

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2019.17.010

临床研究

血府逐瘀胶囊干预气滞血瘀证患者
前瞻性多中心随机对照试验陈光^{1,2}, 何浩强^{1,2}, 胡坤¹, 高嘉良¹, 刘宇³, 张辰浩⁴, 何庆勇¹, 李军¹, 王阶^{1*}

(1. 中国中医科学院广安门医院, 北京市西城区北线阁 5 号, 100053; 2. 北京中医药大学; 3. 北京中医药大学附属护国寺中医医院; 4. 中国中医科学院望京医院)

摘要 目的 评价血府逐瘀胶囊干预气滞血瘀证的临床有效性及安全性。方法 采取前瞻性多中心分层区组随机、安慰剂平行对照、双盲临床试验方法, 纳入 3 家医院 120 例气滞血瘀证患者, 试验组 60 例给予血府逐瘀胶囊干预, 对照组 60 例给予血府逐瘀胶囊模拟剂, 两组均每次 6 粒, 每日 2 次, 疗程为 7 周。于干预 2、4、6、7 周时以气滞血瘀证 PRO 量表评价气滞血瘀证的证候情况, 以其作为主要结局指标并评价临床疗效; 以气滞血瘀证相关的症状体征改善作为次要结局指标; 安全性指标包括血常规、尿常规、便常规 + 潜血、肝功能、肾功能、凝血功能、心电图检查。结果 治疗 7 周试验组患者气滞血瘀证 PRO 量表评分变化值明显高于对照组 ($P < 0.05$)。试验组在改善疼痛、胸闷、心悸、胁胀、腹胀、善太息、失眠、头晕、麻木、面色晦暗、口唇紫暗、舌质紫暗、舌象、脉象方面均优于对照组 ($P < 0.05$), 而改善急躁易怒、肿块包块与对照组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。除便常规指标在治疗前后异质性较强 ($\text{Kappa} = 0.06, P = 0.384$) 外, 其余血常规、肝功能、肾功能、凝血功能、尿常规、尿生化、心电图, 治疗前后比较 Kappa 检验均提示同质性 ($P < 0.01$)。结论 血府逐瘀胶囊能有效改善气滞血瘀证候, 且安全性较好。

关键词 血府逐瘀胶囊; 气滞血瘀证; 随机对照试验; 证候类中药新药

临床试验注册 *ClinicalTrials* 平台 (<https://www.clinicaltrials.gov/>), 注册号 NCT03091634

国内中药复方制剂的研发包括来源于古代经典名方、主治为证候、主治为病证结合这三个模式, 其中主治为证候的制剂为证候类中药新药^[1]。2018 年底发布的《证候类中药新药临床研究技术指导原则》^[2]进一步细化了关于证候类新药的研发要求, 但目前尚无证候类中药新药研发模式下的临床试验。气滞血瘀证是气机郁滞而血行瘀阻的一类常见证候, 血府逐瘀胶囊是病证结合模式下研发的行气活血常用中成药^[3-4], 但目前尚无临床研究验证其是否可作为治疗气滞血瘀证的证候类中药。为进一步评价血府逐瘀胶囊作为证候类中药干预气滞血瘀证的有效性, 本研究根据《药物临床试验质量管理规范》^[5]及相关伦理原则^[6-7]设计前瞻性、安慰剂平行对照、中心分层区组随机、双盲、多中心临床试验, 根据 Standard Protocol Items

for Clinical Trials (SPIRIT)^[8]形成试验方案, 依照 CONSORT 声明^[9-11]进行报告。

1 临床资料

1.1 诊断标准

参考气滞血瘀证诊断量表^[12], 总分 ≥ 20 分即可诊断。

1.2 纳入标准

1) 符合气滞血瘀证诊断标准; 2) 年龄 18 ~ 65 岁; 3) 认知能力足以独立完成基于患者报告结局的气滞血瘀证的评价量表 (气滞血瘀证 PRO 量表)^[13]; 4) 签署知情同意书。

1.3 排除标准

1) 急性心肌梗死、主动脉夹层、脑梗死急性期等危重症者; 2) 高血压控制不良 (收缩压 ≥ 160 mmHg 或舒张压 ≥ 100 mmHg)、重度心肺功能不全、重度心律失常 (快速房颤、房扑、阵发性室速、II 度 II 型以上房室传导阻滞、完全性束支传

基金项目: 国家公益性行业科研专项 (201207009)

* 通讯作者: wangjie0103@126.com, (010) 88001229

导阻滞)者;3)合并心、脑、肝、肾、造血系统等严重原发性疾病,丙氨酸氨基转移酶(ALT)或门冬氨酸氨基转移酶(AST)值>正常值上限1.5倍者,肾功能异常者;4)合并抑郁症或焦虑症者;5)妊娠或哺乳期妇女;6)合并有神经、精神疾患而无法合作或不愿合作者;7)近4周内手术史者;8)有出血倾向,或凝血因子(活化部分凝血活酶时间、血浆凝血酶原时间)检测异常,或抗凝物质(血浆抗凝血酶活性)检测异常,或纤溶活性物质(血浆纤维蛋白降解产物、血浆D二聚体)检测异常,或国际标准化比值(INR)异常,或低血小板症者;9)近1个月内参加其他临床试验者;10)过敏体质或对试验药物成分有过敏史者。

1.4 剔除标准

1) 随机分组后发现不符合纳入标准,或存在排除标准列出的情况;2) 违反方案中对合并用药的规定;3) 纳入后未曾服用试验用药。

1.5 中止标准

1) 出现因试验用药导致的严重不良反应;2) 对试验用药高度敏感出现不适,如服用试验用药后出现的异常口渴、咽痛、眼睛干涩、头痛、胃痛、腹泻等。

1.6 脱落标准

自行退出或失访患者。

1.7 受试者招募

于2017年6月至2018年8月进行受试者招募,样本量为120例,设有3个分中心,分别为:中国中医科学院广安门医院60例、中国中医科学院望京医院30例、北京中医药大学附属护国寺中医医院30例。临床试验的招募形式包括:1) 广告招募:分中心单位患者信息栏中张贴以及微信公众号推送临床试验招募广告,招募广告符合知情同意信息准确且理解无误的要求,且不包含误导性或诱导性信息,有意者与研究者或研究助理联系,进行受试者筛选;2) 诊疗过程招募:分中心研究者在门诊诊疗过程中进行预期受试者筛选,并进行研究者与受试者信息交换的知情同意过程,有意者联系研究助理进行进一步的受试者筛选。本研究通过中国中医科学院广安门医院伦理委员会审查(批件号:2017-043-KY-01)。

1.8 一般资料

两组患者一般资料和疾病用药情况比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。

表1 两组气滞血瘀证患者一般资料比较

项目	试验组(60例)	对照组(60例)
男性[例(%)]	24(40.00)	16(25.66)
年龄[岁,M(Q25,Q75)]	53(46,59)	50(36,57)
体重指数($\text{kg}/\text{m}^2, \bar{x} \pm s$)	23.53 $\pm$ 3.47	24.14 $\pm$ 3.71
气滞血瘀证诊断量表评分(分, $\bar{x} \pm s$)	33.57 $\pm$ 7.11	33.15 $\pm$ 7.08
受试者自述病史[例(%)]		
心脑血管动脉粥样硬化	17(28.3)	18(30.0)
消化系统疾病	10(16.7)	12(20.0)
生殖系统疾病	21(35.0)	21(35.0)
骨关节疾病	13(21.7)	11(18.3)
高血压病	23(38.3)	15(25.0)
糖尿病	12(20.0)	8(13.3)
合并用药情况[例(%)]		
抗血小板聚集药物	9(15.0)	13(21.7)
降压药	21(35.0)	12(20.0)
血脂调节药物	12(20.0)	10(16.7)
降血糖药物	9(15.0)	7(11.7)
气滞血瘀证PRO量表评分(分, $\bar{x} \pm s$)	34.40 $\pm$ 14.12	33.08 $\pm$ 15.69

2 方法

2.1 样本量估算

按照优效性检验的样本估算公式^[4], α 取0.05, β 取0.1, 两组样本含量相同, 预试验干预7周时主要结局指标分滞血瘀证PRO量表评分治疗前后两组间相差4分, 标准差为6.7, 计算出每组样本量为48例, 考虑20%脱落率, 则需要总样本量为115例, 考虑分中心2:1:1的分配比例, 本研究样本含量定为120例。

2.2 随机分组与随机隐藏

采用中央随机系统实现分层区组随机的分组与随机隐藏。按照分中心进行分层, 区组段长为4, 按1:1比例随机分为试验组与对照组。使用R软件(V3.5.3)三轮循环随机语句生成随机序列, 列出流水号为001-120所对应的随机编码表, 产生120例受试者的治疗分配。此过程由网络版中央随机系统实现, 研究者在中央随机系统上录入预期受试者的筛选信息, 获得受试者编号, 符合受试者标准且签署知情同意后随机分组, 产生随机号, 受试者与研究者无法预见受试者的分组信息, 随机号由中国中医科学院临床评价中心系统管理。

2.3 盲法设计与揭盲规定

采用双盲设计, 对受试者、研究者、结局评价者、统计人员设盲。采用两级设盲法, 第一级为随机号对应的干预组代号(1组/2组), 第二级为干预组代号对应的干预方式(治疗组/对照组)。全

部药品编码为中央随机系统产生受试者随机号对应的药物编号,编码过程由中国中医科学院临床评价中心完成,盲底由中国中医科学院临床评价中心保存。受试者出现严重不良事件、死亡、需紧急抢救时,由分中心的研究者报告主要研究者及伦理委员会,决定是否需拆开应急信件。应急信件一旦被拆阅,该受试者中止试验,研究者将揭盲原因记录在病例报告表中。盲底泄露或应急信件拆阅率超过样本含量的 20% 时,此试验终止,结果视为无效。在锁定数据库以及缺失值处理后进行两级揭盲,先对第一级盲底进行揭盲,明确受试者编号对应的干预组代号进行统计分析,然后再对第二级盲底进行揭盲,明确干预组代号对应的干预方式。

2.4 治疗方法

试验组:血府逐瘀胶囊(0.4 g × 12 粒,天津宏仁堂药业有限公司,批号 F03054),药物组成:柴胡、当归、地黄、赤芍、红花、炒桃仁、麸炒枳壳、甘草、川芎、牛膝、桔梗,成品检验报告书显示:按《中华人民共和国药典(2015 年版)》^[13]一、四部检验,符合规定。每次 6 粒,每日 2 次,温水送服。

对照组:血府逐瘀胶囊模拟剂(0.4 g × 12 粒,天津宏仁堂药业有限公司,批号 20170301),成分:淀粉、糊精、食用色素,比例 2:1:0.006。模拟剂颜色、外观、包装均与血府逐瘀胶囊一致。每次 6 粒,每日 2 次,温水送服。

两组导入期为 1 周,停服其他治疗气滞血瘀证的中药。两组疗程均为 7 周。研究者根据中央随机系统给出的受试者药物编号发放具有对应编号的药物,在治疗前及治疗第 2、4、6 周分次给每位患者提供试验药品,并在中央随机系统及时进行药品发放登记。每次随访时,研究者记录受试者接受、服用和归还的药品数量,用以判断受试者服药的依从性,并及时记录。

2.5 观察指标与方法

2.5.1 主要结局指标 主要结局指标为气滞血瘀证的证候疗效。分别于治疗前及治疗 2、4、6、7 周采用包括生理、心理、社会、独立化 4 个领域共 37 个条目且具有较好的信度、效度和区分度的气滞血瘀证 PRO 量表^[14]进行评价。计算各组患者治疗前后量表评分的变化值、减分率,变化值 = 治疗前积分 - 治疗后积分,减分率 = 变化值 / 治疗前积分 × 100%,减分率 ≥ 95% 为临床控制,70% ≤ 减分率 < 95% 为显效,30% ≤ 减分率 < 70% 为有效,

减分率 < 30% 为无效。

2.5.2 次要结局指标 次要结局指标是气滞血瘀证相关的症状体征疗效,包括疼痛、急躁易怒、肿块包块、胸闷、心悸、胁胀、腹胀、善太息、失眠、头晕、麻木、面色晦暗、口唇紫暗、舌象(舌质紫暗、舌边尖瘀点瘀斑)、脉象(脉涩、脉弦、脉沉),治疗前与治疗 7 周进行采集。疼痛使用视觉模拟(VAS)评分^[15]评价,VAS 评分降低 ≥ 30% 记为有效^[17];其余症状分“无”“轻度”“中度”“重度”进行记录,分别赋予 0、1、2、3 分^[18]。治疗后症状体征的严重程度降低记为有效,程度不变或升高记为无效。

2.6 安全性评价

患者治疗前后进行血常规、尿常规、便常规 + 潜血、心电图检查,观察肝功能[ALT、AST、γ-谷氨酰转肽酶(γ-GT)、总胆红素(TBIL)、碱性磷酸酶(ALP)],肾功能[尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)、氨基葡萄糖苷酶(NAG)],凝血功能(凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间、凝血酶时间、纤维蛋白原)。试验全程监控不良事件,及时填写“不良事件报告表”,受试者发生紧急情况时主要研究者拆阅应急信件,需在病例报告表上记录破盲的理由、日期、处理情况及结果。

2.7 统计学方法

根据意向性(ITT)原则,统计分析按全分析数据集(FAS)进行,包括经过随机化分组后的所有受试者。缺失值用末次填补方法(LOCF)^[19]填补。统计分析采用 R(V3.5.3)软件实现。符合正态分布的计量资料采用均值 ± 标准差表示,采用两独立样本 *t* 检验与协方差分析;不符合正态分布者采用中位数[M(Q25, Q75)]与四分位数表示,Bootstrap 法计算 95% 置信区间(为重复抽样迭代 1000 次的结果),采用非参数 Mann-Whitney-Wilcoxon 秩和检验以及非参数 Kolmogorov-Smirnov 检验。计数资料采用例、百分比表示,组间治疗前后的变化采用卡方分析或者 Fisher 确切检验。等级资料中,单向有序资料使用 CMH 卡方检验,双向有序资料使用 CMH 卡方或者 Spearman 相关检验,重复测量的等级资料使用分层的 CMH 卡方的非零相关检验。安全性分析采用 Kappa 分析比较指标变化情况;采用 Poisson regression model 分析比较各组不良事件发生率。统计检验均采用双侧检验,*P* < 0.05 被认为假设检验的原假设为小概率事件。

3 结果

本临床试验从 2017 年 6 月至 2018 年 8 月期间共纳入受试者 120 例, 2018 年 10 月完成最后一位受试者的随访后试验终止, 2018 年 12 月锁定数据库并进行分析。试验组受试者 7 周随访完成率为 91.66%, 1 例因不良反应中止, 1 例因违背方案剔除, 1 例因居住地更换而脱落, 2 例失访而脱落; 对照组受试者 7 周随访完成率为 78.33%, 1 例因不良事件中止, 12 例因自述疗效不佳而脱落。试验脱落率为 15%, 符合试验方案要求, 试验有效。

3.1 两组患者主要结局指标比较

120 例受试者气滞血瘀证 PRO 量表评分变化值 K-S 正态性检验示, 两组 2、4、6、7 周气滞血瘀证 PRO 量表变化值均不符合正态分布。表 2 示, 治疗 2、4 周, 两组气滞血瘀证 PRO 量表变化值经 Mann-Whitney 检验与 Kolmogorov-Smirnov 检验, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗 6 周, Mann-Whitney 检验 ($P > 0.05$) 与 Kolmogorov-Smirnov 检验 ($P < 0.05$) 结果不一致; 治疗 7 周, 经 Mann-Whitney 检验与 Kolmogorov-Smirnov 检验结果均显示, 试验组气滞血瘀证 PRO 量表评分变化值显著高于对照组 ($P < 0.05$), 且 95% 的把握推断试验组气滞血瘀证 PRO 量表评分在治疗 7 周后下降的中位数至少为 5.5 分, 优于安慰剂组, 故认为血府逐瘀胶囊干预 7 周改善气滞血瘀证候优于安慰剂。

表 3 示, 随着干预时间的延长, 试验组到第 6 周时 CMH 卡方中的行变量治疗时间与列变量有效率等级的非零相关检验出现统计学意义, 而对照组干预非零相关检验均未出现统计学意义。提示血府逐瘀胶囊干预气滞血瘀证的证候尼莫地平法疗效具有随着干预时间延长而升高的趋势。

3.2 两组患者次要结局指标比较

治疗前试验组与对照组各 59 例患者存在疼痛症状, 治疗后试验组有效率为 64.4% (38 例), 对

表 3 两组气滞血瘀证患者不同治疗时间证候疗效比较 (例)

组别	时间	临床控制	显效	有效	无效	P 值
试验组 (60 例)	2 周	0	2	11	47	
	4 周	0	4	16	40	0.1477
	6 周	0	5	22	33	0.0100
	7 周	0	7	26	27	0.0002
对照组 (60 例)	2 周	0	0	8	52	
	4 周	0	2	11	47	0.1425
	6 周	0	4	10	46	0.0645
	7 周	0	3	15	42	0.0577

照组有效率为 30.5% (18 例)。Pearson 卡方检验示, 两组疼痛有效率差异具有统计学意义 ($P < 0.01$), 提示血府逐瘀胶囊改善气滞血瘀证的疼痛症状方面优于安慰剂。

表 4、表 5 示, 两组患者治疗后急躁易怒、肿块包块症状体征改善差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。试验组患者胸闷、心悸、胁胀、腹胀、善太息、失眠、头晕、麻木、面色晦暗、口唇紫暗、舌质紫暗、舌边尖瘀点瘀斑、脉涩、脉弦、脉沉改善优于对照组 ($P < 0.05$), 提示血府逐瘀胶囊改善相关症状体征疗效优于安慰剂。

3.3 安全性分析

安全性指标治疗前后 Kappa 检验结果显示, 试验组除便常规指标在治疗前后 Kappa 值提示异质性较强 ($Kappa = 0.06, P = 0.384$) 外, 血常规 ($Kappa = 0.755, P < 0.001$)、肝肾功能 ($Kappa = 0.592, P < 0.001$)、凝血功能 ($Kappa = 0.381, P = 0.001$)、尿常规 ($Kappa = 0.690, P < 0.001$)、尿生化 ($Kappa = 0.463, P < 0.001$)、心电图检查 ($Kappa = 0.643, P < 0.001$) 治疗前后比较 Kappa 检验均提示同质性。

本试验 13 例患者出现气滞血瘀证诊断与疗效评价以外的不良事件共 25 例次, 试验组 (14 例次) 与对照组 (11 例次) 不良事件比较, 差异无

表 2 两组气滞血瘀证患者不同治疗时间气滞血瘀证 PRO 量表评分变化值比较 份, M (Q25, Q75) (95% CI 下限, 95% CI 上限)

组别	例数	2 周	4 周	6 周	7 周
试验组	60	-2.00 (-9.75, 0.00) (-6.00, -1.00)	-6.50 (-12.50, -0.25) (-8.00, -2.00)	-9.00 (-17.75, -1.00) (-11.50, -4.50)	-11.00 (-17.00, -2.00) (-15.00, -5.50)
对照组	60	-0.50 (-5.00, 0.00) (-1.50, 0.00)	-1.50 (-9.75, 0.00) (-4.00, -0.50)	-2.00 (-11.75, 0.00) (-4.50, -1.00)	-3.00 (-11.00, 0.00) (-6.00, -1.00)
P 值	Mann-Whitney 检验	0.110	0.112	0.057	0.033
	Kolmogorov-Smirnov 检验	0.120	0.181	0.028	0.047

表 4 两组气滞血瘀证患者治疗前后症状体征分布比较 (例)

组别	时间	程度	急躁易怒	肿块包块	胸闷	心悸	胁胀	腹胀	善太息	失眠	头晕
试验组 (60 例)	治疗前	无	9	33	17	21	33	31	24	18	19
		轻	25	16	32	29	22	18	30	27	27
		中	17	8	7	6	3	7	5	11	13
		重	9	3	4	4	2	4	1	4	1
	治疗后	无	16	38	31	40	50	48	33	35	34
		轻	31	11	25	17	7	9	24	17	24
		中	9	9	2	3	3	3	2	5	1
		重	4	2	2	0	0	0	1	3	1
对照组 (60 例)	治疗前	无	12	39	22	22	37	34	31	25	31
		轻	19	8	29	27	16	12	22	19	20
		中	22	9	8	6	5	6	4	5	9
		重	7	4	1	5	2	8	3	11	0
	治疗后	无	20	45	32	33	43	35	33	34	37
		轻	21	7	18	15	12	12	16	14	20
		中	15	3	10	10	5	6	9	6	3
		重	4	5	0	2	0	7	2	6	0

组别	时间	程度	麻木	面色晦暗	口唇紫暗	舌质紫暗	舌边尖瘀点瘀斑	脉涩	脉弦	脉沉
试验组 (60 例)	治疗前	无	28	43	21	29	34	39	25	37
		轻	22	13	27	31	22	14	28	19
		中	4	4	8	0	3	5	5	3
		重	6	0	4	0	1	2	2	1
	治疗后	无	43	49	37	42	47	42	46	45
		轻	11	10	21	18	13	14	13	15
		中	5	0	1	0	0	4	1	0
		重	1	1	1	0	0	0	0	0
对照组 (60 例)	治疗前	无	30	39	32	31	31	35	25	35
		轻	22	14	21	29	29	24	27	16
		中	3	7	6	0	0	1	4	6
		重	5	0	1	0	0	0	4	3
	治疗后	无	36	40	35	32	31	35	25	35
		轻	19	15	18	28	29	24	27	14
		中	3	5	6	0	0	1	4	8
		重	2	0	1	0	0	0	4	3

表 5 两组气滞血瘀证患者次要结局指标疗效有效率比较 [有效例数/总例数 (%)]

组别	急躁易怒	肿块包块	胸闷	心悸	胁胀	腹胀	善太息	失眠	头晕
试验组	22/51(43.1)	3/27(11.1)	27/43(62.8)	26/39(66.7)	22/27(81.5)	22/29(75.9)	13/36(36.1)	25/42(59.5)	23/41(56.1)
对照组	17/48(35.4)	0/21(0.0)	10/38(26.3)	13/38(34.2)	8/25(32.0)	3/26(11.5)	3/29(10.3)	12/35(34.3)	6/29(20.7)
Fisher 精确 检验卡方值	0.617	2.489	10.816	8.111	13.021	22.878	5.746	4.871	8.776
P 值	0.432	0.246	0.001	0.004	0.000	0.000	0.021	0.027	0.003

组别	麻木	面色晦暗	口唇紫暗	舌质紫暗	舌边尖瘀点瘀斑	脉涩	脉弦	脉沉
试验组	19/32(59.4)	8/17(47.1)	22/39(56.4)	13/31(41.9)	13/26(50.0)	6/21(28.6)	22/35(62.9)	8/23(34.8)
对照组	8/30(26.7)	3/21(14.3)	3/28(10.7)	0/29(0.0)	0/29(0.0)	0/25(0.0)	0/35(0.0)	0/25(0.0)
Fisher 精确检验	6.738	4.906	14.500	15.525	18.988	8.214	32.083	10.435
P 值	0.009	0.037	0.000	0.000	0.000	0.006	0.000	0.001

统计学意义 ($P = 0.769$)。不良事件主要为牙痛、胸闷、头晕、皮疹、皮下出血、口疮、发热、眼干、失眠、凝血功能出现“异常有意义”^[24]结果、肝功能指标出现“异常有意义”结果等。试验组 1

例因试验用药导致的肢体皮肤丘疹的过敏反应而中止试验; 对照组 1 例因严重影响生活质量的眩晕的不良事件而退出试验, 因不良事件导致的受试者脱落情况组间比较差异无统计学意义 ($P = 0.752$)。

4 讨论

气滞血瘀证是一类常见证候，血府逐瘀汤是王清任《医林改错》中的经典方剂，可用于多种疾病气滞血瘀证的治疗^[2]。血府逐瘀汤以活血药配开胸行气的枳壳、桔梗、柴胡以及引血下行的牛膝，活血化瘀而不伤血、疏肝解郁而不耗气为特点，主治胸中痞阻之证。

本研究结果提示，试验组治疗 7 周气滞血瘀证 PRO 量表评分变化值明显高于对照组，且血府逐瘀胶囊改善气滞血瘀证的证候疗效具有随着时间延长疗效提高的趋势。血府逐瘀胶囊在改善疼痛、胸闷、心悸、胁胀、腹胀、善太息、失眠、头晕、麻木、面色晦暗、口唇紫暗、舌象、脉象方面均优于安慰剂。本试验共报道了 13 例患者 25 例次的不良事件，两组间差异无统计学意义，提示血府逐瘀胶囊作为证候类新药可能干预气滞血瘀证相对安全。值得注意的是，试验组治疗后出现凝血功能检查“异常有意义”2 例，肝功能指标“异常有意义”1 例，提示未来血府逐瘀胶囊作为证候类新药干预气滞血瘀证的确证性Ⅲ期临床试验需要特别关注凝血功能及肝功能指标的安全性问题。

在探索证候类新药研发过程中临床试验的方法学方面，根据《证候类中药新药临床研究技术指导原则》^[9]，本试验临床定位在“证候改善”的“单纯中医证候研究”模式，纳入标准中使用了量化的证候诊断量表，并以证候疗效为主要结局指标，引入患者报告的结局指标。本试验设计与结果对证候类新药研发的启发：第一，以临床需求为导向设计拟研发的目标适应证候，诊断标准应考虑证候类新药的目标适应证人群范围，疗效评价应考虑证候类新药的临床定位与优势，即回答“待研发的证候类新药要针对具有什么特征的人群进行干预，干预能发挥什么特色优势”的问题；第二，考虑到证候与疾病之间的相互作用关系以及证候类新药与基础西药之间可能的相互作用关系，证候类新药研发也应考虑疾病因素，需要明确证候类新药拟解决的临床问题定位在于没有疾病发生的亚健康阶段的证候改善，还是任何系统疾病的证候改善，还是某些系统疾病的证候改善等，可以通过Ⅱ期临床试验进行亚组分析初步确定疾病因素，在Ⅲ期临床试验时设计分层，以解决“异病同证”使用同一中成药干预疗效差异的问题。

本临床试验存在一定的局限性。第一，随访时间不足以评价疗效的持续性。考虑预试验 85% 以

上的受试者具有平时服用中药汤剂或中成药改善证候的用药习惯，很难要求受试者在疗程结束后不服用改善证候的中药制剂，故无法客观评价本研究治疗的远期效果。第二，主要结局指标数据为非正态分布，限制了检验效能与统计推断，是证候类新药区别于传统病证结合模式新药在疗效评价方面的挑战。第三，安慰剂对照组的脱落率较试验组高，一定程度上影响了 FAS 数据集的统计结果。本试验的受试者多为基础西医用药不能满足改善证候的需求而寻求中药治疗，而在安慰剂对于受试者证候的改善不明显的情况下，受试者迫于尽快改善证候的需要，决定退出试验而服用其他改善证候的中药制剂，这提示证候类新药的目标适应证人群对证候改善具有明确且急迫的需求，这对安慰剂对照试验的脱落率控制提出了挑战。

总之，血府逐瘀胶囊能有效改善气滞血瘀证候，可以作为干预气滞血瘀证的证候方药。此结论还需要更大样本量、长期随访的确证性临床试验进一步评价其临床推广性。

参考文献

- [1] 任钧国, 刘建勋. 中药复方新药组方设计思路与方法 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(17): 3413-3415.
- [2] 国家药品监督管理局. 关于发布证候类中药新药临床研究技术指导原则的通告(2018 年第 109 号) [EB/OL]. (2018-11-01) [2019-03-01]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/331783.html>.
- [3] 刘金芝. 血府逐瘀胶囊临床治疗进展 [J]. 北京中医, 2006, 25(2): 125-127.
- [4] 黄华. 血府逐瘀胶囊联合西医常规疗法治疗冠心病高脂血症气滞血瘀证 20 例临床观察 [J]. 甘肃中医药大学学报, 2019, 36(2): 40-43.
- [5] 国家食品药品监督管理总局. 药物临床试验质量管理规范(局令第 3 号) [EB/OL]. (2003-08-06) [2019-03-01]. <http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL0053/24473.html>.
- [6] FOSTER CG. International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects [J]. Bulletin of Medical Ethics, 2002, 10(182): 17-23.
- [7] The World Medical Association. WMA Declaration of Helsinki-Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects [EB/OL]. (2018-07-09) [2019-03-01]. <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>.
- [8] CHAN AW, TETZLAFF JM, ALTMAN DG, et al. SPIRIT 2013 statement: defining standard protocol items for clinical trials [J]. Ann Intern Med, 2013, 158(3): 200-207.

- ⑥ MOHER D, HOPEWELL S, SCHULZ KF, et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials [J]. BMJ, 2010, 340: c869. doi: 10.1136/bmj.c869.
- ⑦ CHENG CW, WU TX, SHANG HC, et al. CONSORT extension for Chinese herbal medicine formulas 2017: recommendations, explanation, and elaboration [J]. Ann intern med, 2017, 167(2): 112-121.
- ⑧ CALVERT M, BLAZEYBY J, ALTMAN DG, et al. Reporting of patient-reported outcomes in randomized trials: the CONSORT PRO extension [J]. JAMA, 2013, 309(8): 814-822.
- ⑨ 王阶, 高嘉良, 陈光, 等. 气滞血瘀证诊断量表的研制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(15): 16-20.
- ⑩ 王阶, 安宇, 何庆勇, 等. 基于患者报告结局的气滞血瘀证评价量表研制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(15): 21-28.
- ⑪ 万霞, 李赞华, 刘建平. 临床研究中的样本量估算: (1) 临床试验 [J]. 中医杂志, 2007, 48(6): 504-507.
- ⑫ 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(2015 年版) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015.
- ⑬ THONG ISK, JENSEN MP, JORDI M, et al. The validity of pain intensity measures: what do the NRS, VAS, VRS, and FPS-R measure? [J]. Scand J Pain, 2018, 18(1): 99-107.
- ⑭ FARRAR JT, PORTENOY RK, BERLIN JA, et al. Defining the clinically important difference in pain outcome measures [J]. Pain, 2000, 88(3): 287-294.
- ⑮ 刘炳林. 药物临床试验中疗效评价指标及常见评价方法 [J]. 中国新药杂志, 2016, 25(18): 2074-2077.
- ⑯ 国家食品药品监督管理总局. 药物临床试验的生物统计学指导原则 [EB/OL]. (2016-06-01) (2019-03-01). <http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL1434/154780.html>.
- ⑰ National Institute of Health. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) [EB/OL]. (2018-01-03) (2019-03-01). https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm.
- ⑱ 甄绍先. 异病同治活血府逐瘀汤 [J]. 中医杂志, 2010, 51(S1): 120-121.

Effects of *Xuefu Zhuyu Capsule* (血府逐瘀胶囊) on Patients with *Qi* Stagnation and Blood Stasis Syndrome: A Prospective Multi-centered Randomize-Controlled Trial

CHEN Guang^{1,2}, HE Haoqiang^{1,2}, HU Kun¹, GAO Jialiang¹, LIU Yu³, ZHANG Chenhao⁴, HE Qingyong¹, LI Jun¹, WANG Jie¹

(1. Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing, 100053; 2. Beijing University of Chinese Medicine; 3. Huguosi Hospital, Beijing University of Chinese Medicine; 4. Wangjing Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences)

ABSTRACT Objective To investigate the effectiveness and safety of *Xuefu Zhuyu Capsule* (血府逐瘀胶囊) on *qi* stagnation and blood stasis syndrome. **Methods** A total of 120 participants with *qi* stagnation and blood stasis syndrome from 3 hospitals were enrolled in this prospective center stratified block randomization, placebo controlled parallel, double blinded clinical trial. The treatment group (60 participants) was given *Xuefu Zhuyu Capsule*, while the control group (60 participants) was given simulant of *Xuefu Zhuyu Capsule*. Both groups were given 6 capsules each time, twice daily, 7 weeks as a treatment course. The syndrome improvement of *qi* stagnation and blood stasis syndrome was evaluated based on Patient-reported *qi* Stagnation and Blood Stasis Syndrome Scale (*qi* Stagnation and Blood Stasis Syndrome PRO scale) in 2, 4, 6, and 7 weeks' intervention, and those were taken as primary outcomes to evaluate clinical efficacy. The secondary outcomes included improvement of related symptoms and signs of *qi* stagnation and blood stasis syndrome. Safety outcomes included blood routine, urinalysis, stool routine + occult blood, liver and kidney function, coagulation function and electrocardiogram. **Results** The treatment group demonstrated a significantly greater reduction in *qi* Stagnation and Blood Stasis Syndrome PRO Scale score than the control group after 7 weeks' treatment ($P < 0.05$). *Xuefu Zhuyu Capsule* significantly improved the pain, chest tightness, palpitation, rib-side distention, abdominal distension, sighing, insomnia, dizziness, numbness, dark complexion, purple lips, dark purple tongue, tongue image and pulse better than the placebo ($P < 0.05$), and there was no statistically significant difference between the 2 groups in improving irritation and lump when compared with the placebo ($P > 0.05$). Stool routine showed stronger heterogeneity ($\text{Kappa} = 0.06$, $P = 0.384$) before and after treatment, and blood routine, liver and kidney function, coagulation function, urine routine, urine biochemistry, electrocardiogram showed homogeneity before and after treatment ($P < 0.01$). **Conclusion** *Xuefu Zhuyu Capsule* can effectively improve the *qi* stagnation and blood stasis syndrome with good clinical safety.

Keywords *Xuefu Zhuyu Capsule* (血府逐瘀胶囊); *qi* stagnation and blood stasis syndrome; randomized controlled trial; new Chinese medicine of syndrome category

(收稿日期: 2019-05-05; 修回日期: 2019-05-31)

编辑: 焦爽