

临床研究

健脾止泻方治疗艾滋病相关慢性腹泻的临床研究

田明¹ 倪量¹ 万钢¹ 杨小平² 高辉³ 谭行华⁴ 孙丽君⁵ 王玉光¹ 王融冰¹

(1 北京地坛医院感染病诊疗中心首都医科大学附属北京地坛医院; 2 河南省中医药研究院;

3 新疆维吾尔自治区传染病医院; 4 广州市第八人民医院; 5 北京佑安医院)

摘要 目的:观察健脾止泻方治疗艾滋病相关性慢性腹泻的临床疗效及安全性。方法:采用多中心、开放、实用性随机对照的临床研究方法,将 143 例艾滋病慢性腹泻患者随机分为 2 组,其中中医药治疗组 96 例,以健脾止泻中药配方颗粒加减治疗;对照组以易蒙停治疗 47 例,易蒙停胶囊(2mg/次,3 次/日);疗程均为 2 周。分别在试验进行的第 0 天、第 3 天、第 1 周、第 2 周进行相应指标的观测,评估中医药治疗艾滋病慢性腹泻的疗效和安全性。疗效的主要指标为腹泻量表评分及每日大便总量、大便次数相对患者基线的变化,以药物不良事件记录肝功能、肾功能、心电图、血尿便常规、便潜血、病毒学指标(HIV-RNA)等实验室检测指标监测药物的安全性。结果:治疗组和对照组的患者腹泻量表积分差异在疗程结束后有统计学意义($P=0.05$),治疗 1 周后 2 组的大便总量变化差异有统计学意义($P=0.05$),治疗组明显好于对照组。结论:健脾止泻方治疗艾滋病慢性腹泻安全有效,疗效优于易蒙停。

关键词 艾滋病;慢性腹泻/中医药;@ 健脾止泻方

Efficacy and Safety of Jianpi Zhixie Granule on Chronic Diarrhea of AIDS Patients

Tian Ming, Ni Liang, Wan Gang

(Center of Infection Disease of Beijing Ditan Hospital)

Abstract Objective: To investigate efficacy and safety of Jianpi Zhixie Granule on chronic diarrhea of AIDS patients. **Methods:** In the multi-center, open-label, controlled and randomized clinical trial, 143 AIDS patients with the symptom of chronic diarrhea were randomized to take Jianpizhixie granule ($n=96$) or Loperamide capsule ($n=47$, 2mg, 3times per day) for 2 consecutive weeks. The primary efficacy endpoints were score of Diarrhea Questionnaire, total stool volume and frequency changes relative to baseline levels. The safety parameters include adverse events, liver function, renal function, ECG, routine blood, urine, stool test, fecal occult blood, HIV-RNA and other laboratory indicators. **Results:** At week2, the score of Diarrhea Questionnaire between the two treatment arms was significantly different ($P=0.0196$). At week1, change of total stool volume was significantly different ($P=0.0497$). **Conclusion:** The Jianpizhixie granule has better efficacy and safety than Loperamide capsule on chronic diarrhea of AIDS patients.

Key Words AIDS; Chronic diarrhea; Chinese medical treatment; Loperamide capsule; Jianpizhixie Granule

慢性腹泻是艾滋病最常见的并发症之一,据报道,发达国家艾滋病患者慢性腹泻的发生率为 60%,而在发展中国家的发生率高达 90%。慢性腹泻可导致 HIV 感染者的死亡率显著增加,慢性腹泻患者通常还伴有不同程度的吸收障碍、营养不良,严重影响艾滋病患者的生活质量。目前,针对艾滋病慢性腹泻的病原学治疗及对症止泻药物(如奥曲肽、易蒙停、苯乙哌啶等)的临床试验效果均较差。因此,艾滋病慢性腹泻的治疗问题始终是艾滋病研究领域中的热点。本课题组于 2009 年 9 月-2011 年 3 月开展了一项多中心、随机、

开放、对照的临床试验,现将结果报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 本研究纳入的 153 例 HIV/AIDS 相关性慢性腹泻患者,均来自 2009 年 9 月-2011 年 3 月间北京地坛医院、北京佑安医院、广州市第八人民医院、昆明市传染病院、广西龙潭医院以及新疆维吾尔自治区传染病医院的门诊和住院患者。所有入组患者均签署知情同意书。6 家中心共入组艾滋病慢性腹泻患者 153 例,其中治疗组 102 例,对照组 51 例。脱落 5 例,治疗组脱落 4 例,对照组脱落 1 例,脱落率分别为 3.92% 和 1.96%,2 组脱落率无显著差异($P=0.6653$)。剔除 5 例:治疗组 2 例,对照组 3 例。实际完成病例 143 例。2 组患者的基线情况具有可比性。

1.2 诊断标准 依据 2004 年中华医学会制定的《艾

基金项目:国家十一五科技重大专项“艾滋病机会性感染及减少 HAART 毒副作用的中医药治疗方案/方法研究”(2008ZX10005-003)

滋病诊疗指南》的诊断标准以及国际艾滋病胃肠道黏膜疾病的诊断标准:腹泻次数多于3次/日,持续时间>1个月。同时采用叶任高《内科学》第7版(人民卫生出版社,2004年)对慢性腹泻的定义:排便次数增多(>3次/日),粪便量增加(>200mg/日),粪质稀薄(含水量>85%),腹泻持续时间超过4周。可伴有程度不同的腹痛、纳呆、消瘦、乏力、恶心呕吐及吞咽困难。

1.3 纳入标准 1)HIV 抗体(+); 2)慢性腹泻次数多于3次/日,>1个月; 3)年龄18~70岁; 4)近1个月内未接受过影响本试验观察的药物治疗; 5)受试者自愿并签署知情同意书。

1.4 排除标准 1)应用 HAART 药物(主要指蛋白酶抑制剂)抗病毒药物导致慢性腹泻者; 2)电子肠镜检查为肠道肿瘤和慢性溃疡性结肠炎者; 3)患有精神疾病,包括严重的癔症等; 4)无严重心、肝、肾等重要脏器疾病; 5)妊娠或哺乳期妇女,或准备妊娠妇女。

2 研究方案

中医药的临床辨治属于综合的复杂医疗干预体系的评价,因此本研究采用实用性随机对照临床试验的研究方法,开展了多中心、随机、开放、对照的研究,运用 SAS9.12 统计分析软件产生随机方案,并采用中央随机化系统进行受试者随机化和药物指定,将艾滋病慢性腹泻患者按 2:1 的比例随机分为治疗组和对照组,所有病例均按照 WHO 与美国 CDC 制定的艾滋病慢性腹泻诊断路径进行诊断:所有病例在入组时均进行3份大便标本的病原学检测及肠镜检查。

2.1 治疗方案 所有病例的基础治疗包括补液,纠正脱水和电解质紊乱,纠正酸中毒等,对大便粪便检查有病原学证据者,加用相应的抗生素治疗。治疗组在此基础上加用中药配方颗粒治疗或根据证候变化辨证使用其他方药。健脾止泻方,每日1剂,早晚分2次服用。处方:生黄芪 20g,山药 30g,补骨脂 10g,炮姜 6g,黄连 6g,升麻 12g,焦白术 10g,焦山楂 10g,木香 6g,葛根 20g,车前草 15g,炙甘草 6g。由三九医药股份有限公司提供,疗程2周。对照组在基础治疗的基础上加用易蒙停胶囊(2mg,3次/日),由西安杨森治药厂提供,疗程2周。

2.2 观察指标和方法 1)主要疗效指标:对腹泻量表、大便总量、大便频次等指标对比治疗前后的变化,进行统计学分析。2)安全性指标:根据不良事件监测并记录治疗前后肝、肾功能,心电图、血尿便常规、便潜血、病毒学指标(HIV-RNA)等安全性观察指标。

2.3 临床疗效评价标准 本项研究引入国际通行的万方数据

腹泻评价量表^[1]作为疗效评价的主要指标,该量表为患者自身评估报告量表,是用于评价艾滋病相关性腹泻严重程度的较为敏感的实用工具^[2]。主要以入组及疗程结束后2组量表评分的差异评估疗效。大便总量的变化以大便总量减少>50%为有效,大便总量减少<50%为无效。

2.4 统计学方法 采用 SAS9.12 软件进行统计分析。凡完成疗程者作为有效病例进行疗效评价,至少服用1次以上药物的所有病例进行安全性分析。2组患者基线情况的均衡性分析采用方差分析或 χ^2 检验;有效性比较采用考虑中心效应的 CMH 方法;腹泻量表评分变化的比较采用 *t* 检验;大便总量变化采用 χ^2 检验。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 进行描述,计数资料采用频数(构成比)进行描述。

3 结果

3.1 腹泻量表评分 2组治疗前腹泻量表评分分别为 12.89 ± 3.54 及 12.96 ± 3.97 ,差异无统计学意义($P=0.9179$),治疗2周后腹泻量表评分分别为 5.50 ± 1.78 及 6.95 ± 3.93 ,差异有统计学意义($P=0.0196$) (见表1及图1)。治疗1周后,在腹泻量表评分及大便总量变化方面治疗组均好于对照组。

表1 治疗前后2组患者腹泻量表总积分改变比较

	治疗组	对照组	P 值
治疗前	12.89 ± 3.54	12.96 ± 3.97	0.9179
治疗后3天	10.49 ± 2.66	10.57 ± 3.50	0.8908
治疗后1周	8.13 ± 2.40	9.02 ± 4.16	0.1798
治疗后2周	5.50 ± 1.78	6.95 ± 3.93	0.0196

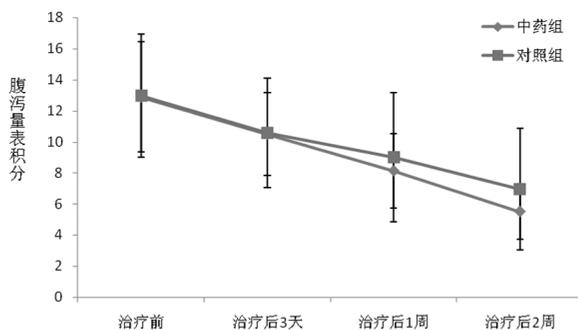


图1 治疗前后2组患者腹泻量表总积分改变比较

表2 治疗1周后2组大便总量变化的比较

	例数	有效	无效	P 值
治疗3天后	治疗组	94 (24%)	71 (76%)	0.4772
	对照组	46 (19%)	38 (81%)	0.4772
治疗1周后	治疗组	94 (50%)	47 (50%)	0.0497
	对照组	46 (33%)	31 (67%)	0.0497

3.2 经过 1 周的治疗后治疗组与对照组间的 24h 大便总量变化差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

3.3 治疗 3 天、1 周及 2 周后治疗组与对照组间 24h 大便次数变化差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3.4 安全性分析 研究期间未观察到严重的毒副作用, 不良反应主要表现为便秘、恶心、呕吐, 治疗组有 4 例终止治疗, 对照组有 1 例终止治疗(以上病例在停止用药并对症治疗后症状均缓解), 其他不良反应病例经减少用药次数或短暂停止和对症处理后症状均缓解。2 组药物不良反应发生率比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。2 组其他安全性指标在治疗前及治疗后比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

4 讨论

艾滋病相关性腹泻的严重程度及持续时间与机体的免疫功能及感染的病原体相关。目前艾滋病相关性慢性腹泻的治疗多在 HAART 的基础上予以对症治疗, Du Pont^[3]等发现由于 HAART 治疗难以达到肠道的黏膜组织, 接受 HAART 治疗后循环 CD4⁺ 细胞数目虽然很快得到提升^[4], 肠道中 CD4⁺ 细胞不会很快出现明显的恢复^[5], 因此, 接受 HAART 治疗后, 虽然病例大便病原学的阳性检出率明显降低, 但慢性腹泻的发生率并未降低。

中国医疗队在坦桑尼亚的艾滋病救治以及国内中药免费治疗的临床实践表明, 中医药辨证治疗艾滋病慢性腹泻疗效较好^[6-8], 能够在一定程度上改善患者的免疫状态^[9-10]。但是这些临床研究基本为小样本量研究, 慢性腹泻的诊断欠明确, 疗效评价标准较为模糊^[11], 难于客观评价中医药治疗艾滋病慢性腹泻的疗效。结合既往的临床研究结果及北京地坛医院近 5 年来的中医药临床实践, 我们认为艾滋病相关性腹泻以脾虚湿盛为核心病机, 所以本研究以健脾止泻法为治则加减进行辨证治疗。中药健脾止泻方黄芪、焦白术、炮姜、炙甘草取理中丸之意, 温中祛寒, 补气健脾; 山药补益脾胃、益肺滋肾; 补骨脂补肾助阳、温脾止泻; 升麻、葛根升阳举陷; 焦山楂消食止泻; 车前草清热利尿、渗湿止泻; 木香行气止痛、调中导滞; 黄连燥湿。该方充分体现了扶正祛邪, 标本同治的治疗原则。

研究结果显示, 治疗前后 2 组患者的腹泻量表评分及每日大便总量有明显变化, 组间比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 中药治疗组明显优于对照组。在安全性方面本研究未出现严重的不良反应事件, 不良反应多为便秘、恶心、呕吐, 症状多为轻、中度, 经短暂停药或对症处理后均得到缓解。临床研究证实, 该方不仅能减轻腹泻, 减少患者的临床症状, 还能提高患者

的生活质量, 且价格低廉, 安全无毒副作用, 是治疗艾滋病相关性慢性腹泻较为理想的一种治疗方法。由于本研究观察时间较短, 对于艾滋病慢性腹泻患者长期服用健脾止泻方的远期疗效和安全性以及对患者生活质量和腹泻愈后复发率等方面的影响有待于进一步的深入研究。

参考文献

- [1] Howard, R. M. Validation of a New Measure of Diarrhea. *Digestive Diseases and Sciences*, 1995, 40(9):1873-1882.
- [2] Nathan, M. T. Criterion-Related Validity of a Diarrhea Questionnaire in HIV-Infected Patients. *Digestive Diseases and Sciences*, 2002, 47(7):1421-1436.
- [3] Du Pont, H. L., and G. D. Marshall. HIV-associated diarrhea and wasting. *Lancet*, 1995, 346:352-356.
- [4] Guadalupe, etl. Severe CD4+ T-cell depletion in gut lymphoid tissue during primary human immunodeficiency type 1 infection and substantial delay in restoration following highly active antiretroviral therapy. *J. Virol*, 2003, 77:11708-11717.
- [5] Guadalupe, etl. Viral suppression and immune restoration in the gastrointestinal mucosa of human immunodeficiency virus type 1-infected patients initiating therapy during primary or chronic infection. *J. Clin. Pathol*, 2006, 79:559-568.
- [6] 祁燕伟, 等. 康力欣胶囊对 HIV/AIDS 患者临床疗效的初步评价. *中国现代医药杂志*, 2008, 10(11):54-56.
- [7] 李发枝, 等. 中医药对 173 例艾滋病患者 T 淋巴细胞亚群的影响. *中医杂志*, 2006, 47(1):31-32.
- [8] 杨国红, 张怀亮, 崔敏, 等. 参苓白术散治疗艾滋病相关性腹泻疗效观察. *中华中医药学刊*, 2008, 26(1):150-153.
- [9] 王健, 等. 艾宁颗粒联合 HAART 治疗 100 例 HIV/AIDS 患者的临床观察. *中国艾滋病性病*, 2008, 14(2):101-104.
- [10] 杨国红, 等. 参苓白术散治疗艾滋病相关性腹泻疗效观察. *中华中医药学刊*, 2008, 26(1):150-153.
- [11] 王翠芳, 王玉光, 等. 285 例 HIV/AIDS 患者腹泻状况的调查研究. *国际中医中药杂志*, 2010, 32(5):435-436.

(2011-04-12 收稿)◎

投稿须知: 撰写文章三要素

一篇文章主要从以下三方面衡量。这些也是撰写文章的基本要求。

1. 内容: 1) 有说服力, 即材料典型, 具有代表性, 比较新颖。2) 论点或命题正确。3) 用词和数据正确, 前后无矛盾。

2. 结构: 1) 主题明确, 中心突出。2) 条理清晰, 层次分明。

3. 文理: 1) 概念、判断、推理要合乎逻辑。2) 语法、修辞、标点运用恰当, 即符合语法。