

中国劲酒缓解肾阳虚证患者主要症状的临床观察

陆世广¹, 李静², 张亚方¹, 王磊¹, 杨跃军¹, 陈默思¹, 石姣¹, 刘源才^{1*}

(1. 劲牌有限公司, 中药保健食品质量与安全湖北省重点实验室, 湖北黄石 435100; 2. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300100)

摘要: **目的** 探讨中国劲酒(仙茅、当归、肉苁蓉等)缓解肾阳虚证患者主要症状的有效性和安全性。**方法** 120例患者随机均分为对照组和试验组, 试验组患者饮用中国劲酒 50 mL 8周, 对照组患者饮用含 10% 药量的中国劲酒 50 mL 8周。在 0 天、第 4 周和第 8 周, 建立肾阳虚证症状分级量表、饮酒后体表温度变化曲线, 收集血样并检测血液流变学, 比较 2 组饮酒前后肾阳虚证候积分、单项症状积分、体表温度和血液流变学。**结果** 试验组肾阳虚证候临床痊愈率(31.034%)显著高于对照组(5.172%) ($P=0.000$); 试验组总显效率(69.966%)显著高于对照组(34.483%) ($P=0.000$); 试验组畏寒肢冷临床痊愈率(35.593%)显著高于对照组(6.667%) ($P=0.000$); 试验组纤维蛋白原 [(2.845 ± 0.724) g/L] 显著高于对照组 [(2.500 ± 0.395) g/L] ($P=0.004$); 2 组间不良事件发生率无显著差异 ($P=0.619$)。同时, 中国劲酒还改善了患者腰膝酸软、性欲减退、精神萎靡、夜尿频多和下肢浮肿。**结论** 中国劲酒能有效改善肾阳虚证患者主要症状, 提升体表温度的基础值, 并延长饮酒后体表温度升高的持续时间。

关键词: 中国劲酒; 肾阳虚证; 体表温度; 血液流变学; 畏寒肢冷; 纤维蛋白原

中图分类号: R287

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2018)03-0562-09

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2018.03.011

Clinical observation of main symptoms relief by Chinese Jing Liqueur in patients with Kidney Yang Deficiency Syndrome

LU Shi-guang¹, LI Jing², ZHANG Ya-fang¹, WANG Lei¹, YANG Yue-jun¹, CHEN Mo-si¹, SHI Jiao¹, LIU Yuan-cai^{1*}

(1. Hubei Provincial Key Laboratory for Quality and Safety of Chinese Medicinal Health Foods, Jingpai Co., Ltd., Huangshi 435100, China; 2. The First Hospital Affiliated to Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300100, China)

ABSTRACT: AIM To investigate the efficacy and safety of Chinese Jing Liqueur (*Curculiginis Rhizoma*, *Angelicacae sinensis Radix*, *Cistanches Herba*, etc.) in relieving main symptoms of patients with Kidney Yang Deficiency Syndrome. **METHODS** Within eight-week trial, one hundred and twenty patients randomly and equally assigned to control group and experimental group took 50 mL Chinese Jing Liqueur and 50 mL 10% diluted Chinese Jing Liqueur, respectively. The grading scale for Kidney Yang Deficiency Syndrome and change curve for body surface temperature after drinking were established on day 0, the 4th week day and the 8th week day. The blood samples were collected for blood hemorheologies detection as well. An array of measurements before and after drinking, the Kidney Yang Deficiency Syndrome scores, single symptom scores, body surface temperature and hemorheologies between the two groups were thus compared. **RESULTS** The experimental group displayed a significantly higher clinical cure rate (31.034%) than the control group (5.172%) ($P=0.000$), total effective rate (69.966%) than the control group (34.483%) ($P=0.000$). The experimental group didn't compromise its superiority to the control group if evaluated by improvement in chilly sensation and the cold limbs (35.593% to 6.667%, $P=0.000$); and by the fibrinogen level [(2.845 ± 0.724) g/L to (2.500 ± 0.395) g/L, $P=0.004$]. No signifi-

收稿日期: 2017-09-05

作者简介: 陆世广(1981—), 男, 硕士, 从事中药保健酒药理研究。E-mail: lushiguang@jingpai.com

* 通信作者: 刘源才(1973—), 男, 教授, 从事保健酒研发。E-mail: liuyuancai@jingpai.com

cant difference in incidence of adverse reactions between the two groups was observed ($P = 0.619$). Meanwhile, Chinese Jing Liqueur's power in improving the patients' fatigue and weakness of waist and knees, hyposexuality, listlessness, nocturia and lower extremity edema was noticed as well. **CONCLUSION** For patients with Kidney Yang Deficiency Syndrome, Chinese Jing Liqueur proves its efficacy in improving their main symptoms through enhancing the basic skin temperature and prolonging the duration of skin temperature rise.

KEY WORDS: Chinese Jing Liqueur; Kidney Yang Deficiency Syndrome; skin temperature; hemorheology; chills sensation and the cold limbs; fibrinogen

肾阳虚证是临床常见的中医证型,以畏寒肢冷、腰膝酸软、性欲减退、精神萎靡、夜尿频多、发槁齿摇等为典型表现,患者可能并无明确疾病,但这些症状仍严重干扰了其生活质量。中国劲酒是国内外知名保健酒,主要原料为优质白酒、水、淮山药、仙茅、当归、肉苁蓉、枸杞子、黄芪、淫羊藿、肉桂、丁香、冰糖,也是国家食品药品监督管理局批准的保健食品,在免疫调节和抗疲劳方面有着显著的功效,适用于现今人们对亚健康的主要调节需求^[1]。但中国劲酒改善肾阳虚证患者各单项症状及相关证候的临床研究一直还没有开展,为了研究其在缓解以疲劳为主要表现的亚健康状态的有效性和安全性,劲牌有限公司在天津中医药大学第一附属医院、三明市第一医院、江门市五邑中医院、宁波市第二医院、南通大学附属医院开展多中心临床研究,以北京博诺威医药科技发展有限公司为第三方临床试验监查单位,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2014年10月—2014年12月在天津中医药大学第一附属医院、三明市第一医院、江门市五邑中医院、宁波市第二医院、南通大学附属医院诊断为肾阳虚证的患者120例,均为男性,随机分为对照组和试验组,每组60例。对照组年龄30.2~59.9岁,平均(44.7±8.9)岁;试验组年龄30.3~60.0岁,平均(43.2±10.2)岁,2组患者生命体征(血压、呼吸、心率、体温)、人口学资料(年龄、身高、体质量、民族、职业等)、病史分析(药物过敏史、既往病史和研究前用药史)差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 诊断标准 参照2002年版《中药新药临床研究指导原则》(试行)肾阳虚证诊断标准^[2],主症为畏寒肢冷、腰膝酸软、性欲减退,次症为精神不振、夜尿频多、下肢浮肿、发槁齿摇、舌质淡苔白、脉沉迟、无力,具备以上主症2项、次症2项,即可诊断为肾阳虚证。因本研究观察肾阳虚证

畏寒肢冷人群,故主症畏寒肢冷必备。

1.3 纳入标准 (1)肾阳虚证症状分级表中畏寒肢冷症状程度为中度及以上;(2)年龄30~60岁;(3)患者知情同意;(4)能主动配合随访。

1.4 排除标准 (1)因外伤或其他疾病造成的末梢循环不良者;(2)患有疾病(如心血管疾病、青光眼、周期性麻痹、肌无力等)或肾功能、肝功能严重异常而不适宜饮酒者;(3)近期有生育计划者;(4)对药材组分及酒精过敏者;(5)有酒精、药物滥用史者;(6)研究者认为不适合入选者。

1.5 分组及治疗 本研究设计为随机、双盲、10%药量中国劲酒平行对照和多中心临床研究,入组120例,用数字表法随机分为试验组和对照组,每组60例,共观察8周,饮用方法^[3]如下。试验组:中国劲酒,酒精度35°,每瓶装50 mL,生产批号P1406999,每日1次(50 mL),晚上佐餐饮用,每周饮用5 d,停饮2 d;对照组:10%药量中国劲酒(含中国劲酒组方中药量的10%,糖度和颜色与原产品一致),酒精度35°,外观、装量、包装及饮用方法均与试验组相同。饮用期8周,在0、4、8周各访视1次。试验品编码由统计单位(北京博诺威医药科技发展有限公司)按中心分层根据随机表产生,试验用酒在检查合格后由统计单位负责编盲(分装、标签、应急信件制备等)。临床试验过程遵循《赫尔辛基宣言》^[4]、国家食品药品监督管理局《药物临床试验质量管理规范(GCP)》^[5],于2014年9月26日获得试验负责单位伦理委员会审查通过,伦理批件号TYLL2014[Y]字021。

1.6 有效性评价

1.6.1 主要疗效指标 受试者饮用结束后畏寒肢冷改善情况(0、4、8周)。比较2组受试者末次饮酒后,较基线0 d肾阳虚证总体改善情况。鉴于中药保健酒的自身特点,结合畏寒肢冷的临床表现,本研究将第1次饮酒后体表温度的变化定义为第0天,并作为基线,研究过程中访视点的体表温

度变化分别定义为第4周和第8周。

1.6.2 畏寒肢冷改善疗效评定标准^[2] (1) 临床痊愈: 治疗后症状消失; (2) 显效: 治疗后症状明显好转, 分值下降2个级别; (3) 有效: 治疗后症状改善, 分值下降1个级别; (4) 无效: 治疗后症状无改变或恶化。

1.6.3 肾阳虚证疗效评价标准^[6] (1) 临床痊愈: 中医临床症状、体征消失或基本消失, 证候积

分减少 $\geq 90\%$; (2) 显效: 中医临床症状、体征明显改善, 证候积分减少70%~90%; (3) 有效: 中医临床症状、体征均有好转, 证候积分减少30%~70%; (4) 无效: 中医临床症状、体征均无明显改善, 甚至加重, 证候积分减少不足30%。再计算疗效指数, 公式为疗效指数 = [(治疗后得分 - 治疗前得分) / 治疗前得分] $\times 100\%$ 。肾阳虚证评定量表见表1。

表1 肾阳虚证评定量表

Tab. 1 Rating scales of Kidney Yang Deficiency Syndrome

主症	正常(0分)	轻度(2分)	中度(4分)	重度(6分)
畏寒肢冷	无	轻度畏寒, 手足冰凉	中度畏寒, 肘膝关节以下不温	重度畏寒, 四肢发冷, 得温不解
腰膝酸软	无	腰膝酸软较轻	腰膝酸软时而作痛	腰膝酸软经常作痛
性欲减退	无	性欲降低	偶有性要求	阳痿或性冷淡
次症	正常(0分)	轻度(1分)	中度(2分)	重度(3分)
精神萎靡	无	精神萎靡	精神萎靡不振	精神萎靡不振, 反应迟钝
夜尿频多	无	夜尿1~2次	夜尿3~4次	夜尿5次以上
下肢浮肿	无	下肢浮肿, 按之微陷	下肢浮肿, 按之凹陷	下肢浮肿, 按之没指
发槁齿摇	无	发无光泽, 牙齿稍动	发槁, 牙齿松动	发槁, 牙齿脱落

1.6.4 次要疗效指标 (1) 受试者饮酒后肾阳虚证的证候疗效(0、4、8周, 比较2组受试者末次饮酒后较基线0d肾阳虚证各单项症状的改善情况); (2) 受试者饮酒后肾阳虚证(腰膝酸软、性欲减退、精神萎靡、夜尿频多、下肢浮肿和发槁齿摇)的改善程度(0、4、8周); (3) 受试者饮酒后体表温度(手心)的改变情况(0、4、8周); (4) 受试者饮酒后体表温度升高的持续时间(0、4、8周); (5) 受试者饮酒前后血流变的变化情况(0、8周); (6) 受试者饮用后疗效总评(global improvement, GI)(8周)。

1.7 实验室检查 试验结束后, 抽取受试者晨起空腹时的肘静脉血5 mL。采用GD3LBY-N6全自动清洗旋转式黏度计(80孔)[西化仪(武汉)科技有限公司], 检测全血高切黏度、全血低切黏度、血浆黏度、纤维蛋白原、红细胞聚集指数、血沉。

1.8 统计学分析 根据变量的分布特征, 采用t检验或秩和检验对受试者的年龄、身高、体质量等定量数据进行比较; 采用卡方检验或Fisher确切概率检验对受试者的民族、职业、药物过敏史、既往史、研究前用药史等分类变量进行比较; 采用考虑中心效应的双向无序CMH χ^2 检验对疾病疗效、中医证候疗效和单项证候疗效的组间差异进行统计学检验; 采用 χ^2 检验比较有效率的组间差异; 采用t检验比较饮用后温度变化的组间差异。

2 结果

本研究共入组受试者120例, 试验组和对照组各60例, 其中试验组完成病例56例, 脱落2例, 剔除2例; 对照组完成病例58例, 脱落2例。鉴于背景资料、有效性评价、安全性分析等部分的FAS(全分析数据集)结果与PPS(符合方案数据分析)完全一致, 为了便于说明, 本研究只采用FAS数据进行统计分析, 下同。

全分析数据集(full analysis set, FAS): 包括随机入组、至少饮酒1次、并至少有1次访视记录的全部受试者, 用全分析数据集进行ITT分析。对主要疗效评价指标的缺失值, 采用最近一次观测数据结转至试验最终结果的方法(LOCF法)。

符合方案数据分析(per-protocol set, PPS): 包括遵守试验方案、基线变量没有缺失、主要变量可以测定、没有对试验方案有重大违反的全部受试者。

2.1 畏寒肢冷 见表2。疗效总评(GI): 采用0~7分的8级记分法, 根据被评者目前病情与入组时相比作出评定, 分别为0分未评、1分显著进步、2分进步、3分稍进步、4分无变化、5分稍恶化、6分恶化、7分严重恶化。入组时, 2组受试者畏寒肢冷症状评分差异无统计学意义($P = 0.521$); 试验组临床痊愈率35.593%, 对照组6.667%, 组间差异均有统计学意义($P = 0.000$); 试验组总显效率69.492%, 对照组35.000%, 组间差异均有统计学意义($P = 0.000$)。多中心畏寒

肢冷综合分析见表3、图1。各中心之间的结果一致，见表4。

表2 畏寒肢冷评分(0 d)

Tab. 2 Scores for chilly sensation and the cold limbs

评分/分	中国劲酒组/[例(%)]	10%药量中国劲酒组/[例(%)]	统计量	P值
0	0(0.000)	0(0.000)		
2	0(0.000)	0(0.000)		
4	37(62.712)	41(68.333)	0.413	0.521
6	22(37.288)	19(31.667)		
合计	59(100.000)	60(100.000)		

表3 畏寒肢冷分析(第8周)

Tab. 3 Analysis of chilly sensation and the cold limbs (the 8th week)

指标	中国劲酒组/[例(%)]	10%药量中国劲酒组/[例(%)]	统计量	P值
临床痊愈	21(35.593)	4(6.667)		
显效	20(33.898)	17(28.333)		
有效	17(28.814)	29(48.333)	21.687	0.000
无效	1(1.695)	10(16.667)		
合计	59(100.000)	60(100.000)		

注:总显效率=[(临床痊愈病例+显效病例)/总病例]×100%

表4 畏寒肢冷多中心综合分析(例,第8周)

Tab. 4 Multicenter comprehensive analysis of chilly sensation and the cold limbs (case, the 8th week)

汇总	例数	临床痊愈	显效	有效	无效	临床痊愈率/%	总显效率/%
中国劲酒组	59	21	20	17	1	35.593	69.492
10%药量中国劲酒组	60	4	17	29	10	6.667	35.000
中心1							
中国劲酒组	14	5	5	3	1	35.714	71.429
10%药量中国劲酒组	14	1	4	7	2	7.143	35.714
中心2							
中国劲酒组	10	3	4	3	0	30.000	70.000
10%药量中国劲酒组	10	1	2	6	1	10.000	30.000
中心3							
中国劲酒组	12	5	3	4	0	41.667	66.667
10%药量中国劲酒组	12	0	5	4	3	0.000	41.667
中心4							
中国劲酒组	8	2	4	2	0	25.000	75.000
10%药量中国劲酒组	8	0	2	4	2	0.000	25.000
中心5							
中国劲酒组	15	6	4	5	0	40.000	66.667
10%药量中国劲酒组	16	2	4	8	2	12.500	37.500

扣除中心间效应,CMH χ^2 检验:中国劲酒组与10%药量中国劲酒组等级综合比较, $Q=21.131, P=0.000$

临床痊愈率,扣除中心间效应,CMH χ^2 检验:中国劲酒组与10%药量中国劲酒组综合比较, $Q=14.613, P=0.000$

总显效率,扣除中心间效应,CMH χ^2 检验:中国劲酒组与10%药量中国劲酒组综合比较, $Q=13.595, P=0.000$

表5 中医证候疗效综合分析(第8周)

Tab. 5 Comprehensive analysis of efficacy to TCM syndrome (the 8th week)

指标	中国劲酒组/[例(%)]	10%药量中国劲酒组/[例(%)]	统计量	P值
临床痊愈	18(31.034)	3(5.172)		
显效	22(37.931)	17(29.310)		
有效	17(29.310)	28(48.276)	20.917	0.000
无效	1(1.724)	10(17.241)		
合计	58(100.000)	58(100.000)		

注:中国劲酒组、10%药量中国劲酒组分别有1、2例失访

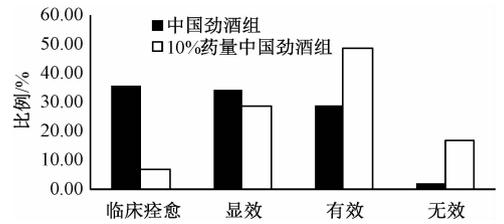


图1 畏寒肢冷改善情况

Fig. 1 Improvement of chilly sensation and the cold limbs

2.2 中医证候疗效 见表5。2组饮酒8周后,试验组临床痊愈率31.034%,对照组5.172%,组间比较差异均有统计学意义($P=0.000$);试验组总显效率69.966%,对照组34.483%,组间比较差异均有统计学意义($P=0.000$)。多中心中医证候疗效综合分析结果见表6。

2.3 肾阳虚证各症状(除畏寒肢冷外) 入组时,2组患者各症状(腰膝酸软、性欲减退、精神萎靡、夜尿频多、下肢浮肿、发槁齿摇)差异无统计学意义($P>0.05$),见表7。饮酒8周后,中医证候的改善情况见表8。

表6 中医证候疗效多中心综合分析(例,第8周)

Tab. 6 Multicenter comprehensive analysis of efficacy to TCM syndrome (case, the 8th week)

汇总	例数	临床痊愈	显效	有效	无效	临床痊愈率/%	总显效率/%
中国劲酒组	58	18	22	17	1	31.034	68.966
10%药量中国劲酒组	58	3	17	28	10	5.172	34.483

扣除中心间效应,CMH χ^2 检验:中国劲酒组与10%药量中国劲酒组等级综合比较, $Q=20.724, P=0.000$
 临床痊愈率,扣除中心间效应,CMH χ^2 检验:中国劲酒组与10%药量中国劲酒组综合比较, $Q=12.694, P=0.000$
 总显效率,扣除中心间效应,CMH χ^2 检验:中国劲酒组与10%药量中国劲酒组综合比较, $Q=13.817, P=0.000$

注:中国劲酒组、10%药量中国劲酒组分别有1、2例失访

表7 肾阳虚证各症状(除畏寒肢冷外)分析(0d)

Tab. 7 Analysis of various symptoms (except for chilly sensation and the cold limbs) of Kidney Yang Deficiency Syndrome (0 d)

症状	中国劲酒组/[例(%)]	10%药量中国劲酒组/[例(%)]	统计量	P值
腰膝酸软				
0分	1(1.695)	1(1.667)	0.785	0.376
2分	24(40.678)	32(53.333)		
4分	29(49.153)	21(35.000)		
6分	5(8.475)	6(10.000)		
合计	59(100.000)	60(100.000)		
性欲减退				
0分	32(54.237)	29(48.333)	1.254	0.263
2分	16(27.119)	14(23.333)		
4分	11(18.644)	16(26.667)		
6分	0(0.000)	1(1.667)		
合计	59(100.000)	60(100.000)		
精神萎靡				
0分	12(20.339)	8(13.333)	0.220	0.639
1分	27(45.763)	31(51.667)		
2分	18(30.508)	20(33.333)		
3分	2(3.390)	1(1.667)		
合计	59(100.000)	60(100.000)		
夜尿频多				
0分	3(5.085)	2(3.333)	0.134	0.715
1分	47(79.661)	47(78.333)		
2分	8(13.559)	11(18.333)		
3分	1(1.695)	0(0.000)		
合计	59(100.000)	60(100.000)		
下肢浮肿				
0分	49(83.051)	48(80.000)	0.380	0.538
1分	10(16.949)	11(18.333)		
2分	0(0.000)	1(1.667)		
3分	0(0.000)	0(0.000)		
合计	59(100.000)	60(100.000)		
发槁齿摇				
0分	43(72.881)	41(68.333)	1.630	0.202
1分	15(25.424)	12(20.000)		
2分	0(0.000)	5(8.333)		
3分	1(1.695)	2(3.333)		
合计	59(100.000)	60(100.000)		

表 8 肾阳虚证各症状（除畏寒肢冷外）改善情况（第 8 周）

Tab. 8 Improvement of various symptoms (except for chilly sensation and the cold limbs) of Kidney Yang Deficiency Syndrome (the 8th week)

症状	中国劲酒组/[例(%)]	10% 药量中国劲酒组/[例(%)]	统计量	P 值
腰膝酸软				
临床痊愈	46(80.702)	24(42.105)	21.205	0.000
显效	2(3.509)	1(1.754)		
有效	6(10.526)	12(21.053)		
无效	3(5.263)	20(35.088)		
合计	57(100.000)	57(100.000)		
性欲减退				
临床痊愈	19(70.370)	12(41.379)	6.016	0.014
显效	0(0.000)	0(0.000)		
有效	4(14.815)	4(13.793)		
无效	4(14.815)	13(44.828)		
合计	27(100.000)	29(100.000)		
精神萎靡				
临床痊愈	34(73.913)	27(54.000)	5.174	0.023
显效	0(0.000)	0(0.000)		
有效	2(4.348)	0(0.000)		
无效	10(21.739)	23(46.000)		
合计	46(100.000)	50(100.000)		
夜尿频多				
临床痊愈	26(47.273)	20(35.714)	1.514	0.219
显效	0(0.000)	0(0.000)		
有效	0(0.000)	0(0.000)		
无效	29(52.727)	36(64.286)		
合计	55(100.000)	56(100.000)		
下肢浮肿				
临床痊愈	10(100.000)	8(72.727)	—	0.214
显效	0(0.000)	0(0.000)		
有效	0(0.000)	0(0.000)		
无效	0(0.000)	3(27.273)		
合计	10(100.000)	11(100.000)		
发槁齿摇				
临床痊愈	7(46.667)	10(58.824)	0.464	0.496
显效	0(0.000)	0(0.000)		
有效	1(6.667)	1(5.882)		
无效	7(46.667)	6(35.294)		
合计	15(100.000)	17(100.000)		

2.4 体表温度 在 0 d, 2 组体表温度差异无统计学意义 ($P=0.650$); 在第 4、8 周, 2 组体表温度差异有统计学意义 ($P=0.003$ 、 0.002)。首次饮酒后 15、20、30、40、50、60 min, 2 组间差异均有统计学差异 ($P<0.05$), 而在 80~120 min 内均无统计学差异 ($P>0.05$); 在第 4、8 周饮酒后 0~120 min 内, 2 组差异均有统计学差异 ($P<0.05$)。见表 9、图 2。

第 4 周和第 8 周访视节点时, 试验组手掌心温度升高程度均比对照组高, 2 组差异有统计学意义 (P 均为 0.000), 见表 10。

2.5 体表温度升高持续时间 试验组、对照组各

访视点 (0 d、第 4 周、第 8 周) 差异均有统计学意义 ($P=0.027$ 、 0.000 、 0.000), 见表 11。

第 4 周饮酒后, 2 组间差异无统计学意义 ($P=0.133$); 第 8 周饮酒后, 2 组间差异有统计学意义 ($P=0.030$), 见表 12。

2.6 血液流变学指标 2 组全血黏度高切、中切、低切、血浆黏度、红细胞压积、血沉差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 而纤维蛋白原差异有统计学意义 ($P=0.014$), 见表 13。

2.7 疗效总评 第 8 周饮酒后, 2 组间疗效总评差异有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 14。

表9 2组体表温度历时性变化

Tab. 9 Diachronic changes of skin temperature in the two groups

汇总	中国劲酒组	10% 药量中国劲酒组	统计量	P 值
0 d				
例数(失访)/例	59(0)	57(3)		
$\bar{x} \pm s$	29.919 ± 1.005	29.823 ± 1.256	0.454	0.650
95% CI	29.662 ~ 30.175	29.497 ~ 30.149		
最小值 ~ 最大值	28.5 ~ 33.7	28.5 ~ 34.9		
中位数	29.9	29.6		
4 周				
例数(失访)/例	57(2)	57(3)		
$\bar{x} \pm s$	30.604 ± 1.388	29.874 ± 1.197	3.006	0.003
95% CI	30.243 ~ 30.964	29.563 ~ 30.184		
最小值 ~ 最大值	28.5 ~ 34.3	28.3 ~ 35		
中位数	30.1	29.6		
8 周				
例数(失访)/例	58(1)	57(3)		
$\bar{x} \pm s$	30.621 ± 1.342	29.863 ± 1.253	3.128	0.002
95% CI	30.275 ~ 30.966	29.538 ~ 30.188		
最小值 ~ 最大值	28.4 ~ 34.3	28.1 ~ 34.9		
中位数	30.25	29.7		

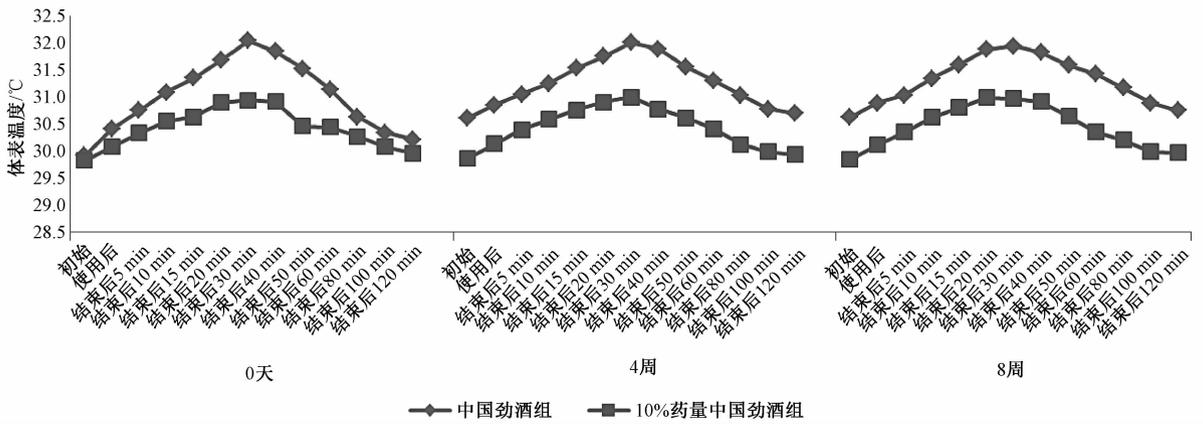


图2 2组体表温度历时性变化

Fig. 2 Diachronic changes of skin temperature in the two groups

表10 2组手掌心初始温度历时性变化

Tab. 10 Diachronic changes of initial palm temperature in the two groups

汇总	中国劲酒组	10% 药量中国劲酒组	统计量	P 值
4 周				
例数(失访)/例	57(2)	57(3)		
$\bar{x} \pm s$	0.661 ± 0.960	0.051 ± 0.413	4.410	0.000
95% CI	0.412 ~ 0.911	-0.056 ~ 0.158		
最小值 ~ 最大值	-1.100 ~ 3.700	-1.900 ~ 1.000		
中位数	0.400	0.100		
8 周				
例数(失访)/例	58(1)	57(3)		
$\bar{x} \pm s$	0.688 ± 0.953	0.040 ± 0.322	4.897	0.000
95% CI	0.443 ~ 0.933	-0.043 ~ 0.124		
最小值 ~ 最大值	-1.300 ~ 3.800	-0.900 ~ 1.100		
中位数	0.550	0.000		

表 11 2 组体表温度升高持续时间历时性变化 (I)

Tab. 11 Diachronic changes of duration of skin temperature rise in the two groups (I)

汇总	中国劲酒组	10% 药量中国劲酒组	统计量	P 值
0 d				
例数(失访)/例	59(0)	57(3)		
$\bar{x} \pm s$	102.034 ± 23.325	92.105 ± 24.256	2.247	0.027
95% CI	96.082 ~ 107.986	85.808 ~ 98.402		
最小值~最大值	20 ~ 120	40 ~ 120		
中位数	120	100		
4 周				
例数(失访)/例	57(2)	57(3)		
$\bar{x} \pm s$	103.070 ± 22.594	85.614 ± 27.125	3.733	0.000
95% CI	97.205 ~ 108.936	78.572 ~ 92.656		
最小值~最大值	5 ~ 120	20 ~ 120		
中位数	100	80		
配对 t 值/P 值	0.309/0.758	1.701/0.095		
8 周				
例数(失访)/例	58(1)	57(3)		
$\bar{x} \pm s$	106.379 ± 20.408	85.789 ± 25.351	4.802	0.000
95% CI	101.127 ~ 111.632	79.208 ~ 92.371		
最小值~最大值	40 ~ 120	40 ~ 120		
中位数	120	80		
配对 t 值/P 值	1.302/0.198	1.813/0.075		

表 12 2 组体表温度升高持续时间历时性变化 (II)

Tab. 12 Diachronic changes of duration of skin temperature rise in the two groups (II)

汇总	中国劲酒组	10% 药量中国劲酒组	统计量	P 值
4 周				
例数(失访)/例	57(2)	57(3)		
$\bar{x} \pm s$	0.965 ± 23.555	-6.491 ± 28.815	1.513	0.133
95% CI	-5.150 ~ 7.080	-13.972 ~ 0.989		
最小值~最大值	-75.000 ~ 100.000	-100.000 ~ 70.000		
中位数	0.000	0.000		
8 周				
例数(失访)/例	58(1)	57(3)		
$\bar{x} \pm s$	4.655 ± 27.223	-6.316 ± 26.297	2.197	0.030
95% CI	-2.351 ~ 11.661	-13.143 ~ 0.511		
最小值~最大值	-70.000 ~ 100.000	-70.000 ~ 50.000		
中位数	0.000	0.000		

表 13 2 组血液流变学指标历时性变化

Tab. 13 Diachronic changes of hemorheology indices in the two groups

血液流变学指标	对照组	试验组	统计量	P 值
全血黏度高切				
例数(失访)/例	56(3)	57(3)		
$\bar{x} \pm s$	-0.081 ± 0.431	-0.135 ± 0.407	0.686	0.494
全血黏度中切				
例数(失访)/例	56(3)	57(3)		
$\bar{x} \pm s$	-0.117 ± 0.548	-0.171 ± 0.489	0.554	0.581
全血黏度低切				
例数(失访)/例	56(2)	57(1)		
$\bar{x} \pm s$	-0.427 ± 3.735	-0.321 ± 3.645	0.153	0.878
血浆黏度				
例数(失访)/例	56(3)	57(3)		
$\bar{x} \pm s$	-0.031 ± 0.196	-0.025 ± 0.188	0.170	0.865
红细胞压积				
例数(失访)/例	56(3)	57(3)		
$\bar{x} \pm s$	-0.008 ± 0.030	-0.010 ± 0.035	0.353	0.725
血沉				
例数(失访)/例	56(3)	57(3)		
$\bar{x} \pm s$	0.343 ± 6.492	1.596 ± 9.246	0.835	0.406
纤维蛋白原				
例数(失访)/例	54(5)	49(11)		
$\bar{x} \pm s$	-0.235 ± 0.772	0.132 ± 0.709	2.503	0.014

表 14 2 组疗效总评比较 [例 (%)]

Tab. 14 Comparison of global improvement between the two groups [case (%)]

组别	例数	显著进步	进步	稍进步	无变化
试验组	58	18(31.034)	25(43.103)	14(24.138)	1(1.724)
对照组	60	6(10.000)	20(33.333)	27(45.000)	7(11.667)

注:试验组有 1 例失访

2.8 安全性评价 对于与研究药物有关的不良事件, 试验组有 2 类(轻度 AST 升高和轻度谷氨酰胺转氨酶升高) 共 3 例, 对照组有 1 类(轻度总胆红素升高) 共 1 例, 2 组间差异无统计学意义 ($P=0.619$), 见表 15。

表 15 2 组不良事件比较 [例 (%)]

Tab. 15 Comparison of adverse events between the two groups [case (%)]

组别	例数	无	有
试验组	59	57(96.610)	2(3.390)
对照组	60	59(98.333)	1(1.667)

3 讨论

本研究设计参考了“国际酒精政策中心 (ICAP) 的饮酒指南”、“世界卫生组织国际协作研究”、“美国国家酒精滥用与酒中毒研究所 (NIAAA) 向人们发出的建议”及我国部分医学专家的观点, 按相关“健康饮酒”的建议设计整体方案, 即 1 次/d, 50 mL/次, 晚上佐餐饮用, 每周饮用 5 d, 停饮 2 d, 这样可将酒精对人体的影响尽量降低, 同时又在少量饮用的同时对亚健康相关症状进行了缓解。

对肾虚证的临床诊断、治疗标准进行适度量化是一项重要的工作。本研究对肾虚证的常见表现均予以评分, 量化评估中国劲酒治疗前后各项症状的改善情况。结果显示, 中国劲酒能降低肾虚证证候评分、各单项症状评分, 即可改善相关症状, 如腰膝酸软、性欲减退、精神萎靡等。并且, 中国劲酒对肾虚证患者畏寒肢冷的改善比较明显, 饮用后体表温度的基础值明显上升, 同时每次饮酒后其持续时间更长。

许多学者对肾虚证的现代物质基础进行了大量的临床与实验研究^[7-8], 从器官系统、组织、细胞到分子水平, 初步显示其存在神经、内分泌、免疫等各种层面的异常, 可认为是多系统器官功能异常的综合表现^[9]。本研究发现, 患者饮用中国劲酒后, 体温基础值以及饮酒后体温均明显升高。生物体产热及其调控较为复杂, 涉及到多层次机制^[10-11], 有研究指出在临床实践中使用的阴虚、阳虚等术语均指向明确的热量代谢障碍^[12], 本研究也观察到肾阳

虚证患者体表温度的异常, 并且中国劲酒能对其进行纠正。动物体内产生的热量包括非线粒体产热和线粒体产热^[10], 其中前者占机体产热的比例很小, 绝大部分产热与后者密切相关^[11], 中国劲酒主要成分为优质白酒、水、淮山药、仙茅、当归、肉苁蓉、枸杞子、黄芪、淫羊藿、肉桂、丁香、冰糖, 其中黄芪补气, 肉桂、肉苁蓉、仙茅温阳, 丁香散寒, 这些药材对线粒体功能或生物体产热等其他方面是否有作用值得今后进一步探索。

另外, 热能代谢与生物体其他能量形式(如化学能、电能偶联^[13-14]) 密切相关, 因此体温异常可能是机体整体能量代谢速率变化的一个重要标志, 据此可推测中国劲酒可能改善机体总的能量代谢速率。

参考文献:

[1] 刘源才, 杨跃军, 冯声宝, 等. 中国劲酒对肾虚模型大鼠下丘脑-垂体-肾上腺轴及免疫功能的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2011, 27(12): 1080-1084.

[2] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 342-345.

[3] 郝伟, 杨德森, 何鸣. 我国饮酒现状、预测及对策[J]. 中国临床心理学杂志, 1995, 3(4): 243-247.

[4] Declaration of Helsinki [EB/OL]. http://en.wikipedia.org/wiki/Declaration_of_Helsinki. 2014-02-12/2014-02-15.

[5] 国家食品药品监督管理总局. 药物临床实验质量管理规范(局令第3号) [EB/OL]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0053/24473.html>. 2003-08-06.

[6] 国家食品药品监督管理总局. 中药新药临床研究一般原则 [EB/OL]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0087/134581.html>. 2015-11-03.

[7] 肖静, 王毅兴, 高建东, 等. 肾虚证的研究进展[J]. 上海中医药大学学报, 2008, 22(2): 73-76, 封三.

[8] 沈自尹. 肾虚证的定位研究[J]. 中国中西医结合杂志, 1997, 17(1): 50-52.

[9] 于赫, 郭丽新. 肾虚证的生物化学与分子生物学研究进展[J]. 中医药信息, 2005, 22(6): 41-44.

[10] 宋志刚, 王德华. 基础代谢产热的分子机制[J]. 生理科学进展, 2001, 32(4): 356-358.

[11] Rolfe D F S, Brown G C. Cellular energy utilization and molecular origin of standard metabolic rate in mammals[J]. *Physiol Rev*, 1997, 77(3): 731-758.

[12] 黄建华. 论中医阴阳五行理论中诸命题的性质[J]. 南京中医药大学学报(社会科学版), 2015, 16(1): 5-10.

[13] Lowell B B, Spiegelman B M. Towards a molecular understanding of adaptive thermogenesis [J]. *Nature*, 2000, 404(6778): 652-660.

[14] Clausen T, Van Hardeveld C, Everts M E. Significance of cation transport in control of energy metabolism and thermogenesis[J]. *Physiol Rev*, 1991, 71(3): 733-774.