

采用随机、开放、阳性药物平行对照研究评价 玄柏爽声颗粒治疗喉瘖的临床疗效

黄滔敏¹ 吴海涛² 闫晶超¹ 沈剑文¹ 胡霜¹ 魏春生² 张毅² 谢明² 曹文俊³
臧朝平² 沈雁² 倪荣玲² 陈琦² 顾以瑾² 陈念祖^{1△}

(¹复旦大学附属耳鼻喉科医院药剂科, ²耳鼻喉科, ³检验科 上海 200031)

【摘要】 目的 评价中成药玄柏爽声颗粒治疗喉瘖的安全性和有效性。**方法** 采用随机、开放、阳性药物平行对照的临床研究方法,所有喉瘖患者被随机分配服用黄氏响声丸(对照药)或玄柏爽声颗粒(试验药)。安全性研究终点为随访第4周受试者实验室检查、心电图检查及不良反应情况。有效性研究主要终点为随访第4周受试者嗓音嘶哑评估(grade, roughness, breathiness, asthenia and strain scale, GRBAS)评分变化,次要终点为受试者主观感受(patient-reported outcome, PRO)评分变化。**结果** 2014年8月至2015年6月总计143位喉瘖患者参与研究。玄柏爽声颗粒的总有效率为81.9%, PRO评分疗效指数为70%±28%;对照药黄氏响声丸的总有效率为55.1%, PRO评分疗效指数为30%±35%。玄柏爽声颗粒组的总有效率和PRO评分疗效指数均高于黄氏响声丸组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组服药前后实验室检查、心电图检查、生命体征检查等均未出现有临床意义的改变,无不良事件发生。**结论** 与黄氏响声丸相比,玄柏爽声颗粒治疗喉瘖的效果更佳。

【关键词】 喉瘖; 玄柏爽声颗粒; 黄氏响声丸; 平行对照试验; 中药

【中图分类号】 R767.11 **【文献标志码】** A **doi:**10.3969/j.issn.1672-8467.2020.06.006

A randomized, open and positive drug parallel controlled study of the effects of Xuanbo Shuangsheng granule on hoarseness

HUANG Tao-min¹, WU Hai-tao², YAN Jing-chao¹, SHEN Jian-wen¹, HU Shuang¹,
WEI Chun-sheng², ZHANG Yi², XIE Ming², CAO Wen-jun³, ZANG Chao-ping²,
SHEN Yan², NI Rong-ling², CHEN Qi², GU Yi-jin², CHEN Nian-zu^{1△}

(¹Department of Pharmacy, ²Department of Otorhinolaryngology, ³Department of Clinical Laboratory, Eye, Ear, Nose & Throat Hospital, Fudan University, Shanghai 200031, China)

【Abstract】 Objective To evaluate the safety and efficacy of Xuanbo Shuangsheng granule, a traditional Chinese medicine (TCM), in the treatment of hoarseness. **Methods** All patients were randomly assigned to take Huangshi Xiangsheng pill as control or Xuanbo Shuangsheng granule by randomized, open and positive drug parallel controlled method. The safety endpoint included the laboratory examination, electrocardiogram results and adverse reactions of the subjects at the fourth week of follow-up. The primary endpoint of validity was the change in GRBAS score at the fourth week of follow-up, and the secondary endpoint was the change in patient-reported outcome (PRO) score. **Results** A total of 143 patients in our hospital participated this study from Aug 2014 to Jun 2015. The total effective rate of Xuanbo Shuangsheng granule was 81.9% and the PRO score index was 70%±28%; the total effective rate of

上海市科委生物医药领域项目(11DZ1972100, 19401900600)

[△]Corresponding author E-mail: nianzuch@163.com

网络首发时间:2020-11-04 16:26:31 网络首发地址:https://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1885.r.20201103.1030.008.html

Huangshi Xiangsheng pill was 55.1%, and the PRO score index was $30\% \pm 35\%$. The total effective rate and the PRO score index of Xuanbo Shuangsheng granule group were higher than those of Huangshi Xiangsheng pill group with statistical difference ($P < 0.05$). There were no significant changes in laboratory examination, electrocardiogram results and vital signs before and after medicine administration in both groups, and no adverse events occurred. **Conclusion** Compared with Huangshi Xiangsheng pill, Xuanbo Shuangsheng granule has better curative effect.

【Key words】 hoarseness; Xuanbo Shuangsheng granule; Huangshi Xiangsheng pill; parallel controlled trial; traditional Chinese medicine

* This work was supported by the Biomedical Project of Science and Technology Commission of Shanghai Municipality (11DZ1972100, 19401900600).

喉痞,即急慢性喉炎^[1],多因风热、风寒侵袭、肺失清肃、湿热雍阻、痰气互结、客于声门,或咽喉部手术后脉络失损、气血瘀滞而引起;表现为声音嘶哑、甚至失音,伴咽喉灼热疼痛;检查见声带红肿、肥厚或息肉小结形成、白斑等,是耳鼻喉科临床常见的多发病,多见于教师^[2]、歌唱家^[3]等用嗓过度的职业。

针对喉痞,临床治疗以抗炎为主,西医常采用抗生素进行治疗。但长期使用抗生素的不良反应大,患者依从性差,易出现耐药等^[4]。根据中医(traditional Chinese medicine, TCM)理论,喉痞最常见的证型是风热外袭,肺失清肃。临床表现为卒然声音嘶哑、喉痛不适、干痒而咳,或有发热、微恶寒、头痛、口微渴。舌边尖红,苔薄白,脉浮数。治法为疏风清热,肃肺开音。

玄柏爽声颗粒是复旦大学附属眼耳鼻喉科医院在20世纪60至70年代形成的经验方^[5-7]。成药早期以糖浆制剂为主,后改为冲剂。2002年12月,经上海市食品药品监督管理局审核同意,本品修改为无糖型,在临床上批准用于治疗喉痞。本研究评估了玄柏爽声颗粒治疗喉痞的安全性和有效性。

资料和方法

研究设计 本研究为前瞻性临床研究,采用随机、开放、阳性药物平行对照的研究方法,统计分析采用优效检验。以往的用药结果显示玄柏爽声颗粒和黄氏响声丸治疗喉痞的有效率分别为90%和70%,组间比为1:1完成样本量估算。

采用优效性检验,检验假设如下: $H_0: \mu_T - \mu_C = 0$, $H_1: \mu_T - \mu_C \neq 0$ 。其中, μ_T 和 μ_C 分别为玄柏爽声颗粒组和黄氏响声丸组的治愈率。采用单侧检验,检验

水准(I类错误率 α)为0.025,统计效力为80%(II类错误率 $\beta=0.2$),运用dstplan软件进行样本量估算。计算得玄柏爽声颗粒组和黄氏响声丸组各需有效病例59例,考虑到受试者中途退出率约为20%,计划各组研究病例为72例。2014年8月开始接受我院耳鼻喉科喉痞患者入组,预估每周入组5例患者,每月入组15例,约1年完成入组。

研究对象 纳入标准:年龄18~70周岁,性别不限;经临床症状、体征、实验室检查确诊为喉痞;入选前7天内尚未用过同类药物者。

中医证候诊断标准:患者经间接喉镜或硬性内窥镜直接检查排除其他疾患。急喉痞临床症状:起病较急,病程较短,声音嘶哑,甚至完全失音,或伴有咽喉干燥、灼痛;或伴有恶寒、发热、疲倦;局部检查见声带及喉部黏膜充血、肿胀声门闭合不全。慢喉痞临床症状:反复发作声音嘶哑、讲话费力;伴喉部有微痛、紧缩感、异物感,常清嗓以缓解喉部不适;初为间歇性,逐渐加重成为持续性;局部检查见喉部黏膜淡红或暗红,声带肿胀;声带或有小结、息肉,声门闭合不良,室带增厚等。

排除标准:严重的原发性心、肝、肺、肾疾病;肝功能异常者,即谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)和谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST);妊娠、哺乳期妇女;由于精神障碍无法给予充分知情同意者;酒精、药物滥用病史者;近3个月内参加过其他药物临床试验的患者;依从性差,难以完成治疗者;研究者认为不适合入选的其他情况。

脱落(退出)标准:受试者在临床试验期间失访或主动要求退出,研究者认为不宜继续用药。

试验药品 对照药为黄氏响声丸(国药准字

Z32020461),疏风清热,化痰散结,利咽开音。方由薄荷、浙贝母、连翘、蝉蜕、胖大海、酒大黄、川芎、儿茶、桔梗、诃子肉、甘草、薄荷脑等组成,规格为0.133 g/丸(36丸/板,3板/盒)。黄氏响声丸应用广泛、疗效确切,符合公认、有效、安全、可比的原则。

患者随机分为黄氏响声丸组和玄柏爽声颗粒组。采用SAS9.1.3统计软件,试验组与对照组按1:1的比例,用区组随机化方法产生随机数,根据随机数,由专人管理药物,分配的药物编号按病例入组次序依次使用。

给药方案 试验组给予玄柏爽声颗粒,每日2次,每次1袋,口服给药。对照组给予黄氏响声丸,一次6丸,一日3次,口服给药。疗程28天。患者在治疗开始后(第0天)、第(14±2)天和第(28±2)天进行随访,记录临床事件及不良反应。

合并用药 研究期间不得使用其他同类治疗咽喉炎的药物,如因其他原因需合并应用其他类型药物时,在《病例报告表》以及《原始病历》中注明合并用药物的化学名称、商品名称、用药起止时间、用药剂量及用药原因等。

试验过程 访视1为治疗开始时(第0天)。签署知情同意书;询问一般资料、病史、体格检查;记录合并用药;尿妊娠试验(育龄女性);实验室检查(血常规,尿常规,肝肾功能);心电图检查;喉镜检查(德国史托斯Storz内窥镜系统,Telecam SL II高清单晶片摄像系统,型号:20213020);GRBAS评分;确认入选/排除标准;分配受试者药物号;发放药物进入治疗期;发放患者报告结局(patient-reported outcome,PRO)表和患者日记卡;预约在服药后第(14±2)天随访。

访视2为治疗开始后第(14±2)天。视患者依从性而定,数据不做统计,仅作试验监控用。不良事件记录;询问一般资料,体格检查;合并用药记录;心电图检查;喉镜检查;发放、回收、清点药物;预约下一次随访。

访视3为治疗开始后第(28±2)天。不良事件记录;合并用药记录;体格检查;实验室检查(血常规,尿常规,肝肾功能);心电图;喉镜检查;GRBAS评分;收回PRO表及患者日记卡;回收、清点药物;评价用药依从性。

研究方案经我院伦理委员会审核和批准,编号:伦审字第(2014024)号。所有参与试验的人员必

须提供书面知情同意书,本研究符合《药物临床试验质量管理规范》和赫尔辛基宣言。

观察项目

临床观察 入组前访视详细询问患者的既往病史及治疗史、伴随疾病、合并用药等;每次访视记录体温、心率、呼吸、血压等;访视1、访视3(或治疗结束时)时观察并记录有关的症状、体征变化情况、GRBAS评分以及喉镜检查结果。

实验室检查 血常规包括红细胞(red blood cell,RBC)、白细胞(white blood cell,WBC)、血小板(platelet,PLT)、血红蛋白(hemoglobin,Hb);尿常规(尿蛋白、尿白细胞、尿红细胞);肝肾功能包括ALT、AST、肌酐(creatinine,Cr)、尿素氮(urea ammonia,BUN);心电图(常规12导联);育龄期妇女在访视1时进行尿妊娠试验检查;用药后如有实验室检查异常且有临床意义,应追踪至正常或用药前水平。受试者的血常规、尿常规和血液生化检查均在本院实验室检测。

疗效标准 有效性研究的主要终点为随访第4周评估嗓音嘶哑的GRBAS评分^[8]变化及主观感受评分^[9]变化。考虑到主观评分可能导致的结果偏倚,本研究所有患者GRBAS评分均由专业人员在未知患者分组情况下进行。

主要评价指标 治疗后总有效率=总有效病例数/总病例数×100%。疗效判断标准:GRBAS疗效指数 $N=[(治疗前GRBAS积分-治疗后GRBAS积分)/治疗前GRBAS积分] \times 100\%$ 。治愈:症状恢复正常,喉镜检查体征基本消失, $N \geq 90\%$;显效:症状接近正常,喉镜检查体征显著改善或大部分消失, $67\% \leq N < 90\%$;有效:症状和喉镜检查体征与之前相比都有所减轻, $30\% \leq N < 67\%$;无效:治疗前后症状和喉镜检查体征基本未改变或改变不明显, $N < 30\%$ 。

次要评价指标 RO评分的变化见表1。基线定义为治疗开始时(第0天)。基线评价采用全分析集(full analysis set,FAS)、符合方案分析集(per protocol set,PPS),描述基线时患者主症及次症的各项评分,并采用Wilcoxon秩和检验对两组进行比较。

安全性评价 比较治疗前后的实验室检查结果(血、尿常规、肝肾功能、心电图),分析有意义的临床体格检查及不良事件。

表1 患者主观感受评分标准

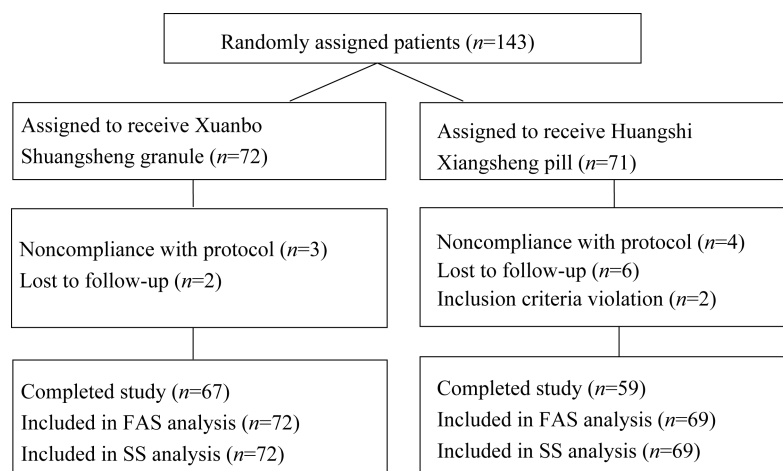
Tab 1 Subjective feeling scoring criteria for patients

Symptom	Self-scoring criteria
Sore throat	Score 0 = No pain, Score 10=Unbearable pain.Serious impact on work and life.
Throat dryness	Score 0 = No dryness, Score 10=Severe dryness.Serious impact on work and life.
Hoarseness	Score 0 = No hoarseness, Score 10=Severe hoarseness.Serious impact on work and life.
Foreign body sensation	Score 0 = No foreign body sensation, Score 10=Severe foreign body sensation.Serious impact on work and life.
Anxiety caused by illness	Score 0 = No anxiety, Score 10=Severe anxiety.

统计学分析 采用EpiData 3.0建立专用数据库,进行数据录入与管理,用SAS软件进行数据处理。根据FAS、PPS和安全分析集(safety analysis set, SS)原则分析所有接受随机分配治疗的受试者数据。采用双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计意义。连续变量用 $\bar{x} \pm s$ 表示。对患者的人口学信息、既往合并用药史和其他疾病史等进行统计描述。采用成组 t 检验或 Wilcoxon 秩和检验对定量数据进行基线比较;根据变量的数字特征,采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验对分类变量进行基线比较。

结 果

一般情况 2014年8月至2015年6月,总计143名受试者参加研究(图1)。2个研究组的基线特征如表2所示。FAS受试者平均年龄为46.3岁,男性受试者占53.2%。两组一般资料差异无统计学意义。黄氏响声丸组有3例因依从性差被剔除。符合方案病例126例,玄柏爽声颗粒组67例,黄氏响声丸组59例。



FAS: Full analysis set; PPS: Per protocol set; SS: Safety analysis set.

图1 研究期间每组受试者人数

Fig 1 Number of subjects per group during the study period

总有效率比较 FAS经统计学处理,玄柏爽声颗粒组痊愈4例,显效11例,有效44例,无效13例;黄氏响声丸组痊愈4例,显效4例,有效30例,无效31例(表3)。玄柏爽声颗粒组总有效率(81.9%)高于黄氏响声丸组(55.1%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。PPS经统计学处理,玄柏爽声颗粒组总有效率(88.1%)高于黄氏响声丸组(35.6%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。说明玄柏爽声颗粒治疗喉瘖效果优于黄氏响声丸。

GRBAS评分变化 FAS经统计学处理,治疗

前两组的GRBAS总评分差异无统计学意义。治疗4周后玄柏爽声颗粒组GRBAS总评分(3.2 ± 2.09)低于黄氏响声丸组(4.2 ± 2.70),差异有统计学意义($P < 0.05$);玄柏爽声颗粒组疗效指数($50.5\% \pm 30.9\%$)高于黄氏响声丸组($32.0\% \pm 36.4\%$),差异有统计学意义($P < 0.05$)。

PPS经统计学处理,治疗前两组的GRBAS总评分差异无统计学意义。治疗4周后玄柏爽声颗粒组GRBAS总评分(3.3 ± 2.06)低于黄氏响声丸组(4.2 ± 2.74),差异无统计学意义;但玄柏爽声颗粒

表2 玄柏爽声颗粒组和黄氏响声丸组受试者基线特征

Tab 2 Baseline characteristics of patients in Xuanbo Shuangsheng granule group and Huangshi Xiangsheng pill group

Index	Xuanbo Shuangsheng granule group (n=72)	Huangshi Xiangsheng pill group (n=69)	Sum (n=141)	P
Demographic data				
Age (y, $\bar{x} \pm s$)	46.2 \pm 10.58	46.3 \pm 10.05	46.3 \pm 10.29	0.943 1
Male (%)	48.6	58.0	53.2	0.265 5
Weight (kg, $\bar{x} \pm s$)	66.5 \pm 11.02	66.5 \pm 10.28	66.5 \pm 10.62	0.994 0
Height (cm, $\bar{x} \pm s$)	166.6 \pm 6.84	166.4 \pm 7.24	166.5 \pm 7.01	0.843 2
History of drug allergy (%)	2.8	7.2	5.0	0.268 2
Tetanus (n)	0	1	1	
Sulfonamides (n)	1	0	1	
Penicillin (n)	0	3	3	
Cephalosporins (n)	1	1	2	
Companion disease (%)	5.6	2.9	4.3	0.681 1
Hypertension (n)	4	0	4	
Diabetes mellitus (n)	0	1	1	
Hyperlipidemia (n)	0	1	1	
Drugs combination (%)	5.6	2.9	4.3	0.681 1
Irbesartan tablets (n)	2	0	2	
Felodipine sustained-release tablets (n)	1	0	1	
Metoprolol tablets (n)	1	0	1	
Acarbose tablets (n)	0	1	1	
Propranolol hydrochloride tablets (n)	1	0	1	
Nifedipine tablets (n)	1	0	1	
Amlodipine (n)	2	0	2	
Lovastatin (n)	0	1	1	
GRBAS score before treatment ($\bar{x} \pm s$)	6.4 \pm 1.84	5.9 \pm 1.98	6.2 \pm 1.91	0.176
Subjective score before treatment ($\bar{x} \pm s$)	22.2 \pm 9.25	19.4 \pm 9.92	20.8 \pm 9.64	0.075

表3 玄柏爽声颗粒组和黄氏响声丸组总有效率比较

Tab 3 Comparison of total efficiency rate in Xuanbo Shuangsheng granule group and Huangshi Xiangsheng pill group

Index	Xuanbo Shuangsheng granule group (n=72)	Huangshi Xiangsheng pill group (n=69)	Sum (n=141)
Healed (n)	4	4	8
Obviously effective (n)	11	4	15
Effective (n)	44	30	76
Total effective case (n)	59	38	97
Invalid (n)	13	31	44
Total effective rate (%)	81.9	55.1	69.5

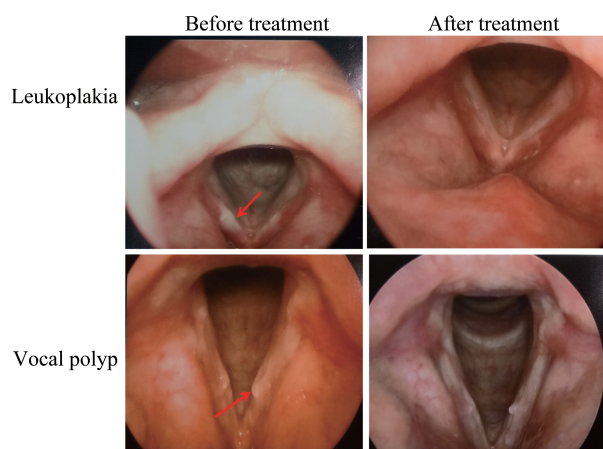
There was statistical difference in total effective rate between the two groups ($P=5.76 \times 10^{-4}$).

组 GRBAS 评分疗效指数 ($49.1\% \pm 30.4\%$) 高于黄氏响声丸组 ($32.1 \pm 36.8\%$), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。说明玄柏爽声颗粒对嗓音的改善效果优于黄氏响声丸。

FAS 和 PPS 经统计学处理, 治疗前玄柏爽声颗粒组和黄氏响声丸组的总嘶哑度、气息度、无力度差异均无统计学意义。评分越低表明病情越轻。治疗 4 周后两组的总嘶哑度、气息度、无力度均有一定程度改善, 且玄柏爽声颗粒组在气息度和无力度方面的改善效果优于黄氏响声丸组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

喉镜体征检查 FAS 经统计学处理, 两组治疗前喉镜检查显示 (图 2), 声带充血、肿胀、小结、闭合不全、白斑等症状差异均无统计学意义。治疗 4 周后玄柏爽声颗粒组声带充血阴转 27 例 (45.0%)、肿胀阴转 19 例 (38.0%)、小结阴转 4 例 (28.6%)、闭合不全阴转 4 例 (28.6%)、白斑阴转 9 例 (64.3%); 黄氏响声丸组声带充血阴转 8 例 (13.8%)、肿胀阴转 12 例 (21.4%)、小结阴转 1 例 (9.1%)、闭合不全阴转 2 例 (25%)、白斑阴转 10 例 (45.5%)。玄柏爽声颗粒组的阴转率均高于黄氏响声丸组, 但仅声带充血

和肿胀差异有统计学意义,小结、闭合不全和白斑等差异无统计学意义。



The red arrow shows the lesions before the experiment.

图2 喉镜体征检查图

Fig 2 Figures of laryngoscope physical examination

患者主观感觉视觉模拟尺评估变化 FAS经统计学处理,两组治疗前患者PRO评分差异无统计学意义。治疗2周和4周后,玄柏爽声颗粒组PRO评分疗效指数分别为 $40\% \pm 26\%$ 和 $70\% \pm 28\%$,黄氏响声丸组分别为 $20\% \pm 32\%$ 和 $30\% \pm 35\%$ 。治疗2周和4周后玄柏爽声颗粒组的PRO评分疗效指数均高于黄氏响声丸组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。说明患者对于玄柏爽声颗粒治疗效果的主观评价优于黄氏响声丸。

安全性分析 玄柏爽声颗粒组治疗前后实验室检查结果无异常改变。治疗过程中,所有受试者生命体征无异常。试验组有72名受试者,对照组有69名受试者参与安全集分析。对于PPS的患者,用药前体检、实验室检查、心电图检查结果均无明显临床意义。经 t 检验,两组在治疗前后各项指标包括呼吸、血压(舒张压/收缩压)、静息心率、体温、研究暴露时间的差异均无统计学意义。试验期间,两组受试者均无不良事件发生。有受试者反映试验药物太苦,但未出现任何胃部不适的反应。

讨 论

GRBAS分级评估属于主观听感知评估,主要依靠专业人员对音调、音响、音质及持续时间进行判定并分析嗓音疾病或障碍程度,是临床上应用最早、最普遍的嗓音障碍严重程度评估方法。该方法

简单、经济、无创、有效,在动态观察治疗效果上应用广泛,受到各国认可,也是国际上验证嗓音客观检测有效性的参考方法。它不仅可用于临床对急慢性喉炎(喉痞)的诊断,也是疗效判定有意义的指标。

PRO量表是患者报告结局变化的评价量表,是一种以患者为中心的评价方法,包括所有直接来自患者的关于其生理、心理、生活状态的报告内容。将患者报告的症状感受纳入临床试验结局指标评价体系,利用患者的治疗感受和细微的心理变化确定疗效,间接量化了治疗效果,已经得到国际医学专家的认可并广泛应用。本试验所用的PRO量表是医师针对喉痞的特点,根据临床经验和与患者的交流沟通总结确定的评价项目,从患者的角度对治疗效果进行评价。

受经费和受试者依从性限制,本研究未能同时使用空气动力学检查法和嗓音声学分析,仅采用喉镜检查、GRBAS评分和PRO量表等3种方法对玄柏爽声颗粒治疗喉痞的有效性进行评估。该评估体系从客观、医师主观、患者主观这3个角度进行综合考察,评估结果可靠。本试验采用FAS和PPS两种数据集进行分析,分析结论基本一致,结果可靠。

治疗前,两组一般资料差异无统计学意义,具可比性。病例分配采用区组随机,每个病例的症状可能不止一项,只能尽量平衡两组症状体征,不能保证所有症状的差异都无统计学意义。

以治疗后总有效率作为疗效主要评价指标,综合考察喉镜检查下的体征变化情况和GRBAS评分变化情况。玄柏爽声颗粒组总有效率(81.94%)高于黄氏响声丸组(55.07%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。说明玄柏爽声颗粒治疗急慢性喉痞效果优于黄氏响声丸。

GRBAS是有经验的医师对声音质量的评估。治疗4周后玄柏爽声颗粒组GRBAS疗效指数高于黄氏响声丸组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。说明玄柏爽声颗粒改善嗓音质量的效果优于黄氏响声丸,特别是对于改善气息度和无力度。

以患者PRO评分的变化作为疗效次要评价指标,从患者的角度评价治疗效果。治疗2周和4周后,玄柏爽声颗粒组PRO疗效指数均高于黄氏响声丸组,有显著性差异。说明患者对于玄柏爽声颗粒治疗效果的主观评价优于黄氏响声丸。

(下转第874页)