

• 临床研究 •

中医药治疗艾滋病相关性慢性腹泻患者 311 例临床研究

田 明¹ 张 伟¹ 倪 量¹ 徐立然² 张明利³ 郭长河⁴ 谭行华⁵ 岑玉文⁵ 黄 葵⁶ 孙丽君⁷
高 辉⁸ 陈建华⁹ 刘景院¹ 周玉玲¹ 万 刚¹ 华文浩¹ 王慧珠¹ 王融冰¹ 王玉光^{10*}

(1. 首都医科大学附属北京地坛医院, 北京市朝阳区京顺东街 8 号, 300015; 2. 河南中医学院第一附属医院;
3. 河南省中医药研究院附属医院; 4. 河南省上蔡县中医院; 5. 广州市第八人民医院; 6. 广西壮族自治区龙潭医院
7. 北京佑安医院; 8. 新疆维吾尔自治区传染病医院; 9. 昆明市第三人民医院; 10. 首都医科大学附属北京中医医院)

基金项目: 国家科技重大专项资助项目(2008ZX10005-003)

* 通讯作者: wygzhyaids@126.com, 13552484984

[摘 要] 目的 观察中医药治疗艾滋病相关性慢性腹泻的疗效及安全性。方法 采用多中心、对照的临床研究方法, 所有入组病例均进行大便病原学检查, 对其中 240 例进行电子结肠镜检查, 将 311 例艾滋病慢性腹泻患者辨证分为健脾祛湿治疗组(健脾止泻颗粒)102 例、补肾固涩治疗组(泻痢康胶囊)106 例及对照组(盐酸洛哌丁胺胶囊)103 例。疗程均为 2 周, 观察治疗前后各组患者腹泻量表积分、大便频次变化和慢性腹泻临床有效率。结果 艾滋病慢性腹泻病原学阴性者 263 例占 84.57%, 而病原学阳性者中隐孢子虫 32 例。治疗 2 周后, 健脾祛湿治疗组、补肾固涩治疗组与对照组腹泻量表积分差异均有统计学意义($P < 0.05$); 治疗 1 周后与治疗 2 周后各组大便频次均较治疗前下降($P < 0.05$)。结论 健脾祛湿与补肾固涩为主两种治疗方案治疗艾滋病相关性慢性腹泻均可改善患者症状, 减少每日大便频次, 明显提高慢性腹泻临床有效率。

[关键词] 艾滋病; 慢性腹泻; 健脾祛湿; 补肾固涩; 腹泻量表

Clinical Research on Chinese Medication for 311 Cases of AIDS-Related Chronic Diarrhea

TIAN Ming¹, ZHANG Wei¹, NI Liang¹, XU Liran², ZHANG Mingli³, GUO Changhe⁴, TAN Xinghua⁵, CEN Yuwen⁵, HUANG Kui⁶, SUN Lijun⁷, GAO Hui⁸, CHEN Jianhua⁹, LIU Jingyuan¹, ZHOU Yuling¹, WAN Gang¹, HUA Wenhao¹, WANG Huizhu¹, WANG Rongbing¹, WANG Yuguang¹⁰

(1. Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015; 2. The First Affiliated Hospital of Henan University of TCM; 3. The Affiliated Hospital of Henan Academy of TCM; 4. TCM Hospital of Shangcai County, Henan; 5. The Eighth People's Hospital of Guangzhou City; 6. Longtan Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region; 7. Beijing You'an Hospital; 8. Infectious Diseases Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region; 9. The Third People's Hospital of Kunming City; 10. Beijing Traditional Chinese Medicine Hospital, Capital Medical University)

ABSTRACT Objective To observe the therapeutic effect and safety of Chinese medication on acquired immune deficiency syndrome (AIDS)-related chronic diarrhea. **Methods** The multi-center controlled clinical trial was conducted. Patients with AIDS-related chronic diarrhea were randomized to the treatment group A, the treatment group B and the control group. The treatment group A of 102 cases was given Jianpi Zhixie Granules (Spleen-Fortifying Antidiarrheal Granules) and the treatment group B of 106 cases was given Xielikang Capsule (antidiarrheal capsule). The control group of 103 cases was given Loperamide Hydrochloride Capsules. The treatment course lasted for 2 weeks. The diarrhea scale scores, stool frequency changes and the clinical control of chronic diarrhea rates were observed in all groups before and after treatment. All enrolled patients were checked for stool specimens of the etiology and 240 patients for electronic colonoscopy. **Results** The etiological negativity accounted for 84.57% (263/311) in the AIDS-related patients. Of the etiologically positive cases, 32 cases were cryptosporidium infection. After 2 weeks of treatment, the diarrhea scale scores were significantly decreased in both treatment groups ($P < 0.05$). The stool frequency and total effective rates in the treatment groups were improved significantly after treatment ($P < 0.05$). **Conclusion** Jianpi Zhixie Granules and Xielikang Capsule could relieve the symptoms, reduce the daily stool frequency and improve the effective rate for AIDS-related chronic diarrhea.

Keywords acquired immune deficiency syndrome; chronic diarrhea; invigorating spleen for eliminating dampness; tonifying kidney and astringing to stop diarrhea; diarrhea scale

艾滋病相关性慢性腹泻是其最常见的并发症之一,是艾滋病患者生存的独立负性预测因子。研究表明,艾滋病慢性腹泻患者启动高效抗逆转录病毒疗法(HAART)治疗后的早期死亡率仍高于非腹泻患者,慢性腹泻患者还存在显著的吸收障碍,导致营养状况和生活质量的严重下降^[1-2]。研究证实,艾滋病慢性腹泻病因复杂,病情容易反复^[3-4],抗炎及对症止泻药物的疗效较差。近 20 年来,中医药治疗艾滋病慢性腹泻显示了一定的疗效^[5-6]。本研究旨在明确艾滋病慢性腹泻病原学诊断的基础上,开展前瞻性、大样本、多中心的临床研究,以评价中医药干预的疗效与安全性。

1 临床资料

1.1 诊断标准

根据 2006 年中华医学会感染病学分会制定的《艾滋病诊疗指南》^[7]的诊断标准制定。排便次数增多(每日>3 次),粪质稀薄(含水量>85%)。腹泻持续时间>4 周,可伴有程度不同的腹痛、纳呆、消瘦、乏力、恶心呕吐及吞咽困难等。

1.2 中医辨证标准

中医辨证标准根据《中医内科学》^[8]拟定:①脾虚湿盛,主症:神疲乏力,频繁肠鸣,大便清稀如水。次症:食欲不振,腹胀,腹痛,舌质淡胖,苔白腻,脉濡滑。腹泻+2 项主症+2 项或 2 项以上次症即可诊断。②脾肾阳虚,主症:腹痛喜温喜按,腰膝酸软。次症:神疲懒言,腹胀,食欲不振,形寒肢冷,舌质淡胖或有齿痕,苔白润,脉沉细或弱。腹泻+2 项主症+2 项或 2 项以上次症即可诊断。

1.3 纳入标准

符合诊断标准及中医辨证标准;年龄 18~70 岁;近 1 个月内未接受过影响本试验观察的药物;受试者自愿并签署知情同意书。

1.4 排除标准

应用 HAART 药物(主要指蛋白酶抑制剂)抗病毒药物导致慢性腹泻者;电子肠镜检查为肠道肿瘤和慢性溃疡性结肠炎者;患有精神疾病者;合并严重心、肝、肾等重要脏器疾病者;妊娠或哺乳期妇女。

1.5 一般资料

311 例病例来自 2009 年 9 月至 2011 年 3 月 6 个省市 8 个艾滋病定点收治医院,即北京地坛医院、北京佑安医院、广州市第八人民医院、昆明市传染病院、广西壮族自治区龙潭医院、新疆维吾尔自治区传染病医院、河南省商丘市第一人民医院及河南省上

蔡县中医院。入组患者按辨证分为健脾祛湿治疗组 102 例(脱落 6 例)、补肾固涩治疗组 106 例(脱落 1 例)及对照组 103 例(脱落 4 例)。健脾祛湿治疗组中男 62 例,女 40 例,平均年龄(43.68±10.85)岁,CD4⁺计数为(198.61±182.07)cells/ml;补肾固涩治疗组中男 49 例,女 57 例,平均年龄为(39.90±9.73)岁,CD4⁺计数为(288.62±154.69)cells/ml;对照组中男 56 例,女 47 例,平均年龄为(42.29±11.48)岁,CD4⁺计数为(253.18±211.68)cells/ml。各组患者的基线资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

2 方法

2.1 设计方案

采用多中心、对照的临床研究方法,通过中医辨证将艾滋病慢性腹泻患者分为健脾祛湿治疗组、补肾固涩治疗组、对照组 3 组。所有入组病例均进行大便病原学检查。并对其中 240 例进行电子结肠镜检查。

2.2 治疗方案

基础治疗:所有病例在治疗期间根据病情给予必要的基础治疗包括补液、纠正脱水和电解质紊乱、纠正酸中毒等治疗,对粪便检查有病原学证据者,加相应的抗生素治疗。

健脾祛湿治疗组:基础治疗加用健脾止泻颗粒[药物组成:黄芪 20g,山药 30g,补骨脂 10g,炮姜 6g,黄连 6g,升麻 12g,(焦)白术 10g,(焦)山楂 10g,木香 6g,葛根 20g,车前草 15g,炙甘草 6g]。由深圳三九医药股份有限公司提供(批号 Z20026356),每包 6g,每日 2 次。

补肾固涩治疗组:基础治疗加泻痢康胶囊(河南省奥林特制药厂,批号 H42022592)每次 1 粒,每粒 2mg,每日 3 次。

对照组:基础治疗加盐酸洛哌丁胺胶囊(西安杨森制药厂,批号 090729071)每次 2 粒,每粒 2mg,每日 3 次。

以上各组疗程均为 2 周。

2.3 观察指标及方法

疗效性指标:①使用国际通行的艾滋病腹泻分量表^[9]作为临床疗效评价的主要指标,该量表是基于患者进行的自我评价,涉及腹泻频次、形状、腹痛程度等多项指标,对不同指标进行评分并计算总积分,积分越低,表明患者的腹泻程度越轻。②大便频次变化,记录患者治疗期间的大便频次变化。

③慢性腹泻临床有效率,参照《中药新药临床研究指导原则》^[10]制定,以每日大便次数 <3 次、便质正常为有效,每日大便次数 ≥ 3 次、便质稀薄为无效,临床有效率=有效例数/总例数 $\times 100\%$ 。

安全性指标:根据不良事件记录及治疗前后肝、肾功能,心电图、血尿便常规、便潜血、病毒学指标(HIV-RNA)、免疫学指标(T淋巴细胞亚群)等安全性观察指标进行监测。

2.4 统计学方法

采用 SAS 9.12 软件进行统计分析。凡完成疗程者作为有效病例进行疗效评价,至少服用 1 次以上药物的所有病例进行安全性分析。两组患者基线情况的均衡性分析采用方差分析或 χ^2 检验;有效性比较采用考虑中心效应的 CMH 方法;腹泻量表评分变化的比较采用 t 检验;大便总量变化采用 χ^2 检验。计量资料采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)进行描述,计数资料采用频数(构成比)进行描述。

3 结果

3.1 艾滋病慢性腹泻患者大便病原学检查结果

按照美国 CDC 制定的艾滋病慢性腹泻诊段路经^[9]进行病原学诊断。病原学检查主要检测隐孢子虫、艰难梭状芽孢杆菌、空肠弯曲菌、沙门氏菌、志贺氏菌、抗酸染色、侵袭性大肠杆菌等,其中隐孢子虫检测全部集中到北京地坛医院进行中心检测。311

表 1 各组患者治疗后临床疗效比较[例(%)]

组别	时间	例数	有效	无效
健脾祛湿治疗组	治疗 1 周后	96	49(51.04)*	47(48.96)
	治疗 2 周后	96	85(88.54)*	11(11.46)
补肾固涩治疗组	治疗 1 周后	105	44(41.90)*	61(58.10)
	治疗 2 周后	105	83(79.05)*	22(20.95)
对照组	治疗 1 周后	99	28(28.28)	71(71.42)
	治疗 2 周后	99	56(56.57)	43(43.43)

注:与对照组同时时间比较,* $P<0.05$

表 2 各组患者治疗前后不同时间腹泻量表评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗 3 天后	治疗 1 周后	治疗 2 周后
健脾祛湿治疗组	96	12.89 $\pm$ 3.54	10.49 $\pm$ 2.66	8.13 $\pm$ 2.40	5.50 $\pm$ 1.78*
补肾固涩治疗组	105	12.66 $\pm$ 2.50	11.51 $\pm$ 2.85	8.38 $\pm$ 2.75	5.02 $\pm$ 1.58*
对照组	99	12.59 $\pm$ 3.49	10.68 $\pm$ 3.49	8.97 $\pm$ 3.85	7.10 $\pm$ 3.59

注:与对照组同时时间比较,* $P<0.05$

表 3 各组患者治疗前后不同时间每日大便频次比较(次, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗 3 天后	治疗 1 周后	治疗 2 周后
健脾祛湿治疗组	96	5.27 $\pm$ 2.05	3.72 $\pm$ 1.32	2.57 $\pm$ 1.33*	1.82 $\pm$ 0.61
补肾固涩治疗组	105	4.75 $\pm$ 0.87	4.05 $\pm$ 1.06	2.65 $\pm$ 1.04*	1.79 $\pm$ 0.77
对照组	99	4.97 $\pm$ 1.45	4.12 $\pm$ 1.68	3.24 $\pm$ 1.39	2.57 $\pm$ 1.08

注:与对照组同时时间比较,* $P<0.05$

例患者中共计 240 患者进行了电子结肠镜检查,免疫组化检查巨细胞病毒(CMV)和鸟分枝杆菌(MAC)。

病原学检查结果显示,我国艾滋病慢性腹泻的病原学检测结果与欧美国家艾滋病慢性腹泻的分布^[11]大致相同,主要以病原学阴性者为主,占 84.57%(263 例),慢性腹泻病原学阳性者占 15.43%(48 例),其中隐孢子虫最常见,共计 32 例,其余为 CMV 8 例,艰难梭状芽孢杆菌 4 例,空肠弯曲菌 2 例,沙门氏菌 1 例,圆孢子虫 1 例,未检出 MAC。240 例患者电子结肠镜检查基本为非特异性炎症病变。

3.2 各组患者临床疗效比较

表 1 示,治疗 1 周后,2 周后健脾祛湿治疗组与补肾固涩治疗组腹泻患者的临床有效率均高于对照组($P<0.05$),健脾祛湿治疗组与补肾固涩治疗组间差异无统计学意义($P>0.05$)。

3.3 各组患者治疗前后不同时间腹泻量表评分比较

表 2 示,治疗前各组间腹泻量表评分差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗 3 天后、治疗 1 周后健脾祛湿治疗组、补肾固涩治疗组与对照组间的积分差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗 2 周后,健脾祛湿治疗组、补肾固涩治疗组与对照组间的积分差异均有统计学意义($P<0.05$),健脾祛湿治疗组、补肾固涩治疗组的积分差异无统计学意义($P>0.05$)。

3.4 各组患者治疗前后不同时间每日大便频次比较

表 3 示,治疗前各组间大便频次差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗 3 天后、治疗 2 周后健脾祛湿治疗组、补肾固涩治疗组与对照组间每日大便频次的差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗 1 周后与治疗 2 周,各组大便频次均较治疗前下降($P<$

0.05),健脾祛湿治疗组、补肾固涩治疗组每日大便频次的差异均无统计学意义($P>0.05$)。

3.5 不良反应

研究期间未观察到严重的不良反应,不良反应主要表现为便秘、恶心、呕吐,其中健脾祛湿治疗组4例,补肾固涩治疗组1例,对照组1例,在停止用药并对症治疗症状均缓解。各组间药物不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。其他安全性指标在治疗前及治疗后比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。

4 讨论

311例艾滋病慢性腹泻患者的病原学检测表明,我国艾滋病慢性腹泻以病原学阴性者为主,病原学阳性者以隐孢子虫最多见,与欧美国家大致类似。病原学阴性的艾滋病慢性腹泻主要的发病原因是艾滋病本身导致的艾滋病肠病。而目前针对病原学阴性的艾滋病慢性腹泻及隐孢子虫导致的慢性腹泻临床尚无特殊疗法。

王健及倪量等^[12-13]对艾滋病相关性慢性腹泻患者进行中医证候学调查显示,艾滋病相关性慢性腹泻的中医证候以虚证为主,尤以脾虚、肾虚多见,或夹有湿盛、气滞等。病程常常迁延数日数月,反复发作,治疗困难。艾滋病慢性腹泻属于中医学“泄泻”范畴,脾虚湿盛是艾滋病本病的病机关键,泄泻日久,迁延不愈,可久病及肾,导致脾肾阳虚,运化失常,更加重了腹泻的程度及病程。

本课题采用辨病治疗的模式,对艾滋病相关性慢性腹泻患者进行专病专方的干预。其中健脾止泻颗粒源于北京地坛医院艾滋病慢性腹泻的协定处方,方中黄芪、(焦)白术、炮姜、炙甘草取理中丸之意,温中祛寒,补气健脾;山药补益脾胃、益肺滋肾;补骨脂补肾助阳、温脾止泻;升麻、葛根升阳举陷;(焦)山楂消食止泻;车前草清热利尿、渗湿止泻;木香行气止痛,调中导滞;黄连燥湿。该方充分体现了扶正祛邪,标本同治的治疗原则。而泻痢康胶囊源于河南省中医药研究院艾滋病慢性腹泻的经验方^[14],治则为温补固涩,主要作用为健补中焦脾气,温补下焦肾阳,收涩通肠合用,补益攻邪同施。

研究结果显示,各组患者治疗前后腹泻量表评分、每日大便频次及腹泻的临床控制率均有明显改变,两个中药治疗组明显优于对照组。安全性方面,本研究不良反应多为轻、中度的便秘、恶心、呕吐。临床研究证实,中医药能减轻腹泻,减少患者的临床症状,安全可靠。

鉴于我国艾滋病慢性腹泻的临床病原学分布特点及中医证候特征,前瞻性、多中心、大样本的临床对照研究证实,中医药健脾与补肾方药可以作为艾滋病相关性慢性腹泻的首选治疗方案。本研究观察时间较短,对于艾滋病慢性腹泻患者服用健脾止泻颗粒及泻痢康胶囊后的腹泻复发率等远期疗效有待进一步研究。

参考文献

- [1] Dillingham RA, Pinkerton R, Leger P, et al. High early mortality in patients with chronic acquired immunodeficiency syndrome diarrhea initiating antiretroviral therapy in Haiti: a case-control study[J]. Am J Trop Med Hyg, 2009, 80(6): 1060-1064.
- [2] Holodniy M, Koch J, Mistal M, et al. A double blind, randomized, placebo-controlled phase II study to assess the safety and efficacy of orally administered SP-303 for the symptomatic treatment of diarrhea in patients with AIDS[J]. Am J Gastroenterol, 1999, 94(11): 3267-3273.
- [3] Siddiqui U, Bini EJ, Chandarana K, et al. Prevalence and impact of diarrhea on health-related quality of life in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy[J]. J Clin Gastroenterol, 2007, 41(5): 484-490.
- [4] Garcia CD, Ramos JJ, Guzman GF, et al. Octreotide therapy of large-volume refractory AIDS-associated diarrhea: a randomized controlled trial[J]. AIDS, 1994, 8(11): 1563-1567.
- [5] 杨国红, 崔敏, 张怀亮, 等. 参苓白术散治疗艾滋病相关性腹泻疗效观察[J]. 中华中医药学刊, 2008, 26(1): 150-153.
- [6] 陈明, 陈铿, 杨慧芳. 参苓白术散合真人养脏汤治疗艾滋病腹泻 40 例的疗效观察[J]. 甘肃中医, 2008, 21(11): 22-23.
- [7] 中华医学会感染病学分会艾滋病学组. 艾滋病诊疗指南[J]. 中华传染病杂志, 2006, 24(2): 133-144.
- [8] 王永炎, 鲁兆麟. 中医内科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1999: 484.
- [9] Rabeneck L. Diagnostic workup strategies for patients with HIV-related chronic diarrhea[J]. J Clin Gastroenterol, 1993, 16(3): 245-250.
- [10] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 139-143.
- [11] Assefa S, Erko B, Medhin G, et al. Intestinal parasitic infection in relation to HIV/AIDS status, diarrhea and CD4 T-cell count[J]. BMC Infect Dis, 2009, 9: 155.
- [12] 王健, 梁碧颜, 闫世艳, 等. 中医药治疗 8946 例艾滋病患者临床观察[J]. 中医杂志, 2011, 52(3): 395-398.
- [13] 倪量, 万钢, 王玉光, 等. 311 例艾滋病相关慢性腹泻的中医证候特点研究[J]. 北京中医药, 2011, 30(5): 323-326.
- [14] 潘金丽. 泻痢康胶囊治疗艾滋病相关性慢性腹泻的临床疗效研究[D]. 河南中医学院硕士论文, 2008: 10.

(收稿日期: 2012-01-05; 修回日期: 2012-02-12)

[编辑: 侯建春]