

11]. <https://doi.org/10.13422z/j.cnki.syfjx.20231212>.

(修回日期:2023-09-13 编辑:蒲瑞生)

引用:刘瑛,孙龙,霍黎生,等.自拟疏肝健脾方治疗儿童功能性便秘的疗效及对神经递质影响临床研究[J].现代中医药,2023,43(6):78-83.

自拟疏肝健脾方治疗儿童功能性便秘的 疗效及对神经递质影响临床研究

刘瑛 孙龙* 霍黎生 韩珊珊 唐彪
(陕西省中医医院,陕西 西安 710003)

摘 要:目的 观察自拟疏肝健脾方治疗儿童功能性便秘(Functional Constipation,FC)的疗效及对神经递质水平的影响。方法 选择符合纳入标准的2015年2月—2019年2月至陕西省中医院肛肠科就诊的4~11岁儿童功能性便秘患者198例,按照随机数字表法分为对照组和治疗组,每组各99例,对照组(7.42±2.16)岁,治疗组(7.06±2.02)岁。对照组采用小麦纤维素颗粒治疗,治疗组自拟疏肝健脾方治疗,两组疗程均为4 w。比较两组治疗疗效,检测治疗前后血清一氧化氮合酶(Nitric oxide synthase,nNOS)、血管活性肠肽(Vasoactive intestinal polypeptide,VIP)、P物质(Substance P,SP)及一氧化氮(Nitric oxide,NO)水平,检测并比较治疗前后结肠传输评分,随访治愈患儿3个月及9个月的复发情况,比较两组复发率。结果 治疗2个疗程后,两组患者比较,治疗组总有效率显著高于对照组($\chi^2=8.786,P=0.032$),同时,治疗组慢传输评分($t=5.968,P<0.001$)、中医证候评分总分($Z=-2.901,P=0.004$)均低于对照组;比较治疗后神经递质水平显示治疗组nNOS、NO水平显著低于对照组(t 值分别为9.801、12.691, P 值均小于0.01),治疗组SP水平显著高于对照组($t=-17.302,P<0.01$)。治疗过程中2组患儿均未出现药物相关不良反应。治疗结束后3个月,对照组3例患儿(9.7%)复发,治疗组2例(10.8%)患儿复发,两组比较无显著性差异($P>0.5$)。治疗结束后9个月,对照组复发患儿增至10例(32.3%),治疗组复发患儿增至3例(8.1%),治疗组复发率显著低于对照组($\chi^2=6.362,P=0.012$)。结论 自拟疏肝健脾方治疗小儿功能性便秘临床疗效显著,改善远期复发率,可能机制与调节患儿肠神经递质水平有关,适合临床推广。

关键词:功能性便秘;疏肝健脾方;肝郁脾虚;胃肠激素;神经递质

中图分类号:R272.6

文献标识码:A

文章编号:1672-0571(2023)06-0078-06

DOI:10.13424/j.cnki.mtcm.2023.06.017

儿童功能性便秘(Functional Constipation,FC)是全球性的重大健康问题,全世界患病率在0.5%~32%之间,是儿童最常见的疾病之一。国外报道显示全球儿童发生FC的患病率9.5%,在门诊就诊的<4岁患功能性胃肠道疾病的儿童中,FC占29%^[1]。国内流行病学调查研究显示4~11岁、11~16岁儿童的FC发病率分别为7.47%、6.25%^[2]。FC主要表现为排便延迟、硬便梗阻导致排便困难、紧张腹痛等一系列症状^[3-4]。FC除了对患儿的身体造成影响,还会出现自尊问题、社会

隔离等不良预后^[5-6]。本病病因是多因素的,最终的共同发展途径被认为是由于生理、心理、社会、文化和行为因素之间的复杂相互作用^[7]。目前关于FC的治疗主要参照罗马IV标准,但由于其发病原因较多,仍有20%患儿的症状会持续至成年,严重影响生活质量^[8]。中医药治疗小儿功能性便秘方法多样,且疗效有一定优势。但目前中医药治疗对一些FC患儿的长期疗效并不理想^[9]。本研究采用自拟疏肝健脾方治疗肝郁脾虚型儿童功能性便秘,观察其短期、长期疗效,以及对肠神经

递质的影响,为儿童功能性便秘中医药治疗提供理论依据和新思路。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取 2015 年 2 月—2019 年 2 月于陕西省中医院肛肠科就诊的 FC 患儿 198 例,年龄 4~11 岁。符合罗马Ⅳ标准诊断为 FC^[10],符合肝郁脾虚辨证分型标准^[11-13]《中药新药临床研究指导原则》《中医儿科学》《功能性便秘中西医结合诊疗共识意见》,所有患儿病程≥3 月。研究经陕西省中医院医学伦理委员会批准,符合《赫尔辛基

表 1 患者基线资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	年龄	性别(男/女)	病程(月)	传输评分(分)	证候评分(分)
对照组	99	7.42 ± 2.16	49/50	13.94 ± 3.95	2.65 ± 0.50	28.00(24.00~32.00)
治疗组	99	7.06 ± 2.02	50/49	13.33 ± 3.703	2.59 ± 0.53	26.00(24.00~32.00)
<i>P</i>		0.223	0.888	0.267	0.493	0.499

1.2 治疗方法 指导全部患儿监护人辅助患儿调整生活方式,多饮水、适度运动、加强纤维素摄入及养成良好排便习惯等。此基础上,对照组口服小麦纤维素颗粒治疗(瑞典 Recipharm Hoganas AB 公司),1.75 g/次,2 次/d,治疗 4 w。治疗组以自拟疏肝健脾方(生白术 25 g,乌药 3 g,陈皮 15 g,黄芪 5 g,熟地黄 3 g,香附 15 g,白芍 5 g,鸡内金 3 g,柴胡 10 g,冬瓜仁 3 g,瓜蒌仁 3 g,黑芝麻 4 g,甘草 3 g,红枣 5 g)治疗。中药饮片由陕西省中医医院药剂科提供及制备,1 剂药材制备 250 mL 水煎剂,所有患儿服药均为早晚餐前分 2 次服用,根据患儿年龄给予不同剂量,对难以服药患儿以“少量多次”原则保证总药量,对 <6 岁患儿,1 剂药分 3 d 服用;对 ≥6 岁的患儿,1 剂药分 2 d 服用,2 组患儿均治疗 2 个疗程(4 w)。

1.3 观察指标 分别于治疗前后进行中医证候评分^[11],选择辨证为“肝郁脾虚”,包括:腹胀疼痛、食少、食欲不振、易怒、情志不畅加重便秘、大便干结、欲便不便、肠鸣矢气、时有噫气 8 个症状,按照各症状无、轻、中、重程度分别计 0、2、4、6 分,各项得分相加为证候评分总分,分值范围 0~48 分。同时观察并记录治疗过程中的不良反应(包括:恶心呕吐、排便出血、腹泻、皮疹等相关不良反应)。

结肠慢传输试验,于两组治疗前、治疗后

宣言》,监护人同意患儿参与本次研究,充分沟通并签署知情同意书,大于 8 岁的儿童取得了本人同意并签署(或与监护人共同签署)知情同意书。排除器质性原因造便秘者;由内分泌、代谢、药物等因素引起的继发性便秘者;有胃肠道手术史者;治疗前服用过其他已知影响肠道功能药物者;合并其他严重疾病者;未完成随访的患儿。将符合入选标准的患儿按随机数字表法分为对照组与治疗组,每组 99 例,2 组患者基本临床资料比较,无显著性差异($P>0.05$),具有可比性,见表 1。

(4 w)后采分别进行结肠慢传输实验,即服用含 20 粒标志物(X 线标志物硫酸钡条)的胶囊,记录 72 h 全结肠内标志物数量(n),若 $n \leq 4$,记为 0 分,无症状,表示肠道传输功能正常; $4 < n \leq 8$ 个,记 1 分,为轻微症状; $8 < n \leq 12$ 个,记 2 分,为中等症状;当 $n > 12$ 个,记 3 分,为严重症状,表明肠道传输功能严重障碍,分值越低症状越轻,分值越高表明越迟缓。

肠神经递质的测定,治疗前、后清晨采集患儿空腹外周血 4 mL,分离血清后于 -80 ℃ 保存待检。ELISA 法检测血清一氧化氮合酶(Nitric oxide synthase, nNOS synthase)、血管活性肠肽(Vasoactive intestinal polypeptide, VIP)及 P 物质(Substance P, SP)水平, Griess 法检测血清一氧化氮(Nitric oxide, NO)含量。

1.4 疗效判定标准 分为证候疗效与远期疗效。①证候疗效:计算疗效指数(N)=(治疗前中医证候积分^[14] - 治疗后中医证候积分)/治疗前中医证候积分 × 100%,按 4 级评定。治愈:症状消失,大便恢复正常, $N \geq 95\%$; 显效:症状基本消失,便秘显著改善, $70\% \leq N < 95\%$; 有效:症状有所改善,排便间隔缩短超过 1 d,大便干硬得到改善, $30\% \leq N < 70\%$; 无效:症状未改善, $N < 30\%$,总有效率 = 治愈率 + 显效率 + 有效率^[15]。②远期疗效: 对治疗 4 w 痊愈的患儿进行随访,并记录停药后 3

个月、9 个月时复发情况,统计复发病例数,计算复发率。

1.5 统计学方法 SPSS 25.0 进行数据分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;非正态分布的计量资料以中位数(四分位数) [M(QL,QU)] 表示,组间比较采用非参数检验。计数资料以 [n(%)] 表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效和不良反应 治疗 2 个疗程后,两组患者比较,治疗组总有效率显著高于对照

组($\chi^2 = 8.786, P = 0.032$),差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。治疗过程中 2 组患儿均未出现恶心呕吐、排便出血、腹泻、皮疹等药物相关不良反应。

2.2 两组治疗前后结肠慢传输试验评分和中医证候积分比较 治疗后,2 组慢传输评分、中医证候积分均较同组治疗前下降($P < 0.05$)。而治疗组治疗后慢传输评分($t = 5.968, P < 0.001$)中医证候评分总分($Z = -2.901, P = 0.004$)均显著低于对照组,见表 3。

表 2 两组治疗后近期疗效比较[n(%)]

组别	n	痊愈	显效	有效	无效	总有效率(%)
对照组	99	31(31.31)	21(21.21)	23(23.23)	24(24.24)	75.76
治疗组	99	37(37.37)	32(32.32)	20(20.20)	10(10.10)	89.90*

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

表 3 两组治疗前后结肠慢传输试验评分和中医证候评分总分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	慢传输评分		中医证候评分总分		统计量	P
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后		
治疗组	99	2.59 \pm 0.53	1.27 \pm 0.45*	26.00(24.00~32.00)	4.00(0.00~8.00)*	18.916	<0.001
对照组	99	2.65 \pm 0.50	1.74 \pm 0.63	28.00(24.00~32.00)	8.00(0.00~16.00)	-11.942	<0.001

注:与对照组治疗后比较,* $P < 0.05$

治疗组和对照组治疗后腹胀腹痛、食欲不振、易怒、情志不畅加重便秘、大便干结、欲便不便、肠鸣矢气、时有噎气的评分均较治疗前显著下降($P < 0.05$),见表 4。

表 4 两组治疗前后中医证候评分比较

组别	n	腹痛腹胀		食欲不振		易怒		情志不畅加重便秘	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	99	2.00(0.00~4.00)	0.00(0.00~0.00)*	4.00(4.00~6.00)	0.00(0.00~2.00)*	4.00(2.00~4.00)	2.00(0.00~2.00)*	6.00(4.00~6.00)	2.00(0.00~2.00)*
对照组	99	2.00(0.00~2.00)	0.00(0.00~0.00)	4.00(4.00~6.00)	2.00(0.00~2.00)	4.00(2.00~4.00)	2.00(0.00~2.00)	6.00(4.00~6.00)	2.00(0.00~2.00)

续表 4

组别	n	大便干结		欲便不便		肠鸣矢气		时有噎气	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	99	6.00(4.00~6.00)	2.00(0.00~4.00)*	4.00(4.00~6.00)	0.00(0.00~2.00)*	2.00(0.00~2.00)	0.00(0.00~0.00)*	2.00(0.00~4.00)	0.00(0.00~0.00)*
对照组	99	4.00(4.00~6.00)	2.00(0.00~4.00)	4.00(4.00~6.00)	0.00(0.00~2.00)	2.00(0.00~2.00)	0.00(0.00~0.00)	2.00(2.00~4.00)	0.00(0.00~2.00)

注:与对照组治疗后比较,* $P < 0.05$

2.3 两组经治疗痊愈患儿复发情况 治疗结束后 3 个月,对照组有 3 例患儿(9.68%)复发,治疗组有 2 例(5.41%)患儿复发,两组患儿复发率差异无统计学意义($\chi^2 = 0.402, P = 0.501$);治疗结

束后 9 个月,对照组复发患儿增至 10 例(32.26%),治疗组复发患儿增至 3 例(8.11%),治疗组复发率显著低于对照组,差异有统计学意义($\chi^2 = 6.362, P = 0.012$)。

2.4 两组治疗前后血清神经递质水平比较 两组患儿经治疗后,nNOS、NO、VIP 水平均显著降低($P < 0.05$),SP 水平显著升高($P < 0.05$),同时,比较治疗后两组 nNOS、NO、SP 水平,差异有统计学意义($P < 0.05$),其中,治疗组 nNOS、NO 水平显

著低于对照组(t 值分别为 9.801、12.691, P 值均小于 0.01),治疗组 SP 水平显著高于对照组($t = -17.302, P < 0.01$),治疗后两组 VIP 水平无差异($P > 0.05$),见表 5。

表 5 两组治疗前后 nNOS、NO、VIP、SP 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	nNOS(U · mL ⁻¹)		NO(μmol · L ⁻¹)		VIP(ng · L ⁻¹)		SP(ng · L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	99	22.31 ± 4.91	12.70 ± 1.95 *	54.84 ± 8.91	31.14 ± 4.92 *	29.77 ± 3.57	20.71 ± 5.29	5.88 ± 1.24	11.37 ± 0.88 *
对照组	99	21.15 ± 5.42	16.64 ± 3.48	53.64 ± 9.58	40.41 ± 5.34	30.21 ± 5.43	19.37 ± 4.48	5.90 ± 0.84	8.67 ± 1.27

注:与对照组治疗后比较,* $P < 0.05$

3 讨论

便秘是儿童常见病,是指主诉排便困难,排便间隔时间延长(两天以上一次),并伴脘腹胀痛,神疲乏力,维纳减退等症。应用西药对于通便治疗虽然速效,但易复发和长期依赖药物^[16],中医药治疗该病具有优势。中医认为该病病位在大肠,且多与肝脾肺肾相关。中医治疗多从脏腑论治,标本兼顾,针对病因,重在调理^[17]。古籍对功能性便秘的论述较多,《内经》中记载“后不利”“大便难”,认为便秘与脾受寒湿有关。《伤寒论》中与便秘相关的表述为“阳结”“阴结”与“脾约”。《素问·灵兰秘典论篇》曰:“大肠者,传道之官,变化出焉。”《景岳全书·秘结》关于便秘病因的描述:“阳结证必因邪火有余,以致津液干燥;阴结证病因有二,一以阳虚,一以阴虚也。凡下焦阳虚,则阳气不行,阳气不行则不能传送而阴凝于下,此阳虚而阴结也。下焦阴虚,则精血枯燥,精血枯燥则津液不到,而肠脏干槁,此阴虚而阴结也。”《诸并源侯论·小儿杂病诸侯论》曰:“小儿便不通者,脏腑有热,乘于大肠故也。”小儿脏腑功能较弱、脾常不足,若喂养不当、饮食失宜、情志变化,则易造成脾胃虚弱、脾升胃将失常,水谷失运,停聚肠腑,浊阴不降,影响大肠气机致津液匮乏,糟粕内留而成便秘。

临床根据排便的情况、伴随症状、舌苔脉象进行辨证分型,依证选方。小儿便秘在临床常见的几种辨证证型包括食积型、燥热内结型、气机郁滞型、血虚肠燥型、气虚不运型^[18],除此之外,笔者在临床治疗中发现肝气郁结、脾肾阳虚、肝郁脾虚等

也较为常见。其中肝郁脾虚患儿每因情志不畅会出现病情加重,且复发率高,此类患儿便秘的发生与肝脾功能失调密切相关。小儿的生理特点为生机勃勃、肝常有余。肝主疏泄、调畅全身气机,同时具有促进脾胃运化及大肠传导功能,而小儿因其独特的生理特性,气机升多降少,不易顺降而脏腑郁滞,故易发便秘^[19]。肝气失调同时也影响脾的运化,明代医家万全在“脏腑虚实辨证”的基础上提出“肝常有余、脾常不足”的观点,肝旺易犯脾土,脾病容易为肝木所乘。脾气虚弱,水谷精微不得布散,终将导致诸脏失养虚弱^[20]。笔者在临床所见肝郁脾虚型患儿多为学龄期及学龄前期儿童,此年龄段患儿会碰到生活环境及习惯该改变、课业负担较重等情志因素导致多见于此证型。

本研究两组患儿分别采用自拟疏肝健脾方和小麦纤维素颗粒治疗肝郁脾虚型功能性便秘,结果显示 4 w 疗程治疗结束后,采用疏肝健脾方治疗的治疗组总有效率显著高于采用小麦纤维素颗粒治疗(对照组);同时,在治疗后 9 个月,治疗组患儿复发率也显著低于对照组。疏肝健脾方中党参、黄芪、红枣健脾益气;陈皮、乌药健脾助运;香附、鸡内金,柴胡疏肝解郁;熟地黄、白芍和血润肠;大便不畅,久留肠腑,大肠津亏,则易燥结,故加冬瓜仁、瓜蒌仁、黑芝麻润燥通便;甘草调和诸药。本病为因滞而躁,因躁更加重滞,非直接因躁而导致便秘,故治疗重点在于健脾疏肝、调畅气机,再佐以润燥之品,诸药合用,使脾气得健,肝气得舒,大便得通。上述诸药合用,针对患儿病因,标本兼顾,健脾不拥堵,行气不伤气,清热不伤气,

清热不伤中,润肠通便,为疏肝健脾、通便润肠的良药。另外,既往研究发现中医治疗小儿便秘的远期疗效不佳可能与中药口感导致依从性较低有关^[21],而本研究虽未对中药口感进行特殊改善,但结果提示远期疗效较好,故患儿采用自拟疏肝健脾方的治疗方式是否会因影响依从性而对远期疗效产生影响,今后还需大样本研究证实。

肠神经系统在功能性便秘发病中具有重要作用,参与调节肠动力^[22]。当肠神经系统异常,导致肠神经递质释放异常是发生功能性便秘的主要机制之一^[23]。目前已经确定的肠神经递质有数十种,兴奋性递质主要有五羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、P 物质(substance P, SP)、乙酰胆碱等,血管活性肠肽(vasoactive intestinal polypeptide, VIP)、一氧化氮(nitric oxide, NO)、三磷酸腺苷等为主的抑制性递质。当发生功能性便秘,兴奋性递质与抑制性递质会发生失衡,伴有兴奋性递质 SP 下调和抑制性递质 VIP 或一氧化氮 NO 的上调^[24-25]。nNOS 是人体合成 NO 的唯一酶,通过催化 L-精氨酸生成 NO,其活性变化直接影响 NO 的生成量,且 nNOS 表达增多也可持续性抑制胃肠道运动^[26]。本研究结果显示本研究所用自拟疏肝健脾方治疗功能性便秘患儿后,抑制性递质 VIP、NO、nNOS 水平下调,兴奋性递质 SP 上调,提示自拟疏肝健脾方治疗小儿功能性便秘可能与肠神经递质调节胃肠运动有关^[27-28]。从现代医学的角度,自拟疏肝健脾方中柴胡已被研究证明能够通过调节神经递质水平发挥疏肝解郁作用^[29-30]。方中主药白术,能够通过促进 Cajal 间质细胞修复,增加肠蠕动^[31],也有研究发现以白术为君药的复方药剂能够通过影响肠神经递质水平发挥治疗便秘的作用^[32]。而中药复方制剂具有多靶点的作用特点,确切治疗机制还需进一步探究论证。

综上所述,自拟疏肝健脾方能够对肝郁脾虚所致小儿功能性便秘具有较好的疗效,可明显改善证候症状,不仅提高近期临床疗效,也能有效改善远期复发率,可能通过调节患儿肠神经递质水平发挥作用,但对于疏肝健脾法发挥疗效的具体作用机制,有待今后建立适宜的研究模型以更好

地探究阐明。

参考文献

- [1] Vriesman MH, Koppen IJN, Camilleri M, et al. Management of functional constipation in children and adults[J]. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, 2020, 17(1):21-39.
- [2] 杨从云,高楠峻. 儿童及青少年功能性便秘流行病学调查及危险因素分析[J]. 临床医药文献电子杂志, 2020, 7(34):180-181.
- [3] 申慧贞,赵露,闫慧敏. 儿童功能性便秘临床特点与中医证型分析[J]. 北京中医药, 2022, 41(9):1057-1060.
- [4] 北京爱琴海乐之技术有限公司. 跟我学 NoteExpress、十分钟即学即用[Z]. 北京市:201826.
- [5] 卓琳,吴成,李传应. 儿童功能性便秘的相关因素及其对气质、社会适应能力的影响[J]. 中国儿童保健杂志, 2020, 28(5):583-586.
- [6] 杨麒麟,曾小栩,杨武发,等. 小儿功能性便秘的中西医结合治疗进展[J]. 河南外科学杂志, 2023, 29(2):170-173.
- [7] 陈黛娜,王志,朱春. 儿童食物过敏相关便秘的研究进展[J]. 中国现代医生, 2023, 61(14):122-125.
- [8] 白铂亮,曲书强. 儿童功能性便秘的研究现状[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2017, 32(7):554-556.
- [9] 李倩,井夫杰. 中医治疗小儿功能性便秘的临床研究进展[J]. 广州中医药大学学报, 2019, 36(5):766-769.
- [10] 焦春雷,李丹丹,余东海,等. 小儿功能性便秘罗马 IV 标准的外科学解读[J]. 中华小儿外科杂志, 2017, 38(6):403-405.
- [11] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则:试行[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2002.
- [12] 汪爱传,乔木林,赵霞. 中医儿科学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2012.
- [13] 李军祥,陈詒,柯晓. 功能性便秘中西医结合诊疗共识意见(2017 年)[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2018, 26(1):18-26.
- [14] 危北海,陈治水,张万岱. 胃肠疾病中医证候评分表[J]. 世界华人消化杂志, 2004, 12(11):2701-2703.
- [15] 蔡丽群,黄河,池伟,等. 中医辨证施治联合西药治疗结肠慢传输型便秘的临床观察[J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(11):2761-2763.
- [16] 杨婷,江米足. 儿童功能性便秘的诊治进展[J]. 中华儿科杂志, 2020, 58(7):611-614.
- [17] 杭永红,韩新民. 儿童功能性便秘现代中医研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2015, 17(2):201-204.
- [18] 聂绍通. 中医儿科学[M]. 4 版. 北京:人民卫生出版

社,2018.

[19] 郝宏文,王素梅,吴力群,等.从脾虚肝旺论治小儿便秘[J].北京中医药大学学报(中医临床版),2009,16(3):29-30.

[20] 郑金粟,权红,高剑虹,等.国医大师方和谦运用和肝汤治疗肝郁脾虚型便秘临床经验[J].中华中医药杂志,2019,34(7):3038-3040.

[21] 杨春玲,马晓丽.临床治愈 186 例小儿功能性便秘的证候方药体会及远期疗效分析[J].中医临床研究,2017,9(21):101-104.

[22] 杨峰,陈玮玮,谢玫梅,等.袁兴石验方“济川延寿膏”对功能性便秘脾肾阳虚证患者肠道神经递质和肠道菌群的调节作用[J].现代中西医结合杂志,2020,29(4):371-375.

[23] 王秀珍,郭琳,隋楠.补肾通结方治疗脾肾阳虚型功能性便秘患者临床疗效及对肠道神经递质影响观察[J].辽宁中医药大学学报,2021,23(1):83-86.

[24] 冯硕,刘绍能.中医药治疗功能性便秘机制的研究进展[J].世界华人消化杂志,2013,21(6):459-463.

[25] 相翠玉,刘洁,张永洲,等.加味四磨汤治疗成人功能性便秘及对肠道神经递质的影响[J].中国实验方剂学杂志,2019,25(2):150-155.

[26] GuerraDD, Bok R, Vyas V, et al. Akt phosphorylation of neuronal nitric oxide synthase regulates gastrointestinal motility in mouse ileum[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2019,116(35):17541-17546.

[27] 贾蕊,邢海娇,张选平,等.不同刺灸法对功能性便秘大鼠血浆一氧化氮、一氧化氮合酶及结肠血管活性肽的影响[J].针刺研究,2017,42(1):50-55.

[28] 阙任焯,方慧琪,沈艳婷,等.NO 及 NOS 与气阴两虚型功能性便秘相关性及芪榔方的干预作用[J].世界中西医结合杂志,2017,12(4):520-523.

[29] 周瑾,黄菲,吴晓俊.柴胡疏肝散抗抑郁化学成分和药理作用研究进展[J].中药药理与临床,2019,35(2):174-179.

[30] 石娟娟,袁卓,沈莉,等.柴胡疏肝汤加减治疗肝气郁结型卒中后抑郁疗效及对患者血清神经递质、神经功能恢复的影响[J].中国实验方剂学杂志,2018,24(21):188-192.

[31] 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.

[32] 鲁海燕,何永恒,徐胜艳,等.白术七物颗粒对慢传输型便秘模型小鼠结肠组织兴奋性神经递质 Ache、SP 含量及表达的影响[J].中国处方药,2017,15(9):19-20.

(修回日期:2023-06-28 编辑:蒲瑞生)