

而不是以“病”为基础。明代李时珍在《本草纲目木部第三十五卷之巴豆》中指出<sup>[4]</sup>：“用之得宜，皆有功力。用之失宜，参术亦能为害。”乌头、附子为辛热之品，临床用于寒证时即使大量使用乌头、附子也鲜有不良反应发生。可见，中药的药效与毒效不能完全脱离开中医药的理论与实践基础，尤其是对证的认识。加入了证候因素的效毒关系，才能完整阐述中药的药效毒效。“有故无殒，亦无殒也”，中药的使用，立足于“以偏纠偏”，前一个“偏”为药性药味之偏，后一个“偏”为机体之偏，是偏离正常状态。

GCP 所制定的各期临床试验规范，来源于现代医学对药理、毒理的认识，而日益增多的中药开发与研究既要符合 GCP 标准，又应体现中医药特点。I 期临床试验受试者为健康人群，但该类人群按中医理论看来，不一定符合“阴平阳秘”、“体质平和”的要求，而有可能存在阴阳寒热等偏颇，从而表现为不同的中医体质。以偏性之中药作用于偏性的“健康”人，有可能出现偏上加偏的情况，从而

增加了不良反应的发生。

七竭止痛片不良事件主要为头晕、头痛、口干、视物模糊、发热、心电图异常，主要发生于单次给药 12 片组和多次给药 9 片组，因此建议：①在 II 期临床试验中，最大日给药量不超过 9 片，并在试验期间密切观察神经系统、循环系统、消化系统的不良反应。②II 期临床试验，宜严格选择符合中医证候“风寒瘀阻，痹阻经络所致风湿寒痹”这一适应症的患者作为受试者，并选择适宜疗程。

#### 参考文献：

- [1] Gad SC. 药物安全性评价[M]. 北京：化学工业出版社，2006：658.
- [2] 赵军宁，叶祖光. 中药毒性理论与安全性评价[M]. 北京：人民卫生出版社，2012：52.
- [3] 苗明三，朱飞鹏，朱平生. 实用中药毒理学[M]. 上海：第二军医大学出版社，2007：55.
- [4] 李时珍. 本草纲目（校点本）[M]. 北京：人民卫生出版社，1991：2052.

（编辑：梁进权）

## 芒硝用于结肠镜检查前肠道准备的随机双盲对照临床研究

余世锋<sup>1</sup>，吴海滨<sup>2</sup>，兰绍阳<sup>1</sup>，陈斌<sup>1</sup>，汪双双<sup>1</sup>，刘凤斌<sup>1</sup>，雍建国<sup>3</sup>，龙旭<sup>3</sup>（1. 广州中医药大学第一附属医院脾胃病科，广东 广州 510405；2. 深圳市中医院，广东 深圳 518033；3. 四川省川眉芒硝责任有限公司，四川 成都 610041）

**摘要：**目的 评价芒硝用于结肠镜检查清洗肠道的临床效果和安全性。方法 采用单中心、随机、双盲、平行对照方法，将 48 例患者按随机编码表方法分为芒硝组和复方聚乙二醇电解质散（和爽）组。以肠道残余粪水量和肠道泡沫量为主要评价指标，由内窥镜医师进行评价；以问卷调查患者服用药物后的伴随症状为次要指标。结果 芒硝组肠道残余粪水量明显少于和爽组，差异有统计学意义（ $P=0.010$ ）；肠道泡沫量明显少于和爽组，差异有统计学意义（ $P=0.022$ ）。服用芒硝后伴随症状以腹痛为主，未发现明显的不良反应，但给药后至排便的时间较和爽组明显延长（ $P=0.0007$ ）。结论 芒硝清洗肠道效果优于和爽，且有良好的耐受性和安全性，但给药后至排便的时间较长。

**关键词：**芒硝；复方聚乙二醇电解质散；肠道准备；随机对照；临床研究

**中图分类号：**R285.6 **文献标志码：**A **文章编号：**1003-9783(2014)04-0508-04

**doi:** 10.3969/j.issn.1003-9783.2014.04.029

### Randomized Double-blind Controlled Clinical Study on Natrii Sulfas for Colonoscopy Preparation

SHE Shifeng<sup>1</sup>, WU Haibin<sup>2</sup>, LAN Shaoyang<sup>1</sup>, CHEN Bin<sup>1</sup>, WANG Shuangshuang<sup>1</sup>, LIU Fengbin<sup>1</sup>, YONG Jianguo<sup>3</sup>,

收稿日期：2013-12-25

作者简介：余世锋，男，博士，副主任医师，硕士生导师，研究方向：脾胃肝胆疾病。Email: sheshifeng@hotmail.com。通讯作者：刘凤斌，博士后，教授，博士生导师，研究方向：脾胃肝胆疾病。Email: liufb163@163.com。

LONG Xu<sup>3</sup>(1. Department of Gastroenterology and Hepatology, the First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405 Guangdong, China; 2. Shenzhen Traditional Chinese Medicine Hospital, Shenzhen 518033 Guangdong, China; 3. Sichuan Chuanmei Natrii Sulfas Co., Ltd, Chengdu 610041 Sichuan, China)

**Abstract: Objective** To evaluate the clinical effects and safety of Natrii Sulfas for bowel cleansing before colonoscopy measurement. **Methods** A single-center, randomized, double-blind, paralleled-control trial was carried out in 48 patients. The patients were randomized to Natrii Sulfas group and polyethylene glycol(PEG) group. With the amount of intestinal residue fluid and intestinal foam as the primary outcomes, colonoscopy physicians who were blinded to the protocol evaluated the quality of bowel preparation. The accompanied symptoms of patients showed by the questionnaires were used as the secondary outcomes. **Results** Natrii Sulfas group had lower amount of intestinal residue fluid ( $P=0.010$ ) and intestinal foam amount ( $P=0.022$ ) than those in PEG group. The accompanied symptoms in Natrii Sulfas group were mainly shown as abdominal pain, and the time from medication to defecation was significantly longer than that in PEG group. **Conclusion** Natrii Sulfas is more effective and safer than PEG in bowel cleansing, and has good tolerability, but the time from medication to defecation is longer than PEG.

**Keywords:** Natrii Sulfas; Polyethylene glycol; Bowel preparation; Randomized controlled; Clinical research

结肠镜检查前的肠道准备清洁效果直接影响结肠镜检查效果。理想的肠道准备药物要求有效、安全、具有良好的耐受性。目前国内常用的肠道清洁准备药物有硫酸镁、复方聚乙二醇电解质散、甘露醇等药物,芒硝用于肠道准备也有 20 多年的历史。复方聚乙二醇电解质散是目前国内外用于清洁肠道的主要产品之一,其通过化学合成的高分子聚乙二醇和多种电解质(包括  $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ )混合制成。鉴于国内芒硝应用于结肠镜前肠道准备相关的临床研究较少,本试验以前瞻性研究方法,采用随机、双盲、平行对照的方法,以复方聚乙二醇电解质散(和爽)为阳性对照药,评价芒硝用于结肠镜检查术前肠道准备的有效性、耐受性和安全性。

## 1 资料与方法

**1.1 试验对象** 选取 2012 年 10 月 20 日至 2013 年 1 月 10 日在本院脾胃病科门诊和住院病房进行结肠镜检查的患者。

**1.2 纳入标准** (1)无结肠镜检查禁忌或服用口服洗肠液禁忌者;(2)年龄 18~65 岁;(3)能够及时完成调查问卷;(4)患者或家签署了知情同意书。

**1.3 排除标准** (1)拒绝签署知情同意书;(2)无法完成调查问卷;(3)近 1 周内服用过泻剂、止泻剂及胃肠动力药物;(4)患有肠梗阻、肠穿孔、胃潴留、活动性消化道出血、中毒性肠炎、中毒性巨结肠、结肠巨大息肉(直径 $>3\text{cm}$ )、肠扭转、严重溃疡性结肠

炎的患者;(5)妊娠或哺乳期妇女;(6)严重心功能不全;谷丙转氨酶超过正常值 2 倍、肌酐异常;有造血系统和内分泌系统等原发性疾病;精神病患者;(7)患者 3 个月内参加了其他临床试验;(8)过敏体质者以及对本药或对照药已知成分过敏者;(9)怀疑或确有酒精、药物滥用病史;(10)研究者判断依从性差的患者。

### 1.4 研究设计

**1.4.1 试验设计类型** 采用单中心、随机、双盲、平行对照的临床试验,差异性检验设计。由广州中医药大学第一附属医院脾胃病科负责实施,本院药物临床试验中心监管。

**1.4.2 分组方法** 试验方案采用随机化方法,由四川大学华西医学中心统计教研室利用 SAS 软件,给定种子数,产生 48 例受试者所接受处理的随机安排,即列出流水号为 01~48 所对应的治疗分配。

**1.4.3 试验药物质控** 由本院药物临床试验中心对申办者提供的药物进行抽样。在确保药物的质量合格的前提下,由四川省川眉芒硝有限责任公司对芒硝和和爽进行统一包装。

**1.4.4 药物发放及受试者培训** 由本院药物临床试验中心研究人员按照每位患者就诊先后依药物编号从小到大顺序发放药物,该药物编号将在整个试验过程中保持不变。临床试验开始前对参加本次试验的人员进行统一培训。

**1.4.5 严重不良事件的记录与报告** 临床试验过程中

的任何严重不良事件, 必须在 24 h 内报告国家食品药品监督管理局。

**1.5 试验药物** 试验药: 三苏牌芒硝, 每袋 6 g, 四川省川眉芒硝有限责任公司。对照药: 复方聚乙二醇电解质散(和爽), 每袋 137.15 g, 深圳万和制药有限公司。

**1.6 给药剂量及方法** 试验组: 结肠镜检查前 1 d 晚饭后 2 h, 将芒硝 54 g 溶解于 400 mL 温开水中配成口服溶液, 分 2 次口服。首次口服 200 mL, 间隔 1 h 后再服余下的 200 mL。每次服药后, 在 1 h 内补充温开水 800 mL 以上。

对照组: 结肠镜检查前 1 d 晚饭后 2 h, 将和爽 137.15 g 加温开水至 2000 mL, 搅拌使其完全溶解, 在 2 h 内分 8 次饮用, 每次 250 mL。

为保持洁肠效果, 要求两组患者在可承受范围内多饮水。服药终点: 服完或直至排出水样清便。服完后仍未达到排出水样清便的效果, 可加服药物, 但两组均能不超过 2 倍的设计剂量。

## 1.7 疗效评价

**1.7.1 主要疗效评价** 包括肠道残余粪水量和肠道泡沫量, 分 I、II、III 级, 由内窥镜医生进行评价。

(1) 肠道残余粪水量: I 级: 全肠道无粪渣, 只有少量清澈的液体; II 级: 肠腔内有少量粪渣和 / 或大量黄色粪水, 经吸引器能吸尽, 不影响镜下黏膜观察及治疗; III 级: 肠腔内有大量粪渣或块状大便, 经吸引器不能吸尽, 不能完成全结肠检查。

(2) 肠道泡沫量: I 级: 全肠道无泡沫或少量泡沫; II 级: 升结肠大量泡沫, 流水可冲尽, 不影响镜下黏膜观察及治疗; III 级: 升结肠大量泡沫或累及横结肠, 流水无法冲尽, 影响镜下黏膜观察及治疗。

**1.7.2 次要疗效评价** 由患者填写调查问卷, 包括 (1) 开始服药至排出清水样大便之间的时间; (2) 总饮水量; (3) 排便次数; (4) 有无伴随症状: 如恶心、呕吐、腹痛。

**1.8 安全性评价** 观察及记录患者服药前、后的呼吸、心率、血压以及血常规、肝肾功、血糖、电解质、尿常规。如有患者主观不适及实验室检测异常, 均需仔细分析, 并立即采取措施保护受试者的安全。根据患者情况, 分 24 h, 7 d, 14 d 内重复检查, 并详细记录不良事件的持续时间和转归情况。

**1.9 数据质量保证** 完成的病例报告表由临床监查员审查后, 第一联移交四川大学华西医学中心统计教研室数据管理员进行数据录入与管理工作。为保证数据的准确性, 由两名数据管理员独立进行双份录入并校对。

## 1.10 统计分析

**1.9.1 例数估算** 本次试验的试验组与对照组例数按 1:1 安排。例数的统计学估算: 从有效性角度, 采用双侧检验,  $\alpha=0.05$ ,  $\beta=0.2$  (功效=80%), 例数估算结果为试验组 24 例, 对照组 24 例。

**1.9.2 统计学处理方法** 由四川大学华西医学中心统计教研室具体负责, 采用 SAS 9.1.3 软件分析。计量资料采用 *t* 检验、配对 *t* 检验、秩和检验、配对秩和检验。计数资料采用卡方检验、Fisher 精确检验; 等级资料采用 CMH 分析。统计检验均采用双侧检验,  $P < 0.05$  为差异有统计意义。

## 2 结果

**2.1 病例基本情况** 本试验共入组 48 例, 芒硝组入组 24 例, 完成 22 例, 脱落 0 例, 剔除 2 例; 和爽组入组 24 例, 完成 22 例, 脱落 0 例, 剔除 2 例。两组患者在性别、年龄、体质量、身高方面差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见表 1。

表 1 患者一般资料比较 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=22$ )

Table 1 Comparison of general information in the two groups

| 组别  | 性别 |    | 年龄 / 岁            | 体质量 / kg          | 身高 / cm           |
|-----|----|----|-------------------|-------------------|-------------------|
|     | 男  | 女  |                   |                   |                   |
| 芒硝组 | 11 | 11 | 48.50 $\pm$ 11.57 | 60.59 $\pm$ 12.03 | 164.41 $\pm$ 7.22 |
| 和爽组 | 13 | 9  | 50.73 $\pm$ 10.44 | 60.73 $\pm$ 7.49  | 165.18 $\pm$ 5.61 |

**2.2 两组主要疗效比较** 芒硝组残余粪水量 I 级 16 例, II 级 6 例, 无严重影响结肠镜的 III 级病例; 和爽组 I、II、III 级病例数分别为 8 例、11 例和 3 例, 芒硝组肠道残余粪水量明显少于和爽组, 差异有统计学意义 ( $P = 0.010$ )。芒硝组肠道泡沫量 I 级 18 例, II 级 4 例, 无 III 级病例; 和爽组 I、II、III 级病例数分别为 11 例、9 例和 2 例, 芒硝组肠道泡沫量明显少于和爽组, 差异有统计学意义 ( $P = 0.022$ ), 见表 2。

表 2 主要疗效比较 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=22$ )

Table 2 Comparison of primary outcomes in the two groups

| 组别  | 残余粪水量 |    |     | 肠道泡沫量 |    |     |
|-----|-------|----|-----|-------|----|-----|
|     | I     | II | III | I     | II | III |
| 芒硝组 | 16    | 6  | 0   | 18    | 4  | 0   |
| 和爽组 | 8     | 11 | 3   | 11    | 9  | 2   |

注: 两组残余粪水量比较,  $P = 0.010$ ; 两组肠道泡沫量比较,  $P = 0.022$ 。

**2.3 两组次要疗效比较** 与和爽组比较, 芒硝组服用药物后第一次排便的时间明显延长, 差异有统计学意义 ( $P = 0.0007$ ); 两组饮水量和排便次数均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见表 3。

**2.4 伴随症状比较** 两组腹胀、恶心、腹痛等症状比

表 3 次要疗效比较( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=22$ )

Table 3 Comparison of the secondary outcomes in the two groups

| 组别  | 排便时间/min         | 饮水量/mL           | 大便次数        |
|-----|------------------|------------------|-------------|
| 芒硝组 | 160.73 ± 177.69* | 2047.73 ± 314.90 | 8.27 ± 3.04 |
| 和爽组 | 93.64 ± 98.03    | 2145.46 ± 318.82 | 7.95 ± 3.82 |

注:与和爽组比较, \* $P = 0.0007$ 。

表 4 伴随症状比较( $n=22$ )

Table 4 Comparison of accompanying symptoms in the two groups

| 组别  | 腹胀 | 恶心 | 腹痛 | 口感差 |
|-----|----|----|----|-----|
| 芒硝组 | 1  | 2  | 9  | 0   |
| 和爽组 | 0  | 2  | 5  | 3   |

注:两组伴随症状比较,  $P = 4.316$ 。

较差异无统计学意义( $P = 0.316$ )。

3 讨论

芒硝是一种天然矿物药。《神农本草经》中记载:“芒硝,味苦,寒。主治百病,除寒热邪气,逐六腑积聚、结固留癖。能化七十二种石。”《中国药典》将其功效主治描述为泻下通便,润燥软坚,清火消肿,主要用于实热积滞、腹满胀痛,大便结燥,肠痈肿痛;外治乳痈,痔疮肿痛<sup>[1]</sup>。因芒硝的主要成分为  $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ ,口服后其硫酸根离子不易被肠道吸收,在肠腔内形成高渗状态,使肠腔水分增加造成机械性刺激,因而通过促进肠蠕动而起导泻作用,其效果缓慢而持久<sup>[2-3]</sup>。鉴于此,早在 20 多年前即有研究者尝试口服芒硝进行结肠镜检查前的肠道清洁<sup>[4-6]</sup>,但未见随机、双盲、阳性对照的临床研究。

硫酸镁、甘露醇、复方聚乙二醇电解质散用于结肠镜前肠道准备比较普遍,但是各有优缺点。硫酸镁口服简便、价廉,口服硫酸镁后,肠道内渗透压升高,肠道内水分吸收减少,同时刺激肠壁蠕动起到导泻的作用。但其口味欠佳、肠道刺激易引起腹痛、腹胀、恶心呕吐等不良反应,而且由于其高渗性脱水作用,可导致水、电解质紊乱<sup>[7-8]</sup>。甘露醇属于高渗溶液,口服后在肠腔内形成高渗环境,使肠腔内液体渗出、积蓄产生导泻作用。该法口服液体较少,易被患者接受,但是其在肠腔内可被某些细菌分解产生氧气,如做高频电凝切除及电外科手术容易产生爆炸并发症,并可引起肠梗阻<sup>[9]</sup>。复方聚乙二醇电解质散由硫代硫酸钠、碳酸氢钠、氯化钾、聚乙二醇组成,利用高渗腹泻原理清洁肠道,效果良好,安全可行<sup>[10]</sup>。但由于肠腔内有液体残留,需反复吸出液体,且其含有硫酸钠,味苦涩,部分患者难以接受<sup>[11]</sup>。

本试验采用随机、双盲、平行分组的临床研究,

比较了芒硝与复方聚乙二醇电解质散(和爽)在结肠镜检查前清洁肠道的耐受性、有效性和安全性。试验共纳入 48 例患者,4 例因未完成临床试验而被剔除。两组入组时在性别、年龄、身高、体质量等人口学特征具有可比性;芒硝组肠道残余粪水量、肠道泡沫量明显少于和爽组;但服用芒硝后到第一次排便时间明显长于和爽组;饮水量和大便次数两组无明显差异。说明芒硝清洁肠道的作用优于和爽,但给药后至排便的时间较长。芒硝组服用芒硝时伴随腹痛者居多,和爽口感较差。本试验除出现腹痛等清肠液常见的伴随证症状外,未发现明显的不良反应,这与郭丽丽<sup>[12]</sup>、朱丽容<sup>[13]</sup>芒硝临床研究结果一致。

本研究结果显示,芒硝用于结肠镜检查前清洁肠道,在肠道残余粪水量、肠道泡沫量方面优于和爽且有良好的耐受性和安全性,但给药后至排便的时间较长。芒硝用于结肠镜检查前肠道准备有待大样本临床试验进一步验证。

参考文献:

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 119.

[2] 杨宝峰. 药理学[M]. 第 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 342.

[3] 周永学, 王倩, 张筱军. 芒硝的临床应用与药理研究[J]. 陕西中医学院学报, 2007, 30(1): 54-55.

[4] 迟军. 黄硝泻剂清洁肠道[J]. 中国实用护理杂志, 1986, 2(5): 35-36.

[5] 黄贤权, 黄华, 丁乃时. 大芒硝泡服清洁肠道的作用[J]. 中西医结合杂志, 1989, 3(2): 123.

[6] 曾维富, 何绮娜, 韩英, 等. 口服芒硝法清洁肠道临床观察[J]. 中国实用护理杂志, 1987, 3(9): 31-32.

[7] Byrne MF. The course of poor bowel preparation for colonoscopy[J]. Am J Gastroenterol, 2002, 97(7): 1587-1592.

[8] Ristvedt SL, Mcfarland EG. Patient preferences for CT colonography, conventional colonoscopy, and bowel preparation[J]. Am J Gastroenterol, 2003, 98(3): 578-581.

[9] 冯志松, 黄涛, 黄明, 等. 口服甘露醇清洁肠道引起急性肠梗阻 34 例临床分析[J]. 川北医学院学报, 2003, 20(4): 380-381.

[10] Mathus-vliegen EM, Kemble UM. A prospective randomized blinded comparison of sodium phosphate and polyethylene glycol-electrolyte solution for safe bowel cleansing [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2006, 23: 543-552.

[11] 周丽雅, 杨云生, 袁耀宗, 等. 复方聚乙二醇用于内镜检查前肠道准备的多中心随机对照临床研究[J]. 中华消化内镜杂志, 2004, 21(5): 324-327.

[12] 郭丽丽, 冯子坛, 孙蓉, 等. 复方聚乙二醇电解质散与芒硝清洁肠道的效果[J]. 华北国防医药, 2000, 21(3): 83-84.

[13] 朱丽容, 穆云, 余利坚. 中药芒硝在纤维结肠镜检查前肠道准备中的应用效果观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2013, 22(4): 423-425.

(编辑: 梁进权)