

健脾疏肝法治疗功能性消化不良脾虚气滞证： 基于患者评价的随机、对照试验

赵鲁卿¹ 张声生¹ 沈 洪² 王垂杰³ 黄穗平⁴ 汪正芳¹

(1 首都医科大学附属北京中医医院消化中心, 北京, 100010; 2 南京中医药大学附属医院消化科, 南京, 210029;

3 辽宁中医药大学附属医院消化科, 沈阳, 110032; 4 广州中医药大学第二附属医院消化科, 广州, 510120)

摘要 目的:评价健脾疏肝法治疗功能性消化不良脾虚气滞证的疗效和安全性,并采用了基于患者的结局评价从患者的角度考察其最关心的问题的变化情况。方法:采用多中心、随机、双盲、安慰剂对照的方法将来自5个分中心的160例脾虚气滞证功能性消化不良患者按2:1的比例分为试验组和对照组,分别给予具有健脾疏肝作用的中药健脾理气方以及安慰剂治疗。中药及安慰剂均为配方颗粒,由70℃温水冲服,分早晚2次服用,每次150 mL。2组治疗疗程均为4周,治疗结束后4周进行随访。主要评价指标为基于患者评价的消化道症状积分,包括消化道总体症状积分和单项症状积分,分别在第0,1,2,3,4和8周观察记录。次要评价治疗为钡条胃排空试验,在第0和4周完成。结果:与安慰剂比较,治疗4周后及随访试验组患者消化道总体症状积分和单项症状积分改善优于对照组($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。钡条胃排空试验中药组对胃肠动力改善亦优于对照组($P < 0.05$)。临床试验期间未出现与药物相关的不良事件。结论:中药健脾疏肝法可改善功能性消化不良脾虚气滞证患者的临床症状,且安全性良好。

关键词 功能性消化不良;健脾疏肝法;随机对照试验;基于患者评价

Efficacy of the Method for Smoothing the Liver and Strengthening the Spleen on Functional Dyspepsia of Spleen-deficiency and Qi-stagnation Syndrome: A Randomized Controlled Patient-reported Trial

Zhao Luqing¹, Zhang Shengsheng¹, Shen Hong², Wang Chuijie³, Huang Suiping⁴, Wang Zhengfang¹

(1 Digestion center, Beijing Hospital of TCM Affiliated To Capital Medical University, Beijing 100010, China; 2 The Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China; 3 The Affiliated Hospital of Liaoning University of TCM, Shenyang 110032, China; 4 The second Affiliated Hospital of Guangdong University of TCM, Guangzhou 510120, China)

Abstract Objective: To assess the efficacy and safety of the method for soothing the liver and strengthening the spleen in patients with FD of spleen-deficiency and qi-stagnation syndrome. The major concerns of patients were investigated by patient-reported outcome. **Methods:** A randomized, double-blind, placebo-controlled trial was performed with patients from five centers. Patients with FD of spleen-deficiency and qi-stagnation syndrome ($n = 160$) were randomly assigned to groups given CHM spleen-strengthening and liver-qi regulating decoction or placebo in a 2:1 ratio. Herbal medicine or placebo granules were dissolved in 300 ml of boiled water cooled to 70℃. Patients in both groups were administered 150 ml twice daily. The trial included a 4-week treatment period and a 4-week follow-up period. The primary outcomes were dyspepsia symptom scores, measured by the total dyspepsia symptom scale and the single dyspepsia symptom scale at weeks 0, 1, 2, 3, 4 and 8. The secondary outcome was the change of radiopaque barium markers emptied from the stomach between week 0 and week 4 of treatment. **Results:** Compared with patients in the placebo group, patients in the CHM group showed significant improvement according to the scores of total dyspepsia symptoms and single dyspepsia symptoms obtained from patients ($P < 0.01$ or $P < 0.05$). They also showed an improvement in the number of radiopaque barium markers emptied from the stomach ($P < 0.05$). During the clinical trial, there is no adverse event related to the herbal medicine. **Conclusion:** The method for soothing the liver and strengthening the spleen appears to offer symptomatic improvement in patients with FD of spleen-deficiency and qi-stagnation syndrome and is safe.

Key Words Functional dyspepsia; The method for smoothing the liver and strengthening the spleen; Randomized controlled trial; Patient-reported outcome

中图分类号: R259 文献标识码: A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2015.05.014

基金项目:北京市医院管理局临床医学发展专项经费资助(编号:ZY201411);北京市卫生系统高层次卫生技术人才培养计划(编号:2011-2-13);“十一五”国家科技支撑计划课题资助项目(编号:2007BAI20B092);北京市科委课题——“仁术健脾理气颗粒临床前研究”(编号:Z131100002513012)

作者简介:赵鲁卿(1985.9—),女,山东人,主治医师,研究方向:中西医结合治疗脾胃病

通信作者:张声生(1964.11—),男,主任医师,教授,博士研究生导师,首都医科大学附属北京中医医院首席专家,地址:北京市东城区美术馆后街23号, Tel: (010) 52176634, E-mail: zhss2000@163.com

功能性消化不良 (Functional Dyspepsia, FD) 是临床常见的一种功能性胃肠疾病,指的是经血液生化、腹部 B 超和内镜等检查无异常发现,临床表现为餐后饱胀不适、早饱感、上腹痛或上腹烧灼感,可伴食欲不振、嗝气、恶心或呕吐等难以用器质性疾病解释的一组症候群。FD 全球的发病率在 11.5% ~ 29.2%^[1-4],且发病率呈逐年上升的趋势,本病虽不危及患者生命,但病情反复迁延,耗费大量的医疗资源^[5-6]。由于 FD 发病机制尚不明确,目前仍没有特效的治疗方法^[7-10]。系统评价^[11]显示中医药对于本病的治疗具有良好的效果,但多数研究设计不够规范,尚未开展完全符合随机、双盲、对照原则的研究,证据不足。且该病主要的治疗目的为改变患者的自觉症状,目前对于本病基于患者的结局评价的试验较少。本病属中医的“胃痞”“胃脘痛”范畴^[12],前期我们对 565 例功能性消化不良患者的证候特点进行研究,脾虚气滞证属于本病常见的证候之一^[13],脾虚气滞是功能性消化不良的主要病机^[12]。在临床中,健脾疏肝法被广泛应用于治疗功能性消化不良脾虚气滞证,六君子汤是治疗脾虚气滞证的经典方剂,我们在原方基础上加入了木香、砂仁、厚朴、延胡索等,组方为临床疗效显著的健脾理气方(党参 15 g、白术 10 g、茯苓 10 g、甘草 5 g、厚朴 10 g、木香 10 g、砂仁 6 g、延胡索 15 g、半夏 9 g)。前期研究发现,该方中的有效成分具有调节肠道运动、减轻炎症反应及抑制幽门杆菌等作用^[14-20]。

本研究目的采用基于患者评价的多中心、随机、双盲、安慰剂对照方法,对功能性消化不良脾虚气滞证患者进行前瞻性临床干预性试验,以证实中医药

治疗功能性消化不良脾虚气滞证的确切临床疗效及安全性。

1 方法

1.1 研究设计 本研究采用多中心、随机、双盲、安慰剂对照的设计方法,为最大限度保护受试者权益,试验组与对照组采用 2:1 比例对照。该实验方案已通过伦理委员会审批,在研究过程中研究方法未作重要修改。

1.2 研究对象 来自首都医科大学附属北京中医医院、南京中医药大学附属医院、广州市中医院、辽宁中医药大学附属医院、宣武区中医医院 5 个临床试验中心的门诊患者,均符合纳入标准,不符合排除标准。患者西医诊断参照罗马Ⅲ标准,中医证候诊断标准参照《中药新药临床研究指导原则》(纳入标准、排除标准见附表 1)。患者入组前均签署知情同意书,患者有权利随时退出试验。

1.3 随机和盲法 本试验随机应用 SAS 9.10 完成。各中心受试者按照预先做出的随机数字表顺序登记入组,整个实施方案完全隐藏,对研究者和受试者均设盲,随机方案研究结束后被公开。

1.4 干预措施 试验组用药为健脾理气方,为保证试验质量控制,所有药物均由北京康仁堂药业有限公司制成的中药配方颗粒混合制成。对照组安慰剂治疗,安慰剂在性状、颜色、味道、剂量上同六君子汤化裁方。为保证盲法实施和质控,所有安慰剂均由北京康仁堂药业有限公司制成的安慰剂配方颗粒。

试验组与对照组均为颗粒剂冲服,每日 1 小包配方颗粒,混匀后 300 mL 70 ℃ 开水冲服,分成 2 等份,150 mL/次,餐前服用,早晚各 1 次。患者受试期

表 1 纳入及排除标准

项目	内容
纳入标准	1)符合功能性消化不良 Rome Ⅲ 诊断标准; 2)符合脾虚气滞证辨证标准; 3)年龄在 18 ~ 65 岁之间,性别不限; 4)知情同意,志愿受试,知情同意过程符合 GCP 的规定
排除标准	1)辨证不明确或不属于脾虚气滞证者; 2)合并消化性溃疡、糜烂性胃炎、腹部手术史、胃黏膜有重度异型增生或病理诊断疑有恶者; 3)合并胃食管反流病、肠易激综合征的重叠综合征者; 4)有结缔组织疾病、糖尿病等内分泌代谢疾病者、更年期综合征者;具有严重的原发性心、肝、肺、肾、血液或影响其生存的严重疾病者; 5)妊娠、哺乳期妇女;法律规定的残疾患者(盲、聋、哑,智力障碍,精神障碍,肢疾); 6)怀疑或确有酒精、药物滥用病史; 7)过敏体质,如对 2 种或以上药物或食物过敏史者,或已知对本药成分过敏者; 8)处于重度焦虑抑郁状态,有自杀倾向的患者; 9)根据研究者的判断、具有降低入组可能性或使入组复杂化的其他病变,如工作环境经常变动等易造成失访的情况; 10)正在参加其他药物临床试验的患者

间不允许服用其他辅助药物。2 组全部用药均为 4 周,在治疗结束后第 4 周进行随访。

1.5 疗效评价指标 通过消化道总体症状量表和单项症状量表进行评价,分别在第 0,1,2,3,4 和 8 周由患者完成对量表评分。

1.5.1 消化道总体症状量表 对 8 个常见的消化不良症状(上腹痛、上腹烧灼感、餐后饱胀不适、早饱感、恶心、呕吐、嗝气、其他)的严重程度按照无、轻度、中度和重度分别记 0、1、2、3 分,8 个症状分数总和即为总体症状积分。

1.5.2 单项症状量表 对餐后饱胀不适、早饱感、上腹痛、上腹烧灼感 4 项消化不良症状从严重程度、频率和影响程度 3 个方面分别进行评价,每个方面均采用 4 级分度法,3 个方面的分数相加即得到单个症状积分。

1.6 安全性评价指标 在治疗前及治疗 4 周结束时,对所有患者进行血、尿常规、大便常规、心电图、肝功能(ALT、AST)、肾功能(BUN、Cr)等安全性指标进行例行检查。在整个试验过程中随时进行不良事件记录。

1.7 样本量计算 本试验样本量计算方法根据“优效性临床试验”要求推算^[21],试验组和对照组按 2:1 对照原则,脱落率设计为 15%,针对中药辨证论治改善 FD 主要症状的有效率保守估计脾虚气滞为 75%^[22],安慰剂对照组按 50%^[23] 计算,根据公式

$$n_1 = \frac{\left[u_{\alpha} \sqrt{\pi_c (1 - \pi_c) (1 + c)} + u_{\beta} \sqrt{\pi_1 (1 - \pi_1) + \pi_2 (1 - \pi_2) / c} \right]^2}{(\pi_1 - \pi_2)^2}$$

$n_2 = cn_1$
其中, n_1 为对照组, n_2 为实验组

$$\pi_c = \frac{\pi_1 + c\pi_2}{1 + c}, u_{\alpha} = 1.64, u_{\beta} = 1.28, c = 2, \pi_1 = 0.5, \pi_2 = 0.75$$

计算试验组为 92 例,对照组为 46 例,本研究脱落率设计为 15%,本研究最终实际入组试验组 106 例,安慰剂组 54 例。

1.8 统计方法 该试验统计由北医三院临床流行病学中心负责完成,对全数据集进行分析。对于计量资料,为正态分布时,采用 t 检验;为非正态分布时,采用秩和检验。对于计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 研究人群 试验期间共入组患者 160 例,其中试验组 106 例,安慰剂对照 54 例,研究过程中 7 例患者因疗效欠佳退出试验。所有患者研究期间未出现与药物相关的不良事件,所有安全性指标检测未见明显异常。

2.2 受试对象流程图 受试对象流程见图 1。

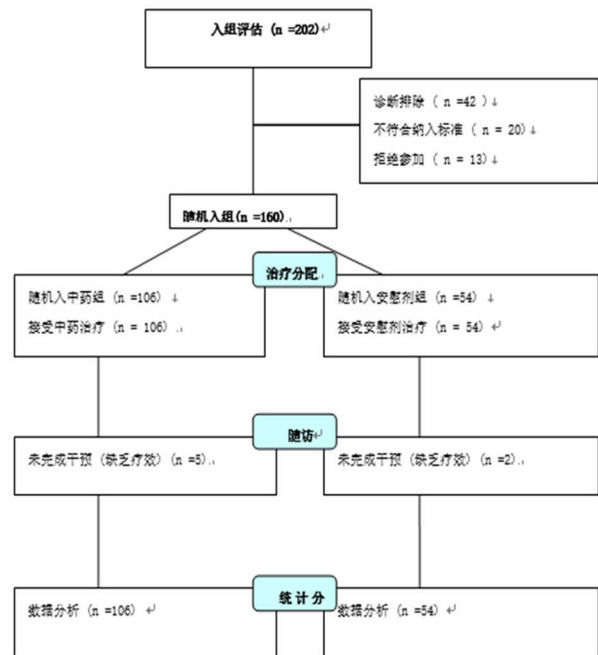


图 1 受试对象流程图

2.3 基线资料数据 入选的 160 例患者均完成基线筛查。基线时人口统计学资料(年龄、性别、身高、体重)、基本生命体征(收缩压、舒张压、心率)、平均病程、总体症状积分、单项症状积分在 2 组比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),提示 2 组基线资料的均衡性良好,具有可比性。(见表 2)

表 2 患者基线数据

项目	中药组 (n = 106) Mean ± SD	安慰剂组 (n = 54) Mean ± SD	P 值
基本特征			
年龄, 年	39.5 ± 13.8	41.6 ± 12.3	$P > 0.05$
性别比(男: 女)	35: 71	15: 39	$P > 0.05$
身高, cm	164.9 ± 7.4	164.6 ± 7.0	$P > 0.05$
体重, kg	58.3 ± 10.0	58.9 ± 9.9	$P > 0.05$
病程, month	43.2 ± 51.4	45.3 ± 65.4	$P > 0.05$
基线数据(0 周)			
消化道整体症状(患者版)	6.6 ± 2.2	6.8 ± 2.3	$P > 0.05$
消化道单项症状(患者版)			
上腹痛	3.3 ± 2.3	3.0 ± 2.3	$P > 0.05$
上腹烧灼感	1.0 ± 1.8	1.0 ± 1.8	$P > 0.05$
餐后饱胀不适	5.0 ± 1.9	5.2 ± 1.9	$P > 0.05$
早饱感	3.3 ± 2.4	3.8 ± 2.4	$P > 0.05$

2.4 结局效应分析

2.4.1 消化道总体症状积分评价 治疗 4 周后,消化道总体症状积分中药组疗效明显优于安慰剂对照组($P < 0.01$);第 8 周随访时,消化道总体症状积分中药组疗效明显优于安慰剂对照组($P < 0.01$)。见表 3。

2.4.2 消化道单项症状积分评价 治疗 4 周后,消

化道单项症状餐后饱胀不适、早饱感积分改善明显优于安慰剂组 ($P < 0.01$), 上腹痛和上腹烧灼感积分改善优于安慰剂组 ($P < 0.05$)。8 周后随访试验组患者消化道总体症状积分改善明显优于对照组 ($P < 0.01$); 单项症状上腹痛、餐后饱胀不适、早饱感积分改善明显优于安慰剂组 ($P < 0.01$), 上腹烧灼感积分与安慰剂组无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 消化道整体症状及单项症状积分

项目	中药组 (n = 106) Mean ± SD	安慰剂组 (n = 54) Mean ± SD	P 值
治疗 1 周			
消化道整体症状(患者版)	4.6 ± 2.2	5.6 ± 2.0	0.021
消化道单项症状(患者版)			
上腹痛	2.4 ± 1.9	2.6 ± 2.0	0.568
上腹烧灼感	0.7 ± 1.4	1.1 ± 1.9	0.189
餐后饱胀不适	3.7 ± 2.0	4.6 ± 2.1	0.009
早饱感	2.4 ± 2.2	3.3 ± 2.1	0.009
治疗 2 周			
消化道整体症状(患者版)	3.4 ± 2.0	4.9 ± 2.2	0.000
消化道单项症状(患者版)			
上腹痛	1.70 ± 1.8	2.0 ± 1.8	0.360
上腹烧灼感	0.6 ± 1.4	0.9 ± 1.5	0.291
餐后饱胀不适	2.9 ± 1.7	4.3 ± 1.9	0.000
早饱感	1.8 ± 1.9	2.9 ± 2.0	0.003
治疗 3 周			
消化道整体症状(患者版)	2.6 ± 2.0	4.3 ± 2.2	0.000
消化道单项症状(患者版)			
上腹痛	1.1 ± 1.7	1.7 ± 1.7	0.039
上腹烧灼感	0.3 ± 0.9	0.7 ± 1.3	0.049
餐后饱胀不适	2.1 ± 1.9	3.8 ± 2.0	0.000
早饱感	1.2 ± 1.8	2.6 ± 2.0	0.000
治疗 4 周			
消化道整体症状(患者版)	1.9 ± 1.9	3.7 ± 2.6	0.000
消化道单项症状(患者版)			
上腹痛	0.9 ± 1.5	1.4 ± 1.7	0.040
上腹烧灼感	0.2 ± 0.8	0.6 ± 1.2	0.020
餐后饱胀不适	1.6 ± 1.9	3.4 ± 2.0	0.000
早饱感	0.8 ± 1.5	2.2 ± 2.0	0.000
8 周随访			
消化道整体症状(患者版)	1.9 ± 1.8	3.6 ± 2.5	0.000
消化道单项症状(患者版)			
上腹痛	0.9 ± 1.6	1.5 ± 1.6	0.004
上腹烧灼感	0.2 ± 0.8	0.5 ± 1.2	0.084
餐后饱胀不适	1.6 ± 1.8	3.2 ± 2.2	0.000
早饱感	0.7 ± 1.5	1.9 ± 2.0	0.000

3 讨论

功能性消化不良是一种常见的功能性胃肠病, 目前主要认为与胃肠运动障碍、胃肠激素改变、胃酸分泌增多、内脏敏感性增加、精神心理因素、幽门螺杆菌感染等因素相关, 但由于病因和发病机制的复

杂性及不明确性, 给 FD 的治疗带来了一定的难度。现代医学治疗以去除诱发因素和以经验为基础的对症治疗为主, 尚无特殊治疗药物及满意疗效^[6,24-26]。本研究运用了多中心、随机、双盲、安慰剂对照的设计方法, 结果表明中药对功能性消化不良患者消化道总体症状及餐后饱胀不适、上腹烧灼感、早饱感、上腹痛 4 个单项症状的改善均优于安慰剂; 且能够更好地改善患者的胃肠动力。此外, 在研究过程中没有严重不良事件报告。

目前对于功能性消化不良治疗效果的评价尚存在一定困难的。首先是评价标准尚不完全统一, 缺乏敏感特定的评价指标, 且患者临床表现多为自觉症状。该研究采用了国际通用的消化不良总体症状量表和单项症状量表, 由患者进行评价。总体症状量表包括几乎所有消化不良相关症状; 单项症状量表包括消化不良的 4 个主要症状, 从严重程度、频率和影响程度 3 个方面分别进行评价。其次是安慰剂在治疗功能性消化不良中的显著作用, 有研究表明^[27] 安慰剂有效率能达到三分之一甚至更高, 安慰剂的高有效率则使疗效评价更加复杂化。该研究采用了安慰剂对照, 安慰剂在性状、颜色、味道、剂量上同中药复方, 为保证盲法实施和质控, 我们组织 20 名健康志愿者从味觉和视觉对安慰剂和中药复方进行评估, 结果表明二者无法区分。本研究通过多维的评价指标和严格的质量控制提高了国际认同性及结果的可信度。

FD 属中医的“胃脘痛”“痞满”等病症范畴。多因饮食不节、外感诸邪、内伤七情等因素伤及脾胃, 脾胃失其常度, 脾气不升, 胃气不降, 则表现为纳呆、恶心、呕吐、脘腹胀满等一系列胃肠道运动功能紊乱的症状。本病病机为本虚标实, 虚实夹杂, 脾虚气滞为基本病机, 贯穿本病始终。健脾理气方以六君子汤为基础方加减化裁而成, 由党参、炒白术、茯苓、炙甘草、姜厚朴、木香、砂仁、醋延胡索、法半夏组成。方中党参、木香为君, 共奏健脾疏肝理气消胀之功, 调理中焦气机。茯苓、白术、厚朴、砂仁为臣, 其中茯苓、白术强化补气健脾渗湿之力, 利湿而不伤气, 二药皆入脾土, 补脾气, 助脾运; 姜厚朴和砂仁有增强理气消胀化湿之功。方中佐以醋延胡索疏肝理气, 散瘀止痛; 法半夏降逆止呕, 燥湿醒脾。炙甘草为使, 调和诸药。本方配伍补消兼施, 升降有制, 既能健运脾胃又可调理气机, 虚可补, 滞可行, 共奏健脾和胃化湿, 疏肝理气止痛之效。且现代药理研究^[15-21] 表明, 该方中药物具有促进胃排空, 抑制胃

酸分泌,保护胃黏膜和止痛等作用。目前日本对于六君子汤研究表明^[28-29],六君子汤具有调剂胃肠道运动及激素分泌的作用。因此,患者的各种消化道症状、相关证候及胃肠道动力均能得到改善。但中药方剂由多味中药方剂配伍而成,作用机制复杂仍须进一步研究。功能性消化不良病情反复迁延,考虑到临床可操作性本研究治疗及随访时间相对较短。

我们通过本研究证明,采用健脾疏肝法能够明显改善功能性消化不良脾虚气滞证患者临床症状,且安全性良好,值得进一步开发推广应用,但其作用机制仍须进一步研究和探讨。

参考文献

- [1] Shaib Y, El-Serag HB. The prevalence and risk factors of functional dyspepsia in a multiethnic population in the United States[J]. *Am J Gastroenterol*, 2004, 99: 2210 – 2216.
- [2] Bernersen B, Johnsen R, Straume B. Non-ulcer dyspepsia and peptic ulcer: the distribution in a population and their relation to risk factors [J]. *Gut*, 1996, 38: 822 – 825.
- [3] Hirakawa K, Adachi K, Amano K, et al. Prevalence of non-ulcer dyspepsia in the Japanese population[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 1999, 14: 1083 – 1087.
- [4] Lu CL, Lang HC, Chang FY, et al. Prevalence and health/social impacts of functional dyspepsia in Taiwan: a study based on the Rome criteria questionnaire survey assisted by endoscopic exclusion among a physical check-up population [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2005, 40: 402 – 411.
- [5] Brook RA, Kleinman NL, Choung RS. Excess comorbidity prevalence and cost associated with functional dyspepsia in an employed population[J]. *Dig Dis Sci*, 2011, 13: 109 – 118.
- [6] Brook RA, Kleinman NL, Choung RS, et al. Functional dyspepsia impacts absenteeism and direct and indirect costs[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2010, 8: 498 – 503.
- [7] Tack J, Lee KJ. Pathophysiology and treatment of functional dyspepsia [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2005, 39(5 Suppl 3): S211 – S216.
- [8] Lee KJ, Tack J. Duodenal implications in the pathophysiology of functional dyspepsia[J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2010, 16: 251 – 257.
- [9] Zeng F, Qin W, Liang F. Abnormal resting brain activity in patients with functional dyspepsia is related to symptom severity[J]. *Gastroenterology*, 2011, 141: 499 – 506.
- [10] Savarino E, Zentilin P, Dulbecco P. The role of Acid in functional dyspepsia[J]. *Am J Gastroenterol*, 2011, 106: 1168.
- [11] 张声生, 苏冬梅, 赵鲁卿. 功能性消化不良系统评价[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2011, 23(9): 32 – 34.
- [12] 张声生, 汪红兵, 李乾构, 等. 消化不良中医诊疗共识意见[J]. *中国中西医结合杂志*, 2010, 30(5): 533 – 557.
- [13] 张声生, 陈贞, 许文君, 等. 基于“寒、热、虚、实”二次辨证的 565

例功能性消化不良证候分布特点研究[J]. *中华中医药杂志*, 2008, 23(9): 833 – 834.

- [14] Kido T, Nakai Y, Kase Y. Effects of rikkunshi-to, a traditional Japanese medicine, on the delay of gastric emptying induced by N(G)-nitro-L-arginine[J]. *J Pharmacol Sci*, 2005, 98: 161 – 167.
- [15] Takeda H, Sadakane C, Hattori T. Rikkunshi-to, an herbal medicine, suppresses cisplatin-induced anorexia in rats via 5-HT2 receptor antagonism[J]. *Gastroenterology*, 2008, 134: 2004 – 2013.
- [16] Oyachi N, Takano K, Hasuda N. Effects of Rikkunshi-to on infantile hypertrophic pyloric stenosis, refractory to atropine[J]. *Pediatr Int*, 2008, 50: 581 – 583.
- [17] Gokhale AB, Damre AS, Kulkarni KR. Preliminary evaluation of anti-inflammatory and anti-arthritic activity of *S. lappa*, *A. speciosa* and *A. aspera*[J]. *Phytomedicine*, 2002, 9: 433 – 437.
- [18] Yang L, Chen X, Qiang Z. In vitro anti-*Helicobacter pylori* action of 30 Chinese herbal medicines used to treat ulcer diseases[J]. *J Ethnopharmacol*, 2005, 98: 329 – 333.
- [19] Zhou XM, Zhang LM, Cao YL. Effect of Muxiang Dynamics Capsules inclusion (MDCI) on gastric emptying in mice [J]. *J Shenyang Pharm Univ*, 2003, 20: 207 – 210.
- [20] Chan LW, Cheah EL, Saw CL. Antimicrobial and antioxidant activities of *Cortex Magnoliae Officinalis* and some other medicinal plants commonly used in South-East Asia[J]. *Chin Med*, 2008, 28: 3 – 15.
- [21] 刘勘. 临床试验设计与数据处理(四)[J]. *疑难病杂志*, 2003, 2(1): 55 – 57.
- [22] 刘汶, 张声生, 唐博祥. 健脾消胀冲剂治疗功能性消化不良多中心临床研究[J]. *北京中医药大学学报: 中医临床版*, 2006, 13(4): 3 – 5.
- [23] Holtmann G. A placebo-controlled trial of itopride in functional dyspepsia [J]. *N Engl J Med*, 2006, 354: 832 – 840.
- [24] Oshima T, Miwa H. Treatment of functional dyspepsia: where to go and what to do[J]. *J Gastroenterol*, 2006, 41: 647 – 653.
- [25] Mönkemüller K, Malfertheiner P. Drug treatment of functional dyspepsia[J]. *World J Gastroenterol*, 2006, 12: 2694 – 2700.
- [26] Hojo M, Miwa H, Yokoyama. Treatment of functional dyspepsia with antianxiety or antidepressive agents: systematic review[J]. *J Gastroenterol*, 2005, 40: 1036 – 1042.
- [27] Talley NJ, Locke GR, Lahr BD. Predictors of the placebo response in functional dyspepsia[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2006, 23: 923 – 936.
- [28] Kusunoki H, Haruma K, Hata J, et al. T: Efficacy of Rikkunshito, a traditional Japanese medicine (Kampo), in treating functional dyspepsia[J]. *Intern Med*, 2010, 49: 2195 – 2202.
- [29] Arai M, Matsumura T, Tsuchiya N, et al. Yokosuka O: Rikkunshito improves the symptoms in patients with functional dyspepsia, accompanied by an increase in the level of plasma ghrelin[J]. *Hepatogastroenterology*, 2012, 59: 62 – 66.

(2015-01-23 收稿 责任编辑:王明)