

[临 床]

咽喉清口含片治疗急性咽炎外感风热证的Ⅲ期临床试验

李一圣^{1,2}, 李文周^{1,2}, 卫平³, 邱书奇^{1,2}

(1. 深圳市龙岗区耳鼻咽喉医院, 广东深圳 518116; 2. 深圳市耳鼻咽喉研究所, 广东深圳 518116; 3. 深圳市坪山新区妇幼保健院, 广东深圳 518118)

摘要: **目的** 咽喉清口含片(金银花、桔梗、射干, 等)治疗急性咽炎外感风热证Ⅲ期临床的有效性和安全性。**方法** 采用随机、双盲、单模拟、安慰剂平行对照、多中心临床试验设计, 将480例急性咽炎外感风热证患者分为试验组和安慰剂对照组。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** 各有效性评价指标差异均有统计学意义。两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。**结论** 咽喉清口含片治疗急性咽炎外感风热证安全、有效。

关键词: 咽喉清口含片; 咽炎; Ⅲ期临床试验

中图分类号: R287

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2017)02-0266-07

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2017.02.007

Phase III clinical trial of Yanhouqing Buccal Tablets in the treatment of acute pharyngitis with external wind heat

LI Yi-sheng^{1,2}, LI Wen-zhou^{1,2}, WEI Ping³, QIU Shu-qi^{1,2}

(1. Shenzhen Longgang ENT Hospital, Shenzhen 518116, China; 2. Shenzhen ENT Institute, Shenzhen 518116, China; 3. Shenzhen Pingshan Maternal and Child Health Hospital, Shenzhen 518118, China)

ABSTRACT: **AIM** To evaluate the clinical efficacy and safety of Yanhouqing Buccal Tablets (*Lonicerae japonicae Flos*, *Platycodi Radix*, *Belamcandae Rhizoma*, et al.) in the treatment of acute pharyngitis with external wind heat. **METHODS** Design of multi-center clinical trial with randomized, double-blind, single-analog, placebo-controlled was adopted. Four hundred and eighty patients were equally divided into experimental group and placebo group. The effective evaluation indexes consisted of pharyngalgia or odynophagia throat burning, TCM syndrome and pharyngeal signs, and the safety was evaluated by vital sign, lab examination indexes and adverse events. **RESULTS** The results showed that there was statistically significant difference between the experimental group and the placebo group. There were no serious adverse events. The adverse events and adverse reactions in the two groups had no statistical significance. **CONCLUSION** Yanhouqing Buccal Tablets is safe and effective in treating acute pharyngitis with external wind heat.

KEY WORDS: Yanhouqing Buccal Tablets; pharyngitis; phase III clinical trial

急性咽炎(acute pharyngitis)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。咽喉清口含片是由深圳龙岗中心医院研制的中药六类新药,具有清热解毒、化痰利咽的功能,临床上用于治疗外感风热型

急性咽炎,目前已获国家药品监督管理局下发的药物临床试验批件(批件号2009L00802)。该方由金银花、桔梗、射干、川贝母、玄参、青果、胖大海、诃子、罗汉果、山豆根、金果榄、锦灯笼、薄荷脑、薄荷油、冰片组成,根据处方药材有效成

收稿日期:2016-06-13

基金项目:深圳市重点实验室项目(ZDSYS201506050935272);深圳市卫生计生系统科研项目(201606055)

作者简介:李一圣(1981—),男,硕士,主管中药师,从事中药新药开发与研究。Tel:(0755)28980505, E-mail:825109331@qq.com

分的性质,采用分组提取工艺路线,方中金银花、玄参、青果、胖大海、诃子、罗汉果6味采用水提工艺,提取上述药材中绿原酸等成分;桔梗、射干、山豆根、金果榄、锦灯笼5味采用醇提工艺,提取所含皂苷、黄酮、生物碱等成分;川贝母药材碎成细粉与上述浸膏粉混匀制粒后,喷加薄荷脑、薄荷油、冰片。

本方剂前期已在5家临床试验基地开展288例的随机、双盲、单模拟、安慰剂平行对照、剂量探索的多中心Ⅱ期临床试验,实验结果表明,咽喉清口含片治疗急性咽炎外感风热证安全、有效,推荐Ⅲ期临床试验剂量为每天8片,疗程5d。本研究为了进一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^[2],开展480例的随机、双盲、单模拟、安慰剂平行对照、多中心Ⅲ期临床试验,现将结果总结如下。

1 一般资料

1.1 病例来源 本试验病例来自于2013年8月至2014年4月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、江西中医药大学附属医院、成都中医药大学附属医院、江苏省中医院、贵阳中医学院第一附属医院和天津中医药大学第二附属医院收治的急性咽炎患者。

1.2 病例选择标准^[1-5]

1.2.1 诊断标准 ①西医诊断标准:参照田勇泉主编《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中医诊断标准:参照《中医耳鼻咽喉科学》(中国中医药出版社)和《中药新药临床研究指导原则》(2002版),符合急性咽炎外感风热证的临床证候。

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

1.2.3 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的咽部症状或炎症;体温(腋下) $>38.0^{\circ}\text{C}$;白细胞(WBC) $>$ 正常值上限;伴发肺炎、支气管炎、化脓性扁桃腺炎;已使用治疗急性咽炎的中西药物;需合并使用其它药物治疗;具有严重的原发性心血管疾病、肝脏疾病、肾脏疾病、血液系统疾病、肺脏疾病,或影响其生存的严重疾病;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,或者根据研究者的判断、具有降低入组可能性或使入组复杂化的其它情况;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个月内参加过其它临床试验。

1.2.4 脱落标准 出现过敏反应或严重不良事件;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;受试者依从性差;患者不愿意或不可能继续进行临床试验;受试者不再接受用药及检测而失访者。

1.3 样本量及分组 样本随机分为试验组和安慰剂,试验组360例,安慰剂120例。

1.4 盲法实施 本试验以安慰剂为对照,盲法选择双盲单模拟,并统一内外包装。

1.4.1 设盲方法 采用两级盲法设计,随机编码表由统计单位建立,两级盲底分别单独密封。

1.4.2 应急信件 每一编码的试验用药均有对应的应急信件,内装有该编码药物属何种类的纸条,以便发生紧急情况下破盲用。应急信件密封,由各临床试验中心负责保存,非必要不得拆阅。在发生紧急情况或受试者需要抢救必须知道该受试者接受的是何种处理时,由研究人员拆阅。一旦被拆阅,该编号受试者将退出试验,按脱落病例处理。

1.4.3 揭盲规定 采用一次揭盲的方法,当病例报告表全部录入数据库,并经质疑、核查、盲态审核后,数据被锁定,由保存盲底的工作人员进行揭盲,交统计学专业人员统计分析。

1.5 治疗方法

1.5.1 试验药物 咽喉清口含片由广州市康源药业有限公司生产,批号为130501,规格0.5g/片(含生药1g)。安慰剂由广州市康源药业有限公司生产,批号为130501,规格0.5g/片。

1.5.2 治疗方案 试验组咽喉清口含片8片,对照组模拟剂8片。含服1片/次,1次/1.5h,8次/d,试验周期5d。

1.6 观察指标

1.6.1 筛选指标 尿妊娠试验(育龄期妇女),用药前检查记录一次。

1.6.2 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。

1.6.3 疗效性指标 ①主要症状(咽痛或吞咽

痛、咽干灼热)：以日记卡的形式受试者每天观察记录。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天、用药第3天、用药结束后24 h内各记录1次。

表1 中医证候分级量化

Tab. 1 Quantitative TCM syndrome classification

项目	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
	发热恶寒	0分=无;2分=有
次症	咳嗽咯痰	0分=无;2分=有
	声音嘶哑	0分=无;2分=有
舌脉象(不计分)	舌象	舌苔薄黄
	脉象	脉浮数

表2 咽部体征分级评价

Tab. 2 Grading evaluation of pharyngeal sign

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有黄白色点状分泌物
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

1.7 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：中医证候疗效参考《中药新药临床研究指导原则》2002版,见表3;主要咽部体征(咽部黏膜充血)消失率。

表3 中医证候疗效判断标准

Tab. 3 Criteria to judge therapeutic effects of traditional Chinese medicine

疗效	判断标准
痊愈	用药5 d以内中医证候总积分减少 $\geq 95\%$
显效	用药5 d以内中医证候总积分减少 $\geq 70\%$
有效	用药5 d以内中医证候总积分减少 $\geq 30\%$
无效	用药5 d以内中医证候总积分减少 $< 30\%$

注:积分减少(%)=(疗前积分-疗后积分)/疗前积分 $\times 100\%$

1.8 统计分析方法 采用SAS 9.1.3软件进行统计分析。计量资料:组间比较采用方差分析(ANOVA)或Wilcoxon秩和检验;组内比较采用配对t检验或符号秩和检验。计数资料:采用卡方检验、Fisher精确检验等;等级资料采用秩和检验,CMH法检验。综合疗效的多中心分析:计数资料采用CMH法检验;计量资料用方差分析。

2 结果

2.1 病例资料 入组受试者480例,随机分为试验组和对照组,试验组360例,对照组120例。其中试验组和对照组违背入选标准分别为22例、6例

例,入选合格后脱落分别为5例、2例。进入全分析集(FAS)分析的病例,试验组346例,对照组118例。完成试验方案可纳入符合方案集(PPS)分析的病例,试验组330例,对照组111例。进入安全性数据集(SS)分析的病例,试验组358例,对照组119例。

两组基线人口学特征、身高、体质量、生命体征及病史相关特征的差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表4。

表4 一般资料比较(FAS)

Tab. 4 General data comparison (FAS)

项目	对照组	试验组
例数/例	118	346
性别(男/女)	44/74	106/240
年龄/岁	33.873 \pm 12.409	34.555 \pm 13.132
体质量/kg	58.134 \pm 8.955	58.559 \pm 9.646
身高/cm	163.644 \pm 6.864	163.425 \pm 6.767
体温/ $^{\circ}\text{C}$	36.697 \pm 0.422	36.709 \pm 0.45
呼吸/(次 \cdot min $^{-1}$)	18.814 \pm 1.674	18.743 \pm 1.679
心率/(次 \cdot min $^{-1}$)	71.585 \pm 9.017	72.934 \pm 8.967
收缩压/mmHg*	113.890 \pm 10.683	113.743 \pm 11.064
舒张压/mmHg*	73.898 \pm 6.708	74.280 \pm 7.027
病程/h	19.669 \pm 10.223	20.590 \pm 11.506
药物过敏史/例	1	7
其他过敏史/例	1	6
合并疾病及用药/例	4	11

* 1 mmHg=0.133 kPa

2.2 综合依从性分析 两组综合依从性比较,差

异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表5。

表5 综合依从性的比较分析

Tab. 5 Comparative analysis of comprehensive compliance

依从性	对照组	试验组	<i>P</i>
好	112(93.33)	344(95.56)	0.333
差	8(6.67)	16(4.44)	
合计	120	360	

2.3 有效性分析

2.3.1 咽痛或吞咽痛消失率分析 各时点试验组累计消失率均高于对照组, 除24 h内累计消失率组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$) 外, 其它各时点的差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表6。

表6 各时点咽痛或吞咽痛消失率比较 [FAS, 例 (%)]

Tab. 6 Comparison of the disappearance rate of sore throat or swallowing pain [FAS, case (%)]

项目	内容	对照组	试验组	<i>P</i>
24 h内累计组间	消失	0(0)	2(0.58)	0.418
	未消失	118(100.00)	344(99.42)	
48 h内累计组间	消失	2(1.69)	31(8.96)	0.009
	未消失	116(98.31)	315(91.04)	
72 h内累计组间	消失	13(11.02)	128(36.99)	0.000
	未消失	105(88.98)	218(63.01)	
96 h内累计组间	消失	32(27.12)	226(65.32)	0.000
	未消失	86(72.88)	120(34.68)	
120 h内累计组间	消失	38(32.2)	251(72.54)	0.000
	未消失	80(67.8)	95(27.46)	
试验结束时累计组间	消失	38(32.2)	251(72.54)	0.000
	未消失	80(67.8)	95(27.46)	
	合计	118	346	

2.3.2 咽干灼热消失率分析 各时点试验组累计消失率均高于对照组, 除24 h内和48 h内累计消失率组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$) 外, 其它各时点的差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表7。

表7 各时点咽干灼热消失率比较 [FAS, 例 (%)]

Tab. 7 Comparison of the disappearance rate of throat burning [FAS, case (%)]

项目	内容	对照组	试验组	<i>P</i>
24 h内累计组间	消失	1(0.85)	8(2.31)	0.311
	未消失	117(99.15)	338(97.69)	
48 h内累计组间	消失	9(7.63)	47(13.58)	0.079
	未消失	109(92.37)	299(86.42)	
72 h内累计组间	消失	21(17.8)	128(36.99)	0.000
	未消失	97(82.2)	218(63.01)	
96 h内累计组间	消失	38(32.2)	212(61.27)	0.000
	未消失	80(67.8)	134(38.73)	
120 h内累计组间	消失	48(40.68)	232(67.05)	0.000
	未消失	70(59.32)	114(32.95)	
试验结束时累计组间	消失	48(40.68)	232(67.05)	0.000
	未消失	70(59.32)	114(32.95)	

2.3.3 全部主要症状消失率分析 24 h内2组全

部主要症状均未消失, 其它时点试验组全部主要症状累计消失率均高于对照组, 除48 h内累计消失率组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$) 外, 其它各时点的差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表8。

表8 各时点全部主要症状消失率比较 [FAS, 例 (%)]

Tab. 8 Comparison of disappearance rate of main symptoms [FAS, case (%)]

项目	内容	对照组	试验组	<i>P</i>
24 h内累计组间	未消失	117(99.15)	338(97.69)	-
48 h内累计组间	消失	0(0)	5(1.45)	0.185
	未消失	118(100.00)	341(98.55)	
72 h内累计组间	消失	7(5.93)	66(19.08)	0.000
	未消失	111(94.07)	280(80.92)	
96 h内累计组间	消失	24(20.34)	169(48.84)	0.000
	未消失	94(79.66)	177(51.16)	
120 h内累计组间	消失	32(27.12)	200(57.8)	0.000
	未消失	86(72.88)	146(42.2)	
试验结束时累计组间	消失	32(27.12)	202(58.38)	0.000
	未消失	86(72.88)	144(41.62)	

2.3.4 中医证候分析 中医证候疗效 (标准见“1.7.2”项), 试验组临床痊愈率为51.73%, 显效率为28.32%, 有效率为17.05%, 无效率为2.89%; 对照组临床痊愈率为22.03%, 显效率为22.88%, 有效率为32.2%, 无效率为22.88%。2组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表9。

中医证候痊愈率 (临床痊愈 + 显效): 试验组为80.05%, 对照组为44.92%, 试验组明显高于对照组, 组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

中医证候总有效率 (临床痊愈 + 显效 + 有效): 试验组为97.11%, 对照组为77.12%, 试验组明显高于对照组, 组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表9 中医证候疗效比较 [FAS, 例 (%)]

Tab. 9 Comparison of curative effect of TCM Syndrome [FAS, case (%)]

项目	对照组	试验组	<i>P</i>
临床痊愈	26(22.03)	179(51.73)	0.00
显效	27(22.88)	98(28.32)	
有效	38(32.2)	59(17.05)	
无效	27(22.88)	10(2.89)	
合计	118	346	

2.3.5 咽部体征分析 疗后咽部黏膜充血消失率、咽后壁淋巴滤泡红肿消失率、咽侧索红肿消失率、悬雍垂及软腭红肿消失率、下颌下淋巴结肿大消失率, 试验组高于对照组, 组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表10。

表 10 咽部体征治疗后消失率的比较 [FAS, 例 (%)]

Tab. 10 Comparison of the disappearance rate of pharyngeal signs after treatment [FAS, case (%)]

体征	项目	对照组	试验组	P
咽部黏膜充血	已消失	29 (25.44)	173 (51.18)	0.000
	未消失	85 (74.56)	165 (48.82)	
	原异常例数	114	338	
咽后壁淋巴滤泡红肿	已消失	37 (34.58)	207 (64.29)	0.000
	未消失	70 (65.42)	115 (35.71)	
	原异常例数	107	322	
咽侧索红肿	已消失	60 (58.25)	243 (85.56)	0.00
	未消失	43 (41.75)	41 (14.44)	
	原异常例数	103	284	
悬雍垂、软腭红肿	已消失	45 (71.43)	162 (86.63)	0.006
	未消失	18 (28.57)	25 (13.37)	
	原异常例数	63	187	
下颌下淋巴结肿大	已消失	10 (47.62)	45 (80.36)	0.005
	未消失	11 (52.38)	11 (19.64)	
	原异常例数	21	56	

2.4 安全性结果 纳入安全性分析病例共 477 例，试验组 358 例，对照组 119 例。

2.4.1 生命体征 2 组各时点（入组前、用药 3 d 后、用药结束后）的体温、心率、呼吸、血压的比较，差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.4.2 实验室检查指标 2 组血常规、尿常规、粪常规、肝肾功能、血糖以及心电图疗后正异变化情况，组间差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 11。

表 11 实验室安全性指标的变化情况

Tab. 11 Changes of laboratory safety index

类别	项目	变化	对照组	试验组	P
血常规	红细胞(RBC)	正转异/异加重或反转	5	22	0.427 2
		未发生异常转变	114	336	
	血红蛋白(HB)	正转异/异加重或反转	4	23	0.210 8
		未发生异常转变	115	335	
	白细胞(WBC)	正转异/异加重或反转	6	11	0.315 9
		未发生异常转变	113	347	
血小板(PLT)	正转异/异加重或反转	2	13	0.291 3	
	未发生异常转变	117	345		
肝功能	丙氨酸氨基转移酶(ALT)	正转异/异加重或反转	2	8	0.715 1
		未发生异常转变	117	350	
	门冬氨酸氨基转移酶(AST)	正转异/异加重或反转	2	9	0.600 2
		未发生异常转变	117	349	
	总胆红素(TBIL)	正转异/异加重或反转	5	6	0.112 2
		未发生异常转变	114	352	
碱性磷酸酶(ALP)	正转异/异加重或反转	3	4	0.270 5	
	未发生异常转变	116	354		
γ-谷氨酰转肽酶(γ-GT)	正转异/异加重或反转	0	1	0.564 2	
	未发生异常转变	119	357		
肾功能	血尿素氮(BUN)	正转异/异加重或反转	1	1	0.412 4
		未发生异常转变	118	357	
	肌酐(Cr)	正转异/异加重或反转	1	0	0.082 8
空腹血糖	空腹血糖(FPG)	正转异/异加重或反转	8	32	0.450 4
		未发生异常转变	111	326	
尿常规	尿蛋白(PRO)	正转异/异加重或反转	6	10	0.238 4
		未发生异常转变	113	348	
	尿糖(GLU)	正转异/异加重或反转	0	1	0.564 2
		未发生异常转变	119	357	

续表

类别	项目	变化	对照组	试验组	P
	尿潜血(BLD)	正转异/异加重或反转	6	20	0.820 8
		未发生异常转变	113	338	
	尿白细胞(LEU)	正转异/异加重或反转	5	24	0.322 9
		未发生异常转变	114	334	
粪常规(SRT)		正转异/异加重或反转	0	6	0.155 7
		未发生异常转变	119	352	
心电图(ECG)		正转异/异加重或反转	15	46	0.945 0
		未发生异常转变	104	312	

注: (1) 正常值范围, RBC 男 $4.0 \sim 5.5 \times 10^{12}/L$, 女 $3.5 \sim 5.0 \times 10^{12}/L$; WBC $4 \sim 10 \times 10^9/L$; HB 男 $120 \sim 160 g/L$, 女 $110 \sim 150 g/L$; PLT $100 \sim 300 \times 10^9/L$; ALT $5 \sim 40 U/L$; AST $5 \sim 40 U/L$; TBIL $5.1 \sim 19.0 \mu mol/L$; ALP $53 \sim 128 U/L$; γ -GT $5 \sim 50 U/L$; BUN $1.8 \sim 6.8 mmol/L$; Cr $7 \sim 8 mmol/d$; FPG $3.89 \sim 6.11 mmol/L$; PRO、GLU、BLD、LEU 为阴性。(2) 以上列出试验后各时点实验室指标变化情况。异常列表包括试验后任一时点出现异常变化(正常变异、异常加重、异常反转)的病例, 包括正常变异和异常加重。异常反转指试验前高于正常上限, 试验后低于正常下限或相反情况。肝功能指标、肾功能指标低于正常下限者按正常统计

2.4.3 不良事件 试验组出现 7 例 7 件不良事件, 对照组出现 3 例 3 件不良事件, 均与试验药物无关; 对照组出现 3 例 3 件不良事件, 均与试验药物无关, 见表 12。2 组均无严重不良事件发生。2 组一般不良事件发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 12 不良事件的情况表
Tab. 12 Table of cases of adverse events

组别	性别	事件名称	临床诊断	发生过程及检查	措施	处理过程及随访	结论
对照组	男	白细胞增高	-	用药结束后检查: WBC $11.36 \times 10^9/L$	试验用药已结束	嘱多喝水, 2 d 后复查, 患者因近期有事, 拒查	不可能相关
	女	急性上呼吸道感染	急性上呼吸道感染	咽干痛不适伴咳嗽咳痰, 检查: 咽轻度充血。WBC $10.4 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞 76%、淋巴细胞 16.9%。	试验用药已结束	试验结束口服头孢抗生素 3 d。随访复查 WBC、中性粒细胞、淋巴细胞均正常	
	男	白细胞升高	外感	咽痛, 头痛, 用药结束后 24 h 内白细胞 $11.14 \times 10^9/L$	试验用药已结束	嘱多喝水。随访复查白细胞 $7.01 \times 10^9/L$	
试验组	女	病毒性感冒	病毒性感冒	感全身不适畏寒, 检查: 鼻咽轻度充血。WBC $2.9 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞 41.9%、淋巴细胞 47.6%	剂量不变	无处理。随访复查 WBC、中性粒细胞、淋巴细胞均正常	不可能相关
	男	可疑肾结石	可疑肾结石	无任何相关临床症状。疗后检查尿蛋白+、尿红细胞+-	试验用药已结束	建议进一步做相关检查, 嘱多喝水未复查	
	女	脂肪肝	脂肪肝	无任何临床不适, 仅检查时 ALT、AST 较疗前加重。ALT $174 U/L$, AST $87 U/L$	试验用药已结束	嘱注意清淡饮食。未复查	
	女	尿路感染	尿路感染	疗前查尿、尿液细菌偏高、尿白细胞正常, 疗后尿液细菌 $2393.0/\mu L$ 、尿白细胞 $50/\mu L$ 、考虑尿路感染所致无症状	试验用药已结束	嘱注意个人卫生、多喝水。未复查	
	男	尿红细胞升高	疑似前列腺增生	用药结束后 24 h 内检查尿红细胞 $66/\mu L$	试验用药已结束	嘱禁烟酒、吸烟、食辛辣, 适当饮水, 避免憋尿, 定期复查。随访复查尿红细胞 $3/\mu L$	
	女	胃痛	-	服药后胃痛, 自述曾有胃病病史, 与试验药无关	停止用药	嘱规律饮食	
	男	ALT、AST、GLU 升高	饮酒后肝功能异常, 血糖升高(伴餐后)	无症状。ALT $482 U/L$, AST $432 U/L$, GLU $8.48 mmol/L$	试验用药已结束	嘱患者注意饮食, 1 周后复查正常 ALT $32 U/L$, AST $31 U/L$ 、血糖 $5.45 mmol/L$	

2.5 结论 咽喉清口含片治疗急性咽炎外感风热证, 每天服用 8 片, 连续 5 d, 疗效确切, 能有效缓解咽痛、咽干灼热症状, 与安慰剂比较, 其可以缩短主要症状的持续时间, 提高主要症状消失率。

且试验过程中未发生与试验药物相关的不良反应,安全性良好。

3 讨论

急性咽炎为上呼吸道急性感染的一部分,由病毒、细菌感染或物理化学因素刺激等引起的咽黏膜及黏膜下组织的急性炎症,常累及咽部淋巴组织,临床发病率约为5%^[6]。主要表现咽干、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,如急性肾炎、风湿热及败血症等^[7]。中医学上急性咽炎属于“喉痹”,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^[8]。

目前,急性咽炎西医治疗以抗病毒药物和抗生素为主,而细菌耐药现象及抗生素的副作用也不容忽视。Zwar^[9]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^[10]等则通过细菌分离培养和药敏试验,说明在治疗急性咽炎的过程中若盲目使用抗生素,必将进一步破坏体内微生态平衡从而促进耐药株的增长。随着祖国医学的发展,中医药理论和实践在治疗急性咽炎方面积累了丰富的经验,临床上多采用内治法、外治法及针刺疗法,具有疗效好、毒副作用小、且剂型多样、价格低廉等特点^[11-12]。

试验组中有1例受试者(编号472号)疗前肝肾功能检查各项指标均正常,于疗后进行复查时发现肝功能、血糖明示异常,追溯原因得知该受试者于检查前2日因会友连续饮酒过量,检查当天早

晨亦少量饮酒,餐后抽血(此信息为肝功能血糖数值过高后追询本人所知)。因有明确饮酒原因且无肝区腹部及其他全身等不适症状及体征,判定该不良事件与试验药物无关。之后叮嘱受试者禁酒,禁油腻肥甘食物,勿劳累。1周后复查肝肾功能、血糖均恢复正常。

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.
- [2] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[S].北京:中国医药科技出版社,2002:331-333.
- [3] 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.
- [4] 王士贞.中医耳鼻喉科学[M].北京:中国中医药出版社,2003:156-159.
- [5] 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.
- [6] Shaikh N, Leonard E, Martin J M. Prevalence of streptococcal pharyngitis and streptococcal carriage in children: a Meta-analysis[J]. *Pediatrics*, 2010, 126(3): e557-e564.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] Zwart S, Rovers M M, Melker R A, et al. Penicillin for acute sore throat in children: randomized, double blind trial[J]. *BMJ*, 2003, 327(7427): 1324-1324.
- [10] 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.
- [11] 周凌,张竞飞.中医药治疗急性咽炎的临床研究进展[J]. *中医药学报*, 2012, 40(4): 135-137.
- [12] 甘丽丽.中医治疗急性咽炎的研况近况[J]. *中医耳鼻喉科学研究*, 2015, 14(2): 32-38.