

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 35/78

A61P 11/04



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03132098.8

[43] 公开日 2004年7月21日

[11] 公开号 CN 1513510A

[22] 申请日 2003.7.22 [21] 申请号 03132098.8

[71] 申请人 江苏扬子江药业集团有限公司

地址 225321 江苏省泰州市扬子江南路1号

[72] 发明人 陈国俊 何凌云 张玉斌

[74] 专利代理机构 泰州地益专利事务所

代理人 朱元萍

权利要求书2页 说明书22页 附图1页

[54] 发明名称 一种急性咽炎的中药复方制剂及其制备方法

[57] 摘要

本发明公开了一种急性咽炎的中药复方制剂，包括该中药制剂的组方及其制备方法。它是由下列原料或者是下列原料的醇和/或水提取物作活性成分组成：板蓝根 150 - 450 重量份、黄芩 150 - 450 重量份、栀子 150 - 450 重量份、黄柏 20 - 200 重量份、胖大海 20 - 200 重量份。将上述各中药原料混合成一种或多种组合体，用水或和醇加热回流或渗漉，得到一种或多种提取液作为活性成分。将上述活性成分直接或多活性成分混合均匀，并制成所需制剂。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1、一种急性咽炎的中药复方制剂，其特征在于它是由下列原料或者是下列原料的醇和/或水提取物作活性成分组成：

板兰根 150-450 重量份	黄芩 150-450 重量份
梔 子 150-450 重量份	黄柏 20-200 重量份
胖大海 20-200 重量份	

2、根据权利要求 1 所述的中药复方制剂，其特征在于其组成为：

板兰根 250-350 重量份	黄芩 200-280 重量份
梔 子 270-320 重量份	黄柏 80-140 重量份
胖大海 80-130 重量份	

3、根据权利要求 1 所述的中药复方制剂，其特征在于其组成为：

板兰根 300 重量份	黄芩 240 重量份
梔 子 300 重量份	黄柏 120 重量份
胖大海 100 重量份	

4、根据权利要求 1 到 3 中任一项所述的急性咽炎的中药复方制剂，其特征在于所述的药剂剂型是口服液。

5、一种急性咽炎的中药复方制剂的制备方法：

(1) 称取下列中药作原料：

板兰根 150-450 重量份	黄芩 150-450 重量份
梔 子 150-450 重量份	黄柏 20-200 重量份
胖大海 20-200 重量份	

(2) 将上述各中药原料混合成一种或多种组合体，用水或和醇加热回流或渗漉，得到一种或多种提取液作为活性成分。

(3) 将上述活性成分直接或多活性成分混合均匀，并制成所需剂型。

6、根据权利要求 5 所述的制备方法，其步骤 (2) 中，经过 1~3 次提取，合并提取液，过滤、浓缩，再加入乙醇溶液进行醇沉，放置，取上清液，浓缩后得 I 备用。

7、根据权利要求 6 所述的制备方法，其步骤 (2) 中提取次数为三次，每次 1~3 小时，提取溶剂是水，溶剂量为 6~10 倍量，醇沉时乙醇浓度为 40~80%。

8、根据权利要求 6 所述的制备方法，其步骤 (2) 中提取次过程为，第一次加 10 倍量水加热回流 2 小时，第二次加 8 倍量水加热回流 1 小时，第三次加 6

倍量水加热回流 1 小时，醇沉时乙醇浓度为 60%。

9、根据权利要求 6 所述的制备方法，其特征是获得的 I，加入适量蔗糖制成糖浆，加入防腐剂静置，滤过，加适量助溶剂及水至 1000 体积单位，混匀，灌装至 10ml/支的玻璃瓶中，灭菌即得本发明所得的口服液。

10、根据权利要求 9 所述的制备方法，其特征在于防腐剂为苯甲酸钠，助溶剂为吐温 80。

一种急性咽炎的中药复方制剂及其制备方法

技术领域

本发明涉及一种急性咽炎的中药复方制剂，包括该中药制剂的组方及其制备方法。

背景技术

急性咽炎是临床中十分常见的呼吸道感染性疾病之一，一年四季均可发病，经常影响人们生活和工作，如果治疗不当，还会引起一些并发症，或迁延成慢性，危害人体健康。西医治疗多采用抗菌素，虽然有一定疗效，但毒副作用也较大，而且耐药菌株不断增加，疗效有所下降，尤其对病毒感染疗效不满意。急性咽炎属中医“风热喉痹”范畴，根据中医理论辨证论治本病积累了丰富的丰富经验，随着中医药事业不断发展，中成药制剂已为医药学者所关注。

发明内容

本发明的目的是克服以往中医制剂的缺点，提供一种新的急性咽炎的复方中药制剂，具有较强的退热、镇痛、抗炎、抗菌和抗病毒作用，并且无毒副作用、药物资源丰富，成本低廉。

本发明的另一目的是提供该复方中药制剂的制备方法。

本发明的解决方案是基于祖国医学对急性咽炎及其并发症机理的认识及治疗原则，参考现代药理学研究成就，筛选出清热泻火、解毒消肿、利咽止痛的中药，按中医理论组方，提取精华，主治风热喉痹，证属肺胃热盛。见咽干、咽痛、口干渴喜饮，发热或不发热，咳嗽，痰粘稠，大便秘结，小便黄，舌质红，苔薄黄，脉数或滑数。西医诊断为急性咽炎而有上述表现者属之。

为了实现上述目的，本发明提供一种急性咽炎的复方中药制剂，它是由下列原料或者是下列原料的醇和/或水提取物作活性成分组成：

板兰根 150-450 重量份	黄芩 150-450 重量份
梔子 150-450 重量份	黄柏 20-200 重量份
胖大海 20-200 重量份	

在上述中药中较佳的原料重量配比为：

板兰根 250-350 重量份	黄芩 200-260 重量份
梔子 250-350 重量份	黄柏 100-150 重量份
胖大海 80-140 重量份	

上述的中药制剂，可以是汤剂、冲剂、胶囊剂、片剂、口服液或丸剂等任何一种药典中记载的剂型，中药制剂的制备也可以参照常规中药制剂的方法进行，但是为提高药效，减少服用量，本发明的中药复方制剂采用下述制备方法。

将上述中药制成本发明的复方中药制剂的制备工艺为：

(1)称取下列中药作原料：

板兰根 150-450 重量份	黄芩 150-450 重量份
梔子 150-450 重量份	黄柏 20-200 重量份
胖大海 20-200 重量份	

(2)将上述各中药原料混合成一种或多种组合体，用水或和醇加热回流或渗漉，得到一种或多种提取液作为活性成分。

(3)将上述活性成分直接或多活性成分混合均匀，加入乙醇，使乙醇含量在40~80%左右，静置，过滤。

(4)滤液回收乙醇到相对密度为1.00-1.30的清膏。

(5)取蔗糖适量制成糖浆，与上述清膏混合均匀，加入适量防腐剂、助溶剂，混合均匀，制成10ml/支的口服液。即可得到本发明治疗急性咽炎的复方制剂。

在步骤(2)所述的回流溶剂是水，优选的提取次数是3次，每次1~3小时，溶剂量为6~10倍；在步骤(3)中醇沉时优选的乙醇浓度为60%。在步骤(4)中清膏优选的相对密度为1.15-1.20；在步骤(5)中优选的防腐剂为苯甲酸钠，优选的助溶剂为吐温-80。

板兰根味苦性寒，可清泻胃火，凉血解毒是方中君药。黄芩功能泻实火，除湿热，为臣药，其有效成分为黄芩苷。梔子性味苦寒，功能清热泻火，凉血解毒；黄柏苦寒，功能清热、燥湿、泻火、解毒，与梔子之苦寒相合，佐助君臣清肺热、泻胃火之力；胖大海甘淡性凉，质轻宣散，善于开宣肺气，清泄郁火，为咽喉病之要药。以上诸药合用，咽喉肿痛诸症消除。

附图说明

图1为蓝芩口服液的退热作用图。

图2为蓝芩口服液无毒剂量图。

具体实施方式

下面通过实施例、动物实验例和临床应用例对本发明给予进一步详细说明。

实施例1：本发明中药口服液a的制备

(1)按下列重量配比称取各组分：

板兰根 300 重量份	黄芩 240 重量份
梔子 300 重量份	黄柏 120 重量份
胖大海 100 重量份	

(2) 按上述重量配比称取五味药材, 拣去杂质, 用水洗净泥土、灰尘, 加入生药 10 倍量水, 浸泡 2 小时后煮提, 以水开计算时间。第一次煮提 2 小时; 第二次加入 8 倍量水煮提 1 小时; 第三次加入 6 倍量水煮提 1 小时; 合并三次提取液, 滤过, 滤液浓缩至相对密度为 1.10-1.20 的浸膏, 加入 95%乙醇, 使含醇量达到 60%, 放置过夜(约 24 小时), 抽取上清液, 回收乙醇浓缩至比重达 1.15-1.20 的浸膏。

(3) 称取蔗糖 300 重量份制成糖浆, 加入上述浸膏中煮沸, 加入适量苯甲酸钠 10℃以下静置 24 小时, 滤过, 加 0.3%的吐温 80 及水至 1000 体积单位, 混匀, 灌装至 10ml/支的玻璃瓶中, 灭菌即得本发明所制口服液 a。

实施例 2 本发明中药口服液 b 的制备

(1) 按下列重量配比称取各组分:

板兰根 180 重量份	黄芩 400 重量份
梔子 250 重量份	黄柏 150 重量份
胖大海 50 重量份	

(2) 按上述重量配比称取五味药材, 拣去杂质, 用水洗净泥土、灰尘, 加入生药 8 倍量水, 浸泡 2 小时后煮提, 以水开计算时间。第一次煮提 2 小时; 第二次加入 6 倍量水煮提 1 小时; 第三次加入 6 倍量水煮提 1 小时; 合并三次提取液, 放置过夜, 抽取上清液, 加入乙醇, 按常规方法进行醇沉, 使含醇量达 70%, 回收乙醇浓缩至 1.10-1.20 的浸膏。

(3) 称取蔗糖 350 重量份制成糖浆, 加入上述浸膏中煮沸, 加入适量苯甲酸钠 10℃以下静置 24 小时, 滤过, 加 0.5%的吐温 80 及水至 1000 体积单位, 混匀, 灌装, 灭菌即得本发明所制口服液 b。

实施例 3 本发明中药颗粒剂 c 的制备

(1) 按下列重量配比称取各组分:

板兰根 420 重量份	黄芩 160 重量份
梔子 180 重量份	黄柏 200 重量份
胖大海 160 重量份	

(2) 按上述重量配比称取五味药材, 拣去杂质, 用水洗净泥土、灰尘, 加入生药 8 倍量水, 浸泡 2 小时后煮提, 以水开计算时间。第一次煮提 2 小时; 第二次加入 6 倍量水煮提 1.5 小时; 第三次加入 6 倍量水煮提 1 小时; 合并三次提取液, 滤过, 浓缩至 1.10-1.20 的浸膏, 加入乙醇, 使醇浓度达 60%, 进行醇沉, 回收乙醇, 浓缩至 1.38-1.42 的清膏。

(3) 称取蔗糖, 粉碎过 100 目筛, 以 2: 1 的比例加入清膏中制软材, 14 目制粒, 干燥, 整粒, 即得本发明所制得的颗粒剂 C。

动物实验例 1 本发明口服液 a 的动物急性毒性试验:

用本发明口服液 a 进行一次最大耐受量实验给药后动物的毒性反应。

试验动物 ICR 品系小白鼠 20 只, 雌雄各半, 灌胃口服液 a 100g/kg/只/日, 分两次给药 (按生药计算, 相当于临床用量的 200 倍), 给药前后动物未出现明显毒副反应, 连续观察 7 天, 动物无死亡, 亦无异常表现。

实验表明: 口服液 a 对实验动物无明显毒性, 提示该药临床应用是安全的。

动物实验例 2 本发明口服液 a 的长期毒性试验:

连续 250 天对大白鼠灌胃给予本发明口服液 a 所产生的毒性反应进行长期试验, 通过观察首先出现的症状和严重程度, 毒副反应的靶器官及其恢复和发展情况, 确定无毒反应剂量, 为拟定人用安全剂量提供参考。

选健康大白鼠 60 只, 随机分为 3 组, 每组 20 只, 雌雄各半。对照组用蒸馏水等容量灌胃; 本发明口服液 a 大剂量组用 30g/kg 灌胃 (按生药计算), 约相当于临床成人每日拟用量的 60 倍; 小剂量组用 5g/kg 灌胃 (按生药计算), 约相当于临床成人每日拟用量的 10 倍。

每天灌胃给药 1 次, 与临床给药途径一致。实验期间观察大鼠的一般状况, 分别于给药前及停药 24 小时后测体重及大小便, 取血检测 SGPT、BUN 及血常规。给药 25 天后每组处死一半动物 (10 只), 取心、肝、脾、肺、肾、肾上腺、脑、胃、大肠、小肠、肠系膜、淋巴结、睾丸、卵巢送病检。停药 21 天后全部处死, 如上送病检。

1、一般状况及体重变化: 逐日观察各组大鼠的神态、活动、分泌物、饮食、粪便、毛发、皮肤等, 未见明显异常变化, 见曲线图 1。

2、血液学检查: 各剂量组 Hb、RBC、WBC 白细胞分类及网织红细胞计数, 均无明显变化, 各给药组与对照组比较无明显差异 ($P < 0.05$), 见表 2-表 6。

3、SGPT 及 BUM 检查结果: 各剂量组与对照组无明显差异 ($P < 0.05$), 见表 7-表 8。

4、给药 25 天及停药 21 天后, 各剂量组的大鼠肉眼观察, 未见异常, 各剂量组的病检脏器与对照组比较无明显病理改变

5、给药 25 天及停药 21 天后, 脏器系数计算结果, 各剂量组大鼠脏器系数与对照组比较无明显差异 ($P < 0.05$)。

实验表明, 本发明口服液 a 临床应用是安全的。

动物实验 3 本发明口服液 a 与功能主治有关的主要药效学试验

对本发明口服液 a 的解热、抗炎、镇痛、抗菌、抗病毒作用进行了试验，为正确评价其药理作用及有效性提供了依据。

(一) 解热作用

1、对伤寒、副伤寒三联菌苗所致家兔体温上升的影响

取体重 $2.0 \pm 0.5\text{kg}$ ，体温在 $38.3 \sim 39.6^\circ\text{C}$ 范围内的家兔，隔 1h 测一次肛温，共测 2 次均值作为正常值，由耳静脉注射伤寒、副作寒三联菌苗 0.5ml/kg ，1h 后择其体温上升 1.0°C 以上者随机分为蓝芩口服液大剂量组 5g/kg ，对蓝芩口服液小剂量组 2.5g/kg ，抗病毒口服液组 5ml/kg ，生理盐水对照组。每组 6 只，以上各组均灌胃给药，给药后每隔 1h 测体温 1 次，共测 6 次，结果表明蓝芩口服液有明显的退热作用，其退热效果以 3h、4h、5h 最好，见图 1 蓝芩口服液的退热作用图及表 9。

图 1 中 1、蓝芩口服液大剂量组，2、蓝芩口服液小剂量组，3、抗病毒口服液，4、生理盐水对照组。

2、对鲜啤酒酵母所致热大鼠体温的影响

选体重 $180 \pm 20.5\text{g}$ ，体温 $36.6 \sim 38.3^\circ\text{C}$ 范围内的正常雄性大鼠，药前测二次正常体温，其均值作为正常值，于大鼠背部皮下注射 15% 的啤酒酵母悬液 $2.5\text{ml}/100\text{g}$ ，4h 后择其体温上升 0.8°C 以上者随机分为蓝芩口服液大剂量组 (10g/kg) (相当于生药材量，以下同)，小剂量组 (5g/kg)，抗病毒口服液组 (10ml/kg)，对照组给等容量蒸馏水，每组 10 只鼠，以上各组均灌胃给药，药后每隔 1h 测 1 次体温，共测 4 次，实验表明，蓝芩口服液对鲜啤酒酵母致热大鼠有较好的退热作用，与对照组比 $P < 0.05$ ，见表 10。

(二) 抗炎作用

1、对二甲苯所致小鼠耳廓肿胀的影响

取体重 $18 \pm 2\text{g}$ ，雄性小鼠 40 只，随机分为蓝芩口服液大剂量组 (50g/kg)，小剂量组 (15g/kg)，消炎痛组 (5.6mg/kg) 和生理盐水对照组。连续给药 3 天，末次给药后 1 小时，将 $30\mu\text{l}$ 的二甲苯涂于小鼠右耳廓致炎，左耳廓作为对照，致炎 2 小时后，用直径 9mm 打孔器在相同部位取下左、右耳片，称重，计算左右耳片重量差为肿胀率。结果蓝芩口服液对小鼠耳廓肿胀有明显的抑制作用，结果见表 11。

2、对大鼠棉球肉芽增生的影响

取 $140 \pm 5.2\text{g}$ 雄性大鼠 40 只，随机分为 4 组，按常规法将无菌棉球 ($25\text{mg}/$

个)植入左右腹股沟皮下各一个。手术后第二天给药,大剂量组 5g/kg,小剂量组 2.5g/kg,地塞米松 0.75mg/kg 及生理盐水组,连续给药 7 天,于第 8 天处死动物,解剖棉球肉芽肿,置 80℃烤箱中烤 5 小时后称重,计算肉芽肿抑制率。结果表明蓝芩口服液明显抑制大鼠棉球肉芽组织增生,见表 12。

3、对角叉菜胶所致大鼠足趾肿胀的影响

取 142 ± 5.6 g 雄性大鼠 40 只,随机分为 4 组(给药剂量同上),连续经药 5 天,末次给药前测各鼠后足基础值,给药 30 分钟后,在各鼠后两足跖部皮下注射 1%的角叉菜胶 0.05ml 致炎。分别测定致炎后 1、2、3、4、5 小时足容积,计算足肿胀率,与对照组比较。该药显示明显抗炎效应 ($P < 0.01$),见表 13。

(三)镇痛作用

选痛阈在 30 秒内,体重 20 ± 0.2 g 的健康雌性小鼠 40 只,随机分为 4 组,每组 10 只,分别为蓝芩口服液大剂量组(50g/kg),小剂量组(25g/kg),抗病毒口服液组(50ml/kg),对照组给等容量蒸馏水,以上各组均灌胃给药 1 次,实验时室温 18 ± 2 ℃,热板温度 55 ± 0.5 ℃。以小鼠舔后足作为痛反应指标,记录给药 60min, 120min, 180min 小鼠痛反应时间,实验表明,该药大剂量组有明显的镇痛作用,其作用在 120min 较好, $P < 0.05$ 见表 14。

(四)抑菌作用

(1)培养基:应用中国药典规定的无菌检验用培养基。

(2)菌液制备:取试验菌株普通琼脂斜面培养物各一白金耳,分别接种至 10ml 培养基中,培养 18~24 小时,实验前用灭菌生理盐水和肉汤将培养基稀释成 1:1000 备用。

取灭菌小试管若干支,每支加入 3ml 培养基,再加入不同浓度的菌液,每管药液浓度分别为 0.0625, 0.125, 0.25, 0.5, 1.0, 2.0g/ml。阳性对照为 1.0mg/ml 氟哌酸,然后各管加入等量的菌液。置 37℃培养箱内培养 24 小时后观察有无细菌生长。结果见表 15。

(五)对小鼠感染模型的抗菌实验

1、培养基的制备:牛肉膏 0.5g,蛋白胨。氯化钠 0.5g,蒸馏水加至 100ml,调 pH 值到 7.6,经 15P, 30min 蒸汽高压灭菌制成液体培养基。将液体培养基加入 2g 琼脂,制成斜面固体培养基。

2、小鼠体内感染菌液的制备:将生长于固体培养基上的金葡菌,表葡菌和肺炎杆菌的菌苔刮取少许,接种于 5ml 液体培养基上,置 37℃增菌培养 16h,再取 5ml 菌液接种于 50ml 液体培养基中,37℃培养 18h 后作为原菌液,使用时

用5%胃膜素(上海长城生化制药厂)将原菌液稀释成使80~100%小鼠致死的菌液浓度,作为感染菌液。

3、体内抗感染保护试验:选 20 ± 0.2 g小鼠腹腔注射感染菌液0.5ml/20g,感染后将小鼠随机分成蓝芩口服液大剂量组(50g/kg),小剂量组(12.5g/kg),阳性对照组给红霉素(广州白云山制药总厂)混悬液100mg/kg,阴性对照给药等容积蒸馏水。以上各组分别于感染后1h和6h灌胃给药,实验结果表明,蓝芩清咽口服液对小鼠金葡萄菌,表葡萄菌和肺炎杆菌的感染模型无明显体内抗感染保护效应,见表16,17,18。

(六) 抗病毒作用

(1)对甲型流感病毒的影响:半体内法 将药物稀释为1:5,1:10,1:20,1:40,阳性对照药为病毒灵,浓度1:100。药物与病毒直接作用,立刻接种于尿囊腔,结果见表19。

体内法 药物与病毒直接作用三小时后,采用鸡胚羊膜腔接种,结果其抗甲型病毒作用与半体内法的结果一致。

(2)对乙型流感病毒的影响:体内法药物浓度同上,结果见表20。

实验结果表明蓝芩口服液对甲、乙型流感病毒均有一定的抑制作用,其对甲型流感病毒的作用优于对乙型流感病毒的作用。

所有实验结果表明:蓝芩口服液有明显的退热作用,在本实验所用剂量下其作用强于抗病毒口服液。具有抗炎、消肿、镇痛、抑菌作用。具有明显的抗甲型流感病毒作用。

(七) 抗腺病毒实验

实验目的:蓝芩口服液对腺病毒抑制作用

实验用毒株:腺病毒3型(Ad_3)

实验材料与方法:

材料:1、蓝芩口服液:10ml/支

2、病毒唑:0.25mg/ml

3、细胞:HeLa细胞

方法:1、测定HeLa细胞对蓝芩口服液最大耐受浓度。

2、蓝芩口服液对 Ad_3 的抑制作用,将HeLa细胞常规接种于96孔微量细胞板,5%CO₂培养24小时后,各孔分别加入100TCID₅₀ Ad_3 病毒液,吸附2小时,洗掉病毒液,加入无毒界限以下不同浓度的药液,同时设病毒对照,细胞对照,药物对照,阳性药物病毒唑对照,在5%CO₂37℃继续接着24小时后,计

数细胞上形成的空斑数目。

蓝芩口服液对 Ad₃ 的致细胞病变作用具有抑制作用,其作用与其浓度呈正相关,见表 21。

结论: 蓝芩口服液对 Ad₃ 的致细胞病变作用具有抑制作用。

临床应用

本发明口服液 a 治疗急性咽炎 307 例临床观察

采用随机分组,单盲对照试验用本发明口服液 a 治疗 307 例急性咽炎的临床病例,临床治愈 105 例 (34.20%), 显效 102 例 (33.22%)。对照组 (银黄口服液) 102 例: 临床治愈 21 例 (20.59%), 显效 32 例 (31.37%)。治疗组优于对照组。

一般资料

一、性别分布

根据上述症状舌苔脉象分析符合肺胃热盛证候的辨证。

试验方法

一、病例选择

(一)、急性咽炎西医诊数据标准

1、病史: 因受凉、疲劳、烟酒过度及各种物理化学因素而诱发。急性发病。

2、症状:

(1) 主症: 咽痛、咽干、吞咽痛、咽部灼热。

(2) 次症: 发热、口渴欲饮、咳嗽痰粘稠、食欲不振。

3、体征: (1)咽粘膜充血、红肿; (2)咽后壁淋巴滤泡和咽侧索红肿; (3)咽粘膜脓点散状分布; (4)悬雍垂、软腭红肿; (5)颌下淋巴结肿大, 压痛。

诊断时必须有急性发病史, 主症中二条, 兼体征中任何一条。

(二) 中医辨证: 肺胃热盛证。

咽干、咽痛、口干渴喜饮、发热或不发热, 可有咳嗽、有痰则粘稠、大便干、小便黄、舌质红、苔薄黄、脉数或滑数。

(三) 病情轻重分级:

1、主症: 咽重、咽干。

轻 (+) 5 分 微痛、咽干、咽部灼热。

中 (++) 6 分 咽痛伴吞咽痛。

重 (++) 7 分 咽痛剧烈连及耳部。

2、次症

轻(+) 2分: 发热或不发热口不渴。

中(++) 3分 发热或不发热、咽干、口微渴、咳嗽

重(+++) 4分 发热、口渴欲饮、咳嗽、食欲不振、大便干、小便黄。

3、体征

轻(+) 4分: 仅有咽粘膜充血;

中(++) 5分: 咽粘膜充血, 咽后壁淋巴滤泡和咽侧索红肿;

重(+++) 6分: “中”的内容加悬雍垂红肿, 咽粘膜脓点散状分布。

4、舌脉象: 舌质红 1分, 苔薄黄 1分, 脉数或滑数 1分。

5、病情轻重分级

轻 ≤ 13分 中: 14 ~ 18分 重: ≥ 19分

(四) 病例选择标准

1、纳入标准;

(1)符合上述诊断及辨证标准者;

(2)发病在 48 小时以内者;

(3)18 ~ 65 岁患者;

2、排除标准

(1)<18 岁>65 岁患者

(2)孕妇、哺乳妇, 过敏体质者

(3)因麻疹猩红热、流感及粒细胞缺乏症, 传染性单核细胞增多症, 血友病引起的咽部症状或咽炎。精神病患者。

(4)合并有严重心脑血管、肝、肾严重疾病者。

二、观测指标

(一) 安全性观测指标

1、一般体格检查, 包括有无不良反应的临床表现;

2、血尿便常规;

3、肝功(GPT、TTT) 肾功(BUN)。

(二) 治疗性观测

1、相关症状体征(见观察表)

2、体温

3、白血球及分类

4、咽拭子培养

三、治疗方法

(一)、随机分组, 单盲对照试验方法

(二)、分组及用药

治疗组: 300例, 口服蓝芩口服液, 每次20ml, 每日三次。

对照组: 100例, 口服银黄口服液, 每次20ml, 每日三次。

(三)、4天为1疗程

(四)、疗程内停用其它清热解毒利咽止痛药物及抗菌素等。

四、疗效判定标准

临床痊愈: 3天以内症状减轻, 4天以内症状体征消失, 理化检查正常, 总积分减少90%以上。

显效: 4天以内症状体征明显减轻, 总积分减少70%~80%。

有效: 4天以内症状体征有所减轻, 总积分减少30%~69%。

无效: 4天以内症状体征无改善或加重, 总积分减少30%以下。

五、剔除病例标准

- 1、非疗效原因及不良反应而疗程中停药者;
- 2、加用其它同类药物及抗菌素者;
- 3、资料不全不能统计总结者。

试验结果

一、综合疗效比较

两组总显效率对比: $U=2.82$ $P<0.01$, 差异有高度显著性, 治疗组优于对照组。

开放治疗组与对照组总显效相比: $U=2.16$ $P<0.05$, 差异有显著性。开放治疗组疗效亦优于对照组。

二、治疗组病情轻重与疗效的关系

总显效率: 轻中对比: $U=0.88$ $P>0.05$, 差异无显著性, 疗效相似。

轻重对比: $U=2.84$ $P<0.01$, 差异有高度显著性。

中度对比: $U=2.60$ $P<0.01$, 差异有高度显著性。

轻中病人较重症病人疗效好。

三、症状舌苔脉象消失情况比较

二药对肺胃热盛证的症状: 舌苔脉象均有良好的缓解作用。治疗组对咽痛, 发热, 舌苔薄黄治疗消失率更高。

四、体征改善情况

二药对急性咽炎的咽部体征均有良好的缓解作用。蓝芩口服液对咽部充血

红肿疗效更好些。

五、治疗前后白血球变化

二药对病人增高的白血球，治疗后均能使大部分病人恢复正常。

六、咽拭子培养

治疗组病人有 114 例进行咽拭子细菌培养，17 例有致病菌生长，经治疗后 13 例转阴。

七、主要症状（咽痛）起效时间比较

$t=2.58$ $P<0.01$ 差异有高度显著性，治疗组起效时间明显短于对照组。

八、痊愈病人痊愈时间（以天计）比较

$t=2.82$ $P<0.01$ 差异有高度显著性。治疗组痊愈病人的痊愈时间明显短于对照组。

安全性评估

1、治疗组 307 例在治疗中，只有 2 例出现轻度腹泻，分别发生在第 24 小时后和 30 小时，未停药，亦未做其他处理，而自行缓解。可能与素体脾胃虚寒有关。

2、在试验中，有 130 例和 93 例病人分别做了治疗前后的肝肾功能检查，均正常，未发现异常变化。

典型病例

例 1: ×××, 男, 27 岁, 咽痛, 咽干伴高热、头痛 2 天。患者因疲劳受凉引起咽部灼热、疼痛、咽干、口渴喜饮、伴有吞咽疼痛, 连及耳部, 伴有发热, 偶有干咳, 有痰不易咳出。纳差, 小便黄少。查体: T: 39℃ HR: 100/分, 律整, 双肺吸呼音清。咽部粘膜充血明显, 咽后壁淋巴滤泡水肿, 咽侧索红肿。舌质红, 苔薄黄, 脉滑数。实验室检查: WBC: $12.6 \times 10^9/L$, L14%, N86%, 咽拭子培养阴性, 尿常规正常。中医诊断: 风热喉痹、西医诊断: 急性咽炎, 治以清热、解毒利咽、消肿, 予蓝芩口服液 20 毫升, 日三次口服。服药后当天晚上咽痛减轻, 体温降至 37.8℃。第二天咽部体征改善, 体温 37℃, 第三天早上咽痛已消失, 体温 36.8℃, 咽部体征已基本恢复正常。复查咽拭子培养阴性, WBC $6.3 \times 10^9/L$, L28%, N71%, M1%, 尿常规(一)。服药期间无不良反应。

例 2: ××, 男, 42 岁, 咽痛 2 天, 伴吞咽痛、咽干灼热痛。全身见发热 T37.5℃, 大便干, 小便黄。查体: 舌质红、苔薄黄、脉数。咽粘膜充血, 咽后壁滤泡红肿。中医诊断: 风热喉痹(肺胃热盛证), 西医诊断: 急性咽炎。治宜

清热解毒，消肿利咽，予蓝芩口服液 20ml，每日 3 次。24 小时后咽痛减轻，吞咽痛已消失。口渴欲饮，大便干，小便黄等症状有改善，体温恢复正常为 36.5℃。48 小时后舌质红，苔薄黄，咽粘膜充血，咽后壁滤泡红肿明显好转。72 小时病人诸症消失，病告痊愈。复查血尿常规。肝肾功能及咽拭子培养均正常。服药过程中无明显不良反应。

表 1. 对大鼠体重的影响 (g)

组别	剂量 (g/kg)	检 测 时 间		
		给药前	给药 25 天	停药 21 天
大剂量	30	152.0 ± 17.0	188.5 ± 30.4	256.2 ± 46.7
小剂量	5	155.1 ± 19.5	204.7 ± 36.3	275.9 ± 56.2
对照	--	155.5 ± 25.0	195.3 ± 31.2	290.8 ± 38.3

表 2. 对大鼠网织红细胞的影响 (X ± SD)

组别	剂量 (g/k g)	检 测 时 间		
		给药前	给药 25 天	停药 21 天
大剂量	30	0.0018 ± 0.0013	0.0013 ± 0.0007	0.0011 ± 0.0008
小剂量	5	0.0019 ± 0.0011	0.0013 ± 0.0008	0.0011 ± 0.0005
对照	--	0.0018 ± 0.0009	0.0015 ± 0.0011	0.0009 ± 0.0008

表 3. 对大鼠 RBC 的影响 (X10⁹个 X ± SD)

组别	剂量 (g/kg)	检 测 时 间		
		给药前	给药 25 天	停药 21 天
大剂量	30	6.3 ± 0.431	6.8 ± 0.418	6.3 ± 0.545
小剂量	5	6.5 ± 0.862	6.9 ± 0.298	6.8 ± 0.543
对照	--	6.4 ± 0.818	6.7 ± 0.275	6.7 ± 0.929

表 4. 对大鼠 WBC 的影响 ($\times 10^9$ 个/LX \pm SD)

组别	剂量 (g/kg)	检测时间		
		给药前	给药 25 天	停药 21 天
大剂量	30	11.0 \pm 3.2	14.9 \pm 3.6	10.3 \pm 2.4
小剂量	5	9.6 \pm 2.6	12.9 \pm 2.3	10.1 \pm 2.1
对照	--	10.4 \pm 1.9	13.2 \pm 3.5	9.3 \pm 2.3

表 5. 对大鼠白细胞分类的影响 (%X \pm SD)

组别	剂量 (g/kg)	检测时间			
		给药前	给药 25 天	停药 21 天	
大剂量	L	30	80.25 \pm 5.37	75.35 \pm 6.58	78.00 \pm 3.97
	N		15.25 \pm 5.09	20.45 \pm 6.36	17.30 \pm 4.64
	M		4.60 \pm 2.35	4.20 \pm 2.02	4.70 \pm 2.36
小剂量	L	5	76.00 \pm 13.03	780.5 \pm 8.64	78.7 \pm 10.64
	N		17.11 \pm 5.90	19.25 \pm 8.49	18.8 \pm 10.71
	M		4.11 \pm 2.22	3.11 \pm 1.78	2.5 \pm 0.53
对照	L	---	78.95 \pm 6.84	79.32 \pm 6.21	81.29 \pm 3.04
	N		17.11 \pm 5.90	15.16 \pm 5.63	16.71 \pm 1.89
	M		3.95 \pm 2.09	5.42 \pm 2.69	2.71 \pm 0.76

表 6. 对大鼠血色素的影响 (g/LX \pm SD n=20)

组别	剂量 (g/kg)	检测时间		
		给药前	给药 25 天	停药 21 天
大剂量	30	147.3 \pm 33.7	153.1 \pm 14.2	136.5 \pm 7.7
小剂量	5	143.7 \pm 10.6	139.6 \pm 9.4	134.8 \pm 5.1
对照	--	132.3 \pm 11.3	151.2 \pm 9.5	136.9 \pm 8.7

表 7. 对大鼠 SGPT 的影响 ($\text{mmol}\cdot\text{s}^{-1}/\text{LX}\pm\text{SD}$ $n=20$)

组别	剂 量 (g/kg)	检 测 时 间		
		给药前	给药 25 天	停药 21 天
大剂量	30	461.1 ± 100.4	449.5 ± 83.2	453.9 ± 88.2
小剂量	5	466.9 ± 93.5	443.1 ± 85.5	454.1 ± 76.2
对照	--	452.4 ± 80.3	440.1 ± 108.1	465.7 ± 102.5

表 8. 对大鼠 BUM 的影响 ($\text{mmol}/\text{LX}\pm\text{SD}$ $n=20$)

组别	剂 量 (g/kg)	检 测 时 间		
		给药前	给药 25 天	停药 21 天
大剂量	30	3.8 ± 0.60	4.2 ± 0.63	2.7 ± 0.78
小剂量	5	3.9 ± 0.57	4.0 ± 0.49	3.7 ± 1.30
对照	--	3.3.4 ± 0.50	4.6 ± 0.83	3.4 ± 0.88

表 9: 蓝芩口服液对致热家兔的退热作用

组别	剂 量 (g/kg)	正常体 温 ($^{\circ}\text{C}$)	致热体 温 ($^{\circ}\text{C}$)	给药后体温 ($^{\circ}\text{C}$)					
				1h	2h	3h	4h	5h	6h
蓝芩 口服 液	5	39.20 ± 0.22	40.09 ± 0.45	41.09 ± 0.11	41.09 ± 0.11	40.28 ± 0.20	39.80 ± 0.48	39.66 ± 0.46	39.82 ± 0.60
蓝芩 口服 液	2.5	39.20 ± 0.20	40.33 ± 0.24	41.12 ± 0.60	40.81 ± 0.49	40.34 ± 0.31	39.92 ± 0.46	39.80 ± 0.52	39.88 ± 0.49
抗病 毒口 服液	5	39.20 ± 0.39	40.32 ± 0.46	41.08 ± 0.38	40.92 ± 0.41	40.30 ± 0.37	39.88 ± 0.41	39.73 ± 0.32	39.85 ± 0.35
对照 组	-	39.20 ± 0.08	40.23 ± 0.15	41.15 ± 0.35	41.10 ± 0.27	40.66 ± 0.27	40.32 ± 0.15	40.22 ± 0.11	40.17 ± 0.25

$P < 0.05$ (与对照组相比)

表 10: 蓝芩口服液对致热大鼠的退热作用 (n=10 $\bar{X} \pm SD$)

组别	剂量 (g/kg)	正常体 温 (°C)	致热体 温 (°C)	给药后体温 (°C)			
				1h	2h	3h	4h
蓝芩口 服液	10	38.07± 0.41	39.54± 0.46	38.95± 0.44	38.92± 0.42	38.84± 0.42	38.80± 0.40
蓝芩口 服液	5	38.09± 0.34	39.58± 0.42	39.36± 0.08	39.36± 0.13	39.36± 0.17	39.25± 0.19
抗病毒 口服液	10	38.03± 0.33	39.51± 0.54	38.94± 0.40	38.91± 0.38	38.84± 0.39	38.81± 0.41
对照组	-	38.06± 0.43	39.53± 0.43	39.34± 0.39	39.54± 0.30	39.45± 0.25	39.47± 0.22

P<0.05 (与对照组相比)

表 11: 对二甲苯致小鼠耳廓肿胀实验结果

组别	剂 量 (g/kg)	鼠 数 (只)	左、右耳片重量 差 (mg· $\bar{X} \pm SD$)	抑 制 率 (%)	P 值
生理盐水	—	10	25.8±7.5	—	—
蓝芩口服液	50	10	10.9±4.8	57.75	<0.01
蓝芩口服液	15	10	12.8±3.9	50.93	<0.01
消炎痛	5.6	10	9.8±6.2	62.01	<0.01

表 12: 对大鼠棉球肉芽增生实验结果

组别	剂量 (g/k g)	鼠数 (只)	左、右耳片重量 差 (mg·X ± SD)	抑 制 率 (%)	P 值
生理盐水	—	10	88.38 ± 16.38	—	—
蓝芩口服液	5	10	64.04 ± 13.24	27.54	<0.01
蓝芩口服液	2.5	10	72.00 ± 13.93	18.53	<0.05
消炎痛	0.75m g	10	45.73 ± 16.86	48.26	<0.001

表 13: 对角叉莱胶致大鼠足跖肿胀实验结果

组别	剂 量 (g/k g)	动 物 数 (只)	给药后体温 (°C)				
			1h	2h	3h	4h	5h
生理盐水	—	10	28.42 ± 11.29	56.33 ± 14.97	59.67 ± 14.97	58.83 ± 14.29	47.17 ± 18.77
			11.64 ± 13.56**	25.93 ± 11.24**	34.43 ± 8.85**	38.57 ± 10.22**	38.07 ± 10.37
蓝芩口服液	5	10	19.43 ± 11.65	35.15 ± 18.38*	54.86 ± 26.51	51.21 ± 20.70	40.57 ± 21.76
			7.40 ± 11.99**	33.30 ± 12.86**	18.00 ± 13.03**	20.05 ± 13.96	16.60 ± 14.80**

**P<0.01 * P<0.05 (与对照组比)

表 14: 蓝芩口服液对小鼠痛阈的影响 (n=10 X ± SD)

组别	剂 量 (g/k g)	痛 阈 (s)	给药后痛阈 (s)		
			60min	120	180 min
蓝芩口服液	50	25.2 ± 2.9	33.6 ± 7.4	37.5 ± 9.8	29.6 ± 3.3
蓝芩口服液	25	23.1 ± 3.2	29.0 ± 9.3	31.2 ± 9.6	21.9 ± 9.2

抗病毒口服液	50	22.0 ± 3.8	33.0 ± 3.6	35.7 ± 7.0	31.0 ± 5.9
消炎痛	—	25.2 ± 2.6	29.0 ± 6.9	27.2 ± 7.5	29.6 ± 3.3

*P<0.05 与对照组比较

表 15: 蓝芩口服液抑菌试验结果

菌种	蓝芩口服液浓度 (mg/ml)						氟派酸 (1.0ng/ml)	MIC	药物 对照	菌株 对照	接着基 对照
	62.5	125	250	500	1000	2000					
金黄色葡萄球菌	+++	+++	+	-	-	-	-	500	-	+++	-
白色葡萄球菌	+++	+++	+	-	-	-	-	500	-	+++	-
白色念球菌	+++	+++	+	+	-	-	-	1000	-	+++	-
肺炎双球菌	+++	+++	+	+	-	-	-	1000	-	+++	-
大肠杆菌	+++	+++	+	+	+	-	-	2000	-	+++	-

注: (-) 无细菌生长, (+) 有少量细菌生长, (+++) 有大量细菌生长

表 16: 蓝芩口服液对金葡菌感染模型的体内保护试验

组别	剂量	动物数 (只)	时间 (h)	存活数 (只)	死亡数 (只)	存活率%
蓝芩口服液	50g/kg	10	24	1	9	0
			48	0	10	
蓝芩口服液	12.5g/kg	10	24	0	10	0
			48	0	10	
红霉素混悬液	100mg/kg	10	24	9	1	80
			48	8	2	
对照组	—	10	24	0	10	0
			48	0	10	

表 17: 蓝芩口服液对表葡菌感染模型的体内保护试验

组别	剂量	动物数 (只)	时间 (h)	存活数 (只)	死亡数 (只)	存活率%
蓝芩口服液	50g/kg	10	24	4	6	30
			48	3	7	
蓝芩口服液	12.5g/kg	10	24	1	9	10
			48	1	9	
红霉素混悬液	100mg/kg	10	24	8	2	60
			48	6	4	
对照组	—	10	24	2	8	20
			48	2	8	

表 18: 蓝芩口服液对肺炎杆菌感染模型的体内保护试验

组别	剂量	动物数 (只)	时间 (h)	存活数 (只)	死亡数 (只)	存活率%
蓝芩口服液	50g/kg	10	24	2	8	10
			48	1	9	
蓝芩口服液	12.5g/kg	10	24	1	9	0
			48	0	10	
红霉素混悬液	100mg/kg	10	24	9	1	80
			48	8	2	
对照组	—	10	24	1	9	0
			48	0	10	

表 19: 对甲型流感病毒的作用

组别	药物浓度 (g)	病毒液 (份)	结果
病毒灵	0.01	1	—
A	1.0	1	—
B	0.2	1	—
C	0.1	1	—
D	0.05	1	+
E	0.025	1	+++

表 20: 对乙型流感病毒的作用

组别	药物浓度 (g)	病毒液 (份)	结果
病毒灵	0.01	1	—
A	1.0	1	—
B	0.2	1	—
C	0.1	1	+
D	0.05	1	++
E	0.025	1	+++

注: (—) 完全抑制病毒生长, (+) 少量病毒生长, (++) 少量病毒被抑制, (+++) 病毒不能被抑制

结果: 1、Hela 细胞对蓝芩口服液最大耐受浓度, 见曲线表 35 蓝芩口服液的无毒剂量。提示 5%浓度的蓝芩口服液为 Hela 细胞的最大无毒剂量。

表 21: 蓝芩口服液对 Ad₃的抑制作用

	蓝芩口服液浓度 (%)				Ad ₃ 对照	细胞 对照	药物 对照 (5%)	病毒唑阳性对 照 (0.25mg/ml)
	5	2.5	1.25	0.62				
空斑数	28.5	44	50	53	61	0	0	8

注: 与 Ad₃的对照组相比 $P < 0.05$

表 22: 性别分布表

组别	例数	男	女	男:女
治疗组	307	171	136	1.26:1
对照组	102	54	48	1.25:1

$X^2=0.29$ $P > 0.05$ 二组有可比性。

二、年龄分布

表 23: 年龄分布表

组别	总例数	18~	31~	41~	51~	60~65
治疗组	307	74	80	64	51	38
对照组	102	20	28	25	12	17

$X^2=3.39$ $P>0.05$ 二组差异无显著性，有可比性。治疗组最小年龄 18 岁，最大年龄 65 岁，对照组最小年龄 18 岁，最大年龄 65 岁。

三、病程比较

表 24: 病程分析表

组别	总例数	1 天	2 天
治疗组	307	183	124
对照组	102	50	52

$X^2=3.50$ $P>0.05$ 。差异无明显显著性。二组有可比性。

四、病情比较

表 25: 病情分布表

组别	总例数	轻	中	重
治疗组	307	51	211	45
对照组	102	16	72	14

$X^2=0.25$ $P>0.05$ ，差异无显著性，二组有可比性。

五、中医症状舌苔脉象

表 26: 中医症状舌苔脉象分析表

症状	咽干	咽痛	口渴欲饮	发热	咳嗽及痰粘稠	食欲不振	大便干	小便黄	舌苔薄黄	脉数	脉滑数
治疗组	303	304	288	98	120	97	119	153	281	160	115
对照组	86	102	77	17	31	27	34	69	83	62	33

表 27: 总疗效分析表

组别	n	痊愈(%)	显效(%)	有效(%)	无效(%)
治疗组	307	105 (34.20)	102 (33.22)	79 (25.73)	21 (6.84)
对照组	102	21 (20.59)	32 (31.37)	41 (40.20)	8 (7.84)

表 28: 治疗组病性轻重分析表

组别	病情	n	痊愈	显效	有效	无效	总有效率(%)	总显效率(%)
治疗组	轻	51	23	15	10	3	94.12	76.0
	中	211	70	76	55	10	95.26	69.19
	重	45	11	11	15	8	82.22	48.89

表 29: 症状舌苔脉象消失比较表

症状		咽干	咽痛	口渴欲饮	发热	咳嗽及痰粘稠	食欲不振	大便干	小便黄	舌苔薄黄	脉数	脉滑数
治疗组	疗前	303	304	288	98	120	97	119	153	281	160	115
	疗后	31	70	33	8	41	25	18	17	73	13	14
	消失率%	87.77	76.97	88.54	91.84	65.83	74.23	84.87	88.89	74.02	91.88	87.83
对照组	疗前	86	102	77	17	31	27	34	69	83	62	33
	疗后	28	48	12	6	12	15	4	15	50	17	7
	消失率%	85.67	52.94	84.42	64.71	61.29	44.44	88.23	76.26	39.96	72.58	78.78
P		>0.05	<0.05	>0.05	<0.01	>0.05	<0.01	<0.05	<0.05	>0.01	<0.05	>0.05

表 30: 症状改善情况表

体症		咽粘膜充血	咽后壁滤泡红肿	咽侧索红肿	软腭红肿	脓点散状分布
治疗组	疗前	307	193	108	34	11
	疗后	102	49	24	8	4
	消失率(%)	66.78	74.61	77.78	76.47	63.64
对照组	疗前	102	45	12	6	3
	疗后	70	11	6	2	2
	消失率(%)	31.37	75.56	50.00	66.67	33.33
P		<0.01	>0.05	<0.05	>0.05	<0.01

表 31: 白血球变化表

组别	疗前异常 (例)	疗后异常 (例)	疗后恢复正常(例)
治疗组	62	9	51
对照组	13	4	9

$X^2=2.047$ $P>0.05$

表 32: 治疗咽痛起效时间 (以小时计) 对比表

	例数	起效时间 (X±SD)
治疗组	307	40.45±19.51
对照组	102	46.15±18.91

表 33: 痊愈病人痊愈时间对比表

	例数	起效时间 (X±SD)
治疗组	105	2.83±0.72
对照组	21	3.31±0.70

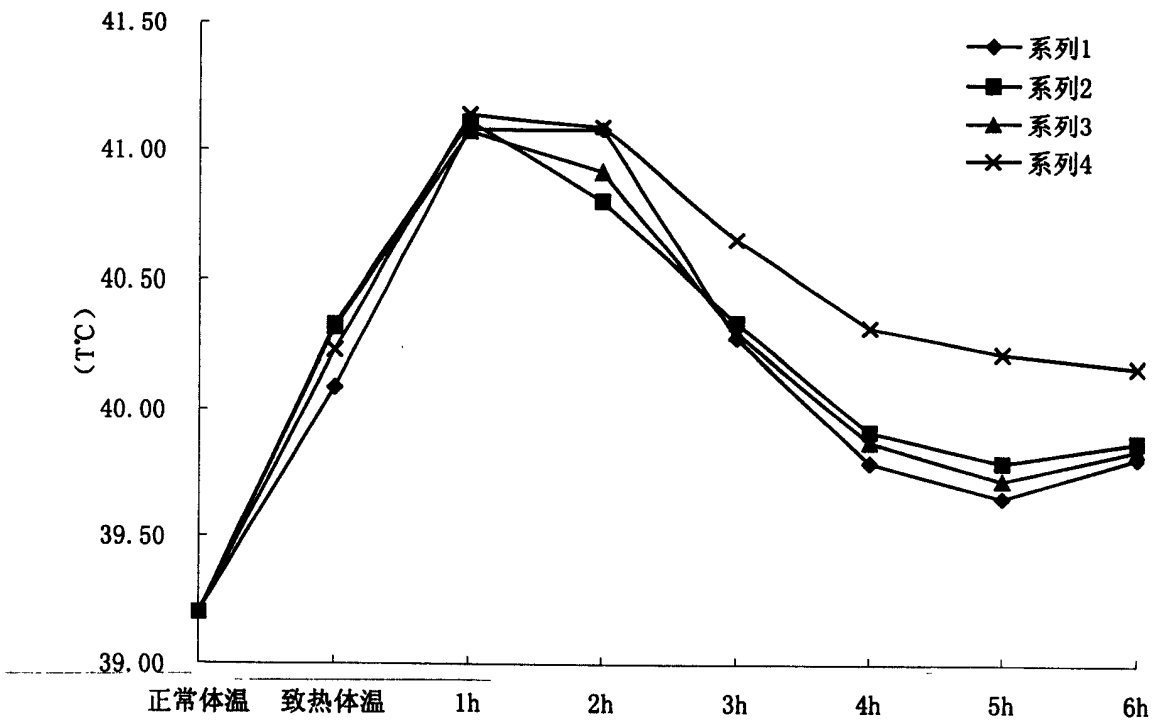


图 1

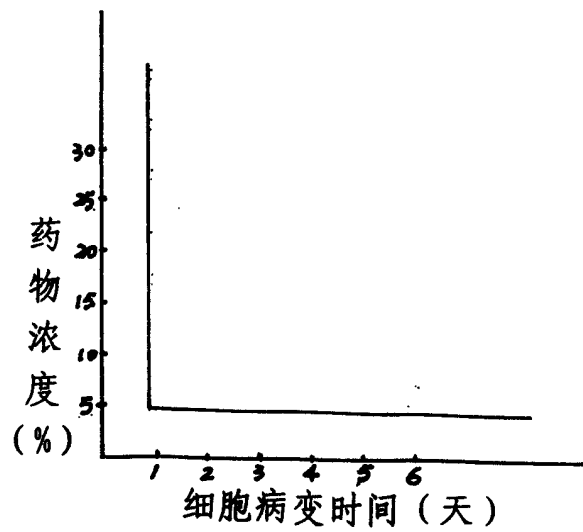


图 2