

芪地固肾方治疗糖尿病肾病蛋白尿的疗效观察[△]

周晓宇^{1*}, 雷根平^{2#}, 董盛², 王婷² (1. 陕西中医药大学第一临床医学院, 陕西 咸阳 712046; 2. 陕西中医药大学附属医院肾病一科, 陕西 咸阳 712000)

中图分类号 R932

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2023)11-1297-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.11.004



摘要 目的: 回顾性分析芪地固肾方治疗糖尿病肾病(DN)蛋白尿的临床效果及安全性。方法: 选取2019年1月至2022年1月该院脾肾气虚型DN患者80例, 采用计算机随机分组方法分配, 分为观察组和对照组, 各40例。对照组患者采用常规西药治疗控制病情, 观察组患者在对照组基础上口服芪地固肾方, 持续治疗2个月。观察两组患者治疗8周后的临床疗效、尿 β_2 -微球蛋白、24 h尿蛋白定量、血肌酐(Cr)和尿素氮(BUN)水平, 以及在治疗过程中出现的不良反应。结果: 治疗后, 两组患者Cr、BUN、24 h尿蛋白定量、尿 β_2 -微球蛋白水平均明显降低, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 与对照组相比, 观察组患者Cr、BUN、24 h尿蛋白定量、尿 β_2 -微球蛋白水平显著降低, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。观察组患者的总有效率为65.0%(26/40), 明显高于对照组的35.0%(14/40), 差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组、对照组患者的不良反应发生率分别为5.0%(2/40)、10.0%(4/40), 差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论: 芪地固肾方能有效改善DN患者的相关临床症状, 使尿 β_2 -微球蛋白、24 h尿蛋白定量、Cr和BUN水平明显降低, 疗效显著。

关键词 芪地固肾方; 糖尿病肾病; 蛋白尿

Efficacy of Qidi Gushen Recipe in the Treatment of Proteinuria in Diabetic Nephropathy[△]

ZHOU Xiaoyu¹, LEI Genping², DONG Sheng², WANG Ting² (1. The First Clinical Medical College, Shaanxi University of Chinese Medicine, Shaanxi Xianyang 712046, China; 2. Dept. of Nephropathy, Affiliated Hospital of Shaanxi University of Chinese Medicine, Shaanxi Xianyang 712000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To retrospectively analyze the clinical effect and safety of Qidi Gushen recipe in the treatment of proteinuria in diabetic nephropathy (DN). **METHODS:** Total 80 patients diagnosed with DN of spleen and kidney Qi deficiency in the hospital from Jan. 2019 to Jan. 2022 were randomly divided into the observation group and the control group via the random grouping method, with 40 cases in each group. The control group was treated with conventional western medicine to control the disease, while the observation group received Qidi Gushen recipe orally bases on the control group for 2 months. The clinical efficacy, urinary β_2 -microglobulin, 24 h urine protein quantification, blood creatinine (Cr) and urea nitrogen (BUN) levels and adverse drug reactions of two groups were observed after 8 weeks of treatment. **RESULTS:** After treatment, the levels of Cr, BUN, 24 h urinary protein quantification and urinary β_2 -microglobulin in two groups decreased significantly, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Compared with the control group, the levels of Cr, BUN, 24 h urinary protein quantification and urinary β_2 -microglobulin in observation group decreased significantly, with statistically significant difference ($P < 0.05$). The total effective rate of observation group was 65.0% (26/40), significantly higher than 35.0% (14/40) of control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The incidence of adverse drug reactions in observation group and control group was respectively 5.0% (2/40) and 10.0% (4/40), with no statistically significant difference ($P > 0.05$). **CONCLUSIONS:** The efficacy of Qidi Gushen recipe in the treatment of DN is significant, which can effectively improve the clinical symptoms, decrease the urinary β_2 -microglobulin, 24 h urine protein quantification, Cr and BUN levels.

KEYWORDS Qidi Gushen recipe; Diabetic nephropathy; Proteinuria

△ 基金项目: 陕西省名中医雷根平传承工作室建设项目 (No. 2019012); 陕西中医药大学一流学科创新团队项目 (No. 2019-YL04)

* 硕士研究生。研究方向: 内科常见病的诊断与治疗研究。
E-mail: zxy082496@163.com

通信作者: 主任医师, 硕士生导师。研究方向: 内科常见病的诊断与治疗研究。E-mail: leigenping2006@163.com

糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN) 是糖尿病的一种主要微血管并发症, 为许多国家地区终末期肾病的主要原因^[1]。DN 的特点为肾小球滤过率增加, 并伴有肾小球内高压和临床进行性白蛋白尿, 最终导致肾功能丧失。足细胞是肾小球滤过屏障的重要组成部分, 在 DN 的肾功能损伤中起着关键作用^[1]。足细胞的损伤主要表现为其足突的回缩、脱落和关键

蛋白的异常表达(如neph rin和podocin),从而导致一系列的肾脏结构异常,包括肾小球基底增厚、系膜扩张和肾小球硬化^[2]。临床上普遍采用多种干预措施,重点是控制高血糖和高血压,但并不能有效降低或逆转肾病的发展,相当一部分糖尿病患者仍然遭受着进行性严重肾脏损伤^[3]。因此,迫切需要开发新的、有效的肾脏保护方法来治疗DN。中医药治疗糖尿病及其并发症历史较久,通过多方位、多靶点的作用机制,对人体功能进行整体调节,具有独特的功效,在治疗DN蛋白尿方面具有独特优势^[4]。中医在治疗DN蛋白尿的临床实践方面已取得了肯定的临床疗效,多种中药提取物或复方制剂已被证实具有明显的肾脏保护作用^[5]。芪地固肾方具有“培、补、固、宣、清、通”的特点,可健脾运津,固肾消肿,能够改善DN患者症状,降低尿蛋白,消除水肿,保护肾功能;还可延缓DN的进展,减少终末肾病的发生。本研究通过回顾性分析,评估芪地固肾方治疗DN蛋白尿的疗效和安全性,为今后的研究和临床应用提供证据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

回顾性选取2019年1月至2022年1月我院肾病科门诊及住院部确诊的脾肾气虚型DN患者80例。本研究已通过医院伦理委员会审批,患者知晓并签署知情同意书。纳入标准:(1)根据《中国2型糖尿病防治指南(2020年版)》^[6]确诊2型糖尿病;(2)根据《中国糖尿病肾脏病防治指南(2021年版)》^[7]确诊DN;(3)诊断为脾肾气虚证^[8],①主症为倦怠乏力,腰酸酸痛,浮肿,食少纳呆,②次症为大便不实,脘腹胀满,尿频或夜尿多,舌淡苔白,有齿痕及脉沉细。排除标准:原发性肾脏病及其他继发性肾病,继发性糖尿病患者;有严重心血管疾病者;合并系统性红斑狼疮、乙型肝炎和丙型肝炎者;甲状腺功能亢进、血液系统疾病和恶性肿瘤者;未成年、妊娠期或哺乳期患者。

采用计算机随机分组方法分为观察组和对照组。观察组40例患者中,男性21例,女性19例;年龄为42~79(58.6±1.1)岁;糖尿病病程为2~10(5.98±2.64)年;体重指数(BMI)为(23.94±3.43) kg/m²;空腹血糖(FBG)为(6.85±1.96) mmol/L。对照组40例患者中,男性18例,女性22例;年龄为48~86(57.5±0.9)岁;糖尿病病程为2~11(6.43±2.38)年;BMI为(23.38±3.05) kg/m²;FBG为(6.50±1.37) mmol/L。两组患者一般情况相似,具有可比性。

1.2 方法

(1)对照组患者接受常规西医治疗。采用糖尿病饮食,合理低蛋白饮食,蛋白质摄入量为0.6~0.8 g/(kg·d);配合治疗高血糖,控制高血压,选用降糖药为二甲双胍片0.5 g,口服,1日3次,选用降压药为血管紧张素Ⅱ受体阻断剂或血管紧张素转化酶抑制剂,及时对症治疗。持续治疗2个月。(2)研究组患者在对照组基础上口服芪地固肾方,组方常用剂量:生黄芪30~120 g,生地黄30~45 g,芡实30 g,荆芥10 g,白花蛇舌草30 g,丹参15~30 g;脾虚者,加党参、炒白术;血瘀甚者,加

桂枝茯苓丸(桂枝、茯苓、桃仁、赤芍和牡丹皮各15 g);阴虚伴有大量蛋白尿者,加山茱萸。取汁400 mL,1日1剂,早晚温服,持续治疗2个月。

1.3 观察指标

(1)临床疗效。(2)治疗前后尿β2-微球蛋白、24 h尿蛋白定量、肌酐(Cr)和尿素氮(BUN)水平。(3)不良反应,如低血糖、高钾血症、肝功能异常、凝血功能异常、胃肠道反应及Cr倍增等。

1.4 疗效评定标准

参考《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[8]中的相关标准制定。(1)临床疗效评价标准:临床痊愈,尿蛋白转阴性,或24 h尿蛋白定量正常,肾功能正常;显效,尿蛋白减少2个“+”,或24 h尿蛋白定量减少≥40%,肾功能正常或基本正常(与正常值相差≤15%);有效,尿蛋白减少1个“+”,或24 h尿蛋白定量减少<40%,肾功能正常或有改善;无效,临床表现和上述实验室指标无改善或加重。(2)证候疗效判定标准:临床痊愈,中医临床症状、体征消失或基本消失证候积分减少≥95%;显效,中医临床症状、体征明显改善证候积分减少≥70%;有效,中医临床症状、体征均有好转证候积分减少≥30%;无效,中医临床症状、体征均无明显改善,甚或加重,证候积分减少<30%。总有效率=(临床痊愈病例数+显效病例数)/总病例数×100%。

1.5 统计学方法

通过SPSS 21.0软件完成统计学分析,以 $\bar{x}±s$ 表示计量资料,如Cr、BUN、24 h尿蛋白定量等,应用 t 检验;以频数和率(%)表示计数资料,如疗效、不良反应等,进行 χ^2 检验; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后Cr、BUN、24 h尿蛋白定量和尿β2-微球蛋白水平比较

治疗后,两组患者Cr、BUN、24 h尿蛋白定量和尿β2-微球蛋白水平明显降低,差异均有统计学意义($P<0.05$);与对照组相比,观察组患者Cr、BUN、24 h尿蛋白定量和尿β2-微球蛋白水平显著降低,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表1。

表1 两组患者治疗前后Cr、BUN、24 h尿蛋白定量和尿β2-微球蛋白水平比较($\bar{x}±s$)

Tab 1 Comparison of Cr, BUN, 24 h urinary protein quantification and urinary β2-microglobulin levels between two groups before and after treatment ($\bar{x}±s$)

组别	时间	Cr/ (μmol/L)	BUN/ (mmol/L)	24 h尿蛋白定量/ (g/24 h)	尿β2-微球 蛋白/(mg/L)
观察组($n=40$)	治疗前	151.46±13.33	11.78±2.23	2.02±1.13	6.74±1.01
	治疗后	88.85±6.16	7.02±0.69	0.89±0.42	5.02±0.32
对照组($n=40$)	治疗前	148.95±13.98	11.35±2.11	1.99±1.12	6.46±0.95
	治疗后	119.58±8.84	9.17±1.85	1.51±1.05	5.63±0.51

2.2 两组患者疗效比较

观察组患者的总有效率为65.0%(26/40),明显高于对照组的35.0%(14/40),差异有统计学意义($\chi^2=7.91,P<0.05$),见表2。

表 2 两组患者临床疗效比较

Tab 2 Comparison of clinical efficacy between two groups

组别	临床痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
观察组 (n=40)	12	14	9	5	65.0
对照组 (n=40)	7	7	14	12	35.0

2.3 两组患者不良反应发生情况比较

观察组、对照组患者的不良反应发生率分别为 5.0% (2/40)、10.0% (4/40), 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 3。

表 3 两组患者不良反应发生情况比较

Tab 3 Comparison of adverse drug reactions between two groups

组别	低血糖/例	凝血功能异常/例	肝功能异常/例	胃肠道反应/例	高钾血症/例	Cr 倍增/例	合计/例 (%)
观察组 (n=40)	0	0	1	1	0	0	2 (5.0)
对照组 (n=40)	0	0	1	2	0	1	4 (10.0)

3 讨论

目前,治疗 DN 蛋白尿的方法较多,但由于肾脏解剖结构的特殊性,其疗效仍不尽如人意。研究表明,药物干预可以在一定程度上保护肾脏间质和肾小球,但未能持续且显著地改善 DN 患者的全部症状^[9]。中医在治疗 DN 蛋白尿方面有着深厚的理论基础和丰富的临床经验,结合病因病机,在中医基础理论的指导下辨证论治,通过祛除病邪、激发人体正气和调节气血来达到治疗效果^[4]。研究表明,中医治疗可以有效降低 DN 蛋白尿,并能在一定程度上提高患者的生活质量^[4]。

芪地固肾方由生黄芪、生地黄、芡实、白花蛇舌草、荆芥和丹参组成。生黄芪、生地黄合用,补脾益肾,固藏精微物质,取《素问·阴阳应象大论》中“精不足者,补之以味”之意,共为君药以治本;芡实益肾固精,为臣药;白花蛇舌草清热利尿消肿,荆芥宣肺利水,丹参通调血脉,共为佐药;诸药合用,共奏补益脾肾、清热利湿、活血化瘀之效。既往研究结果已证实黄芪对糖尿病或 DN 的治疗效果^[10]。黄芪的主要活性物质黄芪甲苷能够显著抑制 DN 的晚期糖化终产物 (AGEs) 的受体之一 Galectin-3。已有研究观察到不同剂量的黄芪甲苷对 C57BL/6 大鼠的保护作用,即黄芪甲苷降低了大鼠体内 Galectin-3 的 mRNA 和蛋白表达水平,因此,黄芪甲苷可能通过抑制肾脏皮层 Galectin-3 的表达,从而影响 AGEs 的产生^[11]。蛋白激酶 C (PKC) 是 DN 发生、发展中的一个重要蛋白,因血糖持续升高被运送到细胞膜上并被激活。随后,PKC 激活细胞内转录因子,增强细胞外基质中的相关转录因子。此外,PKC 可抑制一氧化氮合成酶的活性,降低一氧化氮水平,引起血管收缩;PKC 还会促进血液凝固和血栓形成。研究结果发现,糖尿病患者的肾皮质组织膜中的 PKC 活性增加^[12]。杨丽等^[13]指出, DN 大鼠尿液、血清和肾皮质中 8-羟基脱氧鸟苷含量以及血清、肾皮质中肾皮质丙二醛含量明显高于健康大鼠;使用黄芪治疗后,8-羟基脱氧鸟苷和丙二醛的表达与 DN 大鼠相比明显减少,且存在明显剂量效应关系,表明黄芪具有很强的抗氧化作用,能有效改善参与 DN 损伤的氧化作用。

研究结果表明,在 DN 的过程中,足细胞的数量和密度下降,足细胞裂隙隔膜关键蛋白 (nepherin 和 podocin) 表达异常,足细胞跨膜蛋白下调,足细胞的丧失或融合以及肾小球基底膜的裸露,导致肾小球滤过屏障受到损害^[14]。当肾小球基底膜黏附在包壁上,就会发生肾小球硬化。王军等^[15]观察到由黄芪等组成的配方能够促进 podocin 的合成,从而减少足细胞的损伤,维持足细胞结构和功能的完整性。研究结果表明,以黄芪-丹参为主的复方制剂可以通过多成分-多靶点-多通路的作用机制治疗 DN,根据筛选软件发现有效成分>80 种,有效靶点>800 个,包括信号转导及转录激活因子 3 等多个因子以及缺氧诱导因子-1 等信号通路均发挥着重要作用^[16]。提示含有黄芪和丹参等成分的芪地固肾方可能在治疗 DN 方面值得广泛应用。河南省中医院孙彬教授提出,蛋白尿的致病机制主要是肾气亏虚,封藏失司,固摄无权,因此,治疗应从肾论治,收敛固涩,其认为金樱子-芡实、黄芪-党参和山药-山茱萸等治疗肾性蛋白尿具有良好的临床效果^[17]。孙新宇等^[18]研究发现,由黄芪、丹参和白花蛇舌草等组成的复方制剂可明显降低早期糖尿病患者血中核因子 κ B、24 h 尿蛋白定量以及糖化血红蛋白等指标水平。进一步提示,芪地固肾方可能具有改善 DN 相关临床症状、改善肾功能进行性下降等功效。

蛋白尿是诊断与评估肾脏病疗效的一项重要指标,亦是肾脏疾病进展过程中的临床表现之一。中医文献中未明确记载蛋白尿,根据其表现多归属于尿浊、水肿和虚劳等范畴。肾为先天之本,脾为后天之本,脾胃受纳腐熟水谷,需借助肾阳温煦;肾中所藏精气则有赖于脾胃精微物质的化生,故二者相互滋生,关系密切。《黄帝内经》中记载,“肾者,主蛰,封藏之本,精之处也”“肾受五脏六腑之精而藏之”,是故肾中精气宜藏不宜泄。脾可上升清气,下泄浊气,为体内气机升降之枢纽。DN 蛋白尿是由肾失开阖,肾精不固,脾失统摄,气机失调所致,日久影响体内气血津液的运行,进而引起其他脏腑功能紊乱。痰浊、湿热、瘀血等为主要致病因素^[19-20]。因此,寻找保肾补肾的中药来治疗蛋白尿是很有必要的。具有脾肾双补作用的方剂可以显著缓解糖尿病肾损害^[19]。本研究结果表明,芪地固肾方能够通过降低尿 β_2 -微球蛋白、24 h 尿蛋白定量、Cr 和 BUN 水平,有效改善患者的临床症状,观察组患者的疗效明显优于对照组,差异有统计学意义 ($P<0.05$),且辅以芪地固肾方治疗的患者不良反应无明显增加。因此,芪地固肾方可作为一种有效的补充治疗,在降低蛋白尿和改善症状的同时保护肾脏功能并延缓 DN 的进展。

参考文献

[1] VART P, POWE N R, MCCULLOCH C E, et al. National trends in the prevalence of chronic kidney disease among racial/ethnic and socioeconomic status groups, 1988-2016 [J]. JAMA Netw Open, 2020, 3 (7): e207932.

[2] ELLINGER I, PIETSCHMANN P. Endocytosis in health and disease-a thematic issue dedicated to Renate Fuchs [J]. Wien Med

- Wochenschr, 2016, 166(7/8): 193-195.
- [3] CAO Z H, HUANG D, TANG C F, et al. Pyroptosis in diabetes and diabetic nephropathy[J]. Clin Chim Acta, 2022, 531: 188-196.
 - [4] LIU X J, HU X K, YANG H, et al. A review of traditional Chinese medicine on treatment of diabetic nephropathy and the involved mechanisms[J]. Am J Chin Med, 2022, 50(7): 1739-1779.
 - [5] 代晓颖, 张燕, 易静, 等. 中医药降低早期糖尿病肾病患者蛋白尿水平疗效的 Meta 分析[J]. 北京中医药大学学报, 2016, 39(2): 144-150.
 - [6] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2021, 41(5): 482-548.
 - [7] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 中国糖尿病肾脏病防治指南(2021 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(8): 762-784.
 - [8] 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: 158-160.
 - [9] LANTHIER L, HUARD G, PLOURDE M É, et al. In patients with type 2 diabetes and diabetic nephropathy with albuminuria, what is the effect of SGLT2 inhibitor canagliflozin on renal and cardiovascular outcomes? [J]. Rev Med Interne, 2020, 41(1): 67-68.
 - [10] 杨其文, 方晗语, 李元, 等. 基于文献计量学分析黄芪在糖尿病肾病中的应用[J]. 医学综述, 2022, 28(3): 596-604.
 - [11] 宋高峰. Galectin-3 在糖尿病肾病中的作用及黄芪甲苷干预研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2017.
 - [12] KOYA D, HANEDA M, NAKAGAWA H, et al. Amelioration of accelerated diabetic mesangial expansion by treatment with a PKC beta inhibitor in diabetic db/db mice, a rodent model for type 2 diabetes[J]. FASEB J, 2000, 14(3): 439-447.
 - [13] 杨丽, 胡淑芳. 黄芪对糖尿病肾病大鼠肾脏保护作用探究[J]. 中外医学研究, 2020, 18(1): 6-8.
 - [14] FORBES J M, COOPER M E, THALLAS V, et al. Reduction of the accumulation of advanced glycation end products by ACE inhibition in experimental diabetic nephropathy [J]. Diabetes, 2002, 51(11): 3274-3282.
 - [15] 王军, 程晓霞, 朱晓玲, 等. 复方黄芪首乌合剂对代谢综合征大鼠肾脏组织 Nephron 和 Podocin 的调节作用[J]. 中华中医药学刊, 2014, 32(3): 606-610.
 - [16] 孟宪悦, 曲超, 杨宇峰, 等. 基于网络药理学探讨黄芪-丹参药对治疗糖尿病肾病的作用机制[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(8): 39-42, 后插 2.
 - [17] 庞欣, 解红霞. 孙彬采用益肾涩精法治疗肾性蛋白尿经验[J]. 河南中医, 2022, 42(9): 1328-1331.
 - [18] 孙新宇, 武西芳, 高大红. 解毒通络法对早期糖尿病肾病炎症发病机制的干预研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2012, 18(5): 527-528.
 - [19] 毛黎明, 朱斌, 高良云, 等. 自拟健脾益肾方合雷公藤多苷片对糖尿病肾病蛋白尿及肾功能的影响[J]. 浙江中西医结合杂志, 2019, 29(9): 724-726.
 - [20] 安金龙, 张文军, 金仲达, 等. 中药干预对糖尿病肾病大鼠蛋白尿及炎症细胞因子表达的影响[J]. 国际中医中药杂志, 2017, 39(12): 1103-1107.

(收稿日期:2023-01-06 修回日期:2023-08-10)

(上接第 1296 页)

- [7] 韩小胜, 黄会. 老年腹泻型肠易激综合征患者肠道菌群特征与临床症状的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(13): 2771-2774.
- [8] 谢畅怀, 柯晓旋, 姚湘连. 逍遥散联合氟哌噻吨美利曲辛治疗伴有焦虑抑郁状态的肠易激综合征的临床效果分析[J]. 名医, 2022(13): 174-176.
- [9] 彭涛, 刘玉兰, 夏志伟, 等. 氟哌噻吨美利曲辛联合布拉酵母菌治疗伴有焦虑抑郁状态的腹泻型肠易激综合征患者的疗效评估[J]. 中华消化杂志, 2015, 35(2): 122-126.
- [10] LOVELL R M, FORD A C. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2012, 10(7): 712-721. e4.
- [11] HOLTEN K B, WETHERINGTON A, BANKSTON L. Diagnosing the patient with abdominal pain and altered bowel habits: is it irritable bowel syndrome? [J]. Am Fam Physician, 2003, 67(10): 2157-2162.
- [12] ZHAO S R, NI X M, ZHANG X A, et al. Effect of cognitive behavior therapy combined with exercise intervention on the cognitive bias and coping styles of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome patients[J]. World J Clin Cases, 2019, 7(21): 3446-3462.
- [13] ZAMANI M, ALIZADEH-TABARI S, ZAMANI V. Systematic review with meta-analysis: the prevalence of anxiety and depression in patients with irritable bowel syndrome[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2019, 50(2): 132-143.
- [14] VAN OUDENHOVE L, LEVY R L, CROWELL M D, et al. Biopsychosocial aspects of functional gastrointestinal disorders: how central and environmental processes contribute to the development and expression of functional gastrointestinal disorders[J]. Gastroenterology, 2016, 150(6): 1355-1367. e2.
- [15] GRALNEK I M, HAYS R D, KILBOURNE A, et al. The impact of irritable bowel syndrome on health-related quality of life [J]. Gastroenterology, 2000, 119(3): 654-660.
- [16] FRANK L, KLEINMAN L, RENTZ A, et al. Health-related quality of life associated with irritable bowel syndrome: comparison with other chronic diseases[J]. Clin Ther, 2002, 24(4): 675-689.
- [17] 马祥雪, 王凤云, 张北华, 等. 痛泻要方治疗腹泻型肠易激综合征的作用机制研究现状与思考[J]. 世界中医药, 2015, 10(7): 977-981.
- [18] 许延彬, 王倩, 孙雪, 等. 痛泻要方治疗肝郁脾虚型 IBS-D 临床 Meta 分析[J]. 甘肃科技纵横, 2022, 51(2): 81-84.
- [19] 潘震东, 黄适, 陈小霞, 等. 痛泻要方治疗腹泻型肠易激综合征的 Meta 分析[J]. 中医研究, 2023, 36(6): 77-82.
- [20] 陈明显, 刘赛月, 陆拯. "调至神、和肝脾"辨治腹泻型肠易激综合征的体系构建[J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(1): 33-35.

(收稿日期:2023-02-15 修回日期:2023-07-06)