达立通颗粒治疗功能性消化不良的临床研究

胡珂 甘淳 郑甦 高小翌
(江西中医学院附属医院 南昌 330006)

摘要:目的:评价达立通颗粒治疗功能性消化不良的有效性和安全性。方法:选取功能性消化不良患者 130 例,随机分为达立通颗粒组(治疗组)86 例和西沙比利片组(对照组)44 例,进行分层区组随机对照双盲模拟试验。治疗组口服达立通颗粒+西沙比利片模拟剂;对照组口服西沙比利片+达立通颗粒模拟剂;疗程均为 2 周。结果:对中医证候疗效,治疗组总显效率 65.44%,总有效率 97.29%;对照组分别为 61.66%、95.41%。2 组中医证候疗效比较无统计学意义($P>0.05$)。对痞满证候疗效而言,治疗组总显效率 56.09%,总有效率 94.74%;对照组分别为 50.00%、88.75%。2 组痞满证疗效比较无统计学意义($P>0.05$)。胃排空试验显示,治疗组总显效率 64.65%,总有效率 95.83%;对照组分别为 63.15%、96.43%。2 组胃排空疗效比较无统计学意义($P>0.05$)。在试验过程中,未发现明显不良反应。结论:达立通颗粒疗效与西沙比利相当,未发现明显的毒副作用。

关键词:达立通颗粒;功能性消化不良;中医药疗法;随机双盲对照试验

Abstract: Objective: To assess the effect and safety of Dalitong Granule in the Treatment of Functional Dyspepsia. Methods: The double-blind, double-dummy and randomized controlled method was adopted. 130 patients were randomized to the treatment group ($n=86$) and the control group ($n=44$). The therapeutic course for both groups was 2 weeks. Results: In the treatment group, the markedly effective rates and effective rates were 65.44% and 97.29% respectively. In the control group were 61.66% and 95.41% respectively. There was no significant difference between two groups ($P>0.05$). For effects on Piman syndrome, in the treatment group, the markedly effective rates and effective rates were 56.09% and 94.74% respectively. In the control group were 50.00% and 88.75% respectively. The results showed no statistical significant difference between two groups ($P>0.05$). For effects on gastric emptying function, in the treatment group, the markedly effective rates and effective rates were 64.65% and 95.83% respectively. In the control group were 63.15% and 96.43% respectively. There was no significant difference between two groups ($P>0.05$). No adverse effect was found in the observation. Conclusion: Dalitong granule has the same clinical effect as cisapride with no obvious toxic-adverse effects.

Key words: Dalitong granule; Functional Dyspepsia; Double-blind randomized controlled trial

中图分类号: R 256.3

文献标识码: B

文献编号: 1671-4040(2005)05-0003-02

本院为国家药品临床研究基地。本试验分层区组随机、双盲、双模拟、阳性药平行对照临床试验方法,观察达立通颗粒治疗功能性消化不良的疗效,并对其安全性作出评价。

1 对象与方法

1.1 研究对象 以《中药新药治疗痞满证的临床研究指导原则》^[1]和叶任高《内科学》中“功能性消化不良”的相关内容^[2]制定患者诊断标准。纳入标准:(1)患者年龄 18~65 岁;(2)符合痞满证的中医诊断标准及中医辨证为肝胃郁热证;(3)符合运动障碍型功能性消化不良的西医诊断标准;(4)已签署知情同意书者。排除标准:(1)虽有痞满主证,但辨证不明确或有过多兼挟证;(2)过敏体质者;(3)胃镜检查发现溃疡、胃粘膜糜烂、肿瘤等器质性病变及食管器质性病变;(4)合并有心、脑血管、肺、肝、肾及造血系统等原发性疾病、精神病患者;(5)已经采用其它类似药物治疗者。全部病例来源于 2002 年 6 月~2003 年 3 月江西中医学院附属医院的门诊患者,共 130 例,其中治疗组 86 例,其中男 32 例,女 54 例,年龄(37.95 ± 11.41)岁;对照组 44 例,其中男 17 例,女 27 例,年龄(36.80 ± 13.99)岁。2 组患者性别、年龄、治疗前病情程度(中医症状、痞满证程度、胃排空程度)、中医证候积分、舌象、脉象等方面比较,其差异均无统计学意义($P>0.05$),说明 2 组间具有可比性。

1.2 治疗方法 达立通颗粒组(治疗组):达立通颗粒由南昌振华医药科技研究所提供,6g/袋,批号:000417,每日 3 次,每次 6g,餐前 0.5h 服用;同时服用西沙比利模拟剂,每日 3 次,每次 5mg。西沙比利片组(对照组):西沙比利片由西安杨

森制药有限公司提供,每片 5mg,批号 000526193,每日 3 次,每次 5mg,餐前 0.5h 服用;同时服用达立通颗粒模拟剂,每日 3 次,每次 6mg。达立通颗粒模拟剂和西沙比利片模拟剂均由南昌振华医药科技研究所根据国家有关标准规范提供。2 组疗程均为 2 周。在观察过程中,不得使用其他与本药主治及功能相似的药物。

1.3 主要观察指标 (1)中医证候积分指标:包括胃脘部饱胀不适、嗝气、纳差、胃中灼热、嘈杂或泛酸、口干口苦、胃脘部轻微疼痛、舌象及脉象变化。(2)中医证候疗效、痞满证疗效和胃排空疗效:参考《中药新药治疗痞满证的临床研究指导原则》^[1]及《内科学》^[2]制定。分为痊愈、显效、有效、无效 4 级。(3)胃排空检查^[3]:钡条法测定固体胃排空功能:患者空腹进标准餐(统一提供牛奶 240mL 及肉包子 100g),而后将特制的钡条胶囊 2 粒(每粒内含 10 根钡条)服下,3h 后拍立位片 1 张,计数胃内钡条数并计算 3h 后胃内钡条残留率,残留 $\geq 50\%$ 者为排空功能障碍。轻度:残留 50%~60%;中度:残留 61%~79%;重度:残留 80%以上。(4)不良反应:以临床表现(症状及体征)及实验室指标(血、尿、大便常规、肝、肾功能及心电图检查)来判断是否有不良反应出现。

1.4 资料处理与统计分析 采用 Stata7.0 统计分析软件进行统计分析和处理。计量资料采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验或非参数检验,等级资料采用秩和检验。

2 治疗结果

2.1 中医证候疗效比较 见表 1。治疗组与对照组比较中医证候疗效,其差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 1 2 组患者中医证候疗效比较 例 (%)

组别	n	痊愈	显效	有效	无效	总有效率(%)
治疗组	86	17(18.78)	39(46.67)	29(31.79)	2(2.76)	97.29
对照组	44	5(10.42)	22(51.25)	15(33.75)	2(4.58)	95.41

注: Wilcoxon 秩和检验: Z=0.58, P=0.56。

2.2 中医证候积分比较 见表 2。治疗后 2 组患者中医证候积分较治疗前均有明显下降 (P < 0.05), 但 2 组之间治疗前后差值比较无统计学意义 (P > 0.05)。

表 2 2 组患者治疗前后中医证候积分比较 (X̄ ± S)

组别	n	治疗前	治疗后	差值	组内比较		组间比较
					t	P	
治疗组	86	19.15 ± 4.94	4.93 ± 4.24	14.22 ± 4.54	14.09	0.00	1.31 0.246
对照组	44	18.80 ± 4.95	5.33 ± 3.95	13.76 ± 5.02	7.36	0.00	

2.3 痞满证疗效比较 见表 3。2 组痞满证疗效差异比较, 无统计学意义 (P > 0.05)。

表 3 2 组患者痞满证疗效比较 例 (%)

组别	n	痊愈	显效	有效	无效	总有效率(%)
治疗组	86	46(50.32)	3(5.77)	32(38.65)	5(5.26)	94.74
对照组	44	19(43.75)	3(6.25)	17(38.75)	5(11.25)	88.75

注: Wilcoxon 秩和检验: Z=0.61, P=0.54。

2.4 舌象及脉象变化比较 见表 4。2 组患者舌象及脉象治疗后较治前均有明显好转 (P < 0.05), 但其组间比较无统计学意义 (P > 0.05)。

表 4 2 组患者治疗前后舌象及脉象变化比较 例

组别	n	正常舌象		舌边红、苔白或黄		正常脉象		脉弦或弦数		组内比较		
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	χ²	P	
治疗组	86	14	47	72	39	15.64	0.000	5	30	81	56	11.91 0.000
对照组	44	5	21	39	23	7.39	0.006	3	12	41	32	4.15 0.021

注: 2 组间治疗后舌象变化比较: χ²=1.01, P=0.48; 脉象变化比较: χ²=1.10, P=0.30。

2.5 胃排空疗效的比较 见表 5。在治疗前胃排空试验有异常的患者中, 2 组胃排空疗效比较差异无统计学意义 (P > 0.05)。

表 5 2 组患者胃排空疗效比较 例 (%)

组别	n	痊愈	显效	有效	无效	总显效率(%)	总有效率(%)
治疗组	74	43(58.89)	3(5.76)	24(31.17)	4(4.16)	64.65	95.83
对照组	38	22(57.73)	5(10.41)	10(28.27)	1(3.57)	63.15	96.43

注: Wilcoxon 秩和检验: Z=0.043, P=0.96。

2.6 安全性评价 治疗组 86 例患者, 均未发生不良反应, 安全性评价为 1 级; 对照组 44 例患者, 有 1 例患者服药 3d 后出现头痛, 未经任何处理自行缓解, 安全性评价为 2 级, 其余 43 例患者安全性评价为 1 级。

3 讨论

功能性消化不良 (FD) 的病因及发病机制至今尚未明确。大量临床研究表明, FD 的病理生理机制可能与胃动力障碍、胃感觉异常、胃电节律紊乱及胃肠激素等胃源性因素关系密切。一般认为, 上胃肠道动力障碍是 FD 的主要病理生理学基础^[4], 胃排空延迟是胃动力异常的综合表现, 大约有 10%~64% 的 FD 患者存在胃排空障碍^[5]。因此, 治疗常选用胃肠动力药促进胃肠蠕动, 改善胃排空障碍。本试验纳入的 130 例 FD 患者中, 经胃排空试验证实有 66 例存在胃排空障碍, 占总例数的 50.7%, 与文献报道相符。

促动力药 (激动剂) 是指能增强胃肠道收缩力和加速胃肠运转及减少通过时间的药物, 促进胃肠排空和移动^[6]。常用 5-HT₄ 受体激动剂, 如西沙比利。作为全胃肠道促动力药物西沙比利, 因增强结肠肌束对电兴奋的收缩反射, 促进肠道推动作用。闻氏研究发现西沙比利是一种新型的胃肠促动力

药, 通过选择性的作用于肠肌间神经丛, 促进其释放乙酰胆碱, 从而促进全胃肠道运动。晚近研究发现, 5-HT₄ 除了参于胃肠道运动的调节外, 还对疼痛感受的具有调节作用。有许多报道证实, 西沙比利可用于治疗 FD, 且取得良好疗效。故本试验选用西沙比利为阳性对照药。

功能性消化不良属中医“痞满”、“胃脘痛”等范畴。而痞满多由外邪内陷、饮食不化、情志失调、脾胃不运等导致中焦气机不利、升降失常而成的胃脘部痞闷胀不舒的一种自觉症状。病位在胃, 与肝、脾两脏关系密切。达立通颗粒由柴胡、枳实、木香、陈皮等中药组成。柴胡性味辛、苦、微寒, 入肝胆经, 具有疏肝解郁之功效, 善于疏理肝气而解胸腹肋肋胀痛之证。枳实性味苦、辛、微寒, 归脾、胃、大肠经, 有破气消积、化痰除痞的作用, 用于胃肠热结气滞、胸脘痞满之症。《名医别录》:“除胸肋痰癖, 破结实, 消胀满, 心下急痞痛, 逆气, 安胃气……。”李氏以钡剂造影法观察了柴胡、枳壳合剂对人体胃排空及小肠推进运动的影响, 结果表明, 服用柴胡、枳壳合剂后, 患者胃排空时间及钡条至回盲部时间比服药前有明显缩短 (P < 0.01); 并认为, 肝胃不和与消化系统功能性疾病之间有本质的联系^[7]。木香性辛、苦、温, 归脾、胃、胆、三焦经, 为行气止痛之要药, 《本草纲目》云:“木香乃三焦气分之药, 能升降诸气”; 陈皮性辛、苦、温, 归脾、肺经, 具有理气健脾、燥湿化痰之功, 多用于脾胃气滞证。全方共奏解郁清热, 和胃降逆之效。

本研究以胃肠动力药西沙比利片为阳性对照药, 显示治疗组中医证候疗效总显效率 65.44%, 总有效率 97.29%; 对照组总显效率 61.66%, 总有效率 95.41%。2 组中医证候疗效比较无统计学意义 (P > 0.05)。对痞满证候疗效而言, 治疗组总显效率 56.09%, 总有效率 94.74%; 对照组总显效率 50.00%, 总有效率 88.75%。2 组痞满证疗效比较无统计学意义 (P > 0.05)。胃排空试验显示, 治疗组总显效率 64.65%, 总有效率 95.83%; 对照组总显效率 63.15%, 总有效率 96.43%。2 组胃排空疗效比较无统计学意义 (P > 0.05)。表明达立通颗粒在中医证候疗效、痞满证疗效及胃排空试验改善方面与西沙比利片相当。

根据达立通颗粒临床观察结果, 表明该药具有解郁清热、和胃降逆的功效, 可以用于治疗功能性消化不良所致的胃脘部胀满不适等证, 其疗效确切。试验中未发现明显毒副作用, 可为临床用药提供新的选择。

参考文献

- [1] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002. 130
- [2] 叶任高. 内科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1999. 440~444
- [3] 何美蓉, 宋于刚, 何春容. 氟西汀治疗胃排空延缓的非溃疡性消化不良的疗效观察 [J]. 中国综合临床, 2002, 18(9): 798~799
- [4] 刘新光. 功能性消化不良与胃肠动力异常 [J]. 中华消化杂志, 2002, 22(1): 44
- [5] Scott AM, Kellow JE, Shuter B. Intra-gastric distribution and gastric emptying of solids and lipids in functional dyspepsia [J]. Dig Dis Sci, 1993, 38(12): 2 247~2 254
- [6] 郭传勇. 胃肠激素在肠易激综合征病理生理学的作用 [J]. 国外医学·生理病理科学与临床分册, 1994, 14(1): 35~36
- [7] 李康等. 李天太, 王耀华, 等. 小柴胡汤加味治疗胆汁返流性胃炎近期疗效观察 [J]. 中医杂志, 1983, 24(5): 41