

DOI: 10. 13288/j. 11-2166/r. 2023. 06. 011

清热中药对支气管扩张症稳定期患者 临床症状及生活质量的影响 ——一项 50 例单病例随机对照研究

王明莉¹, 毛灵¹, 訾素娜², 张谊¹, 张恩丝¹, 王振伟¹, 沈丽华¹, 葛飞¹, 杨佩兰¹, 黄海茵[✉]

1. 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院, 上海市虹口区甘河路 110 号; 2. 上海市光华中西医结合医院

[摘要] **目的** 比较个体化方、个体化减清热方的疗效与安全性差异, 评价清热中药在支气管扩张症稳定期的价值。**方法** 采用随机、双盲的单病例随机对照试验方法, 对 50 例支气管扩张症稳定期患者进行 3 轮试验, 每轮试验期和对照期各 4 周。患者在试验期服用辨证施治的个体化方, 对照期服用个体化减清热方 (在个体化方中去除清热中药), 每一期服药 3 周, 停药 1 周进行指标采集。主要结局指标为总体症状 (Likert 量表) 评分, 次要结局指标为慢性阻塞性肺疾病评估测试 (CAT) 评分、24 h 痰量。分别采用配对 *t* 检验和 Meta 分析评估不同方剂的个体及群体疗效差异。**结果** 个体水平上, 6 例 Likert 量表评分、1 例 24 h 痰量个体化方优于个体化减清热方 ($P < 0.05$)。群体数据 Meta 分析结果显示, 在总体症状评分 [$MD = -0.10$, 95% CI (-0.13 , -0.06) ($P < 0.01$)]、CAT 评分 [$MD = -0.48$, 95% CI (-0.86 , -0.11) ($P = 0.01$)]、24 h 痰量 [$MD = -0.48$, 95% CI (-1.29 , 0.04) ($P = 0.07$)] 上个体化方均优于个体化减清热方。两种方剂均未出现严重不良反应。**结论** 清热中药可减轻支气管扩张症稳定期患者临床症状, 提高生活质量, 安全性良好, 但较不使用清热中药疗效提高程度有限。

[关键词] 支气管扩张症; 稳定期; 个体化治疗; 清热中药; 临床症状; 生活质量; 单病例随机对照试验

支气管扩张症 (简称支扩) 是呼吸系统常见疾病, 患者常有慢性咳嗽、咯痰和 (或) 间断咯血等症状^[1]。患者常有铜绿假单胞菌的感染, 细菌长期定植而不易被药物清除。《中国成人支气管扩张症诊断与治疗专家共识》^[1] 考虑抗菌药物的滥用和安全性问题, 除对每年急性加重 ≥ 3 次的支扩患者推荐长期 (≥ 3 个月) 口服小剂量大环内酯类抗菌药物治疗外, 不推荐其他患者在支扩稳定期长期应用抗生素治疗。支扩稳定期患者以虚证为主, 常兼见痰热^[2], 表现为痰黄、口干、便干等症状, 因此不少医家临证遣方常加入清热中药。研究^[3-4] 显示, 清热中药具有清痰热、抗菌作用, 可改善支扩患者咳嗽、咯痰等症状, 但清热类中药性多寒凉, 易伤

脾胃^[5]。我们的前期研究^[6] 表明, 间断或减量使用清热中药, 可使稳定期支扩患者受益, 且不影响脾胃功能, 但研究样本量较小, 结论的外推性有待更大样本来论证。

单病例随机对照试验 (以下简称单病例试验) 指个体以自身为对照, 同一个体反复进行多轮次的随机对照交叉试验, 观察患者对某种 (或多种) 药物的疗效^[7]。本研究利用单病例试验, 将清热中药分离出来, 在同一个体随机交替运用个体化方与个体化减清热方, 评估清热中药在稳定期支扩中的应用价值。本研究数据来自两个相关研究, 均获得上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院伦理委员会审批, 伦理审查批件号分别为 2016 伦理审查 103 号、2019-038。

1 临床资料

1.1 诊断标准

西医诊断标准根据《成人支气管扩张症诊治专

基金项目: 国家自然科学基金 (81874515); 上海市卫生和计划生育委员会中医药科研专项 (2016LP047); 上海市进一步加快中医药事业发展三年行动计划 [ZY (2018-2020)-ZYBZ-08]

✉ 通讯作者: haiyin_huang@126.com

家共识(2012版)》^[8],结合欧洲呼吸病学会公布的成人支气管扩张症诊治指南^[9],支扩稳定期的诊断为在高分辨率CT(尤其是扫描层厚 ≤ 1 mm的薄层CT)明确为支气管扩张,咳嗽、咯痰等相关症状稳定。

中医辨证标准参照《中医病证诊断疗效标准》^[10]并结合文献^[11-12]主要分为肺脾气虚证兼痰热证、气阴两虚证兼痰热证、痰热壅肺证。1)肺脾气虚证兼痰热证。主症:咳嗽,咯黄白黏痰;兼症:乏力,自汗,头晕,纳呆,怕冷,耳鸣。舌色红,苔薄白或腻,脉滑或沉细。2)气阴两虚证兼痰热证。主症:咳嗽,咯少量黄黏痰或脓痰,或痰中带血;兼症:气急,自汗,盗汗,乏力懒言,口干口苦,怕冷,怕热,午后潮热,面部潮红,纳呆,烦躁,容易感冒,气短。舌红,无苔或苔薄白,脉细数。3)痰热壅肺证。主症:咳嗽,咯黄白黏痰或脓性痰;兼症:胸闷,气急,乏力,失眠,纳呆,头晕。舌红,苔黄腻或薄白,脉数或滑。

至少具备2项主症加2项兼症,且具有与证型相符合的舌脉即可诊断。

1.2 纳入标准

1)符合上述诊断及中医辨证标准;2)性别不限,年龄18~70岁;3)处于支扩稳定期,入组前3周无急性发作;4)每年支扩急性发作次数不超过3次;5)同意参加临床试验,签署知情同意书。

1.3 排除标准

1)支气管扩张伴有咯血者;2)合并有心、肝、肾、造血系统严重疾患或恶性肿瘤者;3)妊娠期、哺乳期或准备妊娠的女性;4)近3个月内参加其他可能影响本研究指标的临床试验者。

1.4 脱落标准

1)受试者依从性差,观察中自然脱离、失访,未完成整个疗程;2)受试者在临床研究过程中提出退出临床试验。

1.5 一般资料

2016年5月1日至2021年3月1日在上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院支扩科研门诊招募的支扩稳定期患者50例,其中男19例,女31例;年龄22~70岁,平均年龄(50.10 $\pm$ 11.84)岁;支扩病程1~48年,平均病程(17.50 $\pm$ 13.59)年;胸部CT支扩病变范围:双侧37例,单侧13例;中医证型:肺脾气虚兼痰热证17例,气阴两虚兼痰热证31例;痰热壅肺证2例;Likert量表^[13]评分

(2.02 $\pm$ 0.67)分;慢性阻塞性肺疾病评估测试(CAT)^[14]评分(15.69 $\pm$ 6.50)分;24 h痰量20.00(10.00, 40.00)ml。

2 方法

2.1 研究方案设计

遵循国际单病例随机对照试验报告标准(CONSORT extension for reporting N-of-1 trials, CENT 2015)^[15]及中医药单病例随机对照试验报告规范(中医药CENT)声明^[16],结合本团队经验,设计了适合中医药研究的单病例试验流程^[17]。首先纳入符合条件的受试者进行预试验,初步评估中药(个体化方)对患者的疗效,同时考察患者服药的依从性,然后嘱患者停服中药至少2周,恢复至基线水平,再正式进入单病例试验。单病例试验3轮共计时长24周,每轮8周(包含试验观察期4周、对照观察期4周)。试验药物为个体化方,对照药物为个体化减清热方,4周的观察期内需要连续服药3周,然后停药1周采集观察指标结果,最后进行揭盲,统计分析数据。若患者在参加试验过程中,发生支扩急性加重,则同一轮的数据不纳入统计分析,后续根据患者病情治疗情况酌情进入下一轮试验。患者若明显感觉当前的中药疗效不佳,可要求按原定随机顺序提前进入下一阶段用药,相应结果疗效统计时仍可纳入分析^[18]。

本研究为随机双盲试验,三轮用药顺序由SPSS 21.0软件产生的随机数字而定。医患双方均对各轮次使用药物保持盲态,由药房发药专员进行药物的发放、登记及回收等工作。两种方剂的包装、标签、规格均保持一致。

2.2 治疗方法

西医基础治疗根据《成人支气管扩张症诊治专家共识(2012版)》^[8]及《欧洲呼吸学会关于成人支气管扩张的管理指南》^[9]。在支扩稳定期以胸部物理疗法为主,主要为气道廓清治疗(包括主动循环呼吸技术、体位引流等),以促进呼吸道分泌物排出。伴有其他慢性疾病需长期服用的药物,用药在每一轮内保持一致。

中医治疗:1)试验药物(个体化方):个体化方为呼吸科指定的一位高年资(工作年限30年)的主任医师辨证论治进行组方,患者服药2周后由该医生门诊调方(以患者的个体化方为主体进行加减)。个体化方以支扩稳定期的扶正化痰、清热为治则,其基本方处方为:黄芪20 g,金荞麦30 g,

浙贝母 12 g, 黄芩 12 g, 麦冬 15 g, 茯苓 15 g, 桔梗 10 g, 生薏苡仁 30 g, 冬瓜子 15 g。针对痰热不同类型再加清热类中药包括清热泻火药(如鸭跖草 15~30 g、芦根 15~30 g)、清热解毒药(如鱼腥草、紫花地丁、蒲公英、穿心莲, 剂量 15~30 g)、清热燥湿药(如黄连 3~6 g、黄柏 3~12 g)及清热凉血药(如紫草 9~15 g、生地黄 10~15 g、玄参 9~15 g、牡丹皮 6~12 g、赤芍 6~12 g)。辨证加减: 肺脾气虚证者, 可加党参 6~30 g、白术/麸炒白术 12~15 g、山药 10~15 g; 气阴两虚证者, 可加南沙参/北沙参 12~15 g、酒女贞子 10~20 g; 并可对其他非呼吸系统症状(如失眠、便秘、汗出)进行整体治疗。

2) 对照药物(个体化减清热方): 根据高年资医生的个体化处方, 将每位患者的个体化方去除清热中药生成个体化减清热方。清热凉血药中的生地黄、玄参有养阴生津作用, 故不予去除; 芦根虽属清热泻火类, 但因其长于生津止渴, 且为支扩常用方剂千金苇茎汤之基本药物, 亦不予去除。除外生地黄、玄参、芦根取其生津液作用, 个体化减清热方则是去除清热类中药(如鸭跖草、鱼腥草、紫花地丁、蒲公英、穿心莲、黄连、黄柏、紫草、牡丹皮、赤芍)。

个体化方和个体化减清热方生成后, 由药房发药专员按照随机化分组确定的用药顺序进行药物发放, 医生不了解每位患者各阶段使用的药物。如发生不良反应, 由高年资医生获取患者用药信息, 并进行针对性处理, 其他医生仍对使用药物保持盲态。

治疗中采用的中药剂型为中药煎剂(病例 1—21)或中药颗粒剂(病例 22—50), 由受试者根据服用方便等需求自行选择。中药煎剂由上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院中药房提供中药饮片, 委托上海市同济堂药业有限公司代煎, 统一使用北京东华原煎药机器, 其中药的浸泡、煎煮流程符合规范。中药配方颗粒剂由江阴天江药业有限公司提供。每日 1 剂, 分两次服用。

临床试验共有 3 轮, 每轮 8 周, 总疗程 24 周。

2.3 观察指标及方法

由对分组、用药完全不知情的医生作为疗效评价医生, 进行指标观察与评价。

2.3.1 主要结局指标 患者在治疗前及每个观察期结束时采用 6 分制的总体症状(Likert 量表)评分^[13], 记录受试者最为关心的症状(如咳嗽、咯痰、痰色、胸闷、胸痛、气喘), 患者在视觉模拟

评分^[13]的辅助下, 每日对症状进行评分, 取每个观察期最后 7 天的值计算平均值; Likert 量表评分的平均分值越高提示症状越严重。

2.3.2 次要结局指标 1) 24 h 痰量: 患者在治疗前及每个观察期最后 3 天, 连续 3 天测定 24 h 痰量, 取平均值。2) 慢性阻塞性肺疾病评估测试(CAT)评分^[14]: 患者在治疗前及每个观察期最后 3 天填写 CAT 评分, 计算平均值, 量表的分值越低代表健康状况及生活质量越好。

2.3.3 安全性指标 患者在试验前后检查血常规、尿常规、肝功能、肾功能、心电图, 记录不良事件。

2.3.4 盲法的评价 试验结束后询问每位患者对各阶段的分组情况是否了解, 并调查各位参与临床试验和疗效评价的医生对患者分组的知晓情况。

2.4 统计学方法

1) 个体数据: 使用 SPSS 25.0 进行单个病例的统计分析(至少完成 2 轮次试验的受试者数据可纳入), 将单个受试者在试验期与对照期的数据单独进行统计分析。先将试验期与对照期数据的差值进行正态性检验, 若差值符合正态分布则行配对 *t* 检验, 不符合正态分布则行秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2) 群体数据: 用 Review Manager 5.3 软件进行 Meta 分析, 至少完成 1 轮次试验的受试者数据即可纳入分析。将每个受试者作为一个研究, 以 *I*² 值判断研究间的异质性: 当 *I*² 值 $\leq 50\%$, 采用固定效应模型, *I*² 值 $> 50\%$ 使用随机效应模型。本研究观察指标为连续变量, 计算加权平均差(MD)。结果显示为总的效应量(WMD)及其对应的 95%CI, 得出森林图。

3 结果

本研究最终纳入 50 例受试者, 其中 41 例完成 3 轮次试验。4 例完成了 2 轮次试验, 其中 1 例(病例 12)发生支扩急性加重换药直接进入下一轮次; 另 1 例(病例 50)发生支扩急性加重而提前退出试验; 2 例(病例 44、45)到截止时间只完成 2 轮。5 例完成了 1 轮次单病例试验, 其中 1 例(病例 10)出现咯血而退出试验; 4 例(病例 46、47、48、49)到截止时间只完成 1 轮。

3.1 50 例患者总体症状评分、24 h 痰量、CAT 评分群体水平统计结果

图 1 示, 对总体症状评分进行 Meta 分析, 异质性检验示 $P = 0.002$, *I*² = 42%, 采用固定效应模型分

析。结果显示， $MD=-0.10$ ， $95\%CI(-0.13,-0.06)$ ，差异有统计学意义 ($P<0.001$)，个体化方优于个体化减清热方。图2示，对CAT量表评分进行Meta分析，异质性检验示 $P=0.13$ ， $I^2=21\%$ ，采用固定效应模型分析。结果显示， $MD=-0.48$ ， $95\%CI(-0.86,-0.11)$ ，差异具有统计学意义 ($P=0.01$)，个体化方优于个体化减清热方。图3示，对24 h痰量进行Meta分析，异质性检验示 $P=0.90$ ， $I^2=0\%$ ，采用固定效应模型进行分析。结果显示， $MD=-0.63$ ， $95\%CI(-1.29,0.04)$ ，差异无统计学意

义 ($P=0.07$)。

3.2 45例患者总体症状评分、24 h痰量、CAT评分个体水平统计结果

表1示，6例患者(病例23、25、27、33、43、45)总体症状评分差异具有统计学意义($P<0.05$)，1例患者(病例28)在24 h痰量有统计学差异 ($P<0.05$)，均为个体化方优于个体化减清热方。45例患者CAT评分差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。

3.3 安全性

所有患者治疗前后血常规、尿常规、肝功能、

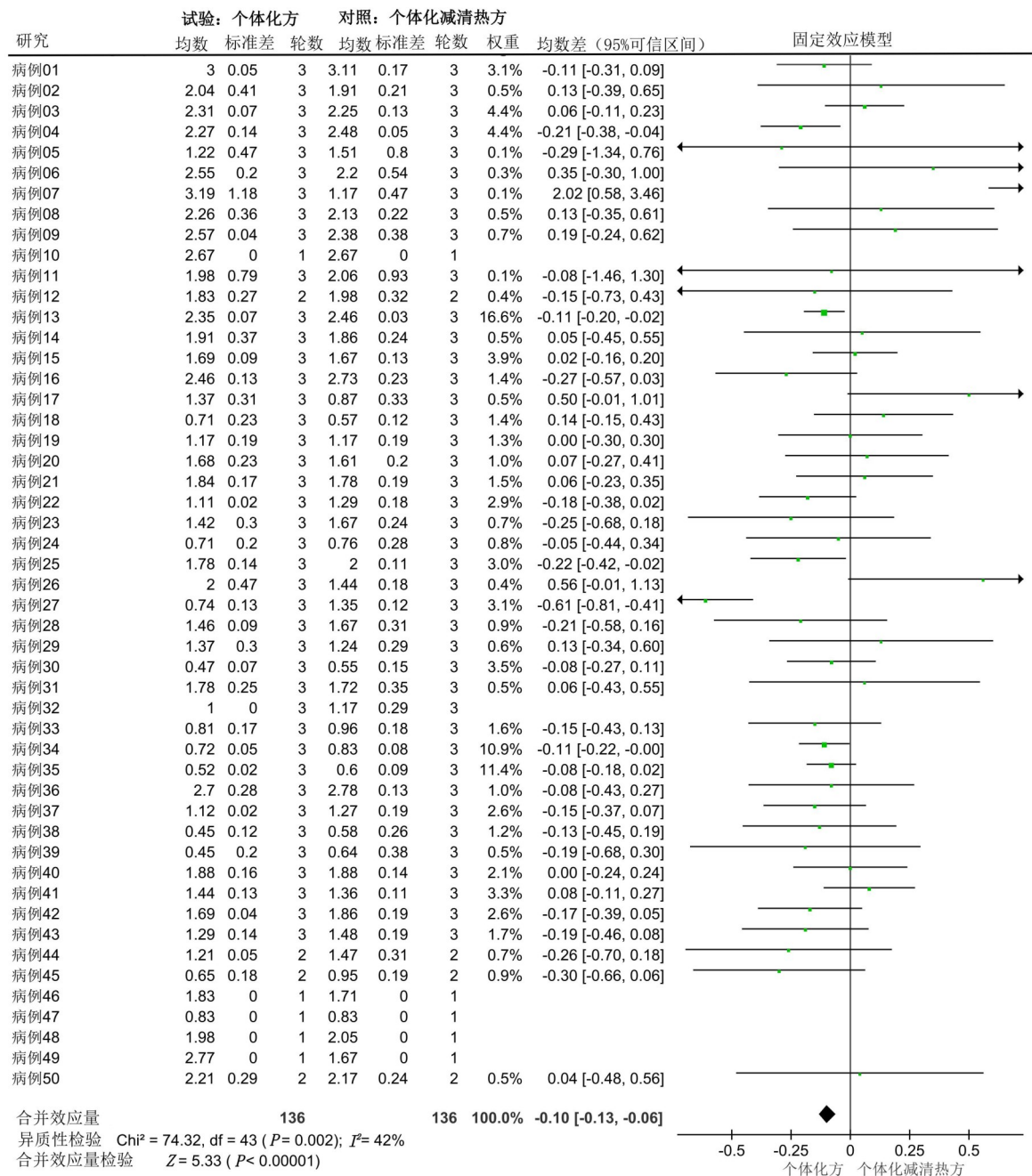


图 1 50例支气管扩张稳定期患者总体症状评分Meta分析森林图

Figure 1 Forest plot of meta-analysis of Likert scale score in 50 cases with stable bronchiectasis

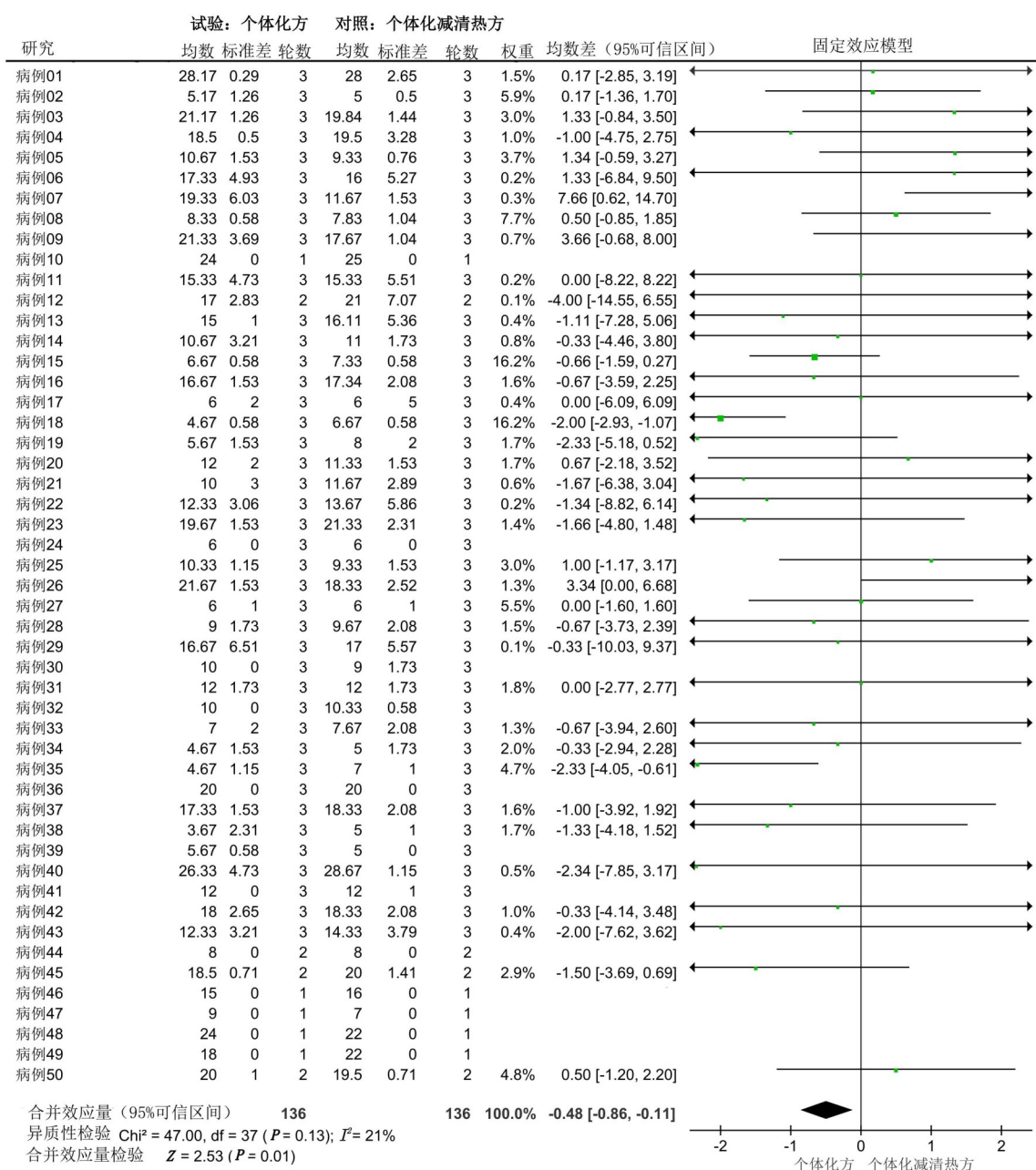


图2 50例支气管扩张稳定期患者慢性阻塞性肺疾病评估测试评分Meta分析森林图

Figure 2 Forest plot of meta-analysis of CAT score in 50 cases with stable bronchiectasis

肾功能、心电图检测无明显异常。4例患者(病例14、26、30、41)在治疗期间出现胃部不适,经高年资处方医生调整处方后,患者胃部不适皆缓解,未影响后续治疗。2例患者在试验过程中(病例12在第1轮次、病例50在第3轮次)出现咳嗽、咯脓痰增多,超出自身日常病情,经高年资医生获取盲底信息、评估病情及结合患者意愿,病例12直接进入下一轮次治疗,病例50因无后续可调配轮次,则退出试验,接受高年资医生的常规中西医药物治疗,经治疗后2例患者咳嗽咯痰好转明显、病情平

稳。病例10在第2轮次期间出现咯痰加少量血丝,高年资处方医生暂时中止了病例10的临床试验,在门诊给予常规中西医药物治疗后,患者咯血停止,病情好转平稳,但患者对病情仍有顾虑而退出试验。

3.4 盲法实施的评价

试验结束后,患者和医生对盲法的实际效果进行评价,50例患者共完成136轮次试验,都认为无法根据药物的外观包装、口味判断所接受的为何种药物治疗。接受个体化方的4例患者因在治疗期间

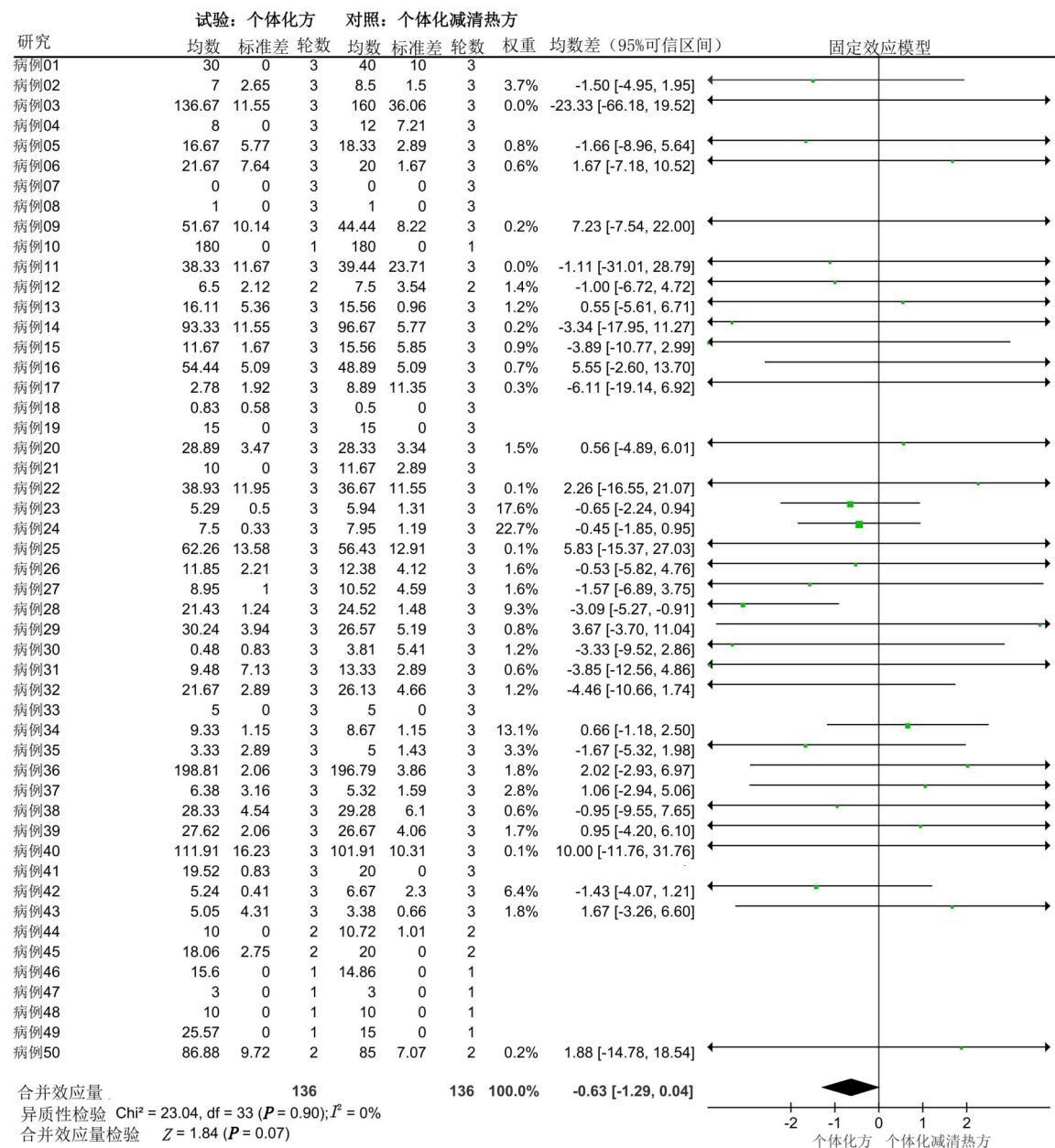


图3 50例支气管扩张稳定期患者24 h痰量Meta分析森林图

Figure 3 Forest plot of meta-analysis of 24-hour sputum volume in 50 cases with stable bronchiectasis

出现胃部不适，经高年资处方医生调整处方后胃部不适皆缓解，疗效评价医生由此推测出该4例患者当时正在接受个体化方治疗，试验结束后揭盲患者该周期治疗均为个体化方，疗效评价医生猜测正确，但仅占有所有患者轮次的2.94%。从总体上可认为本研究成功实施盲法。

4 讨论

本研究在单病例试验个体统计水平上，部分病例（共有6例）在总体症状评分上差异有统计学意义，1例受试者在24 h痰量上差异有统计学意义，均表明个体化方疗效优于个体化减清热方，但大部

分受试者差异无统计学意义。在群体统计水平上，Likert量表评分、CAT评分差异有统计学意义，提示通过中医辨证使用清热类中药可减轻患者的症状和改善生活质量。但群体水平Likert量表评分两种方剂均值比较差异小（MD=-0.10），且群体水平的24 h痰量差异无统计学意义，提示了清热类中药改善症状的程度有限。

支扩乃经年宿疾，痰湿深伏不去，久郁易化热。在稳定期辨证多为肺脾气虚或气阴两虚与痰热夹杂。痰热多因肺脾气虚，津液不布，运化失司，聚液为痰，郁而化热；或因气阴亏虚，虚火内盛，

表 1 45 例支气管扩张患者在两种方剂干预下个体水平总体症状评分、24 h 痰量及 CAT 评分比较结果

Table 1 Comparison of Likert scale score, 24-hour sputum volume and CAT score between two decoctions at individual level in 45 patients with bronchiectasis

病例	总体症状评分差值 /平均值 (95%CI)	P 值	24 h 痰量差值 /平均值 (95%CI)	P 值	CAT 评分差值 /平均值 (95%CI)	P 值
01	0.11 (-0.25, 0.46)	0.324	10.00 (-14.84, 34.84)	0.225	-0.167 (-7.01, 6.67)	0.926
02	-0.14 (-0.70, 0.42)	0.404	1.50 (-1.79, 4.79)	0.188	-0.17 (-2.06, 1.73)	0.742
03	-0.06 (-0.53, 0.42)	0.657	23.33 (-39.18, 85.85)	0.250	-1.33 (-2.77, 0.10)	0.057
04	0.21 (-0.19, 0.61)	0.148	4.00 (-13.91, 21.91)	0.438	1.00 (-7.96, 9.96)	0.678
05	0.30 (-0.57, 1.16)	0.281	1.67 (-17.31, 20.64)	0.742	-1.33 (-6.35, 3.69)	0.371
06	-0.35 (-2.17, 1.47)	0.495	-1.67 (-16.59, 13.25)	0.678	-1.33 (-10.15, 7.48)	0.582
07	-2.02 (-5.98, 1.94)	0.160	—	—	-7.67 (-18.87, 3.53)	0.099
08	-0.13 (-1.44, 1.18)	0.710	—	—	-0.50 (-3.79, 2.79)	0.580
09	-0.19 (-1.05, 0.68)	0.451	-7.22 (-47.01, 32.56)	0.516	-3.67 (-12.99, 5.66)	0.233
11	0.08 (-1.64, 1.80)	0.860	1.11 (-71.25, 73.47)	0.953	0.00 (-9.94, 9.94)	1.000
12	0.15 (-0.30, 0.59)	0.151	1.00 (-11.71, 13.71)	0.500	4.00 (-34.12, 42.12)	0.410
13	0.11 (-0.12, 0.34)	0.184	-0.56 (-12.50, 11.40)	0.860	2.33 (-2.84, 7.50)	0.192
14	-0.05 (-1.55, 1.44)	0.892	3.33 (-34.61, 41.28)	0.742	0.33 (-5.92, 6.58)	0.840
15	-0.03 (-0.56, 0.51)	0.839	3.89 (-9.42, 17.20)	0.336	0.67 (-0.77, 2.10)	0.184
16	0.28 (-0.01, 0.56)	0.054	-5.56 (-18.20, 7.09)	0.199	0.67 (-0.77, 2.10)	0.184
17	-0.50 (-2.03, 1.04)	0.299	6.11 (-23.84, 36.06)	0.473	-0.00 (-10.83, 10.83)	1.000
18	-0.14 (-0.83, 0.55)	0.475	-0.33 (-1.77, 1.10)	0.423	2.00 (-0.48, 4.48)	0.074
19	0.00 (-0.03, 0.04)	0.742	—	—	2.33 (-6.39, 11.06)	0.369
20	-0.07 (-0.24, 0.11)	0.242	-0.56 (-2.95, 1.84)	0.424	-0.67 (-2.10, 0.77)	0.184
21	-0.06 (-0.34, 0.21)	0.423	1.67 (-5.50, 8.84)	0.423	1.67 (-2.13, 5.46)	0.199
22	0.17 (-0.58, 0.24)	0.213	-2.26 (-55.23, 50.70)	0.871	1.33 (-5.84, 8.50)	0.508
23	0.25 (0.07, 0.43)	0.027	0.65 (-3.23, 4.53)	0.545	1.67 (-7.74, 11.07)	0.525
24	0.05 (-0.16, 0.26)	0.423	0.45 (-3.05, 3.96)	0.634	—	—
25	0.23 (0.10, 0.36)	0.017	-5.83 (-48.95, 37.28)	0.619	-1.00 (-5.30, 3.30)	0.423
26	-0.56 (-1.28, 0.17)	0.080	0.53 (-12.16, 13.23)	0.873	-3.33 (-11.32, 4.65)	0.214
27	0.62 (0.02, 1.22)	0.049	1.57 (-7.42, 10.56)	0.531	0.00 (-4.30, 4.30)	1.000
28	0.22 (-0.54, 0.98)	0.344	3.10 (0.39, 5.81)	0.040	0.67 (-0.77, 2.10)	0.184
29	-0.13 (0.48, 0.23)	0.265	-3.67 (-10.77, 3.44)	0.156	0.33 (-26.46, 27.13)	0.962
30	0.08 (-0.12, 0.28)	0.226	3.33 (-11.44, 18.11)	0.434	-1.00 (-5.30, 3.30)	0.423
31	-0.06 (-0.30, 0.18)	0.423	3.86 (-17.19, 24.90)	0.513	0.00 (-7.45, 7.45)	1.000
32	0.17 (-0.55, 0.88)	0.423	4.46 (-10.38, 19.30)	0.325	0.33 (-1.10, 1.77)	0.423
33	0.15 (0.12, 0.18)	0.003	—	—	0.67 (-0.77, 2.10)	0.184
34	0.12 (-0.10, 0.33)	0.149	0.67 (-3.54, 2.20)	0.423	0.33 (-1.10, 1.17)	0.423
35	0.08 (-0.21, 0.37)	0.349	1.67 (-2.80, 6.13)	0.249	2.33 (-1.46, 6.13)	0.118
36	0.08 (-0.30, 0.45)	0.473	-2.02 (-13.94, 9.89)	0.541	—	—
37	0.15 (-0.31, 0.60)	0.295	-1.06 (-12.83, 10.70)	0.735	1.00 (-7.61, 9.61)	0.667
38	0.13 (-0.27, 0.52)	0.300	0.95 (-5.76, 7.67)	0.603	1.33 (-2.46, 5.13)	0.270
39	0.20 (-0.28, 0.68)	0.214	-0.95 (-8.35, 6.44)	0.635	-0.67 (-2.10, 0.77)	0.184
40	0.00 (-0.16, 0.16)	1.000	-10.00 (-54.65, 34.65)	0.437	2.33 (-7.71, 12.37)	0.423
41	-0.08 (-0.27, 0.12)	0.236	0.48 (-1.57, 2.53)	0.423	0.00 (-2.48, 2.48)	1.000
42	0.17 (-0.23, 0.58)	0.202	1.43 (-3.28, 6.14)	0.321	0.33 (-1.10, 1.77)	0.423
43	0.20 (-0.07, 0.32)	0.023	-1.67 (-13.41, 10.07)	0.603	2.00 (-4.57, 8.57)	0.321
44	0.25 (-2.07, 2.57)	0.397	0.72 (-8.37, 9.80)	0.500	—	—
45	0.31 (0.22, 0.39)	0.016	1.95 (-22.77, 26.66)	0.500	1.50 (-17.56, 20.56)	0.500
50	-0.04 (-0.58, 0.49)	0.500	-1.88 (-25.70, 21.95)	0.500	-0.50 (-6.85, 5.85)	0.500

注：差值平均值=个体化减清热方平均值-个体化方平均值；—，表示该项无数据；CAT，慢性阻塞性肺疾病评估测试。

灼液成痰。其中医治疗应以扶正不留邪、祛邪不伤正为原则进行辨证施治，培土生金以治生痰之源，益气养阴以护聚痰之器，清热化痰以驱邪^[12]。本研究的基本方含黄芩、金荞麦两味清热中药，可以辨证加减用于各个证型。对于痰热偏轻患者，因久服清热苦寒中药易损伤脾胃之中阳，可考虑少用或间断使用清热中药，多以扶正化痰中药为主。对于痰热偏重患者，可能需要长期加用清热中药。本研究中，个体化方组除个别病例有胃肠不适外，未见肝功能、肾功能损害，说明安全性良好。

本研究采用单病例随机对照试验方法，可以一人一方，严格执行随机化与盲法，特点如下：1) 契合中医临床实践。本研究纳入了不同的中医证型，主要指标是临床症状，真实反映受试者在研究期间的变化。试验的辨证论治方不仅可以对每个受试者进行个体化的辨证，更能体现“以人为本”以及“三因制宜”的精髓^[19]。2) 试验设计较为独特。本研究以个体化方去除清热类中药作为对照，在中医药临床试验中少见类似报道。此特殊设计克服了个体间的差异性，在同一受试者交替使用个体化辨证方与对照方，易于为受试者所接受。对于解决支扩稳定期中关于“清热”中药使用的分歧，增加了临床研究结果的可靠性。3) 敏感性与“残留效应”。中医药单病例试验，由于起效与失效时间均较长^[20]，往往需要较长时间的观察周期，每轮次约需 8 周，所以只进行 3 轮次。个体试验的轮次较少可能导致统计检验效能偏低，这可能是本研究仅有 6 例主要结局指标差异有统计学意义的原因之一。此外，中药的“残留效应”^[6]是必须考虑的因素，尽管我们已经将每一阶段的长度增加至 4 周，使洗脱期延长，且前阶段的统计结果经混合效应模型分析，未见“残留效应”，但仍然需要注意“残留效应”降低单病例试验的敏感性，今后可采用更敏感的数学模型进行统计分析。

综上所述，本研究通过在 50 例支气管扩张症稳定期患者中进行的一系列单病例随机对照试验发现，清热中药可减轻稳定期患者的症状和提高生活质量，安全性良好，扶正、化痰中药及各类中药的辨证组合是发挥作用的主体。本研究以症状及生活质量为评价指标，缺少对支气管扩张症的远期疗效指标的研究，如半年或一年内的急性加重次数等，治疗中采用了常用的清热中药与剂量，但并未采用某些特殊的清热中药品种、剂量或名老中医的独特验方，今后可以通过随访患者的急性加重情况，开

展特殊清热中药品种、验方，或超常规剂量用药的探索。

致谢

感谢上海中医药大学附属龙华医院吴银根教授与上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院徐敏华教授对本研究的指导，感谢广州中医药大学基础医学院陈新林教授提供统计学指导。

参考文献

- [1] 支气管扩张症专家共识撰写协作组, 中华医学会呼吸病学分会感染学组. 中国成人支气管扩张症诊断与治疗专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2021, 44(4): 311-321.
- [2] 李建生, 王至婉, 谢洋, 等. 支气管扩张症中医证候诊断标准(2019 版)[J]. 中医杂志, 2020, 61(15): 1377-1380.
- [3] 黄海茵, 杨佩兰, 汤杰, 等. 扶正化痰清热法治疗支气管扩张症 46 例远期疗效观察[J]. 中医杂志, 2012, 53(10): 848-852.
- [4] 毛灵, 张谊, 张恩丝, 等. 清热中药对支气管扩张症抑菌作用的研究进展[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2022, 24(1): 345-350.
- [5] 陈蔚文. 中药学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 66.
- [6] 訾素娜, 杨佩兰, 徐敏华, 等. 清热中药在支气管扩张症稳定期作用的个体化研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2019, 21(9): 1948-1955.
- [7] 商洪才, 田贵华. 单病例随机对照试验[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2019: 1-9.
- [8] 成人支气管扩张症诊治专家共识编写组. 成人支气管扩张症诊治专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2012, 35(5): 485-492.
- [9] POLVERINO E, GOEMINNE PC, MCDONNELL MJ, et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis [J]. Eur Respir J, 2017, 50(3): 1700629.
- [10] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[S]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 4.
- [11] 张惠勇, 李欣, 倪伟, 等. 支气管扩张症中医辨证分型规律的研究[J]. 上海中医药杂志, 2005, 39(1): 16-18.
- [12] 邵长荣. 邵长荣实用中医肺病学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2009: 199-201.
- [13] GUYATT G, RENNIE D. Users' guides to the medical literature: essentials of evidence-based clinical practice, second edition[M]. Chicago: AMA Press, 2002: 3-11.
- [14] LEE BY, LEE S, LEE JS, et al. Validity and reliability of CAT and dyspnea-12 in bronchiectasis and tuberculous destroyed lung[J]. Tuberc Respir Dis (Seoul), 2012, 72(6): 467-474.
- [15] VOHRA S, SHAMSEER L, SAMPSON M, et al. CONSORT extension for reporting N-of-1 trials (CENT)

- 2015 Statement [J]. J Clin Epidemiol, 2016, 7 (6) : 9-17.
- [16] LI J, HU JY, ZHAI JB, et al. CONSORT extension for reporting N-of-1 trials for traditional Chinese medicine (CENT for TCM) : Recommendations, explanation and elaboration [J]. Complement Ther Med, 2019, 4 (6) : 180-188.
- [17] ZI SN, HUANG HY, YANG PL, et al. Evaluating the effects of heat-clearing traditional Chinese medicine in stable bronchiectasis by a series of N-of-1 trials [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2022: 6690638. doi: 10.1155/2022/6690638.
- [18] GUYATT GH, KELLER JL, JAESCHKE R, et al. The n-of-1 randomized controlled trial: clinical usefulness. Our three-year experience [J]. Ann Intern Med, 1990, 112(4):293-299.
- [19] 王明莉, 王振伟, 陈新林, 等. 单病例试验的方法学比较和临床应用探索 [J]. 中国循证医学杂志, 2022, 22 (4):468-474.
- [20] LU LZ, AN JQ, CHEN HJ, et al. A series of N-of-1 trials for traditional Chinese medicine using a bayesian method: study rationale and protocol [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2021: 9976770. doi: 10.1155/2021/9976770.

Effects of Heat-clearing Chinese Medicinals on Clinical Symptoms and Quality of Life in Stable Bronchiectasis: N-of-1 Trials of 50 Cases

WANG Mingli¹, MAO Ling¹, ZI Suna², ZHANG Yi¹, ZHANG Ensi¹, WANG Zhenwei¹, SHEN Lihua¹, GE Fei¹, YANG Peilan¹, HUANG Haiyin¹

1. Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai, 200437; 2. Shanghai Guanghua Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine

ABSTRACT Objective To compare the differences in the efficacy and safety of the individualized decoctions and the individualized decoctions that removed of heat-clearing medicinals, and to evaluate the value of heat-clearing Chinese medicinals in the stable stage of bronchiectasis. **Methods** Fifty patients in the stable stage of bronchiectasis were enrolled in a double-blind, randomized, N-of-1 trials. The trial was consisted of three rounds, each round having testing period and control period, 4 weeks respectively. Patients took individualized decoction based on syndrome differentiation during the testing period, and took individualized decoction that removed heat-clearing medicinals during the control period. The medication time during each period was three weeks, and the primary outcome measures including overall symptom score (Likert scale), secondary outcome including chronic obstructive pulmonary disease assessment test (CAT) score and 24-hour sputum volume were evaluated one week after stopping medication. Paired *t*-test and meta-analysis were used to evaluate the efficacy differences of different prescriptions at the individual and group level. **Results** At the individual level, there were statistically significant differences in favor of individualized decoction than that removing heat-clearing medicinals in the Likert scale score (6 cases) and 24-hour sputum volume (1 case) of certain patients ($P < 0.05$). At the group level, the results of meta-analyses showed that individualized decoction was better than that removing the heat-clearing medicinals in overall symptom score ($MD = -0.10$, 95% CI -0.13, -0.06, $P < 0.001$), CAT score ($MD = -0.48$, 95% CI -0.86, -0.11, $P = 0.01$) and 24-hour sputum volume ($MD = -0.48$, 95% CI -1.29, 0.04, $P = 0.07$). There were no serious adverse reactions of the two TCM prescriptions. **Conclusion** Heat-clearing Chinese medicinals can relieve symptoms and improve quality of life in patients with stable bronchiectasis with good safety, but the degree of improvement is limited.

Keywords bronchiectasis; stable stage; individual treatment; heat-clearing medicinals; clinical symptoms; quality of life; N-of-1 trials

(收稿日期: 2022-08-21; 修回日期: 2022-12-18)

[编辑: 叶晨]