

• 临床研究 •

冬青通脉胶囊 I 期临床人体耐受性研究

倪天庆, 胡思源*, 贾景蕴, 王 卉, 钟成梁

天津中医药大学第一附属医院 药理基地, 天津 300193

摘要: **目的** 选择健康志愿者口服不同剂量的冬青通脉胶囊, 考察人体的耐受性和安全性, 并为 II 期临床试验提供安全的剂量范围。**方法** 将筛选合格的 44 名健康受试者, 按从低到高的顺序口服一个剂量的试药, 而后进行连续给药耐受性试验。**结果** 单次给药组受试者出现肌酐、血尿素氮轻度升高, 尿蛋白阳性等与药物有关的实验室指标异常。连续给药组未发现与药物有关的实验室指标异常。**结论** 总体来说, 当一次用药不超过 3 粒 (0.75 g), 或连续给药不超过每次 2 粒、每天 3 次 (1.5 g), 在人体应用冬青通脉胶囊是安全的。

关键词: 冬青通脉胶囊; I 期临床; 耐受性; 总皂苷

中图分类号: R282.7 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2011)02-0145-04

Phase I clinical tolerable study of Dongqing Tongmai Capsula on human

NI Tian-qing, HU Si-yuan, JIA Jing-yun, WANG Hui, ZHONG Cheng-liang

Pharmacology Base of the First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

Abstract: Objective In order to observe the tolerance and safety of human body, healthy volunteers were selected to take orally Dongqing Tongmai Capsula at different doses, and the safe dosage range in phase II clinical trials were provided. **Methods** 44 healthy volunteers took orally the drug of one of 4 different dosages increasing by degree, and then continuous-dose tolerance test was carried out. **Results** Abnormal laboratory indicators associated with the tested drug, such as slight increment of creatinine, urea nitrogen, and positive urine protein appeared in single-dose group, while abnormal indicator was not detected in continuous-dose group. **Conclusion** Overall, single-dose less than 3 pills (as much as 0.75 g) or continuous-dose less than 2 pills Tid (as much as 1.5 g) Dongqing Tongmai Capsula could be safe for human body.

Key words: Dongqing Tongmai Capsula; phase I clinical trial; tolerance; total saponin

冬青通脉胶囊是由江西省药物研究所申报的中药 5 类新药, 以毛冬青总皂苷为主要有效成分。毛冬青是我国南方的常用中药, 具有活血通脉、消肿止痛、清热解毒的功效, 临床上广泛应用于冠心病、心绞痛和脉管炎等疾病的治疗^[1]。已有研究显示毛冬青主要成分为三萜皂苷类^[2-4], 其中毛冬青甲素具有抗心肌缺血、抗血栓形成、抗炎等广泛的药理活性^[5]。目前以芦丁作为该药材的质控指标^[6]。现根据国家食品药品监督管理局 2008L11178 号批文及伦理学的有关要求^[7], 并参照冬青通脉胶囊的化学组成、功能主治、药效学、毒理学等研究资料, 进行该制剂的 I 期临床人体耐受性试验, 为开展 II 期临床研究提供安全的剂量范围。

1 资料与方法

1.1 受试者选择

1.1.1 纳入标准 经体格及化验室检查筛选出健康志愿者 44 名, 男女各半, 年龄 18~50 岁。体质量在标准体质量的 $\pm 10\%$ 范围, 并自愿签署知情同意书。

1.1.2 排除标准 4 周内参加过其他药物临床试验者; 正在应用其他预防和治疗药物者; 过敏体质, 对两种或两种以上药物或食物过敏者, 或已知对本药组分有过敏者; 妊娠期、哺乳期及准备妊娠妇女; 根据研究者判断, 认为具有不宜入组的其他情况。

1.1.3 终止试验标准^[8] 在剂量递增过程中出现了严重不良反应, 影响正常工作、学习和生活, 或出

收稿日期: 2010-12-29

作者简介: 倪天庆 (1978—), 男, 研究方向为中药新药的研究与评价。Tel: (022)27432276 E-mail: ntq009@163.com

*通讯作者 胡思源, 主任医师, 研究生导师。E-mail: HSY008@163.com

现过敏反应者。半数受试者(如 3/6)出现轻度不良反应。达到试验设计的最大剂量时,虽未出现不良反应,亦应中止试验。

1.1.4 受试者退出标准 受试者依从性差,不能按时按量用药。使用其他影响耐受性判断的药物或食物;受试者不愿意继续进行临床试验,向主管医生提出退出者。

1.1.5 受试者剔除标准 受试者选择不符合纳入标准,符合排除标准;未曾使用试验用药;在入组之后没有任何数据;资料统计分析前,由统计人员及主要研究者讨论判断是否剔除。

1.2 试药及给药方法

冬青通脉胶囊由江西省药物研究所提供,批号 100601,规格:0.25 g/粒(含毛冬青总皂苷 100 mg)、0.125 g/粒。

给药方法:餐后 30 min 服药,温开水 200 mL 送服,护士亲视服下,单次给药每天 1 次,累积性耐受试验每天给药 2 或 3 次、连续 7 d。

1.3 剂量设计

根据改良 Blach well 法估算,结合临床可操作性,确定冬青通脉胶囊单次给药耐受性试验的起始剂量为 1 粒/日。根据“动物长毒试验中引起中毒症状或脏器出现可逆性变化剂量 1/10”计算,将最大剂量拟定为 1 次服用不超过 7 粒。

剂量递增方案:综合考虑冬青通脉胶囊的临床推荐剂量及动物长期毒性实验结果,制定递增方案,详见表 1。

表 1 剂量递增方案

Table 1 Program of dosage increasing by degree

组别	n/例	递增比例/%	剂量/g
1	4	初始剂量	0.250
2	4	100	0.500
3	6	50	0.750
4	6	50	1.125
5	6	33	1.500

单次给药组剂量分别设定为冬青通脉胶囊 1 粒(0.25 g)、2 粒(0.5 g)、3 粒(0.75 g)、4.5 粒(1.125 g)、6 粒(1.5 g),共 5 个剂量组,前 2 组每组 4 人,其余各组每组 6 人,每天口服给药 1 次。

连续给药组剂量分别设定为冬青通脉胶囊每次 1 粒、2 次/d(0.5 g),每次 1 粒、3 次/d(0.75 g)及每次 2 粒、3 次/d(1.5 g),共 3 个剂量组,每组

6 人,连续口服给药 7 d。

1.4 试验方法

借助 SAS 统计分析系统产生受试者所接受的处理,将 44 名合格的受试者按性别、体质量顺序,随机分配至各试验组。

试验从低剂量开始,上一剂量组 1/2 受试者(如 3/6)未出现不良反应,方可进行下一剂量组的试验,不能同时进行 2 个剂量组的试验。试验达到最大剂量仍无不良反应时,即可结束。若剂量递增到出现终止试验标准时,虽未达到最大剂量,也应结束试验。每个受试者只接受 1 个相应的剂量,不得再次使用其他剂量的试药。

I 期临床研究的单次给药受试者一般在病房内连续观察 24 h,门诊随访观察 3 d;多次给药在病房内连续观察 7 d,门诊随访观察 3 d。

耐受性反应观察在给药前 30 min、给药后 30 min,1、2、4、8、12、24 h 进行,观察记录一般情况和耐受性观察指标。

理化检查指标于给药前、给药后 24 h 检查。

随时记录不良反应。对试验中出现不良反应者,应随访至症状或体征消失、相应理化检查恢复正常。

受试者在研究期间不得饮酒、吸烟及摄取含咖啡因类的饮料,应食用统一安排配餐,且不得从事剧烈运动。

1.5 观察指标

1.5.1 人口学特征 包括性别、年龄、身高、体质量、职业。

1.5.2 一般情况 观察试验前和试验后各时间点的心率、心律、呼吸、血压、体温。

1.5.3 体格检查 试验前后进行全面的体格检查。

1.5.4 理化检查 包括血常规、尿常规、大便常规(含潜血)、肝功能、肾功能[包括血尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)]、心电图、凝血 3 项。

1.5.5 不良反应及不良事件 设计耐受性反应观察表,包括主诉不适(皮肤瘙痒、出汗、头痛、头昏、鼻衄、鼻塞、牙龈出血、流涎、烦躁、失眠、嗜睡、乏力、胸痛、胸闷、咳嗽、气急、哮喘、心悸、食欲减退、恶心、呕吐、上腹不适、腹痛、腹胀、腹泻、便秘、便血、腰酸、腰痛),体征(一般情况、巩膜黄染、皮疹、皮下出血、紫绀)。

按轻、中、重度分级记录所有的不良事件,判断不良事件或严重不良事件与试验药物的相关性,对与试验药物无关的不良事件、与试验药物有关的

不良事件，严重不良事件作出安全性评估。

1.6 统计方法

定性指标以频数表，百分率或构成比描述；定量指标以均数，标准差，或最大值、最小值、中位数描述。受试者数据经核对无误后，双份录入计算机，建立数据库。数据锁定后，应用 SAS 软件分析。

2 结果

本次试验单次给药组共入选 26 名健康受试者，男女各半，分为 5 组，剂量分别为 1、2、3、4.5、6 粒冬青通脉胶囊，每日 1 次口服，其中 4.5 粒胶囊组的 6 名受试者共有 4 例受试者出现不良反应，达到终止试验的标准，停止了单次给药试验，因而对 6 粒组的 6 名受试者未继续给药，因而单次给药试验实际观察病例数为 20 例。连续给药组 18 名健康受试者，男女各半，分成 3 个试验组，每组 6 人，

给药剂量分别为冬青通脉胶囊每次 1 粒、2 次/d，每次 1 粒、3 次/d，每次 2 粒、3 次/d。

实验室指标变化情况如下：单次给药组血常规有 5 例 4 个指标异常，血生化有 14 例 7 个指标异常，1 例凝血指标异常，5 例尿常规指标异常，包括用药后转异常和异常加重者，经分析大部分异常均在临床可接受范围内，并参考试验前指标，故判断无临床意义。其中单次给药第 2 组服药后有 1 例男志愿者 Cr 升高，单次给药第 3 组服药后有 2 例 BUN 升高，单次给药第 4 组服药后有 1 例女志愿者血 Cr 升高且尿蛋白(+)，1 例血 BUN 升高且尿蛋白(+)，1 例血 BUN 升高，1 例尿潜血(+)，经研究者判断，与试验用药的关系均为可能有关，均为试验用药的不良反应，因不良反应超过半数(3/6)，故终止单次临床试验，与药物有关的肾功能异常见表 2。

表 2 与药物有关的肾功能异常值
Table 2 Abnormal value associated with tested drug

组别	剂量/g	Cr/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)			BUN/($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)		
		给药前	给药后	正常值	给药前	给药后	正常值
2	0.50	88.7	102.5	53.0~97.2 (女)	—	—	
3	0.75	—	—		6.75	7.35	2.86~7.14
		—	—		6.63	8.62	
4	1.125	70.4	82.2	35.4~70.7 (男)	4.66	7.59	
		—	—		6.23	7.36	

连续给药组服药 3 d 后，有 3 例血常规异常、1 例尿常规异常、8 例生化指标异常；服药 7 d 后有 2 例血常规异常、1 例凝血时间轻度延长、7 例生化指标异常、3 例尿常规指标异常。经研究者判断，以上异常均在临床可接受范围内无临床意义，与试验用药的关系均为可能无关。

3 讨论

毛冬青在《中国药典》1977 年版中记载有“凉血、活血、通脉、消炎解毒”的功效。有研究文章报道毛冬青及其提取物有舒张血管、解除血管痉挛、抑制血小板聚集及抗血栓形成等作用^[9-11]，但均未进行系统的有效性、安全性研究。人体耐受性试验是根据动物实验的有效量、中毒量，估算出相对安全的最小及最大试验剂量；也可将临床常用量作为参照依据，采用剂量递增方案，研究人体（主要是健康志愿者）接受不同剂量的试药后各项实验室指标的变化，考察人体对该药的耐受性，找出可耐受

的剂量，了解在此剂量下的不良反应。

本次单剂量耐受性试验结果表明，当 1 次服用冬青通脉胶囊不超过 3 粒(0.75 g)，或连续给药不超过每次 2 粒、3 次/d(1.5 g)，在人体应用该药是安全的。由于临床前动物实验提示肾脏为本药的毒性靶器官，单次给药 4.5 粒组，4/6 受试者出现与肾脏有关的实验室检查异常，建议Ⅱ期临床试验应注意观察冬青通脉胶囊对肾功能的影响。

参考文献

[1] 江苏新医学院. 中药大辞典 [M]. 上册. 上海: 上海人民出版社, 1977.

[2] 熊友香, 李 昶, 罗宪堂. 毛冬青的化学成分、药理作用研究进展 [J]. 中药材, 2002, 25(5): 371-374.

[3] 尹文清, 周中流, 邹节明, 等. 毛冬青根中化学成分的研究 [J]. 中草药, 2007, 38(7): 995-997.

[4] 杨 鑫, 丁 怡, 孙志浩, 等. 毛冬青的化学成分研究 [J]. 中草药, 2005, 36(8): 1146-1147.

- [5] 华海婴, 李艳琰. 毛冬青甲素药理作用的研究 [J]. 中国现代医药杂志, 2006, 8(11): 137-138.
- [6] 李惠敏, 徐铁伦. 高效液相色谱法测定毛冬青胶囊中芦丁的含量 [J]. 中国现代应用药学杂志, 2006, 23(5): 399-401.
- [7] 蒋 萌, 熊宁宁, 刘 芳, 等. 中药静脉滴注用药的人体耐受性试验设计 [J]. 中药新药与临床药理, 2008(5): 401-403.
- [8] 张 琼. 注射用红花黄色素 I 期临床人体耐受性试验研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2008, 19(2): 146-148.
- [9] 中山医学院第一附属医院外科. 毛冬青对兔离体器官血管作用的实验及其在断肢再植中的临床应用 [J]. 中华医学杂志, 1974, 54(2): 97-100.
- [10] 杨 涛, 蔺桂芬, 王科大. 毛冬青甲素体外给药对花生四烯酸诱导的兔血小板聚集和丙二醛生成的影响 [J]. 首都医学院学报, 1992, 13(3): 171-175.
- [11] 张芳林. 毛冬青酸抗血栓实验研究及机制探讨 [J]. 江西医学院学报, 2003, 43(2): 33-37.

《中国药学杂志》岛津杯第十届全国药物分析优秀论文评选交流会 征文通知（第一轮）

为推动我国药物分析事业的发展, 促进药物分析技术的交流, 由中国药学会药物分析专业委员会主办、《中国药学杂志》社承办、岛津国际贸易（上海）有限公司协办的《中国药学杂志》岛津杯第十届全国药物分析优秀论文评选交流会定于 2011 年 9 月下旬在上海举行。本届大会主题：药物分析在药品质量、用药安全及新药研发中的应用。届时将邀请中国药学会领导, 药物分析专业委员会历届正、副主任委员及新一届全体药物分析专业委员会委员和有关专家参会。

1 征文内容

近几年来国内外药物分析新理论、新技术、新方法；现代分析手段和检测技术在药物分析中的应用；中药注射剂的质控和安全性研究；化学药物、抗生素药品质量分析及研究；中药、天然药物和制剂质量分析及研究；生物技术药品、生化药品质量分析及研究；药用辅料、包装材料与药品质量分析及研究；药物血药浓度监测和药代动力学；药物生物利用度和溶出度的研究；药物快速分析检定新方法、新技术；毒物快速分析检定；组学（蛋白、代谢、细胞）分析检测方法研究；计算机和数学在药物分析领域中的应用。

2 征文要求

未公开发表及未在全国性会议上交流过, 有一定的创新性。论文体例、格式请参见《中国药学杂志》2011 年第 1 期稿约。应征论文被录用后, 将通知作者, 无论论文录用与否, 一律不退稿, 请自留底稿。征文截止时间：2011 年 7 月 30 日（以邮戳为准）。稿件及信封请注明“岛津杯征文”字样并附单位介绍信。同时将电子文件发至 daojinbei@yahoo.com.cn; zgyxzz@cpa.org.cn（标题请注明岛津杯征文）。

3 会议时间及地点

时间：2011 年 9 月下旬（暂定）。地点：上海（具体详见第二轮通知）。

4 论文评奖

在本次会上评选出优秀论文一等奖 3 名（3 000 元/名）、二等奖 6 名（2 000 元/名）、三等奖 10 名（1 000 元/名）。获得一、二等奖的论文在征得作者同意后将在《中国药学杂志》上发表。

5 联系地址及联系方式

地址：北京市朝阳区建外大街 4 号建外 SOHO 九号楼 1803 室（邮编：100022）。

联系人：李亚娟、田 菁；电话：010-58698031 转 65；010-58699275 转 829。