

咽喉清口含片治疗急性咽炎外感风热证的 Ⅱ期临床试验研究*

李一圣¹ 李文周¹ 卫平² 邱书奇¹

[摘要] 目的:初步评价咽喉清口含片治疗急性咽炎外感风热证的有效性和安全性,探讨最佳安全的有效剂量。方法:采用随机、双盲、单模拟、安慰剂平行对照、剂量探索的多中心临床试验设计,将 288 例急性咽炎外感风热证患者分为低剂量组、高剂量组和安慰剂组。以咽痛或吞咽痛、咽干灼热、中医证候、咽部体征等分析为有效性评价指标,观察生命体征、实验室检查指标、不良事件的安全性评价指标。结果:各有效性评价指标高剂量组、低剂量组与安慰剂组比较,差异均有统计学意义($P < 0.01$);高、低剂量组比较差异无统计学意义($P > 0.01$)。3 组均无严重不良事件发生,一般不良事件和不良反应发生率比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。结论:咽喉清口含片治疗急性咽炎外感风热证安全、有效,推荐Ⅲ期临床试验剂量为每天 8 片,疗程 5 d。

[关键词] 口含片;咽炎;临床试验

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2016.15.002

[中图分类号] R766.14 **[文献标志码]** A

The phase Ⅱ clinical trial of Yanhouqing buccal tablets in the treatment of acute pharyngitis of external wind heat type

LI Yisheng¹ LI Wenzhou¹ WEI Ping² QIU Shuqi¹

(¹Shenzhen Longgang ENT Hospital & Shenzhen ENT Institute, Shenzhen, 518100, China; ²Shenzhen Pingshan Maternal and Child Health Hospital)

Corresponding author: LI Yisheng, E-mail: 825109331@qq.com

Abstract Objective: The aim of this study is to preliminary evaluate the clinical efficacy and safety of Yanhouqing buccal tablets in the treatment of acute pharyngitis of external wind heat type and explore the safe and effective dose. **Method:** Design of multi-center clinical trial with randomized, double-blind, single-analog, placebo-controlled, dose exploration. 288 patients were divided into three groups: low dose group, high dose group and placebo group. The effectiveness evaluation indexes was analysis of pharyngalgia orodynophagia, throat burning, TCM syndrome and pharyngeal signs, and the safety was evaluated by vital sign, lab examination indexes and adverse events. **Result:** The results showed that there was the statistically significant difference between high/low dose group and placebo group ($P < 0.01$), and no significant difference between high and low dose groups ($P > 0.01$) among the effectiveness evaluation indexes. There were no serious adverse events. The adverse events and adverse reactions in the three groups has no statistical significance ($P > 0.05$). **Conclusion:** Yanhouqing buccal tablets is safe and effective in the treatment of acute pharyngitis of-external wind heat type. We recommend 8 tablets per day and treat for 5 days in phase Ⅲ clinical trials.

Key words buccal tablets; pharyngitis; clinical trial

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^[1],属祖国医学“急喉痹”范畴。咽喉清口含片是中药六类新药,具清热解毒、化痰利咽功能,用于治疗外感风热型急性咽炎。本研究以安慰剂为对照,初步评价咽喉清口含片治疗急性咽炎外感风热证的有效性和安全性,探索最佳安全有效剂量^[2]。现将结果总结如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

试验病例来自于 2012-03—2012-09 广州中医药大学第一附属医院、天津中医药大学第一附属医院、浙江中医药大学附属第一医院、湖南中医药大学第一附属医院和江西中医学院附属医院收治的急性咽炎患者。

1.2 病例选择标准^[2-7]

诊断标准:①西医诊断:参照田勇泉主编的《耳鼻咽喉头颈外科学》第 7 版(人民卫生出版社),符合急性咽炎诊断标准。②中医诊断:参照王士贞主编的《中医耳鼻咽喉科学》(中国中医药出版社)和《中药新药治疗急性咽炎的临床研究指导原则》

* 基金项目:深圳市耳鼻咽喉疾病重点实验室项目(No: ZDSYS201506050935272)

¹ 深圳市龙岗区耳鼻咽喉医院 深圳市耳鼻咽喉研究所(广东深圳,518100)

² 深圳市坪山新区妇幼保健院

通信作者:李一圣, E-mail: 825109331@qq.com

(2002 版),符合急性咽炎外感风热证的临床证候。

纳入标准:①符合急性咽炎西医诊断;②符合中医辨证为外感风热证;③年龄 18~65 岁,性别不限;④急性起病,病程在 48 h 之内;⑤自愿受试,已签署知情同意书。

排除标准:因麻疹、猩红热、流感、粒细胞缺乏症、传染性单核细胞增多症、白血病、急性颈动脉炎等引起咽部症状或炎症;体温(腋下) > 38.0℃; WBC > 正常值上限;伴发肺炎、支气管炎、化脓性扁桃体炎;已使用治疗急性咽炎的中西药物;需合并使用其他药物治疗;具有严重原发性心血管、肝脏、肾脏、血液系统和肺脏疾病,或影响生存的严重疾病;肝肾功能检查异常者;合并有神经、精神疾患而无法合作或不愿合作者;怀疑或确有酒精、药物滥用史,或根据研究者判断、具有降低入组可能性或使入组复杂化的其他情况;妊娠、哺乳期妇女或近期有生育计划;已知或怀疑对本试验药物过敏或过敏体质;近 3 个月内参加过其他临床试验。

脱落标准:①出现过敏反应或严重不良事件;②患者发生其他并发症和特殊生理变化,不宜继续接受试验者;③受试者依从性差;④患者不愿意或不可能继续进行临床试验;⑤受试者不再接受用药及检测而失访者。

1.3 样本量及分组

样本随机分为安慰剂组、低剂量组和高剂量组,每组 96 例,共 288 例。

1.4 治疗方法

①试验药物:咽喉清口含片:0.5 g/片;安慰剂:0.5 g/片。②治疗方案:低剂量组为咽喉清口含片 8 片+模拟剂 4 片;高剂量组为咽喉清口含片 12 片;对照组为模拟剂 12 片。含服 1 片/次,1 次/h,12 次/d,试验周期 5 d。

1.5 观察指标

筛选指标:尿妊娠试验(育龄期妇女),用药前检查记录 1 次。

安全性指标:①生命体征,用药前、用药第 3 天及用药结束后各观察 1 次。②血常规、尿常规、粪常规,用药前后各检查 1 次。③肝功能、肾功能、空腹血糖,用药前后各检查 1 次。④12 导联心电图,用药前后各检查 1 次。

疗效性指标:①主要症状(咽痛或吞咽痛、咽干灼热):以日记卡形式每天观察记录。②中医证候评分(表 1):用药前 2~0 d、用药第 3 天、用药结束后 24 h 内各记录 1 次。③咽部体征(表 2):用药前 2~0 d、用药第 3 天、用药结束后 24 h 内各记录 1 次。

1.6 疗效判定标准

①主要疗效:主要症状(咽痛或吞咽痛、咽干灼热):消失率/消失时间(消失时间=从首次服药开

始至主要症状消失的时间)。②次要疗效判定标准:中医证候疗效参考《中药新药治疗急性咽炎的临床研究指导原则》2002 版;主要咽部体征消失率。

1.7 统计学分析

采用 SAS 9.1.3 软件进行统计学分析。

表 1 中医证候分级量化表

症状	分级
主症	
咽痛或吞咽痛	0 分=无;2 分=咽痛或微痛; 4 分=咽痛较重,吞咽时明显; 6 分=疼痛连耳,吞咽困难
咽干灼热	0 分=无;2 分=微咽干,口不渴; 4 分=咽干灼热,口渴不多饮; 6 分=咽干欲多饮
次症	
发热恶寒	0 分=无;2 分=有
咳嗽咯痰	0 分=无;2 分=有
声嘶	0 分=无;2 分=有

表 2 咽部体征分级评价表

体征	分级
咽部黏膜充血	无;轻=咽黏膜轻微充血; 中=咽黏膜明显充血水肿; 重=咽黏膜弥漫性充血、严重水肿
咽后壁淋巴滤泡红肿	无;轻=咽后壁淋巴滤泡轻度充血; 中=明显充血肿大; 重=严重充血肿大或中心黄白色点状分泌物
咽侧索红肿	无;轻=咽侧索轻度充血肿胀; 中=咽侧索红肿明显; 重=咽侧索红肿,有黄白色分泌物
悬雍垂软腭红肿	无;轻=悬雍垂、软腭轻微充血; 中=悬雍垂、软腭明显充血水肿; 重=悬雍垂、软腭弥漫性充血,严重水肿
下颌下淋巴结肿大	无;有

2 结果

2.1 病例资料

入组受试者 288 例,随机分为安慰剂组、高剂量组和低剂量组,每组 96 例。其中安慰剂组、高剂量组和低剂量组违背入选标准分别为 5 例、5 例和 1 例,入选合格后脱落分别为 1 例、4 例和 3 例;入选合格病例中共完成观察 269 例。除上述违背入选标准和脱落病例外,安慰剂组另有 1 例用药依从性差病例和 3 例超窗病例。

3 组患者人口学特征、身高、体重、BMI、生命

体征及病史相关特征的差异均无统计学意义($P>0.05$)。其他过敏史3组间差异有统计学意义($P<0.05$),但对本试验无临床意义。见表3。

2.2 有效性分析

2.2.1 咽痛或吞咽痛消失率分析 高剂量组累计消失率从72 h开始与安慰剂组比较,差异均有统计学意义($P<0.01$);低剂量组累计消失率从48 h开始与安慰剂组比较,差异均有统计学意义($P<0.01$);各时点高、低剂量组比较差异均无统计学意义($P>0.01$)。见表4。

2.2.2 咽干灼热消失率分析 高剂量组累计消失率从72 h开始与安慰剂组比较,差异均有统计学意义($P<0.01$);低剂量组累计消失率从96 h开始

与安慰剂组比较,差异均有统计学意义($P<0.01$);各时点高、低剂量组比较差异均无统计学意义($P>0.01$)。见表5。

2.2.3 中医证候分析 安慰剂组总有效率为76.09%(70/90),高剂量组为96.55%(84/87),低剂量组为96.77%(90/93)。高、低剂量组分别与安慰剂组比较,差异均有统计学意义($P<0.01$);高、低剂量组比较差异无统计学意义($P>0.01$)。

安慰剂组痊愈+显效率为32.61%(30/92),高剂量组为80.46%(70/87),低剂量组为78.49%(73/93)。高、低剂量组分别与安慰剂组比较,差异均有统计学意义($P<0.01$);高、低剂量组比较差异无统计学意义($P>0.01$)。

表3 3组患者一般资料比较

项目	安慰剂组	低剂量组	高剂量组
例数(男/女)	92(41/51)	93(32/61)	87(34/53)
年龄/岁	35.304±13.110	38.065±14.683	36.276±14.066
体重/kg	60.576±9.767	58.799±8.908	58.311±9.764
身高/cm	165.620±7.994	164.097±7.009	164.322±7.793
BMI	22.018±2.631	21.790±2.655	21.498±2.571
体温/℃	36.721±0.446	36.756±0.463	36.739±0.424
呼吸/(次·分 ⁻¹)	18.033±1.572	17.989±1.772	18.149±1.775
心率/(次·分 ⁻¹)	71.054±10.904	72.849±12.141	72.000±10.839
收缩压/mmHg	115.207±11.649	114.387±11.116	114.092±11.496
舒张压/mmHg	75.707±6.734	76.269±7.350	77.437±6.386
病程/h	27.924±11.548	26.57±10.798	26.391±10.521
药物过敏史/例	1	1	2
其他过敏史/例	0	0	4
合并疾病及用药/例	2	5	3

表4 咽痛或吞咽痛消失率比较 例(%)

项目	安慰剂组	低剂量组	高剂量组
24 h内累计			
消失	0(0)	1(1.08)	0(0)
未消失	92(100.00)	92(98.92)	87(100.00)
48 h内累计			
消失	3(3.26)	13(13.98) ¹⁾	10(11.49)
未消失	89(96.74)	80(86.02)	77(88.51)
72 h内累计			
消失	9(9.78)	31(33.33) ¹⁾	39(44.83) ¹⁾
未消失	83(90.22)	62(66.67)	48(55.17)
96 h内累计			
消失	20(21.74)	67(72.04) ¹⁾	64(73.56) ¹⁾
未消失	72(78.26)	26(27.96)	23(26.44)
120 h内累计			
消失	30(32.61)	67(72.04) ¹⁾	65(74.71) ¹⁾
未消失	62(67.39)	26(27.96)	22(25.29)

与安慰剂组比较,¹⁾ $P<0.01$ 。

表5 咽干灼热消失率比较分析

项目	安慰剂组	低剂量组	高剂量组
24 h内累计			
消失	0(0)	1(1.15)	2(2.15)
未消失	92(100.00)	86(98.85)	91(97.85)
48 h内累计			
消失	3(3.26)	9(10.34)	10(10.75)
未消失	89(96.74)	78(89.66)	83(89.25)
72 h内累计			
消失	9(9.78)	25(28.74)	18(19.35) ¹⁾
未消失	83(90.22)	62(71.26)	75(80.65)
96 h内累计			
消失	17(18.48)	53(60.92) ¹⁾	51(54.84) ¹⁾
未消失	75(81.52)	34(39.08)	42(45.16)
120 h内累计			
消失	23(25.00)	55(63.22) ¹⁾	53(56.99) ¹⁾
未消失	69(75.00)	32(36.78)	40(43.01)

与安慰剂组比较,¹⁾ $P<0.01$ 。

2.2.4 咽部体征分析 治疗后咽部黏膜充血消失率、咽侧索红肿消失率及悬雍垂、软腭红肿消失率：高、低剂量组分别与安慰剂组比较，差异均有统计学意义($P<0.01$)；高、低剂量组比较差异无统计学意义($P>0.01$)。治疗后咽后壁淋巴滤泡红肿消失率：高剂量组与安慰剂组比较，差异有统计学意义($P<0.01$)；低剂量组与安慰剂组、高剂量组与低剂量组比较差异均无统计学意义($P>0.01$)。治疗后下颌下淋巴结肿大消失率：两两比较差异均无统计学意义($P>0.01$)。见表 6。

2.3 安全性结果

纳入安全性分析者共 285 例，高剂量组 94 例，低剂量组 95 例，安慰剂组 96 例。3 组各时点生命体征比较，差异均无统计学意义($P>0.05$)。血常规、尿常规、粪常规、肝肾功能、空腹血糖以及心电图治疗后正异变化情况，组间差异均无统计学意义($P>0.05$)。

不良事件方面，高剂量组出现 2 例 2 件，与药物相关 1 例 1 件，表现轻度转氨酶升高；低剂量组出现 4 例 4 件，与药物相关 1 例 1 件，表现轻度胃痛；安慰剂组出现 1 例 1 件，不可能与药物相关。3 组均无严重不良事件。3 组不良事件/不良反应发生率比较，差异均无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

急性咽炎是由病毒、细菌感染或物理化学因素

刺激等引起咽黏膜及黏膜下组织的急性炎症，临床发病率约为 5%^[8]。主要表现为咽干、咽痛、咽部异物感、吞咽不适等。若治疗不及时，可引起中耳炎、鼻窦炎等并发症。若病菌或其毒素进一步侵入血液循环，可引起诸多全身并发症^[9]。中医有“咽喉口腔诸病皆属于火”之说，多因外感风热，宜疏风解表、清热解毒治疗^[10]。

目前，急性咽炎西医治疗以抗病毒药物和抗生素为主，而细菌耐药及抗生素副作用也不容忽视。Zwart 等^[11]指出对大多数儿童急性咽炎患者，除非存在链球菌感染，否则，没有理由应用抗生素治疗。朱江等^[12]则通过细菌分离培养和药敏试验，表明在治疗急性咽炎的过程中若盲目使用抗生素，将进一步破坏体内微生态平衡而促进耐药株的增长。随着祖国医学的发展，中医治疗急性咽炎积累了丰富的经验。本方剂由金银花、桔梗、射干等十五味中药组成，药理学研究表明：咽喉清口含片对二甲苯所致小鼠耳廓肿胀及角叉菜胶所致足跖肿胀均有较明显抑制作用；对热刺激所致小鼠疼痛以及热水所致小鼠疼痛均有明显的镇痛作用；可抑制氨水所致小鼠咳嗽反应，促进小鼠气管酚红的排泄；可抑制 2,4-二硝基苯酚所致大鼠体温的上升。故本方剂具有一定的抗炎、镇痛、止咳、祛痰和解热作用，基本支持风热型急性咽喉炎相关临床症状的治疗或缓解。

表 6 咽部体征治疗后消失率的比较

体征	安慰剂组	高剂量组	低剂量组
咽部黏膜充血			
已消失	21(22.83)	55(63.22) ¹⁾	48(51.61) ¹⁾
未消失	71(77.17)	32(36.78)	45(48.39)
原异常例数	92	87	93
咽后壁淋巴滤泡红肿			
已消失	36(40.91)	65(76.47) ¹⁾	53(58.24)
未消失	52(59.09)	20(23.53)	38(41.76)
原异常例数	88	85	91
咽侧索红肿			
已消失	40(51.28)	70(87.5) ¹⁾	61(75.31) ¹⁾
未消失	38(48.72)	10(12.5)	20(24.69)
原异常例数	78	80	81
悬雍垂软腭红肿			
已消失	41(59.42)	51(87.93) ¹⁾	63(92.65) ¹⁾
未消失	28(40.58)	7(12.07)	5(7.35)
原异常例数	69	58	68
下颌下淋巴结肿大			
已消失	7(63.64)	15(83.33)	9(75.00)
未消失	4(36.36)	3(16.67)	3(25.00)
原异常例数	11	18	12

与安慰剂组比较，¹⁾ $P<0.01$ 。

本研究咽喉清口含片 8 片/d 或 12 片/d, 连续服用 5 d 后, 主要症状咽痛、咽干灼热消失率均优于安慰剂, 而高、低剂量的疗效无统计学差异。安全性方面, 高、低剂量不良反应发生率相似, 与安慰剂无统计学差异。结果表明, 咽喉清口含片治疗急性咽炎外感风热证安全、有效, 因 8 片/d 或 12 片/d 的疗效无明显差异, 安全性相当, 故推荐Ⅲ期临床试验剂量为 8 片/d, 疗程 5 d。

本试验采用随机、双盲、单模拟、安慰剂平行对照、剂量探索的多中心临床试验设计, 初步评价咽喉清口含片治疗急性咽炎外感风热证的有效性和安全性, 为Ⅲ期临床试验剂量的选择提供依据。试验结果表明, 高、低剂量组在主要症状的缓解方面均优于安慰剂组, 高、低剂量组疗效相当。因用药 96 h 后, 试验药的疗效无明显增加, 建议Ⅲ期临床试验继续观察此现象, 若证明 96 h 药物已达到最佳疗效, 可考虑在临床应用中缩短用药疗程。

参考文献

- [1] 田勇泉. 耳鼻咽喉头颈外科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 136—136.
- [2] 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: 331—333.
- [3] SFDA. 中药新药治疗急性咽炎的临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 330—330.
- [4] 中华人民共和国中医药行业标准. 中医耳鼻喉科病证诊断疗效标准[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2012: 110—110.
- [5] 田勇泉. 耳鼻咽喉头颈外科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 136—139.
- [6] 王士贞. 中医耳鼻喉科学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2003: 156—159.
- [7] 王永钦. 中医耳鼻喉口腔科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 583—590.
- [8] SHAIKH N, LEONARD E. Prevalence of streptococcal pharyngitis and streptococcal carriage in children: a Meta-analysis[J]. *Pediatrics*, 2010, 126: 557—557.
- [9] 黄选兆, 汪吉宝. 实用耳鼻咽喉科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1998: 355—356.
- [10] 黄开明, 沈映冰. 桂林西瓜霜治疗急性咽炎的临床研究[J]. *中华中医药杂志*, 2012, 27(10): 2583—2584.
- [11] ZWART S, ROVERS M M, et al. Penicillin for acute sore throat in children: randomized, double blind trial[J]. *BMJ*, 2003, 327: 1324—1324.
- [12] 朱江, 龚存玉, 吴莹芳. 216 例咽拭子需氧菌培养及药敏试验[J]. *中国微生态学杂志*, 1999, 11(5): 296—296.

(收稿日期: 2016-01-20)

(上接第 1181 页)

肥胖者的咽腔更狭窄, 这与肥胖人群中 OSAHS 发病率更高是一致的^[11]。

参考文献

- [1] 韩德民. 睡眠呼吸障碍外科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 48—48.
- [2] YOUMANS S R, YOUMANS G L, STIERWALT J A. Differences in tongue strength across age and gender: is there a diminished strength reserve[J]? *Dysphagia*, 2009, 24: 57—65.
- [3] BARCELÓ X, MIRAPEIX R M, BUGÉS J, et al. Oropharyngeal examination to predict sleep apnea severity[J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2011, 137: 990—996.
- [4] CLARK H M, SOLOMON N P. Age and sex differences in orofacial strength[J]. *Dysphagia*, 2012, 27: 2—9.
- [5] TOGEIRO S M, CHAVES C M Jr, PALOMBINI L, et al. Evaluation of the upper airway in obstructive sleep apnoea[J]. *Indian J Med Res*, 2010, 131: 230—235.
- [6] FRIEDMAN M, IBRAHIM H, JOSEPH N J. Staging of obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome: a guide to appropriate treatment[J]. *Laryngoscope*, 2004, 114: 454—459.
- [7] 殷善开, 易红良, 曹振宇. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征[M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2006: 74—74.
- [8] AL LAWATI N M, PATEL S R, AYAS N T. Epidemiology, risk factors, and consequences of obstructive sleep apnea and short sleep duration[J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2009, 51: 285—293.
- [9] AMRA B, FARAJZADEGAN Z, GOLSHAN M, et al. Prevalence of sleep apnea-related symptoms in a Persian population[J]. *Sleep Breath*, 2011, 15: 425—429.
- [10] 赵阳, 李建瑞, 王利伟, 等. 北京市朝阳区成人打鼾及阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征流行病学调查[J]. *中国医药导报*, 2013, 10(27): 108—111.
- [11] SHIRES C B, ANOLD S L, SCHOUMACHER R A, et al. Body mass index as an indicator of obstructive sleep apnea in pediatric Down syndrome[J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2010, 74: 768—772.

(收稿日期: 2015-12-27)