

·临床研究·

七竭止痛片 I 期临床耐受性试验

王 硕¹, 刘 畅¹, 赵 婷², 齐文升¹, 张爱民³, 梁 潇⁴, 王 静² (1. 中国中医科学院广安门医院急诊科, 北京 100053; 2. 中国中医科学院广安门医院国家药物临床试验机构, 北京 100053; 3. 上海久阳药业有限公司兰州分公司, 甘肃 兰州 730030; 4. 北京兴德通医药科技有限公司, 北京 100028)

摘要: **目的** 评价健康志愿者对口服七竭止痛片的耐受性。**方法** 48 例健康志愿受试者随机分为单次给药组 4 组(剂量分别为 3, 6, 9, 12 片, 每个试验组设安慰剂对照组 2 例)和多次给药组 2 组(剂量分别为 6, 9 片, 连续 7 d), 观察用药前后受试者生命体征、心电图和血生化指标的变化, 并观察和记录药物不良事件。**结果** 单次给药后 24 h 内, 有 6 例受试者出现口干(4 例, 均为第 4 组)或头晕头痛(4 例, 其中第 2 组、第 3 组各 1 例, 第 4 组 2 例), 症状较轻微, 未给予特殊处理, 均于数小时内自行缓解, 判定与试验药物可能有关; 2 例受试者(第 2 组、第 3 组各 1 例)出现血压降低, 2 例受试者(第 1 组、第 4 组各 1 例)出现心电图改变, 均轻微, 判定可能与试验药物无关。多次给药试验中, 7 例受试者出现异常, 其中 3 例(第 2 组)体温升高(37.1~37.4 ℃), 1 例(第 2 组)头痛, 2 例(第 2 组)视物模糊, 4 例(第 1 组 3 例, 第 2 组 1 例)心电图改变, 均轻微, 未行干预自行缓解, 判定可能与试验药物有关。**结论** 七竭止痛片不良事件主要有头晕、头痛、口干、视物模糊、发热、心电图异常, 主要发生于单次给药 12 片组和多次给药 9 片组, 建议 II 期临床试验中, 应严格选择中医证候和适宜疗程, 最大日给药量不超过 9 片, 并在试验期间密切观察神经系统、循环系统、消化系统的不良反应。

关键词: 七竭止痛片; 单次给药; 多次给药; 耐受性试验

中图分类号: R285.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-9783(2014)04-0502-07

doi: 10.3969/j.issn.1003-9783.2014.04.028

Phase I Clinical Tolerability Trial of *Qijie Zhitong* Tablets

WANG Shuo¹, LIU Chang¹, ZHAO Ting², QI Wensheng¹, ZHANG Aimin³, LIANG Xiao⁴, WANG Jing²
(1. Department of Emergency, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China; 2. The National Institution for Drug Clinical Trials, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China; 3. Shanghai Jiuyang Pharmaceutical Co., Ltd, Lanzhou Branch, Lanzhou 730030 Gansu, China; 4. Beijing Sinocro Pharma Science Co., Ltd, Beijing 100028, China)

Abstract: Objective To evaluate the tolerability of healthy subjects to *Qijie Zhitong* Tablets. **Methods** Forty-eight cases of healthy volunteers were randomly divided into single dose groups(receiving single oral dose of *Qijie Zhitong* Tablet 3, 6, 9, 12 tablets respectively, involved 8 cases in the placebo) and multiple dose groups (receiving daily oral dose of 6 and 9 tablets for seven days respectively). The variety of vital signs, electrocardiogram(ECG) and serum biochemical indicators were observed before and after treatment, and the adverse events were also monitored. **Results** Within 24 h after the single dose, 6 cases had mild dry-mouth(4 cases), dizziness or headache(4 cases). The symptoms were relieved spontaneously in a few hours, indicating that the symptoms were correlated with the study drug. Blood pressure was decreased in two subjects, and ECG changes were also shown in 2 subjects, and the symptoms were slight and proved not to be related with the study drug. In the multiple dose test, 7 subjects had abnormal manifestations, of which 3 cases had elevated temperature (37.1~37.4 ℃), one case had headache, 2 cases had blurred vision, 4 cases had ECG changes. All of the above adverse action was mild, and was relieved spontaneously

收稿日期: 2013-12-03

作者简介: 王硕, 女, 硕士, 副主任医师, 研究方向: 中西医结合急危重症。Email: iamdoctorwang@126.com。通讯作者: 赵婷, 博士, 主治医师, 研究方向: 中医药临床评价。Email: ripplezhao@126.com。

without intervention, which was probably related with the study drug. **Conclusion** The adverse events of *Qijie Zhitong* Tablets mainly involve dizziness, headache, dry mouth, blurred vision, fever, and abnormal ECG, and usually occur in the single dose of 12 tablets group and multiple dose of 9 tablets group. It is suggested that in phase II clinical trial, TCM syndrome types and appropriate treatment course should be strictly chosen, the maximum daily dose should be not more than 9 tablets, and the adverse reaction of nervous system, circulatory system, digestive system should be closely monitored during the test.

Keywords: *Qijie Zhitong* Tablets; Single dose; Multiple dose; Tolerability trial

七竭止痛片由三七、制川乌、血竭等 16 味中药组成,为 6 类中药新药,拟临床适应症为风寒瘀阻、痹阻经络所致的风湿寒痹及类风湿性关节炎。临床前药理研究显示,七竭止痛片可防治大鼠佐剂性关节炎,抑制角叉菜胶性足肿胀,降低软组织损伤大鼠血浆黏度,明显抑制醋酸腹腔注射和福尔马林皮下注射致小鼠的疼痛反应。大鼠和犬的急毒、长毒试验证明,七竭止痛片在 $0.65\sim 1.30\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ (为生药量,约相当于人临床用药剂量 12.5~25 倍)剂量范围内无明显毒性反应。七竭止痛片处方中的制川乌、铁棒槌、海风藤、金钱白花蛇、全蝎、蜈蚣、地龙、洋金花、血竭属《中国药典》记载有毒的药物,为了解七竭止痛片的安全性,经国家食品药品监督管理局批准(2008L11188)进行 I 期临床试验,为 II 期临床研究剂量的选择提供依据。本项临床试验符合人体试验伦理学标准,并得到中国中医科学院广安门医院药物临床试验伦理委员会的批准,参与受试的患者均签署患者知情同意书。

1 资料与方法

1.1 试验药品 七竭止痛片(每片 0.3 g,含生药 0.5 g 批号:20110501)、七竭止痛片模拟剂(每片 0.3 g,批号:20110502),兰州和盛堂制药有限公司。

1.2 受试者选择 受试者均为健康志愿者。①入选标准:年龄 18~50 岁,同批受试者年龄相差范围在 10 岁以内,体质量指数在 $18\sim 25\text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$ 范围内;不嗜烟酒;体检合格,血液细胞学、血液生化、尿便常规、凝血功能、心电图、胸片、B 超等指标均检查正常;无体位性低血压史;无影响药物吸收、分布、代谢和排泄等因素;具有与医护人员正常交流的能力并遵守医院有关管理规定;试验前受试者能详细了解试验性质、意义、可能的获益,可能带来的不便和潜在的危险;能理解研究过程,并且自愿签署书面知情同意书并能配合完成规定的各项检查。②排除标准:通过直接询问和体格检查,有证据表明

受试者患有任何疾病;实验室检查结果异常者;怀疑或确有酒精、药物滥用病史;用过任何排泄期长,可能影响本研究的药品,或近 1 月内参加任何药物临床试验,或正在使用任何药品者;有严重心、肝、肾等重要脏器疾病者;精神或躯体上的残疾患者;3 个月内用过已知对某脏器有损害的药物;3 个月内参加献血及试验被采血者;给药前 10 h 及试验期间不禁烟酒及含咖啡因的饮料;妊娠期、哺乳期、准备受孕妇女;过敏体质,如对 2 种或以上药物或食物过敏史者;对研究用药及同类药品有过敏病史者,如金钱白花蛇、全蝎、蜈蚣、血竭等;根据研究者的判断,具有较低入组可能性者,如体弱等。

1.3 单次给药耐受性试验

1.3.1 剂量选择^[1] 采用单中心、随机、双盲、安慰剂对照、剂量递增的试验设计,参考临床前药效与毒理学试验结果,以改良 Blach well 法来估算,起始剂量按生药量计算为 $0.02\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$,按 60~70 kg 体质量计算,约等于 $1.2\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,结合制剂规格,每天 3 片。用大鼠和犬长毒最大耐受剂量的 1/10 作为人用最大耐受剂量,即 $0.13\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,按照 60~70 kg 体质量计算,最大剂量为 $7.8\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,即每天 15 片。根据费氏递增法(改良 Fibonacci 法),考虑到制剂规格及方便给药,确定剂量依次为 3 片(0.9 g)、6 片(1.8 g)、9 片(2.7 g)、12 片(3.6 g)、15 片(4.5 g),用药人数分别为 4, 8, 8, 8, 8 人,男女各半,每组均有 2 例为安慰剂。各剂量组受试者给药前 12 h 开始禁食,统一在 8:00 时服用药物(早餐后 30 min),温开水送服,服药后 2 h 方可进水,4 h 统一进食。受试者在试验当日不得离开 I 期临床试验病房,监护时间为 24 h。每个受试者只接受一个相应的剂量。从小剂量开始,每个剂量观察结束后,才可用下一剂量。不可同时进行 2 个以上剂量组的试验。如出现较重不良反应时或如半数受试者出现轻度不良反应,即使未达到最大剂量,也应停止试验。

1.3.2 观测指标 给药前进行性别、年龄、身高、体

质量、职业等人口学特征调查及身体检查,包括生命体征、体格检查等。给药前 0.5 h、给药后 0.5, 1, 2, 4, 8, 12, 24 h 进行生命体征和瞳孔检查。给药前完成血常规、尿常规、便常规+潜血、血生化(包括谷丙转氨酶、谷草转氨酶、碱性磷酸酶、 γ -谷氨酰胺转移酶、血糖、血脂 4 项、肌酐、尿素氮、总胆红素、直接胆红素、凝血 4 项 [血浆凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、血浆纤维蛋白原(Fbg)]、血沉、总蛋白、球蛋白、肌酸磷酸激酶(CK)、肌酸磷酸激酶同工酶(CK-MB)、钠钾氯、心电图、乙肝表面抗原、胸片、B 超(肝胆脾胰)、尿妊娠试验、人类免疫缺陷病毒的检测;用药 24 h 后复查血尿便常规、便潜血、血生化、心电图。

1.4 多次给药耐受性试验

1.4.1 剂量选择 采用单中心、随机、开放性试验设计。单次给药耐受性试验未出现不良反应的最大剂量组下降一个剂量级进行多次给药耐受性试验。如试验中出现明显的不良反应,则再下降一个剂量级进行另一组试验;如试验中未见明显的不良反应,则上升一个剂量进行一组试验。每剂量组 10 人,男女各半。各剂量组受试者试验前 12 h 开始禁食,统一在 8:00 时服用药物(早餐后 30 min),温开水送服,服药后 2 h 方可进水,4 h 统一进食。每天 1 次,连续给药 7 d,其间不得离开 I 期临床试验病房。

1.4.2 观测指标 同单次给药耐受性试验。用药 7 d 后复查。给药第 4 天复查肝功(谷丙转氨酶、谷草转氨酶、碱性磷酸酶、 γ -谷氨酰胺转移酶、直接胆红素、总胆红素)、CK、CK-MB 和肾功(肌酐、尿素氮)、心电图。

1.5 药物不良事件观察 制定七竭止痛片可能出现的不良反应列表及中重度不良事件紧急抢救预案。临床试验期间,随时观察发生的任何伴随症状、体征及实验室检查异常等。重点观察神经系统、循环系统、消化系统、泌尿系统、血液系统症状和体征。如有不良事件发生,则由临床医师详细记录发生时间、持续时间、严重程度等。如试验过程中出现中重度不良事件,则按相应的抢救方法进行治疗,并记录处理措施。

1.6 统计学处理方法 采用 SAS 8.2 软件进行统计学处理。采用双侧检验,显著性水平 $\alpha=0.05$ 。定量指标列出例数、均数、标准差、中位数、最大值、最小值;定性指标列出频数及百分数。采用配对 t 检验或符号秩检验进行组间比较。

2 结果

2.1 受试者入选及分组结果 单次给药试验第 4 组(12 片)30%以上的病例出现了不良事件,为防止掩盖试验药物的真实不良反应发生率,根据方案“一般性揭盲的规定”,在研究人员和项目负责人均在场的情况下拆阅了相应的应急信件。应急信件提示,所有发生不良事件的受试者均为试验组。根据方案“终止标准”的规定,不再进行第 5 组(15 片)的耐受性临床研究。故单次给药试验实际共计纳入 28 例受试者,3 片组(第 1 组)4 例,6 片组(第 2 组)、9 片组(第 3 组)、12 片组(第 4 组)均为 8 例,各组含安慰剂 2 例,共 8 例,试验药共 20 例,试验药组和安慰剂组均男女各半。多次给药试验共纳入 20 名受试者,随机分入 6 片组(第 1 组)及 9 片组(第 2 组),男女各半。各剂量组受试者年龄、身高、体质量、体质量指数均符合方案纳入标准,均为非体力工作者。除单次 12 片组、多次 6 片组、多次 9 片组分别有 2 例、1 例、2 例为非汉族外,其他受试者均为汉族。受试者均无家族史、既往史、吸烟史、饮酒史、过敏史。受试者均签署知情同意书。试验前所有受试者均接受体检,其生命体征及各项实验室指标均无异常。所有受试者均完成试验,纳入安全数据集(SS)分析,无脱落/剔除病例,无被研究者中止病例。

2.2 单次给药耐受性试验

2.2.1 生命体征 单次给药组用药前 0.5 h 及用药后 0.5, 1, 2, 4, 8, 12, 24 h 各剂量组受试者体温、呼吸、心率、收缩压、舒张压均在正常范围内波动,其差值比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。

2.2.2 各系统检查

2.2.2.1 消化系统 用药后第 1 组(3 片)、第 2 组(6 片)和第 3 组(9 片)均无受试者发生与消化系统有关的异常情况;第 4 组(12 片)8 例受试者中有 4 例受试者出现口干现象,症状较轻微,未给予特殊处理,自行缓解。经研究者判定,口干和试验药物可能有关,见表 1。

2.2.2.2 神经系统 用药后第 1 组(3 片)未发生和神经系统有关的异常情况;第 2 组(6 片)和第 3 组(9 片)各有 1 例头晕;第 4 组(12 片)头晕 1 例,头痛 2 例,见表 2。头晕、头痛症状较轻微,未给予特殊处理,自行缓解。经研究者判定,头晕、头痛现象和试验药物可能有关。

2.2.2.3 循环系统 用药后第 1 组(3 片)未发生和循环系统有关的异常情况;第 2 组(6 片)和第 3 组

表 1 单次给药试验给药后消化系统异常情况

Table 1 Abnormal condition of the digestive system after single dose administration

药物序号	组别	症状描述
24	第 4 组	受试者于 2012 年 4 月 11 日早 8:00 用药, 服药 1 h 后 (9:00) 出现口干、咽干, 未合并用药或伴随治疗, 于当日服药 6 h 后 (14:00) 症状缓解。
25	第 4 组	受试者于 4 月 11 日早 8:00 用药, 服药 2 h 后 (10:00) 出现口干、舌头发干、无麻木, 未合并用药及伴随治疗, 于当日服药 8 h 后 (16:00) 症状缓解。
27	第 4 组	受试者于 4 月 11 日早 8:00 用药, 服药 6 h 后 (14:00) 出现口干, 未合并用药或伴随治疗, 于当日服药 9 h 后 (17:00) 症状缓解。
28	第 4 组	受试者于 4 月 11 日早 8:00 用药, 服药 3 h 后 (11:00) 出现口干, 未合并用药或伴随治疗, 于当日服药 8 h 后 (16:00) 症状缓解。

表 2 单次给药试验给药后神经系统异常情况

Table 2 Abnormal condition of the nervous system after single dose administration

药物序号	组别	症状描述
12	第 2 组	受试者于 3 月 23 日早 8:00 用药, 服药 1 h 后 (9:00) 出现轻度头晕, 未合并用药或伴随治疗, 经休息, 于当日服药 2 h 后 (10:00) 缓解。
18	第 3 组	受试者于 3 月 27 日早 8:00 用药, 服药后 1.5 h 后 (09:30) 出现头晕, 未合并用药及伴随治疗, 经休息, 于服药 2 h (10:00) 头晕缓解。
27	第 4 组	受试者于 4 月 11 日早 8:00 用药, 服药后 3 h 40 min (11:40) 出现头痛, 以左侧为著, 无头晕, 未合并用药或伴随治疗, 于当日服药 4 h 后 (12:00) 头痛缓解。
28	第 4 组	受试者于 4 月 11 日早 8:00 用药, 服药 2 h 后 (10:00) 出现头晕、头顶痛, 未合并用药或伴随治疗, 经休息, 于当日服药 8 h 后 (16:00) 缓解。

(9 片) 各发生 1 例血压轻微下降, 未给予特殊处理, 自行缓解。经研究者判定, 血压下降现象与试验药物可能无关。第 4 组 (12 片) 未发生循环系统异常病例, 见表 3。

2.2.2.4 其他 给药后皮肤黏膜系统、泌尿系统均正常; 无出血倾向; 无溶血现象及过敏反应。

2.2.3 实验室检查 单次给药后各组实验室检查指标未见有临床意义的改变。心电图检查: 第 1 组 (3 片) 有 2 例、第 2 组 (6 片) 有 1 例、第 4 组 (12 片) 有 1 例发生心电图异常, 但症状较轻微, 未给予特殊处理, 可自行缓解。其中 2 例为对照组, 另 2 例心电图异常分别判为可能和肯定与药物无关, 见表 4。

表 3 单次给药试验给药后循环系统异常情况

Table 3 Abnormal condition of the circulatory system after single dose administration

药物序号	组别	具体描述
12	第 2 组	受试者于 3 月 23 日早 8:00 用药, 给药后 12 h (20:00) 测血压 (BP) 80/58 mmHg, 无任何不适症状。入组时 BP 100/65 mmHg, 且之前所测生命体征, BP 大多在 90~100/60 mmHg 波动, 认为 BP 下降与受试者体质及生理波动有关, 与试物可能无关。
18	第 3 组	受试者于 3 月 27 日早 8:00 用给药, 给药后 4 h (12:00) 测 BP 85/60 mmHg, 无任何不适症状。入组时 BP 100/75 mmHg, 且给药前 0.5 h 至给药后 2 h 之间所测 BP 多波动在 90~100/60 mmHg, 故 BP 下降与受试者体质及生理波动有关, 与药物可能无关。

表 4 单次给药试验给药后心电图检查异常情况

Table 4 Abnormal condition of electrocardiogram after single dose administration

药物序号	组别	具体描述
1	第 1 组	受试者 3 月 16 日服药, 3 月 17 日心电图示 ST 段压低 0.05 mv, 当日有鼻塞, 流涕等上感症状, 未合并药物治疗, 停药 2 d 后复查心电图正常, 故 ST 段压低考虑可能与上感有关, 与药物可能无关。
2	第 4 组	受试者 4 月 11 日早 8:00 服药, 24 h 后查心电图示心率 114 min ⁻¹ (窦速), 无心慌, 胸闷不适症状, 情绪略紧张。未合并用药或伴随治疗, 当日休息后测心电图, 心率 83 min ⁻¹ , 故认为窦速与受试者情绪紧张有关, 与药物肯定无关。

2.3 多次给药耐受性试验

2.3.1 生命体征 用药后第 2 组 (9 片) 有 3 例受试者体温升高, 其他受试者在试验期间用药前 0.5 h 及用药后 0.5, 1, 2, 4, 8, 12 h 体温均在正常范围内波动。呼吸、心率、收缩压、舒张压及瞳孔用药前 0.5 h 及用药后 0.5, 1, 2, 4, 8, 12 h 均在正常范围内波动。用药前后差值比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 5。

2.3.2 各系统检查

2.3.2.1 神经系统 第 1 组 (6 片) 在服药期间均未发生与神经系统有关的异常情况。第 2 组 (9 片) 在服药第 3, 4, 7 天内各发生 1 例神经系统异常情况。症状较轻微, 未给予特殊处理, 可自行缓解, 可能与药物有关, 见表 6。

2.3.2.2 其他 试验期间, 消化系统、皮肤黏膜、泌尿系统、循环系统未见异常情况, 无出血、溶血及过敏反应。

表 5 多次给药试验生命体征异常者详细情况

Table 5 Abnormal condition vital signs after multiple dose administration

药物序号	组别	症状描述
40	第 2 组	受试者于 9 月 5 日早 08: 00 开始服药, 连服 7 d, 9 月 10 日(服药第 6 天)口干, 10: 00 体温较前上升, 体温 37.1 ℃, 自觉身上轻微燥热。当日 12: 00 缓解, 体温下降至 36.7 ℃, 自觉症状消失。9 月 11 日(服药第 7 天)20: 00 再次出现体温升高, 体温: 37.4℃, 自觉发热, 经休息次日早 08: 00 体温 36.3 ℃, 且 9 月 12 日出组当日体温波动在 36.7 ~36.9 ℃, 未有发热。
46	第 2 组	受试者于 9 月 5 日早 08: 00 开始服药, 连服 7 d, 9 月 5 日 (用药第 1 天) 20: 00 体温 37.1 ℃, 次日早 07: 30 恢复至 36.6 ℃。9 月 6 日 16: 00(用药第 2 天, 用药后第 8 h) 再次出现体温上升, 37.1℃, 此后在受试期间多次出现体温升高。多于 10: 00 开始(用药后 2h), 10: 00~20: 00 之间体温常波在 37~37.3℃, 自觉无症状, 持续规律服药, 未合并用药或伴随治疗。
48	第 2 组	受试者于 9 月 5 日早 08: 00 服药, 连服 7 d, 9 月 11 日 16: 00 (用药第 7 天, 用药后 8h) 出现体温升高, 体温 37.1℃。当日 20: 00 (用药后 12h) 体温 36.2℃, 无自觉发热或其他不适症状, 当日缓解。

表 6 多次给药试验给药后神经系统检查异常详细情况

Table 6 Abnormal condition of nervous system after multiple dose administration

药物序号	组别	症状描述
40	第 2 组	受试者于 9 月 5 日早 08: 00 开始服药, 连服 7 d。9 月 11 日 (用药第 7 天)20: 00 出现头痛, 伴随体温升高(37.4 ℃), 经休息, 当晚头痛消失, 次日未再发作。
43	第 2 组	受试者于 9 月 5 日早 08: 00 开始服药, 连服 7 d。9 月 8 日(用药第 4 天)09: 00(服药后 1 h)出现视物模糊, 程度轻微, 12: 00(服药后 4 h)缓解。
46	第 2 组	受试者于 9 月 5 日早 08: 00 开始服药, 连服 7 d, 9 月 7 日(用药第 3 天)09: 00(用药后 1 h)出现轻度视物模糊, 12: 00(用药后 4 h)缓解。

2.3.3 实验室检查 第 1 组(6 片)和第 2 组(9 片)分别有 5 例和 2 例甘油三酯轻度升高, 其余受试者给药后实验室检查指标未见有临床意义的改变。心电图检查: 第 1 组(6 片)有 3 例、第 2 组(9 片)有 1 例发生心电图异常, 但症状较轻微, 未给予特殊处理, 自行缓解, 可能与药物有关, 见表 7。

3 讨论

3.1 七竭止痛片不良事件及其原因分析 七竭止痛片

表 7 多次给药试验给药后心电图异常详细情况

Table 7 Abnormal condition of electrocardiogram after multiple dose test administration

药物序号	组别	心电图异常描述
34	第 1 组	受试者于 8 月 9 日早 08: 00 服药, 连服 7 d, 8 月 16 日出组时心电图显示: 窦性心律, ST 段压低(Ⅱ、Ⅲ、aVF)。入组时及试验第 4 天查心电图均正常。8 月 16 日当日复查心电图仍为窦性心律, ST 段压低, 受试期间无合并用药, 无不适症状, 停药 1 d 后 (8 月 17 日) 再次复查心电图为正常, 停药后心电图逐渐恢复正常, 故考虑 ST 段压低与药物可能有关。
36	第 1 组	受试者于 8 月 9 日早 08: 00 服药, 连服 7 d, 8 月 16 日出组查心电图显示: 窦性心动过速, 心率 106 min ⁻¹ 。当日复查心电图: 窦性心动过速 (心率 102 min ⁻¹), 继发 ST 段轻度压低, 停药 1 d 后(8 月 17 日)再次复查心电图示正常, 心率 85 min ⁻¹ , 该受试者无不适症状, 无合并用药。由上可见, 停药后心电图逐渐恢复正常, 故不良事件与药物可能有关。
37	第 1 组	受试者于 8 月 9 日早 08: 00 服药, 连服 7 d, 8 月 16 日出组时心电图显示: 窦性心律, T 波改变, 当日复查心电图仍为窦性心律, T 波低平(V3、V4), 受试期间无不适症状, 无合并用药及伴随治疗。停药 1 d 后 (8 月 17 日) 复查心电图仍为窦性心律, ST-T 改变。停药 4 d (8 月 20 日) 再次复查心电图恢复正常, 停药后受试者心电图逐渐恢复, 故不良事件与药物可能有关。
40	第 2 组	受试者于 9 月 5 日早 08: 00 开始服药, 连服 7 d。9 月 8 日 (服药第 4 天)查心电图, 显示窦性心律、房性早搏, 当日复查心电图正常, 受试者无不适症状, 继续服药, 未合并治疗。9 月 12 日出组时心电图显示: 窦性心律不齐, 心率 81 min ⁻¹ , 当日复查心电图, 显示窦性心律过速伴不齐, 心率 95 min ⁻¹ , 当日留观, 充分休息。停药 1 d (9 月 13 日), 上午复查心电图仍为窦性心律不齐, 心率 79 min ⁻¹ , 心率较前下降, 再次嘱受试者休息。停药 1 d (9 月 13 日), 下午再次复查心电图示正常。受试者期间未合并用药及伴随治疗。停药后心电图逐渐恢复正常, 故心电图异常与药物可能有关。

不良事件主要表现为头晕、头痛、口干、视物模糊、发热、心电图异常和甘油三酯升高。多次给药耐受性试验, 有 7 名受试者出现不同程度的单纯性甘油三酯轻度升高, 其中在多次给药 6 片组 5 例, 9 片组 2 例。人体甘油三酯波动范围较大, 常受饮食结构、生活习惯、年龄、性别等因素影响, 综合分析推测甘油三酯升高可能与该组观察期间活动量少及饮食结构改变有关, 与七竭止痛片药物的关系不大。

七竭止痛片 I 期临床单次给药耐受性试验与试验药物可能有关的不良事件主要表现为头晕头痛(4 例)、口干(4 例)。其中 12 号(6 片组)、18 号(9 片组)分别在给药后 1 h 和 1.5 h 出现头晕, 均在给药后

2 h 时头晕缓解。头痛 2 例, 为 12 片组的 27 号(给药后 3 h 40 min 出现左侧头痛, 持续 20 min 缓解)和 28 号(给药后 2 h 出现头顶痛、头晕, 持续 4 h 缓解), 这 2 例受试者还分别在给药后 6, 3 h 自觉口干, 分别持续 3, 5 h 后缓解。24 号、25 号(均属 12 片组)也分别在给药后 1, 2 h 报告口干, 分别持续 5, 6 h。

七竭止痛片 I 期临床多次给药耐受性试验与试验药物可能有关的不良事件主要表现为心电图异常(4 例)、低热(3 例)、视物模糊(2 例)、头痛(1 例)。6 片组 34, 36, 37 号连续给药 7 d 后心电图分别为 II、III、avF 导联 ST 段压低、窦性心动过速、V3、V4 导联 T 波低平, 1~4 d 后恢复正常; 9 片组 40 号服药第 4 天心电图见房性早搏, 连服 7 d 后为窦性心律不齐, 1 d 后恢复正常。9 片组 40, 46, 48 号在观察期间出现间断性低热, 37.1~37.4 °C, 未采取干预措施的情况下均自行缓解。9 片组 43, 46 号分别在用药第 4 天、第 3 天于服药后 1 h 出现轻度视物模糊, 持续 3 h 自行缓解。9 片组 40 号服药第 7 天晚间出现头痛, 休息后当晚缓解。

可见, 可能与试验药物有关的不良事件集中于单次给药 6 片组、9 片组和 12 片组, 多次给药 6 片组和 9 片组。从性别比例看, 男性 3 例, 女性 10 例, 与文献^[2]报道女性的药物不良反应率高于男性, 特别是月经期、妊娠期、哺乳期以及更年期等特殊生理过程受内分泌激素的影响, 对某些药物的耐受性差等相符。年龄、身高、体质量、BMI 等与试验药物均未见相关性。

我们注意到, 我国 GCP 规范中并未规定在 I 期药物临床试验中临床拟定每日总剂量是单次给药还是分次给药。七竭止痛片的临床推荐用法为将日应服剂量分为早、中、晚 3 次口服, 而本试验中则为早起 1 次顿服, 因此加大了不良反应的暴露程度, 从而增加了其发生频率及发生程度。

本试验所暴露的不良反应与药物组成中有毒中药的已知不良反应相吻合。本药物由 16 味中药组成, 其中制川乌、铁棒锤、洋金花、海风藤、金钱白花蛇、全蝎、蜈蚣、地龙、血竭均为有毒中药。制川乌主要毒性成分乌头碱是有剧毒的双酯型二萜生物碱, 加热后水解为毒性较小的单酯型生物碱(乌头次碱, 毒性为乌头碱的 1/200~1/500)或无酯型生物碱(乌头原碱, 毒性为乌头碱的 1/2000~1/4000)^[3], 生物碱能使中枢神经系统及周围神经先兴奋后麻痹,

并可通过高度兴奋迷走神经和对心肌细胞的直接毒害作用而引起血压下降、传导阻滞、室早、室速、室颤等导致循环系统衰竭。铁棒锤毒理作用与制川乌基本相同。洋金花的主要毒性成分为东莨菪碱、天仙子胺和少量阿托品, 其中毒机理主要为抗 M-胆碱能反应, 抑制副交感神经, 使交感神经占优势, 心跳加快; 扩张支气管、抑制呼吸道腺体分泌, 引起口干; 散大瞳孔, 从而影响眼调节, 造成视物模糊; 东莨菪碱对中枢神经系统有显著的镇静作用, 因此中毒严重者中枢抑制, 表现为嗜睡、昏迷, 也可影响呼吸及体温调节中枢, 产生呼吸困难及发热, 甚至呼吸、循环衰竭而死。白花蛇如超量服用可能由于蛇毒引起弥散性血管内凝血(血液毒)和神经系统麻痹(神经毒)。全蝎中的蝎毒可引起骨骼肌痉挛、呼吸中枢麻痹等。蜈蚣所含的组织胺样物质及溶血蛋白质可引起过敏反应和溶血反应; 大量蜈蚣可引起心肌麻痹和呼吸抑制。地龙、血竭以及认为无毒的三七、川芎主要不良反应为过敏。乳香、没药可致消化道不适。海风藤未见明确的不良反应报道。

本药物试验所暴露的不良反应为头晕、头痛、口干、视物模糊、发热、心电图异常, 未见有溶血、凝血、过敏、消化道不适。不良反应主要与制川乌、铁棒锤、洋金花 3 者有关, 但发作程度轻、持续时间短, 尚未发现不可逆转的损害。制川乌、铁棒锤对中枢神经系统和迷走神经的兴奋作用与洋金花的主要毒性成分东莨菪碱的抗 M-胆碱能反应相拮抗, 可能降低了临床不良反应发生的几率和程度。

3.2 七竭止痛片药效与毒效的辩证关系思考 药效与毒效是药物作用于机体后表现出来的两种不同的效果, 前者维持机体正常运行或纠正对机体不利的状态, 后者则不利于机体的正常运行。药效与毒效不是孤立存在的两种对立状态, “药不眩暝, 厥疾弗瘳”。对于某些药物, 其药效成分即为毒性成分。七竭止痛片中的制川乌和洋金花, 其主要毒性成分乌头碱和东莨菪碱是这两种药物最主要的镇痛成分。乌头碱有明显的中枢镇痛作用, 甚至强于吗啡; 东莨菪碱则对中枢神经系统有显著的镇静作用, 二者在镇痛作用上相须相使。其毒效则如前所述, 两者在神经系统 M-胆碱能反应上相畏相杀, 其巧妙配合, 提高镇痛疗效的同时减少不良反应。

同一成分, 既是药效成分, 又是毒性成分, 一方面需要从炮制、配伍等方面入手去毒存效, 另一方面, 也要注意中药的适应症, 应以“证”为基础

而不是以“病”为基础。明代李时珍在《本草纲目木部第三十五卷之巴豆》中指出^[4]：“用之得宜，皆有功力。用之失宜，参术亦能为害。”乌头、附子为辛热之品，临床用于寒证时即使大量使用乌头、附子也鲜有不良反应发生。可见，中药的药效与毒效不能完全脱离开中医药的理论与实践基础，尤其是对证的认识。加入了证候因素的效毒关系，才能完整阐述中药的药效毒效。“有故无殒，亦无殒也”，中药的使用，立足于“以偏纠偏”，前一个“偏”为药性药味之偏，后一个“偏”为机体之偏，是偏离正常状态。

GCP 所制定的各期临床试验规范，来源于现代医学对药理、毒理的认识，而日益增多的中药开发与研究既要符合 GCP 标准，又应体现中医药特点。I 期临床试验受试者为健康人群，但该类人群按中医理论看来，不一定符合“阴平阳秘”、“体质平和”的要求，而有可能存在阴阳寒热等偏颇，从而表现为不同的中医体质。以偏性之中药作用于偏性的“健康”人，有可能出现偏上加偏的情况，从而

增加了不良反应的发生。

七竭止痛片不良事件主要为头晕、头痛、口干、视物模糊、发热、心电图异常，主要发生于单次给药 12 片组和多次给药 9 片组，因此建议：①在 II 期临床试验中，最大日给药量不超过 9 片，并在试验期间密切观察神经系统、循环系统、消化系统的不良反应。②II 期临床试验，宜严格选择符合中医证候“风寒瘀阻，痹阻经络所致风湿寒痹”这一适应症的患者作为受试者，并选择适宜疗程。

参考文献：

- [1] Gad SC. 药物安全性评价[M]. 北京：化学工业出版社，2006：658.
- [2] 赵军宁，叶祖光. 中药毒性理论与安全性评价[M]. 北京：人民卫生出版社，2012：52.
- [3] 苗明三，朱飞鹏，朱平生. 实用中药毒理学[M]. 上海：第二军医大学出版社，2007：55.
- [4] 李时珍. 本草纲目（校点本）[M]. 北京：人民卫生出版社，1991：2052.

（编辑：梁进权）

芒硝用于结肠镜检查前肠道准备的随机双盲对照临床研究

余世锋¹，吴海滨²，兰绍阳¹，陈斌¹，汪双双¹，刘凤斌¹，雍建国³，龙旭³（1. 广州中医药大学第一附属医院脾胃病科，广东 广州 510405；2. 深圳市中医院，广东 深圳 518033；3. 四川省川眉芒硝责任有限公司，四川 成都 610041）

摘要：目的 评价芒硝用于结肠镜检查清洗肠道的临床效果和安全性。方法 采用单中心、随机、双盲、平行对照方法，将 48 例患者按随机编码表方法分为芒硝组和复方聚乙二醇电解质散（和爽）组。以肠道残余粪水量和肠道泡沫量为主要评价指标，由内窥镜医师进行评价；以问卷调查患者服用药物后的伴随症状为次要指标。结果 芒硝组肠道残余粪水量明显少于和爽组，差异有统计学意义（ $P=0.010$ ）；肠道泡沫量明显少于和爽组，差异有统计学意义（ $P=0.022$ ）。服用芒硝后伴随症状以腹痛为主，未发现明显的不良反应，但给药后至排便的时间较和爽组明显延长（ $P=0.0007$ ）。结论 芒硝清洗肠道效果优于和爽，且有良好的耐受性和安全性，但给药后至排便的时间较长。

关键词：芒硝；复方聚乙二醇电解质散；肠道准备；随机对照；临床研究

中图分类号：R285.6 **文献标志码：**A **文章编号：**1003-9783(2014)04-0508-04

doi: 10.3969/j.issn.1003-9783.2014.04.029

Randomized Double-blind Controlled Clinical Study on Natrii Sulfas for Colonoscopy Preparation

SHE Shifeng¹, WU Haibin², LAN Shaoyang¹, CHEN Bin¹, WANG Shuangshuang¹, LIU Fengbin¹, YONG Jianguo³,

收稿日期：2013-12-25

作者简介：余世锋，男，博士，副主任医师，硕士生导师，研究方向：脾胃肝胆疾病。Email: sheshifeng@hotmail.com。通讯作者：刘凤斌，博士后，教授，博士生导师，研究方向：脾胃肝胆疾病。Email: liufb163@163.com。