

肠炎宁颗粒治疗小儿急性水样便腹泻（湿热证）的多中心临床研究

钟成梁¹, 李新民¹, 马斯风², 韩选明³, 李学明⁴, 刘秀珍⁵, 杜永刚⁶, 王金堂⁷, 潘树强⁸, 胡思源^{1*}

1. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300193
2. 大庆市中医医院, 黑龙江 大庆 163311
3. 陕西中医药大学第二附属医院, 陕西 咸阳 712000
4. 邯郸市中医院, 河北 邯郸 056000
5. 邯郸市中心医院, 河北 邯郸 056000
6. 长治市人民医院, 山西 长治 046000
7. 十堰市人民医院, 湖北 十堰 442000
8. 钦州市妇幼保健院, 广西 钦州 535000

摘要: **目的** 评价肠炎宁颗粒治疗小儿急性水样便腹泻（湿热证）的有效性和安全性。**方法** 采用分层随机、双盲、阳性药对照、多中心临床研究的方法。从7个研究中心共入选急性水样便腹泻患儿168例, 随机分为对照组和治疗组, 每组各84例。两组均治疗5d。观察两组的临床疗效、中医证候疗效、单项症状消失率、止泻时间和安全性。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为69.33%、74.36%, 两组比较差异无统计学意义。轮状病毒性肠炎对照组和治疗组的总有效率分别为66.67%、64.29%, 两组比较差异无统计学意义。非轮状病毒性肠炎对照组和治疗组的总有效率分别为70.83%、80.00%, 两组比较差异无统计学意义。两组急性腹泻止泻时间的中位时间均为4d, 两组比较差异均无统计学意义。对照组和治疗组的中医证候疗效的总有效率均为100.0%, 两组比较差异均无统计学意义。治疗3d, 治疗组大便性状、食欲不振、神疲乏力、发热、口渴喜饮的消失率均略高于对照组, 两组比较差异均无统计学意义。治疗5d, 治疗组大便次数、大便性状、食欲不振、神疲乏力、口渴喜饮、小便短黄的消失率均略高于对照组, 两组比较差异均无统计学意义。两组不良事件/不良反应发生率比较差异均无统计学意义。**结论** 肠炎宁颗粒治疗急性水样便腹泻（湿热证）具有较好疗效, 可有效改善患儿的急性腹泻的症状体征、缩短病程、改善中医证候, 与对照药蒙脱石散作用相当, 且安全性好, 有较好的临床应用价值。

关键词: 肠炎宁颗粒; 蒙脱石散; 小儿急性水样便腹泻; 湿热证; 临床疗效; 中医证候疗效; 单项症状

中图分类号: R975; R985 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2018)08-1995-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.08.030

Multi-center clinical study on Changyanning Granules in treatment of pediatric acute watery diarrhea (damp-heat syndrome)

ZHONG Cheng-liang¹, LI Xin-min¹, MA Si-feng², HAN Xuan-ming³, LI Xue-ming⁴, LIU Xiu-zhen⁵, DU Yong-gang⁶, WANG Jin-tang⁷, PAN Shu-qiang⁸, HU Si-yuan¹

1. First Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China
2. Daqing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Daqing 163311, China
3. Second Affiliated Hospital of Shanxi University of Traditional Chinese Medicine, Xianyang 712000, China
4. Handan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Handan 056000, China
5. Handan Central Hospital, Handan 056000, China
6. People's Hospital of Changzhi City, Changzhi 046000, China
7. Shiyan People's Hospital, Shiyan 442000, China
8. Qinzhou Maternal and Child Health Care Hospital, Qinzhou 535000, China

收稿日期: 2018-06-28

作者简介: 钟成梁, 统计学博士, 研究方向为药物临床评价方法。E-mail: clitripro@sina.com

*通信作者 胡思源, 医学博士, 教授, 主任医师, 博士生导师, 研究方向为药物临床评价方法学。E-mail: husiyuan1963@sina.com

Abstract: Objective To evaluate the clinical efficacy and safety of Changyanning Granules in the treatment of pediatric acute watery diarrhea (damp-heat syndrome). **Methods** A stratified-random, double-blind and double-dummy, positive-drug parallel control, and multi-centered observational clinical approach were used. A total of 168 patients from 7 centers were randomly divided into control group and treatment group, each group had 84 cases. Patients in the control group were administered with Montmorillonite Powder and simulation of Changyanning Granules, while patients in the treatment group were administered with Changyanning Granules and simulation of Montmorillonite Powder. The patients in two groups were treated for 5 d. Clinical efficacy, traditional Chinese medicine syndrome, single syndrome disappearance rate, antidiarrheal time, and security were observed. **Results** After treatment, the total effective rate in control and treatment groups were 69.33% and 74.36%, respectively, there was no significant difference between two groups. The total effective rate in control and treatment groups with rotavirus enteritis were 66.67% and 64.29%, respectively, there was no significant difference between two groups. The total effective rate in control and treatment groups with non-rotavirus enteritis were 70.83% and 80.00%, respectively, there was no significant difference between two groups. The clinical curative rates of both groups in traditional Chinese medicine syndrome effect in two groups were both 100.00%, there was no significant difference between two groups. The median time of antidiarrheal time in two groups were both 4 d, there was no significant difference between two groups. After treatment for 3 d, the disappearance rate of stool characters, anorexia, weak, fever, and thirst in the treatment group were higher than those in the control group, and there was no significant difference between two groups. After treatment for 5 d, the disappearance rate of stool frequency and characters, anorexia, weak, fever, thirst, and short yellow urine were higher than those in the control group, and there was no significant difference between two groups. And there was no significant difference in adverse event/reaction rate between two groups. **Conclusion** Changyanning Granules has good effect on pediatric acute watery diarrhea (damp-heat syndrome), and can improve the diarrhea symptoms, shorten the diarrhea time, and improve the TCM syndrome, and has the same efficacy as Montmorillonite Powder, with good safety, which has a certain clinical application value. **Key words:** Changyanning Granules; Montmorillonite Powder; pediatric acute watery diarrhea; damp-heat syndrome; clinical efficacy; traditional Chinese medicine syndrome; single syndrome

急性腹泻是儿科的常见病、多发病, 5 岁以下儿童发病率为 2.50~3.38 次/(人·年), 临床上以排便次数增多和大便性状改变为其主要特征, 每日 3 次或以上水样便, 病程≤2 周, 即为急性水样便腹泻, 多为病毒或产毒素性细菌感染所致^[1-2], 若未能及时、有效治疗, 将会导致不同程度的脱水、电解质紊乱, 严重者会危及生命。肠炎宁颗粒是海南葫芦娃制药有限公司生产的中成药, 由地锦草、黄毛耳草、樟树根、香薷、枫树叶组成, 具有清热、利湿、行气之功效, 用于成人、儿童的多种急慢性腹泻、肠炎的治疗。药效学研究及临床研究显示, 该药具抗炎、止泻、杀菌及抗病毒作用, 治疗腹泻有较好疗效^[3-5]。作为国家卫生计生委药政司“中药儿童用药相关政策建议”课题示范项目之一, 为评价肠炎宁颗粒治疗小儿急性水样便腹泻湿热证的有效性, 7 家医疗机构联合进行了该药上市后再评价临床研究。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究所选病证为小儿急性水样便腹泻湿热证, 以是否轮状病毒性肠炎为分层因素, 使用 SAS 9.3 软件做区组随机, 将随机结果及种子数密闭于不透光

信封中并由专人保存, 采用双盲双模拟、二级设盲的方法, 以蒙脱石散作为阳性对照。由十堰市人民医院、钦州市妇幼保健院、邯郸市中心医院、陕西中医学院第二附属医院、邯郸市中医院、山西省长治市人民医院、大庆市中医医院, 共 7 家中心共同完成, 天津中医药大学第一附属医院作为研究负责单位。纳入时间为 2016 年 7 月—2017 年 9 月, 共纳入 168 例患儿, 年龄 1.10~5.94 岁, 体质量 7.5~21.5 kg, 身高 75~126 cm, 病程 3~48 h。本研究已经各临床研究单位医学伦理委员会批准, 获得所有入组患儿家长知情同意, 并签订知情同意书。

1.2 诊断标准

小儿急性水样便腹泻的诊断参照《腹泻病诊断治疗指南》^[2]制定。轮状病毒性肠炎参照《小儿腹泻病学》^[6]制定。病情分类参照《小儿腹泻病学》。湿热证辨证标准参照《儿科常见疾病中药新药临床试验设计与评价技术指南》^[7]制定。

1.3 纳入标准

符合急性水样便腹泻的西医诊断标准; 符合中医湿热证诊断; 年龄 1~5 岁 (<6 岁); 病程在 48 h 及以内的初诊患儿; 知情同意过程符合规定, 法定代理人签订知情同意书。

1.4 排除标准

因霍乱、痢疾等所致腹泻者；便常规白细胞、红细胞在参考值范围外；重型腹泻，病情危急；营养不良、免疫缺陷患儿；合并严重心、肝、肾、消化及造血系统等严重原发病；对试验药物或其成分过敏；根据研究者判断，不适宜加入此临床试验者。

1.5 药物

肠炎宁颗粒，规格 2 g/袋，产品批号 151103；蒙脱石散，规格 3 g/袋，产品批号 K10022、K08907；肠炎宁颗粒模拟剂，规格 2 g/袋，产品批号 151101，蒙脱石散模拟剂，规格 3 g/袋，产品批号 K10022、K08907，上述药物均由海南葫芦娃制药有限公司提供。

1.6 分组和治疗方法

168 例患者随机分为对照组和治疗组，每组各 84 例，其中对照组剔除 4 例，脱落 5 例，共纳入 75 例患者，男 34 例，女 41 例，平均年龄 (3.21±1.2) 岁，平均病程 (18.35±13.46) h，病毒抗原阳性者 27 例，阴性 48 例。治疗组剔除 2 例，脱落 4 例，共纳入 78 例患者，男 28 例，女 50 例，平均年龄 (3.22±1.2) 岁，平均病程 (16.60±12.39) h，病毒抗原检测阳性 28 例，阴性 49 例，1 例未查。

其中轮状病毒性腹泻共入选患者 60 例，两组各 30 例。55 例患者进入符合方案数据集 (PPS)；58 例患者进入全分析数据集 (FAS)；58 例患者进入安全性数据集 (SS)。非轮状病毒性腹泻共入选患者 108 例，两组各 54 例。98 例患者进入 PPS；102 例患者进入 FAS；102 例患者进入 SS。两组一般资料比较差异均无统计学意义，具有可比性。

两组均给与口服补液盐 III 常规治疗。对照组患者口服蒙脱石散加肠炎宁颗粒模拟剂，治疗组患者口服肠炎宁颗粒加蒙脱石散模拟剂。蒙脱石散和蒙脱石散模拟剂，1~2 岁，1/2 袋/次，3 次/d；3~5 岁，1 袋/次，3 次/d，首次剂量加倍，于饭后 1 h 服用，服用后半小时内禁食禁饮。肠炎宁颗粒和肠炎宁颗粒模拟剂，1~2 岁，1/2 袋/次，3 次/d；3~5 岁，2/3 袋/次，4 次/d，温开水冲服。两组均治疗 5 d。

1.7 疗效判定标准

1.7.1 急性腹泻疗效标准^[8] 显效：治疗 72 h 内，大便性状及次数恢复正常，全身症状消失；有效：治疗 72 h 时，大便性状、次数及全身症状明显改善，减少率≥50%；无效：治疗 72 h 时，大便性状、次数及全身症状无好转，甚至恶化。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.7.2 中医证候疗效判定标准^[2] 中医证候积分^[7] 主要从主症和兼症两个方面进行考察，主症包括大便次数和大便性状，按 0、2、4、6 分计，分数越高代表越严重；兼症包括腹痛、食欲不振、呕恶、神疲乏力、发热、烦躁哭闹、口渴喜饮、小便短黄，按 0、1、2、3 分计，分数越高代表越严重。舌脉、舌苔、指纹、脉象，按 0、1 分计，分数越高代表越严重。临床痊愈：证候积分和减少率≥95%；显效：70%≤证候积分和减少率<95%；有效：30%≤证候积分和减少率<70%；无效：证候积分和减少率<30%。

证候积分和减少率 = (治疗前总积分和 - 治疗后总积分和) / 治疗前总积分和

总有效率 = (临床痊愈 + 显效 + 有效) / 总例数

1.7.3 单项证候疗效标准^[7] 消失：治疗后单项症状体征计分为 0；好转：治疗后单项症状体征计分下降 1 分或 2 分，但不为 0；无效：不符合上述标准者。

消失率 = 消失 / 总例数

1.8 止泻时间

止泻是指连续 2 次出现成形便或连续 24 h 未排便^[6,9]。治疗满 3、5 d 记录 1~5 d 情况，用药结束后 1 d 评价止泻时间。

1.9 不良反应观察

用药后随时观察两组可能出现的不良事件或不良反应。

1.10 统计学分析

所有数据均采用 SAS v9.3 统计分析软件进行，定量数据以例数、均数、标准差表示，比较采用 *t* 检验或配对 *t* 检验。若考虑中心等因素的影响，采用单因素方差分析。考虑协变量的影响，采用协方差分析。时序资料描述中位时间、绘制 K-M 曲线，组间比较采用 Log-rank 检验；定性数据以频数表、百分率或构成比表示，比较采用 Wilcoxon 秩和检验或 χ^2 检验、Fisher 精确概率法，比较采用 Wilcoxon 符号秩检验。若考虑中心等因素的影响，采用 CMH χ^2 检、logistic 回归分析等。除特别说明外，均采用双侧检验， $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后，对照组显效 15 例，有效 37 例，总有效率为 69.33%；治疗组显效 10 例，有效 48 例，总有效率为 74.36%，两组总有效率比较差异无统计学意义。以是否轮状病毒性肠炎分层结果显示，轮状病毒性肠炎对照组显效 4 例，有效 14 例，总有效率为 66.67%；治疗组显效 6 例，有效 12 例，总有效

率为 64.29%，两组总有效率比较差异无统计学意义。非轮状病毒性肠炎对照组显效 11 例，有效 23 例，总有效率为 70.83%；治疗组显效 4 例，有效 36 例，总有效率为 80.00%，两组总有效率比较差异均无统计学意义，FAS、PPS 分析结论一致。见表 1。

2.2 两组止泻时间比较

两组整体、轮状病毒性肠炎、非轮状病毒性肠炎患者的急性腹泻止泻时间的中位时间均为 4 d，两

组中位止泻时间的 Log-rank 结果显示，差异均无统计学意义。FAS、PPS 分析结论一致。

2.3 两组中医证候疗效比较

治疗后，对照组临床痊愈 27 例，显效 39 例，有效 9 例，总有效率为 100.00%；治疗组临床痊愈 30 例，显效 42 例，有效 6 例，总有效率为 100.00%，两组总有效率比较差异无统计学意义，FAS、PPS 分析结论一致。见表 2。

表 1 两组临床疗效比较 (PPS)

Table 1 Comparison on clinical efficacy of diarrhea (PPS)

项目	组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
整体	对照	75	15	37	23	69.33
	治疗	78	10	48	20	74.36
轮状病毒性肠炎	对照	27	4	14	9	66.67
	治疗	28	6	12	10	64.29
非轮状病毒性肠炎	对照	48	11	23	14	70.83
	治疗	50	4	36	10	80.00

表 2 两组中医证候疗效比较 (PPS)

Table 2 Comparison on efficacy of TCM syndromes(PPS)

组别	n/例	临床痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	75	27	39	9	0	100.0
治疗	78	30	42	6	0	100.0

2.4 两组单项证候疗效比较

治疗 3 d，治疗组大便性状、食欲不振、神疲乏力、发热、口渴喜饮的消失率分别为 16.67%、23.38%、41.43%、100.00%、67.86%，均略高于对照组的 14.67%、23.29%、39.71%、88.89%、55.74%，两组比较差异均无统计学意义，其他单项症状的消失率均低于对照组，FAS、PPS 分析结论一致。见表 3。

治疗 5 d，治疗组大便次数、大便性状、食欲不振、神疲乏力、口渴喜饮、小便短黄的消失率分别为 92.31%、83.33%、77.92%、92.86%、91.07%、59.72%，均略高于对照组的 89.33%、77.33%、65.75%、92.65%、88.52%、58.46%，两组比较差异均无统计学意义，两组发热的消失率均为 100.00%，其他单项症状的消失率均低于对照组，FAS、PPS 分析结论一致。见表 4。

2.5 安全性分析

本次临床试验报道不良事件 2 例，其中对照组发生 1 例轻度便潜血阳性，发生率为 1.27%，停用研究

药物后，便潜血消失，经研究者判断为药物不良反应。治疗组发生 1 例轻度上呼吸道感染，发生率为 1.23%，与研究药物无关，患者自愈；两组不良事件及不良反应发生率比较差异均无统计学意义。

3 讨论

小儿急性水样便腹泻属中医学“泄泻”范畴，多因感受湿热之邪，蕴结脾胃，困阻中焦，传化失司，下迫大肠而成泄泻^[10]。本病四季均可发病，尤以夏、秋季高发，临床以湿热证多见。

肠炎宁颗粒是海南葫芦娃制药有限公司生产的中药制剂，具有清热、利湿、行气之功效，临床多用于急、慢性胃肠炎，腹泻，细菌性痢疾，小儿消化不良的治疗^[11]。本研究以小儿急性水样便腹泻湿热证为目标适应症，并以是否轮状病毒性肠炎为分层因素的设计，基于两方面考量：(1) 在肠炎宁原适应症中，“腹泻”为全部以腹泻为临床表现的疾病的总称，不能作为单一适应症；小儿消化不良指非感染性腹泻或食饵性腹泻，中医证候多表现为脾虚

表3 治疗3 d后两组单项证候疗效比较(PPS)

Table 3 Comparison on disappear rate of symptoms after treatment for 3 d (PPS)

项目	组别	n/例	消失/例	好转/例	无效/例	消失率/%
大便次数	对照	75	18	33	24	24.00
	治疗	78	13	39	26	16.67
大便性状	对照	75	11	57	7	14.67
	治疗	78	13	59	6	16.67
腹痛	对照	56	21	20	15	37.50
	治疗	57	15	23	19	26.32
食欲不振	对照	73	17	18	38	23.29
	治疗	77	18	19	40	23.38
呕恶	对照	42	30	6	6	71.43
	治疗	53	35	12	6	66.04
神疲乏力	对照	68	27	14	27	39.71
	治疗	70	29	16	25	41.43
发热	对照	9	8	0	1	88.89
	治疗	11	11	0	0	100.00
烦躁哭闹	对照	64	34	13	17	53.13
	治疗	60	31	13	16	51.67
口渴喜饮	对照	61	34	12	15	55.74
	治疗	56	38	9	9	67.86
小便短黄	对照	65	19	22	24	29.23
	治疗	72	18	26	28	25.00

表4 治疗5 d后两组单项证候疗效比较(PPS)

Table 4 Comparison on disappear rate of symptoms after treatment for 5 d (PPS)

项目	组别	n/例	消失/例	好转/例	无效/例	消失率/%
大便次数	对照	75	67	6	2	89.33
	治疗	78	72	5	1	92.31
大便性状	对照	75	58	16	1	77.33
	治疗	78	65	12	1	83.33
腹痛	对照	56	50	3	3	89.29
	治疗	57	49	2	6	85.96
食欲不振	对照	73	48	7	18	65.75
	治疗	77	60	5	12	77.92
呕恶	对照	42	42	0	0	100.00
	治疗	53	52	0	1	98.11
神疲乏力	对照	68	63	0	5	92.65
	治疗	70	65	1	5	92.86
发热	对照	9	9	0	0	100.00
	治疗	11	11	0	0	100.00
烦躁哭闹	对照	64	60	1	3	93.75
	治疗	60	52	1	7	86.67
口渴喜饮	对照	61	54	0	7	88.52
	治疗	56	51	1	4	91.07
小便短黄	对照	65	38	8	19	58.46
	治疗	72	43	8	21	59.72

证、脾肾阳虚证和伤食证，而慢性或迁延性腹泻，多表现为脾虚证、脾肾阳虚证和脾虚湿困证，表现为湿热证者仅占 1.46% 及以下^[2]，且多与本虚证并存，故不宜选用，而根据肠炎宁的药物组成与功效，确定其适应症为急性水样便腹泻湿热证。(2) 急性水样便腹泻主要包括轮状病毒性肠炎和肠产毒素大肠埃希菌肠炎，鉴于二者在临床表现、病程及预后接近，而后者在临床上尚无快速有效的病原学检测方法^[7]，无法将其作为适应症独立进行临床试验，故采取以是否轮状病毒性肠炎作为分层因素的设计。

本研究以急性腹泻疗效、中医证候疗效、症状消失率、止泻时间为有效性结局指标，其中以急性腹泻疗效和止泻时间为主要疗效指标。结果显示肠炎宁颗粒可缩短腹泻时间，改善轮状病毒性肠炎及非轮状病毒性肠炎的腹泻症状，减少大便次数、改善大便性状，缓解腹痛、食欲不振、呕恶、神疲乏力、发热、烦躁哭闹、口渴喜饮、小便短黄症状，对急性腹泻湿热证有治疗作用，与蒙脱石散相比疗效差异不明显；本次试验过程中，肠炎宁颗粒组未出现药物不良反应，安全性好。

综上所述，肠炎宁颗粒治疗小儿急性水样便腹泻（湿热证）有效，且有较好的安全性，有较好的临床应用价值。

参考文献

- [1] 中华医学会儿科学分会消化组，《中华儿科杂志》编辑委员会. 中国儿童急性感染性腹泻病临床实践指南 [J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(7): 483-488.
- [2] 叶礼燕, 陈凤钦. 腹泻病诊断治疗指南 [J]. 实用儿科临床杂志, 2009, 24(19): 1538-1540.
- [3] 王海荣, 朱振娜, 付合明, 等. 肠炎宁颗粒对幼龄小鼠的抗炎止泻作用及体外抗菌作用研究 [J]. 药物评价研究, 2017, 40(12): 1701-1705.
- [4] 郑凤娟. 肠炎宁颗粒治疗小儿秋季腹泻 50 例临床效果分析 [J]. 中国卫生标准管理, 2017, 8(11): 109-110.
- [5] 陈燕鸿, 吕冰, 何嘉敏. 思密达联合肠炎宁颗粒保留灌肠治疗小儿腹泻的临床观察 [J]. 中国现代药物应用, 2016, 10(12): 137-138.
- [6] 方鹤松. 小儿腹泻病学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 480-487.
- [7] 中华中医药学会儿科分会发布. 儿科常见疾病中药新药临床试验设计与评价技术指南 [S]. 2013: 44.
- [8] 方鹤松, 段恕诚, 董宗祈, 等. 腹泻病疗效判断标准的补充建议 [J]. 中国实用儿科杂志, 1998, 13(6): 384.
- [9] 沈怡, 刘伟, 蒋丽蓉, 等. 布拉酵母菌治疗儿童急性腹泻的多中心随机对照研究 [J]. 临床儿科杂志, 2008, 26(6): 528-531.
- [10] 马融, 韩新民. 中医儿科学 [M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 118-125.
- [11] 潘丽, 申琳. 肠炎宁颗粒治疗小儿消化不良的临床观察 [J]. 中草药, 2016, 47(12): 2147-2151.