

【 临床评价 】

金莲花软胶囊治疗急性咽炎(外感风热证)多中心临床研究

甄 会¹, 郑兆晔^{2*}, 邹 婷¹, 王惠琴³, 胡防言⁴, 赵守焱⁵, 杜明辉⁶

1. 中国中药协会药物临床评价研究专业委员会, 北京 100061

2. 天津中医药大学第二附属医院, 天津 300150

3. 陕西中医药大学第二附属医院, 陕西 西安 712000

4. 南阳市中医院, 河南 南阳 473000

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

摘要: **目的** 评价金莲花软胶囊治疗急性咽炎(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, 纳入从2015年6月—2015年9月符合标准的患者144例, 按照3:1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5 d。主要疗效指标为疾病综合疗效, 次要疗效指标为单项症状疗效、咽痛消失时间, 安全性观察指标为不良事件及不良反应发生率。**结果** 治疗后两组疾病综合愈显率比较差异有统计学意义($P<0.05$), 单项症状中咽痛/吞咽痛、咽黏膜/悬雍垂红肿、咽干灼热总有效率, 差异具有统计学意义($P<0.05$), 且试验组均高于对照组。试验组中位咽痛消失时间略短于对照组, 两组组间比较差异无统计学意义。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咽炎(外感风热证)疗效确切, 使用安全, 具有较好的临床应用前景。

关键词: 金莲花软胶囊; 冬凌草胶囊; 急性咽炎; 外感风热证; 多中心临床研究

中图分类号: R286.4, R974 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2020)05-0870-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.05.013

Multicenter clinical research on Jinlianhua Soft Capsule in treatment of acute pharyngitis (exogenous wind-heat syndrome)

ZHEN Hui¹, ZHENG Zhaoye², ZOU Ting¹, WANG Huiqin³, HU Fangyan⁴, ZHAO Shouyan⁵, DU Minghui⁶

1. Professional Committee of Drug Clinical Evaluation Research, China Association of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100061, China

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

3. Second Affiliated Hospital of Shanxi University of Traditional Chinese Medicine, Xi'an 712000, China

4. Nanyang Traditional Chinese Medicine Hospital, Nanyang 473000, China

5. The People's Liberation Army Hospital 211, Harbin 150000, China

6. Luoyang Second Traditional Chinese Medicine Hospital, Luoyang 471000, China

Abstract: Objective Evaluate the efficacy and safety of Jinlianhua Soft Capsule in the treatment of acute pharyngitis (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 from June 2015 to September 2015. 108 patients were assigned to the experimental group treated with Jinlianhua Soft Capsule (two capsules/time, three times daily) and Donglingcao Capsule simulator (three capsules/time, three times daily) for 5 days; 36 patients were assigned to the controlled group treated with

收稿日期: 2019-12-10

第一作者: 甄 会, 医学硕士, 研究方向为临床评价。Tel: 15101121878 E-mail: zhenhui@zyyjypj.cn

*通信作者: 郑兆晔, 主任医师, 研究方向为耳鼻咽喉疾病治疗。E-mail: 616789108@qq.com

Donglingcao Capsule (three capsules, three times/d) and Jinlianhua Soft Capsule simulator (two capsules/time, three times daily) for 5 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 disease' comprehensive marked recovery rate of Jinlianhua Soft Capsule was superior to Donglingcao Capsule. There were significant differences between the two groups ($P < 0.05$) in the comprehensive effective rate of single symptom in sore throat/swallowing pain, pharyngeal mucosa / uvula redness, total dryness were higher than the control group ($P < 0.05$). Median sore throat disappeared of the experimental group was slightly shorter than that in the control group. There was no significant difference in the incidence of adverse events and adverse reactions between the two groups during the study period. **Conclusion** Jinlian Soft Capsule is effective in treating acute pharyngitis (exogenous wind-heat syndrome), safe in use and has good clinical application prospects.

Key words: Jinlianhua Soft Capsule; Donglingcao Capsule; acute pharyngitis; exogenous wind-heat syndrome; multi-center clinical trial

急性咽炎是咽部黏膜或黏膜下组织感染致病菌所引起的急性炎症,容易经飞沫传染,以秋冬季发病较多,一般起病较急,患者可以感觉咽痛症状逐渐加重,后出现吞咽疼痛。本病没有明显的地域性,没有明显的人群倾向,男女老幼均可患病。根据我国的1项流行病学调查显示,急性咽炎的发病率高达17.6%^[1]。研究显示3岁以下的婴幼儿很少感染,5~15岁的青少年发病率最高,其次是青年发病率下降到5%~23%,而在50岁以上的人群中是非常罕见的^[2]。中医理论认为急性咽炎属于“急喉痹”范畴,多为外邪侵袭或肺胃热盛上犯咽喉所致,在治疗本病中医药上具有疗效好、毒副作用小、价格低廉、易于接受的特点^[3]。

金莲花软胶囊由湖北惠海希康制药有限公司研制,2005年上市后主要用于治疗扁桃体炎,由金莲花单味药组成,具有清热解毒之功。既往研究单独使用金莲花软胶囊治疗急性咽炎122例,总有效率可达96.72%,治愈率(咽痛、发热症状消失,咽部检查恢复正常)可达73.77%^[4]。金莲花及其药效组分对实验性急性咽炎药效作用研究中表明金莲花及其药效组分对以氨水为致炎剂咽炎大鼠动物均具有治疗作用,均可缓解咽炎模型大鼠咽部充血肿胀等症状与体征,降低造模动物血液中的白细胞总数,组织形态学检测表明均可拮抗病理部位的炎性细胞浸润、血管扩张、黏膜上皮增生和腺体肥大^[5]。为进一步评价金莲花软胶囊治疗急性咽炎(外感风热证)的有效性和安全性,5家医疗机构联合进行了该药上市后的临床再评价。

1 资料与方法

1.1 一般资料

由天津中医药大学第二附属医院为组长单位,陕西中医药大学第二附属医院、南阳市中医院、中国人民解放军211医院、洛阳市第二中医院为参研

单位,筛选2015年6月—2015年9月5家临床评价中心急性咽炎(外感风热证)的患者,开展随机、双盲双模拟、阳性药平行对照、多中心临床研究。采用区组随机化方法,SASv 9.3统计软件按3:1给定种子数,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;病程(20.42±8.5)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;病程(20±8)h;中医证候总分(15±4)分。总例数为144例,由各中心承担。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)、疗效指标基线情况方面,两组间差异无统计学意义($P > 0.05$),组间具有可比性。本研究已经组长单位医学伦理委员会批准,批件号为2014-063-01,并在研究前获得所有入组患者知情同意,签订知情同意书。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 急性咽炎西医诊断标准参照《实用耳鼻咽喉科学》^[6]、《耳鼻咽喉头颈外科手术》^[7]制定。

1.2.2 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》^[8]、《中医耳鼻咽喉科学》^[9]制定。主症:咽痛或吞咽痛。检查:咽黏膜/悬雍垂红肿。次症:发热、咽干灼热、咳嗽咯痰、头痛。舌边尖红,苔薄黄,脉浮或浮数。凡具备主症、检查项目必备,次症≥2项者,同时参照上述舌脉象者,可诊断为外感风热证。

1.3 病例选择

1.3.1 纳入标准 符合西医急性咽炎诊断标准和中医外感风热证辨证标准,年龄在18~65周岁,体温≤38.5℃,病程≤48h,知情同意并签署知情同意书。

1.3.2 排除标准 体温>38.5℃、血白细胞≥12×

10⁹/L;因麻疹、猩红热、流感及粒细胞缺乏症、传染性单核细胞增多症、白血病等引起的咽部症状或炎症;妊娠及意向妊娠或哺乳期妇女;肝功能严重损害,肾功能异常;合并有心、脑血管、造血系统严重原发性疾病,其中天冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT) > 1.5倍正常值上限,血肌酐(Cr) > 正常上限者;恶性肿瘤的患者;24 h内已使用过其他治疗本病的中西药物者;合并有神经、精神疾患而无法合作,或不愿合作者;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;1个月内参加过其他药物临床试验的患者。

1.4 随机分组及盲法

随机分组由统计学专业人员完成,采用分层区组随机化方法。为确保各中心试验组和对照组的病例数相等,按中心进行分层。借助SAS统计软件PROC PLAN过程语句,给定种子数,产生001~144例受试者所接受处理(治疗药和对照药)的随机安排,即列出流水号为001~144所对应的治疗分配(即随机编码表),并随机决定试验中心号。

采用盲法设计,即各病例号所对应的组别(A组、B组),盲底分别为单独密封,各一式两份,分别存放于组长单位及申办者处。每一编码的试验用药均有对应的应急信件,以便发生紧急情况下破盲用,应急信件存放于各试验单位,试验结束时回收。

1.5 治疗方案

试验组采用金莲花软胶囊(由湖北惠海希康制药有限公司提供,规格0.55 g/粒,生产批号141012)与冬凌草胶囊模拟剂(由安阳中智药业有限责任公司提供,规格0.29 g/粒,生产批号140902);对照组采用冬凌草胶囊(由安阳中智药业有限责任公司提供,规格0.29 g/粒,生产批号140902)与金莲花软胶囊模拟剂(由湖北惠海希康制药有限公司提供,规格0.55 g/粒,生产批号141012);2组疗程均为5 d。金莲花软胶囊及其模拟剂的剂量为2粒/次、3次/d,冬凌草胶囊及其模拟剂的剂量为3粒/次、3次/d。

1.6 观察指标

1.6.1 主要疗效指标 以疾病综合疗效作为主要疗效指标^[8],于第0天、第5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, $95\% >$ 证候积分减少 $\geq 70\%$;有效:临床症状、体征均有好转, $70\% >$ 证候积分减少 $\geq 30\%$;无效:临床症状、体征无明显改善,甚或加重,证候积分减少 $< 30\%$ 。

愈显率=(临床痊愈+显效)/总例数

总有效率=(临床痊愈+显效+有效)/总例数

1.6.2 次要疗效指标 单项症状疗效评定标准^[8]:主症包括咽痛或吞咽痛,按0、3、6、9分计,分数越高症状越严重;检查包括喉核及黏膜红肿,按0、3、6、9分计,分数越高症状越严重;次症包括发热、咽干灼热、咳嗽咯痰、头痛,按0、1、2、3分计,分数越高症状越严重。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。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)、 γ -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、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)^[10],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SAS v 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、 χ^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。

对受试者的人口学特征及一般情况(包括性别、年龄、体质量、身高)、病例来源、病程、过敏史和合并用药等进行统计描述。基线定义为治疗第0天(给药前)。根据变量的数字特征,采用 t 检验或秩和检验对两组患者的年龄、体质量、身高和病程等定量数据进行基线比较;应用 χ^2 检验对患者民族、性别、职业、婚姻状况、吸烟情况、过敏史和合并用药等分类变量进行基线比较。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- χ^2 检验对疾病综合疗效进行组间比较。采用Kaplan-Meier法计算咽痛消失时间,组间比较采用Log-rank法比较。

2 结果

2.1 疾病综合疗效

治疗后试验组痊愈28例、显效65例、有效9例、

疾病愈显率25.93%、总有效率94.44%，对照组痊愈7例、显效14例、有效12例、疾病愈显率19.44%、总有效率91.67%，见表1。试验组的疾病愈显率高于对照组，两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)；试验组的总有效率与对照组比较没有统计学差异($P > 0.05$)，说明两组疗效相当。

2.2 单项症状疗效

咽痛/吞咽痛总有效率试验组为95.37%，对照组为80.56%。咽黏膜/悬雍垂红肿总有效率试验组为91.67%，对照组为69.44%。咽干灼热总有效率试验组为81.48%，对照组为60.00%。咽痛/吞咽痛、咽黏膜/悬雍垂红肿、咽干灼热总有效率两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。咽痛/吞咽痛愈显率试验组为83.33%，对照组为66.67%。头痛愈显率试验组为85.90%，对照组为66.67%。咽干灼热愈显率试验组为66.67%，对照组为42.86%。咽痛/吞咽痛、头痛、咽干灼热试验组高于对照组，差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.3 咽痛消失时间

试验组咽痛消失中位时间为121 h，对照组中位时间为122 h，两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.4 安全性

研究期间，试验组发生不良事件3例，包括1例白细胞轻度升高、1例中性粒细胞轻度升高、1例

ALT异常升高；其中ALT异常升高的1例，经研究者判断为不良反应，停用研究药物后恢复正常，此受试者患有糖尿病，这对ALT异常升高的影响有待进一步研究。对照组发生不良事件1例，具体为中性粒细胞及淋巴细胞轻度升高，经研究者判断与研究药物无关，患者未随访，预后不明。不良事件及不良反应两组比较差异均无统计学意义。

3 讨论

急性咽炎常为上呼吸道感染或某些急性传染病的并发症，现代医学认为咽炎多由病毒或溶血性链球菌、流行性感杆菌等引起，针对细菌性咽炎西医治疗多为抗生素，但针对病毒性咽炎西医治疗有一定的限制。祖国医学认为急性咽炎即“风热喉痹”，《杂病源流犀烛》认为“喉痹，闭也，必肿之，咽喉闭塞”。风热之邪与正气搏结与咽喉，继而火热之邪直犯肺胃，内为痰浊瘀滞，外加风热阻遏所致。对于风邪为患，治疗多疏散风热、清热解毒为主。30篇提到证型的急性咽炎相关研究中以风热外侵证最多，占70%；169篇中药治疗急性咽炎文献中，单味中药占比前5的分别为金银花、黄芩、桔梗、连翘、甘草^[1]，其共同的功能主治为清热解毒。

金莲花软胶囊处方为单味中药金莲花的提取物，金莲花来源于毛茛科长瓣金莲花的干燥花，具有滋阴降火、清热解毒的作用^[5]，符合既往风热证急性咽炎治疗的辨证原则。前期药理学研究显示金

表1 两组疾病综合疗效比较

Table 1 Comparison on comprehensive efficacy of disease between 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	7	14	12	3	58.33	91.67
试验	108	28	65	9	6	89.52*	94.44

与对照组比较： $*P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组单项症状有效率比较

Table 2 Comparison on effective rate of single symptoms between two group

组别	n/例	咽痛/吞咽痛		咽黏膜/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	66.67	80.56	63.89	69.44	50.00	85.71
试验	108	83.33*	95.37*	78.70	91.67*	80.00	98.00

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	42.86	60.00	61.76	76.47	66.67	70.37
试验	108	66.67*	81.48*	66.34	85.15	85.90*	87.18

与对照组比较： $*P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

莲花含有主要活性成分为黄酮类化合物,具有良好的抗菌、抗炎、抗病毒、抗氧化、解热、镇痛、等药理活性^[12],有调节炎性反应的作用。金莲花软胶囊治疗急性扁桃体炎(外感风热证)的多中心临床研究取得较满意的结果^[13]。根据《中药品种保护指导原则》要求,选择金莲花胶囊临床应用的优势病种急性咽炎,评价其疗效及安全性。冬凌草胶囊具有清泻肺热、凉血解毒的功效;冬凌草片治疗急性咽炎的研究中表明,冬凌草对于急性咽炎疗效确切、安全性好^[14],故本研究选用冬凌草胶囊作为阳性对照药。

既往研究显示,安慰剂组针对急性咽炎疾病综合疗效总有效率可达54.3%,甘桔冰梅片的总有效率可达87.4%^[15]。另外一项清咽滴丸单中心临床研究显示,清咽滴丸治疗急性咽炎总有效率达93.3%^[16]。本次多中心临床试验结果显示金莲花软胶囊治疗急性咽炎的总有效率为94.4%,与既往同类中成药研究结果相符。与对照药冬凌草胶囊比较,在疾病综合愈显率,单项症状咽痛/吞咽痛、咽黏膜/悬雍垂红肿、咽干灼热总有效率,金莲花软胶囊疗效均较好,该结果可能与金莲花药理活性^[12]相关;疾病综合总有效率方面,两组疗效相当。试验组过程中发生1例次不良反应为ALT升高,但还需要进一步验证是否是受既往病史的影响。本次临床评价显示金莲花软胶囊治疗急性咽炎(外感风热证)疗效明显,标本兼治,安全性好,具有较好的临床应用前景。

本次研究为随机、双盲、多中心研究,设计严谨,实施过程通过多层次监查、多方稽查,保证了数据真实可靠。但与目前大部分急性咽炎的研究类似,本研究的局限性在其疗效指标主观性较强,对照未选择安慰剂。建议后期可增加金莲花软胶囊针对患者炎症因子如白细胞介素、干扰素、肿瘤坏死因子的调节作用,以及对咽黏膜改变的影响,从药物作用机制出发,明确药物相关的疗效,且进一步开展与安慰剂对照的大样本量的临床研究。

参考文献

- [1] 姜小兵,纪维纲.两次急性扁桃体炎、咽炎暴发流行的调查报告[J].临床耳鼻咽喉科杂志,2001,15(3):125-126.
- [2] Cots J M, Alós J I, Bárcena M, et al. Recommendations for management of acute pharyngitis in adults [J]. Acta Otorrinolaringol, 2015, 66(3): 159-170.
- [3] 周凌,张竞飞.中医药治疗急性咽炎的临床研究进展[J].中医药学报,2012,40(4):135-137.
- [4] 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.
- [5] 杨晶凡.金莲花及其药效组分抗炎药理作用研究[A]//中国植物学会药用植物及植物药专业委员会、中国科学院昆明植物研究所.第十届全国药用植物及植物药学术研讨会论文摘要集[C].昆明:2011.
- [6] 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.
- [7] 田勇泉,韩德民,孙爱华.耳鼻喉头颈外科学[M].第7版.北京:人民卫生出版社,2013:130-132.
- [8] 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.
- [9] 王士贞.中医耳鼻喉科学[M].北京:中国中医出版社,2003.
- [10] 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.
- [11] 张霞,谢雁鸣,李光熙,等.中医药治疗急性咽炎的优势与问题探讨[J].中国中药杂志,2017,42(19):3819-3825.
- [12] 孙燕.金莲花黄酮水解机制及抗氧化活性研究[D].苏州:苏州大学,2013.
- [13] 郑兆晔,王惠琴,胡防言,等.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[J].药物评价研究,2019,42(6):1151-1155.
- [14] 张嘉庆,李丽,李士瑾.冬凌草片治疗急性咽炎160例临床观察[J].中国中医药现代远程教育,2008,6(2):119.
- [15] 孙铭涓,黄春江,李云英,等.甘桔冰梅片治疗风热犯肺型急性咽炎多中心随机对照研究[J].中医杂志,2017,58(1):38-41.
- [16] 刘大新.清咽滴丸含服治疗急性咽炎30例[J].中医杂志,2006,47(8):601.