

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2024.11.009

临床研究

百蕊颗粒治疗急性咽炎风热证患者临床疗效及安全性的多中心、双盲、双模拟、随机对照试验

刘思溟¹, 周晖², 李强³, 周敏⁴, 吴启相⁵, 杨善军⁶, 王琚⁷, 原晶晶¹,
张莹¹, 朱子奇¹, 胡静怡¹, 吴爽¹, 李梦婷¹, 闫占峰¹✉

1. 北京中医药大学东直门医院, 北京市东城区海运仓5号, 100700; 2. 成都大学附属医院; 3. 河南省漯河市中医院; 4. 河南省洛阳市第三人民医院; 5. 河南省开封市中医院; 6. 黑龙江中医药大学附属第二医院; 7. 山东中医药大学第二附属医院

[摘要] **目的** 评价百蕊颗粒治疗急性咽炎风热证的临床疗效及安全性。**方法** 采用多中心、双盲、双模拟、随机对照试验方法, 选取来自7个中心的162例急性咽炎风热证患者, 各中心按照试验组与对照组2:1的比例分组。试验组108例应用百蕊颗粒+热炎宁颗粒模拟剂口服, 对照组54例应用热炎宁颗粒+百蕊颗粒模拟剂口服, 疗程5天, 并于第6天随访。分别采用全分析集(FAS)和符合方案集(PPS)进行分析。主要疗效指标为治疗5天后咽痛消失率; 次要疗效指标为治疗3天后咽痛消失率, 治疗前、治疗每天及第6天随访时咽痛视觉模拟评分法(VAS)评分, 治疗前及第6天随访时进行中医证候评分, 并于第6天随访时评价中医证候疗效; 记录治疗前后生命体征、血常规、尿常规、肝功能、肾功能等变化, 不良事件的发生情况, 进行安全分析集(SS)分析。**结果** 本研究162例患者进入FAS和SS分析, 158例(试验组105例, 对照组53例)进入PPS分析。FAS分析显示, 试验组治疗5天后咽痛消失率为80.56%(87/108), 对照组为64.81%(35/54), 两组差异有统计学意义($\chi^2=5.10$, $P=0.0239$); PPS分析显示, 试验组患者治疗5天后咽痛消失率为80.00%(84/105), 对照组为64.15%(34/53), 两组差异有统计学意义($\chi^2=4.85$, $P=0.0277$)。FAS和SS分析均显示, 两组治疗3天后咽痛消失率差异无统计学意义($P>0.05$); 与本组治疗前比较, 两组治疗第2、3、4、5天及第6天随访时咽痛VAS评分均降低($P<0.01$), 但两组间各时间点比较差异无统计学意义($P>0.05$); 两组第6天随访时中医证候评分均低于本组治疗前, 且试验组低于对照组($P<0.01$); 试验组中医证候疗效痊愈率、愈显率均显著高于对照组($P<0.01$)。治疗前后两组患者血常规、尿常规、肝功能、肾功能差异均无统计学意义($P>0.05$), 均未发生严重不良事件。**结论** 百蕊颗粒治疗急性咽炎风热证临床疗效肯定, 可显著改善临床症状, 且安全性好。

[关键词] 急性咽炎; 风热证; 咽痛; 百蕊颗粒; 随机对照试验

急性咽炎为耳鼻喉科的常见、多发病, 是由细菌或病毒感染或理化因素导致的咽部黏膜、黏膜下以及相关淋巴组织的急性感染性疾病, 好发于冬春季及两季交替之时^[1]。其临床表现为咳嗽、咽喉肿痛、声嘶、发热等, 体格检查可见咽部黏膜充血、悬雍垂软腭和咽后壁淋巴滤泡红肿、下颌下或颈下

淋巴结肿大等。目前临床西医治疗主要以抗炎或抗病毒、对症治疗为主, 但缓解程度一般, 且容易耐药、不良反应较多^[2]。急性咽炎可归属于中医学“急喉痹”范畴, 临床上合理应用中成药制剂能够在保证安全性的同时有效提高疗效^[3]。既往研究发现, 风热证是本病最常见的中医辨证分型, 其治疗应当采用清热解毒、消肿止痛的策略^[4]。百蕊颗粒的主要成分为百蕊草, 百蕊草为多年生檀香科草本植物, 具有抗菌消炎、抗氧化、抗病毒等多种药理作用^[5]。本研究采用多中心、双盲、随机对照方

基金项目:北京中医药大学一流学科建设引导项目;北京中医药大学课程思政建设专项(KCSZZD-06);北京中医药大学2023年度基本科研业务费项目(2023-BUCMXJKY009)

✉ 通讯作者:15210682430@163.com

法,通过观察百蕊颗粒治疗急性咽炎风热证的临床疗效及安全性,为其临床应用提供依据。本研究通过北京中医药大学东直门医院医学伦理委员会审批(伦理审查编号:2021DZMEC-213-02),并在中国临床试验注册中心完成项目注册(注册号:2009S02124)。

1 资料

1.1 病例来源

研究对象来源于2022年6—12月7个中心的耳鼻喉科门诊的急性咽炎风热证患者,各中心入组情况分别为北京中医药大学东直门医院12例、成都大学附属医院24例、漯河市中医院30例、洛阳市第三人民医院24例、开封市中医院30例、黑龙江中医药大学附属第二医院12例、山东中医药大学第二附属医院30例,共计162例。

1.2 诊断标准

急喉痹风热证中医诊断及辨证标准参照《中医病证分类与代码》^[6]、《急喉痹的诊断依据、证候分类、疗效评定》^[7]及《中医耳鼻咽喉科学》^[8]拟定。主症:咽痛或吞咽痛,痰多而黏稠,咽部稍红或鲜红、黏膜水肿,悬雍垂红肿,咽后壁淋巴滤泡、红肿隆起、表面可见黄白色分泌物;次症:口渴喜饮,大便秘结,小便黄;舌脉:舌红、苔黄,脉浮数或浮滑。具备所有主症加1项次症,结合舌脉即可诊断。

急性咽炎诊断标准参照《耳鼻咽喉头颈外科学》^[9]拟定。临床表现:初起时咽部干燥、灼热,继之有咽痛,吞咽、进食时加剧,疼痛可放射至耳部;可伴有发热、头痛、食欲减退、四肢酸痛等。体征:口咽及鼻咽部黏膜呈急性弥漫性充血、腭弓、悬雍垂水肿,咽后壁淋巴滤泡和咽侧索红肿。实验室检查:咽部细菌培养以链球菌、葡萄球菌和肺炎双球菌为主。

1.3 纳入标准

1)符合上述诊断及辨证标准,年龄18~65岁;2)患者出现急性咽炎症状如咽痛、咽部红肿距本次就诊时间不超过48 h;3)腋下体温 $\leq 38.5^{\circ}\text{C}$,血白细胞计数 $\leq 11.0\times 10^9/\text{L}$ 或中性粒细胞百分比 $\leq 80\%$;4)咽痛视觉模拟评分法(VAS)评分^[10] ≥ 4 分;5)自愿参加本项临床试验,知情同意并签署知情同意书。

1.4 排除标准

1)合并肺炎、新型冠状病毒感染、支气管炎、

化脓性扁桃体炎;2)因麻疹、猩红热、流行性感冒、粒细胞缺乏、传染性单核细胞增多症、白血病、急性颈动脉炎等引发的咽部急性症状或炎症;3)本次发病使用过任何治疗急性咽炎的中西药物,如中药制剂、糖皮质激素、非甾体抗炎药等;4)肝功能指标丙氨酸氨基转移酶(ALT)、门冬氨酸氨基转移酶(AST)超过正常参考值上限1.5倍,肾功能指标血肌酐(Scr)超过正常参考值上限;5)合并急性心肌梗死、急性脑梗死、病毒性肝炎、血友病等;6)过敏体质,如有药物或食物过敏史,或对试验用药品(包括阳性药以及应急用药)或其成分、辅料过敏;7)妊娠或计划妊娠者,哺乳期妇女;8)怀疑或确有酒精依赖、药物滥用史;9)有智力障碍或精神障碍;10)1个月内参加或正在参加其他临床试验;11)根据研究者的判断,具有降低入组可能性或使入组复杂化的其他病变或情况,如工作环境经常变动、生活环境不稳定等。

1.5 脱落标准

非病情变化或治疗原因而未能按治疗方案完成整个治疗过程,影响后期评估。

1.6 剔除标准

治疗期间接受了其他可能对结果有影响的治疗。

2 方法

2.1 研究设计

2.1.1 样本量计算 本项研究以治疗5天后咽痛消失率作为主要疗效指标,根据既往Ⅰ期和Ⅱ期临床试验估算假设治疗5天后咽痛消失率试验组为64%,对照组为40%,设定优效性检验的显著性水平为0.05,把握度为80%,试验组与对照组的比例为2:1,使用PASS 15.0软件计算,至少需要样本量为146例,其中试验组97例,对照组49例。考虑10%脱落率,最终得出样本量为162例,其中试验组108例,对照组54例。

2.1.2 随机化 利用SAS 9.4软件PROC PLAN编码产生随机数字表,任意位置开始,依次为162例患者赋予对应的数字,若出现重复数字,则取下一个,至每位患者均对应一个数字。由专人制作随机数字信封,信封要求不透光、密封,信封外标明入组序号,信封内为随机数字。依据就诊顺序进行分组,根据已形成的随机序列对试验组药物与对照组药物进行编码,将相应的药物编号贴在药物外部包装的醒目位置。

2.1.3 盲法 本研究对受试者和研究者均设盲。

药物的包装、用法、储存要求，随机序列的产生，药物编码过程由编盲者书写成文件形式进行保存，任何人不得随意拆阅盲底信件。若受试者发生了医学紧急情况，需立即查明其服用的具体试验用药品信息，研究者需记录揭盲的时间、地点以及原因，紧急揭盲的受试者按脱落病例处理。

2.2 治疗方法

试验组患者应用百蕊颗粒+热炎宁颗粒模拟剂治疗，百蕊颗粒（5 g/袋，批准文号：S2204010）口服，每次 5 g，每日 3 次，开水冲服；热炎宁颗粒模拟剂（4 g/袋，批准文号：Y220402）口服，每次 4 g，每日 3 次，开水冲服。

对照组应用热炎宁颗粒+百蕊颗粒模拟剂治疗，热炎宁颗粒（4 g/袋，批准文号：2107502）口服，每次 4 g，每日 3 次，开水冲服；百蕊颗粒模拟剂（5 g/袋，批准文号：Y220401）口服，每次 5 g，每日 3 次，开水冲服。各药物及模拟剂均由安徽九华华源集团药业有限公司生产，模拟剂在颜色、气味、味道、形状、质感等特征方面与对应的受试药物相似，在规格、外观、包装、标签、标识等方面也一致。各组均治疗持续 5 天，第 6 天进行随访。

2.3 观察指标及方法

2.3.1 主要疗效指标 根据咽痛 VAS 评分^[10]评价治疗 5 天后咽痛消失率。受试者从服药第 1 天开始，每日 19:00—21:00 评估当天咽痛程度并记录疼痛 VAS 评分。VAS 评分将疼痛的程度用 0~10 分共 11 个数字表示，0 分表示咽部正常无疼痛，10 分表示咽部剧烈疼痛难以忍受。咽痛消失为咽痛 VAS 评分为 0 分，咽痛消失率为治疗后咽痛 VAS 评分降为 0 分的例数与总例数的比例。

2.3.2 次要疗效指标 1) 治疗 3 天后咽痛消失率。2) 治疗前、治疗每天及第 6 天随访时均进行咽痛 VAS 评分。3) 治疗前及第 6 天随访时进行中医证候评分，评分标准参照《中医内科病证诊断疗效标准》^[7] 以及《中药新药临床研究指导原则（试行）》^[11] 拟定，主症包括咽痛、咽干，根据无、轻、中、重分别计 0、3、6、9 分，次症包括咽黏膜充血、发热恶寒、头痛、咳嗽咳痰，根据无、轻、中、重分别计 0、1、2、3 分。4) 第 6 天随访时评价中医证候疗效，评价标准参照《中药新药临床研究指导原则（试行）》^[11] 拟定，痊愈：中医临床症状、体征消失或基本消失，证候积分减少率 $\geq 95\%$ ；显效：中医临床症状、体征明显改善， $95\% >$ 证候积分减少率 $\geq 70\%$ ；有效：中医临床症状、体

征均有好转， $70\% >$ 证候积分减少率 $\geq 30\%$ ；无效：中医临床症状、体征无明显改善，甚或加重，证候积分减少率 $< 30\%$ 。证候积分减少率（尼莫地平法）= $[(\text{治疗前中医证候积分} - \text{治疗后中医证候积分}) \div \text{治疗前中医证候积分}] \times 100\%$ 。

2.4 安全性评价

观察并记录治疗前后生命体征、体格检查、血常规、尿常规+沉渣镜检、肝功能、肾功能、十二导联心电图变化，随时记录不良事件的发生，进行安全分析集（SS）分析。不良事件严重程度判定标准参照常见不良事件评价标准（CTCAE V5.0）^[12] 拟定，1 级：无症状或轻微，仅为临床或诊断所见，无需治疗；2 级：需要较小、局部或非侵入性治疗，与年龄相当的工具性日常生活活动受限；3 级：严重或者具有重要医学意义但不会立即危及生命，导致住院或者延长住院时间，致残，自理性日常生活活动受限；4 级：危及生命，需要紧急治疗；5 级：与急性咽炎相关的死亡。

2.5 统计学方法

应用 SAS 9.4 进行数据统计分析。数据符合正态分布的计量资料用均值 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，方差齐时采用 t 检验，方差不齐时采用 CMH 卡方检验。不符合正态分布时采用中位数（四分位数） $[M(P_{25}, P_{75})]$ 进行描述，用 Wilcoxon 秩和检验。统计检验均为双侧检验，显著性水平采用 0.05。

3 结果

3.1 两组患者一般资料比较

共入组 162 例受试者（试验组 108 例，对照组 54 例），研究过程中试验组和对照组各脱落 1 例，试验组访视超窗 2 例。162 例受试者均进入全分析集（FAS）分析，其中 158 例（试验组 105 例，对照组 53 例）进入符合方案集（PPS）分析。进入 FAS 分析的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，详见表 1。进入 PPS 分析的两组患者一般资料比较，差异亦无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3.2 两组患者治疗 5 天后咽痛消失率比较

FAS 分析结果显示：治疗 5 天后试验组 108 例中咽痛消失 87 例，咽痛消失率为 80.56%，对照组 54 例中咽痛消失 35 例，咽痛消失率为 64.81%，两组差异有统计学意义 ($\chi^2 = 5.10, P = 0.0239$)。

PPS 分析结果显示：治疗 5 天后试验组 105 例中咽痛消失 84 例，咽痛消失率为 80.00%，对照组

53 例中咽痛消失 34 例，咽痛消失率为 64.15%，两组差异有统计学意义 ($\chi^2=4.85$, $P=0.0277$)。

表 1 两组急性咽炎风热证患者一般资料比较

Table 1 Comparison of general information of patients with acute pharyngitis of wind-heat syndrome in two groups

项目	试验组 (108 例)	对照组 (54 例)	t/χ^2 值	P 值
年龄/岁, $\bar{x}\pm s$	35.49 $\pm$ 13.78	33.15 $\pm$ 13.35	1.03	0.3042
病程/h, $\bar{x}\pm s$	22.11 $\pm$ 7.03	22.76 $\pm$ 7.48	-0.55	0.5856
身高/cm, $\bar{x}\pm s$	165.41 $\pm$ 7.13	166.48 $\pm$ 7.66	-0.88	0.3793
体重/kg, $\bar{x}\pm s$	61.63 $\pm$ 11.50	62.18 $\pm$ 12.76	-0.28	0.7827
性别/例 (%)			1.40	0.2364
男	32 (29.63)	21 (38.89)		
女	76 (70.37)	33 (61.11)		
民族/例 (%)			0.80	0.3708
汉族	104 (96.30)	54 (100.00)		
少数民族	4 (3.70)	0		

3.3 两组患者治疗 3 天后咽痛消失率比较

FAS 分析结果显示：治疗 3 天后试验组 108 例中咽痛消失 5 例，咽痛消失率为 4.63%，对照组 54 例中咽痛消失 0 例，咽痛消失率为 0，两组差异无统计学意义 ($\chi^2=3.03$, $P=0.0819$)。

PPS 分析结果显示：治疗 3 天后试验组 105 例中咽痛消失 5 例，咽痛消失率为 4.76%，对照组 53 例中咽痛消失 0 例，咽痛消失率为 0，两组差异无统计学意义 ($\chi^2=3.03$, $P=0.0819$)。

表 2 两组急性咽炎风热证患者治疗前后不同时间咽痛 VAS 评分全分析集 (FAS) 比较

Table 2 Comparison of VAS scores of sore throat at different times before and after treatment in two groups of patients with acute pharyngitis of wind-heat syndrome based on FAS analysis (分, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗第 1 天	治疗第 2 天	治疗第 3 天	治疗第 4 天	治疗第 5 天	第 6 天随访时
试验组	108	5.47 $\pm$ 0.91	5.38 $\pm$ 0.56	4.34 $\pm$ 0.91 ^{a)}	3.27 $\pm$ 1.26 ^{a)}	2.32 $\pm$ 1.27 ^{a)}	1.25 $\pm$ 1.07 ^{a)}	0.36 $\pm$ 0.83 ^{a)}
对照组	54	5.50 $\pm$ 0.84	5.48 $\pm$ 0.63	4.63 $\pm$ 0.93 ^{a)}	3.52 $\pm$ 1.00 ^{a)}	2.61 $\pm$ 1.19 ^{a)}	1.63 $\pm$ 1.30 ^{a)}	0.55 $\pm$ 0.89 ^{a)}
t 值		-0.19	-0.76	-1.70	-1.13	-1.25	-1.56	-0.75
P 值		0.8515	0.4456	0.0914	0.2599	0.2124	0.1218	0.4533

注：VAS，视觉模拟评分法。

a) 与本组治疗前比较， $P<0.01$ 。

表 3 两组急性咽炎风热证患者治疗前后不同时间咽痛 VAS 评分符合方案集 (PPS) 比较

Table 3 Comparison of VAS scores of sore throat at different times before and after treatment in two groups of patients with acute pharyngitis of wind-heat syndrome based on PPS analysis (分, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗第 1 天	治疗第 2 天	治疗第 3 天	治疗第 4 天	治疗第 5 天	第 6 天随访时
试验组	105	5.46 $\pm$ 0.91	5.36 $\pm$ 0.56	4.33 $\pm$ 0.92 ^{a)}	3.27 $\pm$ 1.27 ^{a)}	2.32 $\pm$ 1.28 ^{a)}	1.25 $\pm$ 1.08 ^{a)}	0.37 $\pm$ 0.84 ^{a)}
对照组	53	5.51 $\pm$ 0.85	5.47 $\pm$ 0.62	4.62 $\pm$ 0.93 ^{a)}	3.51 $\pm$ 1.00 ^{a)}	2.62 $\pm$ 1.20 ^{a)}	1.64 $\pm$ 1.30 ^{a)}	0.55 $\pm$ 0.89 ^{a)}
t 值		-0.35	-0.59	-1.58	-0.95	-1.21	-1.48	-0.62
P 值		0.7275	0.5590	0.1157	0.3248	0.2282	0.1400	0.5365

注：VAS，视觉模拟评分法。

a) 与本组治疗前比较， $P<0.01$ 。

3.4 两组患者治疗前后不同时间咽痛 VAS 评分比较

表 2 (FAS 分析)、表 3 (PPS 分析) 示，随着治疗时间的延长，试验组和对照组咽痛 VAS 评分均逐渐降低；与本组治疗前比较，两组治疗第 2、3、4、5 天及第 6 天随访时 VAS 评分均降低 ($P<0.01$)，但两组间各时间点比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。

3.5 两组患者治疗前及第 6 天随访时中医证候评分比较

FAS 分析中，第 6 天随访时试验组有 4 例、对照组有 2 例患者访视超窗，故试验组有 104 例，对照组 52 例进入分析。PPS 分析中，第 6 天随访时试验组有 3 例、对照组有 1 例患者访视超窗，故试验组有 102 例，对照组 52 例进入分析。表 4 示，FAS 分析和 PPS 分析结果均显示，治疗前两组间中医证候评分比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)，第 6 天随访时两组中医证候评分均较本组治疗前降低 ($P<0.01$)，第 6 天随访时试验组中医证候评分低于对照组 ($P<0.01$)。

3.6 两组患者第 6 天随访时中医证候疗效比较

表 5 示，FAS 结果显示两组患者中医证候疗效经 Wilcoxon 秩和检验差异均有统计学意义 ($H=3.78$, $P=0.0002$)。试验组、对照组痊愈率分别为 61.54%、30.77%，差异有统计学意义 ($\chi^2=13.14$,

表 4 两组急性咽炎风热证患者治疗前及第 6 天随访时中医证候评分比较

Table 4 Comparison of traditional Chinese medicine syndrome scores of patients with acute pharyngitis of wind-heat syndrome in the two groups before treatment and at follow-up on day 6 (分, $\bar{x}\pm s$)								
组别	FAS 分析				PPS 分析			
	治疗前	第 6 天随访时	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	治疗前	第 6 天随访时	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
试验组	14.73±3.72(104)	1.55±4.35(104)	-30.90	<0.0001	14.70±3.74(102)	1.53±2.59(102)	-30.45	<0.0001
对照组	14.91±3.18(52)	2.78±3.81(52)	-22.97	<0.0001	14.92±3.20(52)	2.69±2.49(52)	-22.97	<0.0001
<i>t</i> 值	-0.30	-1.48			-0.38	-2.67		
<i>P</i> 值	0.7666	0.0066			0.7039	0.0085		

注: FAS, 全分析集; PPS, 符合方案集; () 内为例数。

表 5 两组急性咽炎风热证患者第 6 天随访时中医证候疗效比较

Table 5 Comparison of the effectiveness of traditional Chinese medicine syndrome between the two groups of patients with acute pharyngitis of wind-heat syndrome at day 6 follow-up [% (例数/总例数)]								
组别	FAS 分析				PPS 分析			
	痊愈率	显效率	有效率	无效率	痊愈率	显效率	有效率	无效率
试验组	61.54(64/104)	30.77(32/104)	4.81(5/104)	2.88(3/104)	60.78(62/102)	31.37(32/102)	4.90(5/102)	2.94(3/102)
对照组	30.77(16/52)	46.15(24/52)	23.08(12/52)	0(0/52)	30.77(16/52)	46.15(24/52)	23.08(12/52)	0(0/52)

注: FAS, 全分析集; PPS, 符合方案集。

$P=0.0003$); 试验组、对照组愈显率分别为 92.31% (96/104)、76.92% (40/52), 差异有统计学意义 ($\chi^2=7.34, P=0.0067$); 试验组、对照组总有效率分别为 97.06% (99/104)、100.00% (52/52), 差异无统计学意义 ($\chi^2=0.38, P=0.5363$)。

PPS 结果显示两组患者中医证候疗效经 Wilcoxon 秩和检验差异均有统计学意义 ($H=3.68, P=0.0002$)。试验组、对照组痊愈率分别为 60.78%、30.77%, 差异有统计学意义 ($\chi^2=12.14, P=0.0004$); 试验组、对照组愈显率分别为 92.15% (94/102)、76.92% (40/52), 差异有统计学意义 ($\chi^2=7.07, P=0.0078$); 试验组、对照组总有效率分别为 97.06% (99/102)、100% (52/52), 差异无统计学意义 ($\chi^2=0.40, P=0.5271$)。

3.7 两组患者安全性评价结果

治疗前后两组患者血常规、尿常规、肝功能、肾功能检测结果比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。各组均未发生严重不良事件、导致脱落的不良事件、可疑且非预期严重不良事件。无严重不良反应、导致脱落的严重不良反应。

试验期间共发生不良事件 21 例 23 例次, 发生率为 12.96%。其中试验组发生 17 例 19 例次, 发生率为 15.74%, 严重程度为“1 级” (16 例 17 例次, 发生率 14.81%)、“2 级” (2 例 2 例次, 发生率 1.85%); 对照组发生 4 例 4 例次, 发生率为 7.41%, 严重程度均为“1 级”。

相关不良事件 (与研究药物肯定相关、很可能

相关、可能相关的不良事件) 共发生 2 例 3 例次, 发生率为 1.23%; 其中试验组发生 1 例 2 例次胃肠系统疾病, 表现为腹痛、腹泻, 发生率为 0.93%; 对照组发生 1 例 1 例次胃肠系统疾病, 表现为腹泻, 发生率为 1.85%; 相关不良事件的严重程度均为“1 级”, 研究者判定与药物的关系均为“可能相关”, 继续用药, 未采取措施, 转归均为“消失”。

4 讨论

急性咽炎是一种由理化因素、细菌或病毒导致的咽喉黏膜和黏膜下组织、相关淋巴组织的急性炎症性耳鼻喉疾病, 如不及时进行干预, 则能够诱发鼻窦炎、中耳炎等并发症^[1]。关于急喉痹的病因, 《济生方》中曾有记载:“热毒之气不得宣泄, 咽喉为之病焉”, 《杂病源流犀烛》言:“咽喉证, 皆火证也”“肾家本有水火两病, 火病者, 龙火腾炽, 上铄为害也”, 其症有咽干口渴、心烦易怒、面色似漆柴、咳唾有脓血等。其病机均是机体阴阳失调以致喉部闭塞, 如《素问·阴阳别论篇》曰:“一阴一阳结谓之喉痹”, 《灵枢·本脏》言:“肺大则多饮, 善病胸痹喉痹逆气”; 其发病机理为阴阳气血郁结不通, 以致瘀滞痹阻咽喉部而发病。现代中医学中则有“咽喉口腔诸病皆属于火”的病机阐述^[13]。咽喉下通肺胃, 上连口腔, 属于经脉循行的关键要冲。当患者遭遇季节转换, 起居不慎、疲劳后, 风邪乘虚侵袭于咽喉, 痰湿阻滞, 热邪上炎, 蕴结于咽喉, 导致咽喉部血瘀痰凝, 气血壅

滞,表现为咽喉部疼痛红肿。针对此病机,其治疗应当采用清热解毒、疏风解表、消痈散结等法则。

百蕊草干燥全草入药,最早见于《本草图经》,其味辛、微苦,性寒,归脾、肾经,有清热解毒、补肾涩精之功效,主治风热感冒、乳蛾、肺病、瘰癧、乳痛、疖肿、黄疸、腰痛、遗精等病证^[14]。百蕊草中存在许多有效成分,如黄酮类、生物碱类等化合物,具有抗炎、抗菌、抗病毒、抗氧化等药理功能^[15]。百蕊草中所含的黄酮类物质(山柰酚衍生物)可通过抑制肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素 6 (IL-6)、白细胞介素 1 β (IL-1 β) 和前列腺素 2 的表达^[16],起到减轻肺水肿的作用。本研究为百蕊颗粒上市后应用疗效补充评价,根据中药品种保护临床研究(方案批号 B-BR-GR-2021-AHJHHY-03)规定及专家组讨论,本研究选择热炎宁颗粒为阳性对照药物。

本研究结果显示,百蕊颗粒治疗急性咽炎风热证与同类品种的阳性对照药物热炎宁颗粒相比,在提高急性咽炎患者治疗 5 天后咽痛消失率及中医证候痊愈率、愈显率方面具有一定临床优势。中医证候评分结果亦显示,两组第 6 天随访时中医证候评分较治疗前显著降低,且试验组明显低于同时间对照组,提示百蕊颗粒对急性咽炎风热证临床症状的改善以及临床体征的恢复具有较好疗效,且优于热炎宁颗粒。咽痛 VAS 评分结果显示,百蕊颗粒可从治疗第 2 天开始有效改善患者咽痛状况,从而提升治疗依从性,且效果与热炎宁颗粒相当。安全性分析结果显示,两组均未发生严重不良事件,相关不良事件试验组发生 1 例 2 例次胃肠系统疾病,发生率为 0.93%,研究者判定与药物的关系均为“可能相关”,继续用药,未采取措施,转归均为“消失”,说明百蕊颗粒临床应用比较安全。

综上所述,百蕊颗粒治疗急性咽炎风热证临床疗效肯定且安全性较好。本研究还存在缺乏治疗前后临床检验数据指标的局限性,因此,需进一步深入研究进行证实,为其临床应用提供依据。此外,未来本研究可进一步深入研究百蕊颗粒在患者炎症控制中的作用机制以及作用通路,为其临床应用提供基础支持。

参考文献

- [1]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.
- [2]姚晓燕,边永君,高扬,等.《中医药单用/联合抗生素治疗急性咽炎疾病临床实践指南》临床应用评价与修订意见[J].中国中药杂志,2018,43(24):4765-4770.
- [3]江剑桥,程蕾蕾,李啟凡.中西医结合方法治疗急性咽喉炎的临床观察[J].中国中医急症,2018,27(8):1448-1450.
- [4]季静华,黄洁,徐浩,等.解散汤治疗急性咽喉炎风热证临床研究[J].陕西中医,2022,43(1):55-57.
- [5]廖元园,周冠强.百蕊颗粒临床应用研究进展[J].现代医药卫生,2021,37(7):1149-1152.
- [6]国家市场监督管理总局,国家标准化管理委员会.中医病证分类与代码[S].北京:中国标准出版社,2021:1.
- [7]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.
- [8]刘蓬.中医耳鼻咽喉科学[M].北京:中国中医药出版社,2021:6.
- [9]孔维佳,周梁.耳鼻咽喉头颈外科学[M].3版.北京:人民卫生出版社,2015:5.
- [10]CHAMAN CR, CASEY KL DUBNER R, et al. Pain measurement: an overview[J]. Pain, 1985, 22(1): 1-31.
- [11]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.
- [12]FREITES-MARTINEZ A, SANTANA N, ARIAS-SANTIAGO S, et al. Using the common terminology criteria for adverse events (CTCAE - Version 5.0) to evaluate the severity of adverse events of anticancer therapies [J]. Actas Dermosifiliogr (Engl Ed), 2021, 112(1): 90-92.
- [13]李永红,王丹,杨文婷,等.从火论治喉痹源流初探[J].中医临床研究,2023,15(34):65-68.
- [14]国家中医药管理局,《中华本草》编委会.中华本草[M].上海:上海科学技术出版社,2009:605-607.
- [15]LI GH, FANG KL, YANG K, et al. Thesium Chinense Turcz: an ethnomedical, phytochemical and pharmacological review [J]. J Ethnopharmacol, 2021, 273:113950. doi: 10.1016/j.jep. 2021. 113950.
- [16]YAN Y, LI X, ZHANG C, et al. Research progress on antibacterial activities and mechanisms of natural alkaloids: a review[J]. Antibiotics (Basel), 2021, 10(3):318.

Clinical Effectiveness and Safety of *Bairui Granules* (百蕊颗粒) in Treating Patients with Acute Pharyngitis with Wind-Heat Syndrome: A Multi-Center, Double-Blind, Double-Simulation, Randomized Controlled Trial LIU Siming¹, ZHOU Hui², LI Qiang³, ZHOU Min⁴, WU Qixiang⁵, YANG Shanjun⁶, WANG Jun⁷, YUAN Jingjing¹, ZHANG Ying¹, ZHU Ziqi¹, HU Jingyi¹, WU Shuang¹, LI Mengting¹, YAN Zhanfeng¹

1. Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100700; 2. Affiliated Hospital of Chengdu University; 3. Luohe Hospital of Traditional Chinese Medicine, Henan Province; 4. Luoyang Third People's Hospital, Henan Province; 5. Kaifeng Hospital of Traditional Chinese Medicine, Henan Province; 6. The Second Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine; 7. The Second Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine

ABSTRACT **Objective** To evaluate the clinical effectiveness and safety of *Bairui Granules* (百蕊颗粒) in the treatment of acute pharyngitis with wind-heat syndrome. **Methods** A multicenter, double-blind, double-simulation, randomised controlled trial was conducted, in which 162 patients with acute pharyngitis and wind-heat syndrome from 7 centers were recruited, and each center was divided into trial group and control group on the ratio of 2 : 1. In the trial group, 108 cases were orally administered with *Bairui Granules* plus *Reyanning Granules* (热炎宁颗粒) simulant, and in the control group, 54 cases were orally administered with *Reyanning Granules* plus *Bairui Granules* simulant for 5 days, with a follow-up visit on the 6th day. Full analysis set (FAS) analysis and per protocol set (PPS) were used for analysis, respectively. The primary efficacy index was the disappearance rate of sore throat after 5-day treatment; the secondary efficacy indexes were the disappearance rate of sore throat after 3-day treatment, as well as the visual analogue score (VAS) of sore throat before treatment, every day during the treatment, and follow-up on day 6, and the traditional Chinese medicine (TCM) syndrome score was performed before treatment and at the follow-up on day 6. The effectiveness on TCM syndrome was evaluated at the follow-up on day 6, and the changes of vital signs, blood routine, urine routine, liver functions, kidney function, the adverse events before and after the treatment were recorded, and safety analysis set (SS) was analysed. **Results** 162 patients entered the FAS and SS analyses, and 158 cases (105 cases in the trial group and 53 cases in the control group) entered the PPS analysis. FAS analysis showed that the disappearance rate of sore throat after 5-day treatment was 80.56% (87/108) in the trial group and 64.81% (35/54) in the control group, and the difference between groups was statistically significant ($\chi^2 = 5.10, P = 0.0239$). PPS analysis showed that the disappearance rate of sore throat after 5-day treatment was 80.00% (84/105) in the trial group and 64.15% (34/53) in the control group, and the difference between groups was statistically significant ($\chi^2 = 4.85, P = 0.0277$). FAS and SS analyses both showed that the difference in disappearance rate of sore throat between groups on 3-day treatment was not statistically significant ($P > 0.05$). Compared with those before treatment, the VAS scores of sore throat were lower in both groups during treatment on day 2, 3, 4, 5, and follow-up on day 6 ($P < 0.01$), but the difference between groups at each time point was not statistically significant ($P > 0.05$). TCM syndrome scores of both groups at the follow-up were lower than that before treatment, and those of the trial group were lower than those of the control group ($P < 0.01$). The cure rate and effective rate of TCM syndrome of the trial group were significantly higher than those of the control group ($P < 0.01$). There was no significant difference in blood routine, urine routine, liver function, kidney function between groups before and after treatment ($P > 0.05$), and no serious adverse events occurred in both groups. **Conclusion** *Bairui Granules* showed clinical effectiveness in the treatment of acute pharyngitis of wind-heat syndrome, and it could significantly improve the clinical symptoms, accelerate the disappearance time of sore throat with good safety.

Keywords acute pharyngitis; wind-heat syndrome; sore throat; *Bairui Granules* (百蕊颗粒); randomised controlled trial

(收稿日期: 2023-12-26; 修回日期: 2024-02-10)

[编辑: 邓媛]