

黄莪胶囊治疗良性前列腺增生症疗效分析

王如伟¹, 叶剑锋¹, 吕 燊¹, 贾金铭², 宁克勤³, 陈 磊⁴, 刘树硕⁵

1. 浙江康恩贝制药股份有限公司, 浙江省中药制药技术重点实验室, 浙江 杭州 310052

2. 中国中医科学院广安门医院, 北京 100053

3. 江苏省中医院, 江苏 南京 210029

4. 上海中医药大学附属龙华医院, 上海 200032

5. 浙江中医药大学附属第一医院, 浙江 杭州 310006

摘要: **目的** 探讨黄莪胶囊治疗良性前列腺增生症的疗效和安全性。**方法** 采用随机、开放、平行对照的多中心 II、III 期临床试验及补充临床试验, 869 例入选病例为经确诊的良性前列腺增生患者。试验组 516 例, 服用黄莪胶囊, 每日 3 次, 每次 4 粒; II、III 期临床试验对照组患者分别有 117、162 例, 均服用癃闭舒胶囊, 每日 2 次, 每次 3 粒; 补充临床试验对照组患者 74 例, 服用安慰剂, 每日 3 次, 每次 4 粒, 疗程均为 42 d。**结果** 黄莪胶囊对良性前列腺增生患者气虚血瘀、湿热阻滞证的主要疗效指标 IPSS 积分、终点尿流率的改善均有临床意义。**结论** 黄莪胶囊是一种治疗良性前列腺增生症气虚血瘀、湿热阻滞证安全有效的中药。

关键词: 黄莪胶囊; 良性前列腺增生; 疗效; 安全性; 气虚血瘀

中图分类号: R287 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253 - 2670(2012)04 - 0757 - 04

Analysis on efficacy of Huang'e Capsule on benign prostatic hyperplasia

WANG Ru-wei¹, YE Jian-feng¹, LV Shen¹, JIA Jin-ming², NING Ke-qin³, CHEN Lei⁴, LIU Shu-shuo⁵

1. Zhejiang Key Laboratory of Chinese Materia Medica Pharmaceutical Technology, Zhejiang CONBA Pharmaceutical Co., Ltd., Hangzhou 310052, China

2. Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China

3. Jiangsu Province Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029, China

4. Affiliated Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China

5. The Frist Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, China

Key words: Huang'e Capsule; benign prostatic hyperplasia; efficacy; safety; qi deficiency and blood stasis

黄莪胶囊由黄芪、桃仁、莪术、大黄、土茯苓、薏苡仁、益母草、夏枯草、肉桂、北豆根、桔梗、川牛膝共 12 味中药组成, 具有益气活血、清热利湿的功效, 临床上用于治疗 I、II 期良性前列腺增生气虚血瘀、湿热阻滞证。为进一步验证黄莪胶囊对良性前列腺增生的疗效, 2001—2010 年进行一系列多中心随机、开放、平行对照的 II 期、III 期临床试验及补充临床试验, 探讨黄莪胶囊治疗良性前列腺增生的疗效和安全性。

1 资料与方法

1.1 临床资料

1.1.1 诊断标准 参照《国际协调委员会有关前列腺疾病患者诊断和治疗的推荐意见》^[1]制定病例入选标

准: 50 岁以上男性, 有尿频、排尿困难症状, 直肠指诊、B 超检查及尿流率检查确诊为良性前列腺增生症。

中医证候诊断标准: 证候, 气虚血瘀、湿热阻滞证。主症: 排尿困难; 次症: 尿意频急或小腹胀满、胀痛、精神疲乏、纳少气短、舌淡紫或有瘀点, 苔薄黄腻、脉细涩或弦细或细弱。

1.1.2 纳入标准 符合良性前列腺增生症诊断标准及中医气虚血瘀、湿热阻滞证辨证标准者; 年龄在 50~80 岁(含 50 和 80 岁)男性; 近 1 周以来未使用治疗良性前列腺增生症的药物; 知情同意, 志愿受试。获得知情同意书过程应符合 GCP 规定。

1.1.3 排除标准 因合并腰椎间盘突出症、椎管狭窄、下腹及盆腔大手术、严重糖尿病等原因引起的

收稿日期: 2011-12-01

基金项目: 国家“十五”科技攻关计划重大项目(2001BA701A701-29)

作者简介: 王如伟, 男, 博士生导师。Tel: (0571)87774776 E-mail: wangrw@conbagroup.com

神经原性膀胱疾病, 膀胱新生物、输尿管间嵴、精阜肥大、膀胱颈硬化症、前列腺癌等患者; 前列腺增生第 3 期合并肾功能受损者; 本次发病后已使用其他治疗前列腺增生的药物者; 具有严重的原发性心血管病变、肝脏病变、肾脏病变、血液学病变、肺脏疾病、或影响其生存的严重疾病, 如肿瘤或艾滋病者; 怀疑或确有酒精、药物滥用病史, 或者根据研究者的判断具有降低入组可能性或使入组复杂化的其他病变, 如工作环境经常变动等易造成失访的情况; 过敏体质, 如对两种或两种以上药物或食物过敏史者; 或已知对本药成分过敏者; 正在参加其他药物临床试验的患者。

1.2 治疗方法

II 期、III 期临床试验均采用分层区组随机、双盲、阳性药物平行对照的多中心临床试验, 补充临床试验采用安慰剂平行对照的多中心临床试验。II、III 期临床试验中, 试验组患者口服黄莪胶囊(浙江康恩贝制药股份有限公司提供), 每次 4 粒, 每日 3 次, 疗程 42 d; 对照组患者口服癍闭舒胶囊(石家庄市科迪药业有限公司生产), 每次 3 粒, 每日 2 次, 疗程 42 d。补充临床试验中, 试验组患者口服黄莪胶囊(浙江康恩贝制药股份有限公司提供), 每次 4 粒, 每日 3 次, 疗程 42 d; 对照组患者口服安慰剂(浙江康恩贝制药股份有限公司提供), 每次 4 粒, 每日 3 次, 疗程 42 d。

至所有试验结束, 补充临床试验中, 试验组 74 例、安慰剂组 74 例完成试验; II 期临床试验中, 试验组 118 例、对照组 117 例完成试验; III 期临床试验中, 试验组 324 例、对照组 162 例完成试验, 整个临床试验中共有 516 例病例服用黄莪胶囊。

1.3 观察指标

每 14 天复诊 1 次, 记录相关结果, 观察治疗后国际前列腺症状评分(I-PSS)、最大尿流率的变化, 同时观察排尿症状对生活质量的影 响, 以及相关症状及体征、前列腺 B 超检查、残余尿量的变化。通过观察心、肝、肾功能及可能出现的不良反应, 评价黄莪胶囊的安全性。

1.4 疗效判定标准

总体疗效标准: 显效, 治疗后最大尿流率改善 ≥ 3 mL/s, 或 I-PSS 评分降低 $\geq 60\%$; 有效, 治疗后最大尿流率改善 ≥ 3 mL/s, 或 I-PSS 评分降低 $\geq 30\%$; 无效, 未达有效标准。

中医证候疗效标准: 临床控制, 证候积分减少 \geq

90%; 显效, $60\% \leq$ 证候积分减少 $< 90\%$; 有效, $30\% \leq$ 证候积分减少 $< 60\%$; 无效, 证候积分减少 $< 30\%$ 。

1.5 统计学处理

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 计数资料采用 χ^2 检验, 组间比较采用 t 检验。

2 结果

2.1 总体疗效比较

II 期临床试验结果显示, 试验组显效 18 例, 有效 94 例, 无效 6 例, 总有效率 94.9%; 对照组显效 9 例, 有效 93 例, 无效 15 例, 总有效率 87.2%, 两组差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 结果见表 1。

III 期临床试验结果显示, 试验组显效 46 例, 有效 219 例, 无效 59 例, 总有效率 81.73%; 对照组显效 18 例, 有效 102 例, 无效 42 例, 总有效率 74.07%, 两组差异不显著 ($P > 0.05$), 结果见表 2。

补充临床试验结果显示, 试验组显效 25 例, 有效 38 例, 无效 11 例, 总有效率 84.72%; 安慰剂组显效 1 例, 有效 26 例, 无效 47 例, 总有效率 36.11%, 两组差异非常显著 ($P < 0.001$), 结果见表 3。

2.2 I-PSS 评分变化比较

II 期临床试验结果显示, 试验组和对照组患者

表 1 II 期临床试验两组疗效比较

Table 1 Comparison on efficacy in phase II clinical trials between two groups

组别	例数	显效		有效		无效		总有效率 / %
		/ 例	/ %	/ 例	/ %	/ 例	/ %	
试验	118	18	14.90	94	80.00	6	5.10	94.90
对照	117	9	7.70	93	79.50	15	12.80	87.20

表 2 III 期临床试验两组疗效比较

Table 2 Comparison on efficacy in phase III clinical trials between two groups

组别	例数	显效		有效		无效		总有效率 / %
		/ 例	/ %	/ 例	/ %	/ 例	/ %	
试验	324	46	14.24	219	67.49	59	18.26	81.73
对照	162	18	11.11	102	62.96	42	25.93	74.07

表 3 补充临床试验两组疗效比较

Table 3 Comparison on efficacy in additional clinical trials between two groups

组别	例数	显效		有效		无效		总有效率 / %
		/ 例	/ %	/ 例	/ %	/ 例	/ %	
试验	74	25	33.33	38	51.39	11	15.28	84.72***
安慰剂	74	1	1.39	26	34.72	47	63.89	36.11

与安慰剂组比较: *** $P < 0.001$

*** $P < 0.001$ vs placebo group

I-PSS 积分与本组治疗前比较差异显著 ($P < 0.001$), 表明黄莪胶囊与癃闭舒胶囊对 I-PSS 积分均有改善作用, 两组间比较无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 4。

III 期临床试验结果显示, 试验组和对照组患者 I-PSS 积分与本组治疗前比较差异显著 ($P < 0.001$),

表明黄莪胶囊与癃闭舒胶囊对 I-PSS 积分均有改善作用, 两组间疗效比较无显著差异 ($P > 0.05$), 见表 5。

补充临床试验结果显示, 试验组和安慰剂组患者 I-PSS 积分与本组治疗前比较差异显著 ($P < 0.001$), 且两组间差异显著 ($P < 0.001$), 结果见表 6。

表 4 II 期临床试验两组 I-PSS 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on I-PSS in phase II clinical trials between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	I-PSS			
		治疗前	治疗第 2 周	治疗第 4 周	治疗后
试验	118	16.2 ± 4.11	13.90 ± 3.74 ^{###}	11.21 ± 3.95 ^{###}	8.7 ± 4.33 ^{###}
对照	117	15.9 ± 3.73	13.21 ± 3.28 ^{###}	10.38 ± 3.30 ^{###}	8.5 ± 3.73 ^{###}

与本组治疗前比较: ^{###} $P < 0.001$

^{###} $P < 0.001$ vs pretreatment of same group

表 5 III 期临床试验两组 I-PSS 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison on I-PSS in phase III clinical trials between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	I-PSS			
		治疗前	治疗第 2 周	治疗第 4 周	治疗后
试验	324	20.96 ± 5.46	17.45 ± 4.59 ^{###}	14.43 ± 4.62 ^{###}	11.80 ± 4.89 ^{###}
对照	162	20.31 ± 5.17	17.59 ± 4.21 ^{###}	14.59 ± 4.32 ^{###}	11.76 ± 4.52 ^{###}

与本组治疗前比较: ^{###} $P < 0.001$

^{###} $P < 0.001$ vs pretreatment of same group

表 6 补充临床试验两组 I-PSS 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 6 Comparison on I-PSS in additional clinical trials between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	I-PSS			
		治疗前	治疗第 2 周	治疗第 4 周	治疗后
试验	74	19.89 ± 5.36	16.66 ± 4.94 ^{###}	13.54 ± 5.22 ^{###}	10.91 ± 5.89 ^{###***}
安慰剂	74	18.27 ± 4.53	16.88 ± 4.44 ^{###}	15.66 ± 4.41 ^{###}	15.10 ± 4.60 ^{###}

与本组治疗前比较: [#] $P < 0.05$ ^{##} $P < 0.01$ ^{###} $P < 0.001$; 与安慰剂组比较: ^{**} $P < 0.01$ ^{***} $P < 0.001$, 下表同

[#] $P < 0.05$ ^{##} $P < 0.01$ ^{###} $P < 0.001$ vs pretreatment of same group; ^{**} $P < 0.01$ ^{***} $P < 0.001$ vs placebo group, same as below

2.3 其他观察指标变化比较

II 期及 III 期临床试验结果显示, 试验组和对照组患者的最大尿流率、前列腺体积、残余尿量与本组治疗前比较均具有显著差异 ($P < 0.01$), 表明黄莪胶囊与癃闭舒胶囊对各指标的改善均有临床意义, 且两组间疗效比较无统计学意义 ($P > 0.05$)。II 期临床试验结果见表 7, III 期临床试验结果见表 8。

补充临床试验结果显示, 试验组患者最大尿流率、前列腺体积、残余尿量与本组治疗前比较均有

显著差异 ($P < 0.01$); 与安慰剂组间比较, 最大尿流率有显著差异 ($P < 0.01$), 而前列腺体积及残余尿量的差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 结果见表 9。

2.4 安全性及不良反应

在 II 期临床试验中与药物有关的不良反应, 试验组 15 例, 主要为肝肾功能的改变 (8 例, 6.78%) 和包括腹胀、泛酸、腹泻在内的胃部不适 (3 例, 2.54%), 此外血常规有轻度改变 (4 例, 3.39%), 如血小板下降, 白细胞升高等。对照组出现 17 例不

表 7 II 期临床试验两组部分指标观察 ($\bar{x} \pm s$)

Table 7 Observation on some indexes in phase II clinical trials between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	最大尿流率 / (mL·s ⁻¹)		前列腺体积 / mL		残余尿量 / mL	
		治疗前	治疗第 2 周	治疗前	治疗第 2 周	治疗前	治疗第 2 周
试验	118	11.40 ± 5.61	14.00 ± 3.73 ^{##}	37.20 ± 23.31	33.20 ± 18.26 ^{##}	38.40 ± 63.37	27.00 ± 55.56 ^{##}
对照	117	11.20 ± 3.04	13.70 ± 3.01 ^{##}	38.40 ± 24.69	34.00 ± 20.71 ^{##}	30.60 ± 45.89	18.70 ± 33.76 ^{##}

表 8 III 期临床试验两组部分指标观察 ($\bar{x} \pm s$)Table 8 Observation on some indexes in phase III clinical trials between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	最大尿流率 / (mL·s ⁻¹)		前列腺体积 / mL		残余尿量 / mL	
		治疗前	治疗第 2 周	治疗前	治疗第 2 周	治疗前	治疗第 2 周
试验	324	10.98±4.44	14.69±5.45 ^{###}	43.48±25.20	39.84±24.69 ^{##}	40.44±46.03	26.07±28.81 ^{##}
对照	162	10.46±2.96	13.60±4.45 ^{##}	45.40±23.79	41.94±24.79 [#]	37.59±32.16	31.57±35.06 ^{##}

表 9 补充临床试验两组部分指标观察 ($\bar{x} \pm s$)Table 9 Observation on some indexes in additional clinical trials between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	最大尿流率 / (mL·s ⁻¹)		前列腺体积 / mL		残余尿量 / mL	
		治疗前	治疗第 2 周	治疗前	治疗第 2 周	治疗前	治疗第 2 周
试验	74	10.75±2.83	15.51±5.52 ^{###}	37.16±16.55	34.90±15.99 ^{##}	26.47±45.09	14.00±35.71 ^{##}
对照	74	11.88±3.56	13.20±4.15 ^{##}	33.56±11.50	32.15±13.69 ^{##}	18.60±21.78	12.79±20.22 ^{##}

不良反应, 主要表现为肝肾功能 ALT、BUN、SCr 轻度改变 (7 例, 5.98%), 胃肠道不适 (5 例, 4.27%), 如恶心、腹胀、大便稀溏, 血常规检查, 血小板低于正常值 (1 例, 0.85%), 泌尿系统出现服药后尿白细胞 (1 例, 0.9%), 以及头痛、少气懒言、肝区隐痛 (各 1 例, 0.9%)。

在 III 期临床试验中出现与药物可能有关或可疑的不良反应事件, 试验组有 18 例, 主要为 ALT、BUN、Scr 轻度地可逆性升高 (7 例, 2.16%), 尿红细胞, 尿痛 (4 例, 1.23%), 消化系统症状为腹痛、腹泻、腹胀、胃部不适 (5 例, 1.54%), 心血管系统症状为胸闷不适、早搏频发感 (2 例, 0.62%)。对照组可能与药物有关的不良事件共有 13 例, 主要表现为 ALT、BUN、SCr 轻度改变 (7 例, 4.32%), 服药后尿常规检查有尿红细胞 (2 例, 1.23%), 血常规中性粒细胞及淋巴细胞轻度异常 (1 例, 0.6%), 消化系统症状胃部不适、大便次数增多、恶心 (3 例, 1.9%)。

在补充临床试验中, 试验组有 6 例患者出现与药物可能有关或可疑的不良反应, 表现为 ALT 轻度改变 (1 例, 1.35%)、轻度尿蛋白异常 (3 例, 4.05%)、腹胀 (1 例, 1.35%), 以及 WBC、RBC、HGB 轻度下降 (1 例, 1.35%)。安慰剂组出现 12 例不良事件, 主要有 ALT 异常 (1 例, 1.4%), 心血管系统轻度异常 (3 例, 4.1%), 血常规轻度异常 (4 例, 5.4%), 中性粒细胞、淋巴细胞、血红蛋白异常, 尿红细胞、尿蛋白异常 (3 例, 4.1%), 腹胀 (1 例, 1.4%)。

II、III 期及补充临床试验中未见严重不良事件和不良反应。

3 讨论

良性前列腺增生是老年男性常见病, 以排尿困

难、小便频数或尿闭等下尿路梗阻症状为临床特点。随着人口老龄化趋势的发展, 良性前列腺增生发病率呈上升趋势。黄莪胶囊是由中国中医科学院广安门医院院内制剂消癃通闭胶囊的基础上研制而成, 其院内以往病例的临床观察结果显示该药可明显改善患者排尿症状, 改善患者的生活质量, 其综合疗效评价优于同期对照的保列治、舍尼通等同类化学药^[2]。临床前药效学研究结果表明其对犬 α_1 受体有抑制作用, 能抑制犬前列腺增生, 抑制大鼠前列腺上皮的增生, 解除血管痉挛, 显著抑制小鼠血小板聚集, 改善大鼠肠系膜微循环, 舒张大鼠胸主动脉及拮抗去肾上腺素对上述血管的收缩作用, 并显示有活血化瘀作用^[3]。急性毒性试验和长期毒性试验未见明显不良反应。

II、III 期及补充临床试验结果提示, 黄莪胶囊能明显缩小良性前列腺增生患者的前列腺体积, 减少残余尿量, 对患者气虚血瘀、湿热阻滞证的主要疗效指标 I-PSS 积分、终点尿流率的改善作用均有临床意义, 且未见严重不良反应事件, 因此推荐黄莪胶囊作为治疗良性前列腺增生的临床中药。

参考文献

- [1] 顾方六. 国际协调委员会有关前列腺疾病患者诊断和治疗方法的推荐意见 [J]. 中华泌尿外科杂志, 1994, 15(3): 230-235.
- [2] 贾金铭, 李寅增, 孙利民, 等. 消癃通闭胶囊治疗良性前列腺增生症的疗效观察及机理研究 [J]. 中医杂志, 1998, 39(11): 664-667.
- [3] 贾金铭, 刘猷枋, 李寅增, 等. 中药消癃通闭改善排尿困难及减小前列腺体积的机制研究 [J]. 医学研究杂志, 2007, 36(9): 59.