

## 半枝莲总黄酮胶囊治疗急性咽炎肺胃实热证的Ⅱ期临床研究

朱慧贤<sup>1</sup>, 谯凤英<sup>1</sup>, 胡思源<sup>1</sup>, 刘大新<sup>2</sup>, 刘建华<sup>3</sup>, 孙海波<sup>4</sup>, 彭顺林<sup>5</sup>, 郑青山<sup>6</sup>

1. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300193
2. 北京中医药大学东方医院, 北京 100078
3. 北京中医药大学东直门医院, 北京 100700
4. 辽宁中医药大学附属医院, 辽宁 沈阳 116600
5. 成都中医药大学附属医院, 四川 成都 610072
6. 上海中医药大学 药物临床研究中心, 上海 201203

**摘要:** **目的** 评价半枝莲总黄酮胶囊治疗急性咽炎肺胃实热证的有效性和安全性。**方法** 采用分层区组随机双盲、平行对照、剂量探索、多中心临床研究的方法。238例进入全分析数据集(FAS), 随机分为对照组(79例)、低剂量组(80例)和高剂量组(79例)。对照组口服半枝莲总黄酮胶囊模拟剂, 3粒/次, 3次/d。低剂量组口服半枝莲总黄酮胶囊, 2粒/次, 3次/d, 同时口服半枝莲总黄酮胶囊模拟剂, 1粒/次, 3次/d。高剂量组口服半枝莲总黄酮胶囊, 3粒/次, 3次/d。3组患者均治疗5d。评价治疗前后3组患者临床疗效、中医证候疗效、主症及检查单项疗效。**结果** 治疗后, 对照组临床疗效临床痊愈率和显效率分别为7.6%、34.2%, 低剂量组临床痊愈率和显效率分别为10.0%、48.8%, 高剂量组临床痊愈率和显效率分别为26.6%、65.8%, 高剂量组临床痊愈率和显效率均显著高于对照组和低剂量组, 3组临床痊愈率、显效率比较差异具有统计学意义( $P<0.05, 0.01$ )。治疗后, 对照组中医证候临床痊愈率和显效率分别为7.6%、32.9%, 低剂量组临床痊愈率和显效率分别为8.8%、47.5%, 高剂量组临床痊愈率和显效率分别为24.1%、64.6%; 高剂量组临床痊愈率及显效率均优于对照组和低剂量组, 3组临床痊愈率、显效率比较差异具有统计学意义( $P<0.05, 0.01$ )。对照组主症及检查单项临床痊愈率和显效率分别为7.6%、41.8%; 低剂量组临床痊愈率和显效率分别为15.0%、68.8%, 高剂量组临床痊愈率和显效率分别为31.6%、78.5%, 高剂量组临床痊愈率优于对照组和低剂量组, 3组临床痊愈率、显效率比较差异具有统计学意义( $P<0.05, 0.01$ )。**结论** 半枝莲总黄酮胶囊对急性咽炎肺胃实热证有较好的临床疗效, 明显优于安慰剂, 且安全性较好, 有进一步开展Ⅲ期临床试验进行疗效确证的价值。

**关键词:** 半枝莲总黄酮胶囊; 急性咽炎; 肺胃实热证; 临床疗效; 中医证候疗效; 单项疗效

**中图分类号:** R974 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2017)07-1259-05

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.07.022

## Phase II clinical research of Banzhilian Zonghuangtong Capsules in treatment of acute pharyngitis with lung-stomach excess-heat syndrome

ZHU Hui-xian<sup>1</sup>, QIAO Feng-ying<sup>1</sup>, HU Si-yuan<sup>1</sup>, LIU Da-xin<sup>2</sup>, LIU Jian-hua<sup>3</sup>, SUN Hai-bo<sup>4</sup>, PENG Shun-lin<sup>5</sup>, ZHENG Qing-shan<sup>6</sup>

1. First Teaching Hospital of Tianjin University of TCM, Tianjin 300193, China
2. Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China
3. Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China
4. The First Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 116600, China
5. Teachiing Hospital of Chengdu University of TCM, Chengdu 610072, China
6. Center for Drug Clinical Research, Shanghai University of Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

**Abstract: Objective** To evaluate the clinical efficacy and safety of Banzhilian Zonghuangtong Capsules in treatment of acute pharyngitis with lung-stomach excess-heat syndrome. **Methods** The stratified random, double blind, parallel control, and dose-finding, and multi-center was applied to this study. Patients (238 cases) included into full analysis data set (FAS) were randomly divided into placebo group (79 cases), low-dose group (80 cases), and high-dose group (79 cases). Patients in the placebo group were

收稿日期: 2017-01-20

作者简介: 朱慧贤(1976—), 女, 硕士, 主治医师, 研究方向为中西医结合耳鼻喉。E-mail: morgan.pan@163.com

*po* administered with simulation of Banzhilian Zonghuangtong Capsules, 3 grains/time, three times daily. Patients in the low-dose group were *po* administered with Banzhilian Zonghuangtong Capsules, 2 grains/time, three times daily, and at the same time they were *po* administered with simulation of Banzhilian Zonghuangtong Capsules, 1 grain/time, three times daily. Patients in the high-dose group were *po* administered with Banzhilian Zonghuangtong Capsules, 3 grains/time, three times daily. Patients in three groups were treated for 5 d. After treatment, clinical efficacy, TCM syndrome, main symptoms, and single examination in three groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, clinical cure rate and significant efficiency of clinical efficacy in the placebo group were 7.6% and 34.2%, clinical cure rate and significant efficiency in the low-dose group were 10.0% and 48.8%, which were significantly lower than 26.6% and 65.8% in the high-dose group, respectively, and there were differences among three groups ( $P < 0.05, 0.01$ ). After treatment, clinical cure rate and significant efficiency of TCM syndrome efficacy in the placebo group were 7.6% and 32.9%, clinical cure rate and significant efficiency in the low-dose group were 8.8% and 47.5%, which were significantly lower than 24.1% and 64.6% in the high-dose group, respectively, and there were differences among three groups ( $P < 0.05, 0.01$ ). After treatment, clinical cure rate and significant efficiency of main symptoms and single examination efficacy in the placebo group was 7.6% and 41.8%, clinical cure rate and significant efficiency in the low-dose group were 15.0% and 68.8%, which were significantly lower than 31.6% and 78.5% in the high-dose group, respectively, and there were differences among three groups ( $P < 0.05, 0.01$ ). **Conclusion** Banzhilian Zonghuangtong Capsules has good curative effect in treatment of acute pharyngitis with lung-stomach excess-heat syndrome, and the clinical efficacy is significantly better than that in the placebo group with high security, which has value to carry out Phase III clinical research to corroborate the curative effect.

**Key words:** Banzhilian Zonghuangtong Capsules; acute pharyngitis; lung-stomach excess-heat syndrome; clinical curative effect; TCM syndrome; single effect

急性咽炎是咽黏膜、黏膜下组织的急性炎症,多累及咽部淋巴组织<sup>[1]</sup>,属中医学“急喉痹”范畴。喉痹起病急者,多属肺胃之热证,常因气候急剧变化、起居不慎、肺卫失固而为风热邪毒乘虚侵犯,从口鼻直袭咽喉,在内肺胃有热,内外邪毒交结致咽喉肿痛而发病。半枝莲总黄酮胶囊是北京安宁康泰医药科技开发中心研发的第 5 类中药新药,由半枝莲提取加工制成,主要有效成分为黄酮类化合物<sup>[2-3]</sup>,具有清热解毒、散瘀止血、消肿定痛等功效<sup>[4]</sup>。动物实验表明其具有明显的抗病毒、抗菌、抗炎、解热和镇痛作用,具有清热解毒、消肿利咽的功能,适用于肺胃实热证急性咽炎。因此,本研究拟探索半枝莲总黄酮胶囊治疗急性咽炎肺胃实热证的有效性和安全性,并探索剂量效应。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

本试验采用分层区组随机双盲、平行对照、剂量探索、多中心临床试验设计。研究对象来源于天津中医药大学第一附属医院、北京中医药大学东方医院、北京中医药大学东直门医院、辽宁中医药大学附属医院、成都中医药大学附属医院 5 家中心,共纳入急性咽炎肺胃实热证患者 240 例,剔除 2 例,脱落 12 例。238 例进入全分析数据集 (FAS),随机分为对照组 (79 例)、低剂量组 (80 例) 和高剂量组 (79 例)。226 例进入符合方案数据集 (PPS)。

240 例进入安全性数据集 (SS)。

**诊断标准** 急性咽炎西医诊断标准参照《中药新药临床研究指导原则》<sup>[5]</sup>、《耳鼻咽喉科学》<sup>[6]</sup>制定。急喉痹肺胃实热证中医辨证标准参照《中医病证诊断疗效标准》<sup>[7]</sup>、《中医耳鼻咽喉科学》<sup>[8]</sup>制定。包括:(1)主症:咽痛剧烈、咽部干燥。(2)检查:咽黏膜充血水肿、颌下淋巴结肿痛。(3)次症:发热、口渴、咳嗽、痰黏稠、头痛、便秘、尿黄。(4)舌脉象:舌红、苔黄、脉数有力。具备主症、检查、以及次症和舌脉象中至少 4 项者,即可确立辨证。

**纳入标准** (1)符合急性咽炎西医诊断和中医肺胃实热证诊断;(2)病程在 48 h 及以内;(3)年龄 18~65 岁;(4)患者知情同意,并签署知情同意书。

**排除标准** (1)由麻疹、猩红热、流感、传染性单核细胞增多症、粒细胞缺乏症、白血病等引起的咽部症状或炎症。(2)伴发肺炎和支气管炎;化脓性扁桃体炎。(3)体温  $>38.5\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、或 WBC 总数  $>1.2 \times 10^{10}/\text{L}$  者。(4)妊娠、意向妊娠或哺乳期妇女。(5)过敏性体质(对两种以上物质过敏)或对试验用药组成成分有过敏史者。(6)合并有心、肝、肾和造血系统等严重原发性疾病,或精神病患者。(7)怀疑或确有酒精、药物滥用病史者。(8)根据研究者的判断、具有降低入组可能性或使入组复杂化的其他病变,如工作环境经常变动等易造成失访的情况。(9)正在参加其他药物临床试验的患者。

**脱落标准** (1) 无论何种原因, 患者不愿意或不可能继续进行临床试验, 向主管医生提出退出试验要求而中止试验者; (2) 受试者虽未明确提出退出试验, 但不再接受用药及检测而失访者。

**剔除标准** (1) 出现过敏反应或严重不良事件, 根据医生判断应停止试验者; (2) 试验过程中, 患者发生其他疾病, 影响疗效和安全性判断者; (3) 受试者依从性差: 试验用药依从性 < 80% 或 > 120%, 或自动中途换药; (4) 各种原因的中途破盲病例; (5) 随机化后发现严重违反纳入标准者。

## 1.2 药物

半枝莲总黄酮胶囊和半枝莲总黄酮胶囊模拟剂均由北京安宁康泰医药科技开发中心生产, 规格 0.36 g/粒, 产品批号 01230809。

## 1.3 分组及给药方法

238 例患者随机分为对照组 (79 例)、低剂量组 (80 例) 和高剂量组 (79 例)。对照组患者男 35 例, 女 44 例, 平均年龄 (40.70 ± 13.92) 岁, 平均病程 (24.62 ± 8.44) h, 症状体征总积分 (13.00 ± 3.37) 分, 中医证候总积分 (16.56 ± 3.60) 分。低剂量组患者男 33 例, 女 47 例, 平均年龄 (38.84 ± 12.82) 岁, 平均病程 (23.28 ± 9.79) h, 症状体征总积分 (13.29 ± 3.32) 分, 中医证候总积分 (16.75 ± 3.64) 分。高剂量组男 34 例, 女 45 例, 平均年龄 (39.01 ± 14.44) 岁, 平均病程 (24.73 ± 9.79) h, 症状体征总积分 (13.03 ± 3.57) 分, 中医证候总积分 (16.65 ± 3.83) 分。两组患者一般资料比较差异均无统计学意义, 具有可比性。

对照组口服半枝莲总黄酮胶囊模拟剂, 3 粒/次, 3 次/d。低剂量组口服半枝莲总黄酮胶囊, 2 粒/次, 3 次/d, 同时半枝莲总黄酮胶囊模拟剂 1 粒/次, 3 次/d。高剂量组口服半枝莲总黄酮胶囊, 3 粒/次, 3 次/d。3 组患者均治疗 5 d。

## 1.4 临床疗效评价标准<sup>[5]</sup>

**1.4.1 急性咽炎疗效判定标准** 临床痊愈: 用药 5 d 以内症状体征消失, 积分值减少 ≥ 95%; 显效: 用药 5 d 以内症状、体征明显改善, 70% ≤ 积分值减少 < 95%; 有效: 用药 5 d 以内症状、体征改善, 30% ≤ 积分值减少 < 70%; 无效: 用药 5 d 以内症状、体征无明显改善, 积分值减少不足 30%。症状体征积分值计算不包括便秘、尿黄。

**1.4.2 中医证候综合疗效** 临床痊愈: 单独症状或体征消失或基本消失, 中医证候积分值减少 ≥

95%; 显效: 单独症状或体征明显改善, 70% ≤ 中医证候积分减少值 < 95%; 有效: 30% ≤ 单独症状或体征有好转, 中医证候积分减少值 < 70%; 无效: 单独症状或体征无明显改善, 中医证候积分减少不足 30%。中医证候积分值计算包括全部症状体征与舌脉。

**1.4.3 主症及检查单项判定标准** 临床痊愈: 主症或检查阳性表现消失, 计分减少 100%; 显效: 主症或检查阳性表现明显改善, 计分减少 ≥ 60%; 有效: 主症或检查阳性表现改善, 计分减少 ≥ 30%; 无效: 主症或检查阳性表现无明显改善, 计分减少不足 30%。包括咽痛、咽部干燥、咽部检查。

临床痊愈率 = 临床痊愈 / 总例数

显效率 = (临床痊愈 + 显效) / 总例数

## 1.5 不良反应

不良事件与试验药物因果关系判断标准采用原卫生部药物不良反应监察指南<sup>[9]</sup>, 将肯定、很可能、可能、可疑 4 项视为药物的不良反应。观察一般体检项目, 体温、脉搏、呼吸、血压等实验室指标; 血、尿、便常规, 心电图, 肝功能和肾功能。用药后随时观察不良事件和/或不良反应发生率。

## 1.6 统计学方法

采用定量数据, 两组组间或组内治疗前后对比分析, 先对变量分布进行正态检验, 服从正态分布时, 用 *t* 检验或自身 *t* 检验, 方差不齐者, 用 *t* 检验; 非正态分布, 用非参数统计方法。若考虑到基线、中心或其他混杂因素的影响, 用协方差分析。定性数据, 两组组间或组内治疗前后对比分析, 用  $\chi^2$  检验、Fisher 精确概率法、Wilcoxon 秩和检验或 Wilcoxon 符号秩和检验; 两分类指标及等级指标的比较若考虑到中心或其他因素的影响, 采用 CMH  $\chi^2$  检验。假设检验统一使用双侧检验, 取  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 3 组临床疗效比较

治疗后, 对照组临床痊愈 6 例, 显效 21 例, 有效 21 例, 无效 31 例, 临床痊愈率为 7.6%, 显效率为 34.2%; 低剂量组临床痊愈 8 例, 显效 31 例, 有效 30 例, 无效 11 例, 临床痊愈率为 10.0%, 显效率为 48.8%; 高剂量组临床痊愈 21 例, 显效 31 例, 有效 22 例, 无效 5 例, 临床痊愈率为 26.6%, 显效率为 65.8%; 高剂量组临床痊愈率和显效率均高于对照组和低剂量组, 3 组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ 、 $0.01$ ), 且 PPS 与 FAS 结论一致, 见表 1。

表1 3组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies among three groups

组别	n/例	临床痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	临床痊愈率/例	显效率/%
对照	79	6	21	21	31	7.6	34.2
低剂量	80	8	31	30	11	10.0	48.8
高剂量	79	21	31	22	5	26.6**▲	65.8**▲

与对照组比较: \*\* $P < 0.01$ ; 与低剂量组比较: ▲ $P < 0.05$

\*\* $P < 0.01$  vs control group before treatment; ▲ $P < 0.05$  vs low-dose group after treatment

### 2.2 3组中医证候疗效比较

治疗后, 对照组临床痊愈 6 例, 显效 20 例, 有效 22 例, 无效 31 例, 临床痊愈率为 7.6%, 显效率为 32.9%; 低剂量组临床痊愈 7 例, 显效 31 例, 有效 33 例, 无效 9 例, 临床痊愈率为 8.8%, 有效率

为 47.5%; 高剂量组临床痊愈 19 例, 显效 32 例, 有效 23 例, 无效 5 例, 临床痊愈率为 24.1%, 有效率为 64.6%; 临床痊愈率及显效率高剂量组均优于对照组和低剂量组, 3 组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05, 0.01$ ), 且 PPS 与 FAS 结论一致, 见表 2。

表2 3组患者中医证候疗效比较

Table 2 Comparison on TCM syndrome among three groups

组别	n/例	临床痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	临床痊愈率/例	显效率/%
对照	79	6	20	22	31	7.6	32.9
低剂量	80	7	31	33	9	8.8	47.5
高剂量	79	19	32	23	5	24.1**▲	64.6**▲

与对照组比较: \*\* $P < 0.01$ ; 与低剂量组比较: ▲ $P < 0.05$

\*\* $P < 0.01$  vs placebo group before treatment; ▲ $P < 0.05$  vs low-dose group after treatment

### 2.3 3组主症及检查单项疗效比较

对照组临床痊愈 6 例, 显效 27 例, 有效 11 例, 无效 35 例, 临床痊愈率为 7.6%, 显效率为 41.8%; 低剂量组临床痊愈 12 例, 显效 43 例, 有效 15 例, 无效 10 例, 临床痊愈率为 15.0%, 显效率为 68.8%;

高剂量组临床痊愈 25 例, 显效 37 例, 有效 13 例, 无效 4 例, 临床痊愈率为 31.6%, 显效率为 78.5%; 临床痊愈率高剂量组优于对照组和低剂量组, 3 组临床痊愈率、显效率比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05, 0.01$ ), 且 PPS 与 FAS 结论一致, 见表 3。

表3 3组主症及检查单项疗效比较

Table 3 Comparison on main symptoms and single examination among three groups

组别	n/例	临床痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	临床痊愈率/%	显效率/%
对照	79	6	27	11	35	7.6	41.8
低剂量	80	12	43	15	10	15.0	68.8
高剂量	79	25	37	13	4	31.6**▲	78.5**▲

与对照组比较: \*\* $P < 0.01$ ; 与低剂量组比较: ▲ $P < 0.05$

\*\* $P < 0.01$  vs placebo group before treatment; ▲ $P < 0.05$  vs low-dose group after treatment

### 2.4 依从性分析

除脱落和剔除病例外, 3 组病例依从性均较好, 合并用药两组间差异无统计学意义。

### 2.5 安全性分析

本次试验共有 238 例患者至少服药 1 次以上、并至少有 1 次安全性访视记录, 进入安全性分析总体 (SS)。对照组发生 1 例心慌, 经研究者判断与试验用药无关外, 属于不良事件, 不属于不良反应。

低剂量组与高剂量组无不良事件发生。

### 3 讨论

急性咽炎属于中医“喉痹”范畴, 中医认为急性咽炎多属实证, 气候骤变, 起居不慎, 肺卫失固, 容易为风邪所中, 外邪侵袭, 上犯咽喉, 风邪多有夹寒、夹热, 夹寒则为风寒之邪外袭, 外束肌表, 卫阳被遏, 不得宣泄, 壅结咽喉, 而发喉痹<sup>[7]</sup>。肺胃实热证是急性咽炎临床常见的证候类型之一, 多

有外感邪毒化湿入里，或胃腑素有郁热上攻咽喉所致<sup>[10]</sup>。半枝莲总黄酮胶囊由半枝莲提取加工制成，其主要成分为半枝莲总黄酮，半枝莲具有清热解毒、散瘀、止血、止痛等作用<sup>[11]</sup>，动物实验表明半枝莲总黄酮具有明显的抗病毒、抗菌、抗炎、解热和镇痛作用，可达到治疗急性咽炎的目的。本研究表明半枝莲总黄酮胶囊治疗肺胃实热型急性咽炎在临床疗效、中医症候疗效方面，高剂量组的临床痊愈率和显效率均优于对照组和低剂量组（ $P < 0.05$ 、 $0.01$ ），临床痊愈率、显效率比较差异具有统计学意义，低剂量与高剂量组均无不良事件发生。

综上所述，半枝莲总黄酮胶囊对急性咽炎肺胃实热证疗效较好，明显优于安慰剂，而且试验中未发现不良反应，安全性较好，值得进一步推广。

#### 参考文献

- [1] 黄选兆, 汪吉宝, 孔维佳. 实用耳鼻咽喉头颈外科学 [M]. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 366.
- [2] 刘 婷, 王晓妍, 曹志群. 半枝莲药理作用及临床应用研究进展 [J]. 河南中医, 2013, 33(3): 424-426.
- [3] 梁 晨, 杨国春, 李丹慧, 等. 半枝莲化学成分研究 [J]. 中草药, 2016, 47(24): 4322-4325.
- [4] 任 强. 半枝莲化学成分及药理作用研究进展 [J]. 济宁医学院学报, 2014, 37(3): 157-160.
- [5] 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.
- [6] 田勇泉. 耳鼻咽喉科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 128.
- [7] 国家中医药管理局. 中华人民共和国中医药行业标准·中医病证诊断疗效标准 [M]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 126.
- [8] 王世贞. 中医耳鼻喉科学 [M]. 北京: 中国医药出版社, 2003: 158.
- [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.
- [10] 王文萍, 赵克明, 高京京, 等. 急性咽炎的病因病理理论再讨论 [J]. 辽宁中医杂志, 2009, 36(7): 1086-1088.
- [11] 王 卉, 胡思源, 贾景蕴. 半枝莲总黄酮胶囊的I期临床人体耐受性和安全性研究 [J]. 现代药物与临床, 2012, 27(3): 245-248.