

复方五指柑胶囊治疗急性胃肠炎的多中心临床研究

孙虹¹, 胡海棠^{1*}, 曹晖², 陈晓媚¹, 许睿¹, 黄文华³, 胡雅静³, 黄小民⁴

1. 丽珠医药集团 临床研究中心, 广东 珠海 519020
2. 国家中药现代化工程技术研究中心, 广东 珠海 519020
3. 丽珠集团利民制药厂, 广东 韶关 512028
4. 浙江中医药大学附属第一医院, 浙江 杭州 310053

摘要: **目的** 观察复方五指柑胶囊治疗急性胃肠炎的疗效及安全性。**方法** 采用多中心、随机、双盲、阳性平行对照试验方法, 治疗组 120 例口服复方五指柑胶囊, 2 粒/次, 3 次/d。对照组 120 例口服复方五指柑片, 4 片/次, 3 次/d。两组患者均治疗 3 d。观察两组的临床综合疗效、中医证候疗效、单个中医证候疗效。**结果** 治疗后, 治疗组和对照组临床综合疗效总有效率分别为 98.32%、98.31%, 两组比较差异无统计学意义。治疗组和对照组中医证候疗效总有效率分别为 98.32%、98.31%, 两组比较差异无统计学意义。两组均可显著改善便次改变、便质改变、排便异常、脘腹胀痛、恶心呕吐等主症, 两组的主症疗效差异均无统计学意义。**结论** 复方五指柑胶囊治疗急性胃肠炎疗效确切, 安全性良好。

关键词: 复方五指柑胶囊; 复方五指柑片; 急性胃肠炎; 综合疗效

中图分类号: R975 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2014)11-1257-05

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2014.11.016

Multi-center clinical study of Compound Wuzhigan Capsule in treatment of acute gastroenteritis

SUN Hong¹, HU Hai-tang¹, CAO Hui², CHEN Xiao-mei¹, XU Rui¹, HUANG Wen-hua³, HU Ya-jing³, HUANG Xiao-min⁴

1. Preclinical & Clinical Center, Livzon Pharmaceutical Group Inc., Zhuhai 519020, China
2. National Engineering Research Center for Modernization of TCM, Zhuhai 519020, China
3. Limin Pharmaceutical Factory, Livzon Pharmaceutical Group, Shaoguan 512028, China
4. The First Hospital Affiliated to Zhejiang University of TCM, Hangzhou 310053, China

Abstract: Objective To observe the curative effect and safety of Compound Wuzhigan Capsule in treatment of acute gastroenteritis. **Methods** A multi-center randomized double-blind positive parallel controlled trial method was adopted. The patients (120 cases) in the treatment group were *po* administered with Compound Wuzhigan Capsule, 2 grains/time, three times daily. The patients (120 cases) in the control group were *po* administered with Compound Wuzhigan Tablet, 4 tablets/time, three times daily. The clinical comprehensive efficacy, efficacy of TCM syndrome, and efficacy of single syndromes in two groups were observed. **Results** After treatment, the clinical comprehensive efficacies in the treatment and control groups were 98.32% and 98.31%, respectively, with no difference between the two groups. The efficacies of TCM syndrome in two groups were 98.32% and 98.31%, respectively, with no difference between the two groups. Two groups could significantly improve the change of defecate frequency and nature, abnormal defecate, abdominal distension painful, nausea, and vomiting, with no difference between the two groups. **Conclusion** Compound Wuzhigan Capsule has good clinical effect in treatment of acute gastroenteritis with good security.

Key words: Compound Wuzhigan Capsule; Compound Wuzhigan Tablet; acute gastroenteritis; comprehensive efficacy

复方五指柑胶囊由丽珠集团利民制药厂生产, 功劳木、岗梅、山芝麻 4 味道地岭南中药组成, 具有五指柑片改变剂型而得到的中药新药, 由五指柑、有清热解毒、清肺利咽、燥湿止泻的功效, 用于中

收稿日期: 2014-06-23

基金项目: 广东省经贸委省级挖潜改造资金重点产业技术创新项目 (2006855007)

作者简介: 孙虹, 高级工程师, 研究方向是新药研发。Tel: (0756) 8135861 E-mail: ratsh@126.com

*通信作者 胡海棠, 教授级高级工程师, 研究方向是新药开发。Tel: (0756)8135988 E-mail: huhaitang@livzon.com.cn

毒性消化不良, 急、慢性胃肠炎, 痢疾, 风热感冒。前期药效学实验研究提示复方五指柑胶囊有抗炎、抑菌、镇痛及抑制胃肠蠕动、止泻、退热的作用^[1]。同时, 对大鼠的安全性实验研究提示本品无明显毒副作用^[2]。

根据国家食品药品监督管理总局 (CFDA) 要求 (批件号: 2005L04370), 为评价复方五指柑胶囊治疗急性胃肠炎的临床疗效, 经浙江中医药大学附属第一医院伦理委员会批准, 由浙江中医药大学附属第一医院为组长单位, 丽珠集团医学临床研究中心组织全国 5 家机构进行复方五指柑胶囊治疗急性胃肠炎 (湿热证) 的临床试验, 试验中采用复方五指柑胶囊的原剂型复方五指柑片做对照。试验结果显示复方五指柑胶囊治疗急性胃肠炎 (湿热证) 疗效显著, 安全性高。2013 年 9 月, 复方五指柑胶囊获 CFDA 批准生产注册批件。

1 病例与方法

1.1 病例选择

诊断标准 急性胃肠炎西医诊断标准参照《江绍基胃肠病学》^[3], 湿热证中医诊断标准参照《中医内科学》^[4], 其中主症为泄下急迫或泻下不爽、便质稀溏、便次增多、脘腹胀痛、恶心欲呕, 次症为嗝气、脘腹胀满、纳少、秽臭、肛门灼热、烦热口渴、小便短赤。

纳入标准 符合西医急性胃肠炎诊断标准, 中医辨证属湿热证; 受试者年龄范围 18~65 岁; 病程 48 h 以内。病情为轻、中度者; 大便镜检可见白细胞, 大便次数 ≥ 4 次/d; 体温 ≤ 38.5 °C; 就诊前 8 h 内未服用抗生素或抗腹泻药; 志愿受试者, 知情同意过程符合 GCP 的有关规定, 并签署知情同意书。

排除标准 经检查证实为肠伤寒、霍乱以及全身性疾病、中毒、寄生虫感染、炎症性肠病、恶性肿瘤等引起的腹泻; 慢性腹泻病史者; 合并心脑血管、肝、肾、内分泌和造血系统严重原发性疾病、精神病患者及法定意义上的残疾者; 妊娠及准备妊娠或哺乳期妇女; 过敏体质可能对本药过敏者; 重度脱水患者、重度中毒症状患者; 病程虽未超出 48 h, 但已用其他疗法使病情缓解者; 正在参加其他临床试验的患者; 酗酒、有药瘾或有其他不宜进行药物临床试验者。

样本量 按照《药品注册管理办法》^[5]的有关规定, 遵循随机、盲法、对照原则, 考虑病例脱落

因素, 临床试验受试例数定为 240 例, 治疗组和对照组 1:1。

1.2 药物

复方五指柑胶囊由丽珠集团利民制药厂生产, 规格 0.48g/粒, 产品批号 060701; 复方五指柑片由丽珠集团利民制药厂提供, 规格 0.3 g/片, 产品批号 060701。

1.3 分组和治疗方法

本试验采用双盲设计, 两级设盲, 分层、分段随机的方法。运用 SAS 统计软件, 按参加单位的病例分配数及病例分组比例生成分层随机区组分配表。借助 SAS 系统产生 240 例受试者所接受处理 (试验药和对照药) 的随机安排, 即列出药物编号 001~240 所对应的治疗分配, 各中心按受试者的就诊顺序发放相应编号的药物。本研究设计入组病例 240 例, 实际入组 240 例 (治疗组 120 例, 对照组 120 例)。剔除 3 例 (治疗组 1 例, 对照组 2 例), 全分析 FAS 集, 治疗组 119 例, 对照组 118 例。符合方案 PPS 集, 治疗组 116 例, 对照组 115 例。

治疗前两组人口学特征 (除心率外) 指标、病程、病情、过敏史、合并疾病组间差别无统计学意义。便次改变、当日便次、便质改变、排便异常、脘腹胀痛、恶心呕吐等各主症评分, 两组间差异无统计学意义, 表明两组之间均衡性良好, 具有可比性。

治疗组口服复方五指柑胶囊, 2 粒/次, 3 次/d。对照组口服复方五指柑片, 4 片/次, 3 次/d。两组患者均治疗 3 d。在试验期间, 若患者出现中度脱水, 可给予 (口服或静脉) 补液; 体温 > 38.5 °C 可给予退热药。试验期间禁用与本病治疗有关的其他中、西药物以及一切与试验药物疗效相同的药物, 如小檗碱、氟喹诺酮类等。

1.4 临床疗效评价标准^[6-7]

临床综合疗效 痊愈: 症状及体征消失或基本消失, 大便次数、量及性状恢复正常, 大便常规恢复正常; 即中医证候积分减少 $\geq 95\%$, 且大便常规正常。显效: 大便次数 2~3 次/d, 近似成形, 或便溏而每日仅 1 次, 次症及体征总积分较治疗前减少 70% 以上。有效: 大便的次数和质有好转, 次症及体征总积分较治疗前减少 30% 以上, 大便常规复查有所改善。无效: 未达到上述标准者。大便常规显著改善是指大便性状、黏液、红细胞、白细胞、不消化食物 5 项指标中任 3 项正常。

总有效率=(痊愈+显效+有效)/总例数

中医证候疗效 痊愈:症状、体征消失或基本消失,证候积分减少 $\geq 95\%$ 。显效:症状、体征明显改善,证候积分减少 $\geq 70\%$ 。有效:症状、体征均有好转,证候积分减少 $\geq 30\%$ 。无效:症状、体征均无明显改善,甚或加重,证候积分减少不足 30%。

单个中医证候疗效 临床控制:疗程结束后,症状消失。显效:疗程结束后,症状分级减少 2 级。有效:疗程结束后,症状分级减少 1 级。无效:达不到上述标准者。

服药第 2、4 天记录止泻起效时间和泄泻消失时间。止泻起效时间:首次服药至最后一次未成形的时间。泄泻消失时间:首次服药至大便次数及性状恢复正常或到原来习惯的时间。

1.5 不良反应

观察两组患者在治疗过程中有无腹痛、反酸、眼球隐痛等不良反应发生。治疗前、服药第 2 天、疗程结束后对受试者的一般体检项目、症状体征进行观察并记录;治疗前、疗程结束后各检查一次血、尿常规、肝肾功能、心电图及可能出现的不良反应的相关检测指标。

1.6 统计学方法

采用方差分析或 χ^2 检验比较人口学资料和其他基础值指标。综合疗效与中医证候疗效的比较采用 Wilcoxon 秩和检验进行统计分析;单项症状的消失率比较采用 χ^2 检验,考虑多中心效应时,计数资料或等级资料比较用 CMH χ^2 检验,计量资料采用协方差分析。同时进行 FAS 和 PPS 分析,两组不良事

件发生率比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床综合疗效比较

治疗结束, FAS 分析集中临床综合疗效治疗组痊愈 69 例,显效 44 例,有效 4 例,总有效率为 98.32%;对照组痊愈 74 例,显效 39 例,有效 3 例,总有效率为 98.31%,两组总有效率比较差异无统计学意义。PPS 分析集中治疗组痊愈 69 例,显效 44 例,有效 3 例,总有效率为 100.00%;对照组痊愈 74 例,显效 38 例,有效 3 例,总有效率为 100.00%,两组总有效率比较差异无统计学意义,见表 1。

2.2 两组中医证候疗效比较

治疗第 4 天 FAS 分析集中中医证候治疗组痊愈 72 例,显效 41 例,有效 4 例,总有效率为 98.32%;PPS 分析集中治疗组痊愈 72 例,显效 38 例,有效 3 例,总有效率为 98.31%,两组总有效率比较差异无统计学意义。PPS 分析集中治疗组痊愈 72 例,显效 41 例,有效 3 例,总有效率为 100.00%;对照组痊愈 75 例,显效 37 例,有效 3 例,总有效率为 100.00%,两组总有效率比较差异无统计学意义,见表 2。

2.3 两组单个中医证候疗效比较

治疗第 4 天,治疗组和对照组均可显著改善便秘改变、便质改变、排便异常、脘腹胀痛、恶心呕吐等主症,两组的主症疗效差异均无统计学意义,见表 3。

2.4 两组止泻起效时间、泄泻消失时间比较

治疗后两组止泻半数起效时间、泄泻半数消失时间差异无统计学意义,见表 4。

表 1 两组临床综合疗效比较

Table 1 Comparison on clinical comprehensive therapeutic effects between two groups

分析集	组别	n/例	痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
FAS	治疗	119	69	44	4	2	98.32
	对照	118	74	39	3	2	98.31
PPS	治疗	116	69	44	3	0	100.00
	对照	115	74	38	3	0	100.00

表 2 两组中医证候疗效比较

Table 2 Comparison on TCM syndrome curative effects between two groups

分析集	组别	n/例	痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
FAS	治疗	119	72	41	4	2	98.32
	对照	118	72	38	3	2	98.31
PPS	治疗	116	72	41	3	0	100.00
	对照	115	75	37	3	0	100.00

表 3 两组单个中医证候疗效比较

Table 3 Comparison on single TCM syndromes between two groups

分析集	组别	n/例	便次改变				便质改变			
			临床控制/例	显效/例	有效/例	无效/例	临床控制/例	显效/例	有效/例	无效/例
FAS	治疗	119	113	0	3	3	109	1	6	3
	对照	118	113	1	2	2	108	0	7	3
PPS	治疗	116	113	0	2	1	109	1	4	2
	对照	115	112	1	2	0	107	0	7	1

分析集	组别	n/例	排便异常				脘腹胀痛			
			临床控制/例	显效/例	有效/例	无效/例	临床控制/例	显效/例	有效/例	无效/例
FAS	治疗	119	117	0	0	2	104	0	5	10
	对照	118	116	0	0	2	104	1	6	7
PPS	治疗	116	115	0	0	1	104	0	4	8
	对照	115	115	0	0	0	102	1	5	7

分析集	组别	n/例	恶心呕吐			
			临床控制/例	显效/例	有效/例	无效/例
FAS	治疗	119	117	0	1	1
	对照	118	114	1	2	1
PPS	治疗	116	115	0	1	0
	对照	115	112	1	2	0

表 4 两组止泻起效时间和泄泻消失时间比较

Table 4 Comparison on anti-diarrhea onset time and diarrhea disappearing time between two groups

分析集	组别	n/例	止泻半数起效时间/h	95%可信区间	泄泻半数消失时间/h	95%可信区间
FAS	治疗	119	30.45	29.77, 31.14	50.99	50.19, 51.82
	对照	118	32.51	31.83, 33.19	52.02	51.04, 53.00
PPS	治疗	116	29.67	29.01, 30.33	50.12	49.03, 50.91
	对照	115	31.76	31.11, 32.42	51.05	50.12, 52.00

2.5 两组不良反应比较

治疗组发生腹痛 1 例、反酸 1 例，判断与药物肯定无关，不良事件发生率 1.67%，不良反应发生率 0。对照组发生 1 例不良事件，两眼球隐痛，判断与药物肯定无关，不良事件发生率 0.85%，不良反应发生率 0。两组的实验室指标也未见异常。

3 讨论

急性胃肠炎为临床常见病、多发病，属中医学，伤食，胃脘痛、呕吐、泄泻、腹痛等范畴，其病因、病机是外感六淫、内伤饮食或湿邪、损伤脾胃导致脾失运化、胃失和降，从而水湿内停、阻滞中焦、故见胃脘胀满疼痛、大便溏泻等症。

复方五指柑胶囊由五指柑、功劳木、岗梅、山芝麻 4 味中药组成。方中五指柑为主药，具有解表

散热化湿滞的功效；功劳木为臣药，可清热燥湿治泻痢；岗梅，山芝麻可清热解毒、泄热止咳、利咽生津。全方共奏清热解表、清肺利咽、燥湿止泻之效，故对急性胃肠炎，辨证为湿热证患者表现的泄下急迫或泻下不爽、便质稀溏、便次增多，脘腹胀痛，恶心呕吐、肛门灼热、口渴、小便短赤、发热、苔黄腻、脉濡数或滑数等症状有明显的疗效。本研究结果显示，通过多中心、随机、双盲双模拟、平行对照临床试验，复方五指柑胶囊治疗急性胃肠炎（湿热证）安全有效。临床综合疗效、对便次改变、便质改变、排便异常、脘腹胀痛、恶心呕吐、肛门灼热、口渴、小便短赤、发热等临床症状及体征的疗效、泄泻消失时间、止泻起效时间，安全性等均与对照药相当。由于急性胃肠炎患者的胃肠功能欠

佳, 在用药方式上首先应考虑的是如何减轻患者的胃肠负担, 目前临床上用于治疗各类急慢性腹泻有多种药物可以选择, 但多为抗菌药, 副作用较多。复方五指柑胶囊为纯中药制剂, 在治疗的同时可减少抗生素的滥用、避免细菌耐药等不良反应, 值得临床应用推广。

志谢: 本项临床试验由浙江中医药大学附属第一医院黄小民教授牵头, 广西中医药大学第一附属医院李桂贤教授、河北省中医院刘启泉教授、湖南中医药大学第一附属医院江劲波教授、沈阳军区总医院郭晓钟教授等研究者共同参与, 由东南大学统计教研室陈启光、陈炳为教授统计, 在此深表感谢!

参考文献

- [1] 孙虹, 胡淑毅, 张剑波. 复方五指柑胶囊药效学研究 [J]. 时珍国医国药, 2009, 4(20): 976-978.
- [2] 孙虹, 沈琳, 胡雅静, 等. 复方五指柑胶囊毒理学研究 [J]. 中国医药导报, 2011, 1(8): 50-52.
- [3] 王承党, 莫剑忠. 江绍基胃肠病学 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2001: 381-383.
- [4] 田德禄. 中医内科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002.
- [5] 邵明立. 《药品注册管理办法》附件 1: 天然药物注册分类及申报资料要求 [S]. 2007.
- [6] 国家食品药品监督管理局药品审评中心. 中药新药治疗急性胃炎的临床研究指导原则 [S]. 1995.
- [7] 国家食品药品监督管理局药品审评中心. 中药新药治疗泄泻的临床研究指导原则 [S]. 2002.