

蒲地蓝消炎口服液不同剂量治疗小儿急性咽-扁桃体炎肺胃实热证的多中心临床研究

杜洪喆¹, 胡思源^{1*}, 钟成梁¹, 李新民¹, 武建婷², 许 华³, 姜之炎⁴, 张雅凤⁵, 王雪峰⁶, 王孟清⁷, 冯晓纯⁸, 董智波⁹, 李 坚⁹, 张启凤⁹

1. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300193
2. 天津中医药大学, 天津 300193
3. 广州中医药大学第一附属医院, 广东 广州 510504
4. 上海中医药大学附属龙华医院, 上海 200032
5. 辽宁中医药大学附属第二医院, 辽宁 沈阳 110000
6. 辽宁中医药大学附属医院, 辽宁 沈阳 110032
7. 湖南中医药大学第一附属医院, 湖南 长沙 410007
8. 长春中医药大学附属医院, 吉林 长春 130021
9. 济川药业集团股份有限公司, 江苏 泰州 225400

摘要: **目的** 评价不同剂量的蒲地蓝消炎口服液治疗小儿急性咽-扁桃体炎肺胃实热证的有效性和安全性。**方法** 采用随机、双盲、阳性药与安慰剂平行对照、多中心临床研究的方法。7家中心共入选本病证受试者324例,按照2:2:1:1的比例,随机分为蒲地蓝消炎口服液高剂量组108例(A组)、低剂量组108例(B组)、阳性药组54例(即小儿咽扁颗粒组,C组)和安慰剂组54例(D组)。疗程5d。观察咽痛、咽红肿疗效,以及咽痛起效和消失时间、中医证候疗效及其他单项症状体征疗效。**结果** ①进入全分析数据集(FAS)317例,符合方案数据集(PPS)284例,安全性分析集(SS)324例。②有效性评价:咽痛、咽红肿总有效率的组间比较,差异均有统计学意义($P<0.001$),A、B组均优于D组,且A、B组均非劣于C组、B组非劣于A组。中医证候总有效率的组间比较,差异有统计学意义($P<0.001$)。咽痛起效中位时间的组间比较,经Log-Rank检验,差异有统计学意义($P<0.05$);咽痛消失中位时间的组间比较,经Log-Rank检验,差异有统计学意义($P<0.001$)。其他单项症状总有效率的组间比较,除发热外的口臭、咳嗽、口渴、小便黄、大便干诸症,差异均有统计学意义($P<0.05$)。PPS分析与FAS分析,结论一致。③安全性评价:未报告不良反应,不良事件发生率的组间比较,差异无统计学意义;理化检查未见具有临床意义的异常改变。**结论** 蒲地蓝消炎口服液高、低剂量治疗小儿急性咽-扁桃体炎肺胃实热证,相对于安慰剂均显示出疗效优势,且非劣于阳性药小儿咽扁颗粒,其高剂量未显示出相对于低剂量组的疗效优势。试验中,各组均未发现不良反应。推荐临床应用低剂量方案治疗。

关键词: 蒲地蓝消炎口服液; 小儿咽扁颗粒; 小儿急性咽-扁桃体炎; 肺胃实热证; 多中心临床研究

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2017)04-0753-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.04.022

A multi-center clinical trial: Evaluation on effectiveness and safety of different dosages of Pudilan Xiaoyan Oral Liquid in treatment of infantile acute pharyngitis-tonsillitis with lung-stomach excess-heat syndrome

DU Hong-zhe¹, HU Si-yuan¹, ZHONG Cheng-liang¹, LI Xin-min¹, WU Jian-ting², XU Hua³, JIANG Zhi-yan⁴, ZHANG Ya-feng⁵, WANG Xue-feng⁶, WANG Meng-qing⁷, FENG Xiao-chun⁸, DONG Zhi-bo⁹, LI Jian⁹, ZHANG Qi-feng⁹

1. First Teaching Hospital of Tianjin University of TCM, Tianjin 300193, China
2. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China
3. First Teaching Hospital of Guangzhou University of TCM, Guangzhou 510504, China

收稿日期: 2016-11-12

作者简介: 杜洪喆(1972—),女,副主任医师,硕士研究生,研究方向为中医药防治小儿呼吸系统及过敏性疾病。

Tel: 18602299665 E-mail: magicre@sina.com

*通信作者 胡思源(1963—),男,教授、主任医师,博士生导师,研究方向为儿童中成药的临床评价研究。E-mail: husiyan1963@sina.com

4. Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China
5. The Second Hospital Affiliated to Liaoning Chinese Medical University, Shenyang 110032, China
6. The Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, China
7. The First Hospital Affiliated to Hunan University of TCM, Changsha 410007, China
8. Affiliated Hospital of Changchun University of TCM, Changchun 130021, China
9. Jumpcan Pharmaceutical Group Co., Ltd., Taizhou 225400, China

Abstract: Objective To evaluate the efficacy and safety of different dosages of Pudilan Xiaoyan Oral Liquid (PXOL) in treatment of infantile acute pharyngitis-tonsillitis with lung-stomach excess-heat syndrome. **Methods** A randomized controlled, double-blind, positive drug parallel controlled, and multi-center clinical trial was conducted. Totally 324 children from seven research centers were included, 108 cases in experimental high dose group (A Group), 108 cases in experimental low dose group (B Group), 54 cases in positive medicine group (Xiaoer yanbian Granula, C Group), and 54 cases in placebo group (D Group), with the ratios of 2 : 2 : 1 : 1.5 in a course. **Results** ① Totally 317 cases were in full analysis set (FAS), 284 cases in per-protocol set (PPS) and 324 cases in Safety Set (SS). ② Evaluation on effectiveness: There was significant difference ($P < 0.001$) between each two groups in the total effective rate of pharyngalgia and pharyngeal swelling. A Group and B Group were both superior to D Group, and were non-inferior to C Group. B Group was non-inferior to A Group. There was significant difference ($P < 0.001$) between each two groups in total effective rate of syndrome of traditional Chinese medicine. There was significant difference ($P < 0.05$) between each two groups in the median time of improving pharyngalgia syndrome. There was significant difference ($P < 0.001$) between each two groups in the median time of pharyngalgia syndrome disappearing. There were significant differences ($P < 0.05$) between each two groups in total effective rate of halitosis, cough, thirst, deep-colored urine, and dry stool. The analysis on PPS agrees with that of FAS. ③ Evaluation on safety: No adverse reactions in clinical significant laboratory examination were found during the trial. **Conclusion** High and low dosages of PXOL show advantages over placebo and are non-inferior to the positive medicine Xiaoer Yanbian Granula. High dose group does not show advantage comparing with low dose group. No adverse reactions are found during the trial. Low dose therapy is recommended. **Key words:** Pudilan Xiaoyan Oral Liquid; Xiaoer Yanbian Granula; acute pharyngitis-tonsillitis; lung-stomach excess-heat syndrome; multi-center clinical trial

蒲地蓝消炎口服液是济川药业集团股份有限公司生产的国药准字药物,具有清热解毒、抗炎消肿之功,用于疳肿、腮腺炎、咽炎、扁桃体炎等,投放市场多年,目前在儿科使用广泛,但该药说明书中只以“儿童酌减”标识,未提及儿童的具体用法用量,临床应用受到一定限制。为评价该药的适宜儿童剂量,天津中医药大学第一附属医院等 7 家医疗机构,进行了该药不同剂量治疗小儿急性咽-扁桃体炎的上市后再评价研究,为期临床合理使用提供依据。

1 试验设计

1.1 总体设计

采用分层区组随机、双盲双模拟、阳性药与安慰剂平行对照、多中心临床研究的方法。用 SAS 软件生成随机数字表,计划按 2 : 2 : 1 : 1 比例随机纳入 324 例本病证受试儿童,分别为高剂量组 108 例(A 组)、低剂量组 108 例(B 组)、阳性药对照组 54 例(即小儿咽扁颗粒组, C 组)和安慰剂对照组 54 例(D 组)。由天津中医药大学第一附属医院、广州中医药大学第一附属医院、上海中医药大学附属龙华医院、辽宁中医药大学附属第二医院、辽宁

中医药大学附属医院、湖南中医药大学第一附属医院、长春中医药大学附属医院共 7 家中心共同承担。

1.2 诊断标准

西医诊断标准,参照阎承先《小儿耳鼻喉科学》^[1]中小儿急性咽炎、小儿急性扁桃体炎的诊断标准。中医咽痛肺胃实热证辨证标准,参照马融主编的《中医儿科学》^[2]及 2002 年版《中药新药临床研究指导原则》^[3]。主症:咽红肿、咽痛;次症:发热、咳嗽、口渴、口臭、小便黄、大便干;舌红,苔黄,脉数有力。主症必备,次症中具备至少 2 项,参照舌脉即可辨证。

1.3 受试者选择与退出

1.3.1 纳入标准 ①符合小儿急性咽-扁桃体炎西医诊断标准;②符合中医咽痛肺胃实热证辨证标准;③年龄在 3~13 岁;④病程 ≤ 48 h;⑤体温 ≤ 38.5 °C;⑥血白细胞总数 $\leq 1.3 \times 10^9/L$,且中性粒细胞 $\leq ULN$ (参考值范围上限);⑦血 C 反应蛋白(CRP) ≤ 20 mg/L;⑧知情同意,签署知情同意书。

1.3.2 排除标准 ①合并脓毒症者;②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者，急性化脓性扁桃体炎患者；③合并心、肝、肾、内分泌、造血系统等严重原发性疾病者；④对试验用药过敏，或过敏体质者（对2种及以上食物或药物过敏者）；⑤研究者认为不宜参加临床试验者。

1.3.3 受试者退出标准 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，患者继发感染，或发生其他疾病，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；⑥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。

1.4 治疗方案

1.4.1 试验用药品的名称、规格 ①蒲地蓝消炎口服液1及其模拟剂，规格10 mL/支，批号分别为1311061、131105。②蒲地蓝消炎口服液2及其模拟剂，规格10 mL/支，批号分别为1311061、131105。③小儿咽扁颗粒及其模拟剂，规格8 g/袋，批号分别为13112043、131108。以上药物均由济川药业集团股份有限公司提供。

1.4.2 用药方案 按双盲要求，各组均口服蒲地蓝消炎口服液1或其模拟剂、蒲地蓝消炎口服液2或其模拟剂及小儿咽扁颗粒或其模拟剂3种试验用药物。各试验用药物用法用量：①蒲地蓝消炎口服液1或其模拟剂，3~5岁，每次5 mL；6~9岁，每次7.5 mL；10~13岁，每次10 mL；每日3次。②蒲地蓝消炎口服液2或其模拟剂，3~5岁，每次2.5 mL；6~13岁，每次5 mL；每日3次。③小儿咽扁颗粒或其模拟剂，3~5岁，每次4 g；6~13岁，每次8 g；每日3次。各组实际用药情况：①A组，蒲地蓝消炎口服液高剂量，3~5岁，每次7.5 mL；6~9岁，每次12.5 mL；10~13岁，每次15 mL；每日3次。②B组，蒲地蓝消炎口服液低剂量，3~5岁，每次5 mL；6~9岁，每次7.5 mL；10~13岁，每次10 mL；每日3次。③C组，小儿咽扁颗粒，3~5岁，每次4 g；6~13岁，每次8 g；每日3次。④D组，未用药。

1.4.3 疗程 各组均服药5 d。5 d以内咽部肿痛消失者随时停药。

1.4.4 合并用药 若在治疗过程中，患者体温（腋

温） $>38.5\text{ }^{\circ}\text{C}$ ，研究者可根据情况加用美林（布洛芬混悬液）治疗。

1.5 有效性评价

1.5.1 有效性评价指标 ①咽痛、咽红肿的总有效率（消失率+改善率）；②中医证候疗效的总有效率（临床痊愈率+显效率+有效率）；③咽痛起效时间和消失时间；④单项次症（发热、咳嗽、口渴、口臭、小便黄、大便干）的总有效率（消失率+改善率）。其中①②④项有2个评价点，用药满3 d与用药满5 d（或研究终点）；③项只有一个评价点，即研究终点进行评价。以①为主要疗效指标。

1.5.2 症状分级量化标准 分为正常、轻、中、重4个等级。主症分别赋0、2、4、6分，次症分别赋0、1、2、3分。分级表现：①咽痛。轻，指咽干或痛；中，指咽痛，吞咽时明显；重，指咽痛，吞咽困难。②咽红肿。轻，指咽黏膜和/或扁桃体稍充血；中，指咽黏膜和/或扁桃体充血水肿，咽后壁淋巴滤泡增生；重，指除有中度症状外，咽侧索、软腭红肿，或颌下淋巴结肿大。③发热。轻，指诊前24 h最高腋温 $37.3\sim 37.9\text{ }^{\circ}\text{C}$ ；中，指诊前24 h最高腋温 $38\sim 38.5\text{ }^{\circ}\text{C}$ ；重，指诊前24 h最高腋温 $>38.5\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。④咳嗽。轻，指偶尔咳嗽；中，指间断咳嗽，不影响休息和睡眠；重，指昼夜频繁咳嗽，影响休息和睡眠；⑤口渴。轻，指口微渴；中，指口渴；重，指口渴欲饮。⑥口臭。轻，指轻微口臭；中，指旁人可闻及明显口臭；重，指明显口臭，令人难近。⑦小便黄。轻，指尿色偏黄；中，指尿量或次数减少，色黄；重，指尿量或次数明显减少，色深黄。⑧大便干。轻，指大便头干；中，指大便干，条状；重，指大便干如球状，数日1次。

1.5.3 疗效评定标准 ①单项症状疗效评价标准。消失，症状消失，积分降至0分；改善，症状明显改善，积分降低2或1个等级；无效，症状无改善或加重，积分未减少或有所增加。②中医证候疗效标准。临床痊愈，中医临床症状、体征消失或基本消失，证候积分减少 $\geq 95\%$ ；显效，中医临床症状、体征明显改善，证候积分减少 $\geq 70\%$ 且证候积分减少 $<95\%$ ；有效，中医临床症状、体征均有好转，证候积分减少 $\geq 30\%$ ，且证候积分减少 $<70\%$ ；无效，中医临床症状、体征无明显改善，甚或加重，证候积分减少不足30%。③咽痛起效时间指咽痛下降一个级别需要的天数；咽痛消失时间指咽痛完全消失需要的天数。

1.6 安全性评价

观察指标为临床不良事件/不良反应发生率,生命体征及相关理化检查。采用我国卫生部药物不良反应监察中心推荐的评分法(1994年版),将肯定、很可能、可能、可疑4项视为药物的不良反应^[4]。

1.7 统计学方法

所有统计分析均用 SAS v9.3 软件进行。对定量数据,描述例数、均数、标准差。各组间比较,采用方差分析;若考虑协变量的影响,采用协方差分析。对生存数据,描述例数、中位时间,以及上 1/4 位、下 1/4 位时间;各组间比较,采用 Log-rank 检验。对定性数据,描述各分类例数及其所占百分比。各组间比较,采用 χ^2 检验/Fisher 精确概率法;若考虑到中心或其他因素的影响,采用 CMH χ^2 检验或 Logistic 分析。主要指标的两两比较,采用置信区间法(计算双侧 95% CI)。除特殊说明外,全部假设检验均采用双侧检验(双侧 $\alpha=0.05$)。

2 结果

2.1 入组情况

全部4组实际纳入324例,其中,317例受试者进入全分析数据集(FAS),284例受试者进入符合方案数据集(PPS),324例受试者进入安全数据集(SS)。

2.2 基线可比性分析

A组106例,男52例,女54例;平均年龄

(7.4 ± 3.4)岁;体质量(26.1 ± 10.8)kg;身高(123.4 ± 20.9)cm。B组107例,男53例,女54例,平均年龄(8.2 ± 3.5)岁,体质量(29.9 ± 12.7)kg;身高(129.1 ± 23.4)cm。C组52例,男26例,女26例,平均年龄(8.0 ± 3.8)岁,体质量(27.4 ± 11.5)kg;身高(123.9 ± 25.9)cm。D组52例,男22例,女30例,平均年龄(7.5 ± 3.4)岁,体质量(27.7 ± 10.7)kg;身高(123.7 ± 21.6)cm。各组人口学资料(性别、年龄、身高、体质量),各组中医证候计分和、单项症状评分、血常规(WBC、N、C-反应蛋白)及咽拭子细菌培养的组间比较,差异均无统计学意义,具有可比性($P>0.05$),且FAS、PPS分析结论一致。

2.3 疗效分析

2.3.1 咽痛疗效 治疗5d,各组间咽痛疗效的总体比较,经中心分层的CMH χ^2 检验,差异有统计学意义。其中,A组对D组的95%CI为(10.17%, 34.39%),B组对D组的95%CI为(11.43%, 35.15%),A组和B组均优于D组(在10%水平);A组对C组的95%CI为(-1.72%, 19.36%),B组对C组的95%CI为(-0.41%, 20.07%),A组和B组均非劣于C组(在-5%水平);B组对A组的95%CI为(-6.27%, 8.29%),B组非劣于A组(在-10%水平)。PPS分析与FAS分析结论一致。见表1。

表1 咽痛疗效总有效率的组间比较(FAS)

Table 1 Comparison on total effective rates in pharyngalgia among each group (FAS)

组别	例数	消失		显效		无效		总有效率/%
		例数	占比/%	例数	占比/%	例数	占比/%	
A(高剂量)	106	92	86.79	5	4.72	9	8.49	91.51
B(低剂量)	107	93	86.92	6	5.61	8	7.48	92.53
C(阳性药)	52	40	76.92	3	5.77	9	17.31	82.69
D(安慰剂)	52	27	51.92	9	17.31	16	30.77	69.23

总有效率=消失率+显效率,4组间比较 $P<0.001$

Total effective rate=the disappearance rate + the significant efficiency rate, $P<0.001$ controlled among four groups.

2.3.2 咽红肿疗效 治疗5d,各组间咽红肿疗效的总体比较,经中心分层的CMH χ^2 检验,差异有统计学意义。其中,A组对D组的95%CI为(20.56%, 49.18%),B组对D组的95%CI为(17.58%, 46.80%),A组和B组均优于D组(在15%水平);A组对C组的95%CI为(-0.70%, 24.28%),B组对C组的95%CI为(-3.85%, 22.07%),A组对B组均非劣于C组(在-5%水平);B组对A组的95%

CI为(-12.15%, 6.79%),B组非劣于A组(在-15%水平)。PPS分析与FAS分析结论一致。见表2。

2.3.3 中医证候疗效 治疗5d,中医证候总有效率的组间比较,差异有统计学意义。PPS分析与FAS分析结论一致。见表3。

2.3.4 咽痛起效时间 咽痛中位起效时间的组间比较,经 Log-Rank 检验,差异有统计学意义。PPS分析与FAS分析结论一致。见表4。

2.3.5 咽痛消失时间 咽痛中位消失时间的组间比较, 经 Log-Rank 检验, 差异有统计学意义。PPS 分析与 FAS 分析结论一致。见表 5。

2.3.6 其他单项症状疗效 治疗 5 d, 其他单项症

状总有效率的组间比较, 除发热外的口臭、咳嗽、口渴、小便黄、大便干诸症, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。PPS 分析与 FAS 分析结论一致。见表 6。

表 2 咽红肿疗效总有效率的组间比较 (FAS)

Table 2 Comparison on total effective rate in pharyngeal swelling among each group (FAS)

组别	例数	消失		显效		无效		总有效率/%
		例数	占比/%	例数	占比/%	例数	占比/%	
A (高剂量)	106	76	71.70	16	15.09	14	13.21	86.79
B (低剂量)	107	68	63.55	22	20.56	17	15.89	84.11
C (阳性药)	52	24	46.15	15	28.85	13	25.00	75.00
D (安慰剂)	52	12	23.08	15	28.85	25	48.08	51.93

总有效率=消失率+显效率, 4 组间比较 $P < 0.001$

Total effective rate=the disappearance rate + the significant efficiency rate, $P < 0.001$ controlled among four groups

表 3 中医证候疗效总有效率的组间比较 (FAS)

Table 3 Comparison on total effective rate in traditional Chinese medicine syndrome among each group (FAS)

组别	例数	临床痊愈		显效		有效		无效		总有效率/%
		例数	占比/%	例数	占比/%	例数	占比/%	例数	占比/%	
A (高剂量)	106	29	27.36	56	52.83	14	13.21	7	6.60	93.40
B (低剂量)	107	26	24.30	58	54.21	18	16.82	5	4.67	95.33
C (阳性药)	52	9	17.31	24	46.15	10	19.23	9	17.31	82.69
D (安慰剂)	52	1	1.92	12	23.08	19	36.54	20	38.46	61.54

总有效率=临床痊愈率+显效率+有效率, 4 组间比较 $P < 0.001$

Total effective rate = the recovery rate + the significant efficiency rate + the efficiency rate, $P < 0.001$ controlled among four groups

表 4 各组受试者咽痛起效时间组间比较 (FAS)

Table 4 Comparison on onset time of pharyngalgia among each group (FAS)

组别	起效总例数 (删失率/%)	起效时间/d (可信区间)		
		25%	50%	75%
A (高剂量)	100 (5.00)	1.0 (1.0~2.0)	2.0 (0.0~0.0)	3.0 (2.0~3.0)
B (低剂量)	101 (2.97)	1.0 (1.0~2.0)	2.0 (0.0~0.0)	3.0 (2.0~3.0)
C (阳性药)	48 (8.33)	2.0 (2.0~3.0)	2.0 (0.0~0.0)	2.0 (2.0~3.0)
D (安慰剂)	49 (22.45)	1.0 (1.0~2.0)	2.0 (1.0~2.0)	4.0 (3.0~0.0)

4 组间比较 $P < 0.05$

$P < 0.05$ controlled among four groups

表 5 各组受试者咽痛消失时间的组间比较 (FAS)

Table 5 Comparison on onset time of pharyngeal swelling among each group (FAS)

组别	起效总例数 (删失率/%)	消失时间/d (可信区间)		
		25%	50%	75%
A (高剂量)	100 (10.00)	2.0 (2.0~3.0)	3.0 (0.0~0.0)	4.0 (0.0~0.0)
B (低剂量)	101 (5.94)	2.0 (2.0~3.0)	3.0 (3.0~4.0)	4.0 (0.0~0.0)
C (阳性药)	48 (16.67)	3.0 (2.0~3.0)	4.0 (3.0~4.0)	4.0 (4.0~5.0)
D (安慰剂)	49 (40.82)	4.0 (2.0~4.0)	4.0 (4.0~5.0)	5.0 (5.0~0.0)

4 组间比较 $P < 0.001$

$P < 0.001$ controlled among four groups

表6 各组其他单项症状总有效率的组间比较 (FAS)

Table 6 Comparison on total effective rates of single symptom among each group (FAS)

症状	组别	例数	消失		改善		无效		总有效	
			例数	占比/%	例数	占比/%	例数	占比/%	例数	占比/%
发热	A (高剂量)	75	70	93.33	0	0.00	5	6.67	70	93.33
	B (低剂量)	71	69	97.18	0	0.00	2	2.82	69	97.18
	C (阳性药)	32	28	87.50	0	0.00	4	12.50	28	87.50
	D (安慰剂)	30	26	86.67	1	3.33	3	10.00	27	90.00
*咳嗽	A (高剂量)	76	49	64.47	6	7.89	21	27.63	54	72.36
	B (低剂量)	74	45	60.81	10	13.51	19	25.68	55	74.32
	C (阳性药)	33	19	57.58	4	12.12	10	30.30	23	69.70
	D (安慰剂)	33	8	24.24	7	21.21	18	54.55	15	45.45
***口渴	A (高剂量)	89	67	75.28	6	6.74	16	17.98	73	82.02
	B (低剂量)	95	77	81.05	4	4.21	14	14.74	81	85.26
	C (阳性药)	48	31	64.58	3	6.25	14	29.17	34	70.83
	D (安慰剂)	47	19	40.43	4	8.51	24	51.06	23	48.94
*口臭	A (高剂量)	71	60	84.51	2	2.82	9	12.68	62	87.33
	B (低剂量)	71	57	80.28	3	4.23	11	15.49	60	84.51
	C (阳性药)	35	23	65.71	1	2.86	11	31.43	24	68.57
	D (安慰剂)	30	17	56.67	1	3.33	12	40.00	18	60.00
***小便黄	A (高剂量)	98	68	69.39	3	3.06	27	27.55	71	72.45
	B (低剂量)	100	65	65.00	10	10.00	25	25.00	75	75.00
	C (阳性药)	48	19	39.58	7	14.58	22	45.83	26	54.16
	D (安慰剂)	45	12	26.67	5	11.11	28	62.22	17	37.78
*大便干	A (高剂量)	78	47	60.26	10	12.82	21	26.92	57	73.08
	B (低剂量)	80	55	68.75	6	7.50	19	23.75	61	76.25
	C (阳性药)	41	22	53.66	4	9.76	15	36.59	26	63.42
	D (安慰剂)	37	13	35.14	5	13.51	19	51.35	18	48.65

总有效率=消失率+改善率, 经以中心分层的 CMH- χ^2 检验, 各项症状 4 组间比较, * $P<0.05$ *** $P<0.001$

Total effective rate = disappearance rate + improving rate, the stratification of the CMH- χ^2 test, the symptoms among four groups, * $P<0.05$ *** $P<0.001$

2.4 安全性分析

试验中, 研究者共报道不良事件 4 例, 其中 A 组为 1 例气管炎(0.93%)、D 组为 1 例发热(1.85%)、C 组 2 例均为发热(3.70%), 研究者均判断与试验药无关, 不视为不良反应。临床不良事件/不良反应发生率的组间比较, 差异均无统计学意义。各项实验室理化检查指标, 检查项目异转率的组间比较, 差异均无统计学意义。各访视点生命体征各项指标(体温、呼吸、心率、血压)测定值的组间比较, 差异均无统计学意义。

3 讨论

小儿急性咽炎, 即咽黏膜、黏膜下组织的急性炎症, 常累及咽部淋巴组织, 临床以咽痛、咽干、

咽黏膜充血等症状为主要表现, 是耳鼻咽喉科的常见疾病之一。扁桃体为咽淋巴组织中最大者, 急性感染后可分为急性充血性扁桃体炎和化脓性扁桃体炎。其中, 急性充血性扁桃体多由病毒感染引起, 可归入急性咽炎^[5-7]。中医学认为, 本病属于“急喉痹”“乳蛾”范畴, 系外邪侵袭, 上犯咽喉, 或肺胃热盛, 上攻咽喉而发, 以风热证、肺胃实热证多见^[8]。

蒲地蓝消炎口服液主要由蒲公英、苦地丁等组成, 现代药理研究证明其具有良好的抗病毒、抑菌、镇痛、抗炎以及提高机体免疫作用, 临床治疗小儿咽炎、扁桃体炎、手足口病有效^[9-13]。小儿咽扁颗粒主要由金银花、射干、金果榄等组成, 有清热利咽、解毒止痛的功效, 临床常用于肺实热引起的咽

喉肿痛、咽炎，属于安全有效、同类可比之剂。

本试验的目的，是通过随机对照试验研究，为蒲地蓝消炎口服液治疗以病毒感染为主的小儿急性咽-扁桃体炎肺胃实热证推荐临床使用剂量。试验结果表明，该药高、低剂量均显示出相对于安慰剂的疗效优势，且非劣于临床常用的小儿咽扁颗粒。但该药的高剂量与低剂量相比，未显示出疗效优势，且在咽痛、咽红肿主要指标的改善方面，低剂量非劣于高剂量组。试验中，该药高、低剂量组均未发现不良反应。因此，考虑到高剂量的用药成本，推荐临床上以蒲地蓝消炎口服液低剂量方案治疗小儿急性咽-扁桃体炎肺胃实热证。

参考文献

- [1] 阎承先. 小儿耳鼻咽喉科学 [M]. 第 2 版. 天津: 天津科学技术出版社, 2000.
- [2] 马 融, 韩新民. 卫生部“十二五”规划教材·中医儿科学 [M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2012.
- [3] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学 [M]. 第 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2002.
- [7] 韩德民. 全国高等学校医学规划教材·耳鼻咽喉头颈科学 [M]. 第 2 版. 北京: 高等教育出版社, 2005.
- [8] 王永钦. 中医耳鼻咽喉口腔科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005.
- [9] 吴艳玲, 朴惠善. 蒲公英的药理研究进展 [J]. 时珍国医国药, 2004, 15(8): 519-520.
- [10] 侯家玉. 卫生部“十一五”规划教材·中药药理学 [M]. 第 2 版. 北京: 中国中医药出版社, 2007.
- [11] 宋修云, 俞腾飞, 亚文志. 蒙药苦地丁的药理作用及临床应用研究概况 [J]. 内蒙古医学院学报, 2008, 30(6): 449-451.
- [12] 郭可瑜. 蒲地蓝消炎口服液治疗 162 例小儿急性扁桃体炎与急性咽炎的疗效 [J]. 实用医技杂志, 2006, 13(9): 1560-1561.
- [13] 臧亚勤, 徐 亮, 沈耀红. 蒲地蓝消炎口服液联合重组人干扰素 $\alpha 1b$ 注射液治疗普通型手足口病的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2016, 31(12): 1967-1970.