

• 临床研究 •

滴通鼻炎水喷雾剂治疗变应性鼻炎的临床研究

李政海¹, 阮碧芳^{2*}, 刘大新³, 王仲岩⁴, 锡林托娅⁵

1. 美国东方生物技术有限公司, 北京 100176

2. 广西博科药业有限公司, 广西 南宁 530003

3. 北京中医药大学东方医院, 北京 100078

4. 陕西省人民医院, 陕西 西安 710068

5. 内蒙古自治区中蒙医医院, 内蒙古 呼和浩特 010020

摘要: **目的** 评价滴通鼻炎水喷雾剂治疗变应性鼻炎(鼻鼾)的临床疗效和安全性。**方法** 采用随机、盲法、安慰剂平行对照、多中心临床研究, 88例变应性鼻炎患者分为试验组66例、对照组22例, 分别使用滴通鼻炎水喷雾剂和安慰剂, 外用喷鼻, 每次2揞(0.13 mL/揞), 4次/d, 疗程14 d。用变应性鼻炎临床疗效、鼻塞缓解时间、鼻塞缓解维持时间、喷嚏数评价有效性; 一般体格检查、不良反应事件评价安全性。**结果** 对变应性鼻炎的临床疗效, 试验组临床控制率13.64%、显效率46.97%、有效率30.30%、无效率9.09%, 对照组临床控制率0.00%、显效率13.64%、有效率27.27%、无效率59.09%, 试验组优于对照组($P < 0.05$); 鼻塞缓解维持时间和平均喷嚏数, 试验组优于对照组($P < 0.01$)。两组均无不良反应发生。**结论** 滴通鼻炎水喷雾剂是治疗变应性鼻炎安全、有效的药物。

关键词: 滴通鼻炎水喷雾剂; 变应性鼻炎; 临床疗效; 药品安全

中图分类号: R287.7; R987 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2011)04-0319-04

Clinical study on Ditong Biyanshui Spray for treatment of allergic rhinitis

LI Zheng-hai¹, RUAN Bi-fang², LIU Da-xin³, WANG Zhong-yan⁴, XILIN Tuo-ya⁵

1. American Oriental Bioengineering Co., Ltd., Beijing 100176, China

2. Guangxi Boke Pharmaceutical Co., Ltd., Nanning 530003, China

3. Beijing University of Traditional Chinese Medicine Subsidiary Dongfang Hospital, Beijing 100078, China

4. Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, China

5. Mongolian Hospital of Inner Mongolia, Hohhot 010020, China

Abstract: Objective To evaluate the clinical efficacy and safety of Ditong Biyanshui Spray for the treatment of allergic rhinitis (Biqu). **Methods** A randomized, blinded, placebo controlled, and multicenter trial method was used in this assay. The trial enrolled 88 patients with allergic rhinitis, including 66 cases in experimental group and 22 cases in control group, respectively given Ditong Biyanshui Spray and placebo for external application, pressing 2 once (0.13 mL/press), 4 times/d, using 14 d as a course of treatment. Allergic rhinitis criteria of clinical curative effect, the time for easing stuffy nose and duration, and the number of sneeze were used to assess the efficacy. The general physical examination and adverse events were for assessment in safety. **Results** The clinical control rate, significant effective rate, effective rate, and ineffective rate were 13.64%, 46.97%, 30.30%, and 9.09% in the experimental group, and 0.00%, 13.64%, 27.27%, and 59.09% in the control group, respectively. Besides nasal congestion relieving duration and the number of sneezes, the overall results showed that the experimental group was superior to the control group with statistical significance ($P < 0.05$). In addition, there were no adverse events in both two groups. **Conclusion** Ditong Biyanshui Spray is an effective clinical drug for the treatment of allergic rhinitis, as well as a secure drug.

Key words: Ditong Biyanshui Spray; allergic rhinitis; clinical efficacy; medicine safety

收稿日期: 2011-02-25

作者简介: 李政海(1967—)男, 高级工程师, 研究方向为新药研发。Tel: (010)87857236-8019 E-mail: lizh@bioaobo.com

*通讯作者 阮碧芳(1978—)女, 工程师, 研究方向为中药新药研究。Tel: (0771)3219182 E-mail: ruanbifang@126.com

变应性鼻炎 (allergic rhinitis, AR) 是由变应原激发的、IgE 介导的鼻部炎性疾病,多在秋季发病,大多数患者表现阵发性喷嚏、清水样鼻涕、鼻塞及鼻痒等症状,较高反应性非变应性鼻炎的鼻部及眼部的临床症状严重^[1-2]。皮质类固醇和抗组胺药是目前治 AR 的一线药物^[1]。但是该类药物的不良反应明显,因此需要研发效果显著且不良反应小的中成药。滴通鼻炎水喷雾剂由蒲公英、黄芩、麻黄、苍耳子、辛夷、白芷、细辛、石菖蒲组成,具有祛风清热、宣肺通窍的功效,用于治疗伤风鼻塞、鼻窦(慢性鼻炎)、鼻鼈(变应性鼻炎),鼻渊(鼻窦炎)取得较好的疗效^[3]。本课题组以安慰剂平行对照的临床研究评价滴通鼻炎水喷雾剂治疗变应性鼻炎的有效性和安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2008 年 3 月—2008 年 6 月,在北京中医药大学东方医院、陕西省人民医院、内蒙古自治区中蒙医院门诊治疗的变应性鼻炎患者,入组病例 88 例,随机分为试验组 66 例、对照组 22 例。其中试验组男 23 例、女 43 例,年龄 20~63 岁、平均 40.6 岁,平均病程 4.3 年;对照组男 7 例、女 15 例,年龄 27~58 岁、平均 43.7 岁,平均病程 5 年。两组患者人口学资料、生命体征、一般情况、局部症状、体征积分等指标均无统计学差异 ($P>0.05$),具可比性。本临床研究方案经过北京中医药大学东方医院伦理委员会审核批准,患者均自愿签署知情同意书。

1.1.1 纳入标准 中医诊断标准^[3]:鼻鼈——有过敏史及家族史,主要表现为鼻痒、喷嚏频频、清涕如水、鼻塞,呈阵发性,具有突然发作和反复发作的特点。西医诊断标准^[4]:变应性鼻炎——打喷嚏(每次连续 3 个以上)、流清涕和鼻黏膜肿胀;1 年内发病时间累计超过 6 个月,日内发病时间累计超过 0.5 h,病程至少 1 年;变应原皮肤试验阳性,至少有 1 种为(++)或(+++)以上;特异性 IgE 抗体检测阳性或变应原鼻激发试验阳性,且与皮肤试验及病史符合;鼻分泌物涂片检查嗜酸粒细胞阳性或鼻黏膜刮片肥大细胞(嗜碱粒细胞)阳性。

1.1.2 排除标准 高血压、动脉硬化、心绞痛、甲状腺功能亢进、肝肾功能不全者;妊娠或哺乳期妇女;青光眼、前列腺肥大者及运动员;有严重药物过敏史或对该药中的已知成分有过敏史者;医生认为不宜参加临床试验的患者。

1.2 试验药品

试验用药:滴通鼻炎水喷雾剂,由广西博科药业有限公司生产,规格 10 mL/瓶,批号 071104。安慰剂:滴通鼻炎水喷雾剂模拟剂,不含药物,辅料与制法同滴通鼻炎水喷雾剂,由广西博科药业有限公司提供。

1.3 治疗方法

试验组:滴通鼻炎水喷雾剂,外用喷鼻,每次 2 揆(0.13 mL/揆),4 次/d,疗程 14 d;对照组:给予安慰剂,用法用量同试验组。试验期间不得使用其他具有收缩鼻甲、改善通气功能的中药以及影响疗效评价的化学药。

1.4 临床疗效判定标准^[4]

分别观察治疗 0、14 d 的局部症状、体征。主要疗效指标为变应性鼻炎(鼻鼈)的临床疗效、鼻塞缓解时间和维持时间、平均喷嚏数。

临床疗效:1)临床控制:临床症状、体征积分减少 $\geq 90\%$,2)显效:70% \leq 临床症状、体征积分减少 $< 90\%$,3)有效:30% \leq 临床症状、体征积分减少 $< 70\%$,4)无效:临床症状、体征积分减少 $< 30\%$ 。

鼻塞缓解时间和缓解维持时间:1)鼻塞缓解时间:请患者记录每日首次用药后鼻塞缓解时间(分为:0~5、6~10、11~15、 > 15 min);2)鼻塞缓解的维持时间:请患者记录每日首次用药后鼻塞缓解的有效维持时间。

平均喷嚏数:请患者记录每日每次喷嚏数(以每日喷嚏数最多的 1 次计),由治疗前后每次喷嚏数的变化计算平均喷嚏数。

1.5 安全性评价

一般体格检查:包括体温、呼吸、心率、心律等,治疗 0、14 d 各检查 1 次。

随时详细记录不良反应事件。

1.6 统计方法

用 SAS6.12 软件进行统计分析。疗效分析采用意向性分析集(ITT)和符合方案分析集(PP)。采用末次观察结转(LOCF)方法处理主要疗效指标的缺失数据。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组数据比较采用 t 检验,计数资料描述频数和百分数,组间比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 临床疗效

治疗 14 d 后,试验组临床控制 9 例、显效 31

例、有效 20 例、无效 6 例，对照组临床控制 0 例、显效 3 例、有效 6 例、无效 13 例，经 χ^2 检验，两组总有效率有统计学差异 ($P < 0.05$)，试验组对变应性鼻炎的临床疗效优于对照组，结果见表 1。

表 1 滴通鼻炎水喷雾剂治疗变应性鼻炎的临床疗效

Table 1 Clinical efficacy of Ditong Biyanshui Spray for treatment of allergic rhinitis

组别	例数	临床控制率/%	显效率/%	有效率/%	无效率/%	总有效率/%
试验	66	13.64	46.97	30.30	9.09	90.91*
对照	22	0.00	13.64	27.27	59.09	40.91

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.2 对鼻塞缓解时间的影响

试验组中 53.03% 患者用药 5 min 内鼻塞得到缓解，0~10 min 内缓解的患者占 75.76%，0~15 min 内缓解的占 87.88%，仅有 12.12% 的患者在用药 15 min 后鼻塞缓解，经秩和检验，两组差异有显著性 ($P < 0.01$)，试验组优于对照组，结果见表 2。

表 2 滴通鼻炎水喷雾剂对鼻塞缓解时间的影响

Table 2 Effect of Ditong Biyanshui Spray on nasal congestion relieving time

组别	例数	不同时间(min)的鼻塞缓解情况/例			
		0~5	6~10	11~15	>15
试验	66	35**	15	8	8
对照	22	2	7	1	12

与对照组比较: ** $P < 0.01$

** $P < 0.01$ vs control group

2.3 对鼻塞缓解维持时间及平均喷嚏数的影响

治疗 14 d 后，试验组鼻塞缓解平均维持时间为 3.35 h，对照组为 1.85 h；试验组平均喷嚏数为 3.08 个，对照组平均喷嚏数为 4.33 个，试验组与对照组比较差异有显著性 ($P < 0.01$)，结果见表 3。

表 3 对鼻塞缓解维持时间及平均喷嚏数的影响

Table 3 Effect of Ditong Biyanshui Spray on nasal congestion relieving maintenance time and average number of sneeze

组别	例数	鼻塞缓解维持时间/h	平均喷嚏数/个
试验	66	3.35±1.48**	3.08±1.71**
对照	22	1.85±2.15	4.33±2.35

与对照组比较: ** $P < 0.01$

** $P < 0.01$ vs control group

2.4 安全性分析

两组治疗前后的体温、呼吸、心率、收缩压、

舒张压等生命体征检查结果，差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组均无不良反应发生。研究中无合并用药的病例。

3 讨论

变应性鼻炎，又称过敏性鼻炎，是五官科的多发病、常见病，属中医中“鼻鼽”、“鼽嚏”等范畴^[5]。现代医学主要采用抗组胺类药，或鼻部应用类固醇类药，以及减少鼻黏膜充血、抗胆碱类药等治疗，均有不同程度的不良反应。滴通鼻炎水喷雾剂处方由蒲公英、黄芩、麻黄、苍耳子、辛夷、白芷、细辛、石菖蒲 8 味中药组成，其中蒲公英具有抗菌作用的同时，对白细胞吞噬率和吞噬系数均有促进作用，而且能降低炎症渗出物中的白细胞介素-1，增加机体的免疫功能，发挥抗炎的作用^[6]；黄芩的主要成分黄芩苷起重要的抗炎作用，可显著抑制细胞内白三烯 B₄、白三烯 C₄ 的生物合成，还可显著抑制人工三肽 (fMLP) 激发的白细胞内 Ca²⁺ 升高，并促进细胞内 cAMP 水平提高，通过多种机制起抗炎作用^[7]；麻黄中的盐酸麻黄碱直接作用于鼻黏膜血管平滑肌 α 和 β 受体，产生直接或间接拟肾上腺素作用而收缩血管，由此减轻充血与水肿，缓解鼻塞和炎症反应，在制剂中其质量分数为 0.03%~0.05%，属于安全剂量^[8]；苍耳子、辛夷、白芷、石菖蒲等富含挥发油，均为芳香通窍类药物，并能够抑制炎症介质的生成和渗出，从而有效改善鼻塞症状。变应性鼻炎具有反复发作、难以短期好转的特点，根据已有的临床经验，经过参加临床研究的各单位专家共同探讨，最后确定疗程为 14 d。

试验过程中未发生不良反应事件，与文献[9]的结果一致。与试验用药处方相同、用法相似的滴通鼻炎水对 Wistar 大鼠的急性毒性试验滴药部位鼻腔黏膜及喉、气管、支气管黏膜未出现红肿、溃烂等

刺激反应；局部刺激试验未出现红斑、水肿等皮肤过敏情况^[9]。上述结果可以从某种程度上说明滴通鼻炎水安全性好，临床按拟定的剂量、用法与疗程使用对人体是安全的。

总之，滴通鼻炎水喷雾剂可以明显缓解鼻炎症状，且疗效显著、起效快，疗效持续时间长，无不良反应，是治疗变应性鼻炎（鼻鼾）安全而有效的药物，有望在临床上推广应用。

参考文献

- [1] 张 罗, 韩德民. 变应性鼻炎治疗的进展 [J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2005, 40(3): 230-232.
- [2] 孟粹达, 李 琳, 姜晓丹, 等. 非变应性鼻炎与变应性鼻炎临床特点初步分析 [J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2010, 45(12): 999-1000.
- [3] 王士贞. 中医耳鼻咽喉科学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2003: 124-126.
- [4] 中华医学会耳鼻咽喉学科分会、中华耳鼻咽喉科杂志编辑委员会. 变应性鼻炎诊断和疗效评定标准（1997年修订） [J]. 中华耳鼻咽喉科杂志, 1998, 33(3): 134-135.
- [5] 雷剑波, 熊大经, 潘红丽, 等. 变应性鼻炎中医外治临床研究进展 [J]. 河南中医, 2006, 26(6): 86-87.
- [6] 张 杰, 方 伟, 江丛勋, 等. 滴通鼻炎水的抗炎、缩血管作用及对血压的影响研究 [J]. 四川生理科学杂志, 2008, 30(2): 59-61.
- [7] 侯艳宁, 朱秀媛, 程桂芳, 等. 黄芩苷的抗炎机理 [J]. 药学学报, 2000, 35(3): 161-164.
- [8] 中国药典 [S]. 一部. 2010: 300-301.
- [9] 莫志红, 刘 元. 滴通鼻炎水毒性试验报告 [J]. 广西医学, 2007, 29(5): 736-738.

2011年4月1日—5月31日FDA批准的新药

药品名称	活性成分	适应症	C*/R*	研发公司	批准日期
Horizant	gabapentin enacarbil	中重度不宁腿综合征	—/—	葛兰素史克	2011-04-06
Vandetanib	vandetanib	甲状腺癌	—/—	阿斯利康	2011-04-06
Lotemax	loteprednol	眼科手术后感染和疼痛	3/S	Bausch and Lomb	2011-04-15
Phoslyra	calcium acetate	减少晚期肾病患者血清中的磷	3/S	Fresenius	2011-04-19
Quinapril hydrochloride; hydrochlorothiazide	quinapril hydrochloride; hydrochlorothiazide	高血压和心衰	—/—	Invagen Pharms	2011-04-20
Duexis	famotidine; ibuprofen	关节炎	4/S	Horizon Pharma	2011-04-23
Zytiga	abiraterone acetate	前列腺癌	1/P	Centocor Ortho	2011-04-28
Androgel	testosterone	男性腺机能不足	3/S	Abbott Prods	2011-04-29
Tradjenta	linagliptin	II型糖尿病	1/S	Boehringer Ingelheim	2011-05-02
Docetaxel	docetaxel	非小细胞肺癌、乳腺癌、前列腺癌	5/S	Sun Pharma Global	2011-05-03
Argatroban	argatroban	血栓症	5/S	Sandoz	2011-05-09
Abacavir sulfate; lamivudine	abacavir sulfate; lamivudine	艾滋病	5/P	Cipla Limited	2011-05-12
Victralis	boceprevir	丙型肝炎	1/P	Schering	2011-05-13
Edurant	rilpivirine	艾滋病	—	Tibotec	2011-05-20
Incivek	telaprevir	丙型肝炎	1/P	Vertex Pharms	2011-05-23
Dificid	fidaxomicin	艰难梭状芽胞杆菌感染	1/P	Optimer Pharma	2011-05-27

C*为NDA化学类别（1-新分子实体；3-新剂型；4-新复方；5-新生产商）；R*为审批类型：S-标准审评药；P-优先审评药