

经典名方及中成药治疗慢性咽炎疗效与安全性的网状Meta分析

范梦月^{1,2}, 张新雨³, 赵 潇¹, 黄娜娜², 孙 蓉^{2,4*}

1. 天津中医药大学, 天津 301617

2. 山东大学第二医院, 山东 济南 250033

3. 山东中医药大学, 山东 济南 250355

4. 山东大学高等医学研究院, 山东 济南 250012

摘要: **目的** 运用网状Meta分析的方法评价经典名方及中成药治疗慢性咽炎的疗效与安全性。**方法** 检索中国知网、维普、万方、PubMed、Web of Science数据库中从建库至2020年10月份的中成药及经典名方治疗慢性咽炎的临床随机平行对照试验(RCT)。根据纳入标准筛选并提取相关数据,运用Review Manager 5.3软件进行纳入研究筛选流程图的制作以及质量评价,运用Stata14.0软件进行网状Meta分析。**结果** 最终纳入27项RCT研究,涉及7个经典名方,9个中成药,共3 924个病例。网状Meta分析结果显示:临床总有效率方面,麦门冬汤>新癆片>十味龙胆花颗粒>补中益气汤>金莲清热泡腾片>黄连阿胶汤>金嗓利咽丸>口炎清颗粒>半夏散及汤>养阴清肺汤>清开灵滴丸>会厌逐瘀汤>一清胶囊>双黄连>猪肤汤>蓝芩口服液;咽痛、咽养改善情况方面,口炎清颗粒>会厌逐瘀汤;干咳改善情况方面,会厌逐瘀汤>口炎清颗粒;不良反应发生率方面,清开灵滴丸>蓝芩口服液>金莲清热泡腾片;复发率方面,猪肤汤>会厌逐瘀汤>双黄连>清开灵滴丸。**结论** 经典名方及中成药治疗慢性咽炎疗效显著,不良反应发生率及复发率低,可明显改善慢性咽炎患者咽痛、咽痒、干咳等症状,其中麦门冬汤在慢性咽炎的治疗上有巨大的潜力。

关键词: 经典名方; 中成药; 慢性咽炎; 网状Meta分析; 随机平行对照试验

中图分类号: R974 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2021)04-0856-13

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.04.028

Network Meta-analysis of efficacy and safety of classic prescription and Chinese patent medicine in treatment of chronic pharyngitis

FAN Mengyue^{1,2}, ZHANG Xinyu³, ZHAO Xiao¹, HUANG Nana², SUN Rong^{2,4}

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

2. The Second Hospital of Shandong University, Jinan 250033, China

3. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China

4. Advanced Medical Research Institute, Shandong University, Jinan 250012, China

Abstract: **Objective** Network Meta-analysis was used to evaluate the efficacy and safety of Chinese patent medicine and classic prescription in treatment of chronic pharyngitis. **Methods** The RCT research of Chinese patent medicine and Classic prescription in treatment of chronic pharyngitis from the database of CNKI, VIP, WanFang, PubMed, Embase and Web of Science from construction to October 2020 was searched. Relevant data were screened and extracted according to the inclusion criteria. Use Review Manager 5.3 software to make flow chart and analyze included studies quality bias. Stata14.0 software was used for the comparison of Network Meta-analysis. **Results** Finally, 27 RCT studies were included, including 7 classic prescriptions and 9 Chinese patent medicines, involving a total of 3 924 cases. Network Meta-analysis results showed that the total clinical effective rate was Maimendong Decoction > Xinhuang Tablets > Shiwei Longdanhua Granules > Buzhong Yiqi Decoction > Jinlian Qingre Effervescent Tablets > Huanglian Ejiao Decoction > Jinsang Liyan Pills > Kouyanqing Granules > Banxia Sanji Decoction >

收稿日期: 2021-02-02

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81773997);天津市研究生科研创新项目(2019YJSS199);天津中医药大学研究生科研创新项目(YJSKC-20191025);泰山学者工程专项经费项目(ts201511107)

第一作者: 范梦月,女,硕士研究生,研究方向为中药药理与毒理。E-mail: 17862969136@163.com

***通信作者:** 孙 蓉,女,博士,教授,博士生导师,从事中药药理与毒理研究。E-mail: sunrong107@163.com

Yangyin Qingfei Decoction > Qingkailing Dripping Pills > Huiyan Zhuyu Decoction > Yiqing Capsule > Shuanghuanglian > Zhufu Decoction > Lanqin Oral Liquid. In terms of improvement of pharyngalgia and pharyngeal nutrition, Kouyanqing Granules > Huiyan Zhuyu Decoction. In terms of improvement of dry cough, Huiyan Zhuyu Decoction > Kouyanqing Granules. The incidence of adverse reactions was Qingkailing Dripping Pills > Lanqin Oral Liquid > Jinlian Qingre Effervescent Tablets, the recurrence rate was Zhufu Decoction > Huiyan Zhuyu Decoction > Shuanghuanglian > Qingkailing Dripping Pills. In terms of recurrence rate, Zhufu Decoction > Huiyan Zhuyu Decoction > Shuanghuanglian > Qingkailing Dripping Pills. **Conclusion** Classic prescription and Chinese patent medicine have significant effect on chronic pharyngitis. The incidence of adverse reactions and recurrence rate is low. Classic prescription and Chinese patent medicine can significantly improve the symptoms of pharyngeal pain, pharyngeal itching and dry cough in patients with chronic pharyngitis. Maimendong Decoction has great potential in treatment of chronic pharyngitis.

Key words: classic prescription; Chinese patent medicine; chronic pharyngitis; network Meta-analysis; RCT

慢性咽炎为咽部黏膜、黏膜下及淋巴组织的弥漫性炎症,其发病率高、病程长、易复发,临床症状以咽痛、咽干、咽痒、咽部有异物感为主^[1]。急性咽炎反复发作是导致慢性咽炎的主要原因,除此之外,生活环境、饮食、职业、过敏等因素都可诱发慢性咽炎,并造成其反复发作^[2]。

中医认为慢性咽炎属于“喉痹”范畴^[3-4]。隋·巢元方《诸病源候论》中提到“人阴阳之气出于肺,循喉咙上下也。风毒客于喉间,气结蕴结而生热,致喉肿塞而喉痹”。喉痹发病内因为肺、脾、胃脏腑虚弱,外因为风邪侵犯,邪毒客于咽喉^[5]。其病机分为外感和内伤两方面^[6],治以养阴利咽、温肾扶阳、滋阴润肺、行气健脾等^[7]。慢性咽炎症状顽固、不易治愈,给患者生活造成极大不便,西医治疗有局部含片、抗生素及激光、冷冻治疗等,以缓解局部症状为主。祖国医学在慢性咽炎的治疗上积累了几千年经验,孕育出许多疗效确切的经典名方,《伤寒论》以及《金匱要略》中对该病均有论述。近年来中成药发展迅猛,查询中成药处方数据库中功能主治可用于慢性咽炎的中成药产品,发现已有45个中成药明确用于慢性咽炎的治疗,且中成药治疗慢性咽炎以其作用温和持久、副作用小、价格低廉日益受到关注。目前无论中成药上市后再评价,还是经典名方的开发,都需要确切的疗效数据和分析挖掘,但针对不同的经典名方及中成药治疗慢性咽炎临床疗效与安全性之间数据分析比较研究,是现有研究的不足。

网状Meta分析可以同时评估治疗同类疾病的多种干预措施的疗效^[8],传统Meta分析用于直接证据比较,而当临床实践中缺乏直接比较的证据时,可通过对比共同的对照措施进行间接证据比较,或者合并直接证据和间接证据增加分析结果的可靠性,并按照某一结局指标的好坏进行排序,选择最优治疗方案,这种方法称为网状Meta分析。故本研

究借助网状Meta分析的方法评价古籍记载较多、疗效确切、具有明显特殊优势的经典名方及以中药为原料加工并已上市生产的中成药产品治疗慢性咽炎的疗效及安全性,为后期临床用药以及相关实验提供指导依据。

1 资料与方法

1.1 检索方法

检索数据库为中国知网、维普、万方、PubMed、Web of Science,检索时间为从建库到2020年10月的相关研究。中文检索数据库检索词为“慢性咽炎”“慢喉痹”“喉痹”,英文数据库检索词为“Chronic Pharyngitis”“Chronic Laryngitis”“Laryngitis”。

1.2 纳入标准

研究类型:经典名方及中成药治疗慢性咽炎的临床随机对照实验(randomized controlled trial, RCT);研究对象:符合下列任一诊断标准的慢性咽炎患者:《中医病证诊断疗效标准》^[9]、《中医耳鼻喉科学》^[10]、《中医耳鼻喉科常见病诊疗指南》^[11];年龄、性别、病程不限。干预措施:治疗组采用经典名方或者已经上市生产的中成药产品进行干预并且没有其他辅助措施,用法、用量、剂型不限;对照组采用西医常规疗法,包括碘喉片、复方碘甘油、5%的硝酸银溶液、呋喃西林溶液、地塞米松等有收敛消炎作用的药物以及庆大霉素、红霉素等抗生素类药物。结局指标:临床总有效率[临床总有效率=(痊愈/治愈例数+显效/有效/好转例数)/总例数。痊愈/治愈:患者咽部症状消失,检查正常;显效/有效/好转:咽部症状减轻];咽痛;咽干;咽痒;咽部异物感;干咳;咽黏膜充血水肿;淋巴滤泡增生;不良反应发生率。复发率[复发率=复发例数/临床实际随访例数,复发例数:治疗后6个月内复发的病例数,临床实际随访例数:治疗完成后6个月内实际随访的病例数]。

1.3 排除标准

(1)数据库之间重复及重复发表的文献;(2)会议论文、综述、个案分析、基础实验研究;(3)非RCT研究;(4)包含其他干预措施的研究;(5)结局指标无法提取的研究;(6)治疗组干预措施非中成药或经典名方,对照组干预措施非西医常规疗法。

1.4 资料提取

由2位研究者根据纳入要求分别进行独立的纳入研究的筛选,使用EndNote X8软件进行管理。若出现分歧,则通过讨论或咨询第3位研究人员进行决定。主要提取资料包括:第一作者、出版年份、性别、样本量、研究设计、年龄、病程、临床干预措施、疗程及结局指标。

1.5 文献质量评价

借助Review Manager 5.3中的Cochrane偏倚风险评估工具,从7个方面对纳入的RCT进行质量评估,分别为:(1)随机序列的产生;(2)分配隐藏;(3)实施者与参与者双盲;(4)结局评估中的盲法;(5)不全的数据结局;(6)选择性发表;(7)其他偏倚,并对每一个条目进行低风险、风险不明、高风险的评估。

1.6 统计学处理

本研究采用Review Manager 5.3软件对纳入研究进行质量评估及异质性检验,若异质性较小

时($P \geq 0.1$ 且 $I^2 \leq 50\%$)使用固定效应模型,否则($P < 0.1$ 或 $I^2 > 50\%$)使用随机效应模型,Stata 14.0软件对结局指标进行网状Meta分析。在一致性模型下,计数资料采用比值比(OR),区间估计采用95%CI为效应量指标,若 $P < 0.05$ 表明有统计学差异。绘制漏斗图对发表偏倚进行定性判断。借助sutra命令制作累计排序概率-秩次曲线,比较各中成药及经典名方之间的总有效率、患者咽部症状的改善情况、不良反应发生率、复发率,SUCRA值越大,干预措施越好。

2 结果

2.1 文献检索结果及其基本特征

从各数据库共检索到文献7 354篇,经过反复筛选最终纳入27项RCT研究,均为中文文献,具体筛选过程见图1。27项研究中共涉及16个中药方,包括9个中成药:口炎清颗粒1项、金嗓利咽丸1项、蓝芩口服液3项、双黄连4项、一清胶囊2项、金莲清热泡腾片3项、新癍片2项、十味龙胆花颗粒1项、清开灵滴丸1项;7个经典名方,半夏散及汤2项、补中益气汤1项、黄连阿胶汤1项、会厌逐瘀汤1项、麦门冬汤1项、养阴清肺汤2项、猪肤汤1项。总计3 924例患者,治疗组2 177例,对照组1 747例。纳入研究具体特征见表1。整理纳入的中成药及经典名方的基本信息见表2。

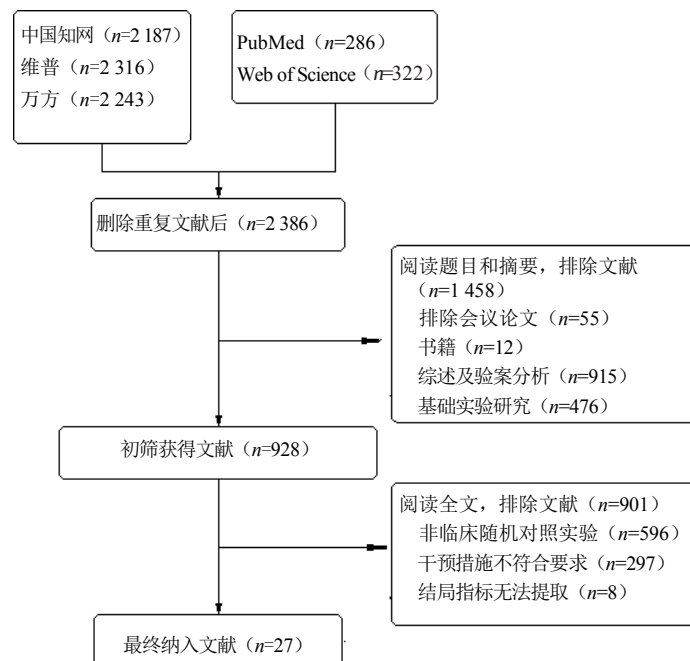


图1 纳入研究筛选流程图

Fig.1 Flow chart of included studies

表1 纳入研究的基本特征

Table 1 Basic characteristics of included studies

纳入研究	例数(男/女)	样本量(治疗组/对照组)	随机方式	年龄/岁	病程/年(治疗组/对照组)	干预措施		疗程/d	结局指标
						治疗组	对照组		
谢兴笔 ^[12] 2016	—	30/30	随机	—	—	半夏散及汤	克拉霉素片	10	abcdg
余洪刚 ^[13] 2014	27/33	33/27	随机	—	—	半夏散及汤	克拉霉素片	10	abcdefgh
梁时才 ^[14] 2007	133/131	132/132	随机	24~60	0.25~3/0.4~3	补中益气汤	西地碘含片	30	abcde
宁华英等 ^[15] 1997	59/69	85/43	随机	17~64	0.16~15	黄连阿胶汤	头孢胺苄胶囊、强的松	24	a
阳勇等 ^[16] 2020	47/33	40/40	随机数字表	27~64	2~10	会厌逐瘀汤	盐酸氨溴片	14	abdekj
李先锋 ^[17] 2014	66/57	63/60	抛硬币	28~69	0.5~4.75	麦门冬汤	复方碘甘油	10	ai
吴祥基等 ^[18] 2018	73/47	62/58	随机数字表	18~65	>0.25	清开灵滴丸	地塞米松、庆大霉素	21	aghijklmn op
赵玲 ^[19] 1994	46/62	56/52	随机	18~56	1.4~6.25	养阴清肺汤	复方新诺明片	14	a
李学杰等 ^[20] 2017	50/50	50/50	随机数字表	20~50	>0.16	养阴清肺汤	地塞米松、西地碘含片	90	aghq
聂彦阁 ^[21] 2015	74/66	70/70	随机数字表	19~65	0.25~4.25	猪肤汤	西地碘含片	28	abcdefghj
蒋立新等 ^[22] 2014	71/62	90/43	随机	18~81	0.3~15/0.3~10	口炎清颗粒	西吡氯铵含片	14	abcdefgh
孙志强等 ^[23] 2010	267/312	386/193	随机	8~76	0.17~12/0.5~10	金嗓利咽丸	阿莫西林	7	agh
王霖 ^[24] 2015	64/42	53/53	随机	16~73		蓝芩口服液	西地碘含片	14	abefi
魏巍 ^[25] 2019	68/60	64/64	随机数据表	18~70	0.25~6/0.25~7	蓝芩口服液	碘含片	30	abcdi
陈康 ^[26] 2014	40/18	30/28	随机	22~78	—	蓝芩口服液	阿莫西林	7	aghi
李晖 ^[27] 2014	31/49	40/40	随机	18~70	0.17~13/0.17~15	双黄连	地塞米松、庆大霉素	14	agh
申艳梅等 ^[28] 2011	51/21	40/32	随机	16~76	1~10以上	双黄连	阿莫西林	7~14	agh
王彦东 ^[29] 2016	64/46	55/55	随机	20~69	0.25~13/0.25~12	双黄连	阿莫西林	15	afij
杨晓红等 ^[30] 2005	34/26	30/30	随机	16~60	0.5~0.67	双黄连	地塞米松、庆大霉素	14	agh
彭建荣 ^[31] 2011	—	50/50	随机	25~50	1~15	一清胶囊	红霉素	21~28	ag
王俊伟 ^[32] 2004	124/81	155/50	随机	—	1~10	一清胶囊	红霉素	14~21	agi
赵洪峰 ^[33] 2014	—	60/60	随机	16~74	0.25~8	金莲清热泡腾片	地塞米松、庆大霉素	14	agh

续表1

纳入研究	例数(男/女)	样本量(治疗组/对照组)	随机方式	年龄/岁	病程/年(治疗组/对照组)	干预措施		疗程/d	结局指标
						治疗组	对照组		
赵秀梅等 ^[34] 2013	28/42	35/35	随机	20~60	0.08~4		地塞米松、庆大霉素	7	ai
郭维娟 ^[35] 2017	72/48	60/60	随机数字法	45~79	—		地塞米松、庆大霉素	62	aegij
刘文学等 ^[36] 2008	56/54	60/50	随机	20~65	0.17~2	新癬片	红霉素	10	a
吴禹等 ^[37] 2001	287/237	256/268	随机	21~61	0.25~7	新癬片	抗生素	7	a
张安滨 ^[38] 2002	61/105	92/74	随机	21~72	0.25~2	十味龙胆花颗粒	西地碘含片	14	af

a-临床总有效率;b-咽痛;c-咽干;d-咽痒;e-咽部异物感;f-干咳;g-咽黏膜充血水肿;h-淋巴滤泡增生;i-不良反应发生率;j-复发率;k-TNF- α ;l-CRP;m-IL-6;n-IL-1 β ;o-EGF;p-VCAM-1;q-T细胞亚群

a-total clinical effective rate; b-sore throat; c-dry throat; d-pharyngeal itching; e-pharyngeal foreign body sensation; f-dry cough. G-hyperemia and edema of pharyngeal mucosa; h-lymphatic follicular hyperplasia; i-incidence of adverse reactions; j-recurrence rate; K-TNF- α ; l-CRP; m-IL-6; n-IL-1 β ; o-EGF; P-VCAM-1; q-T cell subsets

表2 纳入经典名方及中成药的基本信息

Table 2 Include basic information of Chinese patent medicine and classic prescriptions

方名	组成	功效	适应病症
口炎清颗粒	天冬、麦冬、玄参、山银花、甘草	滋阴清热,解毒消肿	用于阴虚火旺所致的口腔炎症
金嗓利咽丸	茯苓、法半夏、枳实(炒)、青皮(炒)、胆南星、橘红、砂仁、豆蔻、槟榔、合欢皮、六神曲(炒)、紫苏梗、生姜、蝉蜕、木蝴蝶、厚朴(制)	疏肝理气,化痰利咽	用于痰湿内阻、肝郁气滞所致的咽部异物感、咽部不适、声音嘶哑;声带肥厚见上述证候者
蓝芩口服液	板蓝根、黄芩、栀子、黄柏、胖大海	清热解毒,利咽消肿	用于急性咽炎、肺胃实热证所致的咽痛、咽干、咽部灼热
双黄连	金银花、黄芩、连翘	疏风解表,清热解毒	用于外感风热所致的感冒,症见发热、咳嗽、咽痛
一清胶囊	黄连、大黄、黄芩	清热泻火解毒,化瘀凉血止血	用于火毒血热所致的身热烦躁,目赤口疮,咽喉、牙龈肿痛,大便秘结;咽炎、扁桃体炎、牙龈炎见上述证候者
金莲清热泡腾片	金莲花、大青叶、石膏、知母、地黄、玄参、炒苦杏仁	清热解毒,利咽生津,止咳祛痰	主治外感热证。症见高热、口渴、咽干、咽痛、咳嗽、痰稠,亦适用于流行性感冒、上呼吸道感染见有上述证候者
新癬片	肿节风、三七、人工牛黄、肖梵天、珍珠层粉、水牛角浓缩粉、红曲、吡啶美辛	清热解毒,活血化痰,消肿止痛	用于热毒瘀血所致的咽喉肿痛、牙痛、痹痛、肋痛、黄疸、无名肿毒等症
十味龙胆花颗粒	龙胆花、烈香杜鹃、甘草、矮紫堇、川贝母、小檗皮、鸡蛋参、螃蟹甲、藏木香、马尿泡	清热化痰,止咳平喘	用于痰热壅肺所致的咳嗽、喘鸣、痰黄,或兼发热、流涕、咽痛、口渴、尿黄、便干等症;急性气管炎、慢性支气管炎急性发作见以上证候者
半夏散及汤	桂枝、炙甘草、半夏	祛风散寒、化痰利咽	主要治疗咽痛、喉痹

续表2

方名	组成	功效	适应病症
补中益气汤	黄芪、白术、陈皮、升麻、柴胡、人参、甘草、当归	补中益气,升阳举陷	主治脾虚气陷证。饮食减少,体倦肢软,少气懒言,面色萎黄,大便稀溏,舌淡,脉虚;以及脱肛、子宫脱垂、久泻久痢,崩漏等
黄连阿胶汤	黄连、黄芩、芍药、鸡子黄、阿胶	扶阴散热	主治少阴病,心中烦,不得卧;邪火内攻,热伤阴血,下利脓血
会厌逐瘀汤	桃仁、红花、甘草、桔梗、生地、当归、玄参、柴胡、枳壳、赤芍	活血化瘀,解毒利咽	用于呃逆,慢喉暗,喉痹等属气滞血瘀者
麦门冬汤	麦门冬、半夏、人参、甘草、粳米、大枣	清养肺胃,降逆下气	主治虚热肺痿。咳嗽气喘,咽喉不利,咯痰不爽,或咳唾涎沫,口干咽燥,手足心热,舌红少苔,脉虚数。胃阴不足证。呕吐,纳少,呃逆,口渴咽干,舌红少苔,脉虚数
清开灵滴丸	胆酸、珍珠母、猪去氧胆酸、栀子、水牛角、板蓝根、黄芩苷、金银花;辅料为聚乙二醇。	清热解毒,镇静安神	用于外感风热所致发热,烦躁不安,咽喉肿痛;及上呼吸道感染、病毒性感冒、急性咽炎见上述证候者
养阴清肺汤	大生地、麦冬、玄参、生甘草、薄荷、贝母、丹皮、白芍	养阴清肺,解毒利咽	主治白喉之阴虚燥热证。喉间起白如腐,不易拭去,并逐渐扩展,病变甚速,咽喉肿痛,初起或发热或不发热,鼻干唇燥,或咳或不咳,呼吸有声,似喘非喘,脉数无力或细数
猪肤汤	猪肤	引少阴之虚火下达,甘咸润纳	少阴病,下利咽痛,胸满心烦

2.2 纳入研究的质量评价

在纳入的研究中26项采用随机数字法,1项采用抛硬币的方法,其他研究也采用随机分组进行试验,但文中并没有明确具体的随机方法。所有研究中均没有说明患者和医生是否了解分组情况、1项研究对结局评估采用了盲法。全部研究均有可提取的结局数据,没有选择性发表报告,对是否存在

其他偏倚情况均未提及,具体评估情况见图2。

2.3 临床总有效率

2.3.1 网状关系分析 对纳入的27项研究进行网状关系分析,结果如图3。图中展示了本研究中的所有干预措施关系,线越粗表示涉及的研究越多,圆点越大表示涉及的样本量越多。由图可知,纳入研究中双黄连与西药治疗慢性咽炎疗效对比的研究最多。

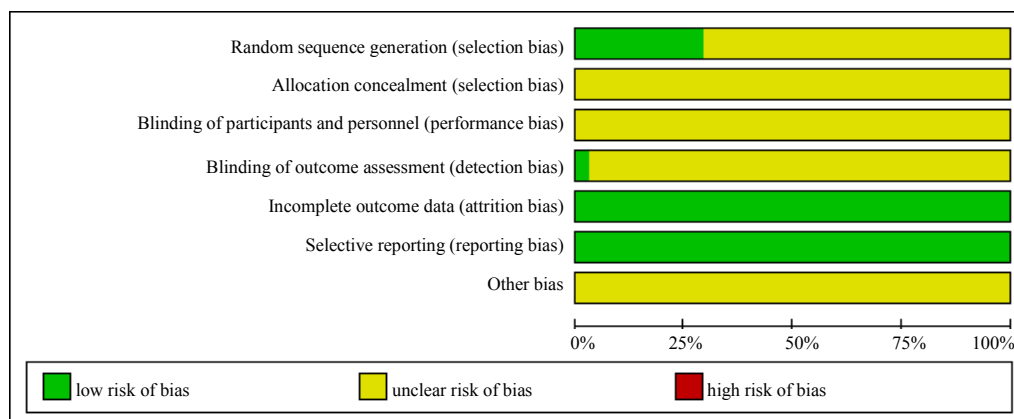


图2 纳入研究产生偏倚风险项目所占比例

Fig. 2 Proportion of projects with bias risk in included studies

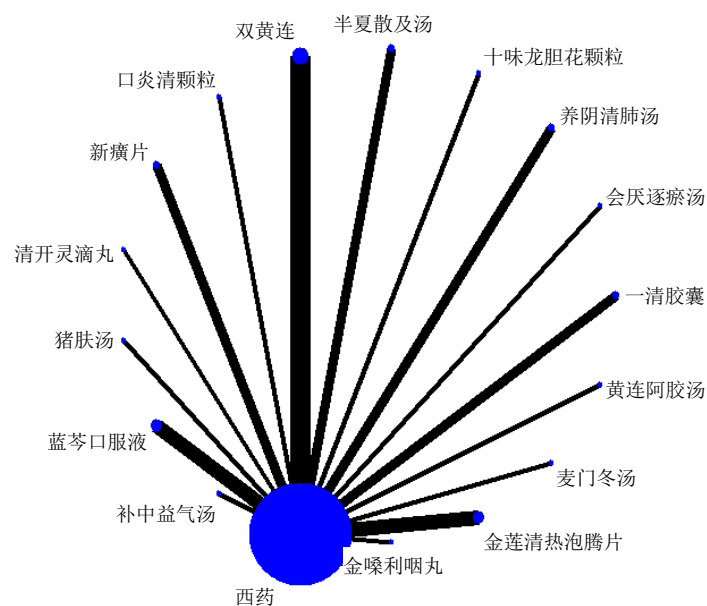


图3 纳入研究各干预措施网状结构关系图

Fig. 3 The network structure diagram of each intervention in the study was included

2.3.2 绘制森林图 基于临床总有效率进行异质性检验,结果显示 $P=0.82$, $I^2=0\%$,不存在异质性。拟合一致性模型并以OR值及95%可信区间(CI)为基础,用数值运算结果绘制不同干预措施治疗慢性咽炎总有效率的森林图,见图4。由图可知,在纳入的研究中,与单纯的西药疗法相比,会厌逐瘀汤、养阴清肺汤、猪肤汤、十味龙胆花颗粒、一清胶囊、半夏散及汤、双黄连、口炎清颗粒、补中益气汤、新癬

片、清开灵滴丸、蓝芩口服液、麦门冬汤、黄连阿胶汤、金嗓利咽丸、金莲清热泡腾片的疗效较优,差异具有统计学意义。

2.3.3 发表偏倚分析 基于临床总有效率对纳入的27项研究制作漏斗图,结果显示基本分布于中线上及两侧对称,少数研究分布分散,可能存在偏倚,见图5。

2.3.4 干预措施临床总有效率比较 借助Stata软件SUCRA命令制作累计排序概率-秩次曲线,秩次

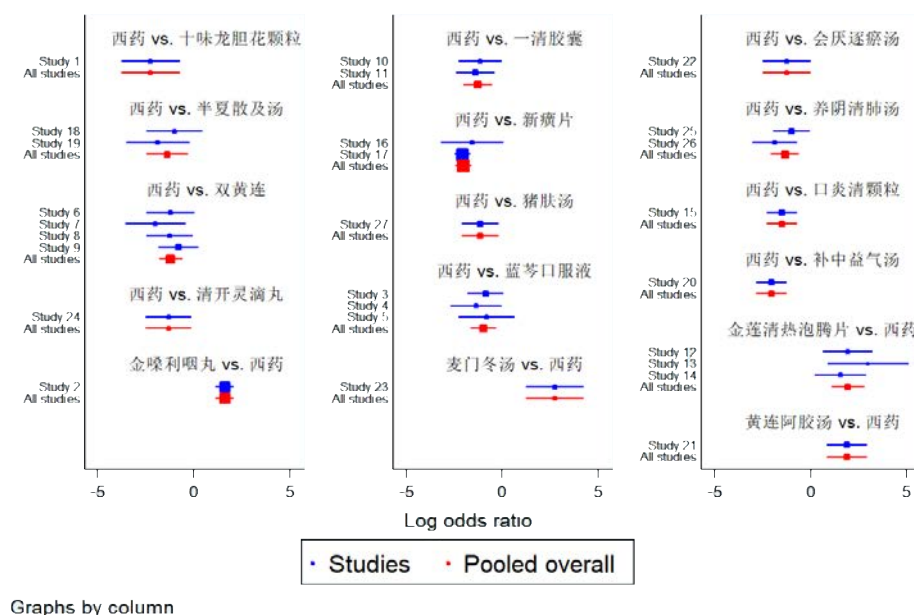


图4 总有效率的森林图

Fig. 4 Forest map of total efficiency

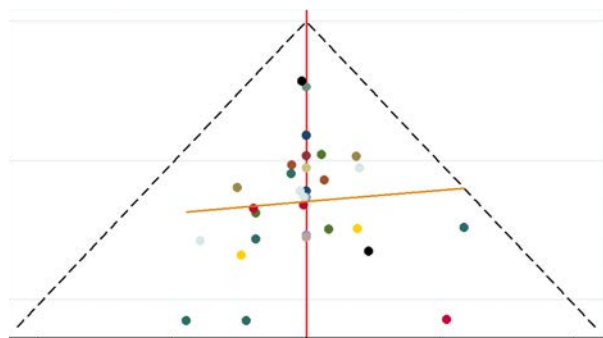


图5 总有效率的漏斗图

Fig. 5 Funnel plot of total effective rate

结果如图6。结果显示不同干预措施治疗慢性咽炎的临床总有效率的SUCRA值的具体排序为:麦门冬汤(89.6%)>新癆片(78.1%)>十味龙胆花颗粒(77.2%)>补中益气汤(75.0%)>金莲清热泡腾片(72.8%)>黄连阿胶汤(67.7%)>金嗓利咽丸(53.9%)>口炎清颗粒(48.4%)>半夏散及汤(43.1%)>养阴清肺汤(38.6%)>清开灵滴丸(39.7%)>会厌逐瘀汤(38.7%)>一清胶囊(37.0%)>双黄连(33.1%)>猪肤汤(31.2%)>蓝芩口服液(23.0%)>西药(0.4%),提示麦门冬汤可能为最佳干预措施。

2.4 咽痛、咽痒、干咳改善情况

在纳入研究中仅有2项^[16, 22]研究具体记载了药物治疗后慢性咽炎患者咽痛、咽痒、干咳等中医证候改善情况,涉及药方为口炎清颗粒、会厌逐瘀汤。经数据统计发现,与西药相比,患者咽痛、咽痒、干咳改善情况效果更优,借助Stata软件sutra命令分别制作咽痛、咽痒、干咳改善情况累计排序概率-秩次曲线,结果发现(图7)在改善咽痛方面,口炎清颗粒(76.1%)>会厌逐瘀汤(66.5%)>西药(7.3%);改善咽痒方面,口炎清颗粒(86.5%)>会厌逐瘀汤(50.9%)>西药(1.2%);改善干咳方面,会厌逐瘀汤(71.3%)>口炎清颗粒(47.8%)>西药(30.8%)。综上,根据SUCRA值的具体排序结果发现口炎清颗粒在改善患者咽痛、咽痒等方面优于会厌逐瘀汤,会厌逐瘀汤在改善患者干咳方面优于口炎清颗粒。

2.5 不良反应发生率

2.5.1 绘制森林图 在纳入研究中有5项^[26, 34-35, 39-40]研究详细记载了用药不良反应,4项^[17, 24, 29, 32]研究表示均未出现不良反应,其他研究对不良反应发生情况没有记录。以上5项研究中涉及3种中成药,分别为蓝芩口服液、金莲清热泡腾片、清开灵滴丸。

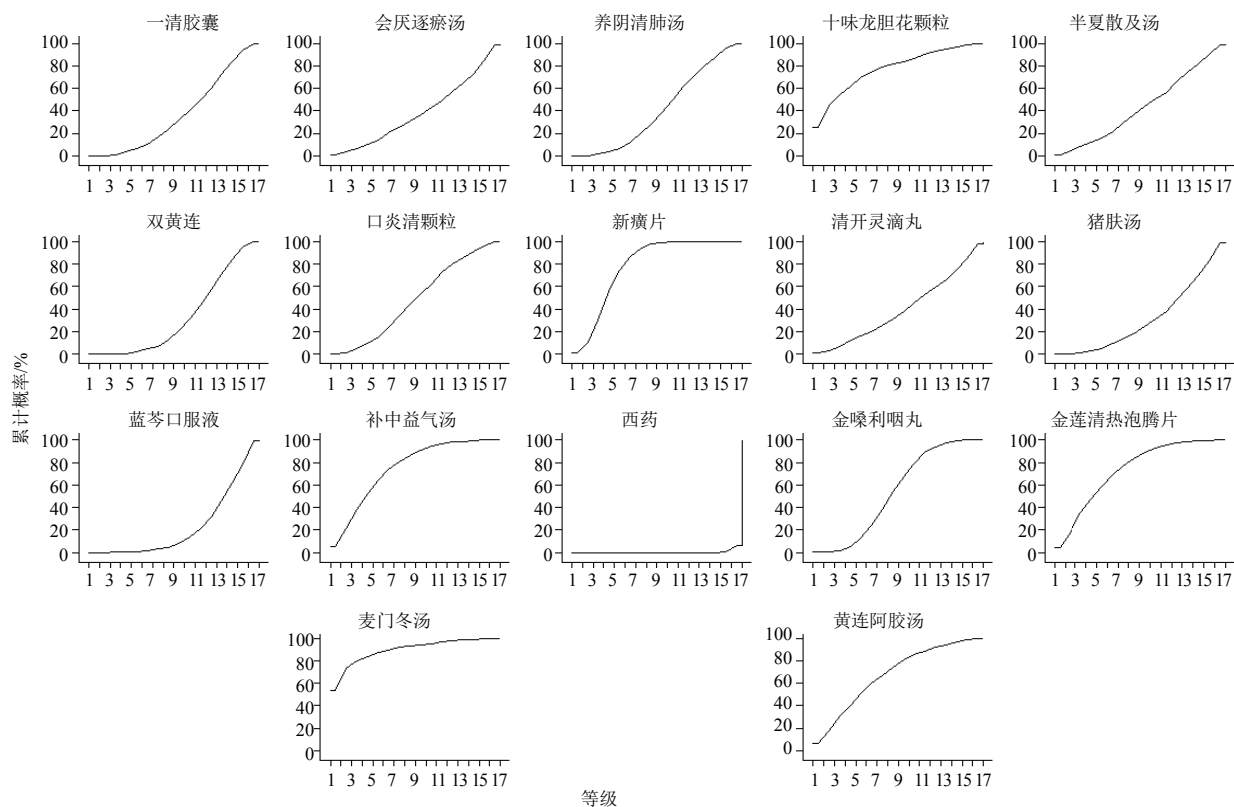


图6 总有效率的SUCRA图

Fig. 6 SUCRA chart of total effective rate

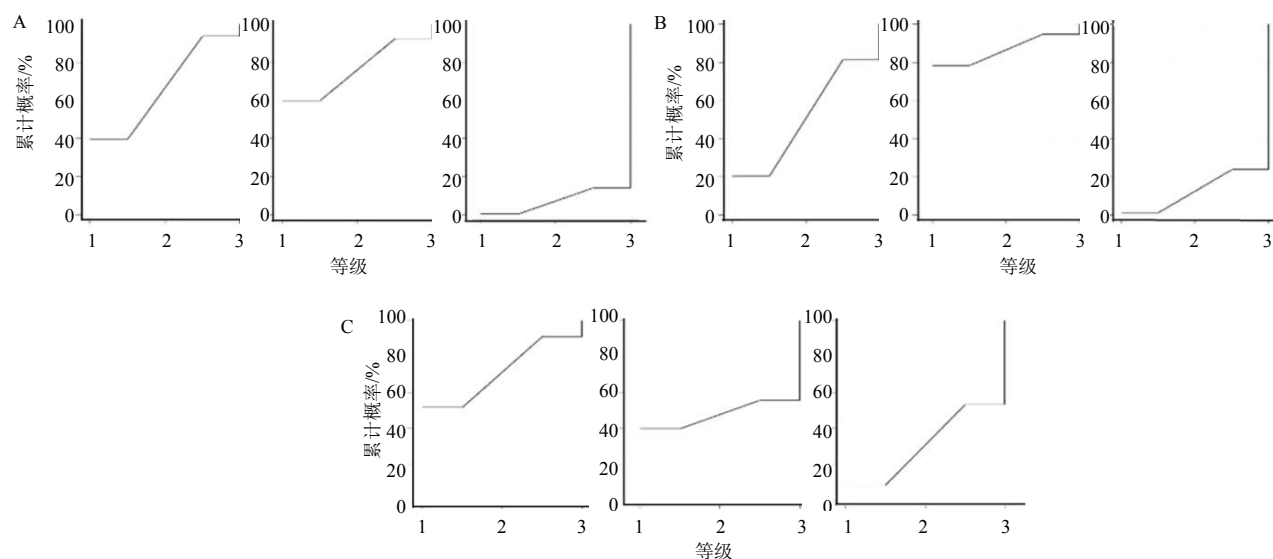


图7 咽痛(A)、咽痒(B)、干咳(C)改善情况SUCRA图

Fig. 7 SUCRA chart of the improvement of sore throat (A), itchy throat (B) and dry cough (C)

不良反应表现为腹痛、轻度恶心、头晕,而西药治疗后常出现头晕、过敏、胃肠道反应、腹痛、皮疹。基于不良反应发生率进行异质性检验,结果显示 $P=0.08$, $I^2=53\%$,说明存在异质性,所以采用随机效应模型,如图8。从图中可知蓝芩口服液、金莲清热泡腾片的不良反应发生率低于西药,而清开灵滴丸不良反应发生率高于西药。

2.5.2 不良反应发生率比较 制作累计排序概率-秩次曲线,不良反应发生率的SUCRA值的排序为清开灵滴丸(82.8%)>西药(78.1%)>蓝芩口服液(28.5%)>金莲清热泡腾片(10.6%),结果如图9。

2.6 复发率

纳入研究中仅有4项^[16,18,21,29]研究记载了药物治疗后的复发率,涉及药物为双黄连、猪肤汤、会厌逐瘀汤、清开灵滴丸。基于复发率进行异质性检验,结果显示 $P=0.94$, $I^2=0\%$,没有异质性,采用固定效应模型,如图10。从图中可知,合并效应量的 $OR=0.25$, $95\%CI=0.13\sim0.46$,差异具有统计学意义,对照组复发率高于治疗组,所以中药治疗后,患者慢性咽炎复发情况降低。制作累计排序概率-秩次曲

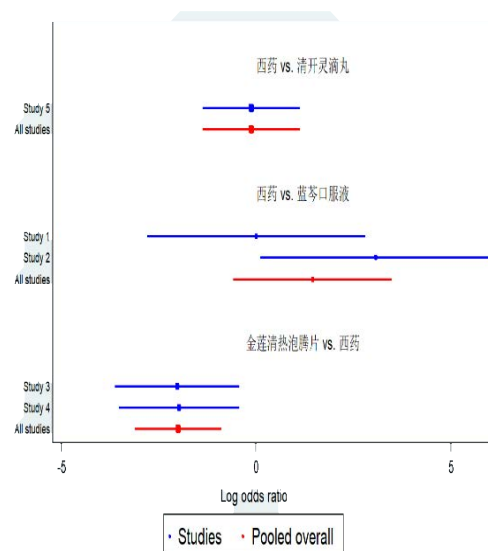


图8 不良反应发生率的森林图

Fig.8 Forest plot of incidence of adverse reactions

线,如图11,复发率SUCRA值排序为西药(99.8%)>猪肤汤(51.9%)>会厌逐瘀汤(39.8%)>双黄连(36.4%)>清开灵滴丸(22.1%)。

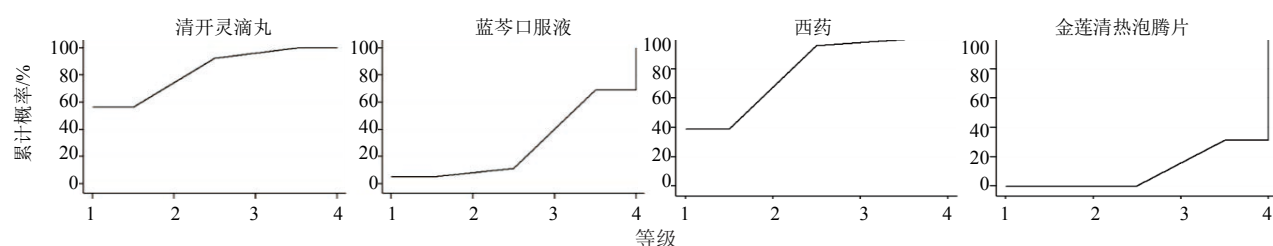


图9 不良反应发生率的累积概率图

Fig. 9 SUCRA chart of adverse reaction rate

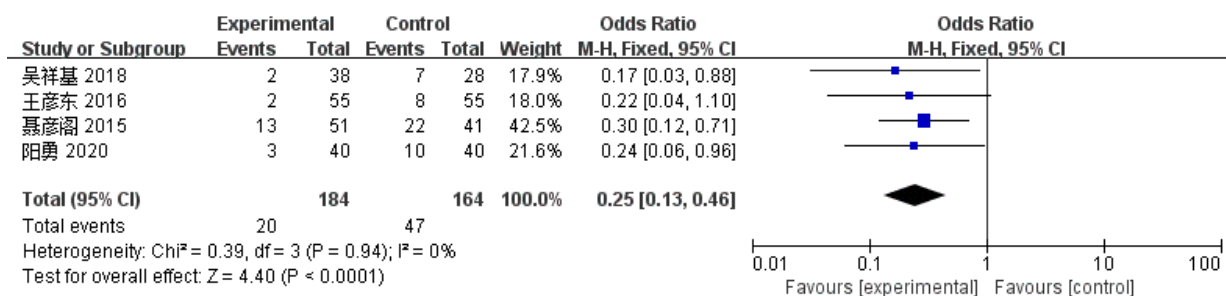


图10 复发率的森林图

Fig.10 Forest map of recurrence rate

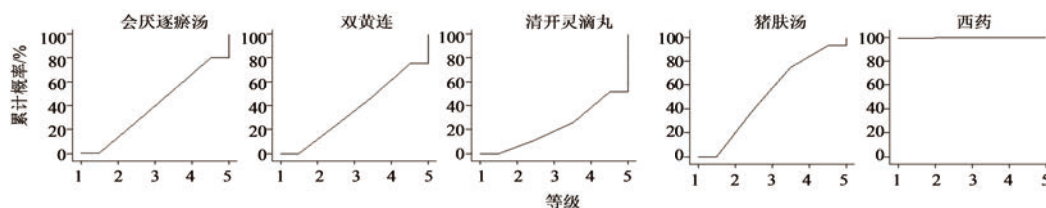


图11 复发率累积概率图

Fig. 11 Cumulative probability chart of recurrence rate

3 讨论

经典名方及中成药是治疗慢性咽炎的主要干预措施,本研究首次采用网状Meta分析的方法,基于现有临床研究数据对多种经典名方及中成药治疗慢性咽炎疗效与安全性进行间接比较,挖掘较优的干预措施,为临床用药以及后续中成药上市后评价及经典名方开发都可提供数据支持。经大量文献筛选后,以患者咽痛、咽干、咽痒、咽部异物感、干咳、咽黏膜充血水肿、淋巴滤泡增生等症状的改善为主要疗效指标,但部分研究中也慢性咽炎患者治疗前后血清中肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、C反应蛋白(CRP)、白细胞介素(IL)-6、IL-1 β 、表皮生长因子(EGF)、血管细胞粘附分子-1(VCAM-1)的含量情况,T细胞亚群的检测作为疗效指标,并发现中药可通过降低患者血清中的炎症因子、提高免疫力发挥疗效。

慢性咽炎因脏腑虚损、咽喉失养,或邪滞于咽所致,中医治疗首辨寒热虚实、定准脏腑及发病部位,药合病机,方能彰显疗效^[39]。在临床总有效率方面,网状Meta分析的结果显示:麦门冬汤>新癪片>十味龙胆花颗粒>补中益气汤>金莲清热泡腾片>黄连阿胶汤>金嗓利咽丸>口炎清颗粒>半夏散及汤>养阴清肺汤>清开灵滴丸>会厌逐瘀汤>一清胶囊>双黄连>猪肤汤>蓝芩口服液>

西药,提示麦门冬汤可能为最佳的干预措施。麦门冬汤出自《金匱要略》,用于治疗慢性咽炎患者肺阴损耗、虚火上炎,患者咽痛、干燥感、异物感等症状均得到改善。补中益气汤出自《脾胃论》,王维昌教授认为应用补中益气汤健脾气,益宗气,固卫气,兼以甘温之法清解虚热,是治愈该病的根本治法^[40]。新癪片、十味龙胆花颗粒、口炎清颗粒、一清胶囊、双黄连、清开灵滴丸、猪肤汤多用于治疗虚火喉痹,因肺肾阴虚、津液不足,令虚火上升,并循经上行至咽喉或至咽喉失养、久病成瘀而发病。黄连阿胶汤、半夏散及汤均出自《伤寒论》,黄连阿胶汤主治少阴热化而兼见心烦、不得卧之证,半夏散及汤少阴病,咽中痛主之。养阴清肺汤出自《重楼玉钥》,以养阴清肺、辛凉散瘀为主。会厌逐瘀汤多用于慢喉痹气滞血瘀者。金莲清热泡腾片清热解毒、利咽生津,多用于因风邪侵袭经络而致的慢性咽炎,对咽部异物感、咽黏膜充血水肿、淋巴滤泡增生具有改善作用。金嗓利咽丸用于治疗肝郁气结,邪痰凝滞于咽喉,以治本为出发点,疏肝解郁、养阴清肝、降逆平喘、化痰健脾^[23],患者咽黏膜充血水肿、淋巴滤泡增生症状明显好转。蓝芩口服液用于治疗邪热入里、肺胃热盛所致慢性咽炎,治以解毒消肿、清热泻火、利咽止痛^[24],有效改善患者咽部症状。综上,中医药多治以养阴清热,不同干预措施对慢性

咽炎患者的不同症状的改善情况不一。且网状Meta分析结果也显示,对于患者咽痛、咽痒改善情况,口炎清颗粒优于会厌逐瘀汤;但是对于干咳症状,会厌逐瘀汤优于口炎清颗粒。

不良反应方面,清开灵滴丸>蓝芩口服液>金莲清热泡腾片。药品说明书已记载蓝芩口服液在服用后可出现轻度腹泻,一般自行缓解,未说明具体原因。清开灵滴丸、金莲清热泡腾片的药品说明书没有记载具体不良反应,但纳入研究显示患者却出现轻度的恶心、头晕,可能和服药禁忌有关。现研究报道清开灵注射液的使用会出现皮肤、消化系统等不良反应,可能和方中致敏性成分有关。复发率方面,猪肤汤>会厌逐瘀汤>双黄连>清开灵滴丸,与临床总有效率分析的结果相比,一般临床有效率越高,复发率相对较低。

由于慢性咽炎疗效指标并不完善,临床文献中患者咽部及全身症状改善的具体记载尚不统一或有缺失。纳入的多数研究也缺乏系统和规范的不不良反应观察的记载,这在某种程度上会影响异质性;因此,有必要亟待完善该病的临床疗效评价体系,并以此为据,进行规范的临床研究,并严格把控随机、对照、平行的研究原则,提升临床研究质量。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Li Z C, Huang J L, Hu Z P. Screening and diagnosis of chronic pharyngitis based on deep learning [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2019, 16(10): E1688.
- [2] 陈其冰,王燕,李芬,等.慢性咽炎病因和发病机制研究进展[J].*听力学及言语疾病杂志*, 2019, 27(2): 224-228.
Chen Q B, Wang Y, Li F, et al. Research progress on etiology and pathogenesis of chronic pharyngitis [J]. *J Audiol Speech Pathol*, 2019, 27(2): 224-228.
- [3] 慢喉痹的诊断依据、证候分类、疗效评定——中华人民共和国中医药行业标准《中医内科病证诊断疗效标准》(ZY/T001.1-94) [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2019, 21(12): 213.
Diagnostic basis, syndrome classification and curative effect evaluation of slow throat arthralgia——Traditional Chinese Medicine Industry Standards of the People's Republic of China《Criteria for Diagnostic Efficacy of Internal Diseases and Syndromes of Traditional Chinese Medicine》(ZY/T001.1-94) [J]. *J Liaoning Univ Tradit Chin Med*, 2019, 21(12): 213.
- [4] 急喉痹的诊断依据、证候分类、疗效评定——中华人民共和国中医药行业标准《中医内科病证诊断疗效标准》(ZY/T001.1-94) [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2019, 21(12): 193.
Diagnostic basis, syndrome classification and curative effect evaluation of acute laryngeal arthralgia——Traditional Chinese Medicine Industry Standards of the People's Republic of China《Criteria for Diagnostic Efficacy of Internal Diseases and Syndromes of Traditional Chinese Medicine》(ZY/T001.1-94) [J]. *J Liaoning Univ Tradit Chin Med*, 2019, 21(12): 193.
- [5] 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.
Zhang X, Xie Y M, Li G X, et al. Advantages and problems of traditional Chinese medicine in treatment of acute pharyngitis [J]. *China J Chin Mater Med*, 2017, 42(19): 3819-3825.
- [6] 傅小欧,海霞.慢性咽炎中医药治疗研究进展[J].*中国中医药现代远程教育*, 2020, 18(8): 153-154, 169.
Fu X O, Hai X. Research progress of traditional Chinese medicine in the treatment of chronic pharyngitis [J]. *Chin Med Mod Dis Educ China*, 2020, 18(8): 153-154, 169.
- [7] 程媛媛,王秋娟.中医辨证论治慢性咽炎的治疗进展[J].*中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志*, 2015, 23(1): 79-80, 73.
Cheng Y Y, Wang Q J. Progress in treating chronic pharyngitis by TCM syndrome differentiation [J]. *Chin J Otorhinolaryngol Integrate Tradit West Med*, 2015, 23(1): 79-80, 73.
- [8] Caldwell D M. An overview of conducting systematic reviews with network meta-analysis [J]. *Syst Rev*, 2014, 3: 109.
- [9] 国家中医药管理局.中医病证诊断疗效标准[M].南京:南京大学出版社,1994: 126.
State Administration of Traditional Chinese Medicine. *Standard of Diagnosis and Treatment for Diseases and Syndromes of Traditional Chinese Medicine* [M]. Nanjing: Nanjing University Press, 1994: 126.
- [10] 王德鉴,王士贞.中医耳鼻喉科学[M].第2版.北京:人民卫生出版社,2007: 158.
Wang D J, Wang S Z. *Otorhinolaryngology of Traditional Chinese Medicine* [M]. 2th Ed. Beijing: PMPH, 2007: 158.
- [11] 中华中医药学会.中医耳鼻喉科常见病诊疗指南[M].北京:中国中医药出版社,2012: 25-26.
Chinese Society of Traditional Chinese Medicine. *Guidelines for Diagnosis and Treatment of Common Diseases in Otorhinolaryngology* [M]. Beijing: China Traditional Chinese Medicine Press, 2012: 25-26.

- [12] 谢兴笔. 半夏散及汤加味治疗寒凝痰结型慢性咽炎疗效观察 [J]. 亚太传统医药, 2016, 12(7): 146-147.
Xie X B. Pinellia Scattered and Decoction Hanning Sputum Junction efficacy of chronic pharyngitis [J]. Asia-Pac Trad Med, 2016, 12(7): 146-147.
- [13] 余洪刚, 杨利生. 半夏散及汤加味治疗寒凝痰结型慢性咽炎疗效观察 [J]. 陕西中医, 2014, 35(8): 955-956.
Yu H G. Pinellia Scattered and Decoction Hanning Sputum Junction efficacy of chronic pharyngitis [J]. Shaanxi J Tradit Chin Med, 2014, 35(8): 955-956.
- [14] 梁时才. 补中益气汤加味治疗脾胃气虚型慢性咽炎疗效观察 [J]. 广西中医药, 2007, 30(6): 27.
Liang S C. Observation on the curative effect of Buzhong Yiqi Decoction on chronic pharyngitis with Qi deficiency of spleen and stomach [J]. Guangxi J Tradit Chin Med, 2007, 30(6): 27.
- [15] 宁华英, 黄维中. 黄连阿胶汤加肉桂治疗慢性咽炎 85 例疗效观察 [J]. 贵阳中医学院学报, 1997, 19(2): 14-15.
Yu H Y, Huang W Z. Clinical observation on 85 cases of chronic pharyngitis treated with Huanglian and Ejiao Decoction and Cinnamon [J]. J Guiyang Coll Tradit Chin Med, 1997, 19(2): 14-15.
- [16] 阳 勇, 曾 飞, 陈绍宏. 会厌逐瘀汤治疗慢性咽炎临床疗效观察 [J]. 医学食疗与健康, 2020, 18(18): 44-45.
Yang Y, Zeng F, Chen S H. Clinical effect observation of Huiyan Zhuyu Decoction on chronic pharyngitis [J]. Med Diet Health, 2020, 18(18): 44-45.
- [17] 李先锋. 麦门冬汤治疗慢性咽炎随机平行对照研究 [J]. 实用中医内科杂志, 2014, 28(3): 32-33.
Li X F. Random parallel control study Maimendong soup for treating chronic pharyngitis [J]. Intern Med J Pract Tradit Chin Med Sci, 2014, 28(3): 32-33.
- [18] 吴祥基, 苏炳泽, 吴李仲, 等. 清开灵滴丸治疗慢性咽炎的疗效及对血清 EGF IL-1 β VCAM-1 的影响 [J]. 河北医学, 2018, 24(12): 1960-1965.
Wu X J, Su B Z, Wu L Z, et al. Curative efficacy of Qingkailing Dripping Pills on chronic pharyngitis and its effects on serum EGF IL-1 β VCAM-1 [J]. Hebei Med, 2018, 24(12): 1960-1965.
- [19] 赵 玲. 养阴清肺汤加减治疗慢性咽炎的疗效分析 [J]. 浙江中西医结合杂志, 1994, 4(4): 11.
Zhao L. Analysis of the effect of Yangyin Qingfei Decoction on chronic pharyngitis [J]. Zhejiang J Integr Tradit Chin West Med, 1994, 4(4): 11.
- [20] 李学杰, 曾 进. 养阴清肺汤治疗慢性咽炎疗效观察及机制探讨 [J]. 四川中医, 2017, 35(5): 146-148.
Li X J, Zeng J. Curative observation and mechanism discussion of using Yangyin Qingfei Decoction in the treatment of chronic pharyngitis [J]. Sichuan J Tradit Chin Med, 2017, 35(5): 146-148.
- [21] 聂彦阁. 猪肤汤加减治疗慢性咽炎(虚火上炎型)临床观察 [J]. 新中医, 2015, 47(8): 183-184.
Nie Y G. Clinical observation on the treatment of chronic pharyngitis with modified pig skin decoction [J]. J New Chin Med, 2015, 47(8): 183-184.
- [22] 蒋立新, 马玉坤, 曹庆松, 等. 口炎清颗粒治疗慢性咽炎 90 例疗效观察 [J]. 新中医, 2014, 46(7): 129-130.
Jiang L X, Ma Y K, Cao Q S, et al. Observation on curative effect of Kouyanqing granule on 90 cases of chronic pharyngitis [J]. J New Chin Med, 2014, 46(7): 129-130.
- [23] 孙志强, 董韶昱. 金嗓利咽丸治疗慢性咽炎 386 例 [J]. 现代中医药, 2010, 30(4): 9-10.
Sun Z Q, Dong S Y. Jinsangliyan pill for treating 386 cases of chronic pharyngitis [J]. Mod Tradit Chin Med, 2010, 30(4): 9-10.
- [24] 王 霖. 蓝芩口服液治疗慢性咽炎 53 例临床效果观察 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2015, 15(7): 178-179.
Wang L. Clinical effect of Lanqin oral liquid on 53 cases of chronic pharyngitis [J]. World Latest Med Inf, 2015, 15(7): 178-179.
- [25] 魏 巍. 蓝芩口服液治疗慢性咽炎的临床效果观察 [J]. 医学信息, 2019, 32(2): 164-165.
Wei W. Clinical observation of Lanqi Oral Liquid in treating chronic pharyngitis [J]. J Med Inf, 2019, 32(2): 164-165.
- [26] 陈 康. 蓝芩口服液治疗慢性咽炎急性发作临床观察 [J]. 医学信息, 2014(26): 608.
Chen K. Clinical observation of Lanqin Oral Liquid in the treatment of acute attack of chronic pharyngitis [J]. Med Inf, 2014(26): 608.
- [27] 李 晖. 双黄连超声雾化吸入治疗慢性咽炎疗效观察 [J]. 湖北中医杂志, 2014, 36(8): 36.
Li H. Observation on curative effect of Shuanghuanglian ultrasound atomization inhalation on chronic pharyngitis [J]. Hubei J Tradit Chin Med, 2014, 36(8): 36.
- [28] 申艳梅, 夏进娥. 双黄连超声雾化吸入治疗慢性咽炎疗效观察 [J]. 实用中医药杂志, 2011, 27(7): 443.
Shen Y M, Xia J E. Observation on curative effect of Shuanghuanglian ultrasound atomization inhalation on chronic pharyngitis [J]. J Pract Tradit Chin Med, 2011, 27(7): 443.
- [29] 王彦东. 双黄连超声雾化治疗慢性咽炎的临床疗效观察 [J]. 中国继续医学教育, 2016, 8(28): 191-192.
Wang Y D. Clinical observation on the effect of ultrasonic atomization inhalation with Shuanghuanglian in the treatment of chronic pharyngitis [J]. Chin Cont Med Edu, 2016, 8(28): 191-192.

- [30] 杨晓红, 黄继红, 陈菊仙. 双黄连注射液雾化治疗慢性咽炎疗效观察[J]. 河北医学, 2005, 11(3): 246-247.
Yang X H, Huang J H, Chen J X. Observing the effect of treatment by traditional Shuanghuanglian Injection atomization inhalation in chronic throat inflammation [J]. Hebei Med, 2005, 11(3): 246-247.
- [31] 彭建荣. 一清胶囊治疗慢性咽炎的疗效观察 [J]. 医学信息, 2011, 24(6): 2687-2688.
Peng J R. Observation of curative effect of yiqing capsule on chronic pharyngitis [J]. Med Inf, 2011, 24(6): 2687-2688.
- [32] 王俊伟. 一清胶囊治疗慢性咽炎的疗效观察 [J]. 长治医学院学报, 2004, 18(1): 51-52.
Wang J W. Observation of curative effect of yiqing capsule on chronic pharyngitis [J]. J Changzhi Med Coll, 2004, 18(1): 51-52.
- [33] 赵洪峰. 金莲清热泡腾片雾化吸入治疗慢性咽炎的临床观察 [N]. 保健时报, 2014-01-09(16).
Zhao H F: Clinical observation on the treatment of chronic pharyngitis by inhalation of Jinlian Qingre effervescent tablet [N]. Health times, 2014-01-09(16).
- [34] 赵秀梅, 米海娟, 高 艳. 金莲清热泡腾片雾化吸入治疗慢性咽炎的临床观察 [J]. 贵阳中医学院学报, 2013, 35(5): 222-224.
Zhao X M, Mi H J, Gao Y. Clinical observation on the treatment of chronic pharyngitis by inhalation of Jinlian Qingre effervescent tablet [J]. J Guiyang Coll Tradit Chin Med, 2013, 35(5): 222-224.
- [35] 郭维娟. 金莲清热泡腾片雾化吸入治疗慢性咽炎效果观察 [J]. 临床合理用药杂志, 2017, 10(13): 70-71.
Zhou W J. Effect of Jinlian Qingre Effervescent Tablet atomized inhalation on chronic pharyngitis [J]. Chin J Clin Ration Drug Use, 2017, 10(13): 70-71.
- [36] 刘文学, 杨 慧. 新癍片治疗慢性单纯性咽炎 110 例疗效观察 [J]. 社区医学杂志, 2008, 6(6): 13-14.
Liu W X, Yang H. Therapeutic effect of Xinhuang Tablet on 110 cases of chronic simple pharyngitis [J]. J Community Med, 2008, 6(6): 13-14.
- [37] 吴 禹, 李康泰. 新癍片治疗慢性咽炎的临床观察 [J]. 中国中西医结合杂志, 2001, 21(4): 308.
Wu Y, Li K T. Clinical observation of xinhuang tablet in treating chronic pharyngitis [J]. Chin J Integr Med, 2001, 21(4): 308.
- [38] 张安滨. 十味龙胆花颗粒治疗慢性咽炎 92 例 [J]. 中国中医药信息杂志, 2002, 9(1): 70-71.
Zhang A B. Treatment of 92 cases of chronic pharyngitis with Shiwei Longdan Flower Granules [J]. Chin J Inf Tradit Chin Med, 2002, 9(1): 70-71.
- [39] 吴 瑞, 王竹风, 魏军平. 浅谈慢性咽炎的中医治疗 [J]. 中医药信息, 2018, 35(5): 63-65.
Wu R, Wang Z F, Wei J P. TCM treatment for chronic pharyngitis [J]. Inf Tradit Chin Med, 2018, 35(5): 63-65.
- [40] 王宫博, 石全福, 狄舒男. 王维昌教授运用补中益气汤治疗慢性咽炎经验心得 [J]. 中医药信息, 2015, 32(5): 84-85.
Wang G B, Shi Q F, Di S N. Professor Wang Weichang's experience in treating chronic pharyngitis with Buzhong Yiqi Decoction [J]. Inf Tradit Chin Med, 2015, 32(5): 84-85.

[责任编辑 高 源]