

大剂量生白术配伍枳实治疗成人功能性便秘疗效及安全性评价

侯毅, 李悠然, 王浩, 贡钰霞, 朱秉宜, 谷云飞

背景资料

白术甘温, 长于健脾益气; 枳实辛苦微寒, 消胀除满, 行气消痞, 两药相伍, 有健脾理气通滞之功, 首见于《金匱要略》中的枳术汤, 并经后世化裁, 衍生《脾胃论》中的枳术丸、《古今医鉴》中的枳术散等等, 是治疗功能性消化不良, 促进胃肠动力的经典药对。随着对白术单味药和复方治疗便秘的研究不断深入, 大量资料证明, 单味生白术通便效果肯定, 配伍枳实等复方制剂效果尤佳。

侯毅, 李悠然, 南京中医药大学第一临床医学院 江苏省南京市 210029

王浩, 贡钰霞, 朱秉宜, 谷云飞, 南京中医药大学附属医院 结直肠外科 江苏省南京市 210029

侯毅, 在读博士, 主要从事中医外科学和肛肠病学研究。

江苏省普通高校研究生科研创新计划项目, No. KYLX_0966

江苏省“十二五”中医重点学科, No. JS1301

作者贡献分布: 本文由谷云飞、侯毅及朱秉宜设计; 病例收集由侯毅、李悠然、王浩及贡钰霞完成; 文献检索由侯毅与贡钰霞完成; 数据分析及论文写作由侯毅与李悠然完成; 谷云飞审校。

通讯作者: 谷云飞, 教授, 主任医师, 210029, 江苏省南京市汉中路155号, 南京中医药大学附属医院结直肠外科。

guyunfei127@126.com

电话: 025-86617141

收稿日期: 2014-10-03 修回日期: 2014-12-08

接受日期: 2014-12-18 在线出版日期: 2015-02-08

Efficacy and safety of high dose white atractylodes combined with *Fructus aurantii immaturus* in treatment of functional constipation

Yi Hou, You-Ran Li, Hao Wang, Yu-Xia Gong, Bing-Yi Zhu, Yun-Fei Gu

Yi Hou, You-Ran Li, the First Clinical Medical College of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Hao Wang, Yu-Xia Gong, Bing-Yi Zhu, Yun-Fei Gu, Department of Colorectal Surgery, Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Supported by: the Scientific Research Innovation Foundation of Universities Graduate Students in Jiangsu Province, No. KYLX_0966; Jiangsu Provincial Key Subjects of Chinese Medicine, No. JS1301

Correspondence to: Yun-Fei Gu, Professor, Chief Physician, Department of Colorectal Surgery, Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, 155 Hanzhong Road, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. guyunfei127@126.com

Received: 2014-10-03 Revised: 2014-12-08

Accepted: 2014-12-18 Published online: 2015-02-08

Abstract

AIM: To evaluate the efficacy and safety of high dose white atractylodes combined with *Fructus aurantii immaturus* in the treatment of functional constipation (FC) by comparing with polyethylene glycol (PEG) 4000.

METHODS: A total of 122 patients were initially screened, of whom 93 received treatment and 82 completed the four-week treatment. In this randomized, vehicle-controlled, parallel group trial, patients with FC received either Chinese decoction or PEG 4000 (10 g), twice daily, for four weeks. The stool character was observed, the symptoms of constipation were assessed using the Cleveland constipation score (CCS) questionnaire, and the quality of life was evaluated using the constipation-quality of life (PAC-QOL) questionnaire.

RESULTS: After four weeks of treatment, all of the associated symptoms were improved in the two groups except abdominal pain. The trial group showed better improvement of clinical symptoms including dry stool, infrequent defecation, straining during bowel movements, poor stool output and defecation time ($P = 0.014, 0.024, 0.026$ and 0.045 , respectively). Chinese decoction could significantly reduce both the scores of three dimensions (including physical discomfort, worries and anxiety, and satisfaction) and the overall score of CCS ($P = 0.030, 0.041, 0.037$ and 0.044 , respectively). The most frequent treatment-associated adverse

同行评议者

牛英才, 研究员, 齐齐哈尔医学院医药科学研究所

events were abdominal pain, abdominal distension, abnormal bowel sounds and diarrhea, which spontaneously resolved after drug withdrawal.

CONCLUSION: The combination of high dose white atractylodes and *Fructus aurantii immaturus* can significantly improve symptoms and quality of life in FC patients over a four-week treatment period.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Functional constipation; White atractylodes; *Fructus aurantii immaturus*; Clinical trial

Hou Y, Li YR, Wang H, Gong YX, Zhu BY, Gu YF. Efficacy and safety of high dose white atractylodes combined with *Fructus aurantii immaturus* in treatment of functional constipation. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(4): 694-700 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/694.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i4.694>

摘要

目的: 评价大剂量生白术配伍枳实治疗成人功能性便秘(functional constipation, FC)的疗效和安全性。

方法: 共筛选患者122例, 其中93例接受治疗, 82例完成研究。将FC患者随机分为治疗组和对照组, 分别予以生白术配伍枳实为君臣的中药水煎剂和聚乙二醇4000散(10 g), 口服2次/d, 连续4 wk。观察大便性状、便秘患者临床评分系统(cleveland constipation score)及便秘患者生活质量估量表(patient assessment of constipation-quality of life)变化。

结果: 在改善大便性状方面, 治疗组优于对照组($P = 0.014$); 除腹痛外, 两组均能改善便秘各项相关症状, 在排便频率、排便费力、排便不尽感及每次如厕时间方面, 治疗组优于对照组($P = 0.024$ 、 0.026 、 0.045 、 0.031)。治疗组在身体不适、担心与焦虑和满意度3个维度及总分均低于对照组($P = 0.030$ 、 0.041 、 0.037 、 0.044)。治疗期间常见的不良反应为腹痛、腹胀、肠鸣及腹泻, 停药后即缓解。

结论: 大剂量生白术配伍枳实能有效改善FC患者的相关症状, 提高患者的生活质量, 值得临床推广使用。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 功能性便秘; 生白术; 枳实; 临床研究

核心提示: 本研究用70 g生白术配伍30 g枳实为君臣治疗功能性便秘(functional constipation, FC), 同聚乙二醇4000散治疗FC进行了疗效学与安全性比较观察。通过为期4 wk的治疗, 治疗组在改善大便性状、大便各项相关症状, 以及在便秘患者生活质量估量表(patient assessment of constipation-quality of life)评分方面均优于对照组, 提示大剂量生白术配伍枳实治疗FC更加有效。

侯毅, 李悠然, 王浩, 贡钰霞, 朱秉宜, 谷云飞. 大剂量生白术配伍枳实治疗成人功能性便秘疗效及安全性评价. *世界华人消化杂志* 2015; 23(4): 694-700 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/694.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i4.694>

0 引言

功能性便秘(functional constipation, FC)是一种常见的慢性胃肠病^[1], 多见于成年女性和老年人^[2], 治疗效果往往不佳^[3], 严重影响患者的生活质量, 还与多种疾病的发生、发展密切相关^[4]。目前研究^[5-7]表明大剂量生白术治疗便秘有效, 而枳术相伍, 自《金匱要略》中的枳术汤起, 便是治疗功能性消化不良, 促进胃肠动力的经典配对。江苏省中医院谷云飞教授传承名方, 博采众长, 根据多年临床经验, 在枳术汤的基础上进行化裁, 以枳实为臣相须君药大剂量生白术治疗FC中辩证属虚证者, 以增生白术通便之效, 现将治疗情况报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 共筛选出122例患者, 均来源于江苏省中医院2013-04/2014-04门诊, 患者知情同意, 并签署知情同意书。进入随机化病例96例, 运用随机表法分组对照研究, 接受治疗病例93例(图1)。两组患者在例数、性别、年龄、病程方面无统计学意义, 具有可比性(表1)。

1.2 方法

1.2.1 诊断标准: 西医诊断标准参照2006年国际功能性胃肠疾病(International Functional Gastrointestinal Diseases, FGIDS)-Rome III中FC的诊断标准^[8]: (1)必须包括下列2个或2个以上的症状: 至少25%的排便感到费力; 至少25%的排便为干球状便或硬便; 至少25%的排便有

■ 研究前沿

功能性便秘(functional constipation, FC)尚无确切有效的治疗药物和方案, 一般治疗主要是多饮水, 提高膳食纤维摄入, 适当运动, 培养良好排便习惯等, 如疗效不理想, 则考虑药物治疗。后者主要以泻药为主, 虽然有一定效果, 但大多存在停药后便秘复发的情况, 不得不反复用药, 最终导致泻药依赖性顽固性便秘, 严重者需行结肠切除术来缓解症状, 严重影响患者生活质量。因此, 寻找一种安全、可靠、疗效好的治疗方法, 成为FC的研究热点。

■ 相关报道

1978年魏龙骧老中医介绍大剂量白术治疗便秘有效, 孟景春亦提出以大剂量白术治疗气虚便秘, 轻者亦需30 g, 重者可至120 g, 用生者效果更好, 引起诸多学者关注。

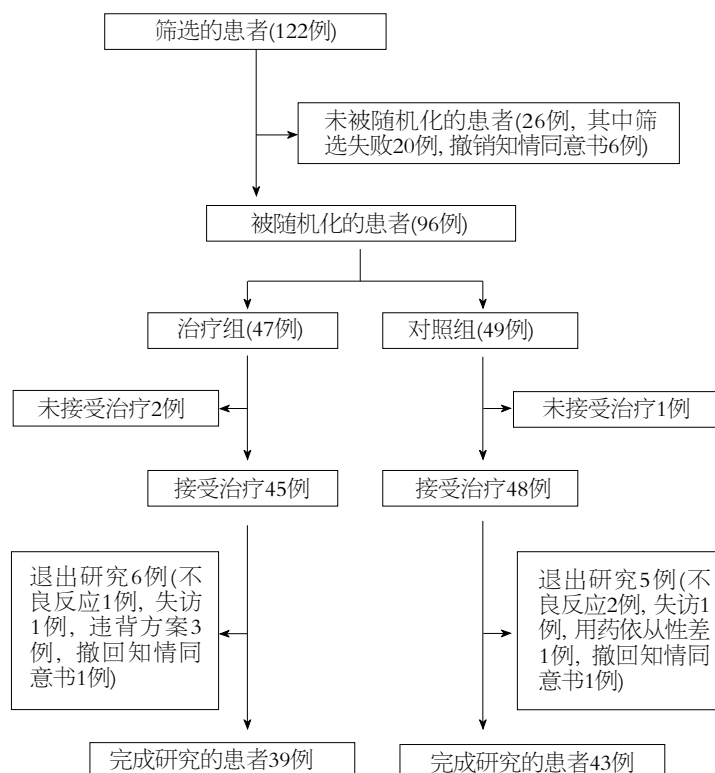


图1 纳入研究的患者分布状况。

不尽感; 至少25%的排便有肛门直肠梗阻感/阻塞感; 至少25%的排便需要手法帮助(如用手指助便、盆底支持); 便次<3次/wk; (2)在不使用泻药时很少出现稀便; (3)诊断之前症状出现至少已有6 mo, 且近3 mo症状符合以上诊断标准。中医诊断标准参照《中药新药治疗便秘的临床研究指导原则》中虚秘的诊断标准^[9]: (1)排便费力, 艰涩难下, 多日一便, 便质不一定干结; (2)面色无华; (3)头晕和/或心悸; (4)失眠和/或健忘; (5)舌淡白或瘀暗, 苔薄; (6)脉沉细或沉涩。符合(1)加(2)-(6)中的任一项即可。

1.2.2 纳入排除标准: (1)病例入选标准: 超过18周岁, 性别不限(育龄期妇女在研究期间需要采取避孕措施); 符合罗马III诊断标准; 符合中医虚秘诊断标准; 签署知情同意书者; (2)病例排除标准: 孕期及哺乳期的女性; 药物、手术、结直肠器质性疾病或内分泌紊乱、代谢障碍、神经障碍等引起的便秘; 合并不能控制的心血管、肺、肝、肾脏疾病者。

1.2.3 治疗: 治疗组服用谷云飞教授亲诊所开的生白术70 g、枳实30 g及随证配伍的中药(气虚明显者, 酌加黄芪、太子参、党参等; 兼血虚者, 可酌加当归、熟地、白芍等; 若兼阴虚者, 可酌加玄参、麦冬、沙参等; 若兼肾阳虚者, 可加肉苁蓉、巴戟天、仙灵脾等), 1剂/d, 每剂

水煎2次, 各取150 mL, 2次/d。对照组服用聚乙二醇4000散[商品名: 福松, 博福-益普生(天津)制药有限公司, 批号: F12485], 每次10 g(1袋), 2次/d, 以一杯水化服。两组疗程均为4 wk。整个研究期间, 如患者连续3 d未排便, 可使用开塞露, 如开塞露治疗无效, 可灌肠。在第1次给药前后48 h内, 不得使用开塞露或灌肠。

1.2.4 观察指标: (1)粪便性状评分, 治疗前及4 wk治疗结束后采用Bristol大便性状分型法计算大便性状积分: 1型为硬块散在(1分); 2型为硬块成条(2分); 3型为成条有裂纹(3分); 4型为成条光软(4分); 5型为软的团块状(5分); 6型为糊状便(6分); 7型为水样便(7分)^[10]。大便性状记录方式是患者根据Bristol大便分型图形自己记录; (2)便秘症状评分, 治疗前及4 wk治疗结束后采用便秘患者临床评分系统(cleveland constipation score, CCS)评价便秘症状, 该系统包括排便频率、排便费力程度、排净程度、腹部疼痛程度、每次大便时间、排便时需要帮助的类型、每24 h不成功的次数、便秘病程8个方面(根据从轻到重的程度积分依次为0-4分)。最低为0分, 最高为30分, 积分越高病情越严重; (3)生存质量评价, 治疗前及4 wk治疗结束后采用便秘患者生活质量估量表(patient assessment of constipation-quality of life, PAC-

表 1 治疗前患者一般情况

项目	治疗	对照	合计
<i>n</i>	45	48	93
性别[<i>n</i> (%)]			
男	11(24.44)	16(33.33)	27(29.03)
女	34(75.56)	32(66.67)	66(70.97)
年龄[范围(mean ± SD), 岁]	35–83(62.47 ± 15.18)	22–84(58.38 ± 19.44)	22–84(60.35 ± 17.34)
<65[<i>n</i> (%)]	12(26.67)	21(43.75)	33(35.48)
≥65[<i>n</i> (%)]	33(73.33)	27(56.25)	60(64.52)
病程[范围[M(QR)], 年]	1–50[7(8)]	2–55[8(12.25)]	1–55[8(11)]
既往用药及效果[<i>n</i> (%)]			
未曾用药	5(11.11)	3(6.25)	8(8.60)
曾用药且有效	6(13.33)	2(4.17)	8(8.60)
曾用药但效果欠佳	34(75.56)	43(89.58)	77(82.79)

■ 创新亮点

枳实、白术是治疗功能性消化不良, 促进胃肠动力的经典药对。现代研究亦发现单味生白术通便效果肯定。旨在前人经验的基础上, 探寻枳实、生白术配伍治疗FC的最佳剂量, 力图研发新型促肠动力中药制剂开辟道路。

表 2 大便性状评分[*n*(%)]

分型	治疗(<i>n</i> = 45)		对照(<i>n</i> = 48)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
1型	6(13.33)	0(0.00)	5(10.42)	3(6.25)
2型	20(44.44)	6(13.33)	16(33.33)	9(18.75)
3型	15(33.33)	14(31.11)	19(39.58)	21(43.75)
4型	4(8.90)	17(37.78)	8(16.67)	11(22.92)
5型	0(0.00)	6(13.33)	0(0.00)	3(6.25)
6型	0(0.00)	2(4.44)	0(0.00)	1(2.08)
7型	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
mean ± SD	2.38 ± 0.83	3.64 ± 1.03 ^{bc}	2.63 ± 0.89	3.10 ± 1.06 ^a

^a*P* < 0.05, ^b*P* < 0.01 vs 同组治疗前; ^c*P* < 0.05 vs 对照组。

QOL)^[11]对疾病相关的生活质量进行评价, 包括患者生理、心理、便秘对生活的影响及满意度4个部分的内容, 共28条, 采用5(0-4)级评分。得分越高表示生活质量越低; (4)不良事件, 详细记录患者用药过程中出现的任何不良事件, 并按照国家良好药品临床试验规范(Good Clinical Practice)指导原则对不良事件进行评价。

统计学处理 采用意向性原则(intention-to-treat, ITT)分析药物疗效的所有相关数据, ITT分析包括本研究中经随机化并至少服用研究药物(中药水煎剂或福松)1次者。所有服用过的药物者均纳入安全性研究。采用SPSS16.0统计软件分析。计量资料采用 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验。非正态分布的计量资料采用秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。患者提前退出时, 若已治疗 ≥ 2 wk, 末次填写粪便性状评分、CCS评分表、PAC-QOL评分表所得分数视为完成研究最终分数纳入

分析; 若 < 2 wk, 则视为无应答。

2 结果

2.1 两组患者大便性状评分比较 治疗后两组均能改善大便性状(治疗组、对照组分别为 $P = 0.001$, $P = 0.026$), 治疗组疗效更显著, 优于对照组($P = 0.014$)(表2)。

2.2 CCS评分比较 治疗后两组除腹痛外, 各项情况均得到改善(排便频率: 治疗组 $P = 0.014$, 对照组 $P = 0.040$; 排便费力: 治疗组 $P = 0.033$, 对照组 $P = 0.032$; 排便不尽感: 治疗组 $P = 0.017$, 对照组 $P = 0.031$; 每次如厕时间: 治疗组 $P = 0.034$, 对照组 $P = 0.047$; 每次去排便但没有排出来的次数: 治疗组 $P = 0.016$, 对照组 $P = 0.024$), 排便辅助方法的使用明显减少(治疗组 $P = 0.002$, 对照组 $P = 0.006$)。在排便频率、排便费力、排便不尽感及每次如厕时间方面, 治疗组优于对照组(P 值分别为0.024、0.026、

同行评价

本研究设计合理, 结果可靠, 有一定临床指导价值。

表 3 CCS评分[M(QR)]

项目	治疗组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
排便频率	2(1.00)	0.0(0.50) ^{ac}	2(1.25)	1(1.25) ^a
排便费力	2(1.00)	1.0(2.00) ^{ac}	3(1.00)	2(1.50) ^a
排便不尽感	2(0.75)	1.0(0.75) ^{ac}	3(1.50)	2(2.00) ^a
腹痛	0(1.00)	0.0(0.00)	0(0.00)	0(0.25)
每次如厕时间	1(1.00)	0.5(1.00) ^{ac}	2(1.00)	1(1.00) ^a
排便辅助方法	1(0.00)	0.0(1.00) ^b	1(0.00)	1(1.00) ^b
空排的次数	1(1.00)	0.0(1.00) ^a	1(1.00)	1(1.50) ^a
总分	8(2.50)	2.0(1.50) ^{bd}	11(3.50)	6(3.00) ^b

^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$ vs 同组治疗前; ^c $P<0.05$ vs 对照组. CCS: 便秘患者临床评分系统.

表 4 PAC-QOL评分 (mean \pm SD, 分)

项目	治疗组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
身体不适(1-4)	5.93 \pm 2.97	3.50 \pm 1.45 ^{ac}	8.54 \pm 3.18	5.77 \pm 3.37 ^a
心理社会不适(5-12)	10.07 \pm 6.31	5.71 \pm 4.25 ^a	11.62 \pm 6.91	5.92 \pm 4.96 ^a
担心与焦虑(13-23)	17.14 \pm 11.78	8.21 \pm 6.15 ^{ac}	20.23 \pm 7.64	13.31 \pm 6.09 ^a
满意度(24-28)	11.00 \pm 4.00	7.36 \pm 3.52 ^{ac}	13.54 \pm 3.67	10.46 \pm 3.80 ^a
总分	44.14 \pm 20.70	24.79 \pm 12.53 ^{bc}	53.92 \pm 16.06	35.46 \pm 13.44 ^b

^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$ vs 同组治疗前; ^c $P<0.05$ vs 对照组. PAC-QOL: 便秘患者生活质量量表.

0.045、0.031)。CCS总分比较, 治疗组及对照组治疗后的分数均明显优于治疗前(P 值分别为0.004、0.007), 治疗组明显优于对照组($P = 0.002$)(表3)。

2.3 PAC-QOL评分比较 治疗后, 治疗组和对照组的各项评分均得到改善(身体不适: 治疗组 $P = 0.013$, 对照组 $P = 0.041$; 心理社会不适: 治疗组 $P = 0.042$, 对照组 $P = 0.024$; 担心与焦虑: 治疗组 $P = 0.018$, 对照组 $P = 0.021$; 满意度: 治疗组 $P = 0.017$, 对照组 $P = 0.046$)。身体不适、担心与焦虑、满意度比较, 治疗组均优于对照组(P 值分别为0.030、0.041、0.037)。经治疗后, 两组的PAC-QOL总分均明显优于治疗前(P 值分别为0.007、0.003), 治疗组优于对照组($P = 0.044$)(表4)。

2.4 药物安全性 治疗组45例患者中6例出现不良反应, 发生率为13.33%, 主要表现为腹痛(3例)、腹胀(4例)、肠鸣(1例)、稀便(2例)(有患者合并出现多个症状); 其中1例因腹泻症状退出研究。对照组48例患者中出现不良反应8例, 发生率为16.67%, 主要表现为腹胀(6例)、稀便(1例)、排气多(4例)、恶心(1例); 其中2例因

腹胀严重退出研究。停药后不良反应均消失。2组不良反应发生率比较差异无统计学意义($P = 0.653$), 2组患者均未见严重不良反应。治疗终点、心电图及血生化检查较治疗前相比未见明显异常。

3 讨论

本研究为评价以生白术配伍枳实为君臣治疗FC中虚证便秘的有效性和安全性的随机、阳性药物对照研究, 结果显示疗效明显且耐受性良好。用药4 wk后, 治疗组的大便性状、临床症状及生活质量评分均较用药前明显改善, 并优于对照组, 使用开塞露及灌肠的次数也显著减少。这与我们前期的研究结果相吻合, 我们曾对白术、枳实组方中药制剂治疗慢性便秘的临床治疗的文献报道进行Meta分析, 共纳入10项研究, 1382例患者, 枳实制剂的痊愈率、总体有效率均优于对照组, 复发率低于对照组, 未发现明显不良反应。两项研究均提示白术配伍枳实治疗便秘疗效可靠。本研究为期4 wk, 在一定程度上预示了疗效的持续性, 但考虑纳入的患者大部分为老年人, 病程较长病情顽固,

突然停药症状易反复^[12], 从而导致依从性差, 故未设计停药后的疗效随访, 有待在以后更长期的研究中进一步证实和完善。

本研究中白术的用量高达70 g, 引经于《伤寒论》第174条: “伤寒八九日, ……其人大便硬, 小便自利者, 去桂加白术汤主之。”中首载大剂量白术治疗便秘的用药经验。1978年魏龙骧^[13]老中医介绍大剂量白术治疗便秘有效, 孟景春^[14]亦提出以大剂量白术治疗气虚便秘, 轻者亦需30 g, 重者可至120 g, 用生者效果更好, 这在后期大量临床研究^[5-7]中得到验证。白术甘温, 长于健脾益气; 枳实辛苦微寒, 消胀除满, 行气消痞, 两药相伍, 有健脾理气通滞之功, 首见于《金匱要略》中的枳术汤, 并经后世化裁, 衍生《脾胃论》中的枳术丸、《古今医鉴》中的枳术散等等, 是治疗功能性消化不良, 促进胃肠动力的经典药对。故谷云飞教授传承名方, 结合多年临床经验, 臣30 g枳实以助白术通便, 温寒并用, 升降合功, 旋转中焦之气, 使之补而不滞, 消而不伤, 相得益彰, 尤善于虚证的便秘。教授亦根据气血阴阳虚辨证的不同, 进行药物随证加减, 以增疗效, 但考虑辨证调药的主观微妙导致临床推广的不易, 我们考虑下一步将生白术、枳实两味中药配伍制成中成药剂, 运用实验室研究进一步明确枳术通便的作用机制, 为开发新型通便中药制剂开辟道路。

本研究提示, 白术枳实中药煎剂与福松均具有较好的安全性和耐受性。两组的不良反应主要为腹痛、腹胀、腹泻、恶心等消化系统症状, 停药后自行消失, 未出现严重不良反应。而实验研究^[15-17]亦表明白术、枳实安全无毒, 为临床大剂量使用提供依据。福松为渗透性缓泻剂, 白术枳实配伍行气消痞, 与胃肠道促动力药物相比较可能更为合适, 但西沙比利、莫沙比利、替加色罗等因缺乏对五羟色胺(serotonin, 5-HT)₄受体的选择性, 还会与心脏的hERG钾通道和5-HT_{1B/D}受体等相互作用, 产生心脏不良反应^[18-20], 临床运用受到限制, 故我们选用中国慢性便秘诊治指南(2013)中公布的A级推荐药物聚乙二醇作为对照^[1]。本研究未提示治疗组与对照组出现心脏不良反应。指南亦同时A级推荐高选择性5-HT₄受体激动剂普芦卡必利治疗慢性便秘。研究^[21]表明, 普芦卡必利可刺激肠道产生高幅推进性收缩, 具有明显促动力作用, 能缩短结肠传输时间, 无心

脏毒性, 安全性和耐受性良好。我们前期也对普芦卡必利治疗慢性便秘的III期临床试验报道进行了Meta分析^[22], 证明普芦卡必利2 mg/d治疗慢性便秘安全有效。但该药于2013-05-29才在中国上市, 使我们的临床设计受到限制, 有待在以后的研究中进一步探讨。

总之, 在平均13年便秘病史的患者中, 83%既往治疗效果不佳, 大剂量生白术配伍枳实可显著改善FC的大便性状和相关临床症状, 也同时提高了便秘患者的生活质量, 且未见对生命体征产生明显不良影响, 在4 wk内疗效持续且耐受性良好。在以后的研究中, 需扩大样本量, 进一步研究其长期有效性及药物安全性。

4 参考文献

- 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). 胃肠病学 2013; 10: 605-612
- Zhao YF, Ma XQ, Wang R, Yan XY, Li ZS, Zou DW, He J. Epidemiology of functional constipation and comparison with constipation-predominant irritable bowel syndrome: the Systematic Investigation of Gastrointestinal Diseases in China (SILC). *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 1020-1029 [PMID: 21848795 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04809.x]
- 刘巍, 刘晓红, 方秀才, 周礼鲲, 杨希林, 柯美云, 赵洪川, 张玫, 谢鹏雁, 郝建宇, 徐欣萍, 钱冬梅, 徐宝宏, 蓝宇, 龙峻标. 北京地区门诊慢性便秘患者多中心流行病学调查. 胃肠病学 2010; 15: 95-98
- 孙晓娜, 于金钟, 党中勤. 膳食纤维改善老年冠心病便秘患者症状的疗效观察. 中国老年学杂志 2009; 29: 1368
- 高春波. 重用白术治疗气虚性便秘56例. 中国肛肠病杂志 2007; 27: 15
- 邹晓华, 查安生. 重用生白术和莱菔子治疗功能性便秘68例. 安徽中医药大学学报 2014; 33: 33-34
- 张敏丽, 石小翠. 重用生白术塞因塞用治疗产后便秘36例. 浙江中西医结合杂志 2013; 23: 566-567
- Chiarioni G, Whitehead WE, Pezza V, Morelli A, Bassotti G. Biofeedback is superior to laxatives for normal transit constipation due to pelvic floor dyssynergia. *Gastroenterology* 2006; 130: 657-664 [PMID: 16530506 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.11.014]
- 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则. 第1辑. 北京市卫生局, 1993: 131
- Lewis SJ, Heaton KW. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 920-924 [PMID: 9299672 DOI: 10.3109/00365529709011203]
- Marquis P, De La Loge C, Dubois D, McDermott A, Chassany O. Development and validation of the Patient Assessment of Constipation Quality of Life questionnaire. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40: 540-551 [PMID: 16036506 DOI: 10.1080/00365520510012208]
- 柯美云. 慢性便秘的药物治疗. 中华消化杂志 2012; 39: 292-294
- 魏龙骧. 白术通便秘. 新医药学杂志 1978; 11: 9

- 14 孟景春. 白术为治气虚便秘专药. *江苏中医* 1994; 15: 20
- 15 赵安莎, 孙于兰, 张立实. 白术提取液安全性评价. *中国公共卫生* 2006; 22: 43-45
- 16 王东升, 李锦宇, 罗超应, 郑继方, 张世栋, 胡振英. 白术提取液急性毒性试验. *西北农业学报* 2011; 20: 40-43
- 17 林大都, 成金乐, 陈健文, 徐吉银, 刘培庆, 黄芝瑛. 枳实破壁粉粒对小肠推进及急性毒性作用的研究. *广东药学院学报* 2012; 28: 435-437
- 18 Busti AJ, Murillo JR, Cryer B. Tegaserod-induced myocardial infarction: case report and hypothesis. *Pharmacotherapy* 2004; 24: 526-531 [PMID: 15098809 DOI: 10.1592/phco.24.5.526.33351]
- 19 Tonini M, Pace F. Drugs acting on serotonin receptors for the treatment of functional GI disorders. *Dig Dis* 2006; 24: 59-69 [PMID: 16699264 DOI: 10.1159/000090309]
- 20 De Maeyer JH, Lefebvre RA, Schuurkes JA. 5-HT4 receptor agonists: similar but not the same. *Neurogastroenterol Motil* 2008; 20: 99-112 [PMID: 18199093 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2007.01059.x]
- 21 Tack J, Müller-Lissner S, Stanghellini V, Boeckxstaens G, Kamm MA, Simren M, Galmiche JP, Fried M. Diagnosis and treatment of chronic constipation--a European perspective. *Neurogastroenterol Motil* 2011; 23: 697-710 [PMID: 21605282 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2011.01709.x]
- 22 侯毅, 谷云飞, 朱秉宜. 普芦卡必利治疗慢性便秘的系统评价. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 588-595

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利

