

香砂六君子颗粒治疗功能性消化不良脾虚证的 随机、双盲、对照研究*

李娟娟¹ 王凤云² 梁旭³ 温永天³ 吕林² 许琳¹ 唐旭东⁴

[摘要] 目的:研究香砂六君子颗粒治疗功能性消化不良(FD)脾虚证的有效性与安全性。方法:将 2018 年 10 月—2020 年 1 月中国中医科学院西苑医院收治的 60 例 FD 脾虚证患者随机分为试验组与对照组,每组 30 例,试验组予香砂六君子颗粒治疗,对照组予安慰剂治疗,疗程 4 周。观察 2 组临床总体印象量表应答率、中医证候积分、生活质量评分、安全性指标。结果:治疗后,与对照组比较,试验组临床总体印象量表应答率升高,但差异无统计学意义($P>0.05$);中医证候总积分明显下降($P<0.05$),胃脘痞满、胃脘痛、四肢乏力单项症状消失率明显升高($P<0.01, P<0.05$);SF-36 量表评分中的总体健康、躯体疼痛、生命活力、情感职能、精神健康评分明显升高($P<0.05$)。试验期间未出现明显不良反应。结论:香砂六君子颗粒治疗 FD 脾虚证具有一定的疗效,且安全性好。

[关键词] 功能性消化不良;脾虚证;香砂六君子;临床疗效;安全性

DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2022.04.02

[中图分类号] R256.3 **[文献标志码]** A

Randomized, double-blinded and controlled trial of Xiangsha Liujunzi Granule in the treatment of functional dyspepsia with spleen deficiency syndrome

LI Juanjuan¹ WANG Fengyun² LIANG Xu³ WEN Yongtian³ LV Lin²
XU Lin¹ TANG Xudong⁴

(¹Department of Gastroenterology, Shenzhen Traditional Chinese Medicine Hospital, Shenzhen, Guangdong, 518033, China; ²Department of Gastroenterology, Xiyuan Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences; ³Graduate School of Beijing University of Chinese Medicine; ⁴China Academy of Chinese Medical Sciences)

Corresponding author: TANG Xudong, E-mail: txedly@sina.com

Abstract Objective: To study the efficacy and safety of Xiangsha Liujunzi Granule in the treatment of functional dyspepsia (FD) with spleen deficiency syndrome. **Methods:** Sixty patients with FD spleen deficiency syndrome admitted from October 2018 to January 2020 were randomly divided into the treatment and control groups, with 30 patients in each group. The treatment group was treated with Xiangsha Liujunzi Granule, and the control group was treated with placebo. The treatment course was 4 weeks. The response rate of clinical global impression scale, TCM syndrome score, life quality score and safety index were observed in the two groups. **Results:** After treatment, the response rate of clinical impression scale in the treatment group was higher than that in the control group, however, there was no significant difference between the two groups ($P>0.05$); The total score of TCM syndromes was significantly lower than that in the control group ($P<0.05$); The disappearance rate of epigastric fullness, epigastric pain and limb weakness was significantly increased ($P<0.01, P<0.05$); Overall health, physical pain, life vitality, emotional function, mental health scores of SF-36 scale were significantly increased ($P<0.05$). No significant adverse reactions were reported in the two groups. **Conclusion:** Xiangsha Liujunzi Granule has a certain curative effect and safety in the treatment of FD with spleen deficiency syndrome.

Key words functional dyspepsia; spleen deficiency syndrome; Xiangsha Liujunzi Granule; clinical efficacy; safety

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是

指主要表现为餐后饱胀不适、早饱感、上腹部疼痛、上腹部烧灼感等消化不良症状,而经检查排除可以引起上述症状的任何器质性、系统性、代谢性疾病的一组临床综合征^[1]。罗马 IV 将 FD 分成 2 个亚型:餐后不适综合征(postprandial distress syndrome, PDS)和上腹痛综合征(epigastric pain syn-

*基金项目:国家重点研发计划项目(No:2019YFC1709600);
国家自然科学基金(No:81873297)

¹深圳市中医院脾胃病科(广东深圳,518033)

²中国中医科学院西苑医院脾胃病科

³北京中医药大学研究生院

⁴中国中医科学院

通信作者:唐旭东, E-mail: txedly@sina.com

drome, EPS)。FD是一种临床常见的功能性胃肠病,在亚洲国家的患病率为5%~30%^[2],在我国的就诊人群中FD患病率达到10%^[3]。FD的发病机制复杂,与胃肠动力障碍、内脏高敏感、十二指肠屏障受损、肠道菌群失调等多种因素相关^[4],其病程迁延难愈,易反复发作,严重影响患者的生活质量^[5]。目前西医治疗FD常使用促胃肠动力药、抑酸药、抗焦虑抑郁药等,但这些药物靶点单一,治疗效果有限,并且容易出现不良反应^[6-7]。中医药治疗FD具有独特的优势,治疗效果显著^[8]。中医认为,FD的病机关键为脾虚。据统计,脾虚证为FD主要证型,约占30.91%^[9]。香砂六君子汤为经典健脾方剂,常用于治疗FD脾虚证。故本研究采用随机、双盲、安慰剂对照的方法,进一步探究其临床疗效与安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

研究病例来源于2018年10月—2020年1月中国中医科学院西苑医院收治的60例FD脾虚证患者,随机分为试验组和对照组,每组30例,治疗过程中试验组脱落4例(主动退出1例,自行停药1例,失访2例),对照组脱落2例(失访)。试验组男12例,女14例;平均年龄(40.23±11.80)岁;平均病程(4.15±3.28)年;PDS、EPS重叠者23例。对照组男10例,女18例;平均年龄(38.25±11.36)岁;平均病程(4.26±4.21)年;PDS、EPS重叠者20例。2组患者上述一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照罗马IV制定的FD诊断标准^[10]。

1.2.2 脾虚证中医诊断标准 参照2002年国家药品监督管理局颁布的《中药新药临床研究指导原则(试行)》“痞满”病证^[11]、《中医内科常见病诊疗指南》进行中医辨证分型。

1.3 纳入与排除标准

1.3.1 纳入标准 ①符合西医FD诊断标准;②中医辨证属脾虚证;③愿意签署知情同意书;④年龄18~70岁;⑤无阅读障碍,能主动配合研究。

1.3.2 排除标准 ①消化系统器质性疾病引起的消化不良如糜烂性胃炎、消化道溃疡、胃食管反流病、萎缩性胃炎、肠化生或异型增生;②幽门螺杆菌检查阳性;③有影响消化道动力的全身性疾病如糖尿病、甲亢等;④有腹部手术史(阑尾手术除外);⑤2周内服用过胃动力药、H₂受体拮抗剂、质子泵抑制剂等药物;⑥具有严重原发性疾病;⑦具有精神类疾病或严重焦虑抑郁状态;⑧近期或正在参加其他的药物临床试验;⑨过敏体质;⑩哺乳或妊娠期妇女。

1.4 方法

1.4.1 随机方法 采用SAS 9.2软件,按区组随机方法生成1:1的随机数字,将患者根据就诊顺序随机分为试验组与对照组。

1.4.2 盲法 采用双盲设计,制备与香砂六君子汤颗粒剂外观、口味、规格相同的安慰剂,将2组用药编号,患者序号与药物编号相同,研究者和受试者均不知晓分配情况。

1.4.3 治疗方法 试验组给予香砂六君子颗粒剂(规格:12g/袋),组方:党参6g、白术12g、茯苓12g、炙甘草4g、陈皮5g、半夏6g、砂仁5g、木香4g,1袋/次,3次/d,早、午、晚餐前30min温开水冲服。对照组给予安慰剂(规格:12g/袋),1袋/次,3次/d,早、午、晚餐前30min温开水冲服。2组疗程均为4周。

1.5 观察指标

1.5.1 主要疗效指标 临床总体印象量表应答率:此量表是由患者对餐后饱胀不适、早饱感、上腹痛、上腹烧灼感这四项主要症状治疗前后缓解情况进行自我评估,共分为7级,记为1~7分:I级:显著恶化,记1分;II级:恶化,记2分;III级:轻度恶化,记3分;IV级:无缓解,记4分;V级:轻度缓解,记5分;VI级:明显缓解,记6分;VII级:完全缓解,记7分,其中完全缓解和明显缓解例数,即为应答人数,于治疗后进行评价。

1.5.2 次要疗效指标 ①中医证候积分根据《中药新药临床研究指导原则》指定的标准,对患者胃脘痞满、胃脘疼痛、纳呆等15项中医症状的严重程度进行评分,共分为4级,各级分值依次为0~3分,0分代表无,1分代表轻度,2分代表中度,3分代表重度。分别于治疗前、治疗后进行评价。各项积分相加所得分值即为总积分。同时观察治疗前积分>0的单项症状,并统计其治疗后积分为0即消失的例数,计算中医单项症状消失率。②生活质量评分采用SF-36量表评分,该量表由36个条目构成,分为8个维度,分别是生理职能、生理功能、总体健康、精神健康、情感职能、生命活力、躯体疼痛、社会功能,治疗前后进行评分,分值范围为0~100分,分值越高,提示健康状态越好。

1.5.3 安全性指标检查 2组患者治疗前后的血常规、尿常规、粪便常规及潜血、肝肾功、心电图,观察并记录不良事件,根据情况予以处理。

1.6 统计学方法

应用SPSS 19.0软件进行统计分析,计量资料如属正态分布,2组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较使用配对样本 t 检验,数据用 $\bar{X} \pm S$ 表示;非正态分布采用Wilcoxon秩和检验,用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示。计数资料采用Pearson χ^2 检验或Fisher精确概率检验。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床总体印象量表应答率比较

治疗后试验组患者总体症状完全缓解者 3 例, 明显缓解者 15 例, 应答率为 69.23%; 对照组完全缓解者 1 例, 明显缓解者 11 例, 应答率为 42.86%; 2 组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 2 组患者临床总体印象量表应答率比较 例

组别	例数	完全缓解	明显缓解	轻度缓解	无缓解	轻度恶化	应答率 / %
试验组	26	3	15	7	1	0	69.23
对照组	28	1	11	12	2	2	42.86

2.2 中医证候积分比较

2.2.1 中医证候总积分比较 与治疗前比较, 2 组中医证候总积分均显著下降 ($P < 0.01$); 2 组间

比较, 试验组下降更明显, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 2 组患者中医证候总积分比较

组别	例数	分, $\bar{X} \pm S$	
		治疗前	治疗后
试验组	26	9.35 ± 3.98	4.69 ± 4.24 ¹⁾²⁾
对照组	28	11.82 ± 5.20	7.71 ± 5.23 ¹⁾

与同组治疗前比较, ¹⁾ $P < 0.01$; 与对照组比较, ²⁾ $P < 0.05$ 。

2.2.2 中医证候单项症状消失率比较 治疗后试验组患者胃脘痞满、胃脘痛、四肢乏力 3 项症状消失率显著高于对照组 ($P < 0.01, P < 0.05$), 其余症状消失率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 2 组患者中医证候单项症状消失率比较

症状	试验组				对照组			
	有症状	消失	未消失	消失率 / %	有症状	消失	未消失	消失率 / %
胃脘痞满	20	14	6	70.00 ¹⁾	24	7	17	29.17
胃脘痛	18	13	5	72.22 ²⁾	20	7	13	35.00
纳呆	14	7	7	50.00	11	5	6	45.45
口吐清涎	4	4	0	100.00	7	6	1	85.71
咽部梗阻感	10	4	6	40.00	13	6	7	46.15
口渴不欲饮水	13	7	6	53.85	9	3	6	33.33
少腹胀痛	9	6	3	66.67	14	4	10	28.57
四肢乏力	19	13	6	68.42 ²⁾	25	8	17	32.00
气短	10	5	5	50.00	16	2	14	12.50
懒言	12	7	5	58.33	15	5	10	33.33
全身及四肢困重	10	6	4	60.00	16	7	9	43.75
畏寒怕冷	14	7	7	50.00	23	6	17	26.09
大便稀溏	14	9	5	64.29	15	6	9	40.00

与对照组比较, ¹⁾ $P < 0.01, ^{2)}$ $P < 0.05$ 。

2.3 生活质量评分比较

与治疗前比较, 治疗后试验组患者除生理功能、生理职能、社会功能外, 其余维度评分均明显升高 ($P < 0.01, P < 0.05$); 对照组患者仅总体健康、生命活力、精神健康评分明显升高 ($P < 0.01, P < 0.05$), 其余维度评分比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后 2 组比较, 试验组患者总体健康、精神健康、情感职能、躯体疼痛、生命活力评分较对照组升高更明显 ($P < 0.05$)。见表 4。

2.4 安全性评价

试验组 1 例患者服药后自觉咽部干痛不适, 观察 2 d 后自行缓解, 此后未再出现该症状, 其他患者无不良反应。2 组患者血常规、尿常规、粪便常规

及潜血、肝肾功、心电图检查均未见明显异常变化。

3 讨论

FD 当属祖国医学“胃脘痛”“痞满”等范畴, 其病位在胃, 与脾关系尤为密切。关于本病的病因病机, 古籍早有论述, 《杂病源流犀烛》云“痞满, 脾病也, 本由脾气虚, 及气郁不能运行, 心下痞塞满。”现代医家认为 FD 是由饮食、外邪、情志等多种因素损伤脾胃, 引起脾虚不运所致, 虽表现为本虚标实, 虚实夹杂, 而脾虚不运为基本病机^[12-13]。当脾气虚弱, 失于健运, 痰饮等病理产物滞于中焦, 气机升降失调, 气滞不行, 则出现餐后饱胀不适、早饱、上腹痛、暖气等 FD 症状。故本病在治疗上当以健脾为治疗法则。

表4 2组患者SF-36量表各维度评分比较

分, $M(P_{25}, P_{75}), \bar{X} \pm S$

维度	试验组($n=26$)		对照组($n=28$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
生理功能	100(95,100)	100(100,100)	100(95,100)	100(95,100)
生理职能	100(100,100)	100(100,100)	100(81,25,100)	100(100,100)
躯体疼痛	82.65±19.05	91.54±10.54 ¹³³⁾	81.11±17.46	83.50±14.12
总体健康	58.92±19.35	72.42±17.75 ²³³⁾	50.43±19.92	61.82±18.34 ²⁾
生命活力	72.88±12.58	80.96±13.27 ²³³⁾	66.61±14.60	73.21±12.64 ²⁾
社会功能	100(88,89,100)	100(88,89,100)	88.89(77,78,100)	94.44(80,56,100)
情感职能	100(91,67,100)	100(100,100) ¹³³⁾	100(66,67,100)	100(100,100)
精神健康	73.54±14.18	81.69±12.45 ¹³³⁾	69.86±14.75	75.14±11.33 ¹⁾

与同组治疗前比较,¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$;与对照组比较,³⁾ $P < 0.05$ 。

香砂六君子出自《古今名医方论》,是以四君子汤为主方加半夏、陈皮、木香、砂仁而成,为治疗脾虚证的传统经典方剂。方中四君子由党参、白术、茯苓、甘草组成,以培中土,有健运之功;半夏、陈皮燥湿利气;木香、砂仁行滞气、通元气,八味药合用共奏健脾益气、理气化痰之功效。现代药理学及临床研究证实香砂六君子汤能够保护胃黏膜,调节胃肠激素,抗炎,并且具有促进胃排空的作用^[14-15]。

本研究采用随机、双盲、安慰剂对照的临床研究设计,主要从临床总体印象量表应答率、中医证候积分及生活质量评分3个方面评价香砂六君子颗粒治疗FD脾虚证患者的临床疗效,同时观察其安全性。FD作为常见的功能性胃肠病,其发病与精神心理因素密切相关,单凭医生评价很容易错估治疗效果,因此本研究采用临床总体印象量表,由患者对疾病总体好转程度进行自我评价,其评估结果能为判断FD病情严重程度及评价中药治疗效果提供依据^[16-17]。本研究结果显示,治疗后试验组患者临床总体印象量表应答率明显高于对照组,具有一定的临床意义,提示香砂六君子颗粒能明显缓解总体症状,使患者更愿意积极地接受治疗。而2组之间应答率差异无统计学意义,考虑可能与样本量较小有关。治疗后试验组中医证候总积分明显低于对照组($P < 0.05$),胃脘痞满、胃脘痛、四肢乏力消失率明显高于对照组($P < 0.01, P < 0.05$),其中胃脘痞满、四肢乏力为脾虚证的典型症状,这两项症状的缓解是香砂六君子健脾作用的充分体现。该方对胃脘痛的缓解作用可能与其含有止痛的药效成分有关,有研究采用高效液相色谱技术分析^[18],发现香砂六君子潜在的药效成分有镇痛化合物巴马汀。结合临床总体印象量表对餐后饱胀不适、早饱感、上腹痛、上腹烧灼感这四项主要症状的综合评估结果,提示香砂六君子颗粒对早饱、上腹烧灼感的改善可能无明显优势。SF-36量表是具有高信度及效度的生活质量评价量表,已有研究证实FD患者的此量表评分显著低于正常人,表示

其生活质量明显下降^[19]。本研究发现,治疗后试验组患者总体健康、躯体疼痛、生命活力、情感职能、精神健康5个维度积分较对照组显著提高,表明香砂六君子颗粒能改善FD患者精神健康状况,提高生活质量。试验期间2组患者均未出现明显不良反应。

综上所述,香砂六君子颗粒治疗FD脾虚证具有一定的疗效,能明显改善患者临床总体症状,降低中医证候总积分,尤其在改善胃脘痞满、胃脘痛、四肢乏力症状方面疗效确切,同时能提高患者生活质量,且药物安全性好,具有重要的临床应用价值。但本研究样本量较少,今后应开展多中心、大样本研究,以期更全面反映香砂六君子治疗FD脾虚证的临床疗效。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Sayuk GS, Gyawali CP. Functional Dyspepsia: Diagnostic and Therapeutic Approaches[J]. *Drugs*, 2020, 80(13):1319-1336.
- [2] Mahadeva S, Ford AC. Clinical and epidemiological differences in functional dyspepsia between the East and the West[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2016, 28(2):167-174.
- [3] Kamiya T, Osaga S, Kubota E, et al. Questionnaire-Based Survey on Epidemiology of Functional Gastrointestinal Disorders and Current Status of Gastrointestinal Motility Testing in Asian Countries[J]. *Digestion*, 2020, 102(1):73-89.
- [4] Wauters L, Talley NJ, Walker MM, et al. Novel concepts in the pathophysiology and treatment of functional dyspepsia[J]. *Gut*, 2020, 69(3):591-600.
- [5] Addula M, Wilson VED, Reddymasu S, et al. Immunopathological and molecular basis of functional dyspepsia and current therapeutic approaches[J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2018, 14(10):831-840.
- [6] Ford AC, Mahadeva S, Carbone MF, et al. Functional dyspepsia[J]. *Lancet*, 2020, 396(10263):1689-1702.
- [7] Mounsey A, Barzin A, Rietz A. Functional Dyspepsia: Evaluation and Management[J]. *Am Fam Physi-*

- cian, 2020,101(2):84-88.
- [8] Chu M, Wu I, Ho R, et al. Chinese herbal medicine for functional dyspepsia: systematic review of systematic reviews [J]. *Therap Adv Gastroenterol*, 2018, 11: 1756284818785573.
- [9] 戴宁. 功能性消化不良脾虚证候及香砂六君子加减方的作用机理研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2020.
- [10] Stanghellini V, Chan FK, Hasler WL, et al. Gastrointestinal Disorders [J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(6): 1380-1392.
- [11] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2002.
- [12] 中华中医药学会脾胃病分会, 张声生. 功能性消化不良中医诊疗专家共识意见(2017)[J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32(6):2595-2598.
- [13] 燕东, 王少丽, 姚乃礼治疗脾胃病经验[J]. *中医杂志*, 2017, 58(21):1818-1821.
- [14] 杨森林, 黄福斌. 香砂六君子汤药理研究及临床应用进展[J]. *国际中医中药杂志*, 2016, 38(5):467-469.
- [15] Lv L, Wang FY, Ma XX, et al. Efficacy and safety of Xiangsha Liujunzi granules for functional dyspepsia: A multi-center randomized double-blind placebo-controlled clinical study[J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(30):5589-5601.
- [16] Majeed M, Majeed S, Nagabhushanam K, et al. Evaluation of the Safety and Efficacy of a Multienzyme Complex in Patients with Functional Dyspepsia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study [J]. *J Med Food*, 2018, 21(11):1120-1128.
- [17] Chey WD, Lacy BE, Cash BD, et al. A Novel, Duodenal-Release Formulation of a Combination of Caraway Oil and L-Menthol for the Treatment of Functional Dyspepsia: A Randomized Controlled Trial [J]. *Clin Transl Gastroenterol*, 2019, 10(4):e00021.
- [18] Wang F, Zhang Q, Lu Z, et al. Identification of chemical constituents in traditional Chinese medicine formula using HPLC coupled with linear ion trap-orbitrap MS from high doses of medicinal materials to equivalent doses of formula: Study on Xiang-Sha-Liu-Jun-Zi-Jia-Jian granules[J]. *J Sep Sci*, 2016, 39(9): 1619-1627.
- [19] Hantoro IF, Syam AF, Mudjaddid E, et al. Factors associated with health-related quality of life in patients with functional dyspepsia[J]. *Health Qual Life Outcomes*, 2018, 16(1):83.

(收稿日期:2021-11-12)

(上接第 249 页)

- [10] Kim DY, Delgado-Aros S, Camilleri M, et al. Noninvasive measurement of gastric accommodation in patients with idiopathic nonulcer dyspepsia [J]. *Am J Gastroenterol*, 2001, 96(11):3099-3105.
- [11] Takahashi T. Pathophysiological significance of neuronal nitric oxide synthase in the gastrointestinal tract [J]. *J Gastroenterol*, 2003, 38(5):421-430.
- [12] 王惠临, 张立平. 基于网络药理学探讨四逆散治疗功能性消化不良的作用机制[J]. *世界中医药*, 2021, 16(10):1507-1513.
- [13] Oshima T, Okugawa T, Tomita T, et al. Generation of dyspeptic symptoms by direct acid and water infusion into the stomachs of functional dyspepsia patients and healthy subjects [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2012, 35(1):175-182.
- [14] 贾子尧, 林瑞超, 马志强, 等. 四逆散药理作用和临床应用文献研究 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2017, 19(6):159-162.
- [15] 高双静, 翁棉伟, 章明, 等. 乌贝散加味联合西药治疗 HP 相关性消化性溃疡的 Meta 分析 [J]. *中医药临床杂志*, 2020, 32(10):1859-1867.
- [16] Enck P, Klosterhalfen S. Placebo Responses and Placebo Effects in Functional Gastrointestinal Disorders [J]. *Front Psychiatry*, 2020, 11:797.

(收稿日期:2021-11-25)