

六味地黄软胶囊治疗糖尿病(肾阴虚证)的多中心临床研究

杜彦萍¹, 景娇², 汪朝晖¹, 杨忠奇¹, 黄可儿¹

(1. 广州中医药大学第一附属医院, 广州 510405; 2. 江苏康缘药业股份有限公司, 江苏连云港 222001)

[摘要] 目的: 观察六味地黄软胶囊治疗糖尿病(肾阴虚证)的临床疗效。方法: 236 例糖尿病患者采用分层区组随机、双盲双模拟、阳性药和安慰剂平行对照、多中心临床试验方法。试验分 3 组, 试验组: 118 例, 口服六味地黄软胶囊(3 粒/次) + 左归丸模拟药(9 g/次), 2 次/日, 早晚各 1 次; 对照组 1 为 60 例, 口服六味地黄软胶囊模拟药(3 粒/次) + 左归丸(9 g/次), 2 次/日, 早晚各 1 次; 对照组 2 为 58 例, 口服六味地黄软胶囊模拟药(3 粒/次) + 左归丸模拟药(9 g/次), 2 次/日, 早晚各 1 次。3 组疗程均为 8 周。结果: 3 组病人用药后疾病中医证候疗效等级的比较差异有统计学意义($P < 0.001$); 血糖控制疗效效果相似, 差异无统计学意义; 治疗后大部分主要临床症状的改善情况, 3 组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。3 组治疗后均有部分病例实验室检查出现异常有临床意义的改变, 临床医生判断“改变与试验药物无关”。结论: 六味地黄软胶囊治疗糖尿病(肾阴虚证)疗效确切, 临床应用安全。

[关键词] 糖尿病; 肾阴虚证; 中医药疗法; 六味地黄软胶囊

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)14-0255-05

Multi-center Clinical Research on Liuwei Dihuang Soft Capsule Treat Diabetes (Kidney Yin Deficiency Syndrome)

DU Yan-ping¹, JING Jiao², WANG Zhao-hui¹, YANG Zhong-qi¹, HUANG Ke-er¹

(1. First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China;
2. Jiangsu Kanion Pharmaceutical Co., LTD, Lianyungang 222001, China)

[Abstract] **Objective:** Observation Liuwei Dihuang soft capsule treat diabetes (kidney Yin deficiency syndrome) clinical curative effect. **Method:** Two hundred and thirty-six cases by stratified area group diabetes patients randomized, double-blind simulation, positive drug and placebo parallel control, multicenter clinical test method. Test points three groups, 4. 75% more: 118 cases of, oral Liuwei Dihuang soft capsule (3 grain/times) +

[收稿日期] 20110325(008)

[第一作者] 杜彦萍, 助理研究员, 从事药物临床试验管理, E-mail: dp7285@126.com

而提高患者的生活质量, 延长生命。

[参考文献]

- [1] Kaizu Y, Tsunega Y, Yoneyama T, et al. Overweight as another nutritional risk factor for the long-term survival of non-diabetic hemodialysis patients [J]. Clin Nephrol, 1998, 50:44.
- [2] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则 [S]. 北京: 人民卫生出版社, 1993: 168.
- [3] Enia G, Sicuso C, Alau G, et al. Subjective global assessment of nutrition in dialysis patients [J]. Nephrol

Dial Transplant, 1993, 8(10):1094.

- [4] 许树根, 郭琦, 梁萌. 维持性血液透析患者合并微炎症状态的诊治进展 [J]. 临床肾脏病杂志, 2009, 9(11):527.
- [5] 李富岐, 霍静琪, 王长江, 等. 大黄对维持性血液透析患者微炎症状态的影响 [J]. 中国血液净化, 2006, 5(2):101.
- [6] 薛莉, 李靖, 瞿伟. 倍生冲剂对慢性肾衰竭血液透析患者营养状态影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(8):193.

[责任编辑 邹晓翠]

left to pill simulation medicine (9 g/times), 2 times per day, the morning 1 times; 0 case: oral group 1:6 Liuwei Dihuang soft capsule simulation medicine (3 grain/times) + left to pill (9 g/times), 2 times per day, the morning 1 times; All cases of control group, oral Liuwei Dihuang soft capsule simulation medicine (3 grain/times) + left to pill simulation medicine (9 g/times), 2 times per day, the morning 1 times. All three groups of course of 8 weeks.

Result: Three groups of patients after disease medication syndromes curative effect levels of comparative differences have statistically significant ($P < 0.001$). Blood sugar control efficacy effect similar, difference was statistically significant. After treatment, the most major clinical symptoms improved situation between three groups was statistically significant comparative differences. Three groups were some cases after treatment laboratory appears unusual clinically meaningful change, clinical doctors think 'change and test drug is not a matter of. **Conclusion:** The three groups of patients after treatment efficacy of disease syndromes difference between the level of statistical significance ($P < 0.001$); effect of glycemic control similar effect, the difference was not statistically significant; clinical symptoms after treatment, most of the major improvements in three differences between groups was statistically significant. Three groups after treatment in some cases laboratory tests are clinically significant abnormal changes in clinical doctors to determine 'change has nothing to do with the test drugs.

[**Key words**] diabetes; kidney Yin deficiency syndrome; traditional Chinese medicine therapy; Liuwei Dihuang soft capsule

六味地黄软胶囊是江苏康缘药业股份有限公司研制开发的软胶囊品种,于 2000 年上市(国药准字 Z20003012),2002 年获得国家中药品种保护,具有滋阴补肾之功效,用于肾阴亏损,头昏耳鸣,腰膝酸软,骨蒸潮热,盗汗遗精,消渴等症。为进一步考察其临床疗效和安全性,现由广州中医药大学第一附属医院等 14 家医疗单位按照国家药品临床试验管理规范(GCP)对药物临床的相关要求^[1-2]对其进行多中心临床试验研究。

1 资料与方法

1.1 资料 所有病例均为 2009 年 6 月—2009 年 10 月在广州中医药大学第一附属医院等 14 家医院的门诊病人,共入组 240 例病人,其中符合本研究方案纳入标准进入 PPS 分析的糖尿病(肾阴虚证)的患者共 236 例,男 102 例,女 134 例;年龄 18~70 岁;病程 8 周。采用分层区组随机、双盲双模拟、阳性药和安慰剂平行对照的多中心临床试验方法,分成 3 组。试验组 118 例,阳性药对照组 60 例,安慰剂对照组 58 例,3 组临床资料比较,无显著性差异,具有可比性。

1.2 诊断标准 中医诊断标准^[3]:肾阴虚证中医辨证标准(参考《中药新药治疗肾阴虚证的临床研究指导原则》制定);西医诊断标准^[4]:糖尿病诊断标准参照中华医学会糖尿病学会制定的《中国糖尿病防治指南》(2005 年版)。

1.3 治疗 试验组:六味地黄软胶囊(3 粒/次,2 次/日)+左归丸模拟药(9 g/次,2 次/日),口服,早晚各 1 次。对照组 1:六味地黄软胶囊模拟药(3 粒/次,2 次/日)+左归丸(9 g/次,2 次/日),口服,早晚各 1 次。对照组 2:六味地黄软胶囊模拟药(3 粒/次,2 次/日)+左归丸模拟药(9 g/次,2 次/日),口服,早晚各 1 次。六味地黄软胶囊(批号 090401),0.38 g/粒,由江苏康缘药业股份有限公司生产提供;对照药:左归丸(批号 090303),由河南宛西制药股份有限公司生产;模拟药:六味地黄软胶囊模拟剂(0.38 g/粒)和左归丸模拟剂,内容物均为淀粉,胶皮颜色与试验药相同,批号 090401,由江苏康缘药业股份有限公司提供。糖尿病的基础治疗:参照中华医学会糖尿病学会制定的《中国糖尿病防治指南》关于糖尿病治疗方法进行,饮食按照糖尿病要求。疗程:3 组用药均为 8 周。

1.4 观察指标

1.4.1 安全性指标 一般体检项目:血压、心率、脉搏、呼吸等;血、尿、大便常规检查、肝功能(谷丙转氨酶 ALT)、肾功能(血尿素氮 BUN,尿肌酐 Cr)、心电图检查;观察可能出现的任何不良反应,包括全身性不良反应的症状及其严重程度、采取的处理措施、是否需要停药等,以客观评价其安全性。

1.4.2 疗效性指标 临床症状及体征:包括主症腰膝酸软、五心烦热、口渴喜饮;次症:多食易饥、潮

热盗汗、心悸、失眠等,并按无、轻、中、重度等级分级,观察3组患者治疗前后的症状改善情况。

1.5 疗效标准^[3]

1.5.1 疾病疗效标准 血糖控制理想:空腹血糖4.4~6.1 mmol·L⁻¹;尚可:空腹血糖≤7.0 mmol·L⁻¹;差:空腹血糖>7.0 mmol·L⁻¹。

1.5.2 中医证候疗效判断标准 临床痊愈:临床主要症状体征消失,治疗前后积分减分率≥95%以上;显效:临床主要症状体征消失,治疗前后积分减分率≥70%以上;有效:临床主要症状体征有改善,治疗前后积分减分率<70%且≥30%;无效:用药5 d以内症状及体征无明显改善,或积分减少不足30%者。计算方法(尼莫地平法)为:

[治疗前总积分-治疗后总积分]/治疗前总积分×100%

1.6 统计学方法 统计分析将采用SAS 8.1 统计分析软件进行计算。所有的统计检验均采用双侧检验,给出统计量及确切概率P值,P≤0.05

将被认为所检验的差别有统计意义。不同治疗组各次就诊的计量资料将采用 $\bar{x} \pm s$ 进行统计描述。与筛选期基础值进行比较,采用配对t检验比较组内前后差异。2组治疗前后的变化采用方差分析(ANOVA)和Wilcoxon秩和检验进行比较。不同治疗组各次就诊的计数资料采用频数(构成比)进行统计描述。两组治疗前后的变化采用 χ^2 检验或非参数检验。

2 结果

2.1 一般资料分析 3组病人性别、年龄、身高、体重、收缩压、舒张压、呼吸、心率、病程、体格检查、既往治疗情况和生命征等方面组间比较差异均无显著性差异,具有可比性。

2.2 疗效比较 3组疾病疗效比较见表1。表1可以看出,3组血糖控制疗效效果相似,差异无统计学意义。3组中医证候疗效比较见表2,3。

表1 3组病人用药后血糖控制疗效的情况及比较(PPS分析)

组别	疗效评定/例				3组疗效等级比较		显效率 /%	P	总有效率 /%	P
	理想	尚可	差	合计	统计量	P				
试验	50	23	45	118	0.22	0.897 7	42.37	0.984 4	61.86	0.663 6
对照1	24	14	22	60			40.00		63.33	
对照2	24	16	18	58			41.38		68.97	

表2 3组病人用药后中医证候疗效的情况及比较(PPS分析)

组别	疗效评定					3组疗效等级比较		显效率 /%	P	总有效率 /%	P
	临床痊愈	显效	有效	无效	合计	统计量	P				
试验	6	47	52	13	118	43.33	<0.001	44.92	<0.001	88.98	<0.001
对照1	1	12	35	12	60			21.67		80.00	
对照2	1	5	20	32	58			10.34		44.83	-

表3 3组病人用药后中医证候疗效的情况两两比较(PPS分析)

组别	疗效等级比较		P	
	统计量	P	显效率	总有效率
试验 vs 对照1	9.495 5	0.002 1	0.003 0	0.114 4
试验 vs 对照2	39.236 9	<0.001	0	0

3组病人用药后中医证候疗效等级的比较差异有统计学意义(P<0.001);显效率试验组为44.92%,对照组1为21.67%,对照组2为10.34%,3组间比较差异有统计学意义(P<0.001)。总有效率试验组为88.98%,对照组1为80.00%,对照组2为

44.83%,3组间比较差异有统计学意义(P<0.001)。进一步两两比较,显效率、总有效率试验组与对照组1、试验组与对照组2差异均有统计学意义。

2.3 3组主要症状和体征改善情况比较 从表4,5可看出,经过治疗后有关症状口渴喜饮、腰膝酸软、五心烦热、多食易饥、潮热盗汗和失眠症状消失情况3组间比较差异有统计学意义。心悸症状消失率3组相似,无统计学意义。

2.4 安全性指标结果 3组治疗后均有部分病例实验室检查出现异常有临床意义的改变,试验组和对照组的病例临床医生均判断“改变与试验药物无关”。

表 4 3 组病人用药后有关症状体征消失情况比较 (FAS)

症状	组别	用药前 阳性人数	消失时间分布/例					消失率/%	P
			2 周	4 周	6 周	8 周	合计		
腰膝酸软	试验	117	3	5	13	22	43	36.75	0.000 5
	对照 1	58	1	1	5	3	10	17.24	
	对照 2	57	1	3	2	1	7	12.28	
五心烦热	试验	111	2	6	10	30	48	43.24	0.000 5
	对照 1	54	0	2	5	5	12	22.22	
	对照 2	59	4	0	4	2	10	16.95	
口渴喜饮	试验	101	6	9	20	15	50	49.50	0.018 6
	对照 1	51	0	2	8	8	18	35.29	
	对照 2	49	1	2	4	6	13	26.53	
多食易饥	试验	103	6	9	15	21	51	49.51	0.017 6
	对照 1	52	4	3	11	6	24	46.15	
	对照 2	50	4	4	2	3	13	26.00	
潮热盗汗	试验	111	4	4	17	27	52	46.85	0.000 4
	对照 1	55	0	3	5	7	15	27.27	
	对照 2	52	2	1	1	5	9	17.31	
心悸	试验	95	6	7	11	15	39	41.05	0.189 5
	对照 1	48	4	6	5	6	21	43.75	
	对照 2	48	3	3	4	3	13	27.08	
失眠	试验	99	7	5	18	15	45	45.45	0.012 6
	对照 1	52	0	2	8	2	12	23.08	
	对照 2	49	1	5	6	2	14	28.57	

表 5 3 组病人用药前后有关化验指标正、异常改变

例

项目	指标	组别	疗前正	疗前正	疗前异	疗前异	缺失	合计	项目	指标	组别	疗前正	疗前正	疗前异	疗前异	缺失	合计
			常疗后 正常	常疗后 异常	常疗后 正常	常疗后 异常						常疗后 正常	常疗后 异常	常疗后 正常	常疗后 异常		
血常规	红细胞	试验	101	3	8	4	4	120	血生化	谷丙转氨酶	对照 2	36	4	12	4	4	60
		对照 1	50	0	7	2	1	60			试验	101	4	6	2	7	120
	对照 2	55	1	0	1	3	60	对照 1			49	3	4	2	2	60	
	白细胞	试验	103	4	7	2	4	120			对照 2	51	3	1	1	4	60
		对照 1	57	0	1	1	1	60			试验	106	3	4	3	4	120
	血小板	试验	100	5	5	6	4	120			对照 1	53	3	2	1	1	60
对照 1		56	0	3	0	1	60	对照 2	49	3	2	2	4	60			
中性	试验	100	5	5	6	4	120	谷草转氨酶	试验	108	3	2	1	6	120		
		对照 1	56	0	3	0	1	60	对照 1	57	1	1	0	1	60		
	对照 2	52	3	2	0	3	60	对照 2	54	0	2	0	4	60			
		试验	94	3	13	6	4	120	尿素氮	试验	95	8	9	4	4	120	
淋巴	对照 1	45	4	7	3	1	60	对照 1	56	1	0	2	1	60			
	对照 2	46	3	4	4	3	60	对照 2	48	0	6	2	4	60			
尿常规	镜检	试验	90	5	17	4	4	120	肌酐	试验	113	1	2	0	4	120	
		对照 1	50	2	4	3	1	60	对照 1	55	0	1	2	2	60		
	对照 2	46	3	4	4	3	60	对照 2	52	2	0	1	5	60			
		试验	87	6	8	12	7	120									
对照 1	44	3	5	5	3	60											

参麦注射液对心肌梗死患者血液流变学的影响

江宏革

(河南省南阳市中医院, 河南 南阳 473000)

[摘要] 目的:探讨参麦注射液对心肌梗死患者血液流变学的影响。方法:选取 2006 年 3 月—2010 年 12 月在本院进行治疗的 74 例心肌梗死患者为研究对象,将其随机分为对照组(常规治疗组)37 例和观察组(参麦注射液组)37 例,后将 2 组患者的治疗总有效率、不良反应发生率及治疗前后的血液流变学指标进行统计及比较。结果:观察组的治疗总有效率高于对照组,不良反应发生率低于对照组,全血黏度、全血还原黏度及血浆黏度、血细胞比容均低于对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结论:参麦注射液对心肌梗死患者血液流变学的影响较好,值得推广应用。

[关键词] 参麦注射液;心肌梗死;血液流变学

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)14-0259-03

Observation on Influence of Shenmai Injection for Hemorheology of Patients with Myocardial Infarction

JIANG Hong-ge

(Hospital of Traditional Chinese Medicine of Nanyang, Nanyang 473000, China)

[Abstract] **Objective:** To study the influence of Shenmai injection for hemorheology of patients with myocardial infarction. **Method:** Seventy-four patients with myocardial infarction in our hospital from June 2008 to December 2010 were selected as research object, and they were randomly divided into control group (routine

[收稿日期] 20110318(011)

[第一作者] 江宏革,本科,副主任中医师, Tel:13669687315, E-mail:jianghonggesm@163.com

2.5 不良反应/不良事件观察 3 组病人用药后不良事件发生率:试验组 2.50%, 对照组 1 为 6.67%, 对照组 2 为 6.67%; 不良反应发生率:试验组 1.67%, 对照组 1 为 1.67%, 对照组 2 无不良反应发生; 3 组间比较差异均无统计学意义。不良反应症状试验组为 1 例腹泻, 1 例心肌缺血, 对照组 1 为 1 例心悸; 3 组均无严重不良事件发生。

2.6 依从性分析 3 组受试者均签署知情同意后纳入临床试验, 有 2 例病人脱落无依从性。3 组依从性相似, 组间比较差异均无显著性差异。

3 讨论

六味地黄软胶囊是由六味地黄丸改剂型制成的胶囊制剂, 其组方和功效与丸剂相同。本临床研究显示, 通过多中心随机、双盲双模拟、阳性药和安慰剂平行对照的多中心临床试验, 六味地黄软胶囊治

疗糖尿病(肾阴虚证)安全有效; 在改善糖尿病(肾阴虚证)患者口渴喜饮、腰膝酸软、五心烦热、多食易饥、潮热盗汗方面, 症状消失率试验组高于阳性药对照组且明显优于安慰剂对照组; 在本临床试验过程中无发现明显不良反应, 说明六味地黄软胶囊临床应用安全, 疗效确切, 值得临床应用推广。

[参考文献]

- [1] 国家食品药品监督管理局. 药品注册管理办法[S]. 2002.
- [2] 国家食品药品监督管理局. 药品临床试验管理规范[S]. 2003.
- [3] 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.
- [4] 中华医学会糖尿病学会. 中国糖尿病防治指南[S]. 2005:10.

[责任编辑 邹晓翠]