

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2017.01.011

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

孙铭涓¹, 黄春江^{*}, 李云英², 谯凤英³, 陈小宁⁴, 冷辉⁵

(1. 云南省中医医院, 云南省昆明市五华区光华街 120 号, 650000; 2. 广东省中医院; 3. 天津中医药大学第一附属医院; 4. 江苏省中医院; 5. 辽宁省中医院)

[摘要] 目的 评价甘桔冰梅片治疗风热犯肺型急性咽炎的临床疗效和安全性。方法 采用多中心、随机、双盲、安慰剂平行对照临床试验设计, 共纳入 240 例患者, 完成 235 例, 其中治疗组 119 例、对照组 116 例。治疗组和对照组分别给予甘桔冰梅片和安慰剂治疗, 均每次 0.4 g, 每日 4 次, 疗程 5 天。疗程结束后观察两组疾病综合疗效及中医症状(包括咽痛、咽干灼热、咽黏膜充血、吞咽不利)疗效, 观察并记录患者不良反应。结果 治疗组临床痊愈率 13.5%, 总有效率 87.4%, 对照组临床痊愈率 7.8%, 总有效率 54.3%, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$), 治疗组优于对照组。治疗组咽痛改善率为 89.9%, 对照组为 61.2%; 治疗组咽干灼热改善率为 70.6%, 对照组为 52.6%; 治疗组咽黏膜充血改善率为 73.9%, 对照组为 48.3%; 治疗组吞咽不利消失率为 88.7%, 对照组为 76.6%, 治疗组各症状改善率均优于对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。甘桔冰梅片未见明显毒副作用和不良反应。结论 甘桔冰梅片治疗风热犯肺型急性咽炎疗效确切, 安全性好。

[关键词] 急性咽炎; 风热犯肺; 甘桔冰梅片; 随机对照试验

急性咽炎属中医学“急喉痹”范畴, 而急喉痹风热犯肺一型主要表现为咽痛较重, 吞咽时痛甚, 检查可见咽部黏膜充血、肿胀, 治疗宜疏风清热、消肿利咽^[1]。甘桔冰梅片具有疏风清热、利咽开音功效, 已被用于治疗慢性咽喉炎、声带小结等疾病且疗效确切^[2-4]。为了评价甘桔冰梅片治疗风热犯肺型急性咽炎患者的临床疗效和安全性, 我们于 2013 年 8 月至 2014 年 7 月在全国 5 个临床研究中心进行了随机、双盲、安慰剂平行对照的临床试验, 现报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准

西医诊断标准参照《耳鼻咽喉头颈外科学》^[5]: 1) 病史: 有感冒或急性鼻炎或急性扁桃体炎病史; 2) 症状: 咽部疼痛、咽干灼热, 可伴吞咽不利、恶寒、发热、口渴、食欲不振和四肢酸痛等症状; 3) 局部检查: 咽部黏膜急性弥漫性充血、肿胀, 咽后壁淋巴滤泡充血、隆起, 咽侧索红

肿、软腭红肿、散在脓点、颌下淋巴结肿大, 咽拭子培养阳性。急性发作, 具备以上部分或全部症状, 并有 1 项或 1 项以上检查所见阳性体征, 即可诊断为急性咽炎。

中医诊断及辨证标准参照《中西医结合耳鼻咽喉科学》^[1]及《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[6]拟订。主症: 咽痛; 次症: 发热恶风, 头痛, 咳嗽痰黄; 舌脉: 舌红, 苔薄黄, 脉浮数。以上主症必备, 次症具备 2 项以上, 结合舌脉即可诊断为急性咽炎风热犯肺证。

1.2 纳入标准

1) 符合上述诊断及中医辨证标准; 2) 年龄 18~65 岁; 3) 体温 $\leq 38.0^{\circ}\text{C}$; 4) 病程 ≤ 2 天; 5) 签署知情同意书。

1.3 排除标准

1) 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; 2) 有心脑血管、肝、肾、内分泌或造血系统等严重原发性疾病, 精神病患者, 妊娠期或准备妊娠(要求终止妊娠者除外)、哺乳期妇女; 3) 合并其他需服用与试验药物功能主治类似药物治疗

基金项目: 重庆市技术创新项目(201501182)

* 通讯作者: huangchunjiang - 1@163.com (0871) 63622193

的疾病; 4) 合并其他需要使用抗生素类药物的疾病; 5) 患者 1 周内服用过抗生素类药物或与试验药物功能主治类似药物者。

1.4 剔除标准

治疗前发现肝、肾功能异常者; 未按试验方案规定用药者。

1.5 一般资料

本试验采用多中心、随机、双盲、安慰剂平行对照临床试验设计。于 2013 年 8 月至 2014 年 7 月在云南省中医医院、广东省中医院、天津中医药大学第一附属医院、江苏省中医院、辽宁省中医院耳鼻喉科门诊筛选入组患者 240 例, 采用随机数字表法分为治疗组和对照组各 120 例。经盲态审核有 5 例被剔除, 其中治疗组剔除 1 例, 对照组剔除 4 例, 纳入意向性分析 (ITT) 235 例。治疗组 119 例, 其中男 43 例, 女 76 例; 年龄 19~64 岁, 平均 (36.25 ± 12.60) 岁; 病程 ≤ 2 天。对照组 116 例, 其中男 29 例, 女 87 例; 年龄 20~63 岁, 平均 (36.87 ± 13.64) 岁; 病程 ≤ 2 天。两组患者一般资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。各中心完成试验例数情况如下: 广东省中医院治疗组 24 例, 对照组 23 例; 天津中医药大学第一附属医院治疗组 23 例, 对照组 21 例; 江苏省中医院治疗组 24 例, 对照组 24 例; 云南省中医院治疗组 24 例, 对照组 24 例; 辽宁省中医院治疗组 24 例, 对照组 24 例。

2 方法

2.1 盲法的设计与实施

采用 2 级盲法设计, 第 1 级为受试随机编号所对应的处理组别 (A 组/B 组), 第 2 级为两个组别所对应的代号 (治疗组/对照组), 2 级盲底分别单独密封, 各一式两份, 分别存放于统计单位和申办单位。试验结束后, 进行两级揭盲, 统计出各组样本量。

2.2 治疗方法

治疗组: 给予甘桔冰梅片 [由桔梗、薄荷、射干、青果、乌梅 (去核)、蝉蜕、甘草、冰片等组成, 每片 0.2 g, 重庆华森制药有限公司生产, 国药准字 Z20026258, 批号 130402], 每次 2 片, 每日 4 次。

对照组: 给予安慰剂 (空白片, 辅料为淀粉), 每片 0.2 g, 重庆华森制药有限公司生产, 批号 130308, 每次 2 片, 每日 4 次。

两组疗程均为 5 天, 两组病例治疗过程均无合

并使用药物。

2.3 疗效判定标准

2.3.1 中医症状疗效标准 参照《中药新药临床研究指导原则 (试行)》^[6] 有关标准进行分级, 并结合文献 [7] 与临床专家组讨论意见进行赋分。

1) 主症: 咽痛: 咽痛连耳, 吞咽时加重 (6 分); 咽痛较重 (4 分); 咽痛轻微 (2 分); 无咽痛 (0 分)。咽干灼热: 咽干灼热, 口渴喜饮 (6 分); 咽干口渴喜饮 (4 分); 咽干口微渴 (2 分); 无咽干灼热 (0 分)。咽黏膜充血: 除有中度症状外, 咽侧索、软腭红肿或散在脓点, 或颌下淋巴结肿大 (6 分); 咽黏膜鲜红水肿, 咽后壁淋巴滤泡充血 (4 分); 咽黏膜充血, 黏膜淡红或鲜红 (2 分); 无咽黏膜充血 (0 分)。治疗后评分从 6 分减到 4 分为改善 1 级, 从 6 分减到 2 分为改善 2 级, 从 6 分减到 0 分为改善 3 级。2) 次症: 吞咽不利: 有 (1 分); 无 (0 分)。

2.3.2 综合疗效标准 参照《中药新药临床研究指导原则 (试行)》^[6], 疗效指数 = (治疗前症状体征总分 - 治疗后症状体征总分) / 治疗前症状体征总分 × 100%。临床痊愈: 疗效指数 ≥ 95%; 显效: 70% ≤ 疗效指数 < 95%; 有效: 30% ≤ 疗效指数 < 70%; 无效: 疗效指数 < 30%。总有效 = 临床痊愈 + 显效 + 有效。

2.4 安全性指标

治疗前后检测患者血、尿、便常规, 肾功能, 心电图, 并记录治疗过程中的不良反应。

2.5 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计软件进行统计, 计数资料用 χ^2 检验或精确概率法, 等级资料采用两样本比较的 Wilcoxon 秩和检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 两组患者综合疗效比较

表 1 示, 治疗后两组综合疗效比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 治疗组优于对照组。

表 1 两组急性咽炎患者综合疗效比较 [例 (%)]

组别	例数	临床痊愈	显效	有效	无效	总有效
治疗组	119	16 (13.5)	46 (38.7)	42 (35.3)	15 (12.6)	104 (87.4)
对照组	116	9 (7.8)	18 (15.5)	36 (31.0)	53 (45.7)	63 (54.3)

3.2 两组患者症状疗效比较

3.2.1 咽痛 治疗组 119 例, 治疗前 0 分 0 例, 2 分 44 例, 4 分 70 例, 6 分 5 例; 治疗后 0 分 72

例, 2 分 44 例, 4 分 3 例, 6 分 0 例。治疗后加重 0 例, 无变化 12 例, 改善 1 级 67 例, 改善 2 级 38 例, 改善 3 级 2 例。

对照组 116 例, 治疗前 0 分 0 例, 2 分 50 例, 4 分 59 例, 6 分 7 例; 治疗后 0 分 36 例, 2 分 58 例, 4 分 21 例, 6 分 1 例。治疗后加重 0 例, 无变化 45 例, 改善 1 级 56 例, 改善 2 级 15 例, 改善 3 级 0 例。

治疗后两组患者咽痛改善情况比较, 治疗组改善率为 89.9%, 对照组为 61.2%, 治疗组优于对照组 ($P < 0.01$)。

3.2.2 咽干灼热 治疗组 119 例, 治疗前 0 分 0 例, 2 分 60 例, 4 分 51 例, 6 分 8 例; 治疗后 0 分 52 例, 2 分 60 例, 4 分 7 例, 6 分 0 例。治疗后加重 0 例, 无变化 35 例, 改善 1 级 59 例, 改善 2 级 22 例, 改善 3 级 3 例。

对照组治疗前 0 分 1 例, 2 分 61 例, 4 分 48 例, 6 分 6 例; 治疗后 0 分 31 例, 2 分 64 例, 4 分 20 例, 6 分 1 例。治疗后加重 3 例, 无变化 52 例, 改善 1 级 51 例, 改善 2 级 10 例, 改善 3 级 0 例。

治疗后两组患者咽干灼热改善情况比较, 治疗组改善率为 70.6%, 对照组改善率为 52.6%, 治疗组优于对照组 ($P < 0.01$)。

3.2.3 咽黏膜充血 治疗组 119 例, 治疗前 0 分 0 例, 2 分 44 例, 4 分 61 例, 6 分 14 例; 治疗后 0 分 42 例, 2 分 67 例, 4 分 9 例, 6 分 1 例。治疗后加重 0 例, 无变化 31 例, 改善 1 级 60 例, 改善 2 级 24 例, 改善 3 级 4 例。

对照组 116 例, 治疗前 0 分 0 例, 2 分 41 例, 4 分 62 例, 6 分 13 例; 治疗后 0 分 17 例, 2 分 65 例, 4 分 33 例, 6 分 1 例。治疗后加重 2 例, 无变化 58 例, 改善 1 级 41 例, 改善 2 级 14 例, 改善 3 级 1 例。

治疗后两组患者咽黏膜充血改善情况比较, 治疗组改善率为 73.9%, 对照组改善率为 48.3%, 治疗组优于对照组 ($P < 0.01$)。

3.2.4 吞咽不利 治疗组治疗前吞咽不利 115 例, 治疗后 13 例; 对照组治疗前吞咽不利 111 例, 治疗后 26 例。治疗组消失率为 88.7%, 对照组为 76.6%, 治疗组优于对照组 ($P < 0.05$)。

3.3 安全性指标

两组患者治疗前后血、尿、便常规, 肾功能, 心电图检测均无明显变化。试验期间两组均未出现药物相关明显不良反应, 治疗组出现 1 例皮疹, 即

停药, 未做其他处理, 12 h 内症状缓解, 24 h 内症状消失。对照组出现 3 例可疑不良反应, 主要表现为恶心、口干, 即停药, 未做其他处理, 12 h 内症状缓解, 24 h 内症状消失。两组不良反应发生率比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

4 讨论

急性咽炎为耳鼻喉科常见病、多发病, 以起病急、咽痛、咽黏膜肿胀为特征。目前的治疗主要为西药抗病毒、抗生素治疗, 但抗生素存在副作用大、临床复发率高的问题, 并且由于以往广谱抗生素的不合理应用, 导致耐药菌株大量出现, 其对于急性咽炎的治疗效果呈下降趋势^[8]。中医学在治疗“急喉痹”方面积累了宝贵的治疗经验。中医学认为, 急性咽炎属“急喉痹”范畴, 以热证居多, 治宜疏风清热、利咽开音。

甘桔冰梅片以《证治准绳·类方》中清音丸经加减化裁而得。甘桔冰梅片以桔梗为君, 具有宣肺化痰、利咽开音的功效, 且兼具引药上行的作用。薄荷、射干为臣药, 加强了辛散宣透力量, 具有疏散风热、清利头目、清喉止痒功能, 既助桔梗开宣肺气清利咽喉而开音, 又可疏散未解之风热和清解入里之热毒。青果与冰片、甘草、蝉蜕共为佐药, 增强清热解毒、疏散风热、宣肺利咽之功, 其中甘草兼作使药调和药性。再加乌梅为使药, 意在生津润喉, 解口干舌燥以利发音, 且酸收以防诸药升散太过, 或久咳失音者耗气伤阴。全方重在清热解毒、宣肺利咽, 兼能疏散风热、清利头目、祛痰止咳、止痛、止痒。唐大轩等^[9]研究表明, 甘桔冰梅片可减轻氨水致大鼠咽部黏膜慢性充血、炎细胞浸润、纤维结缔组织增生、淋巴滤泡增生以及黏液腺肥大等病理表现。兰艳丽等^[10]研究表明, 甘桔冰梅片可显著减轻急性咽炎大鼠的炎症反应, 同时还有一定的抑制细菌生长、抑制模型小鼠迟发型超敏反应等作用。甘桔冰梅片急性毒性与长期毒性试验研究^[11]则表明, 其对大鼠无明显急性毒性反应, 长期用药对大鼠心、肝、肾、脑、胃等主要器官亦无明显不良反应, 蓄积毒性较小。

甘桔冰梅片广泛应用于咽喉科相关疾病, 如早期声带小结^[12-13]、儿童嗓音病^[14]、慢性喉炎^[3]、慢性咽炎^[2]、急性咽炎^[15]、急性喉炎^[16]、急性化脓性扁桃体炎^[17]的治疗, 具有确切疗效。本研究结果则表明, 甘桔冰梅片可显著改善风热犯肺型急性咽炎患者咽痛、咽干灼热、咽黏膜充血、吞咽不

利等症状, 综合疗效良好, 且不良反应小, 患者依从性高, 值得临床推广使用。

参考文献

[1] 田道法. 中西医结合耳鼻咽喉科学 [M]. 2 版. 北京: 中国中医药出版社 2013: 130-131.
 [2] 孟胜环, 李翠乔, 马金莹. 甘桔冰梅片联合穴位贴敷治疗慢性咽炎疗效观察 [J]. 重庆医学, 2012, 41(15): 1540-1541.
 [3] 梅祥胜. 甘桔冰梅片治疗慢性喉炎 80 例 [J]. 山东中医杂志, 2008, 27(5): 310-311.
 [4] 胡国华, 田理. 甘桔冰梅片治疗早期声带小结的药理及临床研究 [J]. 重庆医学, 2003, 32(10): 1403-1404.
 [5] 孔维佳. 耳鼻咽喉头颈外科学 [M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社 2010: 438-439.
 [6] 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: 330-333.
 [7] 马慧琴, 张治军, 刘福官, 等. 天参利咽颗粒治疗阴虚型咽炎的随机对照临床评价 [J]. 中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志, 2012, 20(1): 42-44.
 [8] 王蕴端, 何桂儿, 许朝旭, 等. 白细胞、C 反应蛋白联合检测作为指导抗生素使用指标的探讨 [J]. 医学理论与实践, 2013, 26(15): 2046-2047.
 [9] 唐大轩, 葛麟, 王莉, 等. 甘桔冰梅片防治咽炎作用研究

[J]. 中药药理与临床, 2010, 26(5): 137-139.
 [10] 兰艳丽, 涂晓敏, 谭正怀. 甘桔冰梅片防治急性咽炎的主要药效学研究 [J]. 中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志, 2013, 21(4): 290-292, 310.
 [11] 兰艳丽, 涂晓敏, 谭正怀, 等. 甘桔冰梅片的急性毒性与长期毒性实验研究 [J]. 中国药房, 2014, 25(27): 2057-2059.
 [12] 梅祥胜. 甘桔冰梅片治疗声带小结 86 例 [J]. 中医研究, 2009, 2(5): 24-25.
 [13] 吕忠, 邓立波, 唐真武, 等. 手术联合甘桔冰梅片治疗声带小结临床观察 [J]. 临床合理用药, 2013, 6(9): 16-17.
 [14] 严福波, 张清元, 何源萍, 等. 甘桔冰梅片治疗儿童嗓音病的疗效观察 [J]. 中国药房, 2011, 22(47): 4496-4497.
 [15] 叶锦雄, 李艳, 林灼娟. 甘桔冰梅片治疗急性咽炎 30 例 [J]. 中国药业, 2014, 23(8): 69-70.
 [16] 何苗, 陈晴, 李敏清, 等. 甘桔冰梅片治疗急性喉炎的临床疗效观察 [J]. 成都医学院学报, 2013, 8(5): 611-613.
 [17] 史广超, 李景钊, 段天林. 甘桔冰梅片联合左氧氟沙星治疗急性化脓性扁桃体炎的疗效观察 [J]. 中国现代医药杂志, 2011, 13(10): 100.

Multicenter Randomized-Controlled Trial for Ganjie Bingmei Tablet (甘桔冰梅) in Treating Acute Pharyngitis with Wind Heat Invading Lung Syndrome

SUN Mingjuan¹, HUANG Chunjiang¹, LI Yunying², QIAO Fengying³, CHEN Xiaoning⁴, LENG Hui⁵

(1. Chinese Medicine Hospital of Yunnan Province, Kunming, 650000; 2. Chinese Medicine Hospital of Guangdong Province; 3. First Hospital Affiliated to Tianjin University of Chinese Medicine; 4. Chinese Medicine Hospital of Jiangsu Province, 5. Chinese Medicine Hospital of Liaoning Province)

ABSTRACT Objective To evaluate the clinical curative effect and safety of Ganjie Bingmei tablet (甘桔冰梅片) in treating acute pharyngitis with wind heat invading lung syndrome. **Methods** Using multi-center, randomized, double-blind, placebo parallel controlled clinical trial design, 240 patients were included in which 235 cases completed, with 119 cases in the treatment group and 116 cases in the control group. The treatment group and the control group were treated by the Ganjie Bingmei tablet and placebo respectively, with 0.4 g each time, 4 times per day, totally for 5 days. Observed the comprehensive curative effect of the two groups and the curative effect of Chinese medicine symptoms (including sore throat, dry pharynx and burning sensation, pharyngeal mucosal hyperemia, dysphagia), and recorded the adverse reactions. **Results** In the treatment group, the clinical curative rate was 13.5%, and the total effective was 87.4%; in the control group, the clinical curative rate was 7.8%, and the total effective was 54.3%. There were statistical differences in curative effect between the the two groups ($P < 0.05$), and the curative effect in the treatment group was better than that in the control group. The improvement rate of pharyngalgia in the treatment group was 89.9%, and that in the control group was 61.2%. The improvement rate of dry pharynx and burning sensation in the treatment group was 88.7%, and that in the control group was 52.6%. The improvement rate of pharyngeal mucosal congestion in the treatment group was 73.9%, and that in the control group was 48.3%. The disappearance rate of dysphagia in the treatment group was 88.7%, and that in the control group was 76.6%, thus, the improvement rate of the symptoms were better than those in the control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Ganjie Bingmei tablet had no obvious toxic side effects and adverse reactions. **Conclusion** Ganjie Bingmei tablet in treating acute pharyngitis with wind heat invading lung syndrome seems to have definite curative effect, and the safety appears good.

Keywords acute pharyngitis; wind heat invading lung; Ganjie Bingmei tablet (甘桔冰梅片); randomize-controlled trial (收稿日期: 2016-06-24; 修回日期: 2016-08-30)

[编辑: 叶 晨]