

# 中医药在脊髓损伤神经源性肠道功能障碍的研究进展

朱黎婷, 朱毅, 张文毅, 俞君, 谢斌

朱黎婷, 复旦大学基础医学院中西医结合基础系 上海市 200032

朱毅, 南京中医药大学第二临床医学院康复教研室 江苏省南京市 210046

张文毅, 江苏省人民医院钟山康复分院 江苏省南京市 210046

俞君, 无锡市第九人民医院康复科 江苏省无锡市 214000

谢斌, 南京中医药大学 江苏省南京市 210046

朱黎婷, 主要从事针刺神经内分泌机制方面的研究.

2012年国家自然科学基金资助项目, No. 81202735

江苏省青蓝工程优秀骨干教师基金资助项目

作者贡献分布: 朱黎婷与朱毅负责文章构思; 朱黎婷、朱毅及张文毅负责文章撰写; 朱黎婷、俞君及谢斌负责文献检索、数据统计和图表制作.

通讯作者: 朱毅, 210046, 江苏省南京市栖霞区仙林大道138号, 南京中医药大学第二临床医学院康复教研室, 江苏省第二中医院针灸康复科. zhuyi1010@163.com

收稿日期: 2012-10-24 修回日期: 2012-11-08

接受日期: 2012-11-15 在线出版日期: 2012-12-18

## Chinese medicine for bowel dysfunction after spinal cord injury: Recent advances

Li-Ting Zhu, Yi Zhu, Wen-Yi Zhang, Jun Yu, Bin Xie

Li-Ting Zhu, Department of Integrated Chinese and Western Medicine, School of Basic Medical Sciences, Fudan University, Shanghai 200032, China

Yi Zhu, Department of Rehabilitation, the Second Clinical Medical College, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210046, Jiangsu Province, China

Wen-Yi Zhang, Jiangsu Provincial People's Hospital Zhongshan Rehabilitation Branch, Nanjing 210046, Jiangsu Province, China

Jun Yu, Wuxi Hand Surgery Hospital, Wuxi 214000, Jiangsu Province, China

Bin Xie, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210046, Jiangsu Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81202735; and the Blue project in Jiangsu Province excellent teachers project

Correspondence to: Yi Zhu, Department of Rehabilitation, the Second Clinical Medical College, Nanjing University of Chinese Medicine, 138 Xianlin Dadao, Xixia District, Nanjing 210046, Jiangsu Province, China. zhuyi1010@163.com

Received: 2012-10-24 Revised: 2012-11-18

Accepted: 2012-11-15 Published online: 2012-12-08

## Abstract

Neurogenic bowel dysfunction after spinal cord injury (SCI) has a significant impact on both patients' physical and mental health, severely impairing their quality of life. Although this condition has attracted wide attention in the world,

there have been few studies on it in China. So far, the theory of Chinese medicine for the treatment of SCI and neurogenic bowel dysfunction after SCI has not been established. Fortunately, Chinese medicine for the treatment of gastrointestinal autonomic nervous system dysfunction has been recognized. The finding that Chinese medicine is effective in the treatment of bowel dysfunction and can improve patients' quality of life lays a foundation for further studies on neurogenic bowel dysfunction. In this paper, we review recent advances in treatment of neurogenic bowel dysfunction after SCI by Chinese medicine.

**Key Words:** Spinal cord injury; Neurogenic bowel dysfunction; Flaccidity syndrome; Constipation; Fecal incontinence; Treatment by Chinese medicine

Zhu LT, Zhu Y, Zhang WY, Yu J, Xie B. Chinese medicine for bowel dysfunction after spinal cord injury: Recent advances. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(35): 3549-3557

## 摘要

脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)后神经源性肠道功能障碍对患者身心健康和生活质量的严重影响, 目前越来越受到国际关注. 但国内对此尚未普遍开展. 中医理论在SCI及SCI后出现的排便异常尚未作相关总结. 现有研究中医药对肠道自主神经系统已经成熟, 其有效性获得国内外普遍承认, 并较药物更易接受. 为SCI肠道功能障碍的研究打下基础. 但目前国内对SCI后排便异常缺乏专业认识、项目资助和人员管理, 临床研究欠规范, 中医理论有待完善. 现主要针对SCI神经源性肠道功能障碍出现的排便异常, 在中医病名、病机、主要方法、有效性、优势及存在问题作一综述.

**关键词:** 脊髓损伤; 神经源性肠道功能障碍; 痿证; 便秘; 大便失禁; 中医药治疗

朱黎婷, 朱毅, 张文毅, 俞君, 谢斌. 中医药在脊髓损伤神经源性肠道功能障碍的研究进展. *世界华人消化杂志* 2012; 20(35): 3549-3557  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/3549.asp>

## ■背景资料

脊髓损伤(SCI)后神经源性肠功能障碍严重影响患者的身心健康和生活质量, 因而越来越受到关注, 但国内对此尚未开展普遍的研究. 中医理论在SCI及SCI后出现的排便异常尚未作相关总结. 国内对SCI后排便异常缺乏专业认识、项目资助和人员管理, 临床研究欠规范, 中医理论有待完善.

## ■同行评议者

唐文富, 副教授, 四川大学华西医院中西医结合科

## ■相关报道

朱毅等的研究证明电针治疗可改善脊髓全横断大鼠早期的膀胱逼尿肌低反射状态和排尿功能。针刺能在一定程度上改善SCI后神经源性膀胱尿潴留患者膀胱容积状态,提高患者生活质量。

## 0 引言

我国古代对脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)病名病机的完整认识始于《灵枢·寒热病》,其中记载“身有所伤血出多及中风寒,若有所堕坠,四肢懈惰不收,名为体堕”<sup>[1]</sup>。古人对神经源性肠功能障碍(neurogenic bowel dysfunction)从督脉论病,《难经·二十八难》云:“督脉者,起于下极之命,并于脊里,上至风府,入属于脑”<sup>[2]</sup>,认为肾开窍于二阴而司二便,肾阳不足气化失司则致二便潴留或失禁。但对SCI肠功能障碍病机及辨证论治并无专门论述,主要将其归于便秘或泄泻辩证。国内临床内科治疗中,针灸、腹部推拿、穴位注射、汤药口服及中药灌肠仍占较大比例,现代多与康复盆底肌训练等综合治疗,疗效显著。可见中医药在SCI肠功能障碍的国内运用存在优势,并逐渐融入多学科结合的综合治疗策略。但在如今电针、中药成为国外功能性胃肠病热点研究时期<sup>[3]</sup>,却极少涉及腹部按摩、中药使用,临床研究主要为个案报道,无法评估疗效<sup>[4-6]</sup>。为何中医药在国内SCI临床发展得到疗效支持,却无法在国外推广;为何在国际中医药的胃肠道功能性疾病疗效获得赞同,却难以在SCI肠功能障碍开展研究。我们将整理SCI肠功能障碍病名、病机、辩证、治疗方法变化及疗效,对中医药在SCI肠功能障碍研究的发展优势和困难总结分析。

## 1 中医对神经源性肠功能障碍的认识

SCI肠功能障碍的病因和病机(病位、病理因素、病理性质、病理变化)总结,均建立在中医对SCI认识的基础上。

1.1 与SCI及神经源性肠功能障碍相关病名由来 与SCI相关的中医病名最早见于《灵枢·寒热病》的“体堕”,因其症状“若有所堕,四肢懈惰不收”命名。《素问·痿论》与SCI相关病名有“痿留”、“肉痿”、“脉痿”、“筋痿”、“骨痿”,其他相关的病名还有“痿”、“痿易”、“痿痹”主要指肢体筋脉迟缓、软弱无力,不能随意运动,或伴有肌肉萎缩,或筋急而挛。现代总结为“痿症”并沿用至今。故中医对SCI病名的确定主要来源于SCI各期症状和脏腑病理性质。中医对SCI并发的大便异常,仍按症状命名、病理性质,归于中医内科的“便秘”或“泄泻”范畴,故无单独病名,但后人针对SCI肠功能障碍的特殊病因,对其病机进行详细总结。

1.2 SCI肠功能障碍的病因和病机总结 根据损伤部位,SCI肠功能障碍病因归为督脉损伤,故病位在督脉。病机概括为督脉受损,肾阳不足。《难经·二十八难》云:“督脉者,起于下极,并于脊里,上于风府,入属于脑”,提示古人已经认为SCI,主要为脊里的督脉受损。《素问·骨空论》认为督脉“贯脊,属肾”。督脉又为“阳脉之海”,故督脉损伤则致肾阳不足。肾开窍于二阴,司二便,故SCI并发二便潴留或失禁乃肾阳不足,气化失司所致。《医宗金鉴·正骨心法要旨》曰:“伤损腰痛,脊痛之症,或因打扑,瘀血留于太阳经中所致。”因此SCI,涉及督脉、膀胱经损伤,病位在肾,肾阳不足这一病机贯穿SCI的全过程,并决定疾病性质。

SCI造成的肠功能障碍病位在肾与大肠。从经络-经络、脏腑-经络功能联系,督脉受损,则手足三阳经阳气不足,气血化生缺乏,则足阳明胃经、足太阴脾经在腹部所过之处温煦、濡养皆不足,以致肠道气损津亏。或气虚血滞、气滞血瘀,血不行则为水,导致湿盛泄泻,甚至久泻伤气,气失固摄,造成滑脱。早期患者正气尚盛,气虚血滞,而“大肠主津”功能异常,津液代谢不利,故早期多为虚实夹杂,气虚血瘀,水湿内停。水湿内停者,久郁化火可转化为湿热,使秽浊之物不能排出。患病不久即元气大伤,气血亏虚,肠燥津亏,故中后期多为虚证。若正气已虚,水湿之邪留恋不去,仍可造成脾虚湿热的虚实夹杂证(图1)。此外,SCI对患者造成严重精神创伤,情志失调,肝气郁结,壅滞肠道,而形成便秘。病理因素则与气、血、湿、热、虚有关。证型实证以瘀热内结、气滞型多见,虚证以气虚型、血虚型、阳虚型多见,并相互转化。

## 2 SCI肠功能障碍的中医治疗及有效性

中医药在SCI肠功能障碍的运用,古代以针灸、中药汤剂、推拿、中药栓剂和灌肠相结合为主,在以上方法都无效的基础上也采用手工排空的方法。前三者可用于SCI后出现的便秘和大便失禁,后者主要针对便秘。这些方法至今在国内外仍然使用。近10年(2002-10/2012-10)国内SCI并发症的研究中,虽然在肠功能障碍所临床研究开展较少,但中医药在SCI后肠功能障碍的临床报道占有较大比例[中医药(中药+针灸): 14.29%, 康复训练: 7.94%, 手术治疗: 6.35%, 西药: 1.59%](图2)。20世纪末国外调查示:约1/3的SCI患者认为SCI稳定后直、结肠功能障碍比膀

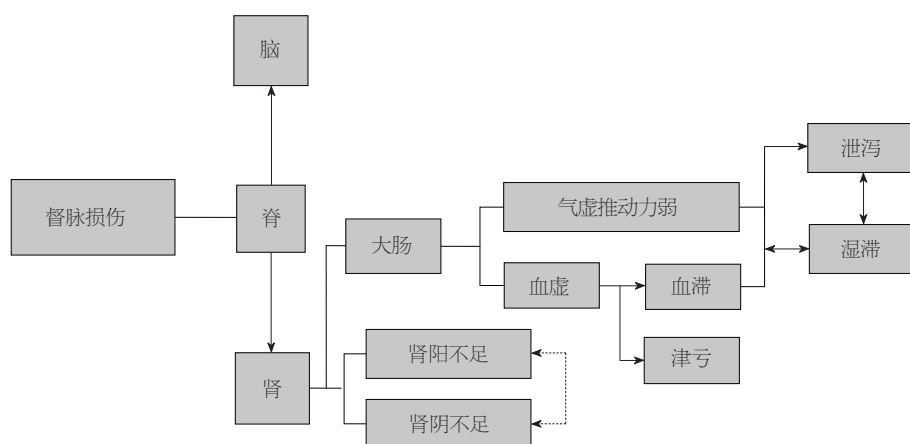


图1 脊髓损伤肠功能障碍相关病理变化。

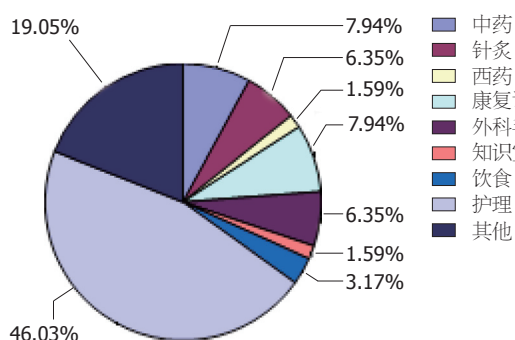


图2 脊髓损伤神经源性肠功能障碍各治疗方法所占百分比(%)。

胱及性功能障碍对身心健康的影响更严重,其中41%患者认为排便功能障碍是中等或严重影响寿命的问题<sup>[7]</sup>。目前国内外大量研究已证明针灸、中药在促进胃肠蠕动,促进排便的有效性,因此在神经源性肠功能障碍的诊治刻不容缓。以下介绍目前中医药临床试验结果,并通过物理治疗循证数据库量表(physiotherapy evidence database score, PEDro score)<sup>[8,9]</sup>评估临床随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)文献质量(表1-3)。PEDro量表总分10分,9-10分:极好,6-8分:好,4-5分:一般,<4分:差<sup>[10]</sup>。根据PEDro量表评分分级:1级=PEDro评分≥6的RCT试验;2级=PEDro评分≤5且为非随机性、前瞻性试验的RCT试验,或队列研究;3级=病例对照研究;4级=前后对照或临床病例系列;5级=观察报告或病案报道<sup>[11]</sup>。非RCT试验用Downs and Black清单,又称质量指数(quality index)评价,共27个条目,评分越高则研究质量越高<sup>[12,13]</sup>。

2.1 针灸及传统相关技术的运用 针灸传统理论在SCI肠道功能障碍从脏腑辨证、经络辨证角度,对病机已有全面的认识。在治疗上即可补肾培元以治本,选取关元、命门、肾俞等;又能行

气活血,选用足三里、合谷等改善腹胀、腹痛等症状;还可通过针刺百会、印堂、三阴交等,宁心安神,调节情绪。《灵枢·寒热病》曰:“取其小腹脐下三结交。三结交者,阳明、太阴也,脐下三寸关元也”。《灵枢·经脉》曰:“足少阳之别,名曰光明,去踝五寸,别走厥阴,下络足跗。实则厥,虚则痿痹,坐不能起。取之所别也。”《灵枢·癫狂病》曰:“骨酸体重,懈惰不能动,补足少阴。”《灵枢·口问》曰:“筋脉懈惰则行阴用力,气不能复,故为瘖。因其所在,补分肉间。”《灵枢·根结》曰:“故痿疾者,取之阳明,视有余不足。”古人所选穴位包括关元、光明等特定穴,以及阳明经穴,治在补肾、补其分肉。

从国内研究得出目前临床取穴多为华佗夹脊穴、膀胱经背部一侧线(脏腑俞穴、腰骶部穴位)、脏腑募穴,以及足三里等在排便功能调节的特效穴<sup>[13-16]</sup>。研究穴位的使用频次,发现主穴使用频次为:大椎25次,命门25次,背俞穴22次,夹脊穴20次,关元18次,中极14次,气海11次;配穴使用频次分别为:足三里22次,环跳17次、三阴交17次,阳陵泉16次,合谷14次,八髎13次,曲池13次,太冲12次,委中12次,阴陵泉11次,外关10次,悬钟10次,承山8次,解溪7次、伏兔6次,涌泉5次,太溪5次<sup>[17]</sup>。温萍等<sup>[14]</sup>对75例胸腰椎骨折造成SCI并发便秘患者,进行穴位注射(维生素B1 100 mg+维生素B12 1.0 mg)双侧足三里、内关,连续7次(1次/d)后,24例患者腹胀、腹痛消失,正常排气、排便,仅6例腹胀腹痛仍存在,无自主排便。杨涛等<sup>[15]</sup>对30例SCI后大便失禁患者进行长针深刺次髎、会阳,加电针刺刺激(20-40 Hz)30 min,2 wk后,23例患者大便控制。余瑾等用对60例SCI后便秘患者在基本康复治疗基础上采用隔盐隔玉灸神阙、命门法,治疗2 mo后参考

#### ■创新盘点

本文是第一篇从中医角度认识神经源性肠功能障碍的综述,对近十年国内SCI神经源性肠功能障碍各种治疗方法,在数量上进行比较,对病机进行总结,并对中医药的临床报道进行文献质量评估。



## ■应用要点

通过文献质量评估,使读者对国内中医药在SCI神经源性肠功能障碍运用的有效性,和临床研究质量有一定了解。虽然中医药疗法目前在神经源性肠功能障碍运用上未受到重视,但总结近十年国内使用针灸、中药复方的情况,发现使用次数大于康复训练、缓泻药、外科手术和饮食调理等,提示中医药在治疗神经源性肠功能障碍中具有较大临床价值。

表 1 针灸疗法临床研究质量

作者	n	评分/分级	方法	结果
温苒等 <sup>[14]</sup>	75	PEDro = 6/4级	研究对象: 平均年龄: 42岁; 范围: 28-76岁; SCI平面: 胸腰椎骨 治疗方法: 维生素B1/B12穴位注射夹脊穴、足三里、内关 观察指标: 肠道管理事件发生例数	治疗组总有效率94.4%, 对照组总有效率84.6%
杨涛等 <sup>[15]</sup>	9	Downs & Black = 11	研究对象: 平均年龄: 52.1岁; 范围: 3-75岁; SCI平面: 未描述 治疗方法: 双侧次髂、会阳电针 观察指标: 肠道管理事件发生例数	大便失禁总有效率 50.0%
李向红等 <sup>[16]</sup>	67	Downs & Black = 15	研究对象: 平均年龄: 未描述; 范围: 18-71岁; SCI平面: 未描述 治疗方法: 电针水道穴、归来穴、天枢穴 观察指标: 功能独立性评定法在大肠管理项的评分	治疗8 wk后, 无效1例, 占2.86%, 有效7例, 达 20%, 显效27例, 达 77.14%. 总有效率为 97.14%.
余瑾等 <sup>[19]</sup>	60	PEDro = 6/4级	研究对象: 平均年龄: 33岁; 范围: 未描述; SCI平面: 上运动神经元损伤型50例, 下运动神经元损伤型10例 治疗方法: 隔盐隔玉灸、排便功能训练 观察指标: 胃肠疾病中医证候评分表的疗效指数计算方法	治疗组: 显效率50.0%, 总有效率90.0%; 对照组: 显效率13.33%, 总有效率76.67%

《美国成年脊髓损伤患者神经源性肠道功能障碍的处理指南》<sup>[18]</sup>评估排便功能, 治疗后治疗组排便障碍评分低于对照组( $P \leq 0.05$ ), 提示隔盐隔玉灸神阙命门能较好地改善SCI康复期便秘, 有助于SCI后排便功能的重建<sup>[19]</sup>。

**2.2 中药方剂的运用** 中药制剂形式多样, 选择灵活, 可兼顾多组症状。汤药在选药和药量控制运用灵活, 可根据肠道功能障碍程度变化, 以及腹胀腹痛、焦虑、失眠等伴随症状加减药味、药量。中成药(如丸剂、口服液)与汤药相比, 服用剂量小, 可适用于胃肠道传输均减弱, 表现为胃胀、食欲减退的患者。中药栓剂多为蜜煎导方, 除了具有直肠局部刺激作用, 还可养阴润肠通便。在汤药选方配伍上, 清代叶天士在便秘的治疗原则较系统, 其中《临证指南医案·肠痹》总结为: “若燥屎坚闭, 则有三承气、润肠丸、通幽汤及温脾汤之类主之……斯时胃气未复, 元气已虚……用蜜煎导法, 设不通爽, 虚者间二三日再导, 余见有渐导渐去燥粪五六枚, 或七八枚, 直至二旬以外第七次, 导去六十余枚而愈者”<sup>[20]</sup>。对于SCI后便秘, 现代中医伤科认为选方难处在于既要解除了患者肠道症状, 又要为骨伤疾病的治疗创造了良好的条件。SCI这类患者元气大伤, 体质羸弱, 不宜攻下, 故中期应治以补肾通络, 润肠通便<sup>[21]</sup>。在辨证选方过程中, 瘀热内结者多选用承气汤加减<sup>[22]</sup>, 因元气大伤, 以肾阳不足为主者, 可用大成汤合五苓散加味, 肾阴不足、肠燥津亏者可用化痔通脉方合六味地黄汤

或复元活血汤加减<sup>[23,24]</sup>, 气滞型便秘可用六磨汤加减, 以气虚为主者宜健脾升阳、润肠通便, 可选黄芪汤或补中益气汤加减, 血虚型可用润肠丸加味或麻子仁丸加减, 阳虚型可选济川煎加减<sup>[21,25,26]</sup>。

目前少量国内研究者针对SCI便秘研制出相关中成药口服液。王建伟与吴毛等<sup>[27,28]</sup>采用院内制剂“脊髓康”口服液(黄芪30 g, 当归、赤芍各12 g, 川芎、水蛭、制军、泽兰、泽泻、炒枳实、厚朴、肉苁蓉、仙灵脾、地鳖虫、茯苓、车前子各10 g, 蜈蚣1条), 对SCI后便秘患者治疗, 72.2%患者在服药后2-6 h内腹痛及大便不畅症状缓解, 4 wk后50%患者有便感、能自主控制排便。针对SCI病程变化证型的改变, 早期使用化瘀通脉口服液, 中晚期加用益肾养肝口服液或六味地黄丸, 88.2%患者(15/17)转归良好<sup>[23]</sup>。国外研究者发现藏药Padma Lax(2片/d, 顿服, 持续8 wk), 可使SCI(C3、C4、L3)损伤后肠功能障碍出现的便秘、腹胀等症状明显改善<sup>[4]</sup>。

古人对大便燥结, 用承气汤、更衣丸等均无效者, “先以胆汁或蜜煎导之, 俟粪既至肛门”(《临证指南医案·便闭》)。仍就无效者, “令病者亲手以中指染油, 探入肛门内, 将燥粪渐渐挖碎而出, 中指须要有指甲者为妙。竟有大便一次, 燥粪挖作百余块而出者。”《临证指南医案·便闭》可见宿便也是导致肠道气滞的继发性病因。古人使用的栓剂主要为蜜煎导方。国内器械灌肠首见于明·虞抟的《医学正传》, 并自创肠溶

表 2 中药治疗临床研究质量

作者	n	评分/分级	方法	结果
邹崇祺 <sup>[22]</sup>	165	Downs & Black = 9	研究对象: 平均年龄: 33岁; 范围: 7-74岁; SCI平面: 颈段20例, 胸段22例, 胸腰段58例, 下腰段65例 治疗方法: 瘀热内结型: 大承气汤加减; 气滞 型: 六磨汤加减; 气虚型: 黄芪汤加减; 血虚 型: 润肠丸加减; 阳虚型: 济川煎加减 观察指标: 未描述	治愈96例, 显效67例, 无效2例. 有 效率98.79%. 治疗时间最短1 d, 最长15 d, 平均7 d.
李瓦里等 <sup>[24]</sup>	28	Downs & Black = 14	研究对象: 平均年龄: 41.2岁; 范围: 18-76岁; SCI平面: 胸腰段骨折15例, 腰段骨折13例 治疗方法: 以复元活血汤为基本方, 瘀热内结 型合大承气汤, 气滞型合六磨汤, 气虚型合黄 芪汤, 血虚型合润肠丸, 阳虚型合济川煎 观察指标: 肠道管理事件发生例数	治愈25例, 有效2例, 无效1例, 总 有效率为96.43%
丁光红等 <sup>[26]</sup>	100	PEDro = 9/1级	研究对象: 平均年龄: 26.24岁; 范围: 20-50 岁; SCI平面: 中颈脊髓损伤12例, 胸脊髓损伤 6例, 腰脊髓损伤32例 治疗方法: 疗组服麻子仁丸, 对照组口服潘泻 叶 观察指标: 肠道管理事件发生例数	治疗组: 显效66%, 好转26%, 无 效8%, 总有效率92%(腹胀减轻: 92%, 食欲减退缓解: 88%, 精神 萎靡缓解: 86%) 对照组: 显效20%, 好转32%, 无 效50%, 总有效率50%(腹胀减轻: 44%, 食欲减退缓解: 40%, 精神 萎靡缓解: 32%)
王建伟等 <sup>[27]</sup>	18	Downs & Black = 12	研究对象: 平均年龄: 38岁; 范围: 23-55岁; SCI平面: 颈椎骨折1例, 胸椎骨折2例, 腰椎骨 折15例 治疗方法: "脊髓康"口服液, 排便训练 观察指标: 肠道管理事件发生例数	72.2%患者服药2-6 h内腹胀腹 痛、大便不通症状明显缓解或消 失27.8%患者大便通畅, 偶有腹胀
吴毛等 <sup>[28]</sup>	48	Downs & Black = 14	研究对象: 平均年龄: 40.56岁; 范围: 20-67 岁; SCI平面: 颈髓10例, 胸髓2例, 腰骶髓28 例; 马尾8例 治疗方法: "脊髓康"口服液 观察指标: 大便功能级别评分	治疗前: 0级(6人), 1级(20人), 2级 (14人), 3级(8人) 治疗后: 0级(20 人), 1级(16人), 2级(6人), 3级(2人)
Feldhaus <sup>[4]</sup>	3	5级	研究对象: 69岁, 男, C4节段损伤; 58岁, 女, C5节段损伤; 61岁, 女, L3节段损伤 治疗方法: Padma Lax口服: 颈髓损伤者2片 /d, 腰髓损伤者1片/d, 均持续8 wk 观察指标: 排便次数及腹部伴随症状	腹胀减轻, 能定时排便, 无需其他 辅助排便措施
付知勤等 <sup>[48]</sup>	46	Downs & Black = 11	研究对象: 平均年龄: 36.7岁; 范围: 17-76岁; SCI平面: 胸段骨折10例, 胸腰段骨折21例, 腰段骨折15例 治疗方法: 疏肝活血汤加减 观察指标: 48 h内排便例数	8 h便秘解除者16例, 24 h通便者 22例, 48 h内通便者10例

■名词解释  
神经源性肠道功  
能障碍: 是SCI后  
肠道失中枢神经  
支配造成感觉运  
动障碍, 使结肠活  
动和肛门直肠功  
能发生紊乱, 导致  
结肠通过时间延  
长, 肛门括约肌失  
去自主控制, 直肠  
平滑肌与盆底横  
纹肌协调性被打  
乱, 表现为便秘、  
大便失禁等肠道  
并发症。

剂, 虞氏“令侍婢口含香油, 以小竹筒一个套入  
肛门, 以油吹入肛内. 过半时许, 病者自云‘其  
油入肠内, 如蚯蚓渐渐上行’, 再过片刻许, 下黑  
粪一二升止, 困睡而安”<sup>[29]</sup>. 现代针对SCI后便秘  
患者国内外仍主要使用甘油灌肠剂通便<sup>[6]</sup>, 国内  
黄术灌肠液、牙皂蜜煎剂、肠毒清等中药煎剂  
作为补充治疗, 也起到良好的即时效果<sup>[30-32]</sup>.

现代中药药理研究也进一步证明了中药

复方标本兼顾的优势. 丹参有抑制神经细胞凋  
亡、抑制兴奋性氨基酸毒性、抑制脂质过氧化  
和自由基产生、诱导干细胞分化的作用, 以达  
到中医理论“活血化瘀”、“去瘀生新”的作  
用<sup>[33-36]</sup>. 汉防己中的汉防己甲素凋亡调控基因的  
表达有明显的积极干预作用, 可显著减少神经  
细胞凋亡, 且越早使用, 抑制神经元凋亡作用越  
明显<sup>[37,38]</sup>. 对慢性传输性Wistar大鼠进行2 wk

### ■同行评价

本文基于临床实践、中医文献和现代研究总结SCI的中医药病名、病因病机和病理过程。就中医药治疗进展与困难及可利用的治疗方法,提出了问题和建议,具有一定的价值。

表 3 中医综合治疗的临床研究质量

作者	n	评分/分级	方法	结果
占琼英等 <sup>[41]</sup>	123	PEDro = 6/1级	研究对象: 平均年龄: 未描述; 范围: 20-66岁; SCI平面: 胸腰椎 治疗方法: 穴位按摩+腹部按摩 观察指标: 比较两组首次排便的时间及排便情况	治疗组/对照组: 首次排便时间: 术后1 d: 13.8%/15.5%, 术后2 d: 29.2%/17.2%, 术后3d: 41.5%/13.7%, 术后>3 d: 15.3%/53.4%. 首次排便情况: 使用缓泻剂: 18.4%/67.2%, 排便困难: 24.6%/65.5%, 排便费时: 27.6%/68.9%, 大便干结: 12.3%/62.1%, 有残留感: 16.9%/56.9%
刘红敏等 <sup>[46]</sup>	125	Downs & Black = 13	研究对象: 平均年龄: 32岁; 范围: 7-71岁; SCI平面: 颈段15例, 胸段17例, 胸腰段48例, 腰段45例 治疗方法: 瘀热内结型: 大成汤加减, 气滞型: 六磨汤加味, 气虚型: 黄芪汤加味, 阴虚型: 增液承气汤加味 观察指标: 腹胀便秘症状	78例患者腹胀便秘症状消失, 47例患者腹胀便秘症状明显减轻
徐明春等 <sup>[51]</sup>	12	Downs & Black = 11	研究对象: 平均年龄: 37.5岁; 范围: 20-55岁; SCI平面: 胸髓损伤9例, 腰髓损伤3例 治疗方法: 针刺, 口服中药, 模拟定时排便和手指直肠刺激的方法 观察指标: 排便次数及腹部伴随症状	2 mo后10例患者可每1-2 d排便1次, 无效2例, 有效率83.3%

的中药复方(黄芪、白术、枳壳等)灌胃治疗后, 与对照组相比, 肠道传输时间缩短(治疗组:  $337.2 \text{ min} \pm 74.7 \text{ min}$ , 便秘组:  $420.3 \text{ min} \pm 129.5 \text{ min}$ ,  $P < 0.05$ ), 远端NO含量增加( $P < 0.05$ )<sup>[39]</sup>. 对SD大鼠慢性传输性大鼠模, 用复方白术汤灌胃治疗15 d后, 与模型组相比, 一氧化氮合成酶(nitric oxide synthase, NOS)神经元显著减少<sup>[40]</sup>.

**2.3 推拿的运用** 对SCI后肠功能障碍患者通常采用穴位与腹部推拿相结合的策略. 穴位多选用: 足三里、三阴交、支沟、合谷、天枢, 采用点按法或指揉法, 便秘为主用顺时针摩腹, 大便失禁者采用逆时针摩腹<sup>[41]</sup>. 国内多将推拿作为护理干预项目, 国外对SCI肠功能障碍的手法治疗以康复手法为主.

### 3 中医药在SCI神经源性肠功能障碍治疗的特点

**3.1 注重体质辨证** 中医治疗从古至今均注重体质辨证, 即达到了将方、证、人合而为一的效果<sup>[42]</sup>. 运用最多的即为六经辨证. 在现代经方(主要指张仲景在《伤寒杂病论》介绍的方)运用中, 将人的外貌特征、发病症状结合分析, 通过六经辨证总结为某一条经的病变<sup>[43]</sup>, 且有是证, 用是药, 将外貌特征与发病特征直接指导选方用药. 如黄芪体质的外貌特征表现为: 体型中

等、肥胖, 肌肉松软、中等, 面色以白为主, 下肢易浮肿; 腹部柔软而无抵抗感(黄芪腹); 舌质淡、暗、淡红, 舌苔以薄白润为主, 为以缓、细脉主, 好发症状: 疲倦、汗多、腹胀、便溏、排便感不畅; 也有肢麻、肢痉挛、口干、口苦、口臭、咽痛; 月经期胁痛、烦躁、腰酸坠痛等<sup>[44]</sup>. 而临床常用的其他辨证(脏腑辨证、气血津液辨证)多在疾病辨证的基础上选方用药, 再在患者体质基础上做药味加减. 临床治疗SCI神经源性肠功能障碍应视其元气亏损程度, 决定补肾药的选择、用量和行气活血药的使用力度. 老年人偏瘦者多阴液亏虚, 用药使多注意阴阳双补, 并以补肾阴为主. 王天宇等<sup>[45]</sup>对22例胸腰椎骨折患者(平均年龄64.7岁), 服用复元活血汤加肉苁蓉、牛膝、肉桂等补肾阳、益精血、润肠通便药后, 与19例仅常规治疗患者比较, 总有效率为90.91%( $P < 0.05$ ). 刘红敏<sup>[46]</sup>总结SCI后便秘的老年患者多表现为大便坚涩, 排出困难, 面色无华, 或腰脊酸冷, 舌淡苔薄白, 脉细涩. 因此在治疗上选用含玄参、麦冬、生地的增液承气汤, 稍加肉苁蓉、牛膝温补肾阳, 当归养血通便. 中青年患者形体迅速消瘦多为元气大伤, 以益气活血为主, 并通过健脾来益气血. 赵淑芳等<sup>[47]</sup>用白术当归导滞汤益气养血, 治疗包括SCI在内的伤



科便秘(平均年龄32岁), 服用3剂后排便频率、腹胀、食欲均较治疗前改善。付知勤等<sup>[48]</sup>疏肝活血汤加味, 治疗46例胸腰椎骨折后早期便秘(最短者2 h, 最长者7 d, 平均2.3 d)患者(平均年龄36.7岁), 服用后8 h便秘解除者16例, 24 h通便者22例, 48 h内通便者10例。

3.2 多样化的治疗形式 中医针灸、中药、推拿既可作为专业科室单独治疗, 又可作为康复医学中传统康复治疗部分深入临床各科(包括骨科、脊柱外科、护理)治疗, 实现多学科交融与合作。随着技术发展, 针灸延伸出针刺相关技术(包括电针、耳针、红外穴位照射、经皮神经电刺激、新砭石疗法)<sup>[49,50]</sup>, 根据汤药成分研制出颗粒剂、片剂、口服液等方便携带、服用的形式。并可通过电针、汤药、推拿综合管理, 达到治疗方式上因人制宜。徐明春<sup>[51]</sup>对12例C级以上SCI患者采用针刺大肠俞、胃俞、足三里、阳陵泉, 摩腹, 口服中药木香、番泻叶, 模拟定时排便和手指直肠刺激的方法, 2 mo后10例患者可每1-2 d排便1次。刘红敏<sup>[46]</sup>根据患者症状分为瘀热内结型、气滞型、气虚型和阴虚型, 对证治疗, 平均8 d后, 78例(共125例)患者腹胀便秘症状消失, 47例患者腹胀便秘症状明显减轻。

3.3 中医药在SCI神经源性肠功能障碍的疗效 目前国内外研究都显示针刺能有效调节肠道自主神经系统功能, 并有双向调节作用, 使肠道自主神经系统恢复正常<sup>[52]</sup>。德国一项针刺治疗肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)研究中得出真针刺组较假针刺组在唾液分泌的皮质醇和心率都显著降低( $P \leq 0.05$ ), 并维持在正常水平, 生活质量也有所改善<sup>[53]</sup>。研究发现通过针刺不同穴位, 能引起不同自主神经反应, 提示脑内核团对来自不同节段的刺激偏好不同<sup>[40]</sup>。最新一项关于IBS的Meta分析显示针刺叫抗痉挛药效果更好, 并且更有效提高患者生活质量<sup>[54]</sup>。

从近10年中医药在SCI后神经源性肠功能障碍治疗所占百分比(图2), 以及上述针灸、中药、推拿等治疗的有效性<sup>[16,17,22,23,28,32]</sup>, 结合国外针刺在肠道自主神经功能紊乱相关疾病研究<sup>[52-54]</sup>, 中医药能有效改善排便功能, 较西药更易被患者接受, 并更显著的提高患者生活质量。肠道除脊髓、大脑的中枢控制外, 自身肠神经系统也可对本身基础电节律起到调节作用, 被称为“第三脑”。韩济生等<sup>[55]</sup>研究大鼠SCI发现第10或11胸椎处切断脊髓后, 给3 V恒频电针足三里一律无效, 只有用3 V变频电针或9 V强电针

时才能使用尾反射潜伏期(tail-flick latency, TFL)轻度升高。说明在高频电针刺激下, 传入信息上传至脊髓以上的结构(例如低位脑干), 再通过下行抑制通路, 产生对尾反射的抑制作用。因此中医药干预仍可通过肠自主神经系统及脊髓微弱的信号传递作用共同调节肠道功能。

#### 4 中医药在SCI神经源性肠功能障碍面临的挑战

国内SCI后的肠功能障碍虽对患者身心健康及生活质量带来严重影响<sup>[7]</sup>, 但近10年国内仅64篇文章对其进行报道, 并且缺乏高质量中医临床研究, 难以为中医药治疗SCI肠道功能障碍专科的疗效提供循证医学证据, 因此这些方法难以向国外推广。不仅在研究量上远落后于国外(PubMed显示近10年7 387篇文献, 6 309篇为临床研究)。临床研究质量也难以保证。分析国内中医临床在SCI肠道功能障碍发展缓慢原因。总结为以下3个方面: (1)专科医生倾向于研究SCI急性期炎症控制, 而忽略急性期过后或过程中即出现的便秘或大便失禁对患者生活质量的影响, 仅给予泻药或直肠造瘘术接粪袋处理, 忽略患者因长期依赖药物或粪袋对身心的影响; (2)国内专科医生尚未认识到SCI后二便功能恢复的研究意义。在国外广泛开展相关研究至今, 在国内尚未形成关注的新热点, 若要推广中医药在肠功能障碍的管理还有一定困难; (3)目前在SCI后出现的神经源性膀胱尿潴留、神经源性肠功能障碍, 均无足够的资金投入。国内近10年SCI后肠功能障碍的研究资助中, 仅3篇共涉及4项资助(国家重点基础研究发展、国家自然科学基金、广东省中医药管理局基金、北京市自然科学基金各1项)<sup>[56-58]</sup>, 即使中医科、康复科、脊柱外科等专科医生愿意付出精力研究, 也难维持完整研究周期, 更难以完成持续性研究。

目前已有的临床研究中, 尚存在以下问题<sup>[59]</sup>:

(1)部分研究未进行入选对象的基数统计; (2)排便功能测定无统一标准, 仅有一项研究给出评估依据, 即参考《美国成年脊髓损伤患者神经源性肠道功能障碍的处理指南》评估排便功能<sup>[12]</sup>; (3)各干预方法结束后未报道随访情况; (4)缺乏大样本、多中心, 使用盲法的高质量研究。

#### 5 结论

国内SCI肠道功能障碍的中医临床研究显示, 针灸、中药可在控制排便、腹胀腹痛、焦虑样情绪上具有一定有效性。但临床研究多为4-5级依

据, Downs和Black清单评分均不超过15分, 支持中医药的有效性证据尚不充分, 故难以在国外推广。虽然针灸、中药在功能性胃肠病上取得良好效果, 并有较高治疗循证医学证据支持, 但因神经源性肠功能障碍病因不同, 涉及中枢对肠道周围神经的控制和肠道自主神经功能紊乱等复杂机制, 需要通过针对神经源性肠功能障碍的中医临床研究提供直接证据。除此以外, 中医理论在SCI后肠功能障碍缺乏治疗策略的总结。SCI神经源性肠道功能障碍是否需要另立中医病名? 是否需要急性期和急性期过后出现的排便功能异常分期辨证? 是否需要软瘫期和硬瘫期出现的排便功能障碍分期辨证? 是否需要确定中医药、康复功能训练介入的时期? 这些都有待进一步研究。

## 6 参考文献

- 1 王冰. 黄帝内经. 第1版. 北京: 中国科学技术出版社, 1997: 610
- 2 南京中医学院. 难经校释. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 1979: 70
- 3 Manheimer E, Cheng K, Wieland LS, Min LS, Shen X, Berman BM, Lao L. Acupuncture for treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 5: CD005111
- 4 Feldhaus S. [Treatment of a tetraplegic patient with chronic constipation with the Tibetan remedy Padma Lax--a case report]. *Forsch Komplementmed* 2006; 13 Suppl 1: 31-32
- 5 Ayaş S, Leblebici B, Sözü S, Bayramoğlu M, Niron EA. The effect of abdominal massage on bowel function in patients with spinal cord injury. *Am J Phys Med Rehabil* 2006; 85: 951-955
- 6 Ebert E. Gastrointestinal involvement in spinal cord injury: a clinical perspective. *J Gastrointest Liver Dis* 2012; 21: 75-82
- 7 王红, 周士枋. 脊髓损伤后肠道功能障碍. 中国康复理论与实践 2002; 8: 174-177
- 8 Moseley AM, Herbert RD, Sherrington C, Maher CG. Evidence for physiotherapy practice: a survey of the Physiotherapy Evidence Database (PEDro). *Aust J Physiother* 2002; 48: 43-49
- 9 曾宪涛, 包翠萍, 曹世义, 刘菊英. 分析系列之三: 随机对照试验的质量评价工具. 中国循证心血管医学杂志 2012; 4: 183-185
- 10 Foley NC, Teasell RW, Bhogal SK, Speechley MR. Stroke Rehabilitation Evidence-Based Review: methodology. *Top Stroke Rehabil* 2003; 10: 1-7
- 11 Sackett DL. Evidence-based medicine and treatment choices. *Lancet* 1997; 349: 570, author reply 572-573
- 12 Lam T, Eng JJ, Wolfe DL, Hsieh JT, Whittaker M, SCIRE Research Team. A systematic review of the efficacy of gait rehabilitation strategies for spinal cord injury. *Top Spinal Cord Inj Rehabil* 2007; 13: 32-57
- 13 陈泽鑫, 刘慧, 潘益峰, 余运贤. 试验性和观察性研究相关医学文献质量评价方法. 中国循证医学杂志 2011; 11: 1229-1236
- 14 温萍, 李旭方, 李智, 刘满芬. 穴位注射疗法治疗胸腰椎骨折后腹胀便秘疗效观察. 吉林中医药 2006; 26: 38-39
- 15 杨涛, 刘志顺, 刘元石. 电针次髎、会阳穴治疗神经源性二便失禁30例. 新中医 2001; 33: 43
- 16 李向红. 针灸推拿治疗脊髓损伤后肠道功能紊乱. 中国临床康复 2005; 9: 30-36
- 17 何竟, 李齐寅, 丁明甫, 何成奇. 针灸治疗脊髓损伤文献计量分析. 中国康复医学杂志 2010; 25: 1093-1094
- 18 谢青, 陆廷仁, 熊健, 顾琳. 脊髓损伤ASIA2000神经功能评定介绍. 中华物理医学与康复杂志 2007; 29: 210-213
- 19 余瑾, 黄顺仪, 李莉, 谭进芝. 隔盐隔玉灸神阙命门治疗脊髓损伤恢复期便秘的疗效观察. 新中医 2011; 43: 110-112
- 20 叶天士. 临证指南医案. 第1版. 山西: 山西科学技术出版社, 2006: 185
- 21 覃纯初. 伤科便秘的辨证治疗. 湖南中医杂志 1990; 6: 7-9
- 22 邹崇祺. 辨证治疗脊柱、脊髓损伤后腹胀便秘165例. 广西中医药 2000; 23: 36-40
- 23 王志红, 王晓鹏. 外伤性脊髓损伤致截瘫的中医康复治疗. 中国康复 2003; 18: 310
- 24 李瓦里, 张建梅, 古恩鹏. 复元活血汤加减治疗脊椎骨折患者便秘的临床体会. 天津中医药 2006; 23: 453
- 25 王晶, 靳冬. 补中益气汤化裁治疗脊髓损伤后便秘1例. 中医研究 2012; 25: 43-44
- 26 丁光红, 苟坤婷. 麻子仁丸治疗脊髓损伤便秘患者疗效观察. 贵阳中医学院学报 2012; 32: 45-46
- 27 王建伟, 吴毛. “脊髓康”治疗脊髓损伤后便秘18例. 实用临床医药杂志 2005; 9: 59
- 28 吴毛, 冯骅. 中西医结合治疗急性脊髓损伤后便秘48例. 现代中西医结合杂志 2008; 17: 5483-5484
- 29 虞抟. 医学正传. 第1版. 北京: 中医古籍出版社, 2002: 341
- 30 胡团敏, 张丽婷, 黄永德. 黄术灌肠液结合大肠水疗治疗老年性便秘疗效探讨. 医学理论与实践 2010; 23: 15-16, 29
- 31 季林香. 牙皂蜂蜜煎剂灌肠治疗良性前列腺增生术后便秘205例. 浙江中医杂志 2001; 36: 348
- 32 韩艳, 马红梅, 朱亚萍. 中药肠毒清保留灌肠治疗老年顽固性便秘的体会. 湖南中医药导报 2003; 9: 29-30
- 33 Yin X, Yin Y, Cao FL, Chen YF, Peng Y, Hou WG, Sun SK, Luo ZJ. Tanshinone IIA attenuates the inflammatory response and apoptosis after traumatic injury of the spinal cord in adult rats. *PLoS One* 2012; 7: e38381
- 34 Chen X, Zhou C, Guo J, Sun K, Zhao N, Yang J, Sun Y, Liu X, Hibi T, Liu Z, Han J. Effects of dihydroxyphenyl lactic acid on inflammatory responses in spinal cord injury. *Brain Res* 2011; 1372: 160-168
- 35 刘世清, 赵东明, 王海斌, 周华. 复方丹参对大鼠脊髓损伤后细胞凋亡及诱导型一氧化氮合酶表达的影响. 中国脊柱脊髓杂志 2005; 15: 109-111
- 36 余永桂, 张功礼, 施永彦, 邓长康, 杨洪平, 禹志宏, 张磊, 张昊, 黄振华. 丹参注射液椎管内局部灌注对急性脊髓损伤的保护作用. 中华实验外科杂志 2004; 21: 993-994
- 37 王远政, 田晓滨, 李波, 孙立, 韩伟, 汪雷, 张一. 汉防己甲素对大鼠急性脊髓损伤后神经细胞凋亡和相关基因表达的影响. 中华创伤杂志 2012; 28: 460-465
- 38 罗春山, 田晓滨, 汪雷, 李波, 彭智, 周焯家, 简月奎, 赵伟峰. 汉防己甲素干预急性损伤脊髓神经元凋亡及bcl-2和bax表达: 与甲基强的松龙的比较. 中国组织工程研究与临床康复 2012; 14: 7770-7774
- 39 陈飞波, 包云光, 舒小莉, 顾伟忠, 赵焯, 姚敏华, 欧弼悠, 江米足. 一氧化氮在慢传输型便秘大鼠中的作用及中药治疗评估. 临床儿科杂志 2009; 27: 580-584
- 40 卢敏, 郑晨果, 金纯. 复方白术汤对慢传输型便秘大鼠肠道肌间神经丛内NOS的影响. 北京中医药 2009; 28:



- 58-60
- 41 占琼英, 刘评. 穴位按揉及腹部按摩对胸腰椎术后患者排便的影响. 中华现代护理杂志 2009; 15: 3052-3053
- 42 任灵贤, 黄煌. 经方起源考. 南京中医药大学学报 2011; 27: 10-12
- 43 古求知, 老膺荣, 范宇鹏, 黄煌. 黄煌教授运用经方治疗肠易激综合征经验简介. 新中医 2012; 44: 208-209
- 44 魏玉凤, 林煜, 连新福. 黄煌体质学说之“药人”646例临床资料相关性分析. 中医杂志 2012; 53: 1112-1115
- 45 王天宇, 孙波, 李瓦里, 刘世琰. 复元活血汤加味治疗阳虚型胸腰椎骨折后腹胀便秘22例. 中国中医骨伤科杂志 2012; 20: 60-61
- 46 刘红敏. 中药辨证治疗脊柱、脊髓损伤后腹胀便秘. 中医正骨 1999; 11: 38
- 47 赵淑芳, 马国忠. 白术当归导滞汤治疗创伤后便秘62例. 实用中医药杂志 1999; 15: 19, 21
- 48 付知勤, 宋莉. 疏肝活血汤加味治疗胸腰椎骨折后早期便秘46例. 四川中医 2004; 22: 83-84
- 49 Han JS. Acupuncture analgesia: areas of consensus and controversy. *Pain* 2011; 152: S41-S48
- 50 谢衡辉, 谷世喆. 新砭石疗法作用特点. 中国针灸 2002; 22: 17-25
- 51 徐明春. 不完全脊髓损伤致神经源性肠道功能紊乱的康复护理. 吉林医学 2010; 30: 3169-3170
- 52 Choi W, Lee S, Cho S, Park K. Differential autonomic response to acupuncture at wood and metal of five-shu acupoints. *J Altern Complement Med* 2012; 18: 959-964
- 53 Schneider A, Weiland C, Enck P, Joos S, Streitberger K, Maser-Gluth C, Zipfel S, Bagheri S, Herzog W, Friederich HC. Neuroendocrinological effects of acupuncture treatment in patients with irritable bowel syndrome. *Complement Ther Med* 2007; 15: 255-263
- 54 Lim B, Manheimer E, Lao L, Ziea E, Wisniewski J, Liu J, Berman B. Acupuncture for treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (4): CD005111
- 55 韩济生, 张敏, 任民峰. 横断大鼠脊髓对电针镇痛和吗啡镇痛的影响. 科学通报 1986; 31: 228
- 56 彭小苑, 谷忠建, 黄丽娇. 改良式护理干预对脊髓损伤患者便秘的影响. 当代护理 2012; 8: 69-70
- 57 孟志勇, 霍速, 岳月红, 刘霖, 宋为群. 磁刺激在脊髓损伤康复中的应用. 医学综述 2012; 18: 1964-1967
- 58 李文成, 肖传国. 腰骶脊髓损伤患者肛管直肠功能障碍的研究. 中华创伤杂志 2006; 22: 194-197
- 59 王连仲, 尹忠民, 闻华, 王永才, 张军, 张隼, 陈哲, 胡祥. 自体骨髓干细胞联合脐血单个核细胞移植治疗胸段慢性脊髓损伤27例报告. 解放军医学杂志 2012; 37: 788-792

编辑 田滢 电编 闫晋利

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2012年版权归世界华人消化杂志

## • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

本刊讯 为了方便作者来稿, 保证稿件尽快公平、公正的处理, 《世界华人消化杂志》编辑部研究决定, 从2011年开始对所有来稿不再收取审稿费. 审稿周期及发表周期不变. (编辑部主任: 李军亮 2011-01-01)