

醒脾胶囊治疗腹泻型肠易激综合症的临床观察

张琪¹, 张迪¹, 秦宇宁¹, 王鑫¹, 艾艳珂¹, 吕晓颖¹, 盛煜栋¹, 赵天易^{2*}, 李洪皎^{1*}

1. 中国中医科学院中医临床基础医学研究所, 北京 100700

2. 天津中医药大学中医学院, 天津 301617

摘要 腹泻型肠易激综合征(IBS-D)以慢性及反复发作的腹泻以及伴有与排便相关的腹痛为主要症状,是中国常见的肠易激综合征(IBS)亚型,严重影响患者生活质量。前期调研提示,醒脾胶囊临床用于治疗IBS效果较好,但尚无临床研究证据为合理用药提供参考,本研究采用前瞻性设计,以患者为中心,系统采集和分析2021年10月至2022年10月期间的临床应用醒脾胶囊治疗的326例IBS-D患者服药情况、胃肠道症状等28项症状总积分、主要症状群积分和胃肠道症状评定量表(GSRS)评分变化情况及不良事件。结果显示,IBS-D患者女性多于男性(约为1.35倍),青年患者占比较高(52.76%),单独服用醒脾胶囊治疗IBS-D患者占比90.80%,患者在用药第2天,症状总积分、主要症状群积分以及失眠症状积分即有显著改善($P<0.001$),GSRS评分在第3天有明显改善($P<0.001$)。326名患者中,99.08%的患者对醒脾胶囊治疗效果表示满意,有6人(1.84%)出现了不良事件,其中恶心1例,胃部不适2例,便秘1例,口干1例,上腹部不适1例。6名患者的不适均在服用胶囊前3天内出现,继续服药2~3 d后,不适感消失。经过14 d的观察,醒脾胶囊可以用于治疗青年、中年和老年人IBS-D;临床单独用药效果良好;可以改善IBS-D患者腹泻、腹痛、食道反流、大便异常等胃肠道症状,治疗IBS-D主要症状2 d起效,安全性较好,患者满意度较高。可为临床医师合理用药提供真实世界证据,同时也在无临床证据情况下,开展醒脾胶囊治疗IBS-D验证性研究提供临床研究要素设计的参考。

关键词 肠易激综合征;醒脾胶囊;真实世界研究;中成药

收稿日期:2024-04-22;修回日期:2024-06-18

基金项目:中国中医科学院国家自然科学基金重点项目经费结余项目(2022029);中国中医科学院科技创新工程中医临床基础学科创新团队项目(CI2021B003)

作者简介:张琪,硕士研究生,研究方向为临床评价方法,电子信箱:zzzzq2022@163.com;张迪(共同第一作者),博士研究生,研究方向为中医临床评价方法与循证中医药,电子信箱:zhangdidr@163.com;赵天易(通信作者),讲师,研究方向为中医临床方法学,中医标准化研究,电子信箱:zhaotianyi89@126.com;李洪皎(共同通信作者),研究员,研究方向为临床评价方法,电子信箱:lhjiao2013@163.com

引用格式:张琪,张迪,秦宇宁,等.醒脾胶囊治疗腹泻型肠易激综合症的临床观察[J].科技导报,2024,42(21):122-131;

doi:10.3981/j.issn.1000-7857.2024.05.00466

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种以反复腹痛,伴排便异常或排便习惯改变为主要症状的肠道功能紊乱性疾病^[1],是消化系统常见病、多发病、难治病,中国最常见的IBS亚型为腹泻型肠易激综合征(irritable bowel syndrome with predominant diarrhea, IBS-D),约占全部IBS患者的40%^[2]。IBS-D病程漫长,反复发作的腹泻与腹部不适不仅严重影响患者生活质量,也造成大量医疗资源被消耗,增加了国家卫生医疗保健负担^[3-6]。2020年12月,中华医学会消化病学分会正式发布的《2020年中国肠易激综合征专家共识意见》^[7](简称《共识》)指出IBS-D患者肠道通透性显著增加,并伴有明显的肠道菌群构成比例改变,目前IBS-D一线治疗为解痉剂、止泻剂等对症治疗,虽然可以改善IBS-D患者排便频率、粪便硬度和排便失禁等,但在治疗腹痛、腹部不适和总体症状上疗效并不显著^[7-9]。近年来中医药治疗IBS-D的研究逐渐增多,与安慰剂相比,中药能够有效缓解IBS-D患者腹痛、腹泻等胃肠道症状^[10],且在改善患者生活质量,缓解焦虑、抑郁情绪方面优于西药组^[11]。

醒脾胶囊是一种非处方中成药,主要成分包括一点红、毛大丁草、山栀茶、蜘蛛香等苗药,具有醒脾开胃、养血安神、固肠止泻的功效,常用于脾气虚所致的便溏腹泻、食欲不振、夜寐不安等症。研究团队前期采用横断面调查,在临床应用醒脾胶囊的62家医院中抽取124名医师,围绕醒脾胶囊临床适宜病症进行问卷调查,研究结果显示,醒脾胶囊可以改善患者腹泻、大便不成形、食欲不振、腹胀、腹痛等症,临床治疗IBS效果较好,且60.4%的医师在临床中倾向于单独使用醒脾胶囊治疗IBS^[12],但此研究提示的临床有效性是基于医师主观判断,尚无临床研究证据为合理用药提供参考。

新时代中医药学科研究范式的转化与守正创新高质量发展强调以问题为导向、以数据为驱动,临床实践与科学计算交替,从临床中来到临床中去^[13]。基于此,本研究在前期基础上,采用前瞻性设计,通过系统采集和分析临床真实诊疗环境下醒脾胶囊治疗IBS-D的人群特征、服药后病症改善情况以及患者满意度等信息,为临床医师合理用药提

供真实世界证据,同时也在无临床证据情况下,为开展醒脾胶囊治疗IBS-D验证性研究提供临床研究要素设计的参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入2021年10月至2022年10月,临床应用醒脾胶囊的北京、广东、天津、吉林、湖南、江西、山西、陕西等8个省及直辖市收治的IBS-D患者,最终共有326名患者同意加入本次研究。所有参与者均签署知情同意书后方可进行数据登记,研究程序均经过中国中医科学院中医临床基础医学研究所伦理委员会批准(伦理批件号P21009/PJ09)。研究开始前已在中国临床试验注册中心(www.chictr.org.cn)完成临床注册(ChiCTR2200060190)。

1.2 纳排标准

1.2.1 纳入标准

1) 经临床医生诊断符合Rome III IBS-D诊断标准^[14];2) 患者年龄在18~80岁;3) 自愿参加临床研究并签署知情同意书。

1.2.2 排除标准

1) 精神或神经系统疾患影响认知功能者;2) 不能规律用药者;3) 正在参加其他临床试验的受试者。

1.2.3 剔除标准

1) 依从性差(依从性<60%),不能认真填写问卷信息者;2) 服药天数不足2 d者。

1.2.4 中止标准

1) 观察期间出现不良事件且需要停药者;2) 患者自行退出;3) 医生在诊疗过程中认为需要停药者,且应记录具体停药原因。

1.3 研究方法

1.3.1 研究设计与数据采集

本研究是一项前瞻性真实世界观察性研究,研究者收集临床中实际应用醒脾胶囊的人群及信息,患者治疗方案和时间由医生根据临床诊疗而定,研究者收集14 d的诊疗信息,包含治疗方案、患者症状、不良事件等信息。数据采集通过大连医谷科技

有限公司研发的“渔歌医疗 App”进行,借助互联网及移动设备实现病情资料的无纸化管理。

1.3.2 观察指标

1) 每日 28 项症状积分,其中包含腹痛、腹泻、反酸等 9 种胃肠道症状,多梦、焦虑等 6 种心理相关症状,气短、头晕等 13 种其他症状;2) 每日主要症状群积分,根据临床指南或专家共识^[9],参考 Rome III IBS-D 诊断标准^[14],将 IBS-D 的主症定为:腹泻、腹痛、腹胀、大便不成形、大便黏;3) 第 3、7、14 天的胃肠道症状评定量表(gastrointestinal symptom rating scale, GSRS)评分;4) 每日失眠症状积分;5) 患者满意度;6) 不良事件。症状评分采用里克特评分法,由轻到重按 0~4 分打分,0 为没有,1 为偶尔有,2 为时有时无,3 为经常有,4 为总是有。

1.3.3 质量控制与数据安全保障

在研究正式开始之前,由中国中医科学院中医临床基础医学研究所评价中心组建研究团队,对各地区参与辅助研究的人员针对患者日志卡填写进行统一培训,并将定稿的编制说明录制成视频,方便患者和辅助研究人员随时查看。

本研究通过建立研究助理的方式实现研究质量控制,以保证患者及时填写以及所填写信息的真实可靠性,且研究助理皆为取得医师资格超过 3 年且有硕士以上学历的全科医生,并均取得药品临床试验管理规范(good clinical practice, GCP)证书。研究助理独立管理自己所分配的患者,通过语音或视频电话提醒或辅助患者填写日志,且每日对患者所填信息的合理性进行评估,如遇数据可靠性存疑的情况,研究助理将联系患者了解所填信息是否属实。本研究数据管理与远程质量控制由大连医谷科

技有限公司负责,设有数据管理员,负责患者日志卡的技术支持者,并对后台数据实时监督和管理。

研究采用的数据存储系统采取“国家信息系统安全第三等级保护”标准,患者信息如姓名、身份证号、疾病名称等信息,都使用加密存储,并设立数据查询权限,如确有必要查看,按照数据查询流程申请和查阅,以保证患者隐私和数据安全。

1.3.4 统计分析

采用 SPSS 25.0 软件对数据进行统计分析。计数资料用率或构成比表示,组内相比采用卡方检验;计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组内相比满足球形假设检验则行单因素方差分析,若不满足则行 Huynh-Feldt 法矫正,组内各时间点间相比采用 Bonferroni 法进行分析。非正态分布计量资料用中位数和四分位数[M(Q1,Q3)]表示,组间相比采用配对样本秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 IBS-D 患者基线人口学资料

本研究 326 名 IBS-D 患者中,其中一半以上(52.76%)的患者是青年人(18~35 岁),女性患病人数是男性的 1.35 倍。7.06% 的患者合并其他疾病,其中合并高血压的患者最多,为 12 例。9.20% 的患者服用醒脾胶囊同时联合服用其他药物,但多为合并高血压、糖尿病等慢性疾病的长期用药,如苯磺酸氨氯地平片、阿卡波糖片等,观察期间未合并健脾补气类中成药或汤剂。且 88.78% 的 IBS-D 患者既往未服用过醒脾胶囊(表 1)。

表 1 IBS-D 患者基线人口学和临床特征

| 项目 | 分类 | 计数(占比/%) | <i>P</i> |
|----|--------------|------------|----------|
| 年龄 | 青年人(18~35 岁) | 172(52.76) | 0.001** |
| | 中年人(36~60 岁) | 133(40.80) | |
| | 老年人(61~80 岁) | 21(6.44) | |
| 性别 | 男性 | 139(42.64) | 0.009* |
| | 女性 | 187(57.36) | |
| 民族 | 汉族 | 306(93.87) | 0.001** |
| | 少数民族 | 20(6.13) | |

表1 IBS-D患者基线人口学和临床特征(续)

| 项目 | 分类 | 计数(占比/%) | <i>P</i> |
|----------|--------|------------|----------|
| 婚姻状态 | 未婚 | 160(49.08) | 0.001** |
| | 已婚 | 158(48.47) | |
| | 离异 | 4(1.23) | |
| | 丧偶 | 4(1.23) | |
| 学历 | 本科 | 106(32.52) | 0.001** |
| | 大专 | 56(17.18) | |
| | 高中或中专 | 45(13.80) | |
| | 初中及以下 | 49(15.03) | |
| | 研究生 | 70(21.47) | |
| 职业 | 企事业单位 | 89(27.30) | 0.001** |
| | 学生 | 117(35.89) | |
| | 工人 | 41(12.58) | |
| | 商业及个体户 | 35(10.74) | |
| | 农民 | 37(11.35) | |
| | 退休 | 3(0.92) | |
| | 其他 | 3(0.92) | |
| | 无业 | 1(0.31) | |
| 合并疾病 | 是 | 23(7.06) | 0.001** |
| | 否 | 303(92.94) | |
| 单独服用醒脾胶囊 | 是 | 296(90.80) | 0.001** |
| | 否 | 30(9.20) | |
| 既往服用醒脾胶囊 | 既往没有用过 | 261(88.78) | 0.001** |
| | 1个月 | 22(7.48) | |
| | 2个月 | 6(2.04) | |
| | 3个月 | 1(0.34) | |
| | 半年 | 1(0.34) | |
| | 其他 | 3(1.02) | |

注:*表示 $P<0.05$,**表示 $P<0.001$,差异具有统计学意义。

2.2 IBS-D患者症状总积分改善

对326例IBS-D患者14 d的症状总积分进行重复测量,结果显示观察期间内随着用药时间增加,患者症状总积分显著降低($P<0.001$)。如表2所示,对不同观察点两两比较并经Huynh-Feldt法校正后发现,与基线相比,服药第2天,患者症状总积分即有显著性差异($P<0.001$),且观察期内每日积分均较前一日显著降低($P<0.05$)(图1)。

2.3 IBS-D患者主要症状群积分改善

如表3所示,14 d用药期内,随着用药时间增加,IBS-D患者主要症状群积分显著减低($P<0.001$),对不同观察点两两比较并经Huynh-Feldt法校正后发现,与基线相比,服药第2天主要症状群积分改善即有显著性差异($P<0.001$),除第6天

外,每日主要症状群积分均较前一日显著降低($P<0.05$)。进一步分析发现,不同年龄层、不同性别IBS-D患者主要症状群积分存在显著性差异($P<0.001$),观察期内积分下降趋势显著($P<0.001$),但组间缓解程度相比未见显著差异(不同年龄层 $P=0.275$,不同性别 $P=0.654$)(图2)。

2.4 IBS-D患者GSRS评分改善

由于GSRS评分不符合正态分布,所以采用配对秩和检验进行分析。如表4及表5所示,醒脾胶囊能明显改善IBS-D患者胃肠道症状,与基线相比,GSRS总分在第3天即有明显改善($P<0.001$),14 d观察期间内,随着用药时间增加,改善效果越发显著。GSRS的3个子维度中,GSRS腹痛和腹泻评分以及GSRS食道反流评分,与GSRS总分的总体改善趋势

表2 IBS-D患者症状总积分重复测量

| 项目 | 症状总积分 |
|-------------------|---------------------------------------|
| 基线 | 28.79±22.54 |
| 第1天 | 28.04±22.56 |
| 第2天 | 26.37±22.65 ^{ab} |
| 第3天 | 24.87±22.63 ^{abc} |
| 第4天 | 23.08±22.14 ^{abcd} |
| 第5天 | 22.34±21.92 ^{abcde} |
| 第6天 | 21.69±21.85 ^{abcde} |
| 第7天 | 20.42±21.60 ^{abcdefg} |
| 第8天 | 19.34±21.47 ^{abcdefgh} |
| 第9天 | 18.30±21.01 ^{abcdefghi} |
| 第10天 | 17.04±20.71 ^{abcdefghij} |
| 第11天 | 15.96±20.25 ^{abcdefghijk} |
| 第12天 | 14.67±20.37 ^{abcdefghijkl} |
| 第13天 | 13.18±19.88 ^{abcdefghijklm} |
| 第14天 | 11.72±20.29 ^{abcdefghijklmn} |
| <i>F</i> =129.793 | <i>P</i> =0.001** |

注:与基线相比,a表示 $P<0.001$;与第1天相比,b表示 $P<0.001$;与第2天相比,c表示 $P<0.05$;与第3天相比,d表示 $P<0.001$;与第4天相比,e表示 $P<0.05$;与第5天相比,f表示 $P<0.001$;与第6天相比,g表示 $P<0.05$;与第7天相比,h表示 $P<0.001$;与第8天相比,i表示 $P<0.05$;与第9天相比,j表示 $P<0.05$;与第10天相比,k表示 $P<0.001$;与第11天相比,l表示 $P<0.001$;与第12天相比,m表示 $P<0.001$;与第13天相比,n表示 $P<0.001$ 。

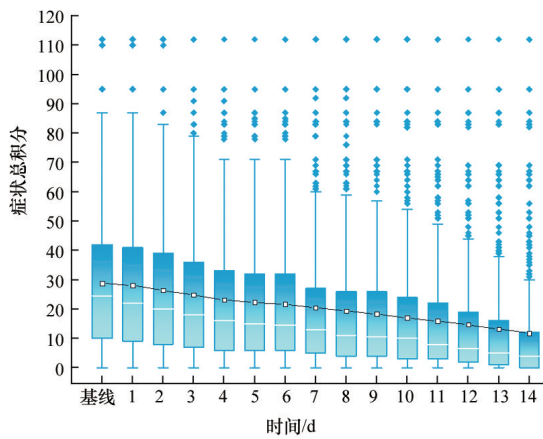


图1 IBS-D患者症状总积分趋势

相同,均在第3天即有明显改善($P<0.001$);GSRS便秘评分则是在治疗第7 d显示出明显改善($P<0.05$)。

2.5 IBS-D患者失眠症状积分改善

如表6所示,14 d用药期内,IBS-D患者失眠症状积分显著减低($P<0.001$),对不同观察点两两比

表3 IBS-D患者主要症状群积分重复测量

| 项目 | 症状总积分 |
|-------------------|-------------------------------------|
| 基线 | 8.75±5.42 |
| 第1天 | 8.52±5.44 |
| 第2天 | 7.83±5.41 ^{ab} |
| 第3天 | 7.29±5.27 ^{abc} |
| 第4天 | 6.65±5.16 ^{abcd} |
| 第5天 | 6.40±5.11 ^{abcde} |
| 第6天 | 6.17±5.02 ^{abcde} |
| 第7天 | 5.76±5.07 ^{abcdefg} |
| 第8天 | 5.37±4.97 ^{abcdefgh} |
| 第9天 | 5.01±4.90 ^{abcdefghi} |
| 第10天 | 4.64±4.91 ^{abcdefghij} |
| 第11天 | 4.31±4.82 ^{abcdefghijk} |
| 第12天 | 3.93±4.82 ^{abcdefghijkl} |
| 第13天 | 3.49±4.76 ^{abcdefghijklm} |
| 第14天 | 3.06±4.85 ^{abcdefghijklmn} |
| <i>F</i> =199.618 | <i>P</i> =0.001** |

注:与基线相比,a表示 $P<0.001$;与第1天相比,b表示 $P<0.001$;与第2天相比,c表示 $P<0.001$;与第3天相比,d表示 $P<0.001$;与第4天相比,e表示 $P<0.05$;与第5天相比,f表示 $P<0.001$;与第6天相比,g表示 $P<0.001$;与第7天相比,h表示 $P<0.001$;与第8天相比,i表示 $P<0.05$;与第9天相比,j表示 $P<0.001$;与第10天相比,k表示 $P<0.001$;与第11天相比,l表示 $P<0.001$;与第12天相比,m表示 $P<0.001$;与第13天相比,n表示 $P<0.001$ 。

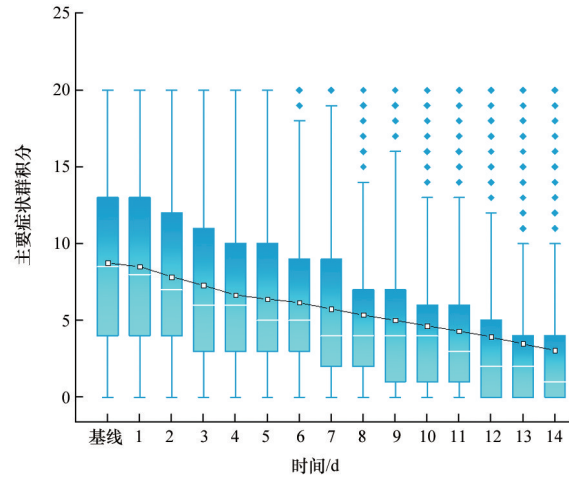


图2 IBS-D患者主要症状群积分趋势

较并经Huynh-Feldt法校正后发现,与基线相比,在服用醒脾胶囊第2天,失眠症状积分即有明显改善($P<0.001$),与胃肠症状积分改善相比,失眠症状积分下降速度较缓,用药8 d后,积分开始较前一日显著降低($P<0.05$)(图3)。

表4 IBS-D患者的GSRs评分

| 项目 | 时间 | | | |
|-----------|-------------------|--------------------|--------------------|---------------------|
| | 基线 [M(Q1, Q3)] | 第3天 [M(Q1, Q3)] | 第7天 [M(Q1, Q3)] | 第14天 [M(Q1, Q3)] |
| GSRs总分 | 24(19, 28) | 21(16, 26) | 20(15, 25) | 15(15, 19) |
| GSRs腹痛和腹泻 | 12(9, 14) | 10(7, 13) | 9(7, 12) | 7(7, 9) |
| GSRs食道反流 | 9(7, 12) | 8(6, 11) | 8(6, 11) | 8(6, 8) |
| GSRs便秘 | 2(2, 3) | 2(2, 3) | 2(2, 3) | 2(2, 2) |

表5 IBS-D患者GSRs评分配对秩和检验结果

| 项目 | 分组 | 秩和检验 | |
|-----------|---------|---------|---------|
| | | Z | P |
| GSRs总分 | 第3天-基线 | -4.792 | 0.001** |
| | 第7天-基线 | -6.790 | 0.001** |
| | 第14天-基线 | -11.274 | 0.001** |
| GSRs腹痛和腹泻 | 第3天-基线 | -5.656 | 0.001** |
| | 第7天-基线 | -7.192 | 0.001** |
| | 第14天-基线 | -11.534 | 0.001** |
| GSRs食道反流 | 第3天-基线 | -3.584 | 0.001** |
| | 第7天-基线 | -5.485 | 0.001** |
| | 第14天-基线 | -9.694 | 0.001** |
| GSRs便秘 | 第3天-基线 | -1.207 | 0.227 |
| | 第7天-基线 | -2.458 | 0.014* |
| | 第14天-基线 | -5.105 | 0.001** |

注:与基线期相比,*表示 $P<0.05$,**表示 $P<0.001$,差异具有统计学意义。

2.6 患者满意度与安全性

满意度调查显示,99.08%的患者对醒脾胶囊表示满意($P<0.001$)。在2周的观察期内,326名IBS-D患者中,有6人(1.84%)报告了不良事件,其中恶心1例,胃部不适2例,便秘1例,口干1例,上腹部不适1例,这与醒脾胶囊药品说明书中列出的不良反应清单相一致。6名患者的不良事件均在服用醒脾胶囊的前3天内出现,继续服药2~3 d后,不适感消失,因此并未退出研究。

3 讨论

3.1 醒脾胶囊对IBS-D的疗效与安全性

本研究在缺乏醒脾胶囊相关临床研究文献的前提下,基于前期横断面研究中医师使用醒脾胶囊治疗IBS的临床经验,设计前瞻性观察性真实世界研究,探索性分析326例IBS-D患者服用醒脾胶囊14 d后的症状改善情况。研究中IBS-D患者人群

特征,与2020年中华医学会消化病学分会正式发布的《共识》^[3]中指出的国内IBS流行病学调查结果相符:青年人发病率最高(52.76%),女性发病率略高于男性(约为1.35倍)。

IBS-D症状是困扰患者的主要因素,包括腹泻、腹痛、腹胀、大便不成形、大便黏等,相较其他IBS亚型,IBS-D患者因反复发作的腹泻腹痛症状,生活质量受影响程度更重^[15],中国广东地区IBS患者中IBS-D型占比甚至高达74.1%^[16]。《共识》也指出目前西药仅可以改善排便频率,但对腹痛、腹部不适和总体症状效果不佳^[3]。本研究结果显示,服药后患者症状总积分、主要症状群积分以及失眠症状积分改善有显著性差异,表明醒脾胶囊可以作为IBS-D患者的补充治疗。其次,与其他治疗IBS-D的中成药相比,醒脾胶囊在服药第2天改善即有显著差异,同时14 d观察期间内,随着用药时间增加,改善效果越发显著^[17,18]。表明醒脾胶囊在治疗IBS-D方面起效较快,同时具有剂量累积效应。

表6 IBS-D患者失眠症状积分重复测量

| 项目 | 症状总积分 |
|------------------|------------------------------------|
| 基线 | 4.15±1.81 |
| 第1天 | 3.95±1.94 |
| 第2天 | 3.74±2.08 ^{ab} |
| 第3天 | 3.60±2.04 ^{ab} |
| 第4天 | 3.46±2.12 ^{ab} |
| 第5天 | 3.44±2.02 ^{ab} |
| 第6天 | 3.26±2.06 ^{abc} |
| 第7天 | 3.04±2.02 ^{abcdef} |
| 第8天 | 2.94±2.09 ^{abcdefg} |
| 第9天 | 2.72±2.02 ^{abcdefghi} |
| 第10天 | 2.56±2.05 ^{abcdefghij} |
| 第11天 | 2.46±2.04 ^{abcdefghij} |
| 第12天 | 2.33±2.11 ^{abcdefghijkl} |
| 第13天 | 2.10±2.11 ^{abcdefghijkl} |
| 第14天 | 1.89±2.24 ^{abcdefghijklm} |
| <i>F</i> =60.873 | <i>P</i> =0.001** |

注:与基线相比,a表示 $P<0.001$;与第1天相比,b表示 $P<0.05$;与第2天相比,c表示 $P<0.05$;与第3天相比,d表示 $P<0.001$;与第4天相比,e表示 $P<0.05$;与第5天相比,f表示 $P<0.05$;与第6天相比,g表示 $P<0.05$;与第7天相比,h表示 $P<0.001$;与第8天相比,i表示 $P<0.05$;与第9天相比,j表示 $P<0.05$;与第10天相比,k表示 $P<0.05$;与第11天相比,l表示 $P<0.05$;与第12天相比,m表示 $P<0.001$ 。

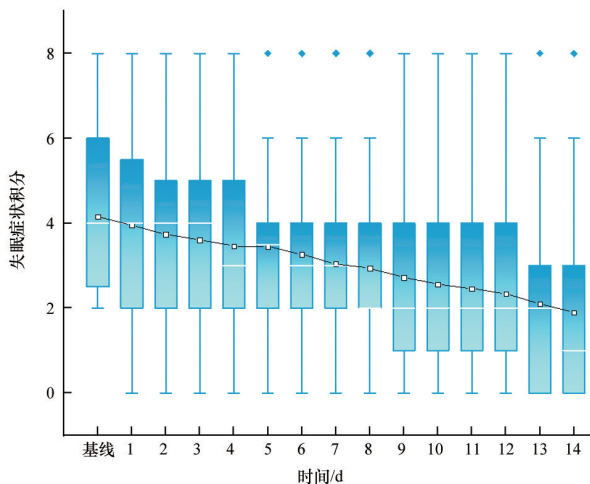


图3 IBS-D患者失眠症状积分趋势

联合用药分析显示,所有患者均未应用健脾益气类中成药,同时,其合并药多为治疗合并高血压、糖尿病等慢性疾病的长期用药,如苯磺酸氨氯地平片、阿卡波糖片等,因此患者胃肠道症状的改善考虑皆为醒脾胶囊的治疗效果。前期横断面调查结果显示,中医师与西医师均认为醒脾胶囊对改善腹

泻、大便不成形症状效果最为显著,也倾向于单独使用醒脾胶囊治疗IBS^[12],进一步说明醒脾胶囊对IBS-D患者胃肠道症状改善的有效性。

随着醒脾胶囊使用范围的扩大,安全性是其临床疗效的基础。最新《中成药临床应用专家共识》也指出,中成药应在安全、有效、经济、适当的原则下合理使用^[19]。本研究结果表明,醒脾胶囊临床安全性较好,和同类药物相比不良事件发生率相似^[20]。研究中出现的6例不良事件,均在接受范围,临床未进行特殊干预,且继续服药2~3天后,不适感消失。在以患者为中心的“价值医疗”框架下,除疗效外,患者体验和依从性也是中医药的优势之一^[21]。满意度调查显示,99.08%的患者对醒脾胶囊治疗效果表示满意,从侧面体现醒脾胶囊的医疗价值。

3.2 观察指标的选择

本研究通过28项症状总积分、5项主症状群积分以及中文版GSRs评价IBS-D患者服用醒脾胶囊前后胃肠道症状变化情况,观察并初步评估醒脾胶囊对IBS-D患者胃肠道症状改善的临床有效性。此外,由于尚无证据印证醒脾胶囊说明书中提出的“可用于脾气虚所致的夜寐不安”,本研究同时观察IBS-D伴有失眠患者的失眠症状积分变化趋势,分析醒脾胶囊对IBS-D患者失眠症状改善的临床有效性。

1988年,Jan等创制的GSRs^[22],是目前国际上广泛应用于评定胃肠道症状的积分量表。研究团队前期在全国45家医院消化内科中选取554位患者,给予14d的口服醒脾胶囊治疗(5粒/d),于治疗第0、3、7、14d分别用中文版GSRs评价患者腹痛和腹泻相关症状、食道反流相关症状以及便秘相关症状。研究结果显示,中文版GSRs在表现胃肠道症状的普遍人群中具有较高的测量性能,其信度效度良好,反应度优秀,适用于治疗效果评价,可以在国内临床科研中大规模应用^[23]。

《共识》指出IBS-D患者肠道症状与精神心理可相互作用^[24],从中医理论来讲,“胃不和则卧不安”,胃肠不和,上扰心神、升降失常、阴阳失交,从而导致患者出现失眠的症状^[25]。有研究显示,IBS患者中约有37.6%伴有睡眠障碍,总体患病率较高,睡眠障碍与IBS之间存在显著的关联性,总体

比值比(odds ratio, OR)为2.618^[26]。睡眠障碍可引起炎症细胞因子,如白细胞介素-1和白细胞介素-6上调^[27],从而对胃肠道运动产生负面影响。目前已在部分胃肠道疾病中观察到这些细胞因子水平的变化,其中就包括IBS^[28]。失眠作为IBS-D的典型肠外表现,与患者精神心理、社会功能密切相关,相较于胃肠道症状,干预难度更高^[29],而醒脾胶囊改善IBS-D患者失眠症状效果显著。

3.3 醒脾胶囊适宜病症

醒脾胶囊是以苗药为主的中成药,由一点红、毛大丁草、蜘蛛香和山柘茶等组成,具有醒脾开胃、固肠止泻、养血安神的功效,可用于治疗脾虚湿盛导致的泄泻。早期研究发现其能改善儿童慢性腹泻的脾虚症状,如腹痛、腹泻、大便形状等,同时调节胃肠激素、肠道菌群,从而缓解腹泻^[30-34],但对成人腹泻的效果尚不明确。一项醒脾胶囊临床适宜病症医师调查研究中,大部分医师使用醒脾胶囊治疗IBS,同时认为醒脾胶囊可以改善腹泻、大便不成形等症状。该研究纳入消化内科、老年病科、中医脾胃科、全科等多个中西医科室,从医师角度证明了醒脾胶囊对成人IBS等腹泻症状的改善^[12],但尚无成人用药的临床证据。本研究基于前期儿童临床效果观察和临床医师调查研究,观察醒脾胶囊在成人IBS-D中的疗效,发现醒脾胶囊可以改善IBS-D患者症状,如腹泻、腹痛和大便异常等,与前期研究结果一致。

3.4 偏倚的控制

开展高质量中医药真实世界研究首先需要解决高质量临床数据的构建问题,而通过人工智能和数据科学等技术,在业务与研究全流程上形成高效的高质量数据采集与处理模式才是真正解决中药临床研究数据质量问题的有效方法^[35]。

临床数据的完整性、准确性、规范性是真实世界研究面临的主要问题^[36-37],数据质量不足和关键数据信息的缺失常导致在开展研究时无法充分地处理结局与相关因素的关系^[38],研究中数据缺失偏倚、临床资料遗漏偏倚、无应答偏倚、失访偏倚等会严重影响数据质量,缺失数据比例越高,偏倚风险随之越大^[39]。

本研究通过采用人机配合随访模式,借助互联网及移动设备实现病情资料的无纸化管理,研究过程中首先,通过语音或视频电话提醒或辅助患者真实记录服药情况和症状改善情况,以及患者满意度等信息,有效控制偏倚发生,保证临床数据的完整性。其次,确定独立的数据管理员,每日对后台数据实时监督和管理,评估患者所填信息的合理性,确保数据准确性、规范性。最后,本研究独立的随访团队与管理模式,将治疗干预与科研观察分开,既节省临床医生的时间,又有效保证数据采集的时效性、完整性、真实性,为研究的高质量实施提供支撑。

3.5 不足与展望

本研究根据前期医师调查结果,将观察期定为14 d,研究提示用药14 d时醒脾胶囊仍对IBS-D患者症状有改善作用,但本研究用药期结束后,没有对停药后的治疗效应持续时间进行跟踪,今后对IBS-D患者进行醒脾胶囊的临床研究,应延长用药时间,增加随访时间,以确定该药的最佳用药时间和后续效应的强度。此外,本研究考虑到部分医院为西医院,在设计注册信息表时没有采集中医证候信息,这限制了从中医辨证角度进行醒脾胶囊适宜人群的特征性分析。

在缺少临床研究证据的情况下,开展疗效评价应先通过前瞻性非随机对照试验分析干预对象、干预措施、结局指标;其次,采用严格的随机对照试验验证临床疗效,以实现由经验医学到循证医学的转变^[40]。本研究基于医师用药经验,在临床真实诊疗环境下,对醒脾胶囊治疗IBS-D人群、干预、疗效指标进行了前瞻性观察研究,研究提示,单独应用醒脾胶囊、连续2周可改善IBS-D患者的主要症状、GSRS评分等指标,同时为开展醒脾胶囊验证性研究的关键要素设计提供参考。

参考文献(References)

- [1] Ford A C, Sperber A D, Corsetti M, et al. Irritable bowel syndrome[J]. *The Lancet*, 2020, 396(10263): 1675-1688.
- [2] Zhang F, Xiang W, Li C Y, et al. Economic burden of irritable bowel syndrome in China[J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2016, 22(47): 10450.

- [3] 中华医学会消化病学分会胃肠功能性疾病协作组, 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组, 侯晓华, 等. 2020年中国肠易激综合征专家共识意见[J]. 中华消化杂志, 2020, 6(12): 803-818.
- [4] 王伟岸, 何剑琴, 胡品津, 等. 肠易激综合征患者的患病行为及其影响因素[J]. 中国行为医学科学, 2003(3): 25-27.
- [5] Xiong L S, Chen M H, Chen H X, et al. A population-based epidemiologic study of irritable bowel syndrome in South China: Stratified randomized study by cluster sampling[J]. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2004, 19(11): 1217-1224.
- [6] Black C J, Ford A C. Global burden of irritable bowel syndrome: Trends, predictions and risk factors[J]. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2020, 17: 473-486.
- [7] Efskind P S, Bernklev T, Vatn M H. A double-blind placebo-controlled trial with loperamide in irritable bowel syndrome[J]. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 1996, 31(5): 463-468.
- [8] Cann P A, Read N W, Holdsworth C D, et al. Role of loperamide and placebo in management of irritable bowel syndrome (IBS)[J]. *Digestive Diseases and Sciences*, 1984, 29(3): 239-247.
- [9] 黄洋. 盐酸洛哌丁胺联合痛泻宁颗粒对腹泻型肠易激综合征的临床疗效[J]. 实用临床医药杂志, 2023, 27(10): 114-116.
- [10] Fan H, Zheng L, Lai Y, et al. Tongxie formula reduces symptoms of irritable bowel syndrome[J]. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2017, 15(11): 1724-1732.
- [11] Liang S B, Cao H J, Kong L Y, et al. Systematic review and meta-analysis of Chinese herbal formula Tongxie Yaofang for diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: Evidence for clinical practice and future trials[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2022, 13: 904657.
- [12] 李洪皎, 李凌香, 王渊, 等. 醒脾胶囊临床适宜病症的横断面调查研究[J]. 中医杂志, 2022, 63(18): 1753-1759.
- [13] 刘保延, 文天才. 从信息科学与物质科学及其范式认识中西医体系的科学原理[J]. 科技导报, 2023, 41(14): 5-13.
- [14] Drossman D A. Functional gastrointestinal disorders: History, pathophysiology, clinical features, and Rome IV [J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(6): 1262-1279.e2.
- [15] 熊钦, 李奕霖, 姚承佼, 等. 腹泻型肠易激综合征常见证型粪便肠道菌群宏基因组学横断面研究[J]. 中医杂志, 2024, 65(5): 503-511.
- [16] Hungin A P S, Whorwell P J, Tack J, et al. The prevalence, patterns and impact of irritable bowel syndrome: An international survey of 40000 subjects[J]. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2003, 17(5): 643-650.
- [17] 张蜀, 吴至久, 范艺缤, 等. 痛泻要方颗粒对肝郁脾虚型腹泻型肠易激综合征患者的临床疗效[J]. 中成药, 2023, 45(10): 3509-3512.
- [18] 范青, 贾峻, 卢焱. 乌灵胶囊联合针灸治疗肝郁脾虚证腹泻型肠易激综合征的临床疗效及安全性[J]. 辽宁中医杂志, 2024, 51(2): 139-143.
- [19] 曹俊岭, 李学林, 李春晓, 等. 中成药临床应用专家共识(第一版)[J]. 中国药理学杂志, 2022, 57(6): 502-506.
- [20] Chen M, Tang T C, Wang Y, et al. Randomised clinical trial: Tong-Xie-Yao-Fang Granules versus placebo for patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome[J]. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2018, 48(2): 160-168.
- [21] 郭然, 曾典, 胡裕涵, 等. 价值医疗视角下的中医药优势评价思路与方法[J]. 科技导报, 2023, 41(14): 14-21.
- [22] Svedlund J, Sjödin I, Dotevall G. GSRS—a clinical rating scale for gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome and peptic ulcer disease[J]. *Digestive Diseases and Sciences*, 1988, 33(2): 129-134.
- [23] 秦宇宁, 赵天易, 刘凤斌, 等. 中文版胃肠道症状评定量表对胃肠道疾病患者测量学特性研究[J]. 中国全科医学, 2023, 26(18): 2277-2285.
- [24] 李彦楠, 杨丽旋, 赵钟辉, 等. 《2020年中国肠易激综合征专家共识意见》解读[J]. 中国临床医生杂志, 2021, 49(10): 1151-1155.
- [25] 姚梦茜, 张涛, 张格知, 等. 基于“胃不和则卧不安”治疗胃肠疾病伴失眠经验[J]. 北京中医药, 2023, 42(3): 294-297.
- [26] Duan L P, Wang B, Duan R Q. Prevalence of sleep disorder in irritable bowel syndrome: A systematic review with meta-analysis[J]. *Saudi Journal of Gastroenterology*, 2018, 24(3): 141.
- [27] Ali T. Sleep, immunity and inflammation in gastrointestinal disorders[J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2013, 19(48): 9231.
- [28] Ho F F, Sun H, Zheng H, et al. Association of healthy lifestyle behaviours with incident irritable bowel syndrome: A large population-based prospective cohort study[J]. *Gut*, 2024, 73(6): 922-931.
- [29] 张虹. 中药足浴对肠易激综合征伴失眠患者睡眠质量的影响[J]. 世界睡眠医学杂志, 2019, 6(8): 1068-1069.
- [30] 马海燕. 醒脾养儿颗粒治疗小儿慢性腹泻的效果及对肠道微生态的影响[J]. 内蒙古中医药, 2021, 40(9): 34-35.
- [31] 徐燕华, 蓝素坚, 江威. 醒脾养儿颗粒联合酪酸梭菌活菌散治疗小儿消化不良性腹泻效果观察[J]. 数理医药学杂志, 2020, 33(6): 869-871.
- [32] 李文良. 醒脾养儿颗粒治疗小儿肺炎继发腹泻的临床疗效及其对 GAS、MOT、SS 的调节作用[J]. 中华中医药

- 学刊, 2015, 33(2): 453-455.
- [33] 王强. 醒脾养儿颗粒联合酪酸梭菌活菌散治疗小儿消化不良性腹泻的研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2015, 24(2): 170-172.
- [34] 陈欣欣, 程玉先. 醒脾养儿颗粒对肺炎继发腹泻患儿血清胃泌素、血浆胃动素及生长抑素水平的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(2): 155-158.
- [35] 周雪忠, 王世华, 张迪, 等. 构建中医药特色真实世界临床研究新模式的实践与思考[J]. 科技导报, 2023, 41(14): 22-31.
- [36] Booth C M, Karim S, MacKillop W J. Real-world data: Towards achieving the achievable in cancer care[J]. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 2019, 16: 312-325.
- [37] Miksad R A, Abernethy A P. Harnessing the power of real-world evidence (RWE): A checklist to ensure regulatory-grade data quality[J]. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2018, 103(2): 202-205.
- [38] 孙鑫, 谭婧, 唐立, 等. 重新认识真实世界研究[J]. 中国循证医学杂志, 2017, 17(2): 126-130.
- [39] 孙凤, 高乐, 杨智荣, 等. 偏倚风险评估系列: (五)非随机干预性研究[J]. 中华流行病学杂志, 2018, 39(3): 374-381.
- [40] 张迪, 雒琳, 文天才, 等. 中医辨证论治疗效评价研究进展[J]. 科技导报, 2023, 41(14): 32-41.

Observation of clinical effect of Xingpi capsule on irritable bowel syndrome with predominant diarrhea

ZHANG Qi¹, ZHANG Di¹, QIN Yuning¹, WANG Xin¹, AI Yanke¹, LV Xiaoying¹, SHENG Yudong¹, ZHAO Tianyi^{2*}, LI Hongjiao^{2*}

1. Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China

2. School of Traditional Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

Abstract Irritable bowel syndrome with predominant diarrhea (IBS-D), characterized by chronic and recurrent diarrhea and abdominal pain associated with defecation, is a common subtype of irritable bowel syndrome (IBS) in China, which seriously affects the quality of patient life. Previous investigation showed that Xingpi capsule is effective in the treatment of IBS but lacks clinical research evidence to provide reference for rational drug use. This study adopted a patient-centered prospective design, and systematically collected and analyzed population characteristics, disease improvement after taking Xingpi capsule in a real clinical diagnosis and treatment environment, as well as patient satisfaction and other information. The aim is to provide real-world evidence for rational drug use by clinicians and to provide reference for the design of clinical research elements for validation study of Xingpi capsule for IBS-D treatment in the absence of clinical evidence. This study observed and analyzed 28 symptom scores, major symptom group scores, gastrointestinal symptom rating scale (GSRS) scores and adverse events of 326 patients treated with Xipi capsule from Oct 2021 to Oct 2022. The results were as follows. Patients with IBS-D were more female than male (about 1.35 times), the proportion of young patients was relatively high (52.76%), and 90.80% of the patients were treated with Xingpi capsule alone. On the first day of treatment, the total symptom score, the major symptom cluster score and the insomnia symptom score were significantly improved ($P < 0.001$), the GSRS score was significantly improved on the third day ($P < 0.001$). Among the 326 patients, 99.08% were satisfied with the therapeutic effect of Xingpi capsule, and 6 (1.84%) had adverse events, including 1 case of nausea, 2 cases of stomach discomfort, 1 case of constipation, 1 case of dry mouth, and 1 case of upper abdominal discomfort. All six patients experienced discomfort within three days of taking the capsule, and discomfort disappeared after two to three days of continuing taking the pill. After 14 days of observation, Xingpi capsule could be used to treat young, middle-aged and elderly IBS-D; and clinical single drug effect was good. It could improve gastrointestinal symptoms such as diarrhea, abdominal pain, esophageal reflux and abnormal stool in patients with IBS-D, and treat the main symptoms of IBS-D within 2 days, with good safety and high patient satisfaction.

Keywords irritable bowel syndrome; Xingpi capsule; real world study; Chinese patent medicine ●



(责任编辑 徐丽娇)