

【临床评价】

新健胃片加倍剂量治疗功能性消化不良肝胃郁热证的多中心临床研究

杨 强¹, 钟成梁^{1*}, 李 磊², 李学武³, 李慧臻⁴, 龚 枚⁵

1. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300193

2. 长春中医药大学附属医院, 吉林 长春 130021

3. 陕西省中医医院, 陕西 西安 710003

4. 天津中医药大学第二附属医院, 天津 300150

5. 成都中医药大学附属医院, 四川 成都 610075

摘要: **目的** 评价新健胃片加倍剂量治疗功能性消化不良肝胃郁热证主要症状的有效性和安全性。**方法** 采用分层区组随机、双盲单模拟、平行对照、多中心临床研究的方法。5家临床试验单位纳入240例受试者,按1:1比例分为试验组和对照组。两组均口服新健胃片,试验组4片/次、3次/d,对照组2片/次、3次/d,疗程为2周。**结果** 治疗后两组(胃脘疼痛、烧心、胃脘胀闷、反酸吞酸等)主要症状有效率的比较,差异均有统计学意义,且试验组高于对照组,优效性检验成立;(呃逆、恶心呕吐、纳呆、口苦等)次要症状,组间差异有统计学意义,且试验组高于对照组($P<0.05$);中医证候疗效愈显率、功能性消化不良疗效总有效率的比较,试验组高于对照组,且差异有显著性统计学意义($P<0.05$)。试验组出现不良事件1例,经研究者判断,与试验药物不可能有关,不属于药物的不良反应;实验室检查及生命体征未发现具有临床意义的改变。**结论** 本次以原剂量为对照的新健胃片治疗功能性消化不良肝胃郁热证临床试验,加倍剂量后综合疗效均优于原剂量,且未提示更高的临床应用风险,具有一定的临床推广价值。

关键词: 新健胃片;功能性消化不良;肝胃郁热证;多中心临床研究

中图分类号: R975 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2019)10-2001-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.10.015

Multi-center clinical study on Xin Jianwei Pian doubling dosage for functional dyspepsia liver and stomach heat accumulation syndrome

YANG Qiang¹, ZHONG Chengliang¹, LI Lei², LI Xuewu³, LI Huizhen⁴, GONG Mei⁵

1. First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

2. Affiliated Hospital of Changchun University of Chinese Medicine, Changchun 130021, China

3. Shanxi Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xi'an 710003, China

4. Second Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

5. Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China

Abstract: **Objective** To evaluate the effectiveness and safety of Xin Jianwei Pian doubling dosage for functional dyspepsia stagnancy heat of liver and stomach syndrome. **Methods** Methods of parallel control, double blind, stratified random, multi-center clinical were used in this study. A total of 240 subjects were included in 5 clinical trial units, which were divided into treatment group and control group according to 1:1 ratio. Xin Jianwei Pian were used in both groups. The treatment course was 2 weeks, with 4 pills per time and 3 times per day in the treatment group and 2 pills per time and 3 times per day in the control group. **Results** There were significantly differences on effect lever and effective rate of main symptom (acid regurgitation, heartburn, gasteremphraxis, stomachache), and treatment group had higher effective rate than control group. There were significantly differences on syndrome of hiccups, nausea and vomiting, indigestion and bitter taste and treatment group had higher effective rate

收稿日期: 2019-02-10

第一作者: 杨 强,主任医师,研究方向为中西医结合消化系统疾病。Tel: (022)27986259 E-mail: 754468826@qq.com

*通信作者: 钟成梁,医学博士,副主任医师,研究方向为中药临床评价。Tel: (022)27986259 E-mail: clitipro@sina.com

than control group ($P < 0.05$). Treatment group had better TCM syndrome effect curative rate and disease total effective rate than control group, there were significantly differences ($P < 0.05$). There was one cases in treatment group happened adverse event in this study but not caused by drug. There was no clinically change in laboratory examination and vital signs. **Conclusions** The clinical trial of Xin Jianwei Pian with the original dose as the control for functional dyspepsia and liver-stagnation syndrome was better than the original dose after double-dose, and did not suggest a higher clinical application risk. It has certain clinical promotion value.

Key words: Xin Jianwei Pian; functional dyspepsia; stagnancy heat of liver and stomach syndrome; multi-center clinical study

功能性消化不良是指由胃和十二指肠功能紊乱引起的症状,而无器质性疾病的一组临床综合征^[1]。中医理论认为本病属于“胃脘痛”“痞满”范畴,肝气犯胃、肝胃郁热证约占功能性消化不良的51.3%,故临床治疗该病上应重视疏肝及清肝胆湿热^[2]。

新健胃片是承德颈复康药业集团有限公司研制的中成药,主要由苍术、陈皮、黄芩、大黄、碳酸氢钠组方,具有清热燥湿、制酸和胃的功效,用于肝胃郁热证之反酸吞酸、胃脘痞闷、消化不良等症。药效学研究显示该药具有减少胃酸、中和胃酸、保护利血平所致的胃溃疡、加快胃排空和肠推进的过程等作用;急毒、长毒试验未见明显毒性^[3-4]。为评价新健胃片加倍剂量治疗功能性消化不良肝胃郁热证的主要症状的有效性和临床应用安全性,根据国家局SFDA2007L00747号批件,由天津中医药大学第一附属医院联合4家临床研究机构进行了双盲、平行对照、多中心临床研究。

1 资料与方法

1.1 总体设计

采用分层区组随机、双盲、平行对照、多中心临床研究、优效性检验的方法。使用SAS软件产生随机数字,将受试者按1:1比例随机分至试验组和对照组;使用模拟剂完成双盲的实施,所有研究药物统一包装,保证外观、规格、口味等一致,在研究开始前按照随机表编盲,并将盲底封存,由统计者妥善保管。

本研究于2008年01月—2013年3月完成,纳入受试者240例,由天津中医药大学第一附属医院、长春中医药大学附属医院、陕西省中医医院、天津中医药大学第二附属医院、成都中医药大学附属医院5家新药临床评价中心共同完成,每家参试单位承担48例。本研究通过研究负责单位天津中医药大学第一附属医院医学伦理委员会批准(伦理批件号TYLL2007021)。

1.2 诊断标准

西医诊断标准(功能性消化不良)参照功能性

胃肠病罗马III标准^[5]。必须包括(1)以下1条或多条:①餐后饱胀不适,②早饱感,③上腹痛,④上腹烧灼感;(2)没有可以解释上述症状的功能性疾病。并且诊断前症状出现至少6个月,近3个月满足以上标准。

中医诊断标准(肝胃郁热证)参照中华人民共和国卫生部药政局标准(1988)^[6]制定。(1)主症为:①反酸吞酸、②烧心、③胃脘胀闷、④胃脘疼痛;(2)次症为:①嗝气、②呃逆、③恶心呕吐、④纳呆、⑤烦躁易怒、⑥口苦;舌质红、苔薄黄、脉弦。具备主症①②中至少1项和③④中至少1项,次症3项,参考舌脉,即可诊断肝胃郁热证。

1.3 纳入及排除标准

纳入标准:(1)符合功能性消化不良诊断及肝胃郁热证辨证标准;(2)年龄18~65岁;(3)试验前12周经胃镜或影像学检查排除胃肠肿瘤、息肉、消化性溃疡;(4)超声检查排除肝胆道系统疾病;(5)试验前72 h内已停用影响本试验的抗胆碱药物、解痉药或其他胃动力药;(6)知情同意并签署知情同意书者。

排除标准:(1)妊娠或哺乳期妇女;(2)患有严重的心、肝、肾及造血系统等疾病,患有严重的结缔组织疾病或内分泌疾病者;(3)合并精神疾病或严重神经官能症者;(4)有严重胃肠疾病,严重肝病或腹部手术史者;(5)不能表达主观不适症状者。

1.4 试验用药及给药方案

新健胃片,规格0.5 g/片,生产批号070828;新健胃片模拟剂,规格0.5 g/片,生产批号071121,均由承德颈复康药业集团有限公司提供。试验组口服新健胃片4片/次、3次/d;对照组口服新健胃片及其模拟剂,2片/次、3次/d。疗程均2周。

1.5 有效性评价

1.5.1 评价指标 (1)主症疗效(胃脘疼痛、烧心、胃脘胀闷、反酸吞酸);(2)次症疗效(嗝气、呃逆、恶心呕吐、纳呆、烦躁易怒、口苦);(3)中医证候疗效;(4)功能性消化不良症状疗效。以主症疗效为主要评价指标。

1.5.2 疗效评价标准^[7] (1)单项症状疗效评价标准:消失,疗后该项症状消失,单项评分为0;好转,疗后该项症状好转,单项评分下降但不为0;无效,疗后该项症状不变或恶化,单项评分不变或上升。(2)肝胃郁热证候疗效评价标准:临床痊愈,中医证候主症消失,疗效指数 $\geq 90\%$;显效,中医证候明显减轻, $90\% > \text{疗效指数} \geq 60\%$;有效,中医证候减轻, $60\% > \text{疗效指数} \geq 30\%$;无效,中医证候无减轻,疗效指数 $< 30\%$ 。(3)功能性消化不良症状疗效评价标准:临床痊愈,症状消失,疗效指数 $\geq 90\%$;显效,症状明显减轻, $90\% > \text{疗效指数} \geq 60\%$;有效,症状减轻, $60\% > \text{疗效指数} \geq 30\%$;无效,症状无减轻,疗效指数 $< 30\%$ 。

疗效指数=(疗前总积分和-疗后总积分和)/疗前总积分和

有效率=(症状消失例数+好转例数)/总例数

愈显率=(临床痊愈例数+显效例数)/总例数

1.6 安全性指标

(1)临床不良事件或不良反应;(2)生命体征,包括体温、心率、呼吸、血压;(3)实验室检查,包括血、尿、便常规、心电图、肝肾功能、血清电解质。以不良反应发生率为主要安全性评价指标。

1.7 统计方法

用SASv 9.13统计分析软件进行统计计算。定量数据用 t 检验或配对 t 检验。若考虑到中心或其他因素的影响,用方差分析;若考虑协变量的影响,用协方差分析。定性数据用 χ^2 检验、Fisher精确概率法、Wilcoxon秩和检验或Wilcoxon符号秩和检验;两分类指标及等级指标的比较若考虑到中心或其他因素的影响,采用Logistic回归检验。全部的假设检验均采用双侧检验,取 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 入组情况及可比性分析

共入选受试者240例,试验组、对照组均为120例;剔除19例,脱落8例。213例患者进入符合方案集(PPS)分析总体,228例患者进入全分析集(FAS)分析总体,240例患者进入安全数据集(SS)分析总体。其中试验组男45例、女66例,年龄19~65岁,平均年龄(40.60 $\pm$ 13.92)岁,平均病程(3.20 $\pm$ 4.89)年,中医证候积分(21.43 $\pm$ 5.91);对照组男49例、女68例,年龄18~65岁,平均年龄(43.51 $\pm$ 13.05)岁,平均病程(2.70 $\pm$ 3.90)年,中医证候积分(20.97 $\pm$ 5.62)。以上基线特征两组各分中心及整体组间比较,差异均无统计学意义,且FAS、PPS分析结论一致。

2.2 主症疗效

主要症状(胃脘疼痛、烧心、胃脘胀闷、反酸吞酸)有效率比较,经CMH χ^2 检验,差异均有统计学意义,且试验组高于对照组($P<0.05$)。FAS、PPS分析结果一致。单侧 $\alpha=0.025$, $\Delta=0$ 的优效性检验成立,提示在改善肝胃郁热证主要症状方面,加倍剂量优于原剂量,见表1。

2.3 次症疗效

次症(嗝气、呃逆、恶心呕吐、纳呆、烦躁易怒、口苦)疗效有效率的FAS分析结果显示呃逆、恶心呕吐、纳呆方面,组间差异有统计学意义,且试验组高于对照组($P<0.05$);PPS结果显示呃逆、恶心呕吐、纳呆、口苦方面,组间差异有统计学意义,且试验组高于对照组($P<0.05$)。见表2。

2.3.2 中医证候疗效 FAS(PPS)分析显示试验组中医证候疗效愈显率56.41%(60.19%)、对照组36.94%(39.05%),试验组高于对照组($P<0.05$)。两组

表1 中医主症疗效比较(FAS)

Table 1 Comparison on primary symptoms of TCM (FAS)

中医主症	组别	n/例	消失/例	好转/例	无效/例	有效率/%	有效率比较	
							统计量	P值
胃脘疼痛	对照	99	46	19	34	65.66	4.233 8	0.039 6
	试验	109	70	15	24	77.98*		
烧心	对照	103	41	28	34	66.99	5.037 1	0.024 8
	试验	105	63	22	20	80.95*		
胃脘胀闷	对照	110	29	30	5	53.64	12.059 3	0.000 5
	试验	115	49	38	28	75.65*		
反酸吞酸	对照	105	33	40	32	69.52	7.517 7	0.006 1
	试验	109	67	26	16	85.32*		

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

表2 中医次症疗效比较(FAS)
Table 2 Comparison on secondary symptoms of TCM (FAS)

中医次症	组别	n/例	消失/例	好转/例	无效/例	有效率/%	有效率比较	
							统计量	P值
暖气	对照	103	29	35	39	62.14	1.594 6	0.206 7
	试验	111	42	31	38	65.77		
呃逆	对照	78	28	18	32	58.98	9.306 9	0.002 3
	试验	83	54	8	21	74.70*		
恶心呕吐	对照	53	27	1	25	52.83	12.284 4	0.000 5
	试验	59	48	3	8	86.44*		
纳呆	对照	97	38	28	31	68.05	7.107 6	0.007 7
	试验	99	59	19	21	78.79*		
烦躁易怒	对照	87	37	14	36	58.62	0.755 8	0.384 6
	试验	94	49	10	35	62.77		
口苦	对照	90	33	24	33	63.34	3.275 4	0.070 3
	试验	94	54	10	30	68.09		

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

中医证候疗效等级、愈显率组间比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。FAS、PPS分析结果一致。见表3。

2.3.3 功能性消化不良疗效 FAS(PPS)分析显示试验组中医证候疗效总有效率为92.31%(94.44%)、对照组为77.48%(80%),试验组高于对照组($P < 0.05$)。两组功能性消化不良疗效等级、总有效率的组间比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。FAS、PPS分析结果一致。见表4。

2.4 安全性指标比较

本次试验中,试验组出现不良事件“病毒感染”

1例,不良事件发生率0.83%;经研究者判断,与试验药物不可能有关,不属于药物的不良反应。两组不良事件、药物不良反应发生率的组间比较,差异无统计学意义。两组实验室检查及生命体征,均未发现有临床意义的异常改变。

3 讨论

功能性消化不良是临床上最常见的一种功能性胃肠病,我国的调查资料显示该病约占胃肠病专科门诊患者的50%^[1,8]。采用功能性消化不良罗马III诊断标准对消化专科门诊连续就诊的患者进行

表3 中医证候疗效比较(FAS)
Table 3 Comparison on TCM syndrome effect (FAS)

组别	n/例	临床痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	愈显率/%	疗效等级比较		有效率比较	
							统计量	P值	统计量	P值
对照	111	8	33	47	23	36.94	13.136 3	0.000 3	8.736 2	0.003 1
试验	117	25	41	39	12	56.41*				

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表4 功能性消化不良疗效比较(FAS)
Table 4 Comparison on functional dyspepsia effect (FAS)

组别	n/例	临床痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	愈显率/%	疗效等级比较		总有效率比较	
							统计量	P值	统计量	P值
对照	111	8	32	46	25	77.48	20.540 8	0.000 1	17.256 0	0.000 1
试验	117	25	48	35	9	92.31*				

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

问卷调查,发现符合诊断标准者占就诊者的28.5%,占接受胃镜检查者的7.2%^[9]。其病因和发病机制至今尚未清楚,可能与胃肠动力障碍、内脏感觉过敏、胃底对食物的容受性舒张功能下降及精神和社会因素密切相关。西医对于此病的治疗尚无特效药,采用中医进行辨证治疗具有很好的效果,值得推广^[10]。中医理论认为功能性消化不良病位在胃肠,但发病与肝有关,治疗过程中多着眼于“胃、脾、肝”,治疗上多以调理脾胃升降、行气除痞消满为基本法则。

新健胃片由苍术、陈皮、黄芩、大黄、碳酸氢钠等组成,方中陈皮味辛、苦,性温,归脾经,理气调中、化痰燥湿;苍术味辛、苦,性温,归脾、胃经,益气健脾燥湿;黄芩味苦,性寒,具有清热燥湿、泻火解毒;大黄味苦,性寒,归大肠经,泻下功积、清热泻火、活血化瘀;诸药合用,共奏清热燥湿、制酸和胃之效。现代药理表明陈皮具有消胀止呕、祛痰平喘、保护心脏等多种功效^[11];苍术具有抗胃溃疡、促进胃排空、调节胃肠推进运动、抗腹泻、利胆、保肝、提高消化吸收功能等作用^[12];黄芩主要有抗菌、抗炎、抗过敏、抗氧化、增强机体免疫、抑制心脑血管疾病、抗肿瘤的药理作用^[13];大黄的主要活性成分蒽醌类化合物具有抗炎、抗肿瘤、抗纤维化等作用^[14]。前期药效学试验显示新健胃片具有以下4方面作用^[3]:(1)降低胃液的pH值和总分泌量;(2)对利血平所致胃溃疡有保护作用;(3)促进小鼠胃排空;(4)对胃酸产生中和作用。综上,新健胃片中各药味起到协同作用,可明显改善功能性消化不良肝胃郁热证所具有的反酸吞酸、胃脘痞闷、消化不良等症状。

本品为地方标准升级国家标准品种。地方标准的用法为每次2~4片,国家标准规定用法为每次2片。本课题组进行了新健胃片加倍剂量治疗功能性消化不良肝胃郁热证的多中心临床研究,结果证实了目前临床实践中最常用的4片用法是可行、且有效的。试验结果表明新健胃片治疗功能性消化不良肝胃郁热证,在缓解反酸吞酸、烧心、胃脘胀闷、胃脘疼痛、呃逆、恶心呕吐、纳呆症状,改善功能性消化不良及中医证候方面,试验组均优于对照组,即新健胃片加倍剂量后疗效优于原剂量。而且临床使用安全性较好,临床不良事件或不良反应发生率、肝肾功能、电解质等实验室理化指标,生命体征指标,均未提示新健胃片加倍剂量后较原剂量增

加临床应用风险。本品对于功能性消化不良的4个主要症状的疗效均较好,尤其对于反酸吞酸等为佳,与本品的组成特点相匹配。

尽管试验开始前进行了周密的设计,但是本研究仍然存在不足,如在当时条件下没有使用内镜辅助诊断,而强调了基于主要症状的临床诊断,在以后的研究中应该避免这样的问题。

综上所述,新健胃片加倍剂量治疗功能性消化不良肝胃郁热证的综合疗效优于原剂量且安全性良好,建议加倍剂量临床应用。

参考文献

- [1] 葛均波,徐永健.内科学第8版[M].北京:人民卫生出版社,2013.
- [2] 熊焰,孙泽群,刘继军,等.功能性消化不良与中医证型分布调查[J].中医药学报,2001,29(5):6-7.
- [3] 张金晓,田义红,郭传敏,等.新健胃片的药效学研究[J].中草药,2005,36(11):1688-1691.
- [4] 程晓翔,田义红,张金晓,等.新健胃片对大鼠的长期毒性研究[A]//中国药理学会制药工业专业委员会第十二届学术会议,中国药学会应用药理专业委员会第二届学术会议论文集[C].中国香港:2006.
- [5] Douglas A, Drossman R. The functional gastrointestinal disorder and the Rome III process [J]. Gastroenterology, 2006, 130: 1377-1390.
- [6] 中华人民共和国卫生部药政管理局.新药(西药)临床研究指导原则汇编[S].1993.
- [7] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[M].北京:中国医药科技出版社,2002.
- [8] 魏玉娜,户光,孙丹丹,等.质子泵抑制剂治疗功能性消化不良的Meta-分析[J].药物评价研究,2018,41(7):1330-1337.
- [9] 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组.中国消化不良的诊治指南(2007,大连)[J].中华消化杂志,2007,27(12):832-834.
- [10] 刘连英,李继霞.功能性消化不良的中医研究现状与展望[J].河南中医,2009,29(6):617-620.
- [11] 李卫霞.陈皮的药理分析及临床应用研究[J].医学理论与实践,2018,31(10):1521-1522,1555.
- [12] 张明发,沈雅琴.苍术及其有效成分对心血管和代谢系统药理作用的研究进展[J].抗感染药学,2017,14(2):244-249.
- [13] 罗燕子.中药黄芩的化学成分及药理作用的相关研究进展[J].临床合理用药杂志,2018,11(30):180-181.
- [14] 王亦君,冯舒涵,程锦堂,等.大黄蒽醌类化学成分和药理作用研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2018,24(13):227-234.