

保和丸超微配方制剂与传统汤剂对照治疗 功能性消化不良的临床研究

尹天雷¹ 李鹤白² 陈芳锐¹ 蔡光先¹

(1 湖南省中医药研究院,湖南省长沙市麓山路58号,410006; 2 世界中医药学会联合会)

摘要 目的:观察保和丸超微配方制剂与传统汤剂对功能性消化不良(痞满证)的疗效及安全性,探讨中药配方制剂与传统汤剂的量效关系。方法:将60例患者随机分为保和丸传统饮片组(20例)和超微配方制剂1/3剂量组(相当于传统饮片生药剂量的1/3)、1/5剂量组(每组各20例),给予相对的治疗药物,疗程7天。观察2组病、证疗效及症状改善情况。结果:保和丸传统饮片对功能性消化不良的显效率为15%,总效率为75%;1/3剂量组的显效率为15%,总效率为80%;1/5剂量组的显效率为5%,总效率为60%。保和丸传统饮片对饮食积滞证的总显效率为65%,总效率为90%;1/3剂量组的总显效率为55%,总效率为85%;1/5剂量组的总显效率为35%,总效率为75%。组间病、证疗效比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。试验过程中安全性指标无临床意义的异常变化,亦无不良事件发生。结论:保和丸超微配方制剂对功能性消化不良具有较好的临床疗效,能有效的改善受试者的临床症状,超微配方制剂仅需要传统剂型的1/5即可有效,而1/3超微配方制剂剂量就可以和传统剂量疗效相同。

关键词 功能性消化不良/中医药疗法; @ 保和丸

Treatment for Functional Dyspepsia with Ultra-fine vs. Traditional Decoction of Baohe

Yin Tianlei¹, Li Hebai², Chen Fangrui¹, Cai Guangxian¹

(1 Hu'nan Institute of Chinese Medicine, add.: No. 58, Lushan Road, Changsha city, Hu'nan Province, post code: 410006; 2 World Federation of Chinese Medicine Societies)

Abstract Objective: To investigate effectiveness and safeness of two preparations of Baohe: ultra-fine preparation vs. traditional decoction for functional dyspepsia (syndrome of stuffiness and fullness) and discover respective dose-effect relationship. **Methods:** A randomized trial was carried out on 60 patients who were respectively allocated to traditional decoction, or ultra-fine preparation (1/3, 1/5 of original herbal dosage) for a course of 7 days to observe the patients' conditions. **Results:** In the order of traditional decoction, 1/3 group and 1/5 group, curative rates and effective rates for dyspepsia were respectively 15%, 75% / 15%, 80% / 5%, 60%; curative rates and effective rates for food accumulation were 65%, 90% / 55%, 85% / 35%, 75%, there was no significant difference of any parameters abovementioned between groups ($P > 0.05$). Safeness-related abnormal change of clinical significance or adversary effect wasn't found. **Conclusion:** Ultra-fine preparation of Baohe is effective for relieving clinical symptoms of functional dyspepsia at five-fold reduction of original herbal amount, and as effective as traditional decoction at the three-fold reduction of original herbal amount.

Key Words functional dyspepsia/ Chinese medical therapy; @ Baohe wan

中药超微技术是随着现代粉体工程微粉化技术的发展而新兴的一门跨学科、跨行业的高新技术^[1]。该技术被应用到中药饮片和制剂领域以来呈现出良好的发展态势,引起科技界和中医药行业的广泛关注^[2]。目前中药超微研究以单味中药研究为多,考察中药超微复方的临床疗效和安全性对推动中药剂型改革和中医药的现代化具有积极的意义。我们在本研究中,严格遵循科研方法学要求,采用分层区组随机分组、双盲观察、保和丸超微配方制剂与传统制剂对照的研究设计方法,对其治疗功能性消化不良(痞满证)进行临床研究,现报道如下。

1 病例选择标准

1.1 病证诊断标准 功能性消化不良诊断标准,参照

全国《中医胃肠病学》^[3]制定: 1) 上腹胀痛或不适,早饱,嗝气,腹部胀气,厌食呕恶,泛酸反胃等上腹症状超过4周; 2) 内窥镜检查未发现溃疡、胃黏膜糜烂、肿瘤等器质性病变,未发现食管炎,也无上述疾病病史; 3) 经实验室、B超、X线等检查排除肝胆胰及肠道的器质性病变; 4) 无腹部手术史; 5) 胃肠动力检查可有胃肠动力障碍。

痞满证及诊断标准,参照《中药新药治疗痞满证的临床研究指导原则》^[4]制定: 1) 自觉胃部饱胀、胀满或胀痛不适; 2) 反复发作在4周以上。

饮食积滞证诊断标准,参照《中药新药治疗痞满证的临床研究指导原则》^[4]制定: 主症: 自觉胃脘部饱胀、胀满不适,纳差,嗝气,恶心或呕吐。次症: 胀痛拒按,

吐后痛缓,噎腐吞酸,矢气酸臭,大便不爽。舌脉:舌质淡,或红,舌苔厚腻,脉滑或弦。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:1)符合功能性消化不良的西医诊断标准之运动障碍型;2)符合痞满证的中医诊断标准及中医辨证为饮食积滞证;3)年龄18~65岁。排除标准:1)虽有痞满主症,但辨证不明确或有过多兼挟证;2)妊娠、哺乳期或准备怀孕的妇女;3)过敏体质或对本药药物组成成分过敏者;4)合并有心血管、肝、肾和造血系统等原发性疾病,以及有胃、食管器质性病变或肝、胆、胰疾病及结缔组织病、神经肌肉等全身性疾病、精神病患者。

2 试验方法

2.1 试验设计 采用分层区组随机、传统汤剂平行对照、双盲观察的临床试验设计方案。计划完成观察60例。试验前用计算机统计软件设计分组盲表和药物包装表,将60例病例分成3组。

试验药物及用法用量:对照药:保和丸传统饮片,由湖南省中医药研究院制剂室提供。处方:山楂15g,神曲15g,半夏15g,茯苓15g,陈皮10g,连翘10g,莱菔子6g。用冷水浸泡30min后,用煎药机煎制成口服液,每瓶100mL。批号:20060601。治疗药:保和丸超微配方制剂,由湖南省中医药研究院制剂室提供。1/3剂量组:以上药品相当于传统饮片1/3生药量的超微配方制剂,用沸水浸泡制成传统口服液,每瓶100mL。批号:20060602。1/5剂量组:以上药品相当于传统饮片1/5生药量的超微配方制剂,用沸水浸泡制成传统口服液,每瓶100mL。批号:20060602。

用法及疗程:各组均口服,每次1袋,1日2次,试验3组均以7天为1个疗程。

2.2 观察指标 1)疗效性观测指标:病、证主要相关症状和体征。2)安全性观测指标:生命基本指标(呼吸、体温、血压、心率);血、尿、便常规;肝、肾功能及心电图;不良事件及不良反应发生情况。3)观察时点:主要症状、体征在用药前、用药3天及用药后各检查记录1次,其他实验室指标在治疗前后各检查记录1次。

2.3 疗效判定标准 1)风热证疗效评定标准:显效:上腹胀满,噎气反酸等症状完全消失;有效:症状轻微,不影响或部分影响生活工作;无效:症状无改善。2)主要症状的疗效判定:消失:疗程结束后,症状消失;减轻:疗程结束后,症状分级减少但未消失;不变:疗程结束后,症状分级不变;加重:疗程结束后,症状加重。3)中医证候疗效标准:临床痊愈:疗程结束后中医临床症状、体征消失或基本消失,证候积分减少≥95%;显效:疗程结束后中医临床症状、体征明显改善,证候积分减

少≥70%;有效:疗程结束后中医临床症状、体征均有好转,证候积分减少≥30%, <70%;无效:疗程结束后中医临床症状、体征均无明显改善,甚或加重,证候积分减少<30%。采用尼莫地平法:[(治疗前总积分-治疗后总积分)/治疗前总积分]×100。

2.4 统计学方法 完成临床观察后,所有病例报告表进行双份独立录入,计算机程序辅助核查。基线及一般疗效指标分析采用完成病例数据集(FAS),主要疗效分析同时采用病例数据集(PP)及全分析集(FAS)。统计方法计量资料组间及治疗前后差值比较符合正态性者和方差齐性者采用t检验,不符合方差齐性者采用校正t检测;不符合正态性者采用中位数检验。计数型指标有序分类资料采用秩合检验,无序分类资料采用χ²检测。数据库录入软件使用EPI DATA 3.0英文版,统计软件包采用SPSS 11.0完成。

3 研究结果

3.1 基线分析 本次临床试验传统饮片组完成观察20例,其中男、女各50%,均为10例,受试者平均年龄为38.27±11.63岁,平均病程为5.55±3.58个月,证候积分为21.90±6.96分。1/3超微剂量组20例,男9例,女11例,平均年龄为45.34±12.75岁,平均病程为8.70±4.57个月,证候积分为22.35±6.96分;1/5超微剂量组男、女均为10例,受试者平均年龄为41.04±11.93岁,平均病程为6.20±4.61个月,证候积分为21.40±5.97分。3组间各个指标的组间比较差异均无统计学意义(P>0.05),提示各组受试者治疗前主要人口学资料和病情资料基本均衡。

3.2 疗效观察结果 功能性消化不良疗效统计结果见表1。保和丸传统饮片组对功能性消化不良的显效率为15%,总有效率为75%;超微配方制剂1/3剂量组的显效率为15%,总有效率为80%;超微配方制剂1/5剂量组的显效率为5%,总有效率为60%。但由数据分布可知,传统组与超微配方制剂1/3剂量组疗效基本相当,而超微配方制剂1/5剂量组疗效明显低于其余2组,但各组间的疗效比较差异均无统计学意义(P>0.05)。

中医证候疗效统计结果见表2。保和丸传统饮片

表1 保和丸临床试验功能性消化不良疗效统计结果(PP,FAS)

分组	N	显效	有效	无效	总显效率	总有效率
传统组	20	3(15.00%)	12(60.00%)	5(25.00%)	15.00%	75.00%
1/3组	20	3(15.00%)	13(65.00%)	4(20.00%)	15.00%	80.00%
1/5组	20	1(5.00%)	11(55.00%)	8(40.00%)	5.00%	60.00%

注:传统组与1/3组比较,统计量=0.25,P=0.8016;传统组与1/5组比较,统计量=1.23,P=0.2264;1/3组与1/5组比较,统计量=1.54,P=0.1318。

表2 保和丸临床试验中医证候疗效统计结果(PP,FAS)

分组	N	临床痊愈	显效	有效	无效	总显效率	总有效率
传统组	20	3(15.00%)	10(50.00%)	5(25.00%)	2(10.00%)	65.00%	90.00%
1/3组	20	3(15.00%)	8(40.00%)	6(30.00%)	3(15.00%)	55.00%	85.00%
1/5组	20	1(5.00%)	6(30.00%)	8(40.00%)	5(25.00%)	35.00%	75.00%

注:传统组与1/3组比较,统计量=0.52, $P=0.6073$;传统组与1/5组比较,统计量=1.95, $P=0.0592$;1/3组与1/5组比较,统计量=1.35, $P=0.1848$ 。

组对功能性消化不良饮食积滞证的显效率为65%,总有效率为90%;超微配方制剂1/3剂量组的显效率为55%,总有效率为85%;超微配方制剂1/5剂量组的显效率为35%,总有效率为75%。但由数据分布可知,传统组与超微配方制剂1/3剂量组疗效基本相当,而超微配方制剂1/5剂量组疗效明显低于其余2组,但各组间的疗效比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。

中医证候疗效积分见表3。本次临床试验3组治疗后中医证候积分与治疗前比较均有明显改善,与治疗前比较差异均有统计显著性差异($P<0.01$);但3组间治疗后及治疗后差值的组间比较差异均无统计显著性差异($P>0.05$)。

表3 保和丸临床试验中医证候积分变化情况($\bar{x}\pm s$)(PP,FAS)

分组	N	治疗前	治疗后	差值	组内前后比较 统计量	P
传统组	20	21.90±6.96	7.85±5.91	14.05±6.94	9.05	0.0000
1/3组	20	22.35±6.96	8.50±5.29	13.85±7.85	7.89	0.0000
1/5组	20	21.40±5.97	10.65±4.52	10.75±6.55	7.34	0.0000

注:传统组与1/3组比较,统计量=0.11, $P=0.9487$;传统组与1/5组比较,统计量=1.55, $P=0.2216$;1/3组与1/5组比较,统计量=1.35, $P=0.2686$ 。

3.3 不良反应观察结果 本次临床检测血、尿、大便常规及心电图、肝功能(ALT、AST)、肾功能(BUN、Cr),没有发现治疗前正常而治疗后异常,或治疗前异常而治疗后异常加重者。试验过程中没有观察到明显不良反应。

4 讨论

中药超微技术是随着超微粉体技术的发展而新兴的一门中药加工技术。该技术可使中药达到细胞级粉碎,能提高细胞破壁率,促进中药成分的溶出,从而提高中药的利用率与生物利用度^[5]。本次临床试验以保合丸为受试因素,考虑其超微配方颗粒与传统制剂治疗饮食积滞型功能性消化不良(痞满证)临床疗效与安全性,考虑超微配方颗粒与传统剂型的量效关系。从临床试验结果中可以看出,在疾病疗效方面,保和丸传统剂型对照组和超微配方颗粒1/3组疗效相近,高于超微配方颗粒1/5组,但各组之间相互比较,差异无统计学意义,3组证候疗效情况和疾病疗效类似。本次试验研究结果提示,超微配方颗粒仅需要传统剂型的1/5即可有效,而1/3传统剂量就可以和传统剂量疗效相同。超微配方颗粒是在超微配方制剂的基础上深入开发的项目,卫生、方便、减少了药材使用量,在本次试验中证明安全有效,值得推广应用。

参考文献

- [1] 吴基良,刘超.补阳还五汤对大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤的保护作用.中国老年学杂志,2004,(6):551-553.
- [2] 王志斌,尚改萍,何晓凡,等.补阳还五汤对凝血酶诱导血管内皮细胞释放NO,vWF,TFPI及表达组织因子的影响.湖南医科大学学报,2002,(4):551-553.
- [3] 李乾构,王自立.中医胃肠病学.北京:中国医药科技出版社,1993:1.
- [4] 国家药品监督管理局.中药新药临床研究指导原则.北京:中国医药科技出版社,2002:5.
- [5] 蔡光先,杨永华,李跃辉.超微粉体技术与中药饮片改革.世界科学技术——中医药现代化,2004,(2):67-70.

(2009-03-02 收稿)

世界中联2009国际区域性学术会议信息

世界中联把发展中医药学术,提高中医药科技水平和从业人员素质,推动中医药事业发展作为自己的奋斗目标。组织开展国际学术交流是世界中联最主要的业务活动。2009年,世界中联将分别在亚洲和中东欧中医药发展的重点城市——日本东京和匈牙利布达佩斯举办一次国际区域性学术会议。其中,由我会主办,日本临床中医药学会承办的“第一届(2009·东京)中日韩中医药大会”将于2009年10月24日-10月25日在日本东京召开,本次大会主题为“中医药临床研究方法和复方中药研究方法”;由我会主办,匈牙利中医药学会承办,匈牙利医学联合会(Motesz)协办的“世界中联(2009·布达佩斯)中医药国际论坛”将于2009年11月7日-11月8日在匈牙利布达佩斯召开,本次大会将就2个方面主题进行交流,分别为“中医药(包括针灸)临床研究进展”以及“中医药在中东欧发展的关键问题探讨”。我们真诚地企盼您参与这些国际区域性学术会议,与我们一道,共同搭建交流平台,为促进和带动中医药事业在不同区域的发展,让中医药造福全人类健康而努力。

咨询联系:世界中联秘书处学术部;北京市朝阳区小营路19号财富嘉园A座505室;100101;李进 wfcmxshb@vip.163.com;86-10-58650042/58650043(传真)。