。芡实作为药食两用药材，主要含有甾醇类、黄酮类、环肽类、脑苷脂类及其他的一些化合物，具有抗氧化、抗疲劳、延缓衰老等作用^[61]。赤石脂属于矿石类药材，主要含有水硅酸铝及氧化铁，在消化道有较强的吸附作用，能减少毒物、细菌毒素及其代谢产物对肠粘膜的刺激，具有止泻作用^[62]。

综上所述，加味痛泻要方可能通过调整肠道运动、改变肠道蠕动节律、抗菌、抗肠道黏膜炎症、促进肠道黏膜修复、抗氧化、吸收肠道水分与电解质等现代药理学作用来达到治疗 FDi 的效果。

3 问题与展望

祖国医学在治疗 FDi 上相比现代医学常规治疗具有一定优势，本次临床研究发现加味痛泻要方在治疗肝郁脾虚型 FDi 上取得良好的效果。但本研究仍存在部分不足，需要继续加强、改正。

(1) 本次临床研究样本量偏小，病例来源较为单一，因此在数据统计上存在偏差，可能影响实验结果；

(2) 整个研究过程、治疗过程及随访时间较短，与 FDi 疾病易反复发作相比，本临床试验远期治疗效果还有待商榷。

(3) 因个人能力有限、研究条件的限制及新冠疫情的影响等客观原因，未予以其他更多疾病疗效评价方式，仅对临床症状做了初步分析，研究不够深入。

今后将继续修正上述问题，更好的研究中医药治疗本病的优势及疗效、作用机制，在临床上为 FDi 患者带来福音。

结 论

本研究使用随机对照方法观察加味痛泻要方及双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊治疗肝郁脾虚型功能性腹泻患者的临床疗效，通过统计学分析得出，两组治疗前后都有治疗效果，其中治疗组有效率达 93.9%，对照组有效率为 60.6%，治疗后组间对比，治疗组有效率优于对照组；在降低排便频次上两组治疗效果相当，无明显差异；在改善大便性状上，治疗组优于对照组；在改善情志或精神影响泄泻、肠鸣矢气、神疲乏力、胃脘痞满、噎气、口干口苦、食少纳呆等症状上治疗组均有改善作用，且在噎气、口干口苦、食少纳呆等症状上治疗组效果优于对照组；在复发率对比上，治疗组在 4 周后复发率低于对照组。研究期间，两组均未出现严重安全性问题。

综上可得出结论：加味痛泻要方联合双歧杆菌三联活菌胶囊治疗肝郁脾虚型功能性腹泻对比单用双歧杆菌三联活菌胶囊疗效较好，能明显改善患者大便性状及排便频次，在对情绪或精神易发腹泻、肠鸣矢气、神疲乏力、胃脘痞满、噎气、口干口苦、食少纳呆等症状上均有较好的疗效，且安全性较好，复发率较低。

参考文献

- [1]方秀才, 侯晓华, 等. 罗马IV: 功能性胃肠病(中文翻译版)[M]. 4版. 北京: 科学出版社, 2016.
- [2]Sperber A D, Bangdiwala S I, Drossman D A, et al. Worldwide Prevalence and Burden of Functional Gastrointestinal Disorders, Results of Rome Foundation Global Study - ScienceDirect[J]. Gastroenterology, 2021,160(1):99-114.
- [3]Zhao Y F, Guo X J, Zhang Z S, et al. Epidemiology of Functional Diarrhea and Comparison with Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome: A Population-Based Survey in China[J]. Plos One, 2012,7(8):906-907.
- [4]李琳, 李岩. 肠道菌群失调与功能性腹泻[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2014,23(07):723-726.
- [5]张声生, 王垂杰, 李玉峰, 等. 泄泻中医诊疗专家共识意见(2017)[J]. 中医杂志, 2017,58(14):1256-1260.
- [6]Blake M R, Raker J M, Whelan K. Validity and reliability of the Bristol Stool Form Scale in healthy adults and patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome.[J]. Alimentary pharmacology & therapeutics, 2016,44(7):693-703.
- [7]Tack J, Drossman D A. What's new in Rome IV?[J]. Neurogastroenterology & Motility the Official Journal of the European Gastrointestinal Motility Society, 2017.
- [8]Drossman, Douglas A. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features, and Rome IV[J]. Gastroenterology, 2016,150(6):1262-1279.
- [9]Sandler R S, Everhart J E, Donowitz M, et al. The burden of selected digestive diseases in the United States[J]. Gastroenterology, 2002,122(5):1500-1511.
- [10]Palsson O S, Whitehead W, Trnblom H, et al. Prevalence of Rome IV Functional Bowel Disorders Among Adults in the United States, Canada, and the United Kingdom[J]. Gastroenterology, 2020,158(5):1262-1273.
- [11]Black C J, Drossman D A, Talley N J, et al. Functional gastrointestinal disorders: advances in understanding and management[J]. Lancet (London, England), 2020,396(10263):1664-1674.
- [12]Tack J. Functional diarrhea[J]. Gastroenterol Clin North Am, 2012,41(3):629-637.
- [13]Lacy B E, Mearin F, Chang L, et al. Bowel Disorders.[J]. Gastroenterology, 2016,150(6):1393-1407.
- [14]Malagelada C, Drozdal M, Seguí S, et al. Classification of functional bowel disorders by objective physiological criteria based on endoluminal image analysis[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2015,309(6):G413.

- [15]Burns G, Carroll G, Mathe A, et al. Evidence for Local and Systemic Immune Activation in Functional Dyspepsia and the Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review[J]. Am J Gastroenterol, 2019,114(3):429-436.
- [16]Tap J, Derrien M, Tornblom H, et al. Identification of an Intestinal Microbiota Signature Associated With Severity of Irritable Bowel Syndrome[J]. Gastroenterology, 2017,152(1):111-123.
- [17]葛均波等. 内科学[M]. 人民卫生出版社, 2018:223-226.
- [18]李岩. 慢性腹泻与肠道菌群失调[J]. 中国实用内科杂志, 2003(10):584-586.
- [19]Emeran, A, Mayer, et al. Gut/brain axis and the microbiota. [J]. Journal of Clinical Investigation, 2015:926-938.
- [20]Drossman D A. Gastrointestinal Illness and the Biopsychosocial Model [J]. Psychosomatic Medicine, 1997,60(3):258-267.
- [21]李菁, 张涛, 田宇. 功能性胃肠病患者的精神心理因素调查[J]. 中国社区医师, 2016,32(03):16-17.
- [22]岳李. 功能性胃肠病患者精神心理因素调查及抗抑郁治疗效果分析[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2012,15(18):43-44.
- [23]王玉明王邦茂张维铭张庆瑜刘文天. 功能性便秘与功能性腹泻病人5-羟色胺转运体基因多态性分析[J]. 中华消化杂志, 2004(08):48-49.
- [24]季洁如, 陈胜良. 功能性胃肠病的遗传机制——相关基因研究[J]. 国际消化病杂志, 2008(05):377-379.
- [25]龙艳芹, 侯晓华. 功能性胃肠病的病因和发病机制研究进展[J]. 医学与哲学(临床决策论坛版), 2008(04):46-47.
- [26]刘燕, 于晓峰, 童依丽. 饮食因素在功能性胃肠病发病机制中的作用[J]. 中华消化杂志, 2015,35(07):495-497.
- [27]Fritscher-Ravens A, Schuppan D, Ellrichmann M, et al. Confocal Endomicroscopy Shows Food-Associated Changes in the Intestinal Mucosa of Patients With Irritable Bowel Syndrome[J]. Gastroenterology, 2014,147(5):1012-1020.
- [28]田帝, 王垂杰. 中西医治疗功能性腹泻研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2019,21(11):222-224.
- [29]伍晓剑. 双歧杆菌、肠球菌、乳杆菌和芽孢杆菌四联活菌肠溶胶囊治疗慢性腹泻的疗效及安全性分析[J]. 中国现代药物应用, 2014,8(01):5-7.
- [30]贾延贞. 双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊治疗小儿腹泻的疗效观察[J]. 现代消化及介入诊疗, 2016,21(01):94-96.
- [31]王玉玲, 聂向荣, 甘兰庄, 等. 蒙脱石散联合双歧杆菌活菌胶囊治疗功能性腹泻60例疗效观察[J]. 河北中医, 2009,31(11):1752-1753.
- [32]Pierro F D, Bertuccioli A, Giuberti R, et al. Role of a berberine-based nutritional supplement in reducing diarrhea in subjects with functional gastrointestinal disorders[J]. Minerva gastroenterologica e dietologica, 2020,66(1):29-34.
- [33]Lee H T, Kim B J. Trimebutine as a modulator of gastrointestinal motility[J]. Arch Pharm Res, 2011,34(6):861-864.
- [34]叶佳媚, 陈道荣, 邱峰. 氟哌噻吨美利曲辛片治疗伴焦虑抑郁障碍的功能性胃肠病的临床观察[J]. 中国医院药学杂志, 2010,30(23):1996-1998.

- [35]刘丽. 氟哌噻吨美利曲辛对伴焦虑抑郁状态的FD患者的疗效观察[D]. 山东大学, 2016:51-52.
- [36]吴勉华等. 中医内科学[M]. 中国中医药出版社, 2012:247-248.
- [37]孙锦程. 中医泄泻病名通考[D]. 南京中医药大学, 2018:1-2.
- [38]Guilbert, J. J. The World Health Report 2002 - Reducing Risks, Promoting Healthy Life. [J]. Education for Health: Change in Learning & Practice (Taylor & Francis Ltd), 2003:661-667.
- [39]冯书彦, 李天望. 以痛泻要方为基础方治疗腹泻型肠易激综合征的Meta分析[J]. 中国医药科学, 2021,11(03):33-36.
- [40]章宸, 刘斌, 郑虎占, 等. 痛泻要方药理作用和临床应用研究概况[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010,16(07):223-226.
- [41]王蓓蓓, 楚更五, 郑梅. 痛泻要方与乙酰胆碱对家兔离体小肠平滑肌作用的研究[J]. 浙江中医杂志, 2007(04):235-237.
- [42]楚更五, 张建英, 饶高雄, 等. 痛泻要方水提取物及其萃取成分对大鼠体外肠肌的作用[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2007(03):153-155.
- [43]刘增娟, 赵玉斌. 痛泻要方抑制致敏大鼠腹腔肥大细胞脱颗粒的研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2007(14):1901-1903.
- [44]吴素珠, 肖文霞, 廖晶晶, 等. 痛泻要方治疗小鼠应激腹泻的实验研究[J]. 中医药信息, 2008(01):75-76.
- [45]左军, 张金龙, 胡晓阳. 白术化学成分及现代药理作用研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2021,23(10):6-9.
- [46]顾思浩, 孔维崧, 张彤, 等. 白术的化学成分与药理作用及复方临床应用进展[J]. 中华中医药学刊, 2020,38(01):69-73.
- [47]Cho J. Antioxidant and neuroprotective effects of hesperidin and its aglycone hesperetin. [J]. Archives of Pharmacal Research, 2006,29(8):699-706.
- [48]吴惠君, 欧金龙, 池晓玲, 等. 陈皮药理作用研究概述[J]. 实用中医内科杂志, 2013,27(17):91-92.
- [49]辛国, 李鑫, 黄晓巍. 防风化学成分及药理作用[J]. 吉林中医药, 2018,38(11):1323-1325.
- [50]王倩, 李柳潼, 马永犇, 等. 白芍与赤芍化学成分和药理作用比较研究及质量标志物的预测分析[J]. 中国新药杂志, 2021,30(12):1093-1098.
- [51]卢敏, 熊山, 牟艳玲. 香连丸的化学成分和药理作用研究进展[J]. 化学工程师, 2018,32(12):68-71.
- [52]陈宝忠, 许峰, 肖洪彬. 香连丸抗小鼠腹泻作用的实验研究[J]. 中医药信息, 2010,27(04):43-44.
- [53]张新峰, 乔翠霞, 程旭锋, 等. 香连丸对化疗相关性腹泻小鼠生存时间与回肠组织中促炎因子的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2016,43(12):2661-2663.
- [54]凡杭, 聂安政, 包莉, 等. 藿香化学成分与药理作用研究进展[J]. 中国野生植物资源, 2021,40(11):45-53.
- [55]苏冀彦. 从T细胞角度探讨广藿香酮对炎症性肠病的免疫调节作用[D]. 广州中医药大学, 2015:79-80.
- [56]Nam H H, Kim J S, Lee J, et al. Pharmacological Effects of Agastache rugosa against Gastritis Using a Network Pharmacology Approach[J]. Bio

molecules, 2020,10(9):770-776

- [57] 吕文纲, 王鹏程. 佩兰化学成分、药理作用及临床应用研究进展[J]. 中国中医药科技, 2015,22(03):349-350.
- [58] 王嘉伦, 王培杰, 易智威, 等. 诃子的化学成分、药理作用及炮制配伍应用研究进展[J]. 中医药信息, 2016,33(03):123-126.
- [59] 郭姝彤, 刘永仙, 艾彩莲, 等. 五倍子有效成分提取分离、药理作用及临床应用研究进展[J]. 陕西中医, 2015,36(06):762-764.
- [60] 林勇. 石榴皮的化学、药理与临床研究概述[J]. 中药材, 2010,33(11):1816-1819.
- [61] 刘琳, 刘洋洋, 占颖, 等. 芡实的化学成分、药理作用及临床应用研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2015,30(02):477-479.
- [62] 钟赣生. 中药学[M]. 中国中医药出版社, 2012:211-212.

附录 1 文献综述

中医药治疗功能性腹泻研究现状

功能性腹泻是一种无明显器质性病变的功能性胃肠病，主要表现为 25% 以上的排便为松散便或水样便，并且不伴有明显的腹痛、腹胀等不适症状，病程持续至少 6 个月以上。中医学上无此病名，但按照症状表现，符合中医泄泻病、久泻的范畴，可以参照泄泻的治法治则辨证论治。

1 病因病机

古人对泄泻病机早有描述，在《黄帝内经·素问》中就有提到：“清气在下，则生飧泄”，指出脾之清阳下降，则会出现泄泻；“湿胜则濡泄”则指出了泄泻的基本原因是湿邪过胜；“春伤于风，夏生飧泄”则提出不应春气、受风邪所伤后，夏季易出现泄泻，完谷不化；“秋三月，此谓容平……此秋气之应，养收之道也；逆之则伤肺，冬为飧泄，奉藏者少”表示秋季养“收”之道，若不顺应秋收之气，则易伤华盖，至冬季则易出现泄泻，完谷不化；“饮食不节，起居不时者，阴受之，阴受之则入五脏，入五脏则满闭塞，下为飧泄，久为肠澼”，表明了饮食不节，起居作息无常，《藏气法时论》曰：“脾病者，虚则腹满肠鸣，飧泄，食不化”，意为脾气亏虚，脾胃受损是泄泻的基本病机；《难经》曰：“泄凡有五……有胃泄、有脾泄、有大肠泄、有小肠泄、有大瘕泄”，首次以脏腑命名，总结出了“五泄”。张仲景在《伤寒杂病论》中对泄泻、下利的辨证论治总结出许多方法及方剂，如葛根汤、葛根芩连汤、五苓散、大柴胡汤、赤石脂禹余粮汤、四逆汤、四逆散以及针灸方法等；《景岳全书》云“凡遇怒气便作泄泻者，必先以怒时挟食，致伤脾胃……此肝脾二脏之病也”，提出泄泻的病因病机与情志有关，如怒则伤肝，肝气横逆，伤及脾胃；张景岳还提到：盖胃为水谷之海而脾主运化，使脾健胃和，则水谷腐熟而化气化血以行营卫，若饮食失节，起居不时以致脾胃受伤则水反为湿，谷反为滞，精华之气不能输化乃致合污下降而泻痢作矣。可见张景岳认识到本病的发病原因以及发病机制

与饮食、情志相关，并进一步指出本病大多与肝脏与脾脏有着密切关系。

《三因极一病方论》也认为此病与情志变化关系密切，得出“喜则散，怒则激……精神夺散，必致溏泄”的结论。当代医家多继承和总结了古代医家所言，泄泻病主要病因病机有感受外邪、饮食所伤、情志失调、劳倦伤脾、久病年老等方面。当代中医药治疗泄泻也是以此为基础的。

2 治疗方法

调查相关文献显示，以下 FDi 中医证型较为常见，临床研究较多：脾胃虚弱证、脾虚湿盛型、脾虚湿热型、脾肾阳虚证、肝郁脾虚证。中医治疗 FDi 以内服汤药居多，其次为针刺疗法、穴位贴敷等。

2.1 中药内服

目前中医药治疗 FDi 的辨证分型主要有证型为脾胃虚弱证、脾虚湿盛证、脾虚湿热证、肝郁脾虚证、脾肾阳虚证五种。

2.1.1 脾胃虚弱证与脾虚湿盛证

脾胃虚弱证病机为脾胃虚弱，脾失健运，从而水谷不化，清浊混杂而下。该分型诊断以便溏、神疲乏力、食欲减退、面色无华或萎黄，舌质淡或有齿痕，苔薄白，脉细虚或细弱等为其症状及舌脉象；脾虚湿盛证多由六淫湿邪侵袭，阻滞中焦气机，致使脾胃升降失常，清浊不分。该分型诊断以粪质如水样、大便次数增加、食少纳呆、舌体淡胖、苔白腻、脉细弱或濡细为其症状及舌脉象；此两种证型使用最多的方剂为参苓白术散及其加减方。唐旭东^[1]教授认为 FDi 脾胃虚弱型基本病机是脾胃损伤，脾为湿困，肠道失司。治疗该病除了健脾燥湿，还应辅以通降胃气，同时兼顾活血调气。

仇瑞莉等^[2]使用参苓白术散治疗该病并研究其二胺氧化酶（DAO）、炎症因子水平的变化，治疗后肠道功能积分、胃肠相关激素水平的差异，对照组为常规治疗药物组（如双歧杆菌四联活菌、谷维素、蒙脱石散

等), 结果发现治疗后中药组 DAO、相关炎症因子水平、肠鸣音积分、腹胀腹痛积分和胃肠反应积分均低于对照组, 得出结论为参苓白术散治疗 FDi 有良好的治疗效果, 可显著降低 DAO 和相关炎症因子水平。

何海滨等^[3]使用参苓白术散治疗 60 例该病患者进行随机对照试验观察临床疗效及其对肠道菌群的影响, 对照常规西医治疗组, 中药组临床总有效率为 93.33%, 高于对照组的 73.33%, 且肠道中双歧杆菌、乳酸杆菌等益生菌的高于对照组, 大肠杆菌低于对照组, 得出结论为参苓白术散治疗本病效果较好, 且能调节肠道菌群。

张敏^[4]研究参苓白术散治疗患有 FDi 大鼠远端结肠的作用机制中发现, 参苓白术散对大鼠肠道平滑肌离子转运的机制是通过调控顶膜上的钠离子通道、基底膜上的钾离子通道来控制钠、钾离子的吸收, 调控顶膜上的氯离子通道及 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ 转运体, 从而影响氯离子和 HCO_3^- 的分泌。两者通过促进钠离子的吸收而发挥对模型大鼠的止泻作用。这些临床研究证明了参苓白术散治疗的有效性及其可能作用机制。

李元^[5]研究得出, 在使用参苓白术散加减方干预后, 脾虚型 FDi 模型大鼠下丘脑及外周血中 Ghrelin、CCK、VIP 表达趋向于正常, 说明名方参苓白术散可能通过调节脑肠肽的表达, 从而维持神经-内分泌网络稳态, 调控胃肠功能发挥治疗作用。

严林^[6]使用自拟实脾渗湿方治疗脾虚湿盛型 FDi 患者 60 例, 实脾渗湿方取方参苓白术散加减化裁, 结果示该方治疗脾虚湿盛型 FDi 有效, 其作用机理与调控肠道微生态平衡、调节胃肠蠕动、改善胃肠相关神经递质水平、调节免疫功能、抗炎等有关。

袁立红^[7]等对所在医院内 126 例脾胃虚弱型 FDi 患者进行随机对照研究, 研究组予参苓健脾丸治疗, 对照组予马来酸曲美布汀片治疗, 4 周后与对照组比较, 研究组的总有效率为 92.06%, 较对照组相比, 差异有统计学意义。治疗后研究组腹泻次数、大便形状、平均总积分与对

照组比较更低，差异有统计学意义。结论得出采用参苓健脾丸治疗脾胃虚弱型功能性腹泻效果更佳。

范紫君^[8]等使用自拟健脾渗湿方对 68 例脾虚湿盛型 FDi 患者进行随机对照试验，对照组治疗使用马来酸曲美布汀联合复方嗜酸杆菌，治疗 4 周后结果示中药组在改善大便次数和大便性状等主要症状上效果优于对照组，在改善腹胀、肢体困重、完谷不化等次要症状上效果优于对照组。

2.1.2 脾虚湿热证

脾虚湿热证多因湿邪日久，郁而化热，湿热互结，阻碍脾脏运化及气机升降，清阳不升，浊阴不降，发为泄泻。该分型诊断以大便时溏时泻，或泻下色黄臭秽，便后不爽，食少纳差，乏力，口中黏腻，小便短赤，舌苔黄厚腻，脉滑数或濡数为主要症状及舌脉象；该证型治疗主要以健脾清热化湿为治则的方剂。陈静^[9]使用运脾化湿清热汤治疗脾虚湿热型慢性功能性腹泻 80 例进行随机对照临床研究，该方组成有茯苓、炒白术、芡实、薏苡仁、秦皮、椿根白皮、马齿苋、木槿花、黄连及丹皮。对照组使用复方谷氨酰胺肠溶胶囊治疗，治疗 4 周后发现治疗组总有效率相比对照组较高，治疗后治疗组在中医证候积分及证候疗效上较对照组有明显改善。

2.1.3 肝郁脾虚证

肝郁脾虚证多因忧思恼怒、情志不畅而致肝气郁结，横逆犯脾，以致脾气亏损，运化无权，清浊而下。该分型诊断以大便时干时稀，时有腹痛肠鸣、情志不畅易诱发或加重、精神焦虑、神疲乏力、舌质红、苔薄白或薄黄、脉弦或弦细为主要症状及舌脉象；该证型治疗主要以疏肝运脾止泻为治则的方剂。赵永强^[10]使用十味固肠汤自拟方作为治疗本证的观察组对 60 例肝郁脾虚型 FDi 患者进行随机对照试验，对照组选用蒙脱石散配合复方谷氨酰胺肠溶胶囊。结果示两组均能改善患者的临床症

状，但中药组疗效优于对照组。祁建新等^[11]使用痛泻要方加味合心理疏导治疗该证型 FDi 患者并进行随机对照试验，对照组使用常规药物治疗，2 周疗程后治疗组在症状、体征、大便次数及性状方面改善均优于对照组。

2.1.4 脾肾阳虚证

脾肾阳虚证多由恣啖生冷，损伤脾阳，久则及肾，致使脾肾阳虚，或素体肾阳不足，难以温煦脾阳，肠道失于固摄，清浊不分，混杂而下所引起。该分型诊断以大便溏泄、或量少次多、食欲下降、神疲倦怠、腰膝酸软、畏寒肢冷、舌淡苔白、脉沉迟或无力为主要症状及舌脉象。该证型治疗主要以温补肾阳，助阳止泻为治则的方剂。陈兴慧^[12]使用温阳止泻自拟方对 60 例脾肾阳虚 FDi 患者进行随机对照试验，结果示治疗组在改善大便性状，畏寒肢冷，腰膝酸软等方面，优于对照组；该方可能通过调节胃肠蠕动及肠道微生态、调控胃肠相关激素水平、抗炎及提高免疫功能等的机制来达到治疗效果。贾永兰等^[13]使用温补脾肾法对 80 例脾肾阳虚 FDi 患者进行随机对照试验，治疗组采用自拟参附汤 1 剂/日，对照组使用匹维溴铵 3 次/日，50 mg/次，洛派丁胺 3 次/日，2mg/次，8 周治疗后治疗组总有效率达 92.5%，对照组为 80%，结果为自拟参附汤疗效确切，远期疗效优于单一西药治疗。

2.2 针刺治疗

针刺治疗 FDi 疗效也有许多临床研究证据，主要来源于针灸穴位对肠道功能的调节，如足三里、天枢、中脘、关元、脾俞、神阙、大肠俞、上巨虚、肾俞、阴陵泉、百会等穴位^[14, 15]。周思远^[16]研究天枢穴针刺治疗 FDi 双向调节肠道功能的中枢机制，通过对照正常人的临床症状及静息状态下脑功能局部一致性的差异来探讨其作用机制，结果示针刺天枢穴能明显的减少 FDi 患者的周排便次数，改善大便性状并发现其作用机制可能是刺激大脑皮层的脑功能活动以及自稳态网络相关脑区功能的调整，丘脑和前扣带回可能是其效应中靶向调节的重点区域。黄活石^[17]研

究通过针刺大肠腧及天枢穴治疗 FDi 大鼠模型的作用机理, 结果发现电针能缓解大鼠的腹泻症状, 电针大肠腧可以上调海马 BDNF 水平, 引起结肠和海马组织蛋白含量的变化, 从而达到治疗 FDi 的目的。王斌^[18]等针刺上巨虚、曲池对 116 例 FDi 患者进行随机对照研究, 对照组予盐酸洛哌丁胺口服, 观察指标为 1 周后的自主排便总次数及粪便性状评分。结果示治疗 6 周、8 周观察指标与对照组有差异, 治疗 8 周后大便性状改善程度明显优于对照组。张碧莹^[19]比较电针合穴配穴、俞募穴配穴、合募俞穴配穴与盐酸洛哌丁胺口服治疗 FDi 患者 105 例的疗效进行随机对照研究, 4 周治疗后合穴配伍组、俞募穴配伍组均可有效减少周排便次数, 改善大便性状, 治疗效应可维持 4 周。

2.3 其他治疗

FDi 还有其他治疗方法, 如灸法、穴位贴敷法等但相关临床研究文献较少, 证据不够充分; 林丹丹^[20]使用隔姜灸配合针刺对 60 例脾阳虚 FDi 患者进行随机对照试验, 对照组选用单纯针刺治疗, 其中治疗组采取针灸结合的治疗方式, 常规针刺治疗并在得气后进行补法, 选取腹部的神阙、天枢、关元穴位进行隔姜灸, 每个穴位燃烧 3 壮艾柱, 每周 2 次, 3 周为 1 疗程。治疗后结果示患者各项中医证候指标降低, 治疗组降低程度优于对照组。金玲肖等^[21]使用双歧杆菌三联活菌联合中药穴位贴敷对 82 例 FDi 患者进行临床随机对照试验, 其中治疗组使用吴茱萸、高良姜、丁香、肉桂、白芥子、延胡索、苍术等药物制成膏状贴敷于上巨虚、天枢、足三里、关元等穴位, 对照组单纯使用双歧杆菌三联活菌。治疗 4 周后穴位贴敷组临床疗效优于对照组, 主要症状积分显著降低。

2.4 讨论

从调查文献来看, 目前中医药治疗 Fdi 有一定的治疗效果。FDi 属中医泄泻病, 病位在肠, 但与肝、脾、肾三脏密切相关。基本病机主要为脾虚湿盛, 对于不同证型采用益气、健脾、化湿、疏肝、温肾等治法。疗法上中医主要以汤药内服为主, 外治法有针刺、灸法、穴位贴敷等。

但大多数该方面临床研究都存在样本量小、病例来源单一、观察期较短、存在偏倚、重复研究等问题^[22]，仍需进一步研究得出循证评价高的证据。

参考文献

- [1] 马金鑫,唐旭东,王凤云,等.唐旭东辨证应用参苓白术散加减治疗功能性腹泻脾胃虚弱证的临床经验[J].辽宁中医杂志,2020,47(05):44-46.
- [2] 仇瑞莉,张小瑞,刘江波.参苓白术散治疗功能性腹泻(脾胃虚弱证)疗效及对DAO、TNF- α 等炎症因子的影响[J].中华中医药学刊,2018,36(08):1957-1959.
- [3] 何海滨,王美蓉,陈龙娇,等.参苓白术散加减治疗脾胃虚弱型功能性腹泻的疗效及对肠道菌群的影响[J].实用中西医结合临床,2021,21(12):16-17.
- [4] 张敏.基于离子转运研究参苓白术散对功能性腹泻大鼠远端结肠的作用机制[D].中国中医科学院,2019:13-16.
- [5] 李元.基于脑肠肽探讨功能性腹泻脾虚证“脾失健运”生物学机制及中药疗效机制[D].北京中医药大学,2018:55-56.
- [6] 严林.实脾渗湿方治疗脾虚湿盛型功能性腹泻的临床研究[D].南京中医药大学,2014:30-32.
- [7] 袁立红,张姝娜.参苓健脾丸治疗脾胃虚弱型功能性腹泻临床效果分析[J].中国现代医生,2017,55(10):121-123.
- [8] 范紫君,林敏,胡运莲,等.健脾渗湿汤治疗功能性腹泻的临床疗效观察:第三十一届全国中西医结合消化系统疾病学术会议,中国山东济南,2019[C].
- [9] 陈静.运脾化湿清热汤治疗脾虚湿热型慢性功能性腹泻临床观察[D].湖北中医药大学,2016:10-12.
- [10] 赵永强.十味固肠汤治疗脾虚肝郁型功能性腹泻的临床研究[D].陕西中医药大学中医内科学,2016:119-121.
- [11] 季铁铮.逍遥散合痛泻要方治疗肝郁脾虚型功能性腹泻38例疗效观察[J].中医药导报,2010,16(3):38-40.
- [12] 陈兴慧.温阳止泻汤治疗脾肾阳虚型功能性腹泻的临床研究[D].陕西中医药大学中医内科学,2015:41-43.
- [13] 贾永兰,许振林.从脾肾阳虚论治老年性功能性腹泻40例临床疗效观察[J].中国现代药物应用,2013,7(14):89-90.
- [14] 陈雷.针灸治疗泄泻的文献系统评价和Meta分析[D].广州中医药大学针灸推拿学,2018:39-41.
- [15] 苏志维,李瑛.基于数据挖掘探析国内现代针刺治疗功能性便秘的经穴特点[J].中华中医药杂志,2014,29(12):3914-3918.
- [16] 周思远.针刺天枢穴双向调节肠道功能的中枢响应机制研究[D].成都中医药大学针灸推拿,2014:51-53.
- [17] 黄活石.电针大肠俞募穴对功能性腹泻大鼠脑肠轴相关蛋白影响的研究[D].成都中医药大学针灸推拿学,2017:48-50.
- [18] 王斌,赵盼盼,王卫刚,等.针刺上巨虚、曲池治疗功能性腹泻的疗效观察[J].陕西中医药大学学报,2019,42(06):92-95.
- [19] 张碧莹.不同腧穴配伍缓解功能性腹泻症状疗效初步比较[D].北京中医药大学,2014:49-51.
- [20] 林丹丹.隔姜灸配合针刺治疗脾阳虚型功能性腹泻的疗效观察[D].广州中医药大学,2019:45-47.

- [21] 金玲肖, 周倩, 陈霞, 等. 中药穴位贴敷联合培菲康治疗功能性腹泻的疗效观察[J]. 中国中医药科技, 2020, 27(03): 430-432.
- [22] 高莹. 中西医结合治疗功能性腹泻临床疗效的Meta分析[D]. 辽宁中医药大学, 2019: 57-59.

附录 2 论文发表情况

程定阳,叶松. 叶松基于“调肝理脾”法治疗久泄经验[J]. 康颐,2021(16):229,238.

致 谢

时间如白驹过隙，转眼即逝，三年研究生阶段也迎来了尾声，在这个告别的季节，心中有许多恋恋不舍和感激之情。这三年有许多老师、同学陪伴我学习成长，在这离别之时我想对他们表达我最诚挚的感谢。

首先我要感谢的是我的导师叶松教授。叶教授学识渊博，拥有丰富的临床经验，我很幸运能成为他的学生，在这三年跟诊学习时光里，我学会了许多经验方剂，在叶老师的指导下，我对脾胃病及相关疑难杂病有了深刻的了解和学习。其次我要感谢黄鹤老师，在规培的临床学习的过程谆谆教导，让我学到许多临床经验。还要感谢周易师兄、罗樱师姐，在完成学位论文的过程中耐心地指导我写作，帮助我解决难题。感谢脾胃科的各位老师对我工作上的指导和帮助，也感谢和我一起踏入本专业研究生阶段的各位同仁们，在平时生活和学习中互相交流，帮助我解决各种难题。感谢我的家人与朋友，对我的学习和生活给予支持、理解。

最后真挚的感谢各位专家在百忙之中抽出宝贵的时间来参加我的学位论文答辩，对我浅薄的学术知识提供指导。感谢你们！也感谢今天前来参加我毕业答辩的所有老师、同学们。谢谢！