

• 药物临床 •

六味安消胶囊治疗功能性消化不良的多中心随机对照临床研究

六味安消临床研究协作组

【摘要】 目的 评估六味安消胶囊(邦消安)治疗功能性消化不良(FD)的疗效、安全性以及耐受性,并与莫沙比利比较。**方法** 采用多中心、随机、开放、平行、阳性药物对照方法进行研究。入选 99 例符合罗马 II 标准的 FD 患者,分为 2 组,试验组 50 例,对照组 49 例,试验为期 4 周,包括 1 周基线期,2 周试验组六味安消(3 次/d,3 粒/次,餐后服用)或对照组莫沙比利(3 次/d,5 mg/次,餐前 15~30 min 服用)治疗期及治疗结束 1 周随访期。评估标准:对患者全部 FD 症状进行总体评估,对患者每个 FD 参数的改善程度以及安全性进行评估。**结果** 治疗前试验组与对照组间人口统计学特征、体格检查和疾病特征差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗期 2 周和随访期 1 周,试验组与对照组间症状总积分及 5 h 胃排空率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);试验组及对照组治疗后 14 d 与随访后 28 d 症状总积分自身前后比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);生活质量评价在日常活动方面两组间差异有统计学意义($P<0.05$),其他各项指标试验组亦较对照组下降,但差异均无统计学意义。安全性分析结果显示,两组间不良事件、不良反应等指标的差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 六味安消能有效治疗 FD 各症状,疗效稳定,并具有良好的安全性和耐受性。

【关键词】 功能性消化不良;药物治疗;六味安消;莫沙比利

The efficacy, safety, and tolerability of liuwei'anxiao in patients with functional dyspepsia: A randomized, opened, positive-drug-controlled, multicenters study Liuwei'anxiao Clinical Research Group.

Corresponding author: LUO Jin-yan, Department of Gastroenterology, The Second Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, China

【Abstract】 Objective To assess the efficacy, safety, and tolerability of liuwei'anxiao (bangxiao'an) in treatment of functional dyspepsia (FD) and to compare with those of mosapride. **Methods** A 4-week, randomized, opened, parallel-controlled multicenters study was conducted in 99 patients who met the Rome II criteria for FD. The study consisted of a 1-week baseline period, a 2-week treatment period with either liuwei'anxiao (test group) or mosapride (control group), followed by a 1-week withdraw period. The symptoms, overall quality of life (QOL) as well as side-effects were evaluated. Efficacy was assessed by patient's perception of overall symptoms of FD, improvement degree of individual FD parameter. **Results** There was good comparability between two groups. After 2-week treatment and 1-week follow-up, there were no significant differences between test group and control group in the total symptom scores and 5-hour gastric emptying rate. There were significant differences in the total symptom scores between pre- and post-treatment (1 week after follow-up) in each group. No significant difference was observed between these two groups for each parameter except for the daily activities ($P<0.05$). Safety analysis indicated that there were no significant differences between these two groups in adverse events and other examining indexes. **Conclusions** Liuwei'anxiao is an effective medicine for individual symptom indexes of FD and this drug is well tolerated with a good safety profile.

【Key words】 Functional dyspepsia; Drug therapy; Liuwei'anxiao; Mosapride

功能性消化不良(FD)是消化科常见疾病。其病因和发病机制是多因素的。迄今仍缺乏令人满意的治疗方案。我国自行研制的六味安消胶囊(商品

名:邦消安)是一种新的全天然中药全消化道促动力药。本试验旨在通过与已证明有效的促动力剂莫沙比利比较,评估六味安消对 FD 的疗效、安全性及其耐受性。为 FD 的治疗开辟一个新的路径。

通信作者:罗金燕,西安交通大学第二医院消化科,710004

万方数据

资料和方法

一、病例选择

在第 1~7 天基线期患者入选标准为:①符合 FD 的罗马 II 诊断标准者,其症状中上腹不适、腹胀、早饱 3 个症状至少 2 个程度应 ≥ 2 分;②性别不限,年龄在 18~65 岁;③进入研究前签署知情同意书。如以上任何一项回答“否”,则不能进入本研究。排除标准为:①符合 FD 的罗马 II 标准,但其症状中上腹不适、腹胀、早饱症状程度 ≥ 2 分的不足 2 个;②有严重的胃肠疾病、严重肝病或腹部手术史者;③有严重心血管、呼吸疾病患者,结缔组织病或内分泌疾病、糖尿病患者;④基线期自行服其他影响本试验药物者,不能完成基线期日记者,以及基线期症状消失者(第 1 次随访时填写);⑤孕妇,包括可能妊娠者和哺乳者;⑥有其他可能影响研究结果的因素或根据研究者判断不宜进入研究者。以上任何一项回答“是”,不能进入本研究。99 例 FD 患者随机分为 2 组:试验组和对照组,试验组 50 例,其中男 15 例,女 35 例,平均年龄(41.43 ± 1.74)岁;对照组 49 例,男 10 例,女 39 例,平均年龄(38.88 ± 1.64)岁。

二、试验方法

本试验为随机、开放、平行、阳性药物对照、多中心临床研究。随机编码采用随机化系统将治疗组与对照组按 1:1 随机分配。试验包括 1 周基线期,2 周治疗期及 1 周停药随访期。

三、试验药物及给药方法

在 2 周治疗期内,治疗组予以六味安消胶囊(贵州信邦制药股份有限公司)3 次/d,3 粒/次,餐后服用;对照组予以莫沙比利(商品名:加斯清)3 次/d,5 mg/次,餐前 15~30 min 服用。

四、观察项目及指标

1. 临床症状评分:①以上腹痛、上腹不适、腹胀、早饱、暖气、恶心、呕吐、食欲下降 8 个症状分别按严重程度计 0~3 分,判断标准为 0 分:无症状;1 分:症状轻微,需注意才能感觉到;2 分:自觉症状明显,但不影响工作生活;3 分:自觉症状明显,影响工作生活。按频度计 0~3 分,0 分:不发作;1 分:每周发作 1~2 d;2 分:每周发作 3~5 d;3 分:几乎天天发作或持续。②5 h 胃排空:患者至少空腹 8 h 后在摄入标准餐(80 g 方便面,50 g 火腿肠,400 ml 水)同时吞服包含有 20 根不透 X 线标志物(钡条)的胶囊 1 粒,5 h 后摄腹部平片记录胃内标志物数量,计算 5 h 胃排空率。

万方数据

2. 生活质量评价:通过总卷把生活质量分为感觉方面睡眠、精力、日常生活、饮食、性生活共 6 个方面进行评价,求得每一方面的累加分数进行治疗前、后及组间差值比较,对生活质量评分标准:0 分:很好;1 分:好;2 分:一般;3 分:差;4 分:很差。

五、疗效评估

1. 症状疗效:计算治疗前后的疗效总积分。在研究基线期、开放治疗期和停药随访期,患者用日记卡记录每周情况。症状总积分 = Σ (各症状严重度 \times 频度)。

2. 胃排空率判断标准:胃内钡条残留率为试餐后 5 h 胃内残留标记物占全部摄入标记物的百分比。

六、统计学处理

对试验组和对照组间人口统计学及基线期疾病特征进行可比性检验。疗效的比较采用 Cochran-Mantel-Haenszel 持续性校正 χ^2 检验、Fisher 精确概率法检验、F 检验、计数资料和计量资料检验、t 检验(如方差不齐则用 t' 检验);安全性分析采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、试验组和对照组间可比性分析

在基线期,两组间除收缩压外,人口统计学、生活习惯、体格检查、实验室检查、辅助检查以及既往用药等参数比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。提示两组间具有较好的可比性。

入选时一般资料的比较:试验组除收缩压 [(114.98 ± 1.63) mm Hg] 高于对照组 [(109.55 ± 1.593) mm Hg] 外,其他参数如性别、年龄、体重、舒张压、心率、吸烟史、饮酒史差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

辅助检查以及在基线期疾病特征(包括上腹痛、上腹不适、腹胀、早饱、恶心、呕吐、暖气、食欲下降等症状)的比较,两组间差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

二、临床疗效比较

1. 六味安消对 FD 患者症状的疗效:试验组治疗前症状总积分为 26.48 ± 1.46 ,治疗后 14 d 降至 18.54 ± 1.31 ,两者间差异有统计学意义($u = 28.49, P < 0.01$),随访后 28 d 为 16.96 ± 1.49 ,与 14 d 比较差异无统计学意义($u = 32.19, P > 0.05$);治疗组治疗前总积分为 26.32 ± 1.34 ,治疗后 14 d 降至 16.33 ± 1.71 ,两者间差异有统计学意义($u =$

7.33, $P < 0.01$), 随访后 28 d 为 16.07 ± 1.62 , 与 14 d 比较差异无统计学意义 ($u = 0.77, P > 0.05$)。自身前后(随访后 28 d 与治疗后 14 d)总积分比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 表明两种药物治疗后均无复发倾向。治疗前后两组间差异均无统计学意义 ($P > 0.05$, 图 1)。

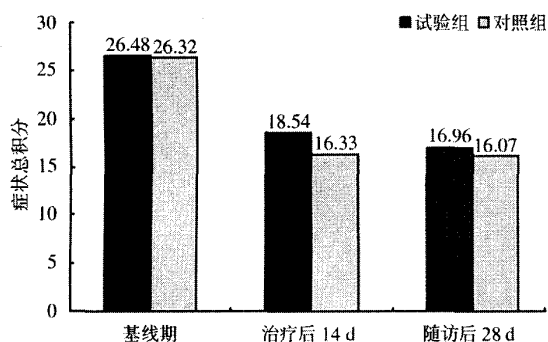


图 1 试验组与对照组治疗前后症状总积分比较

2. 试验组与对照组治疗前后 5 h 胃排空率比较: 试验组治疗前 5 h 胃排空率为 $27.89\% \pm 5.38\%$, 治疗后升至 $51.92\% \pm 6.27\%$, 两者差异有统计学意义 ($\chi^2 = 24.03, P < 0.01$); 对照组治疗前 5 h 胃排空率为 $25.90\% \pm 6.06\%$, 治疗后升至 $49.52\% \pm 7.57\%$, 两者间差异有统计学意义 ($\chi^2 = 17.35, P < 0.01$)。但两组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见图 2。

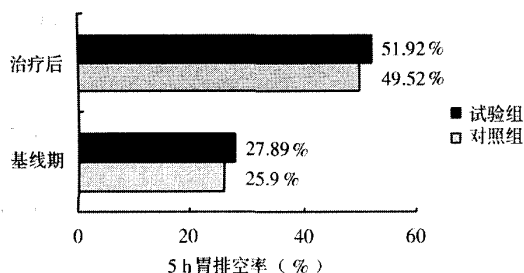


图 2 试验组与对照组治疗前后 5 h 胃排空率比较

3. 试验组和对照组治疗前后生活质量评价: 从基线期和治疗后生活质量问卷差值比较可见, 在生活质量的每一个方面, 试验组分数均比对照组显著下降。在日常活动方面两组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

三、安全性分析

不良事件和不良反应(口苦、恶心、头晕、心慌及腹泻)以及治疗后检查两组间差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

讨 论

FD 是指一组慢性持续性或反复发作的集中于上腹部而又缺乏器质性或全身性疾病依据的症状群, 包括上腹痛、上腹不适、腹胀、早饱、暖气、恶心、呕吐、食欲下降等, 明显影响患者的工作、日常生活和生活质量。流行病学调查显示, FD 占消化不良患者的 30%~50%^[1], 占消化专科门诊的 30%~40%^[2]。功能性胃肠病已研究了一个多世纪, 但迄今为止对其病因和发病机制了解仍不够全面, 其病因和病理生理机制主要包括: 胃动力障碍(排空延迟)、胃敏感性增高、胃电节律紊乱、胃近端容受性障碍、幽门螺杆菌感染、脑肠相互作用、心理社会因素等^[3-5]。目前比较公认的诊断标准是罗马 II 诊断体系^[6,7]。FD 诊断标准为: 在之前的 12 个月内, 不一定是连续的, 但至少已存在 12 周: ①持续性或再发性消化不良(集中在上腹部的疼痛或不适); ②缺乏可解释症状的器质性疾病存在的证据(包括上消化道内镜检查); ③无证据表明消化不良无一例外地可通过排便得以缓解, 或消化不良与大便次数或形状出现改变有关(即不是肠道易激)。罗马 II 体系中将 FD 分为三个亚型: 溃疡样消化不良、动力障碍样消化不良及非特异性消化不良。

正是由于 FD 发病机制的多因素性和不确定性, 因此 FD 的治疗措施和范围很广, 但又缺乏令人满意的特异性治疗方案。目前认为对 FD 有效的药物有: H_2 受体拮抗剂、质子泵抑制剂以及促动力剂, κ -阿片受体激动剂有效。安慰剂可使 20%~60% 的 FD 症状得到改善, 对安慰剂有效率之高则使治疗措施进一步复杂化。并不是所有患者都需要药物治疗而有一部分需要心理治疗^[8,9]。罗马国际胃肠疾病委员会认为, 在 FD 治疗中, 药物治疗个体化比较合理。当症状明显影响患者生活质量时可考虑予以间断疗程(如 2~4 周)。对于不用药物时症状不缓解以及使之失去能力的罕见病例, 可能需要维持治疗^[6]。

六味安消胶囊是纯中药制剂, 主要由六味中药组成: 土木香、大黄、诃子、山柰、寒水石煅、碱花, 药理作用有: 促胃肠动力作用(以土木香、大黄为主)、胃肠道黏膜保护作用(诃子中的鞣质与蛋白质结合形成保护膜, 碱花制酸和胃, 大黄抑制消化酶)、抗菌作用、镇痛作用以及制酸作用。本试验目的是通过对其促胃肠动力、改善 FD 症状等作用进行多中心临床研究。

进入本试验的共 99 例患者中,男性 25 例,女性 74 例,男女比例约为 1:3,患者主要为中青年,与流行病学调查结果一致^[10]。试验组 50 例和对照组 49 例患者,在基线期除收缩压($P<0.05$)外,人口统计学、体格检查、各项实验室检查、辅助检查、疾病特征等参数的比较差异均无统计学意义,表明两组间具有较好的可比性。临床疗效评价表明,治疗期 14 d,两组症状积分比较差异均无统计学意义;试验组及对照组症状总积分自身前后比较,治疗前与治疗后 14 d 差异均有统计学意义(P 值均 <0.01);试验组及对照组 5 h 胃排空率自身前后比较,治疗前后差异均有统计学意义(P 值均 <0.01);但两组间症状总积分及 5 h 胃排空率的差异均无统计学意义。试验组及对照组治疗后 14 d 与随访后 28 d 自身前后比较,差异均无统计学意义,表明两种药物对 FD 疗效稳定,在随访期均无复发倾向。生活质量评价除日常活动($P<0.05$)外,其他各指标差异均无统计学意义,表明六味安消治疗 FD 与莫沙比利是等效的。另外,安全性分析结果,两组不良反应发生率均较低,与莫沙比利差异无统计学意义,提示六味安消在临床应用是安全的,并有较好的耐受性。六味安消是由我国贵州信邦制药股份有限公司自行研制并生产的中药促动力剂,不良反应发生率较低,为功能性胃肠病的治疗带来了新的契机,可作为治疗 FD 的有效措施。

协作组单位:西安交通大学第二医院(罗金燕、牛春燕);北京协和医院(柯美云);第二军医大学长海医院(许国铭、邹多武);北京大学第一医院(刘新光);华中科技大学协和医院(侯晓华);中山大学附属第一医院消化科(胡品津、陈旻湖)

参 考 文 献

- 1 Stanghellini V. Review article: pain versus discomfort is differentiation clinically useful? *Aliment Pharmacol Ther*, 2001, 15:145-149.
- 2 邹多武,许国铭. 功能性消化不良症状流行病学及西沙必利治疗多因素分析. *中华消化杂志*, 1997, 17(增刊):65,33.
- 3 Perri F, Clemente R, Festa V, et al. Patterns of symptoms in functional dyspepsia: role of *Helicobacter pylori* infection and delayed gastric emptying. *Am J Gastroenterol*, 1998, 93:2082-2088.
- 4 Lemann M, Dederding JP, Flourie B, et al. Abnormal perception of visceral pain in response to gastric distention in chronic idiopathic dyspepsia. The irritable stomach syndrome. *Dig Dis Sci*, 1991, 36:1249-1254.
- 5 Tack J, Piessevaux H, Coulie B, et al. Role of impaired gastric accommodation to a meal in functional dyspepsia. *Gastroenterology*, 1998, 115:1346-1352.
- 6 Drossman DA, Corazziari E, Talley NJ, et al. The functional gastrointestinal disorders. 2nd ed. Degnon Associates, Mclean, Virginia, 2000.
- 7 Kwan AC, Bao TN, Chakkaphak S, et al. Validation of Rome II criteria for functional gastrointestinal disorders by factor analysis of symptoms in Asian patient sample. *J Gastroenterol Hepatol*, 2003, 18: 796-802.
- 8 Stanghellini V, De Ponti F, De Giorgio R, et al. New developments in the treatment of functional dyspepsia. *Drugs*, 2003, 63: 869-892.
- 9 Bolling-Sternevald E, Lauritsen K, Aalykke C, et al. Effect of profound acid suppression in functional dyspepsia: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Scand J Gastroenterol*, 2002, 37:1395-1402.
- 10 上海多潘立酮多中心临床研究协作组. 多潘立酮片治疗功能性消化不良的临床研究. *中华消化杂志*, 2003, 23:220-222.

(收稿日期:2005-09-12)

(本文编辑:侯虹鲁)

《自身免疫性肝病—基础与临床》出版

邱德凯教授和马雄副教授主编的《自身免疫性肝病—基础与临床》一书,已于 2005 年 12 月由上海科学技术出版社出版。编著者为在消化和肝病领域的著名专家。此书为国内第一部系统阐述自身免疫性肝病的病因、流行病学、发病机制以及临床诊断和治疗的专著,适合内科,尤其是消化科、传染科医师及科研工作者参考阅读。全书约 60 万字,插图 30 幅,定价 60 元,如欲订购可直接与上海科学技术出版社或上海市消化疾病研究所联系。