

在中药新药临床试验中保护女性受试者的若干思考

宋殿荣, 张 巍, 王保和, 韩 冰(天津中医药大学第二附属医院, 天津 300150)

摘要: 从女性受试者用药安全的角度, 阐述女性不同生理阶段的代谢特点及药物的作用, 指出在中药新药临床试验方案设计过程中应特别关注药物对女性受试者不同生理阶段的影响及应对措施, 以提高临床试验设计的严谨性和科学性, 降低新药研究的风险, 充分保证女性受试者的安全。

关键词: 中药新药, 临床试验, 女性受试者

中图分类号: R285.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-9783(2013)02-0210-02

doi: 10.3969/j.issn.1003-9783.2013.02.028

为保护女性受试者, 1977年美国食品和药品管理局(FDA)颁布的《药物临床评价中的一般注意事项》要求药物研发初期将育龄期妇女排除在外, 导致药物研发过程中无法提供足够详细的药物对妇女影响的相关信息。随着药物临床评价的不断深入, 越来越多的学者关注这一问题。因此, 1993年FDA修订了1977年的相关规定, 颁布了《药物临床试验中性别差异研究指导原则》, 指出两种性别患者均应被纳入药物研发领域, 为两种性别各自的临床数据分析、不同性别间潜在的药代动力学差异的评价, 以及针对女性开展的相关研究提供了依据。女性从胎儿形成到衰老是渐进的生理过程, 根据妇女一生年龄和生殖内分泌变化, 划分为胎儿期、新生儿期、儿童期、青春期、性成熟期、绝经过渡期和绝经后期7个阶段。不同生理阶段其生理、生化功能与普通人群相比存在着明显差异, 这些差异影响着药物的药动学和药效学。因此, 高度重视女性不同生理阶段的特点, 做到有针对性地设计合理的临床研究方案, 对保护女性受试者的权益尤为重要。

1 关于性成熟期女性临床试验的思考

性成熟期女性有几个特殊时期, 包括月经期、妊娠期、分娩期和哺乳期, 这些时期用药与正常时期往往有所不同, 在临床新药试验中需给予关注。

1.1 月经期用药的考虑 女性经期使用某些药物, 可能会导致月经过多、经期延长、月经周期紊乱, 甚至抑制卵巢功能而导致闭经。

1.1.1 活血化瘀类中药 此类药物不仅有抗凝作用, 还具有扩张血管、加速血液流动的功效, 因此经期应用可能会造成月经量过多。例如含有益母草、红花、桃仁等成分的复方药物建议在经期停用, 以免造成经血

过多或经期延长。

1.1.2 破血类中药 主要有水蛭、虻虫、三棱、莪术、大戟、芫花、甘遂、商陆等, 其可以引起经期延长、月经量过多、经血淋漓不尽, 故含此类成分的中药在经期也应考虑停用或慎用。

1.1.3 芳香通窍类中药 此类药物能够影响经期出血与凝血机制, 妨碍子宫内膜的生理性修复, 因此, 含有如麝香成分的药物也不宜在经期使用。

1.1.4 苦寒类中药 黄连、黄芩、黄柏等苦寒类中药可以引起妇女经期腹痛, 经期是否可以使用应根据复方中药的功能主治及此类成分的含量, 权衡利弊、综合考虑。

1.1.5 外用及阴道局部治疗药物 月经期子宫内膜脱落出血, 形成创面, 盆腔充血, 全身的神体液都发生了显著变化, 机体抵抗力降低, 阴道酸性环境被破坏, 宫口开放, 生殖器官防御作用减弱, 易受病菌侵袭。此时应用阴道外用药物或者进行阴道灌洗、坐浴等治疗, 感染的机会明显增多, 可能引起病原菌的上行感染, 导致盆腔炎症性疾病的发生。因此, 经期应避免阴道外用药物及阴道局部治疗。

1.2 妊娠期用药的考虑 由于妊娠期母体生理生化变化及激素的影响, 药物在孕妇体内的吸收、分布、消除过程均与非妊娠时有很大不同。而且妊娠过程中, 大多数药物可通过胎盘屏障进入胎儿体内, 影响胚胎或胎儿的生长发育。目前中药新药的临床前研究仅对药物的急性毒性和长期毒性进行考察, 未对药物的胚胎毒性和致畸敏感期生殖毒性进行考察, 因此, 新药临床试验一般不建议将妊娠期及准备妊娠的妇女作为受试者。为了充分保障受试者的安全, 临床研究开始之前应进行尿妊娠试验检测以排除妊娠的可能, 同时在临床研究中应当为受试者提供安全可靠的避孕方法,

收稿日期: 2012-09-03

作者简介: 宋殿荣, 男, 医学博士, 主任医师, 教授, 研究方向: 生殖健康、中药新药临床研究。Email: songdr58@126.com。

一般建议应用工具避孕。

对于研究治疗妊娠并发症、妊娠相关疾病及不孕症的药物而言，需要选择妊娠期或准备妊娠妇女作为受试者，应当在临床前研究中进行全面的胚胎毒性和生殖毒性评价，以保障受试者及其下一代的安全。知情同意书和研究者手册中应当包含关于胎儿毒性潜在危险的所有信息，并告知受试者药物对胎儿危险的潜在可能。由于妊娠的不同阶段胎盘屏障的结构和功能存在差别，孕早期、晚期药物较易透过胎盘屏障进入胚胎及胎儿体内，特别是孕早期胎盘屏障尚未形成，药物成分几乎全部进入胚胎体内，而孕中期胎盘屏障作用最强，药物不易透过胎盘屏障。因此，在临床方案设计中应注意根据试验药物的不同主治功效，选择合适孕周的受试者作为研究对象。

1.3 哺乳期用药的考虑 哺乳期是指产后产妇用自己的乳汁喂养婴儿的时期，即开始哺乳到停止哺乳的这段时间，一般长约 10 个月至 1 年左右。哺乳期具有特殊的药物排泄途径——经乳汁排泄，大多数药物都能通过被动扩散进入乳汁，可对新生儿产生毒副反应。药物在乳汁中的排泄，主要取决于乳汁与母亲血浆中的药物浓度比值 (M/P)，但仍受其他许多因素的影响，主要包括：(1)药物的分子质量 >200 Da 者难以通过细胞膜。(2)药物在脂肪和水中的溶解度，脂溶性高的药物容易透过生物膜进入乳汁。例如四环素和强力霉素为脂溶性药物，易进入乳汁，导致乳儿牙齿受损及出现黄疸。(3)药物与母体血浆蛋白结合的能力，如华法林具有较高的血浆蛋白结合率，因此较少进入乳汁。(4)药物的离解度：离解度越低，乳汁中药物浓度也越低。(5)药物的酸碱度：碱性药物如红霉素易于在乳汁中排泄，而酸性药物如青霉素 G、磺胺噻唑经乳汁排泄较少。(6)药物的半衰期：半衰期长的药物容易在乳汁中积聚，如阿奇霉素。由此可见，分子量低、蛋白结合率低、脂溶性高、非离子化程度高、呈弱碱性的药物，容易透过血-乳屏障进入乳汁。

虽然中药成分复杂，但是口服后药物在肠道菌群作用下经水解、还原等一系列生物化学反应，仍可被代谢成为分子量小、脂溶性高、生物利用度高的成分。黄酮类、皂苷类、生物碱类、单萜类、蒽醌类等大部分中药均是借助肠道细菌的作用转化为有利于体内转运的有效成分而达到治疗效果的。由此推测，口服中药后药物成分较容易透过血-乳屏障进入乳汁而影响婴儿。

现阶段中药新药未进行药物经乳汁代谢特点、方式及其对新生儿影响等研究，在进行临床试验时，建议不将哺乳期妇女作为受试者。若必须纳入哺乳期妇女(如治疗乳腺炎的中药新药)，应建议母亲用药期间

暂时停止哺乳，同时指导其进行乳房护理，并根据试验药物的半衰期，停药后选择合适时机恢复哺乳。

2 关于绝经过渡期及绝经后期女性临床试验的思考

绝经过渡期是指女性从月经开始改变，即临床、内分泌及生物学上出现卵巢功能衰退的迹象，至最后一次月经前的阶段。绝经后期是指从最后一次月经期开始，一直到生命终止的整个过程。此期生理变化的最主要特征是卵巢功能的逐渐衰退，包括卵泡逐渐减少，至停止活动，性激素合成减少，促性腺激素释放激素增加，从而引起生殖器官、心血管系统及其他内分泌代谢系统的一系列变化和症状。

随着雌激素水平的下降，绝经过渡期妇女会出现以自主神经功能紊乱为主的症状，容易产生情绪变化及焦虑烦躁、悲观抑郁、孤独失落等心理反应。因此，临床试验中应特别注意对抑郁和焦虑的评价，可采用国内外公认的汉密尔顿抑郁量表和焦虑量表进行临床评估，避免纳入存在抑郁或焦虑的患者。

女性生殖道肿瘤好发于围绝经期妇女，尤其是子宫内膜癌，占女性生殖道恶性肿瘤的 20%~30%，近年来其发病有上升趋势，子宫出血是突出症状，多发生于围绝经期或绝经后妇女。因此，临床试验过程中应特别关注某些药物对子宫内膜的影响，尤其是造成子宫内膜的过度增殖，试验过程中密切观察阴道出血情况，必要时通过 B 超检查检测子宫内膜厚度，以及时发现问题，保障受试者安全。

3 关于青春期及青春期前女童临床试验的思考

选择青春期及青春期前女童作为受试者的临床研究需特别注意试验药物是否含有可能导致性早熟的成分，尤其是某些具有雌激素样作用的药物成分更应引起研究者的高度关注。

因青春期及青春期前女童未满 18 岁，根据伦理学要求，若需纳入该部分人群作为临床研究的受试者，应注意在征得本人同意的同时，必须获得其法定监护人签署的知情同意书。

4 结语

女性受试者作为一个特殊群体，在中药新药临床观察中应给予更多的关注。研究者在新药观察的方案设计中应根据药物组成、主治功效，充分考虑女性受试者的生理特点，选择合适的研究对象，在保证女性受试者安全的基础上，为中药新药研究提供更加全面详实的临床资料，以促进中药新药的研发。

(编辑：梁进权)

中国学术期刊影响因子年报 (自然科学与工程技术•2012版)

期刊名称: 中药新药与临床药理
主办单位: 广州中医药大学
学科类目: 中医学与中药学 研究层次: 基础研究
CN / ISSN: CN 44-1308/R ISSN 1003-9783

计量指标统计表

一、载文量、可被引文献量（篇）								
2011年			2010年			2009年		
载文量	可被引文献量	可被引文献比	载文量	可被引文献量	可被引文献比	载文量	可被引文献量	可被引文献比
216	196	0.91	226	208	0.92	202	187	0.93
二、被引频次（本刊发表的可被引文献在2011年度的被引频次）								
本刊发表文献 被各种来源文献引用频次		2011年发表文献		2010年发表文献		2009年发表文献		历年发表文献
		被引频次	他引频次	被引频次	他引频次	被引频次	他引频次	总被引频次
复合引用		22	21	184	174	318	311	2852
1、期刊综合统计源文献引用		16	15	131	121	201	194	1372
2、博士学位论文统计源文献引用		4	4	14	14	29	29	339
3、硕士学位论文统计源文献引用		2	2	38	38	83	83	1100
4、会议论文统计源文献引用				1	1	5	5	41
基础研究型统计源期刊引用		15	14	122	112	193	186	1284
三、影响因子（JIF）								
影响因子种类		即年指标	影响因子		他引影响因子		影响因子学科排序	
复合JIF		0.112	1.271		1.228		5/119	
期刊综合JIF		0.082	0.841		0.797		5/119	
基础研究类JIF		0.077	0.797		0.754		5/21	
四、其他参考指标								
基金论文比	引用半衰期	引用期刊数	被引半衰期	被引期刊数	他引总引比	互引指数	WEB即年下载率	WEB下载量/万次
0.81	6.1	404	5.6	486	0.97	24/18	46	8.44

注: 1、各项指标定义参见《〈中国学术期刊影响因子年报〉数据统计规范汇编》(自然科学与工程技术)。

2、期刊编辑部可登录中国知网“个刊影响力统计分析数据库”核查各项统计数据。

