

附杞固本膏治疗肾阳虚证 72 例临床试验*

孙 敏¹, 林剑军¹, 李宾红¹, 姜莉云², 吴文笛², 王京昆¹,
崔 涛¹, 韦姗姗³, 师 冰¹, 吴荣祖², 朱兆云^{1△}

(1. 云南省药物研究所, 云南 昆明 650111; 2. 昆明市中医医院, 云南 昆明 650032;
3. 云南中医学院, 云南 昆明 650504)

摘要: **目的** 评价附杞固本膏治疗肾阳虚证的有效性和安全性。**方法** 随机将 72 例受试者分为试验组 36 例和对照组(安慰剂)36 例。第 0、2、4 周观察患者症状,评价临床疗效及其安全性。**结果** 试验组有效率为 97.00%,对照组有效率为 46.90%,试验组优于对照组($P<0.05$)。试验过程中无严重不良事件发生。**结论** 附杞固本膏治疗肾阳虚证是安全有效的。

关键词: 附杞固本膏; 肾阳虚; 随机; 双盲; 安慰剂对照

中图分类号: R256.5

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2017)03-0047-03

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2017.03.011

中医肾阳虚证拥有广泛的罹患人群,多由素体阳虚,或年老肾亏,或久病伤肾,以及房劳过度等因素引起^[1]。临床表现^[2-4]:腰膝酸软,畏寒肢冷,小便清长,夜尿多,精神萎靡,舌淡胖苔白,脉沉弱,或阳萎,妇女宫寒不孕,或大便久泄不止,完谷不化,五更泄泻,或浮肿,腰以下为甚,按之凹陷不起。此证候临床以温补肾阳为治则。

附杞固本膏处方由附子(黑顺片)、枸杞子和肉桂组成,来源于云南名中医验方,立本于中医扶阳学派理论,形成于云南著名中医学家吴佩衡先生的临床经验,验效于吴家三代近百年的临床实践,用于肾阳虚证疗效显著。该药物是云南省药物研究所和昆明市中医医院合作开发的膏滋剂,功能温肾固本,用于肾阳不足之证,症见腰膝酸软、畏寒肢冷、神疲乏力、夜尿频多、性欲减退。获得云南省医疗机构制剂临床实验批件(批件号:ZJL20120001),经过昆明市中医医院伦理委员会批准,通过开展 72 例随机、双盲、安慰剂对照的临床实验,对附杞固本膏治疗肾阳虚证的有效性和安全性进行评价。

1 临床资料

1.1 诊断标准

参照 2002 年国家食品药品监督管理局颁布的《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[5-6]中的“肾阳虚证”诊断标准。

1.2 纳入标准^[7]

年龄在 18~80 岁之间,男女不限,符合中医肾阳虚证诊断标准并自愿签署知情同意书者。

1.3 排除标准

正处于急性感染期;糖尿病患者,或血糖异常者;精神上或法律上的残疾患者;哺乳、妊娠或正准备妊娠的妇女;过敏体质或对多种药物(两种以上或对该药中的已知成分)有过敏史者;近 1 个月内参加过其他药物临床试验的患者;腋下体温 $>37.5^{\circ}\text{C}$;合并严重的心脑血管疾病、肝脏疾病、肾脏疾病、造血系统疾病、先天性心脏病患者;医生认为不适宜参加该临床试验的患者。

1.4 一般资料

受试对象全来自于昆明市中医医院门诊病人。招

* 基金项目: 云南省科技厅社会发展科技计划项目(2012CF001)

收稿日期: 2017-05-17

作者简介: 孙敏(1979-),女,云南昆明人,高级工程师,主要从事新药临床试验。

△通信作者: 朱兆云, E-mail: zzy1370@163.com

募合格受试者 72 例,65 例完成临床观察,其中,对照组脱落 3 例,试验组脱落 4 例。两组受试者治疗前在性别、年龄、体重、身高、体温、心率、呼吸、血压、就诊情况、病程、治疗史、合并疾病、症状、舌脉象、实验室各项检查指标的比较,组间差别均无统计学意义($P>0.05$),可认为 2 组基线具有可比性。

2 方法

2.1 药物以及治疗方法

试验组:1 次 25g,1 日 1 次,睡前服用,批号:20120826。

对照组:1 次 25g,1 日 1 次,睡前服用,批号:20120917。

所有试验药物均有云南省药物研究所生产并提供。

试验周期:28d。

试验期间禁止加用一切与试验药物功效相同的药物和疗法。两组试验药物外包装、颜色、气味一致。

2.2 观察指标

2.2.1 有效性指标

按照《肾阳虚证症状分级量化积分表》^[8-10],在受试者服药第 0 天,第(14±1)天和第(28±1)天进行一次临床观察,记录各个症状分值。肾阳虚证症状分级量化积分表,见表 1。

表 1 肾阳虚证症状分级量化积分表

主症	0	3 分	6 分	9 分
畏寒肢冷	无	轻度畏寒	畏寒,四肢发冷	重度畏寒,全身发冷,得温不解
神疲乏力	无	精神不振,劳则即乏	精神疲倦,动则即乏	精神萎靡不振,不动亦乏
腰膝酸软	无	腰膝酸软较轻	腰膝酸软时而作痛	腰膝酸软经常作痛
夜尿频多	无	夜尿 2 次	夜尿 3 次	夜尿 4 次或以上
性欲减退	无	性欲降低	偶有性要求	阳痿或不孕不育
次症	0	2 分	4 分	6 分
动则气促	无	上楼则气促	步行则气促	动则气促
下肢浮肿	无	下肢浮肿,按之微陷	下肢浮肿,按之凹陷	下肢浮肿,按之没指
发槁齿摇	无	发无光泽,牙齿稍动	发槁,牙齿松动	发槁,牙齿脱落

注:舌脉象具体描述,不计分

2.2.2 安全性观测指标

在给药前和给药后分别记录体温、呼吸、心率/心律、血压、体重、血常规、尿常规、大便常规、肝肾功能、心电图、不良事件及严重不良事件的发生率。

2.3 疗效判断

参照《中药新药治疗肾阳虚证的临床研究指导原则》的疗效评定标准:痊愈:中医症状积分减少 $\geq 95\%$;显效:中医症状积分减少 $\geq 70\%$ 但 $<95\%$;有效:中医症状积分减少 $\geq 30\%$ 但 $<70\%$;无效:症状积分减少 $<30\%$ 。

2.4 统计学方法

对照组和试验组同一时间的比较用 Wilcoxon 秩和检验;同一组内不同时间的比较用 Friedman M 检验。所有统计分析采用 SAS 9.1.3 或/和 SPSS 17.0 软件进行分析。

3 结果

3.1 有效性结果

对照组和试验组基线访视、服药后第 14 天、第 28 天症状积分均有统计学差异,基线访视试验高于对照组,服药后第 14 天和服药后第 28 天,试验组的症状积分均小于对照组。见表 2。

表 2 对照组和试验组不同时间症状积分($\bar{x}\pm s$)

组别	基线	服药后第(14±1)天	服药后第(28±1)天
对照组	45.22±8.35	38.97±9.86	28.69±13.59
试验组	49.88±8.44	29.76±11.01	16.39±9.01
P 值	0.029	0.001	<0.001

按照疗效评定标准计算每个病例的疗效情况,把痊愈、显效和有效合并作为有效做优效性检验。见表 3。

中医证候疗效:对照组有效率 46.90%,试验组有效率 97.00%, $P<0.001$,有统计学意义,可认为 2 组疗效不相同。对中医证候总有效率做优效性检验,检验结果提示:试验组优效于对照组($P<0.001$)。可以初步认为附杞固本膏对于中医肾阳虚证具有较好的临床疗效,通过此次临床试验设计进一步验证了该临床验方的有效性。

表 3 优效性检验($\delta=0.2$)

组别	有效	无效	合计	有效率	d	SE	Z	P	95% CI 下限	结论
试验组	32	1	33	97.0%	50.1%	0.111	5.512	<0.001	0.283	优效
对照组	15	17	32	46.9%						

3.2 安全性结果

安全性观测指标包括血常规、尿常规、血生化和心电图等实验前后无异常变化。试验期间共发生不良事件 4 例,其中对照组 2 例,试验组 2 例。试验组 1 例为消化道不适,另 1 例为咽喉干(中医热证),经过仔细、谨慎的临床判断均未做停药处理,受试者继续使用药物,两天后症状消失,没有严重不良事件的发生。所以,初步认为附杞固本膏按剂量用药 28d 治疗肾阳虚证是安全的。

4 结论与讨论

本次临床试验初步评价了附杞固本膏治疗肾阳虚证的临床疗效及安全性。附杞固本膏疗效确切,且试验过程仅发生 2 例轻度不良事件,无严重不良事件发生,证明了药物的安全性。该药物为临床急需,所以其通过了云南省食品药品监督管理局批准,获得了院内制剂生产注册批件,批件号:ZJ20150019。

《素问·调经论篇》曰^[11-12]：“阳虚则外寒”。深秋和冬季,肾阳虚证罹患者临床症状更加明显,治疗的需求更迫切,更有利于的评价该药物的临床疗效。因此,建议此类证候的研究在秋、冬季开展为佳。证候类中药新药研制存在的理论问题多而复杂,如证候评价无法做到客观全面的问题屡屡被提及^[13-14]。相关量表的研制和使用是目前的主要评价方式,包括研究者的评价和患者的自评两种模式,评价效果还需要在临床研究过程中进一步确认。

附子为“回阳救逆”第一品药,是本处方的君药。近代医学大家恽铁樵说:“附子最有用,亦最难用”^[15]。因为毒性,开发现代制剂受到了一定的制约,但是在民间有着长期用于治疗 and 保健的使用历史,具有较好的临床应用基础。中药的量效关系是数千年来无数次的实践经验的总结,而中成药的研发过程中对量效关系的把握是否得当直接影响到临床疗效与用药安全。有研究^[16]表明,附子在 5.56~44.44g/d 的临床剂量下具有良好的量效关系,强心作用增强,补阳作用显著,剂量范围外则不良反应发生几率增加。附杞固本膏中附子(黑顺片)每日用量为 12g,用量在《中国药典》规定的 3~15g 使用范围内^[17]。

临床研究过程中发现,肾阳虚症状较轻的受试者首次服用后偶有出现“上火”症状,但是持续服用后症状消失,是否与肾阳虚证的虚火上浮相关,具体机制还有待于进一步研究。另外有部分受试者在服药

过程中反应该药对睡眠具有非常显著的改善效果。结合药理学研究结果,初步认为附杞固本膏通过调控下丘脑-垂体-肾上腺皮质(HPA)轴作用于下丘脑睡眠中枢^[18-19],达到改善睡眠的效果,这也与贺文彬^[20]等人提出的中医补肾中药通过“肾-髓-脑”生物轴对“脑”发生作用的理论相一致。值得对此进行深入的研究。

参考文献:

- [1] 刘晓倩,闫军堂,马春雷,等. 肾间质纤维化中医病因病机的认识探讨 [J]. 辽宁中医杂志, 2011, 38(12): 2373-2376.
- [2] 陈飞,张传方. 浅析肾阳虚证的中医治疗[J]. 世界医学最新信息文摘(电子版), 2014, 14(5): 164.
- [3] 严石林,陶怡,汤朝晖,等. 肾阳虚证细化分型证治研究[J]. 云南中医学院学报, 2012, 35(4): 1-3.
- [4] 严石林,汤朝晖,鲁法庭,等. 从“火神派”观点探讨肾阳虚证的临床表现[J]. 成都中医药大学学报, 2008, 31(4): 17-18.
- [5] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2002: 385.
- [6] 陈为,严石林. 对肾阳虚证诊断标准层次性的探讨[J]. 河南中医, 2009, 29(9): 868-869.
- [7] 国家食品药品监督管理局. 药物临床试验质量管理规范(GCP)[EB/OL]. (2003-08-03)[2017-03-06]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0053/24473.html>.
- [8] 翟武杰,于春泉. 肾阳虚证症状表现规律的临床研究[J]. 云南中医中药杂志, 2011, 32(8): 22-23.
- [9] 陈宏标,汤朝晖,刘军,等. 老龄肾阳虚中医证候特征的流行病学调查 [J]. 时珍国医国药, 2010, 21(7): 1786-1788.
- [10] 朱文锋. 证候辨证量表制定的科学性要求[J]. 中国中医药信息杂志, 2005, 12(8): 93-94.
- [11] 郭文娟. 《内经》与后世对阴阳盛衰而为内外寒热证的认识 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2011, 17(10): 1065.
- [12] 王黎,刘皓怡. 从《素问·调经论》理解“不盛不虚,以经取之”[J]. 新中医, 2016, 48(7): 268-269.
- [13] 梁茂新,范颖. 证候类中药新药研制亟待解决的若干理论问题[J]. 中医药信息, 2015, 32(5): 124-126.
- [14] 王少卿,高颖,吴圣贤. 证候类中药新药临床评价方法的思考[J]. 世界中医药, 2014, 9(8): 1093-1095.
- [15] 文跃强,贾波,刘兴隆,等. 张仲景运用附子的规律浅

(下转第 53 页)

- [12] 方修移,刘俊,周海燕,等. CD226、TIGIT 在类风湿关节炎患者 T 细胞亚群的表达及其与病情活动性关系的研究[J]. 中南药学, 2016, 14(10): 1041-1044.
- [13] Chan CJ, Martinet L, Gilfillan S, et, al. The receptors CD96 and CD226 oppose each other in the regulation of natural killer cell functions[J]. Nat Immunol, 2014, 15(5): 431-438.
- [14] Stanitsky N, Mandelboim O. Paired NK cell receptors controllong NK cytotoxicity [J]. FEBS Lett, 2010, 584(24): 4895-4900.
- [15] 张慧敏,朱影,刘清池,等. CD226 在再生障碍性贫血患者 T 淋巴细胞上的表达及其与血清中相关细胞因子浓度的关系 [J]. 临床血液学杂志, 2010, 23(11): 661-663.
- [16] 胡令彦,周永明,陈英坤,等. 健脾补肾方对再生障碍性贫血患者外周血 Th17 及相关细胞因子水平的影响 [J]. 云南中医学院学报, 2013, 36(3): 4-7.
- (编辑:徐建平)

The Expression Rates of TIGIT, CD226, CD96 in the Peripheral Blood of AA Patients and the Relationship between Them and Chinese Tradition Medicine Type

HU Lingyan, ZHOU Yongming, ZHU Wenwei, HU Minghui

(Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine. Shanghai University of Traditional Chinese Medicin, Shanghai 200437, China)

ABSTRACT: Objective To research the expression rates of TIGIT, CD226, CD96 in the peripheral blood of AA patients and the relationship between them and Chinese tradition medicine type. **Methods** 60 AA patients and 20 normal persons were enrolled in the research. The AA group was devided into PISHENYINXU and PISHENYANGXU. The percantage of TIGIT, CD226, CD96 in he peripheral blood were determined by flow cytometry (FCM). **Results** In AA patinets group, the proportions of TIGIT decreased and the CD226, CD96 expression rate was higher than the normal group. The CD226, CD96 expression rate in the PishenYinxu group was higher than it in PishenYangxu group. The TIGIT expression in the patients that the duration was less than one year was less than that in the patients that the duration was longer than one year. The results were significantly different ($P<0.05$). **Conclusion** It is suggested that the costimulatory molecules TIGIT, CD226 and CD96 play a role in the pathogenesis of AA. The expression of them has difference on basis of the TCM different syndrome type. The expression of them has relationship with the course of disease.

KEY WORDS: alastic anemia; TIGIT; CD226; CD96

(上接第 49 页)

- 析[J]. 中国医学创新, 2014, 11(9): 82-83.
- [16] 范丽丽,郑作文,杨柯,等. 毒性中药附子量效关系的实验研究[J]. 四川中医, 2011, 29(5): 53-57.
- [17] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部)[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2015: 191-193.
- [18] 马娜,罗来成,朱东海. 右归丸对肾阳虚大鼠垂体-肾上腺轴动态影响的实验研究 [J]. 中华中医药学刊, 2014, 32(6): 1324-1326.
- [19] 肖静,王毅兴,高建东,等. 肾阳虚证的研究进展[J]. 上海中医药大学学报, 2008, 22(2): 73-76.
- [20] 贺文彬,张俊龙,陈乃宏. “肾-髓-脑”生物轴理论初探[J]. 中医杂志, 2015, 56(14): 1182-1184.
- (编辑:徐建平)