

## 金莲花软胶囊治疗急性扁桃体炎(外感风热证)的多中心临床研究

郑兆晔<sup>1</sup>, 王惠琴<sup>2</sup>, 胡防言<sup>3</sup>, 赵红<sup>4</sup>, 赵守焱<sup>5</sup>, 杜明辉<sup>6</sup>, 甄会<sup>7\*</sup>

1. 天津中医药大学第二附属医院, 天津 300150

2. 陕西中医药大学第二附属医院, 陕西 咸阳 712000

3. 南阳市中医院, 河南 南阳 473000

4. 大庆市人民医院, 黑龙江 大庆 163000

5. 中国人民解放军211医院, 黑龙江 哈尔滨 150000

6. 洛阳市第二中医院, 河南 洛阳 471000

7. 中国中药协会药物临床评价研究专业委员会, 北京 100061

**摘要:** **目的** 评价金莲花软胶囊治疗急性扁桃体炎(外感风热证)的有效性和安全性。**方法** 采用随机、双盲双模拟、阳性药平行对照、多中心临床研究方法,共纳入144例患者,按照3:1的比例随机分为试验组108例和对照组36例。试验组给予金莲花软胶囊(2粒/次,3次/d)+冬凌草胶囊模拟剂治疗(3粒/次,3次/d);对照组给予冬凌草胶囊(3粒/次,3次/d)+金莲花软胶囊模拟剂治疗(2粒/次,3次/d),疗程均7d。主要疗效指标为疾病综合疗效,次要指标为单项症状疗效、咽痛消失时间,安全性指标为不良事件及不良反应发生率。**结果** 两组疾病综合疗效总有效率、愈显率比较差异均有统计学意义,其中试验组总有效率明显高于对照组(96.30% vs 80.56%,  $P < 0.05$ ),愈显率试验组明显高于对照组(86.11% vs 61.11%,  $P < 0.05$ )。咽痛或吞咽痛、咽干灼热的总有效率、愈显率,以及咽黏膜或悬雍垂红肿愈显率,且试验组均高于对照组,两组间比较差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。试验组中位消失时间略短于对照组(144 h vs 162 h),但是组间比较差异没有统计学意义( $P > 0.05$ )。研究期间两组不良事件及不良反应发生率比较,差异均无统计学意义。**结论** 金莲花软胶囊治疗急性扁桃体炎(外感风热证)疗效确切,安全性较好,具有较好的临床应用价值。

**关键词:** 金莲花软胶囊; 急性扁桃体炎; 外感风热证; 多中心临床研究

中图分类号: R985 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2019)06-1151-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.06.017

## Multicenter clinical research to treat acute upper tonsillitis (exogenous wind-heat syndrome) with Jinlianhua Soft Capsule

ZHENG Zhaoye<sup>1</sup>, WANG Huiqin<sup>2</sup>, HU Fangyan<sup>3</sup>, ZHAO hong<sup>4</sup>, ZHAO Shouyan<sup>5</sup>, DU Minghui<sup>6</sup>, ZHEN hui<sup>7</sup>

1. Second Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300150, China

2. The Second Affiliated Hospital of Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712000, China

3. Nanyang Center Hospital, Nanyang 473000, China

4. Daqing People's Hospital, Daqing 163000, China

5. 11st Hospital of People's Liberation Army of China, Harbin 150000, China

6. The Second Hospital of Traditional Chinese Medicine of Luoyang City, Luoyang 471000, China

7. Chinese Society of Traditional Chinese Medicine of Professional Committee for Clinical Evaluation and Research of Drugs, Beijing 100061, China

**Abstract: Objective** Evaluate the efficacy and safety of Jinlianhua Soft Capsule in the treatment of acute tonsillitis (exogenous wind-heat syndrome). **Methods** A randomized, double-blind, double-simulation, positive parallel control, multicenter clinical trial design method was used. A total of 144 patients were enrolled and randomized to an experimental group of 108 patients and a control group of 36 patients at a 3 : 1 ratio. The experimental group was treated with Jinlianhua Soft Capsule (2 capsules/d, tid) plus

收稿日期: 2018-10-29

第一作者: 郑兆晔,研究方向为中医学、中西医结合。Tel: 13920709218 E-mail: 616789108@qq.com

\*通信作者: 甄会,研究方向为呼吸系统相关疾病。Tel: 15101122878 E-mail: zhenhui@zyyjypj.cn

Donglingcao Capsule Simulator (3 capsules/d, tid), and control group was treated with Donglingcao Capsule (3 capsules/d, tid) plus Jinlianhua Soft Capsule Simulator (2 capsules/d, tid) for 7 days. The primary end point was the comprehensive curative effect of disease. Secondary end points were single symptom efficacy and disappearance time of pharyngeal pain. Meanwhile, the incidence of adverse events/adverse reactions, as safety indexes, were monitored. **Results** The total effective rate of experimental group was significantly higher than that of control group (96.30% vs 80.56%,  $P < 0.05$ ). The effective rate of experimental group was significantly higher than that of control group (86.11% vs 61.11%,  $P < 0.05$ ). In TCM single symptom aspect, the total effective rate and obvious curative rate of pharyngeal pain/swallowing pain and pharyngeal dryness and burning, as well as obvious curative rate of pharyngeal mucosa/uvula redness and swelling, there were statistically significant differences between the two groups ( $P < 0.05$ ), experimental group was higher than control group. Meanwhile, the difference between experimental group and control group in median disappearance time of sore throat (144 h vs 162 h,  $P < 0.5$ ) was not observed. There was no difference in adverse events and adverse reactions between two groups during the study period. **Conclusion** Jinlianhua Soft Capsule was effective in treating acute tonsillitis (exogenous wind-heat syndrome), which is safe and has good clinical application prospects.

**Key words:** Jinlianhua Soft Capsule; acute upper tonsillitis; exogenous wind-heat syndrome; multi-center clinical trial

急性扁桃体炎为腭扁桃体的急性非特异性炎症,是上呼吸道感染的一种类型,常伴有程度不等的咽部黏膜和淋巴组织的急性炎症<sup>[1-2]</sup>。该病可发生在任何年龄,多见于学龄前期和学龄期儿童<sup>[3]</sup>。该病主要是由病毒引起,2016年德国扁桃体炎临床指南<sup>[4]</sup>中指出该病70%~95%由病毒感染引起,特别是轻度扁桃体炎成年患者中的50%是由鼻病毒或冠状病毒引起的。该病可迁延不愈或反复发作,常出现鼻窦炎、中耳炎等并发症,偶可伴发急性肾小球肾炎、风湿热、风湿性心脏病<sup>[5]</sup>。对于急性病毒性扁桃体炎的治疗,目前缺乏有效的化学药,阿昔洛韦等抗病毒药物未证明有效<sup>[4]</sup>。中医药在防治急性扁桃体炎具有一定的优势,该病属中医学“急乳蛾”范畴,中医理论认为本病多由风热外犯、肺胃热盛所致,证候流行病学研究显示卫表证、肺热证、胃热证位居前列。轻症中医辨证多为风热外犯证,不推荐使用抗生素治疗,可单用中医药治疗<sup>[5]</sup>。

金莲花软胶囊由湖北惠海希康制药有限公司研制,是已上市多年的治疗扁桃体炎的中成药,由金莲花单味药组成,具有清热解毒的功效。药理研究表明,该药具有抗病毒、广谱抗菌的作用<sup>[6]</sup>。为进一步评价金莲花软胶囊治疗急性扁桃体炎(外感风热证)的有效性和安全性,6家医疗机构联合进行了该药上市后的有效性与安全性的临床评价。

## 1 资料与方法

### 1.1 实验设计

本次临床试验由天津中医药大学第二附属医院为组长单位,联合陕西中医药大学第二附属医院、南阳市中医院、大庆市人民医院、中国人民解放军二一医院、洛阳市第二中医院为参研单位,6家临床评价中心开展的一项随机、双盲双模拟、阳性

药平行对照、多中心临床研究。

### 1.2 一般资料

筛选2015年1月—2015年9月6家临床评价中心收治的急性扁桃体炎(外感风热证)患者144例,采用区组随机化方法,SASv 9.3统计软件按3:1确定种子数,产生随机数及病例分配方案。同时考虑到20%的脱落,试验组纳入108例,其中男39例、女69例;平均年龄(45.81±11.68)岁;平均病程(20±8)h;中医证候总分(15±4)分。对照组纳入36例,其中男12例,女24例;平均年龄(44.85±12.90)岁;平均病程(20±8)h;中医证候总分(15±4)分。两组患者在入组时人口学资料、生命体征(心率、呼吸、血压、体温)、既往病史(药物治疗史、过敏史、目前患病及用药)、疗效指标基线情况比较,两组间差异无统计学意义,组间具有可比性。本研究经组长单位医学伦理委员会批准(伦理审查批件号:2014-062-01),获得所有入组患者知情同意,并签订知情同意书。

### 1.3 诊断标准

**1.3.1 西医诊断标准** 急性扁桃体炎西医诊断标准参照《实用耳鼻咽喉科学》<sup>[1]</sup>、《耳鼻咽喉头颈外科学》<sup>[2]</sup>制定。病史:起病急,常有受凉、劳累、烟酒过度、各种物理和化学刺激、营养不良身体抵抗力下降等诱因。主症:咽痛或吞咽痛。次症:发热、咽干灼热。体征:扁桃体及舌腭弓表面黏膜充血肿胀,表面无或有渗出物。急性发作,具备主症,体征阳性者,即可诊断。

**1.3.2 中医辨证标准** 外感风热证辨证诊断标准参照《中药新药临床研究指导原则》<sup>[7]</sup>和《中医耳鼻咽喉科学》<sup>[8]</sup>制定。主症:咽痛或吞咽痛。检查:扁桃体及黏膜红肿。次症:发热、咽干灼热、咳嗽咯痰,头痛。舌象:舌边尖红,苔薄黄。脉象:脉浮或

浮数。以上主症、检查项目必备,次症2项或以上,同时参照舌脉象者,即可辨证。

#### 1.4 病例选择

纳入标准:(1)符合急性扁桃体炎西医诊断标准;(2)符合中医外感风热证诊断标准;(3)年龄在18~65周岁;(4)体温 $\leq 38.5\text{ }^{\circ}\text{C}$ ;(5)病程 $\leq 48\text{ h}$ 者;(6)自愿签署知情同意书。

排除标准:(1)血白细胞 $\geq 12 \times 10^9/\text{L}$ ,化脓性急性扁桃体炎的患者;(2)因咽白喉、猩红热性咽炎、樊尚咽峡炎、结核性咽部溃疡、扁桃体肿瘤、粒细胞缺乏症性咽颊炎、白血病性咽峡炎者;(3)妊娠及意向妊娠或哺乳期妇女;(4)肝功能严重损害,肾功能异常;(5)合并有心、脑血管、造血系统严重原发性疾病,其中天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT) $> 1.5 \times$ 正常值上限(N),血肌酐(Cr) $>$ 正常上限者;恶性肿瘤患者;(6)24 h内已使用过其他治疗本病的中西药物者;(7)合并有神经、精神疾患而无法合作,或不愿合作者;(8)过敏体质或对多种药物(两种以上或对该药中的已知成分)有过敏史者;(9)1个月内参加过其他药物临床试验的患者。

#### 1.5 治疗方法

**1.5.1 治疗药物及模拟剂** 金莲花软胶囊,湖北惠海希康制药有限公司产品,规格0.55 g/粒,产品批号141012;冬凌草胶囊,安阳中智药业有限责任公司产品,规格0.29 g/粒,产品批号140302。金莲花软胶囊模拟剂、冬凌草胶囊模拟剂均由湖北惠海希康制药有限公司提供,规格与治疗药物相同。

**1.5.2 给药方案** 试验组给予金莲花软胶囊(2粒/次,3次/d)+冬凌草胶囊模拟剂治疗(3粒/次,3次/d);对照组给予冬凌草胶囊(3粒/次,3次/d)+金莲花软胶囊模拟剂治疗(2粒/次,3次/d),疗程均为7 d。

#### 1.6 观察指标及评价标准

**1.6.1 主要疗效指标** 以疾病综合疗效作为主要疗效指标<sup>[7]</sup>,于第0天、第7天记录疾病综合疗效。临床痊愈:临床症状、体征消失或基本消失,证候积分减少 $\geq 95\%$ ;显效:临床症状、体征明显改善,证候积分减少 $\geq 70\%$ ;有效:临床症状、体征均有好转,证候积分减少 $\geq 30\%$ ;无效:临床症状、体征无明显改善,甚至加重,证候积分减少不足30%。

愈显率=(痊愈+显效)/总例数

总有效率=(痊愈+显效+有效)/总例数

**1.6.2 次要疗效指标** (1)单项症状疗效评定标准<sup>[7]</sup>:第0天、第7天进行记录,治疗终点评价。主

症包括咽痛或吞咽痛,分别赋分0、3、6、9分,分数越高代表症状越严重;检查包括扁桃体及黏膜红肿,按0、3、6、9分计,分数越高代表越严重;次症包括发热、咽干灼热、咳嗽咯痰、头痛,按0、1、2、3分计,分数越高代表越严重。痊愈:治疗后症状消失;显效:治疗后较治疗前降低2个等级;有效:治疗后较治疗前降低1个等级;无效:治疗后症状无改善或加重。(2)咽痛消失时间:服药后咽痛消失且不再复发的时间。采用受试者日志卡每24 h记录咽痛症状1次,治疗终点评价。

**1.6.3 安全性指标** 包括血、尿、便常规,肝功能[ALT、AST、碱性磷酸酶(ALP)、总胆红素TBIL、谷氨酰转氨酶(GGT)]、肾功能[血尿素氮(BUN)、Cr]、心电图。其中血、尿、便常规,肝肾功能由各参加单位的实验室负责采集样品、处理、保存并检测,心电图采用25 mm/s的速度走纸的心电图仪进行12导联心电图检测,记录发现的其他异常检测结果,均通过疗前、疗后各1次检查,收集检查数据对安全性进行评价。不良事件与试验药物因果关系的判断标准,采用中国卫生部药物不良反应监察中心推荐的评分法(1994年版)<sup>[9]</sup>,将肯定、很可能、可能、可疑4项视为药物的不良反应。

#### 1.7 统计学处理

采用SASv 9.3统计分析软件进行数据分析,等级资料用频数、频率表述,计量资料用中位数进行统计描述。组间同质性比较采用方差分析, $\chi^2$ 检验或秩和检验。所有的统计检验均采用双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

计算疾病综合疗效、单项症状评分与疗效的例数及百分数,采用单向有序CMH- $\chi^2$ 检验对疾病综合疗效进行组间比较。对单项症状评分与疗效计算各级的例数及百分数,采用单向有序CMH- $\chi^2$ 检验对单项症状评分与疗效进行组间比较。采用Kaplan-Meier法计算咽痛消失时间,组间比较采用Log-rank法并绘制生存曲线图。

## 2 结果

### 2.1 进入各数据集情况

本次研究共纳入144例受试者(试验组108例、对照组36例)进入全分析数据集(FAS),其中完成试验141例(试验组107例、对照组34例),有137例受试者(试验组104例、对照组33例)进入符合方案数据集(PPS),144例受试者(试验组108例、对照组36例)全部进入安全数据集(SS)。

试验组未进入PPS的病例4例,其中1例试验期

间脱落,1例违反纳排标准,2例违反合并用药。对照组未进入PPS的病例有3例,其中2例试验期间脱落,1例违反合并用药规定。

本次研究各疗效指标与安全性指标PPS与FAS结论一致,表明脱落病例对结果不产生影响,提示本研究结果具有较好的稳定性。

## 2.2 疾病综合疗效

连续用药7 d,试验组与对照组疾病综合疗效的愈显率、总有效率方面组间比较,差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ ),其中试验组总有效率96.30%,明显高于对照组的80.56%( $P = 0.0066$ ),试验组愈显率86.11%明显高于对照组的61.11%( $P < 0.05$ )。FAS与PPS分析结论一致,FAS结果见表1。

## 2.3 中医单项症状

连续用药7 d,试验组与对照组中医单项症状咽痛或吞咽痛、咽干灼热的总有效率、愈显率,组间比较差异有统计学意义,试验组均高于对照组( $P < 0.05$ );咽黏膜或悬雍垂红肿的愈显率,组间比较差异有统计学意义,且试验组高于对照组( $P < 0.05$ )。且FAS、PPS分析结论一致,FAS结果见表2。

## 2.4 咽痛消失时间

连续用药7 d,咽痛消失时间两组间采用LogRank检验,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),但试验组咽痛中位消失时间略短于对照组18 h(144 h

vs 162 h),且FAS、PPS分析结论一致,见图1。

## 2.5 安全性结果

研究期间,试验组共108例,发生不良事件2例次,发生率为1.85%,分别为疗后白细胞异常1例次,血红蛋白异常1例次;对照组共36例,发生不良事件1例次,发生率为2.78%,为疗后肝功能(ALT)异常1例次,组间发生率经连续校正 $\chi^2$ 比较差异无统计学意义。试验组存在0例判定为不良反应,发生率为0.00%;对照组存在1例判定为不良反应,发生率为2.78%,组间发生率经Fisher比较差异无统计学意义。

## 3 讨论

急性扁桃体炎是临床常见病、多发病,一般来说病毒性扁桃体炎常表现为咽痛、扁桃体充血、肿大等,同时还常伴有咳嗽、声嘶和流涕等卡他症状<sup>[1-2]</sup>。本研究选择急性病毒性扁桃体炎外感风热证患者,并遵循“同类、公认、择优”的原则,选择亦是以单味药组成、清热解毒为主要功效的冬凌草胶囊作为阳性对照药。同时药效学研究表明,冬凌草具有清热、镇痛、抗炎、抗菌、抗病毒的药理作用<sup>[10]</sup>;1项冬凌草片治疗急性扁桃体炎的疗效观察<sup>[11]</sup>、王文兰等<sup>[12]</sup>研究结果表明冬凌草治疗急性扁桃体炎有效。

金莲花来源于毛茛科多年生草本植物金莲花 *Trollius chinensis* Bge. 等的干燥花,《本草纲目拾遗》

表1 两组患者的疾病综合疗效

Table 1 Comprehensive curative effect of patients in two group

组别	n/例	临床痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	愈显率/%	总有效率/%
对照	36	3	19	7	7	61.11	80.56
试验	108	24	69	11	4	86.11*	96.30*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表2 单项中医症状的有效率

Table 2 Effective rate of single symptom of TCM

组别	n/例	咽痛或吞咽痛/%		咽黏膜或悬雍垂红肿/%		发热/%	
		愈显率	总有效率	愈显率	总有效率	愈显率	总有效率
对照	36	58.33	72.22	47.22	80.56	72.73	77.27
试验	108	76.85*	94.44*	66.67*	92.59	90.63	92.19

组别	n/例	咽干灼热/%		咳嗽咯痰/%		头痛/%	
		愈显率	总有效率	愈显率	总有效率	愈显率	总有效率
对照	36	44.12	73.53	41.18	76.47	85.19	88.89
试验	108	69.16*	92.52*	57.29	85.42	96.2	96.20

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

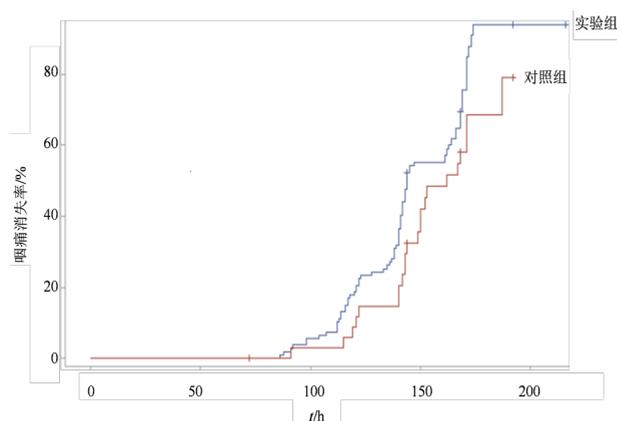


图1 咽痛消失时间生存曲线

Fig.1 Survival curve of disappearance time of pharyngalgia

记载其“治口疮,喉肿,浮热牙宣,耳疼,目痛,明目,解岚障”<sup>[13]</sup>,其化学成分主要含黄酮、酚酸和生物碱等,其中黄酮类含量最多,被认为是其重要的活性成分,具有抗病毒、抗菌、抗炎、抗氧化、解热、镇痛等药理活性<sup>[14-17]</sup>。

本研究结果显示金莲花软胶囊和冬凌草胶囊均可提高急性扁桃体炎(外感风热证)疾病综合疗效,改善咽痛或吞咽痛、咽干灼热单项症状及咽黏膜或悬雍垂红肿,而上述疗效金莲花软胶囊优于对照药冬凌草胶囊,与刘建平<sup>[18]</sup>评价金莲花胶囊治疗急性扁桃体炎的疗效和安全性临床研究结果相似;咽痛消失时间,较冬凌草胶囊疗效差异不明显,但试验组中位时间略短于对照组,提示金莲花软胶囊在缩短咽痛消失时间有好处于冬凌草胶囊的趋势。研究期间,金莲花胶囊未发生不良反应,提示安全较好。

本研究采用随机、双盲、对照、多中心临床试验设计,考虑到咽痛是急性扁桃体炎的主要症状,故以疾病综合疗效作为主要疗效指标,同时从愈显率、总有效率和消失时间多个维度观察咽痛症状,采取的治疗方案是单独使用金莲花软胶囊或冬凌草胶囊,正体现了中成药治疗本病的特色与优势。但本研究也有一定的局限,如缺乏对研究人群进行病原学确诊和病毒转阴率等客观疗效指标的评价,未对急性细菌性扁桃体炎进行观察。为了进一步证实本研究结果和对急性细菌性扁桃体炎疗效验证,需要开展更大规模的临床试验。

综上,金莲花软胶囊治疗急性扁桃体炎(外感风热证)疗效确切,尤其在改善咽痛或吞咽痛、咽干灼热症状方面效果显著,安全性较好,适用于急性扁桃体炎(外感风热证)。

### 参考文献

- [1] 黄选兆,汪吉宝.实用耳鼻喉科学[M].北京:人民卫生出版社,1998:359-361.
- [2] 田勇泉,韩德民,孙爱华.耳鼻咽喉头颈外科学[M].第7版.北京:人民卫生出版社,2013:130-132.
- [3] 刘大波,谷庆隆.儿童急性扁桃体炎诊疗-临床实践指南(2016年制定)[J].中国实用儿科杂志,2017,32(3):161-164.
- [4] Windfuhr J P, Toepfner N, Steffen G, et al. Clinical practice guideline: tonsillitis I. Diagnostics and nonsurgical management [J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2016, 273(4): 973-987.
- [5] 苗青.中医药单用/联合抗生素治疗急性扁桃体炎临床实践指南[A]//中国科学技术协会、吉林省人民政府.第十九届中国科协年会——分12标准引领中医药学术创新发展高峰论坛论文集[C].中国科学技术协会学会学术部,2017.
- [6] 郭筠芳,赵章.金莲花软胶囊治疗急性咽炎122例临床观察[J].湖北中医杂志,2012,34(4):49.
- [7] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[M].北京:中国医药科技出版社,2002.
- [8] 王士贞.中医耳鼻咽喉科学.新世纪规划教材[M].北京:中国中医药出版社,2003.
- [9] 高东宸,张丽雅.药物不良反应监察指南[M].北京:中国医药科技出版社,1996.
- [10] 郭琳,程永现,白明,等.冬凌草现代研究分析[J].中医学报,2015,30(3):412-414.
- [11] 第一附属医院耳鼻咽喉科.冬凌草治疗急性扁桃体炎53例疗效观察[J].河南医学院学报,1975(2):21-22.
- [12] 王文兰,付彩文,付文浩,等.冬凌草煎剂联合青霉素静滴治疗急性扁桃体炎68例[J].江西中医药,2015,46(9):45-46.
- [13] 赵学敏.本草纲目拾遗[M].北京:人民卫生出版社,1957.
- [14] 郑志新,范翠丽,李继红,等.药用植物金莲花研究现状[J].河北北方学院学报:自然科学版,2018,34(2):46-48.
- [15] 王腾宇,李德利,方明月,等.HPLC法测定金莲花汤中绿原酸、咖啡酸、葛根素、牡荆素、迷迭香酸[J].药物评价研究,2018,41(6):1053-1056.
- [16] 赵灿,杜娜娜,郭丽娜,等.金莲花总黄酮和总酚酸的抗炎活性研究[J].中华中医药学刊,2015,33(11):2634-2638.
- [17] 赵梦丽,张德蕴,闫大奇.金莲花口服液联合头孢拉定胶囊治疗牙周病的临床观察[J].中草药,2015,46(8):1200-1202.
- [18] 刘建华,刘巧平,李洵,等.金莲花胶囊治疗急性扁桃体炎的临床研究[J].中医耳鼻喉科学研究,2016(1):11-14.