

• 药物与临床 •

痛泻宁颗粒治疗腹泻型肠易激综合征的随机、 双盲、安慰剂对照多中心临床试验

痛泻宁颗粒研究协作组

【摘要】 目的 评估痛泻宁颗粒治疗腹泻型肠易激综合征(D-IBS)患者的有效性及安全性。
方法 采用随机、双盲、安慰剂平行对照临床实验设计,共纳入480例D-IBS患者,分为试验组360例,给予痛泻宁颗粒5.0g/次,每天3次;对照组120例,给予安慰剂,服法同试验组,疗程均为3周。
结果 ① 试验组与对照组比较,腹泻治愈率(痊愈率+显效率)分别为56.23%比23.89%[全分析数据集(FAS)]和57.50%比25.00%[方案数据分析(PP)];总有效率分别为85.11%比44.25%(FAS)和86.88%比46.30%(PP)。② 试验组与对照组比较,腹痛治愈率分别为46.2%比16.81%(FAS)和47.5%比17.59%(PP);总有效率分别为82.07%比41.59%(FAS)和83.75%比43.52%(PP)。两组患者的腹泻和腹痛治愈率和有效率比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。试验组未见明显的不良反应。
结论 痛泻宁颗粒治疗D-IBS安全、有效。

【关键词】 肠易激综合征; 痛泻宁颗粒; 腹泻; 多中心研究

Effects of tongxiening granule in treatment of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study Cooperative Group of Tongxiening Granule.

Corresponding author: CHEN Dong-feng, Department of Gastroenterology, the Third Hospital, the Third Military Medical University, Chongqing 400042, China

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy and safety of tongxiening granule in treatment of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome (D-IBS). **Methods** In the prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial, 480 patients with D-IBS were randomly divided into trial group ($n = 360$, receiving 5.0 g tongxiening granule 3 times daily) and control group ($n = 120$, receiving placebo 3 times daily) for 3 weeks. **Results** ① In treatment of diarrhea, the healing rate of trial group was higher than that of control group [56.23% vs. 23.89% (FAS) and 57.50% vs. 25.00% (PP)]. The total effective rate of trial group was also higher than that of control group [85.11% vs. 44.25% (FAS) and 86.88% vs. 46.30% (PP)]. ② In treatment of abdominal pain, the healing rate was 46.2% in trial group and 16.81% in control group by FAS analysis, as well as 47.5% and 17.59% by PP analysis, respectively. The total effective rate was higher in trial group than control group [82.07% vs. 41.59% (FAS) and 83.75% vs. 43.52% (PP)]. There was significant difference between two groups ($P < 0.05$). There was no obvious adverse reaction in trial group. **Conclusion** It is effective and safe in treatment of patients with D-IBS using tongxiening granule.

【Key words】 Irritable bowel syndrome; Tongxiening granule; Diarrhea; Multicenter studies

肠易激综合征(IBS)是最常见的胃肠功能紊乱性疾病,以腹部不适或腹痛伴排便异常为特征。

根据IBS症状分为便秘型、腹泻型、腹泻和便秘交替型。其中,腹泻型最常见,占74.1%^[1]。

IBS的发生与多种因素有关,如内脏高敏感性、肠动力异常、粪便传输异常及精神因素等,其中精神因素有着重要作用^[2-5]。目前,能安全、有效治疗IBS的药物非常有限。痛泻宁颗粒来源于

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2010.05.010

通信作者:陈东风,400042 重庆,第三军医大学大坪医院消化科 Email: chendf1981@126.com

经典名方“痛泻要方”，经多年临床验证，获得了最佳疗效的科学配方和用量。痛泻宁颗粒由白芍、白术、薤白、青皮组成，具有柔肝缓急止痛、疏肝行气消胀、理脾运湿调便的功效。为观察痛泻宁颗粒对腹泻型肠易激综合征(D-IBS)患者的疗效和安全性，于2005年5月至12月，在第三军医大学附属大坪医院等8家医院进行了随机、双盲、安慰剂对照的多中心临床试验。

材料与方法

一、病例资料

1. 诊断标准：参考罗马Ⅲ标准^[1]、中华医学会消化病学分会IBS诊断标准^[6]及IBS中西医结合诊治方案(草案)^[7]制定的D-IBS(肝气犯脾证)诊断标准。

2. 入选标准：符合D-IBS诊断标准和中医肝气乘脾证辨证标准；18~65岁；经相关检查排除器质性病变；自愿签署知情同意书。

3. 排除标准：非D-IBS；实验前30d内进行外科手术而引发的并发症；1周内使用过治疗IBS药物；妊娠或哺乳期妇女；过敏体质，有药物、食物过敏史或对试验药已知组成成分过敏；合并心血管、肝、肾、脑和造血系统等严重原发疾病，恶性肿瘤、精神病患者。

4. 伦理学要求：整个研究均符合赫尔辛基宣言及中国临床实验研究法规，所有受试者均签署知情同意书。

二、药物与剂量

研究药物为重庆华森制药有限公司研制并提供的痛泻宁颗粒(批号:041201),5g/袋,1袋/次,3次/d,温水冲服;痛泻宁颗粒安慰剂(批号:041201)包装、大小、颜色、外观与痛泻宁颗粒相似,但组分为乳糖和淀粉,不含有效成份。服用方法同前,临床试验疗程共3周。所有受试者在实验期间均不得合并使用其他治疗IBS的药物。

三、研究方法

本实验采用随机、双盲、安慰剂对照的多中心研究设计。

(一) 观察项目及方法

观察项目包括腹痛和排便情况,伴随的相关症状以及实验室检查。

1. 腹痛(或腹部不适)和排便情况:采用0~10数字强度分级法记录腹痛或腹部不适的程度。

此外对腹痛(或不适)发作频率(次/周)、持续时间(d)、范围、性质、粪便性质及频率(次/d)进行详细记录。

2. 其他相关症状及体征:排便急迫或胀坠感、胸胁或小腹胀闷、情绪紧张或抑郁恼怒时腹泻加重情况、黏液便、暖气以及进食量等;体征检测包括结肠区压痛及舌脉象。

3. 实验室检查:入组前2周,进行结肠镜或钡剂灌肠X线、腹部B超(肝、胆、胰腺)、血、尿、粪常规(含粪便隐血试验)、血糖、红细胞沉降率、肝肾功能等检查,排除器质性原因。治疗前及治疗3周停药后行血、尿及粪常规、肝功能和心电图等检查。

4. 不良事件与不良反应的观察:密切观察不良事件与不良反应,记录其发生的时间、表现、处理经过及结果,注意有无严重不良事件与不良反应发生。

(二) 疗效判定标准

1. IBS疗效判定:标准腹痛、腹泻疗效判定参考Bensoussan等^[8]的研究制定。腹痛、腹泻临床疗效均按痊愈、显效、有效及无效4级评定。腹痛疗效判定标准:①治愈:用药后腹痛消失,腹痛症状积分之和为0。②显效:用药后腹痛明显减轻,腹痛症状积分之和较用药前下降 $\geq 70\%$ 。③有效:用药后腹痛有所减轻,腹痛症状积分之和较用药前下降 $\geq 30\%$ 但 $< 70\%$ 。④无效:用药后腹痛无明显减轻,腹痛症状积分之和较用药前下降 $< 30\%$ 。腹泻疗效判定标准:①治愈:用药后排便次数及性状均恢复正常,排便次数及性状积分之和为0。②显效:用药后排便次数及性状明显改善,排便次数及性状积分之和较用药前下降 $\geq 70\%$ 。③有效:用药后排便次数及性状有所改善,排便次数及性状积分之和较用药前下降 $\geq 30\%$ 但 $< 70\%$ 。④无效:用药后排便次数及性状无明显改善,排便次数及性状积分之和较用药前下降 $< 30\%$ 。[“排便次数及性状积分之和”为排便次数分值与稀溏分值相加。稀溏分值分为正常成形粪便(0分)、基本成形烂便(2分)、不成形糊状便(4分)、水样便(6分)。排便次数 < 3 次/d(0分)、3~4次/d(2分)、5~6次/d(4分)、 ≥ 7 次/d(6分)]。

(三) 不良事件评价标准

不良事件与试验药物关系的因果关系判断按卫生部药品不良反应检测中心制定的肯定、很可

能、可能、可疑及不可能 5 级分类进行评定。肯定有关、可能有关两级可认为是不良反应。

(四) 统计学分析

计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示。统计分析数据集的选择包括全分析数据集 (FAS) 及符合方案数据分析 (PP)。计量资料采用 t 检验、配对 t 检验、秩和检验或配对秩和检验等方法; 计数资料采用校正检验、Fisher 精确检验等, 等级资料采用 Wilcoxon 秩和检验分析。采用 STATA 7.0 统计分析软件进行计算。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、试验完成情况

本试验共纳入患者 480 例, 其中试验组 360 例, 对照组 120 例, 最终进入 FAS 为 442 例, 试验组 329 例, 对照组 113 例; 符合分析 PP 428 例, 试验组 320 例, 对照组 108 例。480 例患者中剔除 38 例, 剔除率为 7.92%, 脱落 14 例, 脱落率为 2.92%。52 例脱落及剔除原因主要为失访、患者要求及违背方案等。

二、两组资料均衡性

两组患者治疗前性别、年龄、病情程度、腹痛、腹泻、中医证候积分等比较差异均无统计学意义 (P 值均 > 0.05), 说明两组资料均衡, 具有可比性。

三、疗效评价

1. 对腹泻的疗效: 试验组与对照组比较, 愈显率 (痊愈率 + 显效率) 分别为 56.23% 比 23.89% (FAS) 和 57.50% 比 25.00% (PP); 总有效率分别为 85.11% 比 44.25% (FAS) 和 86.88% 比 46.30% (PP)。两组腹泻疗效差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 表明试验组的疗效优于对照组, FAS 与 PP 结论一致。

此外, 治疗前后, 两组患者粪便稀溏症状、频次差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 试验组优于对照组。

2. 对腹痛的疗效: 试验组与对照组比较, 愈显率分别为 46.20% 比 16.81% (FAS) 和 47.50% 比 17.59% (PP); 总有效率分别为 82.07% 比 41.59% (FAS) 和 83.75% 比 43.52% (PP)。两组相比, 试验组疗效优于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), FAS 与 PP 结论一致。

此外, 两组治疗前后的腹痛程度、次数、持续时间、范围等均差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。试验组腹痛程度、腹痛次数等的改善明显优于对照组。

两组治疗前后的伴随症状如排便急迫或胀坠感、胸胁或腹胀, 情绪紧张时腹泻加重、嗝气、食少症状改善情况比较, 试验组优于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

四、安全性

两组患者治疗前后血、尿、粪常规、肝肾功能及心电图检查均无明显变化。

试验期间出现与试验药物有关或可能有关的不良反应 2 例, 1 例出现轻度恶心, 停用药物后症状消失; 1 例出现皮肤轻度蚁咬感, 继续用药后消失。试验组和对照组的不良反应发生率分别为 0.84% 和 1.68%, 两组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

讨 论

IBS 是原因不明的以腹痛或不适以及排便习惯改变为特征的慢性肠功能紊乱性疾病。祖国医学对 IBS 有着独特的认识。中医学认为, IBS 属“腹痛”、“泄泻”、“郁证”等病范畴, 是由于情志所伤, 肝郁脾虚所致, 治疗重在疏肝解郁、健脾除湿、理气止痛, 则痛泻可除。现代中药能多环节多靶点治疗 IBS, 在治疗 IBS 方面具有独特优势^[9]。痛泻宁颗粒用青皮易陈皮, 薤白易防风, 由白芍、白术、青皮、薤白组成, 具有柔肝缓急止痛、疏肝行气消胀、理脾运湿调便的功效。痛泻宁颗粒采用超声震荡提取技术, 在低温下进行提取, 保证了有效成份的稳定。

痛泻宁颗粒主要用于 D-IBS 治疗, 可能主要通过 4 个方面发挥作用。首先, 通过拮抗乙酰胆碱的释放, 降低肠张力, 从而有明显解痉止痛作用^[10-11]。其次, 通过抑制肥大细胞脱颗粒, 减少 5-羟色胺 (5-HT)、组胺等递质的释放, 降低血清中 5-HT 等递质含量, 减弱背角神经元兴奋性, 提高内脏痛阈^[12-13]。同时有明显的镇静和抗抑郁作用以及抑制小肠平滑肌自发性收缩, 缓解小肠功能推进亢进, 减少肠蠕动, 具有显著的镇痛和止泻作用。此外, 痛泻宁颗粒对多种肠道致病菌具有抑制作用, 并能促进巨噬细胞的吞噬功能^[14-15]。

本研究以安慰剂为平行对照, 采用随机、双盲、多中心实验的设计方法, 旨在观察痛泻宁颗粒治疗 IBS 的有效性和安全性。结果显示痛泻宁颗粒对腹痛、腹泻的改善明显优于对照组。同时经痛泻宁颗粒治疗后, IBS 的伴随症状如排便急迫或

胀坠感,胸胁或腹胀,情绪紧张时腹泻加重、嗝气、食少症状也得到明显改善,优于对照组。

试验组未见明显不良反应。两组患者治疗后血、尿、粪常规、肝肾功能及心电图检查均无明显变化。试验组和对对照组的不良反应发生率分别为 0.84% 和 1.68%,两组间差异无统计学意义,提示痛泻宁颗粒安全可靠,且对肝、心、肾等重要脏器无明显损害作用。

上述结果表明痛泻宁颗粒组方合理,提取工艺先进,不良反应小,对腹泻、腹痛等 IBS 症状有良好的治疗作用,是治疗 D-IBS 的有效药物,值得临床大力推广使用。

协作组成员:第三军医大学附属大坪医院消化科(陈东风);四川大学华西医院消化科(夏庆);成都中医药大学附属医院消化科(龚枚);云南中医学院附属医院消化科(刘学兰);江西中医学院附属医院消化科(江一平);武汉大学人民医院消化科(罗和生);陕西省人民医院消化科(牛建平);南昌大学第一附属医院消化科(朱莹)

参 考 文 献

[1] 胡品津,潘国宗. 中华医学会第一届全国肠易激综合征学术会议纪要. 中华消化杂志, 2003, 23: 428.

[2] Lea R, Whorwell PJ. New insights into the psychosocial aspects of irritable bowel syndrome. *Curr Gastroenterol Rep*, 2003, 5: 343-350.

[3] Wingate D, Hong M, Kellow J, et al. Disorders of gastrointestinal motility: towards a new classification. *J Gastroenterol Hepatol*, 2002, 17(Suppl 1): S1-S14.

[4] Chen LY, Ho KY, Phua KH. Normal bowel habits and prevalence of functional bowel disorders in Singaporean adults-findings from a community based study in Bishan. *Community Medicine GI Study Group. Singapore Med J*, 2000, 41: 255-258.

[5] Chang L. Review article: epidemiology and quality of life in functional gastrointestinal disorders. *Aliment Pharmacol Ther*, 2004, 20(Suppl 7): 31-39.

[6] 胡品津,潘国宗. 肠易激综合征诊治的共识意见. 中华内科杂志, 2003, 42: 669-670.

[7] 陈治水,张万岱,危北海. 肠易激综合征中西医结合治疗方案(草案). 中国中西医结合杂志, 2005, 25: 282-284.

[8] Bensoussan A, Talley NJ, Hing M, et al. Treatment of irritable bowel syndrome with Chinese herbal medicine: a randomized controlled trial. *JAMA*, 1998, 280: 1585-1589.

[9] 何如峰. 痛泻要方加味联合黛力新治疗肠易激综合征 60 例. 世界华人消化杂志, 2007, 15: 777-780.

[10] 杨颖丽,郑天珍,瞿颂义,等. 青皮和陈皮对大鼠小肠纵行肌条运动的影响. 兰州大学学报(自然科学版), 2001, 37: 94-97.

[11] 戴亦晖,王小虹,戴晓东. 白芍总甙的药理作用及其应用. 中华临床医学卫生杂志, 2006, 4: 27-28.

[12] 李佃贵,赵玉斌. 痛泻要方对肠易激综合征作用机制的实验研究. 中草药, 2006, 37: 1681-1685.

[13] 刘增娟,赵玉斌. 痛泻要方抑制致敏大鼠腹腔肥大细胞脱颗粒的研究. 现代中西医结合杂志, 2007, 16: 1901-1903.

[14] 姜建萍. 白芍的现代药理研究及临床应用概况. 中医药信息, 2000, 17: 6-8.

[15] 陈锡雄. 薤白抑菌作用的初步研究. 杭州师范学院学报(自然科学版), 2004, 3: 337-340.

(收稿日期:2010-02-05)

(本文编辑:侯虹鲁)

《肠易激综合征诊断和治疗》出版

由胡品津和方秀才教授主编的《肠易激综合征诊断和治疗》近日由科学出版社出版。

肠易激综合征(IBS)是一种常见的消化系统疾病,我国在临床实践和科学研究方面都取得了很大进展。《肠易激综合征诊断和治疗》一书集中了国内研究功能性胃肠病和胃肠动力性疾病的顶级专家,系统介绍了 IBS 的基本知识和最新研究成果。全书共分八章,第一章概论作为全书的导论,读者阅读本章后,能对 IBS 有一个全面的基本认识;第二章至第五章分别就 IBS 的流行病学、发病机制、诊断和治疗进行了详细论述。鉴于心理治疗和健康宣教在 IBS 治疗中的重要性,本书另立章节专门论述。目前,对 IBS 的认识尚有待深入,在研究展望一章中作者发表了对今后研究方向的见解。

该书由国内 10 多位著名的消化动力专家参与编写,从普及与提高的角度出发,既全面介绍 IBS 的基础知识和临床问题,又反映了国内外最新研究成果,重点在临床诊断和治疗问题,强调实用性。该书可以作为低年资消化内科医师及研究人员的继续教育读物,又可供普通内科医师及全科医师日常临床工作参考,力求达到使读者能从不同的角度来认识 IBS 的诊断与治疗。许国铭教授为本书作序并给予高度评价。

全书 14.8 万字,定价 29.00 元。购买此书可与科学出版社医药卫生出版分社温晓萍联系,电话:010-64019761, 010-64034601。