

苓桂术甘汤治疗代谢综合征的配方颗粒与传统饮片 随机对照盲态评价临床研究方案

赵 阳¹ 付 静² 陆 芳¹ 李 博¹ 赵迎盼¹ 李 睿¹ 李庆娜¹ 曹唯仪¹ 高 蕊¹

(1 中国中医科学院西苑医院临床药理所,北京,100091; 2 北京康仁堂药业有限公司,北京,101301)

摘要 目的:评价苓桂术甘汤配方颗粒与传统饮片治疗代谢综合征的有效性和安全性。方法:采用随机、对照、盲态评价、等效性临床研究设计方法,拟将280例受试者随机分为配方颗粒剂组和传统饮片水煎剂组,通过16周的治疗,观察胰岛素抵抗指数、空腹血糖、代谢综合征指标组分及安全性指标等在组间的分布差异,评价苓桂术甘汤配方颗粒与传统饮片治疗代谢综合征的疗效和安全性是否相同。结论:本研究采用随机对照、盲态评价、等效性设计的方法,同时规范合并用药与饮食锻炼的要求,能够较好的控制患者个体因素和不同医生诊疗差异的影响,提高临床研究的规范性和科学性,保证研究结果的可靠性和可信性,验证配方颗粒的疗效及安全性,为配方颗粒的临床合理应用提供依据。

关键词 苓桂术甘汤;配方颗粒;代谢综合征

Effects of Lingui Zhugan Granules in the Treatment of Metabolic Syndrome: A Randomized Controlled Clinical Trial

Zhao Yang¹, Fu Jing², Lu Fang¹, Li Bo¹, Zhao Yingpan¹, Li Rui¹, Li Qingna¹, Cao Weiyi¹, Gao Rui¹

(1 Clinical Pharmacology Institute of China Academy of Chinese Medical Science of Xiyuan Hospital, Beijing 100091, China;

2 Beijing Kangrentang Pharmaceutical Co. LTD, Beijing 101301, China)

Abstract Objective: To evaluate the efficacy and safety of Lingui Zhugan granules and slices in the treatment of metabolic syndrome. **Methods:** A randomized, controlled research were conducted with 280 subjects who are randomly divided into Lingui Zhugan granules group and Lingui Zhugan slices group. During 16 weeks of treatment, insulin resistance index, fasting blood glucose, metabolic syndrome components and safety indicators are observed, and the safety differences were concluded between the two groups. **Conclusion:** By adopting a randomized, controlled, evaluation on grouping unknown, equivalence clinical study, as well as standardized drug combination and exercise with diet, the standardization and scientificity of the research can be ensured. This can guarantee the reliability and credibility of outcomes and verify the clinical effect and safety of traditional Chinese medicine (TCM) granules. It provides evidence for the clinical application of TCM granules.

Key Words Lingui Zhugan decoction; Traditional Chinese Medicinal Granules; Metabolic Syndrome

中图分类号: R242 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2016.07.055

代谢综合征(Metabolic Syndrome, MS)是以肥胖、高血糖、血脂异常、高血压等代谢相关危险因素的组合^[1],这些因素能够促进动脉粥样硬化性心血管疾病的发生,增加2型糖尿病的发生风险,严重影响机体健康^[2,10]。MS的发病机制尚未完全阐明,多数学者认为胰岛素抵抗(Insulin Resistance, IR)是MS病理生理发展过程中的核心环节^[3],超重和肥胖是IR的标志^[4,11-12]。

随着MS发病率的逐年上升^[6-7],中医药在治疗MS方面的作用越来越得到重视^[5,8]。通过查阅文献,苓桂术甘汤能够显著降低MS模型大鼠的血清抵抗素、胰岛素水平和胰岛素抵抗指数^[14]。在临床上,苓桂术甘汤常被应用于治疗肥胖、糖脂代谢异

常^[15,18],但目前缺少高质量的临床研究证据证实中医药改善MS的临床疗效^[22-23],值得进一步研究。中药配方颗粒是由符合炮制规范的中药饮片经过现代工艺制成。与传统饮片相比,配方颗粒虽然具有质量稳定、使用方便、便于携带和存储等优点^[16],但配方颗粒与传统饮片在临床疗效、成分含量的等效性方面仍存在争议^[17]。因此,拟通过多中心、随机对照、盲态评价的临床研究方法,评价苓桂术甘汤配方颗粒与传统饮片治疗MS的有效性和安全性,为中药配方颗粒在临床上的推广使用提供科学依据。

1 研究目的

采用随机对照、盲态评价的临床研究方法,评价苓桂术甘汤配方颗粒与传统饮片治疗MS的有效性

基金项目:国家中医药管理局中医药科学技术研究专项(编号:国中医药科2016ZX10)

作者简介:赵阳(1987.02—),女,医学硕士,助理研究员,生物统计员,药物临床试验统计学, zhaoyang@xygcp.com

通信作者:高蕊(1966.05—),女,医学博士,主任医师,药物临床试验机构办公室主任,临床药理, E-mail: gaorui@xygcp.com

和安全性。

2 研究方案

本研究采用随机、阳性药对照、盲态评价、等效性临床研究设计。

2.1 病例纳入标准 1)符合 MS 诊断标准;根据中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)对 MS 的诊断标准,具体如下:a. 中心性肥胖:腰围男性 ≥ 90 cm,女性 ≥ 85 cm。b. 高血糖:空腹血糖 ≥ 6.1 mmol/L(110 mg/dL)或糖负荷后 2 h 血糖 ≥ 7.8 mmol/L(140 mg/dL)和/或已确诊为糖尿病并治疗者。c. 高血压:血压 $\geq 130/85$ mmHg 和/或已确认为高血压病治疗者。d. 空腹 TG ≥ 1.70 mmol/L(150 mg/dL)。e. 空腹 HDL-C < 1.04 mmol/L(40 mg/dL)。以上具备 3 项或更多项即可诊断。2)具备中医辨证为脾虚湿盛证者^[9];形体肥胖,胸胁胀满、头晕目眩、倦怠乏力、舌质淡,苔白,脉沉紧^[13]。3)入组前 4 周的检查符合 MS 诊断标准,然后进入为期 4 周的导入期,进行饮食控制和生活方式干预,目的为保持均衡的饮食及生活习惯,且原药物治疗方案维持不变,导入期结束后复查仍符合 MS 诊断标准者。4)年龄在 18~65 岁之间。5)签署知情同意书。

2.2 病例排除标准 1)已确诊为糖尿病的受试者,在生活方式干预及药物治疗后,空腹血糖 ≥ 7 mmol/L(126 mg/dL)或糖化血红蛋白 $\geq 8\%$;2) TC ≥ 6.22 mmol/L(240 mg/dL)或 LDL-C ≥ 4.92 mmol/L(190 mg/dL)或 TG ≥ 3.39 mmol/L(300 mg/dL);3)收缩压 ≥ 160 mmHg 和/或舒张压 ≥ 100 mmHg;4)恶性肿瘤、严重心脏疾病、血液系统疾病、脑血管意外、严重创伤或重大手术后患者;5)肾病综合征、甲状腺功能减退、急性或慢性肝胆疾病、痛风等患者;6)由药物(吩噻嗪类、 β -阻滞剂、肾上腺皮质类固醇等)引起的血脂异常;7)肝、肾功能异常,ALT > 1.5 N 或 Cr $> N$ (N 为正常值上限);8)过敏体质者、已知对试验药物过敏者;9)有药物或乙醇滥用者;10)活动性肝病,精神病患者;11)3 个月内参加过其他临床试验者;12)妊娠或准备妊娠的妇女及哺乳期妇女;13)研究者认为不宜参加临床研究。

2.3 剔除、脱落和中止试验的标准

2.3.1 剔除标准 1)试验开始后发现受试者不符合病例纳入标准或符合排除标准,即本不应当进行随机化入组的病例。2)在随机化之后没有记录任何数据。3)未曾使用试验用药。4)使用了禁用的药物以致有效性和安全性无法判定的病例。

2.3.2 脱落标准 所有填写过知情同意书并筛选合格进入试验的受试者,无论何时何故退出,只要没

有完成规定的观察周期的受试者,均应为脱落病例。脱落的原因可能有如下方面:1)受试者依从性差中途自行换药或加用其他药物者。2)观察中自然脱离、失访者,包括治疗有效但不能完成整个疗程,以致临床资料不全等影响疗效和安全性判断者。

2.3.3 中止标准 已经入选的受试者在试验期间出现了不宜继续进行试验的情况,导致该病例不能按照研究方案完成试验为研究病例的中止。一般出现以下情况时应采取中止措施:1)受试者在试验期间病情急剧恶化,并且不能排除其病情与试验无关,应考虑中止该研究病例;中止该病例后研究者对患者对症治疗。2)受试者在研究期间出现了严重不良反应事件,应中止该研究病例;3)在研究过程中,受试者在药物的使用、接受访视、随访等方面不能依从临床试验方案执行,经研究者判断有可能影响研究结果的真实性时应考虑中止该研究病例。

病例中止后应保留其病例记录表,并以最后 1 次检测结果为最终结果,对其进行疗效和不良反应数据分析。

2.3.4 全面终止临床试验的标准 1)试验中发现严重安全性问题。2)试验中发现药物治疗效果太差,甚至无效,不具有临床价值。3)发现临床试验方案有重大失误,难以评价药物疗效;或在实施中发生了重要偏差。4)申办者因经费原因、管理原因要求终止试验。

2.4 干预措施 试验组:常规给予饮食、运动等基本疗法,根据受试者的具体情况制定饮食和运动方案。服用苓桂术甘汤中药配方颗粒,2 次/d,1 袋/次,餐后 1 h 服用。对照组:常规给予饮食、运动等基本疗法,根据受试者的具体情况制定饮食和运动方案。服用苓桂术甘汤饮片水煎剂,1 剂/d,水煎分 2 次服用,餐后 1 h 服用。试验药物均由北京康仁堂药业有限公司提供。保证制备配方颗粒的饮片与传统汤剂的饮片来源一致。

2.5 合并用药规定 如患者同时患有其他疾病,如:高血压、高血脂等必须服用的治疗药物以及治疗方法,可以继续使用,但应保持试验期间药物的用法用量不变。试验期间不可使用计划外的与本病治疗相关的其他中、西药制剂。所有的合并用药都必须详细记录在原始记录和 CRF 中,包括药物的通用名称、使用剂量和给药方法、用药起始时间及使用的原因。所有的合并用药都必须详细记录在原始记录和 CRF 中,包括药物的通用名称、使用剂量和给药方法、用药起始时间及使用的原因。

2.6 试验疗程 导入期:本试验导入期为4周,为MS受试者随机入组之前的准备期,允许进行MS患者教育,优化饮食和运动的依从性,考虑受试者代谢控制参数的稳定性,以便能够最准确的估算药物的有效性,避免过度夸大真正的治疗效果,同时筛除依从性比较差的受试者。治疗期:疗程为16周。

2.7 观测指标

2.7.1 人口统计学资料 年龄、性别、民族、职业、吸烟及饮酒情况等。

2.7.2 病史 目前合并疾病或其他潜在的危险因素(高血压、高脂血症等)及饮食控制、运动锻炼、用药治疗情况、重要既往史、药敏史。

2.7.3 体格检查 身高、体重、生命体征(体温、心率、呼吸、血压),需要在静息状态下测量,血压统一取坐位血压。

2.7.4 疗效性指标 1)主要指标:胰岛素抵抗指数HOMA-IR。2)次要指标:空腹血糖、MS指标组分测量值:腰围、体重、血脂(TC、TG、HDL-C、LDL-C)、血压、糖化血红蛋白、中医症状消失率。

2.7.5 安全性指标 实验室检查可接受筛选前7天内的检查结果,安全性指标主要包括以下内容:1)心电图检查;2)血常规;3)尿常规;4)便常规+OB;5)血生化;6)妊娠试验;7)不良事件的观察与记录,本研究中需要密切关注胃肠道不适症状和低血糖的发生情况。

2.7.6 依从性观察 观察期间研究者或指定人员

应做好药物发放回收的记录工作。受试者在每次回访时应归还未使用的药物和已使用过的药物包装,由研究者或指定人员进行药物数量清点,对丢失、未归还的研究药物做好记录。研究者应记录受试者是否按时按量服用研究药物、是否在研究期间自行服用其他药物。 $\text{药物依从性} = \frac{\text{实服药量}}{\text{应服药量}} \times 100\%$,依从性在80%~120%范围内视为依从性良好。如受试者依从性不好,应查找原因并记录在案。

2.7.7 成本效果分析 本研究将从卫生经济学角度进行2组成本-效果分析比较,统计治疗组及对照组的成本(元)及效果(%),计算成本效果比(C/E)。由于间接成本和隐形成本包含很多不确定因素,本研究从受试者治疗产生的直接成本角度出发,考虑每位受试者治疗所产生的药物费、检查费、因不良反应进行治疗的费用及住院费等,作为成本指标。效果指标采取MS治愈率。考虑到药品价格及用药剂量的变动,将进行敏感度分析。

2.8 疗效判定标准

2.8.1 主要疗效指标评价 胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)相对基线的组内和组间变化。计算方法: $\text{胰岛素抵抗指数} = \frac{\text{空腹血糖水平} \times \text{空腹胰岛素水平}}{22.5}$ ($\text{HOMA-IR} = \frac{\text{FPG} \times \text{FINS}}{22.5}$);空腹血糖测量值相对基线的组内和组间变化。

2.8.2 次要疗效指标评价 MS指标组分测量值相对基线的组内和组间变化。

2.9 试验访视流程图 见表1。

表1 试验访视流程图

试验阶段 访视安排	导入期	治疗期				
	第1次	第2次	第3次	第4次	第5次	第6次
访视时点	-4周±3d	-7~0d	4周±3d	8周±3d	12周±3d	16周±3d
签署知情同意书	√					
人口统计学资料	√					
病史采集	√					
记录合并用药或伴随治疗	√	√	√	√	√	√
体格检查	√	√	√	√	√	√
随机分组		√				
妊娠试验(尿或血HCG)	√	√				
HbA1c	√*	√				√
空腹血糖(指尖血糖)	√	√				
空腹血糖(静脉血浆)		√	√	√	√	√
胰岛素		√				√
血常规	√	√				√
尿常规	√	√				√
便常规+OB	√	√				√
肝肾功能	√	√				√
血脂	√	√		√		√
心电图	√	√				√
记录不良事件			√	√	√	√



图1 技术路线

2.10 样本量 采用定量指标成组等效性试验设计,根据文献显示中药改善胰岛素抵抗的效果平均为 (2.77 ± 0.78) ,设定等效界值 $(L = -0.3, U = 0.3)$, $\alpha = 0.025$ (单侧), $\beta = 0.20$,试验组与对照组 $= 1:1$,应用PASS 11 软件进行样本量计算,每组117例,考虑20%脱落率,整体研究总计280例。试验组140例,对照组140例^[20]。

2.11 随机、分配、盲法 采用区组随机设计,利用SAS 软件程序生成随机数字及分组,具体设计方法见随机化方案。药物管理员严格依据随机化方案给受试者发药。采用盲态评价方法进行药物疗效和安全性评价。因研究药物剂型不同无法实施双盲,因此本试验的研究数据将委托第3方对研究结果进行评估,接受委托的第3方数据分析人员不参与临床试验的实施工作及任何可能对评估产生偏倚的工作。盲态评价的主要工作内容包括:对试验数据进行审核、划分统计分析数据集、对统计分析计划书进行修改和确认、对审核后的已锁定的数据库进行统计分析。

3 数据管理和统计分析方法

本研究采用中国中医科学院西苑医院药物临床试验电子化数据管理系统进行数据管理,在研究启动之前,将由数据管理员撰写数据管理计划,该计划将作为数据管理过程的指导性文件,临床试验数据管理工作所需的步骤和信息均以数据管理计划为准。统计软件采用SAS 9.2,详细的统计方法将在统计分析计划中提供。

4 技术路线

见图1。

5 质量控制措施

由课题负责单位成立专家顾问组、数据管理组及质量控制组,对临床研究的全过程进行质量控制。在研究过程中,由课题组委派临床监查员定期对研究单位进行现场监查,以保证临床试验的实施能够严格遵从研究方案。临床试验药品应由专人负责保存、制作及发放。质控工作的具体内容将在质量控制计划中提供。

6 讨论

本研究通过开展苓桂术甘汤配方颗粒与传统饮片对照治疗MS的随机、对照、盲态评价、多中心临床试验,从多靶点、方位对比分析苓桂术甘汤颗粒和传统饮片的有效性和安全性;采用的随机对照、盲态评价的方法能够更好的控制患者个体因素和不同医生诊疗差异的影响,提高临床研究的规范性和科学性;同时规范合并用药与饮食锻炼的要求,完善复杂干预下随机对照试验和盲态评价的质控体系,保证研究结果的可靠性和可信性,能够更严谨的对比两种不同剂型的有效性和安全性。采用饮片与颗粒剂疗效的等效性设计,验证配方颗粒临床使用上的疗效及安全性,为配方颗粒的临床合理应用提供依据。

参考文献

- [1]中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2013年版)[S]. 中国糖尿病杂志,2014.
- [2]K George MM Albertiemail, Paul Zimmet, Jonathan Shaw. The metabolic syndrome-a new worldwide definition[J]. The Lancet, Volume 366, No. 9491, p1059-1062.
- [3]Nele Pattyn. The effect of exercise on the cardiovascular risk factors constituting the metabolic syndrome;a meta-analysis of controlled trials[J]. Sports Med,2013 Feb,43(2):121-33.
- [4]Dieli-Conwright CM. Effects of a 16-week Resistance and Aerobic Exercise Intervention on Metabolic Syndrome in Overweight/Obese Latina Breast Cancer Survivors[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2015,24(4):763.
- [5]张慧,郭宏敏. 中医药治疗代谢综合征研究进展[J]. 中医临床杂志,2006,18(1):91-92.

- [6] 顾东风. 中国成年人代谢综合征的患病率[J]. 中华糖尿病杂志, 2005, 13(3): 181-186.
- [7] 陶然. 江苏省成年人代谢综合征流行特征及其不同诊断标准的对比研究[J]. 吉林大学学报: 医学版, 2015, 41(1): 181-189.
- [8] 徐业, 李斌, 吴敏. 中药复方治疗代谢综合征随机对照试验的 Meta 分析[J]. 新中医, 2015, 42(2): 235-237.
- [9] 陈淑娇, 李灿东, 赖新梅, 等. 160 例代谢综合征患者中医证候特点研究[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(3): 689-692.
- [10] Liira H. Exercise intervention and health checks for middle-aged men with elevated cardiovascular risk: a randomized controlled trial [J]. Scand J Prim Health Care, 2014 Dec, 32(4): 156-62.
- [11] Balducci S. Anti-inflammatory effect of exercise training in subjects with type 2 diabetes and the metabolic syndrome is dependent on exercise modalities and independent of weight loss [J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2010, 20(8): 608-17.
- [12] 宋桢, 赵家军. 肥胖致胰岛素抵抗的机制研究新进展[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(17): 4359-4361.
- [13] 张海庆. 代谢综合征中医病机探讨[J]. 中医研究, 2013, 26(10): 9-10.
- [14] 黄江荣, 李祥华, 杜亚明, 等. 加味苓桂术甘汤对代谢综合征大

- 鼠糖代谢的影响[J]. 中药药理与临床, 2013, 25(3): 167-169.
- [15] 张丽娜. 加味苓桂术甘汤治疗奥氮平导致的肥胖以及对血清甘油三酯和脂联素等指标的影响[J]. 中华中医药学刊, 2013, 33(11): 2583-2585.
- [16] 肖龙泉. 传统中药汤剂与中药配方颗粒剂比较研究[J]. 中医药临床杂志, 2014, 26(7): 729-731.
- [17] 吴敏. 康仁堂参附“全成分”配方颗粒治疗老年人肺心病并冠心病疗效观察[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2014, 10(9): 35-36.
- [18] 宋清武, 李慧臻. 加味苓桂术甘汤对非酒精性脂肪肝患者血清 NO 水平的干预研究[J]. 内蒙古中医药, 2014, 33(10): 3-4.
- [19] 高伯正. 《伤寒论》苓桂术甘汤证条新解[J]. 光明中医, 2015, 30(3): 459.
- [20] 刘红芸, 王晓良. 苓桂术甘汤加减治疗痰饮病举隅[J]. 中国中医急症, 2014, 23(8): 1574.
- [21] 赵一举, 王晔星, 王晔星. 运用苓桂术甘汤治疗痰饮病案 3 则[J]. 中医临床研究, 2013, 5(13): 87.
- [22] 张雪. 中药(二甲双胍对照)干预糖尿病前期的系统评价[D]. 成都: 成都中医药大学, 2015.

(2015-10-10 收稿 责任编辑: 徐颖)

世界中联男科专委会第八届学术年会在合肥召开

2016 年 6 月 24 日, 世界中联男科专业委员会第八届学术年会在合肥市召开, 来自中国、美国、新加坡、日本、中国香港、中国澳门和中国台湾等国家和地区的 400 余名专家和学者参加。

国家中医药管理局国际合作司原副司长姜再增, 安徽中医药管理局副局长肖锋, 安徽中医药大学副校长李泽庚, 世界中联男科专业委员会会长曹开镛, 世界中联男科专业委员会执行会长曾庆琪, 台湾中医男科学会理事长陈志芳等领导和嘉宾出席开幕式并讲话。

国家中医药管理局国际合作司原副司长姜再增肯定了男科专业委员会在学术交流、标准制定、科学普及等方面取得的成绩, 向男科专业委员会提出了新的要求: 第一是要继续加强世界中联男科专业委员会核心团队的建设, 充分发挥会长、副会长、秘书长等领导核心的作用; 第二是要积极发展海内外会员, 调动海内外各方面的资源和积极性, 发挥不同专家的特长和优点, 让每个专家都有展示自己才华的机会空间; 第三是要加强专业委员会的中青年人才培养, 不断开拓创中医男科研究领域, 推进男科学术领域开拓创新; 第四是要积极推进中医标准化、规范化建设工作, 繁荣中医男科的学术发展。大会开幕式由世界中联男科专业委员会副会长戴宁教授主持。

学术大会上, 曹开镛教授介绍了“中医药治疗前列腺增

生的优势”, 曾庆琪教授介绍了“精室理论思考与运用”, 安徽中医药大学的戴宁教授报告了“男科疾病的心理因素及对策”, 杨骏教授介绍了“针灸治疗男科病史略及常见男科疾病的治疗”, 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院的戚广崇教授介绍了“男科常见病的冬令膏方调补”, 呼和浩特中蒙医院的黄海波主任报告了“黄海波论 A 型血型不孕(育)患者性格对疗效的影响研究与探讨”, 深圳市中医院的陈德宁教授报告了“论阳痿的气虚病机”, 台湾中医男科学会会长陈志芳教授介绍了“针灸戒烟与治疗男性不育”, 安徽医科大学第一附属医院的张贤生主任报告了“精囊镜在血精诊治中的应用”, 南京军区总医院的姚兵教授报告了“男性不育药物治疗: 循证医学经验分享”等。这些高水平的报告引起了与会者的极大兴趣, 与会专家就中医男科领域的热点问题展开了热烈讨论。

本次学术会议论文质量较高, 共收到稿件 500 余篇, 接收 250 余篇编入学术大会论文集。会议交流学术气氛浓厚, 讨论热烈, 对提高中医男科的国际交流、科研和临床水平起到了积极作用。

6 月 24 日晚, 举行了专业委员会理事会, 讨论了理事会成员的增补以及评选中医男科特殊贡献奖的事宜, 计划于明年学术年会揭晓获奖情况。