

• 临床 •

# 以安慰剂为对照评价消瘀降脂胶囊 治疗高脂血症 II 期临床试验

高蕊<sup>1\*</sup>, 涂秀华<sup>1</sup>, 苗阳<sup>1</sup>, 张敏<sup>2</sup>

(1. 中国中医科学院西苑医院, 北京 100091; 2. 山东中医药大学附属医院, 济南 25000)

**[摘要]** 目的: 评价消瘀降脂胶囊治疗高脂血症(血瘀痰阻证)的有效性与安全性, 同时为 III 期临床研究推荐给药剂量。方法: 选用西医诊断为高脂血症且中医辨证为血瘀痰阻证的患者 288 例, 采用随机分组、双盲、多中心、安慰剂组平行对照、优效性试验设计, 进行了消瘀降脂胶囊大剂量组(5 粒/次)、小剂量组(3 粒/次)及安慰剂组用药比较, 8 周为一个疗程, 观察各组治疗前后血脂各项指标的改变及相关中医症状的改变, 同时观察用药前后安全性指标的变化。结果: 用药 8 周时高脂血症疗效: 安慰剂组愈显效率为 19.51%、总有效率为 42.68%; 消瘀降脂胶囊大剂量组愈显效率为 50.59%、总有效率为 75.29%; 小剂量组愈显效率为 37.50%、总有效率为 68.75%。大剂量组和小剂量组显效率、有效率均高于安慰剂组( $P < 0.05$ )。优效性检验: 用药后 8 周以 10% 为优效标准, 大剂量组优于安慰剂组。结论: 消瘀降脂胶囊治疗高脂血症(血瘀痰阻证)安全、有效。

**[关键词]** 消瘀降脂胶囊; II 期临床试验; 安慰剂对照; 优效性

**[中图分类号]** R285.6 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1005-9903(2007)02-0061-04

消瘀降脂胶囊是上海海天医药科技开发有限公司开发部申报的中药 5 类新药(国家药品监督管理局批准文号 2003L019181)。由中药丹参(*Salvia miltiorrhiza* Bge.) 和山楂(*Crataegus pinnatifida* Bge.) 的有效部位组成。功能主治: 活血化瘀、祛痰泄浊、消积降脂。用于治疗高脂血症(血瘀痰阻证)。规格: 每粒装 250 mg(含总酚酸和山楂总三萜酸 150 mg), 根据《中药新药临床研究指导原则》(2002) 以及“消瘀降脂胶囊 II 期临床试验方案”, 由四家医院对消瘀降脂胶囊进行了 II 期临床研究。本研究以安慰剂为对照, 同时考察了量效关系, 作不同的剂量组对照, 试验方案获得中国中医科学院西苑医院伦理委员会的批准, 本临床研究旨在评价消瘀降脂胶囊治疗高脂血症(血瘀痰阻证)的安全性和有效性, 同时为 III 期临床试验推荐给药剂量。

## 1 研究对象

**1.1 病例来源** 2004 年 3 月至 2004 年 8 月, 中国中医科学院西苑医院、山东中医药大学附属医院、天津中医学院第二附属医院、中国中医科学院广安门医院四家医院门诊患者。

**1.2 纳入标准** (1) 符合高脂血症的西医诊断标准, 同时胆固醇提高 10%, 甘油三酯提高 20%, 高密度脂蛋白下降 10%, 即胆固醇(TC)  $\geq 6.29$  mmol/L, 或甘油三酯(TG)  $\geq 2.04$  mmol/L, 或高密度脂蛋白(HDL)  $\leq 0.81$  mmol/L(男女相同)。(2) 中医辨证为血瘀痰阻证患者。(3) 原发性高脂血症。(4) 年龄在 30~65 岁之间。(5) 虽然服用调脂药物, 但已停药 2 周以上, 且血脂水平仍符合纳入标准。(6) 签署知情同意书。(7) 3 个月内未使用过对肝、肾功能有影响的药物。

**1.3 排除标准** (1) 半年内曾患急性心肌梗死、脑血管意外、严重创伤或重大手术后患者。(2) 继发性高脂血症, 即因肾病综合征、甲状腺机能减退、痛风、急性或慢性肝胆疾病、糖尿病等所致的高脂血症。(3) 由药物(吩噻嗪类  $\beta$ -阻滞剂, 肾上腺皮质类固醇及某些避孕药等)引起的高脂血症及纯合子型高胆固醇症患者。(4) 正在使用肝素、甲状腺素治疗药和其他影响血脂代谢药物的患者以及近 2 周曾采用其他降血脂措施的患者。(5) 过敏体质者(对两种或两种以上药物、食物、花粉等过敏的受试者)、已知对本药组成成分过敏者。(6) 有严重心、肝、肾和血液系统等原发疾病, 精神病患者。(7) 3 个月内参加过其它临床试验者。(8) 妊娠或准备妊娠的妇女。

**[收稿日期]** 2006-07-03

**[通讯作者]** \* 高蕊, Tel: (010) 62875599 转 64586, E-mail: gaor@

tom.com

## 2 方法

**2.1 试验方案设计** II 期临床试验为多中心试验, 在 4 家医院同时进行。采用分层、分段随机的方法。本次试验采用安慰剂组对照, 并同时考察量效关系, 试验组作不同的剂量组对照。样本量确定依据: 本次 II 期临床试验的试验药高、低剂量组与对照药, 按 1:1:1 的比例安排例数, 试验组设计为两个剂量组(高剂量组服用量为 5 粒/次, 2 次/日; 低剂量组服用量为 3 粒/次, 2 次/日)。例数的统计学估算: 从有效性角度, 根据统计学要求, 按单侧检验,  $\alpha=0.05$ ,  $\beta=0.2$ (功效=80%), 用甘油三酯(TG) 计算, 其  $S/\Delta=2.13$ , 估算出每组例数应为 74 例。用总胆固醇(TC) 计算  $S/\Delta=2.09$ , 估算出每组例数应为 71 例。用高密度脂蛋白胆固醇(HDL) 计算  $S/\Delta=1.95$  估算出每组例数应为 62 例。据此, 确定每组例数为 74 例, 即可符合统计学要求。

本次试验例数的确定及其依据: 再根据 II 期临床试验组最低例数不少于 100 例的规定, 考虑可脱落因素, 再增加 20% 的病例。决定本次 II 期临床试验的例数为: 治疗组大剂量 96 例, 小剂量 96 例, 对照组 96 例, 共 288 例。

**2.2 用药方法** 试验药品: 消痰降脂胶囊; 试验药人剂量组: 消痰降脂胶囊, 一次 5 粒, 一日 2 次。试验组小剂量组: 消痰降脂胶囊, 一次 5 粒(消痰降脂胶囊 3 粒+ 消痰降脂胶囊模拟药 2 粒), 一日 2 次。

对照药品: 消痰降脂胶囊模拟药, 一次 5 粒, 一日 2 次。由淀粉等辅料组成, 其外观、形状与试验药相同。用法用量与试验药品相同。

### 2.3 观察指标

**2.3.1 主要指标** 血脂 6 项: 总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL)、极低密度脂蛋白胆固醇(VLDL)、总胆固醇-高密度脂蛋白胆固醇/高密度脂蛋白胆固醇 [(TC-HDL)/HDL] 等血脂含量测定。临床研究开始前、临床研究第 4 周及临床研究结束后各检查 1 次。

**2.3.2 次要指标** 相关症状及体征。临床研究开始前、临床研究中第 4 周及临床研究结束后各检查 1 次。

**2.4 血脂测定方法及质量控制办法** 血脂测定方法建议用中华医学会检验学会推荐的方法。用北京中生生物工程高技术公司生产的《多项质控血清》试剂盒进行生化检验的室内质量控制。

总胆固醇测定: 酶法(CHOD-PAP 法); 甘油三酯测定: 酶法(GPO-PAP 法); 高密度脂蛋白胆固醇测定: 磷钨酸-镁( $\text{PTA-Mg}^{2+}$ ) 沉淀法; 低密度脂蛋白胆固醇测定: 聚乙烯硫酸(PVS) 一步沉淀法; 载脂蛋白测定: 光电比浊法。

### 2.5 评价标准

**2.5.1 高脂血症疗效评价标准** 参照《中药新药治疗高脂血症的临床研究指导原则》(2002 年版)。临床控制: 治疗后血脂检测恢复正常。显效: 治疗后血脂检测达到以下任何一项者: TC 下降  $\geq 20\%$ ; TG 下降  $\geq 40\%$ ; HDL 上升  $\geq 0.26$  mmol/L (10 mg/dl); TC-HDL/HDL 下降  $\geq 20\%$ 。有效: 治疗后血脂检测达到以下任何一项者: TC 下降  $\geq 10\%$  但  $< 20\%$ ; TG 下降  $\geq 20\%$  但  $< 40\%$ ; HDL 上升  $\geq 0.104$  mmol/dl (4 mg/dl) 但  $< 0.26$  mmol/L (10 mg/dl); TC-HDL/HDL 下降  $\geq 10\%$  但  $< 20\%$ 。无效: 疗后血脂检测无明显改善或改善达不到有效标准者。

**2.5.2 中医证候疗效判定标准** 临床控制: 临床症状、体征积分改善  $\geq 90\%$ ; 显效: 临床症状、体征积分改善  $\geq 70\%$  且  $< 90\%$ ; 有效: 临床症状、体征积分改善  $\geq 30\%$  且  $< 70\%$ ; 无效: 临床症状、体征积分改善  $< 30\%$ 。

**2.6 统计分析** 选用所有符合试验方案、依从性好(实际服用药量占应用药量的 80%~120%)、试验期间未服禁止药物、完成 CRF 规定填写内容的病例(符合方案者, PP), 对其各种指标进行统计分析、安全性评价, 以及主要药效指标和综合性指标分析; 选用所有经随机化入组并服用一次以上药物的病例(意愿用药者, ITT), 对其不良反应进行统计分析。

统计分析将采用 DAS 统计软件进行计算。 $P$  小于或等于 0.05 者将被认为所检验的判别有统计意义。不同治疗组各次就诊的计量资料将采用均数  $\pm$  标准差进行统计描述。与基础值进行比较采用配对  $t$  检验比较组内的前后差异。两组治疗前后的变化值采用方差分析(ANOVA) 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卡方检验或非参数检验。统计结果(包括各试验单位及汇总数据) 以多种表格形式总结为统计报告书。

## 3 结果

**3.1 一般资料** 本试验共入组 288 例, 安慰剂组入组 96 例, 完成 86 例, 脱落 7 例, 剔除 3 例; 大剂量组

入组 96 例,完成 89 例,脱落 3 例,剔除 4 例;小剂量组入组 96 例,完成 83 例,脱落 5 例,剔除 8 例。

其中安慰剂组男 33 例,女 60 例,年龄 31~ 65 岁,平均 54.0 ± 8.7 岁,病程平均 750.1 ± 606.1 d;大剂量试验组男 42 例,女 60 例,年龄 30~ 65 岁,平均 52.4 ± 8.6 岁,病程平均 796.7 ± 539.3 d;小剂量试验组男 35 例,女 53 例,年龄 30~ 65 岁,平均 52.6 ± 8.9 岁,病程平均 958.1 ± 726.4 d。

### 3.2 血脂检测指标

#### 3.2.1 总胆固醇检查分析(疗前 TC 升高符合入组标准的病例) 结果见表 1。

总胆固醇(TC)8 周变化值分析:大剂量组及小剂量组总胆固醇下降均优于安慰剂组( $P < 0.05$ )。大小剂量组之间总胆固醇下降比较无统计学差异( $P > 0.05$ )。

表 1 胆固醇历时性变化( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)

组别	剂量 mg·d <sup>-1</sup>	n	均数 ± 标准差	95% 可信 区间	最小值~ 最大值
0 周					
安慰剂组	—	50	6.95 ± 0.81	6.73~ 7.18	6.3~ 10.4
消痰降脂大剂量组	2 500	42	7.13 ± 0.86	6.87~ 7.39	6.3~ 10.1
消痰降脂小剂量组	1 500	42	7.04 ± 0.66	6.83~ 7.23	6.3~ 9.0
4 周					
安慰剂组	—	46	6.27 ± 0.93	6.00~ 6.53	3.7~ 8.0
消痰降脂大剂量组	2 500	36	6.03 ± 1.01	5.70~ 6.36	3.5~ 8.5
消痰降脂小剂量组	1 500	39	6.17 ± 1.02	5.85~ 6.49	3.5~ 9.1
8 周					
安慰剂组	—	45	6.27 ± 0.95	5.99~ 6.54	4.2~ 8.8
消痰降脂大剂量组	2 500	40	5.84 ± 0.95	5.55~ 6.14	3.3~ 8.5
消痰降脂小剂量组	1 500	40	5.75 ± 1.10 <sup>1)</sup>	5.41~ 6.09	2.7~ 8.2
差值(8 周- 0 周)					
安慰剂组	—	43	- 0.64 ± 0.97	- 0.93~ - 0.35	- 4.60~ 1.20
消痰降脂大剂量组	2 500	39	- 1.25 ± 1.13 <sup>1)</sup>	- 1.61~ - 0.90	- 5.50~ 0.77
消痰降脂小剂量组	1 500	38	- 1.28 ± 1.15 <sup>2)</sup>	- 1.64~ - 0.91	- 4.60~ 0.49

注:对入组 TC ≥ 6.29 mmol/L 的进行统计分析。统计方法组间比较 ANOVA, 两两比较 LSD-t 检验。

与安慰剂组比较: <sup>1)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>2)</sup>  $P < 0.01$ , <sup>3)</sup>  $P < 0.001$ ; 与消痰降脂胶囊大剂量组比<sup>4)</sup>  $P < 0.05$ 。(下同)

#### 3.2.2 甘油三酯检查分析(疗前 TG 升高符合入组标准的病例), 结果见表 2。

甘油三酯 8 周变化值:大剂量组和小剂量组下降值均优于安慰剂组( $P < 0.05$ ),大剂量组与小剂量组之间甘油三酯下降比较无统计学意义( $P > 0.05$ )。

表 2 甘油三酯(TG)历时性变化( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)

组别	剂量 mg·d <sup>-1</sup>	n	均数 ± 标准差	95% 可信 区间	最小值~ 最大值
0 周					
安慰剂组	—	70	3.89 ± 2.67	3.27~ 4.51	2.1~ 20.9
消痰降脂大剂量组	2 500	73	3.53 ± 1.85	3.11~ 3.96	2.04~ 13.53
消痰降脂小剂量组	1 500	70	3.83 ± 2.43	3.26~ 4.39	2.06~ 15.9
4 周					
安慰剂组	—	62	3.82 ± 2.50	3.20~ 4.44	0.93~ 15.2
消痰降脂大剂量组	2 500	63	2.86 ± 1.39 <sup>1)</sup>	2.52~ 3.21	0.64~ 8.39
消痰降脂小剂量组	1 500	63	3.66 ± 2.82	2.97~ 4.36	1.1~ 19.8
8 周					
安慰剂组	—	65	4.02 ± 2.45	3.421~ 4.611	1.28~ 15.06
消痰降脂大剂量组	2 500	72	2.71 ± 1.56 <sup>3)</sup>	2.354~ 3.074	0.86~ 10.1
消痰降脂小剂量组	1 500	66	3.26 ± 2.34 <sup>1)</sup>	2.696~ 3.825	0.52~ 14.03
差值(8 周- 0 周)					
安慰剂组	—	62	0.28 ± 1.89	- 0.187~ 0.753	- 4.60~ 8.81
消痰降脂大剂量组	2 500	68	- 0.78 ± 1.49 <sup>3)</sup>	- 1.136~ - 0.427	- 9.44~ 2.61
消痰降脂小剂量组	1 500	64	- 0.53 ± 1.60 <sup>2)</sup>	- 0.918~ - 0.134	- 6.71~ 5.83

3.2.3 高密度脂蛋白胆固醇检查分析(疗前 HDL 符合入组标准的病例) 高密度脂蛋白胆固醇 8 周变化值分析:安慰剂组降低 0.134 ± 0.279 mmol/L ( $n = 82$ );大剂量组下降 0.035 ± 0.365 mmol/L ( $n = 85$ );小剂量组下降 0.097 ± 0.328 mmol/L ( $n = 80$ ),三组对高密度脂蛋白胆固醇的改变无统计学差异( $P > 0.05$ )。

3.2.4 低密度脂蛋白胆固醇(LDL)检查分析(疗前 LDL 符合入组标准的病例) (1)低密度脂蛋白胆固醇 8 周变化值分析:安慰剂组升高 0.035 ± 1.297 mmol/L ( $n = 93$ );大剂量组下降 0.143 ± 1.303 mmol/L ( $n = 92$ );小剂量组下降 0.292 ± 1.136 mmol/L ( $n = 88$ ),三组之间差异无统计学意义。

3.2.5 极低密度脂蛋白胆固醇检查分析 (1)极低密度脂蛋白胆固醇 8 周变化值分析:安慰剂组升高 0.133 ± 1.005 mmol/L ( $n = 69$ );大剂量组下降 0.172 ± 0.455 mmol/L ( $n = 69$ );小剂量组下降 0.030 ± 0.917 mmol/L ( $n = 67$ );大剂量组优于安慰剂组( $P < 0.05$ )。

3.2.6 动脉粥样硬化系数分析[(TC-HDL)/HDL]检查分析 动脉粥样硬化系数分析[(TC-HDL)/HDL]8 周变化值分析:安慰剂组升高 0.154 ± 1.466 ( $n = 69$ );大剂量组下降 0.572 ± 1.611 ( $n = 69$ );小剂量组

下降  $0.124 \pm 1.106$  ( $n = 67$ ); 大剂量组优于安慰剂组 ( $P < 0.05$ )。

**3.3 高脂血症疗效分析** 用药 8 周时疾病疗效分析: 安慰剂组愈显效率为 20.430%、总有效率为 43.011% ( $n = 93$ ); 大剂量组愈显效率为 50.000%、总有效率为 75.000% ( $n = 92$ ); 小剂量组愈显效率为 38.636%、总有效率为 68.182% ( $n = 88$ )。大剂量组和小剂量组愈显效率、总有效率均高于安慰剂组 ( $P < 0.05$ ), 大剂量组与小剂量组差异无统计学意义。

优效性检验: 用药后 8 周以 10% 为优效标准, 大剂量组与安慰剂组优效性检验合格, 大剂量组优于安慰剂组。

**3.4 中医证候疗效** 用药 8 周时中医证候疗效分析: 安慰剂组显效率为 20.430%、有效率为 43.011% ( $n = 93$ ); 大剂量组显效率为 50.000%、有效率为 75.000% ( $n = 92$ ); 小剂量组显效率为 38.636%、有效率为 68.182% ( $n = 88$ )。大剂量组和小剂量组显效率、有效率均高于安慰剂组 ( $P < 0.05$ ), 大剂量组与小剂量组差异无统计学意义。

**3.5 安全性分析** 部分肝肾功能检查指标出现正常转异常: ALT 在安慰剂组有 1 例、大剂量组有 1 例、小剂量组有 2 例正常转异常; AST 在安慰剂组有 1 例、大剂量组有 4 例、小剂量组有 3 例正常转异常。经判定, 肝功能异常与药物的关系可疑。

3 组共有 4 例不良事件发生。其中安慰剂组 1 例胃痛, 大剂量组 2 例, 恶心 1 例, 呕吐 1 例。小剂量组 1 例腹泻。研究者判断不良事件与试验药物关系可疑或可能相关。

## 4 讨论

设置安慰剂对照的目的在于克服研究者、受试者、参与评价疗效和安全性的工作人员等由于心理因素所形成的偏倚, 控制安慰作用。准确地说, 安慰剂对照控制了除受试药物药理作用之外的所有对真实和表观病程的潜在影响, 这些影响包括自发性的改变(疾病的自然史)、受试者或研究者的期望、使用其他治疗以及诊断或评估中的主观因素。安慰剂对照试验能可靠地证明受试药物的疗效, 可检测受试药的“绝对”有效性和安全性, 与其他任何平行对照试验相比具有较高的效率, 能最大限度地减少受试者和研究者的主观期望和偏倚。使用安慰剂对照的主要考虑在于伦理学方面, 当一个临床研究所研究

的适应症尚无已被批准的有效药物时, 使用安慰剂不存在伦理问题。但如果已经具有有效药物治疗, 而且该药物治疗可以给受试者带来一定利益, 这时再用安慰剂对照就存在伦理问题。但只要他们参加临床试验是非强迫性的, 而且他们对可能有的治疗及延迟治疗的后果完全知情, 要求患者参加安慰剂对照试验可以认为是合乎伦理的。考虑到合理饮食指导对高脂血症病人是有效的辅助治疗, 本试验所有受试者均在饮食指导控制的基础上进入临床试验, 尽最大可能地考虑了受试者保护, 同时排除了饮食变化对试验结果的影响。

中药新药 II 期临床试验的目的是探索研究并初步评价试验药物的安全性和有效性, 在目前许多以阳性药物为对照的中药新药临床试验中, 一些阳性药物的绝对有效性受到置疑, 从而影响了试验药物有效性的评价, 在伦理可接受的疾病范围内, 在新药的 II 期临床试验中选择安慰剂做对照对评价试验药物的绝对有效性有一定的实际作用, 对 II 期临床已经初步确认有效的药物, 在 II 期临床试验中进一步选择上市的阳性药物对照, 可更好地对试验药物进行综合评价。本试验在设置安慰剂对照的同时, 进行了试验药物用药剂量探讨, 为 III 期临床试验用药剂量提供依据, 本试验研究结果提示, 消痰降脂胶囊治疗高脂血症(血瘀痰阻证) 安全、有效。用药 8 周疗效优于 4 周疗效, 少数受试者用药后出现肝功能升高, 停药后恢复正常, 有大便次数轻度增多, 轻度呃逆、胃痛, 轻度腹泻的不良反应。建议进行以阳性药物为对照的 III 期临床研究, 推荐临床用量为 5 粒/次, 2 次/日, 疗程 8 周。

## [参考文献]

- [1] 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. 68-73.
- [2] 郑青山, 孙瑞元, 陈志扬. 新药临床试验样本估计的简便算法和等效标准探讨[J]. 中国新药杂志, 2003, 12(5): 368-371.
- [3] 卜擎燕, 熊宁宁, 吴静. 人体生物医学研究国际道德指南[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2003, 8(1): 107-110.
- [4] 郑青山, 孙瑞元, 陈志扬. 新药临床试验最低例数规定的安全性分析[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2003, 8(3): 354-355.