

防风通圣颗粒治疗上呼吸道感染的随机对照观察

王 硕¹ 赵 婷² 齐文升¹ 刘永俊³ 杨秀捷¹ 莫婷婷¹ 王 静²
刘贵颖⁴ 高 峰⁵ 刘荣奎⁶ 嵇焕盛⁷ 关世玲⁸

摘要 目的 评价防风通圣颗粒治疗上呼吸道感染(表寒里热,表里俱实证)的临床有效性和安全性。
方法 将符合纳入标准的 324 例患者采用分层区组随机化方法,按中心进行分层,按 2:1 比例分为 2 组。试验组(216 例)服用防风通圣颗粒(3 g/次,2 次/天),疗程 3 天;入组时腋下体温高于 37 ℃者每日加服 1 次;对照组服用防风通圣颗粒模拟剂(用法、用量及疗程同试验组)。观察两组中医证候疗效、体温复常率、体温复常时间、单项症状疗效及不良反应。**结果** 试验组完成 203 例,对照组完成 101 例。中医证候疗效:试验组愈显率 55.67%(113/203),总有效率 93.10%(189/203),中医证候积分下降(9.24 ± 4.46)分;对照组分别为 5.94%(6/101)、36.63%(37/101)、(3.27 ± 3.29)分;试验组优于对照组($P < 0.01$)。体温复常率:试验组为 87.50%(98/112),对照组为 58.49%(31/53),试验组优于对照组($P < 0.01$)。体温复常时间:试验组优于对照组($P < 0.01$)。单项中医症状疗效:服药后试验组和对照组均获不同程度改善,两组 3 个主症发热、恶寒、大便秘结,治疗后积分明显下降,差异均有统计学意义($P < 0.01$);且试验组较对照组下降更明显($P < 0.01$)。无明显与药物有关的不良事件。**结论** 防风通圣颗粒治疗上呼吸道感染(表寒里热,表里俱实证)安全、有效。

关键词 防风通圣颗粒;上呼吸道感染;随机对照观察

Treatment of Upper Respiratory Infection by Fangfeng Tongsheng Granule: a Randomized Controlled Study WANG Shuo¹, ZHAO Ting², QI Wen-sheng¹, LIU Yong-jun³, YANG Xiu-jie¹, MO Ting-ting¹, WANG Jing², LIU Gui-ying⁴, GAO Feng⁵, LIU Rong-kui⁶, JI Huan-sheng⁷, and GUAN Shi-ling⁸

1 Department of Emergency, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100053), China; 2 The National Drug Clinical Trials Institution, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100053), China; 3 Yantai Tianzheng Pharmaceutical Co., Ltd., Shandong (264003), China; 4 Department of Respiration, First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin (300193), China; 5 Department of Respiration, Wangjing Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100102), China; 6 Department of Respiration, Jinan Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Jinan (250012), China; 7 Department of Respiration, Yantai Yuhuangding Hospital, Shandong (264000), China; 8 Urgent-care Centre, Yantai Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shandong (264000), China

ABSTRACT Objective To evaluate the clinical effectiveness and safety of Fangfeng Tongsheng Granule (FTG) in the treatment of upper respiratory infection (superficial cold and interior heat syndrome, exterior and interior excess syndrome). **Methods** A randomized, double-blinded, multi-centered, placebo-parallel-controlled clinical trial was adopted. Totally 324 patients were enrolled and assigned to two groups, 216 patients in the treatment group and 108 patients in the control group. Those in the treatment group took FTG at the daily dose of 3 g, twice per day, the therapeutic course being 3 days. Those with axillary temperature more than

作者单位:1.中国中医科学院广安门医院急诊科(北京 100053);2.中国中医科学院广安门医院国家药物临床试验机构(北京 100053);3.山东省烟台天正药业有限公司(山东 264003);4.天津中医药大学第一附属医院呼吸科(天津 300193);5.中国中医科学院望京医院呼吸科(北京 100102);6.山东省济南市中医医院呼吸科(济南 250012);7.山东省烟台毓璜顶医院呼吸科(山东 264000);8.山东省烟台市中医医院急救中心(山东 264000)

通讯作者:齐文升, Tel: 010-88001008, E-mail: qwsqws@sohu.com

DOI: 10.7661/CJIM.2013.10.1328

37 ℃ took one more time before medication. Those in the control group took simulated agent granules the same dose and dosage as the treatment group. The effect of Chinese medical syndrome (ECMS), the rate of temperature-dropping-to-normal (RT), the time of temperature-dropping-to-normal (TT), the curative effect of single symptom (CESS) and adverse reactions were observed. Results Totally 203 completed the trial in the treatment group and 101 in the control group. In the treatment group, the cured-effective rate was 55.67% (113/101), the total effective rate was 93.10% (189/101), the ECMS score decreased by 9.24 ± 4.46 , while they were 5.94% (6/101), 36.63% (37/101), and 3.27 ± 3.29 , respectively in the control group ($P < 0.01$). The RT was 87.50% (98/112) in the treatment group and 58.49% (31/53) in the control group ($P < 0.01$). The TT in the treatment group was superior to that of the control group ($P < 0.01$). As for CESS, all of the three primary symptoms and nine secondary symptoms were improved more obviously in the treatment group than in the control group. The integral decreased obviously, showing statistical difference ($P < 0.01$). The decrease was more obvious in the treatment group than in the control group ($P < 0.01$). There was no adverse event related to FTG. Conclusion FTG was effective and safe in treating upper respiratory infection (superficial cold and interior heat syndrome, exterior and interior excess syndrome).

KEYWORDS Fangfeng Tongsheng Granule; upper respiratory infection; randomized controll observation

急性上呼吸道感染是最常见的呼吸道感染性疾病, 常见病原体为病毒, 占 70% ~ 80%^[1]。西医学抗病毒治疗疗效不明确。防风通圣散应用于上呼吸道感染表寒里热、表里俱实证治疗由来已久, 但尚缺乏符合 GCP 标准的临床试验观察。改进剂型防风通圣颗粒是国家基本中药保护品种, 本临床试验采用安慰剂平行对照、中心分层、区组随机、双盲、多中心、优效性试验设计方法, 评价其治疗上呼吸道感染表寒里热, 表里俱实证的临床有效性和安全性。现将观察结果报告如下。

资料与方法

1 上呼吸道感染西医诊断标准 参照《实用内科学》^[2]中上呼吸道感染的诊断标准。

2 表寒里热、表里俱实证中医辨证 参照《中药新药临床研究指导原则》^[3]、《中医体质学说》^[4]及《中医体质学》^[5]制定。主症: 发热, 恶寒, 大便秘结; 次症: 头痛, 无汗, 鼻塞, 咳嗽咯痰, 咽痛, 咽干, 声音嘶哑, 口渴, 小便短赤; 舌脉象: 舌红, 苔黄, 脉浮数。同时具备主症 2 项, 次症 1 项及以上, 参考舌、脉就可以诊断。

3 纳入标准 (1)符合急性上呼吸道感染西医诊断标准;(2)符合表寒里热、表里俱实证中医辨证标准者;(3)年龄 18 ~ 65 岁;(4)病程 < 36 h;(5)签署知情同意书者。

4 排除标准 (1)腋下体温 > 38.5 ℃;(2)白细胞总数 $\geq 12 \times 10^9/L$ 或 $< 3.5 \times 10^9/L$, 中性粒细胞 $\geq 80\%$;(3)伴咽 - 结膜炎、急性阻塞性喉 - 气管 - 支气管炎、毛细支气管炎、肺炎、肺结核、肺癌、支气管扩张或

其他肺部疾病者;(4)妊娠期、哺乳期或意向妊娠妇女;(5)合并心、脑血管, 肝、肾、造血系统等严重原发性疾病, 精神病患者;(6)流行性感冒;(7)24 h 内已使用过其他治疗本病的中西药物者;(8)曾发生严重过敏性疾病如休克、急性喉头水肿等或已知对试验药物成分过敏者;(9)怀疑或确有酒精、药物滥用史者;(10)1 个月内参加过其他临床试验者;(11)脾虚便溏者。

5 脱落标准 符合纳入标准而因某种原因未完成试验的受试者。

6 一般资料 324 例患者(经样本含量估算)均为 2010 年 11 月—2011 年 8 月中国中医科学院广安门医院、天津中医药大学第一附属医院、中国中医科学院望京医院、山东省济南市中医医院、山东省烟台市中医医院、山东省烟台毓璜顶医院共 6 所医院的患者, 均符合纳入标准。采用分层区组随机化方法, 按中心进行分层, 按 2:1 比例分为试验组、对照组。试验组 216 例中, 男 89 例, 女 127 例; 平均年龄 (36.17 ± 13.58) 岁; 病程 (18.49 ± 7.83) h; 116 例入组时有发热症状, 证候积分 (13.01 ± 3.46) 分; 对照组 108 例中, 男 42 例, 女 66 例; 平均年龄 (36.46 ± 13.58) 岁; 病程 (19.35 ± 8.10) h; 55 例入组时有发热症状, 证候积分 (12.63 ± 3.27) 分。试验组和对照组基线时组间的年龄、性别、病程及入组是否发热、证候积分等比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

7 治疗方法 试验组: 防风通圣颗粒 (3 g/袋, 由烟台天正药业有限公司生产和提供, 批号 100738) 口服, 1 次 3 g, 每天 2 次; 对照组: 防风通圣颗粒模拟剂 (3 g/袋, 由烟台天正药业有限公司生产和提供, 批号

100801, 模拟剂的外观、内容物颜色、外包装、标签格式与防风通圣颗粒一致)口服, 1 次 3 g, 每天 2 次; 疗程 3 天。入组时腋下体温高于 37 °C 患者每日加服 1 次, 并进行详细记录。

8 观察项目及检测方法

8.1 中医证候疗效 参照《中药新药临床研究指导原则》^[2]。临床痊愈: 临床症状、体征消失或基本消失, 证候积分(评分标准见单项症状评分标准)减少 >95%; 显效: 临床症状、体征明显改善, 证候积分减少 70%~95%; 有效: 临床症状、体征均有好转, 证候积分减少 30%~69%; 无效: 临床症状、体征无明显改善, 甚或加重, 证候积分减少 <30%。

8.2 体温复常率 两组在试验结束时, 体温恢复正常且无反复的患者的比率(不包括入组时体温正常但出组时体温异常的病例)。

8.3 体温复常时间 首次服药至体温恢复正常且无反复所需时间。

8.4 单项症状疗效 症状评分标准 3 大主症(发热、恶寒、大便秘结)按无、轻、中、重记为 0、2、4、6 分, 其中腋下体温 37.1~37.9 °C 记 2 分, 38.0~38.5 °C 记 4 分, 38.5 °C 以上记 6 分。9 大次症(头痛、无汗、鼻塞、咽干、咽痛、咳嗽咯痰、声嘶、口渴、小便短赤)按无、有分别记为 0 或 1 分。

8.5 不良反应 包括血、尿、便常规, 心电图、肝功能(ALT、AST)、肾功能(BUN、Cr)检测。

9 统计学方法 采用 SAS 8.2 统计分析软件进行统计学处理; 基础值的均衡性分析采用成组 t 检验或 χ^2 检验或 Willcoxon 秩和检验, 两组治疗前后计量资料的变化采用配对 t 检验或协方差分析或 Willcoxon 秩和检验进行比较, 两组治疗前后计数资料的变化采用 χ^2 检验或 Willcoxon 秩和检验; 考虑中心效应用 CMH χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 脱落情况 2 组共脱落 20 例, 其中试验组 13 例, 对照组 7 例。

2 两组中医证候积分比较(表 1) 治疗前, 两组中医证候积分比较, 差异无统计学意义($t = 1.270, P > 0.05$); 治疗后, 两组中医证候积分均有下降, 与治疗前比较, 差异有统计学意义(试验组 $t = 29.511, P < 0.01$; 对照组 $t = 9.993, P < 0.01$); 两组治疗后比较, 差异亦有统计学意义($t = 13.030, P < 0.01$); 两组积分分别下降(9.24 ± 4.46)、(3.27 ± 3.29)分,

两组差值比较, 差异有统计学意义($t = 13.200, P < 0.01$)。

表 1 两组证候积分变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	证候积分(分)
试验	203	疗前	13.12 ± 3.46
		疗后	3.88 ± 3.44* [△]
		差值	9.24 ± 4.46 [▲]
对照	101	疗前	12.59 ± 3.32
		疗后	9.33 ± 3.41*
		差值	3.27 ± 3.29

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较, [△] $P < 0.01$; 与对照组差值比较, [▲] $P < 0.01$

3 两组中医证候疗效比较 中医证候愈率试验组为 55.67% (113/203), 对照组为 5.94% (6/101), 两组比较, 差异有统计学意义($\chi^2 = 69.5955, P < 0.01$)。中医证候总有效率试验组为 93.10% (189/203), 对照组为 36.63% (37/101), 两组比较, 差异亦有统计学意义($\chi^2 = 110.733, P < 0.01$)。

4 两组体温复常率比较 体温复常率试验组为 87.50% (98/112), 对照组为 58.49% (31/53)。两组比较, 差异有统计学意义($\chi^2 = 17.749, P < 0.01$)。

5 两组体温复常时间比较 体温复常时间试验组 112 例中, 完全数据 73 例, 截尾数据 39 例, 中位数为 27.5 h, 95% CI 为 (23.67, 35.00); 对照组 52 例中, 完全数据 15 例, 截尾数据 37 例, 故中位数、95% CI 未能取得, 两组比较, 差异有统计学意义(Log-rank = 14.0551, $P < 0.01$)。

6 两组 3 个主症治疗前后评分比较(表 2) 治疗前两组 3 个主症积分比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 治疗后两组积分均有降低, 与治疗前比较, 差异有统计学意义($P < 0.01$); 两组治疗后比较, 差异亦有统计学意义($P < 0.01$)。

7 两组 9 个次症治疗前后评分比较(表 3) 治疗前两组 9 个次症积分比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 治疗后两组积分均有下降, 与治疗前比较, 除对照组咽干、咳嗽咯痰、声音嘶哑外, 其余各次证差异

表 2 两组 3 个主症治疗前后评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	发热	恶寒	大便秘结
试验	203	疗前	1.14 ± 1.44(112)	3.14 ± 1.33(198)	2.74 ± 1.08(203)
		疗后	0.17 ± 0.59(18)* [△]	0.80 ± 1.18(70)* [△]	0.92 ± 1.16(84)* [△]
对照	101	疗前	1.33 ± 1.42(53)	3.19 ± 1.14(100)	2.61 ± 1.01(101)
		疗后	0.51 ± 0.92(26)*	2.30 ± 1.34(84)*	2.06 ± 1.15(87)*

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较, [△] $P < 0.01$; () 内数据为例数

表 3 两组 9 个次症治疗前后评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	头痛	无汗	鼻塞	咽干	咽痛	咳嗽咳痰	声音嘶哑	口渴	小便短赤
试验	203	疗前	0.76±0.43(155)	0.57±0.50(116)	0.74±0.42(151)	0.81±0.39(164)	0.73±0.44(149)	0.47±0.50(95)	0.34±0.47(69)	0.75±0.43(153)	0.65±0.48(132)
		疗后	0.23±0.42(45)* [△]	0.16±0.37(29)* [△]	0.27±0.45(49)* [△]	0.38±0.49(73)* [△]	0.28±0.45(54)* [△]	0.23±0.42(29)* [△]	0.12±0.32(11)* [△]	0.23±0.42(44)* [△]	0.11±0.31(20)* [△]
对照	101	疗前	0.74±0.44(75)	0.53±0.50(54)	0.77±0.42(78)	0.76±0.43(77)	0.79±0.41(80)	0.43±0.50(43)	0.23±0.42(23)	0.64±0.48(65)	0.56±0.50(57)
		疗后	0.59±0.49(53)*	0.40±0.49(35)*	0.65±0.48(61)*	0.68±0.47(65)	0.63±0.48(62)*	0.44±0.50(29)	0.26±0.44(13)	0.43±0.50(40)*	0.38±0.49(37)*

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.01$;与对照组治疗后比较,[△] $P < 0.01$;()内数据为例数

均有统计学意义($P < 0.01$);两组治疗后比较,差异亦有统计学意义($P < 0.01$)。

8 不良事件 两组治疗期间,对照组发生 1 例不良事件,为血小板升高,经分析与观察药物无关。血、尿、便常规及肝、肾功能治疗期间有异常,治疗后复查结果基本恢复正常,未做其他处理。

讨 论

中医学认为,急性上呼吸道感染病位在肺卫及咽喉,以六淫之首风邪侵袭为主。治以疏风解表、清热泻里,防风通圣散为其代表方。防风通圣散由防风、荆芥穗、薄荷、麻黄、大黄、芒硝、栀子、滑石、桔梗、石膏、川芎、当归、白芍、黄芩、连翘、甘草、白术等 17 味药物组成,具有解表通里,清热解毒之功,用于外寒内热,表里俱实,恶寒壮热,头痛咽干,小便短赤,大便秘结,瘰疬初起,风疹湿疮等。其中君药麻黄、防风、荆芥穗、薄荷辛温辛凉共用,疏风解表,使风邪从表而解;臣药以大黄、芒硝、栀子、滑石四药相配,使里热从二便而解;石膏、黄芩、桔梗、连翘清解肺胃之热,当归、白芍、川芎和血祛风,炒白术健脾燥湿,共为佐药,上下分清,内外同治,祛风而不伤正,通利而不伤中;甘草为使,和中缓急,调和诸药。诸药配伍,揉汗、清、下法于一体,寒热并用,气血同调,上下分清,表里同治,共奏解表清里、疏风清热之功效。

防风通圣颗粒是防风通圣丸的改进剂型,进行了包括药理学、毒理学的严格的动物试验。崔树玉等^[6]应用体外抑菌试验对 6 种细菌进行了观察,并用小鼠灌胃法做金黄色葡萄球菌感染体内保护试验,结果表明,该药品对金黄色葡萄球菌、化脓性链球菌、肺炎链球菌、流感嗜血杆菌及脑膜炎奈瑟球菌、大肠埃希菌均具有抑菌活性,并对金黄色葡萄球菌感染小鼠具有保护作用,且小鼠口服 3 g/kg 防风通圣颗粒就明显好于模型组($P < 0.01$)。生产厂家提供药效学研究表明,防风通圣颗粒具有以下作用:(1)对正常小鼠进行通

里泻下的实验结果表明,防风通圣颗粒可使实验动物小肠炭末推进速率加快,排便时间缩短,小肠容积增大,粪便中含水量增多,排便和排尿量明显增加;(2)对角又菜胶所致大鼠体温升高均有抑制作用,持续时间达 6 h 以上;与空白对照组比较降温作用明显($P < 0.01$);(3)防风通圣颗粒可使组胺引起的豚鼠离体气管痉挛得到缓解;(4)防风通圣颗粒大剂量组有拮抗组胺引起的大鼠皮肤血管通透性增强的作用。急性毒性试验结果表明:未测出 LD₅₀,防风通圣颗粒小鼠灌胃给药的最大耐受量为 270 g/kg 以上,相当于临床用药的 1 125 倍。

本临床试验表明,防风通圣颗粒治疗上呼吸道感染(表寒里热、表里俱实证)效果明显、可靠。本观察过程中,未发现明确的与防风通圣颗粒相关的不良事件。个别病例出现治疗后转氨酶轻度升高情况,认为可能与上呼吸道感染有关。此外,既往文献中也有防风通圣丸引起过敏性皮疹的报道^[7]。因此,除了正确辨证之外,还应考虑患者的个体差异、服用剂量等,这样才能使防风通圣散(颗粒)发挥其最好疗效。

参 考 文 献

- [1] 陈灏珠主编. 内科学[M]. 北京:人民卫生出版社, 1997: 12.
- [2] 陈灏珠主编. 实用内科学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2005: 319-320.
- [3] 郑筱萸主编. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2002: 58-60.
- [4] 王琦,盛增秀主编. 中医体质学说[M]. 江苏:江苏科技出版社, 1971: 43.
- [5] 王琦主编. 中医体质学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2009: 290-291.
- [6] 崔树玉,孙启华. 防风通圣颗粒体内外抑菌试验研究[J]. 实用预防医学, 1999, 6(5): 389.
- [7] 陈岩,胡燕琴. 防风通圣丸的临床新用途及不良反应[J]. 中医药研究, 2002, 18(5): 47.

(收稿:2013-01-12 修回:2013-07-28)