

便秘临床分型与病因分类探讨

曾兴琳¹ 杨向东² 杨桃³ 黄晓丽⁴ 刘闪¹

¹成都中医药大学临床医学院,成都 610075;²成都肛肠专科医院便秘科,成都 610015;

³贵州中医药大学第一附属医院肛肠科,贵阳 550001;⁴四川大学华西医院老年科,成都 610041

通信作者:杨向东,Email:y-xd@vip.163.com

【摘要】 便秘的病因极为复杂,至今仍未完全明确,除了器质性和药物等继发性因素外,便秘还可能与遗传、饮食、肠道菌群、年龄和性别等因素有关。目前,国内外指南一致按病因,将慢性便秘分为原发性便秘和继发性便秘,但对于原发性便秘的临床分型,各指南仍存在着较大差异。部分指南将原发性便秘分为结肠慢传输型(STC)、出口梗阻型(OOC)和混合型;有指南将原发性便秘分为STC、排便障碍型(DD)、混合型和正常传输型(NTC);更有指南提出了与上述不一样的分型。且各指南对功能性便秘(FC)与原发性便秘关系的理解及便秘型肠易激综合征(IBS-C)的归属不一致。通过查阅国内外便秘指南及相关文献,得出以下结论:原发性便秘可分为IBS-C和FC,FC又可分为STC、OOC和混合型;不应将原发性便秘与FC相混淆,也不应将IBS-C归属于FC。

【关键词】 便秘; 便秘病因; 临床分型

基金项目:2020年国家卫健委科研项目(WA2020RW06)

Etiology and clinical classification of constipation

Zeng Xinglin¹, Yang Xiangdong², Yang Tao³, Huang Xiaoli⁴, Liu Shan¹

¹College of Clinical Medicine, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China; ²Department of Constipation, Chengdu Anorectal Hospital, Chengdu 610015, China; ³Department of Anorectology, The First Affiliated Hospital of Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550001, China; ⁴Department of Geriatrics, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, China

Corresponding author: Yang Xiangdong, Email: y-xd@vip.163.com

【Abstract】 The causes of constipation are extremely complex and are still not fully clear. In addition to secondary factors such as organic diseases and drugs, constipation may also be related to genetics, diet, intestinal flora, age, gender and so on. At present, according to the etiology, chronic constipation is divided into primary constipation and secondary constipation. However, there are significant differences among current clinical guidelines in the clinical classification of primary constipation. Some guidelines classify primary constipation as slow-transit constipation (STC), outlet obstruction constipation (OOC), and mixed constipation; however, some guidelines classify primary constipation as STC, defecation disorder (DD), mixed constipation, and normal-transit constipation (NTC); what's more, some even propose types which are different from the above sub-types. There are also differences in the understanding of the relationship between functional constipation (FC) and primary constipation and the classification of irritable bowel syndrome predominant constipation (IBS-C) among various clinical guidelines. By reviewing domestic and international guidelines and relevant literature on constipation, the following conclusions are drawn: primary constipation can be divided into IBS-C and FC, and FC can be further divided into

DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20220706-00293

收稿日期 2022-07-06 本文编辑 万晓梅

引用本文:曾兴琳,杨向东,杨桃,等.便秘临床分型与病因分类探讨[J].中华胃肠外科杂志,2022,25(12):1120-1125. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20220706-00293.



STC, OOC, and mixed constipation; primary constipation should not be confused with FC, nor should IBS-C be classified as FC.

【Key words】 Constipation; Etiology; Clinical classification

Fund program: Scientific Research Projects of National Health Commission in 2020 (WA2020RW06)

近年来,便秘发病率呈逐年上升趋势,严重威胁着人们的生命健康和生活质量^[1]。其病因复杂,至今仍未被完全明确。且各文献对原发性便秘的临床分型存在较大差异,不利于便秘相关研究的开展。本文查阅了国内外便秘指南及相关文献,对指南中所提及的原发性便秘分型特点进行比较分析,并提出我们的见解。另外,本文也将对原发性便秘的病因作一探讨。

一、便秘的定义

便秘可分为急性便秘和慢性便秘,后者又分为原发性便秘(又名特发性便秘)和继发性便秘^[2]。大部分指南^[3-17]认为,原发性便秘即为功能性便秘(functional constipation, FC)。根据《罗马IV:功能性胃肠病肠-脑互动异常》,FC是一种功能性肠病,其临床表现为排粪困难、排粪次数减少或排粪不尽感,且不符合肠易激综合症的诊断标准;诊断前症状出现至少6个月,且近3个月内有症状^[18]。国内外指南均在罗马IV基础上定义了便秘,但《2017版便秘的分度与临床策略专家共识》^[19]提出,便秘可以继发精神心理障碍,如抑郁症、焦虑症、精神分裂症、甚至自杀倾向等,该指南首次将精神心理改变纳入到便秘的定义中。另外,关于便秘应属于疾病还是症状的问题一直以来备受争议,大部分指南指出,便秘属于一种疾病^[6,12,14-17,19-23];部分指南却认为,便秘应属于一种(组)症状^[4,8-9,11,13,24];亦有指南并未对此进行明确说明^[3,5,7,10,25-26]。因便秘与其他疾病一样,具备概念、病因、发病机制、临床表现及诊治方法,故笔者认为,便秘应该是一种疾病。

二、关于原发性便秘临床分型的争议

(一)成人便秘的临床分型

1. 国内指南中原发性便秘的临床分型:国内指南中原发性便秘即为FC。在分型方面,目前国内有以下几种观点。

三型分类法:部分指南将FC分为结肠慢传输型便秘(slow transit constipation, STC)、出口梗阻型便秘(outlet obstructive constipation, OOC)和混合型便秘,在后文叙述中将该分类法称为“三型分类法”^[5,7,9-10]。见表1。此分型法以FC患病部位为依据,STC是由于结肠推动力不足,结肠传输功能减慢引起;OOC是由于直肠敏感性下降、直肠形态异常、盆底下降、不协调性排粪等引起。有学者将导致OOC的疾病分为:(1)盆底松弛综合征:包括直肠前膨出症(直肠前突)、直肠黏膜内脱垂、直肠内套叠、会阴下降、肠疝、骶直分离和内脏下垂等;(2)盆底肌痉挛综合征:包括耻骨直肠肌综合征、内括约肌失迟缓症等^[27]。由于导致OOC的病因不同,其临床治疗亦会存在较大差异,笔者认为,有必要根据

病因对OOC进行分类,其具体分型可继续沿用以上的观点。盆底肌痉挛综合征是由于耻骨直肠肌和肛门括约肌各部的反常收缩导致,而非异常肌肉的持续痉挛,所以可将其命名为“盆底失迟缓综合征”。综上,笔者认为,采用“三型分类法”及对OOC进行以上分型,将更有利于治疗方案的制定及手术名称的书写。

四型分类法:也有指南根据肠道动力和肛门直肠功能改变特点,将原发性便秘(即FC)分为STC、排粪障碍型便秘(defecatory disorder, DD)、混合型便秘和正常传输型便秘(normal transit constipation, NTC),在后文叙述中将该分类法称为“四型分类法”^[3,4,11,28]。根据该指南叙述,笔者将DD理解为“三型分类法”的OOC。可见,“四型分类法”与“三型分类法”比较,FC亚型增加了NTC,但“四型分类法”指南认为,便秘型肠易激综合征(irritable bowel syndrome predominant constipation, IBS-C)即为NTC,所以,“四型分类法”是在“三型分类法”基础上增加了IBS-C^[3,4,11]。而在“三型分类法”的指南中,部分指南没有将IBS-C归于FC中^[5,10];部分指南将IBS-C归于FC的其中一种亚型(STC、OOC、混合型便秘)^[7,9]。所以,笔者认为,“四型分类法”与“三型分类法”相比较,IBS-C所归属疾病种类或疾病亚型不同。

2011年《功能性便秘诊疗指南》^[8]将FC分为排空迟缓型便秘、功能性出口梗阻型便秘和混合型便秘。结合原文,笔者认为,“排空迟缓型便秘”即为“三型分类法”的STC,“功能性出口梗阻型便秘”即为OOC。从本质上讲,此指南也是采用的“三型分类法”。

2018年的《功能性便秘中西医结合诊疗共识意见》^[6]将FC分为NTC、STC及DD。参考罗马IV中“C2功能性便秘”章节——“慢性便秘分3类,NTC、STC、DD”及图11-6(原发性便秘综合征包括“NTC、STC、DD”),笔者认为,此处“慢性便秘”即为FC。根据罗马IV图11-6——“FC的病理生理复杂多样,遗传、饮食等可致使结肠推动力不够、直肠敏感性降低和排粪障碍等可相互重叠或者在同一人身上共存(结肠推动力不足和排粪障碍)”,结合该指南FC分型,笔者将NTC理解为因直肠敏感性下降所致的便秘,STC理解为因结肠推动力不足所致的便秘。且该指南指出IBS-C不属于FC,即NTC与IBS-C不会存在任何重叠。在其他指南中,将直肠敏感性降低所致便秘归属于OOC,而此指南将其直接归属于FC的亚型之一,即NTC^[5,7,9-10]。笔者认为,此指南是以FC患者的结肠直肠功能障碍为依据划分其亚型,且DD可理解为罗马IV中“功能性排粪障碍(functional defecation disorders, FDD)”。但此分型法忽略了罗马IV中提到的IBS-C也有可能是FDD,所以将FDD划分为FC的独立亚型

有所不妥;另一方面,此分型法也极容易将 NTC 与 IBS-C 混淆。所以,此指南中 FC 分型法不如“三型分类法”直观明了。

《罗马 IV:功能性胃肠病-脑互动异常》中“C2 功能性便秘”章节提到,“机械性梗阻、药物以及系统性疾病可引发便秘,这些因素所引起的继发性便秘应予以排除”^[18]。故笔者将慢性便秘分为原发性便秘与继发性便秘。此书在“C 肠道疾病”中又提到,FC 与 IBS-C“都是以便秘为主要症状,以不同程度的腹痛为次要表现,当不考虑彼此诊断标准的互斥性时,两者常会出现相互重叠的现象,FC 亦可与 IBS-C 相互转换”,所以笔者将 FC 与 IBS-C 看作一个连续的疾病谱。因 FC 与 IBS-C 诊断标准相互排斥,故笔者将原发性便秘分为 FC 和 IBS-C。再根据“F3 功能性排粪障碍”中“FDD 患者必须符合 FC 和(或)IBS-C 的诊断标准”结合其他叙述,笔者认为,在 FC 和 IBS-C 中,若有直肠推动力不足或(和)不协调性排粪(耻骨直肠肌或肛门括约肌不协调性收缩)证据存在,即可诊断为 FDD。虽然国内很多指南认为 FDD 应该理解为“三型分类法”中 OOC^[3,5,11]。但是,结合罗马 IV 及前文 OOC 分型,笔者认为,FDD 不可与 OOC 完全等同。

2. 国外指南中原发性便秘的临床分型:2011 年《世界胃肠组织全球便秘指南》中将原发性便秘(即 FC)分为 NTC、STC 和 DD^[21]。虽然,此三型与《功能性便秘中西医结合诊疗共识意见》^[6]中 FC 亚型名称基本一致,但在前者中 NTC 即为 IBS-C,后者没有将 IBS-C 归属于 FC。从本质上看,此指南中若排除 IBS-C,则 FC 亚型剩下了 STC 和 DD,此分型法的不足之处在前文已有提及。另外,指南对原发性便秘的分型与《功能性便秘中西医结合诊疗共识意见》^[6]中基本一致^[12,14,16-17,20,22-23];见表 2,此处均不再赘述。

2018 年《墨西哥慢性便秘共识》^[15]将 FC 分为 STC、NTC 及排粪不协调便秘。结合此共识,笔者认为排粪不协调便秘可理解为《功能性便秘中西医结合诊疗共识意见》^[6]中的 DD,所以,此指南中 FC 的分型与后者一致。

《2010 年印度尼西亚便秘管理的全国共识》将原发性便秘分为 NTC、STC 和肛肠功能障碍(又称为盆底功能障碍)^[29]。该指南将 FC 归于原发性便秘的亚型之一,即 NTC。结合 OOC 分型,笔者认为,肛肠功能障碍即为 OOC 中“盆底失迟缓综合征”;与“三型分类法”相比较,此分型法忽略了

“盆底痉挛综合征”的存在,且易将 FC 与大部分便秘指南中 FC 混淆。

2014 年《ACG 临床指南:良性肛门直肠疾病的管理》^[26]中将原发性便秘分为 NTC、STC、OOC 和 DD,并指出大多数 NTC 继发于 OOC,NTC 即为 IBS-C,DD 即为 FDD,见表 2。此分型较“三型分类法”增加了 IBS-C 和 FDD 亚型。笔者认为,此分型法与罗马 IV 中提到的“FC 诊断应排除 IBS-C”不符;根据罗马 IV,IBS-C 患者亦可被诊断为 FDD;而 OOC 包括了部分 FDD。所以,此分型法不仅会使 FC 不同亚型的重叠部分显著增加,将 IBS-C 归于 FC 的亚型中也有所不妥。

2018 年《法国结直肠病学学会治疗慢性便秘的临床实践指南》^[24]将原发性便秘分为排粪障碍(即远端便秘)和 STC,见表 2。笔者认为,此处的“排粪障碍型便秘”可以理解为“三型分类法”中 OOC。而 2018 年《印度关于成人慢性便秘的共识》^[25]认为,慢性便秘可分为 STC 及 DD,结合文中叙述,笔者认为此处的“慢性便秘”即为原发性便秘,DD 即为 OOC。从本质上讲,以上指南^[24-25]均将原发性便秘分为 STC 和 OOC,但在临床上,OOC 与 STC 常合并出现,所以此分型法不如“三型分类法”全面。

2000 年《美国胃肠病学协会医学立场声明:便秘指南》^[13]将慢性便秘(即 FC)分为 STC、OOC、混合型便秘,见表 2。其分型法与“三型分类法”一致。

由此可见,国外大部分指南和国内指南相同,将 FC 等同于原发性便秘^[12-17,20-22,26];但也有部分指南将 FC 归于原发性便秘的其中一种亚型(即 NTC),认为所有的便秘患者,若没有证据表明其存在可解释症状的结构或代谢异常,均可将其考虑为 FC^[29]。笔者认为,将 FC 归入 NTC 的目的在于诊断便秘时强调识别 FDD 和 STC 的必要性。且各指南对 IBS-C 的归属不一致,部分指南将 IBS-C 归属于原发性便秘中的 NTC^[4,11,17,21,26];部分指南将 IBS-C 归属于“三型分类法”的亚型之一^[7,9];也有部分指南认为,IBS-C 不应归属于 FC^[5-6,8,10,12-16,22,25,30],更有指南认为,IBS-C 不应归属于原发性便秘^[24,29]。根据罗马 IV,笔者认为,原发性便秘应包括 IBS-C 和 FC,FC 的分型可采用“三型分类法”,即 STC、OOC 及混合型便秘。而 OOC 又分为:(1)盆底松弛综合征:包括直肠前突、直肠黏膜内脱垂、直肠内套叠、会阴下降、肠疝、骶直分离、内脏下垂等;(2)盆底失迟缓综合征:包括耻骨直

表 1 国内便秘指南中原发性便秘的临床分型

临床分型	国内文献
结肠慢传输型便秘、出口梗阻型便秘、混合型便秘	便秘外科诊治指南(2017年) ^[7] 中国慢性便秘的诊治指南(2007年,扬州) ^[5] 我国慢性便秘的诊治指南(2005年) ^[10] 2008便秘外科诊治指南(草案) ^[9]
结肠慢传输型便秘、排粪障碍型便秘、混合型便秘、正常传输型便秘	中国慢性便秘诊治指南(2013,武汉) ^[3] 中国慢性便秘专家共识意见(2019,广州) ^[4] 慢性便秘基层诊疗指南(2020年) ^[11] 老年人功能性便秘中西医结合诊疗专家共识(2019) ^[28]
排空迟缓型便秘、功能性出口梗阻型便秘及混合型或合并型便秘	功能性便秘诊疗指南(2011年) ^[8]
正常传输型便秘、结肠慢传输型便秘及排粪障碍型便秘	功能性便秘中西医结合诊疗共识意见(2018年) ^[6]

表 2 国外便秘指南中原发性便秘的临床分型

临床分型	国外文献
正常传输型便秘、结肠慢传输型便秘和排粪障碍型便秘	2011年《世界胃肠组织全球便秘指南》 ^[21] 2013年德国《S2k慢性便秘指南》 ^[20] 2013年《美国结直肠外科医师协会的便秘评估与管理临床实践指南》 ^[22] 2019年《欧洲神经胃肠动力学学会成人功能性便秘指南》 ^[16] 2011年《慢性便秘的诊治——欧洲视角》 ^[23] 2016年《韩国慢性功能性便秘诊治指南》 ^[17] 2017年《印度慢性便秘指南》 ^[12]
结肠慢传输型便秘、正常传输型便秘和功能性排粪障碍	2016年《西班牙便秘临床实践指南》 ^[14]
正常传输型便秘、结肠慢传输型便秘和排粪不协调便秘	2018年《墨西哥慢性便秘共识》 ^[15]
正常传输型便秘、结肠慢传输型便秘和肛肠功能障碍(盆底功能障碍)	《2010年印度尼西亚便秘管理的全国共识》 ^[29]
正常传输型便秘、结肠慢传输型便秘、出口梗阻型便秘和排粪障碍型便秘	2014年《ACG临床指南:良性肛门直肠疾病的管理》 ^[26]
排粪障碍(即远端便秘)和结肠慢传输型便秘	2018年《法国结直肠病学学会治疗慢性便秘的临床实践指南》 ^[24] 2018年《印度关于成人慢性便秘的共识》 ^[25]
结肠慢传输型便秘、出口梗阻型便秘和混合型便秘	2000年《美国胃肠病学协会医学立场声明:便秘指南》 ^[13]

肠肌综合征和内括约肌失迟缓症等^[27]。这种分型法可以直观感受到便秘发生的部位,有利于治疗方案的制定,需要手术时也有利于手术名称的书写,相较于其他分型法来说更加简明、直观、全面。

(二)小儿便秘的临床分型

2014年《婴儿和儿童功能性便秘的评估和治疗:ESPGHAN和NASPGHAN的循证建议》将FC分为两组,即婴幼儿FC(<4岁)和儿童FC(≥4岁),且FC的诊断需排除IBS-C^[31]。根据罗马IV,笔者亦赞同上述分类法,且认为将“4岁”作为分界线,主要考虑小儿是否能自主控制排粪;根据罗马IV对婴幼儿和儿童FC诊断标准的叙述,笔者认为,应将符合婴幼儿和儿童FC诊断标准的病程由“2个月”缩短为“1个月”,且可将“婴儿排粪困难”也归于“婴儿便秘”中。大部分指南对小儿FC分型与罗马III或罗马IV保持一致^[31-32];而阿根廷《儿科功能性便秘的诊断与治疗》将小儿FC分为两个年龄组,即<5岁、5~18岁^[33]。笔者认为,以上指南对小儿FC分类年龄段的不同,主要是由于各国对儿童年龄段的划分标准存在差异。

三、关于便秘病因的研究

便秘分为原发性便秘和继发性便秘。继发性便秘是由继发性因素引起;原发性便秘的病因复杂,与心理、生活方式、肠道菌群、遗传和肠道平滑肌等多种因素有关^[34]。

1. 原发性便秘:肠道菌群影响着消化道发育,参与着免疫系统建立,并维持着消化道稳态。Ohkusa等^[35]研究发现,与健康受试者相比,IBS-C患者粪便样本中放线菌数量减少,黏膜样本中拟杆菌属水平升高,且使用益生菌和粪便移植治疗可改善便秘患者的临床症状。陈启仪等^[36]的研究也证实,菌群移植可以改善肠道菌群失衡,进而有效治疗便秘。但也有文献报道,在便秘与肠道微生物组中,某些生物分类群的丰富或缺乏并不存在确切相关性,其研究样本量小,所以还需对此结论进行额外试验^[37]。

脑-肠轴是将认知和情感中枢与神经内分泌、肠神经系统(enteric nervous system, ENS)和免疫系统联系起来的双向通路。一方面,刺激和内在信息通过肠神经链与高级神经中枢相连影响胃肠感觉、动力和分泌等。另一方面,其内脏作用又反过来作用于中枢的痛感、情绪和行为。因此,精神心理因素异常是便秘的发病诱因。黄钢丁等^[38]通过研究发现,FC患者具有焦虑抑郁倾向。Long-Smith等^[39]也发现,菌群移植既可改善患者的肠道功能,又可明显改善其精神行为。且胃肠运动可由中枢神经通过ENS调控或由ENS独立调控,STC患者会出现神经元、神经胶质细胞减少及多种神经递质改变[包括5-羟色胺(5-hydroxy-tryptamine, 5-HT)、P物质、一氧化氮、血管活性肠肽]等一系列ENS异常。近年来,有关ENS与便秘关系的研究越来越多地集中在5-HT上。研究表明,5-HT减少会导致胃肠动力障碍,且便秘与血清5-HT水平呈正相关^[40-41]。另外,便秘的发生与胃肠Cajal间质细胞的数量减少及功能障碍相关^[42-43]。

年龄、性别、行为、生活方式等也是便秘的影响因素。Dore等^[44]通过调查研究发现,女性便秘患者更常见,且便秘的患病率会随着年龄的增长而增加。Saps等^[45]的研究结果显示,如厕训练会使儿童患FC的风险增加。Jung等^[46]在临床研究发现,与以白米为基础的饮食组相比,以糙米及小麦为基础的饮食组能通过减少总结肠转运时间和增加排粪次数来改善FC患者的肠道功能。Yurtdas等^[47]的研究也证实了身体活动不足、纤维和水摄入量减少、年龄增长及女性等因素均会增加患便秘的风险。另外,激素水平异常亦会引发便秘,如孕激素受体过度表达与血清胃动素水平降低^[48]。但关于肥胖与便秘的关系一直备受争议。虽然临床上普遍认为,适当运动可以缓解便秘症状,但也有学者质疑运动对便秘的改善作用^[49-50]。

2. 继发性便秘:多种继发性疾病(如机械性梗阻、代谢性疾病、神经病变和肛门直肠疾病等)及药物(抗胆碱能药、

抗精神病药、镇痛药和 5-HT 受体拮抗剂等)均可诱发便秘。Spear 等^[51]研究发现,多发性硬化模型小鼠普遍存在消化道运动功能障碍。另外,氯氮平与多区域胃肠功能障碍相关^[52]。

四、展望

便秘可能会继发一系列精神心理障碍,严重影响着人类的身心健康。随着便秘发病率不断增加,我们需要重视便秘相关研究,尤其是便秘病因方面的研究,只有明确了病因才能从源头上减少便秘的发生。由于罗马 IV 对 FC 的临床分型及归属不明确,也没有原发性便秘的相关叙述,导致各文献对 FC 与原发性便秘关系的认识存在分歧,这将不利于便秘相关研究的开展。所以,亟需统一原发性便秘的临床分型,并需明确原发性便秘与 FC 的关系,这将有利于明确便秘病因,进而探索新的便秘治疗策略。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Sharma A, Rao S, Kearns K, et al. Review article: diagnosis, management and patient perspectives of the spectrum of constipation disorders[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2021, 53(12):1250-1267. DOI: 10.1111/apt.16369.
- [2] Rao SS, Rattanakovit K, Patchararakul T. Diagnosis and management of chronic constipation in adults[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2016,13(5):295-305. DOI: 10.1038/nrgastro.2016.53.
- [3] 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(2013,武汉)[J]. *胃肠病学*, 2013,18(10):605-612. DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2013.10.007.
- [4] 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组,中华医学会消化病学分会功能性胃肠病协作组.中国慢性便秘专家共识意见(2019,广州)[J]. *中华消化杂志*, 2019,39(9):577-598. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2019.09.001.
- [5] 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组,外科学分会结直肠肛门外科学组.中国慢性便秘的诊治指南(2007,扬州)[J]. *中华消化杂志*, 2007,27(9):619-622. DOI: 10.3760/j.issn.0254-1432.2007.09.012.
- [6] 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会.功能性便秘中西医结合诊疗共识意见(2017年)[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2018, 26(1): 18-26. DOI: 10.3969/j.issn.1671-038X.2018.01.03.
- [7] 中国医师协会肛肠医师分会.便秘外科诊治指南(2017)[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2017,20(3):241-243. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2017.03.001.
- [8] 中华中医药学会.功能性便秘诊疗指南[J]. *中国中医药现代远程教育*, 2011,9(17):127-128. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2779.2011.17.088.
- [9] 中华医学会外科学分会结直肠肛门外科学组,杨新庆,刘宝华.便秘外科诊治指南(草案)[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2008,11(4):391-393. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2008.04.033.
- [10] 中华消化学会胃肠动力学组.我国慢性便秘的诊治指南[J]. *中国全科医学*, 2005,8(2):119-121. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2005.02.016.
- [11] 中华医学会,中华医学会杂志社,中华医学会消化病学分会,等.慢性便秘基层诊疗指南(2019年)[J]. *中华全科医师杂志*, 2020,19(12):1100-1107. DOI: 10.3760/cma.j.cn114798-20201030-01109.
- [12] Ghoshal UC. Chronic constipation in Rome IV era: The Indian perspective[J]. *Indian J Gastroenterol*, 2017,36(3):163-173. DOI: 10.1007/s12664-017-0757-1.
- [13] Locke GR, Pemberton JH, Phillips SF. American Gastroenterological Association Medical Position Statement: guidelines on constipation[J]. *Gastroenterology*, 2000, 119(6):1761-1766. DOI: 10.1053/gast.2000.20390.
- [14] Mearin F, Ciriza C, Mínguez M, et al. [Clinical practice guidelines: Irritable bowel syndrome with constipation and functional constipation in adults: concept, diagnosis, and healthcare continuity. (Part 1 of 2)] [J]. *Aten Primaria*, 2017,49(1):42-55. DOI: 10.1016/j.aprim.2016.11.003.
- [15] Remes-Troche JM, Coss-Adame E, Lopéz-Colombo A, et al. The Mexican consensus on chronic constipation[J]. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed)*, 2018, 83(2):168-189. DOI: 10.1016/j.rgm.2017.12.005.
- [16] Serra J, Pohl D, Azpiroz F, et al. European society of neurogastroenterology and motility guidelines on functional constipation in adults[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2020,32(2):e13762. DOI: 10.1111/nmo.13762.
- [17] Shin JE, Jung HK, Lee TH, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic functional constipation in Korea, 2015 revised edition[J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2016,22(3):383-411. DOI: 10.5056/jnm15185.
- [18] Devanarayana NM, Rajindrajith S. Irritable bowel syndrome in children: current knowledge, challenges and opportunities[J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(21):2211-2235. DOI: 10.3748/wjg.v24.i21.2211.
- [19] 中国便秘联谊会,中国医师协会肛肠分会,中国民族医药学会肛肠分会,等.2017版便秘的分度与临床策略专家共识[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2018,21(3):345-346. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2018.03.020.
- [20] Andresen V, Enck P, Frieling T, et al. [S2k guideline for chronic constipation: definition, pathophysiology, diagnosis and therapy] [J]. *Z Gastroenterol*, 2013,51(7):651-672. DOI: 10.1055/s-0033-1335808.
- [21] Lindberg G, Hamid SS, Malfertheiner P, et al. World Gastroenterology Organisation global guideline: Constipation--a global perspective[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2011, 45(6):483-487. DOI: 10.1097/MCG.0b013e31820fb914.
- [22] Paquette IM, Varma M, Ternent C, et al. The American Society of Colon and Rectal Surgeons' Clinical Practice Guideline for the evaluation and management of constipation[J]. *Dis Colon Rectum*, 2016, 59(6):479-492. DOI: 10.1097/DCR.0000000000000599.
- [23] Tack J, Müller-Lissner S, Stanghellini V, et al. Diagnosis and treatment of chronic constipation--a European perspective[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2011, 23(8):697-710. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2011.01709.x.
- [24] Vitton V, Damon H, Benezech A, et al. Clinical practice guidelines from the French National Society of Coloproctology in treating chronic constipation[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2018, 30(4):357-363. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001080.
- [25] Ghoshal UC, Sachdeva S, Pratap N, et al. Indian consensus on chronic constipation in adults: A joint position statement of the Indian Motility and Functional Diseases Association and the Indian Society of Gastroenterology [J]. *Indian J Gastroenterol*, 2018,37(6):526-544. DOI: 10.

- 1007/s12664-018-0894-1.
- [26] Wald A, Bharucha AE, Cosman BC, et al. ACG clinical guideline: management of benign anorectal disorders [J]. *Am J Gastroenterol*, 2014,109(8):1141-1058. DOI: 10.1038/ajg.2014.190.
- [27] 杨新庆, 田波. 全国便秘诊治新进展学术研讨会(99'潍坊)会议纪要[J]. *大肠肛门病外科杂志*, 1999,5(4):1-3.
- [28] 李晔, 王宝, 于普林, 等. 老年人功能性便秘中西医结合诊疗专家共识(2019) [J]. *中华老年医学杂志*, 2019, 38(12): 1322-1328. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2019.12.002.
- [29] Indonesian Society of Gastroenterology (ISG). National consensus on the management of constipation in indonesia 2010 [J]. *Acta Med Indones*, 2011,43(4):267-274.
- [30] Schmulson Wasserman M, Francisconi C, Olden K, et al. [The Latin-American Consensus on Chronic Constipation] [J]. *Gastroenterol Hepatol*, 2008, 31(2): 59-74. DOI: 10.1157/13116072.
- [31] Tabbers MM, DiLorenzo C, Berger MY, et al. Evaluation and treatment of functional constipation in infants and children: evidence-based recommendations from ESPGHAN and NASPGHAN [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2014, 58(2): 258-274. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000266.
- [32] Philichi L. Management of childhood functional constipation [J]. *J Pediatr Health Care*, 2018, 32(1): 103-111. DOI: 10.1016/j.pedhc.2017.08.008.
- [33] Grupo de Trabajo de Constipación del Comité Nacional de Gastroenterología Pediátrica. [Functional constipation in pediatrics, diagnosis and treatment] [J]. *Arch Argent Pediatr*, 2021,119(1):S39-S47. DOI: 10.5546/aap.2021.s39.
- [34] Vriesman MH, Koppen I, Camilleri M, et al. Management of functional constipation in children and adults [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, 17(1): 21-39. DOI: 10.1038/s41575-019-0222-y.
- [35] Ohkusa T, Koido S, Nishikawa Y, et al. Gut microbiota and chronic constipation: a review and update [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2019,6:19. DOI: 10.3389/fmed.2019.00019.
- [36] 陈启仪, 杨波, 田宏亮, 等. 菌群移植 3 932 例治疗效果和并发症的 5 年随访分析 [J]. *中华消化杂志*, 2020,40(11):768-777. DOI:10.3760/cma.j.cn311367-20200706-00432.
- [37] Yarullina DR, Shafigullin MU, Sakulin KA, et al. Characterization of gut contractility and microbiota in patients with severe chronic constipation [J]. *PLoS One*, 2020, 15(7): e0235985. DOI: 10.1371/journal.pone.0235985.
- [38] 黄钢丁, 姜海行, 唐少波, 等. 排便障碍的功能性便秘患者精神心理因素的研究 [J]. *临床消化病杂志*, 2019,31(5): 308-311. DOI:10.3870/lcxh.j.issn.1005-541X.2019.05.09.
- [39] Long-Smith C, O'Riordan KJ, Clarke G, et al. Microbiota-gut-brain axis: new therapeutic opportunities [J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2020,60:477-502. DOI: 10.1146/annurev-pharmtox-010919-023628.
- [40] Israelyan N, Del Colle A, Li Z, et al. Effects of serotonin and slow-release 5-Hydroxytryptophan on gastrointestinal motility in a mouse model of depression [J]. *Gastroenterology*, 2019,157(2):507-521.e4. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.04.022.
- [41] Lee EJ. Correlations among pain, depressive symptoms, constipation, and serotonin levels in smokers and non smokers [J]. *Perspect Psychiatr Care*, 2020,56(4):864-870. DOI: 10.1111/ppc.12503.
- [42] Yang H, Luo H, Li YH. Effects of epidural infusion of morphine combined with small-dose naloxone on gastrointestinal interstitial cells of Cajal in rabbits [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019,23(6):2596-2601. DOI: 10.26355/eurrev_201903_17409.
- [43] Zhang YC, Chen BX, Xie XY, et al. Role of Tenascin-X in regulating TGF- β /Smad signaling pathway in pathogenesis of slow transit constipation [J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(7): 717-724. DOI: 10.3748/wjg.v26.i7.717.
- [44] Dore MP, Pes GM, Bibbò S, et al. Constipation in the elderly from Northern Sardinia is positively associated with depression, malnutrition and female gender [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2018,53(7):797-802. DOI: 10.1080/00365521.2018.1473485.
- [45] Saps M, Velasco-Benitez CA, Fernandez Valdes L, et al. The impact of incorporating toilet-training status in the pediatric Rome IV criteria for functional constipation in infant and toddlers [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2020, 32(10):13912. DOI: 10.1111/nmo.13912.
- [46] Jung SJ, Oh MR, Park SH, et al. Effects of rice-based and wheat-based diets on bowel movements in young Korean women with functional constipation [J]. *Eur J Clin Nutr*, 2020, 74(11): 1565-1575. DOI: 10.1038/s41430-020-0636-1.
- [47] Yurtdaş G, Acar-Tek N, Akbulut G, et al. Risk factors for constipation in adults: a cross-sectional study [J]. *J Am Coll Nutr*, 2020,39(8):713-719. DOI: 10.1080/07315724.2020.1727380.
- [48] Ulusoy E, Arslan N, Küme T, et al. Serum motilin levels and motilin gene polymorphisms in children with functional constipation [J]. *Minerva Pediatr (Torino)*, 2021, 73(5): 420-425. DOI: 10.23736/S2724-5276.16.04369-X.
- [49] Gao R, Tao Y, Zhou C, et al. Exercise therapy in patients with constipation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2019, 54(2):169-177. DOI: 10.1080/00365521.2019.1568544.
- [50] Misra S, Liaw A. Controversies on the relationship between increased body mass index and treatment-resistant chronic constipation in children [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2022, 46(5): 1031-1035. DOI: 10.1002/jpen.2300.
- [51] Spear ET, Holt EA, Joyce EJ, et al. Altered gastrointestinal motility involving autoantibodies in the experimental autoimmune encephalomyelitis model of multiple sclerosis [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2018,30(9):13349. DOI: 10.1111/nmo.13349.
- [52] Every-Palmer S, Inns SJ, Grant E, et al. Effects of clozapine on the gut: cross-sectional study of delayed gastric emptying and small and large intestinal dysmotility [J]. *CNS Drugs*, 2019,33(1):81-91. DOI: 10.1007/s40263-018-0587-4.