

· 临床 ·

不同剂量蒲地蓝消炎口服液治疗细菌感染所致成人急性咽炎/扁桃体炎的多中心临床研究

李丁蕾^{1,2}, 崔英海¹, 于雪峰^{1*}, 庞敏^{1*}, 张炜³, 马战平⁴, 张念志⁵, 黄涛⁶, 廖明波⁷,
曲仪庆⁸, 李竹英⁹, 谷秀¹⁰, 倪理琪¹¹

- (1. 辽宁省中医药研究院, 辽宁中医药大学附属第二医院, 沈阳 110034;
2. 辽宁中医药大学, 沈阳 110847; 3. 上海中医药大学附属曙光医院, 上海 201203;
4. 陕西省中医医院, 西安 710003; 5. 安徽中医药大学第一附属医院, 合肥 230601;
6. 长春中医药大学附属医院, 长春 130021;
7. 吉林省中医药科学院第一临床医院, 长春 130021;
8. 山东大学齐鲁医院, 济南 250063; 9. 黑龙江中医药大学附属第一医院, 哈尔滨 150040;
10. 中国医科大学附属第四医院, 沈阳 110165;
11. 济川药业集团股份有限公司, 江苏泰州 225400)

[摘要] **目的:**通过随机、双盲双模拟、阳性对照、多中心设计方案,分析蒲地蓝消炎口服液在治疗细菌感染所致成人急性咽炎/扁桃体炎时其剂量与疗效及安全性的关系;进一步验证蒲地蓝消炎口服液对淀粉样蛋白A(SAA)、C反应蛋白(CRP)、白细胞(WBC)、中性粒细胞百分比(NE%)、红细胞沉降率(ESR)等炎症标志物的调控作用;探索性研究蒲地蓝消炎口服液替代抗生素治疗感染性疾病的可行性,为临床合理用药提供依据。**方法:**采用分层区组随机、双盲双模拟、阳性对照、多中心设计方法,9家中心共纳入该病受试者220例,按照1:1:1比例,随机分为蒲地蓝消炎口服液20 mL剂量组73例、10 mL剂量组73例和对照组(阿莫西林组)74例,疗程7 d,观察咽痛总有效率、咽痛起效时间和消失时间、健康状态评分、治疗时间和炎症标志物。**结果:**①数据集划分。进入全分析数据集(FAS)211例,符合方案数据集(PPS)208例,安全数据集(SS)218例。②有效性评价。咽痛总有效率、咽痛消失时间、健康状态方面的3组间比较,差异均具有统计学意义($P<0.05$),20 mL剂量组、10 mL剂量组均非劣于阿莫西林组,20 mL剂量组和10 mL剂量组差异具有统计学意义($P<0.05$);咽痛起效时间组间比较,3组差异无统计学意义。与本组治疗前比较,用药第7天3组患者CRP、WBC、NE%均显著降低($P<0.01$)。③安全性评价。不良事件主要发生在各类检查指标中,组间比较差异无统计学意义,未发生不良反应和严重不良事件。④经济学评价。相对于阿莫西林组,10 mL剂量组、20 mL剂量组增加的成本完全值得;10 mL剂量组与20 mL剂量组比较,10 mL剂量组方案为“劣势方案”。**结论:**蒲地蓝消炎口服液在治疗细菌感染所致的急性咽炎/扁桃体炎时可代替抗生素单独使用;蒲地蓝消炎口服液具有较好的安全性;蒲地蓝消炎口服液可以下调CRP、WBC、NE%等炎症指标,说明其具有一定降低机体炎性反应的作用,其作用机制可能与其多靶点调控机制相关。

[关键词] 蒲地蓝消炎口服液; 急性咽炎; 急性扁桃体炎; 阿莫西林胶囊; 多中心临床研究

[中图分类号] R242;R2-031;R259;R287;R766.14;R766.18 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2023)19-0136-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20231990

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.r.20230607.1639.006>

[网络出版日期] 2023-06-09 11:34:37

[收稿日期] 2023-04-03

[基金项目] 国家重点研发计划项目(2018YFC1707410);国家中医药管理局区域中医诊疗中心项目(中医肺病专业);庞敏教授全国名老中医药专家传承工作室项目;乔世举辽宁省名中医传承工作室项目

[第一作者] 李丁蕾, 硕士, 副主任医师, 从事中西医结合治疗呼吸系统疾病的基础与临床研究, E-mail: lidinglei126@126.com

[通信作者] *庞敏, 博士, 主任医师, 博士生导师, 从事老年病的中医药治疗, E-mail: ywkpangmin@163.com;

*于雪峰, 硕士, 主任医师, 硕士生导师, 从事呼吸系统疾病的中医药治疗研究, E-mail: yu8282@163.com

A Multicenter Clinical Trial of Pudilan Anti-inflammatory Oral Liquid of Different Doses in Treatment of Acute Pharyngitis/Tonsillitis Caused by Bacterial Infection in Adults

LI Dinglei^{1,2}, CUI Yinghai¹, YU Xuefeng^{1*}, PANG Min^{1*}, ZHANG Wei³, MA Zhanping⁴, ZHANG Nianzhi⁵, HUANG Tao⁶, LIAO Mingbo⁷, QU Yiqing⁸, LI Zhuying⁹, GU Xiu¹⁰, NI Liqi¹¹
(1. Liaoning Academy of Traditional Chinese Medicine (TCM), The Second Affiliated Hospital of Liaoning University of TCM, Shenyang 110034, China; 2. Liaoning University of TCM, Shenyang 110847, China; 3. Shuguang Hospital, Shanghai University of TCM, Shanghai 201203, China; 4. Shaanxi Provincial Hospital of Chinese Medicine, Xi'an 710003, China; 5. The First Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230601, China; 6. Changchun University of Chinese Medicine Hospital, Changchun 130021, China; 7. The First Clinical Hospital of Jilin Academy of TCM, Changchun 130021, China; 8. Qilu Hospital of Shandong University, Jinan 250063, China; 9. First Affiliated Hospital, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China; 10. The Fourth Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110165, China; 11. Jichuan Pharmaceutical Group Co. Ltd., Taizhou 225400, China)

[Abstract] **Objective:** Through a randomized, double-blind, double-simulation, positive-control, multicenter design, this study aimed to analyze the relationship between the dosage, efficacy, and safety of Pudilan anti-inflammatory oral liquid in treating acute pharyngitis/tonsillitis in adults caused by bacterial infection and validate the regulatory effect of Pudilan anti-inflammatory oral liquid on inflammatory markers such as serum amyloid A (SAA), C-reactive protein (CRP), white blood cells (WBC), neutrophil percentage (NE%), and erythrocyte sedimentation rate (ESR), thereby exploring the feasibility of using Pudilan anti-inflammatory oral liquid as a substitute for antibiotics in the treatment of infectious diseases and providing a basis for rational clinical medication. **Method:** Using a stratified randomized, double-blind, double-simulation, positive-control, multicenter design, 220 participants were enrolled from nine centers. The participants were randomly divided into three groups at 1:1:1 — a Pudilan anti-inflammatory oral liquid 20 mL group (73 cases), a Pudilan anti-inflammatory oral liquid 10 mL group (73 cases), and a control group (amoxicillin group, 74 cases). The treatment course was 7 days. The study observed parameters including the total effective rate of sore throat, onset and disappearance time of sore throat, health status score, treatment time, and inflammation markers. **Result:** ① Dataset division: The 211 cases were included in the full analysis dataset (FAS), 208 cases were included in the per-protocol dataset (PPS), and 218 cases were included in the safety dataset (SS). ② Efficacy evaluation: There were statistically significant differences ($P<0.05$) in the comparison of the three groups regarding the total effective rate of sore throat, disappearance time of sore throat, and health status. Both the 20 mL and 10 mL groups were non-inferior to the control group, and there was a statistically significant difference between the 20 mL and 10 mL dosage groups ($P<0.05$). There was no statistically significant difference in the comparison of onset time of sore throat among the groups. CRP, WBC, and NE% of patients in all three groups significantly decreased on the 7th day of treatment compared with those before treatment ($P<0.01$). ③ Safety evaluation: Adverse events mainly occurred in various examination indicators. There were no statistically significant differences in the comparison between groups, and no adverse reactions or serious adverse events occurred. ④ Economic evaluation: The increased cost of the 10 mL and 20 mL dosage groups was entirely justified as compared with that in the control group. When comparing the 10 mL and 20 mL dosage groups, the 10 mL dosage group was deemed less advantageous. **Conclusion:** Pudilan anti-inflammatory oral

liquid can be used alone as an alternative to antibiotics in the treatment of acute pharyngitis/tonsillitis caused by bacterial infection. It demonstrates good safety and can lower inflammation markers such as CRP, WBC, and NE%, suggesting its potential to reduce the body's inflammatory response. Its mechanism of action may be related to its multi-target regulatory mechanism.

[Keywords] Pudilan anti-inflammatory oral liquid; acute pharyngitis; acute tonsillitis; amoxicillin capsules; multi-center clinical research

急性咽炎的发生可由病毒、细菌、支原体、衣原体等感染引起,其中70%~95%由病毒感染所致,呼吸道病毒包括鼻病毒、腺病毒、呼吸道合胞病毒、流感和副流感病毒、柯萨奇病毒等可导致本病发生^[1-2]。急性扁桃体炎主要由A组β溶血性链球菌引起,其他病原微生物如非溶血性链球菌、鼻病毒、腺病毒等也可引发,常出现细菌和病毒混合感染^[1]。该病是临床常见多发病,成人每年可发病2~4次,儿童每年可发生10次之多。由于目前尚无特效抗病毒药,治疗仍以对症处理为主。目前,对于急性咽炎链球菌检测阳性可处方β内酰胺类抗生素。然而,抗生素的普遍使用可能出现抗生素耐药等严重问题^[3]。近年来发现导致急性扁桃体炎的细菌感染菌属逐渐扩大,耐药菌株也逐渐增加^[4]。如何减少抗生素使用或者缩短其疗程和剂量,是目前亟须解决的问题。扁桃体炎隶属于“乳蛾”范畴,咽炎属于“急喉痹”范畴,均系外邪侵袭,上犯咽喉而发,临床以风热证多见。中医药疗法在治疗急性咽炎及急性扁桃体炎上疗效好、安全可靠、不良反应少的特点可以在该病的治疗中展现出优势。从中药或中成药中寻求能有效替代抗生素、防止细菌抗药性出现的有效药物是解决抗生素滥用的可行性途径之一。蒲地蓝消炎口服液是济川药业集团有限公司生产的国药准字药物,处方为蒲公英、苦地丁、板蓝根、黄芩,具有清热解毒、消肿利咽之功效,用于疔肿、腮腺炎、咽炎、扁桃体炎等^[5]。因此拟进行本次上市后再评价临床研究,评价蒲地蓝消炎口服液治疗细菌感染所致急性咽炎/扁桃体炎的有效性和安全性,验证蒲地蓝消炎口服液对淀粉样蛋白A(SAA)、C反应蛋白(CRP)、白细胞(WBC)、中性粒细胞百分比(NE%)、红细胞沉降率(ESR)等炎症标志物的调控作用,探索性研究蒲地蓝消炎口服液替代抗生素治疗感染性疾病的可行性,为临床合理用药提供依据。

1 资料与方法

1.1 试验总体设计

1.1.1 试验设计和样本量估计

采用分层区组随

机、双盲双模拟、阳性对照、多中心设计方法。基于既往相关研究结果,以咽痛总有效率为主要疗效指标。蒲地蓝消炎口服液治疗急性咽炎/扁桃体炎咽痛总有效率为91.1%^[6],阿莫西林胶囊为80%^[7],主要评价指标采用非劣效检验方法,非劣界值Δ为5%,设定假设检验的Ⅰ类错误α为0.05,Ⅱ类错误β为0.2,采用率的非劣效试验样本含量计算公式:
$$N = \frac{(Z_{1-\alpha} + Z_{1-\beta})^2 [p_t(1-p_t) \frac{1}{W_t} + p_c(1-p_c) \frac{1}{W_c}]}{(\delta - (-\Delta))^2}$$
其中

$W_t = \frac{n_t}{n_t + n_c}$, $W_c = \frac{n_c}{n_t + n_c}$, N代表总样本含量, n_t 为

试验样本含量, n_c 为对照组样本含量,两组样本1:1, p_t 为试验组有效率, p_c 为对照组有效率,容许误差δ为 $p_t - p_c$,代入公式后, $N \approx 116$ 例, $n_t = n_c = 58$ 例。若预估20 mL剂量组蒲地蓝消炎口服液咽痛总有效率为93%,代入公式后 $N \approx 86$ 例, $n_t = n_c = 43$ 例。取两种比较高例数每组样本量为58例,考虑到失访和退出20%,每组样本量为70例,3组样本总量为210例。

1.1.2 随机化方法 由专业统计分析人员运用SAS统计软件,按9个中心的病例分配数及随机比例,模拟产生随机数和210个受试者随机分组的编码表,计划按1:1:1的比例分为10 mL剂量组、20 mL剂量组、对照组(阿莫西林组)各70例。研究者对符合入组条件的患者根据就诊的先后顺序,提取相应的编码的网络中央随机号,按随机号码分入不同的组别,并接受相应的治疗措施。最终纳入蒲地蓝消炎口服液20 mL剂量组73例、10 mL剂量组73例和阿莫西林组74例,共计220例受试者,在9家中心[辽宁省中医药研究院(辽宁中医药大学附属第二医院)、长春中医药大学附属医院、上海中医药大学附属曙光医院、安徽中医药大学第一附属医院、吉林省中医药科学院第一临床医院、黑龙江中医药大学附属第一医院、陕西省中医医院、中国医科大学附属第四医院、山东大学齐鲁医院]同期开展临床研究。

1.1.3 随机隐藏方法 为防止随机分配时随机序列被事先知道,避免发生选择性偏倚,本临床试验

采用中央随机系统进行随机分配,产生随机分配序列。若患者符合入组条件,研究者登录随机系统,输入用户名和密码,进入系统后登记受试者相关信息(姓名+电话号码)后取随机号(药品编号),按随机号码分入不同组别,由药品管理员根据药品编号发给患者相应编号的试验用药。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准^[6-7] 急性咽炎/扁桃体炎诊断标准依据《耳鼻喉常见疾病诊疗》^[8]、《实用中医内科诊疗》^[9]及《中华中医药学会·中医耳鼻喉科常见病诊疗指南(急喉痹、急乳蛾)》^[10]制订。

1.2.2 中医辨证标准^[11-12] 风热外犯和肺胃热盛证辨证标准参照《中医药单用/联合抗生素治疗常见感染性疾病临床实践指南·急性扁桃体炎》和《中医药单用/联合抗生素治疗常见感染性疾病临床实践指南·急性咽炎》制订。

1.3 受试者选择标准

1.3.1 纳入标准 ①符合急性咽炎和(或)扁桃体炎诊断标准;②符合中医风热外犯证、肺胃热盛证诊断标准;③年龄18~65岁;④WBC总数 $\geq 10 \times 10^9$ 个/L,CRP ≥ 10 mg·L⁻¹;⑤主证咽痛疼痛程度为中度及以上,或咽痛视觉模拟评分(VAS) ≥ 4 分(疼痛等级中度及以上);⑥在入组前48 h内未服用其他防治进行咽炎/扁桃体炎抗生素或其他清热解毒类药物;⑦自愿签署知情同意书。

1.3.2 排除标准 ①合并有化脓性扁桃体炎、肺炎、支气管炎、中耳炎、疱疹性咽峡炎,病毒性心肌炎、急性肾炎、风湿性关节炎等疾病者;②WBC总数 $> 15 \times 10^9$ 个/L者;③肝肾功能异常,丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)高于正常上限2倍,血尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)高于正常上限者;④过敏体质,对本试验所有药品及青霉素类药物过敏者;⑤合并有心、脑血管、造血系统严重原发病、精神病患者;⑥妊娠或计划妊娠或哺乳期妇女;⑦有器官移植、艾滋病、长期使用免疫抑制剂等免疫缺陷者;⑧由于智力或行为障碍,不能配合完成临床观察者;⑨正在参加影响本研究结果评价的其他临床试验者。

1.3.3 退出标准 ①入组后发现受试者是不符合纳入标准的病例或者符合排除标准的病例;②入组后未曾用药的病例;③服药后无任何可评价记录的病例;④凡纳入病例72 h,出现并发症如肺炎、心肌炎等即中止试验,根据病情需要进行治疗,计入无效病例;⑤发生不良事件或严重不良事件,不宜继

续接受本试验的受试者;⑥受试者自觉疗效不佳,或其他原因拒绝继续接受本试验,或未说明原因而失访者。

1.4 治疗方法

1.4.1 药物 试验用药:蒲地蓝消炎口服液,济川药业集团有限公司,国药准字Z20030095。

对照用药:阿莫西林胶囊,哈药集团三精明水药业有限公司,国药准字H23023294。

模拟剂:蒲地蓝消炎口服液模拟剂制备,取蔗糖91 mL,加水稀释至900 mL,加入苦味剂0.2 g、甜菊糖苷5 g,再加水至1 000 mL,煮沸30 min,过滤,分装流通蒸气灭菌30 min,即得(济川药业集团有限公司,批号1904175)。阿莫西林胶囊模拟剂,内容为淀粉,装入明胶空心胶囊中制备而成(济川药业集团有限公司,批号1811013)。

1.4.2 给药方案 按照双盲方法,各组均口服蒲地蓝消炎口服液或模拟剂,及阿莫西林胶囊或模拟剂,各试验用药具体如下:①10 mL剂量组,蒲地蓝消炎口服液,口服,10 mL/次(1支),每日3次;蒲地蓝消炎口服液模拟剂,口服,10 mL/次(1支),每日3次;阿莫西林胶囊模拟剂,口服,0.5 g/次,每日3次。②20 mL剂量组,蒲地蓝消炎口服液,口服,20 mL/次(2支),每日3次;阿莫西林胶囊模拟剂,口服,0.5 g/次,每日3次。③阿莫西林组,阿莫西林胶囊,口服,0.5 g/次,每日3次;蒲地蓝消炎口服液模拟剂,口服,20 mL/次(2支),每日3次。

1.4.3 疗程 各组均需治疗7 d。若受试者服药未达7 d,而症状、体征均消失,且体温低于37.3 °C并超过24 h者,视为受试者疾病痊愈,可提前停止口服药物。

1.4.4 合并用药 患者入组后若体温高于38.5 °C,可以服用退热药芬必得(布洛芬缓释胶囊,中美天津史克制药有限公司,国药准字H10900089,0.3 g×20粒/盒),统一配送,每次1粒;如果入组72 h时,咽痛、发热等症状仍未缓解,或体温持续超过38.5 °C,可联合口服盐酸左氧氟沙星胶囊(扬子江药业集团有限公司,国药准字H19990051,0.1 g×6粒/盒),每次0.2 g,每日2次。受试者应在患者日志卡上记录使用时间、药物名称及用量。

1.5 疗效性评价

1.5.1 有效性评价指标 ①咽痛总有效率;②咽痛起效时间和消失时间;③健康状态评分;④实验室指标,SAA、CRP、ESR、血常规(WBC、NE%)。其中咽痛总有效率为主要疗效指标。

1.5.2 疗效评价标准 ①咽痛总有效率。消失,用药后症状消失,积分为0分;改善,用药后症状明显改善,积分降低2或1个等级;无效,用药后症状无改善或加重,积分未减少或有所增加。总有效率=(消失例数+改善例数)/总例数 \times 100%。②咽痛起效时间为咽痛下降1个级别需要的天数;咽痛消失时间为咽痛症状完全消失,且维持24 h以上无反复所需天数。

1.6 安全性评价 观察指标为临床不良事件和不良反应发生情况,生命体征及肝肾功等理化检查。

1.7 统计学方法 应用SAS 9.2统计分析软件进行计算,主要指标的两两比较,采用置信区间(CI)法(计算双侧95%CI)。对于连续型变量,列出例数、均数、标准差、中位数、最小值、最大值;对于分类变量,以频数(%)的形式列出。基线定义为首次用药前的最后1次观测数据。计量资料采用配对 t 检验、方差分析、秩和检验、符号秩和检验、中位数检验等方法。计数资料采用卡方检验、Fisher精确检验等;等级资料采用Ridit分析, Cochran-Mantel-Haensel (CMH- χ^2)法。中心效应分析,将按中心分层,假设检验用CMH方法分析中心的一致性,选用Breslow-Day统计量。所有的统计检验均采用双侧检验, $P < 0.05$ 作为所检验的差别有统计学意义的标准。

1.8 伦理审查 9家中心均于临床研究正式开始前通过主研单位和各参与单位伦理委员会审查,并获得伦理批件[伦理意见号2019(KT)-002-08(XZ)]。

2 结果

2.1 入组情况 本试验9家参试单位共入选受试者220例,剔除3例,脱落3例,完成214例。其中进

入全分析数据集(FAS)211例,进入符合方案数据集(PPS)208例,进入安全数据集(SS)218例。

2.2 3组患者基线资料比较 全部进入FAS、PPS分析总体的患者,20 mL剂量组患者70例,男性22例,女性48例,平均年龄(36.64 \pm 14.34)岁;10 mL剂量组患者72例,男性31例,女性41例,平均年龄(38.04 \pm 14.32)岁;阿莫西林组患者69例,男性19例,女性50例,平均年龄(36.42 \pm 12.66)岁;各组人口学资料(性别、年龄)、既往史及过敏史、疾病病程、证型分布、咽痛症状、血常规(WBC、NE%)、CRP等组间比较,差异均无统计学意义,资料具有可比性,且FAS、PPS分析结果一致。

2.3 3组患者疗效比较

2.3.1 3组患者咽痛总有效率比较 20 mL剂量组的咽痛消失率为78.57%(55/70)、总有效率为98.57%(69/70),10 mL剂量组的咽痛消失率为77.78%(56/72)、总有效率为98.61%(71/72),阿莫西林组的咽痛消失率为78.26%(54/69)、总有效率为97.10%(67/69);3组间咽痛总有效率经中心分层的 χ^2 检验,差异具有统计学意义($\chi^2=120.647, P < 0.01$)。其中,20 mL剂量组对阿莫西林组的95%CI为[-3.875%, 3.795%],10 mL剂量组对阿莫西林组的95%CI为[-3.95%, 6.97%],10 mL剂量组对20 mL剂量组的95%CI为[-4.146%, 7.086%],提示20 mL剂量组非劣于阿莫西林组,10 mL剂量组非劣于阿莫西林组(在-5%水平),20 mL剂量组和10 mL剂量组组间比较差异具有统计学意义($\chi^2=120.647, P < 0.05$),FAS集与PPS集统计结果一致。见表1。

表1 3组患者咽痛总有效率比较(FAS)

Table 1 Comparison of total effective rate of pharyngitis among three groups (FAS)

组别	例数(缺失)/例	消失/例	改善/例	无效/例	总有效率(95%CI)/%
20 mL剂量组	70(1)	55	14	0	98.571[95.771, 101.371]
10 mL剂量组	69(0)	54	13	2	97.101[93.084, 101.118]
阿莫西林组	72(0)	56	15	1	98.611[95.889, 101.333]

2.3.2 3组患者咽痛起效时间比较 研究结果显示,各组间咽痛起效时间经中心分层的Kruskal-Wallis秩和检验比较(FAS集),组间差异无统计学意义。见表2。

2.3.3 3组患者咽痛消失时间比较 研究结果显示,3组间咽痛消失时间经中心分层的Kruskal-Wallis秩和检验比较(FAS集),组间差异具有统计学意义($P < 0.05$)。20 mL剂量组对阿莫西林组的

95%CI为[-0.295, 0.295],10 mL剂量组对20 mL剂量组的95%CI为[-0.351, 0.171],10 mL剂量组对阿莫西林组的95%CI为[-0.372, 0.192],20 mL剂量组和10 mL剂量组均非劣于B组(在-1.16水平),20 mL剂量组与10 mL剂量组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),FAS集与PPS集统计结果一致。见表3。

2.3.4 3组患者健康状态评分比较 研究结果

表2 3组患者咽痛起效时间比较 (FAS)

Table 2 Comparison of onset time of pharyngodynia among three groups (FAS)

组别	例数(缺失)/例	咽痛起效时间/d		
		$\bar{x}\pm s$	M(Q ₁ , Q ₃)	均值(95%CI)
20 mL 剂量组	69(1)	2.64±0.95	3(2,3)	[0.77, 4.51]
10 mL 剂量组	67(2)	2.75±1.28	2(2,4)	[0.23, 5.26]
阿莫西林组	71(1)	2.87±1.12	3(2,4)	[0.68, 5.07]

显示,与本组治疗前比较,3组患者用药第7天健康状态结果评分均显著升高,差异具有统计学意义($P<0.01$)。3组患者第7天健康状态情况经Kruskal-Wallis 秩和检验比较,差异具有统计学意义($P<0.05$)。20 mL 剂量组对阿莫西林组的95%CI为

表4 3组患者健康状态结果评分比较

Table 4 Comparison of health status result scores among three groups

组别	例数	时间	健康状态结果评分/分		
			$\bar{x}\pm s$	M(Q ₁ , Q ₃)	均值(95%CI)
20 mL 剂量组	70	基线	56.26±17.34	55(50, 70)	[22.27, 90.24]
		用药第7天	88.67±6.56 ¹⁾	90(82, 94) ¹⁾	[75.81, 101.53]
		用药第7天-基线	32.28±16.68	34(20, 41)	-
10 mL 剂量组	69	基线	58.38±18.27	56(50, 70)	[22.56, 94.19]
		用药第7天	88.63±7.42 ¹⁾	90(85, 93.25) ¹⁾	[74.09, 103.18]
		用药第7天-基线	30.49±16.35	30(20.75, 40)	-
阿莫西林组	72	基线	53.57±17.86	55(42.25, 65.5)	[18.56, 88.58]
		用药第7天	86.90±9.43 ¹⁾	89(83.75, 91) ¹⁾	[68.42, 105.38]
		用药第7天-基线	33.33±15.99	33.5(22, 41.25)	-

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P<0.01$

2.3.5 3组患者治疗时间比较 研究结果显示,通过Kruskal-Wallis 秩和检验,3组患者药物治疗时间差异无统计学意义。治疗时间<7 d患者所占比例分别为20 mL 剂量组14.29%,阿莫西林组8.33%,

表5 3组患者治疗时间比较 (FAS)

Table 5 Comparison of treatment time among three groups (FAS)

组别	例数(缺失)/例	治疗时间/d			<7 d/例(%)	7 d/例(%)	>7 d/例(%)
		$\bar{x}\pm s$	M(Q ₁ , Q ₃)	最小值,最大值			
20 mL 剂量组	70(0)	6.97±0.68	7(7,7)	4,8	10(14.29)	49(70.00)	11(15.71)
10 mL 剂量组	69(0)	7.09±0.68	7(7,7)	5,8	9(13.04)	43(62.32)	17(24.64)
阿莫西林组	72(0)	6.96±0.88	7(7,7)	2,8	6(8.33)	55(76.39)	11(15.28)

2.3.6 3组患者炎症标志物水平比较 经以中心分层的CMH- χ^2 检验,CRP、WBC、NE%、SAA3组间比较差异具有统计学意义($P<0.05$),ESR3组间比较差异无统计学意义。与本组治疗前比较,用药第7天

表3 3组患者咽痛消失时间比较 (FAS)

Table 3 Comparison of disappearance time of pharyngeal pain among three groups (FAS)

组别	例数(缺失)/例	咽痛消失时间/d		
		$\bar{x}\pm s$	M(Q ₁ , Q ₃)	均值(95%CI)
20 mL 剂量组	54(16)	5.8±0.83	6(5,6)	[4.16, 7.43]
10 mL 剂量组	54(15)	5.9±0.74	6(6,6)	[4.43, 7.35]
阿莫西林组	56(16)	5.8±0.96	6(5,6)	[3.92, 7.69]

[-0.896, 4.436], 10 mL 剂量组对阿莫西林组的95%CI为[-4.525, 1.065], 20 mL 剂量组和10 mL 剂量组均非劣于B组(在-17.73水平), 20 mL 剂量组与10 mL 剂量组差异具有统计学意义($P<0.05$),见表4。

10 mL 剂量组13.04%,由高到低依次为20 mL 剂量组>10 mL 剂量组>阿莫西林组,治疗时间 ≥ 7 d所占比例由低到高依次为20 mL 剂量组<10 mL 剂量组<阿莫西林组。见表5。

3组患者CRP、WBC、NE%均显著降低,差异具有统计学意义($P<0.01$),阿莫西林组患者SSA水平明显降低,差异具有统计学意义($P<0.05$)。FAS集与PPS集统计结果一致。见表6。

表6 3组患者治疗前后炎症标志物水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 6 Comparison of levels of inflammatory markers before and after treatment among three groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	CRP/mg·L ⁻¹	WBC($\times 10^9$)/个/L	NE%	SAA/mg·L ⁻¹	ESR/mm·h ⁻¹
20 mL 剂量组	70	基线	21.12±37.6	11.92±1.41	72.05±11.25	85.08±447.80	15.03±20.16
		用药第7天	3.31±5.55 ²⁾	6.55±1.71 ²⁾	56.84±9.93 ²⁾	5.33±3.93	11.42±14.75
		用药第7天-基线	-17.28±37.86	-5.37±2.23	-14.93±13.12	-81.54±461.28	-0.44±7.69
10 mL 剂量组	69	基线	28.44±45.39	11.68±1.35	72.35±13.26	91.03±465.54	16.24±21.71
		用药第7天	4.49±10.27 ²⁾	6.84±2.06 ²⁾	58.33±8.45 ²⁾	5.14±4.30	13.85±14.64
		用药第7天-基线	-24.74±44.06	-4.84±2.60	-13.87±13.96	-89.93±476.62	-2.52±13.71
阿莫西林组	72	基线	26.67±39.43	11.51±1.10	70.02±14.05	84.43±276.44	12.3±17.8
		用药第7天	5.75±17.36 ²⁾	7.13±2.03 ²⁾	57.98±8.87 ²⁾	8.02±13.12 ¹⁾	11.23±15.43
		用药第7天-基线	-19.29±25.86	-4.39±2.34	-11.95±14.72	-56.87±185.04	-1.30±8.05

注:与本组治疗前比较¹⁾P<0.05,²⁾P<0.01

2.4 安全性分析 临床研究中,共发生12例次,11例不良事件,其中20 mL剂量组发生4例次,4例不良事件;阿莫西林组发生4例次,3例不良事件;10 mL剂量组发生4例次,4例不良事件。不良事件主要发生在各类检查指标中,均为轻度不良事件,血红蛋白计数升高1例次,血小板计数升高1例次,肝酶升高2例次,泌尿系8例次,以泌尿系检查不良事件居多。经专家三级判定无不良反应,无严重不良事件。各项实验室理化检查指标组间比较,差异均无统计学意义。各访视点生命体征各项指标(心率、呼吸和血压)测定值组间比较,差异均无统

计学意义。

2.5 卫生经济学分析 研究结果显示,成本-效果分析提示与阿莫西林组比较,10 mL剂量组、20 mL剂量组的增量成本-效果比(ICER)均明显低于2021年全国人均国内生产总值(GDP)值80 976元,根据世界卫生组织(WHO)关于药物经济学评价的推荐意见,其增加的成本完全值得。20 mL剂量组相对于10 mL剂量组的ICER为-9 545.16,出现了负值,10 mL组对于20 mL组成本更高而效果(效用)更差,提示这两个方案中10 mL组方案为“劣势方案”^[13]。见表7。

表7 成本-效果分析

Table 7 Cost-effectiveness analysis

组别	咽痛消失率/%	成本/元	成本/效果比	增量成本/元		增量疗效/%		ICER	
				与阿莫西林组比较	与10 mL剂量组比较	与阿莫西林组比较	与10 mL剂量组比较	与阿莫西林组比较	与10 mL剂量组比较
阿莫西林组	77.778	1 019.08	1 310.24	-	-	-	-	-	-
10 mL 剂量组	78.261	1 061.68	1 356.59	42.60	-	0.483	-	8 819.88	-
20 mL 剂量组	78.571	1 032.09	1 313.53	13.01	-29.59	0.793	0.310	1 640.61	-9 545.16

3 讨论

3.1 蒲地蓝消炎口服液可替代抗生素治疗细菌感染所致的急性咽炎/扁桃体炎 急性咽炎/扁桃体炎常发生在冬春季,主要症状为咽痛,可伴有其他症状,有20%~30%为细菌引起。《抗菌药物临床应用指导原则(2015年版)》^[14]指出,急性细菌性咽炎及扁桃体炎的病原菌主要为A组溶血性链球菌,少数为C组或G组溶血性链球菌,必要时给药前先留取咽拭子培养,治疗上青霉素为首选,可选用青霉素G或口服阿莫西林,疗程均为10 d。阿莫西林作为广谱青霉素类药物,适用于A组溶血性链球菌、肺炎

链球菌等革兰阳性球菌所致的感染,对部分革兰氏阴性杆菌亦具抗菌活性。针对细菌感染所致急性咽炎/扁桃体炎,目前临床常采用抗生素类药物,虽有一定效果,但对于患者临床症状的改善效果仍存在较大个体差异,且长期使用抗生素会产生一定的不良反应及耐药性,影响治疗效果。阿莫西林的应用受到青霉素过敏患者的限制,且阿莫西林存在一定的不良反应,应用阿莫西林后,发生不良反应的概率约为5%,恶心、腹泻和呕吐等不适的胃肠道反应是主要症状,其余症状有药物热、皮疹和哮喘等^[15]。蒲地蓝消炎口服液由蒲公英、黄芩、

苦地丁、板蓝根4味药材组成,蒲公英有“植物抗生素”之称,有抗菌消炎抗病毒之功^[16]。蒲公英具有广谱抑菌作用,全草、根、茎、叶和花均有抑菌效果,对变形链球菌、黏性放线菌、金黄色葡萄球菌和白色念珠菌均有抑制作用^[17]。黄芩对革兰氏阳性菌、革兰氏阴性菌、白色念珠菌和衣原体等均具有抑制作用^[18]。苦地丁对甲型链球菌、肺炎球菌、痢疾杆菌、大肠埃希菌、绿脓杆菌、葡萄球菌等均有抑制作用^[19]。现代研究已经证实板蓝根提取物对大肠埃希菌、金黄色葡萄球菌、溶血性链球菌和肺炎球菌等多种病原菌有抗菌活性^[20]。

中国是抗生素使用大国,一半以上的普通感冒和住院患者都会使用抗生素进行治疗。随着抗生素的广泛使用,耐药菌的出现速度也越来越快,新型抗生素的研究和开发面临巨大的压力。目前,在发展中国家,有65%~80%的人使用植物药进行抗感染治疗。在我国,中药作为中华民族的瑰宝,已有几千年的使用历史,特别是其中的清热解毒类中药,早已被临床证实确有一定的抗菌作用,但由于其药效物质基础不甚明确,有关研究数据又缺乏系统的整理,特别是已被《中华人民共和国药典》收录的中药材品种,然而在临床抗感染治疗中并未得到很好的应用^[21]。蒲地蓝消炎口服液组方以具有“植物抗生素”美誉的蒲公英为主,再辅以苦地丁、板蓝根、黄芩等经典中药,更具“清热解毒,消炎消肿”的确切作用,对有继发感染的细菌也有明显的杀菌、抑菌作用,现代药理学研究表明,其不仅对阳性球菌、阴性杆菌有良好的抗菌抑制作用,对真菌、衣原体也具有抑制作用,与阿莫西林比较,其抗菌谱更广。本临床研究表明,在咽痛总有效率、咽痛消失时间、健康状态方面的组间比较中,3组均差异具有统计学意义,20 mL剂量组、10 mL剂量组均非劣于对照组(阿莫西林胶囊),20 mL剂量组和10 mL剂量组差异具有统计学意义,相较而言,20 mL剂量组优于10 mL剂量组。安全性方面,生命体征、实验室安全性指标和不良事件比较,3组差异无统计学意义,临床用药均比较安全。提示蒲地蓝消炎口服液可替代抗生素治疗细菌感染所致的急性咽炎/扁桃体炎,其中20 mL剂量组咽痛消失时间为5.8 d,治疗时间小于7 d所占比例较阿莫西林组高,蒲地蓝消炎口服液治疗时间远远小于《抗菌药物临床应用治疗原则》中规定的治疗10 d,其具有疗效确切,缩短治疗时间等特点,单纯应用蒲地蓝消炎口服液治疗即可达到抗菌、清热解毒等替代作用,为中成药

具有抗菌治疗作用提供可靠的临床医学循证证据。

3.2 蒲地蓝消炎口服液对急性咽炎/扁桃体炎具有多靶点调控作用 临床普遍存在抗生素滥用现象,不仅增加医疗费用和药物不良反应,甚至导致耐药菌出现^[22]。精准医疗是利用生物标记物进行分析,从而精确寻找到疾病的原因和治疗的靶点,提高对疾病进行准确诊治的目标^[23]。本临床研究结果表明,合并细菌感染中,炎症标志物SAA、CRP、ESR、NE%方面比较,药后7 d与基线比较,SAA指标在对照组(阿莫西林胶囊)差异具有统计学意义;CRP、WBC、NE%,药后7 d与基线比较3组均具有显著统计学差异;提示蒲地蓝消炎口服液10 mL剂量组和20 mL剂量组对合并细菌感染所致的急性咽炎/扁桃体炎治疗中,在CRP、WBC、NE%指标中具有调控作用。因此联合检测WBC及血清CRP和SAA水平,动态观察WBC、CRP和SAA水平的变化,可有效提高感染性疾病诊断的敏感性和特异性,减少误诊、进一步提高对感染性疾病早期鉴别诊断的水平,采取针对性的精准治疗方案。

此外细菌感染中共计220例,进入FAS数据集有211例,其中风热外犯证135例,肺胃热盛证76例。总体来看,风热外犯证型偏多,考虑与本研究限定入组条件为发病48 h内未服用防治本疾病的药物,且血常规WBC总数不能 $>15 \times 10^9$ 个/L有关,受试者起病急,病程短,干预早,疾病尚在卫分阶段,因此风热外犯证例数偏多。临床研究结果显示,蒲地蓝消炎口服液治疗急性咽炎/扁桃体炎具有良好临床疗效,两个常见临床证型(风热外犯证、肺胃热盛证),治疗均予以推荐,早期干预以风热外犯证相对普遍。

3.3 卫生经济学评价 采用成本-效果分析法对不同用药方案进行经济学评价,计算患者用于疾病诊断治疗的直接成本和间接成本,以咽痛为主要疗效指标,以成本-效果比、ICER和敏感度进行分析,选择本方案中最理想的治疗方法。相对于阿莫西林胶囊组,10 mL剂量组、20 mL剂量组增加的成本完全值得;10 mL剂量组与20 mL剂量组对比,10 mL剂量组方案为“劣势方案”,故应用蒲地蓝消炎口服液治疗细菌感染所致急性咽炎及扁桃体炎时推荐20 mL剂量。

基于以上结果,蒲地蓝消炎口服液20 mL和10 mL均非劣于阿莫西林胶囊,20 mL与10 mL相比具有疗效差异,且安全性方面20 mL和10 mL均未发生不良反应。因此得出结论,蒲地蓝消炎口服液

在治疗细菌感染所致的急性咽炎/扁桃体炎时可代替抗生素单独使用,且具有较好的安全性。因此,推荐临床上在细菌感染所致的急性咽炎/扁桃体炎早期应用20 mL蒲地蓝消炎口服液进行治疗。

本研究由于时间、条件、疫情等原因的限制,仍有值得深入探索的问题,如本研究虽对合并细菌感染组进行咽拭子培养,但由于阳性率较低,未进行耐药实验,缺失了蒲地蓝消炎口服液对阿莫西林耐药患者的证据,在后续研究中将进一步尝试挖掘。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

[1] 中华中医药学会儿科分会,中华中医药学会中药临床药理分会. 急性咽炎和扁桃体炎中药临床试验设计与评价技术指南[J]. 药物评价研究,2023,46(2):245-250.

[2] 毛爱军,刘洪飞,陈峥. 儿童常见病毒性呼吸道感染的病原学特征及治疗[J]. 中国当代医药,2021,28(26):178-181.

[3] 李光熙,高扬,姜俊杰. 中医药单独/联合抗生素治疗急性咽炎的临床实践指南[C]//第十九届中国科协年会一分12标准引领中医药学术创新发展高峰论坛论文集. 北京:[出版者不详],2017:29.

[4] 苗青,廖星,樊长征. 中医药单独/联合抗生素治疗急性扁桃体炎临床实践指南[C]//第十九届中国科协年会一分12标准引领中医药学术创新发展高峰论坛论文集. 北京:[出版者不详],2017:28.

[5] 王诗恒,秦培洁,刘剑锋,等. 蒲地蓝口服液联合西药治疗手足口病的系统评价[J]. 世界中医药,2021,16(8):1231-1240.

[6] 厉瑞飞. 蒲地蓝消炎口服液治疗急性咽炎及急性扁桃体炎的疗效观察[J]. 中国初级卫生保健,2012,26(10):121-122.

[7] 吉鑫,刘永义,缪川梅,等. 蒲地兰消炎口服液联合利巴韦林气雾剂治疗急性咽炎临床观察[J]. 医学理论与实践,2012,25(20):2528-2529.

[8] 慈文学. 耳鼻喉常见疾病诊疗[M]. 武汉:湖北科学技术出版社,2018:68

[9] 刘晓晨. 实用中医内科诊疗[M]. 天津:天津科学技术出版社,2018:1-10

[10] 中华中医药学会. 中医耳鼻喉科常见病诊疗指南(急喉痹、急乳蛾)[M]. 北京:中国中医药出版社,2012.

[11] 中华中医药学会. 中医药单独/联合抗生素治疗常见感染性疾病临床实践指南·急性扁桃体炎:T/CACM007-2017[S]. 北京:中国中医药出版社,2017.

[12] 中华中医药学会. 中医药单独/联合抗生素治疗常见感染性疾病临床实践指南·急性咽炎:T/CACM008-2017[S]. 北京:中国中医药出版社,2017.

[13] 盛来运. 逆境中促发展变局中开新局——《2021年国民经济和社会发展统计公报》评读[J]. 中国统计,2022(3):4-8.

[14] 《抗菌药物临床应用指导原则》修订工作组. 抗菌药物临床应用指导原则(2015年版)[M]. 北京:人民卫生出版社,2015:70-71.

[15] 颜廷旭,王宇,杨玲. 阿莫西林的临床应用[J]. 中国实用医药,2010,5(21):135-136.

[16] 卞丽玲,杨丰文,王媛,等. 蒲地蓝消炎口服液治疗小儿化脓性扁桃体炎有效性及安全性的系统评价[J]. 中国中药杂志,2017,42(8):1482-1488.

[17] 孟然,薛志忠,鲁雪林,等. 蒲公英的功效成分与药理作用研究进展[J]. 江苏农业科学,2021,49(9):36-43.

[18] 关震平. 黄芩及其主要成份抗菌作用研究[J]. 陕西中医,2018,39(8):1148-1150.

[19] 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.

[20] 杨春望. 板蓝根药理研究进展[J]. 中国现代药物应用,2016,10(9):282-283.

[21] 周杨杨,程强,刘昆,等. 2015版中国药典清热、解毒类中药材的抗菌作用[J]. 中国抗生素杂志,2018,43(10):1161-1167.

[22] 乐敏飞,涂林修,史苗年. 住院患儿呼吸道感染常见病原菌及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志,2017,27(8):1856-1859.

[23] 范美玉,陈敏. 基于大数据的精准医疗服务体系研究[J]. 中国医院管理,2016,36(1):10-11.

[责任编辑 王鑫]