

· 专家共识 ·

参倍固肠胶囊治疗肠易激综合征临床应用专家共识

李丹艳^{1*} 侯晓华² 汪正芳¹ 刘凤斌³ 蓝宇⁴ 孙晓红⁵ 任顺平⁶ 赵鲁卿¹ 张声生^{1▲}

摘要 肠易激综合征是中医药治疗的优势病种,中成药在本病的临床治疗中起着重要的作用,而参倍固肠胶囊是临床治疗腹泻型肠易激综合征脾肾阳虚证的常用中成药之一。本项目运用德尔菲法,遵循“循证与共识相结合”的原则,组织行业内中西医临床专家、药学专家及方法学专家,分别从药物介绍、临床运用、安全性三个方面对参倍固肠胶囊的临床应用进行了说明,制定了参倍固肠胶囊临床应用专家共识,为临床合理使用本药提供一般原则和注意事项。

关键词 参倍固肠胶囊;腹泻型肠易激综合征;专家共识

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种临床常见的功能性肠病,以腹痛、腹胀或腹部不适,与排便相关或伴随排便习惯如频率和(或)粪便性状改变为主要症状,通过临床常规检查,尚无法发现能解释这些症状的器质性疾病。我国普通人群IBS总体患病率为1.4%~11.5%,仅25%的IBS患者到医院就诊^[1]。肠易激综合征分为4个亚型,其中以腹泻型肠易激综合征最为常见。腹泻型肠易激综合征是指符合肠易激综合征诊断,且至少25%的排便分型为布里斯托(Bristol)6~7型,且Bristol 1~2型的比率小于25%^[1]。肠易激综合征是中医药治疗的优势病种,近年来相关中成药在本病的临床运用中积累了较好的专家经验,并产生了相关的循证医学证据。

参倍固肠胶囊临床常用于腹泻型肠易激综合征等,并在《肠易激综合征中医诊疗专家共识意见(2017年)》^[2]、《肠易激综合征中西医结合诊疗共识意见(2017年)》^[3]、《泄泻中医诊疗专家共识意见(2017年)》^[4]中被推荐使用。为进一步规范和指导参倍固肠胶囊的临床应用,由张声生教授、侯晓华教授牵头,组

织行业内中西医临床专家、药学专家及方法学专家成立参倍固肠胶囊临床应用专家共识小组,运用德尔菲法,遵循“循证与共识相结合”的原则,参考目前最佳证据,制定参倍固肠胶囊临床运用专家共识,为临床医生合理使用参倍固肠胶囊提供一般使用原则和注意事项,规范参倍固肠胶囊在临床上的运用。本共识研究工作于2021年5月启动,首先全面梳理参倍固肠胶囊的说明书和检索相关文献,针对参倍固肠胶囊临床运用的相关问题进行了专家问卷调查,再进行梳理和归纳,得到临床问题。2021年10月,根据得到的临床问题,形成了专家共识草稿,并开展了第一轮德尔菲法的专家问卷,对争议性的条目进行了保留。在分析第一轮问卷基础上,对共识草案进行修改和完善,对争议性条目进行了资料补充和意见汇总。2022年1月开展第二轮咨询,并采用共识会议法以投票的方式对各个条目进行表决,最后18个问题获得了一致的意见,形成了本共识,现予发布。

本共识意见依据GRADE证据质量等级(见表1)对条目进行证据级别的描述,对目前尚无证据的条目以专家共识的方式呈现,并给出了专家的推荐率(计算方式见表2)。

本共识从药物介绍、临床运用、安全性及禁忌三个方面就参倍固肠胶囊临床应用进行说明,以期对临床合理使用参倍固肠胶囊提供参考。

1 药物介绍

1.1 药物组成和功效 参倍固肠胶囊具有固肠止泻、健脾温肾的作用。其药物组成和功效符合中医

* 作者简介 李丹艳,女,主治医师,博士后。研究方向:中医药治疗消化病。

▲ 通讯作者 张声生,男,主任医师,教授,医学博士,博士研究生导师。研究方向:中医、中西医结合防治消化系统疾病。E-mail: zhangshengsheng@bjzhongyi.com

• 作者单位 1.首都医科大学附属北京中医医院(北京 100010);2.华中科技大学同济医学院附属协和医院(湖北 武汉 430022);3.广州中医药大学第一附属医院(广东 广州 510405);4.北京积水潭医院(北京 100035);5.北京协和医院(北京 100730);6.山西中医药大学附属医院(山西 太原 030024)

表1 GRADE 证据质量的描述

证据级别	说明
高	未来研究几乎不可能改变现有疗效评价结果的可信度
中	未来研究可能对现有疗效评估有重要影响,可能改变评价结果的可信度
低	未来研究很可能对现有疗效评估有重要影响,改变评价结果可信度的可能性大
极低	任何的疗效评估都很不确定

表2 本共识采用的专家推荐意见

表现形式	推荐意见
A ⁺	完全同意
A	同意,但有一定保留
A ⁻	同意,但有较大保留
B	不同意,但有保留
C	完全不同意

注:推荐率计算方式=(A⁺+A+A⁻)人数/全部票数。如果A⁺比率>2/3,或推荐率>80%的条目为通过;推荐率<80%的条目将被删除。

理、法、方、药。(推荐率100%,其中A⁺为91.43%,A为5.71%,A⁻为2.86%;证据级别:低)

参倍固肠胶囊组方是源自明代医家王肯堂所著医书《证治准绳》中固肠丸方去人参、罂粟壳,加红参、五倍子、鹿角霜化裁而成^[5,6]。方中红参味甘,微温,功能大补元气,故能健脾气、益肾气,是用于元气不足、脾肾虚寒所致的慢性腹泻、腹胀腹痛、食少倦怠、腰膝冷痛的主要药物,针对脾肾阳虚、肠腑虚寒的主要病机,以治其本;五倍子味酸而涩,主入大肠经,专能涩肠止泻,针对肠腑虚寒、肠滑难禁以致久泻不止的主要症状,以治其标。五倍子与红参相合,标本兼顾,治疗脾肾阳虚、肠腑虚寒之慢性腹泻,共为君药。苍术芳香性燥,主入脾胃经,功善燥湿健脾,为治疗脾虚湿盛、清浊不分之肠滑久泻的要药;茯苓味甘补脾,淡能渗湿,故有健脾补中、渗利水湿、止泻的功效,与苍术合用可辅助君药增强健脾和胃、化湿止泻之功;鹿角霜味咸涩性温,功能温肾助阳、涩肠止泻,补而不腻,且兼收敛之功,为治疗肾阳不足、脾胃虚寒之食少便溏的常用药,辅助君药增强温肾健脾,涩肠止泻之功。三药合用,脾肾双补,温阳止泻,共为臣药。诃子味苦酸涩,煨用善能涩肠止泻、固脱,常与人参、苍术、茯苓、鹿角霜等温肾健脾的药物同用,用治正气损伤、脾肾虚寒所致之肠滑不禁;乌梅酸涩,主入大肠经,能涩肠止泻,是治脾肾阳虚、肠滑不固之久泻不止的良药;肉豆蔻辛温而涩,温通而降,能暖脾胃、降浊气,煨后

善止泄泻,亦为治疗脾肾阳虚所致之腹泻、腹胀、腹痛的常用药。三药合用,既能增强涩肠止泻之功,又能增强行气、降浊、止痛之能,共为佐药。木香辛行苦降,芳香气烈,能通行三焦气分,尤善行中焦脾胃,及下焦大肠气滞,有行气止痛、健脾止泻之功,可佐助君药增强调畅胃肠气滞,消除腹胀腹痛,及健脾和胃、消食止泻的作用,与红参、苍术、茯苓、鹿角霜等补剂同用,既能减轻补药的腻滞,易于消化吸收,又有调节药性之功,故为佐使药。诸药配合,红参、苍术、茯苓、鹿角霜既可补肾阳、温脾阳,又可暖肠寒、止腹泻,用治脾肾阳虚、肠腑虚寒之久泻肠滑,以治其本;五倍子、诃子、乌梅、肉豆蔻收敛固涩、涩肠止泻,以治其标;肉豆蔻、木香合用,既可芳香化浊、行气止痛,又可缓解脾胃气滞所致之腹胀腹痛,并与诸补药相伍,令补而不滞。纵观本方,补涩结合,标本兼顾,涩中有通,补而不滞,共成固肠止泻、健脾温肾之功^[7,8]。

1.2 药理研究 药理研究证实参倍固肠胶囊具有抑制肠蠕动、缓解肠痉挛、止泻作用,并具有镇痛、抗疲劳、抗缺氧和保持体温的作用。(推荐率100%,其中A⁺为82.86%,A为17.14%;依据既往药理毒理研究)

①抑制肠蠕动:参倍固肠胶囊可减缓炭末在小鼠小肠的推进速度,抑制肠蠕动;抑制小鼠因新斯的明所致的小肠运动亢进;并可以抑制家兔在体回肠运动和豚鼠离体回肠自律性收缩。②缓解肠痉挛:参倍固肠胶囊可以拮抗乙酰胆碱、氯化钡、组织胺所致豚鼠离体回肠肠肌痉挛。③止泻作用:参倍固肠胶囊对大黄所致动物腹泻有止泻作用;促进小鼠因甘露醇所致小肠内溶液增加的吸收。另外,参倍固肠胶囊对试验性小鼠具有镇痛、抗疲劳、抗缺氧和保持体温作用。

1.3 适用证型 参倍固肠胶囊临床适用于脾肾阳虚证,主要症见:①腹泻,多晨起发作;②腹痛,表现为冷痛,遇冷加重、得温减轻;③腰膝酸软;④不思饮食或食少;⑤形寒肢冷;⑥肢体倦怠;⑦神疲懒言。⑧舌脉表现:舌淡胖,苔白滑,脉沉细。其中①②为主要临床表现。(推荐率100%,其中A⁺为80%,A为20%;仅依据专家共识)

泄泻是以排便次数增多,粪质稀溏或完谷不化,甚至泻出如水样为主症的病证。肾为先天之本,脾为后天之本,肾阳不足,脾失温煦,水湿下注而致泄泻。

《泄泻中医诊疗专家共识意见(2017年)》^[4]提出脾肾阳虚证的临床表现为:①晨起泄泻;②大便清稀,或完谷不化;③脐腹冷痛,喜暖喜按;④形寒肢冷;⑤腰

膝酸软;⑥舌淡胖,苔白,脉沉细。其中①②为主症。脾气亏虚证的临床表现为:①大便时溏时泻;②稍进油腻则便次增多;③食后腹胀;④纳呆;⑤神疲乏力;⑥舌质淡,苔薄白,脉细弱。其中①②为主症。《肠易激综合征中医诊疗专家共识意见(2017年)》^[2]同样提出腹泻型肠易激综合征脾肾阳虚证的临床表现为:①腹痛即泻,多晨起时发作;②腹部冷痛,得温痛减;③腰膝酸软;④不思饮食;⑤形寒肢冷;⑥舌淡胖,苔白滑,脉沉细。其中①②为主症。

2 临床运用

2.1 推荐疾病 (1)参倍固肠胶囊能有效治疗腹泻型肠易激综合征脾肾阳虚证患者。(推荐率100%,其中A⁺为85.72%,A为8.57%,A⁻为5.71%;证据级别:中)

(2)参倍固肠胶囊能有效减轻腹泻型肠易激综合征脾肾阳虚证患者的腹痛程度及频次。(推荐率100%,其中A⁺为80%,A为17.14%,A⁻为2.86%;证据级别:中)

(3)参倍固肠胶囊能有效减少腹泻型肠易激综合征脾肾阳虚证患者的腹泻次数及改善大便性状。(推荐率100%,其中A⁺为77.14%,A为22.86%;证据级别:中)

(4)参倍固肠胶囊能有效缓解腹泻型肠易激综合征脾肾阳虚证患者的临床症状,如形寒肢冷、饮食减少、肢体倦怠、神疲懒言、腰膝酸软等。(推荐率100%,其中A⁺为77.14%,A为22.86%;证据级别:中)

2001年4月—2004年2月完成的II、III期临床试验,当时采用Rome II诊断标准,运用随机、双盲双模拟、多中心、阳性药平行对照进行设计。共纳入腹泻型肠易激综合征(脾肾阳虚证)患者652例。“疾病疗效判断标准”包括:①临床控制:泄泻症状消失,大便成形,每日1~2次,中医证候的主症、次症消失,舌脉基本恢复正常,肠功能检查恢复正常;②显效:大便次数转为每日2~3次,近似成形,或便溏而每日仅1次,中医证候的主症、次症总积分较治疗前减少70%以上,肠功能检查达好转标准;③有效:大便次数和性状、中医证候的主症、次症均有好转,总积分较治疗前减少30%~70%,肠功能检查达有效标准;④无效:大便次数和性状、中医证候的主症、次症、肠功能检查均无改善。“中医证候疗效判定标准”按证候积分减少≥95%、≥70%、≥30%或不足30%时分别判断为临床痊

愈、显效、有效、无效。II期临床试验中,参倍固肠胶囊组依据“疾病疗效判断标准”得出临床控制19.09%、显效40.00%;依据“中医证候疗效判定标准”得出临床痊愈21.82%、显效38.18%。III期临床试验中,参倍固肠胶囊组依据“疾病疗效判断标准”得出临床控制24.07%、显效36.42%;依据“中医证候疗效判定标准”得出临床痊愈25.00%、显效39.51%。参倍固肠胶囊能有效改善患者的大便性状、大便次数、神疲懒言、腹痛、饮食减少和腰膝酸软等症状(数据来源于既往II、III期临床试验)。另有临床研究证实了本药物治疗腹泻型肠易激综合征(脾肾阳虚证)的临床有效性^[9]。

2011年6月10日—2012年11月29日,由四川省人民医院牵头,16家医院参与的开放性、多中心IV期临床试验中,共纳入2123例腹泻型肠易激综合征(脾肾阳虚证)患者。结果显示,参倍固肠胶囊治疗腹泻型肠易激综合征的有效率为94.83%;且在IBS主症腹痛、腹泻方面治疗后与治疗前基线比较,差异均具有显著性意义($P < 0.01$);在中医证候评分方面,治疗后第7天、14天与治疗前比较,差异均具有显著性意义($P < 0.01$)^[10]。

2.2 疾病重叠与转化 (1)参倍固肠胶囊可用于治疗腹泻型肠易激综合征重叠功能性消化不良脾肾阳虚证的患者。(推荐率100%,其中A⁺为45.72%,A为28.57%,A⁻为25.71%;仅依据专家共识)

(2)参倍固肠胶囊可用于治疗慢性功能性腹泻脾肾阳虚证患者,腹泻型肠易激综合征与慢性功能性腹泻有时可以相互转化。(推荐率97.14%,其中A⁺为82.86%,A为8.57%,A⁻为5.71%;仅依据专家共识)

2.3 服法与疗程 (1)参倍固肠胶囊,口服,一次4粒(0.45 g/粒),一日3次。建议餐前半小时服用。(推荐率100%,其中A⁺为74.28%,A为22.86%,A⁻为2.86%;仅依据专家共识)

(2)参倍固肠胶囊用于治疗腹泻型肠易激综合征(脾肾阳虚证),建议1个疗程为2~4周,根据具体情况,可服用2~3个疗程。(推荐率100%,其中A⁺为82.86%,A为14.28%,A⁻为2.86%;仅依据专家共识)

2.4 联合用药 (1)参倍固肠胶囊与其他中药合并使用时,应当基于辨证论治合理选择。(推荐率97.14%,其中A⁺为68.57%,A为17.14%,A⁻为11.43%;仅依据专家共识)

肠易激综合征脾肾阳虚证患者,可能兼夹水湿、湿热、痰瘀、食积等标实之证,也可能兼有肝郁之证。

基于其病机的复杂性,在权衡利弊和辨证基础上,参倍固肠胶囊可联合使用其他中药以疏肝行气、祛湿、化痰、消积等。

(2)参倍固肠胶囊用于治疗腹泻型肠易激综合征,与马来酸曲美布汀或匹维溴铵等治疗肠易激综合征的西药联合运用,可能提高疗效。(推荐率 97.14%,其中 A⁺为 54.28%,A 为 31.43%,A⁻为 11.43%;证据级别:低)

文献研究^[11]表明,参倍固肠胶囊联合匹维溴铵可以明显提高腹泻型肠易激综合征患者的临床疗效(优于单纯使用匹维溴铵),并改善患者临床症状和胃肠激素水平,提高生活质量,且具有较高的安全性。另一项研究^[12]表明,参倍固肠胶囊联合奥替溴铵治疗腹泻型肠易激综合征的临床疗效优于单纯使用西药。

在另一项临床研究中,参倍固肠胶囊联合马来酸曲美布汀治疗腹泻型肠易激综合征患者,共纳入 157 例患者,治疗组 78 例,给予参倍固肠胶囊联合马来酸曲美布汀;对照组 79 例,给予马来酸曲美布汀。结果显示,参倍固肠胶囊联合马来酸曲美布汀治疗腹泻型肠易激综合征的临床疗效显著,能够明显缓解炎症反应,调节血清胃肠激素水平,增强免疫功能,且安全性更好^[13]。

(3)参倍固肠胶囊用于治疗腹泻型肠易激综合征,可与肠道益生菌制剂联合运用。(推荐率 82.86%,其中 A⁺为 54.29%,A 为 20%,A⁻为 8.57%;仅依据专家共识)

3 安全性及禁忌

3.1 安全性 参倍固肠胶囊用于治疗腹泻型肠易激综合征(脾肾阳虚证)具有较好的安全性。(推荐率 100%,其中 A⁺为 85.71%,A 为 11.43%,A⁻为 2.86%;证据级别:中)

IV 期临床试验期间,2123 例患者中共发生 35 例不良事件,发生率为 1.65%,其中与药物有关的不良事件(不良反应)有 12 例,发生率为 0.57%,主要为恶心、腹胀、口干等,未采取任何措施,大多自行缓解。提示参倍固肠胶囊在较广泛人群使用条件下,对治疗腹泻型肠易激综合征(脾肾阳虚证)患者具有较好的安全性^[10]。

另有临床研究^[12]表明,参倍固肠胶囊联合奥替溴铵出现恶心、头晕各 2 例,不良反应发生率为 6.7%,与单独使用奥替溴铵无差异。

3.2 慎用人群 (1)参倍固肠胶囊不建议用于孕妇及哺乳期妇女。(推荐率 100%,其中 A⁺为 80%,A 为 17.14%,A⁻为 2.86%;仅依据专家共识)

参倍固肠胶囊尚无孕妇、哺乳期妇女的临床研究资料,对以上人群慎用。

(2)参倍固肠胶囊不建议用于感染性腹泻。(推荐率 100%,其中 A⁺为 91.43%,A 为 8.57%;仅依据专家共识)

参倍固肠胶囊尚无肠道感染性腹泻临床研究资料。

3.3 禁用人群 参倍固肠胶囊禁用于肠道梗阻、肠道狭窄或肠道占位性病变者。(推荐率 100%,其中 A⁺为 88.57%,A 为 11.43%;仅依据专家共识)

因参倍固肠胶囊具有涩肠止泻之功,能减缓肠道蠕动,因此禁用于肠道梗阻、肠道狭窄或占位性病变者。

4 讨论

肠易激综合征是消化科的常见病和多发病,是中医药治疗的优势病种之一,中医治疗腹泻型肠易激综合征具有较好的疗效。2017 年国家卫生健康委员会发布了《中药新药用于肠易激综合征临床研究技术指导原则》,旨在规范中成药治疗本病的临床研究。参倍固肠胶囊在临床中运用十余年,基于既往的临床研究及专家共识,其在治疗腹泻型肠易激综合征脾肾阳虚证中具有较好的有效性和安全性,值得临床推广运用。同时,需要指出的是,参倍固肠胶囊相关的临床研究证据质量及等级不足,希望在以后的工作中能开展更多的严格设计的临床研究,为腹泻型肠易激综合征的临床治疗提供更多的循证医学证据。

附 1 免责声明

需要说明的是,本共识依据古今文献、理论分析,并结合专家共识,部分内容与说明书并不完全一致,仅代表了专家在临床应用中对此药物的一般意见,共识制定小组不对依据本共识用药产生的法律问题承担任何责任。

附 2 起草单位及相关人员

本共识由贵州联盛药业有限公司提出。

本共识起草单位:北京中医药学会脾胃病专业委员会、世界中医药学会联合会消化病专业委员会、首都医科大学附属北京中医医院。

(下转第 18 页)