

# 从复黄片的临床研究谈谈中药临床试验的设计与质量控制

陆金根<sup>1</sup>, 潘一滨<sup>1</sup>, 曹永清<sup>1</sup>, 杨 巍<sup>2</sup>, 张鑫麟<sup>3</sup>

(1 上海市中医外科临床医学中心, 上海 200032; 2 上海中医药大学曙光医院肛肠科, 上海 200021; 3 上海市中医医院肛肠科, 上海 200071)

**[摘要]** 目的:通过临床试验评价复黄片治疗内痔出血的效果,并讨论其研究设计与质控。方法:144 例内痔出血病例按双中心随机盲法阳性药物对照试验设计分成 2 组。复黄片治疗组 72 例,口服复黄片 4 粒/次,3 次/d;痔宁片对照组 72 例,口服痔宁片 4 粒/次,3 次/d。治疗第 3 和第 7 天时观察患者的症状体征等变化,评价其疗效。结果:治疗第 3 天时,复黄片组总有效率 58.57%,痔宁片组总有效率 27.78%,两者比较有统计学差异( $P < 0.05$ )。治疗第 7 天时,复黄片组总有效率 91.43%,痔宁片组总有效率 81.94%,两者比较无统计学差异。两组治疗前后实验室指标及生命体征都在正常范围。结论:复黄片是一种治疗内痔便血安全、有效的口服制剂。

**[关键词]** 复黄片; 临床研究; 研究设计; 质量控制

**[中图分类号]** R954.73 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1672-1977(2005)03-0191-04

## Discussion on design and quality control of clinical trials of traditional Chinese medicine on the basis of Fuhuang Tablets clinical study

LU Jin-Gen<sup>1</sup>, PAN Yi-Bin<sup>1</sup>, CAO Yong-Qing<sup>1</sup>, YANG Wei<sup>2</sup>, ZHANG Xin-Lin<sup>3</sup>

(1 .Shanghai Municipal Clinical Medicine Center for Chinese Traditional Surgery, Shanghai 200032, China; 2 .Department of Anorectal Surgery, Shuguang Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200021; 3 .Department of Anorectal Surgery, Shanghai Hospital of Traditonal Chinese Medicine, Shanghai 200071, China)

**ABSTRACT** Objectives: To assess the efficacy of Fuhuang Tablets in treating internal hemorrhoid hemorrhage and discussing the design and quality control of clinical trials of traditional Chinese medicine .Methods: According to two-center, randomized, blinded and controlled study, 144 patients with internal hemorrhoids were divided into 2 groups .Seventy-two patients were treated with Fuhuang Tablets (4 tablets t.i.d .per os) and the other 72 patients were treated with Zhining Tablets (4 tablets t.i.d .per os) .Symptoms and signs of the patients were recorded and evaluated at the third and seventh day of treatment respectively .Results: At the third day of treatment, the overall response rates of Fuhuang Tablets-treated group and ZhiningTablets-treated group were 58.57% and 27.78% respectively, with statistic difference between the two groups ( $P < 0.05$ ) .At the seventh day of treatment, the overall response rates of Fuhuang Tablets-treated group and Zhining Tablets-treated group were 91.43% and 81.94% respectively, with no statistic difference between the two groups .The laboratory test results and life signs of the 144 patients were normal before and after the treatment .Conclusion: Fuhuang Tablets are effective and safe in treating internal hemorrhoid hemorrhage .

**KEY WORDS** Fuhuang Tablets; clinical research; research design; quality control

J Chin Integr Med, 2005, 3(3):191-194

[基金项目] 上海市科学技术委员会科研基金资助项目(No .01-4319405)

[作者简介] 陆金根(1947-),男,教授,主任医师 .

Correspondence to: Prof . LU Jin-Gen . E-mail: lujingen@longhua .net

痔是临床常见的肛肠疾病,是肛垫病理性肥大、移位及肛周皮下血管丛血流瘀滞形成的团块<sup>[1]</sup>。痔的主要临床表现是便血、便后肛门块物脱出及齿线上黏膜的充血糜烂。目前多数学者认为药物治疗是首选方案。复黄片是上海中医药大学龙华医院的传统制剂,大量运用于以便血为主的痔患者。为了科学客观的评价复黄片治疗内痔出血的临床疗效和安全性,我们于 2003 年 2 月~2003 年 4 月对复黄片进行了随机双中心盲法临床试验。全过程按照新药临床试验原则进行。

## 1 资料与方法

1.1 试验设计 采用双中心、随机、单盲、平行对照试验设计,试验单位为上海中医药大学曙光医院和上海市中医医院。

### 1.2 病例选择

1.2.1 病种选择 内痔,混合痔。

1.2.2 纳入标准 符合 2000 年 4 月中华医学会外科学分会肛肠外科学组成都会议<sup>[1]</sup>及中药新药临床研究指导原则<sup>[2]</sup>制定的诊断分类标准,为、

期内痔或混合痔的内痔部分;符合中医证候诊断标准<sup>[3]</sup>,属于风热瘀阻证兼湿热壅滞证者;年龄在 18~65 岁,性别不限;知情同意,愿意受试,获得知情同意书过程符合 GCP 规定。

1.2.3 排除标准 有合并肛周脓肿、肛瘘、直肠息肉、直肠恶性肿瘤或肠道感染性疾病者;2 周前使用过与治疗本病疗效有关的药物或疗法者;妊娠或哺乳期妇女;过敏体质及对多种药物过敏者;合并心血管、脑血管、肝、肾、造血系统等原发性疾病;精神病患者;下列实验室指标异常:尿蛋白 > +,镜下尿红细胞 > + (尿血红蛋白不作为判断指标),丙氨酸氨基转移酶、血肌酐、尿素氮超过正常值上限 20% 以上;有临床意义的心律失常;怀疑或确有酒精、药物滥用病史,或根据研究者的判断具有降低入组可能性或使入组复杂化的其他病例,如工作环境经常变动等易造成失访的情况;正在参加其他药物临床试验的患者。

1.2.4 剔除标准 “违反合法性”,即指病例选择违反了入组标准,不应当进行随机化;未曾使用试验用药;在随机化之后没有任何数据。资料统计分析前,由统计人员及主要研究者讨论判断病例是否剔除。

1.3 用药方法 试验组用复黄片[由蒲黄、地榆、槐角、大黄组成,上海中医药大学龙华医院研制、上海秀龙中药厂生产,沪卫药剂 N(91)-042(龙华),54 片/瓶,2 瓶/盒。批号:021228],4 片/次,3 次/d,每餐后温开水送服。对照组用痔宁片[由地榆、侧柏

叶、槐米、当归、白芍、黄芩等组成,三九企业集团湖南南开制药厂生产,(95)卫药准字 Z-22 号,54 片/瓶,2 瓶/盒。批号:990318],4 片/次,3 次/d,每餐后温开水送服。两组均连续服药 7 d 为 1 个疗程。在第 0、3、7 天时各观察 1 次。观察时间为 1 个疗程。临床试验结束后,按目前临床常规方法(口服药或外用药)治疗。除规定用药外,观察期间禁止使用其他治疗内痔的中药和西药及与本病治疗相关的其他治疗。

1.4 盲法设置 单盲。对照药的外包装规格等与试验药一致。研究人员、发药人员及统计人员各自独立。

1.5 观察项目及方法 观察治疗前后症状、体征变化,采用积分法记录治疗前后及治疗中的便血、齿线上黏膜、肛门不适、痔核脱出及还纳、便秘、舌质、舌苔、脉象等变化情况。密切观察记录试验中出现的各种不良反应的表现、发生时间、程度、处理经过及结果。治疗前后检查血、尿常规,肝肾功能及心电图。如治疗结束时检查项目中有异常且有临床意义者,继续随访至正常或确定与试验用药无关为止。

1.6 临床症状体征评分标准 便血、齿线上黏膜为主要症状体征,采用 4 等级 6 分法。便血:无便血,0 分;大便带血或染血,2 分;大便时滴血,4 分;大便时射血,6 分。齿线上黏膜:正常或轻度纤维化,0 分;轻度充血,2 分;充血,纤维化增生,4 分;糜烂或有出血点,6 分。肛门不适、脱出及回纳情况、便秘为次要症状体征,采用 4 等级 3 分法。肛门不适:无,0 分;便后稍有不舒适,1 分;有轻微胀痛感,2 分;有明显胀痛感,3 分。脱出及还纳情况:无脱出,0 分;便时痔核稍微脱出,便后痔核自行回复肛内,1 分;便时痔核完全脱出,大便后痔核自行回复肛内,2 分;步行或下蹲时皆会脱出,脱出痔核需手还纳,3 分。便秘:无,0 分;大便稍干,48 h 一次,1 分;大便干燥如栗,72 h 一次,2 分;大便艰难,超过 72 h 一次,3 分。舌象、脉象以正常/异常评定:正常,0 分;舌红或苔腻,脉弦或滑,各计 1 分。

1.7 临床疗效评价指标 综合疗效判定参照卫生部中药新药临床研究指导原则<sup>[2]</sup>拟定。痊愈:改善率 95% 以上;显效:70% 改善率 < 95%;有效:30% 改善率 < 70%;无效:改善率 < 30%。其中改善率 = (治疗前总积分 - 治疗后总积分) / 治疗前总积分 × 100%。总积分定义为:便血、齿线上黏膜情况、肛门不适、便后肛门块物脱出及还纳情况、便秘、舌象、脉象的积分总和。总有效率 = 痊愈率 + 显效率 + 有效率。

1.8 不良事件评价标准 根据卫生药品不良反应

监察中心制订的标准,按“肯定有关、可能有关、可能无关、无关、无法评价”五级分类法对不良事件和试验用药之间可能存在的关联作出评估<sup>[4]</sup>。

1.9 揭盲方法及统计学分析 临床试验资料经盲态审查后,由统计学专业人员盲态输入电脑。结果采用 2 次揭盲法。统计分析采用 SAS 软件,两组间疗效及总有效率的比较采用对于中心校正的 CMH 方法。两组不良反应发生率的比较除了一般统计分析方法外,主要描述治疗前正常,治疗后异常的病例情况。

## 2 结果

2.1 一般资料 本临床试验共入选 144 例病例,实

际完成 142 例,因失访而脱落 2 例,脱落率 1.39%。无剔除病例和违背方案的病例。复黄片治疗组 70 例,男性 33 例,女性 37 例,年龄(47 ± 10)岁;痔宁片对照组 72 例,男性 31 例,女性 41 例,年龄(48 ± 10)岁。治疗前两组患者年龄、性别、脉搏、呼吸频率、收缩压和舒张压、病程、内痔分期、各症状轻重等均无显著差异。

2.2 临床疗效分析 治疗第 3 天时,复黄片治疗组总有效率 58.57%,痔宁片对照组总有效率 27.78%,两者比较有统计学差异( $P < 0.05$ )。治疗第 7 天时,复黄片治疗组总有效率 91.43%,痔宁片对照组总有效率 81.94%,两者比较无统计学差异。见表 1。

表 1 两组综合疗效的比较

Tab 1 Comparison of therapeutic effects between 2 groups

Group	N	Recovery	Significant effect	Partial response	Nonresponse	n (%)
						Overall response rate (%)
Fuhuang Tablets-treated group						
At the third treatment day	70	0 (0)	0 (0)	41 (58.57)	29 (41.43)	58.57
At the seventh treatment day	70	4 (5.71)	21 (30.00)	39 (55.71)	6 (8.57)	91.43
Zhining Tablets-treated group						
At the third treatment day	72	0(0)	0(0)	20(27.78)	52(72.22)	27.78*
At the seventh treatment day	72	3(4.16)	12(16.67)	44(61.11)	13(18.06)*	81.94

\*  $P < 0.05$ , vs Fuhuang Tablets-treated group

2.3 不良事件 复黄片治疗组有 1 例患者服药后第 5 天出现轻度胃脘不舒,未停药亦未作处理,第 2 天症状消失。

2.4 临床实验室评价 实验室指标的变化与服用药物无明显相关。

2.5 生命体征及体格检查 两组治疗前后生命体征都属于正常范围,组内与组间比较差异都无统计学意义( $P > 0.05$ )。

2.6 安全性结论 复黄片无明显的肝肾损害,是一种安全的口服药物。

## 3 讨论

治疗内痔便血的口服药物中,以槐角丸为代表的复方中药堪为经典。复黄片在槐角丸基础上删繁就简。方中蒲黄味甘辛,性凉,入血分,功能凉血止血,为君药。《药品化义》载:“若诸血久者,炒用之以助补脾之效,摄血归源,使不妄行。”单此一药而具标本同治之功,兼有止血不留瘀之妙。地榆、槐角为治疗便血良药。大黄为佐使药,有泻热凉血通便之效,荡涤肠胃,可收釜底抽薪之功。全方治以凉血止血、清热通便之法,主治血热妄行之便血。热既除而血

自安,诸证悉愈。

综合试验结果,可以认为复黄片有良好的止血效果,与痔宁片对照有统计学差异,而且起效快;并且无明显肝肾损害,是一种安全的口服制剂。

通过这次临床研究,我们认为药物临床研究中,方案设计与质量控制是两大关键。

方案设计完善、合理是整个试验成功的一半。在方案设计中,随机、对照、盲法及观察指标的选择尤为重要。对于中药临床试验,应由专门的统计人员进行随机与编盲。利用统计软件得到随机表,并由统计人员负责对药品进行编盲。对于对照,目前国内的各种药物试验从伦理学角度出发,一般采用阳性药物对照,较少采用空白对照。而国外空白对照较多,这与他们完善的受试者招募方式与受试者对药物研究有一定程度的了解与认识有关。对于设盲问题,由于本次研究对照药物是已上市品种,无法达到与治疗药剂型相同、外观相似、口味相近的要求。对照药物与治疗药物生产厂家不同,对照药的模拟药较难生产,而且中成药每次服药剂量较大,用双模拟方法患者依从性不好。故咨询了有关专家,综合考虑,本次研究采用单盲,但保证研究人员、发药人员及统计人员各自

独立,尽最大程度保证盲法的原则。

在完善的方案基础上,还需要良好的质量保证体系来监督整个研究过程的执行。要保证研究人员均有随机的概念,临床操作中注意按要求严格及时填写受试者筛选表、入选表及受试者鉴认代码表,确保药品的发放是按照入组的顺序进行。并加强监查员的访视频次,便于及时发现问题。

在研究中,知情同意的过程也是一个重点和难点。知情同意书是保障受试者权益的一大重要措施,但我国患者对“试验”两字十分敏感,故用“研究”两字取代较好。在与受试者谈话过程中亦要注意语气与措词,既要让受试者充分了解此次研究的全过程及可能带来的收益与损害,又要站在受试者的立场,解除其顾虑与不安。

综上所述,新药临床试验的设计与质控就是为

了保证试验“过程规范、结果科学可靠、保护受试者的权益并保障其安全”。这是一个系统严密的过程,需要每个环节均符合科学和伦理的标准,其结果方是真实可信的。

[参考文献]

- 1 中华外科协会肛肠分会.痔诊治暂行标准[J].中华外科杂志,2000,38(12):891.
- 2 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,2002.285.
- 3 上海市卫生局.上海市中医病症诊疗常规[M].上海:上海中医药大学出版社,1998.229.
- 4 国家食品药品监督管理局.药物临床试验质量管理规范[S].2003.9.

[收稿日期] 2005-03-08 [本文编辑] 周庆辉

Medical Records and Notes 医案医话

### 蒲公英为主药治疗难治性脑疽 1 例

傅贵平

(井冈山学院中医系,江西吉安 343000)

[关键词] 蒲公英;中药疗法;脑疽

[中图分类号] R287.2 [文献标识码] B [文章编号] 1672-1977(2005)03-0194-01

Treatment of refractory carbuncle of the nape with *Herba Taraxaci*: a report of one case

FU Gui-Ping

(Department of Traditional Chinese Medicine, Jinggangshan College, Ji'an, Jiangxi Province 343000, China)

KEY WORDS *Herba Taraxaci*; pharmacotherapy, TCD; carbuncle-abscess

J Chin Integr Med, 2005, 3(3):194, 198

脑疽是发于脑后(项后)的皮肤肌肉的化脓性疾病,其特点是初起皮肤表面有粟粒样脓头,焮热红肿胀痛,继则向深部及周围扩散,溃后状如蜂窝,属现代医学所称之痈。该病常不易透脓,易内陷,难以收口,病情较重,治疗颇为棘手,笔者以蒲公英为主药,治疗脑疽 1 例收到显效,现报道如下。

#### 1 临床资料

患者吴某,男,64 岁,退休教师,患脑疽 1 年有余,因患病部位特殊,无法正常睡眠,苦不堪言。

1 年来四处求医,中西医各种治疗方法、多种抗菌药物都已试用,皆未获效。2003 年找余就诊,临诊时见患者脑后发际上缘处有一疮面,直径约 5 cm,疮形平塌,根盘散漫,疮色紫暗,有成空壳之势,局部压痛,脓水较少,伴精神不振、面色少华、舌质淡红、苔微腻、脉细数无力。追查病史,患糖尿病 8 年,余无异常。实验室检查:空腹血糖 12 mmol/L,其他检查指标无明显异常。西医诊断:1 痈;2 2 型糖尿病。中医诊断:脑疽。治疗:蒲公英 20 g、丹参 15g、黄芪 30g、  
(下转第 198 页)

[作者简介] 傅贵平(1960-),男,副教授,副主任医师。

Correspondence to: FU Gui-Ping, Associate Professor. E-mail: fuguipingcuili@126.com