

参苓白术散加减治疗肠易激综合征的 Meta 分析和试验序贯分析[※]

● 俞赞丰^{1,2} 张紫怡¹ 唐佩¹ 冯宇¹ 徐思琦¹ 简维雄^{1▲} 朱莹^{1,2}

摘要 目的:系统评价参苓白术散加减对比常规西药治疗肠易激综合征的有效性和安全性,为临床用药提供循证依据。方法:检索 VIP、WanFang、CNKI、PubMed、Embase、The Cochrane Library、Web of Science 数据库公开发表的关于参苓白术散加减治疗肠易激综合征的随机对照试验,检索时限为建库至 2020 年 9 月。由 2 位研究员按照要求独立筛选文献,提取资料并评价偏倚风险,运用 Revman 5.3 软件进行 Meta 分析,运用 TSA 0.9 软件进行试验序贯分析,采用 Stata 15.0 软件进行发表偏倚评估,采用 GRADE 3.6 进行证据质量评价。结果:纳入 11 项研究,共计 820 例患者。(1)Meta 分析结果显示:与常规西药相比,参苓白术散加减能够有效提高肠易激综合征的临床治愈率[RR=1.54, 95%CI=(1.29, 1.84), P<0.00001]和临床总有效率[RR=1.16, 95%CI=(1.10, 1.22), P<0.00001],但复发率[RR=0.43, 95%CI=(0.15, 1.20), P=0.11]和不良反应发生率[RR=0.09, 95%CI=(0.01, 1.59), P=0.10]相当。(2)试验序贯分析:临床总有效率的累计 Z 值在第 3 项研究时达到了 TSA 界值和传统界值,校正后结果一致,可作为确切证据。(3)发表偏倚:临床总有效率的 Harbord 检验显示不存在显著发表偏倚(P=0.49)。(4)证据质量评价:临床治愈率和临床总有效率的证据质量均为低,不良反应发生率和复发率的证据质量均为极低,推荐强度均为弱推荐。结论:参苓白术散加减治疗肠易激综合征的有效性优于常规西药,安全性和常规西药相当,具有在临床应用推广的价值。

关键词 参苓白术散;肠易激综合征;Meta 分析;试验序贯分析

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种以慢性反复发作的腹痛,伴排便性质改变为基本特征的功能性肠病,其主要的临床表现是腹痛、便秘、腹泻和大便性状异常(稀便、黏液便或硬结便)^[1]。IBS 病因及其发病机制至今尚未完全阐明,与遗传因素、饮食因素、免疫因素、精神心理因素、内脏高敏感、胃肠道动力异常、脑-肠轴调节异常和肠道感染等有关^[2],

现代医学以对症支持为主要治疗手段^[3-4]。本病的根本病因和发病机制未完全明确,西药疗效局限且易复发,中医药的干预治疗具有优势。

肠易激综合征归属于中医内科学的“腹痛”“泄泻”“肠癖”等疾病范畴。临床上其常由内伤七情、饮食劳倦等因素导致脾失健运或肝气乘脾所致。脾虚则水液输布失常,久而湿盛,湿盛则困脾;肝主疏泄,肝气不舒则克乘脾土,水液疏泄失常,清浊不分,并走肠间,导致泄泻^[5]。因此,健脾益气、渗湿止泻为常用的治法,故选用参苓白术散加减。目前,参苓白术散在肠易激综合征的应用中取得了良好疗效,大量临床研究证实了参苓白术散切实的临床功效^[6]。因此,本研究以参苓白术散为试验组,以常规西药为对照组,采用荟萃分析和试验序贯分析的方法,对参苓白术散

※基金项目 国家自然科学基金面上项目(No.81973753);湖南省自然科学基金面上项目(No.2018JJ2291)

▲通讯作者 简维雄,男,教授,博士研究生导师。研究方向:中医心病证治机理研究。E-mail:daxiong20001977@163.com

• 作者单位 1. 湖南中医药大学(湖南长沙 410208); 2. 湖南中医药大学第一附属医院(湖南长沙 410007)

治疗肠易激综合征的临床疗效进行再评估,为本方在临床的应用推广提供理论基础和临床依据。

1 资料与方法

1.1 文献检索 检索VIP、WanFang、CNKI、PubMed、Embase、The Cochrane Library、Web of Science 数据库,检索国内外公开发表的关于参苓白术散加减治疗肠易激综合征的随机对照试验,检索时限为建库到2020年9月,检索式为:(肠易激综合征 OR 大肠激躁症 OR 肠道易激综合症 OR 肠易激惹综合症 OR 结肠易激综合症 OR 肠易激综合症 OR 肠道易激综合症 OR 肠易激综合症)AND(参苓白术颗粒 OR 参苓白术散)。

1.2 纳入标准 (1)资料类型:随机对照试验(RCT);(2)纳入对象:符合肠易激综合征的基本诊断^[7],且基线资料具有可比性;(3)干预措施:试验组予以参苓白术散加减,对照组予以常规西药,两组疗程一致;(4)结局指标:疗效指标涵盖临床治愈率、临床总有效率、复发率,安全性指标为不良反应发生率。

1.3 排除标准 ①试验组运用了参苓白术散以外的方剂;②合并有肠道感染性疾病、肠道器质性病变或严重心脑血管、肺、肝、肾等器官原发病的IBS患者;③患有IBS的备孕、孕期及哺乳期妇女、精神病患者或不能配合治疗者。

1.4 文献筛选 根据检索获得相关文献,由两位研究人员运用EndnoteX9根据纳入标准独立筛选文献。首先剔除重复文献,继而通过阅读标题和摘要筛除综述、个案报道等文献,然后下载和阅读全文以确定最终纳入文献。期间如果存在争议或无法获取研究数据,则由第3位研究人员裁定。

1.5 资料提取 运用预先设计的资料统计表进行资料提取,对象包括:第一作者、发表年代、试验组样本量、对照组样本量、总体疗程、干预措施、结局指标。

1.6 文献质量评价 运用Cochrane 偏倚风险评估工具,依据随机方案、隐藏方案、干预盲法、测量盲法、数据完整性、选择性报告、其它偏倚七项指标,按高风险、不清楚、低风险三种等级对文献质量进行评价。质量评价由两名研究员进行独立判断,如有异议则由第三方裁决。

1.7 统计分析 采用Revman 5.3 软件进行Meta分析,二分类变量以相对危险度(RR)和95%置信区间(95%CI)为效应统计量,连续型变量以标准化均数差(SMD)和95%置信区间(95%CI)为效应统计量。采

用Q检验和I²检验分析异质性,若Q检验P>0.1且I²≤50%,则提示研究间异质性较小,选取固定效应模型(FE)分析;若Q检验P<0.1或I²>50%,则提示研究间异质性较大,选取随机效应模型(RE)分析。采用TSA0.9软件进行序贯分析,若累计Z值达到TSA 0.9 软件提示校正后结果一致,可作为确切证据。运用Stata 15.0进行Harbord检验,若假设检验P>0.1,则不存在显著发表偏倚。

1.8 证据质量评价 采用GRADE 3.6软件对结局指标进行证据质量评价,减分因素包括研究局限性、不精确性、间接性、不一致性、发表偏倚,加分因素包括混杂因素、效应值、量效关系。根据证据质量,结合Meta分析结果判断推荐强度。

2 结果

2.1 文献检索结果 检出目标文献共589篇,经过查重剔除和两轮筛查,纳入11项临床研究^[8-18],纳入的临床研究均为中文文献,总样本量820例,试验组412例,对照组408例。处理流程和筛查结果参见图1。

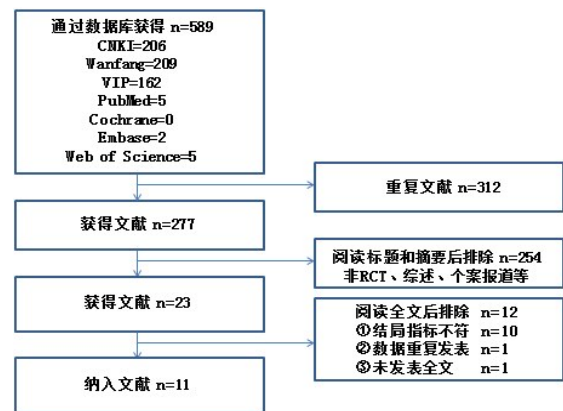


图1 文献检索筛选流程图

2.2 纳入研究基本特征 共纳入11项临床研究^[8-18],疗程介于3~9w之间。其中11项研究^[8-18]报告了临床治愈率及临床总有效率,2项研究^[17-18]报告了复发率,4项研究报告了不良反应率^[8,10,17-18]。见表1。

2.3 纳入研究质量评价 采用Cochrane 偏倚评估工具评价研究质量。所有研究都符合随机对照试验的要求,其中3项研究^[8,10,18]明确指出随机方案,2项研究^[8,13]明确采用分配隐藏,试验干预和结果评估是否运用盲法均为不清楚,所有研究均无显著脱落,所有研究均不存在选择性报告。见图2。

表 1 纳入研究的基本特征表

作者及年份	样本量 (T/C)	干预措施		疗程	结局指标
		试验组(T)	对照组(C)		
樊兰艳 2008 ^[8]	33/31	参苓白术散加减	匹维溴铵/盐酸洛哌丁胺/抗抑郁药	4 w	①②④
董桂芬 2008 ^[9]	35/35	参苓白术散加减	匹维溴铵/盐酸洛哌丁胺/抗抑郁药	4 w	①②
李倩 2013 ^[10]	40/40	参苓白术散加减	蒙脱石散	4 w	①②④
郝孝盈 2015 ^[11]	70/70	参苓白术散加减	匹维溴铵/双歧杆菌四联活菌	8 w	①②
王建文 2015 ^[12]	36/36	参苓白术散加减	黄连素片	4 w	①②
邓运芬 2016 ^[13]	38/38	参苓白术散加减	双歧杆菌四联活菌	8 w	①②
康欢 2016 ^[14]	25/23	参苓白术散加减	匹维溴铵	3 w	①②
崔海龙 2017 ^[15]	30/30	参苓白术散加减	双歧杆菌三联活菌	4 w	①②
曹庆智 2017 ^[16]	40/40	参苓白术散加减	匹维溴铵	3 w	①②
王红霞 2018 ^[17]	35/35	参苓白术散加减	曲美布汀	4 w	①②③④
张婷婷 2020 ^[18]	30/30	参苓白术散加减	匹维溴铵	4 w	①②③④

注:①临床治愈率;②临床总有效率;③复发率;④不良反应率

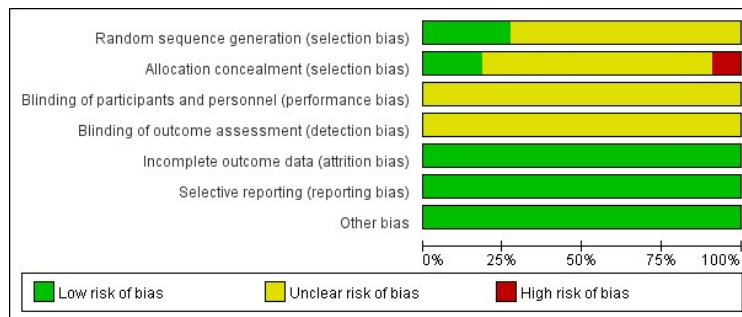


图 2 偏倚风险评估图

2.4 Meta 分析

2.4.1 临床治愈率 共纳入 11 项研究数据^[8-18],结果显示, Q 检验和 I^2 检验提示研究间异质性较小($P=0.42$, $I^2=2%$),选取固定效应模型分析。结果表明,参苓白术散对比常规西药治疗肠易激综合症的临床治愈率更高[$RR=1.54, 95%CI=(1.29, 1.84), Z=4.74, P<0.00001$]。

见图 3。

亚组分析结果显示,参苓白术散在 3 w 疗程($P=0.02$)和 4 w 疗程($P<0.0001$)中具有更大获益,在 8 w 疗程($P=0.14$)中效果相当,意味着参苓白术散与常规西药相比,在短期临床治愈率上具有显著优势,而长期临床治愈率可能相当。

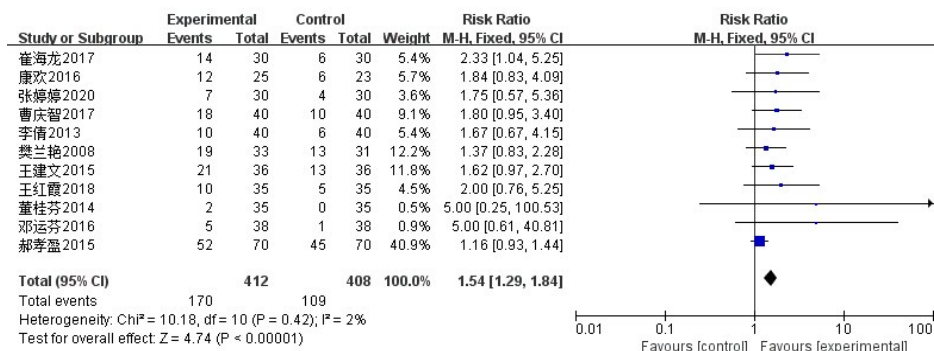


图 3 参苓白术散加减治疗肠易激综合症临床治愈率的 Meta 分析森林图

2.4.2 临床总有效率 共纳入 11 项研究数据^[8-18],结果显示, Q 检验和 I^2 检验提示研究间异质性较小($P=$

$0.13, I^2=34%$),选取固定效应模型分析。结果表明,参苓白术散对比常规西药治疗肠易激综合症的临床总

有效率更高[RR=1.16, 95%CI=(1.10, 1.22), Z=5.54, P<0.00001]。见图 4。

亚组分析结果显示,参苓白术散在 3 w 疗程(P=0.02)和 4 w 疗程(P<0.00001)中具有更大获益,而在

8 w 疗程(P=0.17)中效果相当,意味着参苓白术散与常规西药相比,在短期临床总有效率上具有显著优势,长期临床总有效率可能相当。

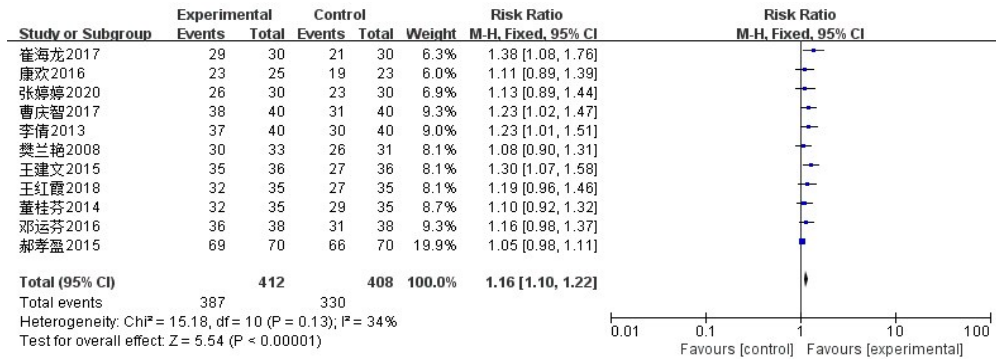


图 4 参苓白术散加减治疗肠易激综合征临床总有效率的 Meta 分析森林图

2.4.3 复发率 共纳入 2 项研究数据^[17-18], 结果显示, Q 检验和 I² 检验提示研究间异质性较小(P=0.61, I²=0%), 选取固定效应模型分析。结果表明, 参苓白术

散与常规西药治疗肠易激综合征的的复发率相当 [RR=0.43, 95%CI=(0.15, 1.20), Z=1.62, P=0.11]。见图 5。

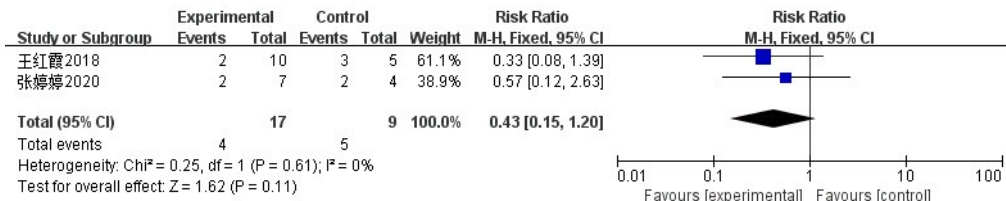


图 5 参苓白术散加减治疗肠易激综合征复发率的 Meta 分析森林图

2.4.4 不良反应发生率 共纳入 4 项研究数据^[8,10,17-18], 结果显示, 参苓白术散与常规西药治疗肠易

激综合征的不良反应率相当[RR=0.09, 95%CI=(0.01, 1.59), Z=1.64, P=0.10]。见图 6。

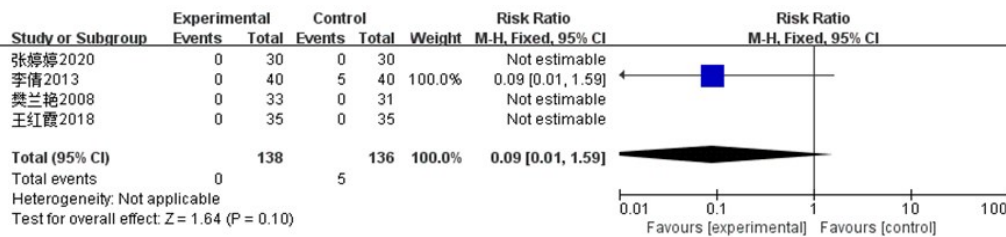


图 6 参苓白术散加减治疗肠易激综合征不良反应率的 Meta 分析森林图

2.5 试验序贯分析 运用 TSA0.9 软件进行试验序贯分析, 并设定 I 类错误概率 α=0.05, II 类错误概率 β=0.20, 总样本量为期望信息值, 进行试验序贯分析。设定临床总有效率的试验组阳性率为 93.93%, 对照组阳性率为 80.88%, 结果显示累计 Z 值在第 3 项研究时穿过传统界值和 TSA 界值, 经 TSA 校正后与 Meta 分析结果一致, 判定参苓白术散的临床总有效率高于常规

西药具有确切证据, 可及时终止相关研究以节省社会资源。见图 7。

2.6 发表偏倚 以试验组事件数、试验组非事件数、对照组事件数、对照组非事件数为依据, 采用 Harbord 加权线性回归法对临床总有效率进行发表偏倚评估, 结果显示临床总有效率(P=0.49)不存在显著发表偏倚。见图 8。

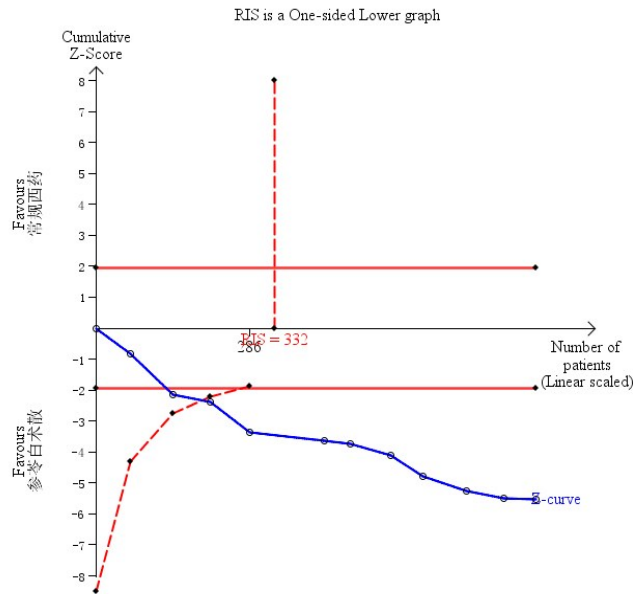


图7 参苓白术散治疗肠易激综合征临床总有效率的试验序贯分析图

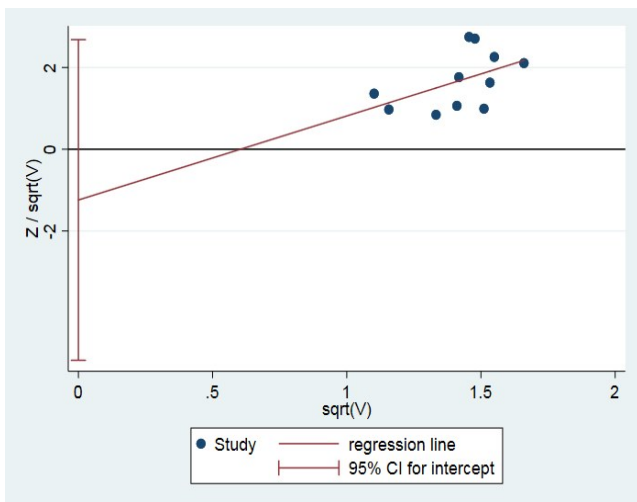


图8 参苓白术散加减治疗肠易激综合征临床总有效率的 Harbord 检验图

2.7 GRADE 评价 采用GRADE3.6对结局指标的 证据质量进行评价,结果显示临床治愈率和临床总有效率的证据质量均为低,不良反应发生率和复发率的 证据质量均为极低,推荐强度均为弱推荐。见表2。

3 讨论

3.1 有效性和安全性分析 Meta分析结果显示,在 临床疗效上,参苓白术散加减对比常规西药治疗肠易 激综合征的临床总有效率和临床治愈率更高、复发率 相当,试验序贯分析显示参苓白术散的临床总有效率 优于常规西药具有确切证据,即参苓白术散的有效性 总体优于常规西药。亚组分析显示,参苓白术散在短 期临床治愈率和总有效率方面具有显著优势。在安 全性上,两组的不良反应率相当,即参苓白术散的安全 性和常规西药相当。综上所述,参苓白术散的有效性 优于常规西药,安全性和常规西药相当。

值得注意的是,亚组分析显示参苓白术散相对于 常规西药在临床治愈率与临床总有效率上的获益仅 在3 w和4 w疗程时成立,而在8 w疗程时无统计学 差异,但是并不意味着参苓白术散远期疗效与常规西 药相当,阴性结果可能源于算法差异及样本量不足。 首先,8 w疗程亚组仅纳入了郝孝盈^[11]一项研究,尽管 荟萃结果显示无统计学差异,但原文中作者通过卡方

表2 证据质量评价表

结局指标	研究类型	研究数	局限性	不一致性	间接性	不精 确性	发表 偏倚	效应值	证据等级	推荐 强度
临床治愈率	RCT	11	很严重	不明显	不明显	不明显	无	RR=1.54,95%CI=(1.29,1.84)	低	弱推荐
临床总有效率	RCT	11	很严重	不明显	不明显	不明显	无	RR=1.16,95%CI=(1.10,1.22)	低	弱推荐
复发率	RCT	2	很严重	不明显	不明显	严重	无	RR=0.43,95%CI=(0.15,1.20)	极低	弱推荐
不良反应率	RCT	4	很严重	不明显	不明显	严重	无	RR=0.09,95%CI=(0.01,1.59)	极低	弱推荐

检验得到的结果均为 $P < 0.05$, 亚组分析与原始文献的结果差异可能源于统计学算法的不同。其次, 仅涵盖 1 项研究与 140 个样本量的亚组结果可信度极低, 研究基数与样本总量限制了结果的参考价值。因此, 8 w 疗程时参苓白术散相对于常规西药在 IBS 中的获益尚不明确, 有待相关临床试验的进一步研究。

3.2 局限性分析 ①各项研究的文献形式均为中文, 原始数据均来自中国, 因此存在一定局限性; ②样本总量较小, 缺乏大样本研究数据, 可能降低了结果的可靠性; ③有 8 项研究都未对隐藏方法采取描述, 具有选择性偏倚可能性; ④有 11 项纳入研究都未描述干预盲法和测量盲法, 具有实施偏倚及和测量偏倚的可能性; ⑤试验组涉及的参苓白术散加减存在差异, 对照组应用的西药方案亦有不同, 两组的干预措施均未实现高度一致; ⑥现阶段研究中复发率和不良反应率的研究数据较少, 结果可信度较低, 尚不足以对远期疗效和安全性进行准确评估。

3.3 应用价值分析 IBS 病因多样, 病机复杂, 症状明显, 复发率高, 常常影响患者正常生活和工作, 其发病率呈现逐年上升的趋势, 现已经成为全球性难题^[19]。西医治疗此病仍以缓解症状为主, 且临床效果欠佳, 容易产生依赖性^[20], 中医药似乎成为了全新的突破口。

根据 IBS 的临床表现与特征, 可将其归属到中医“腹痛”“泄泻”“肠癖”等疾病中。证型以脾虚湿盛型较为常见。脾为太阴湿土, 主运化水谷精微, 喜燥恶湿, 若脾气亏虚, 运化功能失常, 则水谷不化、饮食不消, 水湿内停, 发为泄泻。病位以脾为主, 与肝、胃、肠腑相关。脾胃同居中焦, 脾升胃降, 燥湿相济。若脾虚湿盛, 则脾胃升降失常, 受纳失职, 导致清阳不升, 浊阴不降。若脾气亏虚, 运化失常, 则肠腑传导失职, 水湿精微夹杂而下, 发为 IBS。

故治疗常遵健脾益气, 渗湿止泻之法, 方予参苓白术散加减。参苓白术散是在四君子汤的基础上加山药、莲子肉、白扁豆、薏苡仁、砂仁、桔梗而成。方中人参大补脾胃之气; 白术、茯苓益气健脾渗湿, 共为君药。山药、莲子肉既能助君药健脾益气, 又有止泻之功; 白扁豆健脾化湿, 薏苡仁健脾止泻、利水渗湿, 二药助白术、茯苓健脾渗湿止泻, 四药共为臣药。佐以砂仁醒脾和胃、行气化滞, 既有除湿之效, 又畅达气机; 桔梗开宣肺气, 通利水道, 并能载药上行, 培土生金。炒甘草健脾和中, 调和药性, 为使药。纵观全方,

诸药相合, 健脾益气, 渗湿止泻, 可灵活加减运用于脾虚湿盛型 IBS 的临床治疗。

现代药理研究认为参苓白术散治疗肠易激综合征的主要机理是调节胃肠运动, 提高免疫, 抗炎修复, 止泻等。第一, 调节胃肠运动。刘焯等^[21]研究表明参苓白术散中的白术、人参、茯苓成分均具有双向调节胃肠功能的作用, 可拮抗肠道痉挛, 增强肠管对水、电解质及营养物质的吸收, 进而发挥止泻作用。第二, 提高免疫。刘凯文等^[22]研究证实参苓白术散既能引导非特异性免疫, 刺激肠道免疫细胞, 以增强肠道自身的免疫系统功能, 又能刺激特异性免疫, 促进 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞的成熟, 增强细胞免疫。潘庆华等^[23]研究显示参苓白术散可改变 T 淋巴细胞亚群的数量及比例, 提高 CD3+ 值、CD4+ 值和 CD4+/CD8+ 比值, 同时降低 CD8+ 百分比, 以调节细胞的免疫功能, 提高机体免疫力, 减少肠道内分泌以及降低肠道高敏感性。第三, 抗炎修复。石科等^[24]研究证实参苓白术散的作用机制可能与 ICAM-1 和 VCAM-1 的表达水平有关, 它对溃疡性结肠炎大鼠结肠黏膜具有较好的抗炎修复作用。周华等^[25]实验推测参苓白术散可能通过抑制 TNF 信号转导途径进而发挥抗炎作用, 保护肠道黏膜。第四, 止泻。康楠等^[26]研究显示参苓白术散可通过提高大鼠结肠黏膜中 AQP4 表达量而达到止泻的目的。

3.4 展望 基于文献研究与临床经验, 本文对参苓白术散的应用有几点建议。第一, 灵活选择白术用法用量。朱秉宜^[27]认为白术可以双向调节胃肠功能, 传统用药通常取其健脾益气功效, 若要用其通便效能, 一则用生药, 二则需大剂量使用才可见效。药典记载白术常用量为 6~12 g, 大剂量可用至 90~120 g。同时, 苏佳雯^[28]也认识到白术对排便有双向调节作用, 一般剂量有止泻作用(选用焦白术), 大剂量有通便作用(选用生白术)。第二, 注意培补正气。肠易激综合征具有病程迁延、反复发作的特点。中医理论认为“久病则虚”, 而久病体虚者更易为邪所伤, 故对于久病患者应加大人参用量或加入黄芪等补益药, 以增强正气, 平和五脏。正如张庆东^[29]将参苓白术散合补中益气汤加减化裁而成经验方培土止泻汤, 并将其作为长期治疗腹泻型肠易激综合征脾胃虚弱证的有效方药。第三, 不忘滋阴养血。部分久病患者由于长期腹泻, 水谷精微物质随糟粕一同排出, 可致体内阴液不足, 津血亏虚。此时当重用山药, 平补三阴, 以滋阴

血。张锡纯谓“惟山药脾肾双补,在上能清,在下能固,利小便而止大便,真良药也”^[30],即是此理。若是久泻不愈,气随津脱,发展为气阴两虚证,则予西洋参代替人参,既可补气亦能养阴,还可避免人参升焰之虞^[31]。若是久泻不愈,气血两伤,可入当归、黄芪,以黄芪味甘长于补气,当归味重长于养血,又可行血,归芪配伍,气足则血生,血盛则气旺^[32]。

参考文献

[1] 贺菊芳,龚海军,张彩云,等. 肠易激综合征患者正念减压疗法干预的系统评价[J]. 中国心理卫生杂志,2018,32(2):106-111.

[2] 中华医学会消化病学分会胃肠功能性疾病协作组,中华医学会消化病学分会胃肠动力学组. 中国肠易激综合征专家共识意见(2015年,上海)[J]. 中华消化杂志,2016,36(5):299-312.

[3] 周福生,程宏辉. 中医学治疗肠易激综合征的中医理论研究和临床经验传承[C]. 中华中医药学会脾胃病分会. 中华中医药学会第二十二届全国脾胃病学术交流会暨 2010 年脾胃病诊疗新进展学习班论文汇编. 中华中医药学会脾胃病分会:中华中医药学会,2010:525-528.

[4] JUDY NEE, JUDY NEE, ZAKARIMOHAMMED, et al. Current and emerging drug options in the treatment of diarrhea predominant irritable bowel syndrome[J]. Expert Opinion on Pharmacotherapy, 2015, 16(18): 2781-2792.

[5] 陈思思. 喻斌教授治疗肠易激综合征(腹泻型)的辨治特点和用药规律研究[D]. 长沙:湖南中医药大学,2018.

[6] 于莹,张功,黄海量,等. 参苓白术散治疗腹泻型肠易激综合征系统评价[J]. 山东中医药大学学报,2017,41(1):18-23.

[7] DMSSMAN DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome HI process[J]. Gastroenterology, 2006, 130(5):1377-1390.

[8] 樊兰艳. 参苓白术散加减治疗腹泻型肠易激综合征[D]. 广州:广州中医药大学,2008.

[9] 董桂芬. 参苓白术散加减治疗肠易激综合征 35 例[J]. 光明中医, 2014,29(11):2321-2322.

[10] 李倩,蒋军林. 参苓白术颗粒治疗腹泻型肠易激综合征 80 例临床观察[J]. 中医药导报,2013,19(5):41-42.

[11] 郝孝盈,贾成文. 参苓白术散加味治疗腹泻型肠易激综合征临床观察[J]. 陕西中医,2015,36(11):1506-1507.

[12] 王建文. 参苓白术散加味治疗腹泻型肠易激综合征的临床疗效[J]. 中国实用医药,2015,10(17):196-197.

[13] 邓运芬. 参苓白术散加减治疗脾胃虚弱型肠易激综合征临床体会[J]. 今日健康,2016,15(12):320-320.

[14] 康欢. 加减参苓白术散治疗肠易激综合征 25 例临床观察[J]. 中

国医药指南,2016,14(5):201-202.

[15] 崔海龙. 参苓白术颗粒治疗肠易激综合征 30 例临床疗效观察[J]. 河北北方学院学报(自然科学版),2017,33(4):31-32.

[16] 曹庆智. 参苓白术散治疗肠易激综合征的疗效探讨[J]. 中国保健营养,2017,27(3):301.

[17] 王红霞,朱永钦,付凯. 参苓白术散治疗肠易激综合征脾虚湿盛证的临床研究[J]. 黑龙江中医药,2018,47(2):27-29.

[18] 张婷婷,周文博. 加味参苓白术散治疗腹泻型肠易激综合征临床观察与机理探讨[J]. 中国中医药现代远程教育,2020,18(2):74-76.

[19] 周艳. 腹部推拿治疗腹泻型肠易激综合征的临床研究[D]. 广州:广州中医药大学,2018.

[20] 栾彦鹤,王荣. 穴位贴敷联合针刺治疗脾虚湿盛型肠易激综合征疗效观察[J]. 云南中医中药杂志,2019,40(4):61-62.

[21] 刘焯,高志海,安焱,等. 参苓白术散联合双歧杆菌四联活菌片治疗胆囊切除术后腹泻的临床研究[J]. 现代消化及介入诊疗,2019,24(8):892-895.

[22] 刘凯文. 基于高通量测序探讨参苓白术散对脾气亏虚型泄泻肠道菌群的影响[D]. 北京:北京中医药大学,2019.

[23] 潘庆华. 参苓白术颗粒治疗脾虚湿阻型肠易激综合征临床疗效及对炎症因子的影响[J]. 山东中医杂志,2015,34(6):420-421.

[24] 石科,李艳淋,邓田军,等. 参苓白术散对溃疡性结肠炎大鼠结肠黏膜 ICAM-1 和 VCAM-1 表达的影响[J]. 解放军药学报,2018,34(5): 390-393.

[25] 周华,张敏,吴芳,等. 参苓白术散对溃疡性结肠炎的抗炎作用及机制研究[J]. 海南医学院学报,2019,25(19):1455-1460.

[26] 康楠,王风云,陈婷,等. 参苓白术散加减方对结肠黏膜组织水通道蛋白 4、水通道蛋白 8 表达的影响[J]. 环球中医药,2015,8(6): 683-687.

[27] 曹正清,王浩,谷云飞,等. 运用“魄门为五脏使”理论治疗老年便秘经验[J]. 中国中医基础医学杂志,2020,26(9):1392-1395.

[28] 苏佳雯,严光俊. “理肺通痞五法”治疗功能性便秘[J]. 中医学报, 2020,35(11):2328-2331.

[29] 张庆东,袁泉良. 培土止泻汤联合马来酸曲美布汀治疗脾胃虚弱证腹泻型肠易激综合征[J]. 中国实验方剂学杂志,2016,22(6):181-184.

[30] 彭浩,刘龙,凌昌全. 浅析山药在《医学衷中参西录》中的应用[J]. 中华中医药杂志,2016,31(10):4076-4078.

[31] 边微. 名老中医周绍华教授中风病证治经验的数据挖掘分析[D]. 北京:北京中医药大学,2012.

[32] 董培良,李慧,韩华. 当归及其药对的研究进展[J]. 中医药信息, 2019,36(2):127-130.

(收稿日期:2021-01-06)

(本文编辑:金冠羽)