

• 临床评价 •

探索中药外治小儿亚急性湿疹湿热证的有效性与安全性 ——小儿湿疹净软膏Ⅱ期临床试验方案设计

张 淳¹, 胡思源^{2*}, 钟成梁², 魏小维², 王 勇³, 袁 钧⁴

1. 天津中医药大学, 天津 300193

2. 天津中医药大学第一附属医院 临床药理中心, 天津 300193

3. 华润三九医药股份有限公司, 深圳 518110

4. 上海用正医药科技有限公司, 上海 200235

摘要: **目的** 初步评价中药外用治疗小儿湿疹湿热证的有效性及安全性, 为小儿湿疹外用药的临床研究设计提供范例。 **方法** 采用区组随机、双盲、安慰剂平行对照、多中心临床研究的方法, 将 240 例亚急性湿疹湿热证患儿以 1:1 的比例分为试验组和对照组, 分别应用小儿湿疹净软膏或安慰剂软膏治疗, 疗程 4 周。以靶皮损形态计分和靶皮损面积为主要有效性评价指标, 全身瘙痒单项疗效、全身皮损面积、中医证候疗效、单项中医症状疗效以及随访 4 周内的皮损复发率为次要指标; 以不良事件/反应发生率为主要安全性评价指标。 **结果** 建立了用于靶皮损形态和中医证候评价的症状分级量化标准, 制定了病例的纳入、排除、脱落和剔除标准, 提出了保证湿疹外用临床药质量的办法。

关键词: 亚急性湿疹; 湿热证; 小儿湿疹净软膏; 儿科外用药; 临床方案设计

中图分类号: R969 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2014)01-0061-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2014.01.014

Efficacy and safety of external treatment with Chinese materia medica on pediatric subacute eczema—Protocol of phase II clinical trials by External-applied Chisma for Infantile Eczematization

ZHANG Chun¹, HU Si-yuan^{2*}, ZHONG Cheng-liang², WEI Xiao-wei², WANG Yong³, YUAN Jun⁴

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

2. Clinical Pharmacology Center, First Teaching Hospital of Tianjin University of TCM, Tianjin 300193, China

3. China Resources Sanjiu Medical & Pharmaceutical Co., Ltd., Shenzhen 518110, China

4. Shanghai Yongzheng Curative and Technology Co., Ltd., Shanghai 200235, China

Abstract: Objective To evaluate the effectiveness and safety of Chinese materia medica (CMM) in the external treatment of pediatric subacute eczema, and to provide an example for the clinical study design of ECIE. **Methods** Using block parallel randomized, double blind, placebo controlled, and multi-center clinical research method, 240 cases of children with pediatric subacute eczema were divided into trial and control groups (1:1), respectively, and treated with ECIE and placebo for 4 weeks as a course. The target lesion form and effectiveness and target lesion area were used as the main evaluation indexes; The whole body itch individual curative effect, whole body skin area, syndrome curative effect in traditional Chinese medicine (TCM), and single Chinese medicine symptom curative effect, and followed up for 4 weeks of recurrence were detected as secondary indexes; Incidence of adverse events/reaction was used as the main security evaluation index. **Results** The target lesion shape and symptoms of TCM syndrome evaluation hierarchical quantification standard were established, the standards for cases including, excluding, and falling off were established, and the measures to ensure the quality of clinical trials for external treatment of eczema were provided.

收稿日期: 2013-11-25

基金项目: 国家科技重大专项十二五“重大新药创制”(2011ZX09302-006-03)

作者简介: 张 淳 (1986—), 女, 天津市人, 硕士研究生, 研究方向为中医儿科临床。

*通信作者 胡思源 (1963—), 男, 医学博士, 教授, 博士研究生导师。研究方向为儿科中药新药临床评价的方法学。

Tel: (022)27432275 E-mail: husiyuan1963@sina.com

Key words: subacute eczema; damp-heat syndrome; External-applied Chisma for Infantile Eczematization; pediatrics medication for external use; protocol of clinical trials

湿疹(eczema)一词来源于希腊语,意为“一种沸腾的溢出”,主要包括湿疹和以湿疹为主要表现的皮肤疾病如特应性皮炎、接触性皮炎等^[1-3]。目前,湿疹类疾病的局部用药物主要是皮质类固醇,非激素类软膏如新型钙调磷酸酶抑制剂,价格昂贵,且存在潜在风险^[4]。因此,研究有效、安全的中药外用制剂具有重要的经济价值和社会效益。

小儿湿疹净软膏是江西三九药业有限公司在名老中医临床经验基础上研制的小儿皮肤外用中药复方制剂,由黄柏、煅炉甘石、冰片、煅石膏及薄荷脑组成,具有清热解毒、燥湿敛疮、止痒之功效。组方中,黄柏味苦、性寒,可清热燥湿、泻火解毒,为君药;煅石膏、煅炉甘石收湿止痒,为臣药;冰片和薄荷脑不但能清热解毒,还可增强药物的透皮吸收,为佐使药。

前期药效学实验研究提示本品具有一定的抗菌、抗炎、止痒作用,并对湿疹有一定的治疗作用^[5]。对湿疹模型豚鼠、磷酸组织胺致皮肤瘙痒模型豚鼠的起效剂量为0.14 g/kg,对角叉菜胶致足跖肿胀大鼠的起效剂量为0.14 g/kg,对二甲苯致耳廓肿胀小鼠、右旋糖酐致皮肤瘙痒小鼠及小鼠腹腔毛细血管通透性试验的起效剂量为0.18 g/kg。家兔皮肤涂抹小儿湿疹净软膏的最大耐受量为3.0 g/kg,折合生药1.845 g/kg,在此剂量下未观察到家兔有毒性反应。以2、1、0.5 g/kg(相当于生药1.23、0.615、0.308 g/kg)剂量给新西兰兔连续涂抹3个月的长期毒性实验结果显示,大剂量2 g/kg对血液系统的淋巴、网织红细胞有不同程度的影响,对血液生化指标中的白蛋白、总胆固醇及总胆红素有不同程度的影响,其安全剂量为1 g/kg(相当于生药0.615 g/kg),折算成大鼠给药剂量为1.4 g/kg,是药效起效剂量0.14 g/kg的10倍。皮肤刺激性实验结果表明,本品多次用药对家兔完整皮肤、破损皮肤均无刺激性。被动性过敏实验结果表明,本品无致敏性。

现根据《药品注册管理办法》、《药物临床试验质量管理规范(GCP)》、国家食品药品监督管理局2009L08242号临床研究批件、《中药新药临床研究指导原则》等要求,计划进行II期临床试验。

在迄今尚无小儿湿疹中药新药临床试验方案的情况下,试图通过本方案的设计和实施,初步评价

小儿湿疹净软膏对亚急性湿疹湿热证的治疗作用、证候改善作用,并观察其临床应用的安全性,为同类药物的临床试验设计提供参考。

1 试验设计

采用区组随机、双盲、安慰剂平行对照、多中心临床研究,由北京市、天津市、湖北省、辽宁省、云南省、四川省的6家医院共同参与研究。试验设计严格遵循随机对照试验(RCT)的准则。小儿湿疹大多无需住院治疗,且试验药属于外用药,故宜选择门诊病例。

样本量:根据《药品注册管理办法》的相关规定,II期临床试验的试验组病例数一般不少于100例,本试验的试验组与对照组按1:1设计,同时考虑不超过20%的脱落病例,故本试验的总病例数为240例(即试验组120例、对照组120例)。

2 伦理学要求

本试验于2010年8月30日由天津中医药大学第一附属医院伦理委员会审查通过(TYLL2010038号)。伦理委员会对试验方案与知情同意书的伦理性与科学性予以审核。儿童伦理特点是受试者或其法定代理人必须在参加试验之前充分知情并签署知情同意书,以保护受试儿童的合法权益。每个作者对自己承担的工作内容负责。所有作者均已阅读和认可方案终稿并声明没有利益冲突。

3 受试者的选择

3.1 入选标准

(1)符合亚急性湿疹诊断标准^[2]者;(2)符合中医湿热证者^[6];(3)年龄2~14岁,性别不限;(4)皮损总面积不超过体表面积10%;(5)入选时靶皮损长直径2~10 cm;(6)自愿接受该药治疗,并签署知情同意书,知情同意过程符合GCP有关规定。

3.2 排除标准

(1)单纯的急、慢性湿疹患儿;(2)皮损合并细菌、病毒或真菌感染,及其他明显影响疗效评价的皮肤病者;(3)合并有心脑血管、肝、肾和内分泌、免疫、造血系统等严重原发性疾病,精神病患者;(4)已知对本药组成成分过敏者;(5)近2周内内服过类固醇药物,和(或)1周内内服过抗组胺类药物或外用过类固醇制剂者;(6)研究者认为不适合入选者。

表1 中医证候分级量化标准

Table 1 Quantitative classification criteria of TCM symptoms

皮损严重程度		无(0分)	轻度(1分)	中度(2分)	重度(3分)
靶	红斑	无	淡红色	红色	深红色
皮	丘疹/丘疱疹/水疱	无	1~2 个/cm ²	3~5 个/cm ²	≥6 个/cm ²
损	糜烂	无	少有糜烂	有糜烂	—
形	渗出/结痂/鳞屑	无	渗出/结痂/鳞屑少许	渗出/结痂/鳞屑较多	渗出/结痂/鳞屑很多
态	浸润	无	皮损表面有细小或粗大丘疹	轻度浸润	—
靶皮损面积		无	较疗前减小≥2/3 但未消失 皮损部位: _____ 靶皮损长径 _____ cm 靶皮损面积 _____ cm ²	较疗前减小≥1/3~<2/3	疗前皮损无论大小均计 3 分, 疗后无效或加重
瘙痒		无	偶尔瘙痒, 不影响学习生活或睡眠	瘙痒时轻时重, 需用药, 影响学习生活或睡眠	剧烈瘙痒, 严重影响学习生活或睡眠
全身皮损面积		计算标准: 每个自身手掌面积为 1%, 计 1 分, 不足 1 个为 0.5%, 不计分 实测值: _____% (诊前不超过 10%)			
兼症	计 0 分	计 1 分	舌脉	计 0 分	计 1 分
心烦	无	有	舌质	正常	舌质红
口渴	无	有	舌苔	正常	苔黄腻
大便干	无	有	脉象	正常	脉滑
尿黄	无	有			

中位数、最大值、上四分位数(Q1)、下四分位数(Q3)、95%置信区间(95% CI)做描述性统计分析。各处理组间的比较, 采用成组 *t* 检验。若考虑协变量的影响, 用协方差分析。

对定性数据, 以各种类的例数及其所占的百分比做描述性统计分析。计数资料各处理组组间的比较, 用 χ^2 检验、Fisher 精确概率法; 等级资料各处理组组间或组内治疗前后比较分析, 采用 Wilcoxon 秩和检验。若考虑到中心或其他因素的影响, 采用 CMH χ^2 检验。

所有统计计算均用 SAS v9.3 统计分析软件。除特别说明外, 假设检验均采用双侧检验。两组间整体比较检验水准 $\alpha=0.05$ 。

12 试验的质量控制

12.1 靶皮损照片标准化的 SOP

选择位于四肢及躯干部的靶皮损。(1) 使用数码相机拍照。(2) 每张照片上应标记有关信息, 包括: 试验中心号、病例随机号、受试者的姓名首字拼音缩写及访视时点等, 以便于识别。如 01 中心 001

号 ZHSA 治疗前。(3) 拍摄选择所观察的靶皮损部位, 随访拍摄时, 选择同一部位, 且相机的参数条件尽可能保持一致。(4) 拍摄时使用自动聚焦, 并将病损区域放置在框架的中央。(5) 每次拍摄 2~3 张照片。(6) 所有照片必须以*.bmp 格式统一保存到移动存储介质(U 盘)中。(7) 保存文件命名要求: 试验中心号、病例随机号、受试者的姓名、访视时点及序号。如 01001 治疗前 1 (01 中心 001 号病例治疗前第 1 张)。(8) 拍摄时点: 治疗前、治疗结束时、随访时。

12.2 靶皮损的测量

制作本试验专用、10 cm×10 cm 的透明塑料板, 基本刻度为 1 cm。测量时, 将透明塑料板罩在靶皮损上, 计算靶皮损面积, 计算单位 cm²。

12.3 受试儿童的依从性判定

在临床试验过程中, 受试儿童的依从性主要是按规定用药, 应使受试儿童及其家长充分理解按时服药的重要性, 严格按照规定用药, 避免自行加用其他治疗方法。试验用药依从性的判定, 一般采用计

数法: 试验用药依从性 = 实际应用次数 / 方案要求应用次数 $\times 100\%$

13 讨论

小儿湿疹净软膏为第6类中药新药。其Ⅱ期临床试验方案是在名老中医经验和前期动物实验研究的基础上, 为探索其对亚急性湿疹患儿的有效性并观察安全性而设计的。设计中, 笔者主要讨论了以下5方面问题。(1) 适应症的确定: 急性湿疹和亚急性湿疹可以表现为中医湿热证候。急性湿疹往往渗出较多, 不利于外用软膏的应用, 因此, 本研究选择表现为湿热证候的亚急性湿疹作为目标适应症。(2) 对照药的选择: 迄今, 尚未检索到符合公认有效、同类可比原则的小儿湿疹外用上市中药, 因此采用安慰剂对照, 以探索小儿湿疹净软膏的“绝对”有效性。鉴于本药为名老中医经验用药, 没有设计剂量探索。(3) 选择靶皮损作为有效性研究的载体: 评价湿疹外用软膏的有效性, 主要是观察药物对皮损形态和面积的改善情况。对于全身系统用药, 一般采用九分法计算全身皮损面积。本药为皮肤局部外用, 选择容易观测部位(四肢及躯干)的靶皮损, 对于皮损形态和面积的观测均方便适用。纳入时, 一般规定靶皮损的长直径在2~10 cm。规定全身皮损面积不超过10%, 是为了避免全身遗漏涂药影响疗效的评价。(4) 中医症状体征与舌脉的分级量化: 小儿湿疹湿热证的中医证候评价基于本项目专家组制定的分级量化标准。该标准分皮损严重程度和兼症、异常舌脉3部分。其中, 皮损形态也是有效性评价的主要指标之一。该标准(包括皮损形态)的制定, 参考了国内外最新研究成果^[6, 8-10], 在目前湿疹有效性评价缺乏公认标准的情况下, 不失为一种行之有效的办法。(5) 试验的质量控制: 作为皮肤局部用药, 应重视两方面的质量控制。一是保证真实性和疗效评价所需的靶皮损照片, 二是靶皮损面积的测量。为此, 本方案制定了《靶皮损照片标准化的 SOP》, 制作了用于靶皮损面积测量的专用透明塑料板, 对于皮损外用软膏的临床评价具有一定的借鉴价值。

总之, 小儿湿疹净软膏Ⅱ期临床试验方案在设计上借鉴国内外最新研究成果, 在确定目标人群、疗效评价方法等方面均有独到之处。在安全性评价方面, 针对儿童弱势群体, 遵循风险和不适、痛苦最小化的原则, 保护受试儿童的健康与利益。

志谢: 感谢以下合作医院的专家参加了试验方案的讨论, 并提出许多建设性意见: 湖北省中医院、辽宁中医药大学附属医院、云南省中医院、中国中医科学院广安门医院、成都中医药大学附属医院。

参考文献

- [1] 高慧荣. 美国最新临床医学问答: 皮肤病学 [M]. 第1版. 北京: 海洋出版社, 2001: 64.
- [2] 赵 辨. 临床皮肤病学 [M]. 第3版. 南京: 江苏科学技术出版社, 2001: 604-607.
- [3] 全军中医药学会皮肤病专业委员会. 湿疹皮炎中西医结合诊疗共识 (2009) [J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2009, 8(5): 327.
- [4] Williams H C. Clinical practice: Atopic dermatitis [J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(22): 2314-2324.
- [5] 曾晓会, 杜铁良, 陈玉兴, 等. 小儿湿疹软膏对动物接触性湿疹模型的影响 [J]. 江西中医学院学报, 2012, 24(1): 50-52.
- [6] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 (试行) [M]. 第1版. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 295-298.
- [7] FDA. Guidance for industry: Skin irritation and sensitization testing of generic transdermal drug products [S/OL]. (1999-12-16) [2013-10-26]. <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>.
- [8] 黄 岚, 曾宪玉, 段逸群, 等. 0.05%卤米松乳膏治疗皮炎湿疹类皮肤病多中心、随机对照、开放研究 [J]. 临床皮肤科杂志, 2004, 33(6): 276-278.
- [9] 孙建方, 郑志忠, 顾 军, 等. 0.05%地奈德乳膏治疗湿疹的多中心随机双盲、对照研究 [J]. 中华皮肤科杂志, 2006, 39(1): 26-28.
- [10] 万苗坚, 赖 维, 黄怀球, 等. 倍他米松新霉素软膏治疗湿疹的随机、双盲、平行对照临床研究 [J]. 中国新药与临床杂志, 2006, 25(7): 545-547.