

马来酸曲美布汀联合谷维素治疗肠易激综合征 meta 分析

吴映秀¹, 李辉标², 陈慕媛², 唐洪梅^{2*}(1.广州中医药大学第一临床医学院, 广州 510405; 2.广州中医药大学第一附属医院, 广州 510405)

摘要: 目的 系统评价马来酸曲美布汀联合谷维素治疗肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)的有效性和安全性。
方法 通过 Cochrane Library、Springer Link、中国期刊全文数据库、PubMed、Embase、中国生物医学文献数据库、万方数据库、中国科技期刊全文数据库检索马来酸曲美布汀联合谷维素治疗 IBS 的随机对照试验(randomized controlled trials, RCTs)。由 2 名评价者独立进行资料提取并根据 Cochrane 协作网偏倚风险评价标准进行文献质量评价, 通过 RevMan 5.3 软件进行 meta 分析。
结果 共纳入 15 个 RCTs, 1 338 例患者。Meta 结果显示, 与对照组相比, 马来酸曲美布汀联合谷维素治疗 IBS 有更好的临床疗效[RR=1.26, 95%CI(1.20, 1.33), P<0.000 01], 可改善临床症状, 腹痛[SMD=-0.94, 95%CI(-1.22, -0.66), P<0.000 01]、腹泻[SMD=-1.33, 95%CI(-1.68, -0.98), P<0.000 01]、日均排便次数[SMD=-1.41, 95%CI(-1.79, -1.03), P<0.000 01]、大便性状异常比例[SMD=-2.82, 95%CI(-3.42, -2.22), P<0.000 01], 可降低不良反应[RR=0.40, 95%CI(0.27, 0.60), P<0.000 1]。
结论 与马来酸曲美布汀相比, 马来酸曲美布汀联合谷维素治疗 IBS 临床疗效更优, 不良反应更低。

关键词: 马来酸曲美布汀; 谷维素; 肠易激综合征; meta 分析

中图分类号: R969.3 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2020)09-1106-08

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.09.016

引用本文: 吴映秀, 李辉标, 陈慕媛, 等. 马来酸曲美布汀联合谷维素治疗肠易激综合征 meta 分析[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(9): 1106-1113.

Meta-analysis on Trimebutine Maleate Combined with Oryzanol in Treating Irritable Bowel Syndrome

WU Yingxiu¹, LI Huibiao², CHEN Muyuan², TANG Hongmei^{2*}(1. The First Clinical School of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China; 2. The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To systematically evaluate the efficacy and safety of trimebutine maleate combined with oryzanol in treating irritable bowel syndrome(IBS). **METHODS** Randomized controlled trials(RCTs) of trimebutine maleate combined with oryzanol in treating IBS were identified by searching electronic databases including Cochrane Library, Springer Link, CNKI, PubMed, Embase, CBM, Wanfang Data and VIP Database. Two reviewers extracted data independently and assessed literature quality according to the Cochrane Collaboration Risk Assessment Criteria and meta-analysis was conducted by using RevMan 5.3 software. **RESULTS** A total of 15 RCTs were included, involving 1 338 patients. The results of meta-analysis showed that compared with the control group, trimebutine maleate combined with oryzanol had better clinical efficacy [RR=1.26, 95%CI(1.20, 1.33), P<0.000 01], and improved clinical symptoms, abdominal pain [SMD=-0.94, 95%CI(-1.22, -0.66), P<0.000 01], diarrhea [SMD=-1.33, 95%CI(-1.68, -0.98), P<0.000 01], daily average number of bowel movements [SMD=-1.41, 95%CI(-1.79, -1.03), P<0.000 01], abnormal proportion of stool characteristics [SMD=-2.82, 95%CI(-3.42, -2.22), P<0.000 01], and reduced adverse reactions [RR=0.40, 95%CI(0.27, 0.60), P<0.000 1] in the treatment of IBS. **CONCLUSION** Trimebutine maleate combined with oryzanol has better clinical efficacy and lower adverse reactions compared with trimebutine maleate in the treatment of IBS.

KEYWORDS: trimebutine maleate; oryzanol; irritable bowel syndrome; meta-analysis

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种功能性肠道疾病, 其主要临床特征表现为腹部不适或腹痛、大便性状和排便频率发生改变。

IBS 在全球的发病率逐年上升, 女性的发病率高于男性, 且病程较长, 易复发, 影响了患者的日常工作和生活质量^[1-2]。其发病机制和病因非常复杂,

基金项目: 国家自然科学基金项目(81673842)

作者简介: 吴映秀, 女, 硕士生 Tel: (020)36588708 E-mail: 1271792609@qq.com *通信作者: 唐洪梅, 女, 博士, 主任中医师 Tel: (020)36588708 E-mail: tanghongmei2000@163.com

目前尚未研究清楚,大多数研究者认为是多因素共同作用的结果,这些因素包括患者肠道敏感性、肠道动力异常、精神心理因素、“脑-肠”轴异常、粪便微生物改变、肠道感染及黏膜屏障异常等,因此其治疗宜采用联合用药。临床上治疗 IBS 常用胃肠动力调节剂、微生态制剂、抗菌药物、5-羟色胺受体调节剂以及中药方剂等^[3]。

马来酸曲美布汀是胃肠动力调节药,具有解痉止痛的作用,临床上可用来治疗 IBS^[4]。谷维素是米糠油中以三萜(烯)醇为主体的阿魏酸酯混合物,具有调节自主神经功能、抗氧化、降低血脂、抗心律失常、改善肠道功能紊乱等作用^[5]。大量临床研究表明,马来酸曲美布汀治疗 IBS 有较好的疗效,其联合谷维素的随机对照试验(randomized controlled trials, RCTs)报道也逐渐增多,但样本量大小不一,临床疗效评价不一致,这种治疗方案是否增加疗效,是否存在不良反应,都不明确。本研究针对马来酸曲美布汀联合谷维素治疗 IBS 的有效性和安全性进行 meta 分析,以期为其临床疗效提供循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 检索策略

数据库检索 Cochrane Library、PubMed、Embase、Springer Link、中国生物医学文献数据库(CBM)、万方数据库、中国科技期刊全文数据库、中国期刊全文数据库(CNKI)。中文检索词包括马来酸曲美布汀、曲美布汀、舒丽启能、谷维素、肠易激综合征、结肠炎等。英文检索词包括:Trimebutine Maleate、Trimebutine、Oryzanol、Irritable bowel syndrome、IBS、Irritable Colon、Colitis 等。检索时间均为该数据库建库至 2019 年 6 月。

以 PubMed 为例,具体检索策略如下:

#1 Trimebutine Maleate [Title/Abstract] OR Trimebutine[Title/Abstract]

#2 Oryzanol[Title/Abstract]

#3 Irritable bowel syndrome [MeSH] OR IBS [Title/Abstract] OR Irritable Colon [Title/Abstract] OR Colitis, Mucous [Title/Abstract] OR Colitides, Mucous [Title/Abstract] OR Mucous Colitides [Title/Abstract] OR Mucous Colitis [Title/Abstract]

#4 #1 AND #2 AND #3

1.2 纳入标准

①研究类型:RCTs,不考虑是否采用盲法;
②研究对象:符合国际公认的罗马 III^[6]或中华医学

会消化病学会推荐的《肠易激综合征诊治共识意见》^[7]诊断标准的 IBS 患者,年龄、性别不限,无严重的心肝肾功能异常;③干预措施:试验组采用马来酸曲美布汀联合谷维素治疗,对照组采用马来酸曲美布汀治疗,其他干预措施一致;④结局指标:主要结局指标为临床疗效[显效:临床症状完全消除,大便性状、次数恢复到正常状态;有效:临床症状、大便性状以及次数有明显改善;无效:临床症状、大便性状及次数未发生变化甚至加重。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%],临床症状评分(将患者腹痛腹泻、排便异常等症状程度分为正常、轻度、中度、重度 4 个等级,程度评分标准:0 分为正常,1 分为轻度,2 分为中度,3 分为重度;日均排便次数为每日记录患者的排便次数),次要指标为不良反应发生情况。

1.3 排除标准

①非 RCTs,如病例报告、临床综述等;②重复发表的文献;③研究对象或干预措施不符合要求的文献;④治疗结局指标或对照组不符合要求的文献;⑤资料无法提取或有错误的文献。

1.4 文献信息提取与质量评价

2 名评价者根据纳入标准和排除标准独立阅读题目、摘要或全文筛选文献,排除不符合的文献,按照设计的表格对纳入文献提取信息,包括第一作者姓名、发表时间、样本量、平均年龄、性别例数、干预措施、疗程、结局指标等,并根据 Cochrane 协作网的风险偏倚评估工具进行质量评价,并交叉核对结果,如遇分歧,由第 3 位评价者协助解决。评价条目包括①随机分配方案的产生;②分配隐藏的实施;③对研究人员和患者的盲法;④对结果评价实施盲法;⑤结果数据的完整性,如有退出或失访,是否采用意向治疗分析(intention to treat analysis, ITT);⑥无选择性报告结果;⑦无其他偏倚。评价结果以“低风险”“不清楚”“高风险”来表示。

1.5 统计分析

采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.3 软件对纳入文献的数据进行 meta 分析。计数资料(临床疗效、不良反应)采用相对危险度(RR)作为分析统计量,计量资料(治疗后临床症状改善)采用加权均数(SMD),并给出 95%置信区间(CI),以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。采用 χ^2 检验对试验结果进行异质性检验,若 $P > 0.05$, $I^2 < 50%$,存在同质

性，采用固定效应模型，否则选用随机效应模型进行分析，并谨慎解释分析结果。对纳入研究合并效应量的结果可靠性和影响程度进行敏感性分析。采用“漏斗图”判断是否存在发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索结果

检索 8 个数据库获得 104 篇相关文献，剔除重复的文献 51 篇，阅读题目和摘要排除不符合文献 5 篇，再进一步阅读全文筛选，最后纳入 15 篇，均为公开发表的文献，筛选流程见图 1。

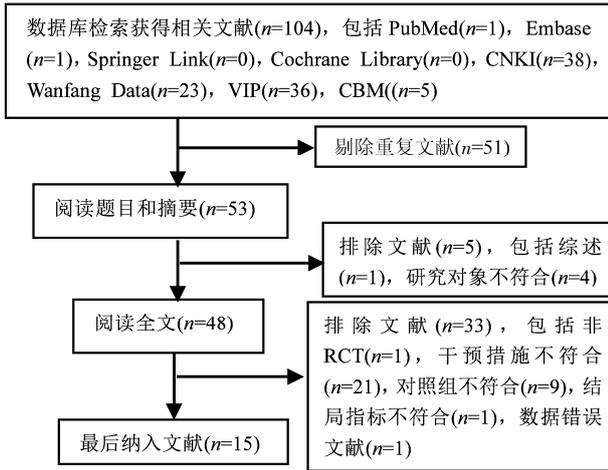


图 1 文献筛选流程

Fig. 1 Literature screening process

2.2 纳入研究基本信息

纳入 15 项^[8-22]研究，共 1 338 例患者。其中试

表 1 纳入研究基本信息

Tab. 1 Basic information of included studies

研究	样本量 (T/C)例	平均年龄/岁		性别(男/女)例		干预措施		疗程	结局指标
		T	C	T	C	T	C		
彭宙, 等. 2014 ^[8]	69/71	32.7	34.1	32/37	31/40	C+谷维素 10 mg, tid	TM 100 mg, tid	4 周	①②③
常建军. 2011 ^[9]	34/29	39.1	41.7	14/20	12/17	C+谷维素 100 mg, tid	TM 200 mg, tid	4 周	①②
曾利芳, 等. 2015 ^[10]	35/32	58.9	57.6	21/14	17/15	C+谷维素 60 mg, tid	TM 200 mg, tid	30 d	①②③
杨桂玲. 2016 ^[11]	60/60	51.4	51.4	65/55	65/55	C+谷维素 60 mg, tid	TM 200 mg, tid	不详	①③
赵先群. 2012 ^[12]	42/42	30.2	30.2	32/52	32/52	C+谷维素 60 mg, tid	TM 200 mg, tid	30 d	①②③
罗桂金, 等. 2015 ^[13]	25/25	37.0	37.0	13/12	14/11	C+谷维素 60 mg, tid	TM 200 mg, tid	4 周	①②③
田松涛. 2017 ^[14]	60/60	38.9	39.5	32/28	34/26	C+谷维素 40 mg, tid	TM 0.1-0.2 g, tid	不详	①②
陈伦虎, 等. 2011 ^[15]	30/28	46.8	47.5	17/13	16/12	C+谷维素 60 mg, tid	TM 200 mg, tid	4 周	①②③
尚现伟. 2012 ^[16]	37/40	30.0	30.0	32/45	32/45	C+谷维素 60 mg, tid	TM 200 mg, tid	1 月	①②③
陆文权. 2013 ^[17]	39/39	36.5	36.5	47/31	47/31	C+谷维素 10 mg, tid	TM 200 mg, tid	4 周	①②
杨思贤. 2016 ^[18]	45/42	41.6	41.6	53/34	53/34	C+谷维素 10 mg, tid	TM 200 mg, tid	1 月	①③
吴玉叶. 2014 ^[19]	33/33	38.7	38.9	21/12	19/14	C+谷维素 40 mg, tid	TM 0.1-0.2 g, tid	1 月	①②
赵平. 2012 ^[20]	30/28	47.8	42.9	14/16	12/16	C+谷维素 50 mg, tid	TM 200 mg, tid	1 月	①②
舒宏春. 2017 ^[21]	100/100	50.2	50.5	35/65	34/66	C+谷维素 10-30 mg, tid	TM 0.1-0.2 g, tid	4 周	①②
赵利成. 2014 ^[22]	35/35	41.3	40.7	15/20	16/19	C+谷维素 30-50 mg, tid	TM 200 mg, tid	4 周	①

注：T-试验组；C-对照组；TM-马来酸曲美布汀；①-临床疗效；②-不良反应；③-症状改善。

Note: T-test group; C-control group; TM-trimebutine maleate; ①-clinical effect; ②-adverse reaction; ③-symptom improvement.

验组为马来酸曲美布汀联合谷维素，共 674 例；对照组为马来酸曲美布汀，共 664 例。其中男性 648 例，女性 690 例。最小样本量 50 例，最大样本量 200 例。平均年龄范围为 30~58.9 岁。每个研究的 2 组疗程均一致。纳入研究特征见表 1。

2.3 纳入研究质量评价

所纳入的 15 项研究中 3 项^[14, 18, 21]研究采用随机数字表法，评价为低风险，1 项^[6]按照住院号尾号的奇偶分组，评价为高风险，其余研究仅提及随机分组，并未具体描述，评价为不清楚。所有研究均未提到分配隐藏和对研究人员和患者以及结果评价是否实施盲法，均评价为不清楚；所有研究的结果数据记录完整，无选择性报告结果偏倚，均评价为低风险；1 项^[11]研究未提及基线比较，评价为不清楚；其余研究均提及年龄、性别、病程等基线资料具有可比性，无其他偏倚，评价为低风险，见图 2~3。

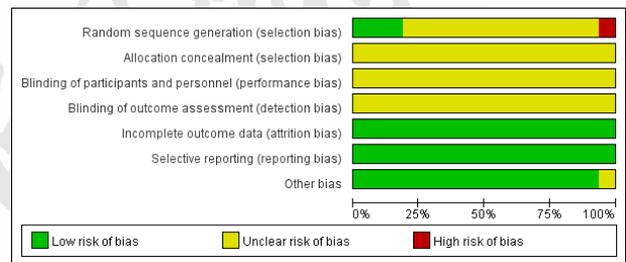


图 2 纳入研究偏倚风险

Fig. 2 Risk bias of included studies

陈伦虎2011	陆文权2013	赵平2012	赵利成2014	赵先群2012	舒宏春2017	罗桂金2015	田松涛2017	杨桂玲2016	杨思贤2016	曾利芳2015	彭宙2014	常建军2011	尚现伟2012	吴玉叶2014
?	?	?	?	?	+	?	+	?	+	?	?	?	?	?
?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?

图3 纳入研究个体偏倚风险
Fig. 3 Individual risk bias of included studies

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 临床疗效 所有研究均报道了临床疗效，异质性检验结果显示 15 个研究间存在同质性 ($I^2=26\%$, $P=0.17$), 故采用固定效应模型合并分析。Meta 结果显示，试验组的临床疗效是对照组的 1.26 倍，差异有统计学意义 [$RR=1.26$, $95\%CI(1.20, 1.33)$, $P<0.000 01$], 说明马来酸曲美布汀联合谷维素治疗 IBS 的疗效优于马来酸曲美布汀的治疗效果，结果见图 4。

2.4.2 不同谷维素剂量的临床疗效 纳入的 15 项研究中，谷维素的治疗疗程基本一致，但剂量不尽相同。将谷维素每次服用剂量相同的 RCT 进行亚组分析，结果见图 5。谷维素(10, 40, 60 mg) 3 个亚组的异质性检验 I^2 均 $<50\%$, P 均 >0.05 , 采用固定效应模型进行 meta 分析。结果显示，3

个亚组的临床疗效分别是对照组的 1.19, 1.57, 1.24 倍，总临床疗效是对照组的 1.28 倍，差异有统计学意义 [$RR=1.28$, $95\%CI(1.20, 1.35)$, $P<0.000 01$].

2.4.3 治疗后临床症状评分 6 项^[11-13, 15-16, 18]研究对 IBS 患者治疗前后腹痛腹泻症状进行评分，其中 5 项^[11-13, 15-16]研究对日均排便次数以及大便性状异常比例进行评分，评分标准一致。异质性检验结果显示 $I^2>50\%$, $P<0.05$, 采用随机效应模型进行分析。

2.4.3.1 腹痛评分 Meta 分析显示，治疗后试验组的腹痛评分低于对照组，差异有统计学意义 [$SMD=-0.94$, $95\%CI(-1.22, -0.66)$, $P<0.000 01$], 说明马来酸曲美布汀联合谷维素对于改善 IBS 患者腹痛症状有更好的效果，见图 6。

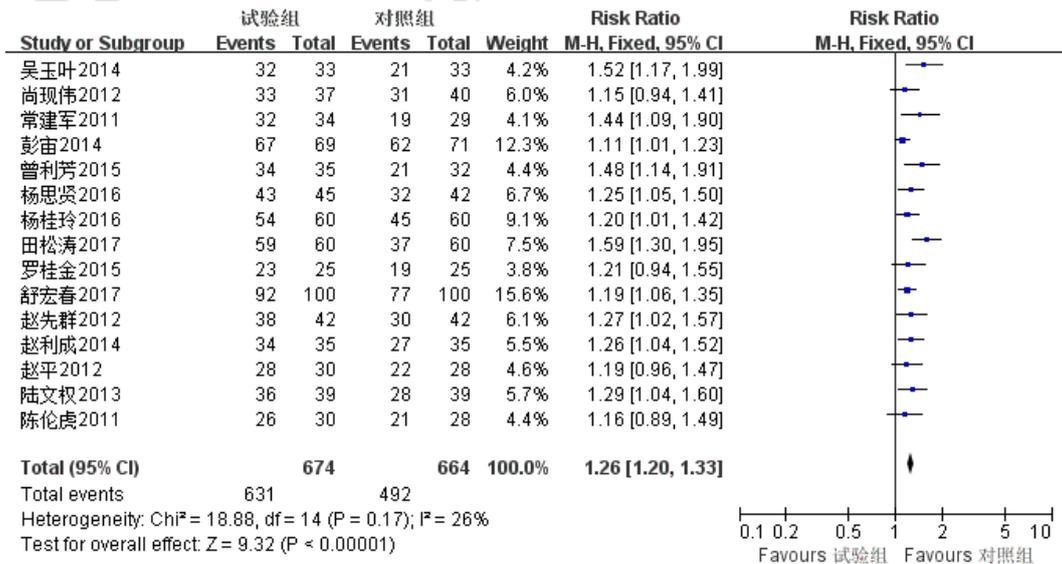


图4 临床疗效 meta 分析
Fig. 4 Meta-analysis on clinical efficiency

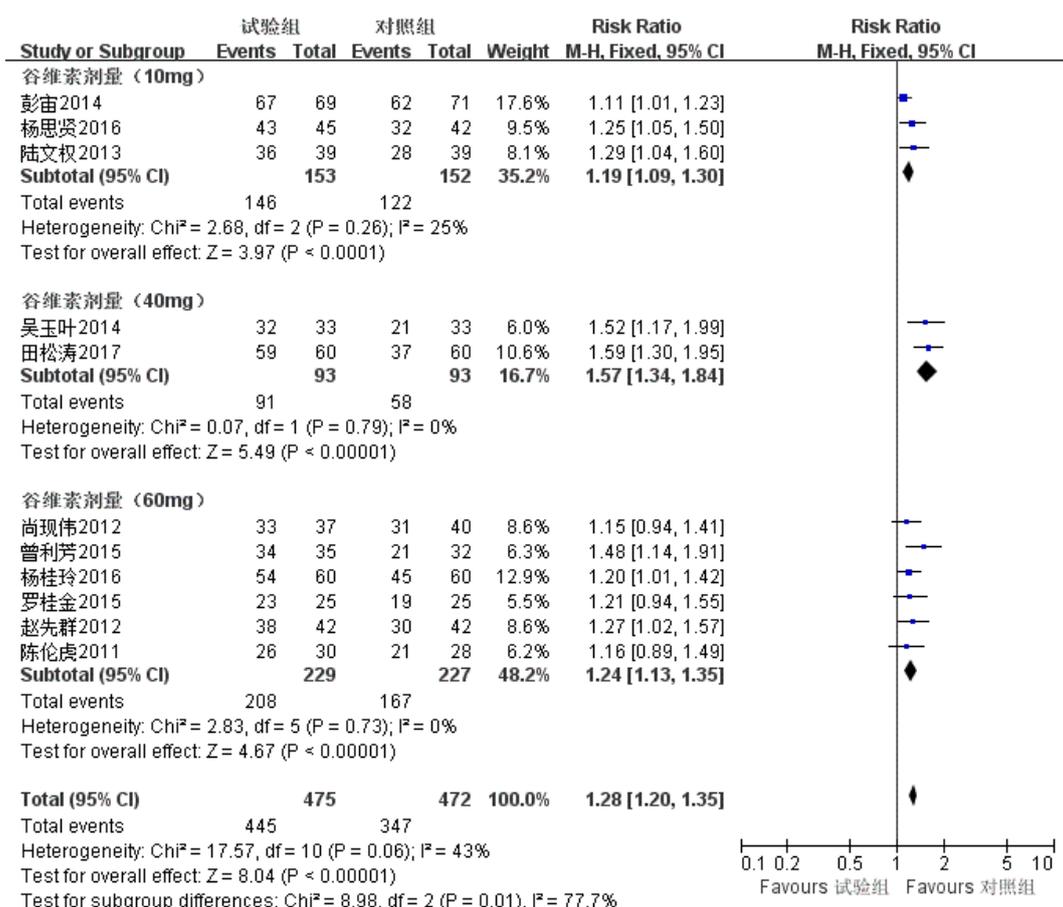


图5 不同谷维素剂量的临床疗效 meta 分析

Fig. 5 Meta-analysis on clinical efficiency about different doses of oryzanol

2.4.3.2 腹泻评分 Meta 分析显示, 治疗后试验组的腹泻评分低于对照组, 差异有统计学意义 [SMD=-1.33, 95%CI(-1.68, -0.98), $P < 0.000 01$], 说明马来酸曲美布汀联合谷维素能更好地改善 IBS 患者腹泻的症状, 见图 6。

2.4.3.3 日均排便次数 Meta 分析显示, 治疗后试验组日均排便次数低于对照组, 差异有统计学意义 [SMD=-1.41, 95%CI(-1.79, -1.03), $P < 0.000 01$], 说明马来酸曲美布汀联合谷维素可显著降低 IBS 患者的日均排便次数, 使症状恢复正常, 见图 6。

2.4.3.4 大便性状异常比例 Meta 分析显示, 治疗后试验组的大便性状异常比例评分低于对照组, 差异有统计学意义 [SMD=-2.82, 95%CI(-3.42, -2.22), $P < 0.000 01$], 说明马来酸曲美布汀联合谷维素改善 IBS 患者大便性状异常症状优于马来酸曲美布汀, 见图 6。

2.4.4 不良反应 所纳入的研究中, 3 项^[11, 18, 22]研究没有报道不良反应情况, 其余 12 项研究均报道

不良反应的详细情况。异质性检验 $I^2=24%$, $P=0.20$, 故采用固定效应模型。Meta 分析结果显示, 2 组的不良反应发生率差异具有统计学意义 [RR=0.40, 95%CI(0.27, 0.60), $P < 0.000 1$], 说明马来酸曲美布汀联合谷维素治疗 IBS 更为安全, 见图 7。

2.4.5 敏感性分析 15 项研究临床疗效的 RR 值为 1.26, 95%CI 为(1.20, 1.33), I^2 为 26%, Z 为 9.32。敏感性分析是基于马来酸曲美布汀联合谷维素治疗 IBS 的临床疗效, 依次排除一项研究后, 重新进行 meta 分析, 得到的 RR 值、Z 值都较稳定, 有 2 项^[8, 14]研究的 I^2 值变动较大, 但均 $< 50%$, 总体而言各研究之间存在同质性, 说明马来酸曲美布汀联合谷维素治疗 IBS 的 meta 分析结果较为可靠稳定, 见表 2。

2.4.6 发表偏倚分析 以纳入各项研究的 RR 为横坐标, RR 值对数标准误 SE(log[RR]) 的倒数为纵坐标, 对马来酸曲美布汀联合谷维素治疗 IBS 的临床疗效进行漏斗图分析, 见图 8。结果显示, 漏斗图不对称, 说明纳入研究可能存在发表偏倚。

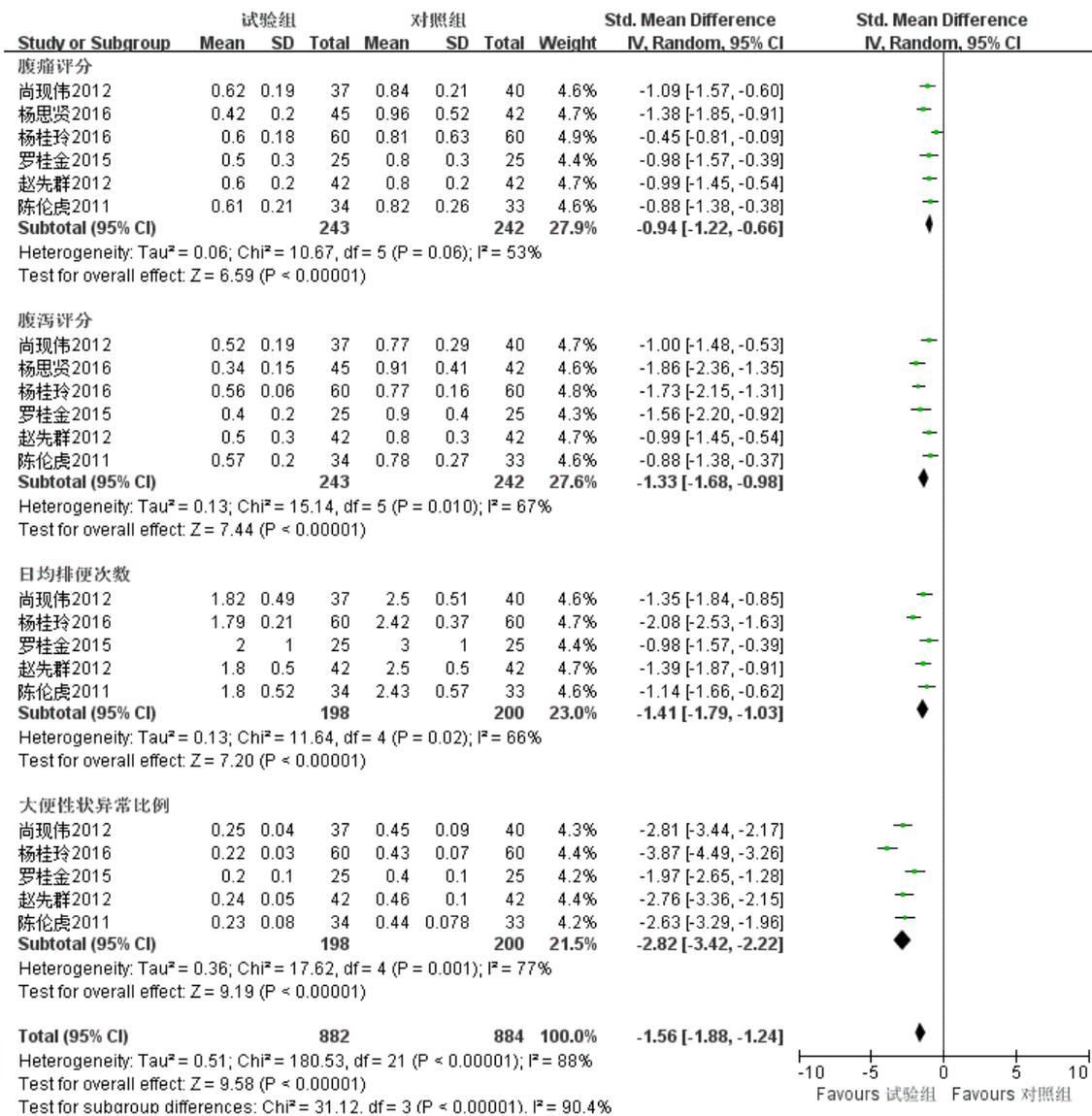


图6 治疗后临床症状 meta 分析
Fig. 6 Meta-analysis of clinical symptoms after treatment

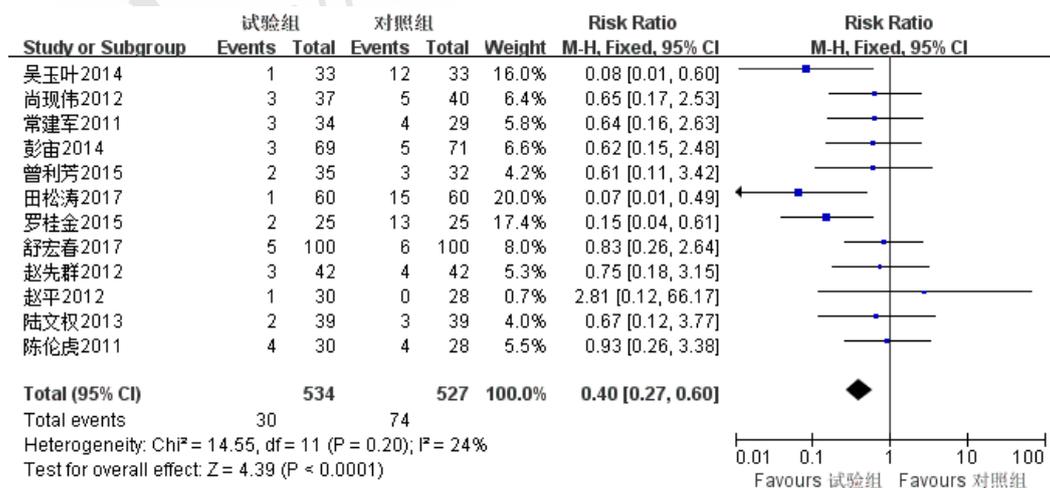


图7 不良反应 meta 分析
Fig. 7 Meta-analysis on adverse reactions

表 2 敏感性分析结果

Tab. 2 Results on sensitivity analysis

排除一项研究	RR (95%CI)	I ²	Z
吴玉叶. 2014 ^[19]	1.24(1.18, 1.30)	17%	8.40
尚现伟. 2012 ^[16]	1.25(1.19, 1.32)	28%	8.81
常建军. 2011 ^[9]	1.24(1.18, 1.30)	24%	8.53
彭宙, 等. 2014 ^[8]	1.26(1.20, 1.33)	4%	8.64
曾利芳. 2015 ^[10]	1.24(1.18, 1.30)	20%	8.43
杨思贤. 2016 ^[18]	1.25(1.19, 1.31)	29%	8.56
杨桂玲. 2016 ^[11]	1.25(1.19, 1.32)	30%	8.65
田松涛. 2017 ^[14]	1.22(1.16, 1.28)	0%	7.85
罗桂金, 等. 2015 ^[13]	1.25(1.19, 1.31)	30%	8.77
舒宏春. 2017 ^[21]	1.26(1.19, 1.32)	29%	8.42
赵先群. 2012 ^[12]	1.25(1.18, 1.31)	29%	8.63
赵利成. 2014 ^[22]	1.25(1.19, 1.31)	29%	8.60
赵平. 2012 ^[20]	1.25(1.19, 1.31)	29%	8.76
陆文权. 2013 ^[17]	1.24(1.18, 1.31)	29%	8.60
陈伦虎, 等. 2011 ^[15]	1.25(1.19, 1.31)	29%	8.85

注: P 均<0.000 01.

Note: P values are all <0.000 01.

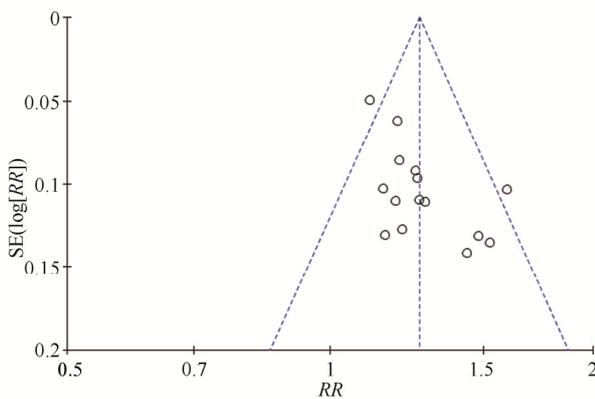


图 8 临床疗效漏斗图

Fig. 8 Funnel plot for clinical efficacy

3 讨论

研究表明,“脑-肠轴”失衡是 IBS 的发病机制之一。肠道神经系统由自主神经、中枢神经、肠神经组成。机体可通过“脑-肠轴”的调节从而发挥胃肠功能的调节作用^[23]。马来酸曲美布汀是一种肠道双向运动调节药物,表现在不仅可以阻断细胞膜的钙离子通道,抑制 Ca²⁺内流,从而抑制细胞的兴奋性,还通过抑制细胞膜 K⁺通道,进而产生细胞膜的去极化,兴奋平滑肌^[24]。谷维素是一种调节大脑间脑功能的药物,大剂量的谷维素可作用于机体内脏自主神经系统,缓解肠道异常症状,改善肠动力紊乱情况,使肠道功能趋于正常^[9, 25]。本研究从临床疗效、治疗后症状改善和不

良反应对马来酸曲美布汀联合谷维素治疗 IBS 进行 meta 分析。结果表明,与马来酸曲美布汀相比,马来酸曲美布汀联合谷维素治疗 IBS 的临床疗效更具优势,且更为安全。此 meta 分析研究具有一定的参考价值,为临床治疗 IBS 提供参考依据。但纳入的研究质量评价不高,马来酸曲美布汀联合谷维素治疗 IBS 仍需要更多设计严格、多中心、大样本、规范化、高质量的 RCTs 进行验证。

本研究的不足之处主要表现在:①15 项研究中只有 3 项研究采用随机数字表法分组,所有研究未说明隐藏分组的方法,这提示了可能存在选择性偏倚;②所有研究未说明结局偏倚和实施偏倚的方法,如若为高风险,会严重影响结果的可信度;③纳入的研究数量较少,样本量不高,可能影响检验效能;④纳入研究中只有少数报道治疗后临床症状状况,且评分标准并非全部一致,将评分一致的研究进行 meta 分析,结果显示存在异质性,异质性的原因可能与各研究中患者的性别、年龄、病情轻重、用药剂量等因素相关;⑤漏斗图的结果表明可能存在发表偏倚,因此需要更多高质量的 RCTs 进行验证。这些都对系统评价结果产生一定的影响,进而影响其论证强度。

建议今后开展的临床研究应严格按照 CONSORT 的要求进行,临床研究报道应详细描述随机分组的具体方法、分配隐藏方案、实施偏倚和结局偏倚的方法等,数据记录须完整,有失访的情况如实记录并采用意向治疗分析。疗效标准应以国际公认的标准为准则,严格进行疗效评价,真实记录。

REFERENCES

- [1] WONG K M, YUEN S S, MAK A D P. Neurocognitive characteristics of individuals with irritable bowel syndrome [J]. East Asian Arch Psychiatry, 2019, 29(2): 48-56.
- [2] VAN DEN HOUTE K, CARBONE F, PANNEMANS J, et al. Prevalence and impact of self-reported irritable bowel symptoms in the general population [J]. United European Gastroenterol J, 2019, 7(2): 307-315.
- [3] ZHANG J, GU Y J, FAN X M, et al. Progress in the diagnosis and pharmacotherapy of irritable bowel syndrome [J]. World Clin Drugs(世界临床药物), 2019, 40(5): 302-309.
- [4] KOUNTOURAS J, DOULBERIS M, PAPAETHIMIOU A, et al. Gastroesophageal reflux disease, irritable bowel syndrome and functional dyspepsia as overlapping conditions: Focus on effect of trimebutine [J]. Ann Gastroenterol, 2019, 32(3): 318.
- [5] WARAKSA E, KOWALSKI K, KŁODZIŃSKA E, et al. A rapid and eco-friendly method for determination of the main

- components of Gamma-oryzanol in equestrian dietary and nutritional supplements by liquid chromatography-Tandem mass spectrometry [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2019, 172: 339-348.
- [6] 黄虹, 刘劲松. 罗马III标准诊断肠易激综合征各亚型临床症状特点分析[J]. *临床内科杂志*, 2008, 25(12): 833-835.
- [7] 胡品津. 肠易激综合征诊治共识意见[J]. *中华消化杂志*, 2003, 23(7): 427.
- [8] 彭宙, 黄玉华, 游东. 马来酸曲美布汀联合谷维素治疗肠易激综合征 69 例疗效观察[J]. *广东医学院学报*, 2014, 32(1): 63-64.
- [9] 常建军. 马来酸曲美布汀联合谷维素治疗肠易激综合征临床观察[J]. *中国实用医药*, 2011, 6(36): 172-173.
- [10] ZENG L F, YAO S Q. Effect of oryzanol combined with trimebutine maleate in treating irritable bowel syndrome [J]. *Chin J Clin Ration Drug Use(临床合理用药杂志)*, 2015, 8(18): 16-17.
- [11] 杨桂玲. 马来酸曲美布汀联合谷维素在肠易激综合征中的应用评价[J]. *中国现代药物应用*, 2016, 10(12): 121-122.
- [12] 赵先群. 马来酸曲美布汀联合谷维素治疗肠易激综合征的临床疗效探讨[J]. *中国医药指南*, 2012, 10(35): 534-535.
- [13] LUO G J, YAN J Y, CHEN Y B. Trimebutine maleate combined with oryzanol in the treatment of intestinal clinical efficacy and safety of irritable bowel syndrome [J]. *China J Pharm Econ(中国药物经济学)*, 2015, 10(5): 88-89.
- [14] 田松涛. 马来酸曲美布汀联合谷维素治疗肠易激综合征的疗效观察[J]. *实用妇科内分泌杂志(电子版)*, 2017, 4(24): 27, 30.
- [15] CHEN L H, ZHAO H, LUO S J. Clinical observation of the curative effect of trimebutine maleate tablets combined with bifidobioigen in treating irritable bowel syndrome [J]. *J Pract Gynecol Endocrinol(西部医学)*, 2011, 23(11): 2164-2165, 2167.
- [16] 尚现伟. 马来酸曲美布汀联合谷维素应用于肠易激综合征中的效果观察[J]. *中国实用医药*, 2012, 7(13): 179-180.
- [17] 陆文权. 马来酸曲美布汀联合谷维素治疗肠易激综合征 39 例疗效观察[J]. *哈尔滨医药*, 2013, 33(4): 289.
- [18] 杨思贤. 曲美布汀联合谷维素对腹泻型肠易激综合征的治疗效果观察[J]. *中国疗养医学*, 2016, 25(6): 651-652.
- [19] 吴玉叶. 马来酸曲美布汀联合谷维素治疗肠易激综合征的效果观察[J]. *临床合理用药杂志*, 2014, 7(34): 42-43.
- [20] 赵平. 曲美布汀联合谷维素治疗腹泻型肠易激综合征 30 例临床疗效观察[J]. *中国美容医学*, 2012, 21(10): 224-225.
- [21] 舒宏春. 马来酸曲美布汀与谷维素对腹泻型患者伴肠易激综合征的疗效评价[J]. *抗感染药学*, 2017, 14(4): 903-904.
- [22] 赵利成. 马来酸曲美布汀联合大剂量谷维素治疗肠易激综合征 35 例疗效观察[J]. *北方药学*, 2014, 11(3): 19.
- [23] GE C, XU X F. Effect of brain-gut Axis on the nosogenesis of irritable bowel syndrome [J]. *World Clin Drugs(世界临床药物)*, 2019, 40(5): 310-313, 333.
- [24] LEE H T, KIM B J. Trimebutine as a modulator of gastrointestinal motility [J]. *Arch Pharm Res*, 2011, 34(6): 861-864.
- [25] JIANG W W, YI J E, TAN Z L. Research progress on biological activities of γ -oryzanol and its mechanism [J]. *Food Ferment Ind(食品与发酵工业)*, 2015, 41(6): 253-258.

收稿日期: 2019-08-01

(本文责编: 曹粤锋)