博士导师新论

DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2026.04.001

评价四磨汤口服液治疗功能性便秘(气滞秘)临床疗效的多中心、随机、安慰剂对照临床研究

唐旭东[1],陆芳[1],杨倩[2],郎晓猛[2],刘惠武[3],严红梅[3],杨祖福[4],陈洪雷[4],梁海清[5],李一然[5],徐陆周[6],郑凯[6],杨小军[7],陈万群[7],杨华[8],吕红霞[9]
(1.中国中医科学院西苑医院,北京 100091;2.河北省中医院,河北 石家庄 050013;
3.武汉市中医医院,湖北 武汉 430010;4.中国康复研究中心北京博爱医院,北京 100068;
5.山东大学齐鲁医院德州医院,山东 德州 253075;6.江苏省中医院,江苏 南京 210004;
7.重庆市中医院,重庆 400011;8.湖南汉森制药股份有限公司,湖南 益阳 413000;
9.北京康众时代医药科技集团有限公司,北京 100071)

摘要:目的 探索四磨汤口服液治疗功能性便秘(Functional Constipation,FC)(气滞秘)的临床疗效及安全性。方法 采用多中心、随机、双盲、安慰剂对照设计,将2022年3月—2023年6月在7家医院纳入的功能性便秘(气滞秘)患者(80例)随机分为两组,试验组(40例)给予四磨汤口服液,对照组(40例)给予四磨汤口服液模拟剂,均2支/次,3次/d,疗程8周。观察两组完全自主排便次数(Complete Spontaneous Bowel Movement,CSBM)应答率、排便相关症状改善情况、中医证候积分、应急药物服用数量以及不良反应情况。结果 试验组的总CSBM应答率[全分析数据集(Full Analysis Set,FAS):77.50%;符合方案数据集(Per Protocol Set,PPS):83.80%]高于对照组(FAS:22.50%;PPS:17.10%),差异有极显著统计学意义($P<0.001$);试验组的周CSBM应答率(FAS:82.5%)优于对照组应答率(FAS:22.50%),差异有极显著统计学意义($P<0.001$);试验组的CSBM变化值(FAS:2.95±1.79)高于对照组(FAS:0.74±1.53),差异有极显著统计学意义($P<0.001$)。试验组治疗前后腹痛、腹胀、排便费力情况及药物辅助排便次数,中医证候主症腹胀和排便不爽、次症肠鸣和胸胁满闷积分以及应急药物服用数量(FAS)均优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组均无与研究药物相关的不良反应发生,不良反应发生率为0。结论 采用四磨汤口服液治疗FC(气滞秘)的总CSBM应答率高于对照组50%以上,显著改善腹痛、腹胀、排便不爽、肠鸣和胸胁满闷等排便相关症状,且用药安全。

关键词:四磨汤口服液;功能性便秘;气滞秘;临床随机对照试验;疗效评价
中图分类号:R256.35 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2026)04-0001-06

A Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Study on Clinical Efficacy of Simo Decoction Oral Liquid(四磨汤口服液) in Treatment of Functional Constipation(Qi Stagnation Constipation)

TANG Xudong[1], LU Fang[1], YANG Qian[2], LANG Xiaomeng[2], LIU Huiwu[3], YAN Hongmei[3], YANG Zufu[4], CHEN Honglei[4], LIANG Haiqing[5], LI Yiran[5], XU Luzhou[6], ZHENG Kai[6], YANG Xiaojun[7], CHEN Wanqun[7], YANG Hua[8], LYU Hongxia[9]
(1. Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China;
2. Hebei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang 050013, Hebei, China;
3. Wuhan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wuhan 430010, Hubei, China;
4. China Rehabilitation Research Center, Beijing Boai Hospital, Beijing 100068, China;
5. Dezhou Hospital, Qilu Hospital of Shandong University, Dezhou 253075, Shandong, China;
6. Jiangsu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210004, Jiangsu, China;
7. Chongqing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chongqing 400011, China;
8. Hunan Hansen Pharmaceutical Co., Ltd., Yiyang 413000, Hunan, China;
9. Beijing Kangzhong Times Medical Technology Group Co., Ltd., Beijing 100071, China)

Abstract: *Objective* To explore the clinical efficacy and safety of Simo Decoction Oral Liquid(四磨汤口服液) in the treatment of functional constipation(Qi stagnation constipation). *Method* A multicenter, randomized, double-blind and placebo-controlled design was used to randomly divide 80 patients with functional constipation(Qi stagnation constipation) in 7 hospitals from March 2022 to June 2023 into two groups, 40 cases in the experimental group were given oral administration of Simo Decoc-

基金项目:中国中医科学院科技创新工程创新团队项目(CI2021B005);中国中医科学院科技创新工程项目(CI2021A009)
作者简介:唐旭东(1963-),男,江苏沭阳人,主任医师、教授,博士研究生导师,博士,研究方向:中医脾胃理论、中西医结合消化系统疾病的基础与临床、中医临床疗效评价方法学。

tion Oral Liquid, and 40 cases in the control group were given Simo Decoction Oral Liquid simulant. Both groups took the medicine two sticks for each time, twice a day, and the course was 8 weeks. The response rate of complete spontaneous defecation (CSBM), the improvement of bowel movement - related symptoms, the scores of TCM syndromes, the number of emergency drugs taken and the adverse reactions of the two groups were observed. *Result* The overall CSBM response rate in the experimental group (FAS: 77.50%; PPS: 83.80%) was better than that in the control group (FAS: 22.50%; PPS: 17.10%), with a statistically significant difference ($P<0.001$). The weekly CSBM response rate of the experimental group (FAS: 82.5%) was significantly better than that of the control group (FAS: 22.50%), with a statistically significant difference ($P<0.001$). The change value of CSBM in the experimental group (FAS: 2.95 ± 1.79) was higher than that of the control group (FAS: 0.74 ± 1.53), and the difference was statistically significant ($P<0.001$). The abdominal pain in defecation, abdominal distension, effortful defecation and medication assisted defecation frequency, the primary symptoms (abdominal distension and unpleasant defecation) and the secondary symptoms (intestinal sounding and fullness in the chest and ribs points) of TCM syndromes, as well as the amount of emergency medication intake before and after the treatment in the experimental group were better than those in the control group, with a statistically significant difference ($P<0.05$). No adverse reactions related to the study drug occurred in neither group, the incidence of adverse reactions was 0. *Conclusion* The total CSBM response rate of functional constipation (Qi stagnation constipation) treated with Simo Tang Oral Liquid was more than 50% higher than that of the control group, and it significantly improved the bowel movement - related symptoms such as abdominal pain, abdominal distention, unpleasant defecation, bowel sound, and chest and rib tightness, and the medication was safe.

Keywords: Simo DecoctionOral Liquid (四磨汤口服液); functional constipation; Qi stagnation constipation; clinical randomized controlled trial; efficacy evaluation

功能性便秘(Functional Constipation, FC)属于功能性肠病的一种,表现为持续的排便困难、排便次数少或排便不尽感。世界各国的FC患病率在2.5%~79%,其中长期住院的老年人群患病率可高达79%[1]。综合各地流行病学资料,我国的患病率为3.19%~11.6%[2],该患病率与年龄分布密切相关[3-5]。FC可严重影响患者的生活质量,甚至引起痔疮、肠梗阻等其他疾病[6],可以通过调整饮食行为和生活方式、进行中西医治疗等方法改善FC[7]。

四磨汤口服液源于明代《痘疹金镜录》,由木香、枳壳、乌药、槟榔组成,有顺气导滞、消积止痛之功,主要用于婴幼儿乳食内滞证,症见腹胀、腹痛、啼哭不安、厌食纳差、腹泻或便秘;中老年气滞、食积证,症见脘腹胀满、腹痛、便秘以及腹部手术后促进肠胃功能的恢复,临床应用广泛[8-12]。有研究表明,四磨汤口服液可用于老年性便秘、便秘型肠易激综合征及药物所致的便秘等不同类型便秘的治疗[13-14],且《肠易激综合征中医诊疗专家共识(2024)》和《便秘中医诊疗专家共识意见(2017)》均以专家共识的形式推荐四磨汤口服液用于便秘型肠易激综合征和慢性气滞型便秘的治疗。但目前尚缺乏四磨汤口服液治疗FC的高质量循证证据。

本研究采用多中心、随机、双盲、安慰剂对照的研究方法,评价四磨汤对FC的临床疗效和安全性。本研究已在中国临床试验注册中心审核注册,注册号ChiCTR2200056311。

1 资料与方法

1.1 研究目的

采用多中心、随机、双盲、安慰剂对照设计,探索四磨汤口服液治疗功能性便秘(气滞秘)的临床疗效及安全性。

1.2 一般资料

本研究为小样本探索性研究,故定样本量为80例。收集2022年3月—2023年6月在中国中医科学院西苑医院、河北省中医院、武汉市中医医院、北京博爱医院、江苏省中医院、山东大学齐鲁医院德州医院、重庆市中医院7家中心就诊的FC且辨证为气滞秘的门诊患者80例,随机分为试验组和对照组各40例。

1.3 研究方法

1.3.1 诊断及辨证标准 FC西医诊断参照Rome Ⅳ诊断标准[15-16]制定,包括下列2项或2项以上:①1/4(25%)以上的排便感到费力;②1/4(25%)以上的排便为干球或硬便(Bristol粪便性状量表1~2型);③1/4(25%)以上的排便有不尽感;④1/4(25%)以上的排便有肛门直肠梗阻/堵塞感;⑤1/4(25%)以上的排便需要手法辅助(如用手指协助排便、盆底支持);⑥每周自发排便(Spontaneous Bowel Movement, SBM)少于3次,不用泻剂时很少出现稀粪。诊断前症状出现至少6个月,近3个月符合以上诊断标准。对大便性状的判别,可以参照Bristol粪便性状量表。

中医证候诊断标准参照《中药新药用于慢性便秘临床研究技术指导原则(征求意见稿)》[17]拟定,辨证为气滞秘。主症:①排便不爽,②腹胀;次症:①肠鸣,②胸胁满闷,③呃逆或矢气频繁;舌脉:舌黯红、苔薄,脉弦。主症2项,次症2项,参考舌脉,即可诊断。

1.3.2 纳入标准 ①符合功能性便秘西医诊断及中医诊断标准(气滞秘);②年龄在18~65岁者(包含两端值);③每周完全自主排便次数少于3次;④结肠镜检查结果大致正常(接受12个月内来自三甲医院的检查结果);⑤受试者知情,自愿签署知情同意书;⑥常住本地,能保证治疗随访,有一定阅读能力。

1.3.3 排除标准 ①器质性疾病所致的便秘(如结肠肿瘤、肠腔狭窄或梗阻等)和便秘型肠易激综合征;②内分泌和代谢性疾病如糖尿病、甲状腺功能减退等;③药物相关性便秘(如阿片类药物等);④伴有心肝肾等主要脏器严重病变者、造血系统疾病、神经系统疾病、肌肉疾病以及其他系统肿瘤等患者;⑤有精神疾病史(如重度抑郁、重度焦虑);⑥妊娠期或哺乳期妇女,入组后至试验结束后1个月内有生育计划者;⑦怀疑或确有酒精、药物滥用史者;⑧对该试验药物、应急药物及其成分过敏者;⑨入选前1个月内参加过其他临床试验的患者或正在

参加其他临床试验的受试者;⑩研究者认为不宜进行临床试验者。

1.3.4 伦理学要求 在临床研究开始之前,试验方案获得研究负责单位中国中医科学院西苑医院医学伦理委员会批准(批件号:2021XL012-3)。本研究开始实施,研究目的、治疗方法均被患者及其家属了解,每一位受试者入选前均签署知情同意书。

1.3.5 治疗方法 试验组:四磨汤口服液(药物组方:木香、枳壳、槟榔、乌药;湖南汉森制药股份有限公司,国药准字Z20025044;规格:10 mL/支,每1毫升相当于饮片0.15 g),2支/次,3次/d,口服,疗程8周。

对照组:四磨汤口服液模拟剂[湖南汉森制药股份有限公司提供,在视觉(外观形状、颜色光泽、质感)、味觉(味道、口感)、嗅觉(鼻嗅气味)、触觉(软硬、弹性、黏性)与四磨汤口服液相似,含5%原药水提液,药检报告编号:020210234-4],用法用量同试验组,疗程为8周。随访4周。

为消除已服用类似药物的延迟作用、稳定基线水平、去除安慰剂效应、培养受试者依从性以及充分确定入选标准和排除标准,本研究设置2周导入期。

1.3.6 应急用药 当患者便秘难以忍受时,可按医嘱给予应急药物。本研究规定应急药物为比沙可啶肠溶片(5 mg/片,1~2片/次,1次/d,整片吞服),需记录使用情况以便后期分析。

1.3.7 合并用药与禁止用药 除应急用药外,试验期间禁止使用对便秘有治疗作用的中西药及其他疗法。

研究期间为治疗受试者合并疾病或发生的不良事件,必要时可以使用相应药品,但需要在研究者指导下使用并进行记录。

1.3.8 观察指标 (1)疗效性评价指标。主要疗效指标:总完全自主排便次数(Complete Spontaneous Bowel Movement,CSBM)应答率:总体CSBM应答者定义为患者在接受研究药物治疗的周数中至少50%的时间CSBM应答(例如4/8周)。次要疗效指标:①周CSBM应答率:每周CSBM应答者定义为患者该周CSBM至少为3次并且与基线相比CSBM增加至少1次,CSBM定义为不服用补救性泻剂或手法辅助情况下的自主地且具有完全排尽感的排便次数;②周CSBM;③排便相关症状改善情况:排便相关症状包括排便次数、大便性状、腹痛、腹胀、排便费力感、大便不尽感等,通过症状日志收集,具体包括平均每周的CSBM次数、伴有腹痛症状的发作次数、伴有腹胀症状的发作次数、排便费力感的发作次数、大便不尽感的发作次数、药物或手法辅助排便次数及大便1型或2型次数;④中医证候积分:包括主症总分(排便不爽和腹胀)、次症(肠鸣、胸肋满闷、呃逆或矢气频繁)总分及各单项积分;⑤应急药物服用数量。

(2)安全性评价指标:检测生命体征、体格检查、血常规、尿常规、大便常规+潜血、肝功能、肾功能、心电图等,记录不良反应及严重不良事件发生率。

1.3.9 试验访视流程图 试验访视流程见表1。

1.4 随机分配

1.4.1 随机化 本研究采用中心分层、区组随机化方法。运用SAS 9.3统计软件,按参加单位的病例分配数及随机比例生成随机数字分组表。所选择的区组(block)长度和随机初值种子(seek)参数等作为保密数据一起密封在盲底中。根据随机数字表进行药物编码,并分配至各中心,各中心按受试者的就诊顺序发给相应药物编号,不得随意更改编号排序。

表1 试验访视流程

访视项目	试验阶段				
	导入期	治疗期			随访期
	访视1(D-15~D-14)	访视2(D-1±3)	访视3(D28±3)	访视4(D56±3)	访视5(D84±3)
签署知情同意书	√				
采集人口资料	√				
身高、体质量、BMI	√				
既往史和治疗史	√				
核查纳入/排除标准	√	√			
合并用药及治疗		√	√	√	√
随机		√			
结肠镜检查	√				
血清妊娠检查(仅限育龄期女性受试者)		√		√	
空腹血糖、ESR、CRP		√			
CSBM		√	√	√	√
排便相关症状		√	√	√	√
PRO量表		√	√	√	√
中医证候		√	√	√	√
应急药物服用数量		√	√	√	√
生命体征		√	√	√	
体格检查		√	√	√	
血常规、尿常规		√		√	
大便常规+潜血		√		√	
肝、肾功能		√		√	
常规12导联心电图		√		√	
不良事件		√	√	√	√
发放药物		√	√		
发放应急药物	√	√	√	√	
回收剩余药物		√	√	√	√
发放日志卡	√	√	√	√	
回收日志卡		√	√	√	√

本研究盲底分为Ⅰ级盲底和Ⅱ级盲底,Ⅰ级盲底标明全部药物编号分别属于A药或B药;Ⅱ级盲底标明A、B药分别属于试验药还是安慰剂;Ⅰ级和Ⅱ级盲底由项目负责单位保存一份。

1.4.2 盲法 本研究采用随机双盲临床试验设计,即对受试者、研究者及参与人员均进行设盲。试验药与对照药的模拟剂其外观、形状、规格要求基本一致。

1.5 统计学方法

对表中所有数据采用SAS 9.3统计软件进行分析。连续变量采用例数、均值、标准差、中位数、四分位数间距或95% CI、最小值和最大值进行描述,计数和等级资料采用频数和百分比进行描述。计数资料采用中心分层的CMH-χ^2检验进行组间比较,计量资料差值的组内比较采用配对t检验,组间比较采用独立t检验。采用双侧检验,$P<0.05$为差异有统计学意义。除主要疗效指标同时采用全分析数据集(Full Analysis Set,FAS)和符合方案数据集(Per Protocol Set,PPS)进行分析外,其余指标均采用FAS进行分析。FAS中,主要疗效指标的缺失数据将采用最后一次观测数据进行填补,基线、次要疗效

指标不做填补。PPS 和安全性数据集(Safety Set,SS)中的缺失数据不做填补,利用所获得的实际数据进行分析。

2 结果

2.1 研究对象

本研究共入组 80 例(试验组 40 例、对照组 40 例),本次临床研究试验组有 3 例受试者因个人原因无法参与后续访视脱落,脱落率为 7.50%(3/40);对照组有 5 例受试者因个人原因无法参与后续访视脱落,脱落率为 12.50%(5/40)。

本研究试验组进入 FAS、PPS 和 SS 的病例数分别为 40 例、37 例和 40 例,对照组病例数分别为 40 例、35 例和 40 例,具体分配流程详见图 1。

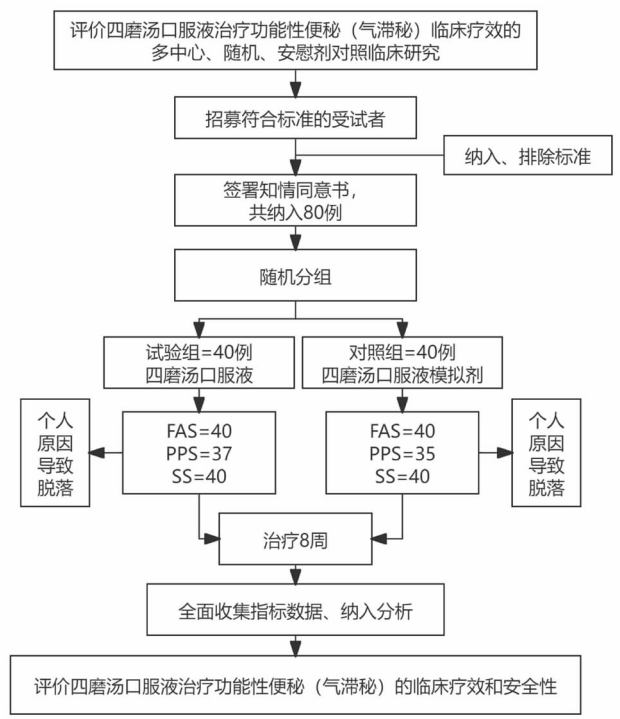


图 1 试验流程

2.2 一般资料

纳入病例的性别、年龄、身高、体质量、体质量指数(Body Mass Index,BMI)组间差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 两组功能性便秘(气滞秘)患者基本资料比较

组别	例数	性别/(例) 男	女	平均年龄/(岁,$\bar{x}\pm s$)	身高/(cm,$\bar{x}\pm s$)	体质量/(kg,$\bar{x}\pm s$)	BMI/(kg/m^2,$\bar{x}\pm s$)
试验组	40	11	29	46.80±13.40	164±8.41	62.40±9.03	23.00±2.00
对照组	40	12	28	46.70±12.70	164±7.93	64.20±11.30	23.70±3.22
P 值		1.000		0.973	0.987	0.431	0.253

2.3 总 CSBM 应答率

治疗 8 周后,FAS 试验组总 CSBM 应答率为 77.5%,对照组总 CSBM 应答率为 22.5%;PPS 试验组总 CSBM 应答率为 83.8%,对照组总 CSBM 应答率为 17.1%。FAS 和 PPS 试验组总 CSBM 的应答率均高于对照组,组间差异均有极显著统计学意义($P<0.001$)。见表 3、表 4。

2.4 周 CSBM 应答率

治疗 4 周后,试验组周 CSBM 的应答率为 55.00%,对照组周 CSBM 的应答率为 22.50%;治疗 8 周后,试验组周 CSBM 的应答率为 82.50%,对照组周 CSBM 的应答率为 22.50%。两次访视的试验组周 CSBM 的应答率均高于对照组,组间差异均有极显著统计学意义($P<0.001$)。见表 5。

表 3 两组功能性便秘(气滞秘)患者总 CSBM 应答率(FAS)比较

组别	例数	CSBM 应答/(例) 应答	未应答	Miss	总 CSBM 应答率/(%)
试验组	40	31	6	3	77.50
对照组	40	9	29	2	22.50
χ^2 值					27.2
P 值					<0.001

表 4 两组功能性便秘(气滞秘)患者总 CSBM 应答率(PPS)比较

组别	例数	CSBM 应答/(例) 应答	未应答	总 CSBM 应答率/(%)
试验组	37	31	6	83.80
对照组	35	6	29	17.10
χ^2 值				32
P 值				<0.001

表 5 两组功能性便秘(气滞秘)患者周 CSBM 应答率(FAS)比较

单位:例

组别	例数	疗后 4 周 CSBM 应答 应答	未应答	疗后 8 周 CSBM 应答 应答	未应答	Miss
试验组	40	22	18	33	4	3
对照组	40	9	31	9	30	1
χ^2 值		8.900		30.900		
P 值		0.003		<0.001		

2.5 周 CSBM

治疗 4 周后,试验组的周 CSBM 为(3.20±2.68)次,距基线变化值为(2.28±2.61)次,对照组的周 CSBM 为(1.60±1.85)次,距基线变化值为(0.65±1.87)次,试验组周 CSBM 及其变化值大于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);治疗 8 周后,试验组的周 CSBM 为(3.92±1.79)次,距基线变化值为(2.95±1.79)次,对照组的周 CSBM 为(1.67±1.61)次,距基线变化值为(0.74±1.53)次,试验组周 CSBM 及其变化值大于对照组,差异均有极显著统计学意义($P<0.001$)。见表 6。

表 6 两组功能性便秘(气滞秘)患者周 CSBM 情况(FAS)比较($\bar{x}\pm s$)

单位:次

组别	例数	治疗前	疗后 4 周	疗后 8 周
试验组	40	0.93±0.83	3.20±2.68*	3.92±1.79**
对照组	40	0.95±0.85	1.60±1.85	1.67±1.61

注:* 与对照组比较,$P<0.05$;** 与对照组比较,$P<0.001$。

2.6 排便相关症状改善情况

治疗 8 周后,试验组 1 周内排便腹痛为(0.08±0.28)次、腹胀为(0.54±0.69)次、排便费力为(1.03±1.54)次,对照组 1 周内排便腹痛为(0.36±0.74)次、腹胀为(1.59±1.33)次、排便费力为(1.90±1.31)次。试验组 1 周内排便相关症状中排便腹痛、腹胀和排便费力的改善情况均优于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 7。治疗 8 周后,试验组药物辅助排便次数为(0.35±1.27)次,低于对照组药物辅助排便次数(1.56±1.89)次,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表 8。

2.7 中医证候积分

治疗 8 周后,试验组中医证候主症总分为(1.62±1.11)分、腹胀评分为(0.65±0.59)分、排便不爽评分为(0.97±

表7 两组功能性便秘(气滞秘)患者治疗前后基线期排便相关症状改善情况(FAS)比较($\bar{x} \pm s$) 单位:次

组别	例数	腹痛		腹胀		排便费力		排便不尽感	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组	40	0.65±1.12	0.08±0.28*	1.80±1.49	0.54±0.69*	2.10±1.35	1.03±1.54*	1.55±0.96	1.11±1.81
对照组	40	0.48±0.88	0.36±0.74	1.55±1.41	1.59±1.33	2.30±1.62	1.90±1.31	1.23±1.00	1.18±1.25

注:*与对照组比较,$P<0.05$。

表8 两组功能性便秘(气滞秘)患者药物或手法辅助排便及大便1、2型次数(FAS)比较($\bar{x} \pm s$) 单位:次/d

组别	例数	药物辅助次数		手法辅助次数		大便1、2型次数	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组	40	1.85±1.96	0.35±1.27*	0.23±0.53	0.11±0.66	2.73±1.52	2.92±1.48
对照组	40	1.95±1.97	1.56±1.89	0.23±0.53	0.23±0.71	3.05±1.62	2.92±1.77

注:*与对照组比较,$P<0.05$。

表9 两组功能性便秘(气滞秘)患者中医证候主症积分情况(FAS)($\bar{x} \pm s$) 单位:分

组别	例数	腹胀		排便不爽		总分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组	40	1.80±0.79	0.65±0.59*	2.15±0.80	0.97±0.64*	3.95±1.50	1.62±1.11*
对照组	40	1.55±1.42	1.42±0.50	1.98±0.53	1.58±0.55	3.53±0.88	3.00±0.96

注:*与对照组比较,$P<0.001$。

表10 两组功能性便秘(气滞秘)患者中医证候次症积分情况(FAS)比较($\bar{x} \pm s$) 单位:分

组别	例数	肠鸣		呃逆或矢气频繁		胸胁满闷		总分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组	40	1.20±0.61	0.57±0.50*	1.03±0.86	0.40±0.55	0.87±0.46	0.27±0.45*	3.10±1.55	1.24±1.09*
对照组	40	1.35±0.53	0.92±0.69	1.00±0.78	0.61±0.84	0.80±0.52	0.53±0.51	3.15±1.23	2.06±1.67

注:*与对照组比较,$P<0.05$。

0.64)分,对照组中医证候主症总分为(3.00±0.96)分、腹胀评分为(1.42±0.50)分、排便不爽评分为(1.58±0.55)分。试验组中医证候主症总分及主症单项积分均低于对照组,组间差异均有极显著统计学意义($P<0.001$)。见表9。

治疗8周后,试验组中医证候次症总分为(1.24±1.09)分、肠鸣评分为(0.57±0.50)分、胸胁满闷评分为(0.27±0.45)分,对照组中医证候次症总分为(2.06±1.67)分、肠鸣评分为(0.92±0.69)分、胸胁满闷评分为(0.53±0.51)分。试验组中医证候次症总分、次症肠鸣和胸胁满闷的单项积分均低于对照组,组间差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表10。

2.8 应急药物服用数量

治疗8周后,试验组平均应急药物服用数量少于对照组,组间差异均有极显著统计学意义($P<0.001$)。见表11。

表11 两组功能性便秘(气滞秘)患者应急药物服用数量(FAS)比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗后应急药物服用数量
试验组	40	0.84±3.54*
对照组	40	4.76±5.21

注:*与对照组比较,$P<0.001$。

2.9 不良事件情况

在治疗过程中,两组患者均未发生严重不良事件,两组不良事件发生率未发现显著差异($P>0.05$),两组均未发现与研究药物相关的不良事件。见表12。

3 讨论

FC属中医学"脾约""后不利"范畴,其病因有外邪侵入、饮食内伤、阴阳气血失调、情志不舒等,临床分型有气秘、热秘、冷秘、气虚秘、血虚秘、阴虚秘、阳虚秘,其中气秘是最常见证型之一[18],占成年便秘人数的10.31%~22.76%[19]。顺气导滞法[20]是治疗FC气滞秘的主要治法。四磨汤口服液由木香、枳壳、乌药、槟榔组成。其中,乌药行气疏肝,善理气机;木香能通气、合五脏,且善止胸腹胀痛;佐以槟榔行气破滞;枳壳攻积导滞、通腑泄浊[21]。诸药共用,奏行气通便导滞之功,可用于治疗气滞型便秘。《四磨汤口服液用于慢性胃肠疾病治疗及腹部手术后肠胃功能康复的专家共识》[22]认为四磨汤口服液可视为全消化道动力药,临床应用中,可以与功效不同的药物配合使用,如FC配合乳果糖或聚乙二醇电解质散等使用,共识内专家推荐率为90.4%。还有研究表明四磨汤口服液联合西药[如乳果糖口服液[23-24]、双歧杆菌浮菌胶囊(丽珠肠乐)[25]、双歧杆菌乳杆菌三联浮菌片(浮菌金双歧)[26]和布拉氏酵母菌[27]、枸橼酸莫沙必利[28]等]能够显著提高治疗FC的疗效。

表12 两组功能性便秘(气滞秘)患者不良事件发生情况比较

组别	例数	不良事件/[例/(%)]	AE严重程度/(例)		与试验药关系	不良事件名称
			轻度	中度		
试验组	40	1(2.50)	1	0	可能无关	咽炎
对照组	40	1(2.50)	1	0	可能无关	肝功能异常(谷丙、谷草升高)

本研究通过RCT试验评价四磨汤口服液治疗功能性便秘的有效性及安全性,结果表明:治疗8周后,试验组总CSBM应答率,周CSBM应答率,周CSBM及其变化值,1周内排便腹痛、腹胀和费力的相关症状改善情况,降低药物辅助排便次数,应急药物服用数量均优于对照组(FAS);试验组中医证候主次症

总分、腹胀、排便不爽、次症肠鸣和胸胁满闷的单项治疗后积分均低于对照组。上述结果表明,四磨汤口服液可增加CSBM,改善排便腹痛、腹胀、费力,减少药物辅助排便次数,中医证候主症腹胀和排便不爽、次症肠鸣和胸胁满闷均有改善,说明四磨汤口服液在改善FC临床相关症状方面具有优势,减少了应急药物服用数量。治疗8周后,试验组与对照组均未发生严重不良事件,未发现与研究药物相关的不良事件,不良事件发生率无显著差异,表明四磨汤口服液安全性较好。试验期间,试验组与对照组除原有基础用药外均未新增合并用药。

现代药理学研究证实,木香可通过结合M胆碱受体以促进小肠运动[29];枳壳中的黄酮类成分能兴奋机体平滑肌及调节胃肠激素达到促进胃肠自主运动的作用[30];乌药具有拮抗乙酰胆碱收缩作用、缓解小肠紧张性,起到排气、排便的效果[31];槟榔可增加胃肠平滑肌张力和消化液分泌,促进肠道蠕动,起到通便效果[32]。四磨汤口服液治疗FC的主要作用机制可能是通过作用于M胆碱受体及调节胃肠激素,缓解小肠紧张性,促进胃肠自主运动,起到排气、排便的效果。

本研究仍存在一些不足之处。本研究样本量较小,难以反映更大范围人群内四磨汤口服液治疗FC的整体情况。故未来的研究可扩大样本量,多地域抽样以纳入更多患者,以提高研究数据的准确性和严谨性,进一步补充四磨汤口服液治疗FC的高质量循证证据。

综上所述,四磨汤口服液能够增加FC气滞秘患者CSBM应答率,改善中医证候主症及部分次症症状,缓解排便相关症状,且安全性高,值得临床予以推广应用。

参考文献

[1] MUGIE S M, BENNINGA M A, DI LORENZO C. Epidemiology of constipation in children and adults: a systematic review[J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2011, 25(1): 3-18.
[2] 唐伟,王巧民,李明忠,等. 六安市慢性便秘流行病学调查[J]. 安徽医药, 2008, 12: 426-429.
[3] 熊理守,陈曼湖,陈惠新. 广东省社区人群慢性便秘的流行病学研究[J]. 中华消化杂志, 2004, 24: 488-491.
[4] 郭晓峰,柯美云,潘国宗,等. 北京地区成人慢性便秘整群,分层,随机流行病学调查及其相关因素分析[J]. 中华消化杂志, 2002, 22: 637-638.
[5] 阚志超,姚宏昌,龙治平,等. 天津市成年人慢性便秘调查及相关因素分析[J]. 中华消化杂志, 2004, 24: 612-614.
[6] 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[J]. 胃肠病学, 2013, 18(10): 605-612.
[7] 《中成药治疗优势病种临床应用指南》标准化项目组. 中成药治疗功能性消化不良临床应用指南(2021年)[J]. 中国中西医结合杂志, 2022, 42(1): 5-12.
[8] 黎敏,米本中,刘莉,等. 四磨汤口服液药理及临床应用研究进展[J]. 中南药学, 2020, 18(12): 2031-2036.
[9] 李红波,程璐璐,袁庆延,等. 四磨汤口服液联合西酞普兰治疗伴焦虑抑郁的腹泻型肠易激综合征患者的疗效观察[J]. 国际精神病学杂志, 2021, 48(1): 162-165.
[10] 方承蕙. 四磨汤口服液联合保和丸治疗新生儿胃肠功能紊乱临床研究[J]. 新中医, 2020, 52(1): 31-33.
[11] 徐龙辰,王晓梅,魏嘉茵,等. 基于Meta分析的四磨汤口服液治疗小儿胃肠功能疾病及黄疸的药物经济学评价[J]. 中国药物经济学, 2022, 17(9): 40-48.
[12] 赵艳,张海涛. 四磨汤口服液联合布拉氏酵母菌治疗功能性消化不良患儿的效果及对胃肠激素水平的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2021, 16(9): 1679-1683.
[13] 马建忠,王超阳. 四磨汤口服液治疗中老年习惯性便秘的临床疗效观察[J]. 医学理论与实践, 2015, 28(9): 1211-1212.
[14] 王敏,高信云. 乳果糖联合四磨汤口服液对于老年性便秘的疗效分析[J]. 系统医学, 2021, 6(11): 153-155.
[15] DROSSMAN D A. 罗马Ⅳ:功能性胃肠病肠-脑互动异常(中文翻译版)[M]. 方秀才,侯晓华,主译. 北京:科学出版社, 2016: 659-664.
[16] LONGSTRETH G F, THOMPSON W G, CHEY W D, et al. Functional bowel disorders[J]. Gastroenterology, 2006, 130(5): 1480-1491.
[17] 国家药监局药审中心. 国家药监局药审中心关于发布《中药新药用于慢性便秘临床研究技术指导原则》《中药新药用于糖尿病肾脏疾病临床研究技术指导原则》的通告(2020年第57号)[EB/OL]. (2020-12-31)[2024-10-30]. https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/45fff9f1ce5a1e70079ddbc2663f336d.
[18] 赵蕾,廖秀军,杨关根,等. 慢性功能性便秘基本证型分布特点及相关因素分析[J]. 中国中西医结合杂志, 2014, 34(10): 1173-1177.
[19] 许鸿本. 便秘中医健康管理模型构建研究[D]. 福州:福建中医药大学, 2022.
[20] 张晓,牛学恩. 从调畅气机论治功能性便秘[J]. 中国中医药现代远程教育, 2018, 16(4): 63-64.
[21] 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.
[22] 卞立群,邹多武,柯晓,等. 四磨汤口服液用于慢性胃肠疾病治疗及腹部手术后肠胃功能康复的专家共识[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(7): 254-258.
[23] 马素红. 四磨汤口服液治疗小儿功能性便秘的临床疗效[J]. 中国合理用药探索, 2017, 14(11): 67-69.
[24] 侯艳苗,杨锦萍,苏建荣. 乳果糖口服液联合四磨汤口服液治疗4岁以上小儿功能性便秘疗效分析[J]. 儿科药学杂志, 2015, 21(1): 25-27.
[25] 刘凤珍,高明德. 丽珠肠乐联合四磨汤治疗小儿功能性便秘42例临床观察[J]. 山西职工医学院学报, 2010, 20(1): 62.
[26] 黄中炎. 四磨汤联合金双歧治疗小儿功能性便秘临床观察[J]. 长江大学学报(自然科学版), 2011, 8(11): 157-158.
[27] 钟郑发. 四磨汤口服液联合布拉氏酵母菌治疗小儿功能性便秘的临床效果[J]. 医学理论与实践, 2018, 31(20): 3104-3106.
[28] 王平,谢立群,魏睦新. 四磨汤口服液治疗便秘型肠易激综合征的临床疗效观察[J]. 广州中医药大学学报, 2019, 36(2): 177-180.
[29] 苟杰,胥潇,李木瑶,等. 木香茎叶提取物成分类别的初步检识及其对小鼠肠推进和胃排空的影响[J]. 药物评价研究, 2017, 40(9): 1259-1264.
[30] 胡源祥,陈海芳,宋玉鹏,等. 枳实及其主要活性成分促进脾虚模型大鼠胃肠运动的机制研究[J]. 中国药房, 2017, 28(13): 1747-1750.
[31] 龚明,叶丽芝,糜亚男. 乌药不同提取液对小鼠肠推进功能影响的实验研究[J]. 中医药导报, 2015, 21(2): 36-37.
[32] 孙娟,曹立幸,陈其城,等. 槟榔对健康人胃电图及胃动素、促肾上腺皮质激素释放激素的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2016, 27(2): 281-285.