

文章编号 1006-8147(2017)05-0442-04

论著

荆花胃康胶丸治疗慢性非萎缩性胃炎(胃脘痛寒热错杂夹瘀证)多中心随机对照临床试验

戴宁^{1,2}, 赵敏², 夏庆³, 江一平⁴

(1. 天津中医药大学, 天津 300193; 2. 天士力控股集团研究院, 天津 300410; 3. 四川大学华西医院, 成都 610041; 4. 江西中医学院附属医院, 南昌 330006)

摘要 目的: 评价荆花胃康胶丸治疗慢性非萎缩性胃炎(胃脘痛寒热错杂夹瘀证)的安全性及有效性。方法: 采用随机、阳性药平行对照、多中心临床试验的方法, 纳入 340 例病例, 分为试验组 255 例和对照组 85 例。试验组给予荆花胃康胶丸+香榆胃舒合剂模拟剂; 对照组给予香榆胃舒合剂+荆花胃康胶丸模拟剂, 疗程均为 28 d。观察治疗前后胃脘疼痛、胀满消失率、症状、体征变化和有无不良反应, 并进行血、尿、便常规、肝肾功能、心电图、腹部 B 超、胃镜检查、病理活检、幽门螺旋杆菌等检查。结果: 治疗后试验组和对照组的胃脘疼痛及胃脘胀满消失率分别为 58.3%、37.3%(FAS 集), 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$); 中医证候疗效试验组治疗后总显效率 75.3%, 总有效率 92.4%; 对照组总显效率 51.8%, 总有效率 83.1%, 两组间比较差异有统计学意义。结论: 荆花胃康胶丸是治疗慢性非萎缩性胃炎(胃脘痛寒热错杂夹瘀证)的安全有效药。

关键词 荆花胃康胶丸; 慢性非萎缩性胃炎; 胃脘痛寒热错杂夹瘀证; 随机对照试验

中图分类号 R969.4

文献标志码 A

Multicenter randomized controlled clinical trial on chronic non-atrophic gastritis treated with Jinghua weikang capsule

DAI Ning^{1,2}, ZHAO Min², XIA Qing³, JIANG Yi-ping⁴

(1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China; 2. Tasly Group Institute, Tianjin 300410, China; 3. West China Hospital Sichuan University, Chengdu 610041, China; 4. The Affiliated Hospital of Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330006, China)

Abstract Objective: To evaluate the efficacy and safety of Jinghua weikang capsules in the treatment of chronic non-atrophic gastritis (epigastric pain syndrome with chill and fever stasis). **Methods:** By using randomized, positive drug parallel controlled, multicenter clinical trial, there were 340 cases involved in study, including experimental group ($n=255$) and control group ($n=85$). The experimental group (given Jinghua weikang capsules+Xiangyu weishu mixture as simulation agent); the control group (given Xiangyu weishu mixture+Jinghua weikang capsules as simulation agent), the period of treatment was 28 d. The changes after treatment in epigastric pain, swelling disappearance rate, symptoms and body should be observed and contrasted with the data acquired before treatment. The adverse reactions were recorded meanwhile. Body examination was performed after treatment such as blood, urine, stool routine, liver and kidney function, electrocardiogram, abdominal B ultrasound, endoscopy, biopsy, Helicobacter pylori and so on. **Results:** The figure of experimental group and control group after treatment in epigastric pain and swelling disappearance rate were respectively 58.3% and 37.3% (FAS set), and the difference between two groups was statistically significant ($P < 0.05$). In the aspect of curative effect of traditional Chinese medicine for experimental group, the total apparent rate was 75.3% and the total effective rate was 92.4%. In control group, the total apparent rate was 51.8% and the total effective rate was 83.1% and the difference between two groups was statistically significant. **Conclusion:** Jinghua weikang capsule is effective medicine for treating chronic non-atrophic gastritis (epigastric pain syndrome with chill and fever stasis) and safe for patients.

Key words Jinghua weikang capsule; chronic non-atrophic gastritis; epigastric pain syndrome with chill and fever stasis; randomized controlled trial

慢性非萎缩性胃炎是不伴有胃黏膜萎缩性改变, 胃黏膜层见以淋巴细胞和浆细胞为主的慢性炎症细胞浸润的慢性胃炎, 在慢性胃炎中约占 80% 以上。慢性非萎缩性胃炎以上腹胀痛、饱胀、嗝气、反

酸、烧心、恶心、呕吐、食欲不振、乏力等为主要临床表现。因慢性非萎缩性胃炎病因较复杂, 易反复发作难以根治, 因此中医中药治疗慢性非萎缩性胃炎是目前研究的热点。荆花胃康胶丸是从土荆芥和水团花中提取有效成分而组成的复方制剂, 具有理气散寒、清热化瘀的作用, 适用于寒热错杂症, 气滞血

作者简介 戴宁(1976-), 女, 高级工程师, 硕士在读, 研究方向: 中药学, E-mail: daining96@163.com。

瘀所致的胃脘胀闷、疼痛、暖气、返酸、嘈杂、口苦等证。按照国家中药品种保护审评委员会关于中药保护品种延长保护期的临床试验的规定^[1],本研究以香榆胃舒合剂为阳性对照药,采用多中心随机对照试验方法,对荆花胃康胶丸治疗慢性非萎缩性胃炎(胃脘痛寒热错杂夹瘀证)的有效性和安全性进行再评价。

1 资料与方法

1.1 病例选择

1.1.1 诊断标准 慢性非萎缩性胃炎诊断标准参考《实用内科学》第13版内容^[2];以中国慢性胃炎研讨会共识意见^[3]及中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会2003年重庆《慢性胃炎的中西医结合诊治方案》内容制定^[4]。中医胃脘痛诊断标准参照《中药新药临床研究指导原则》^[5]、《慢性浅表性胃炎中医诊疗共识意见》^[6]的有关内容制定。中医辨证参照《中药新药临床研究指导原则》^[5]、《慢性胃炎诊疗指南》^[7],国家中医药管理局中医药标准化专题项目制定。

1.1.2 纳入标准 (1)符合西医诊断慢性非萎缩性胃炎标准;(2)符合中医胃脘痛诊断标准及寒热错杂夹瘀证辨证标准;(3)年龄18~65岁;(4)自愿签署知情同意书。

1.1.3 排除标准 (1)慢性萎缩性胃炎、特殊类型性胃炎、消化性溃疡、出血、消化道恶性肿瘤及外科患者;(2)尿HCG阳性者、孕妇、哺乳期妇女或有生育计划者(包括男性和女性);(3)合并心、脑、肺、肾和造血系统、内分泌系统等严重原发性疾病者;有其他并发症可影响疗效观察或对试验药物有禁忌的疾病;腹部手术史者;(4)合并有心血管、肝、肾和造血系统等严重原发性疾病(心功能Ⅱ级以上;ALT、AST>正常值高限1.5倍;Cr超过正常值上限);(5)精神病患者或有酒精/药物滥用病史;(6)根据研究者的判断、具有降低入组可能性或使入组复杂化的其他情况;(7)如工作环境经常变动等易造成失访的情况;(8)试验前3个月内参加其他药物临床试验者;(9)已知对该类药物过敏者或过敏体质(对两种及两种以上药物、食物或花粉过敏者);(10)辨证不明确或有过多兼夹证。

1.1.4 退出(脱落)病例标准 (1)病人自行退出(自觉疗效太差,不良反应等);(2)失访;(3)研究者劝其退出(依从性差,出现严重的合并症或并发症,严重不良事件);(4)虽然完成试验,但用药量不在应服量的80%~120%范围内;(5)泄盲或紧急揭盲的病例。对脱落的病例应详细记录原因,并将其最

后1次的主要疗效检测结果转接为最终结果进行统计分析。

1.1.5 剔除病例标准 (1)误诊;(2)未曾用药者;(3)无任何检测记录者;(4)由于使用某种禁用的药物,以致无法作有效性和安全性评价。

1.1.6 终止试验标准 (1)研究者发现严重安全性问题;(2)疗效太差,无继续进行试验的必要;(3)方案有重大失误;(4)申办方因经费或管理原因;(5)行政主管部门撤消试验,均可中途停止全部试验。

1.2 试验设计 采用随机、双盲双模拟、阳性药平行对照、多中心临床试验方法。

1.2.1 对照药选择 根据《中药品种保护指导原则》^[1]关于临床试验设计的要求,选择阳性对照。根据公认有效和同类对比的原则,选择已上市销售的香榆胃舒合剂为对照药。香榆胃舒合剂由贵州寿仙药业有限公司生产,国药准字B20020387。

1.2.2 样本量 预设对照组治疗28d后胃脘疼痛、胀满消失率约为50%,试验组治疗28d后胃脘疼痛、胀满消失率比对照组高20%,采用双侧检验, $\alpha=0.05$, $\beta=0.2$ (功效=80%),试验组与对照组按3:1比例分配病例,试验组例数为189例,对照组为63例,考虑脱落因素,增加20%的样本量,即试验组为228例,对照组为76例,共304例。

1.2.3 随机方法 采用中心分层方法。借助SAS统计分析系统产生304例随机化安排和相应的药物及病例分配方案。每一中心分配相互衔接的连续编码。药物随机方法的隐藏:随机号采用不透光信封密闭,由9个试验中心分别集中管理。

1.3 治疗方法

1.3.1 试验药物 试验药:荆花胃康胶丸,80mg/粒,由天津天士力制药股份有限公司生产,批号:20120201。国药准字Z10970067。对照药:香榆胃舒合剂,每瓶100mL,由贵州寿仙药业有限公司生产,批号:120106。国药准字B20020387。

模拟剂:荆花胃康胶丸和香榆胃舒合剂模拟剂均由天津天士力制药股份有限公司提供。

1.3.2 给药方法与疗程 试验组:荆花胃康胶丸2粒/次,饭前温开水送服,3次/d;香榆胃舒合剂模拟剂15mL/次,3次/d。对照组:香榆胃舒合剂15mL/次,3次/d;荆花胃康胶丸模拟剂2粒/次,饭前温开水送服,3次/d。疗程:28d。

1.4 观察指标与方法

1.4.1 症状、体征 给药前及给药后第7、14、21、28d详细观察受试者的症状、体征变化并记录分值。症状:胃脘胀痛,遇寒加重、胃脘痞满、口苦、嘈杂、噯

气、泛酸、胃脘灼热、纳呆食少。体征:舌象、脉象。

1.4.2 实验室检查 给药前行胃镜、病理活检、大便隐血、血糖、B 超检查;给药前及停药后行血、尿、便常规、心电图、肝功(ALT、AST、TB、ALP、 γ -GT)、肾功能(BUN、Cr)、幽门螺旋杆菌、尿妊娠试验(育龄妇女)检查。

1.4.3 不良事件与不良反应的观察 密切观察各种不良事件和不良反应,详细记录其发生时间、严重程度、处理过程与结果,关注有无严重不良事件和不良反应的发生。

1.5 疗效判断 标准胃脘疼痛及胃脘胀满消失率判断标准为:胃脘疼痛和胃脘胀满同时全部消失的百分率。中医证候疗效依据《中药新药临床研究指导原则》制定,按痊愈、显效、有效和无效 4 级评定。临床痊愈:中医临床症状基本消失,症状积分减少 $\geq 95\%$;显效:中医临床症状明显改善,症状积分减少 $\geq 70\%$;有效:中医临床症状好转,症状积分减少 $\geq 30\%$;无效:中医临床症状无明显改善甚或加重,症状积分减少 $<30\%$ 。

1.6 不良反应判断标准 不良事件与试验药物关系的因果关系判断依据卫生部药品不良反应监测中心制订的肯定有关、很可能有关、可能有关、可能无关、肯定无关 5 级标准进行评定。其中肯定有关、很可能有关和可能有关将认为是药物引起的不良反应。

1.7 统计学方法 分析数据集选择全分析集(FAS)、符合方案集(PPS)、安全数据集(SS)。统计软件采用

SAS 9.1.3 软件。连续变量计算其例数、均值、标准差、中位数、最小值和最大值;胃脘疼痛及胃脘胀满消失率,采用 χ^2 法比较组间差异;中医证候等级疗效,采用 MH 卡方比较组间差异;中医证候积分率化值、实测值,采用 t 检验比较组间差异。所有统计检验均采用双侧检验, P 值小于或等于 0.05 将被认为所检验的差别有统计意义。

2 结果

2.1 一般资料 本研究共纳入 340 例慢性非萎缩性胃炎(胃脘痛寒热错杂夹瘀证)患者,脱落 15 例,剔除 5 例。试验组(荆花胃康胶丸)与对照组(香榆胃舒合剂)脱落率分别为 5.1%和 2.4%。最终有效病例数 320 例,其中试验组 239 例,对照组 81 例。两组治疗前在年龄、身高、体质量和一般资料,体温、心率等生命体征,病程、发作频率、既往史、过敏史、治疗史和现病史,中医证候积分比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性(表 1)。

2.2 临床疗效

2.2.1 胃脘疼痛及胃脘胀满消失率比较 试验组与对照组治疗 28 d 后,胃脘疼痛及胃脘胀满消失率分别为 58.3%、37.3%,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$),PPS 与 FAS 结果一致。表明试验组荆花胃康胶丸对胃脘疼痛及胃脘胀满消失率疗效优于对照组香榆胃舒合剂(表 2)。

2.2.2 中医证候疗效比较 试验组与对照组总显效率分别为 75.3%、51.8%;总有效率分别为 92.4%、83.1%,两组间比较差异有统计学意义(表 3)。

表 1 两组一般资料可比性分析

Tab 1 Comparability analysis on general information of two groups

组别	<i>n</i>	年龄/岁	性别(男/女)	病程/d	中医证候积分	发作频率
试验组	252	44.15±12.62	98/154	12.11±10.21	23.34±4.98	3.60±1.63
对照组	83	42.36±12.44	32/51	11.75±8.57	22.27±4.88	3.46±1.40
统计量		1.122	0.003	0.073	1.716	0.709
<i>P</i>		0.263	0.957	0.787	0.087	0.479
方法		<i>t</i>	χ^2	Wilcoxon	<i>t</i>	<i>t</i>

表 2 胃脘疼痛及胃脘胀满消失率多中心分析[*n*(%)]

Tab 2 Multicenter analysis for epigastric pain and swelling disappearance rate [*n*(%)]

组别	FAS			PPS		合计
	消失	未消失	合计	消失	未消失	
试验组	147(58.3)	105(41.7)	252	137(57.3)	102(42.7)	239
对照组	31(37.3)	52(62.7)	83	31(38.3)	50(61.7)	81
统计量	11.040			8.804		
<i>P</i>	0.001			0.003		
方法	χ^2			χ^2		

表3 中医证候疗效多中心分析(FAS)

Tab 3 Multicenter analysis for curative effect of traditional Chinese medicine

组别	n	临床痊愈/n	显效/n	有效/n	无效/n	临床痊愈率/%	总显效率/%	总有效率/%
试验组	251	84	105	43	19	33.5	75.3	92.4
对照组	83	14	29	26	14	16.9	51.8	83.1

2.3 安全性评价

2.3.1 安全性检测 安全性检测结果表明受试者服用荆花胃康胶丸后血常规、尿常规、肝功、肾功、心电图检查指标无异常变化。

2.3.2 不良事件 试验过程中,试验组有1例出现不良事件,不良事件发生率为0.4%。1例不良事件为上呼吸道感染,持续约10 d,未停用试验药物,自行服用抗感染药物治疗后消失,研究者判定与试验药物无关。对照组无不良事件发生。两组不良事件发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

荆花胃康胶丸由土荆芥和水团花组成。土荆芥为藜科植物,具有祛风,消肿,杀虫,止痒的功效。水团花属茜草科植物,有清热利湿,消瘀定痛,止血生肌之功能。本方中以土荆芥为主药,其性辛温,能散寒理气,止脘痛除腹胀。水团花与之相配伍可活血化瘀,兼具止血生肌、清热利湿之力^[8]。两药配合使用,能够达到缓解上腹疼痛,促进溃疡愈合,恢复肠胃功能。同时,药物中的挥发油成分能起到迅速止痛的效果。

现代药理研究结果证明,荆花胃康胶丸有抑制幽门螺杆菌^[9]、促进胃动力、减少胃酸分泌、增强胃黏膜屏障的作用^[10]。其对乙醇所造成的大鼠胃黏膜损伤有较好的修复作用。其机制与增加前列腺素E2和表皮生长因子有关,从而抑制胃酸分泌,增加胃黏膜血流量,刺激胃黏液和碳酸氢根的分泌,进而促进上皮修复^[11]。有临床试验表明,荆花胃康胶丸全量治疗14 d后患者5 h胃排空率明显提高,提示荆花胃康胶丸具有一定的促进胃排空效应。与对照药物吗丁啉相比,荆花胃康胶丸全量治疗对上腹不适及上腹痛症状的改善明显优于吗丁啉^[12]。另有文献报道,选用荆花胃康胶丸治疗的患者腹胀、嗝气等临床症状的改善要优于含铋四联组^[13]。西医治疗伴有消化性不良症状的慢性胃炎常常使用促胃肠动力剂,保护胃黏膜治疗,清除幽门螺杆菌和抑制胃酸治疗。相比之下,中医采用辨证施治,根据不同的症状使用不同的药物,荆花胃康胶丸具有明显改善

上腹不适、上腹痛症状和早饱症状^[15]。

本次随机对照试验结果证明荆花胃康胶丸与同类治疗药物香榆胃舒合剂相比,在治疗慢性非萎缩性胃炎过程中,对于胃脘疼痛及胃脘胀满消失率分别为58.3%、37.3%,治疗效果明显要优于后者;并且对于慢性非萎缩性胃炎引起的中医临床症状也有明显的改善作用。在试验过程中,未发现该药物引起的不良反应,治疗前后也未发现血、尿、便常规、心电图、肝肾功能异常。综上所述,本研究进一步证实荆花胃康胶丸在治疗慢性非萎缩性胃炎方面安全有效,且服用方便,为临床治疗提供了新的选择。

参考文献:

- [1] 国家食品药品监督管理局.中药品种保护指导原则[Z],2009
- [2] 陈灏珠.实用内科学[M].第13版.北京:人民卫生出版社,2009
- [3] 中华医学会消化病学分会.中国慢性胃炎共识意见[J].胃肠病学,2006,11(11):674
- [4] 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会.慢性胃炎的中西医结合诊治方案(草案)[A].中国中西医结合学会第十五次全国消化系统疾病学术研讨会论文汇编,2003:6
- [5] 郑筱萸.中药新药指导原则(试行)[M].北京:中国医药科技出版社,2002:58
- [6] 张声生,李乾构,黄德平,等.慢性浅表性胃炎中医诊疗共识意见(2009,深圳)[J].中国中西医结合消化杂志,2010,18(3):207
- [7] 唐旭东,李振华,李保双,等.慢性胃炎诊疗指南[J].中国中医药现代远程教育,2011,9(10):123
- [8] 曹名波,董蕾,裴新明,等.土荆芥-水团花对胃溃疡大鼠黏膜保护作用的研究[J].中国中药杂志,2007,32(1):49
- [9] 丰胜利.荆花胃康胶丸抗幽门螺杆菌治疗研究进展[J].现代中医临床,2014,21(6):55
- [10] 苏峰,朱美玲,张子久,等.荆花胃康胶丸治疗慢性萎缩性胃炎62例疗效观察[J].内蒙古中医药,2013,32(33):14
- [11] 朱国琴,施瑞华,沈健,等.荆花胃康胶丸对大鼠胃黏膜的保护机制[J].世界华人消化杂志,2007,15(5):505
- [12] 曾娟,左秀丽,魏巍,等.荆花胃康胶丸治疗慢性胃炎合并消化不良症状的临床研究[J].中国社区医师,2010,12(7):16
- [13] 张月苗,王婷婷,叶晖,等.荆花胃康胶丸联合三联疗法治疗幽门螺杆菌感染慢性胃炎疗效观察[J].中国中西医结合消化杂志,2013,21(11):587
- [14] 曾娟,左秀丽,魏巍,等.荆花胃康胶丸治疗慢性浅表性胃炎临床研究[J].中国中西医结合杂志,2006,25(6):517

(2016-12-06 收稿)