

• 临床评价 •

止泻保童颗粒治疗小儿慢性迁延性腹泻病（脾胃虚弱、寒热凝结证）临床观察

田 恬¹, 胡思源^{2*}, 李新民², 张雅凤³, 冯晓纯⁴, 杨茂农⁵, 赵 琳⁶

1. 天津中医药大学, 天津 300193
2. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300193
3. 辽宁中医药大学附属第二医院, 辽宁 沈阳 110034
4. 长春中医药大学附属医院, 吉林 长春 130103
5. 四川省人民医院, 四川 成都 610072
6. 昆明医科大学第二附属医院, 云南 昆明 650101

摘要: **目的** 评价止泻保童颗粒治疗小儿慢性迁延性腹泻病（脾胃虚弱、寒热凝结证）的有效性及其安全性。**方法** 采用随机、双盲双模拟、阳性药平行对照、多中心临床研究的方法, 计划入选 140 例, 其中试验组、对照组各 70 例。试验组应用止泻保童颗粒与小儿腹泻宁合剂模拟剂, 对照组应用小儿腹泻宁合剂与止泻保童颗粒模拟剂。疗程 5 d。**结果** 疾病疗效, 两组显效率分别为 72.86%、37.88%, 试验组明显高于对照组 ($P=0.000\ 1$); 中位止泻时间, 试验组为 5 d, 明显短于对照组 ($P=0.003\ 9$); 中医证候总有效率, 两组分别为 85.71%、71.21%, 试验组明显高于对照组 ($P=0.041\ 0$); 两组大便稀溏、便次增多、肚腹疼痛、口干舌燥、小便短黄的消失率比较, 试验组均明显高于对照组 ($P<0.05$ 、 0.001)。上述结果的 PPS 分析与 FAS 分析结论一致。**结论** 止泻保童颗粒治疗 5 d, 对小儿慢性迁延性腹泻病（脾胃虚弱、寒热凝结证）有效, 能够明显减轻腹泻症状, 缩短止泻时间, 改善中医证候及单项症状, 疗效优于小儿腹泻宁合剂, 且未发现不良反应。

关键词: 止泻保童颗粒; 慢性迁延性腹泻病; 脾胃虚弱、寒热凝结证; 临床观察

中图分类号: R 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2015)02-0189-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2015.02.015

Clinical observation on Zhixie Baotong Granules for treatment of children chronic and persisting diarrhea induced by syndrome of spleen and stomach weakness and cold-heat congealing

TIAN Tian¹, HU Si-yuan², LI Xin-min², ZHANG Ya-feng³, Feng Xiao-chun⁴, YANG Mao-nong⁵, ZHAO Lin⁶

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China
2. The First Affiliated Hospital, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China
3. The Second Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110034, China
4. The Affiliated Hospital of Changchun University of Traditional Chinese Medicine, Changchun 130103, China
5. Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, China
6. The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650101, China

Abstract: Objective To assess the efficacy and safety of Zhixie Baotong Granules for the treatment of Children chronic persisting diarrhea due to the syndrome of spleen and stomach weakness and cold-heat congealing. **Methods** By the methods of random, double blind, and double dummy, parallel control of positive drug, and multi-center clinical trial, 140 cases were used in the study, which were divided into experimental and control groups; There were 70 in each group. Zhixie Baotong Granules with the simulated agent of Xiaoer-Fuxienging Mixture was used in the experimental group, Xiaoer-Fuxienging Mixture with the simulated agent of Zhixie Baotong Granules was used in the control group. The course of treatment was 5 d. **Results** After the treatment, the remarkable effect rates in the two groups were 72.86% and 37.88%, which was higher than in the experimental group than in the control group obviously ($P=0.000\ 1$).

收稿日期: 2015-02-04

作者简介: 田 恬, 女, 硕士研究生, 研究方向为中医儿科学。E-mail: tangtang880117@126.com

*通信作者 胡思源, 男, 教授, 博士生导师, 研究方向为中医儿科学和中药新药临床评价。Tel: (022) 27986262 E-mail: husiyuan1963@sina.com

The median time to check diarrhea, the experimental group was 5 d, shorter than the control group ($P=0.003\ 9$). The total efficacy rate of TCM syndrome in the two groups was 85.71% and 71.21%, which was higher in the experimental group than in the control group obviously ($P=0.041\ 0$). Comparing with the syndrome of loose stool, stool frequency, abdominal pain, mouth parched and tongue scorched, short yellow urine, the experimental group, the rate of disappearance was higher in the experiment group than in the control groups ($P<0.05, 0.001$). The conclusion of the PPS analysis and the FAS analysis was identical. **Conclusion** After the 5 d, Zhixie Baotong Granules is effective in the treatment of children chronic persisting diarrhea due to the syndrome of the spleen and stomach weakness and the coagulation of cold and heat by reducing the diarrhea symptoms, shortening the diarrhea time, changing the TCM syndrome, and the efficacy is better than Xiaer-Fuxiening Mixture. There is no side reaction found in the clinical treatment.

Key words: Zhixie Baotong Granules; chronic persisting diarrhea; syndrome of spleen and stomach weakness and cold-heat congealing; clinical observation

腹泻病是一组由多病原、多因素引起的以大便次数增多和大便性状改变为特点的消化道综合征。迁延性腹泻是常见的腹泻病,病程一般为2周~2个月,而2个月以上的则成为慢性腹泻,统称慢性迁延性腹泻^[1]。慢性迁延性腹泻并发症多,治疗棘手,对儿童生长发育危害较大,容易造成小儿营养不良、病毒感染,危及小儿生命健康。该病临床常用的治疗方法包括改善饮食结构、黏膜保护药物、补充水电解质、服用抗生素等。止泻保童颗粒是云南白药集团股份有限公司生产的治疗小儿细菌性痢疾的中药保护品种,为评价其治疗小儿慢性迁延性腹泻有效性与安全性,自2014年3月至2014年9月由天津中医药大学第一附属医院、辽宁中医药大学附属第二医院、长春中医药大学附属医院、四川省人民医院、昆明医科大学第二附属医院5家临床研究中心共同完成该药治疗小儿慢性迁延性腹泻病(脾胃虚弱、寒热凝结证)的临床试验,以期为新药研发提供依据。

1 试验设计

1.1 总体设计

采用随机、双盲双模拟、阳性药平行对照、多中心临床研究的方法,2014年3月—2014年9月从上述5家医院入选140例儿童慢性迁延性腹泻病例,其中试验组、对照组各70例。

1.2 诊断标准

西医诊断标准参照1998年《中国腹泻病诊断治疗方案》^[2]以及2009年发布的《儿童腹泻病诊断治疗原则的专家共识》^[3]制定。中医辨证诊断标准参照《中医病证诊断疗效标准》^[4]制定。

1.3 中医证候分级量化标准^[5]

主症以大便稀溏程度、便次增多的次数分为正常、轻、中、重四级,分别赋0、2、4、6分;次症以肚腹疼痛、四肢倦怠、恶心呕吐、口干舌燥、小

便短黄分为正常、轻、中、重四级,分别赋0、1、2、3分。

1.4 病例纳入标准

(1)符合小儿慢性迁延性腹泻病西医诊断标准者;(2)符合中医脾胃虚弱、寒热凝结证辨证标准;(3)年龄在6个月~3岁(<4岁);(4)患儿的监护人知情同意并签署知情同意书。

1.5 病例排除标准

(1)霍乱、痢疾,或其他侵袭性细菌所致的肠炎(脓血便);(2)小儿急性腹泻,以及糖原性腹泻、过敏性腹泻、非特异性溃疡性结肠炎;(3)重型腹泻、严重营养障碍和免疫缺陷患儿;(4)合并严重心、肝、肾、消化及造血系统等严重原发病的患儿;(5)对试验用药过敏或过敏体质者;(6)1个月内参加过其他临床试验者;(7)研究者认为存在任何不适合入选或者影响参与或完成研究因素的患儿。

1.6 实验用药及给药方法

止泻保童颗粒,云南白药集团股份有限公司生产,每袋2.5 g,产品批号:ZMA1301。止泻保童颗粒模拟剂由该公司提供,规格与止泻保童颗粒相同。

小儿腹泻宁合剂,江西普正制药有限公司生产,每支10 mL,产品批号:131002。小儿腹泻宁合剂模拟剂由该公司提供,规格与小儿腹泻宁合剂相同。

试验组给予止泻保童颗粒与小儿腹泻宁合剂模拟剂,对照组给予小儿腹泻宁合剂与止泻保童颗粒模拟剂。止泻保童颗粒及其模拟剂2.5 g/次,开水冲服,2次/d,周岁内小儿酌减。小儿腹泻宁合剂及其模拟剂口服,5 mL/次,2次/d。2组疗程均为5 d。

1.7 观测指标及时点

(1)人口学资料,包括性别、年龄、身高、体重质量等;(2)疗效指标,包括疾病疗效、止泻时间、中医证候疗效、中医证候总积分、单项证候疗效;(3)安全性评价指标,一般体检项目,包括血常规、

尿常规、便常规、心电图和肝功能丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (AST)、总胆红素 (TBIL)、碱性磷酸酶 (ALP)、谷氨酰转肽酶 (γ -GT)、肾功能尿素氮 (BUN) 和肌酐 (Cr) 等实验室指标。治疗前正常治疗后异常者, 应定期复查至随访终点。

1.8 不良事件观察

不良反应判断按肯定有关、可能有关、无法判定、可能无关、肯定无关分为 5 级, 前 3 项视为药物的不良反应。

1.9 疗效判定

参照《腹泻病疗效判断标准的补充建议》^[6]。

(1) 显效: 治疗 5 d 内粪便性状及次数恢复正常, 全身症状消失; (2) 有效: 治疗 5 d 内粪便性状及次数明显好转, 全身症状明显改善; (3) 无效: 治疗 5 d 内粪便性状、次数及全身症状均无好转甚至恶化。

止泻的定义: 连续 2 次出现成形便或连续 24 h 未排便^[7]。

中医证候疗效评价标准^[5] (1) 临床痊愈: 中医临床症状、体征消失或基本消失, 证候积分减少 $\geq 95\%$; (2) 显效: 中医临床症状、体征明显改善, 证候积分减少 $\geq 70\%$ 、 $< 95\%$; (3) 有效: 中医临床症状、体征均有好转, 证候积分减少 $\geq 30\%$ 、 $< 70\%$; (4) 无效: 中医临床症状、体征均无明显改善, 甚或加重, 证候积分减少不足 30%。

中医证候总有效率= (临床痊愈+显效+有效)/总例数

疗效指数 (n) = (治疗前总积分 - 治疗后总积分) / 治疗前总积分

中医单项症状疗效评定标准 (1) 临床痊愈: 症状消失, 积分降至 0 分; (2) 显效: 症状明显改善, 积分降低 2 个等级; (3) 有效: 症状有所改善,

积分降低 1 个等级; (4) 无效: 症状无改善。

1.10 统计分析方法

(1) 对于定量数据, 以例数、均数、标准差、最小值、中位数、最大值、上四分位数 (Q1)、下四分位数 (Q3)、95% 置信区间 (95%CI) 做描述性统计分析。组间比较采用 t 检验。若考虑基线等重要非处理因素的影响, 采用协方差分析。(2) 对于定性数据, 以各种类的例数及其所占百分比做描述性统计分析。计数资料各处理组组间的比较用 χ^2 检验、Fisher 精确概率法; 等级资料各处理组间比较采用 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、logistic 回归分析。

所有统计计算均用 SAS v9.3 统计分析软件进行。除特别说明外, 假设检验均采用双侧检验。整体比较检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 病例分布

本试验 5 个研究中心预期纳入 140 例受试者, 研究结束时各中心共入组患者 140 例, 其中试验组、对照组各入组 70 例。136 例受试者进入全分析数据集 (FAS), 其中试验组为 70 例、对照组为 66 例; 127 例受试者进入符合方案数据集 (PPS), 其中试验组为 64 例、对照组为 63 例; 140 例受试者进入安全性数据集 (SS), 其中试验组、对照组各 70 例。

2.2 基线可比性分析

试验组和对照组年龄 (岁)、体质量 (kg)、身高 (cm)、性别、民族、过敏史、体温 ($^{\circ}\text{C}$)、心率 (次/min)、呼吸 (次/min)、收缩压 (mmHg, 1 mmHg=0.133 kPa)、舒张压 (mmHg)、病程 (天)、疗前合并疾病与用药、腹泻病程、主症积分和、证候积分和等项目的组间比较, 差异无显著统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

表 1 两组一般资料比较

Table 1 Comparison on general information between two groups

组别	性别(男/女)	平均年龄/岁	体质量/kg	身高/cm	民族(汉/非汉)	过敏史(无/有)	体温/ $^{\circ}\text{C}$	心率/(次 $\cdot\text{min}^{-1}$)
试验	37/33	2.121 $\pm$ 1.083	12.531 $\pm$ 3.238	83.286 $\pm$ 10.218	70/0	70/0	36.653 $\pm$ 0.248	113.386 $\pm$ 15.180
对照	38/38	1.987 $\pm$ 1.063	12.421 $\pm$ 3.413	82.303 $\pm$ 9.651	64/2	66/0	36.642 $\pm$ 0.222	115.303 $\pm$ 14.125
组别	呼吸/(次 $\cdot\text{min}^{-1}$)	收缩压/mmHg	舒张压/mmHg	合并疾病(无/有)	合并用药(无/有)	腹泻病程/d	主症积分和/分	证候积分和/分
试验	26.371 $\pm$ 3.644	83.485 $\pm$ 3.496	54.971 $\pm$ 3.515	68/2	58/12	24.543 $\pm$ 12.098	5.400 $\pm$ 1.780	9.314 $\pm$ 2.517
对照	26.409 $\pm$ 3.428	82.828 $\pm$ 3.397	54.672 $\pm$ 3.604	66/0	51/15	23.667 $\pm$ 10.242	5.455 $\pm$ 1.590	8.970 $\pm$ 2.239

1 mmHg=0.133 kPa

3 疗效分析

3.1 慢性腹泻病疗效

治疗后试验组显效、有效、无效例数分别为 51、11、8 例，对照组的分别为 25、28、13 例，试验组显效率为 72.86%，对照组为 37.88%。两组腹泻病显效率的组间比较，差异具有统计学意义 ($CMH-\chi^2=16.744\ 1$, $P=0.000\ 1$)，试验组优于对照组；且 FAS、PPS 分析结果一致。

3.2 止泻时间

两组止泻时间的组间比较，经 Log-Rank 检验，中位止泻时间试验组 5 d，对照组未得出结果，量组比较差异具有统计学意义，且 FAS、PPS 分析结果一致，试验组止泻时间明显短于对照组。

3.3 中医证候总有效率

试验组临床痊愈、显效、有效、无效例数分别为 26、30、4、10 例，对照组分别为 3、27、17、19 例，试验组中医证候总有效率为 85.71%，对照组的为 71.21%，经 $CMH-\chi^2$ 检验，差异具有显著统

计学意义 ($CMH-\chi^2=4.1769$, $P=0.0410$)，且 FAS、PPS 分析结论一致，试验组优于对照组。

3.4 中医证候总积分

两组治疗后中医证候积分和及其与基线差值的组间比较、自身比较，差异均有统计学意义，中医证候的改善试验组优于对照组。两组治疗前后中医证候积分的组间比较经协方差分析，差异均有统计学意义 ($t=3.566\ 6$, $P=0.000\ 5$)，试验组高于对照组。上述结果的 FAS、PPS 分析结论一致，见表 2。

3.5 中医单项症状疗效

两组治疗后单项症状消失率（即临床痊愈）的比较，大便稀溏、便次增多、肚腹疼痛、口干舌燥、小便短黄症状差异的比较具有显著统计学意义 ($CMH-\chi^2=17.288\ 8$ 、 $5.422\ 8$ 、 $5.840\ 9$ 、 $4.370\ 8$ 、 $11.419\ 2$ ， $P=0.000\ 1$ 、 $0.019\ 9$ 、 $0.015\ 7$ 、 $0.036\ 6$ 、 $0.000\ 7$)，且试验组的结果优于对照组的。上述结果 FAS、PPS 分析结果一致，见表 3。

表 2 两组基线与用药后 5 d 中医证候积分和的 FAS 比较

Table 2 Comparison on TCM syndrome integral and FAS analysis from base line to treatment 5 d between two groups

组别	时间	n	Mean	Min	25%	50%	75%	Max	Std	95%CI	P 值
试验	基线	70	9.314	6	7	9	11	16	2.517	9.904~8.725	0.4015
	5 d	70	2.000	0	0	1	2	11	2.818	2.660~1.340	0.0004
对照	基线	66	8.970	6	7	8	10	17	2.239	9.510~8.429	
	5 d	66	3.742	0	1	3	6	10	2.725	4.400~3.085	

表 3 两组用药 5 d 中医单项症状疗效比较

Table 3 Comparison on therapeutic effect on each syndrome of TCM after treatment 5 d between two groups

症状	组别	n/例	临床痊愈		显效		有效		无效	
			例	率/%	例	率/%	例	率/%	例	率/%
大便稀溏	试验	70	54	77.14	0	0.00	4	5.71	12	17.14
	对照	66	28	42.42	1	1.52	13	19.70	24	36.36
便次增多	试验	70	58	82.86	0	0.00	1	1.43	11	15.71
	对照	66	43	65.15	0	0.00	3	4.55	20	30.30
肚腹疼痛	试验	37	29	78.38	0	0.00	3	8.11	5	13.51
	对照	32	15	46.88	0	0.00	3	9.38	14	43.75
四肢倦怠	试验	45	30	66.67	0	0.00	1	2.22	14	31.11
	对照	44	23	52.27	0	0.00	0	0.00	21	47.73
恶心呕吐	试验	34	30	88.24	0	0.00	0	0.00	4	11.76
	对照	24	20	83.33	0	0.00	3	12.50	1	4.17
口干舌燥	试验	56	37	66.07	0	0.00	4	7.14	15	26.79
	对照	50	24	48.00	0	0.00	0	0.00	26	52.00
小便短黄	试验	65	43	66.15	0	0.00	5	7.69	17	26.15
	对照	61	22	36.07	0	0.00	7	11.48	32	52.46

3.6 依从性分析

采用药物计数法进行依从性分析。颗粒与合剂的依从性分别为<80%、80%~120%，其中试验组分别为2、68例，对照组分别为1、65例。结果显示试验用药的依从性良好，差异无显著统计学意义($P=1.0000$)，且FAS、PPS分析一致。

3.7 安全性分析

研究者共报道临床不良事件6例，其中试验组临床不良事件4例（发热1例、湿疹1例、支气管炎2例），对照组报道临床不良事件2例（发热2例）。试验组不良事件发生率5.71%，对照组不良事件发生率3.03%。经研究者判断，临床不良事件与试验用药的关系均为“不可能有关”。

4 讨论

中医理论认为，小儿慢性迁延性腹泻病属于“久泻”范畴，多因泄泻日久不愈，脾阳受损，余邪留恋不去，寒热错杂所致，为本虚标实之证，以病程较长、大便稀溏、多于食后作泻、时重时轻、面色萎黄、形体消瘦为主要临床表现。脾虚则运化失职，因而水反为湿，谷反为泄，不能分清别浊，水湿水谷合污而下，形成泄泻。由于小儿稚阳未充、稚阴未长，患泄泻后较成人更易于损阴损阳发生变证，易出现泄泻不止、口干舌燥、小便不利、恶心呕吐等寒热错杂之症。

止泻保童颗粒由人参、白术、茯苓、白扁豆、苍术等中药组成，具有健脾止泻、温中化痢之功效，主治小儿脾胃虚弱、寒热凝结引起的水泻痢疾、肚腹疼痛、口干舌燥、四肢倦怠、恶心呕吐、小便不利诸症，契合本病的主要病机。小儿腹泻宁合剂由党参、白术、茯苓、葛根、甘草、广藿香、木香组成，功能为健脾和胃、生津止泻，临床常用于脾胃气虚所致的泄泻、腹胀腹痛、纳减。本方为7味白

术散原方，内寓标本同治之意，与止泻保童颗粒方义相近，故选其为阳性对照药以评价止泻保童颗粒相对于小儿腹泻宁合剂的疗效作用优势。

研究结果表明，止泻保童颗粒治疗小儿慢性迁延性腹泻病脾胃虚弱、寒热凝结证，其疾病疗效、止泻时间以及中医证候疗效、单项症状消失率（大便稀溏、便次增多、肚腹疼痛、口干舌燥、小便短黄），均优于临床常用的、同样具有标本兼治作用的小儿腹泻宁合剂，证实了该药的止泻作用、缩短病程作用 and 中医证候改善作用及其优势。研究过程中，试验组未发现有临床意义的理化检查异常改变与药物的不良反应，提示止泻保童颗粒临床应用安全，可应用于临床治疗小儿慢性迁延性腹泻病。

参考文献

- [1] 王 珏, 刘泉波, 许红梅. 儿童迁延性慢性腹泻的病因分析 [J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(2): 236-237.
- [2] 方鹤松. 小儿腹泻病的诊断和治疗 [J]. 实用儿科临床杂志, 2006, 26(9): 1537-1540.
- [3] 中华医学会儿科分会消化学组, 中华医学会儿科分会感染学组, 《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童腹泻病诊断治疗原则的专家共识 [J]. 中华儿科杂志, 2009, 47(8): 634-636.
- [4] 国家中医药管理局. 中华人民共和国中医药行业标准: 中医病证诊断疗效标准 [M]. 南京: 南京大学出版社, 1995.
- [5] 马 融, 胡思源. 儿科疾病中医药临床研究技术要点 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2012: 220.
- [6] 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.
- [7] 沈 怡, 刘 伟, 蒋丽蓉, 等. 布沈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.