

原生痛胶囊治疗痛痹型类风湿关节炎

何秀菊¹, 李高同², 洪汉斌¹, 杨世林¹, 简晖¹, 王琦¹, 范玫玫^{1*}

(1. 中药固体制剂制造技术国家工程研究中心, 南昌 330006; 2. 江西农业大学, 南昌 330045)

[摘要] **目的:**观察原生痛胶囊治疗类风湿关节炎(痛痹型)的安全性和有效性。**方法:**采用随机、双盲、多中心、阴性药对照方法,观察原生痛胶囊治疗类风湿关节炎(痛痹型)的患者240例。采用分层区组随机化分组方法,按中心进行分层。通过多中心及随机双盲对照试验,试验组给予原生痛胶囊,口服,每次2粒,2次/d;对照组给予安慰剂,口服,每次2粒,2次/d。疗程均为7d。**结果:**两组疼痛疗效、中医证候疗效、疾病疗效、相关体征检查、关节功能试验组优于对照组,两组均无不良反应。**结论:**原生痛胶囊治疗类风湿关节炎(痛痹型)疗效确切,其疗效优于对照组安慰剂。

[关键词] 原生痛胶囊; 类风湿关节炎; II期临床

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)01-0177-04

[doi] 10.11653/syfy2014010177

Summary on Yuanshengtong Capsule in Treatment of Rheumatoid Arthritis

HE Xiu-ju¹, LI Gao-tong², HONG Han-bin¹, YANG Shi-lin¹, JIAN Hui¹, WANG Qi¹, FAN Mei-mei^{1*}

(1. National Pharmaceutical Engineering Center for Solid Preparation in Chinese Herbal Medicine, Nanchang 330006, China; 2. Jiangxi Agricultural University, Nanchang 330045, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the safety and efficiency of Yuanshengtong capsule for treatment of rheumatoid arthritis. **Method:** The randomized, double blind, multicenter, and negative control method was adopted to observe the efficacy of Yuanshengtong capsules in treatment of 240 cases with rheumatoid arthritis. **Result:** In the treatment group, the relief of pain, the improvement of traditional Chinese medicine (TCM) syndromes, the related signs, and the joint function was superior to the control group. And no adverse reactions

[收稿日期] 20130319(003)

[基金项目] 国家科技部中小企业创新基金项目(05C26213600919);南昌市科技型中小企业创新基金(洪科发字[2005]162号)

[第一作者] 何秀菊,从事新药注册及临床研究,Tel:0791-87119623,E-mail:hexiuju@163.com

[通讯作者] *范玫玫,研究员,从事药化、药剂研究,Tel:0791-87117101,E-mail:betg2008@163.com

[8] 荣震,莫春梅.补肺消积饮配合化疗治疗中晚期非小细胞肺癌疗效观察[J].广西中医药,2006,29(3):12.

[9] 师林,柯斌,李永浩.益气养阴法对晚期肺癌患者化疗后消化道反应及生活质量的影响[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(16):289.

[10] 许明君,施华球,苏晓蓉,等.白花蛇舌草注射液逆转K562/ADM细胞多药耐药的作用和机制[J].中成药,2008,30(3):327.

[11] 胡军,金伟,杨佩满.β-榄香烯逆转人乳腺癌MCF-7/ADM细胞对阿霉素耐药性的研究[J].中华肿瘤杂

志,2004,26(5):268.

[12] 陈旭,王娟,蒋晓山,等.莪术醇对肺癌A549细胞凋亡诱导因子聚ADP核糖聚合酶及Caspase-3表达的影响[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(19):157.

[13] 刘叙仪,孟松娘,杨敬贤,等.中药R3(补骨脂抽提剂)对耐阿霉素人乳腺癌细胞MCF₇^{adr}多药耐药的逆转[J].中国肿瘤临床,1997,24(5):325.

[14] 唐晓勇,唐迎雪.浙贝母碱对肺癌A549/DDP细胞多药耐药的逆转作用观察及机制探讨[J].山东医药,2012,52(18):4.

[责任编辑 邹晓翠]

was observed. **Conclusion:** The Yuanshengtong capsule in treatment of rheumatoid arthritis is effective.

[**Key words**] Yuanshengtong capsule; rheumatoid arthritis; phase II clinical

原生痛胶囊处方选自民间验方(仲氏止痛散),由重用制草乌,并与胡椒、延胡索等组成,具有温通散寒,化瘀止痛之功效,经临床长期验证,剂改,精提,制成胶囊,属于中药 6 类新药。原生痛胶囊系临床前药理学、毒理学实验表明其具有较好的镇痛作用及抗炎等作用,且无毒副作用^[1]。2003 年成都南方生物工程有限责任公司获得了国家《药物临床试验批件》,批件号 2003L00907。2004 年由湖北中医学院附属医院(组长)、江西中医学院附属医院、福建省中医药研究院、河南省中医药研究院 4 家临床研究中心承担临床试验,笔者采用分层区组随机、双盲、平行对照的方法,在多中心临床应用原生痛胶囊和原生痛胶囊模拟剂做对照治疗 240 例患者,疗效显著。

1 材料与方法

1.1 病例选择^[2-10]

1.1.1 诊断标准 主症:关节冷痛,肿胀,屈伸不利。次症:晨僵,肢体沉重,舌质淡,苔白,脉弦紧。

1.1.2 入选标准 ①符合类风湿关节炎诊断标准和中医诊断为痹证者。②类风湿关节炎功能分级为 I, II, III 级, X 射线分期为 I, II, III 级者。③年龄在 18~65 岁。④接受激素治疗的病人进入试验前剂量稳定至少 30 d,并且在以后的治疗中维持不变。接受非甾体类抗炎药和其他病情改善药的病人必须中断用药 30 d 以上。⑤知情同意,志愿受试。获得知情同意书过程应符合 GCP 规定。

1.1.3 排除标准 晚期患者,关节严重畸形,关节功能 IV 级, X 射线分期 IV 级者。②虽为本病,但体温 >38 ℃;在 1 个月内应用非甾体类抗炎药和其他病情改善药者。③重叠其他风湿病如系统性红斑狼疮、干燥综合征等。④年龄在 18 岁以下或 65 岁以上者,妊娠或哺乳期妇女,精神病患者。⑤合并心、脑、肝、肾和造血系统等严重疾病者。⑥过敏体质,或对本药过敏者。

1.2 药品来源 原生痛胶囊及其模拟剂,由成都南方生物工程有限责任公司提供。规格 0.26 g/粒, 32 粒/瓶。药物的剂型、外观包装及颜色两者均一致。

1.3 方法

1.3.1 试验分组 采用分层区组随机化方法。为确保各中心试验组和对照组的病例数相等,按中心进行分层。借助 SAS 统计分析系统 PROCPLAN 过

程语句,给定种子数,产生 240 例受试者所接受处理(新药和对照药)的随机安排,即列出流水号为 001-240 所对应的治疗分配。

1.3.2 给药方案 试验组用原生痛胶囊,对照组用原生痛胶囊的模拟剂,口服,每次 2 粒,每日 2 次。连续服药 7 d 为 1 个疗程,治疗第 4 天及治疗第 7 天各复诊 1 次。

1.4 观察项目及指标

1.4.1 疗效与安全性观察指标 ①主要疗效指标:关节疼痛评定、中医证候疗效评定、疾病疗效评定。②次要疗效指标:中医单项症状(主症、次症)评定、中医证候总积分疗效评定、主要相关体征评定、关节功能评定。③安全性观察:血、尿常规、大便常规、心电图、肝功能(丙氨酸氨基转移酶, ALT)。肾功能(尿素氮, BUN; 血肌酐, SCr)。

1.4.2 疗效与安全性评定标准

1.4.2.1 综合疗效评定标准 ①疼痛疗效判定标准 = (治疗前总积分 - 治疗后总积分) / 治疗前总积分 × 100%。临床痊愈:治疗后疼痛 VAS 值较治疗前减少,积分比值 ≥ 95%; 显效:治疗后疼痛 VAS 值较治疗前减少,积分比值 ≥ 70%; 有效:治疗后疼痛 VAS 值较治疗前减少,积分比值 ≥ 30%; 无效:治疗后疼痛 VAS 值较治疗前减少不明显甚至增加,积分比值 < 30%。②中医证候疗效判定标准 = (治疗前总积分 - 治疗后总积分) / 治疗前总积分 × 100%。临床痊愈:中医临床症状、体征消失或基本消失,证候积分减少 ≥ 95%; 显效:中医临床症状、体征明显改善,证候积分减少 ≥ 70%; 有效:中医临床症状、体征均有好转,证候积分减少 ≥ 30%; 无效:中医临床症状、体征无明显改善,甚或加重,证候积分减少不足 30%。③疾病疗效判定标准: (治疗前总积分 - 治疗后总积分) / 治疗前总积分 × 100%。显效:主要症状、体征整体改善率 ≥ 75%; 进步:主要症状、体征整体改善率 ≥ 50%; 有效:主要症状、体征整体改善率 ≥ 30%; 无效:主要症状、体征整体改善率 < 30%。

1.4.2.2 安全性评价标准 I 级:安全,无任何不良反应; II 级:比较安全,如有不良反应,不需要做任何处理可继续给药; III 级:有安全性问题,有中等程度的不良反应,做处理可继续给药; IV 级:因不良反应中止试验。

1.5 统计与分析

1.5.1 统计软件 ①数据采用 Epi Data3.02 输入。

②采用 DAS 软件, SAS 6.12 软件分析。

1.5.2 分析方法 ①计量资料:采用 t 检验、配对 t 检验、秩和检验、配对秩和检验等方法。②计数资料:采用校正卡方检验、Fisher 精确检验等;等级资料采用 wilcoxon 秩和检验分析。③综合疗效的多中心分析:计数资料采用 CMH 法;计量资料用方差分析。 $P < 0.05$ 有统计学意义。

2 结果

2.1 各组病例给药前一般情况的比较 给药前试验组和对照组比较,两组受试者在性别、年龄组、身高、体重等人口学资料比较差异均无统计学意义,有可比性;两组受试者入组时在体温、心率、收缩压、舒张压、既往史、过敏史、合并疾病、合并用药等一般临床资料比较差异均无统计学意义,有可比性。两组受试者入组时疼痛(VAS)评定、中医单项症状(主症、次症)、相关体征检查、关节功能分级、X 射线分期等基线比较差异均无统计学意义,有可比性。

2.2 试验组与对照组疗效指标的比较

2.2.1 试验组与对照组主症指标的比较 记录给药前及给药后第 4,7 天的关节疼痛、关节作冷、关节肿胀、屈伸不利、晨僵、关节重着阳性症状体征的消失情况。两组差异均有统计学差异($P < 0.05$),试验组优于对照组。结果见表 1。

2.2.2 试验组与对照组中医证候总积分的比较

将首诊及治疗后第 4,7 天证候总积分相比较,治疗后 7 d,试验组下降值为 10.30,对照组下降值为 1.19,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),试验组优于对照组。结果见表 2。

2.3 综合疗效分析

2.3.1 试验组与对照组疼痛疗效比较 试验组痊愈率(临床痊愈率+显效率,下同)46.96%、有效率(临床痊愈率+显效率+有效率,下同)89.57%,对照组痊愈率 4.31%、有效率 11.21%;两组痊愈率、有效率比较有统计学差异,试验组优于对照组;两组痊愈率、有效率扣除中心效应,试验组与对照组间比较有统计学差异,试验组优于对照组。结果见表 3。

2.3.2 中医证候疗效比较 试验组痊愈率 36.52%、有效率 86.96%,对照组痊愈率 3.45%、有效率 6.90%;PP 集试验组痊愈率 36.84%、有效率 87.72%,对照组痊愈率 3.48%、有效率 6.09%。两组痊愈率、有效率比较有统计学差异,试验组优于对照组;两组痊愈率、有效率扣除中心效应,试验组与对照组间比较有统计学差异,试验组优于对照组。结果见表 4。

2.3.3 疾病疗效比较 试验组显进率 35.45%、有效率 60.91%,对照组显进率 2.83%、有效率 6.60%;两组显进率、有效率比较有统计学差异,试验组优于对照组;两组显进率、有效率扣除中心效应,试验组与对照组间比较有统计学差异,试验组优于对照组。结果见表 5。

表 1 两组阳性症状体征的消失情况($n = 120$)

例(%)

组别	时间	关节疼痛	关节作冷	关节肿胀	屈伸不利	晨僵	关节重着
试验	第 4 天	1 (0.87)	8 (8.25)	13 (11.71) ¹⁾	21 (19.63) ¹⁾	1 (0.88)	11 (10.19) ¹⁾
	第 7 天	25 (21.74) ¹⁾	44 (45.36) ¹⁾	46 (41.44) ¹⁾	56 (52.34) ¹⁾	11 (9.65) ¹⁾	51 (47.22) ¹⁾
对照	第 4 天	1 (0.86)	2 (2.17)	3 (2.80)	2 (1.96)	2 (1.72)	3 (2.97)
	第 7 天	5 (4.31)	5 (5.43)	4 (3.74)	3 (2.94)	2 (1.72)	13 (12.87)

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ (表 2~3 同)。

表 2 两组中医证候总积分情况($\bar{x} \pm s, n = 120$)

分

组别	第 0 天	第 4 天	第 7 天	第 4 天积分下降值	第 7 天积分下降值
试验	17.23 ± 5.32	10.94 ± 3.54	6.92 ± 3.84	6.29 ± 4.23 ¹⁾	10.30 ± 5.71 ¹⁾
对照	16.53 ± 5.92	15.92 ± 6.17	15.34 ± 6.46	0.60 ± 1.83	1.19 ± 2.47

表 3 两组疼痛疗效($n = 120$)

例(%)

组别	痊愈	显效	有效	无效	痊愈	其他	总有效
试验	12 (10.43) ¹⁾	42 (36.52) ¹⁾	49 (42.61) ¹⁾	12 (10.43) ¹⁾	54 (46.96) ¹⁾	61 (53.04) ¹⁾	103 (89.57) ¹⁾
对照	3 (2.59)	2 (1.72)	8 (6.90)	103 (88.79)	5 (4.31)	111 (95.69)	13 (11.21)

表 4 两组中医证候疗效 (n = 120)

例(%)

组别	痊愈	显效	有效	无效	痊愈	其他	总有效
试验	3(2.61)	39(33.91)	58(50.43)	15(13.04)	42(36.52)	73(63.48)	100(86.96)
对照	2(1.72)	2(1.72)	4(3.45)	108(93.10)	4(3.45)	112(96.55)	8(6.90)

表 5 两组疾病疗效 (n = 150)

例(%)

组别	痊愈	显效	有效	无效	痊愈	其他	总有效
试验	4(3.64)	35(31.82)	28(25.45)	43(39.09)	39(35.45)	71(64.55)	67(60.91)
对照	3(2.83)	0(0.00)	4(3.77)	99(93.40)	3(2.83)	103(97.17)	7(6.60)

2.3.4 相关体征检查各指标比较 晨僵时间、关节压痛数、关节肿胀数、双手平均握力,两组差异均有统计学意义,试验组优于对照组 ($P < 0.05$)。

2.3.5 关节功能比较 治疗后 7 d,下降值两组间比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$),试验组优于对照组。

2.4 安全性及不良事件分析 两组均有部分指标正常/异常异常/异常,经研究者分析,均与试验药物无相关性。两组均无不良事件,安全性评价差别无统计学意义。

3 讨论

本文是中药新药原生痛胶囊的 II 期临床试验总结。试验采用对照、随机、双盲法,避免了医务人员和患者的主观因素和心理因素影响,疗效判定更客观、更科学。在 II 期临床试验中,两组结果显示疼痛疗效、中医证候疗效、疾病疗效、中医单项症状(主症、次症)、相关体征检查(晨僵时间、关节压痛数、关节肿胀数、双手平均握力)、关节功能比较均有统计学差异,试验组优于对照组。临床研究表明该药治疗类风湿性关节炎(痛痹型)疗效确切,其止痛效果明显,疼痛(VAS)治疗后 7 d,试验组下降值为 4.28,对照组下降值为 0.49,两组间比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$);临床试验患者依从性好,无不良反应发生,安全性高。

通过 II 期临床试验观察,初步证明原生痛胶囊

治疗类风湿关节炎是安全的和有效的,这为进一步扩大样本的 III 期临床试验提供了基础性的数据。

[参考文献]

[1] 董珍珍,高源,蔡润兰,等. 原生痛的镇痛抗炎作用研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(23):265.

[2] 中华人民共和国主席令. 中华人民共和国药品管理法[S]. 2001.

[3] 国家食品药品监督管理局. 药品注册管理办法[S],2002.

[4] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[S]. 北京:中国医药科技出版社,2002:115.

[5] 国家食品药品监督管理局. 药物临床试验质量管理规范[S]. 1999.

[6] 国家食品药品监督管理局. 中药新药临床研究的技术要求[S]. 1999.

[7] 王永炎. 中医内科学[M]. 北京:科学技术出版社,1997.

[8] 王兆铭. 中国中西医结合实用风湿病学[M]. 北京:中医古籍出版社,1997.

[9] 李文敬,孙希志,曹导源,等. 实用风湿病学[M]. 济南:山东科学技术出版社,2001.

[10] 国家中医药管理局. 中华人民共和国中医药行业标准·中医病证诊断疗效标准[S]. 2001.

[责任编辑 邹晓翠]