

复方丁香开胃贴治疗儿童功能性腹痛脾胃虚寒证上市后再评价

郭恒昌¹, 胡思源^{1*}, 李新民¹, 白晓红², 韩子明³, 徐辉甫⁴, 李学明⁵, 梁彩桃⁶, 蔡建新⁷, 赖维阳⁸, 潘树强⁹, 刘平定¹⁰, 温 凤¹¹, 马立吉¹², 蔡秋晗¹, 伍 戈¹

1. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300193
2. 辽宁中医药大学附属医院, 辽宁 沈阳 110032
3. 新乡医学院第一附属医院, 河南 新乡 453100
4. 武汉市中西医结合医院, 湖北 武汉 430022
5. 邯郸市中医院, 河北 邯郸 056000
6. 潞安矿业(集团)有限责任公司总医院, 山西 长治 046204
7. 武汉市中医医院, 湖北 武汉 430014
8. 河北工程大学附属医院, 河北 邯郸 056002
9. 钦州市妇幼保健院, 广西 钦州 535000
10. 渭南市妇幼保健院, 陕西 渭南 714000
11. 长春市儿童医院, 吉林 长春 130061
12. 淄博市中心医院, 山东 淄博 255000

摘要: **目的** 评价复方丁香开胃贴治疗儿童功能性腹痛脾胃虚寒证的有效性及其安全性。**方法** 采用随机双盲、安慰剂平行对照、多中心的方法。计划纳入240例患儿,按照1:1的比例随机分为试验组和对照组。两组分别外用复方丁香开胃贴、模拟贴,疗程2周。**结果** 共纳入239例患儿,230例进入全分析数据(FAS)集,217例进入符合方案数据(PPS)集,238例进入安全数据(SS)集。两组治疗第2周的腹痛发作天数平均值分别为1.600、2.026,经协方差分析,差异有统计学意义($P=0.0070$),且试验组优于对照组。两组腹痛程度的改善率分别为80.00%、67.83%,中医证候有效率分别为86.09%、59.13%,组间比较,差异均有统计学意义($P=0.0355$ 、 0.0001),试验组也优于对照组的。试验组发现不良事件9例(7.63%),对照组10例(8.33%);判断为不良反应者,试验组4例(3.39%),对照组3例(2.50%),均表现为皮肤刺激症状。不良事件、不良反应的组间比较,差异均无统计学意义。**结论** 复方丁香开胃贴治疗儿童功能性腹痛脾胃虚寒证,可以减少腹痛发作天数,改善腹痛程度及中医证候,且安全性好。

关键词: 复方丁香开胃贴; 儿童; 功能性腹痛; 脾胃虚寒证; 上市后临床再评价

中图分类号: R969.4

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2018)12-2166-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.12.006

Post-marketing revaluation of Compound Dingxiang Kaiwei Paste in treatment of functional abdominal pain with deficient cold of spleen and stomach syndrome in children

GUO Hengchang,¹ HU Siyuan¹, LI Xinmin¹, BAI Xiaohong², HAN Ziming³, XU Huifu⁴, LI Xueming⁵, LIANG Caitao⁶, CAI Jianxin⁷, LAI Weiyang⁸, PAN Shuqiang⁹, LIU Pingding¹⁰, WEN Feng¹¹, MA Liji¹², CAI Qiuhan¹, WU Ge¹

1. First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China
2. Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, China
3. The First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical College, Xinxiang 453100, China
4. Wuhan Hospital Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Wuhan 430022, China

收稿日期: 2018-10-28

第一作者: 郭恒昌(1991—),硕士研究生,研究方向为中医儿科学。Tel: 15202263767 E-mail: 1104067754@qq.com

*通信作者: 胡思源,教授,博士生导师,主要研究方向为儿童药物的临床评价研究。Tel: (022)27986262 E-mail: husiyuan1963@sina.com

5. Handan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Handan 056000, China
6. Shanxi Lu'an Mining (Group) Co., Ltd. General Hospital, Changzhi 046204, China
7. Wuhan hospital of Traditional Chinese Medicine, Wuhan 430014, China
8. Affiliated Hospital of Hebei Engineering University, Handan 056002, China
9. Maternal and Child Health Care Hospital of Qin Zhou, Qin Zhou 535000, China
10. Maternal and Child Health Care Hospital of Weinan, Weinan 714000, China
11. Changchun Children's Hospital, Changchun 130061, China
12. Central Hospital of Zibo, Zibo 255000, China

Abstract: Objective To reevaluate the clinical efficacy and safety of Compound Dingxiang Kaiwei Paste in the treatment of syndrome of deficient cold of spleen and stomach in children with functional abdominal pain. **Methods** A random, double-blind, placebo parallel controll and multi-centered observational clinical approach were used. The trial intended to include 240 patients, who were randomly divided into treatment group and control group according to 1:1 ratio. The treatment group was given Compound Dingxiang Kaiwei Paste and the control group with placebo for 2 weeks. **Results** A total of 239 patients were assigned to this study, and 230 of which entered full analysis set. Totally 217 patients were fitted in per-protocol set and 238 in safety set. The frequency of abdominal pain in the second week, the treatment group and the control group were 1.600 and 2.026 (covariance analysis, $P = 0.0070$), respectively. Improvement rate of the intensity of abdominal pain in the second week were 80.00% and 67.83% ($P = 0.0355$), respectively. And the effective rate of traditional Chinese medicine (TCM) syndromes were 86.09% and 59.13% ($P = 0.001$), respectively. In this clinical trial, there were 9 cases (7.63%) of adverse events were reported in the treatment group and 10 cases (8.33%) in the control group ($P > 0.05$). Four cases (3.39%) in the treatment group and 3 cases (2.50%) in the control group were judged by investigators as adverse reaction ($P > 0.05$). **Conclusion** Compound Dingxiang Kaiwei Paste can reduce the frequency and the duration of abdominal pain and improve TCM syndromes functional abdominal pain with deficient cold of spleen and stomach syndrome in children, and the security is good.

Key words: Compound Dingxiang Kaiwei Paste; children; functional abdominal pain; deficient cold of spleen and stomach syndrome; post-marketing reevaluation

功能性腹痛(functional abdominal pain, FAP)是儿科临床常见病,4~18岁儿童的发病率为0.5%~7.5%^[1]。其发病机制复杂,一般认为与内脏高敏感、胃肠动力异常、心理因素及食物不耐受等因素具有相关性。迄今为止,本病尚无特异性药物治疗,而中医药疗法具有较好效果^[2-4]。复方丁香开胃贴是由湛江寸草制药有限公司研制生产的非处方外用贴,临床上治疗儿童腹泻等病取得较好的疗效^[5]。为评价该药治疗儿童功能性腹痛脾胃虚寒证的有效性,以天津中医药大学第一附属医院为牵头单位的12家医疗机构,于2016—2017年进行了该药上市后临床再评价临床研究。

1 资料与方法

1.1 试验总体设计

本研究所选病证为儿童功能性腹痛脾胃虚寒证。采用分层区组随机、双盲、安慰剂平行对照、多中心临床试验、优效性检验的方法,以中心为分层因素。计划样本量240例,试验组、对照组各120例。由辽宁中医药大学附属医院、新乡医学院第一附属医院、武汉市中西医结合医院、邯郸市中医院、

山西潞安矿业(集团)有限责任公司总医院、武汉市中医医院、河北工程大学附属医院、钦州市妇幼保健院、渭南市妇幼保健院、长春市儿童医院、淄博市中心医院共12家中心共同完成。本研究已经天津中医药大学第一附属医院医学伦理委员会批准(批件号:TYLL2015[Y]字033)。获得所有入组患儿家长知情同意,并签署知情同意书。

1.2 一般资料

实际入组239例,试验组为119例,对照组为120例。其基线人口学资料、疾病相关情况的组间比较,差异均无统计学意义,具有可比性。见表1。

1.3 诊断标准

儿童功能性腹痛的诊断参照2006年由罗马委员会最新修订的罗马III标准^[2]。脾胃虚寒证辨证标准参照“十二五”规划教材《中医儿科学》^[6]、《中医内科常见病诊疗指南·中医病证部分》^[7]制定。

1.4 纳入标准

(1)符合西医FAP诊断标准;(2)符合中医腹痛·脾胃虚寒证诊断;(3)年龄4~13岁;(4)腹痛程度根据疼痛数字评价量表(numerical rating scale,

表1 两组基本资料比较(FAS)

Table 1 Comparison on basic information between two groups (FAS)

组别	n/例	性别/例		平均年龄/岁	身高/cm	体质量/kg	病程/月
		男	女				
对照	115	55	60	7.139±2.678	124.557±17.584	26.464±8.744	6.661±9.093
试验	115	57	58	6.557±2.303	120.826±17.262	25.283±8.159	6.217±9.012

NRS)^[8]判定,NRS评分 ≥ 4 ;(5)知情同意过程符合规定,法定代理人或与受试儿童(≥ 10 岁)共同签署知情同意书。

1.5 排除标准

(1)腹腔内器质性疾病者,如胃肠感染(急性阑尾炎、结肠炎等)、胃肠道梗阻、慢性肠套叠等;(2)其他功能性胃肠病者,如功能性消化不良、肠易激综合征、腹型偏头痛和功能性便秘等;(3)症状性腹痛,即肠道外疾病引起的腹痛,如上呼吸道感染,肝、胆疾病,泌尿系统疾病,腹型紫癜等;(4)伴有明显精神心理障碍的患儿;(5)合并严重心、肝、肾、消化及造血系统等严重原发病;(6)对试验药物或其成分过敏;(7)研究者认为不适宜入组者。

1.6 治疗方法

1.6.1 试验用药 复方丁香开胃贴(国药准字B20020645),每贴(药丸)1.2 g,产品批号:15A088。复方丁香开胃贴模拟剂,每贴(药丸)1.2 g,产品批号:15A091。以上药物均由湛江寸草制药有限公司提供。

1.6.2 用法用量 试验组外用复方丁香开胃贴,对照组外用其模拟贴。使用方法:置药丸于胶布护圈中,药芯对准脐部(神阙穴)贴12 h,1贴/d。

1.6.3 疗程 2周,对治疗第2周无腹痛病例随访4周。

1.6.4 合并用药 试验过程中不得合并使用抗胃肠道痉挛药、抗抑郁药、抗组胺药等具有缓解胃肠道痉挛、调节肠道菌群,调节植物神经功能紊乱的中西药物及物理疗法。受试者的所有合并用药均应在原始病例中详细记录。

1.7 评价指标

1.7.1 有效性评价指标 ①腹痛发作天数,②腹痛程度,③伴随症状,以上均于基线、治疗后第1、2周记录,治疗结束评价;④中医证候疗效,基线、治疗结束记录,治疗结束评价;⑤腹痛复发情况,治疗结束后4周评价。以腹痛发作天数为主要评价指标。

1.7.2 安全性评价指标 临床不良事件及不良反应、生命体征、实验室检查(血、尿、便常规,心电图,

肝肾功能)。以临床不良反应发生率为主要安全性评价指标。

局部皮肤刺激评价方法,参照《FDA发布经皮仿制药对皮肤刺激性和过敏性临床试验的设计及评分系统》^[9]制定。

1.8 指标观测方法与疗效评定标准

1.8.1 腹痛程度 采用NRS-11评价^[8],NRS-11由0到10共11个数字组成,患者根据疼痛强度赋值,数字越大则疼痛程度越严重。0无痛,1~3轻度疼痛(疼痛不影响睡眠),4~6中度疼痛,7~9重度疼痛(不能入睡或者睡眠中痛醒),10剧痛。与基线比较,NRS-11下降 $\geq 50\%$,为疼痛改善。

1.8.2 中医证候疗效评定标准 基于中医证候分级量化标准判定,腹痛程度按1周内最痛时评估,腹痛时间按照1周内疼痛程度最重1天的累计疼痛时间,见表2。临床痊愈:证候积分和减少率 $\geq 90\%$;显效:90% $>$ 证候积分和减少率 $\geq 70\%$;有效:70% $>$ 证候积分和减少率 $\geq 30\%$;无效:证候积分和减少率 $< 30\%$ 。

证候积分和减少率=[(疗前总积分和一疗后总积分和)/疗前总积分和]

总有效率=(痊愈+显效+有效)/总例数

1.8.3 腹痛复发 治疗结束后,随访4周内腹痛重新出现。

1.9 统计学分析

对定量数据,以例数、均数、标准差等做描述性统计分析。两组间比较,采用 t 检验或Wilcoxon秩和检验;若考虑协变量的影响,用协方差分析。定性数据以各种类例数及其所占的百分比做描述性统计分析。两组间比较,用 χ^2 检验或Fisher精确概率法、Wilcoxon秩和检验;若考虑到中心或其他因素的影响,采用CMH χ^2 检验。所有统计计算均用SAS v9.3统计分析软件进行,假设检验均采用双侧检验,除特别说明外, $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 进入各数据集情况

共入选受试者239例,试验组为119例、对照组

表2 FAP症状与中医证候分级量化标准

Table 2 Classification quantifying standard and signs of symptoms of FAP and TCM syndromes

中医证候	症状表现	计0分	计1分	计2分	计3分
主症	腹痛发作天数	无	每周1~2 d	每周3~4 d	每周5~6 d或每天疼痛
	腹痛程度	无	NRS-11<4分	NRS-11 4~6分	NRS-11>6分
	腹痛时间	无	<15 min	15~30 min	>30 min
伴随症状	头痛	无	有	—	—
	肢体痛	无	有	—	—
	睡眠障碍	无	有	—	—
次症	面白少华	无	有	—	—
	精神倦怠	无	有	—	—
	手足清冷	无	有	—	—
	食后腹胀	无	有	—	—
	大便稀溏	无	有	—	—
	唇舌淡白	无	有	—	—
	脉沉缓或指纹淡红	无	有	—	—

为120例。230例患者进入全分析数据(FAS)集,其中试验组为115例,对照组为115例;217例患者进入符合方案数据(PPS)集,其中试验组为107例,对照组为110例;238例患者进入安全数据(SS)集,其中试验组为118例,对照组为120例。

2.2 疗效分析

2.2.1 每周腹痛发作天数 疗后第2周、第1周,腹痛发作天数的组间比较,经 t 检验,差异均有统计学意义;疗后第2周,经考虑基线、中心、组别交互作用的协方差分析,试验组、对照组校正均数分别为1.817 9、1.294 7,组间比较差异具有统计学意义。FAS、PPS分析结论一致。FAS数据集结果见表3。

表3 两组基线及各访视点腹痛发作天数的组间比较(FAS)

Table 3 Comparison on frequency of abdominal pain of baseline and visiting points between two groups (FAS)

组别	基线腹痛发作天数	第1周腹痛发作天数	第2周腹痛发作天数
对照	3.409±1.616	2.878±1.384	2.026±1.575
试验	3.435±1.644	2.452±1.384*	1.600±1.438*

与对照组比较:* $P<0.05$,下同

* $P<0.05$ vs control group, same as below

2.2.2 腹痛程度 疗后第2周,两组腹痛程度的改善率,差异有统计学意义,试验组优于对照组,FAS、PPS分析结论一致。FAS数据集结果见表4。

2.2.3 中医证候疗效 疗后第2周,两组中医证候等级疗效比较,经Wilcoxon秩和检验,差异有统计学意义;中医证候总有效率的组间比较,经 $CMH\chi^2$

表4 疗后2周腹痛程度改善率的组间比较(FAS)

Table 4 Comparison on intensity improvement rate of abdominal pain two weeks after treatment between two groups (FAS)

组别	改善/例	未改善/例	改善率/%
对照	78	37	67.83
试验	92*	23*	80.00*

检验,差异有统计学意义,试验组优于对照组。FAS、PPS分析结论一致。FAS数据集结果见表5。

表5 疗后第2周中医证候有效率组间比较(FAS)

Table 5 Comparison on effective rate of TCM syndromes two weeks after treatment between two groups (FAS)

组别	临床痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	12	20	36	47	59.13
试验	17	35	47	16	86.09*

2.2.4 腹痛复发情况 试验组与对照组进入4周随访的分别为20例、13例;复发例数分别为5例(25.00%)、7例(53.85%),组间比较,差异无统计学意义,FAS、PPS分析结论一致。

2.3 安全性分析

本次临床试验,共发现不良事件19例,其中试验组9例(7.63%),对照组10例(8.33%),两组比较,差异无统计学意义。经研究者判定为不良反应7例,其中试验组4例(3.39%),对照组3例(2.50%),均表现为皮肤刺激症状,两组比较,差异也无统计

学意义。两组生命体征及实验室检查,未发现有临床意义的异常改变。

3 讨论

复方丁香开胃贴具有健脾开胃、燥湿和中、调气导滞的功效,主要用于脾胃虚弱、寒湿困脾、胃失和降所致的脘腹胀满、食欲不振、食滞嗝气、呕逆反胃、腹痛泄泻、舌苔白腻、脉濡缓的治疗。其中,丁香、木香温中行气,苍术、白术健脾燥湿,豆蔻、砂仁行气调中,冰片止痛。前期药效学研究结果显示,该药可显著提高胃蛋白酶活性、增加胃液分泌量和胃酸总排出量,减少小鼠炭末排出时间、排便频率,提示其具有止痛、止泻作用,验证了本研究以改善腹痛症状为目标的可行性。

本次试验结果表明,复方丁香开胃贴治疗1~2周,即可显示出减少腹痛频率、缓解腹痛程度、改善脾胃虚寒证证候的效果。停药后随访4周,其腹痛复发率,试验组也低于安慰剂对照组,只限于样本量的原因,组间比较差异无统计学意义,建议设计和实施新试验,以评价其减少复发的有效性。试验中,两组均发现皮肤刺激反应,组间比较差异无统计学意义,提示可能与敷料贴或基质有关。

综上所述,复方丁香开胃贴治疗儿童功能性腹痛脾胃虚寒证具有较好的临床疗效和安全性,而且

使用方便,不良反应较少,患儿依从性好,可以在临床上推广应用。

参考文献

- [1] 王宝西. 儿童功能性腹痛 [J]. 实用儿科临床杂志, 2008, 23(7): 484-486.
- [2] 德罗斯曼, 柯美云, 方秀才. 罗马III: 功能性胃肠病 [M]. 第3版. 北京: 科学出版社, 2008.
- [3] 赵忠享, 牛作平. 关于功能性腹痛综合征发病机制的研究进展 [J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2017, 1(4): 197-198.
- [4] 陈永辉, 凌 科, 高晓林. 温中止痛方治疗儿童功能性腹痛临床观察 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(14): 317-319.
- [5] 姚 卿, 王丽君. 复方丁香开胃贴治疗小儿急性腹泻的疗效观察 [J]. 中国实用医药, 2013, 8(7): 156-157.
- [6] 汪受传, 虞坚尔. 中医儿科学 [M]. 第3版. 北京: 中国中医药出版社, 2012.
- [7] 中华中医药学会. 中国内科常见疾病诊疗指南·中医病证部分 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2008: 80.
- [8] 赵继军, 陆小英, 赵存凤, 等. 数字疼痛量表和描述疼痛量表的相关性研究和改进 [J]. 现代护理, 2002, 8(9): 660-661.
- [9] 王庆利, 张凤琴, 赵德恒. FDA发布经皮仿制药对皮肤刺激性和过敏性临床试验的设计及评分系统 [J]. 中国临床药理学杂志, 2004, 20(6): 459-461.