

金糖宁胶囊治疗Ⅱ型糖尿病Ⅱ期 120 例临床观察

林 进 生

(漳州片仔癀药业股份有限公司,福建省漳州市上街,363000)

摘要 目的:通过试验验证及客观评价金糖宁胶囊治疗Ⅱ型糖尿病属于湿浊中阻兼血瘀证的临床疗效。方法:按新药Ⅱ期临床研究方法,将纳入的 240 例病例按随机双盲(双模拟)对照试验方法,分为治疗组(给予金糖宁胶囊+安慰剂片剂)120 例,对照组(拜唐苹片+安慰剂胶囊)120 例,治疗组服用金糖宁胶囊每次 4 粒,安慰剂片剂每次 1 片,每日 3 次,共 4 周;对照组服用拜唐苹片每次 1 片,安慰剂胶囊每次 4 粒,每日 3 次,共 4 周,观察治疗 4 周后两组的治疗效果。结果:两组治疗后空腹血糖、餐后 2h 血糖及糖化血红蛋白水平较治疗前均有显著降低;两组治疗后脱腹胀满、头身困重、倦怠乏力、大便不爽、肢体麻木、肢体疼痛等临床症状均有明显改善,治疗后治疗组总有效率达 85.17%,对照组为 82.86%。结论:金糖宁胶囊用于治疗Ⅱ型糖尿病属于湿浊中阻兼血瘀证患者,能降低患者空腹、餐后 2h 血糖及糖化血红蛋白水平,对血脂代谢异常有一定的改善作用,并能明显改善患者的主要临床症状。

关键词 糖尿病/中医药疗法; @ 金糖宁胶囊

当前,糖尿病的发病率不断上升,严重地危害人们的健康甚至生命。目前国内对糖尿病的治疗多以西药或中西药复方制剂为主,而西药在取得稳定疗效的同时,其副作用也日益突显,中药目前制剂多以滋阴补气为主。本研究旨在观察金糖宁胶囊在临床上的应用效果和安全性观察,现将临床研究结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料:本研究按新药临床研究Ⅱ期要求,共纳入病例 240 例,全部为签署知情同意书者,明确诊断为Ⅱ型糖尿病、在中医辨证属湿浊中阻兼血瘀证之消渴病者,年龄在 18~70 岁。纳入病例按随机对照双盲(双模拟)试验研究方法,分为治疗组 120 例,对照组 120 例,结束后符合统计要求的有效病例为治疗组 103 例,对照组 109 例,两组治疗前的各项指标比较经统计学处理均无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 治疗方法:本试验采用随机、双盲、安慰剂平行对照,多中心临床研究方法。将所有符合入选条件的患者随机分入治疗组和对照组。治疗方案:导入期设置:所有受试者均经过 2 周的导入期观察,由内分泌医师、营养师根据患者体重、工作强度、用药情况,对患者进行饮食及运动指导,此期仅服用安慰剂(已使用磺脲

类和/或双胍类降糖药物治疗 4 周以上,但血糖控制不佳者,在原有服药基础上加服安慰剂)。将安慰剂命名为金糖宁 0 号,用糊精制成。既往未被诊断为糖尿病者,经导入期 2 周,空腹血糖和(或)糖负荷后 2h 仍然符合西医糖尿病诊断标准,且为Ⅱ型糖尿病患者;既往曾被诊断为糖尿病者,已使用磺脲类和/或双胍类降糖药物治疗 4 周以上,但血糖控制不佳者;经导入期 2 周,空腹血糖和(或)糖负荷后 2h 仍然符合西医糖尿病诊断标准者,方可进入本临床试验。导入期用药:金糖宁 0 号(安慰剂片),用餐后立即口服,每次 1 片(0.13g),每日 3 次。共 2 周。试验期用药:治疗组:金糖宁胶囊,用餐后立即口服,每次 4 粒(2.2g),每日 3 次。安慰剂片剂,用餐后立即口服,每次 1 片(0.13g),每日 3 次。共 4 周。对照组:拜唐苹片,用餐后立即口服,每次 1 片(0.13g),每日 3 次。安慰剂胶囊,用餐后立即口服,每次 4 粒(2.2g),每日 3 次。共 4 周。导入期每个受试者只服用 1 种药物(即金糖宁 0 号)。随机双盲对照试验期每个受试者均需服用两种药物。

1.3 疗效性观测项目:治疗前、中、后进行下列检查:血糖(空腹、餐后)、糖化血红蛋白(HbA_{1c})、中医临床症状、空腹血浆胰岛素、血脂检测(总胆固醇、HDL-C、甘油三酯、LDL-C)、血压(mmHg)、中医临床症状(胸脘腹胀,或食后饱满,头身困重,体形肥胖,四肢倦怠,大便不爽,肢体麻木或刺痛等)。

1.4 疗效判定

1.4.1 疾病疗效(血糖)评价:进行空腹血糖、餐后血糖、糖化血红蛋白(HbA_{1c})组内治疗前后比较及组间差值、下降幅度比较。

1.4.2 证候疗效判定标准:显效:中医临床症状、体征明显改善,证候积分减少 $\geq 70\%$;有效:中医临床症状、体征均有好转,证候积分减少 $\geq 30\%$;无效:中医临床症状、体征均无明显改善,甚或加重,证候积分减少不足 30%。

2 结果

212 例合格受试对象中,有 14 例因各种原因退出或失访,故两组空腹血糖疗效比较分别进行 PP 分析。

2.1 两组疾病(血糖)疗效比较

2.1.1 空腹血糖:组内比较:治疗组治疗后空腹血糖平均下降 1.086mmol/L,降幅为 9.8%,差异有统计学意义($t=4.952, P=0.000$)。对照组治疗后空腹血糖平均下降 1.285mmol/L,降幅为 11.4%,差异有统计学意义($t=5.814, P=0.000$)。组间比较:两组治疗后空腹血糖平均下降值及下降幅度比较,差异均无统计学意义。

2.1.2 两组餐后 2h 血糖:组内比较:治疗组治疗后餐后 2h 血糖平均下降 3.378mmol/L,降幅为 24.1%,差异有统计学意义($t=11.243, P=0.000$)。对照组治疗后餐后 2h 血糖平均下降 3.097mmol/L,降幅为 21.0%,差异有统计学意义($t=9.850, P=0.000$)。组间比较:两组治疗后餐后 2h 血糖平均下降值及下降幅度比较,差异均无统计学意义。

2.1.3 两组糖化血红蛋白疗效比较:组内比较:治疗组治疗后糖化血红蛋白平均下降 0.926(%),降幅为 8.3%,差异有统计学意义($t=4.067, P=0.000$)。对照组治疗后糖化血红蛋白平均下降 1.250(%),降幅为 10.2%,差异有统计学意义($t=5.234, P=0.000$)。组间比较:两组治疗后糖化血红蛋白平均下降值及下降幅度比较,差异无统计学意义。

2.2 两组中医证候临床疗效比较:治疗组显效率为 62.50%,有效率为 25.0%,总有效率为 87.50%。对照组显效率为 65.35%,有效率为 28.71%,总有效率为 94.06%。两组疗效比较,差异无统计学意义。

2.3 其它疗效指标比较

2.3.1 两组治疗后总胆固醇水平变化情况比较:组内比较:治疗组治疗后总胆固醇平均降低 0.193mmol/L,差异有统计学意义($t=2.25, P=0.027$);对照组治疗后总胆固醇平均升高 0.083mmol/L,差异无统计学意义($t=0.37, P=0.712$)。组间比较:两组治疗后总胆固醇平均下降值比较,差异均无统计学意义。

2.3.2 两组治疗后甘油三酯水平变化情况比较:组内比较:治疗组治疗后甘油三酯平均降低 0.580mmol/L,差异无统计学意义($t=1.17, P=0.246$)。对照组治疗后甘油三酯平均降低 0.468mmol/L,差异无统计学意义($t=1.85, P=0.068$)。组间比较:两组治疗后甘油三酯平均下降值比较,差异无统计学意义。

2.4 安全性检测:治疗组共 8 例出现不良事件,发生率为 6.96%。其中 5 例出现恶心、呕吐、腹胀、腹泻、腹痛、便溏、肛门排气增加等消化道症状(其中 2 例停药,退出试验),1 例出现低血糖反应(停药,退出试验),1 例出现头晕、1 例出现头痛。因果关系判断均

为“可疑不良反应”。对照组共 11 例出现不良事件,发生率为 9.32%。其中 7 例出现恶心、腹胀、腹泻、便溏、肛门排气增加、倦怠乏力等消化道症状(1 例停药,退出试验),2 例出现头晕、1 例出现腰痛、1 例出现胸闷(患者自行停药,退出试验)。因果关系判断为“可疑不良反应”3 例、“可能不良反应”4 例、“很可能不良反应”4 例。

3 讨论

合理地选择结局指标是评价新药临床试验研究结论真实性和价值的关键。目前国内对于药物治疗性研究大多习惯于采用疾病“综合疗效判定标准”,但在很多情况下,由于多个指标的权重不易确定,往往导致采用“疾病综合疗效判定标准”进行临床疗效判定的可靠性、准确性较差。如出现治疗后空腹血糖下降至正常范围,而餐后 2h 血糖下降未达到正常范围(也未达到下降超过治疗前 20%),采用上述标准则既不能判定为“显效”,也不能判定为“有效”,但判定为“无效”显然不合理。因此临床试验应合理地选择结局指标,不能一概采用“综合疗效判定标准”。对于糖尿病的疗效判定,1999 年 WHO 亚太区 II 型糖尿病政策组“糖尿病控制目标”(该标准将空腹、餐后 2h 血糖、糖化血红蛋白 3 个指标分为“理想”“尚可”“差”三个等级。参考国内外进行治疗糖尿病药物临床试验的疗效指标选择,本研究选择空腹、餐后 2h 血糖、糖化血红蛋白 3 个指标作为主要疗效指标。上述空腹、餐后 2h 血糖、糖化血红蛋白疗效结果表明,两组治疗 II 型糖尿病均有降低空腹、餐后 2h 血糖、糖化血红蛋白作用,治疗后平均下降值及下降幅度接近。

通过 II 期临床试验表明,金糖宁胶囊与阳性对照药(拜唐苹)疗效相当,两组疗效比较,差异无统计学意义,但金糖宁胶囊用于治疗 II 型糖尿病属于湿浊中阻兼血瘀证患者能降低患者空腹、餐后 2h 血糖及糖化血红蛋白水平,对血脂代谢异常有一定的改善作用,并能明显改善患者的主要临床症状,且安全性检测表明,其临床应用是安全的。

参考文献

- [1] 药物临床试验质量管理规范(国家药品监督管理局令第 3 号). 2003, 9, 1.
- [2] 药品注册管理办法(国家食品药品监督管理局令第 35 号). 2002, 12, 1.
- [3] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行). 中国医药科技出版社, 2002, 5.
- [4] 叶任高. 《内科学》. 第五版. 人民卫生出版社, 2000, 10.
- [5] 田浩明, 等. 国产那格列奈与瑞格列奈治疗 2 型糖尿病的多中心随机对照双盲模拟临床试验. 中国循证医学杂志, 2004, 7.

(2008-05-12 收稿)