BE临床试验不同配方高脂高热饮食的比较分析

李珊珊（辽宁中医药大学附属医院，辽宁 沈阳110031）

摘要:目的:在BE临床试验中,本中心5种高脂高热餐食谱配方的受试者的满意程度,进食热量及用餐时间的比较研究,为BE临床试验及其他须高脂高热饮食的项目提供参考.

方法:对已在本研究中心完成的两周期,双交叉,餐后BE临床试验共167名健康受试者,按照各组临床方案要求，其中A组24人.B组30人.C组36人.D组32人,E组45人进行每周期每组受试者进食能量均数、用餐时间均数进行独立性t检验，对用餐满意度中的“感觉好吃、愿意吃”与“感觉一般”两项进行独立样本频率的χ2检验。

结果:在分别对每组一周期与二周期进行组内进食高脂餐的能量比较时，只有B组和E组组内进食高脂餐的能量差异P<0.05；组内时间比较时差别均差异无统计学意义。

B组的进食高脂餐的能量方差一周期与二周期分别为5.98667、6.99622均是个周期中最大的方差，D组的进食高脂餐的能量方差一周期与二周期分别为0.60907、1.53947均是个周期中最小的方差，；D组的高脂餐进食时间方差一周期与二周期分别为1.879、2.094均是个周期中最大的方差。E组的高脂餐进食时间方差一周期与二周期分别为0.552、0.562均是个周期中最小的方差。

对感觉好吃、愿意吃与感觉一般两项进行多个独立样本频率的χ2检验与多组间两两比较，只有D组与其他组的差异P<0.05，A组B组C组E组之间差异差异无统计学意义。

结论:5种食谱均在满足试验方案和指导原则的要求，综合考虑受试者的用餐满意度,用餐时间及每组受试者同周期进食能量及同组受试者两周期进食能量差异，我中心将持续改进食谱，提高临床试验质量。

关键词:BE临床试验 高脂高热饮食 食谱

美国食品药品监督管理局（FDA）与中国食品药品监督管理局（CFDA）均建议采用对胃肠道生理功能和药物生物利用度影响大的餐饮进行餐后生物等效性研究，对高脂高热餐的能量及蛋白质，碳水化合物和脂肪提供的能量进行了规定。虽然FDA提供了参考食谱[2]考虑到中西饮食文化的不同，为使高脂高热餐在中国健康受试者中的接受程度更好，各研究中心根据自身情况制定高脂高热餐食谱十分重要[3]。我中心参考FDA食谱与CFDA规定进行多次调整形成高脂高热餐食谱B、E，根据中国人的饮食习惯与快餐文化形成高脂高热餐食谱A、C、D。

现对于我中心这5种均满足试验方按要求及指导原则的高脂高热饮食进行受试者的用餐满意度,用餐时间及每组受试者同周期进食能量及同组受试者两周期进食能量的比较分析，为其他中心提供参考，报告如下:

1资料与方法

1、1一般资料

选择2018-2019年先后参加辽宁中医药大学附属医院临床研究中心完成的两周期,双交叉,餐后BE临床试验并满足入选、排除标准的167名健康受试者,全部为汉族.其中A组男性17人女性7人,年龄在19-47岁,BMI在19.4-25.9kg/m2 ;B组男性20人女性10人,年龄在18-48岁,BMI在19.3-26.0kg/m2;C组男性23人女性13人,年龄在20-45岁,BMI在19.6-26.0kg/m2 ;D组男性25人女性7人,年龄在18-47岁,BMI在19.0-25.8kg/m2 ,E组男性28人女性17人,年龄在19-48岁,BMI在19.1-25.8kg/m2,性别、年龄、BMI各组之间数据差异无统计学意义。

| 食谱 | 男 | | 女 | | BMI（kg/m2） | 年龄  （岁） |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| A | | 17 | | 7 | 19..4-25.9 | 19-47 |
|  |  |
| B | | 20 | | 10 | 19.3-26.0 | 18-48 |
|  |  |
| C | | 23 | | 13 | 19.6-26.0 | 20-45 |
|  |  |
| D | | 25 | | 7 | 19.0-25.8 | 18-47 |
|  |  |
| E | | 28 | | 17 | 19.1-25.8 | 19-48 |
|  |  |

1、2入选标准:

1)自愿签署知情同意书,对相应食谱不抗拒；

2)受试者能够与研究者进行良好的沟通并能够依照方案规定完成试验；

3)年龄为18周岁及以上的健康男性或女性受试者（包括18周岁）；

4)体重：男性体重不低于50 kg（包括50kg），女性体重不低于45kg（包括45kg），且体重指数【BMI=体重（kg）/身高2（m2）】在19.0~26.0kg/m2范围内，含边界值。

1、3排出标准:

1）有循环系统、内分泌系统、消化系统、神经系统、呼吸系统、血液学、免疫学、精神病学及代谢异常等任何临床严重疾病史者或恶性肿瘤病史者或能干扰试验结果的任何其他疾病或生理情况者；

2）给药前7天内进行体格检查、生命体征检查、心电图检查以及实验室检查（包括血常规、尿常规、血生化、凝血功能、传染病四项）研究者判断为异常有临床意义者；

3）传染病四项检查（乙型肝炎表面抗原、人免疫缺陷病毒抗体、丙肝抗体、梅毒螺旋体特异性抗体）阳性者；

4）筛选前半年内接受过重大外科手术，或计划在研究期间进行外科手术者；

5）筛选前3个月内参加过其他药物临床试验并服用研究药物者；

6）筛选前3个月献血或者其他原因失血超过400mL者；

7）给药前14天内服用了任何药物；

1、4试验方法:

167名健康受试者根据研究方案要求，在-1天21：00以后禁食,受试者在服药前1h至服药后1h内禁止饮水,在服药前30min开始进食高脂高热早餐1份并在30min内用餐完毕，并保证已进食总能量大于800kcal。

其中食谱A为星土司与培根做成的汉堡并用一次性食品包装纸包好，Q趣火腿肠（玉米风味）为原包装放于盘内，黄瓜为整根放于盘内;

食谱B和食谱E为面包与猪肉培根、原味奶酪、黄油做成汉堡并用一次性食品包装纸包好;食谱C为香辣鸡腿堡与黄油做成汉堡并用一次性食品包装纸包好，香辣鸡翅为原包装放于盘内;

食谱D为烧卖与肉包用一张一次性食品包装纸包好,腰果放在一个盘子里。

鸡蛋为去皮装在一次性透明塑料袋里,牛奶为原包装各食谱均一致。将上述餐食放于大餐盘内，以保证各组餐食外观基本一致。高脂高热餐食谱编号、能量/成分见表1，受试者高脂高热餐进食能量比较见表2。对5种高脂高热餐食谱用餐时间进行记录见表3;对各组受试者第一周期进食完成后对5种高脂高热餐食谱的满意程度进行调查问卷见表6。

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 表1食谱编号、能量/成分 | | | | | | | | | | |
|  | A | 能量(kcal) | B | 能量(kcal) | C | 能量(kcal) | D | 能量(kcal) | E | 能量(kcal) |
| 高脂餐组成 | 纯牛奶 | 154.8 | 纯牛奶 | 156 | 纯牛奶 | 167.5 | 纯牛奶 | 170.69 | 纯牛奶 | 156 |
| Q趣火腿肠（玉米风味） | 279.0 | 煮鸡蛋 | 72 | 香辣鸡腿堡 | 513 | 煮鸡蛋 | 172.08 | 煮鸡蛋 | 72 |
| 培根（双汇） | 92.5 | 猪肉培根 | 221 | 黄油 | 74 | 三全肉包 | 167.5 | 猪肉培根 | 98 |
| 星吐司 | 440.3 | 原味奶酪 | 185 | 香辣鸡翅 | 226 | 腰果 | 334.015 | 原味奶酪 | 185 |
| 黄瓜 | 15.5 | 黄油 | 74 |  |  | 正大烧卖 | 61.475 | 黄油 | 148 |
|  |  | 面包 | 263 |  |  |  |  | 面包 | 263 |
| 总能量 | 982.1 | | 971 | | 980.5 | | 906 | | 922 | |

1.3统计学方法:

本研究中所有数据资料均采用SPSS 22.0 统计软件进行处理，计数资料的表现形式为，组内及组间比较进行 t检验，满意程度调查问卷的表现形式为X%,对感觉好吃、愿意吃与感觉一般两项进行多个独立样本频率的χ2检验与多组间两两比较，以 P＜0.05 为差异有统计学意义。

2结果:

A组二周期有一名受试者因家中有事退出，其余各组受试者均全部进食能量大于800kcol。

2.1进食能量比较

高脂高热餐食谱A、C、D组组内一周期与二周期高脂餐进食能量差异无统计学意义，高脂高热餐食谱B、E组组内一周期与二周期高脂餐进食能量P<0.05；详见表2

高脂高热餐食谱A与B组组间一周期高脂餐进食能量差异无统计学意义，高脂高热餐食谱A与C，A与D、A与E、B与C、B与D、B与E、C与D、C与E、D与E组组间一周期高脂餐进食能量P<0.05；详见表4

高脂高热餐食谱A与B、A与C，A与D、A与E、B与C、B与D、B与E、C与D、C与E、D与E组组间二周期高脂餐进食能量P<0.05；详见表4

2.2进食时间比较

高脂高热餐食谱A、B、C、D、E组组内一周期与二周期高脂餐进食时间差异无统计学意义；详见表3

高脂高热餐食谱B与E、D与E组组间一周期高脂餐进食时间P<0.05，高脂高热餐食谱A与B、A与C，A与D、A与E、B与C、B与D、C与D、C与E组组间一周期高脂餐进食时间差异无统计学意义；详见表5

高脂高热餐食谱B与E、D与E组组间二周期高脂餐进食时间P<0.05，高脂高热餐食谱A与B、A与C，A与D、A与E、B与C、B与D、C与D、C与E组组间二周期高脂餐进食时间差异无统计学意义；详见表5

2.3各组满意程度比较

对感觉好吃、愿意吃与感觉一般两项进行多个独立样本频率的χ2检验与多组间两两比较，得出于D组与其他组的差异P<0.05，A组B组C组E组之间差异差异无统计学意义。详见表6

在分别对每组一周期与二周期进行组内进食高脂餐的能量比较时，只有B组和E组组内一周期与二周期进食高脂餐的能量差异有统计学意义，两组健康受试者均已吃完，因此两组的配置高脂餐的方法还需改进，以确保两周期高脂高热餐能量无统计学差异[3]，而进行组内时间比较时并无差别有统计学意义。

表4与表5可看出：在分别对一周期、二周期进行组间进食高脂餐的能量比较时，只有A组与B组一周期组间高脂餐进食能量差异无统计学意义，在组间高脂餐进食时间的比较中，只有B组与E组、D组与E组在一周期组间与二周期组间高脂餐进食时间差异都有统计学意义，可见进食热量与进食时间并无直接相关性。

B组的进食高脂餐的能量方差一周期与二周期分别为5.98667、6.99622均是个周期中最大的方差，离散程度更大，每名健康受试者所进食高脂餐能量差异更大；D组的进食高脂餐的能量方差一周期与二周期分别为0.60907、1.53947均是个周期中最小的方差，离散程度更小，每名健康受试者所进食高脂餐能量差异更小；D组的高脂餐进食时间方差一周期与二周期分别为1.879、2.094均是个周期中最大的方差，离散程度更大，每名健康受试者所进食高脂餐时间差异更大。E组的高脂餐进食时间方差一周期与二周期分别为0.552、0.562均是个周期中最小的方差，离散程度更小，每名健康受试者所进食高脂餐时间差异更小。在受试者第一周期进食完成后对5种高脂高热餐食谱的满意程度显示：仅对感觉好吃、愿意吃与感觉一般两项进行多个独立样本频率的χ2检验与多组间两两比较，得出于D组与其他组的差异有统计学意义，A组B组C组E组之间并无统计学差异。D组感觉好吃、愿意吃：87.5%，感觉一般：12.5%与各组相比最容易被健康受试者接受。而E组与B组比较不爱吃依方案吃完减少18.9%。

| 表2每周期同组受试者进食能量 | | | | | | | | | | | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 食谱 周期 | | N | 极小值(kcol) | 极大值(kcol) | 均值(kcol) | | 标准差 | | | P | | |
| A | 第一周期 | 24 | 970.00 | 979.00 | 975.2500 | | 2.67435 | | | P=0.179 | | |
| 第二周期 | 23 | 967.00 | 984.00 | 973.8261 | | 4.23891 | | |
| B | 第一周期 | 30 | 962.00 | 986.00 | 974.5667 | | 5.98667 | | | P=0.000 | | |
| 第二周期 | 30 | 972.00 | 998.00 | 985.4667 | | 6.99622 | | |
| C | 第一周期 | 36 | 945.29 | 978.00 | 970.0947 | | 5.91792 | | | P=0.109 | | |
| 第二周期 | 36 | 957.68 | 986.73 | 968.0549 | | 4.54956 | | |
| D | 第一周期 | 32 | 905.00 | 907.00 | 905.6250 | | 0.60907 | | | P=0.596 | | |
| 第二周期 | 32 | 903.00 | 909.00 | 905.7812 | | 1.53947 | | |
| E | 第一周期 | 45 | 917.00 | 934.00 | 923.8889 | | 4.20077 | | | P=0.000 | | |
| 第二周期 | 45 | 904.00 | 927.00 | 913.4667 | | 6.04002 | | |
| 表3每周期同组受试者进食时间 | | | | | | | | |  | | |
| 食谱 | | N | 极小值(min) | 极大值(min) | 均值  (min) | 标准差 | | P | | |
| A | 第一周期时间 | 24 | 15 | 19 | 15.42 | 1.018 | | P=0.838 | | |
| 第二周期时间 | 23 | 15 | 19 | 15.48 | 1.039 | |
| B | 第一周期时间 | 30 | 15 | 19 | 16.00 | 1.203 | | P=0.917 | | |
| 第二周期时间 | 30 | 15 | 19 | 16.03 | 1.273 | |
| C | 第一周期时间 | 36 | 15 | 22 | 15.44 | 1.297 | | P=0.883 | | |
| 第二周期时间 | 35 | 15 | 19 | 15.49 | 1.040 | |
| D | 第一周期时间 | 32 | 15 | 23 | 16.13 | 1.879 | | P=0.707 | | |
| 第二周期时间 | 32 | 15 | 26 | 15.94 | 2.094 | |
| E | 第一周期时间 | 45 | 15 | 18 | 15.16 | 0.562 | | P=1.000 | | |
| 第二周期时间 | 45 | 15 | 18 | 15.16 | 0.562 | |

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 表4同周期每组受试者进食能量 | | | | | | |
| P2组间  P1组间 | A1 | B1 | C1 | D1 | E1 |  |
| E2 |  | P1=0.579 | P1=0.000 | P1=0.000 | P1=0.000 | A1 |
| D2 | P2=0.000 |  | P1=0.003 | P1=0.000 | P1=0.000 | B1 |
| C2 | P2=0.000 | P2=0.000 |  | P1=0.000 | P1=0.000 | C1 |
| B2 | P2=0.000 | P2=0.000 | P2=0.000 |  | P1=0.000 | D1 |
| A2 | P2=0.000 | P2=0.000 | P2=0.000 | P2=0.000 |  | E1 |
|  | E2 | D2 | C2 | B2 | A2 |  |

注：P1组间第一周期进食能量P值，P2组间第二周期进食能量P值

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 表5同周期每组受试者进食时间 | | | | | | |
| P2组间  P1组间 | A1 | B1 | C1 | D1 | E1 |  |
| E2 |  | P1=0.064 | P1=0.930 | P1=0.077 | P1=0.253 | A1 |
| D2 | P2=0.047 |  | P1=0.078 | P1=0.758 | P1=0.001 | B1 |
| C2 | P2=0.096 | P2=0.261 |  | P1=0.092 | P1=0.219 | C1 |
| B2 | P2=0.001 | P2=0.830 | P2=0.061 |  | P1=0.008 | D1 |
| A2 | P2=0.175 | P2=0.337 | P2=0.979 | P2=0.095 |  | E1 |
|  | E2 | D2 | C2 | B2 | A2 |  |

注：P1组间第一周期进食时间P值，P2组间第二周期进食时间P值

| 表6组别/感受 | | | | | | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | | | 组别 | | | | | 合计 |
| A | B | C | D | E |
| 感受 | 不爱吃依方案吃完[1] | 计数 | 0 | 7 | 3 | 0 | 2 | 12 |
| 组别 中的 % | .0% | 23.3% | 8.3% | .0% | 4.4% | 7.2% |
| 好吃，愿意吃[1] | 计数 | 8a | 6a | 14a | 28b | 20a | 76 |
| 组别 中的 % | 33.3% | 20.0% | 38.9% | 87.5% | 44.4% | 45.5% |
| 一般[1] | 计数 | 16a | 17a | 19a | 4b | 23a | 79 |
| 组别 中的 % | 66.7% | 56.7% | 52.8% | 12.5% | 51.1% | 47.3% |
| 合计 | | 计数 | 24 | 30 | 36 | 32 | 45 | 167 |
| 组别 中的 % | 100.0% | 100.0% | 100.0% | 100.0% | 100.0% | 100.0% |

a下标列组之间差异无统计学意义，b下标与a下标列组之间P<0.05

3讨论：

药物一期临床试验是初步的临床药理学及人体安全性评价试验，是观察人体对于新药的耐受程度和药代动力学，确定药物的疗效及安全性，为制定给药方案提供依据。食物与药物同服，可能影响药物的生物利用度，因此通常需进行餐后生物等效性研究来评价进食对受试制剂和参比制剂生物利用度影响的差异[4]。 食物极有可能影响制剂的体内溶出和/或药物吸收，从而改变药物的生物利用度。同一药物的不同制剂之间由于处方工艺不同，食物对其释药及吸收的影响很有可能不同。食物可通过多种方式改变药物的生物利用度，包括：延缓胃排空，刺激胆汁流量，改变胃肠道（GI）pH，增加内脏血流量，改变药物的肠腔代谢，与药物发生化学相互作用等，因此，餐后生物等效性研究不应该被忽视[2]。我中心5种高脂高热食谱均在满足试验方案和指导原则的要求的前提下，由于进食热量与进食时间并无直接相关性，

高脂高热餐食谱A我中心将继续改进配置方法及组成成分，使其离散程度变小，每名受试者的差异更小；高脂高热餐食谱B和食谱E我中心将继续改进配置方法及组成成分，使其离散程度和两周期之间能量差异变小；对于高脂高热餐食谱D我中心将加强健康受试者高脂高热餐餐前宣教及吃餐时间的把控；5种食谱均在满足试验方案和指导原则的要求，综合考虑受试者的用餐满意度,用餐时间及每组受试者同周期进食能量及同组受试者两周期进食能量差异，我中心将持续改进食谱，提高临床试验质量。

[1]付倩倩.一项餐后生物等效性临床试验中高脂餐的应用和评价[J].中国医药指南,2013,11(20):637.

[2]国家食品药品监督管理总局药品审评中心（CDE）.餐后生物等效性研究试验设计的一般考虑[EB/OL].北京：CDE，2011-05-09[2018-08-03]，http://www.cde.org.cn/dzkw.do?method=largePage&id=312166

[3]赵志霞,宋新,李鹏飞,赵瑞,于伟越,周鑫,刘丽宏.生物等效性试验中受试者食用高脂餐的调查研究[J].中国临床药理学杂志,2018,34(24):2876-2878.

[4]国家食品药品监督管理总局药品审评中心（CDE）.以药动学参数为终点评价指标的化学药物仿制药人体生物等效性研究技术指导原则，2015-11-27[2015-11-27]，http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=227

作者简介及联系方式

高冶：辽宁中医药大学附属医院护士，锦州医科大学学士学位，地址：辽宁省沈阳市皇姑区北陵大街33号辽宁中医药大学附属医院邮编110031，邮箱：18940015816@163.com电话：18940015816

王芳：辽宁中医药大学附属医院护士，锦州医科大学学士学位，地址：辽宁省沈阳市皇姑区北陵大街33号辽宁中医药大学附属医院邮编110031，邮箱：18704056707@163.com电话：18704056707