

· 临床论著 ·

中医药辨证治疗腹泻型肠易激综合征 多中心随机对照研究

张声生¹ 汪红兵¹ 李振华² 唐旭东² 王新月³ 刘建平⁵ 张福文⁴ 陈明¹
陶琳¹ 唐博祥¹ 朱培一¹ 吴兵¹ 李保双² 宋秀江² 刘敏³ 查波³

摘要 目的 验证中医药辨证论治方法治疗腹泻型肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)的临床疗效。方法 采用随机对照设计,将 360 例患者随机分为 2 组,并分别用辨证论治(中药组)和匹维溴胺(西药组)治疗,疗程 4 周。结果 症状疗效评价:治疗后中药组在腹痛程度积分、排便满意度积分、生活干扰积分以及 BSS(IBS 病情变化积分表)总积分 4 个方面优于西药组($P < 0.01$, $P < 0.05$);总体疗效上,中、西药治疗组总有效率分别为 93.8% (165/173)和 81.3% (143/172),组间差异有统计学意义($P < 0.01$)。单项症状腹痛的评价:中、西药治疗组总有效率分别为 86.1% (149/173)和 70.3% (121/172),组间比较,差异有统计学意义($P < 0.01$);大便性状疗效评价:治疗后中药组在每天排便的最多次数、10 天中排便急迫感的天数和 Bristol 大便性状分型 3 方面均优于西药组($P < 0.01$, $P < 0.05$)。结论 中医辨证论治 IBS-D 显示出较好的疗效。

关键词 中医药;辨证论治;腹泻型肠易激综合征;IBS 病情变化积分表;大便性状问卷

A Multi-center Randomized Controlled Trial on Treatment of Diarrhea-predominant Irritable Bowel Syndrome by Chinese Medicine Syndrome-differentiation Therapy ZHANG Sheng-sheng, WANG Hong-bing, LI Zhen-hua, et al *Beijing Traditional Chinese Medicine Hospital, Capital Medical University, Beijing (100010)*

ABSTRACT Objective To verify the clinical efficacy of Chinese Medicine syndrome-differentiation therapy in treating diarrhea-predominant irritable bowel syndrome IBS-D. Methods With a blinded randomized controlled design adopted, 360 patients with IBS-D were randomly assigned to two groups, the treated group and the control group, they were treated with Chinese medicine and Pinaverium bromide for four weeks respectively. Results Comprehensive evaluation showed that the total effective rate in the treated group was higher than that in the control group significantly (93.8% vs 81.3%, $P < 0.01$). Efficacy assessment on symptoms (by scoring) showed that the efficacy in the treated group was better than that in the control group in aspects of improving abdominal pain (86.1% vs 70.3%), defecation coziness (involving the frequency of defecation, incidence of tenesmus in the latest 10 days and Bristol typing of stool characters), living interfering, and total BSS score ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Conclusion Chinese medicine syndrome-differentiation dependent therapy shows good efficacy in treating IBS-D.

KEYWORDS Chinese medicine and drugs; syndrome-differentiation therapy; diarrhea-predominant irritable bowel syndrome; basic state scale for irritable bowel syndrome; defecation state questionnaire

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种慢性功能性疾病,临床以腹泻型(diarrhea-predom-

inant irritable bowel syndrome, IBS-D)最为常见^[1]。随着社会的发展、生活节奏的加快、饮食结构的改变等,IBS 的发病率越来越高,我国 IBS 患病率约为 15%^[2],极大地影响人们生活质量,一些临床研究^[3]和系统评价^[4]表明中医药治疗 IBS-D 具有特色和优势,显示了良好的前景。2007 年 5 月—2009 年 3 月本研究采用多中心、随机、单盲、对照的临床设计方法,对中医药辨证治疗 IBS-D 进行了疗效观察。

基金项目:首都医学科技发展基金项目(重点支持类, No. SF-2005-9)

作者单位:1. 首都医科大学附属北京中医医院(北京 100010);2. 中国中医科学院西苑医院;3. 北京中医药大学东直门医院;4. 北京通州区中医医院;5. 北京中医药大学循证医学中心

通讯作者:张声生, Tel:010-52176634, E-mail: zss2000@sohu.com

资料与方法

1 诊断标准 西医诊断标准参照 Rome III 分类体系的 IBS-D 诊断标准^[5]。

中医证候诊断标准参照《中医消化病诊疗指南》^[6]中关于 IBS 的标准,分肝郁脾虚证、脾虚湿阻证、脾肾阳虚证、脾胃湿热证。凡具备以下主症 2 项加次症 2 项或以上可以确诊。(1)肝郁脾虚证:主症:①腹痛即泻,泻后痛缓(常因恼怒或精神紧张而发作或加重);②少腹拘急。次症:①肠鸣矢气;②便下黏液;③情志抑郁,善太息;④急躁易怒;⑤纳呆腹胀;⑥舌苔薄白,脉弦或弦细。(2)脾虚湿阻证:主症:①经常餐后即泻,大便时溏时泻,夹有黏液;②食少纳差;③餐后腹胀,脘闷不舒。次症:①腹部隐痛喜按;②腹胀肠鸣;③神疲懒言,肢倦乏力;④面色萎黄。⑤舌质淡,舌体胖有齿痕,苔白腻;⑥脉细弱。(3)脾肾阳虚证:主症:①晨起腹泻,完谷不化;②腹部冷痛。次症:①形寒肢冷;②腰膝痠软;③舌淡胖,苔白滑;④脉沉细。(4)脾胃湿热证:主症:①泄泻腹痛,泄下急迫;②泄而不爽,便色黄而臭;③便有黏液;④舌苔黄腻。次症:①胸闷不舒,烦渴引饮;②自汗;③小便短赤;④肛门灼热;⑤脉濡数或滑数。

2 纳入及排除标准 纳入标准:符合西医诊断标准和中医证候诊断标准;签署知情同意书。排除标准:(1)感染性腹泻;(2)全身性疾病、中毒、恶性肿瘤引起的腹泻;(3)合并心脑血管、肝肾、内分泌、造血系统严重原发性疾患;(4)妊娠或哺乳妇女;(5)过敏体质;(6)精神疾患。

3 一般资料 360 例均为首都医科大学附属北京中医医院、中国中医科学院西苑医院、北京中医药大学东直门医院及北京通州区中医医院消化科门诊的 IBS-D 患者,年龄 18~65 岁;病程 1~40 年。采用 Epi-data 3.0 软件将 360 例患者分为 2 组:中药组 180 例,男 103 例,女 77 例,平均年龄(41.70±11.91)岁,平均病程(4.61±4.97)年。西药组 180 例,男 94 例,女 86 例,平均年龄(41.03±12.45)岁,平均病程(5.05±5.64)年。两组性别、年龄、病程组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

4 方法

4.1 样本量及分组

4.1.1 样本量确定 本试验样本量计算方法根据“优效性临床试验”要求推算,脱落率设计为 10%。计算试验样本量为 360 例。

4.1.2 病例分组 采用随机数字表法,将纳入病

例分为中药组和西药组。其中首都医科大学附属北京中医医院和北京通州区中医医院 160 例、中国中医科学院西苑医院 80 例、北京中医药大学东直门医院 120 例。

4.1.3 盲法设计 观察中设立盲法,共分为 2 步。第 1 步为治疗者、量表操作人员、临床疗效结局评价人员为 3 人,其中量表操作人员与结局评价人员盲。第 2 步为统计人员盲。

4.2 治疗方法

4.2.1 中药组 辨证分为 4 型:(1)肝郁脾虚证:方用痛泻要方加减(党参 20 g 白术 15 g 白芍 15 g 陈皮 10 g 防风 10 g 白扁豆 10 g 芡实 10 g 绿萼梅 10 g 甘草 6 g 等);(2)脾虚湿阻证:方用参苓白术散加减[党参 20 g 白术 15 g 茯苓 15 g 砂仁 6 g(后下) 桔梗 6 g 白扁豆 20 g 莲子肉 15 g 生薏苡仁 30 g 草豆蔻 10 g 佩兰 10 g 等];(3)脾胃湿热证:方用葛根苓连汤加减(葛根 10 g 黄芩 10 g 黄连 6 g 甘草 6 g 苦参 9 g 秦皮 10 g 炒莱菔子 10 g 生薏苡仁 30 g 白花蛇舌草 30 g 等);(4)脾肾阳虚证:方用四神丸合理中丸(吴茱萸 4 g 肉豆蔻 10 g 补骨脂 10 g 五味子 10 g 生黄芪 20 g 白术 15 g 干姜 10 g 甘草 6 g 黄连 3 g 等)。每剂 400 mL,于早餐后 1 h 及晚餐后 1 h 温服,每天 1 剂。

4.2.2 西药组 采用匹维溴胺片(50 mg/片,法国苏威制药公司生产,批号:20040759),每天 3 次,每次 50 mg,口服。

4.3 观察疗程 所有观察病例用药均为 4 周,分别于第 2 周和第 4 周记录 1 次病情变化,治疗期间停用其他治疗 IBS-D 的药物。

4.4 观察指标

4.4.1 IBS 病情变化积分 采用 Francis C. Y. 等^[7]的 IBS 病情变化积分表(BSS)评分系统,包括腹痛程度、腹痛天数、腹胀程度、排便满意度、生活干扰 5 个项目。

4.4.2 IBS-D 大便性状问卷(defecation state questionnaire, DSQ) 包括每天排便的最多次数(次/天)、10 天中排便急迫感的天数、大便性状(Bristol 大便性状分型),分正常、分散团块样软便、糊状便、水样便 4 级。

4.5 疗效判定标准

4.5.1 总体症状疗效判定标准 IBS 病情变化积分表(BSS)评分系统共分为 4 级^[8]:(1)积分 < 75 为正常;(2)75~175 分为轻度 IBS;(3)175~300 分

为中度 IBS; (4) > 300 为重度 IBS。疗效判定: (1) 临床痊愈: 治疗后患者积分 < 75; (2) 显效: 治疗后患者积分降低 2 个级别以上; (3) 有效: 治疗后患者积分降低 1 个级别; (4) 无效: 治疗后患者积分仍在同一级别或高于原级别水平。

4.5.2 单项症状疗效判定标准 包括腹痛情况及大便性状问卷 2 项。疗效判定: (1) 临床痊愈: 治疗后腹痛或大便恢复正常。(2) 显效: 治疗后腹痛或大便性状向正常好转 2 个级别。(3) 有效: 治疗后腹痛或大便性状向正常好转 1 个级别。(4) 无效: 治疗后腹痛、大便性状处于同一级别或大便向水样便发展。

4.6 统计学方法 数据集采用全分析集。全部病例资料输入 epidata 3.0 数据库, 数据转化后采用 SPSS 15.0 软件进行统计分析。计量资料符合正态分布者采用 *t* 检验, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 不符合正态分布者采用秩和检验。计数资料采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 病例脱落 本试验过程中, 共脱落病例 15 例, 脱落率 4.17%。其中中药组脱落 7 例(3 例为疗效不佳, 4 例为随访未果), 西药组脱落 8 例(4 例为疗效不佳, 4 例为随访未果), 最后纳入有效性分析为中药组 173 例, 西药组 172 例。

2 IBS-D 治疗前后总体症状积分和疗效评价

2.1 两组患者治疗前后 IBS 症状评分变化比较 (表 1) 两组在治疗第 2 周、第 4 周各症状积分与治疗前比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.01$)。治疗后第 2 周, 腹痛天数积分两组组间比较差异有统计学意义, 西药组优于中药组 ($P < 0.05$); 治疗第 4 周, 腹痛程度积分、排便满意度积分、生活干扰积分及 BSS 积分差异有统计学意义, 中药组优于西药组 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。

2.2 两组患者总体症状疗效比较 中药组临床痊愈 55 例, 显效 40 例, 有效 70 例, 无效 11 例, 总有效

率 93.8%; 西药组临床痊愈 30 例, 显效 28 例, 有效 85 例, 无效 33 例, 总有效率 81.3%, 两组比较, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 21.922, P < 0.01$)。

3 两组患者治疗前后单项症状疗效比较

3.1 两组患者治疗前后腹痛症状比较 (表 2)

西药组临床痊愈 59 例, 显效 9 例, 有效 53 例, 无效 51 例, 总有效率 70.3%; 中药组临床痊愈 72 例, 显效 8 例, 有效 69 例, 无效 24 例, 总有效率 86.1%, 两组比较, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 13.164, P = 0.004$)。

表 2 两组患者治疗前后腹痛症状比较 (例)

组别	例数	时间	无	不是很严重	有些严重	严重/非常严重
西药	172	治疗前	6	59	87	20
		治疗第 2 周	31	99	39	3
		治疗第 4 周	59	87	23	3
中药	173	治疗前	1	49	107	16
		治疗第 2 周	8	143	19	3
		治疗第 4 周	72	97	3	1

3.2 两组患者治疗前后大便性状临床疗效比较

(表 3) 两组治疗第 2 周、第 4 周与治疗前比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.01$); 组间比较, 第 4 周每天排便最多次数及 10 天中排便急迫感天数比较差异均有统计学意义 ($P < 0.01$)。西药组临床痊愈 22 例, 显效 25 例, 有效 93 例, 无效 32 例, 总有效率 81.4%; 中药组临床痊愈 47 例, 显效 48 例, 有效 68 例, 无效 10 例, 总有效率 94.2%, 两组比较, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 31.708, P < 0.01$)。

表 3 两组患者治疗前后大便性状临床疗效比较

组别	例数	时间	每天排便最多次数 (次/天, $\bar{x} \pm s$)	10 天中排便急迫感天数 (天, $\bar{x} \pm s$)	大便性状 (例)			
					正常	分数团块 样软便	糊状便	水样便
西药	172	治疗前	4.12 ± 2.17	4.05 ± 2.478	1	48	95	28
		治疗第 2 周	3.08 ± 1.37*	2.71 ± 2.210*	18	65	79	10
		治疗第 4 周	2.28 ± 1.10*	1.73 ± 1.731*	53	86	26	7
中药	173	治疗前	4.65 ± 2.13	4.50 ± 2.676	1	23	108	41
		治疗第 2 周	3.17 ± 1.14*	2.78 ± 1.913*	3	71	97	2
		治疗第 4 周	2.17 ± 0.62* [△]	1.27 ± 1.499* [△]	70	82	21	0

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.01$; 与西药组同期比较, [△] $P < 0.01$

表 1 两组患者治疗前后 IBS 症状评分变化比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	腹痛程度	腹痛天数	腹胀程度	排便满意度	生活干扰	总积分
西药	172	治疗前	42.85 ± 19.26	42.56 ± 25.67	32.19 ± 21.37	64.78 ± 20.85	64.58 ± 20.70	246.23 ± 71.25
		治疗第 2 周	26.10 ± 17.88*	27.33 ± 21.71*	23.78 ± 17.01*	50.50 ± 20.57*	48.84 ± 21.72*	177.14 ± 70.74*
		治疗第 4 周	19.95 ± 17.56*	17.79 ± 20.09*	16.56 ± 15.40*	37.47 ± 20.43*	34.26 ± 21.03*	124.56 ± 68.52*
中药	173	治疗前	45.90 ± 15.81	49.94 ± 25.14	33.40 ± 23.03	69.51 ± 18.13	68.25 ± 19.15	267.44 ± 57.79
		治疗第 2 周	28.08 ± 12.86*	31.42 ± 19.54* [△]	20.90 ± 16.99*	51.80 ± 20.35*	49.97 ± 21.64*	180.65 ± 59.01*
		治疗第 4 周	14.81 ± 13.26* [△]	14.39 ± 16.26*	13.15 ± 12.61*	29.72 ± 17.18* ^{△△}	24.72 ± 18.17* ^{△△}	95.76 ± 55.42* ^{△△}

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.01$; 与西药组同期比较, [△] $P < 0.05$, ^{△△} $P < 0.01$

讨 论

IBS-D 属于中医学“泄泻、腹痛”的范畴,是中医药治疗的优势病种之一,但尚缺乏有力的循证医学依据。本项目研究发现两组患者腹痛程度积分、腹痛天数积分、腹胀程度积分、排便满意度积分、生活干扰积分以及 BSS 总积分方面在治疗过程中均有明显好转,在总体疗效上两组总有效率分别为 93.8% 和 81.3%,组间差异有统计学意义($P < 0.01$),说明中西药物均有改善 IBS-D 症状的作用,同时中药组显示出一定优势。这与我们前期进行的一项系统评价研究的结论相一致^[4]。在对 BSS 量表各项内容进行比较后发现,在治疗第 2 周时西药组对腹痛天数积分改善优于中药组;但在治疗第 4 周后中药组在腹痛程度积分、排便满意度积分、生活干扰积分以及 BSS 总积分明显优于西药组,腹痛天数积分、腹胀程度积分疗效相当。说明中药辨证治疗 IBS-D 对于改善患者腹痛程度、排便情况以及生活质量有明显优势。

大便性状和频率的改变是 IBS-D 的最主要症状,我们引入了大便性状问卷(DSQ),包括每天排便的最多次数(次/天)、10 天中排便急迫感的天数和 Bristol 大便性状分型 3 个方面,性状和频率两个问卷结合后更能全面反映药物疗效。治疗 4 周后,中药组以上 3 个方面要优于西药组,说明中药对大便性状的改变有很好的作用,和 BSS 量表中的排便满意度的改善相吻合。IBS-D 的另外一项主要症状是腹痛,研究显示中药组在治疗 4 周后疗效明显优于西药组。

IBS-D 所有证候中肝郁脾虚证为最常见,因此过去的临床研究主要集中在中医药治疗 IBS-D 肝郁脾虚证观察^[10-11],结论往往不足以反映中医药治疗本病的整体状况。本研究针对 4 个证候分别采用传统方剂痛泻要方、参苓白术散、四神丸合理中丸、葛根芩连汤加减进行治疗,取得了良好的效果,一定程度上揭示了中医药治疗 IBS-D 的优势效应环节与作用靶点,值得进一步研究。

参 考 文 献

[1] 姚欣,杨云生,赵卡冰,等.罗马Ⅲ标准研究肠易激综合征临床特点及亚型[J].世界华人消化杂志,2008,16(5):563-566.
Yao X, Yang YS, Zhao KB, et al. Clinical features and subtypes of irritable bowel syndrome based on Rome Ⅲ diagnostic criteria [J]. World Chin J digestol, 2008, 16(5):563-566.

[2] 詹丽杏,李兆申.肠易激综合征的诊断与治疗[J].世界华人消化杂志,2001,9:1177-1179.
Zhan LX, Li ZS. Diagnosis and treatment of irritable bowel syndrome[J]. World Chin J digestol, 2001, 9:1177-1179.

[3] 杨静,张声生.疏肝健脾化湿法治疗腹泻型肠易激综合征临床观察[J].中国中西医结合消化杂志,2009,17(1):29-31.
Yang J, Zhang SS. Clinical observation of liver dispersing with spleen strengthening and dampness - expelling on diarrhea predominant irritable bowel syndrome [J]. Chin J Integr Trad West Med Dig, 2009,17(1):29-31.

[4] 苏冬梅,张声生,刘建平.中医药治疗腹泻型肠易激综合征的系统评价研究[J].中华中医药杂志,2009,24(4):468-471.
Su DM, Zhang SS, Liu JP. Systematic review of D - IBS treated by Chinese herbal medicine [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2009, 24(4):468-471.

[5] Rome Committee. Rome Ⅲ criteria[J]. Gastroenterology, 2006,130(5):1459.

[6] 李乾构,周学文,单兆伟主编.中医消化病诊疗指南[M].北京:中国中医药出版社,2006:90-94.
Li QG, Zhou XW, Shan ZW, editors. Guidance of Chinese medicine for the prevention and treatment for digestive diseases[M]. Beijing: China Press of Traditional Chinese Medicine, 2006:90-94.

[7] Hahn BA, Kirchdoerfer LJ, Fullerton S, et al. Evaluation of a new quality of life questionnaire for patients with irritable bowel syndrome [J]. Aliment Pharmacol Ther, 1997, 11(3):547-552.

[8] Pinto C, Lele MV, Joglekar AS, et al. Stressful life-events, anxiety, depression and coping in patients of irritable[J]. J Assoc Physicians India, 2000, 48(6):589-593.

[9] 沈芸,蔡淦,孙旭,等.中药复方肠吉泰治疗腹泻型肠易激综合征的临床随机对照观察[J].中国中西医结合杂志,2003,23(11):823-825.
Shen Y, Cai G, Sun X, et al. Randomized controlled clinical study on effect of Chinese compound Changjitai in treating diarrheic irritable bowel syndrome [J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2003, 23(11):823-825.

[10] 王刚,李廷谦,王蕾,等.痛泻宁颗粒治疗腹泻型肠易激综合征(肝气乘脾证)的随机双盲安慰剂对照试验[J].中国循证医学杂志,2006,6(2):84-88.
Wang G, Li TQ, Wang L, et al. Tongxiening Granule in the treatment of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome (stagnation of the liver-qi attacking the spleen): a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial [J]. Chin J Evid-Based Med, 2006, 6(2):84-88.

(收稿:2009-09-08 修回:2009-10-21)