

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2026.02.010

# 基于序贯多重分配随机试验的泽泻汤治疗痰湿型良性阵发性位置性眩晕患者疗效及动态治疗策略评价

潘知玉<sup>1△</sup>, 姜燕华<sup>2△</sup>, 周莎<sup>3</sup>, 武红莉<sup>1</sup>, 吕红霞<sup>4</sup>, 周雪忠<sup>5</sup>,  
刘骏<sup>1</sup>, 吉萌萌<sup>6</sup>, 王忠<sup>1</sup>, 于亚南<sup>1</sup>, 权建野<sup>7</sup>, 荆志伟<sup>1✉</sup>

1. 中国中医科学院中医临床基础医学研究所, 北京市东城区东直门内南小街 16 号, 100700; 2. 烟台市中医医院; 3. 广州中医药大学第二临床医学院; 4. 江西中医药大学中医学院; 5. 北京交通大学计算机科学与技术学院; 6. 宁夏大学生命科学学院; 7. 中国中医科学院医学实验中心

**[摘要]** **目的** 采用序贯多重分配随机试验 (SMART) 评价泽泻汤辨治痰湿型良性阵发性位置性眩晕 (BPPV) 临床有效性及安全性, 并评估嵌入式动态治疗策略疗效。**方法** 采用多中心、前瞻性、序贯多重分配、随机对照试验设计, 纳入 5 个中心的痰湿型 BPPV 患者 225 例。第一阶段将患者随机分为试验组 150 例对照组 75 例, 试验组给予泽泻汤颗粒剂口服, 每日 2 次; 对照组给予甲磺酸倍他司汀片 (敏使朗) 口服, 每日 1 次。连续治疗 2 周后进行期中分析, 眩晕障碍量表 (DHI) 评分降低值  $\geq 15$  分判定为有效, 第二阶段继续接受第一阶段干预方案; DHI 评分降低值  $< 15$  分判定为无效, 泽泻汤无效者第二阶段随机使用苓桂术甘汤颗粒剂或泽泻汤加量方颗粒剂, 甲磺酸倍他司汀片治疗无效者第二阶段使用泽泻汤颗粒剂, 第二阶段共治疗 2 周。两阶段共构建了 3 种动态治疗策略, 分别为泽泻汤有效继续使用泽泻汤、泽泻汤无效使用苓桂术甘汤 (DTR1); 泽泻汤有效继续使用泽泻汤、泽泻汤无效使用泽泻汤加量方 (DTR2); 甲磺酸倍他司汀片有效继续使用甲磺酸倍他司汀片、甲磺酸倍他司汀片无效使用泽泻汤 (DTR3)。记录患者入组、治疗 2 周及治疗 4 周时的 DHI 评分和痰湿证评分。试验结束后采用加权广义估计方程评价嵌入式动态治疗策略疗效。记录试验全程不良反应发生情况。**结果** 试验组脱落 2 例, 最终全分析数据 (FAS) 集共纳入 223 例受试者进行统计分析。第一、二阶段结束时, 试验组与对照组 DHI 评分及痰湿证评分较治疗前降低 ( $P < 0.01$ ), 且试验组 DHI 评分及痰湿证评分均较对照组降低 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。第二阶段, 泽泻汤有效继续使用泽泻汤 83 例, 甲磺酸倍他司汀片有效继续使用甲磺酸倍他司汀片 42 例; 泽泻汤无效使用苓桂术甘汤组 33 例, 泽泻汤无效使用泽泻汤加量方 32 例, 甲磺酸倍他司汀片无效使用泽泻汤 33 例。第二阶段整体 DHI 评分及痰湿证评分较第一阶段整体均降低 ( $P < 0.01$ ), 提示治疗效果随时间延长而增强。对试验组进一步分析发现, 第一阶段与第二阶段 DHI 评分及痰湿证评分差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 提示试验组第二阶段的额外效果并不显著。对动态治疗策略进行疗效评价, 发现与 DTR1 和 DTR2 相比, DTR3 的 DHI 评分及痰湿证评分均明显下降 ( $P < 0.01$ ), DTR1 与 DTR2 之间 DHI 评分和痰湿证评分差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。**结论** 泽泻汤治疗痰湿型 BPPV 的整体有效性优于甲磺酸倍他司汀片, 两组整体治疗效果均随时间延长而增强, 使用甲磺酸倍他司汀片无效者换用泽泻汤可显著改善疗效。

**[关键词]** 良性阵发性位置性眩晕; 泽泻汤; 适应性设计; 动态治疗策略; 序贯多重分配随机试验

**基金项目:** 国家自然科学基金 (82074584); 中国中医科学院中央级公益性科研院所基金  
培育项目 (JJPY2022009); 国家重点研发计划“中药现代化”重点专项 (2025YFC3507905)

✉ 通讯作者: drjzw@163.com

△同等贡献

良性阵发性位置性眩晕 (benign paroxysmal positional vertigo, BPPV) 是最常见的外周性眩晕, 临床主要采用 Epley 手法复位或倍他司汀进行治疗<sup>[1]</sup>。然而, 仍存在 30%~60% 的患者对单一治疗方案收效不显<sup>[2]</sup>, 且目前临床仍缺乏针对 BPPV 的阶梯化治疗方案。传统随机对照试验设计因固定干预模式, 无法模拟临床动态决策过程。BPPV 属中医学“眩晕”范畴, 痰湿证是该病最常见的证候类型<sup>[3]</sup>, 泽泻汤、苓桂术甘汤等方剂是中医治疗痰湿型 BPPV 的主要方剂<sup>[4]</sup>。因此, 本研究基于前期研究<sup>[5-7]</sup>, 采用序贯多重分配随机试验 (sequential multiple assignment randomized trials, SMART) 设计进行两阶段两次随机模拟中西医辨治痰湿型 BPPV 的临床诊疗路径, 并采用逆概率加权、广义估计方程<sup>[8]</sup>的动态治疗策略分析方法探索不同策略的疗效, 为科学评价痰湿型 BPPV 中西医结合临床诊疗有效性及治疗策略选择提供参考, 也为建立具有中医药特点的 SMART 设计提供范例。本研究方案经中国中医科学院中医临床基础医学研究所医学伦理委员会批准 (审批号: P21006/PJ06), 在中国临床试验注册中心完成注册 (注册号: CWCTR2100048603)。

## 1 临床资料

### 1.1 诊断及辨证标准

西医诊断参考中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会制订的《良性阵发性位置性眩晕诊断和治疗指南》(简称 2017 版指南)<sup>[1]</sup>, 符合 BPPV 诊断标准。

中医辨证标准参考《中药新药临床研究指导原则 (试行)》<sup>[9]</sup> 及《金匱要略》心下支饮证拟定痰湿型辨证标准。主症: 1) 眩晕, 2) 视物不清, 3) 旋转感或漂移感; 次症: 1) 头困重, 2) 肢体沉重, 3) 面色晦暗, 4) 胸闷, 5) 气短, 6) 恶心呕吐, 7) 苔白腻。具备主症中 2 项症状合并次症中 2 项症状即可辨为该证。

### 1.2 纳入标准

1) 符合上述诊断及辨证标准; 2) 年龄 18~85 岁; 3) 眩晕障碍量表 (DHI)<sup>[10]</sup> 评分 E 值 > 18 分; 4) 签署知情同意书。

### 1.3 排除标准

1) 合并脑卒中、严重风湿性心脏病、房颤; 2) 合并颈椎病、颅脑占位性病变、精神疾病; 3) 肝肾功能异常; 4) 妊娠期; 5) 甲磺酸倍他司汀片或其他倍他司汀类药物过敏。

### 1.4 剔除标准

1) 受试者依从性差; 2) 发生严重不良反应、并发症或特殊生理变化等不宜继续接受试验; 3) 自行退出或未完成整个疗程而影响疗效或安全性判定。

### 1.5 研究对象

2021 年 12 月 1 日至 2025 年 5 月 31 日间就诊于中国中医科学院广安门医院 (24 例)、中国中医科学院西苑医院 (28 例)、北京中医药大学第三附属医院 (61 例)、北京市丰台区中医医院 (67 例)、河南中医药大学第一附属医院 (45 例) 的受试者共 225 例。

## 2 方法

### 2.1 研究方案设计

本研究采用多中心、两阶段两次随机的 SMART 设计。使用 R 软件 (R-4.0) 的 ‘pwr’ 包进行样本量计算, 以 DHI<sup>[10]</sup> 评分为主要观察指标, 基于以下参数设定:  $d=0.58$ ,  $1-\beta=0.8$ , 双侧  $\alpha=0.05$ , 两组样本量分配比率为 2:1。计算得到试验组 130 例, 对照组 65 例。考虑随机化导致的路径不平衡、中心数、区组长度及 10% 脱落率, 最终样本量为 225 例 (试验组 150 例, 对照组 75 例)。第一阶段采用多中心区组随机, 通过 SAS9.4M7 软件生成试验药物代码表 (试验组: 对照组=2:1), 随机分配隐藏通过顺序编码、不透光、密封信封实现, 按照受试者入组顺序确定分组情况。第二阶段采用中心随机法, 通过 SAS9.4M7 软件按照 1:1 比例生成第二阶段随机数字表。对结果评估者及数据统计者实施盲法。

### 2.2 治疗方法

甲磺酸倍他司汀片 (敏使朗, 国药准字 H20040130, 6 mg/片), 每次 2 片, 每日 3 次; 泽泻汤颗粒剂 (泽泻 20 g, 白术 8 g), 泽泻汤加量方颗粒剂 (泽泻 40 g, 白术 16 g), 苓桂术甘汤颗粒剂 (茯苓 12 g, 桂枝 9 g, 白术 9 g, 甘草 6 g), 颗粒剂由北京康仁堂上医明家制作提供, 1 剂分为 2 次服用, 早晚各 1 次, 水冲服。

两组受试者均先给予 Epley 手法复位<sup>[11]</sup>。入组第一阶段随机分为对照组 (予甲磺酸倍他司汀片)、试验组 (予泽泻汤), 2 周后进行期中分析, DHI 评分降低值  $\geq 15$  分判定为治疗有效, DHI 评分降低值  $< 15$  分判定为无效<sup>[12]</sup>, 评估为有效的受试者第二阶段继续接受原治疗方案; 泽泻汤治疗无效受试者第二阶段随机使用苓桂术甘汤或泽泻汤加量方,

甲磺酸倍他司汀片治疗无效受试者第二阶段使用泽泻汤，继续治疗 2 周。本项研究关注全阶段治疗路径，故共有 3 种动态治疗策略：1) 初始治疗使用泽泻汤，有效继续原方，无效换用苓桂术甘汤（即 DTR1）；2) 初始治疗使用泽泻汤，有效继续原方，无效换用泽泻汤加量方（即 DTR2）；3) 初始治疗使用甲磺酸倍他司汀片，有效继续原药，无效改用泽泻汤（即 DTR3），详见图 1。

2.3 观察指标及方法

2.3.1 主要结局指标 分别于试验开始时、治疗 2 周（第一阶段末）及治疗 4 周（第二阶段末）时采集 DHI 量表<sup>[10]</sup> 评分，分值范围 0~100 分，分值越高，说明眩晕越严重。

2.3.2 次要结局指标 痰湿证评分量表，参照《中药新药临床研究指导原则（试行）》<sup>[9]</sup> 拟定，由 3 项主症（眩晕、视物不清、旋转感或漂移感）、7 项次症（头困重、肢体沉重、面色晦暗、胸闷、气短、恶心呕吐、苔白腻）、8 项兼症（头痛、失眠多梦、耳鸣、心悸、纳差腹胀、神疲乏力、心烦健忘、脉弦滑）组成。分别于试验开始时、治疗 2 周（第一阶段末）及治疗 4 周（第二阶段末）时采集。主症、次症、兼症所包含的 18 项症状均按照严重程度分为 4 级：无（0 分）、轻度（主症中每项计 2 分，次症和兼症中每项各计 1 分）、中度（主症中每项计 4 分，次症和兼症中每项计 2 分）、重度（主症中每项计 6 分，次症和兼症中每项计 3 分）。

2.4 安全性评价

试验全程观察不良反应发生情况，及时记录不良反应发生的时间、临床疗效、严重程度、持续时

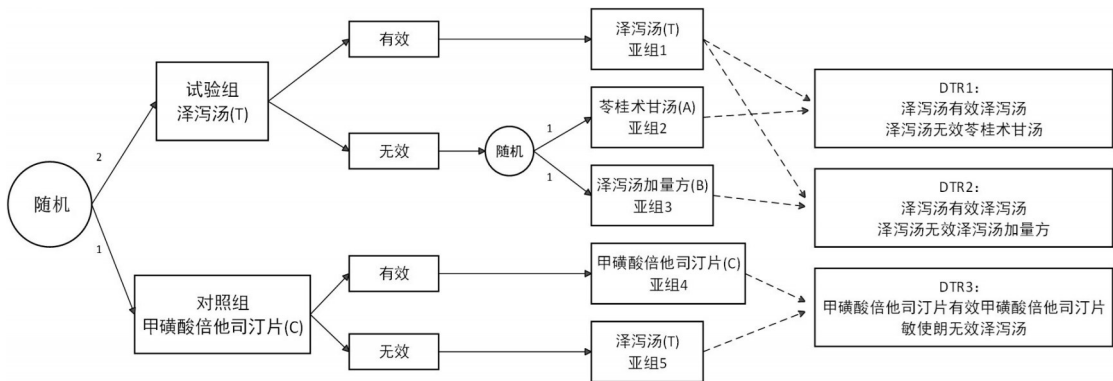
间、治疗措施及转归。

2.5 统计学方法

采用 SPSS Statistics 25 及 Python3. 12 对全分析数据（FAS）集进行统计分析。计数资料采用卡方检验。计量资料符合正态分布的用均数±标准差（ $\bar{x} \pm s$ ）表示，非正态分布的用中位数（上四分位数，下四分位数） $[M(P_{25}, P_{75})]$  表示。

针对第一阶段：若方差齐则组内比较采用配对样本  $t$  检验，组间比较采用独立样本  $t$  检验；若方差不齐组内比较采用 Wilcoxon 符号秩检验，组间比较采用 Mann-Whitney  $U$  检验。

针对全阶段：若方差齐组内比较采用配对样本  $t$  检验，若方差不齐组内比较采用 Wilcoxon 符号秩检验；组间比较采用广义估计方程（GEE），广义估计方程在两阶段总体比较中的核心优势在于处理重复测量数据，尤其适合分析两阶段连续型结局的合并数据，其边际模型特性可直接估计阶段间交互效应（比如第一阶段对第二阶段结局的影响），而无需指定个体随机效应，因此对相关结构误指定具有稳健性，同时可灵活纳入时间动态协变量（如第一阶段结局作为第二阶段预测因子）。模型公式为  $Y_{ij} = \beta_0 + \beta_1 * group_i + \beta_2 * stage_{ij} + \beta_3 * (group_i * stage_{ij}) + \epsilon_{ij}$ <sup>[12]</sup>（ $i$ ：受试者， $j$ ：阶段， $\beta_0$ ：截距， $\beta_1$ ：两组在第一阶段的差异。 $\beta_2$ ：对照组第一阶段至第二阶段变化。 $\beta_3$ ：试验组与对照组第一阶段至第二阶段变化的差异。自变量中组别、阶段、无效亚组为指示变量，组别×阶段为交互项，基线数据与中心为协变量）。在全阶段 DHI 及痰湿证量表 GEE 分析中，模型公式为：量表~组别策略+阶段+交互项+



注：DTR，动态治疗策略。第一次随机时的数字代表随机分配至试验组或对照组的人数比；第二次随机时的数字代表随机分配至苓桂术甘汤或泽泻汤加量方的人数比。实线体现试验流程，虚线体现嵌入式动态治疗策略。

图 1 泽泻汤辨治痰湿型良性阵发性位置性眩晕的序贯多重分配随机试验设计及动态治疗策略构建情况  
Figure 1 Design of the sequential multiple assignment randomized trial and construction of dynamic treatment strategies for syndrome-differentiated treatment of phlegm-dampness-type BPPV with ZD

无效亚组+基线评分+中心。其中组别策略、阶段、无效亚组为二分类变量；交互项、基线评分为连续型变量；中心为分类变量。模型参数设置为：协方差结构设定可交换结构，关联结构默认高斯关联，族分布默认高斯分布。该模型旨在控制基线和中心影响，评估两组 DHI 及痰湿证量表的整体效果、阶段效应、第二阶段的特殊效果及试验组中第一阶段无效亚组的特殊反应。

针对动态治疗策略：采用加权广义估计方程。为了对本研究中嵌入的三条动态治疗策略进行比较，需先采用逆概率加权（inverse probability weighting, IPW）通过加权调整协变量的分布，以消除混杂因素的影响，调整再随机化概率，从而无偏估计动态治疗策略的边际效应。IPW 与 GEE 结合的方法亦称为加权 GEE（WGEE），该方法能够直接比较不同动态治疗策略的纵向结局差异，具有双重稳健性，是 SMART 数据分析的首选方法<sup>[8]</sup>。在动态治疗策略的 WGEE 分析中，模型公式为： $Y = \beta_0 + \beta_1 * \text{组别策略} + \beta_2 * \text{阶段} + \beta_3 * (\text{组别策略} \times \text{阶段}) + \beta_4 * \text{无效亚组} + \beta_5 * \text{基线} + \gamma * \text{中心} + \varepsilon$ 。其中组别策略、阶段、无效亚组为二分类变量；组别策略×阶段、基线评分为连续型变量；中心为分类变量。模型参数设置为：协方差结构设定可交换结构。该模型旨在

控制基线和中心影响的同时，通过分析纵向数据评估动态治疗策略效果、时间效应及其交互作用。

### 3 结果

#### 3.1 病例收集情况及试验流程

试验过程中共脱落 7 例，其中对照组 4 例，试验组 3 例，脱落率为 3%，为确保结果的可靠性与全面性，本研究使用多重插补法处理缺失数据<sup>[13]</sup>，最终形成 FAS 集 223 例，两组患者的 SMART 流程图见图 2。

#### 3.2 两组患者基线资料比较

表 1 示，两组受试者一般资料比较，差异均无统计学意义（ $P > 0.05$ ），组间具有可比性。

#### 3.3 两组患者治疗前后 DHI 评分及痰湿证评分

3.3.1 两组患者不同时间 DHI 评分及痰湿证评分比较 表 2 示，治疗 2 周时，两组患者 DHI 评分及痰湿证评分均较本组治疗前降低，且试验组均低于对照组（ $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ）；治疗 4 周时，两组 DHI 评分及痰湿证评分均较本组治疗前降低，且试验组较对照组降低更显著（ $P < 0.01$ ）。

3.3.2 223 例患者不同阶段 DHI 评分及痰湿证评分比较 表 3 示，对治疗全阶段进行亚组分析，将全部受试者的第二阶段与第一阶段进行疗效对比，结果发现第二阶段所有患者 DHI 评分及痰湿证评分

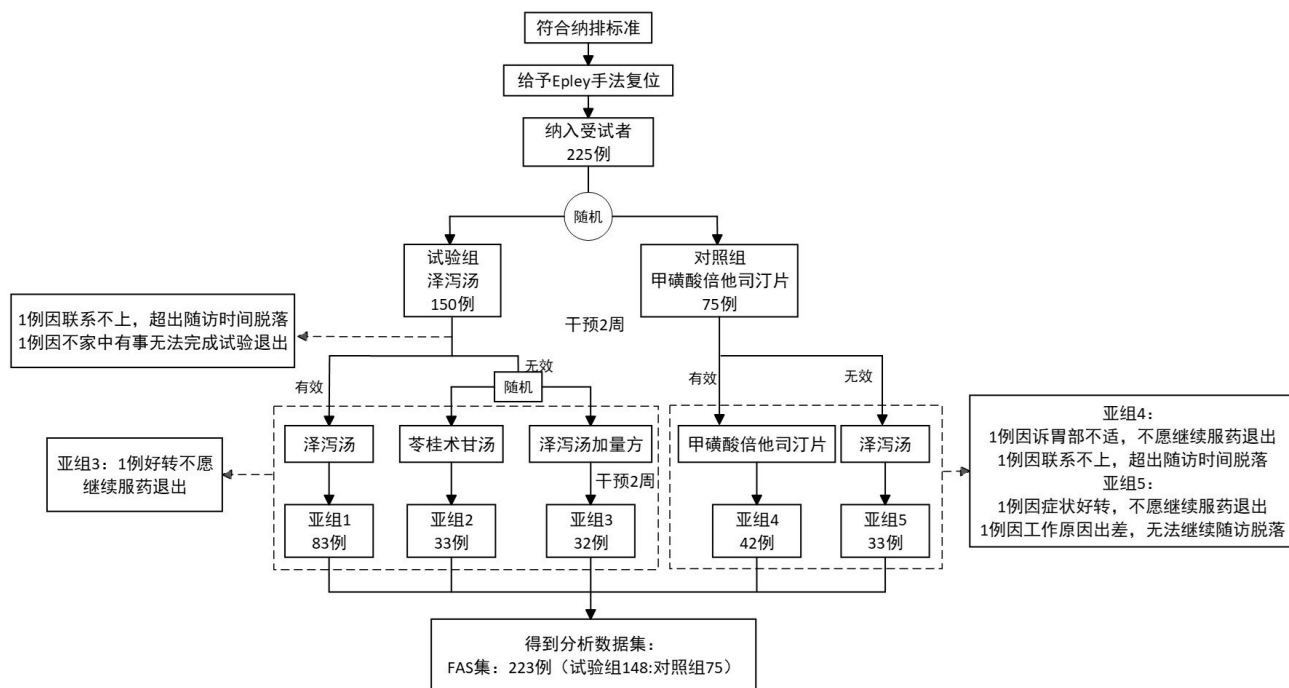


图 2 两组痰湿型良性阵发性位置性眩晕患者的序贯多重分配随机试验流程图

Figure 2 Flow diagram of the sequential multiple assignment randomized trial in the two groups of patients with phlegm-dampness-type BPPV

表 1 两组痰湿型 BPPV 患者基线资料比较

| Table 1 Comparison of baseline characteristics between the two groups of patients with phlegm-dampness-type BPPV |                   |                   |              |       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|--------------|-------|
| 项目                                                                                                               | 试验组 (148 例)       | 对照组 (75 例)        | $\chi^2/Z$ 值 | $P$ 值 |
| 性别/例, 男/女                                                                                                        | 33/115            | 22/53             | 1.326        | 0.255 |
| 年龄/岁, [ $M(P_{25}, P_{75})$ ]                                                                                    | 57 (45, 65)       | 58 (46, 64)       | -0.568       | 0.570 |
| 体重指数/ $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$ , [ $M(P_{25}, P_{75})$ ]                                                    | 23.5 (21.6, 26.4) | 23.8 (21.1, 25.6) | -0.390       | 0.697 |
| DHI 评分/分, [ $M(P_{25}, P_{75})$ ]                                                                                | 52 (39, 58)       | 48 (36, 56)       | -1.349       | 0.177 |
| 痰湿证评分/分, [ $M(P_{25}, P_{75})$ ]                                                                                 | 23 (17, 28)       | 20 (17, 26)       | -1.509       | 0.131 |

注: BPPV, 良性阵发性位置性眩晕; DHI, 眩晕障碍量表。

表 2 两组痰湿型 BPPV 患者不同时间 DHI 评分及痰湿证评分比较

| Table 2 Comparison of DHI scores and phlegm-dampness syndrome scores at different time points between the two groups of patients with phlegm-dampness-type BPPV [分, $M(P_{25}, P_{75})$ ] |     |             |                           |                          |             |                           |                         |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-------------|---------------------------|--------------------------|-------------|---------------------------|-------------------------|
| 初始组别                                                                                                                                                                                      | 例数  | DHI 评分      |                           |                          | 痰湿证评分       |                           |                         |
|                                                                                                                                                                                           |     | 治疗前         | 治疗 2 周                    | 治疗 4 周                   | 治疗前         | 治疗 2 周                    | 治疗 4 周                  |
| 试验组                                                                                                                                                                                       | 148 | 52 (39, 58) | 27 (10, 40) <sup>a)</sup> | 10 (0, 24) <sup>a)</sup> | 23 (17, 28) | 14 (9, 19) <sup>a)</sup>  | 8 (4, 13) <sup>a)</sup> |
| 对照组                                                                                                                                                                                       | 75  | 48 (36, 56) | 30 (18, 42) <sup>a)</sup> | 16 (6, 26) <sup>a)</sup> | 20 (17, 26) | 16 (10, 19) <sup>a)</sup> | 9 (6, 14) <sup>a)</sup> |
| $Z$ 值                                                                                                                                                                                     |     | -1.349      | -2.356                    | -8.670                   | -1.509      | -2.632                    | -8.810                  |
| $P$ 值                                                                                                                                                                                     |     | 0.177       | 0.018                     | <0.001                   | 0.131       | 0.008                     | <0.001                  |

注: BPPV, 良性阵发性位置性眩晕; DHI, 眩晕障碍量表。

a) 与本组治疗前比较,  $P<0.01$ 。

表 3 223 例痰湿型 BPPV 患者两阶段 DHI 评分及痰湿证评分分析

| Table 3 Analysis of DHI scores and phlegm-dampness syndrome scores at different stages in 223 patients with phlegm-dampness-type BPPV [分, $M(P_{25}, P_{75})$ ] |        |      |        |        |          |          |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|------|--------|--------|----------|----------|
| 项目                                                                                                                                                              | 系数     | 标准误  | $Z$ 值  | $P$ 值  | 95%CI 下限 | 95%CI 上限 |
| DHI 评分 (第二阶段 VS 第一阶段)                                                                                                                                           | -13.47 | 1.31 | -10.28 | <0.001 | -16.04   | -10.90   |
| 痰湿证评分 (第二阶段 VS 第一阶段)                                                                                                                                            | -5.01  | 0.55 | -9.13  | <0.001 | -6.09    | -3.94    |

注: BPPV, 良性阵发性位置性眩晕; DHI, 眩晕障碍量表。

均较第一阶段降低 ( $P<0.01$ ), 提示整体治疗效果随时间增强。

3.3.3 试验组患者 DHI 评分及痰湿证评分亚组分析 对试验组进行亚组分析, 表 4 示, 试验组中第二阶段 DHI 评分及痰湿证评分较第一阶段差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 而试验组中第一阶段无效亚组的患者在治疗 4 周后 DHI 评分及痰湿证评分显著高于有效亚组患者 ( $P<0.01$ )。

3.4 两组患者安全性评价结果

试验全程两组患者均未观测到不良事件的发生。

3.5 动态治疗策略疗效评价结果

表 5 示, DTR3 的 DHI 评分、痰湿证评分改善均优于 DTR1 与 DTR2 ( $P<0.01$ )。DTR2 与 DTR1 的 DHI 评分、痰湿证评分改善情况差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。

表 4 试验组痰湿型 BPPV 患者 DHI 评分及痰湿证评分亚组分析

| Table 4 Subgroup analysis of DHI scores and phlegm-dampness syndrome scores in the treatment group of patients with phlegm-dampness-type BPPV [分, $M(P_{25}, P_{75})$ ] |       |      |       |        |          |          |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|------|-------|--------|----------|----------|
| 项目                                                                                                                                                                      | 系数    | 标准误  | $Z$ 值 | $P$ 值  | 95%CI 下限 | 95%CI 上限 |
| DHI 评分                                                                                                                                                                  |       |      |       |        |          |          |
| 第二阶段 VS 第一阶段                                                                                                                                                            | 1.06  | 1.63 | 0.65  | 0.514  | -2.13    | 4.25     |
| 无效亚组 VS 有效亚组                                                                                                                                                            | 17.48 | 1.56 | 11.18 | <0.001 | 14.41    | 20.54    |
| 痰湿证评分                                                                                                                                                                   |       |      |       |        |          |          |
| 第二阶段 VS 第一阶段                                                                                                                                                            | 0.06  | 0.66 | 0.09  | 0.927  | -1.24    | 1.36     |
| 无效亚组 VS 有效亚组                                                                                                                                                            | 5.40  | 0.70 | 7.74  | <0.001 | 4.03     | 6.77     |

注: BPPV, 良性阵发性位置性眩晕; DHI, 眩晕障碍量表。

表5 泽泻汤治疗痰湿型 BPPV 患者三种嵌入式动态治疗策略 DHI 评分、痰湿证评分疗效评价

Table 5 Evaluation of the efficacy of three embedded dynamic treatment strategies for ZD in patients with phlegm-dampness-type BPPV based on DHI scores and phlegm-dampness syndrome scores

| 策略比较         | 估计值   | 标准误  | P 值    | 95%CI 下限 | 95%CI 上限 |
|--------------|-------|------|--------|----------|----------|
| DHI 评分       |       |      |        |          |          |
| DTR1 VS DTR2 | 0.85  | 1.30 | 0.511  | -1.69    | 3.39     |
| DTR1 VS DTR3 | 6.06  | 1.59 | <0.001 | 2.94     | 9.17     |
| DTR2 VS DTR3 | 5.20  | 1.76 | 0.003  | 1.74     | 8.66     |
| 痰湿证评分        |       |      |        |          |          |
| DTR1 VS DTR2 | -0.28 | 0.56 | 0.621  | -1.37    | 0.82     |
| DTR1 VS DTR3 | 2.79  | 0.73 | <0.001 | 1.36     | 4.22     |
| DTR2 VS DTR3 | 3.06  | 0.72 | <0.001 | 1.66     | 4.47     |

注：BPPV，良性阵发性位置性眩晕；DHI，眩晕障碍量表；DTR1：初始治疗使用泽泻汤，有效继续原方，无效换用苓桂术甘汤；DTR2：初始治疗使用泽泻汤，有效继续原方，无效换用泽泻汤加量方；DTR3：初始治疗使用甲磺酸倍他司汀片，有效继续原药，无效改用泽泻汤。

#### 4 讨论

“辨证论治”是中医临床诊疗核心理念，是保障临床疗效的关键。传统随机对照试验因其固定且严谨的试验设计与流程，成为临床疗效评价的金标准，但同时也因此无法较好地体现中医药临床实际<sup>[14]</sup>。SMART设计通过多阶段随机化构建动态治疗策略，现已为多个领域复杂临床问题如剂量选择、治疗方案组合、治疗策略等研究提供高等级证据支持<sup>[15-17]</sup>。SMART设计在关键时间点重新随机化使之能够较好地模拟中医临床诊疗路径，通过预设响应阈值实现“辨证-调方”的闭环，从而科学、客观地展示辨证论治的疗效。有研究认为，该方法适用于中医药复杂干预的评价<sup>[18]</sup>，尤其在慢性病管理<sup>[19]</sup>、异质性治疗反应<sup>[14]</sup>及非药物疗法优化<sup>[20]</sup>等方面具有较好应用前景，能够为中医药高质量循证证据的产出提供方法学支持。这些研究为中医药SMART设计的临床实施奠定了基础。

BPPV是最常见的前庭性眩晕疾病，其发病机制尚未明确，大多数人认为是以耳石移位为直接病因，临床上往往采用Epley手法复位控制症状。倍他司汀类药物因能够改善内耳微循环及前庭功能，是常规一线药物<sup>[1]</sup>。中医认为该病反复发作、眩晕昏沉、伴恶心呕吐等核心症状，与“痰湿内蕴、上蒙清窍”的病机高度吻合，在临床中亦以痰湿型BPPV最为多见<sup>[3]</sup>。泽泻汤出自《伤寒杂病论》，是治疗痰湿型眩晕“心下有支饮，其人苦冒眩”的经典方剂。其药简力专，泽泻利水渗湿、白术健脾制水，正切中“痰湿蒙窍”之病机，被历代医家及现代临床研究证实为治疗痰湿眩晕的基础有效方剂<sup>[21]</sup>。因此，将其作为中医治疗的一线代表方，具有坚实的经典理论与临床实践支持。同时，虽然

泽泻汤是治疗痰湿型眩晕的基础方剂，但若患者经泽泻汤治疗无效，可能提示其病机并非单纯水湿上泛。苓桂术甘汤是温阳健脾、利水化饮的经典方剂，侧重于“脾阳不足、饮停心下”的眩晕，适用于泽泻汤治疗无效后进行更方治疗。此外，泽泻汤无效的原因还需考虑是否为痰湿壅盛、原方药力未达，此时应采取无效加量的策略，即加倍泽泻、白术的剂量，以增强健脾利湿、涤痰眩之力，此为先证不变情况下的治疗强度调整<sup>[22]</sup>。

本研究基于SMART设计评价了泽泻汤辨治痰湿型BPPV的有效性及其动态治疗策略。结果显示，试验组在第一阶段较对照组能更显著降低DHI量表评分和痰湿证评分。全阶段分析进一步表明，试验组在降低DHI评分和痰湿证评分方面均显著优于对照组。对试验组进行亚组分析发现，试验组内第二阶段DHI评分及痰湿证评分与第一阶段相比差异无统计学意义，但所有患者第二阶段整体疗效却优于第一阶段，这一方面提示全部患者第二阶段的疗效可能是由对照组带来的，另一方面提示疗效可能会随时间延长而增强。

本研究采用WGEE对动态治疗策略进行分析，该方法能够直接比较不同动态治疗策略的纵向结局差异，具有双重稳健性，是SMART数据分析的首选方法<sup>[8]</sup>。结果显示，DTR3在DHI与痰湿证评分改善方面均优于其他策略，而DTR1与DTR2两种策略之间差异未见统计学意义。DTR3的显著优势可能源于两方面：其一，甲磺酸倍他司汀片药理作用明确且起效迅速，故可以在第二阶段及时换用泽泻汤对无效者进行治疗；其二，从疗效差值来看，全试验的第二阶段疗效显著优于第一阶段，试验组第一阶段改善情况显著优于对照组，但其组内第二

阶段相较第一阶段疗效并无显著改善, DTR3 优效的原因可能与甲磺酸倍他司汀片策略两阶段疗效差值更大有关。初始使用泽泻汤的两个策略效果相近, 可能与苓桂术甘汤和泽泻汤加量方在疗效机制上的相似性有关。本研究结果提示, 临床实践中若使用甲磺酸倍他司汀片无效, 可换用泽泻汤以取得更佳疗效; 若初始使用泽泻汤无效, 后续换为苓桂术甘汤或泽泻汤加量方需结合患者具体情况辨证施治。

本研究结果对泽泻汤与甲磺酸倍他司汀片辨治痰湿型 BPPV 的有效性 & 动态治疗策略进行了评价, 但也存在一定局限性。如药物特性所致盲法实施障碍、多次随机导致亚组样本量较小影响统计效力、缺乏客观指标作为疗效评价指标等。此外, 因 SMART 本身决策点设置的固定性可能导致期中分析结果存在偏倚; 其复杂设计路径及数据多层结构会导致效应存在替代性解释, 故而对结果的解释需格外谨慎。总体而言, 本研究为临床序贯诊疗痰湿型 BPPV 提供了选药与变方依据, 为后续开展个体化精准决策研究奠定了基础。

## 参考文献

- [1] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会, 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会. 良性阵发性位置性眩晕诊断和治疗指南(2017)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2017, 52(3): 173-177.
- [2] KIM HJ, PARK J, KIM JS. Update on benign paroxysmal positional vertigo [J]. J Neurol, 2021, 268(5): 1995-2000.
- [3] 宫颖迪, 闫占峰, 冯炜, 等. 中医药临床优势病种探讨: 耳眩晕 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(8): 215-222.
- [4] 侯明凯, 秦靖涵, 张道培, 等. 中医药治疗良性阵发性位置性眩晕研究热点及趋势可视化分析 [J]. 中医药导报, 2025, 31(2): 131-137.
- [5] 姜燕华, 钱真真, 武红莉, 等. 适合经方诊疗特点的临床疗效评价方法思考 [J]. 时珍国医国药, 2023, 34(12): 2967-2970.
- [6] 钱真真, 李庆娜, 于亚南, 等. 适应性主方案设计在中医临床研究中的应用探索与思考 [J]. 中国循证医学杂志, 2023, 23(4): 471-477.
- [7] 钱真真, 周莎, 于亚南, 等. 适应性随机化及其在临床试验中的应用操作要点 [J]. 中国循证医学杂志, 2022, 22(8): 971-977.
- [8] LI Z. Comparison of adaptive treatment strategies based on longitudinal outcomes in sequential multiple assignment randomized trials [J]. Stat Med, 2017, 36(3): 403-415.
- [9] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 361-390.
- [10] MUTLU B, SERBETCIOGLU B. Discussion of the dizziness handicap inventory [J]. J Vestib Res, 2013, 23(6): 271-277.
- [11] 刘秋玲, 王跃建, 周晓妮, 等. 1240 例良性阵发性位置性眩晕患者手法复位治疗 [J]. 中华耳科学杂志, 2010, 8(4): 427-430.
- [12] 周莎. 金匱泽泻汤辨治痰湿型良性阵发性位置性眩晕的 SMART 设计探索研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2022.
- [13] AREAN PA, PULLMANN MD, GRIFFITH FILLIPO IR, et al. Randomized trial of the effectiveness of videoconferencing-based versus message-based psychotherapy on depression [J]. Psychiatr Serv, 2024, 75(12): 1184-1191.
- [14] 周莎, 帅雨杏, 吉萌萌, 等. 基于适应性干预与顺序多重分配随机试验设计探讨中医“辨证论治”治疗策略的评价方法 [J]. 中国循证医学杂志, 2024, 24(12): 1476-1481.
- [15] KHOURY K, MEISEL JL, YAU C, et al. Datopotamab-deruxtecan in early-stage breast cancer: the sequential multiple assignment randomized I-SPY2.2 phase 2 trial [J]. Nat Med, 2024, 30(12): 3728-3736.
- [16] MCGORRY PD, MEI C, AMMINGER GP, et al. A sequential adaptive intervention strategy targeting remission and functional recovery in young people at ultrahigh risk of psychosis the staged treatment in early psychosis (STEP) sequential multiple assignment randomized trial [J]. JAMA Psychiatry, 2023, 80(9): 875-885.
- [17] SCHLECHTER CR, DEL FIOLE G, JONES DR, et al. Increasing the reach of evidence-based interventions for weight management and diabetes prevention among medicaid patients: study protocol for a pilot sequential multiple assignment randomised trial [J]. BMJ Open, 2023, 13(11): e075157.
- [18] 于亚南, 荆志伟, 刘骏, 等. 适应性治疗临床试验设计与辨证论治疗效评价的思考 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2012, 18(3): 316-318.
- [19] 马文欣, 王雪惠, 王禹毅, 等. 序列多重分配随机试验方法学进展及其在中医学领域应用的思考 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2025, 27(6): 1530-1539.
- [20] 曹卉娟, 刘建平. SMART 设计在中医非药物疗法疗效评价中的应用探讨 [J]. 北京中医药, 2020, 39(1):

78-80.

[21] 郑雅方, 庞国明, 赵莹, 等. 经方治疗眩晕的研究进展和发现[J]. 中华中医药学刊, 2025, 43(10): 114-118.

[22] 王艳梅, 武红莉, 程先宽, 等. 不同配比泽泻汤治疗痰浊型眩晕的量效关系研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(5): 233-237.

## Evaluation of the Efficacy and Dynamic Treatment Strategies of *Zexie Decoction* (泽泻汤) for Phlegm-Dampness-Type Benign Paroxysmal Vertigo Based on a Sequential Multiple Assignment Randomized Trial

PAN Zhiyu<sup>1</sup>, JIANG Yanhua<sup>2</sup>, ZHOU Sha<sup>3</sup>, WU Hongli<sup>1</sup>, LYU Hongxia<sup>4</sup>, ZHOU Xuezhong<sup>5</sup>, LIU Jun<sup>1</sup>, JI Mengmeng<sup>6</sup>, WANG Zhong<sup>1</sup>, YU Yanan<sup>1</sup>, QUAN Jianye<sup>7</sup>, JING Zhiwei<sup>1</sup>

1. Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing, 100700; 2. Yantai Hospital of Traditional Chinese Medicine; 3. The Second Clinical Medical College of Guangzhou University of Chinese Medicine; 4. College of Traditional Chinese Medicine, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine; 5. School of Computer Science and Technology, Beijing Jiaotong University; 6. College of Life Sciences, Ningxia University; 7. Experimental Research Center, China Academy of Chinese Medical Sciences

**ABSTRACT** **Objective** To evaluate the clinical efficacy and safety of *Zexie Decoction* (泽泻汤, ZD) in the syndrome-differentiated treatment of phlegm-dampness-type benign paroxysmal positional vertigo (BPPV) using a sequential multiple assignment randomized trial (SMART), and to assess the effectiveness of embedded dynamic treatment strategies. **Methods** A multicenter, prospective, sequential multiple assignment randomized controlled trial was conducted, enrolling 225 patients with phlegm-dampness-type BPPV from five centers. In the first stage, patients were randomly assigned to a treatment group with 150 cases or a control group with 75 cases. The treatment group received oral ZD granules twice daily, while the control group received oral betahistine mesilate once daily. After 2 weeks of continuous treatment, an interim analysis was performed. A reduction in the dizziness handicap inventory (DHI) score of  $\geq 15$  points was defined as effective, and patients continued the first-stage intervention in the second stage. A DHI reduction of  $< 15$  points was defined as ineffective; non-responders in the ZD group were re-randomized in the second stage to receive either *Linggui Zhugan Decoction* (苓桂术甘汤, LZD) granules or an increased-dose ZD formula, while non-responders in the betahistine group were switched to ZD granules. The second stage lasted an additional 2 weeks. DHI scores and phlegm-dampness syndrome scores were collected at baseline, after 2 weeks, and after 4 weeks of treatment. Three dynamic treatment regimen (DTR) were constructed: continued ZD for responders with switch to LZD for non-responders (DTR1), continued ZD for responders with switch to increased-dose ZD for non-responders (DTR2), and continued betahistine for responders with switch to ZD for non-responders (DTR3). At the end of the trial, weighted generalized estimating equations were used to evaluate the efficacy of the embedded dynamic treatment strategies. Adverse events were recorded throughout the study. **Results** Two patients in the treatment group dropped out, and a total of 223 participants were included in the final full analysis set. At the end of the first and the second stage, both the treatment group and the control group showed significant reductions in DHI scores and phlegm-dampness syndrome scores ( $P < 0.01$ ), and compared with the control group, the treatment group exhibited significantly greater reductions in both DHI scores and phlegm-dampness syndrome scores ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ). At the second stage, 83 patients who responded to ZD continued ZD, 42 patients who responded to betahistine continued betahistine, 33 non-responders to ZD received LZD, 32 non-responders to ZD received the increased-dose ZD, and 33 non-responders to betahistine were switched to ZD. Overall DHI scores and phlegm-dampness syndrome scores after the second stage were significantly lower than those after the first stage, indicating that treatment effects increased over time. Further analysis within the treatment group showed no statistically significant differences in overall DHI scores or phlegm-dampness syndrome scores between the first- and second-stage overall effects ( $P > 0.05$ ), suggesting that the additional effect in the second stage was not significant. Comparative evaluation showed that DTR3 resulted in significantly greater reductions in DHI scores than DTR1 and DTR2 ( $P < 0.01$ ), and significantly greater reductions in phlegm-dampness syndrome scores ( $P < 0.01$ ). No statistically significant differences were observed between DTR1 and DTR2 in either DHI scores or phlegm-dampness syndrome scores ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** ZD demonstrates superior overall efficacy compared with betahistine in the treatment of phlegm-dampness-type BPPV. Treatment effects in both groups increased over time, and switching to ZD in patients unresponsive to betahistine significantly improved clinical outcomes.

**Keywords** benign paroxysmal positional vertigo; *Zexie Decoction* (泽泻汤); adaptive design; dynamic treatment regimen; sequential multiple assignment randomized trial

(收稿日期: 2025-08-11; 修回日期: 2025-11-03)

[编辑: 焦 爽]