

金嗓利咽丸/胶囊治疗慢性咽喉炎的临床综合评价

周甜甜¹, 阮岩², 胡晶^{1*}, 廖星^{3*}

- (1. 首都医科大学 附属北京中医医院/北京市中医药研究所/北京中医药循证医学中心, 北京 100191; 2. 广州中医药大学 第一附属医院, 广东 广州 510006; 3. 中国中医科学院 中医临床基础医学研究所 循证医学基础研究室, 北京 100700)

[摘要] 该研究基于《中成药临床综合评价指南(2022年版试行)》构建的中成药临床综合评估体系,开展金嗓利咽丸/胶囊与另一种常用同类中成药(简称A药)的临床综合价值对比分析。结果显示,①有效性方面,金嗓利咽丸/胶囊具有抑菌、抗炎、镇痛的作用,可提高治疗慢性咽喉炎和干燥性慢性咽喉炎的总有效率,相较于对照组起效更快;②安全性方面,药物未见急性毒性和长期毒性,不良反应发生率低,症状较轻,停药可缓解,风险可控;③经济性方面,金嗓利咽丸/胶囊例均疗程药品费用低于A药,金嗓利咽丸联合金嗓清音丸与常规治疗相比的增量成本-效果比(incremental cost-effectiveness ratio, ICER)为-39.97元,以及金嗓利咽丸与阿莫西林胶囊相比 ICER 为 0.01 元,具有成本-效果优势;④创新性方面,药物组方合理,适应证更为广泛,满足临床需求,获 4 项专利,制造技术先进;⑤适宜性方面,药物储存和服用方法便捷,用药原则更为明晰;⑥可及性方面,药物储备充分,经济负担低,具有环境可承载性。综合价值量化评估(百分制)金嗓利咽丸/胶囊 79.10 分, A 药 67.93 分。专家组审议意见为 A 类,推荐可直接转化为决策使用。针对金嗓利咽丸/胶囊系统全面的临床综合评价结果,突显金嗓利咽丸/胶囊在治疗慢性咽喉炎的临床优势,为未来该药在临床与基础上开展更深入的规范化研究奠定基础。

[关键词] 金嗓利咽丸; 金嗓利咽胶囊; 中成药; 临床综合评价; 慢性咽喉炎

Clinical comprehensive evaluation of Jinsang Liyan Pills/Capsules in treatment of chronic pharyngitis

ZHOU Tian-tian¹, RUAN Yan², HU Jing^{1*}, LIAO Xing^{3*}

- (1. Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University/Beijing Institute of Chinese Medicine/Beijing Evidence-based Chinese Medicine Center, Beijing 100191, China; 2. the First Clinical Hospital of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510006, China; 3. Center for Evidence-based Medicine, Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

[Abstract] According to the *Guidelines for clinical comprehensive evaluation of Chinese patent medicine* (2022 version), this study comprehensively compared the clinical value of Jinsang Liyan Pills/Capsules with that of another commonly used Chinese patent medicine (drug A). ①Effectiveness: Jinsang Liyan Pills/Capsules had antimicrobial, anti-inflammatory, and pain-relieving effects and can improve the total response rate in the treatment of chronic pharyngitis. Moreover, they took effect faster than the control group. ②Safety: Jinsang Liyan Pills/Capsules did not cause acute toxicity and long-term toxicity, with low incidence of adverse reactions, which were mild and alleviated after drug withdrawal. Therefore, the risk of Jinsang Liyan Pills/Capsules was under control. ③Economy: Jinsang Liyan Pills/Capsules had lower cost per course of treatment than drug A. The incremental cost-effectiveness ratio

[收稿日期] 2023-08-21

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82174239);中国中医科学院科技创新工程项目(CI2021A00701-3, CI2021A05503);中国中医药循证医学中心“业务研究室主任专项”(2020YJSZX-2)

[通信作者] *廖星,博士,研究员,博士生导师,主要从事循证评价和卫生技术评估, E-mail: okfrom2008@hitmail.com; *胡晶,副研究员,主要从事中医药循证医学与疗效评价, E-mail: hujingebm@163.com

[作者简介] 周甜甜,硕士研究生, E-mail: ztt13yiren@163.com

(ICER) of Jinsang Liyan Pills combined with Jinsang Qingyin Pills was -39.97 yuan compared with conventional treatment. The ICER of Jinsang Liyan Pills compared with amoxicillin was 0.01 yuan. The results meant that Jinsang Liyan Pills/Capsules had a cost-effectiveness advantage. ④Innovation: Jinsang Liyan Pills/Capsules had reasonably formula and wide indications, meeting the clinical needs. Moreover, they had been authorized four patents of advanced manufacturing technology. ⑤Suitability: the storage and administration of Jinsang Liyan Pills/Capsules were convenient, with clear instruction of medication. ⑥ Accessibility: Jinsang Liyan Pills/Capsules had sufficient drug reserve, caused low economic burden of patients, and presented environmental bearing capacity. Finally, Jinsang Liyan Pills/Capsules were scored 79.10 points, and drug A 67.93 points. The experts reached the consensus of grade A for Jinsang Liyan Pills/Capsules, which can be directly converted into decision making. The result of this comprehensive evaluation of Jinsang Liyan Pills/Capsules highlight the clinical advantages in the treatment of chronic pharyngitis and lay a foundation for the standardized research on the clinical basic research of the drug in the future.

[Key words] Jinsang Liyan Pills; Jinsang Liyan Capsules; Chinese patent medicine; clinical comprehensive evaluation; chronic pharyngitis

DOI:10.19540/j.cnki.cjcm.20231009.501

慢性咽炎 (chronic pharyngitis, CP) 是咽黏膜、下黏膜和淋巴组织的一种弥漫性炎症,在病理学上被分为简单的卡他性咽炎和肥大性咽炎,通常会出现各种不适如外部身体疼痛、烧灼感、声音嘶哑等症状^[1],中医也称之为“慢喉痹”。慢性喉炎 (chronic laryngitis, CL) 是指喉部黏膜的非特异性慢性炎症,可累及黏膜下层及喉内肌,症状多以长期的声音嘶哑为主要症状,也属于中医学“慢喉暗”的范畴^[2]。

其病位在咽喉部,病因虚实夹杂,内有肺、脾、肾三脏虚损,外多有风、热、湿、痰、瘀、郁邪所致^[3],应当补脾益胃、滋补肺肾、疏肝解郁、清心降火。《素问》有“咽为肝之使”和“咽喉病,虽在脾土,实由肝胆之所为也”的记载^[4]。《灵枢·经脉》曰:“肝足厥阴之脉,起于大指丛毛之际,……循咽喉之后,上入颞颥”,在经络循行上与肝也有着密切联系^[5]。肝为将军之官,以达为顺,若气机不畅,气积聚为痰凝,痰气互结于咽喉^[6]。近年来有研究显示^[7-9],中成药在治疗肝郁气滞、痰湿内阻的咽喉疾病上有一定效果,在远期疗效上也有着优势。目前临床上常用治疗喉痹的中成药有蓝芩口服液、清喉利咽颗粒、板蓝根颗粒、金嗓利咽胶囊等^[10-13],治疗“慢喉暗”有黄氏响声丸、草珊瑚含片、西瓜霜含片、六神丸、金嗓利咽丸等^[14-15]。治疗咽喉性疾病的中药多具有解毒散瘀、润肺生津、疏风清热、宽胸润喉等功效^[16],而在治疗肝郁气滞、痰湿内阻型咽喉疾病中,中成药的开发尚存较大空间。

金嗓利咽丸/胶囊源自《金匱要略》的半夏厚朴汤加减,共 16 味药组成,有疏肝理气、化痰利咽之效,适用于痰湿内阻、肝郁气滞所致的咽部异物感、咽部不适等症。有研究表明金嗓利咽丸/胶囊可增强免疫调节,具有抑菌、抗炎、镇痛的作用,对治疗咽喉性疾病有良好的治疗效果^[15,17]。针对金嗓利咽丸/胶囊治疗慢性咽喉炎的临床合理运用,目前缺乏相关性的指导依据。故此,本研究开展金嗓利咽丸/胶囊与另一种常用同类中成药 (简称 A 药) 的临床综合价值对比分析,为临床决策提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

数据来源为已发表的文献数据、未发表的药品上市许可持有人提供的研究信息和数据、公开可获得的信息和数据以及来自全国范围的医生、患者和药师的临床调研数据。临床调研数据从 2023 年 3—4 月,针对使用了金嗓利咽丸/胶囊、A 药的医生、药师和患者分别开展全国范围的调研,共调查 26 个省份的 245 名医生,25 个省份的 209 例患者,23 个省份的 110 名药师,涉及不同年龄段患者和不同职称/学历的医生和药师。

1.2 对照组选择

根据《中成药临床综合评价指南 (2022 年版试行)》中对对照药的筛选原则:①治疗疾病、适应证相同或相似;②功效相同或相似;③药物组成相同或相似;④给药途径相同,剂型相同或相似。在《中国药典》(2020 年版)^[18]、《国家基本药品目录》(2018 年版)^[19]、《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》(2021 年版)^[20]、《中医耳鼻喉科常见病诊疗指南》(2012 年版)^[21]、《中西医结合耳鼻咽喉科学》新世纪第 3 版^[22]中进行检索,并结合团队前期研究^[23],最终确定 A 药作为对照组,与金嗓利咽丸/胶囊进行综合价值得分的比较。A 药由薄荷、浙贝母、蝉蜕、胖大海等 12 味组成的复方制剂,具有疏风清热、化痰散结、利咽开音的功效,适用于治疗急、慢性喉炎,证见声音嘶哑,咽喉肿痛,咽干灼热,咽中有痰,或寒热头痛,或便秘尿赤等^[24]。

1.3 有效性评价数据的检索与分析

检索中国知网 (CNKI)、万方 (Wanfang)、维普 (VIP)、中国生物医学文献服务系统 (SinoMed)、PubMed、EMbase、Cochrane Library、临床试验注册中心 (<http://clinicaltrials.gov/>)、中国临床试验中心,检索时间为各数据库建库至 2023 年 2 月 6 日,并检索纳入文献的参考文献,查找未发表的临床试验作为补充,纳入随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT)、临床对照试验 (clinical controlled trial, CCT)、临

床实践指南、系统评价/Meta 分析。

采用 Cochrane risk of bias 评价工具,对纳入 RCT 进行偏倚风险评估。传统 Meta 分析采用 RevMan 5.3 软件,网状 Meta 分析采用 Stata MP 17 软件选择频率学框架随机效应模型,以总有效率为结局指标,绘制各干预措施间比较的证据网状,绘制概率排序图,得到概率排名曲线下面积 (surface under the cumulative ranking curve, SUCRA),并对各干预措施进行排序。运用 GRADE pro 系统^[25]对总有效率进行证据质量分级。

1.4 临床综合评估与计算

1.4.1 评价指标体系与评价工具

依据《中成药临床综合评价指南(2022 年版试行)》^[26],基于标准化卫生技术评估 (health technology assessment, HTA) 报告和多准则决策分析 (multi-criteria decision analysis, MCDA) 模型所形成的 EVIDEM 框架,结合文献调研法、半结构访谈法、德尔菲法和层次分析法 (analytic hierarchy process, AHP),构建安全性、有效性、经济性、创新性、适宜性、可及性 6 个维度的中成药临床综合评价指标体系,即 6 个一级指标、13 个二级指标、28 个三级指标构成^[27]。运用项目组自主研发的“中成药临床综合评价量化评估软件 v1.0”,并对总分进行排序,最终经专家组评审,形成中成药临床综合评价。

1.4.2 评价内容

基于中成药临床综合评估体系,开展金嗓利咽丸/胶囊与 A 药的临床综合价值对比分析:①有效性评价,基于文献证据开展的系统评价和网状 Meta 分析,并结合临床用药调研问卷结果;②安全性评价,围绕药物毒理学、人用安全性评价、药物警戒与风险管理以及临床用药调研问卷结果开展;③经济性评价,基于药物经济学研究报告和公开可获得的数据信息进行的费用分析、增量分析;④创新性评价,基于药厂提供的相关信息,围绕临床创新性和产业创新性开展;⑤适宜性评价,基于临床用药调研问卷结果,开展技术适应性和使用适宜性评价;⑥可及性,围绕可获得性、可负担性、可持续性开展。

2 结果

2.1 有效性

2.1.1 药理作用机制

针对金嗓利咽胶囊开展的药理实验,结果显示金嗓利咽胶囊具有抑菌、抗炎、镇痛的作用。金嗓利咽胶囊对慢性咽炎疗效及机制的药效作用研究,结果显示金嗓利咽胶囊可降低小鼠腹腔毛细血管通透性,有效改善慢性咽炎模型大鼠咽部黏膜病理状态,缓解血清炎症状态,中剂量 ($0.24 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$) 和高剂量 ($0.48 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$) 效果更好,作用机制可能与调控咽部黏膜组织中表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF) 及血清肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α)、白细胞介素- 1β (interleukin- 1β , IL- 1β)、白细胞介素-4 (interleukin-4,

IL-4) 和白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 表达有关。金嗓利咽胶囊对 PM2.5 大鼠高气道的药效作用研究,结果显示金嗓利咽胶囊对 PM2.5 引起的高气道也有一定的改善作用 (内部资料)。

2.1.2 临床疗效

2.1.2.1 纳入文献 检索各数据库及收集未发表的临床试验,共获得 1 593 篇文献。经筛选最终纳入金嗓利咽丸 13 篇 RCTs 和 1 篇 CCT;金嗓利咽胶囊 6 篇 RCTs;A 药 17 篇 RCTs 和 4 篇 CCTs。纳入金嗓利咽丸/胶囊文献的基本特征见中国知网本文增强出版附加材料。

2.1.2.2 偏倚风险评估 对纳入金嗓利咽丸/胶囊的 19 篇 RCTs 进行偏倚风险评估。其中 6 篇^[28-31] (含内部资料) 按照随机数字表法进行分组,评为低偏倚风险;13 篇提到随机字样,但未明确描述具体分组方法,评为偏倚风险不明确。19 篇均未报告随机方案的隐藏情况,评为偏倚风险不明确。19 篇的干预措施经评价者判断无法实施盲法,评为高偏倚风险。1 篇 (内部资料) 对结局评价者实施盲法,评为低偏倚风险;其余 18 篇对结局评价者未描述实施盲法,评为偏倚风险不明确。所有研究报告结果均完整,评为低偏倚风险。所有研究的计划书均无法获得,其他偏倚风险评为不明确。纳入 RCT 的偏倚风险见图 1、2。

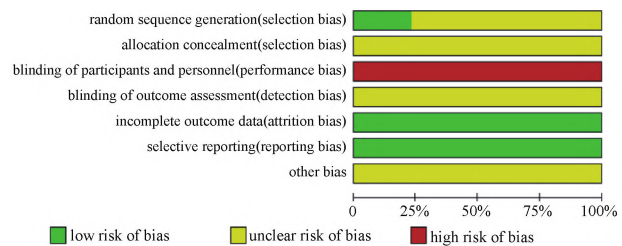


图 1 金嗓利咽丸治疗慢性咽喉炎偏倚风险的项目所占比例
Fig. 1 Percentages of items of Jinsang Liyan Pills in treatment of chronic pharyngitis that produced risks of bias

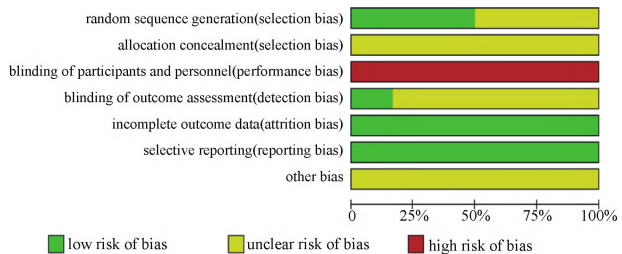


图 2 金嗓利咽胶囊治疗慢性咽喉炎偏倚风险的项目所占比例
Fig. 2 Percentages of items of Jinsang Liyan Capsules in treatment of chronic pharyngitis that produced risks of bias

2.1.2.3 传统 Meta 分析 采用 RevMan 5.3 软件进行传统 Meta 分析,结果显示,与对照组相比,金嗓利咽丸可提高慢性咽喉炎的总有效率| 比值比 (OR)= 3.37,95%置信区间 (95% CI) [2.18,5.22], $P<0.01$ },减少患者的中医症状主症积分、次症积分和总积分,提高患者的白细胞介素-2 (interleukin-2, IL-2)、C-反应蛋白 (C-reactive protein,CRP) 和 TNF- α ,减少患者的声音嘶哑和喉痒疼痛起效时间;在治疗不同类型的慢性

咽炎中,金嗓利咽丸可提高干燥性慢性咽炎的总有效率 (OR=2.48,95%CI[1.02,6.02], $P=0.04$)。金嗓利咽胶囊治疗慢性咽喉炎,与对照组相比可提高患者的总有效率 (OR=4.24,95%CI[2.72,6.60], $P<0.01$),减少视觉模拟量表 (VAS) 评分,减少烧灼感、咳嗽、咽痒和疼痛消失时间,减少临床症状积分,提高患者的症状缓解时间,见表 1、2。A 药与对照组相比总有效率差异无统计学意义。

表 1 金嗓利咽丸治疗慢性咽喉炎有效性的 Meta 分析

Table 1 Meta-analysis of effectiveness of Jinsang Liyan Pills in treatment of chronic pharyngitis

结局指标	效应量	合并效应量检验结果
总有效率	OR=3.37,95%CI[2.18,5.22]	$Z=5.44,P<0.01$
单纯性慢性咽炎有效率	OR=8.39,95%CI[0.83,84.78]	$Z=1.80,P=0.07$
肥厚性慢性咽炎有效率	OR=2.97,95%CI[0.70,12.71]	$Z=1.47,P=0.14$
干燥性慢性咽炎	OR=2.48,95%CI[1.02,6.02]	$Z=2.01,P=0.04$
减少主症积分	MD=-1.87,95%CI[-2.70,-1.04]	$Z=4.40,P<0.01$
减少次症积分	MD=-0.87,95%CI[-1.17,-0.57]	$Z=5.70,P<0.01$
减少总积分	MD=-2.74,95%CI[-3.54,-1.94]	$Z=6.70,P<0.01$
声音嘶哑起效时间	MD=-1.55,95%CI[-2.63,-0.47]	$Z=2.82,P<0.01$
喉痒疼痛起效时间	MD=-2.19,95%CI[-3.46,-0.92]	$Z=3.39,P<0.01$
咳痰白黏起效时间	MD=-1.06,95%CI[-2.36,0.24]	$Z=1.60,P=0.11$
声带肿胀起效时间	MD=0.61,95%CI[-1.08,2.30]	$Z=0.71,P=0.48$
IL-2	MD=1.88,95%CI[1.18,2.58]	$Z=5.25,P<0.01$
CRP	MD=-4.21,95%CI[-6.10,-2.32]	$Z=4.37,P<0.01$
TNF- α	MD=-17.11,95%CI[-25.04,-9.18]	$Z=4.23,P<0.01$

注:IL-2. 白细胞介素-2;CRP. C-反应蛋白;TNF- α . 肿瘤坏死因子- α 。

表 2 金嗓利咽胶囊治疗慢性咽喉炎有效性的 Meta 分析

Table 2 Meta-analysis of effectiveness of Jinsang Liyan Capsules in treatment of chronic pharyngitis

结局指标	效应量	合并效应量检验结果
总有效率	OR=4.24,95%CI[2.72,6.60]	$Z=6.40,P<0.01$
VAS 评分	MD=-0.87,95%CI[-1.36,-0.38]	$Z=3.50,P<0.01$
烧灼感消失时间	MD=-2.75,95%CI[-3.35,-2.15]	$Z=8.95,P<0.01$
咳嗽消失时间	MD=-2.97,95%CI[-3.64,-2.30]	$Z=8.73,P<0.01$
咽痒消失时间	MD=-2.41,95%CI[-3.13,-1.69]	$Z=6.59,P<0.01$
疼痛消失时间	MD=-2.87,95%CI[-3.54,-2.20]	$Z=8.42,P<0.01$
临床症状积分	MD=-0.83,95%CI[-1.13,-0.53]	$Z=5.41,P<0.01$
症状缓解时间	MD=-5.53,95%CI[-6.02,-5.04]	$Z=22.17,P<0.01$

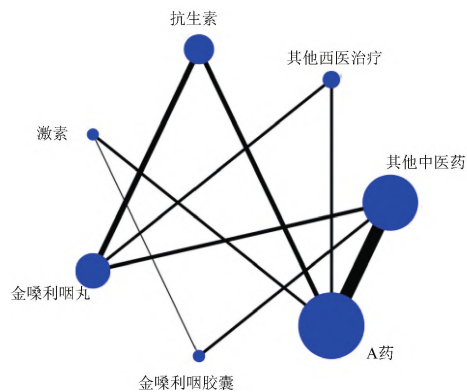
注:VAS. 视觉模拟量表。

2.1.2.4 网状 Meta 分析 以总有效率为结局指标,对金嗓利咽丸/胶囊、A 药纳入文献涉及干预措施进行网状 Meta 分析,结果显示金嗓利咽丸 vs 抗生素的总有效率差异有统计学意义 (OR=6.74,95%CI[3.57,12.74]),金嗓利咽胶囊 vs 抗生素的总有效率差异有统计学意义 (OR=17.20,95%CI [5.72,51.67]),表明同抗生素相比,金嗓利咽丸/胶囊可以提高总有效率,见图 3、表 3。

在治疗慢性咽喉炎的有效性评价中,对总有效率进行概率排序,金嗓利咽胶囊排名第 1 的概率最高,金嗓利咽丸排

第 2 的概率最高,抗生素排第 4 的概率最高,A 药排第 6 的概率最高,见图 4。

2.1.2.5 GRADE 证据质量评价 运用 GRADE pro 系统对结局指标进行证据质量评价,以总有效率为指标,从研究设计的偏倚风险、不一致性、间接性、不精确性和发表偏倚 5 个方面对干预措施的证据质量进行评价。金嗓利咽胶囊治疗慢性咽喉炎总有效率的 GRADE 证据质量级别为低级。A 药、金嗓利咽丸治疗慢性咽喉炎的总有效率 GRADE 证据质量级别均为极低级。



其他中医药: 玄柏爽声颗粒、润喉开音片、四季青片和针刺等;其他西医疗: 氦氖激光穴位照射、复方硼砂溶液漱口、布地奈德悬液吸入等(表3、图4同)。

图3 总有效率的证据网络

Fig. 3 Evidence network of total response rate

表3 总有效率的网状 Meta 分析

Table 3 Meta-analysis of total response rate

干预措施	OR[95%CI]						
	其他中医药	其他西医疗	抗生素	激素	金嗓利咽丸	金嗓利咽胶囊	A药
其他中医药	NA						
其他西医疗	0.59[0.07,4.77]	NA					
抗生素	0.27[0.03,2.32]	0.27[0.11,0.65] ¹⁾	NA				
激素	0.16[0.02,1.53]	0.80[0.13,5.12]	2.99[0.38,23.19]	NA			
金嗓利咽丸	0.04[0,0.55] ¹⁾	1.81[1.01,3.24] ¹⁾	6.74[3.57,12.74] ¹⁾	2.26[0.32,15.76]	NA		
金嗓利咽胶囊	0.47[0.03,7.72]	4.62[2.37,9.00] ¹⁾	17.20[5.72,51.67] ¹⁾	5.76[1.02,32.49] ¹⁾	2.55[1.05,6.17] ¹⁾	NA	
A药	4.55[0.50,41.42]	0.11[0.02,0.66] ¹⁾	0.41[0.05,3.02]	0.14[0.01,1.81]	0.06[0.01,0.40] ¹⁾	0.02[0,0.16] ¹⁾	NA

注:NA: 未比较;¹⁾P<0.05。

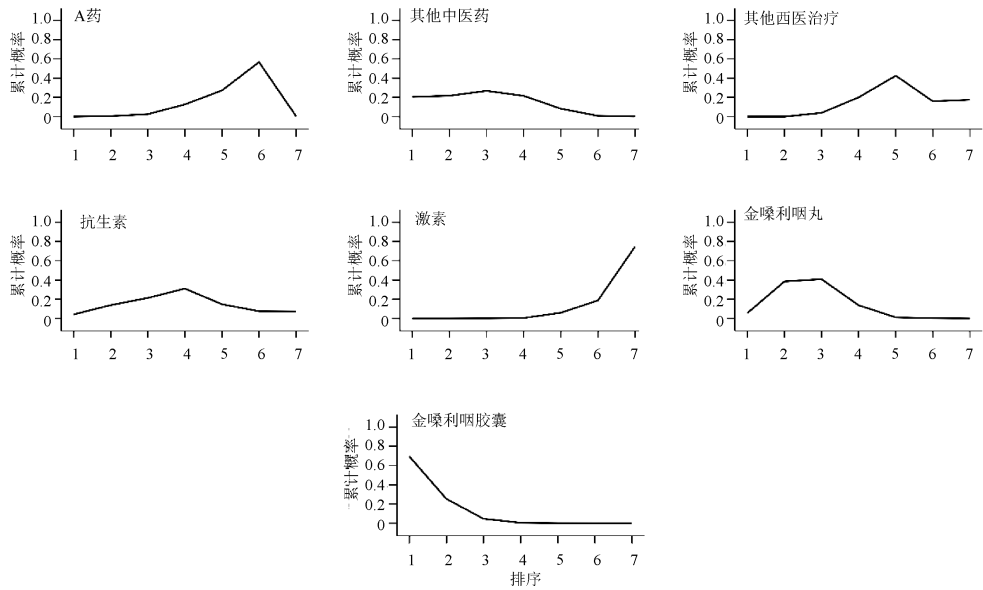


图4 总有效率的 SUCRA 概率排序

Fig. 4 SUCRA probability ranking of total response rate

2.2 安全性

2.2.1 药物毒理学

金嗓利咽胶囊动物急性毒性实验结果显示无急性毒性反应,半数致死量(median lethal dose,LD₅₀)在20 g·kg⁻¹以上。金嗓利咽丸动物急性毒性实验结果显示,金嗓利咽丸小鼠灌胃一日最大给药量为39.6 g·kg⁻¹,相当于临床成人每日用量的99倍,未发现急性毒性。金嗓利咽胶囊慢性毒性实验结果显示,大鼠肝肾功能、脏器比值、血象和组织病理学未有明显改变,未发现任何毒性反应。金嗓利咽丸动物长期毒性实验结果显示,大鼠未见明显毒性反应,亦无延迟性毒性反应。金嗓利咽丸/胶囊不涉及特殊毒性研究(内部资料)。

2.2.2 人用安全性

上市前无相关不良反应/事件发生,上市后金嗓利咽丸/胶囊的不良反应、禁忌、注意事项均尚不明确。系统检索文

献数据库,最终纳入金嗓利咽丸/胶囊的安全性及不良反应/事件 18 项,涉及样本量 841 例,不良反应/事件发生 14 例次^[30,32-36]。A 药的安全性及不良反应临床研究 11 项,涉及样本量 817 例,不良反应/事件发生 15 例次^[37-47]。金嗓利咽丸/胶囊和 A 药的不良反应/事件发生情况类似,患者预后良好。1 例不良反应报告服用 A 药后出现急性喉水肿^[37]。金嗓利咽丸/胶囊不良反应/事件见中国知网本文增强出版附加材料。

依据国家药品不良反应监测中心自发呈报系统(spontaneous reporting system, SRS),对金嗓利咽丸/胶囊 2019—2022 年不良反应进行统计,共收到 183 份报告,全部为一般报告,未观察到严重不良反应。不良反应主要表现为皮疹、瘙痒、胃肠不适、腹泻、恶心、呕吐等,停止用药后症状均得到缓解,直至消失。金嗓利咽丸/胶囊在 2019 年 1 月至 2022 年 12 月,服用人次 1 032.9 万次,故估计金嗓利咽丸/胶囊的不良反应发生率为 0.001 8%。

2.3 经济性

2.3.1 费用

直接医疗费用分析显示,日均药品费用:A 药(10.8 元)>金嗓利咽胶囊(9.3 元)>金嗓利咽丸(7.6 元)。以 6 d 为 1 个疗程计算,例均疗程费用:A 药(64.8 元)>金嗓利咽胶囊(55.8 元)>金嗓利咽丸(45.6 元),金嗓利咽丸/胶囊例均疗程费用均低于 A 药。金嗓利咽丸/胶囊无须特殊储存条件和使用器械,不良反应发生后停药可缓解,无额外医疗费用增加。

2.3.2 增量

2022 年 10 月开展了基于 Meta 分析对金嗓利咽丸治疗咽炎的药物治疗经济学研究(内部资料)。增量成本-效果分析显示,金嗓利咽丸联合金嗓清音丸与常规治疗相比的增量成本-效果比(incremental cost-effectiveness ratio, ICER)为 -39.97 元,以及金嗓利咽丸与阿莫西林胶囊相比 ICER 为 0.01 元,具有成本-效果优势。概率敏感性分析显示,治疗咽炎的总有效率方面,与常规治疗相比,金嗓利咽丸联合金嗓清音丸治疗方案为更具有经济学优势的治疗方案;与阿莫西林胶囊相比,金嗓利咽丸治疗方案为更具有经济学优势的治疗方案;当患者支付意愿大于 0.1 倍人均 GDP 时,金嗓利咽丸联合谷维素+维生素 B6 治疗方案更具有经济学优势。

2.4 创新性

2.4.1 临床创新性

金嗓利咽丸/胶囊组方具有自身特色,方中君药青皮、枳实能够疏肝理气,调畅气机,气顺则痰消。槟榔、紫苏梗、厚朴、合欢皮疏肝解郁,理气化痰;茯苓、砂仁、法半夏、橘红、豆蔻、胆南星健脾和胃,燥湿化痰,共为臣药。蝉蜕、木蝴蝶疏风清热宣肺,润燥利咽开音;生姜、神曲和中化滞,共为佐使药。诸药合用,有疏肝理气,化痰利咽之效。相比 A 药,金嗓利咽丸/胶囊临床上用于治疗痰湿内阻,肝郁气滞所致的咽部异物感、咽部不适、声音嘶哑、声带肥厚者有良好的效果。

A 药适用于治疗急、慢性喉炎。金嗓利咽丸/胶囊具

有明显的祛痰和抗慢性炎症作用,适用于治疗肝郁气滞,痰湿内阻所致的慢性咽喉炎外,尤其对久治不愈的疑难咽喉病患者,如梅核气(咽部异物感)^[48]、咽喉反流性疾病^[49-50]疗效也较佳,是耳鼻喉科常用药。

在全国范围内开展针对金嗓利咽制剂与 A 药综合评价的问卷调查,共调查医生 245 名、药师 110 名、患者 209 例。相比 A 药,医生和患者认为金嗓利咽丸/胶囊适应证更为广泛(包括慢性咽喉炎、咽异感症以及咽喉反流性疾病)及其有对应治疗人群,临床创新性更强。

2.4.2 产业创新性

金嗓利咽丸/胶囊具有国内外专利 4 项。依据《中药注册分类及申请资料要求》类别,金嗓利咽丸属第 1 类(我国创制的新药及其制剂)。金嗓利咽胶囊属于第 8 类(改变国内已上市销售中药、天然药物剂型的制剂)。金嗓利咽丸/胶囊未在海外进行销售。主要原材料来自规范化的良好农业生产规范(good agricultural practices, GAP)种植基地,采用在线监测系统、包装自动化生产、科学检测手段,从源头到生产把控全过程质量,保证药材具有优质性。

2.5 适宜性

采用调查问卷的方式对医生、药师和患者开展金嗓利咽丸/胶囊技术和使用适宜性的评价。最终纳入 245 份医生版问卷,医生平均工龄(17.30±8.89)年,91.84%的医生给患者开过金嗓利咽丸/胶囊,40.77%的医生给患者开过 A 药。110 份药师版问卷,药师平均工龄(15.94±8.00)年,81.82%的药师审核过金嗓利咽丸/胶囊,34.55%的药师审核过 A 药。209 份患者版问卷,患者平均年龄(38.72±10.57)岁,月收入 3 000 元以下的占 20.10%,93.78%的患者有金嗓利咽丸/胶囊用药史,20.10%的患者有 A 药用药史。

调研结果显示,在技术适宜性方面,医生、药师和患者认为金嗓利咽丸/胶囊药品标签标注完整,说明书更为清晰易懂;3 种药物均不需要特殊装置,相比 A 药,患者认为金嗓利咽丸/胶囊携带更方便;医生、药师和患者认为金嗓利咽丸/胶囊对临床应用所需技术和设备要求低,储存条件更简便。在使用适宜性方面,医生和药师调查显示,金嗓利咽丸/胶囊更常用于治疗咽喉炎以外的其他疾病,临床使用范围更广泛。医生、药师和患者认为,相比 A 药,金嗓利咽丸/胶囊单剂量使用和给药频次更为合理,剂型、规格和外观形状(如口味外观、气味、形状、颜色)更方便临床应用。调查问卷结果见 CNKI 本文增强出版附加材料。

2.6 可及性

2.6.1 可获得性

近 3 年金嗓利咽丸/胶囊的产能和销量均达 100 万盒以上,药品在三级医院覆盖率 31%,二级医院覆盖率 31%,一级/未定级医院覆盖率 26%,基层医院覆盖率 22%。药店约 108 312 家,覆盖率 18.52%。调查问卷显示,相比 A 药,医生和药师所在医院金嗓利咽丸/胶囊更为充足,患者认为购买

金嗓利咽丸/胶囊的容易程度和 A 药类似。

2.6.2 可负担性

金嗓利咽丸/胶囊未被《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录(2021 年)》《国家基本药品目录》收录,A 药入选《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录(2021 年)》甲类目录。针对医保覆盖患者的可负担性,A 药优于金嗓利咽丸/胶囊。针对自费患者,金嗓利咽丸/胶囊、A 药年费用负担分别为 7.90%、9.66%、11.22%。对于自费患者的可负担性,金嗓利咽丸/胶囊优于 A 药。

2.6.3 可持续性

金嗓利咽丸/胶囊组方不涉及濒危动植物和毒性药材,

无特殊资源审批及管控药材,使用量较大的茯苓、枳实、胆南星、蝉蜕等均为大宗药材,在国内均有相应种植,道地产区年产量满足市场供需。

2.7 综合量化评估

采用“中成药临床综合评价量化评估软件 v1.0”,结合 GRADE 评价结果,针对金嗓利咽丸/胶囊、A 药进行综合价值评估和得分排序。评价结果显示,金嗓利咽丸/胶囊 79.10 分、A 药 67.93 分,见表 4。总有效率结合 GRARE 评价结果后的综合得分为金嗓利咽胶囊 74.18 分,金嗓利咽丸 71.10 分,A 药 67.35 分。金嗓利咽丸/胶囊的临床综合评价高于 A 药。

表 4 金嗓利咽丸/胶囊和 A 药 6 个维度得分与综合价值评分

Table 4 Six dimensional scores and comprehensive value scores of Jinsang Liyan Pills/Capsules and drug A 分

中成药	有效性	安全性	经济性	创新性	适宜性	可及性	综合价值评分
金嗓利咽丸/胶囊	3.75	4.49	4.00	4.67	5.00	3.98	79.10
A 药	3.31	3.98	3.48	3.95	4.00	4.68	67.93

2.8 专家评审与推荐

金嗓利咽丸/胶囊治疗慢性咽喉炎的临床综合评价专家评审共收录 14 位耳鼻喉科专家意见,依据中成药临床综合评价产生的结果和证据强弱,对 2 种中成药综合价值进行评估,最终形成评审结果和推荐意见。评审结果为专家均认同结果证据,其中 71.43% 的专家评定为 A 类,认为证据充分,结果确定,建议可直接转化为决策使用;28.57% 的专家评定为 B 类,认为证据比较充分,结果确定,建议按程序有条件转化和应用。

3 讨论

HTA 是支撑药品临床综合评价方法学体系构建的框架和方法,MCDA 是一种能够帮助决策者系统考虑多种准则的综合分析方法^[51],选用 HTA 和 MCDA 相结合的 EVIDEM 框架作为基础,结合我国实际情况和中成药自身临床使用特点,通过定性及定量数据综合分析,构建规范化的中成药临床综合评价指标体系,有助于在证据和价值基础上对同类别不同药品、不同剂型和规格药品,以及不同生产厂家药品的临床综合价值进行综合评估^[52]。通过同一临床综合评价指标体系,实现将中医的辨证论治和因人而异的优势同西医的标准化治疗接轨,在现代科学技术的发展下推动经方传承,从而给患者最优质的个体化治疗方案。

综合评价发现金嗓利咽丸/胶囊具有抑菌、抗炎、镇痛的作用,相比 A 药,可提高治疗慢性咽喉炎的临床总有效率。金嗓利咽丸/胶囊未出现急性毒性和长期毒性,不良反应发生率,症状较轻,多为皮疹、瘙痒、胃肠道反应等,停药后均可自行缓解。金嗓利咽丸/胶囊例均疗程费用低于 A 药。在治疗咽炎方面,金嗓利咽丸联合金嗓清音丸相比常规治疗,以及金嗓利咽丸相比阿莫西林胶囊,具有成本-效果优势。

金嗓利咽丸/胶囊组方合理,满足临床需求,产业制造技术先进。医生、药师和患者均认为药物储存和服用方法便捷,用药原则更为明晰。金嗓利咽丸/胶囊储备充分,经济负担低,环境可承载性高。金嗓利咽丸/胶囊的临床综合评价高于 A 药。专家组审议推荐可直接转化为决策使用。

本团队前期已从组织建立、准则内容、实施步骤及应用现状等方面较为详细地对 EVIDEM 框架进行了介绍,本研究也是推广开展中成药临床综合评价落地临床的应用示例。但也存在一定的局限性:①基于有限数据,存在 2 种药物数据不均衡和获取不全的客观问题,纳入文献缺乏前瞻性、大样本的真实世界研究,GRADE 证据质量显示研究质量较低,研究结果在应用时当结合实际情况进行斟酌;②根据中成药的临床使用特点,综合评价应当针对某种疾病的某种证型开展,但实际操作过程纳入的原始数据缺乏相应证型信息,故在未来应当继续开展药物针对某一证型的综合评价;③对于适宜性评价指标,数据获得存在局限性,故此次综合评价仅基于目前已公开获得的数据,未来会更广泛获取,并及时更新相关数据。

编写专家组(按姓氏笔画排序):火英明(上海市闵行区中西医结合医院)、王嘉玺(北京中医药大学东方医院)、张治军(上海中医药大学附属曙光医院)、刘大新(北京中医药大学东方医院)、刘元献(深圳市中医院)、李彦华(新疆维吾尔自治区中医医院)、李莹(河南中医药大学第一附属医院)、何伟平(广州中医药大学第一附属医院)、周慧芳(天津医科大学总医院)、骆文龙(重庆医科大学附属第二医院)、郭裕(上海中医药大学附属市中医院)、柴峰(河南省中医院)、谯凤英(天津中医药大学第一附属医院)。

声明:为避免后续产生纠纷,选择的同类对照中成药在

文中均简称为 A 药,若后续需药物及相关内部资料可咨询通信作者。

参考文献

- [1] LI Z, HUANG J, HU Z. Screening and diagnosis of chronic pharyngitis based on deep learning[J]. Int J Env Res Pub He, 2019, 16(10):1688.
- [2] 吴国晶,陈文勇.慢性喉炎中医证型分布与嗓音障碍指数、反流症状指数评分、反流体征评分的相关性分析[J].广州中医药大学学报,2021,38(11):2306.
- [3] 蒋珍,彭顺林.彭顺林治疗喉痹经验[J].中医耳鼻咽喉杂志,2022,12(4):236.
- [4] 黄辰蒋玥,韩迪.中医药治疗慢性咽炎研究进展[J].中国医学创新,2023,20(11):169.
- [5] 夏梦竹,郭瑾,姜夏婷,等.中医慢性喉痹的研究进展[J].中国中医药现代远程教育,2019,17(20):32.
- [6] 傅小欧,海霞.慢性咽炎中医药治疗研究进展[J].中国中医药现代远程教育,2020,18(8):153.
- [7] 范梦月,张新雨,赵潇,等.经典名方及中成药治疗慢性咽炎疗效与安全性的网状 Meta 分析[J].药物评价研究,2021,44(4):856.
- [8] 孙志强,董韶昱.金嗓利咽丸治疗慢性咽炎 386 例[J].现代中医药,2010,30(4):9.
- [9] 吴延涛,封彦蕾.黄氏响声丸治疗慢性咽炎、慢性咽喉炎 100 例[J].光明中医,2009,24(7):1311.
- [10] 王震.蓝芩口服液治疗咽炎临床效果分析[J].系统医学,2020,5(14):1.
- [11] 王立英,刘强,曹霞,等.清喉利咽颗粒联合克拉霉素治疗慢性咽炎的临床研究[J].现代药物与临床,2020,35(2):300.
- [12] 黄虹芝,王旭.板蓝根颗粒联合布地奈德气雾剂治疗慢性咽炎的临床疗效观察[J].中国现代医生,2020,58(18):143.
- [13] 李培勇,林纯旋,段晨霞,等.慢性咽炎中医内治法研究进展[J].按摩与康复医学,2018,9(20):87.
- [14] 林泽.基于数据挖掘的古籍及干祖望教授治疗慢喉暗经验分析[D].广州:广州中医药大学,2021.
- [15] 刘学俊,刘文杰.金嗓系列药物治疗咽喉疾病的疗效观察[C].庐山:中华中医药学会耳鼻咽喉科分会第十二次学术研讨会暨嗓音言语听力医学专题学术研讨会,2015.
- [16] 孙亚宁,曾佐静,刘慧霞,等.中医药治疗慢性咽喉炎的研究进展[J].中医耳鼻咽喉杂志,2022,12(4):209.
- [17] 刘静.金嗓利咽胶囊对慢性咽炎大鼠血清中 CRP 和 ICAM-1 的影响及疗效评价[D].合肥:安徽中医药大学,2021.
- [18] 国家药典委员会.中华人民共和国药典[M].北京:中国医药科技出版社,2020.
- [19] 国家卫生健康委员会.国家基本药物目录(2018 年版)[EB/OL]. [2023-08-21]. <http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2018-12/31/5435470/files/5802d337476e4953b0e9f388a6309f9a.pdf>.
- [20] 国家医保局,人力资源社会保障部.国家医保局 人力资源社会保障部关于印发《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录(2021 年)》的通知[EB/OL]. [2023-08-21]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2021-12/03/content_5655651.htm.
- [21] 中华中医药学会.中医耳鼻咽喉科常见病诊疗指南[M].北京:中国中医药出版社,2012.
- [22] 田道法,李云英.中西医结合耳鼻咽喉科学[M].3 版.北京:中国中医药出版社,2016.
- [23] 戴泽琦,吴雪,张乐,等.耳鼻咽喉科口服中成药临床证据的概况性综述[J].中国实验方剂学杂志,2022,28(20):170.
- [24] 程维明,高杰,施贝,等.高效液相色谱法同时测定黄氏响声丸中 4 种活性成分含量[J].医药导报,2013,32(9):1231.
- [25] GUYATT G, OXMAN A, VIST G, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations[J]. Br Med J, 2008, 336(7650):924.
- [26] 元唯安,张俊华,刘建平,等.中成药临床综合评价指南(2022 年版试行)[J].中国中药杂志,2023,48(1):256.
- [27] 戴泽琦,景城阳,吴雪,等.基于 EVIDEM 框架的中成药临床综合评价指标体系构建及解读[J].中国实验方剂学杂志,2023,doi:10.13422/j.cnki.syfjx.20231149.
- [28] 仇惠莺.金嗓利咽丸治疗小儿慢性咽炎 82 例[J].陕西中医,2006,27(10):1270.
- [29] 刘佳辉.金嗓利咽丸联合雾化对慢性咽喉炎的治疗效果[J].中国城乡企业卫生,2022,37(2):168.
- [30] 孙淑君.金嗓利咽丸联合金嗓散结丸治疗慢性咽喉炎的效果[J].实用中医内科杂志,2021,35(5):91.
- [31] 黄成林,张春杰.金嗓利咽胶囊治疗慢性咽炎的疗效观察[J].临床军医杂志,2013,41(4):426.
- [32] 何梦月,秦玉斌,徐岱松,等.咽喉反流疾病治疗方法的相关研究[J].大医生,2017,2(6):35.
- [33] 胡文钟.金嗓利咽胶囊治疗咽炎的临床应用探讨[J].临床合理用药杂志,2016,9(13):90.
- [34] 石青彦,朱沈.中西医结合治疗慢性滤泡性咽炎 76 例疗效观察[J].中国煤炭工业医学杂志,2006,9(3):293.
- [35] 王红.金嗓利咽丸联合金嗓清音丸治疗慢性咽喉炎的临床效果[J].中外医学研究,2017,15(33):171.
- [36] 郑林,吴波,曾钟杰,等.长春胺缓释胶囊联合金嗓利咽丸治疗功能性咽异感症疗效观察[J].现代医药卫生,2015,31(17):2655.
- [37] 刘国斌,王建祥.黄氏响声丸引起急性喉水肿 1 例[J].四川医学,1993,14(7):404.
- [38] 李涛,刘建聚,王莉,等.银黄滴丸与黄氏响声丸治疗对咽炎患者的效果对比[J].临床医药文献电子杂志,2020,7(75):158.
- [39] 徐利华.“黄氏响声丸”治疗声嘶 240 例临床疗效观察[J].中国社区医师,2003,19(13):37.
- [40] 汪姬婵,陈学明,王国芳,等.黄氏响声丸联合布地奈德治疗慢性咽炎的临床研究[J].现代药物与临床,2019,34(10):2990.
- [41] 曾渊华,黄瑞琴.黄氏响声丸治疗慢性喉炎 156 例临床观察[J].中国现代药物应用,2009,3(3):72.
- [42] 胡平.黄氏响声丸治疗带状疱疹 37 例[J].中国民间疗法,

- 2001,9(1):34.
- [43] 梅祥胜,郭向东,丁玲,等.连花清瘟颗粒治疗喉痞 30 例[J].中医研究,2014,27(10):16.
- [44] 邱汉平.黄氏响声丸治疗顽固性咳嗽 32 例[J].福建中医药,2001,32(4):26.
- [45] 史瑛.黄氏响声丸治疗习惯性便秘 38 例[J].时珍国医国药,1999,10(6):461.
- [46] 朱玲,刘钢,宋若会,等.利咽开音茶配合遏云茶对声带小结的影响[J].中医药临床杂志,2008,20(1):10.
- [47] 黄滔敏,吴海涛,闫晶超,等.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痞的临床疗效[J].复旦学报(医学版),2020,47(6):837.
- [48] 张亚红.金嗓利咽丸治疗咽异感症的临床观察[J].世界最新医学信息文摘,2016,16(87):157.
- [49] 王春利,王翔升,郑艳,等.金嗓利咽丸联合西药治疗咽喉反流疾病的疗效观察[J].成都中医药大学学报,2016,39(2):43.
- [50] 阮杰坚.金嗓利咽胶囊联合雷尼替丁及多潘立酮治疗咽喉反流的临床疗效及安全性[J].临床合理用药杂志,2022,15(25):142.
- [51] THPKALA P,DEVLIN N,MARSH K,et al. Multiple criteria decision analysis for health care decision making an introduction: report 1 of the ISPOR MCDA emerging good practices task force [J]. Value Health,2016,19(1):1.
- [52] 廖星,戴泽琦,吴雪,等.采用 EVIDEM 框架开展中成药临床综合评价[J].中国中药杂志,2022,47(10):2833.

[责任编辑 张燕]