

小儿化食口服液治疗小儿功能性便秘食积化热证的多中心临床研究

胡思源^{1*}, 钟成梁¹, 王映霞², 丁 樱³, 白晓红⁴, 王建新⁵, 洪丽君⁶, 苏保玲⁷, 颜云盈⁸, 孙卫乾⁹, 严 明¹⁰, 潘树强¹¹

1. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300193

2. 天津中医药大学, 天津 300193

3. 河南中医药大学第一附属医院, 河南 郑州 136300

4. 辽宁中医药大学附属医院, 辽宁 沈阳 110032

5. 哈尔滨市儿童医院, 黑龙江 哈尔滨 150010

6. 牡丹江市中医医院, 黑龙江 牡丹江 157000

7. 长治医学院附属和济医院, 山西 长治 046011

8. 南宁市妇幼保健院, 广西 南宁 530011

9. 广州市番禺区中心医院, 广东 广州 511400

10. 鄂州市中医医院, 湖北 鄂州 436000

11. 钦州市妇幼保健院, 广西 钦州 535000

摘要: **目的** 评价小儿化食口服液治疗小儿功能性便秘食积化热证的有效性和安全性。**方法** 采用随机、双盲、安慰剂对照、多中心临床试验的方法。治疗组和对照组分别服用小儿化食口服液或其模拟药, 疗程1周。**结果** 共入选受试者238例, 其中治疗组120例、对照组118例。治疗后, 治疗组和对照组的自主排便(SBM)应答率分别为50%、36.52%, 中医证候疗效总有效率分别为81.36%、67.83%, 排便间隔有效率分别为68.64%、53.91%, 排便困难有效率分别为65.52%、48.25%。两组比较, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。试验中, 未发现不良事件。**结论** 小儿化食口服液短期治疗小儿功能性便秘食积化热证有效, 且安全性较好, 值得临床推广应用。

关键词: 小儿功能性便秘; 食积化热证; 小儿化食口服液; 随机对照试验

中图分类号: R969.4

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2018)12-2155-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.12.004

A multi-center clinical trial: Evaluation of Xiao'er Huashi Oral Liquid in treatment of functional constipation children (syndrome of internal heat stagnated from accumulated food)

HU Siyuan, ZHONG Chengliang, WANG Yingxia, DING Ying, BAI Xiaohong, WANG Jianxing, HONG Lijun, SU Baoling, YAN Yunying, SUN Weiqian, YAN Ming, PAN Shuqiang

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

2. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

3. The First Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 136300, China

4. The First Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, China

5. Harbin Children's Hospital, Haerbin 150010, China

6. Mudanjiang City Hospital of Traditional Chinese Medicine, Mudanjiang 157000, China

7. Heji Hospital Affiliated of Changzhi Medical College, Changzhi 046011, China

8. Nanning Maternal and Child Health Hospital, Nanning 530011, China

9. Guangzhou Panyu Central Hospital, Guangzhou 511400, China

10. Ezhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Ezhou 436000, China

11. Qinzhou City Maternal and Child Health Hospital, Qinzhou 535000, China

收稿日期: 2018-05-08

*通信作者: 胡思源, 教授, 主任医师, 博士生导师, 主要从事儿科中药的临床评价工作。E-mail: husiyuan1963@sina.com

Abstract: Objective To evaluate the efficacy and safety of Xiao'er Huashi (XEHS) Oral Liquid in the treatment of functional constipation children (syndrome of internal heat stagnated from accumulated food). **Methods** A randomized, double-blind, placebo-controlled and multi-center clinical research method were adopted. Eligible subjects were randomly assigned to receive either XEHS or placebo for oneweek. **Results** A total of 238 subjects were enrolled in this study, of which 120 were in the XEHS group and 118 were in the placebo group. After treatment, in the XEHS group and the placebo group, the standardized rates of spontaneous bowel movements were 50% and 36.52%, the total effective rate of traditional Chinese medicine syndrome efficacy were 81.36% and 67.83%, the effective rate of long defecation interval timewere 68.64% and 53.91%, the effective rate of difficult defecation was 65.52% and 48.25% , respectively. There was statistical significance difference between the two groups ($P<0.05$). During the study, no adverse event was reported. **Conclusion** XEHS is effective forshort-term treatment of functional constipation children (syndrome of internal heat stagnated from accumulated food), which is safe and worthy of clinical application.

Key words: children's functional constipation; syndrome of internal heat stagnated from accumulated food; Xiao'er Huashi Oral Liquid; RCT

小儿功能性便秘,又称单纯性便秘、习惯性便秘,是由肠道疾病或非全身疾病引起的原发性持续便秘。其主要表现为排便次数减少、排干硬粪便时疼痛,可伴随大便失禁,以及厌食、早饱、腹部膨胀和疼痛。最常见的触发因素,可能是疼痛或社会因素引起本能的克制排便。通常认为纤维素、水果和蔬菜的摄入量过低,便秘家族史,肥胖和体力活动少,与便秘的患病风险增加有关^[1-2]。流行病学调查结果显示,我国北方5城市2~14岁儿童功能性便秘的患病率在4.27%~5.02%,高发年龄段为2~3岁^[3]。影响胃肠功能、智力发育和记忆力、导致遗尿和便失禁是小儿功能性便秘的危害^[4-5]。

小儿化食口服液是广州市香雪制药股份有限公司生产的,具有消食化滞、泻火通便功效的中成药。为验证该药对小儿功能性便秘食积化热证的治疗作用,10家医疗机构进行了以安慰剂为对照的上市后再评价临床研究。临床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了本研究的试验方案(批准号TYLL2013[Y]字005)。

1 试验设计

1.1 总体设计

本试验采用分层区组随机、双盲单模拟、安慰剂平行对照、多中心临床研究、优效性检验的研究方法。试验于2013—2016年在天津中医药大学第一附属医院、河南中医药大学第一附属医院、辽宁中医药大学附属医院、哈尔滨市儿童医院、牡丹江市中医医院、长治医学院附属和济医院、南宁市妇幼保健院、广州市番禺区中心医院、鄂州市中医医院、钦州市妇幼保健院10家医疗机构进行。

共纳入受试者238例,治疗组和对照组分别为120例、118例。其中,脱落病例9例,剔除病例3例。226例受试者进入符合方案数据集(PPS)分析;233

例受试者进入全分析数据集(FAS)分析;238例受试者进入安全性数据集(SS)分析。全部病例均签署知情同意书。治疗组118例,其中男68例、女50例;平均年龄(5.509 ± 2.971)岁;每周自主排便(SBM)频次(1.924 ± 0.267);中医证候积分和 14.169 ± 3.624 。对照组115例,其中男59例、女56例;平均年龄(5.966 ± 3.255)岁;每周SBM频次(1.957 ± 0.205);中医证候积分和(13.765 ± 3.388)。两组一般情况比较没有统计学差异,具有可比性。

1.2 诊断与辨证标准

小儿功能性便秘的诊断,参照《功能性便秘的罗马III标准》^[2]。食积化热证的辨证标准,参考《中医病证诊断疗效标准》^[6]、2012年版《中医儿科常见病诊疗指南》^[7]、《诸福棠实用儿科学》(第7版)^[1]制定。主症:①排便间隔时间延长;②大便干结;③排便困难;④大便失禁。次症:①脘腹胀满;②不思乳食;③口臭;④恶心呕吐;⑤口渴;⑥烦躁;⑦夜眠不安。舌脉象:舌红,苔黄燥,脉沉数或指纹紫、在风关。具有主症2项或以上(其中排便间隔时间延长、大便干结必备),次症3项或以上,结合舌、脉象(指纹),即可明确诊断。

1.3 受试者的选择和退出

1.3.1 纳入标准 ①符合上述小儿功能性便秘诊断与食积化热证辨证标准者;②基线SBM次数 ≤ 2 次者;③年龄在1~14岁;④近3d内没有使用过助消化药物或其他消积导滞清热中药的患者;⑤监护人或患儿知情同意,并签署知情同意书。

1.3.2 排除标准 ①由结肠器质性病变(如肛裂、炎症、肿瘤、肠粘连、肠梗阻等)、直肠所致肠道狭窄引起者;②具有小儿功能性便秘潜在的报警症状体征者^[2];③合并有严重的肝、肾、心、脑、血液、内分泌、精神与神经等系统性疾病者;④过敏体质及对

试验药物过敏者;⑤研究者认为不宜参加临床试验者。

1.3.3 受试者退出标准 ①出现过敏反应或严重不良事件,根据医生判断应停止试验者;②试验过程中,患者继发感染,或发生其他疾病,影响疗效和安全性判断者;③受试者依从性差(试验用药依从性 $<80\%$ 或 $>120\%$),或自动中途换药;④各种原因的中途破盲病例。⑤无论何种原因,患者不愿意或不可能继续进行临床试验,向主管医生提出退出试验要求而中止试验者;⑥受试者虽未明确提出退出试验,但不再接受用药及检测而失访者。

1.4 给药方案

1.4.1 试验用药物 小儿化食口服液,由广州市香雪制药股份有限公司生产,规格10 mL/支,产品批号201304002。小儿化食口服液模拟剂,由广州市香雪制药股份有限公司提供,规格10 mL/支,产品批号201304002。

1.4.2 给药方法 治疗组口服小儿化食口服液,对照组口服小儿化食口服液模拟剂。1~3岁(含),5 mL/次,2次/d;3~7岁(含),10 mL/次,2次/d;7~14岁(含),10 mL/次,3次/d。疗程1周。开始用药时间为自然排便或助排后第1 d开始用药。试验期间,不改变平时饮食习惯。

1.4.3 合并用药的规定 ①试验期间,不得使用其他治疗小儿功能性便秘(食积化热证)的中西医药物;②临床试验期间不得使用中、西药泻剂。但服药间隔4 d及以上不排便、粪便嵌塞者,可以给予解除嵌塞药物或措施。③合并有其他疾病必须服用的药物和治疗方法,必须在合并用药表中详细记录。

1.5 有效性评价

1.5.1 有效性指标及观测时点 ①SBM频次及应答率;②中医证候疗效;③单项主要症状有效率。排便次数每天记录,其他均基线、用药满 (7 ± 1) d记录并评估。以SBM应答率为主要观察指标。

1.5.2 中医证候分级量化标准 参考《中医病证诊断疗效标准》^[6]、2012年版《中医儿科常见病诊疗指南》^[7]、《中药新药临床研究指导原则》^[8]制定。①主症:排便间隔时间延长、大便干结、排便困难分别赋0、2、4、6分,大便失禁按无、有,分别赋0、4分;②次症:脘腹胀满赋0、1、2、3分,不思乳食、口臭、恶心呕吐、口渴、烦躁、夜眠不安按无、有,分别赋0、1分。舌脉(指纹)不计分。

1.5.3 终点指标定义和疗效评价标准 ①SBM,定

义为排便前24 h内无口服泻剂或灌肠剂救援治疗的一次排便。②应答,定义为治疗后SBM频次 ≥ 3 次且较基线增加至少1次。③中医证候疗效评价标准,参考《中药新药临床研究指导原则》^[8]制定。临床痊愈:症状计分和减少 $\geq 90\%$;显效: $<90\%$ 症状计分和减少 $\geq 70\%$;有效: $<70\%$ 症状计分和 $\geq 30\%$;无效:未达到以上标准者。总有效率=(临床痊愈+显效+有效)/总例数。④中医单项症状疗效评价标准,参考《中药新药临床研究指导原则》^[8]制定,治疗后单项主要症状计分下降2分及以上为有效。基线及治疗后评分均为0者不评价该单项症状疗效。

1.6 安全性评价

安全性指标及观察时点包括:①可能发生的临床不良事件和(或)不良反应发生率;②生命体征:体温、静息心率、呼吸、血压;③血常规、尿常规、便常规、心电图和肝功能、肾功能。随时观察可能发生的临床不良事件或不良反应,其他指标用药前后进行检查。治疗前正常治疗后异常者,应定期复查至随访终点。

1.7 统计方法

所有统计计算均用SASv 9.3统计分析软件进行。定量数据采用 t 检验或Wilcoxon秩和检验。定性数据用 χ^2 检验/Fisher精确概率或Wilcoxon秩和检验,考虑到中心或其他因素的影响采用CMH χ^2 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 基线可比性分析

全部进入FAS、PPS分析总体的受试者,其年龄、体质量、身高、性别、民族、自主排便次数、中医证候积分和的组间比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

2.2 有效性分析

2.2.1 SBM应答率 治疗1周,治疗组的应答率为50.00%,对照组为36.52%,率差的95%置信区间(95%CI)为13.48%(0.75%,26.21%)。两组比较,差异有统计学意义($P<0.05$),FAS、PPS分析结论一致。FAS数据集结果见表1。

2.2.2 SBM频次 治疗1周,两组SBM频次比较,差异有统计学意义($P<0.05$),FAS、PPS分析结论一致。FAS数据集结果见表2。

2.2.3 中医证候疗效 治疗1周,两组中医证候等级疗效及其总有效率比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。FAS、PPS分析结论一致,FAS结果见表3。

2.2.4 单项症状有效率 治疗1周,两组排便间隔、

表1 SBM应答率(FAS)

Table 1 Response rate for SBM (FAS)

组别	n/例	SBM $\geq$ (3次·周 ⁻¹)/例	SBM<(3次·周 ⁻¹)/例	应答率/%
对照	115	42	73	36.52
治疗	118	59	59	50.00*

与对照组比较: * $P<0.05$ * $P<0.05$ vs control group

表2 SBM频次(FAS)

Table 2 Frequency of spontaneous bowel movements (FAS)

组别	n/例	SBM 频次
对照	115	2.730 $\pm$ 0.985
治疗	118	3.458 $\pm$ 1.777*

与对照组比较: * $P<0.05$ * $P<0.05$ vs control group

表3 中医证候疗效(FAS)

Table 3 Traditional Chinese Medicine syndrome effects (FAS)

组别	n/例	临床痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	115	6	16	56	3	67.83
治疗	118	19	18	59	22	81.36*

与对照组比较: * $P<0.05$ * $P<0.05$ vs control group

排便困难的有效率,治疗组均高于对照组,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。FAS、PPS 分析结论一致,FAS 结果见表4。

2.2.5 试验影响因素分析 两组受试者用药依从性和合并用药情况的组间比较,差异均无统计学意义,且FAS、PPS 分析结论一致。

表4 单项症状有效率(FAS)

Table 4 Effectiveness of individual symptoms (FAS)

主要症状	组别	n/例	有效/例	有效率/%	无效/例	无效率/%
排便间隔	对照	115	62	53.91	53	46.09
	治疗	118	81	68.64*	37	31.36
大便干结	对照	115	63	54.78	52	45.22
	治疗	118	66	55.93	52	44.07
排便困难	对照	114	55	48.25	59	51.75
	治疗	116	76	65.52*	40	34.48
大便失禁	对照	4	4	100	0	0
	治疗	2	2	100	0	0

与对照组比较: * $P<0.05$ * $P<0.05$ vs control group

2.3 安全性分析

试验过程中未发现临床不良事件。两组生命体征各项指标(体温、呼吸、心率、血压)测定值的均值比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。两组各项理化检查指标(血常规、尿常规、肝肾功能、心电图)的异转率(正常转异常或异常加重)比较,除血小板计数(PLT)、碱性磷酸酶(ALP 外),差异均无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

小儿功能性便秘属于中医学“便秘”范畴,多与小儿饮食不节、情志失调、素体实热或正气虚弱有关。其病位在大肠,与脾肝肾3脏相关,临床可见食积、燥热、气滞、气虚、血虚等证候,治疗以润肠通便为基本法则,药治食治并举,且根据病因与兼证不同选择不同的治法^[9]。

小儿化食口服液由山楂、六神曲、麦芽、槟榔、三棱、大黄、莪术、牵牛子组成,具有消食化滞、泻火通便的作用,前期药理学研究表明有促进大鼠胃排空,促进便秘小鼠的粪便排出及其止痛的作用^[10]。杨亚红^[11]用该药联合妈咪爱治疗64例2~6岁便秘患儿,总有效率达到96.9%。

本研究为中成药上市后再评价的探索性临床试验,目的是为短期应用改善功能性便秘的症状,评价其临床应用的有效性和安全性,设计遵循随机双盲、平行对照、多中心临床试验的一般原则,且功能性便秘属于功能性疾病,延迟治疗一般不会产生严重后果,因此选择安慰剂对照,做优效性检验。罗马III诊断标准以4岁为界,分为婴幼儿与青少年两个标准,因此本研究采用以年龄分层、随机的方法以保证各年龄段患儿均衡入组和按照年龄段给予不同的药物剂量^[12]。一般而言,为观察药物的有效性应设置1~2周导入期,导入期内仅给予基础治疗(饮食),不使用可干扰试验药物有效性的药物。但是不给予患儿治疗药物,既操作困难也存在伦理学问题,因此本研究未设置导入期。

试验结果显示,小儿化食口服液在增加SBM 频次、改善中医证候、缩短排便间隔时间、改善排便困

难症状方面,均显示出相对于安慰剂的疗效优势。但在改善大便干结症状方面,该药未显示出疗效优势,其可能的原因主要有3个:(1)是病程的自然缓解,(2)是饮食结构的不同,(3)是研究者评价大便干结时按最严重的评分。试验中未发现不良事件。

综上,小儿化食口服液短期治疗小儿功能性便秘食积化热证有效,且安全性较好,值得临床应用。

参考文献

- [1] 胡亚美,江载芳.诸福棠实用儿科学[M].第7版.北京:人民卫生出版社,2002.
- [2] 罗马委员会.功能性胃肠病罗马III诊断标准[J].胃肠病学,2006,11(12):761-765.
- [3] 张树成.小儿功能性便秘的流行病学调查、功能分类及部分类型的病理生理基础研究[D].北京:北京中国医科大学,2008:25-30.
- [4] Rajindrajith S, Devanarayana N M. Constipation in children: novel insight into epidemiology, pathophysiology and management [J]. J Neurogastroenterol Mot, 2011, 17(1): 35-47.
- [5] Bongers M E J, van Wijk M P, Retisma J B, et al. Long-term prognosis for childhood constipation: clinical outcomes in adulthood [J]. Pediatrics, 2010, 126(1): 156-162
- [6] 国家中医药管理局. 中华人民共和国国家标准·中医病证诊断疗效标准 [M]. 南京: 南京大学出版社, 1994.
- [7] 中华中医药学会. 中医儿科常见病诊疗指南 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2012.
- [8] 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: 272-276.
- [9] 马融. 全国中医药院校规划教材·中医儿科学 [M]. 第10版. 北京: 中国中医药出版社, 2016.
- [10] 张晓丹, 张秀娟, 刘建军, 等. 小儿化食口服液的药理学研究 [J]. 黑龙江商学院学报: 自然科学版, 1992, 8(4): 22-26.
- [11] 杨亚红. 小儿化食口服液治疗小儿便秘的临床观察 [J]. 内蒙古中医药, 2012(11): 56.
- [12] Savić I, Nikolić G, Marinković V, et al. Monitoring of thermal and oxidation stability of sodium picosulfate by modified RP-HPLC method [J]. Chem Ind Chem Engin Quart, 2010, 16(1): 103-110.