

临床研究总结报告

盐酸曲唑酮缓释片治疗抑郁症有效性和安全性的

多中心、随机、双盲、安慰剂平行

对照临床研究总结报告

国家食品药品监督管理局药物临床试验批件号：2010L04663、2010L04664

方案编号： THT-ZK-201103

受试药物通用名： 盐酸曲唑酮缓释片

药品注册申请人： 兆科药业（合肥）有限公司（盖章）

研究开始日期： 2011年11月

研究完成日期： 2013年11月

主要研究者： 赵靖平 教授（签名）

研究负责单位： 中南大学湘雅二医院（盖章）

统计学负责人： 赵耐青 教授（签名）

临床研究统计单位： 复旦大学公共卫生学院卫生统计与社会医学教研室（盖章）

申请人的联系人： 张国辉 新药研究中心总监

联系电话： 0551-65310808-8501

E-mail: zhanggh@leespharm.com

通信地址： 安徽省合肥市高新区天智路30号

邮编： 230088

报告日期： 2013年11月11日

原始资料保存地点： 各临床研究单位药物临床试验机构

目录

目录	1
表目录	3
图目录	4
盐酸曲唑酮缓释片临床研究总结报告摘要	5
伦理学相关资料	10
研究单位和申办单位及主要研究人员	11
缩略语	14
1 引言	15
2 研究目的	17
3 试验管理	17
3.1 管理结构	17
3.2 实施 GCP 情况	18
3.2.1 试验参加人员的培训	18
3.2.2 监查/稽查情况	18
3.2.3 统计/数据管理情况	18
3.2.4 研究中发生的问题及其处理措施	19
4 试验设计与实施	19
4.1 试验总体设计及方案的描述	19
4.2 试验周期的确定	22
4.3 研究人群的选择	22
4.3.1 适应症	22
4.3.2 入选标准	22
4.3.3 排除标准	23
4.3.4 中止/退出标准	24
4.3.5 剔除标准	25
4.4 研究过程	25
4.4.1 研究药物	25
4.4.2 研究给药方案	26
4.4.3 随机化及药物编盲	27
4.4.4 合并治疗/用药	28
4.4.5 依从性	29

4.4.6	研究实施步骤	29
4.5	有效性和安全性指标	30
4.5.1	有效性评价指标	30
4.5.2	安全性评价指标	31
4.6	数据质量保证	31
4.7	统计分析计划及样本量的确定	32
4.7.1	统计学分析计划	32
4.7.2	样本量的确定	33
4.8	试验进行中研究中心的增减	33
4.9	期中分析和方案修改	34
5	研究结果	34
5.1	研究对象	34
5.1.1	受试者分配、入组及脱落情况描述	34
5.1.2	试验方案的偏离	36
5.2	有效性评价	38
5.2.1	有效性分析数据集	38
5.2.2	人口学、基线情况和均衡性分析	38
5.2.3	依从性	41
5.2.4	合并用药	42
5.2.5	有效性分析	42
5.2.6	有效性小结	62
5.3	安全性评价	63
5.3.1	暴露程度	63
5.3.2	不良事件	63
5.3.3	与安全性有关的实验室检查、生命体征、体格检查及心电图检查	67
5.3.4	安全性小结	78
6	讨论和结论	79
7	参考文献	81
8	附表	82
	总结报告签署页	100
	附件	113

表目录

表 5 - 1 各中心病例的分布	34
表 5 - 2 病例总入组及脱落情况	36
表 5 - 3 两组受试者未进入 PPS 的情况	37
表 5 - 4 基线人口学资料和访视 2 体检情况	39
表 5 - 5 基线患病史	40
表 5 - 6 各个合并用药分类统计 (人次 > 1)	42
表 5 - 7 访视 6/末次访视时 HAMD-17 项评分相对于基线的变化	43
表 5 - 8 从访视 2 到访视 6 的 HAMD-17 项评分下降幅度交互作用分析	43
表 5 - 9 HAMD-17 项评分各次访视评价和比较	44
表 5 - 10 访视 6/末次访视时 HAMA-14 项评分相对于基线的变化	47
表 5 - 11 从访视 2 到访视 6 的 HAMA-14 项评分下降幅度交互作用分析	47
表 5 - 12 HAMA-14 项评分各次访视评价和比较	48
表 5 - 13 CGI-S 各次访视评价和比较	50
表 5 - 14 CGI-I 各次访视评价和比较	53
表 5 - 15 临床有效率评价	55
表 5 - 16 临床治愈率评价	56
表 5 - 17 睡眠质量评价和比较	57
表 5 - 18 试验前 2 周 (访视 2-访视 4) 唑吡坦合并使用情况	58
表 5 - 19 亚利桑那州性体验量表评价描述和比较	59
表 5 - 20 不良事件、不良反应和严重不良事件发生情况	64
表 5 - 21 各组不良事件发生率 (总发生例数 > 3 例或者试验组例数 ≥ 3 例)	65
表 5 - 22 治疗前后血常规检查	67
表 5 - 23 治疗前后血生化检查	69
表 5 - 24 治疗前后尿常规检查	74
表 5 - 25 治疗前后体格检查	75
表 5 - 26 治疗前后体重和生命体征	77
表 5 - 27 治疗前后 12 导联心电图结果异常比较	78
表 6 - 1 文献 ^{[3][4]} 中曲唑酮缓释片部分有效性指标结果	80

图目录

图 5 - 1 基线至用药第 6 周的 HAMD-17 项评分	46
图 5 - 2 基线至用药第 6 周的 HAMA-14 项评分	49
图 5 - 3 用药 6 周时 CGI-疾病严重程度 (CGI-S)	52
图 5 - 4 用药 6 周时 CGI-总体改善评分 (CGI-I)	55

盐酸曲唑酮缓释片临床研究总结报告摘要

药品注册申请人	兆科药业（合肥）有限公司	
研究药物名称	盐酸曲唑酮缓释片	
研究名称	盐酸曲唑酮缓释片治疗抑郁症有效性和安全性的多中心、随机、双盲、安慰剂平行对照临床研究	
主要研究人员	赵靖平，张宏耕，王刚，杨甫德，曹毅，崔利军，张克让，师建国，谭庆荣，郑洪波，许秀峰，程灶火，赵耐青	
研究时间	开始时间：2011年11月	结束时间：2013年11月
研究目的	通过本临床研究评价在中国人群中使用盐酸曲唑酮缓释片治疗抑郁症患者的有效性和安全性	
研究方法	这是一项多中心、随机、双盲、安慰剂平行对照的临床研究，采用中心随机、竞争入组。 计划入组 378 例，按 1：1 随机分配到试验组（盐酸曲唑酮缓释片）和对照组（模拟盐酸曲唑酮缓释片安慰剂片，安慰剂组）。试验 7 周，在服用导入期单盲药物 1 周随即用药治疗 6 周后，随访评价有效性和安全性。	
受试者数	计划的受试者数：378 例	
	实际入组数：382 例	
病例选择标准	入选标准	<ol style="list-style-type: none"> 1) 年龄 18~65 岁，男女不限，门诊或者住院患者； 2) 根据美国精神障碍诊断统计手册第 IV 版（DSM-IV）诊断标准诊断为单次或反复抑郁发作的患者； 3) 筛查和基线时的汉密顿抑郁量表 HAMD-17 项评分≥ 18 分，且基线 HAMD-17 评分与筛查时相比，减分率$\leq 20\%$； 4) 抑郁症状至少 1 个月； 5) 患者本人和家属或其监护人签署书面的知情同意书。
	排除标准	<ol style="list-style-type: none"> 1) 严重自杀倾向者（HAMD 第 3 项条目“自杀”≥ 3 分）； 2) 伴有精神病性症状的抑郁发作者； 3) 难治性抑郁患者； 4) 继发于其他精神疾病或躯体的抑郁发作者； 5) 双相障碍患者； 6) 由于严重抑郁导致的严重营养不良者； 7) 伴有严重的或不稳定的心、肝、肾、内分泌、血液等内科疾病及恶性

		<p>肿瘤患者；</p> <p>由于曲唑酮有延长 QTc 作用，因此排除下列患者：</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 有尖端扭转型室性心动过速危险因素者，如心力衰竭、严重心律不齐、心动过缓、心脏传导异常、QT 延长综合征家族史、心脏肥大、心肌病和慢性心功能不全； ■ 筛选时电解质（钠、钾、钙、镁、氯）超过实验室正常值范围，研究者判断具有临床意义，不宜入选者； ■ 合并使用已知导致 QT 延长或低钾血症的药物，如利尿剂等； ■ 筛选时，QTc 值大于 450 毫秒； ■ 治疗前 6 个月内发生过心肌梗死； <p>8) ECG 检查具有临床意义的异常或血液生化实验室结果异常（ALT、AST 大于正常值上限的 2 倍），且具有临床意义者；</p> <p>9) 有癫痫病史者（儿童高热惊厥除外）；</p> <p>10) 不能按医嘱服药者；</p> <p>11) 筛选时尿液药物筛查阳性者；</p> <p>12) 基线前 5 周内服用过氟西汀者；</p> <p>13) 筛选前 1 年内有酒精或精神活性物质滥用或依赖性病史者（咖啡因或尼古丁依赖除外）；</p> <p>14) 筛选前 30 天内接受过电休克治疗者；</p> <p>15) 筛选前 6 周内开始或中止接受系统个体化心理治疗者；</p> <p>16) 哺乳期、妊娠、筛选时妊娠试验阳性或有可能在试验期间怀孕的育龄妇女；</p> <p>17) 已知对曲唑酮或其辅料过敏者；</p> <p>18) 在 30 天内接受过其他临床试验药物或正在参加其它临床试验者；</p> <p>19) 既往有接受曲唑酮正规治疗无效者或由于严重不良事件中止曲唑酮治疗者；</p> <p>20) 研究期间使用下列药物的患者：抗精神病药、抗抑郁药、抗焦虑药</p>
受试药物	盐酸曲唑酮缓释片（75mg/片、150mg/片）	
	75mg/片批号：000000297	150mg/片批号：000000731
对照药物	盐酸曲唑酮缓释片安慰剂（75mg、150mg 活性药物对应的模拟片）	
	75mg 模拟片批号：00150IP01	150mg 模拟片批号：00263IP01
评价标准	有效性指标	<p>主要有效性指标：</p> <p>V6/末次访视时 HAMD-17 项评分相对于基线的变化</p> <p>次要有效性指标：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) V6/末次访视时 HAMA-14 项评分相对于基线的变化； 2) V6/末次访视时 CGI-疾病严重程度和 CGI-总体改善评分；

		<p>3) 临床有效率; 定义: 指 V6/末次访视时 HAMD-17 评分较基线下降\geq50% 受试者的比例;</p> <p>4) 临床治愈率; 定义: 指 V6/末次访视时 HAMD-17 评分\leq7 受试者的比例;</p> <p>5) V6/末次访视时睡眠质量评价与基线的比较;</p> <p>6) V6/末次访视时受试者性功能障碍评价与基线的比较;</p>
	安全性指标	不良事件、实验室检查指标
	优效性判断标准	试验组 V6/末次访视时 HAMD-17 项评分相对于基线的变化大于对照组即为优效
样本量和统计方法		<p>具体假设如下: 试验组与对照组的标准差均为 8 分, $\alpha=0.05$ (双侧), 把握度设为 90%, 检测出 HAMD-17 评分相对于基线的绝对平均变化为 3.0 分, 试验组与对照组的比例为 1:1, 按照主要有效性指标 HAMD-17 评分采用统计学优效检验, 每组样本量为 151 例。假设约 20% 的脱落率, 本研究需要入组 378 名 (151\times2/0.8) 受试者。</p> <p>人口学和有效性分析</p> <p>FAS 和 PP 人群均进行有效性分析。</p> <p>筛选/基线的人口统计学特征有效性指标将采用协方差分析 (ANCOVA) 或 CMHχ^2 校正区组效应后按不同组别进行比较和统计检验。</p> <p>采用协方差分析 (ANCOVA) 对第 6 次访视时的 HAMD-17、HAMA-14、PQSI 和 ASEX 得分相对于基线的变化进行分析, 校正基线值和区组效应为协变量, 计算试验组和对照组之间的有效性指标差异的双侧 95% 可信区间。</p> <p>HAMD-17 得分、CGI-总体改善评分、CGI-疾病严重程度评分、临床有效率和临床治愈率指标, 在第 6 次访视时 (42 天) 采用采用协方差分析 (ANCOVA) 或 Cochran-Mantel-Haensze 检验进行试验组和对照组之间比较和统计分析。</p> <p>安全性分析</p> <p>按照 MedDRA 分类, 根据身体系统列表不良事件。采用 χ^2 检验或 Fisher's 精确检验比较治疗组间的 AE 发生率。</p> <p>以各研究中心正常值范围和研究者判断评价实验室检查。</p> <p>每次访视的生命体征和体重, 也列出每次访视相对于基线的变化。</p> <p>列出 ECG 具有临床显著性改变的患者。</p>
结果和结论	有效性结果	<p>本临床试验计划入组 378 例受试者, 实际纳入 382 例。有效性指标采用全分析集 (FAS) 和符合方案集 (PPS) 分析。FAS 包括 363 例, 其中试验组 183 例, 对照组 180 例; PPS 包括 332 例, 其中试验组 172 例, 对照组 160 例。</p>

<p>论</p>	<p>基线时试验组和对照组受试者的人口学特征和基线值均衡可比。</p> <p>在研究终点（即 V6/末次访视时），比较两组的 HAMD-17 项评分相对于基线的变化、HAMA-14 项评分相对于基线的变化、CGI-疾病严重程度和 CGI-总体改善评分、临床有效率、临床治愈率、睡眠质量评价与基线的比较，均有利于盐酸曲唑酮缓释片组，组间差异均有统计学意义。</p> <p>试验组 V6/末次访视时 HAMD-17 项评分相对基线的变化大于对照组，差异有统计学意义：FAS: 2.66 (95%CI, 1.35, 3.97; P<0.0001; PPS: 2.61 (95%CI, 1.28, 3.93; P<0.0001。未见中心交互作用。试验组用药 1 周开始，每次访视的 HAMD-17 项评分相对基线的变化均大于对照组，且差异均有统计学意义 (P<0.05)。</p> <p>试验组 V6/末次访视时 HAMA-14 项评分相对基线的变化大于对照组，差异有统计学意义：FAS: 2.13 (95%CI, 0.83, 3.43; P<0.0001)；PPS: 1.87 (95%CI, 0.56, 3.18; P<0.0001)。未见中心交互作用。</p> <p>试验组和对照组 V6/末次访视时 CGI-疾病严重程度 (CGI-S) 之间的差异有统计学意义 (P=0.003 和 P=0.029)。与基线相比，试验组患者疾病严重程度降低较对照组更为明显。</p> <p>试验组和对照组 V6/末次访视时 CGI-总体改善评分 (CGI-I) 之间的差异均统计学意义 (P<0.001)。在用药第 6 周时，试验组患者疾病改善情况好于对照组。</p> <p>在 V6/末次访视时，试验组符合临床有效的患者比例高于对照组 (FAS: 59.56% vs. 37.22%; PPS: 62.21% vs. 41.88%)，两组之间的差异均有统计学意义 (P<0.001)。</p> <p>试验组 V6/末次访视时获得临床治愈的患者比例高于对照组 (FAS: 35.52% vs. 22.22%; PPS: 37.21% vs. 25.00%)，两组之间的差异均有统计学意义 (P=0.005 和 P=0.017)。</p> <p>盐酸曲唑酮缓释片能有效改善睡眠。试验组和对照组 V6/末次访视时睡眠质量评价均低于各自基线，试验组相对基线的变化大于对照组 (FAS: 6.42 ±4.09 vs. 4.50 ±4.30; PPS: 6.50 ±4.07 vs. 4.60 ±4.29)，差异有统计学意义 (P<0.0001)。并且，试验组在试验开始后前 2 周内合并使用短效睡眠药物 (唑吡坦) 的比例低于对照组 (13.81% vs. 23.73%; P=0.016)。</p> <p>在基线时，试验组和对照组亚利桑那州性体验量表评价各指标的患者比例相当；在用药第 6 周时，两组各指标之间的差异趋于明显，但无统计学意义，这可能与接受评价的患者数量较基线明显减少有关。</p>
<p>安全性结果</p>	<p>SS 包括 366 例，其中试验组 185 例，对照组 181 例。</p> <p>试验组的平均日剂量低于对照组，分别为(260.50 ±52.80) mg 和(275.84 ±60.55) mg，两组间差异有统计学意义 (P=0.0204)。</p> <p>试验组和对照组不良事件发生率分别为 56.91%和 32.04%，差异有统计</p>

		<p>学意义 ($P < 0.001$)；试验组和对照组不良反应发生率分别为 43.78% 和 21.55%，差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。试验组发生率 $\geq 5\%$ 的不良事件包括：眩晕、口干、嗜睡、恶心和上呼吸道感染；发生率 $\geq 5\%$ 的不良反应包括：眩晕、口干、嗜睡和恶心。</p> <p>试验组发生 1 例 SAE (发生率 0.5%)，在服药期间患者“抑郁症症状加重”，于用药 3 周时停用研究药物入院接受药物治疗(度洛西汀 40 mg bid)和电疗 (6 次)，研究者判断该 SAE 与药物“可能有关”；对照组发生 1 例 SAE (发生率 0.5%)—鼻息肉，研究者判断与药物“肯定无关”，未紧急揭盲或停用研究药物。</p> <p>体格检查、生命体征、常规实验室检查：除了治疗后试验组呼吸 (次/分) 略慢于对照组，差异有统计学意义 (18.53 ± 1.33 vs. 18.86 ± 1.31, $P=0.0038$)，两组间其他各指标的差异均没有统计学意义。12 导联心电图：治疗前试验组和对照组 12 导联心电图异常率的差异没有统计学意义。</p> <p>综上所述，虽然试验组的不良事件和不良反应发生率均高于对照组，但是本试验中的不良事件绝大多数无须对症治疗可自行缓解，少数经对症治疗后可缓解。与安全性有关的实验室检查、生命体征、体格检查及 12 导联心电图检查方面，虽然治疗后试验组呼吸 (次/分) 与对照组的差异有统计学意义，但是数值上实际的差值并不明显 (Δ 均值 < 1)。故总体而言，曲唑酮缓释片采用逐渐递增给药方案显示出较好的安全性。</p>
	<p>结论</p>	<p>本研究显示：盐酸曲唑酮缓释片和安慰剂对于单次或反复发作的抑郁症患者的有效性差异有统计学意义。研究数据提示本品具有抗抑郁、抗焦虑、改善睡眠的特点，同时不会导致性功能障碍，患者对维持治疗的依从性较高。</p> <p>本试验采用安慰剂对照双盲随机 (1:1) 设计，证明了曲唑酮缓释片优于安慰剂治疗，且此优势在用药 1 周时已显示，并一直持续至研究终点 (即用药 6 周时)。同时，逐渐递增给药方案显示出较好的安全性，不良事件主要为轻中度，盐酸曲唑酮缓释片组眩晕和嗜睡的发生率明显高于安慰剂组 ($P < 0.05$)。</p>
<p>报告日期</p>		<p>2013 年 11 月 11 日</p>

伦理学相关资料

本平行对照临床试验严格遵守赫尔辛基宣言（the Declaration of Helsinki）的人体医学研究的伦理准则和《药物临床试验质量管理规范》（GCP），及中国有关临床研究规范、法规。

本临床试验方案及其修正案由研究者与申办者共同商定并签字，已经通过本试验的组长单位中南大学湘雅二医院医学伦理委员会（IEC）审核批准。研究者保证本临床试验遵守中华人民共和国有关医学试验的法律、法规、科学和伦理标准进行。临床试验在获医学伦理委员会审核批准后进行，临床试验开始前，研究者向报名参加临床试验的受试者完整、全面的介绍本试验目的、程序、方法、药物的性能、可能出现的不良反应和可能的风险、以及受试者的权利和义务等，让每位受试者清楚了解他们参加研究的权利、所要承担的风险和受益，在获得每位受试者知情同意并签署知情同意书后才开始临床试验。

医学伦理委员会批准件、向受试者介绍的研究信息及受试者的知情同意书样本见本试验同时提交的“申报资料 31 号”。

研究单位和申办单位及主要研究人员

01 临床研究负责单位：中南大学湘雅二医院

地址：湖南长沙市人民中路 139 号

邮编：410011

研究负责人：赵靖平

联系电话：0731-85360921

02 临床研究参加单位：湖南省脑科医院

地址：湖南长沙市芙蓉中路三段 427 号

邮编：410007

研究负责人：张宏耕

联系电话：0731-85232245

03 临床研究参加单位：首都医科大学附属北京安定医院

地址：北京市西城区安康胡同 5 号

邮编：100088

研究负责人：王刚

联系电话：010-58303186

04 临床研究参加单位：北京回龙观医院

地址：北京昌平回龙观

邮编：100096

研究负责人：杨甫德

联系电话：010-62715511

05 临床研究参加单位：天津市安定医院

地址：天津市河西区柳林路 13 号

邮编：300074

研究负责人：曹毅

联系电话：022-88188818

06 临床研究参加单位：河北省精神卫生中心（河北省第六人民医院）

地址：保定市东风东路 572 号

邮编：071000

研究负责人：崔利军

联系电话：0312-5976202

07 临床研究参加单位：山西医科大学第一医院

地址：太原市解放南路 85 号

邮编：030001

研究负责人：张克让

联系电话：0351-4044111

08 临床研究参加单位：西安市精神卫生中心（西安市第十医院）

地址：西安市曲江新区雁引路 15 号

邮编：710061

研究负责人：师建国

联系电话：029-85551500

09 临床研究参加单位：中国人民解放军第四军医大学第一附属医院

地址：陕西省西安市长乐西路 15 号

邮编：710032

研究负责人：谭庆荣

联系电话：029-84775507

10 临床研究参加单位：广州市脑科医院（广州市精神病医院）

地址：广州市荔湾区芳村明心路 36 号

邮编：510370

研究负责人：郑洪波

联系电话：020-81250683

11 临床研究参加单位：昆明医学院第一附属医院

地址：云南省昆明市西昌路 295 号

邮编：650032

研究负责人：许秀峰

联系电话：0871-5324888

13 临床研究参加单位：无锡市精神卫生中心

地址：无锡市钱荣路 156 号

邮编：214151

研究负责人：程灶火

联系电话：0510-83030359

临床研究统计单位：复旦大学公共卫生学院卫生统计学教研室

地址：上海市东安路 130 号

邮编：200032

统计负责人：赵耐青

联系电话：021-54237625

申办单位：兆科药业（合肥）有限公司

地址：安徽省合肥市高新区天智路 30 号

邮编：230088

项目负责人：江苏

联系电话：13901063831

联系电话：010-65262690-802

传真：010-65262290

临床试验总结报告撰写人：赵靖平

主要研究人员（包括主要研究者及各中心主要参加人员、统计学分析负责人、临床试验报告的撰写人）的姓名、单位、在研究中的职责及其简历见本报告的附件。

缩略语

DSM-IV	美国精神障碍诊断统计手册（第4版）
HAMD	汉密尔顿抑郁量表
HAMA	汉密尔顿焦虑量表
CGI	临床总体印象量表
SSRIs	选择性5-羟色胺再摄取抑制剂
NE	去甲肾上腺素
ER	缓释
IR	速释
GCP	药物临床研究质量管理规范
AE	不良事件
SAE	严重不良事件
ECT	电抽搐治疗
DRQ	疑问解答表
FAS	全分析集
ITT	意向性治疗分析
PPS	符合方案集
SAS	安全性分析集
LOCF	最近一次观察值的结转
AST	谷草转氨酶
ALT	谷丙转氨酶
γGT	γ谷氨酰转肽酶
Hb	血红蛋白
WBC	白细胞
CRF	病例报告表

1 引言

抑郁症是以显著而持久的心境障碍为主要特征的一种疾病，抑郁症患者常有兴趣丧失、自罪感、注意困难、食欲丧失和有死亡或自杀观念，其他症状包括认知功能、语言、行为、睡眠等异常方面的表现。所有这些变化的结果均导致患者人际关系、社会和职业功能的损害。近年来，随着社会竞争日趋激烈，各种应激性生活事件不断增加，心理压力增大，使抑郁症的患病率呈上升趋势，它已成为威胁人类健康和影响生活幸福度的严重疾病，据世界卫生组织统计，抑郁症已成为世界第4大疾患，预计到2020年，可能成为仅次于冠心病的第二大疾病，抑郁症患者中有10-15%面临自杀的危险。截至2011年，在世界范围内，抑郁性障碍的发病年龄提早，发病率增加。终身患病率在不同国家中不尽相同，有调查显示，中国的患病率约为6%。

抑郁症的治疗模式主要有：①药物治疗：是不可缺少的关键措施，有效率60%~80%；②改良电抽搐治疗：能使迅速缓解病情，方便、安全、有效；③心理治疗等，而抗抑郁药是当前治疗各种抑郁障碍的主要药物，能有效解除抑郁心境及伴随的焦虑、紧张和躯体症状。

抗抑郁药按功能(作用机制)来划分主要有：选择性5-HT再摄取抑制剂(SSRIs)，如氟西汀等；选择性5-HT及NE再摄取抑制剂(SNRIs)，如文拉法辛；NE及特异性5-HT能抗抑郁药(NaSSA)，如米氮平；选择性NE再摄取抑制剂(NRI)，如瑞波西汀；5-HT平衡抗抑郁剂(SMA)，如曲唑酮；NE及DA再摄取抑制剂(NDRIs)，如安非他酮；选择性5-HT再摄取激活剂(selective serotonin reuptake activators, SSRA)，如噻奈普汀；可逆性单胺氧化酶抑制剂(RMAOI)，如吗氯贝胺等。

盐酸曲唑酮为有效的选择性突触后5-HT_{2A}受体拮抗剂和5-羟色胺再摄取中度抑制剂，是SARIs类(5-HT拮抗/回收抑制剂)抗抑郁药的第一个成员，另一个

为奈法唑酮。曲唑酮（trazodone），它能抑制 5-HT 的回收，从而消除抑郁；它又能拮抗 5-HT₂ 受体，所以没有抑制性欲的副作用^[1]；它会阻断 H₁ 受体，因此嗜睡镇静作用很强，且能有效地改善病人的睡眠；对 α 受体的阻断，可能产生体位性低血压。与其它精神治疗药物不同，盐酸曲唑酮对青光眼和排尿障碍没有禁忌^[1]。它没有锥体外系作用且不会促进肾上腺素传导。由于没有抗胆碱能活性，盐酸曲唑酮没有三环类抗抑郁药对心脏功能的典型作用^[2]。

盐酸曲唑酮的药效学作用，可能部分是由于其代谢产物间氯苯哌啶（m-CPP）的活性；但一些研究迹象显示曲唑酮的抗抑郁活性不是由 m-CPP 直接介导的。

生产商 A.C.R.A.F. S.p.A. 为了支持盐酸曲唑酮缓释片的应用，完成了一项稳态生物等效性研究(Uhr 2000)和一个评估药物与食物相互作用的研究(Marzo 2000)。两项研究，尤其是在统计分析和验收标准方面，均符合欧洲指导原则 (CPMP/EWP/280/96 1999, CPMP/EWP/QWP /1401/ 98 2001)。还进行了四项使用曲唑酮缓释剂治疗抑郁症患者的临床研究。在两项研究中(Bayer 1989, Moon 1990)，使用相同的日剂量后，曲唑酮缓释剂与已经上市的曲唑酮速释剂相比作用非常接近。使用曲唑酮缓释剂型进行的两项对照研究，在以帕罗西汀作对照的多中心、随机、双盲研究中 (Kasper, 2005)，共有 108 例重性抑郁症病人，先用 3 天安慰剂治疗，然后随机服曲唑酮缓释剂 150~450mg/d (n=55) 或帕罗西汀 20~40mg/d (n=53) 6 周，结果发现，两药改善和缓解抑郁等效，有效率均>85%，缓解率均>65%，帕罗西汀组起效稍快，曲唑酮组改善睡眠障碍较明显 (P<0.05) [3]。在以舍曲林作对照的多中心、随机、双盲研究中 (Munizza 等, 2006)，给 122 例重性抑郁症病人先单盲服安慰剂治疗 1 周，然后服曲唑酮缓释剂 150~450 mg/d (n=62) 或舍曲林 50~100 mg/d (n=60) 双盲治疗 6 周，结果发现，两药改善和缓解抑郁等效，起效时间类似。到 6 周时，曲唑酮组的睡眠障碍比舍曲林组显著减轻。

据报道，单剂量口服 100mg 曲唑酮，最大血药浓度 (C_{max}) 为 1.2 μ g/ml，用时 1 小时达到最大血药浓度 (T_{max})。单次口服剂量为 75mg 曲唑酮缓释片， C_{max} 分别约为 0.7 μ g/ml， T_{max} 为 4 小时。单剂量口服 150mg 的曲唑酮缓释片， C_{max} 分

别约为 $1.2\mu\text{g/ml}$ ， T_{max} 为 4 小时。半衰期约 12 小时。与传统配方相比，曲唑酮缓释片进一步提高治疗的依从性在治疗剂量，降低血峰浓度和给药频率。

曲唑酮的耐受性优于经典的 TCAs，与 SSRIs 相当。观察包括 1621 例患者给药 75~500mg/天曲唑酮的 58 项试验，经常报告的不良事件有嗜睡（5.6%），疲倦（3.1%）、胃肠道病症（3%）、头晕（2.6%）、口干（2.5%）、失眠（1.6%）、头痛（1.6%）、低血压（1.2%）、激动（1.1%）和心动过速（1%）。

盐酸曲唑酮缓释片（商品名为 Trittico）的适应症是“用于治疗抑郁症和伴随抑郁症状的焦虑症”，是由 Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco ACRAF S.p.A. 公司研制生产，兆科药业（合肥）有限公司代理销售的一种的口服药物，每片药物含 75mg 或 150mg 盐酸曲唑酮。目前该产品已经在意大利等欧洲国家上市，临床使用显示具有较好的有效性和安全性。

目前，国内已有厂家研制并生产盐酸曲唑酮片剂，尚无厂家生产盐酸曲唑酮缓释片。

2 研究目的

通过本临床研究评价在中国人群中使用时盐酸曲唑酮缓释片治疗抑郁症患者的有效性和安全性。

3 试验管理

3.1 管理结构

本试验的方案设计、组织实施、监查、稽查、记录、分析总结和报告，均按照 GCP 和 SFDA 2007 年颁布的《药品注册管理办法》（局令第 28 号）进行。

临床研究单位药物临床试验机构设有机构办公室、医学伦理委员会和医院不良反应监测委员会，由机构办公室负责会同上述部门具体落实对临床试验的管理。

试验开始前由申办方单位确认各单位已具有参加试验的条件，包括各种与试验相关的检查设备，实验室设备齐全，工作情况良好，有足够潜在数量的受试者，参与研究人员熟悉试验方案中的要求。

3.2 实施 GCP 情况

3.2.1 试验参加人员的培训

主要研究人员均经过 GCP 培训。试验前召开启动、培训会议，对参加试验人员进行 GCP、试验方案和相关 SOP 培训。临床试验的全过程均能执行 GCP、试验方案和相关 SOP。

3.2.2 监查/稽查情况

试验进行中由申办方委派监查员，对各中心进行电话及实地访视，主要对试验进度及试验质量进行监督控制。

监查员定期拜访研究者，查看核对试验、清点试验药品、关注不良事件、了解 CRF 的填写情况，对监查过程中发现的错误、遗漏做出及时的纠正，并以书面形式记载。研究者必须妥善记录用药的原始数据，以供临床监查员需要时查看。

3.2.3 统计/数据管理情况

病例报告表由研究者填写，且每个入选病例必须完成病例报告表。完成的病例报告表由临床监查员审查后，第一联移交数据管理员，进行数据录入与管理工

作。数据录入与管理由专业数据管理单位负责（复旦大学公共卫生学院卫生统计与社会医学教研室）。数据管理员采用数据管理软件编制数据录入程序，进行数据录入与管理。为保证数据的准确性，由两个数据管理员独立进行双份录入并校对。

对病例报告中存在的疑问，数据管理员产生疑问解答表（DRQ），并通过临床监查员向研究者发出询问，研究者应尽快解答并返回，数据管理员根据研究

者的回答进行数据修改、确认与录入，必要时可以再次发出 DRQ。

数据管理结束时，由主要研究者、申办者、数据管理员和统计分析人员在盲态下进行统计分析人群的确证，解决所有数据疑问后对数据库进行锁定。

本试验研究过程的原始记录保存完整并按规定存档。

3.2.4 研究中发生的问题及其处理措施

参加临床试验的研究者为有经验、受过专业培训及 GCP 培训的临床医师、药师、护士和技师。研究者对试验过程中发生的不良反应记录在案，并及时进行诊治、处理，直到恢复正常。所有不良事件都予以追踪，直到得到妥善解决或病情稳定。研究中要妥善处理不良事件。不良事件的强度或严重性分为轻度、中度和重度。严重不良事件是临床试验过程中发生需住院治疗、延长住院时间、伤残、影响工作能力、危及生命或死亡、导致先天畸形等事件。非预期的药品不良反应（UADR）是一种在所提供的产品资料中未提到的自然的、经常的或严重的事件。对这两类事件研究者要依据试验方案，在获知后 24 小时内以电话或传真或 E-mail 方式报告有关省、直辖市药品监督管理部门和国家食品药品监督管理局、医学伦理委员会，通知兆科药业（合肥）有限公司，在 3 天内对每例严重不良事件的资料进行详细收集并填写“严重不良事件报告表”，并将填写完整的 SAE 报告表送交给兆科药业（合肥）有限公司临床监查员和主要研究者及医学伦理委员会备案。其后获知的 SAE 随访信息后也应尽快报告兆科药业（合肥）有限公司；在 7 天内书面提交事件报告给国家食品药品监督管理局。

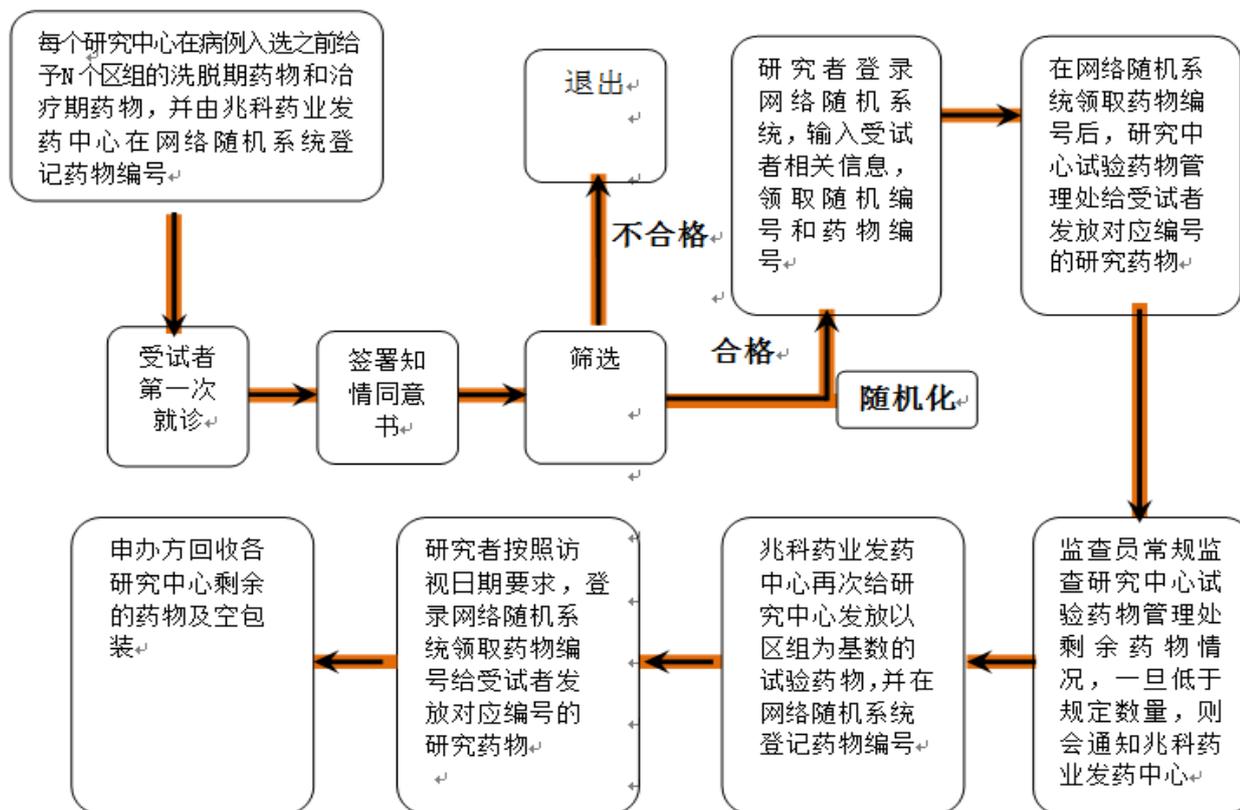
4 试验设计与实施

4.1 试验总体设计及方案的描述

本试验设计为多中心、随机、双盲、安慰剂平行对照临床研究。研究者遵循 GCP 原则，严格按方案要求进行临床试验，试验进行中经申办方与研究共同协

商可对方案进行修正，修正后的方案须经医学伦理委员会重新审评批准后方可实施。

本试验采用中心随机，竞争入组的方法。临床试验随机入组流程图如下：



本试验计划录入抑郁症病人 189 对（试验组:对照组=1:1，共 378 例），盲态自始至终地贯彻于整个试验之中。使用“盐酸曲唑酮缓释片”，还是使用“安慰剂”为随机决定。

编码：随机分配表由香港中文大学临床试验中心的网络随机系统产生随机数字，随机数字序号顺序连接。随机表顺序号作为药物编码。药物按此编码分配封装后，此随机分配表作为盲底，一式两份，分别存放于中南大学湘雅二医院药物临床试验机构和申办方。

规程：1、申办者依据生物统计专家设计的随机编码表，对药物设盲；2、试验开始后由监查员经常性核查实施情况，发现揭盲现象时，及时处理，及时汇报；3、在临床试验数据锁定后即进行统计学分析前第一次揭盲，确定每位受试者的用药编码属于 A、B，递交生物统计专家进行统计分析；4、统计分析完成后，作二

级揭盲，将 A, B 两组转换为试验组与对照组，递交临床负责单位撰写总结报告。

受试药物由生产企业意大利 Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco , ACRAF S.p.A.生产，由兆科药业（合肥）有限公司提供。均统一采用同样外观、颜色、规格的药用铝塑泡罩及纸盒包装。试验药品和安慰剂使用相同的试验专用标签。

临床研究流程图

时间	导入期（单盲）		治疗期（双盲）			
	V1 （筛选）	V2 （基线）	V3	V4	V5	V6 （治疗期中止） ⁵
	-9~-5d ⁶	0d	7±1d	14±2d	21±2d	42±7 d
签署知情同意书	■					
人口学资料	■					
病史（包括精神病病史）	■					
体格检查	■					■
生命体征、体重	■	■	■	■	■	■
药物尿液筛查（试纸法）	■					
常规实验室检查	■					■
妊娠试验 ¹	■					■
12 导联 ECG	■					■
筛选入选 ²	■					
开导入期安慰剂处方*	■					
确认入选排除标准	■	■				
随机化		■				
开治疗期研究药物处方		■	■		■	
HAMD-17 项评分	■	■	■	■	■	■
HAMA-14 项评分		■	■	■	■	■
CGI 评分 ³		■	■	■	■	■
睡眠质量评价		■				■
性功能障碍评价 ⁴		■	■	■	■	■
研究药物发放	■	■	■		■	
研究药物依从性评价		■	■		■	■
既往/合并用药	■	■	■	■	■	■
不良事件		■	■	■	■	■
研究结束总评估						■

时间	导入期（单盲）		治疗期（双盲）			
	V1 （筛选）	V2 （基线）	V3	V4	V5	V6 （治疗期中止） ⁵
	-9~-5d ⁶	0d	7±1d	14±2d	21±2d	42±7 d
备注：						
<ol style="list-style-type: none"> 育龄妇女进行尿 HCG 或血清 β-HCG 检查；访视时发现育龄妇女没来月经应进行血清 β-HCG 检查； 在进入随机治疗期前需要有 7±2 天单盲安慰剂治疗的导入期（5-9 天）； CGI 评分包括 CGI-疾病严重程度评分和 CGI-总体改善评分，V2 时不进行 CGI-总体改善评分 性功能障碍评价采用 ASEX 量表评价； 如果受试者中途中止研究，访视 6 的所有安全性检测安排在受试者最后一次服药后当天，或此后 7 日内尽快进行，并在 CRF 中记录。 筛选天数包括从获得知情同意书到进入随机治疗期的时间，天数的长短取决于获得受试者入排标准信息 and 每一个受试者洗脱期的时间。 						

4.2 试验周期的确定

根据《抑郁障碍防治指南 2007》抑郁症患者急性期需治疗 6—8 周，盐酸曲唑酮缓释片在国外的注册报告，以及国内外众多的文献报道，结合本次研究各中心主要研究者的意见，本试验周期为 7 周，包括 1 周的导入期安慰剂给药和 6 周的双盲治疗期的研究药物给药。

试验各阶段的顺序和持续时间见“临床试验流程图”。

4.3 研究人群的选择

4.3.1 适应症

用于治疗抑郁症。

4.3.2 入选标准

1. 年龄 18~65 岁，男女不限，门诊或者住院患者；
2. 根据美国精神障碍诊断统计手册第 IV 版（DSM-IV）诊断标准诊断为单次或反复抑郁发作的患者；

3. 筛查和基线时的汉密顿抑郁量表 HAMD-17 项评分 ≥ 18 分,且基线 HAMD-17 评分与筛查时相比,减分率 $\leq 20\%$;
4. 抑郁症状至少 1 个月;
5. 患者本人和家属或其监护人签署书面的知情同意书。

4.3.3 排除标准

1. 严重自杀倾向者 (HAMD 第 3 项条目“自杀” ≥ 3 分);
2. 伴有精神病性症状的抑郁发作者;
3. 难治性抑郁患者;
4. 继发于其他精神疾病或躯体的抑郁发作者;
5. 双相障碍患者;
6. 由于严重抑郁导致的严重营养不良者;
7. 伴有严重的或不稳定的心、肝、肾、内分泌、血液等内科疾病及恶性肿瘤患者;

由于曲唑酮有延长 QTc 作用,因此排除下列患者:

- 有尖端扭转型室性心动过速危险因素者,如心力衰竭、严重心律不齐、心动过缓、心脏传导异常、QT 延长综合征家族史、心脏肥大、心肌病和慢性心功能不全;
 - 筛选时电解质(钠、钾、钙、镁、氯)超过实验室正常值范围,研究者判断具有临床意义,不宜入选者;
 - 合并使用已知导致 QT 延长或低钾血症的药物,如利尿剂等;
 - 筛选时,QTc 值大于 450 毫秒;
 - 治疗前 6 个月内发生过心肌梗死;
8. ECG 检查具有临床意义的异常或血液生化实验室结果异常 (ALT、AST 大于正常值上限的 2 倍),且具有临床意义者;
 9. 有癫痫病史者 (儿童高热惊厥除外);

10. 不能按医嘱服药者；
11. 筛选时尿液药物筛查阳性者；
12. 基线前 5 周内服用过氟西汀者；
13. 筛选前 1 年内有酒精或精神活性物质滥用或依赖性病史者（咖啡因或尼古丁依赖除外）；
14. 筛选前 30 天内接受过电休克治疗者；
15. 筛选前 6 周内开始或中止接受系统个体化心理治疗者；
16. 哺乳期、妊娠、筛选时妊娠试验阳性或有可能在试验期间怀孕的育龄妇女；
17. 已知对曲唑酮或其辅料过敏者；
18. 在 30 天内接受过其他临床试验药物或正在参加其它临床试验者；
19. 既往有接受曲唑酮正规治疗无效者或由于严重不良事件中止曲唑酮治疗者；
20. 研究期间使用下列药物的患者：抗精神病药、抗抑郁药、抗焦虑药

4.3.4 中止/退出标准

1. 出现自杀或自杀企图者；
2. 缺乏疗效：
 - a) 在研究过程中，受试者认为研究药物疗效不确切而可以随时退出研究，不需提供任何证据并且不会受到惩罚或伤害；
 - b) 研究者认为研究药物的疗效不充分并决定转为另一种替代疗法时，研究者有权在任何时间根据受试者的临床状况是否恶化决定受试者是否终止临床研究；
3. 出现不良事件：
 - a) 研究者判断受试者的严重不良事难以继续研究时。
 - b) 不良事件或并发症加重时，研究者需要对受试者改变治疗策略而偏离研究方案，难以继续研究；
4. 失访：

- a) 受试者未参加访视或与受试者失去联系;
- 5. 育龄妇女在研究期间受孕者;
- 6. 研究期间, 发现有肝肾功能显著异常, 研究者认为有必要终止试验才有益于受试者;
- 7. 受试者撤回知情同意, 不愿继续接受试验治疗。在研究过程中, 受试者有权因任何原因在任何时间退出, 不需提供证据并且不会受到惩罚或伤害。

4.3.5 剔除标准

- 1. 研究期间总体依从性差, <80%或>120% (依从性=实际药物总数量/应服药物总数量×100%);
- 2. 试验过程中偏离试验方案:
 - a) 当入组时发现受试者不符合入选标准或随机后发现违反排除标准, 并且继续参加研究被研究者判断不适当时;
 - b) 当发现另一项显著的临床方案违反时。

4.4 研究过程

4.4.1 研究药物

(1) 试验药物

盐酸曲唑酮缓释片

规格: 75mg

批号: 000000297

有效期: 至 2014.01

盐酸曲唑酮缓释片

规格: 150mg

批号: 000000731

有效期: 至 2014.01

贮存条件: 在 25℃以下保存。

来源: 由兆科药业(合肥)有限公司提供。

生产商: Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco, ACRAF S.p.A.

(2) 对照药物

盐酸曲唑酮缓释片 75mg 模拟片

批号：00150IP01 有效期：至 2014.02

盐酸曲唑酮缓释片 150mg 模拟片

批号：00263IP01 有效期：至 2013.12

贮存条件：在 25℃以下保存。

来源：由兆科药业（合肥）有限公司提供。

生产商：Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco , ACRAF S.p.A.

安慰剂除不含有有效成份外，其他一切成份、外观、气味与活性药物完全一致。

4.4.2 研究给药方案

盐酸曲唑酮缓释片及安慰剂为片剂，给药途径为口服。说明书确定给药方案：早上在早餐后（约 8：00）服药，晚上在晚餐后（约 20：00）服药。药片应整片吞服，不得咀嚼、掰开或压碎。

在双盲治疗期内，按照下表逐渐上调剂量：

时间	给药方案
第 0~3 天 ^a	晚餐后口服，每天一次，一次 1 片 75mg 曲唑酮缓释片或对应安慰剂，连续 4 天；
第 4~6 天 ^b	晚餐后口服，每天一次，一次 2 片 75mg 曲唑酮缓释片或对应安慰剂，连续 3 天；
第 7 天 ^c (V3 当天)	早餐后不口服 75mg 曲唑酮缓释片或对应安慰剂，在访视后，晚餐后口服 1 片 150mg 曲唑酮缓释片或对应安慰剂
第 8~20 天	每天两次，早餐和晚餐后各口服 1 片 150mg 曲唑酮缓释片或对应安慰剂
第 21 天 ^c (V5 当天)	早餐和晚餐后各口服 1 片 150mg 曲唑酮缓释片或对应安慰剂
第 22~41 天	每天两次，早餐后口服 1 片 150mg 曲唑酮缓释片或对应安慰剂，晚餐后的剂量根据 V5 时的 CGI 总体改善评分： <ul style="list-style-type: none"> ● CGI 总体改善评分≤3，晚餐仍口服 1 片 150mg 曲唑酮缓释片或安慰剂 ● CGI 总体改善评分>3，晚餐口服 2 片 150mg 曲唑酮缓释片或安慰剂
第 42 天	早餐后口服 1 片 150mg 曲唑酮缓释片或对应安慰剂进行最终访视

时间	给药方案
(V6 当天)	

注：

- a. 随机化当晚 (day0) 口服一片 75mg 曲唑酮缓释片或对应安慰剂；
- b. 第 1 周使用的研究药物规格统一为 75mg/片曲唑酮缓释片或对应安慰剂，第 2-6 周统一使用的研究药物规格为 150mg/片曲唑酮缓释片或对应安慰剂；
- c. 第 3 次访视 (7±1 天) 和访视 5 (21±2 天) 当天，口服剂量不做调整，次日才调整研究剂量。

4.4.3 随机化及药物编盲

随机：香港中文大学临床试验中心负责产生随机化程序，并向申办方药物编盲包装负责人（与该临床研究的无关人员）提供药物随机分配编码表，同时以 A，B 作为药物分组的符号。研究药物按此随机分配编码表进行编盲包装后，此随机分配表作为盲底，一式两份，分别存放于中南大学湘雅二医院国家药物临床试验机构和申办单位兆科药业（合肥）有限公司，这些文件将得到安全妥善的保管。

安慰剂导入期结束时（访视 2）当符合所有入选标准后，将用计算机产生的随机化列表按 1：1 比例将受试者随机分配到试验组和对照组。随机化将按研究中心分层。

药物编盲：根据药物随机分配编号表，由申办方安排与本次临床研究无关的人员按照申办方“临床研究 SOPV2 版本中 ZKCTSOP014 和 ZKCTSOP015”，在符合国家 GMP 要求的车间进行药物准备和药物编盲包装，并完成编盲记录，作为该临床研究的文件之一妥善保存。参加编盲包装的相关人员有责任和义务对药物随机分配编码表进行保密。

破盲：

(1) 监查员经常性核查盲底和应急信息卡，发现破盲现象时，及时汇报，及时处理。

(2) 仅在研究数据全部录入并锁定后，由保存盲底的中南大学湘雅二医院国家药物临床试验机构工作人员做第一级揭盲，指明每个受试者属于 A 组或 B 组，

递交生物统计专家进行统计分析；在第一级解盲前，应由主要研究者、统计专家、申办方代表进行盲态审核；

(3) 统计分析后，统计分析人员写出统计分析报告，最后由申办者和国家药物临床试验机构工作人员作二级解盲，A, B 两组转换为试验组或对照组，递交中南大学湘雅二医院的研究者撰写临床总结报告。

紧急揭盲：

(1) 揭盲条件：只有在受试者发生了妊娠或紧急情况需要进行医学治疗，且该情况的进一步处理依赖于明确受试者具体分组时，只有研究者才能紧急揭盲；

(2) 揭盲登记：1) 由授权研究者登录网上随机系统中的揭盲模块进行紧急揭盲，揭盲时需要按照要求在网页中填写揭盲记录表，完成后打印由研究者签名，做为原始资料保存；2) 只有当网上随机系统出现故障不能进行紧急揭盲时，才可以使用备用应急信息卡进行紧急揭盲，并在揭盲后填写揭盲记录表，做为原始资料保存；

(3) 揭盲处理：网上随机系统一经揭盲或者应急信息卡一经擦阅，对应病例当作脱落病例处理。

应急信息卡的准备是当发生紧急揭盲时，而网上随机系统无法正常登录进行揭盲时，可对每例随机化患者进行单个揭盲，而不致引起全面破盲。所有研究药物均附有一份相应编号的应急信息卡，随研究药物保存在各中心药品管理人员或主要研究者处。应急信件上印有“盐酸曲唑酮缓释片双盲临床研究”字样，并标明药物编号。

4.4.4 合并治疗/用药

4.4.4.1 允许使用的药物及治疗

1. 睡眠药物不作为常规的合并治疗药物。但是，如果研究者认为受试者切实需要使用睡眠药物时，允许在筛选期和双盲治疗期前 2 周内，在就寝前服用唑吡坦类短效睡眠药物（最大剂量不能超过 10mg/day），但是连续使用

不能超过 2 周。研究用唑吡坦药物由兆科药业(合肥)有限公司统一提供;

唑吡坦的使用周期和使用剂量需登记在 CRF 表中;

2. 试验前已确定的非系统个体化心理疗法, 但是不改变治疗强度;
3. 在双盲治疗开始前受试者服用稳定剂量的具有精神药物作用的非精神药理学药物至少 1 个月, 甲状腺治疗和激素类治疗受试者应在双盲治疗开始前服用稳定剂量的药物至少 3 个月。

4.4.4.2 禁止使用的药物及治疗

1. 由于 CYP3A4 抑制剂与曲唑酮有相互作用, 禁止同时服用下列 CYP3A4 强抑制剂者: 酮康唑、伊曲康唑、奈法唑酮、三乙酰竹桃霉素、克拉霉素、利托那韦、奈非那韦。或其它 CYP3A4 抑制剂者: 红霉素、异搏定、沙奎那维、氟康唑; 肝药酶诱导剂(苯妥英、卡马西平、利福平、巴比妥酸盐);
2. 禁用抗精神病药、抗抑郁药(试验药物除外)、抗躁狂药、抗焦虑药、系统心理治疗(如认知行为治疗);
3. ECT(电抽搐治疗);
4. 引入或改变心理治疗强度;

4.4.5 依从性

试验结束时受试者将药物返还研究者, 以评价受试者的依从性; 研究者在病例报告表中记录返还的药片数。由药物的片剂计数来评价药物的依从性。

服药依从性(%)计算方法:

$$\frac{\text{实际药物数量(片)}}{\text{应服药物总数量(片)}} \times 100\%$$

- 依从性好: 按照试验方案实施, $80\% \leq \text{服药依从性} \leq 120\%$;
- 依从性差: 不能按照试验方案实施, 服药依从性 $< 80\%$ 或 $> 120\%$

4.4.6 研究实施步骤

首先签署知情同意书, 筛选出合格的受试者。符合入选标准的受试者, 服用

导入期单盲药物；第 2 次就诊，再次确定患者符合入选/排除标准，合格的患者随机分配到曲唑酮组或安慰剂组，分别接受曲唑酮缓释片或安慰剂治疗 6 周，治疗期间逐渐上调剂量（见 4.4.2 研究给药方案）。病史采集和体格检查记录于病例报告表。计划在第 1、2、3 和 6 周访视，访视时间窗分别为 ± 1 、 ± 2 、 ± 2 和 ± 7 ；受试者在最后一次访视（即第 6 周或提前退出试验）时，接受总体的临床有效性与安全性评估。

4.5 有效性和安全性指标

在试验结束时通过对每位受试者数据统计分析评价盐酸曲唑酮缓释片安全性和有效性，试验药物的安全性和有效性主要取决于正确的临床判断、病史采集、体格检查、生命体征、伴随疾病、伴随药物治疗、心电图、实验室检查、特殊检查和评分的数据及不良事件记录，这些数据记录在 CRF。

4.5.1 有效性评价指标

1. 主要有效性指标：

V6/末次访视时 HAMD-17 项评分相对于基线的变化

2. 次要有效性指标：

(1) V6/末次访视时 HAMA-14 项评分相对于基线的变化；

(2) V6/末次访视时 CGI-疾病严重程度和 CGI-总体改善评分；

(3) 临床有效率；

■ 定义：指 V6/末次访视时 HAMD-17 评分较基线下降 $\geq 50\%$ 受试者的比例；

(4) 临床治愈率；

■ 定义：指 V6/末次访视时 HAMD-17 评分 ≤ 7 受试者的比例；

(5) V6/末次访视时睡眠质量评价与基线的比较；

(6) V6/末次访视时受试者性功能障碍评价与基线的比较；

在每次访视时，在相对一致的时间进行量表评分，同一名受试者尽可能的由

同一研究者进行评分。

所有中心研究者在启动会时需进行 HAMD-17 项评分的标准化培训。

4.5.2 安全性评价指标

安全性根据以下标准评价：所有受试者，无论是否完成试验都被纳入安全性分析。在服用盐酸曲唑酮缓释片期间所有不良事件都记录在 CRF 上。

在临床试验中严密进行安全性观察，尤其注意不良事件和严重不良事件的发生，并采取必要的措施以保障受试者不受损害，发生严重不良事件的，应立即采取适当的医疗措施，同时在 24 小时内向主要研究者、申办者、医学伦理委员会和药品监督管理部门报告，以传真、E-mail 和电话等方式。

4.6 数据质量保证

1. 病例报告的填写与移交

病例报告表由研究者填写，每个入选病例必须完成病例报告表。完成的病例报告表由临床监查员审查后，第一联移交数据管理员，进行数据录入与管理工作。

2. 数据的录入与修改

数据录入与管理由专业数据管理单位负责。数据管理员采用数据管理软件编制数据录入程序，进行数据录入与管理。为保证数据的准确性，应由两个数据管理员独立进行双份录入并校对。

对病例报告中存在的疑问，数据管理员将产生疑问解答表（DRQ），并通过临床监查员向研究者发出询问，研究者应尽快解答并返回，数据管理员根据研究者的回答进行数据修改、确认与录入，必要时可以再次发出 DRQ。

3. 数据的盲态审核与锁定

数据管理结束时，由主要研究者、申办者、数据管理员和统计分析人员在盲态下进行统计分析人群的确证，解决所有数据疑问后对数据库进行锁定。

4.7 统计分析计划及样本量的确定

4.7.1 统计学分析计划

4.7.1.1 统计分析数据的选择

- 全分析集人群（FAS）：包括经过随机化分组到曲唑酮组或安慰剂组，使用过至少一次研究药物，进行了基线和至少一次基线后 HAMD-17 评分的所有受试者。缺失的数值用 LOCF 代替。
- 符合方案集（PP）：包括经过随机化分组到曲唑酮组或安慰剂组，符合入选标准、完成方案规定研究评价、依从性 $>80\%$ 且 $<120\%$ 的受试者。

受试者在进入随机治疗期 2 周（访视 4）后因治疗无疗效而退出试验的，按“治疗无效病例”处理，在统计上属于有效病例，可以纳入 PP 集统计。

- 安全性分析集（SS）：包括经过随机化分组到曲唑酮组或安慰剂组，至少使用过一次试验用药后的安全性观察记录的所有受试者。

4.7.1.2 统计分析方法

FAS 和 PP 人群均进行有效性分析。

筛选/基线的人口统计学特征有效性指标将采用协方差分析（ANCOVA）或 CMH χ^2 校正区组效应后按不同组别进行比较和统计检验。

采用协方差分析（ANCOVA）对第 6 次访视时的 HAMD-17、HAMA-14、PQSI 和 ASEX 得分相对于基线的变化进行分析，校正基线值和区组效应为协变量，计算试验组和对照组之间的有效性指标差异的双侧 95% 可信区间。

HAMD-17 得分、CGI-总体改善评分、CGI-疾病严重程度评分、临床有效率和临床治愈率指标，在第 6 次访视时（42 天）采用采用协方差分析（ANCOVA）或 Cochran-Mantel-Haensze 检验进行试验组和对照组之间比较和统计分析。

按照 MedDRA 分类，根据身体系统列表不良事件。采用 χ^2 检验或 Fisher's 精

确检验比较治疗组间的 AE 发生率。

以各研究中心正常值范围和研究者判断评价实验室检查。

每次访视的生命体征和体重，也列出每次访视相对于基线的变化。

列出 ECG 具有临床显著性改变的患者。

4.7.2 样本量的确定

根据国家食品药品监督管理局有关“进口化学药物申报资料和要求”(在中国进行临床研究的要求 2: 申请已在国外上市销售但尚未在中国境内上市销售的药物, 应当进行人体药代动力学研究和至少 100 对随机对照临床试验)。

在确定样本量时, 结合临床试验病例数计算的要求, 在治疗期结束时(访视 6-42 天)对试验药物(盐酸曲唑酮缓释片)做与对照药物(安慰剂)的优效性的假设估计。

具体假设如下: 试验组与对照组的标准差均为 8 分, $\alpha=0.05$ (双侧), 把握度设为 90%, 检测出 HAMD-17 评分相对于基线的绝对平均变化为 3.0 分, 试验组与对照组的比例为 1:1, 按照主要有效性指标 HAMD-17 评分采用统计学优效检验, 则每组样本量为 151 例。

假设约 20% 的脱落率, 本研究需要入组 378 名 ($151 \times 2 / 0.8$) 受试者。

4.8 试验进行中研究中心的增减

研究过程中, 有 3 个中心退出:

- 1) 12 中心-南京医科大学附属脑科医院 (南京脑科医院)

退出时间: 2012 年 9 月

退出原因: 两次伦理由于安慰剂设计不通过

- 2) 14 中心-浙江大学第一附属医院

退出时间: 2011 年 12 月

退出原因: 有抑郁症竞争项目, 主动退出试验

- 3) 15 中心-浙江大学医学院附属第二医院

退出时间：2012 年 10 月

退出原因：入组标准高，病源少

4.9 期中分析和方案修改

试验进行过程中未对方案进行修改，且未进行期中分析。

5 研究结果

5.1 研究对象

5.1.1 受试者分配、入组及脱落情况描述

本临床试验计划入组 378 例受试者，实际纳入 382 例。在临床试验过程中，有 3 个研究中心（12、14、15 中心）在产生随机编号前，退出研究项目。本临床试验实际收到病例报告表 382 份。

FAS 包括 363 例，其中试验组（即曲唑酮缓释片组）183 例，对照组（即安慰剂组）180 例；PPS 包括 332 例，其中试验组 172 例，对照组 160 例；SS 包括 366 例，其中试验组 185 例，对照组 181 例。

各研究中心病例的分布见表 5 - 1。

表 5 - 1 各中心病例的分布

中心	入组人数 (N)			SS (N)			FAS (N)			PPS (N)		
	对 试验 组	对 照 组	对 合 计	对 试 验 组	对 照 组	对 合 计	对 试 验 组	对 照 组	对 合 计	对 试 验 组	对 照 组	对 合 计
中南大学湘雅二医院	20	20	40	20	19	39	20	19	39	19	17	36
湖南省脑科医院	26	26	52	26	26	52	26	26	52	26	25	51
首都医科大学附属北京安定 医院	10	10	20	9	9	18	9	9	18	8	8	16
北京回龙观医院	11	10	21	11	10	21	11	10	21	10	6	16

中心	入组人数 (N)			SS (N)			FAS (N)			PPS (N)		
	对		合	对		合	对		合	对		合
	试验组	对照组		试验组	对照组		试验组	对照组		试验组	对照组	
天津市安定医院	14	14	28	12	13	25	11	13	24	11	13	24
河北省精神卫生中心	12	10	22	12	9	21	11	9	20	9	7	16
山西医科大学第一医院	11	12	23	11	10	21	11	9	20	9	7	16
西安市精神卫生中心	20	20	40	20	19	39	20	19	39	19	19	38
中国人民解放军第四军医大学第一附属医院	18	18	36	16	17	33	16	17	33	16	15	31
广州市脑科医院	10	10	20	10	10	20	10	10	20	9	8	17
昆明医学院第一附属医院	26	26	52	25	26	51	25	26	51	23	23	46
无锡市精神卫生中心	14	14	28	13	13	26	13	13	26	13	12	25
合计	192	190	382	185	181	366	183	180	363	172	160	332

共计 90 例患者在试验期间提前中止，其中试验组 47 例（24.5%），对照组 43 例（22.6%）。主要原因包括缺乏疗效（25 例）、撤回知情（20 例）、不良事件（15 例）和违背试验方案（15 例）。其中，因“缺乏疗效”而提前中止的 25 例中，试验组 11 例（5.73%），对照组 14 例（7.37%），对照组略高，差异无统计学意义（ $P=0.517$ ）；因“不良事件”而提前中止的 15 例中，试验组 11 例（5.73%），对照组 4 例（2.11%），试验组略高。病例总入组及脱落情况见表 5-2。

表 5 - 2 病例总入组及脱落情况

	试验组 (N = 192) N (%)	对照组 (N = 190) N (%)	合计 (N = 382) N (%)
随机入组	192 (100.00)	190 (100.00)	382 (100.00)
完成试验	145 (75.52)	147 (77.37)	292 (76.44)
提前中止治疗	47 (24.48)	43 (22.63)	90 (23.56)
提前中止原因			
缺乏疗效	11 (5.73)	14 (7.37)	25 (6.54)
撤回知情同意	11 (5.73)	9 (4.74)	20 (5.24)
不良事件	11 (5.73)	4 (2.11)	15 (3.93)
违背试验方案	7 (3.65)	8 (4.21)	15 (3.93)
失访	5 (2.60)	4 (2.11)	9 (2.36)
出现自杀或自杀企图	1 (0.52)	1 (0.53)	2 (0.52)
其他	1 (0.52)	3 (1.58)	4 (1.05)

5.1.2 试验方案的偏离

根据表 5 - 1，共计 50 例受试者未进入 PPS（在两组分布情况见表 5 - 3，详情见附表 1 未进入 PPS 的详情），其中：

- 16 例受试者（试验组 7 例，对照组 9 例）仅有基线数据，无用药后有效性和安全性评价（包括不良事件记录），因此从所有数据集（包括 FAS、PPS 和 SS）剔除；
- 3 例受试者（试验组 2 例，对照组 1 例）从 FAS 和 PPS 剔除，但是纳入 SS，其中 2 例受试者仅有用药后的不良事件记录无用药后有效性评价，1 例受试者基线 HAMD-17 评分与筛查时相比减分率 24% > 20%”；
- 其余 31 例受试者（试验组 11 例，对照组 20 例）未进入 PPS 但进入 FAS 和 SS 的原因包括：

- ◆ 提前中止治疗（按照发生总病例数由高到低，原因依次包括：缺乏疗效<在访视 4 前中止>、撤回知情同意、不良事件、违背试验方案、出现自杀或自杀企图、失访和其他）：27 例受试者（试验组 9 例，对照组 18 例）；
- ◆ 符合排除标准 7（筛选时，QTc 值大于 450 毫秒）：2 例受试者（试验组 1 例，对照组 1 例）；
- ◆ 符合排除标准 12（基线前 5 周内服用过氟西汀者）：1 例受试者（对照组）；
- ◆ 总服药依从性差（总服药依从性 $\leq 80\%$ 或 $\geq 120\%$ ）：1 例受试者（试验组）。

表 5 - 3 两组受试者未进入 PPS 的情况

	试验组 (N = 192) N (%)	对照组 (N = 190) N (%)	合计 (N = 382) N (%)
随机入组	192 (100.00)	190 (100.00)	382 (100.00)
未进入 PPS	20 (10.42)	30 (15.79)	50 (13.09)
从所有分析集剔除	7 (3.65)	9 (4.74)	16 (4.19)
仅进入 SS, 不进入 FAS	2 (1.04)	1 (0.53)	3 (0.79)
仅进入 FAS, 不进入 PPS 的病例	11 (5.73)	20 (10.53)	31 (8.12)
仅进入 FAS, 不进入 PPS 的原因			
提前中止治疗	9 (4.69)	18 (9.47)	27 (7.07)
缺乏疗效 (访视 4 前中止)	2 (1.04)	6 (3.16)	8 (2.09)
撤回知情同意	2 (1.04)	4 (2.11)	6 (1.57)
不良事件	2 (1.04)	3 (1.58)	5 (1.31)
违背试验方案	3 (1.04)	1 (0.53)	4 (1.05)
出现自杀或企图自杀	0 (0.00)	1 (0.53)	1 (0.26)
失访	0 (0.00)	1 (0.53)	1 (0.26)

	试验组 (N = 192) N (%)	对照组 (N = 190) N (%)	合计 (N = 382) N (%)
其他	0 (0.00)	2 (0.53)	2 (0.52)
符合排除标准	1 (0.52)	2 (1.05)	3 (0.79)
筛选时, QTc 值大于 450 毫秒	1 (0.52)	1 (0.53)	2 (0.52)
基线前 5 周内服用过氟西汀者	0 (0.00)	1 (0.53)	1 (0.26)
总服药依从性差	1 (0.52)	0 (0.00)	1 (0.26)

5.2 有效性评价

5.2.1 有效性分析数据集

有效性指标采用全分析集 (FAS) 和符合方案集 (PPS) 分析。

FAS 包括 363 例, 其中试验组 183 例, 对照组 180 例; PPS 包括 332 例, 其中试验组 172 例, 对照组 160 例。

5.2.2 人口学、基线情况和均衡性分析

FAS 中男性 140 例 (试验组 70 例 38.3%, 对照组 70 例 38.9%), 女性 223 例 (试验组 113 例 61.7%, 对照组 110 例 61.1%), 年龄 18.1~64.2 岁。入选时两组受试者在年龄、性别、身高、体重、生命体征、受试者来源、抑郁病史和其他精神病史、既往重要或慢性病史之间的差异, 均无统计学意义 ($P>0.05$)。

PPS 中男性 131 例 (试验组 67 例 39.0%, 对照组 64 例 40.0%), 女性 201 例 (试验组 105 例 61.0%, 对照组 96 例 60.0%), 年龄 18.1~63.4 岁。入选时两组受试者在年龄、性别、身高、体重、生命体征、受试者来源、抑郁病史和其他精神病史、既往重要或慢性病史之间的差异, 均无统计学意义 ($P>0.05$)。

见表 5-4、表 5-5。

表 5 - 4 基线人口学资料和访视 2 体检情况

指标项	FAS		PPS		
	试验组	对照组	试验组	对照组	
性别	例数 (缺失)	183 (0)	180 (0)	172 (0)	160 (0)
	男 (%)	70 (38.25)	70 (38.89)	67 (38.95)	64 (40.00)
	女 (%)	113 (61.75)	110 (61.11)	105 (61.05)	96 (60.00)
年龄	例数 (缺失)	183 (0)	180 (0)	172 (0)	160 (0)
	均值 \pm 标准差	39.42 \pm 12.67	38.25 \pm 12.16	39.24 \pm 12.63	37.85 \pm 11.69
身高	例数 (缺失)	183 (0)	180 (0)	172 (0)	160 (0)
	均值 \pm 标准差	163.75 \pm 7.81	163.47 \pm 7.56	163.85 \pm 7.84	163.75 \pm 7.62
体重	例数 (缺失)	183 (0)	179 (1)	172 (0)	160 (0)
	均值 \pm 标准差	60.20 \pm 11.90	59.96 \pm 9.84	60.13 \pm 12.01	60.13 \pm 10.03
收缩压	例数 (缺失)	183 (0)	180 (0)	172 (0)	160 (0)
	均值 \pm 标准差	113.63 \pm 12.45	113.3 \pm 11.3	113.67 \pm 12.45	113.70 \pm 11.24
舒张压	例数 (缺失)	183 (0)	180 (0)	172 (0)	160 (0)
	均值 \pm 标准差	73.84 \pm 7.82	73.51 \pm 7.90	73.70 \pm 7.69	73.65 \pm 7.93
体温	例数 (缺失)	183 (0)	180 (0)	172 (0)	160 (0)
	均值 \pm 标准差	36.54 \pm 0.26	36.53 \pm 0.27	36.54 \pm 0.26	36.53 \pm 0.28
心率	例数 (缺失)	183 (0)	180 (0)	172 (0)	160 (0)
	均值 \pm 标准差	73.58 \pm 7.79	74.67 \pm 8.58	73.49 \pm 7.82	74.72 \pm 8.45
呼吸	例数 (缺失)	183 (0)	180 (0)	172 (0)	160 (0)
	均值 \pm 标准差	18.75 \pm 1.24	18.80 \pm 1.22	18.74 \pm 1.22	18.79 \pm 1.24
受试者来源	例数 (缺失)	182 (1)	179 (1)	172 (0)	159 (1)
	门诊 (%)	175 (96.15)	172 (96.09)	165 (95.93)	153 (96.23)
	住院 (%)	7 (3.85)	7 (3.91)	7 (4.07)	6 (3.77)

表 5 - 5 基线患病史

指标项	FAS		PPS		
	试验组	对照组	试验组	对照组	
抑郁病史时长：月	例数（缺失）	173 (10)	167 (13)	162 (10)	148 (12)
	均值±标准差	45.68 ±60.59	50.74 ±78.92	45.79 ±61.98	47.34 ±65.10
抑郁累计发病次数	例数（缺失）	183 (0)	180 (0)	172 (0)	160 (0)
	均值±标准差	2.48 ±3.13	2.42 ±2.45	2.51 ±3.21	2.51 ±2.55
其他精神病史	例数（缺失）	183 (0)	180 (0)	172 (0)	160 (0)
	有（%）	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	无（%）	183 (100.00)	180 (100.00)	172 (100.00)	160 (100.00)
其他精神病用药史	例数（缺失）	183 (0)	180 (0)	172 (0)	160 (0)
	否（%）	183 (100.00)	179 (99.44)	172 (100.00)	160 (100.00)
	是（%）	0 (0.00)	1 (0.56)	0 (0.00)	0 (0.00)
五官疾病	例数（缺失）	183 (0)	180 (0)	172 (0)	160 (0)
	正常（%）	181 (98.91)	178 (98.89)	170 (98.84)	158 (98.75)
	异常（%）	2 (1.09)	2 (1.11)	2 (1.16)	2 (1.25)
皮肤疾病	例数（缺失）	183 (0)	180 (0)	172 (0)	160 (0)
	正常（%）	182 (99.45)	179 (99.44)	171 (99.42)	159 (99.38)
	异常（%）	1 (0.55)	1 (0.56)	1 (0.58)	1 (0.63)
心血管疾病	例数（缺失）	183 (0)	180 (0)	172 (0)	160 (0)
	正常（%）	175 (95.63)	177 (98.33)	164 (95.35)	157 (98.13)
	异常（%）	8 (4.37)	3 (1.67)	8 (4.65)	3 (1.88)
呼吸疾病	例数（缺失）	183 (0)	180 (0)	172 (0)	160 (0)
	正常（%）	181 (98.91)	178 (98.89)	170 (98.84)	159 (99.38)
	异常（%）	2 (1.09)	2 (1.11)	2 (1.16)	1 (0.63)
消化疾病	例数（缺失）	183 (0)	180 (0)	172 (0)	160 (0)
	正常（%）	180 (98.36)	175 (97.22)	169 (98.26)	156 (97.50)
	异常（%）	3 (1.64)	5 (2.78)	3 (1.74)	4 (2.50)
泌尿疾病	例数（缺失）	183 (0)	180 (0)	172 (0)	160 (0)

指标项	FAS		PPS		
	试验组	对照组	试验组	对照组	
正常 (%)	182 (99.45)	179 (99.44)	171 (99.42)	160 (100.0)	
	1 (0.55)	1 (0.56)	1 (0.58)	0 (0.00)	
内分泌疾病	例数 (缺失)	183 (0)	180 (0)	172 (0)	160 (0)
正常 (%)	179 (97.81)	178 (98.89)	168 (97.67)	158 (98.75)	
异常 (%)	4 (2.19)	2 (1.11)	4 (2.33)	2 (1.25)	
血液/淋巴疾病	例数 (缺失)	183 (0)	180 (0)	172 (0)	160 (0)
正常 (%)	183 (100.00)	180 (100.00)	172 (100.00)	160 (100.00)	
异常 (%)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	
肌肉骨骼疾病	例数 (缺失)	183 (0)	180 (0)	172 (0)	160 (0)
正常 (%)	183 (100.00)	178 (98.89)	172 (100.00)	159 (99.38)	
异常 (%)	0 (0.00)	2 (1.11)	0 (0.00)	1 (0.63)	
神经疾病	例数 (缺失)	183 (0)	180 (0)	172 (0)	160 (0)
正常 (%)	183 (100.00)	179 (99.44)	172 (100.00)	160 (100.00)	
异常 (%)	0 (0.00)	1 (0.56)	0 (0.00)	0 (0.00)	
其他疾病	例数 (缺失)	183 (0)	180 (0)	172 (0)	160 (0)
正常 (%)	178 (97.27)	176 (97.78)	167 (97.09)	157 (98.13)	
异常 (%)	5 (2.73)	4 (2.22)	5 (2.91)	3 (1.88)	

注：以上各指标两组间 P 值均 > 0.05。

比较两组基线时的 HAMD-17 项评分、HAMA-14 项评分、CGI-疾病严重程度 (CGI-S) 评分、睡眠质量评价 (PSQI) 和性功能障碍评价 (ASEX)，未见有统计意义的差异。故总体而言，两组基线的有效性指标是均衡的。

综上所述，基线时试验组和对照组受试者的人口学特征和基线值均衡可比。

5.2.3 依从性

服药依从性 (%) 的定义和计算方案见 4.4.5 依从性。

研究中试验组、对照组符合用药依从性好的受试者比例分别为 96.72% (177/183) 和 92.78% (167/180)，差异无统计学意义 ($P=0.066$)。

5.2.4 合并用药

在 FAS，试验组和对照组在试验期间合并用药人数和人次之间的差异均无统计学意义。试验组有 20 例 (10.93%) 受试者、对照组有 19 例 (10.56%) 受试者使用了合并用药 ($P=0.9086$)；两组合并用药例次分别为 30 (平均 0.164/例) 和 37 (平均 0.206/例) ($P=0.3557$)。其中，有 2 例受试者在治疗期间合并使用禁用药，均为治疗抑郁症药物 (试验组 1 例-药物编号 3224 号-合并“百洛特”，对照组 1 例-药物编号 512 号-合并“艾司西酞普兰”)。

表 5-6 各个合并用药分类统计 (人次>1)

合并用药名	试验组	对照组	合计
思诺思	0	4	4
普萘洛尔	0	2	2
奥美拉唑	1	1	2
甘草片	1	1	2
感冒片	2	0	2
健胃消食片	2	0	2
左克针	2	0	2

5.2.5 有效性分析

有效性分析在 FAS 和 PPS 中进行。

5.2.5.1 主要有效性指标分析

5.2.5.1.1 主要有效性指标

本研究的主要有效性指标是 V6/末次访视时 HAMD-17 项评分相对于基线的变化。

在基线时试验组和对照组 HAMD-17 项评分分别为 21.58 ± 2.78 和 21.90 ± 3.39 (FAS), 21.64 ± 2.81 和 21.86 ± 3.46 (PPS), 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

FAS: 试验组和对照组 V6/末次访视时 HAMD-17 项评分 (均值±标准差) 分别是 10.80 ± 6.44 和 13.78 ± 6.85 , 相对基线的变化分别为 10.78 ± 6.01 和 8.12 ± 6.66 ; 两组相对基线变化的差异有统计学意义, 并有利于试验组【差异为 2.66; 95%CI, 1.35, 3.97; $P < 0.0001$ 】。各个中心的组间差异的异质性无统计学差异 ($P > 0.05$)。

PPS: 试验组和对照组 V6/末次访视时 HAMD-17 项评分 (均值±标准差) 分别是 10.4 ± 6.3 和 13.0 ± 6.6 , 相对基线的变化分别为 11.97 ± 5.26 和 9.36 ± 6.31 ; 两组相对基线变化的差异有统计学意义, 并有利于试验组【差异为 2.61; 95%CI, 1.28, 3.93; $P < 0.0001$ 】。各个中心的组间差异的异质性无统计学差异 ($P > 0.05$)。

见表 5 - 7 和表 5 - 8。

表 5 - 7 访视 6/末次访视时 HAMD-17 项评分相对于基线的变化

HAMD-17 项评分	FAS		PPS	
	试验组	对照组	试验组	对照组
基线/访视 2	21.58 ± 2.78	21.90 ± 3.39	21.64 ± 2.81	21.86 ± 3.46
	P=0.3074		P=0.4368	
访视 6	10.80 ± 6.44	13.78 ± 6.85	9.57 ± 5.64	12.53 ± 6.12
	P<0.0001*		P<0.0001*	
访视 2-访视 6	10.78 ± 6.01	8.12 ± 6.66	11.97 ± 5.26	9.36 ± 6.31
	2.66 (95%CI, 1.35, 3.97)		2.61 (95%CI, 1.28, 3.93)	
	P<0.0001*		P<0.0001*	

* 试验组与对照组之间的差异有统计学意义 ($P < 0.05$)

表 5 - 8 从访视 2 到访视 6 的 HAMD-17 项评分下降幅度交互作用分析

	FAS				PPS			
	SS	df	F	P	SS	df	F	P
组间	476.28	1	12.29	0.0005*	239.64	1	6.68	0.0102*

	FAS				PPS			
	SS	df	F	P	SS	df	F	P
中心	682.99	11	1.60	0.0963	802.97	11	2.03	0.0251*
组间*中心	439.93	11	1.03	0.4173	445.32	11	1.13	0.3387
基线	272.99	1	7.05	0.0083*	314.59	1	8.76	0.0033*
组间	696.31	1	17.95	0.0000*	456.82	1	12.67	0.0004*
中心	687.25	11	1.61	0.0938	772.55	11	1.95	0.0331*
基线	296.19	1	7.64	0.0060*	344.30	1	9.55	0.0022*

* 试验组与对照组之间的差异有统计学意义 (P<0.05)

同时,对试验组和对照组用药1周(即访视3)、2周(即访视4)和3周(即访视5)的HAMD-17项评分及相对基线的变化进行了分析(表5-9)。

在FAS,试验组用药1周、2周和3周的HAMD-17项评分相对基线的变化(均值±标准差)分别为3.92 ± 3.96、6.43 ± 4.76和8.44 ± 5.47;相应地,对照组分别为2.81 ± 3.49、4.85 ± 4.55和6.33 ± 6.19。

在PPS,试验组用药1周、2周和3周的HAMD-17项评分相对基线的变化(均值±标准差)分别为4.01 ± 3.99、6.74 ± 4.73和9.34 ± 5.03;相应地,对照组分别为2.96 ± 3.54、5.21 ± 4.58和7.10 ± 6.13。

综上所述,无论在FAS或在PPS,从用药第1周起,试验组和对照组的HAMD-17项评分均较基线有所下降且呈现下降幅度逐渐增大,但是每次访视时试验组相对基线的下降幅度均大于对照组,两组间的差异均有统计学意义(P<0.05)。见图5-1。

表5-9 HAMD-17项评分各次访视评价和比较

指标项	FAS		PPS	
	试验组	对照组	试验组	对照组
访视2 例数(缺失)	183(0)	180(0)	172(0)	160(0)

指标项	FAS		PPS	
	试验组	对照组	试验组	对照组
均值 ±标准差	21.58 ±2.78	21.90 ±3.39	21.64 ±2.81	21.86 ±3.46
	P=0.3074		P=0.4368	
访视 3 例数 (缺失)	182 (1)	178 (2)	172 (0)	160 (0)
均值 ±标准差	17.68 ±4.91	19.07 ±4.17	17.63 ±4.96	18.90 ±4.07
	P=0.0025*		P=0.0065*	
访视 2-访视 3 例数 (缺失)	182 (1)	178 (2)	172 (0)	160 (0)
均值 ±标准差	3.92 ±3.96	2.81 ±3.49	4.01 ±3.99	2.96 ±3.54
	P=0.0022*		P=0.0058*	
访视 4 例数 (缺失)	182 (1)	178 (2)	165 (7)	160 (0)
均值 ±标准差	15.17 ±5.36	17.04 ±5.35	14.93 ±5.35	16.65 ±5.28
	P=0.0006*		P=0.0012*	
访视 2-访视 4 例数 (缺失)	182 (1)	178 (2)	165 (7)	160 (0)
均值 ±标准差	6.43 ±4.76	4.85 ±4.55	6.74 ±4.73	5.21 ±4.58
	P=0.0006*		P=0.0011*	
访视 5 例数 (缺失)	182 (1)	178 (2)	156 (16)	153 (7)
均值 ±标准差	13.16 ±6.17	15.56 ±6.54	12.28 ±5.70	14.75 ±6.28
	P=0.0003*		P=0.0001*	
访视 2-访视 5 例数 (缺失)	182 (1)	178 (2)	156 (16)	153 (7)
均值 ±标准差	8.44 ±5.47	6.33 ±6.19	9.34 ±5.03	7.10 ±6.13
	P=0.0004*		P=0.0002*	
访视 6 例数 (缺失)	183 (0)	180 (0)	154 (18)	144 (16)
均值 ±标准差	10.80 ±6.44	13.78 ±6.85	9.57 ±5.64	12.53 ±6.12
	P<0.0001*		P<0.0001*	
访视 2-访视 6 例数 (缺失)	183 (0)	180 (0)	154 (18)	144 (16)
均值 ±标准差	10.78 ±6.01	8.12 ±6.66	11.97 ±5.26	9.36 ±6.31
	P<0.0001*		P<0.0001*	

* 试验组与对照组之间的差异有统计学意义 (P<0.05)

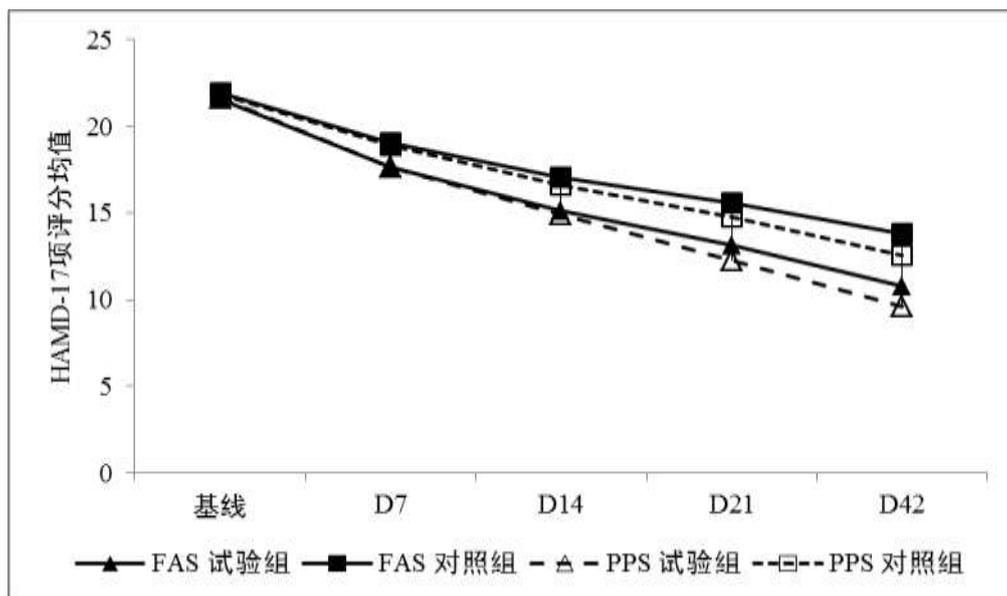


图 5-1 基线至用药第 6 周的 HAMD-17 项评分

5.2.5.2 次要有效性评价标准

5.2.5.2.1 V6/末次访视时 HAMA-14 项评分相对于基线的变化

在基线时试验组和对照组 HAMA-14 项评分分别为为 16.53 ± 5.46 和 16.97 ± 5.60 (FAS), 16.65 ± 5.53 和 16.81 ± 5.55 (PPS), 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

FAS: 试验组和对照组 V6/末次访视时 HAMA-14 项评分 (均值 \pm 标准差) 分别是 8.86 ± 5.73 和 11.42 ± 6.71 , 相对基线的变化分别为 7.67 ± 5.67 和 5.54 ± 6.89 ; 两组相对基线变化的差异有统计学意义, 并有利于试验组【差异为 2.13; 95%CI, 0.83, 3.43; $P < 0.0001$ 】。各个中心的组间差异的异质性无统计学差异 ($P > 0.05$)。

PPS: 试验组和对照组 V6/末次访视时 HAMA-14 项评分 (均值 \pm 标准差) 分别是 7.82 ± 4.85 和 10.08 ± 5.14 , 相对基线的变化分别为 8.61 ± 5.23 和 6.74 ± 6.25 ; 两组相对基线变化的差异有统计学意义, 并有利于试验组【差异为 1.87; 95%CI, 0.56, 3.18; $P < 0.0001$ 】。各个中心的组间差异的异质性无统计学差异 ($P > 0.05$)。

见表 5-10 和表 5-11。

表 5 - 10 访视 6/末次访视时 HAMA-14 项评分相对于基线的变化

HAMD-17 项评分	FAS		PPS	
	试验组	对照组	试验组	对照组
基线/访视 2	16.53 ±5.46	16.97 ±5.60	16.65 ±5.53	16.81 ±5.55
	P=0.4293		P=0.6871	
访视 6	8.86±5.73	11.42±6.71	7.82±4.85	10.08±5.14
	P<0.0001*		P<0.0001*	
访视 2-访视 6	7.67±5.67	5.54±6.89	8.61±5.23	6.74±6.25
	2.13 (95%CI, 0.83, 3.43)		1.87 (95%CI, 0.56, 3.18)	
	P<0.0001*		P<0.0001*	

* 试验组与对照组之间的差异有统计学意义 (P<0.05)

表 5 - 11 从访视 2 到访视 6 的 HAMA-14 项评分下降幅度交互作用分析

Source	FAS				PPS			
	SS	df	F	P	SS	df	F	P
组间	377.93	1	12.04	0.0006	113.90	1	4.21	0.0411
中心	514.39	11	1.49	0.1333	646.10	11	2.17	0.0160
组间*中心	303.02	11	0.88	0.5626	370.18	11	1.24	0.2578
基线	2481.08	1	79.05	0.0000	2316.10	1	85.52	0.0000
组间	517.09	1	16.54	0.0001	257.92	1	9.44	0.0023
中心	523.97	11	1.52	0.1210	601.40	11	2.00	0.0277
基线	2602.45	1	83.23	0.0000	2516.02	1	92.13	0.0000

* 试验组与对照组之间的差异有统计学意义 (P<0.05)

同时，对试验组和对照组用药 1 周（即访视 3）、2 周（即访视 4）、3 周（即访视 5）的 HAMA-14 项评分及相对基线的变化进行了分析（表 5 - 12）。

在 FAS, 试验组用药 1 周、2 周和 3 周的 HAMA-14 项评分相对基线的变化(均值±标准差) 分别为 2.10 ±3.67、4.17 ±4.25 和 5.66 ±4.85；相应地，对照组分别

为 1.27 ± 4.41 、 3.03 ± 5.00 和 3.92 ± 6.52 。

在 PPS，试验组用药 1 周、2 周和 3 周的 HAMA-14 项评分相对基线的变化（均值±标准差）分别为 2.16 ± 3.72 、 4.42 ± 4.28 和 6.34 ± 4.47 ；相应地，对照组分别为 1.53 ± 4.15 、 3.50 ± 4.67 和 4.68 ± 6.34 。

无论在 FAS 或在 PPS，从用药第 1 周起，试验组和对照组的 HAMA-14 项评分均较基线有所下降且呈现下降幅度逐渐增大，但是每次访视时试验组相对基线的下降幅度均大于对照组。在 FAS，从用药第 2 周、3 周和 6 周，两组间的差异均有统计学意义（ $P < 0.05$ ）；在 PPS，用药第 3 周和用药第 6 周，两组间的差异均有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。见图 5 - 2。

表 5 - 12 HAMA-14 项评分各次访视评价和比较

指标项		FAS		PPS	
		试验组	对照组	试验组	对照组
访视 2	例数（缺失）	183 (0)	180 (0)	172 (0)	160 (0)
	均值±标准差	16.53 ± 5.46	16.97 ± 5.60	16.65 ± 5.53	16.81 ± 5.55
		P=0.4293		P=0.6871	
访视 3	例数（缺失）	181 (2)	178 (2)	171 (1)	160 (0)
	均值±标准差	14.46 ± 5.73	15.67 ± 5.90	14.47 ± 5.84	15.28 ± 5.55
		P=0.0400*		P=0.1578	
访视 2-访视 3	例数（缺失）	181 (2)	178 (2)	171 (1)	160 (0)
	均值±标准差	2.10 ± 3.67	1.27 ± 4.41	2.16 ± 3.72	1.53 ± 4.15
		P=0.0249		P=0.1097	
访视 4	例数（缺失）	182 (1)	178 (2)	165 (7)	160 (0)
	均值±标准差	12.40 ± 5.58	13.92 ± 6.08	12.25 ± 5.66	13.31 ± 5.60
		P=0.0089		P=0.0370	
访视 2-访视 4	例数（缺失）	182 (1)	178 (2)	165 (7)	160 (0)
	均值±标准差	4.17 ± 4.25	3.03 ± 5.00	4.42 ± 4.28	3.50 ± 4.67
		P=0.0046*		P=0.0210	

指标项	FAS		PPS		
	试验组	对照组	试验组	对照组	
访视 5	例数 (缺失)	182 (1)	178 (2)	156 (16)	153 (7)
	均值 ±标准差	10.91 ±5.77	13.02 ±6.78	10.19 ±5.39	12.16 ±6.07
		P=0.0010*		P=0.007*	
访视 2-访视 5	例数 (缺失)	182 (1)	178 (2)	156 (16)	153 (7)
	均值 ±标准差	5.66 ±4.85	3.92 ±6.52	6.34 ±4.47	4.68 ±6.34
		P=0.0007*		P=0.0005*	
访视 6	例数 (缺失)	183 (0)	180 (0)	154 (18)	144 (16)
	均值 ±标准差	8.86 ±5.73	11.42 ±6.71	7.82 ±4.85	10.08 ±5.14
		P<0.0001*		P<0.0001*	
访视 2-访视 6	例数 (缺失)	183 (0)	180 (0)	154 (18)	144 (16)
	均值 ±标准差	7.67 ±5.67	5.54 ±6.89	8.61 ±5.23	6.74 ±6.25
		P<0.0001*		P<0.0001*	

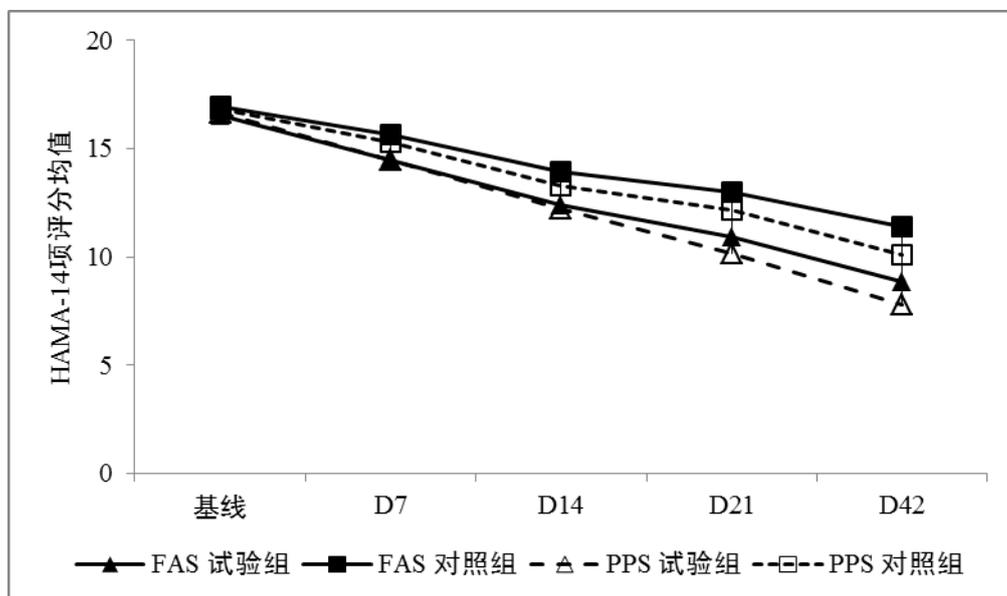


图 5 - 2 基线至用药第 6 周的 HAMA-14 项评分

5.2.5.2.2 V6/末次访视时 CGI-疾病严重程度和 CGI-总体改善评分

1) V6/末次访视时 CGI-疾病严重程度

FAS: 试验组和对照组 V6/末次访视时 CGI-疾病严重程度 (CGI-S) 之间的差异有统计学意义 (P=0.003)。在基线时, 超过半数患者被评估为中度精神病 (试验组 120/183, 65.57%; 对照组 116/180, 64.44%), 无患者被评估为正常, 仅 1 例患者被评估为边缘性精神病 (试验组 1/183, 0.55%; 对照组 0/180, 0.00%); 而在用药第 6 周 (即 V6) 时, 患者整体的疾病严重程度降低, 绝大多数患者被评估为正常、边缘性精神病或轻度精神病 (试验组 157/183, 85.79%; 对照组 144/180, 80.00%), 其中试验组被评估为正常或边缘性精神病的患者比例高于对照组 (59.02% vs. 40.00%), 而被评估为轻度精神病的患者比例低于对照组 (26.78% vs. 40.00%)。

PPS: 试验组和对照组 V6/末次访视时 CGI-S 之间的差异有统计学意义 (P=0.029)。在基线时, 超过半数患者被评估为中度精神病 (试验组 112/172, 65.12%; 对照组 103/160, 64.38%), 无患者被评估为正常, 仅 1 例患者被评估为边缘性精神病 (试验组 1/172, 0.58%; 对照组 0/160, 0.00%); 而在用药第 6 周时, 患者整体的疾病严重程度降低, 绝大多数患者被评估为正常、边缘性精神病或轻度精神病 (试验组 151/172, 87.79%; 对照组 135/160, 84.38%), 其中试验组被评估为正常或边缘性精神病的患者比例高于对照组 (61.63% vs. 44.38%), 而被评估为轻度精神病的患者比例低于对照组 (26.16% vs. 40.00%)。

见表 5 - 13 和图 5 - 3。

表 5 - 13 CGI-S 各次访视评价和比较

指标项	FAS		PPS	
	试验组	对照组	试验组	对照组
访视 2 例数 (缺失)	183 (0)	180 (0)	172 (0)	160 (0)
未评	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
正常, 无病 (%)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)

指标项	FAS		PPS	
	试验组	对照组	试验组	对照组
边缘性精神病 (%)	1 (0.55)	0 (0.00)	1 (0.58)	0 (0.00)
轻度精神病 (%)	33 (18.03)	31 (17.22)	30 (17.44)	28 (17.50)
中度精神病 (%)	120 (65.57)	116 (64.44)	112 (65.12)	103 (64.38)
明显精神病 (%)	28 (15.30)	27 (15.00)	28 (16.28)	24 (15.00)
严重精神病 (%)	1 (0.55)	6 (3.33)	1 (0.58)	5 (3.13)
最严重的病人 (%)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	P=0.275		P=0.382	
访视 6 例数 (缺失)	183 (0)	180 (0)	172 (0)	160 (0)
未评	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
正常, 无病 (%)	34 (18.58)	21 (11.67)	34 (19.77)	21 (13.13)
边缘性精神病 (%)	74 (40.44)	51 (28.33)	72 (41.86)	50 (31.25)
轻度精神病 (%)	49 (26.78)	72 (40.00)	45 (26.16)	64 (40.00)
中度精神病 (%)	15 (8.20)	24 (13.33)	10 (5.81)	18 (11.25)
明显精神病 (%)	10 (5.46)	9 (5.00)	10 (5.81)	6 (3.75)
严重精神病 (%)	1 (0.55)	3 (1.67)	1 (0.58)	1 (0.63)
最严重的病人 (%)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	P=0.003*		P=0.029*	

* 试验组与对照组之间的差异有统计学意义 (P<0.05)

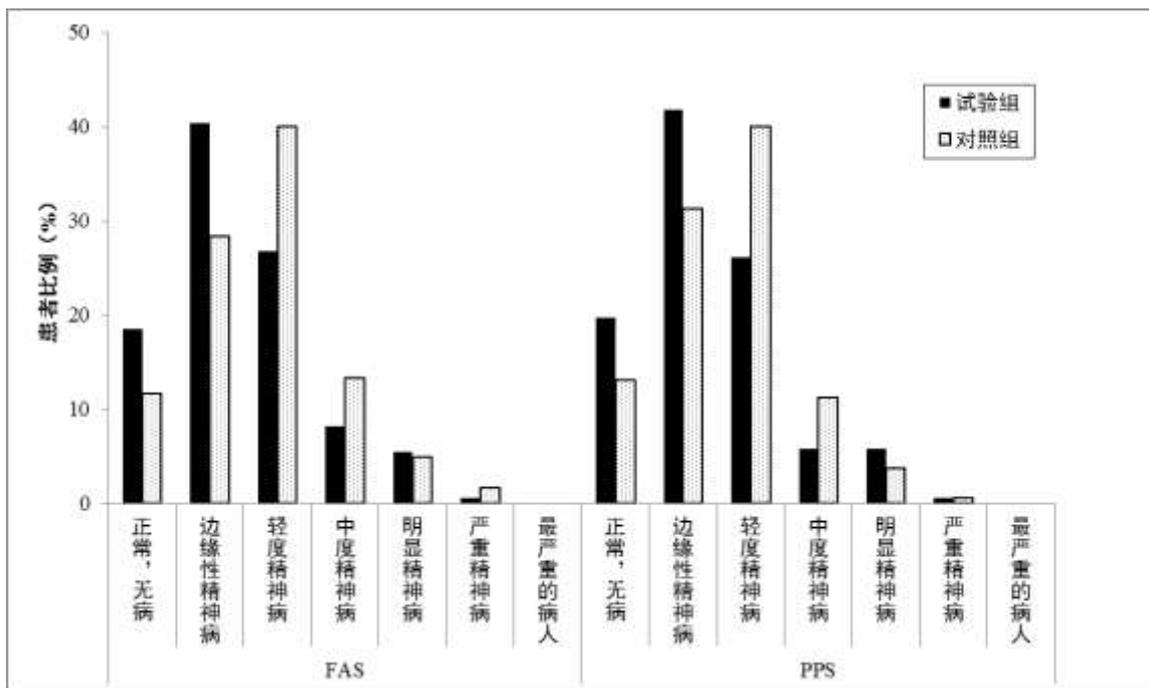


图 5-3 用药 6 周时 CGI-疾病严重程度 (CGI-S)

2) V6/末次访视时 CGI-总体改善评分

FAS: 试验组和对照组 V6/末次访视时 CGI-总体改善评分 (CGI-I) 之间的差异有统计学意义 ($P < 0.001$), 并且两组在用药第 1 周 (即访视 3)、2 周 (即访视 4) 和 3 周 (即访视 5) 时 CGI-I 之间的差异也均有统计学意义 ($P < 0.001$)。在用药第 6 周 (即 V6) 时, 大多数患者被评估为改善极其明显、改善较明显或稍有改善 (试验组 164/183, 89.61%; 对照组 143/180, 79.45%), 其中**试验组有更多的患者被评估为改善极其明显 (38.25% vs. 15.56%)**。

PPS: 试验组和对照组 V6/末次访视时 CGI-I 之间的差异有统计学意义 ($P < 0.001$), 并且两组在用药第 1 周、2 周和 3 周时 CGI-I 之间的差异也均有统计学意义。在用药第 6 周时, 大多数患者被评估为改善极其明显、改善明显或稍有改善 (试验组 164/172, 91.28%; 对照组 143/160, 83.76%), 其中试验组有更多的患者被评估为改善非常明显 (40.12% vs. 17.50%)。

见表 5-14 和图 5-4。

表 5 - 14 CGI-I 各次访视评价和比较

	指标项	FAS		PPS	
		试验组	对照组	试验组	对照组
访视 3	例数 (缺失)	182 (1)	178 (2)	172 (0)	160 (0)
	未评	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	改善极其明显 (%)	5 (2.75)	1 (0.56)	5 (2.91)	1 (0.63)
	改善较明显 (%)	26 (14.29)	23 (12.92)	26 (15.12)	22 (13.75)
	稍有改善 (%)	100 (54.95)	67 (37.64)	94 (54.65)	60 (37.50)
	无改善 (%)	48 (26.37)	82 (46.07)	44 (25.58)	74 (46.25)
	稍有变化 (%)	3 (1.65)	4 (2.25)	3 (1.74)	3 (1.88)
	明显恶化 (%)	0 (0.00)	1 (0.56)	0 (0.00)	0 (0.00)
	严重恶化 (%)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
		P<0.001*		P<0.001*	
访视 4	例数 (缺失)	182 (1)	178 (2)	172 (0)	160 (0)
	未评	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	改善极其明显 (%)	10 (5.49)	6 (3.37)	10 (5.81)	6 (3.75)
	改善较明显 (%)	71 (39.01)	36 (20.22)	69 (40.12)	35 (21.88)
	稍有改善 (%)	67 (36.81)	83 (46.63)	63 (36.63)	75 (46.88)
	无改善 (%)	28 (15.38)	49 (27.53)	24 (13.95)	42 (26.25)
	稍有变化 (%)	5 (2.75)	2 (1.12)	5 (2.91)	1 (0.63)
	明显恶化 (%)	1 (0.55)	2 (1.12)	1 (0.58)	1 (0.63)
	严重恶化 (%)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
		P<0.001*		P=0.002*	
访视 5	例数 (缺失)	182 (1)	178 (2)	172 (0)	160 (0)
	未评	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	改善极其明显 (%)	35 (19.23)	20 (11.24)	34 (19.77)	20 (12.50)
	改善较明显 (%)	72 (39.56)	40 (22.47)	71 (41.28)	38 (23.75)
	稍有改善 (%)	40 (21.98)	60 (33.71)	36 (20.93)	54 (33.75)
	无改善 (%)	31 (17.03)	52 (29.21)	27 (15.70)	44 (27.50)

		FAS		PPS	
指标项		试验组	对照组	试验组	对照组
	稍有变化 (%)	3 (1.65)	2 (1.12)	3 (1.74)	1 (0.63)
	明显恶化 (%)	1 (0.55)	4 (2.25)	1 (0.58)	3 (1.88)
	严重恶化 (%)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
		P<0.001*		P<0.001*	
访视 6	例数 (缺失)	183 (0)	180 (0)	172 (0)	160 (0)
	未评	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	改善极其明显 (%)	70 (38.25)	28 (15.56)	69 (40.12)	28 (17.50)
	改善较明显 (%)	54 (29.51)	50 (27.78)	53 (30.81)	49 (30.63)
	稍有改善 (%)	40 (21.86)	65 (36.11)	35 (20.35)	57 (35.63)
	无改善 (%)	15 (8.20)	30 (16.67)	11 (6.40)	22 (13.75)
	稍有变化 (%)	3 (1.64)	4 (2.22)	3 (1.74)	2 (1.25)
	明显恶化 (%)	1 (0.55)	3 (1.67)	1 (0.58)	2 (1.25)
	严重恶化 (%)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
		P<0.001*		P<0.001*	

* 试验组与对照组之间的差异有统计学意义 (P<0.05)

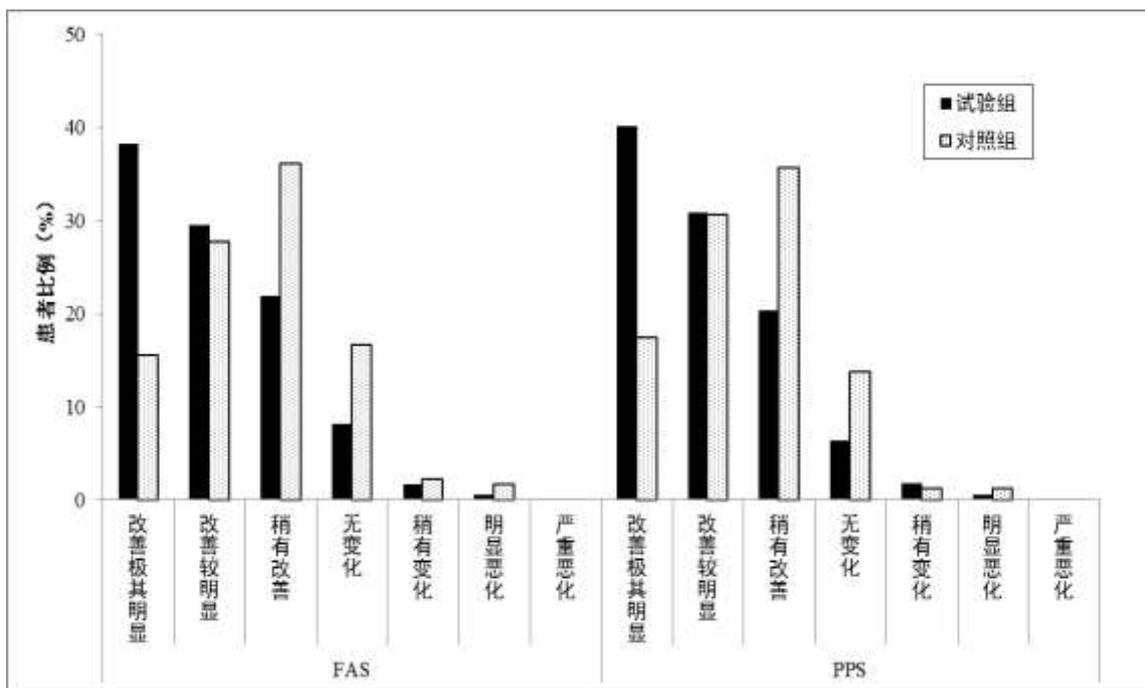


图 5 - 4 用药 6 周时 CGI-总体改善评分 (CGI-I)

5.2.5.2.3 临床有效率

临床有效率的定义即指 V6/末次访视时 HAMD-17 评分较基线下降 $\geq 50\%$ 受试者的比例。

FAS: 在 V6/末次访视时, 试验组和对照组符合临床有效的患者比例分别为 **59.56% (109/183)** 和 **37.22% (67/180)**, 两组之间的差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。

PPS: 在 V6/末次访视时, 试验组和对照组符合临床有效的患者比例分别为 **62.21% (107/172)** 和 **41.88% (67/160)**, 两组之间的差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。

见表 5 - 15。

表 5 - 15 临床有效率评价

指标项	FAS		PPS	
	试验组	对照组	试验组	对照组
例数 (缺失)	183 (0)	180 (0)	172 (0)	160 (0)
临床有效, N (%)	109 (59.56)	67 (37.22)	107 (62.21)	67 (41.88)
	P < 0.001*		P < 0.001*	

* 试验组与对照组之间的差异有统计学意义 (P<0.05)

5.2.5.2.4 临床治愈率

临床治愈率的定义即指 V6/末次访视时 HAMD-17 评分≤7 受试者的比例。

FAS: 在 V6/末次访视时, 试验组和对照组获得临床缓解的患者比例分别为 35.52% (65/183) 和 22.22% (40/180), 两组之间的差异有统计学意义 (P=0.005)。

PPS: 在 V6/末次访视时, 试验组和对照组获得临床缓解的患者比例分别为 37.21% (64/172) 和 25.00% (40/160), 两组之间的差异有统计学意义 (P=0.017)。

见表 5 - 16。

表 5 - 16 临床治愈率评价

指标项	FAS		PPS	
	试验组	对照组	试验组	对照组
例数 (缺失)	183 (0)	180 (0)	172 (0)	160 (0)
临床治愈, N (%)	65 (35.52)	40 (22.22)	64 (37.21)	40 (25.00)
	P=0.005*		P=0.017*	

* 试验组与对照组之间的差异有统计学意义 (P<0.05)

5.2.5.2.5 V6/末次访视时睡眠质量评价与基线的比较

在基线时试验组和对照组睡眠质量评价分别为 12.62 ± 3.72 和 12.92 ± 4.33 (FAS), 12.64 ± 3.66 和 12.88 ± 4.30 (PPS), 差异均无统计学意义 (P>0.05)。

FAS: 试验组和对照组 V6/末次访视时睡眠质量评价 (均值±标准差) 分别是 6.20 ± 3.35 和 8.34 ± 4.27 , 低于各自基线, 相对基线的变化 (均值±标准差) 分别为 6.42 ± 4.09 和 4.50 ± 4.30 ; 两组相对基线变化的差异有统计学意义, 并有利于试验组 (P<0.0001)。

PPS: 试验组和对照组 V6/末次访视时睡眠质量评价 (均值±标准差) 分别是 6.12 ± 3.25 和 8.17 ± 4.14 , 低于各自基线, 相对基线的变化 (均值±标准差) 分别为 6.50 ± 4.07 和 4.60 ± 4.29 ; 两组相对基线变化的差异有统计学意义, 并有利于试

验组 ($P < 0.0001$)。

见表 5 - 17。

表 5 - 17 睡眠质量评价和比较

指标项	FAS		PPS	
	试验组	对照组	试验组	对照组
访视 2				
例数 (缺失)	183 (0)	180 (0)	172 (0)	160 (0)
均值 \pm 标准差	12.62 \pm 3.72	12.92 \pm 4.33	12.64 \pm 3.66	12.88 \pm 4.30
	P=0.4011		P=0.5430	
访视 6				
例数 (缺失)	154 (29)	148 (32)	151 (21)	144 (16)
均值 \pm 标准差	6.20 \pm 3.35	8.34 \pm 4.27	6.12 \pm 3.25	8.17 \pm 4.14
	P<0.0001*		P<0.0001*	
访视 6-访视 2				
例数 (缺失)	154 (29)	148 (32)	151 (21)	144 (16)
均值 \pm 标准差	6.42 \pm 4.09	4.50 \pm 4.30	6.50 \pm 4.07	4.60 \pm 4.29
	P<0.0001*		P<0.0001*	

* 试验组与对照组之间的差异有统计学意义 ($P < 0.05$)

在 FAS 中共有 67 例受试者合并服用唑吡坦改善睡眠，其中试验组有 25 例 (13.66%) 和对照组有 42 例 (23.33%)，差异有统计学意义 ($P=0.018$)。其中在用药第 1 周 (访视 2-访视 3 期间) 试验组合并唑吡坦的患者比例在数值上少于对照组，虽然差异没有统计学意义 (12.22% vs. 16.85%， $P=0.153$)；在用药第 2 周 (访视 3-访视 4 期间) 试验组合并唑吡坦的患者比例明显少于对照组，差异有统计学意义 (5.92 vs. 11.59， $P=0.037$)。见表 5 - 18。

表 5 - 18 试验前 2 周（访视 2-访视 4）唑吡坦合并使用情况

指标项	合并人数统计		用药第 1 周 (访视 2-访视 3)		用药第 2 周 (访视 3-访视 4)	
	试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组
	例数 (缺失)	183	180	180 (3)	178 (2)	169 (14)
合并使用 唑吡坦, N (%)	25 (13.66)	42 (23.33)	22 (12.22)	30 (16.85)	10 (5.92)	19 (11.59)
	P=0.018*		P=0.153		P=0.037*	

* 试验组与对照组之间的差异有统计学意义 (P<0.05)

5.2.5.2.6 V6/末次访视时受试者性功能障碍评价与基线的比较

在基线时，试验组和对照组亚利桑那州性体验量表评价各指标的患者比例相当；在用药第 6 周（即 V6）时，两组各指标之间的差异趋于明显，但无统计学意义。

FAS: 在基线时，试验组和对照组性欲强弱程度为极其强烈、很强烈或略为强烈的患者比例分别为 14.94% (26/174) 和 16.96% (29/171)；而在用药第 6 周时，相应的患者比例提高至 43.54% (64/147) 和 35.92% (51/142)，试验组略高于对照组，但组间差异无统计学意义。

PPS: 在基线时，试验组和对照组性欲强弱程度为极其强烈、很强烈或略为强烈的患者比例分别为 14.63% (24/164) 和 16.99% (26/153)；而在用药第 6 周（即 V6）时，相应的患者比例提高至 43.45% (63/145) 和 36.69% (51/139)，试验组略高于对照组，但组间差异无统计学意义。

同时，试验组和对照组在用药第 6 周时，性唤起难易程度、勃起或变湿润程度、达到高潮难易程度为极其容易、很容易或略为容易的比例，以及性高潮满意度为很满意或略为满意的的比例，也均较基线时有所提高，但组间差异无统计学意义。

见表 5 - 19。

表 5 - 19 亚利桑那州性体验量表评价描述和比较

指标项	FAS		PPS	
	试验组	对照组	试验组	对照组
1. 性欲强弱程度				
访视 2 例数 (缺失)	174 (9)	171 (9)	164 (8)	153 (7)
极其强烈 (%)	1 (0.57)	0 (0.00)	1 (0.61)	0 (0.00)
很强烈 (%)	1 (0.57)	1 (0.58)	1 (0.61)	1 (0.65)
略为强烈	24 (13.79)	28 (16.37)	22 (13.41)	25 (16.34)
略为弱	70 (40.23)	62 (36.26)	66 (40.24)	58 (37.91)
很弱	49 (28.16)	50 (29.24)	47 (28.66)	45 (29.41)
没有性欲	29 (16.67)	30 (17.54)	27 (16.46)	24 (15.69)
	P=0.784		P=0.898	
访视 6 例数 (缺失)	147 (36)	142 (38)	145 (27)	139 (21)
极其强烈 (%)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
很强烈 (%)	3 (2.04)	3 (2.11)	3 (2.07)	3 (2.16)
略为强烈	61 (41.50)	48 (33.80)	60 (41.38)	48 (34.53)
略为弱	50 (34.01)	56 (39.44)	49 (33.79)	55 (39.57)
很弱	24 (16.33)	22 (15.49)	24 (16.55)	21 (15.11)
没有性欲	9 (6.12)	13 (9.15)	9 (6.21)	12 (8.63)
	P=0.256		P=0.373	
2. 性唤起难易程度				
访视 2 例数 (缺失)	174 (9)	171 (9)	164 (8)	153 (7)
极其容易	2 (1.15)	0 (0.00)	2 (1.22)	0 (0.00)
很容易	6 (3.45)	9 (5.26)	6 (3.66)	8 (5.23)
略为容易	34 (19.54)	43 (25.15)	30 (18.29)	40 (26.14)
略为困难	68 (39.08)	62 (36.26)	64 (39.02)	57 (37.25)
非常困难	47 (27.01)	34 (19.88)	46 (28.05)	31 (20.26)
没有过 (性唤起)	17 (9.77)	23 (13.45)	16 (9.76)	17 (11.11)
	P=0.641		P=0.285	

指标项	FAS		PPS	
	试验组	对照组	试验组	对照组
访视 6 例数 (缺失)	147 (36)	142 (38)	145 (27)	139 (21)
极其容易	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
很容易	11 (7.48)	16 (11.27)	11 (7.59)	16 (11.51)
略为容易	64 (43.54)	52 (36.62)	62 (42.76)	52 (37.41)
略为困难	43 (29.25)	47 (33.10)	43 (29.66)	45 (32.37)
非常困难	21 (14.29)	17 (11.97)	21 (14.48)	16 (11.51)
没有过 (性唤起)	8 (5.44)	10 (7.04)	8 (5.52)	10 (7.19)
	P=0.985		P=0.862	
3. 勃起或变湿润程度				
访视 2 例数 (缺失)	174 (9)	171 (9)	164 (8)	153 (7)
极其容易	1 (0.57)	0 (0.00)	1 (0.61)	0 (0.00)
很容易	10 (5.75)	9 (5.26)	9 (5.49)	8 (5.23)
略为容易	46 (26.44)	44 (25.73)	42 (25.61)	40 (26.14)
略为困难	64 (36.78)	66 (38.60)	61 (37.20)	59 (38.56)
非常困难	43 (24.71)	33 (19.30)	42 (25.61)	29 (18.95)
没有过 (勃起/变湿润)	10 (5.75)	19 (11.11)	9 (5.49)	17 (11.11)
	P=0.401		P=0.538	
访视 6 例数 (缺失)	147 (36)	142 (38)	145 (27)	139 (21)
极其容易	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
很容易	16 (10.88)	15 (10.56)	16 (11.03)	15 (10.79)
略为容易	67 (45.58)	55 (38.73)	65 (44.83)	55 (39.57)
略为困难	42 (28.57)	47 (33.10)	42 (28.97)	45 (32.37)
非常困难	16 (10.88)	16 (11.27)	16 (11.03)	15 (10.79)
没有过 (勃起/变湿润)	6 (4.08)	9 (6.34)	6 (4.14)	9 (6.47)
	P=0.275		P=0.354	

4. 达到性高潮难易程度

访视 2 例数 (缺失)	52 (131)	53 (127)	47 (125)	44 (116)
--------------	----------	----------	----------	----------

指标项	FAS		PPS	
	试验组	对照组	试验组	对照组
极其容易	1 (1.92)	0 (0.00)	1 (2.13)	0 (0.00)
很容易	4 (7.69)	6 (11.32)	4 (8.51)	6 (13.64)
略为容易	12 (23.08)	15 (28.30)	11 (23.40)	12 (27.27)
略为困难	27 (51.92)	23 (43.40)	24 (51.06)	21 (47.73)
非常困难	4 (7.69)	7 (13.21)	3 (6.38)	4 (9.09)
没有过（性高潮）	4 (7.69)	2 (3.77)	4 (8.51)	1 (2.27)
	P=0.862		P=0.370	
访视 6 例数（缺失）	59 (124)	56 (124)	57 (115)	54 (106)
极其容易	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
很容易	8 (13.56)	7 (12.50)	8 (14.04)	7 (12.96)
略为容易	39 (66.10)	27 (48.21)	37 (64.91)	27 (50.00)
略为困难	9 (15.25)	20 (35.71)	9 (15.79)	18 (33.33)
非常困难	2 (3.39)	2 (3.57)	2 (3.51)	2 (3.70)
没有过（性高潮）	1 (1.69)	0 (0.00)	1 (1.75)	0 (0.00)
	P=0.119		P=0.217	
5. 性高潮满意度				
访视 2 例数（缺失）	52 (131)	53 (127)	47 (125)	44 (116)
极其满意	1 (1.92)	0 (0.00)	1 (2.13)	0 (0.00)
很满意	5 (9.62)	3 (5.66)	5 (10.64)	3 (6.82)
略为满意	13 (25.00)	18 (33.96)	11 (23.40)	15 (34.09)
略为不满意	24 (46.15)	22 (41.51)	22 (46.81)	20 (45.45)
非常不满意	6 (11.54)	4 (7.55)	5 (10.64)	3 (6.82)
无法达到性高潮	3 (5.77)	6 (11.32)	3 (6.38)	3 (6.82)
	P=0.351		P=0.920	
访视 6 例数（缺失）	59 (124)	56 (124)	57 (115)	54 (106)
极其满意	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
很满意	10 (16.95)	10 (17.86)	10 (17.54)	10 (18.52)

指标项	FAS		PPS	
	试验组	对照组	试验组	对照组
略为满意	38 (64.41)	24 (42.86)	36 (63.16)	24 (44.44)
略为不满意	8 (13.56)	18 (32.14)	8 (14.04)	16 (29.63)
非常不满意	2 (3.39)	4 (7.14)	2 (3.51)	4 (7.41)
无法达到性高潮	1 (1.69)	0 (0.00)	1 (1.75)	0 (0.00)
	P=0.099		P=0.174	

注：试验组与对照组之间的差异均无统计学意义

5.2.6 有效性小结

在研究终点（即 V6/末次访视时），比较两组的 HAMD-17 项评分相对于基线的变化、HAMA-14 项评分相对于基线的变化、CGI-疾病严重程度和 CGI-总体改善评分、临床有效率、临床治愈率、睡眠质量评价与基线的比较，均有利于盐酸曲唑酮缓释片组，组间差异均有统计学意义。

试验组 V6/末次访视时 HAMD-17 项评分相对基线的变化大于对照组，差异有统计学意义：FAS：2.66（95%CI, 1.35, 3.97； $P<0.0001$ ；PPS：2.61（95%CI, 1.28, 3.93； $P<0.0001$ 。未见中心交互作用。试验组用药 1 周开始，每次访视的 HAMD-17 项评分相对基线的变化均大于对照组，且差异均有统计学意义（ $P<0.05$ ）。

试验组 V6/末次访视时 HAMA-14 项评分相对基线的变化大于对照组，差异有统计学意义：FAS：2.13（95%CI, 0.83, 3.43； $P<0.0001$ ）；PPS：1.87（95%CI, 0.56, 3.18； $P<0.0001$ ）。未见中心交互作用。

试验组和对照组 V6/末次访视时 CGI-疾病严重程度（CGI-S）之间的差异有统计学意义（ $P=0.003$ 和 $P=0.029$ ）。与基线相比，试验组患者疾病严重程度降低较对照组更为明显。

试验组和对照组 V6/末次访视时 CGI-总体改善评分（CGI-I）之间的差异均具有统计学意义（ $P<0.001$ ）。在用药第 6 周时，试验组患者疾病改善情况好于对照组。

在 V6/末次访视时，试验组符合临床有效的患者比例高于对照组（FAS：59.56%

vs. 37.22%; PPS: 62.21% vs. 41.88%), 两组之间的差异均有统计学意义($P < 0.001$)。

试验组 V6/末次访视时获得临床治愈的患者比例高于对照组 (FAS: 35.52% vs. 22.22%; PPS: 37.21% vs. 25.00%), 两组之间的差异均有统计学意义 ($P = 0.005$ 和 $P = 0.017$)。

试验组和对照组 V6/末次访视时睡眠质量评价均低于各自基线, 试验组相对基线的变化大于对照组 (FAS: 6.42 ± 4.09 vs. 4.50 ± 4.30 ; PPS: 6.50 ± 4.07 vs. 4.60 ± 4.29), 差异有统计学意义 ($P < 0.0001$)。并且, 试验组合并使用短效睡眠药物 (唑吡坦) 的比例低于对照组 (13.66% vs. 23.33%; $P = 0.018$)。该结果显示盐酸曲唑酮缓释片能有效改善睡眠。

试验组 V6/末次访视时性功能障碍评价较基线有所改善, 但与对照组之间的差异无统计学意义, 这可能与接受评价的患者数量较基线明显减少有关。

5.3 安全性评价

5.3.1 暴露程度

两组受试者口服盐酸曲唑酮缓释片或安慰剂片的起始剂量为 75 mg/d, 根据病情最高可至 450 mg/d, 共接受 6 周药物治疗。

试验组的平均日剂量低于对照组: 在 FAS, 两组日剂量分别为(260.50 ± 52.80) mg 和(275.84 ± 60.55) mg, 两组间差异有统计学意义 ($P = 0.0204$); 在 PP, 两组日剂量分别为(261.49 ± 51.74) mg 和(281.52 ± 49.30) mg, 两组间差异有统计学意义 ($P = 0.0008$)。

5.3.2 不良事件

5.3.2.1 不良事件概述

至少使用过一次试验用药的受试者均纳入安全性分析。用于安全性分析的病例数为 366 例, 其中试验组 185 例, 对照组 181 例。

基于 SS 分析本研究的不良事件, 366 例受试者中有 159 例受试者共发生了 273

例次不良事件，试验组的不良事件发生率为 54.59%，对照组为 32.04%，两组间差异有统计学意义 ($P < 0.001$)；其中，试验组因不良事件退出的受试者比例在数值上高于对照组，差异无统计学意义 (5.95% vs. 2.21%, $P = 0.0715$)。366 例受试者中有 126 例受试者共发生了 207 例次不良反应，试验组的不良反应发生率为 46.49%，对照组为 22.10%，两组间差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。两组各有 1 例受试者发生严重不良事件 ($P = 1.0000$)。

两组不良事件、不良反应和严重不良事件发生情况见表 5 - 20。

表 5 - 20 不良事件、不良反应和严重不良事件发生情况

	试验组 N (%)	对照组 N (%)
例数 (缺失)	185 (0)	181 (0)
不良事件例数	101 (54.59)	58 (32.04)
	$P < 0.001^*$	
不良事件例次	186 (100.54)	87 (48.07)
	$P < 0.001^*$	
因不良事件而退出	11 (5.95)	4 (2.21)
	$P = 0.0715$	
不良反应例数	86 (46.49)	40 (22.10)
	$P < 0.001^*$	
不良反应例次	148 (80.00)	59 (32.60)
	$P < 0.001^*$	
严重不良事件例数	1 (0.5)	1 (0.6)
	$P = 1.0000$	

* 两组间 $P < 0.05$

5.3.2.2 不良事件分析

试验组常见的不良事件 (发生率 $\geq 10\%$) 为眩晕 (20.00%)；较常见的不良事

件（发生率 $\geq 5\% < 10\%$ ）包括：口干（9.73%）、嗜睡（8.11%）、恶心（5.95%）和上呼吸道感染（5.95%）。在发生频次较高的不良事件（指两组的该不良事件发生合计数大于3例或者试验组数大于等于3例）中，两组间差异有统计学意义的不良事件包括：眩晕（试验组20%，对照组6.63%）、嗜睡（试验组8.11%，对照组0.00%）、困倦（试验组3.78%，对照组0.55%）、血糖升高（试验组3.24%，0.00%）、便秘（试验组1.62%，对照组0.00%）、胆红素升高（试验组1.62%，对照组0.00%）和疲乏（试验组1.62%，对照组0.00%）。

两组高发频次不良事件见表5-21。不良事件详情见附表3不良事件详情。

表5-21 各组不良事件发生率（总发生例数 > 3 例或者试验组例数 ≥ 3 例）

	试验组 (N=185)	对照组 (N=181)	P 值
眩晕	37 (20.00)	12 (6.63)	0.0003*
口干	18 (9.73)	12 (6.63)	0.2986
恶心	11 (5.95)	5 (2.76)	0.1401
上呼吸道感染	11 (5.95)	5 (2.76)	0.1401
嗜睡	15 (8.11)	0 (0.00)	$< 0.0001^*$
口苦	8 (4.32)	3 (1.66)	0.1336
头痛	8 (4.32)	3 (1.66)	0.1336
困倦	7 (3.78)	1 (0.55)	0.0264*
血糖升高	6 (3.24)	0 (0.00)	0.0042*
心慌	2 (1.08)	3 (1.66)	0.6362
呕吐	3 (1.62)	1 (0.55)	0.3165
尿白细胞阳性	2 (1.08)	2 (1.10)	0.9826
便秘	3 (1.62)	0 (0.00)	0.043*
胆红素升高	3 (1.62)	0 (0.00)	0.043*
疲乏	3 (1.62)	0 (0.00)	0.043*

* 两组间 $P < 0.05$

5.3.2.3 严重不良事件 (SAE)

本临床试验中，共发生 2 例 SAE，试验组 1 例（可能有关），发生率 0.5%，对照组 1 例（肯定无关），发生率 0.6%， $P=1.000$ （见表 5 - 20）。

SAE 详述如下：

1) 药物编号 5158（试验组）—抑郁症症状加重

男性，26 岁，首次发病时间为 2012 年 10 月。于 2012 年 11 月 29 日签署知情同意，随机分配至试验组（试验期间保持双盲），于 2012 年 12 月 5 日开始服用研究药物，于 2013 年 12 月 24 日中午 12 点起停用研究药物（用药 20 天），服用研究药物期间无合并用药/治疗。患者服药后病情有加重趋势（基线 HAMD-17 评分为 27，用药 1 周 HAMD-17 评分仍为 27，用药 2 周 HAMD-17 评分升高至 31）。同时，患者感自己要离开这个世界反复开窗户，坐立不安想要跳楼，自杀企图严重。

研究者判断该患者抑郁症症状加重与服用研究药物可能有关，遂于 2013 年 12 月 24 日中午 12 点后停止治疗，并于当日住院接受治疗。住院期间患者持续服用度洛西汀 40 mg bid，同时进行了 6 次电疗。经上述治疗后症状改善，于 2013 年 1 月 18 日出院。

2) 药物编号 6927（对照组）—鼻息肉

女性，39 岁，首次发病时间为 2008 年 3 月。于 2012 年 7 月 27 日签署知情同意，随机分配至对照组（试验期间保持双盲），于 2012 年 8 月 6 日开始服用研究药物，试验期间按照方案规定使用研究药物，且无合并用药/治疗。

患者 2012 年 8 月 21 日去医院就诊，医生建议其行鼻息肉切除，研究者判断该症状与研究药物肯定无关，遂未紧急揭盲。患者于 2012 年 8 月 22 日被收入当地医院，接受手术治疗，术后恢复良好，患者无不适，继续使用研究药物。

5.3.3 与安全性有关的实验室检查、生命体征、体格检查及心电图检查

5.3.3.1 实验室检查值

常规实验室检查（包括血常规、血生化检查和尿常规）在筛选时（治疗前）和 V6（即第 6 周）（治疗后）进行。治疗前和治疗后，试验组和对照组各项实验室检查结果之间的差异均没有统计学意义。

治疗前后血常规、血生化和尿常规结果见表 5 - 22，表 5 - 23 和表 5 - 24。

表 5 - 22 治疗前后血常规检查

		筛选期		访视 6	
		试验组	对照组	试验组	对照组
红细胞	例数（缺失）	185 (0)	181 (0)	155 (30)	148 (33)
	正常	168 (90.81)	164 (90.61)	139 (89.68)	129 (87.16)
	异常无临床意义	17 (9.19)	17 (9.39)	9 (5.81)	12 (8.11)
	异常有临床意义	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	未查	0 (0.00)	0 (0.00)	7 (4.52)	7 (4.73)
	异常人数(异常率)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
血红蛋白	例数（缺失）	185 (0)	181 (0)	155 (30)	148 (33)
	正常	163 (88.11)	152 (83.98)	129 (83.23)	126 (85.14)
	异常无临床意义	22 (11.89)	28 (15.47)	19 (12.26)	14 (9.46)
	异常有临床意义	0 (0.00)	1 (0.55)	0 (0.00)	1 (0.68)
	未查	0 (0.00)	0 (0.00)	7 (4.52)	7 (4.73)
	异常人数(异常率)	0 (0.00)	1 (0.55)	0 (0.00)	1 (0.71)
白细胞	例数（缺失）	185 (0)	181 (0)	155 (30)	148 (33)
	正常	166 (89.73)	169 (93.37)	130 (83.87)	130 (87.84)
	异常无临床意义	18 (9.73)	12 (6.63)	16 (10.32)	11 (7.43)
	异常有临床意义	1 (0.54)	0 (0.00)	2 (1.29)	0 (0.00)
	未查	0 (0.00)	0 (0.00)	7 (4.52)	7 (4.73)
	异常人数(异常率)	1 (0.54)	0 (0.00)	2 (1.35)	0 (0.00)

		筛选期		访视 6	
		试验组	对照组	试验组	对照组
血小板	例数 (缺失)	185 (0)	181 (0)	155 (30)	148 (33)
	正常	171 (92.43)	171 (94.48)	140 (90.32)	134 (90.54)
	异常无临床意义	14 (7.57)	10 (5.52)	8 (5.16)	7 (4.73)
	异常有临床意义	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	未查	0 (0.00)	0 (0.00)	7 (4.52)	7 (4.73)
	异常人数(异常率)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
红细胞压积	例数 (缺失)	185 (0)	181 (0)	155 (30)	148 (33)
	正常	157 (84.86)	155 (85.64)	124 (80.00)	125 (84.46)
	异常无临床意义	27 (14.59)	25 (13.81)	23 (14.84)	15 (10.14)
	异常有临床意义	0 (0.00)	1 (0.55)	0 (0.00)	1 (0.68)
	未查	1 (0.54)	0 (0.00)	8 (5.16)	7 (4.73)
	异常人数(异常率)	0 (0.00)	1 (0.55)	0 (0.00)	1 (0.71)
嗜酸性粒细胞	例数 (缺失)	185 (0)	181 (0)	155 (30)	148 (33)
	正常	154 (83.24)	150 (82.87)	114 (73.55)	122 (82.43)
	异常无临床意义	13 (7.03)	19 (10.50)	23 (14.84)	13 (8.78)
	异常有临床意义	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	未查	18 (9.73)	12 (6.63)	18 (11.61)	13 (8.78)
	异常人数(异常率)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
嗜碱性粒细胞	例数 (缺失)	185 (0)	181 (0)	155 (30)	148 (33)
	正常	167 (90.27)	169 (93.37)	137 (88.39)	134 (90.54)
	异常无临床意义	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.68)
	异常有临床意义	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	未查	18 (9.73)	12 (6.63)	18 (11.61)	13 (8.78)
	异常人数(异常率)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
中性粒细胞	例数 (缺失)	185 (0)	181 (0)	155 (30)	148 (33)
	正常	170 (91.89)	168 (92.82)	139 (89.68)	132 (89.19)
	异常无临床意义	15 (8.11)	13 (7.18)	9 (5.81)	9 (6.08)

		筛选期		访视 6	
		试验组	对照组	试验组	对照组
淋巴细胞	异常有临床意义	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	未查	0 (0.00)	0 (0.00)	7 (4.52)	7 (4.73)
	异常人数(异常率)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	例数 (缺失)	185 (0)	181 (0)	155 (30)	148 (33)
	正常	178 (96.22)	180 (99.45)	143 (92.26)	140 (94.59)
	异常无临床意义	7 (3.78)	1 (0.55)	5 (3.23)	1 (0.68)
	异常有临床意义	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
单核细胞	未查	0 (0.00)	0 (0.00)	7 (4.52)	7 (4.73)
	异常人数(异常率)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	例数 (缺失)	185 (0)	181 (0)	155 (30)	148 (33)
	正常	163 (88.11)	162 (89.50)	133 (85.81)	130 (87.84)
	异常无临床意义	4 (2.16)	7 (3.87)	4 (2.58)	5 (3.38)
	异常有临床意义	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	未查	18 (9.73)	12 (6.63)	18 (11.61)	13 (8.78)
	异常人数(异常率)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)

表 5 - 23 治疗前后血生化检查

		筛选期		访视 6	
		试验组	对照组	试验组	对照组
血糖	例数 (缺失)	185 (0)	181 (0)	155 (30)	148 (33)
	正常	157 (84.86)	150 (82.87)	121 (78.06)	118 (79.73)
	异常无临床意义	20 (10.81)	23 (12.71)	20 (12.90)	22 (14.86)
	异常有临床意义	5 (2.70)	3 (1.66)	5 (3.23)	0 (0.00)
	未查	3 (1.62)	5 (2.76)	9 (5.81)	8 (5.41)
	异常人数(异常率)	5 (2.75)	3 (1.70)	5 (3.42)	0 (0.00)
总胆固醇	例数 (缺失)	185 (0)	181 (0)	155 (30)	148 (33)
	正常	151 (81.62)	145 (80.11)	124 (80.00)	112 (75.68)

	筛选期		访视 6		
	试验组	对照组	试验组	对照组	
HDL	异常无临床意义	31 (16.76)	31 (17.13)	19 (12.26)	23 (15.54)
	异常有临床意义	2 (1.08)	1 (0.55)	3 (1.94)	1 (0.68)
	未查	1 (0.54)	4 (2.21)	9 (5.81)	12 (8.11)
	异常人数(异常率)	2 (1.09)	1 (0.56)	3 (2.05)	1 (0.74)
	例数 (缺失)	185 (0)	181 (0)	155 (30)	148 (33)
	正常	161 (87.03)	145 (80.11)	129 (83.23)	112 (75.68)
	异常无临床意义	23 (12.43)	32 (17.68)	16 (10.32)	24 (16.22)
	异常有临床意义	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	未查	1 (0.54)	4 (2.21)	10 (6.45)	12 (8.11)
	异常人数(异常率)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
甘油三酯	例数 (缺失)	185 (0)	181 (0)	155 (30)	148 (33)
	正常	141 (76.22)	142 (78.45)	121 (78.06)	117 (79.05)
	异常无临床意义	37 (20.00)	32 (17.68)	22 (14.19)	16 (10.81)
	异常有临床意义	6 (3.24)	4 (2.21)	3 (1.94)	3 (2.03)
	未查	1 (0.54)	3 (1.66)	9 (5.81)	12 (8.11)
	异常人数(异常率)	6 (3.26)	4 (2.25)	3 (2.05)	3 (2.21)
乳酸脱氢酶	例数 (缺失)	185 (0)	181 (0)	155 (30)	148 (33)
	正常	142 (76.76)	140 (77.35)	111 (71.61)	116 (78.38)
	异常无临床意义	16 (8.65)	15 (8.29)	18 (11.61)	12 (8.11)
	异常有临床意义	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	未查	27 (14.59)	26 (14.36)	26 (16.77)	20 (13.51)
	异常人数(异常率)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
总胆红素	例数 (缺失)	185 (0)	181 (0)	155 (30)	148 (33)
	正常	156 (84.32)	152 (83.98)	125 (80.65)	116 (78.38)
	异常无临床意义	28 (15.14)	27 (14.92)	19 (12.26)	25 (16.89)
	异常有临床意义	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (1.94)	1 (0.68)
	未查	1 (0.54)	2 (1.10)	8 (5.16)	6 (4.05)

		筛选期		访视 6	
		试验组	对照组	试验组	对照组
直接胆红素	异常人数(异常率)	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (2.04)	1 (0.70)
	例数 (缺失)	185 (0)	181 (0)	155 (30)	148 (33)
	正常	160 (86.49)	156 (86.19)	120 (77.42)	116 (78.38)
	异常无临床意义	14 (7.57)	14 (7.73)	17 (10.97)	17 (11.49)
	异常有临床意义	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (1.29)	1 (0.68)
	未查	11 (5.95)	11 (6.08)	16 (10.32)	14 (9.46)
ALT	异常人数(异常率)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (1.44)	1 (0.75)
	例数 (缺失)	185 (0)	181 (0)	155 (30)	148 (33)
	正常	168 (90.81)	166 (91.71)	130 (83.87)	132 (89.19)
	异常无临床意义	17 (9.19)	15 (8.29)	16 (10.32)	10 (6.76)
	异常有临床意义	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.65)	0 (0.00)
	未查	0 (0.00)	0 (0.00)	8 (5.16)	6 (4.05)
AST	异常人数(异常率)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.68)	0 (0.00)
	例数 (缺失)	185 (0)	181 (0)	155 (30)	148 (33)
	正常	170 (91.89)	172 (95.03)	139 (89.68)	133 (89.86)
	异常无临床意义	12 (6.49)	8 (4.42)	6 (3.87)	8 (5.41)
	异常有临床意义	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.65)	0 (0.00)
	未查	3 (1.62)	1 (0.55)	9 (5.81)	7 (4.73)
γ-GT	异常人数(异常率)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.68)	0 (0.00)
	例数 (缺失)	185 (0)	181 (0)	155 (30)	148 (33)
	正常	166 (89.73)	156 (86.19)	120 (77.42)	115 (77.70)
	异常无临床意义	16 (8.65)	19 (10.50)	18 (11.61)	19 (12.84)
	异常有临床意义	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.68)
	未查	3 (1.62)	6 (3.31)	17 (10.97)	13 (8.78)
碱性磷酸酶	异常人数(异常率)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.74)
	例数 (缺失)	185 (0)	181 (0)	155 (30)	148 (33)
	正常	175 (94.59)	170 (93.92)	134 (86.45)	130 (87.84)

	筛选期		访视 6		
	试验组	对照组	试验组	对照组	
CPK	异常无临床意义	5 (2.70)	7 (3.87)	6 (3.87)	5 (3.38)
	异常有临床意义	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	未查	5 (2.70)	4 (2.21)	15 (9.68)	13 (8.78)
	异常人数(异常率)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	例数 (缺失)	185 (0)	181 (0)	155 (30)	148 (33)
	正常	161 (87.03)	150 (82.87)	117 (75.48)	116 (78.38)
	异常无临床意义	11 (5.95)	16 (8.84)	16 (10.32)	13 (8.78)
	异常有临床意义	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.65)	0 (0.00)
	未查	13 (7.03)	15 (8.29)	21 (13.55)	19 (12.84)
	异常人数(异常率)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.75)	0 (0.00)
总蛋白	例数 (缺失)	185 (0)	181 (0)	155 (30)	148 (33)
	正常	178 (96.22)	172 (95.03)	139 (89.68)	133 (89.86)
	异常无临床意义	7 (3.78)	9 (4.97)	8 (5.16)	9 (6.08)
	异常有临床意义	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	未查	0 (0.00)	0 (0.00)	8 (5.16)	6 (4.05)
	异常人数(异常率)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
白蛋白	例数 (缺失)	185 (0)	181 (0)	155 (30)	148 (33)
	正常	176 (95.14)	172 (95.03)	145 (93.55)	135 (91.22)
	异常无临床意义	9 (4.86)	8 (4.42)	2 (1.29)	6 (4.05)
	异常有临床意义	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	未查	0 (0.00)	1 (0.55)	8 (5.16)	7 (4.73)
	异常人数(异常率)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
球蛋白	例数 (缺失)	185 (0)	181 (0)	155 (30)	148 (33)
	正常	153 (82.70)	145 (80.11)	120 (77.42)	112 (75.68)
	异常无临床意义	11 (5.95)	16 (8.84)	13 (8.39)	14 (9.46)
	异常有临床意义	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	未查	21 (11.35)	20 (11.05)	22 (14.19)	22 (14.86)

		筛选期		访视 6	
		试验组	对照组	试验组	对照组
尿素氮	异常人数(异常率)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	例数 (缺失)	185 (0)	181 (0)	155 (30)	148 (33)
	正常	173 (93.51)	165 (91.16)	139 (89.68)	134 (90.54)
	异常无临床意义	11 (5.95)	14 (7.73)	8 (5.16)	7 (4.73)
	异常有临床意义	1 (0.54)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	未查	0 (0.00)	2 (1.10)	8 (5.16)	7 (4.73)
肌酐	异常人数(异常率)	1 (0.54)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	例数 (缺失)	185 (0)	181 (0)	155 (30)	148 (33)
	正常	176 (95.14)	168 (92.82)	133 (85.81)	128 (86.49)
	异常无临床意义	9 (4.86)	10 (5.52)	14 (9.03)	13 (8.78)
	异常有临床意义	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	未查	0 (0.00)	3 (1.66)	8 (5.16)	7 (4.73)
尿酸	异常人数(异常率)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	例数 (缺失)	185 (0)	181 (0)	155 (30)	148 (33)
	正常	160 (86.49)	149 (82.32)	124 (80.00)	119 (80.41)
	异常无临床意义	13 (7.03)	17 (9.39)	12 (7.74)	12 (8.11)
	异常有临床意义	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.68)
	未查	12 (6.49)	15 (8.29)	19 (12.26)	16 (10.81)
Na+	异常人数(异常率)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.76)
	例数 (缺失)	185 (0)	181 (0)	155 (30)	148 (33)
	正常	180 (97.30)	176 (97.24)	139 (89.68)	136 (91.89)
	异常无临床意义	2 (1.08)	3 (1.66)	6 (3.87)	4 (2.70)
	异常有临床意义	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	未查	3 (1.62)	2 (1.10)	10 (6.45)	8 (5.41)
K+	异常人数(异常率)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	例数 (缺失)	185 (0)	181 (0)	155 (30)	148 (33)
	正常	177 (95.68)	174 (96.13)	141 (90.97)	139 (93.92)

	筛选期		访视 6	
	试验组	对照组	试验组	对照组
异常无临床意义	5 (2.70)	5 (2.76)	4 (2.58)	1 (0.68)
异常有临床意义	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
未查	3 (1.62)	2 (1.10)	10 (6.45)	8 (5.41)
异常人数(异常率)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)

表 5 - 24 治疗前后尿常规检查

		筛选期		访视 6	
		试验组	对照组	试验组	对照组
尿蛋白	例数 (缺失)	185 (0)	181 (0)	154 (31)	148 (33)
	正常	166 (89.73)	168 (92.82)	130 (84.42)	132 (89.19)
	异常无临床意义	18 (9.73)	12 (6.63)	12 (7.79)	6 (4.05)
	异常有临床意义	1 (0.54)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.68)
	未查	0 (0.00)	1 (0.55)	12 (7.79)	9 (6.08)
	异常人数(异常率)	1 (0.54)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.72)
尿糖	例数 (缺失)	185 (0)	181 (0)	154 (31)	148 (33)
	正常	177 (95.68)	174 (96.13)	140 (90.91)	138 (93.24)
	异常无临床意义	5 (2.70)	5 (2.76)	1 (0.65)	1 (0.68)
	异常有临床意义	3 (1.62)	1 (0.55)	1 (0.65)	0 (0.00)
	未查	0 (0.00)	1 (0.55)	12 (7.79)	9 (6.08)
	异常人数(异常率)	3 (1.62)	1 (0.56)	1 (0.70)	0 (0.00)
尿酮	例数 (缺失)	185 (0)	181 (0)	154 (31)	148 (33)
	正常	175 (94.59)	172 (95.03)	137 (88.96)	132 (89.19)
	异常无临床意义	10 (5.41)	8 (4.42)	5 (3.25)	6 (4.05)
	异常有临床意义	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.68)
	未查	0 (0.00)	1 (0.55)	12 (7.79)	9 (6.08)
	异常人数(异常率)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.72)
尿 WBC	例数 (缺失)	185 (0)	181 (0)	154 (31)	148 (33)

	正常	157 (84.86)	156 (86.19)	113 (73.38)	119 (80.41)
	异常无临床意义	26 (14.05)	24 (13.26)	27 (17.53)	19 (12.84)
	异常有临床意义	2 (1.08)	0 (0.00)	2 (1.30)	1 (0.68)
	未查	0 (0.00)	1 (0.55)	12 (7.79)	9 (6.08)
	异常人数(异常率)	2 (1.08)	0 (0.00)	2 (1.41)	1 (0.72)
尿 RBC	例数 (缺失)	185 (0)	181 (0)	154 (31)	148 (33)
	正常	155 (83.78)	152 (83.98)	115 (74.68)	113 (76.35)
	异常无临床意义	25 (13.51)	27 (14.92)	27 (17.53)	25 (16.89)
	异常有临床意义	4 (2.16)	1 (0.55)	0 (0.00)	1 (0.68)
	未查	1 (0.54)	1 (0.55)	12 (7.79)	9 (6.08)
	异常人数(异常率)	4 (2.17)	1 (0.56)	0 (0.00)	1 (0.72)

5.3.3.2 体格检查

体格检查在筛选时（治疗前）和 V6（即第 6 周）（治疗后）进行。治疗前和治疗后，试验组和对照组体格检查各器官系统之间的差异没有统计学意义（ $P > 0.05$ ）。

治疗前后体格检查结果见表 5 - 25。

表 5 - 25 治疗前后体格检查

指标		访视 1		访视 6	
		A 组	B 组	A 组	B 组
五官	例数 (缺失)	185 (0)	181 (0)	161 (24)	155 (26)
	正常	183 (98.92)	179 (98.90)	161 (100.0)	154 (99.35)
	异常	2 (1.08)	2 (1.10)	0 (0.00)	1 (0.65)
皮肤	例数 (缺失)	185 (0)	181 (0)	161 (24)	155 (26)
	正常	184 (99.46)	180 (99.45)	160 (99.38)	154 (99.35)
	异常	1 (0.54)	1 (0.55)	1 (0.62)	1 (0.65)
心血管	例数 (缺失)	185 (0)	181 (0)	161 (24)	155 (26)

指标		访视 1		访视 6	
		A 组	B 组	A 组	B 组
呼吸	正常	177 (95.68)	178 (98.34)	159 (98.76)	155 (100.0)
	异常	8 (4.32)	3 (1.66)	2 (1.24)	0 (0.00)
	例数 (缺失)	185 (0)	181 (0)	161 (24)	155 (26)
消化	正常	183 (98.92)	179 (98.90)	160 (99.38)	155 (100.0)
	异常	2 (1.08)	2 (1.10)	1 (0.62)	0 (0.00)
	例数 (缺失)	185 (0)	181 (0)	161 (24)	155 (26)
泌尿	正常	182 (98.38)	176 (97.24)	161 (100.0)	155 (100.0)
	异常	3 (1.62)	5 (2.76)	0 (0.00)	0 (0.00)
	例数 (缺失)	185 (0)	181 (0)	161 (24)	155 (26)
内分泌	正常	184 (99.46)	180 (99.45)	161 (100.0)	155 (100.0)
	异常	1 (0.54)	1 (0.55)	0 (0.00)	0 (0.00)
	例数 (缺失)	185 (0)	181 (0)	161 (24)	155 (26)
血液和淋巴	正常	181 (97.84)	179 (98.90)	160 (99.38)	155 (100.0)
	异常	4 (2.16)	2 (1.10)	1 (0.62)	0 (0.00)
	例数 (缺失)	185 (0)	181 (0)	161 (24)	155 (26)
肌肉骨骼	正常	185 (100.0)	181 (100.0)	161 (100.0)	155 (100.0)
	异常	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	例数 (缺失)	185 (0)	181 (0)	161 (24)	155 (26)
神经	正常	185 (100.0)	179 (98.90)	161 (100.0)	155 (100.0)
	异常	0 (0.00)	2 (1.10)	0 (0.00)	0 (0.00)
	例数 (缺失)	185 (0)	181 (0)	161 (24)	155 (26)
	正常	185 (100.0)	180 (99.45)	161 (100.0)	155 (100.0)
	异常	0 (0.00)	1 (0.55)	0 (0.00)	0 (0.00)
	例数 (缺失)	185 (0)	181 (0)	161 (24)	155 (26)

5.3.3.3 生命体征和体重

在每次就诊时研究者均对受试者进行生命体征（包括血压、心率、呼吸、体

温)和体重检测。基线时,试验组的生命体征和体重与对照组相比,差异没有统计学差异;治疗结束时,试验组呼吸(次/分)略慢于对照组,差异有统计学意义(18.53 ± 1.33 vs. 18.86 ± 1.31, P=0.0038),两组间其他生命体征指标以及体重的差异没有统计学意义。

治疗前后体重和生命体征结果见表 5 - 26。

表 5 - 26 治疗前后体重和生命体征

指标		访视 1		访视 6	
		试验组	对照组	试验组	对照组
体重	例数 (缺失)	185 (0)	180 (1)	159 (26)	151 (30)
	均值 ± 标准差	60.17 ± 11.87	59.97 ± 9.82	60.81 ± 12.26	60.47 ± 10.27
舒张压	例数 (缺失)	185 (0)	181 (0)	159 (26)	151 (30)
	均值 ± 标准差	114.03 ± 13.23	113.99 ± 10.67	113.53 ± 13.57	113.46 ± 11.92
收缩压	例数 (缺失)	185 (0)	181 (0)	159 (26)	151 (30)
	均值 ± 标准差	74.92 ± 8.08	74.64 ± 7.80	73.50 ± 8.17	74.12 ± 8.02
体温	例数 (缺失)	185 (0)	181 (0)	159 (26)	151 (30)
	均值 ± 标准差	36.51 ± 0.26	36.50 ± 0.27	36.56 ± 0.28	36.53 ± 0.29
心率	例数 (缺失)	185 (0)	181 (0)	159 (26)	151 (30)
	均值 ± 标准差	72.78 ± 8.19	74.50 ± 9.26	73.36 ± 7.82	74.21 ± 8.86
每分钟呼吸次数	例数 (缺失)	185 (0)	181 (0)	159 (26)	151 (30)
	均值 ± 标准差	18.65 ± 1.22	18.81 ± 1.26	18.53 ± 1.33	18.86 ± 1.31

5.3.3.4 12 导联心电图

12 导联心电图在筛选时 (治疗前) 和 V6 (即第 6 周) (治疗后) 进行。治疗前试验组和对照组 12 导联心电图异常率的差异没有统计学意义 (P>0.05)。见表 5 - 27。

表 5 - 27 治疗前后 12 导联心电图结果异常比较

	治疗前		治疗后	
	试验组	对照组	试验组	对照组
例数（缺失）	184 (1)	179 (2)	153 (32)	148 (33)
异常, N (%)	30 (16.30)	27 (15.08)	18 (11.76)	20 (13.51)
	P=0.749		P=0.815	

5.3.4 安全性小结

试验组的平均日剂量低于对照组, 分别为(260.50 ± 52.80) mg 和(275.84 ± 60.55) mg, 两组间差异有统计学意义 (P=0.0204)。

试验组和对照组不良事件发生率分别为 54.59%和 32.04%, 差异有统计学意义 (P<0.001); 试验组和对照组不良反应发生率分别为 46.49%和 22.10%, 差异有统计学意义 (P<0.001)。试验组发生率 ≥5%的不良事件包括: 眩晕、口干、嗜睡、恶心和上呼吸道感染; 其中眩晕和嗜睡的发生率明显高于对照组 (P<0.05)。

试验组发生 1 例 SAE (发生率 0.5%), 在服药期间患者“抑郁症症状加重”, 于用药 3 周时停用研究药物入院接受药物治疗 (度洛西汀 40 mg bid) 和电疗 (6 次), 研究者判断该 SAE 与药物“可能有关”; 对照组发生 1 例 SAE (发生率 0.5%) 一鼻息肉, 研究者判断与药物“肯定无关”, 未紧急揭盲或停用研究药物。

体格检查、生命体征、常规实验室检查: 除了治疗后试验组呼吸 (次/分) 略慢于对照组, 差异有统计学意义 (18.53 ± 1.33 vs. 18.86 ± 1.31, P=0.0038), 两组间其他各指标的差异均没有统计学意义。12 导联心电图: 治疗前试验组和对照组 12 导联心电图异常率的差异没有统计学意义。

综上所述, 虽然试验组的不良事件和不良反应发生率均高于对照组, 但是本试验中的不良事件绝大多数无须对症治疗可自行缓解, 少数经对症治疗后可缓解。与安全性有关的实验室检查、生命体征、体格检查及 12 导联心电图检查方面, 虽然治疗后试验组呼吸 (次/分) 与对照组的差异有统计学意义, 但是数值上实际的

差值并不明显 (Δ 均值 < 1)。故总体而言, 曲唑酮缓释片采用逐渐递增给药方案显示出较好的安全性。

6 讨论和结论

本研究共纳入 382 例单次或反复发作的抑郁症患者, 其中 292 例完成研究, 90 例脱落, 脱落患者中有 16 例缺少用药后有效性和安全性评价被剔除出所有分析集。试验组和对照组各有 11 例和 20 例受试者仅进入 FAS 而未进入 PPS, 原因主要为缺乏疗效于访视 4 前中止 (试验组和对照组的比例分别为 1.04% vs. 3.06%), 提示有更多接受安慰剂治疗的患者在用药前 3 周内 (不包括 3 周) 因缺乏疗效而提前中止治疗。

研究结果显示: 盐酸曲唑酮缓释片和安慰剂对于单次或反复发作的抑郁症患者的有效性差异有统计学意义。在研究终点, 比较两组的主要有效性指标 (HAMD-17 项评分相对于基线的变化), 盐酸曲唑酮缓释片组 HAMD-17 项评分相对基线的减少值明显大于安慰剂组 (组间差异为 2.66; 95%CI, 1.35, 3.97; $P < 0.0001$)。同时, 次要有效性指标 (HAMA-14 项评分相对于基线的变化、CGI-S 和 CGI-I、临床有效率、临床治愈率、睡眠质量评价与基线的比较), 结果也均有利于盐酸曲唑酮缓释片组, 组间差异均有统计学意义。未在 HAMD-17 项评分和 HAMA-14 项评分中见到中心交互作用。盐酸曲唑酮缓释片的起效时间约在用药 1 周时。

上述研究数据提示本品具有抗抑郁、抗焦虑、改善睡眠的特点, 同时不会导致性功能障碍, 患者对维持治疗的依从性较高。

与安慰剂组相比, 盐酸曲唑酮缓释片组患者用药 3 周后因疗效不明显需要继续剂量上调至 450 mg/d 的比例较少 (12.64% vs. 26.40%)。

对睡眠质量评价和唑吡坦合并服用情况的综合分析显示盐酸曲唑酮缓释片能有效改善睡眠。在国内外一些研究报道中也有提到: 曲唑酮可以通过改变睡眠结

构来治疗失眠症或改善抑郁症患者的失眠症状。说明本品尤其适用于伴有失眠症的抑郁症患者。

与文献^{[3][4]}对比发现：本试验中，在基线时盐酸曲唑酮缓释片组 HAMD-17 项评分与文献相当，而在研究终点，盐酸曲唑酮缓释片组 HAMD-17 项评分（均值±标准差：10.80 ±6.44）以及相对于基线的变化（均值±标准差：10.78 ±6.01）均低于期刊文献报道，同时盐酸曲唑酮缓释片组的临床有效率（59.56%）和临床治愈率（35.52%）也低于期刊文献报道（表 6 - 1），推测原因可能与本试验中盐酸曲唑酮缓释片组平均日剂量（260.50 mg）低于这两篇文献中盐酸曲唑酮缓释片组平均日剂量（305 mg^[3]；297 mg^[4]）有关。同时，在本研究中发现试验组因访视 5 疗效不明显而剂量上调至 450 mg/d 患者中有 30.4%和 26.1%在研究终点符合临床有效和临床治愈。推测提高药物剂量可能在一定程度上提高疗效。

表 6 - 1 文献^{[3][4]}中曲唑酮缓释片部分有效性指标结果

	Kasper 2005	Munizza 2006
	n = 55	n = 62
HAMD-17 项评分		
基线（均值±标准误）	21.0 ±0.21	21.7 ±0.22
D42（均值±标准误）	6.3 ±0.74	8.6 ±0.93
D42 相对基线变化（均值±标准误）	-14.6 ±0.66	-12.9 ±1.15
临床有效率		
D42, N (%)	48 (87.3)	46 (74.2)
临床治愈率		
D42, N (%)	38 (69.1)	37 (59.7)

盐酸曲唑酮用于抑郁症治疗的有效性已被国内外多项研究所证明。盐酸曲唑酮缓释片在常释片的基础上，明显可以减少服药频率和片数，从而提高临床应用的顺应性；同时，可以避免漏服，从而提高本品抗抑郁的稳定性和持续性。

众所周知，抑郁症治疗存在一定安慰剂效应，本试验采用安慰剂对照双盲随机（1:1）设计，结果显示：虽然安慰剂组在研究终点的有效性指标较基线有所改善且相对基线的差异有统计学意义，但其改善程度仍不如盐酸曲唑酮缓释片组，从而有力地证明了盐酸曲唑酮缓释片优效于安慰剂治疗。并且本品的这一优势在用药 1 周时已可被观察到，并一直持续至研究终点（即用药 6 周时）。另一方面，逐渐递增给药方案显示出较好的安全性，不良事件主要为轻中度，盐酸曲唑酮缓释片组眩晕和嗜睡的发生率明显高于安慰剂组（ $P < 0.05$ ）。

7 参考文献

- [1] Gumnick JF, Nemeroff CB. Problems with currently available antidepressants[J]. *J Clin Psychiatry*, 2000, 61(Sup 10):5-15.
- [2] Cipriani A, et al "Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis" *Lancet* 2009; DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60046-5.
- [3] Kasper S, Olivieri L, Loreto G, et al. A comparative, randomised, double-blind study of trazodone prolonged-release and paroxetine in the treatment of patients with major depressive disorder[J]. *Cur Med Opin*, 2005, 21(8):1139-1146.
- [4] Munizza C, Olivieri L, Di Loreto G, et al. A comparative, randomized, double-blind study of trazodone prolonged-release and sertraline in the treatment of major depressive disorder[J]. *Curr Med Res Opin*, 2006, 22(9):1703-1713.

8 附表

附表 1 未进入 PPS 的详情.....	83
附表 2 合并用药详情.....	87
附表 3 不良事件详情.....	89

附表 1 未进入 PPS 的详情

中心号	药物编号	组别	说明	FAS集	SS集
1	1358	对照组	使用过一次研究药物后终止治疗，仅有基线数据，无不良反应事件记录	否	否
1	3224	试验组	受试者提前中止治疗，完成访视 5，未完成访视 6，原因：“违背试验方案”，受试者自行服用抗抑郁药物百洛特治疗，医生在受试者服药近 2 周后才发现，认为受试者违背实验方案	是	是
1	8389	对照组	受试者提前中止治疗，完成访视 5，未完成访视 6，原因：违背试验方案，患者家远，不愿意回访，依从性差	是	是
1	9411	对照组	受试者提前中止治疗，完成访视 3，未进行访视 4-6，原因：缺乏疗效	是	是
2	4659	对照组	受试者提前中止治疗，完成访视 3，未进行访视 4-6，原因：缺乏疗效；且受试者依从性差，总体依从性为：60%	是	是
3	1265	试验组	使用过一次研究药物后终止治疗，仅有基线数据，无不良反应事件记录	否	否
3	2157	试验组	受试者提前中止治疗，完成访视 3，未进行访视 4-6，原因：缺乏疗效	是	是
3	5732	对照组	受试者提前中止治疗，完成访视 3，未进行访视 4-6，原因：失访	是	是
3	9462	对照组	使用过一次研究药物后终止治疗，仅有基线数据，无不良反应事件记录	否	否
4	147	对照组	受试者完成访视 3，未进行访视 4-6，撤回知情同意书，提前中止治疗；并且受试者依从性差，总体依从性为：50%	是	是
4	1102	对照组	患者超量服药，申办方决定破盲	是	是
4	3072	对照组	受试者提前中止治疗，完成访视 3，未进行访视 4-6，原因：不良事件；并且受试者依从性差，总体依从性为：60%	是	是
4	5278	对照组	受试者提前中止治疗，完成访视 3，未进行访视 4-6，原因：缺乏疗效	是	是

中心号	药物编号	组别	说明	FAS集	SS集
4	9058	试验组	受试者完成访视 3，未进行访视 4-6，撤回知情同意书，提前中止治疗；并且受试者依从性差，总体依从性为：25%	是	是
5	1859	试验组	使用过一次研究药物后终止治疗，仅有基线数据，有不良事件发生	否	是
5	5549	试验组	使用过一次研究药物后终止治疗，仅有基线数据，且无不良反应事件记录	否	否
5	7227	对照组	使用过一次研究药物后终止治疗，仅有基线数据，且无不良反应事件记录	否	否
5	9017	试验组	使用过一次研究药物后终止治疗，仅有基线数据，且无不良反应事件记录	否	否
6	2727	试验组	受试者依从性差，总体依从性为：77.2%	是	是
6	4533	试验组	受试者撤回知情同意书，完成访视 3，未进行访视 4-6，提前中止治疗	是	是
6	7596	对照组	受试者提前中止治疗，完成访视 3，未进行访视 4-6，原因:不良事件；且受试者依从性差，总体依从性为：79.15%	是	是
6	8482	对照组	使用过一次研究药物后终止治疗，仅有基线数据，且无不良反应事件记录	否	否
6	8902	试验组	使用过一次研究药物后终止治疗，仅有基线数据，有不良事件发生	否	是
6	9916	对照组	受试者撤回知情同意书，完成访视 3，未进行访视 4-6，提前中止治疗	是	是
7	173	对照组	筛查期 HAMD 评分为 25,基线时评分为 19,减分率为:24%>20%，不符合入选标准 3	否	是
7	237	对照组	使用过一次研究药物后终止治疗，仅有基线数据，且无不良反应事件发生	否	否
7	2749	试验组	受试者提前中止治疗，完成访视 4，未完成访视 5-6，原因：违背试验方案，	是	是
7	3968	试验组	受试者提前中止治疗，完成访视 3，未进行访视 4-6，原因：违背试验方案，	是	是

中心号	药物编号	组别	说明	FAS集	SS集
7	6547	对照组	使用过一次研究药物后终止治疗，仅有基线数据，且无不良反应事件记录	否	否
7	8383	对照组	受试者提前中止治疗，完成访视 3，未进行访视 4-6，原因：出现自杀或企图自杀	是	是
7	8678	对照组	受试者提前中止治疗，完成访视 3，未进行访视 4-6，原因:不良事件；受试者依从性差，总体依从性为：58.75%	是	是
8	615	试验组	受试者提前中止治疗，完成访视 3，未进行访视 4-6，原因：缺乏疗效	是	是
8	3096	对照组	使用过一次研究药物后终止治疗，仅有基线数据，且无不良反应事件记录	否	否
9	242	对照组	筛查期 QTc 间期为：472>450 毫秒，符合排除标准 7	是	是
9	847	对照组	受试者撤回知情同意书，提前中止治疗，完成访视 3，未进行访视 4-6	是	是
9	2809	试验组	使用过一次研究药物后终止治疗，仅有基线数据，且无不良反应事件记录	否	否
9	8600	试验组	使用过一次研究药物后终止治疗，仅有基线数据，且无不良反应事件记录	否	否
9	8998	对照组	使用过一次研究药物后终止治疗，仅有基线数据，且无不良反应事件记录	否	否
10	7802	对照组	受试者提前中止治疗，完成访视 3，未进行访视 4-6，原因：其他，患者去云南工作	是	是
10	8420	对照组	受试者提前中止治疗，完成访视 3，未进行访视 4-6，原因：缺乏疗效	是	是
10	8979	试验组	受试者提前中止治疗，完成访视 3，未进行访视 4-6，原因：不良事件	是	是
11	1908	对照组	受试者基线前 5 周内无‘氟西汀’的服药记录，符合排除标准 12	是	是
11	3416	试验组	受试者提前中止治疗，完成访视 3，未进行访视 4-6，原因:不良事件	是	是

中心号	药物编号	组别	说明	FAS集	SS集
11	4196	对照组	受试者提前中止治疗，完成访视 3，未进行访视 4-6，原因：缺乏疗效；且受试者基线前 5 周内无‘氟西汀’的服药记录，符合排除标准 12	是	是
11	6378	对照组	受试者撤回知情同意书，提前中止治疗，完成访视 3，未进行访视 4-6	是	是
11	7515	试验组	使用过一次研究药物后终止治疗，仅有基线数据，且无不良反应事件记录	否	否
11	8366	试验组	筛查期 QTc 间期为：471>450 毫秒，符合排除标准 7（备注：为正常心电图）	是	是
13	2553	对照组	使用过一次研究药物后终止治疗，仅有基线数据，且无不良反应事件记录；受试者基线前 5 周内服用‘氟西汀’，违反试验方案，符合排除标准 12	否	否
13	3674	试验组	使用过一次研究药物后终止治疗，仅有基线数据，且无不良反应事件记录	否	否
13	5675	对照组	受试者提前中止治疗，完成访视 3，未进行访视 4-6，原因：缺乏疗效	是	是

附表 2 合并用药详情

药物编号	组别	药名	适应症	是否继续治疗
3117	试验组	氨酚咖匹林	头痛	否
2727	试验组	奥美拉唑	恶心呕吐	否
3224	试验组	百洛特	抑郁症	是
3038	试验组	板蓝根	感冒	否
4029	试验组	地塞米松	关节痛	否
6754	试验组	厄贝沙坦	高血压	是
2967	试验组	甘草片	咳嗽	否
6423	试验组	感康	感冒	否
4873	试验组	感冒胶囊	感冒	否
822	试验组	感冒片	感冒	否
7077	试验组	感冒片	感冒	否
7482	试验组	感冒清热冲剂	感冒	否
7173	试验组	健胃消食片	助消化	否
8871	试验组	健胃消食片	消化不良	否
7949	试验组	利可君	白细胞低下	是
4001	试验组	尼群地平片	高压	是
3652	试验组	四季感冒片	感冒	否
658	试验组	通便灵	便秘	是
747	试验组	维 c 银翘片	感冒	否
9335	试验组	佐匹克隆	睡眠差	否
5675	对照组	阿卡波糖	降血糖	是
2869	对照组	阿莫西林	感冒	否
512	对照组	艾司西酞普兰	抑郁症	是
1156	对照组	氨曲南	胆囊炎	否
2013	对照组	奥美拉唑	胃溃疡	否
4333	对照组	板蓝根冲剂	感冒	否

药物编号	组别	药名	适应症	是否继续治疗
1102	对照组	肥皂液催吐	超量服药	否
2553	对照组	氟西汀	抑郁	是
5373	对照组	肝太乐片	保肝降酶	否
403	对照组	力蜚能	贫血	是
243	对照组	氯硝西洋	睡眠不深	是
7885	对照组	诺氟沙星胶囊	腹泻	否
3496	对照组	普萘洛尔	心慌	否
147	对照组	思诺思	失眠	否
6549	对照组	思诺思	失眠症	否
7332	对照组	思诺思	失眠	否
7596	对照组	思诺思	失眠	否
1358	对照组	中药	改善睡眠	是
995	对照组	中药（具体不详）	感冒	否

附表 3 不良事件详情

药物 编号	组别	不良事件名称	发生日期	与研究药 物关系	是否为 SAE	结局	严重 程度
3	试验组	性功能下降	12/04/2012	很可能有关	否	已缓解	轻
3	试验组	血糖升高	12/25/2012	可能无关	否	不知道	轻
123	试验组	疲倦	03/14/2013	可能有关	否	已缓解	轻
123	试验组	嗜睡	03/14/2013	可能有关	否	已缓解	轻
248	试验组	白细胞减少	09/07/2012	可能有关	否	已缓解	轻
248	试验组	胆红素升高	09/07/2012	可能有关	否	不知道	轻
248	试验组	眩晕	07/31/2012	可能有关	否	已缓解	轻
298	对照组	眩晕	10/27/2012	可能有关	否	已缓解	轻
403	对照组	贫血	09/26/2012	肯定无关	否	仍存在	中
509	试验组	恶心	04/05/2012	可能有关	否	已缓解	中
509	试验组	呕吐	04/05/2012	可能有关	否	已缓解	中
658	试验组	ALT 升高	02/19/2013	可能无关	否	仍存在	轻
658	试验组	AST 升高	02/19/2013	可能无关	否	仍存在	轻
658	试验组	便秘	01/22/2013	很可能有关	否	已缓解	中
747	试验组	上呼吸道感染	07/15/2012	可能无关	否	已缓解	中
821	试验组	眩晕	09/20/2012	可能有关	否	已缓解	轻
822	试验组	乏力	07/16/2012	肯定无关	否	已缓解	轻
822	试验组	头痛	07/16/2012	肯定无关	否	已缓解	轻
822	试验组	咽痒	07/16/2012	肯定无关	否	已缓解	轻
868	试验组	嗜睡	11/27/2012	可能有关	否	已缓解	中
868	试验组	头痛	11/27/2012	可能有关	否	已缓解	中
868	试验组	眩晕	11/27/2012	可能有关	否	已缓解	中
948	试验组	眩晕	12/27/2012	可能有关	否	已缓解	轻
995	对照组	上呼吸道感染	09/02/2012	肯定无关	否	已缓解	轻
1021	试验组	口干	10/05/2012	肯定有关	否	仍存在	轻
1102	对照组	超量服药	05/31/2012	可能无关	否	已缓解	中

药物 编号	组别	不良事件名称	发生日期	与研究药 物关系	是否为 SAE	结局	严重 程度
1108	试验组	眩晕	04/20/2012	可能有关	否	仍存在	轻
1141	对照组	眩晕	08/29/2012	很可能有关	否	已缓解	轻
1156	对照组	胆囊炎	04/30/2012	肯定无关	否	已缓解	中
1289	对照组	上呼吸道感染	06/12/2012	肯定无关	否	已缓解	轻
1500	试验组	嗜睡	03/12/2013	可能有关	否	已缓解	轻
1500	试验组	眩晕	03/12/2013	可能有关	否	已缓解	轻
1566	对照组	出汗	09/26/2012	可能有关	否	已缓解	轻
1607	试验组	房性早搏	05/30/2012	可能有关	否	仍存在	轻
1607	试验组	眩晕	04/19/2012	可能有关	否	已缓解	轻
1621	试验组	胃部不适	10/27/2012	可能有关	否	已缓解	轻
1621	试验组	眩晕	10/17/2012	可能有关	否	已缓解	轻
1624	试验组	口干	12/22/2012	可能有关	否	已缓解	轻
1698	对照组	窦性心动过缓	02/16/2013	可能有关	否	仍存在	轻
1708	对照组	恶心	04/10/2012	可能有关	否	仍存在	中
1708	对照组	呕吐	04/10/2012	可能有关	否	仍存在	中
1708	对照组	无力	04/10/2012	可能有关	否	仍存在	中
1708	对照组	心慌	04/10/2012	可能有关	否	仍存在	中
1708	对照组	眩晕	04/08/2012	可能有关	否	仍存在	轻
1754	试验组	眩晕	05/23/2013	可能有关	否	已缓解	轻
1808	对照组	心慌	10/31/2012	可能有关	否	已缓解	轻
1810	对照组	头痛	05/17/2013	可能有关	否	已缓解	轻
1810	对照组	腰部胀痛	05/16/2013	可能无关	否	已缓解	中
1817	对照组	甘油三酯升高	05/30/2012	可能有关	否	已缓解	轻
1817	对照组	直接胆红素升高	05/30/2012	可能有关	否	仍存在	轻
1817	对照组	总胆红素升高	05/30/2012	可能无关	否	仍存在	轻
1831	试验组	恶心	07/24/2013	很可能有关	否	仍存在	轻
1831	试验组	眩晕	07/28/2013	很可能有关	否	仍存在	轻

药物 编号	组别	不良事件名称	发生日期	与研究药 物关系	是否为 SAE	结局	严重 程度
1859	试验组	嗜睡	12/07/2012	很可能有关	否	仍存在	中
1908	对照组	眩晕	06/09/2013	可能有关	否	已缓解	轻
1944	对照组	口干	04/18/2013	可能有关	否	已缓解	轻
2013	对照组	胃炎	08/27/2012	可能无关	否	已缓解	重
2116	对照组	困倦	06/09/2012	可能有关	否	已缓解	轻
2139	试验组	口苦	04/24/2012	很可能有关	否	已缓解	轻
2157	试验组	困倦	11/30/2012	可能有关	否	已缓解	轻
2368	试验组	恶心	01/17/2013	可能有关	否	仍存在	轻
2368	试验组	口干	12/26/2012	很可能有关	否	已缓解	轻
2368	试验组	头痛	12/26/2012	可能有关	否	已缓解	轻
2368	试验组	眩晕	01/18/2013	可能有关	否	仍存在	轻
2389	对照组	口苦	05/03/2012	可能有关	否	仍存在	轻
2389	对照组	眩晕	05/26/2012	可能无关	否	仍存在	轻
2401	对照组	口干	03/27/2012	可能有关	否	已缓解	轻
2428	试验组	恶心	05/30/2013	可能有关	否	已缓解	轻
2516	对照组	左下肢疼痛	11/18/2012	可能有关	否	仍存在	轻
2518	试验组	恶心	04/03/2013	很可能有关	否	已缓解	中
2518	试验组	口干	04/03/2013	很可能有关	否	仍存在	中
2537	对照组	腿发软	07/18/2012	可能有关	否	不知道	轻
2537	对照组	眩晕	07/18/2012	可能有关	否	已缓解	轻
2537	对照组	坐车致腰椎间盘突出	07/29/2012	肯定无关	否	仍存在	中
2567	试验组	皮疹	07/27/2012	可能有关	否	已缓解	轻
2571	试验组	血糖升高	08/07/2012	可能无关	否	不知道	轻
2610	试验组	鼻塞	09/20/2012	可能有关	否	已缓解	轻
2610	试验组	口干	09/07/2012	可能有关	否	已缓解	中
2610	试验组	口苦	09/07/2012	可能有关	否	已缓解	中
2610	试验组	嗜睡	09/15/2012	可能有关	否	已缓解	中

药物 编号	组别	不良事件名称	发生日期	与研究药 物关系	是否为 SAE	结局	严重 程度
2649	对照组	口干	06/10/2012	可能有关	否	已缓解	轻
2727	试验组	恶心	08/01/2012	可能有关	否	已缓解	轻
2727	试验组	呕吐	08/01/2012	可能有关	否	已缓解	轻
2749	试验组	心烦	09/21/2012	可能无关	否	已缓解	轻
2749	试验组	眩晕	09/26/2012	可能有关	否	已缓解	中
2765	试验组	眩晕	08/11/2012	可能有关	否	已缓解	轻
2808	试验组	口干	05/18/2012	可能有关	否	仍存在	轻
2808	试验组	疲乏	05/18/2012	可能有关	否	仍存在	轻
2808	试验组	眩晕	05/18/2012	可能有关	否	仍存在	轻
2862	对照组	总胆固醇升高	11/16/2012	可能有关	否	不知道	轻
2869	对照组	上呼吸道感染	07/26/2012	可能无关	否	已缓解	轻
2889	试验组	眩晕	05/23/2012	很可能有关	否	已缓解	中
2904	试验组	便秘	08/22/2012	可能有关	否	已缓解	轻
2904	试验组	口干	08/22/2012	可能有关	否	仍存在	轻
2904	试验组	口苦	08/22/2012	可能有关	否	仍存在	轻
2904	试验组	嗜睡	08/22/2012	可能有关	否	已缓解	轻
2958	试验组	眩晕	10/30/2012	可能有关	否	已缓解	轻
2967	试验组	咳嗽	06/19/2012	可能有关	否	已缓解	轻
3004	试验组	胆红素升高	09/21/2012	可能有关	否	仍存在	轻
3038	试验组	上呼吸道感染	01/20/2013	肯定无关	否	已缓解	轻
3072	对照组	焦虑	09/20/2012	很可能有关	否	已缓解	中
3072	对照组	失眠	09/20/2012	很可能有关	否	已缓解	中
3079	试验组	疲乏	03/05/2013	很可能有关	否	仍存在	轻
3079	试验组	头痛	03/05/2013	很可能有关	否	仍存在	轻
3079	试验组	眩晕	03/05/2013	很可能有关	否	仍存在	轻
3079	试验组	肢体酸胀	03/05/2013	很可能有关	否	仍存在	轻
3117	试验组	瘙痒	11/23/2012	可能有关	否	已缓解	中

药物 编号	组别	不良事件名称	发生日期	与研究药 物关系	是否为 SAE	结局	严重 程度
3117	试验组	头痛	10/24/2012	可能无关	否	已缓解	中
3254	试验组	口干	04/25/2013	很可能有关	否	已缓解	轻
3254	试验组	眩晕	04/25/2013	很可能有关	否	已缓解	轻
3264	对照组	眩晕	08/02/2012	可能有关	否	已缓解	轻
3293	试验组	困倦	05/23/2012	肯定有关	否	已缓解	轻
3293	试验组	无力	05/23/2012	肯定有关	否	已缓解	轻
3340	试验组	磷酸肌酸激酶升高	03/12/2013	可能有关	否	不知道	轻
3416	试验组	眩晕	12/26/2012	很可能有关	否	已缓解	中
3439	试验组	困倦	08/07/2012	可能有关	否	仍存在	轻
3496	对照组	心慌	03/21/2012	可能有关	否	已缓解	中
3543	试验组	眩晕	01/28/2013	可能有关	否	已缓解	轻
3546	试验组	恶心	03/19/2012	可能有关	否	已缓解	轻
3546	试验组	呕吐	03/19/2012	可能有关	否	已缓解	轻
3546	试验组	眩晕	03/15/2012	可能有关	否	已缓解	轻
3564	对照组	食欲下降	05/22/2013	可能无关	否	已缓解	轻
3564	对照组	体重下降	06/02/2013	可能无关	否	已缓解	轻
3617	对照组	眩晕	05/20/2012	可能有关	否	已缓解	轻
3652	试验组	上呼吸道感染	03/07/2012	肯定无关	否	已缓解	中
3722	试验组	窦性心动过缓	05/30/2012	可能有关	否	已缓解	轻
4001	试验组	发热	12/25/2012	可能无关	否	已缓解	中
4001	试验组	咳嗽	01/10/2013	可能无关	否	已缓解	中
4001	试验组	上呼吸道感染	12/25/2012	可能无关	否	已缓解	中
4029	试验组	关节痛	04/08/2013	可能无关	否	已缓解	中
4029	试验组	心慌	05/07/2013	可能有关	否	已缓解	轻
4029	试验组	胸闷	05/07/2013	可能有关	否	已缓解	轻
4071	对照组	乏困	06/22/2013	很可能有关	否	已缓解	轻
4274	对照组	口干	01/26/2013	很可能有关	否	仍存在	轻

药物 编号	组别	不良事件名称	发生日期	与研究药 物关系	是否为 SAE	结局	严重 程度
4274	对照组	眩晕	01/26/2013	可能有关	否	已缓解	轻
4287	试验组	眩晕	08/10/2012	可能有关	否	仍存在	中
4322	试验组	乏力	01/09/2013	很可能有关	否	已缓解	轻
4322	试验组	困倦	01/09/2013	肯定有关	否	已缓解	轻
4323	试验组	尿白细胞阳性	06/05/2013	可能有关	否	已缓解	轻
4323	试验组	眩晕	05/04/2013	可能有关	否	已缓解	轻
4333	对照组	上呼吸道感染	12/09/2012	可能无关	否	已缓解	轻
4510	对照组	上呼吸道感染	08/18/2012	肯定无关	否	已缓解	轻
4533	试验组	眩晕	04/07/2012	可能有关	否	已缓解	轻
4553	试验组	口干	07/27/2012	可能有关	否	已缓解	轻
4553	试验组	血糖升高	09/05/2012	可能无关	否	已缓解	轻
4659	对照组	鼻塞	03/03/2013	肯定无关	否	仍存在	轻
4659	对照组	口干	03/17/2013	可能有关	否	仍存在	轻
4659	对照组	口苦	03/17/2013	可能有关	否	仍存在	轻
4709	试验组	心慌	03/16/2013	肯定有关	否	已缓解	轻
4790	试验组	血糖升高	12/17/2012	可能无关	否	仍存在	轻
4873	试验组	便秘	07/18/2013	可能有关	否	已缓解	轻
4873	试验组	上呼吸道感染	07/15/2013	肯定无关	否	已缓解	轻
4979	试验组	疲乏	04/12/2013	可能有关	否	已缓解	轻
4979	试验组	眩晕	04/12/2013	可能有关	否	已缓解	轻
4995	试验组	甘油三酯升高	05/12/2013	可能无关	否	仍存在	轻
4995	试验组	性功能下降	04/07/2013	可能有关	否	仍存在	中
4995	试验组	总胆固醇升高	05/12/2013	可能无关	否	仍存在	轻
5040	对照组	多汗	03/22/2013	可能有关	否	已缓解	轻
5109	对照组	胃脘不适	05/10/2013	可能无关	否	已缓解	轻
5109	对照组	眩晕	05/10/2013	可能无关	否	仍存在	轻
5132	试验组	口干	12/04/2012	可能有关	否	不知道	轻

药物 编号	组别	不良事件名称	发生日期	与研究药 物关系	是否为 SAE	结局	严重 程度
5158	试验组	抑郁病加重	12/24/2012	肯定有关	是	已缓解	中
5173	对照组	口干	07/13/2012	可能有关	否	已缓解	轻
5173	对照组	尿液酮体+	08/13/2012	可能有关	否	仍存在	轻
5305	试验组	眩晕	01/13/2013	可能有关	否	已缓解	轻
5336	对照组	皮疹	08/12/2012	可能有关	否	已缓解	轻
5382	试验组	恶心	04/11/2013	很可能有关	否	已缓解	中
5382	试验组	上呼吸道感染	04/07/2013	可能无关	否	已缓解	轻
5382	试验组	眩晕	04/11/2013	很可能有关	否	仍存在	中
5463	试验组	上呼吸道感染	05/30/2012	肯定无关	否	已缓解	中
5463	试验组	双小腿水肿	06/09/2012	很可能有关	否	已缓解	轻
5463	试验组	无力	06/05/2012	很可能有关	否	已缓解	中
5463	试验组	眩晕	06/05/2012	很可能有关	否	已缓解	中
5560	对照组	恶心	07/26/2012	可能有关	否	已缓解	轻
5560	对照组	口干	08/11/2012	可能有关	否	已缓解	轻
5642	试验组	恶心	09/05/2012	可能有关	否	已缓解	轻
5642	试验组	口干	09/20/2012	可能有关	否	已缓解	轻
5720	试验组	腹泻	10/30/2012	可能有关	否	已缓解	轻
5780	试验组	困倦	08/04/2012	可能有关	否	已缓解	轻
5847	对照组	尿白细胞阳性	07/08/2013	肯定无关	否	已缓解	轻
5847	对照组	尿白细胞阳性	07/08/2013	肯定无关	否	已缓解	轻
5847	对照组	尿蛋白阳性	07/08/2013	肯定无关	否	已缓解	轻
5847	对照组	眩晕	07/06/2013	可能无关	否	已缓解	中
5908	试验组	眩晕	11/12/2012	很可能有关	否	已缓解	轻
5908	试验组	右下肢肌肉疼痛	11/12/2012	可能有关	否	已缓解	轻
5908	试验组	震颤	11/05/2012	很可能有关	否	已缓解	轻
6099	对照组	恶心	08/17/2012	可能有关	否	已缓解	轻
6121	试验组	上呼吸道感染	06/14/2012	可能无关	否	已缓解	轻

药物 编号	组别	不良事件名称	发生日期	与研究药 物关系	是否为 SAE	结局	严重 程度
6186	试验组	嗜睡	05/04/2012	很可能有关	否	仍存在	轻
6199	试验组	嗜睡	07/18/2012	很可能有关	否	已缓解	轻
6298	对照组	头痛	03/18/2013	可能无关	否	仍存在	轻
6361	试验组	口苦	03/20/2012	可能有关	否	仍存在	轻
6404	对照组	下腹部发凉，大便不成形	02/07/2013	肯定无关	否	仍存在	轻
6422	试验组	肌肉酸痛	08/08/2012	很可能有关	否	已缓解	中
6422	试验组	头痛	08/08/2012	很可能有关	否	已缓解	中
6422	试验组	腿软乏力	08/18/2012	很可能有关	否	已缓解	轻
6423	试验组	口干	10/04/2012	可能有关	否	已缓解	轻
6423	试验组	口苦	10/04/2012	可能有关	否	已缓解	轻
6423	试验组	尿酸增高	11/13/2012	可能有关	否	仍存在	轻
6423	试验组	上呼吸道感染	10/06/2012	可能无关	否	已缓解	中
6423	试验组	嗜睡	10/04/2012	可能有关	否	已缓解	轻
6493	试验组	嗜睡	10/16/2012	可能有关	否	已缓解	轻
6493	试验组	眩晕	10/16/2012	可能有关	否	已缓解	轻
6517	试验组	疲倦	08/03/2012	可能无关	否	仍存在	轻
6545	对照组	r-谷氨酰转移酶	05/16/2013	可能有关	否	已缓解	中
6545	对照组	眩晕	04/20/2013	可能有关	否	已缓解	轻
6571	试验组	舌僵	08/28/2012	可能有关	否	已缓解	轻
6571	试验组	嗜睡	08/28/2012	很可能有关	否	已缓解	中
6571	试验组	头疼	08/28/2012	很可能有关	否	已缓解	中
6571	试验组	眩晕	08/28/2012	很可能有关	否	已缓解	中
6643	试验组	心前区轻痛	09/01/2012	可能有关	否	已缓解	轻
6713	试验组	困倦	03/24/2013	可能有关	否	已缓解	中
6737	试验组	口干	01/24/2013	可能有关	否	已缓解	轻
6737	试验组	口苦	01/24/2013	可能有关	否	已缓解	轻

药物 编号	组别	不良事件名称	发生日期	与研究药 物关系	是否为 SAE	结局	严重 程度
6737	试验组	眩晕	02/01/2013	可能有关	否	已缓解	轻
6821	对照组	口干	01/31/2013	可能有关	否	已缓解	轻
6889	试验组	口干	12/20/2012	可能有关	否	仍存在	轻
6889	试验组	性欲下降	12/15/2012	可能有关	否	仍存在	轻
6927	对照组	息肉	08/23/2012	肯定无关	是	已切除	轻
7077	试验组	恶心	11/07/2012	很可能有关	否	仍存在	中
7077	试验组	上呼吸道感染	10/24/2012	肯定无关	否	已缓解	轻
7077	试验组	食欲下降	11/07/2012	可能有关	否	仍存在	轻
7077	试验组	眩晕	11/07/2012	很可能有关	否	仍存在	中
7173	试验组	胃胀	08/23/2012	可能无关	否	已缓解	中
7324	对照组	甘油三酯升高	12/17/2012	可能有关	否	不知道	轻
7445	试验组	口干	03/16/2013	可能无关	否	不知道	轻
7445	试验组	胸闷	03/16/2013	可能无关	否	不知道	轻
7482	试验组	发热	11/07/2012	肯定无关	否	已缓解	轻
7482	试验组	上呼吸道感染	11/07/2012	肯定无关	否	已缓解	轻
7596	对照组	焦虑	05/19/2012	肯定有关	否	已缓解	中
7696	试验组	头痛	12/04/2012	可能有关	否	已缓解	轻
7696	试验组	血糖升高	12/25/2012	可能无关	否	仍存在	轻
7829	对照组	恶心	05/30/2012	可能有关	否	已缓解	轻
7829	对照组	口干	06/13/2012	可能有关	否	已缓解	轻
7854	对照组	口中有生铁味道	11/14/2012	可能无关	否	已缓解	轻
7868	试验组	困倦	05/15/2012	很可能有关	否	已缓解	轻
7868	试验组	嗜睡	05/15/2012	很可能有关	否	已缓解	中
7885	对照组	腹泻	09/15/2012	肯定无关	否	已缓解	轻
7949	试验组	白细胞减少	04/06/2013	可能有关	否	仍存在	中
7952	对照组	出汗多	03/26/2013	可能无关	否	已缓解	轻
8204	试验组	口干	03/28/2012	可能有关	否	仍存在	轻

药物 编号	组别	不良事件名称	发生日期	与研究药 物关系	是否为 SAE	结局	严重 程度
8204	试验组	口苦	03/28/2012	可能有关	否	仍存在	轻
8204	试验组	眩晕	03/28/2012	可能有关	否	仍存在	轻
8366	试验组	恶心	07/15/2012	很可能有关	否	已缓解	轻
8389	对照组	口干	09/15/2012	可能有关	否	不知道	轻
8389	对照组	口苦	09/15/2012	可能有关	否	不知道	轻
8520	对照组	皮疹	12/26/2012	可能有关	否	已缓解	轻
8520	对照组	瘙痒	12/26/2012	可能有关	否	已缓解	轻
8570	试验组	(早上 4-5 点因尿憋醒) 尿憋	04/19/2013	可能无关	否	已缓解	轻
8570	试验组	嗜睡	05/01/2013	可能有关	否	仍存在	中
8570	试验组	手脚发麻	04/13/2013	可能有关	否	已缓解	轻
8577	对照组	口干	11/02/2012	可能有关	否	已缓解	轻
8678	对照组	舌僵	01/19/2013	可能有关	否	已缓解	中
8678	对照组	胸闷	01/19/2013	可能有关	否	已缓解	轻
8678	对照组	震颤	01/19/2013	很可能有关	否	已缓解	中
8805	试验组	血糖升高	07/22/2012	可能无关	否	仍存在	轻
8828	试验组	眩晕	05/01/2012	可能有关	否	已缓解	轻
8871	试验组	胃胀	07/30/2012	可能无关	否	已缓解	中
8902	试验组	头痛	04/15/2012	肯定有关	否	已缓解	重
8979	试验组	胃部不适	07/18/2012	可能有关	否	已缓解	轻
8979	试验组	眩晕	07/18/2012	可能有关	否	已缓解	轻
9000	对照组	出汗	09/21/2012	可能有关	否	已缓解	轻
9000	对照组	口干	09/14/2012	很可能有关	否	已缓解	轻
9186	试验组	口干	05/05/2012	可能有关	否	仍存在	中
9186	试验组	口苦	05/05/2012	可能有关	否	仍存在	中
9186	试验组	嗜睡	05/05/2012	可能有关	否	仍存在	中
9306	试验组	胆红素升高	06/05/2013	可能有关	否	不知道	中

药物 编号	组别	不良事件名称	发生日期	与研究药 物关系	是否为 SAE	结局	严重 程度
9306	试验组	口干	04/25/2013	可能有关	否	已缓解	轻
9685	试验组	嗜睡	06/29/2012	可能无关	否	已缓解	轻
9740	试验组	尿白细胞阳性	12/11/2012	可能无关	否	已缓解	轻
9740	试验组	眩晕	11/03/2012	很可能有关	否	已缓解	轻
9990	对照组	恶心	07/25/2012	可能有关	否	已缓解	轻
9990	对照组	头痛	07/25/2012	可能有关	否	已缓解	轻

总结报告签署页

盐酸曲唑酮缓释片治疗抑郁症的

多中心、随机、双盲、以安慰剂平行对照的临床研究

主要研究者：赵靖平

研究负责单位：中南大学湘雅二医院

参加单位及主要研究者：

湖南省脑科医院	张宏耕
首都医科大学附属北京安定医院	王刚
北京回龙观医院	杨甫德
天津市安定医院	曹毅
河北省精神卫生中心（河北省第六人民医院）	崔利军
山西医科大学第一医院	张克让
西安市精神卫生中心（西安市第十医院）	师建国
中国人民解放军第四军医大学第一附属医院	谭庆荣
广州市脑科医院（广州市精神病医院）	郑洪波
昆明医学院第一附属医院	许秀峰
无锡市精神卫生中心	程灶火

统计单位及负责人：

复旦大学公共卫生学院卫生统计与社会医学教研室 赵耐青

我已阅读该报告，根据我的理解，确认这份报告准确描述了本次临床试验的过程和结果。

中南大学湘雅二医院

主要研究者（签名）：

单位签章：

日期：2013年12月12日

总结报告签署页

盐酸曲唑酮缓释片治疗抑郁症的

多中心、随机、双盲、以安慰剂平行对照的临床研究

主要研究者：赵靖平

研究负责单位：中南大学湘雅二医院

参加单位及主要研究者：

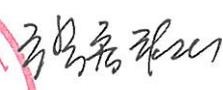
湖南省脑科医院	张宏耕
首都医科大学附属北京安定医院	王刚
北京回龙观医院	杨甫德
天津市安定医院	曹毅
河北省精神卫生中心（河北省第六人民医院）	崔利军
山西医科大学第一医院	张克让
西安市精神卫生中心（西安市第十医院）	师建国
中国人民解放军第四军医大学第一附属医院	谭庆荣
广州市脑科医院（广州市精神病医院）	郑洪波
昆明医学院第一附属医院	许秀峰
无锡市精神卫生中心	程灶火

统计单位及负责人：

复旦大学公共卫生学院卫生统计与社会医学教研室 赵耐青

我已阅读该报告，根据我的理解，确认这份报告准确描述了本次临床试验的过程和结果。

湖南省脑科医院

主要研究者（签名）：

单位签章：

日期：2013年12月12日

总结报告签署页

盐酸曲唑酮缓释片治疗抑郁症的

多中心、随机、双盲、以安慰剂平行对照的临床研究

主要研究者：赵靖平

研究负责单位：中南大学湘雅二医院

参加单位及主要研究者：

湖南省脑科医院	张宏耕
首都医科大学附属北京安定医院	王刚
北京回龙观医院	杨甫德
天津市安定医院	曹毅
河北省精神卫生中心（河北省第六人民医院）	崔利军
山西医科大学第一医院	张克让
西安市精神卫生中心（西安市第十医院）	师建国
中国人民解放军第四军医大学第一附属医院	谭庆荣
广州市脑科医院（广州市精神病医院）	郑洪波
昆明医学院第一附属医院	许秀峰
无锡市精神卫生中心	程灶火

统计单位及负责人：

复旦大学公共卫生学院卫生统计与社会医学教研室 赵耐青

我已阅读该报告，根据我的理解，确认这份报告准确描述了本次临床试验的过程和结果。

首都医科大学附属北京安定医院

主要研究者（签名）：

单位签章：

日期：2013年12月17日

总结报告签署页

盐酸曲唑酮缓释片治疗抑郁症的

多中心、随机、双盲、以安慰剂平行对照的临床研究

主要研究者：赵靖平

研究负责单位：中南大学湘雅二医院

参加单位及主要研究者：

湖南省脑科医院	张宏耕
首都医科大学附属北京安定医院	王刚
北京回龙观医院	杨甫德
天津市安定医院	曹毅
河北省精神卫生中心（河北省第六人民医院）	崔利军
山西医科大学第一医院	张克让
西安市精神卫生中心（西安市第十医院）	师建国
中国人民解放军第四军医大学第一附属医院	谭庆荣
广州市脑科医院（广州市精神病医院）	郑洪波
昆明医学院第一附属医院	许秀峰
无锡市精神卫生中心	程灶火

统计单位及负责人：

复旦大学公共卫生学院卫生统计与社会医学教研室 赵耐青

我已阅读该报告，根据我的理解，确认这份报告准确描述了本次临床试验的过程和结果。

北京回龙观医院

主要研究者（签名）：

单位签章：

日期：2013年12月23日

总结报告签署页

盐酸曲唑酮缓释片治疗抑郁症的

多中心、随机、双盲、以安慰剂平行对照的临床研究

主要研究者：赵靖平

研究负责单位：中南大学湘雅二医院

参加单位及主要研究者：

湖南省脑科医院	张宏耕
首都医科大学附属北京安定医院	王刚
北京回龙观医院	杨甫德
天津市安定医院	曹毅
河北省精神卫生中心（河北省第六人民医院）	崔利军
山西医科大学第一医院	张克让
西安市精神卫生中心（西安市第十医院）	师建国
中国人民解放军第四军医大学第一附属医院	谭庆荣
广州市脑科医院（广州市精神病医院）	郑洪波
昆明医学院第一附属医院	许秀峰
无锡市精神卫生中心	程灶火

统计单位及负责人：

复旦大学公共卫生学院卫生统计与社会医学教研室 赵耐青

我已阅读该报告，根据我的理解，确认这份报告准确描述了本次临床试验的过程和结果。

天津市安定医院

主要研究者（签名）：

单位签章：

日期：2013年12月24日

总结报告签署页

盐酸曲唑酮缓释片治疗抑郁症的

多中心、随机、双盲、以安慰剂平行对照的临床研究

主要研究者：赵靖平

研究负责单位：中南大学湘雅二医院

参加单位及主要研究者：

湖南省脑科医院 张宏耕

首都医科大学附属北京安定医院 王刚

北京回龙观医院 杨甫德

天津市安定医院 曹毅

河北省精神卫生中心（河北省第六人民医院） 崔利军

山西医科大学第一医院 张克让

西安市精神卫生中心（西安市第十医院） 师建国

中国人民解放军第四军医大学第一附属医院 谭庆荣

广州市脑科医院（广州市精神病医院） 郑洪波

昆明医学院第一附属医院 许秀峰

无锡市精神卫生中心 程灶火

统计单位及负责人：

复旦大学公共卫生学院卫生统计与社会医学教研室 赵耐青

我已阅读该报告，根据我的理解，确认这份报告准确描述了本次临床试验的过程和结果。

河北省精神卫生中心（河北省第六人民医院）

主要研究者（签名）：

单位签章：

日期：2013年12月26日



总结报告签署页

盐酸曲唑酮缓释片治疗抑郁症的

多中心、随机、双盲、以安慰剂平行对照的临床研究

主要研究者： 赵 靖 平

研究负责单位：中南大学湘雅二医院

参加单位及主要研究者：

湖南省脑科医院	张 宏 耕
首都医科大学附属北京安定医院	王 刚
北京回龙观医院	杨 甫 德
天津市安定医院	曹 毅
河北省精神卫生中心（河北省第六人民医院）	崔 利 军
山西医科大学第一医院	张 克 让
西安市精神卫生中心（西安市第十医院）	师 建 国
中国人民解放军第四军医大学第一附属医院	谭 庆 荣
广州市脑科医院（广州市精神病医院）	郑 洪 波
昆明医学院第一附属医院	许 秀 峰
无锡市精神卫生中心	程 灶 火

统计单位及负责人：

复旦大学公共卫生学院卫生统计与社会医学教研室 赵 耐 青

我已阅读该报告，根据我的理解，确认这份报告准确描述了本次临床试验的过程和结果。

山西医科大学第一医院

主要研究者（签名）：

单位签章：

日期： 2013 年 12 月 19 日

总结报告签署页

盐酸曲唑酮缓释片治疗抑郁症的

多中心、随机、双盲、以安慰剂平行对照的临床研究

主要研究者：赵靖平

研究负责单位：中南大学湘雅二医院

参加单位及主要研究者：

湖南省脑科医院 张宏耕

首都医科大学附属北京安定医院 王刚

北京回龙观医院 杨甫德

天津市安定医院 曹毅

河北省精神卫生中心（河北省第六人民医院） 崔利军

山西医科大学第一医院 张克让

西安市精神卫生中心（西安市第十医院） 师建国

中国人民解放军第四军医大学第一附属医院 谭庆荣

广州市脑科医院（广州市精神病医院） 郑洪波

昆明医学院第一附属医院 许秀峰

无锡市精神卫生中心 程灶火

统计单位及负责人：

复旦大学公共卫生学院卫生统计与社会医学教研室 赵耐青

我已阅读该报告，根据我的理解，确认这份报告准确描述了本次临床试验的过程和结果。

西安市精神卫生中心（西安市第十医院）

主要研究者（签名）：

单位签章：

日期：2013年12月24日

总结报告签署页

盐酸曲唑酮缓释片治疗抑郁症的

多中心、随机、双盲、以安慰剂平行对照的临床研究

主要研究者： 赵 靖 平

研究负责单位：中南大学湘雅二医院

参加单位及主要研究者：

湖南省脑科医院	张 宏 耕
首都医科大学附属北京安定医院	王 刚
北京回龙观医院	杨 甫 德
天津市安定医院	曹 毅
河北省精神卫生中心（河北省第六人民医院）	崔 利 军
山西医科大学第一医院	张 克 让
西安市精神卫生中心（西安市第十医院）	师 建 国
中国人民解放军第四军医大学第一附属医院	谭 庆 荣
广州市脑科医院（广州市精神病医院）	郑 洪 波
昆明医学院第一附属医院	许 秀 峰
无锡市精神卫生中心	程 灶 火

统计单位及负责人：

复旦大学公共卫生学院卫生统计与社会医学教研室 赵 耐 青

我已阅读该报告，根据我的理解，确认这份报告准确描述了本次临床试验的过程和结果。

中国人民解放军第四军医大学第一附属医院

主要研究者（签名）：

单位签章：

日期： 2013 年 12 月 26 日

总结报告签署页

盐酸曲唑酮缓释片治疗抑郁症的

多中心、随机、双盲、以安慰剂平行对照的临床研究

主要研究者：赵靖平

研究负责单位：中南大学湘雅二医院

参加单位及主要研究者：

湖南省脑科医院	张宏耕
首都医科大学附属北京安定医院	王刚
北京回龙观医院	杨甫德
天津市安定医院	曹毅
河北省精神卫生中心（河北省第六人民医院）	崔利军
山西医科大学第一医院	张克让
西安市精神卫生中心（西安市第十医院）	师建国
中国人民解放军第四军医大学第一附属医院	谭庆荣
广州市脑科医院（广州市精神病医院）	郑洪波
昆明医学院第一附属医院	许秀峰
无锡市精神卫生中心	程灶火

统计单位及负责人：

复旦大学公共卫生学院卫生统计与社会医学教研室 赵耐青

我已阅读该报告，根据我的理解，确认这份报告准确描述了本次临床试验的过程和结果。

广州市脑科医院（广州市精神病医院）

主要研究者（签名）：

单位签章：

日期：2013年12月18日



总结报告签署页

盐酸曲唑酮缓释片治疗抑郁症的

多中心、随机、双盲、以安慰剂平行对照的临床研究

主要研究者：赵靖平

研究负责单位：中南大学湘雅二医院

参加单位及主要研究者：

湖南省脑科医院	张宏耕
首都医科大学附属北京安定医院	王刚
北京回龙观医院	杨甫德
天津市安定医院	曹毅
河北省精神卫生中心（河北省第六人民医院）	崔利军
山西医科大学第一医院	张克让
西安市精神卫生中心（西安市第十医院）	师建国
中国人民解放军第四军医大学第一附属医院	谭庆荣
广州市脑科医院（广州市精神病医院）	郑洪波
昆明医学院第一附属医院	许秀峰
无锡市精神卫生中心	程灶火

统计单位及负责人：

复旦大学公共卫生学院卫生统计与社会医学教研室 赵耐青

我已阅读该报告，根据我的理解，确认这份报告准确描述了本次临床试验的过程和结果。

昆明医学院第一附属医院

主要研究者（签名）：

单位签章：

日期：2017年12月18日

总结报告签署页

盐酸曲唑酮缓释片治疗抑郁症的

多中心、随机、双盲、以安慰剂平行对照的临床研究

主要研究者：赵靖平

研究负责单位：中南大学湘雅二医院

参加单位及主要研究者：

湖南省脑科医院	张宏耕
首都医科大学附属北京安定医院	王刚
北京回龙观医院	杨甫德
天津市安定医院	曹毅
河北省精神卫生中心（河北省第六人民医院）	崔利军
山西医科大学第一医院	张克让
西安市精神卫生中心（西安市第十医院）	师建国
中国人民解放军第四军医大学第一附属医院	谭庆荣
广州市脑科医院（广州市精神病医院）	郑洪波
昆明医学院第一附属医院	许秀峰
无锡市精神卫生中心	程灶火

统计单位及负责人：

复旦大学公共卫生学院卫生统计与社会医学教研室 赵耐青

我已阅读该报告，根据我的理解，确认这份报告准确描述了本次临床试验的过程和结果。

无锡市精神卫生中心

主要研究者（签名）：

单位签章：

日期：2013年12月18日

总结报告签署页

盐酸曲唑酮缓释片治疗抑郁症的

多中心、随机、双盲、以安慰剂平行对照的临床研究

主要研究者：赵靖平

研究负责单位：中南大学湘雅二医院

参加单位及主要研究者：

湖南省脑科医院	张宏耕
首都医科大学附属北京安定医院	王刚
北京回龙观医院	杨甫德
天津市安定医院	曹毅
河北省精神卫生中心（河北省第六人民医院）	崔利军
山西医科大学第一医院	张克让
西安市精神卫生中心（西安市第十医院）	师建国
中国人民解放军第四军医大学第一附属医院	谭庆荣
广州市脑科医院（广州市精神病医院）	郑洪波
昆明医学院第一附属医院	许秀峰
无锡市精神卫生中心	程灶火

统计单位及负责人：

复旦大学公共卫生学院卫生统计与社会医学教研室 赵耐青

我已阅读该报告，根据我的理解，确认这份报告准确描述了本次临床试验的过程和结果。

复旦大学公共卫生学院卫生统计与社会医学教研室

统计负责人（签名）： 赵耐青

单位签章：

日期：2013年12月16日

附件

1. 医学伦理委员会批准件
2. 向受试者介绍的研究信息及受试者的知情同意书样本
3. 临床研究单位情况及资格，主要研究人员的姓名、单位、资格、在研究中的职责及其简历
4. 临床试验研究方案、方案的修改内容及医学伦理委员会对修改内容的批准件
5. 病例报告表（CRF）样本
6. 总随机表
7. 试验用药物检验报告书及试制记录（包括安慰剂）
8. 阳性对照药的说明书，受试药（如为已上市药品）的说明书
9. 试验药物包括多个批号时，每个受试者使用的药物批号登记表
10. 严重不良事件及主要研究者认为需要报告的重要不良事件的病例报告
11. 统计分析报告
12. 多中心临床试验的各中心小结表
13. 临床研究主要参考文献的复印件