

DOI:10.16305/j.1007-1334.2017.09.013

葛根芩连汤加味方干预肠道湿热型急性感染性腹泻的多中心、随机双盲、安慰剂对照临床研究

叶青艳¹, 陈建杰¹, 凌琪华¹, 杨 涛¹, 沈 健¹, 陈晓蓉², 过建春³, 贾建伟⁴, 王 倩¹, 陈 洁¹, 周 华¹

1. 上海中医药大学附属曙光医院(上海 201203); 2. 上海市公共卫生临床中心(上海 201508); 3. 浙江省杭州市西溪医院(浙江杭州 310014); 4. 天津市第二人民医院(天津 300192)

【摘要】 目的 观察葛根芩连汤加味方联合基础治疗对肠道湿热型急性感染性腹泻的临床疗效及安全性。**方法** 采用多中心、随机双盲、安慰剂设计,将 144 例肠道湿热证急性感染性腹泻患者,随机分为治疗组和对照组,每组 72 例。两组均予西医基础治疗,治疗组加用葛根芩连汤加味方,对照组加用中药安慰剂。两组疗程均为 3 天,观察临床疗效,比较中医证候积分、止泻时间及粪便镜检白细胞的变化情况。**结果** ①试验期间,脱落和剔除病例共 9 例,最终完成试验者 135 例。调整意向分析集与安全性分析集均为 139 例,其中治疗组 69 例,对照组 70 例。符合方案分析集为 135 例,治疗组 68 例,对照组 67 例。②治疗组、对照组临床总有效率分别为 94.20%、85.71%;组间临床疗效比较,治疗组明显优于对照组($P < 0.05$)。③两组平均止泻时间比较,差异有统计学意义,治疗组平均止泻时间明显短于对照组($P < 0.05$)。④治疗前后组内比较,两组粪便镜检白细胞正常率均差异有统计学意义($P < 0.05$);组间治疗后比较,粪便镜检白细胞正常率差异无统计学意义($P > 0.05$)。⑤治疗组不良反应发生情况为 0/69,对照组不良反应发生情况为 0/70,组间不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 葛根芩连汤加味方结合西医基础治疗对肠道湿热型急性感染性腹泻患者的临床症状改善显著,可有效缩短腹泻病程。

【关键词】 急性感染性腹泻;肠道湿热;泄泻;葛根芩连汤;止泻时间

Modified Gegen Qinlian Decoction in the treatment of acute infectious diarrhea with syndrome of intestinal dampness-heat: A multicenter, randomized, double-blind and placebo-controlled clinical study

YE Qing-yan¹, CHEN Jian-jie¹, LING Qi-hua¹, YANG Tao¹, SHEN Jian¹, CHEN Xiao-rong², GUO Jian-chun³, JIA Jian-wei⁴, WANG Qian¹, CHEN Jie¹, ZHOU Hua¹

1. Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai, 201203; 2. Shanghai Public Health Clinical Center, Shanghai, 201508; 3. Xixi Hospital of Hangzhou, Hangzhou, 310014; 4. Tianjin Second People's Hospital, Tianjin, 300192

Abstract: Objective To observe the clinical efficacy and safety of Modified Gegen Qinlian Decoction combined with basic therapy in the treatment of acute infectious diarrhea with syndrome of intestinal dampness-heat. **Methods** A multi-center, randomized, double-blind and placebo-controlled clinical study was performed. 144 patients of acute infectious diarrhea with syndrome of intestinal dampness-heat were randomly divided into the treatment group and control group, 72 cases in each group. Both groups were treated with basic therapy of western medicine, and the treatment group was treated with Modified Gegen Qinlian Decoction and the control group was treated with placebo of Chinese medicine additionally. The treatment course in both groups was 3 days. The clinical efficacy was observed, and the changes of TCM syndrome score, antidiarrheal time and leukocytes in fecal microscopic examination were compared. **Results** ① During trial, a total of 9 cases were excluded or fell off, and finally 135 cases completed the trial. There were 139 cases in analysis set of modified intent-to-treat (MITT) or safety analysis (SA), among 69 cases in the treatment group and 70 cases in the control group. There were 135 cases in analysis set of per-protocol (PP), among 68 cases in the treatment group and 67 cases in the control group. ② The clinical total effective rate was 94.20% in the treatment group and 85.71% in the control group. The clinical efficacy of the treatment group was significantly better than that of the control group ($P < 0.05$). ③ There was statistically significant difference on the average antidiarrheal time between the two groups, and the average antidiarrheal time of the treatment group was obviously less than that of the control group ($P < 0.05$). ④ For the comparison between treatment before and after, there was statistically significant difference on the normal rate of leukocytes in fecal microscopic examination in both groups ($P < 0.05$). After treatment, there was no statistically significant difference on the normal rate of leukocytes in fecal microscopic examination between the two groups ($P > 0.05$). ⑤ No adverse reaction was observed in both groups. There was no statistically significant difference on the incidence of adverse reaction between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Modified Gegen Qinlian Decoction combined with basic therapy of western medicine can significantly improve the clinical symptoms of patients with acute infectious diarrhea, and effectively shorten the diarrhea time.

Keywords: acute infectious diarrhea; intestinal dampness-heat; diarrhea; Gegen Qinlian Decoction; antidiarrheal time

[基金项目] 国家“十三五”科技重大专项课题(2017ZX10305501-007); 国家“十二五”科技重大专项课题(2012ZX10004301-004); 上海市卫生局中医药(中医专科)专门人才计划项目(ZY3-RCPY-3-1027)

[作者简介] 叶青艳,女,博士,住院医师,主要从事中医药治疗传染性疾病的临床研究

[通信作者] 周华,主任医师,教授,博士生导师。

E-mail:zhouhuam@163.com

急性感染性腹泻是由病原微生物及其产物或寄生虫引起的以腹泻为主要临床表现的一类肠道传染病,持续时间往往不超过 2 周。《中华人民共和国传染病防治法》中将除霍乱、痢疾、伤寒、副伤寒以外的感染性腹泻归为其他感染性腹泻,为丙类传染病之一^[1]。感染性腹泻以高发病率、流行广泛为特点,在世界各地均时有发生,严重危害人类健康,尤其在发展中国家仍是

重要的医学难题之一。国家卫计委疾控局近年统计数据显示,其他感染性腹泻病在 2016 年度报告病例为 1 018 605 例、发病率 74.31% (每 10 万人),其在丙类传染病中的报告发病数居第 2 位^[2]。尽管近年来口服补液盐、益生菌的应用大大减少了感染性腹泻的死亡率,但目前西医仍无特效药^[3]。同时,抗生素耐药现象和人口流动的增加,给感染性疾病的防治带来了新挑战。

中医重视整体观念,强调辨证施治。我们认为对感染性腹泻的治疗可应用中药早期介入,减轻患者症状,减弱病原体毒素对人体脏腑器官的损害。本课题组前期调查发现急性感染性腹泻以肠道湿热证最为常见^[4],故选用葛根芩连汤结合名老中医临床经验,拟定出葛根芩连汤加味方治疗感染性腹泻。近年来,我们采用多中心、随机双盲、安慰剂对照的方法,观察葛根芩连汤加味方结合西医常规治疗对急性感染性腹泻患者的临床疗效及安全性,现总结报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择

1.1.1 诊断标准 急性感染性腹泻的诊断参照《感染性腹泻诊断标准 (WS271-2007)》^[5]中的相关内容判断。①发病在 72 h 之内。②有不洁饮食(水)和(或)与腹泻患者、患畜接触史,或曾前往卫生环境条件较差地区。③大便每日 ≥ 3 次,粪便可为稀便、水样便,亦可为黏液便、脓血便及血便,可伴有恶心、呕吐、食欲不振、发热、腹痛及全身不适等。④实验室检查:粪便常规检查可为稀便、水样便、黏液便、血便或脓血便;镜检可见多量红白细胞,亦可有少量或无细胞。⑤病原学检查出霍乱、痢疾、伤寒、副伤寒以外的致病微生物。临床诊断:具备①、③、④者,②供参考。病原确诊:临床诊断加⑤。

病情程度的判断参照《中医消化病诊疗指南》^[6]中的相关内容。①轻度:大便次数在 3 次以下,无发热,无腹痛,无脱水及中毒症状;②中度:大便每日 3 ~ 7 次,发热、体温 38 ℃ 以下,腹痛较轻、可以忍受,轻至中度脱水,或有轻度中毒症状。

估算出样本含量 $n=64$,再考虑 10% 的脱落病例,最终确定每组为 72 例,共需观察病例总数为 144 例。

1.2.2 随机方法与盲法 本研究所需随机数字由 SAS 6.12 统计软件包按分层分段方法产生,按研究中心分层随机时,以各中心样本数 36 为基数,以保证 144 例受试病例数随机分入治疗组或对照组,且每组 72

中医肠道湿热证的诊断参照《中医消化病诊疗指南》^[6]中的相关内容。主症:腹痛腹胀,暴注下泻,粪色黄褐秽臭,舌红苔黄腻。次症:身热口渴,肛门灼热,小便短赤,脉滑数。符合以上主症 1 项或次症 2 项即可辨证。

1.1.2 纳入标准 ①符合上述西医疾病及中医证候的诊断标准,病情程度为轻、中度;②年龄 18 ~ 65 岁,男女不限;③签署知情同意书。

1.1.3 排除标准 ①明确诊断为其他非肠道传染病的发热性疾病患者;②既往有明确的溃疡性结肠炎、克罗恩病、肠易激综合征等可能影响疗效观察的肠道疾病史;③合并有心、肝、肺、肾、内分泌代谢系统、神经系统、造血系统等严重原发性疾病者;④孕妇或哺乳期妇女;⑤病人不能合作或精神病患者;⑥近 7 日内使用过抗生素或其他相关治疗药物者。

1.1.4 脱落与剔除标准 ①入组后发现不符合诊断或纳入标准者;②自行合并服用本方案禁止服用的药物,影响正确判定疗效和安全性者;③入组后依从性差,或失访、临床资料不全者。

1.2 试验设计 本研究依托国家科技重大专项课题“新发突发传染病中西医结合临床救治研究平台”子课题腹泻证候群诊疗预案和重症救治临床研究项目的资助,采用多中心、随机双盲、安慰剂对照的临床试验设计。所有病例来自上海中医药大学附属曙光医院、上海市公共卫生临床中心、杭州市西溪医院、天津第二人民医院 4 家研究单位,以上海中医药大学附属曙光医院为组长单位。试验遵循赫尔辛基宣言和中国有关临床试验研究的法规。临床试验方案经研究负责单位上海中医药大学附属曙光医院伦理委员会批准后实施。

1.2.1 样本量估算 本研究根据主要疗效指标“治疗有效率”进行样本量估算。根据既往文献报道^[7-9],单纯西药对照组的治療有效率达 80% 左右,本研究期望采用中西医结合治疗后,使治療有效率提高 16%,即 $P_1=0.80$ 、 $P_2=0.96$ 。取双侧 $\alpha=0.05$ 、 $\beta=0.20$ 。计算公式如下^[10]:

$$\text{双侧检验: } n_1 = \frac{[z_{\alpha/2} \sqrt{p(1-p)(1+c)/c} + z_{\beta} \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)/c}]^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

例。所设定的中心数、区组长度及种子数等参数已记录在盲底中。盲底一式两份,在完成药品编盲后密封并在信封骑缝处签上编盲人员的姓名和编盲日期,交本次临床研究组长单位上海中医药大学附属曙光医院国家药品临床研究基地保存,至本次研究结束时,供统计分析两次揭盲时使用。当发生严重不良事件,病人

需抢救等情况需确定病人所用何药时,由各中心试验负责人和申办者协商决定后方可紧急揭盲,拆阅相应应急信件。相应编号的应急信件一经拆开,该病例即按脱落病例处理。试验药物发放时必须严格按照受试者就诊时间先后顺序给予对应的从小到大编号的药物,不得随意选择,同时药物管理人员应准确填写药物发放记录表。

1.3 治疗方法 两组均予基础治疗方案。①饮食指导:腹泻患者不禁食,但建议食用易消化的粥、面条或烂饭等。食欲不振及发热期患者应减少奶制品或其他食品的摄入量。②预防纠正脱水采用口服补液,如口服补液盐溶液(ORS),轻度脱水者 2 200~4 400 ml/d。③针对存在发热的患者,当体温超过 38.5℃ 时,可予布洛芬或对乙酰氨基酚等退热药。④伴有血常规白细胞升高者,予相应抗生素口服治疗 3 天(喹诺酮类或磺胺类)。

1.3.1 治疗组 予葛根芩连汤加味方。处方组成:葛根 15 g,黄芩 12 g,黄连 3 g,白头翁 15 g,败酱草 15 g,木香 6 g,茯苓 15 g,白术 12 g。以上均为中药免煎颗粒,由江阴天江药业有限公司提供。用法用量:每天 1 剂,每剂分 2 次,饭后开水冲泡服用。疗程为 3 天。

1.3.2 对照组 予中药安慰剂。中药安慰剂由葛根芩连汤加味方中每味药 10% 的药量+90% 赋形剂组成。外包装、颜色、气味几乎与治疗组所用颗粒剂一致,也由江阴天江药业有限公司提供。用法用量同治疗组。疗程为 3 天。

1.4 观察项目与方法

1.4.1 中医证候积分 治疗前后,参照《中药新药临床研究指导原则》^[11] 中的有关标准,采用计分法观察受试者的中医证候相关症状与体征的变化情况,按程度的无、轻、中、重 4 级分别赋以 1、2、3、4 分。最后计算总积分。

1.4.2 临床疗效 疗程结束后,参照《中药新药临床研究指导原则》^[11] 中的有关标准判定临床疗效。①痊愈:症状、体征消失或基本消失,证候积分减少 $\geq 95\%$ 。②显效:症状、体征明显改善,证候积分减少 $\geq 70\%$,但 $<95\%$ 。③有效:症状、体征均有好转,证候积分减少 $\geq 30\%$,但 $<70\%$ 。④无效:症状、体征均无明显好转,甚或加重,证候积分减少 $<30\%$ 。

1.4.3 平均止泻时间 治疗前后,随访记录受试者大便的次数、量及性状恢复正常的时间。

1.4.4 粪便常规 治疗前后,对受试者行粪便常规检查,主要观察粪便镜检白细胞正常率的情况。

1.4.5 安全性 治疗前后,检测受试者血常规、尿常

规、肝肾功能、心电图、血糖的水平,观察记录期间发生的不良反应及事件。

1.5 统计分析

1.5.1 统计分析集 ①调整意向分析集(modified intent-to-treat, MITT):已签署知情同意书,并且已获得相应的疗效指标记录的病例。②符合方案分析集(per-protocol, PP):符合纳入标准、不符合排除标准并且完成治疗方案的病例,即对符合试验方案、依从性好、完成 CRF 表规定所有填写内容的病例进行分析。③安全评价分析集(safety analysis, SA):存在安全性指标记录的所有病例,不良反应的发生率应以 SA 作为分母。

1.5.2 统计学方法 本研究数据采用 SPSS 18.0 软件进行统计学分析。等级资料(临床疗效)采用 Ridit 分析。计量资料(中医证候积分、止泻时间)以 $\bar{x} \pm s$ 描述,数据呈正态分布者组内比较用配对 t 检验,组间比较用独立样本 t 检验;呈非正态分布者采用校正 t 检验。计数资料采用构成比及率表示,组间比较采用 χ^2 检验。规定以 $P < 0.05$ 为差异有显著统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 本研究纳入的 144 例病例均为 2013 年 3 月至 2015 年 3 月上海中医药大学附属曙光医院(01)、上海市公共卫生临床中心(02)、杭州市西溪医院(03)、天津第二人民医院(04) 4 家研究单位急诊或感染科收治的急性感染性腹泻患者。试验期间,脱落和剔除病例共 9 例,最终完成试验者 135 例。MITT 集与 SA 集均为 139 例,其中治疗组 69 例,对照组 70 例。PP 集为 135 例,治疗组 68 例,对照组 67 例。治疗组脱落和剔除合计 4 例,对照组脱落和剔除合计 5 例;试验组、对照组的脱落剔除率分别为 5.56% (4/72)、6.94% (5/72),差异无统计学意义($P > 0.05$),两组病例脱落率均在 10% 以内,满足临床试验基本要求。具体各中心病例数据集情况见表 1。

两组在年龄、性别、病程、体温、心率、血压等基线资料方面,差异无统计学意义($P > 0.05$),均衡性良好,具有可比性。见表 2。

2.2 临床疗效比较 治疗组、对照组临床总有效率分别为 94.20%、85.71%;组间临床疗效比较,治疗组明显优于对照组($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 中医证候积分变化情况 治疗前后组内比较,两组中医证候积分差异均有统计学意义($P < 0.05$)。组间治疗后比较,中医证候积分差异有统计学意义,治疗组积分改善程度明显优于对照组($P < 0.05$)。见表 4。

表 1 各中心病例数据集情况(例)

试验中心	MITT			PP			SA		
	治疗组	对照组	合计	治疗组	对照组	合计	治疗组	对照组	合计
01	18	17	35	18	17	35	18	17	35
02	17	18	35	17	16	33	17	18	35
03	17	18	35	17	17	34	17	18	35
04	17	17	34	16	17	33	17	17	34
合计	69	70	139	68	67	135	69	70	139

表 2 两组基线资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	病程(h)	性别(例)		体温(℃)	血压(mmHg)	
				男	女		收缩压	舒张压
治疗组	69	34.01 ±10.42	28.12 ±13.31	34	35	36.75 ±0.44	119.46 ±8.69	77.87 ±6.96
对照组	70	35.90 ±12.13	27.34 ±14.10	35	35	36.65 ±0.46	119.93 ±5.80	78.64 ±5.17

表 3 两组临床疗效比较(MITT,例)

组别	<i>n</i>	痊愈	显效	有效	无效	总有效率(%)
治疗组	69	38	20	7	4	94.20
对照组	70	29	19	12	10	85.71

表 4 两组中医证候积分变化情况比较(MITT, $\bar{x} \pm s$,分)

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后
治疗组	69	27.33 ±2.95	15.57 ±1.27* [#]
对照组	70	27.39 ±3.49	17.57 ±1.76*

注:与本组治疗前比较,**P*<0.05;与对照组治疗后比较,[#]*P*<0.05

2.4 平均止泻时间比较 两组平均止泻时间比较,差异有统计学意义,治疗组平均止泻时间明显短于对照组(*P*<0.05)。见表 5。

表 5 两组平均止泻时间比较(MITT, $\bar{x} \pm s$,h)

组别	<i>n</i>	止泻时间	<i>P</i>
治疗组	69	17.00 ±8.75	0.038
对照组	70	20.03 ±8.33	

2.5 粪便镜检白细胞正常率比较 治疗前后组内比较,两组粪便镜检白细胞正常率均差异有统计学意义(*P*<0.05);组间治疗后比较,粪便镜检白细胞正常率差异无统计学意义(*P*>0.05)。见表 6。

表 6 两组粪便镜检白细胞复常率比较(MITT)

组别		正常(例,%)	异常(例,%)
治疗组 (<i>n</i> =69)	治疗前	61,88.4	8,11.6
	治疗后	69,100.0	0,0.0
对照组 (<i>n</i> =70)	治疗前	60,85.7	10,14.3
	治疗后	67,95.7	3,4.3

2.6 安全性评价 治疗后两组肝肾功能、血糖、尿常规、心电图等安全性检查均未出现异常。试验期间,治疗组不良反应发生情况为 0/69,对照组不良反应发生情况为 0/70,组间不良反应发生率比较,差异无统计学意义(*P*>0.05)。表明葛根芩连汤加味方在临床治疗

中无明显毒副作用,安全性良好。

3 讨论

急性感染性腹泻是严重危害人类健康的肠道传染病,如不经有效治疗,轻者可因腹痛腹泻影响生活质量,重者可引起脱水、电解质紊乱、酸中毒甚至休克等并发症。目前西医常规治疗主要包括补液支持、抗感染、对症治疗(抗分泌药、肠道黏膜保护剂、改善胃肠道微生态药物)等,但因抗生素常存在一定的不良反应,涉及中枢神经系统、血液系统、泌尿系统、消化系统、肌肉与骨骼系统等多方面,且由于临床上长期广泛应用,使细菌的耐药性不断增强,故产生二次感染的风险较高。

中医在急性感染性腹泻(泄泻)的治疗上往往将辨病与辨证结合,多法联用,取效满意。湿邪是泄泻的主要致病因素,正如《医学心悟》言“湿多成五泄,泻之属湿也,明矣”。我们在前期证型调查工作基础上,初步拟定葛根芩连汤为本病的治疗主方。葛根芩连汤为医圣张仲景的名方之一,由葛根、黄芩、黄连与甘草组成,外疏内清,表里同治。实验研究表明,葛根芩连汤可通过抑制肠道过强蠕动及对抗乙酰胆碱等途径而达到止泻目的^[12]。体外抑菌实验亦表明,葛根芩连汤及其药效组分对金黄色葡萄球菌、乙型链球菌、大肠埃希菌、痢疾杆菌等致病菌均较为敏感^[13]。

在此基础上,课题组听取 5 位长期从事传染病临床工作的国家级名老中医意见,在葛根芩连汤基础上加木香、白头翁、败酱草、茯苓、白术五味药,形成了本研究所用的葛根芩连汤加味方。方中白头翁、败酱草清热解毒、凉血止泻。现代药理研究发现白头翁、败酱草均有较强的抑菌作用,可以减少细菌的增殖,使内毒素产生减少^[14]。另外,败酱草还具有保护肠黏膜及对胃肠道的双向调节作用^[15]。茯苓、白术是治疗泄泻的

常用中药,也为临床健脾祛湿常用药对。相关研究显示,白术、茯苓中的多糖成分在消化道中的代谢主要是在肠道中进行^[16],且白术、茯苓能改善胃、小肠、大肠的充血水肿及水液代谢异常,并且茯苓、白术配伍使用效果优于单味药^[17]。木香行气止痛、调中导滞,实验研究表明其抗腹泻作用机制可能与其有效地促进小肠吸收,保持胃蛋白酶活力有关^[18];还有研究表明木香提取液能抑制福氏志贺菌 R 质粒接合传递^[19],从而起到抗腹泻作用。

本研究结果表明,治疗组、对照组临床总有效率分别为 94.20%、85.71%;组间临床疗效比较,治疗组明显优于对照组($P < 0.05$)。同时,在中医证候积分、止泻时间的改善方面,治疗组亦优于对照组($P < 0.05$)。而对于粪便镜检白细胞的正常率两组相当,这可能与粪便白细胞的异常率不高有关。另外在研究结束时,对安全分析集中的患者进行安全性分析表明,葛根芩连汤加味方安全性良好。本观察结果提示,葛根芩连汤加味方结合西医基础治疗对肠道湿热型急性感染性腹泻患者的临床症状改善显著,可有效缩短腹泻病程,故值得临床应用。

参考文献:

- [1] 全国人民代表大会常务委员会. 中华人民共和国传染病防治法[J]. 中华老年口腔医学杂志, 2005, 3(1): 56-58.
- [2] 国家卫生计生委疾病预防控制局. 2016 年全国法定传染病疫情概况[R/OL]. (2017-02-13) [2017-03-10] <http://www.nhfp.gov.cn/jkj/s3578/201702/38ca5990f8a54dd9ca6308fec406157.shtml>.
- [3] 孙峰, 张文宏. 成人急性感染性腹泻治疗新进展[J]. 微生物与感染, 2013, 8(4): 255-260.
- [4] 叶青艳, 陈建杰, 周华, 等. 急性感染性腹泻中医证型分布[J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(6): 678-680.
- [5] 中华人民共和国卫生行业标准. 感染性腹泻诊断标准(WS271-

2007) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008; 3.

- [6] 李乾构. 中医消化病诊疗指南[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2006; 75-79.
- [7] 张斌. 中西医结合治疗急性感染性腹泻疗效观察[J]. 浙江中西医结合杂志, 2013, 25(6): 490-491.
- [8] 李翠联, 马琛, 曹彬. 葛根芩连丸治疗成人急性感染性腹泻的研究[J]. 湖南中医药大学学报, 2013, 34(4): 22-23.
- [9] 李为, 滕久祥, 彭芝配, 等. 九香止泻肠溶片治疗湿热型急性感染性腹泻临床研究[J]. 湖南中医药大学学报, 2008, 27(2): 48-50.
- [10] 刘建平. 临床试验样本含量的计算[J]. 中国中西医结合杂志, 2003, 23(7): 536-538.
- [11] 国家药品监督管理局. 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; 139-143.
- [12] 何飞, 刘元, 韦焕英, 等. 葛根芩连微丸止泻止痢药效学实验研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2003, 9(5): 48-50.
- [13] 徐蓓蕾, 张贵君, 崔向微, 等. 葛根芩连汤药效组分抑菌生物效价测定[J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(1): 230-233.
- [14] 尉景娟, 李惠芬, 苏建荣. 八种中药单体对产超广谱 β -内酰胺酶大肠埃希菌和耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的体外抑菌活性研究[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2011, 5(2): 540-542.
- [15] 崔文燕, 刘素香, 宋晓凯, 等. 黄花败酱草和白花败酱草的化学成分与药理作用研究进展[J]. 药物评价研究, 2016, 39(3): 482-488.
- [16] 张晓丹, 许嗣立, 贾波, 等. 白术茯苓与白术茯苓汤对脾气虚腹泻大鼠模型胃肠形态及水液代谢的影响[J]. 四川中医, 2014, 32(3): 61-64.
- [17] 钟熊, 王梦月, 彭颖, 等. 白术、茯苓多糖的体外胃肠道代谢研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(12): 132-135.
- [18] 李玉虎, 龚甜, 杨秋美, 等. 木香、黄精提取液在小鼠体内抑制 R 质粒接合传递的实验研究[J]. 中国病原生物学杂志, 2010, 5(2): 108-111.
- [19] 魏华, 彭勇, 马国需, 等. 木香有效成分及药理作用研究进展[J]. 中草药, 2012, 43(3): 613-620.

编辑: 黄博韬

收稿日期: 2017-03-28