

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2023.20.011

从状态论治中危磨玻璃肺结节患者的 前瞻性随机对照临床观察

车丽坤¹, 张晓梅²✉, 李宝重³, 李梦乾¹, 胡家蕊¹, 李瑞¹,
于小林¹, 许秋雯¹, 金颖¹, 赖宇鑫¹, 姜良铎⁴

1. 北京中医药大学, 北京市朝阳区北三环东路 11 号, 100029; 2. 北京中医药大学东方医院; 3. 首都医科大学附属北京世纪坛医院; 4. 北京中医药大学东直门医院

[摘要] **目的** 观察从状态论治中危纯磨玻璃肺结节(pGGNs)的临床疗效与安全性。**方法** 将141例pGGNs患者随机分为治疗组92例及对照组49例。治疗组给予基础散结方结合辨中医状态加味处方口服, 每日1剂, 以3个月为1个疗程, 治疗3个月后复查CT, 临床判定为治愈、中危转为低危结节者、转而手术切除者无需进行第2个疗程治疗, 其余患者完成第2个疗程的治疗。对照组患者不予任何治疗, 仅于3、6个月时定期随访。两组患者均于入组时及入组3、6个月检查胸部CT, 根据胸部CT所示肺结节最大径计算肺结节面积, 于入组3、6个月根据肺结节面积减小率判定临床疗效, 并进一步探讨治疗组入组6个月不同中医状态pGGNs患者的临床疗效差异; 入组时及入组3、6个月分别计算Mayo风险概率。研究期间记录不良事件发生情况及检测安全性指标。**结果** 研究过程中治疗组脱落8例、对照组脱落7例, 最终共完成126例观察, 其中治疗组84例, 对照组42例。入组3个月, 治疗组临床疗效总有效率为46.15% (30/65), 对照组为12.50% (4/32); 入组6个月, 治疗组总有效率为45.71% (32/70); 对照组为10.00% (4/40)。两个时间点治疗组临床疗效均优于对照组 ($P<0.01$)。入组3、6个月治疗组结节面积较入组时均显著减小 ($P<0.01$), 而对照组各时间点结节面积差异无统计学意义 ($P>0.05$)。与本组入组时比较, 治疗组患者入组3、6个月Mayo风险概率均显著减小 ($P<0.01$), 而对照组入组6个月Mayo风险概率增加 ($P<0.05$)。治疗组84例患者中气虚状态15例, 阴虚状态7例, 阳虚状态5例, 气郁状态20例, 湿热状态32例, 无偏颇状态5例; 不同中医状态患者入组6个月临床疗效总有效率分布差异有统计学意义 ($P<0.05$), 两两比较气郁状态总有效率 (13/20, 65.00%) 高于湿热状态总有效率 (8/32, 25.00%, $P<0.00833$)。两组患者入组后血常规、尿常规、肝功能、肾功能均未发生明显变化, 未出现不良事件。**结论** 从状态论治中危纯磨玻璃肺结节能够有效减小肺结节面积, 降低肺结节增长的恶性风险, 且安全性较好。

[关键词] 肺结节; 结节面积; Mayo风险概率; 从状态论治; 基础散结方

随着高分辨率CT检查的广泛普及, 肺结节的检出率持续增加。纯磨玻璃肺结节 (pure ground glass nodules, pGGNs) 是指肺结节成分中仅含有磨玻璃性质的一类结节, 依据CT影像可将pGGNs分为低危和中危结节, 直径 $<5\text{ mm}$ 为低危结节, 直径 $\geq 5\text{ mm}$ 为中危结节^[1-2]。pGGNs缺乏特异性临床症状, 其病变可能为炎症、癌前病变或者癌导

致^[3], 因而尽早诊断及干预pGGNs对防治肺癌具有重要作用。目前国内外对pGGNs的处理仍以低危结节定期随访CT、中危结节在定期随访CT基础上评估危险程度及手术切除为主, 尚无特异性药物。近年来研究发现, 中医药在中危pGGNs的预防及治疗中表现出了早干预、避免有创操作的优势^[4-5]。pGGNs常无明显的呼吸道特异性症状, 中医治疗中常面临“无症状可辨”的困境。从状态论治理论^[6]认为, 治疗此类无症状疾病当整体把握患

基金项目:首都卫生发展科研专项(首发2020-2-4202)

✉ 通讯作者:zhangxm6767@sina.com

者状态,同时结合中医理论与现代检查结果来分析病机进行治疗,即“从状态论治”,以达到抑制病灶进展甚至消减病灶的目的。肺结节属正虚气滞湿阻,痰瘀毒邪郁滞,局部积聚造成“不通”状态而成^[7],针对pGGNs湿、痰、瘀阻病机我们制定了基础散结方。本研究以基础散结方结合辨状态加味处方治疗中危pGGNs患者开展前瞻性研究,观察“从状态论治”中危pGGNs的临床疗效和安全性。本研究已通过北京中医药大学东方医院伦理委员会批准(审批号:JDF-IRB-2020030802),并于中国临床试验注册中心完成注册(注册号:ChiCTR2000037993)。

1 临床资料

1.1 诊断标准

pGGNs西医诊断标准及临床风险评估参照《中国肺部结节分类、诊断与治疗指南(2016年版)》^[8]与《肺结节诊治中国专家共识(2018年版)》^[3]拟定:影像学表现为直径 ≤ 3 cm的局灶性、类圆形、密度增高但不足以掩盖其中走行的血管和支气管影的磨玻璃样肺部结节影,可为孤立性或多发性,不伴肺不张、肺门淋巴结肿大和胸腔积液。低危:直径 < 5 mm者;中危:直径 ≥ 5 mm者。

1.2 纳入标准

1)符合pGGNs西医诊断标准者且属于中危,年龄25~80岁;2)初次就诊前至少发现肺结节1个月并复查胸部CT提示结节稳定或增大者;3)能够如实回答问题并坚持复诊及随访者;4)自愿参加本研究并签署知情同意书。

1.3 排除标准

1)合并肺结核或其他结节病、传染病者;2)合并心脑血管、肝、肾、血液等系统严重原发性疾病,或近5年内确诊肿瘤者;3)合并精神类疾病如躁狂症、精神分裂症等,或因其他原因无法配合研究者;4)计划妊娠、妊娠期或哺乳期妇女;5)对本研究中涉及的中药过敏者,或既往为过敏体质对多种药物过敏者。

1.4 脱落标准

1)出现严重不良反应及并发症,且安全性分析评估为不适合继续参与研究者;2)自行终止退出治疗者;3)违反合并用药规定或手术切除肺结节者;4)因各种原因失访者。

1.5 一般资料

本研究纳入了2020年8月11日至2022年7月

30日就诊于北京中医药大学东方医院(129例)及首都医科大学附属北京世纪坛医院(12例)的共141例中危pGGNs患者。随机分为治疗组92例和对照组49例,表1示,两组患者年龄、性别、吸烟史、肺结节位置、中医状态等一般资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

表1 两组中危纯磨玻璃肺结节患者一般资料比较

Table 1 Comparison of general data of two groups of patients with intermediate-risk pure ground glass pulmonary nodules

项目	治疗组(92例)	对照组(49例)	Z/χ^2 值	P 值
年龄/岁, $\bar{x}\pm s$	52.45 $\pm$ 10.48	53.39 $\pm$ 9.00	-0.533	0.595
性别/例(%)			0.103	0.748
男	35(38.04)	20(40.82)		
女	57(61.96)	29(59.18)		
吸烟史/例(%)			0.001	0.983
有	28(30.43)	15(30.61)		
无	64(69.57)	34(69.39)		
肺结节位置/例(%)			-1.131	0.258
左上肺	21(22.82)	13(26.53)		
左下肺	18(19.57)	5(10.20)		
右上肺	31(33.69)	12(24.49)		
右下肺	18(19.57)	13(26.53)		
右中肺	4(4.35)	6(12.25)		
中医状态/例(%)			-0.265	0.791
气虚状态	16(17.39)	8(16.33)		
阴虚状态	9(9.78)	7(14.29)		
气郁状态	22(23.91)	10(20.40)		
湿热状态	33(35.87)	15(30.61)		
阳虚状态	7(7.62)	2(4.08)		
无偏颇状态	5(5.43)	7(14.29)		

2 方法

2.1 样本量估算及随机方法

根据既往研究结果^[9],以30%作为治疗组患者治疗后的疗效受益目标值(即 p_1),且结合文献报道^[10],以7%作为对照组自发缓解率的估计值(即 p_2), δ 为两组疗效受益差($\delta=p_1-p_2$)。设定治疗组与对照组样本量的比值 $k=2$,显著水平 $\alpha=0.05$,检验功能 $1-\beta$ 为90%,且脱落率为20%,根据两平行对照设计的双侧差异性检验公式^[11]:

$$n_2 = \frac{(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2 [p_1(1-p_2)/k + p_2(1-p_2)]}{\delta^2}$$

且 $n_1 = kn_2$,计算得出治疗组84例,对照组42例。

本研究采用前瞻性随机对照的临床设计,采取随机数字表法生成随机数列(1、2、3),将患者按就诊时间顺序对应提前设计的随机数列中的3个数

字,规定符合数字1、2的患者纳入治疗组,符合数字3的患者纳入对照组。当完成126例样本量后入组的患者则重复上述随机数列,按就诊时间序贯纳入。本研究实际纳入治疗组92例,对照组49例,符合研究设计要求。

2.2 中医状态判定

中医状态的判定主要结合了辨证和辨体质两方面,判定标准参照《中医病证诊断疗效标准》^[12]及《中医体质分类与判定(2YYXH/T157-2009)》^[13]拟定,分为6种中医状态。1)气虚状态:症见气短,乏力,自汗,纳差;舌脉为舌淡有齿痕苔白,脉弱。2)阴虚状态:症见口燥咽干,五心烦热,形瘦,便干;舌脉为舌红少津,脉细数。3)阳虚状态:症见畏寒,肢冷,饮食喜热,精神倦怠;舌脉为舌淡胖嫩,脉沉迟。4)湿热状态:症见面垢油光,口干口苦,口臭异味,大便黏滞不爽;舌脉为舌红苔黄腻,脉滑数。5)气郁状态:症见易急易怒,焦虑抑郁,胁肋胀满,眠差;舌脉为舌红苔白,脉弦或弦细。6)无偏颇状态:无以上5种偏颇状态者。前5项中具备症状中的2项或以上及舌脉中的1项或以上即可判定为该状态,若多种状态同时存在则由一名主任医师诊断1种主要状态。

2.3 治疗方法

治疗组给予基础散结方结合辨状态加味处方口服。基础散结方组成:法半夏9g,胆南星10g,桔梗10g,牡蛎30g,三七4g;辨状态加味:1)属气虚状态者,加用党参10g、黄芪15g、麸炒白术15g;2)属阴虚状态者,加用玄参15g、麦冬15g、生地黄15g;3)属阳虚状态者,加用炮附片6g、肉桂10g、干姜10g;4)属湿热状态者,加用蒲公英15g、白花蛇舌草20g、败酱草15g;5)属气郁状态者,加用北柴胡10g、香附10g、玫瑰花10g、合欢皮10g。中药颗粒剂由北京康仁堂药业有限公司提供,每日1剂,早晚两次开水冲服。患者需每个月于门诊复诊1次,治疗3个月为1个疗程,3个月评估一次状态,在此基础上进行加减,治疗周期为1~2个疗程。治疗组患者均根据3个月时胸部CT复查结果确定是否进入下一个疗程的治疗:若结节消失或显著减小为低危结节则无需进一步治疗;若结节增大或恶变需手术切除者则终止下一个疗程的治疗;其余患者继续治疗追踪至6个月复查胸部CT。

对照组不进行任何干预,分别于入组3、6个月复查胸部CT。

2.4 观察指标

2.4.1 肺结节变化 记录CT报告所示结节长径(A)、短径(B)或肺结节的最大径,按照前期研究基础^[9],根据椭圆面积计算公式 $S = \pi \times \frac{A}{2} \times \frac{B}{2}$,计算肺结节面积(CT报告示最大径时根据A=B计算)。比较入组时及入组3、6个月肺结节面积变化并比较两组入组3、6个月与入组时肺结节面积的差值。

2.4.2 Mayo风险概率变化 两组分别于入组时及入组3、6个月计算Mayo风险概率,计算公式^[14]:恶性概率(P)= $e^x/(1+e^x)$, $x=-6.8272+(0.0391 \times \text{年龄})+(0.7917 \times \text{吸烟史})+(1.3388 \times \text{恶性肿瘤史})+(0.1274 \times \text{直径})+(1.0407 \times \text{毛刺征})+(0.7838 \times \text{位置})$,其中e是自然对数,年龄单位为岁,直径为结节直径(mm),恶性肿瘤史>5年、位置位于上叶及其余项有则=1(否则=0)。并比较两组入组3、6个月与入组时Mayo风险概率的差值。

2.4.3 安全性评价指标 于入组时及入组3、6个月分别检测血常规、尿常规、肝功能及肾功能,研究期间记录不良事件发生情况。

2.5 临床疗效判定标准

根据肺结节面积减小率判定临床疗效:1)治愈:胸部CT提示结节消失,即肺结节面积减小率=100%;2)显效:胸部CT提示结节明显变小,即50%≤肺结节面积减小率<100%;3)有效:胸部CT提示结节变小,即25%≤肺结节面积减小率<50%;4)稳定:胸部CT示结节大小无明显变化,即0≤肺结节面积减小率<25%;5)进展:胸部CT示肺结节面积增大。考虑测量误差,若肺结节长径、短径或最大径变化小于1mm,疗效均判定

为稳定。肺结节面积减小率(%)= $\frac{(S_{\text{治疗前}} - S_{\text{治疗后}})}{S_{\text{治疗前}}} \times$

100%^[15]。总有效=治愈+显效+有效,无效=稳定+进展,总有效率=总有效例数/总例数×100%。分别于入组3、6个月判定1次。为了进一步探讨不同中医状态pGGNs患者的临床疗效差异,于入组6个月对治疗组6种中医状态患者临床疗效进行比较(未完成第2个疗程患者按治疗3个月后疗效统计)。

2.6 统计学方法

采用SPSS 24.0软件,计量资料符合正态分布者采用均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,不服从正态分布者以中位数(四分位数)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,数据符合正态分布及方差齐者两组间比较采用独立样本

t 检验, 组内比较采用配对样本 t 检验, 不服从正态分布、方差不齐采用非参数检验。计数资料以例数 (%) 表示, 采用卡方检验或秩和检验比较分布差异, 当期望计数的 20% 数据 <5 时, 采用 Fisher 精准校验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

纳入的 141 例中危 pGGNs 患者随访过程中治疗组脱落 8 例 (3 例失访, 2 例出现不良反应, 3 例手术切除); 对照组脱落 7 例 (3 例失访, 2 例手术切除, 2 例因其他疾病中途服用中药)。最终完成统计 126 例, 治疗组 84 例, 对照组 42 例。比较两组间患者年龄、性别、吸烟史、肺结节位置及中医状态差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 具有可比性。入组 3 个月患者结节治愈、中危转为低危结节以及手术切除患者, 以入组 3 个月或手术切除前数据计入 6 个月疗效统计; 继续进行第 2 个疗程治疗组未完成者, 不计入 6 个月疗效统计。

3.1 两组患者不同时间临床疗效比较

表 2 示, 入组 3 个月, 治疗组 19 例患者未能复查 CT, 剩余 65 例患者中总有效率为 46.15% (30/65)。对照组 10 例患者未能复查 CT, 剩余 32 例患者中总有效率为 12.50% (4/32)。入组 3 个月, 治疗组 65 例患者中有 24 例未进入第 2 个疗程治疗 (治愈 10 例, 中危转低危结节 11 例, 手术切除者 3 例), 对照组 32 例患者中有 2 例未进入下一阶段观

察 (手术切除 2 例)。

入组 6 个月, 治疗组 14 例患者未完成第 2 个疗程治疗, 其中自行放弃者 11 例, 未能如期复查者 3 例, 剩余 70 例患者总有效率为 45.71% (32/70); 对照组 2 例患者自行放弃第 2 个阶段观察, 剩余 40 例患者总有效率为 10.00% (4/40)。

两组间比较, 在入组 3、6 个月治疗组临床疗效均优于对照组 ($Z_{3\text{个月}}=-3.264$, $P_{3\text{个月}}=0.001$; $Z_{6\text{个月}}=-5.063$, $P_{6\text{个月}}<0.001$)。

3.2 两组患者不同时间结节面积比较

表 3 示, 与本组入组时比较, 入组 3、6 个月治疗组结节面积显著减小 ($Z_{3\text{个月}}=-4.022$, $P_{3\text{个月}}<0.001$; $Z_{6\text{个月}}=-4.568$, $P_{6\text{个月}}<0.001$), 对照组结节面积差异均无统计学意义 ($Z_{3\text{个月}}=-0.533$, $P_{3\text{个月}}=0.594$; $Z_{6\text{个月}}=-1.776$, $P_{6\text{个月}}=0.076$)。两组间结节面积与入组时差值比较, 在入组 3、6 个月均差异具有统计学意义 ($Z_{3\text{个月}}=-3.538$, $P_{3\text{个月}}<0.001$; $Z_{6\text{个月}}=-4.689$, $P_{6\text{个月}}<0.001$)。

3.3 两组患者不同时间点 Mayo 风险概率比较

表 4 示, 与本组入组时比较, 治疗组患者入组 3、6 个月 Mayo 风险概率均显著减小 ($Z_{3\text{个月}}=-3.635$, $P_{3\text{个月}}<0.001$; $Z_{6\text{个月}}=-4.218$, $P_{6\text{个月}}<0.001$); 对照组患者入组 3 个月 Mayo 风险概率较入组时差异无统计学意义 ($Z_{3\text{个月}}=-1.293$, $P_{3\text{个月}}=0.196$), 入组 6 个月 Mayo 风险概率较入组时增加 ($Z_{6\text{个月}}=-2.547$, $P_{6\text{个月}}=0.011$)。比较不同时间两组间 Mayo 风险概率

表 2 两组中危纯磨玻璃肺结节患者不同时间临床疗效比较

Table 2 Comparison of clinical outcomes at different times between two groups of patients with intermediate-risk pure ground

glass pulmonary nodules [例(%)]

组别	时间	例数	治愈	显效	有效	稳定	进展	总有效
治疗组	入组 3 个月	65	10 (15.38)	8 (12.31)	12 (18.46)	29 (44.62)	6 (9.23)	30 (46.15)
	入组 6 个月	70	11 (15.71)	12 (17.14)	9 (12.86)	32 (45.71)	6 (8.58)	32 (45.71)
对照组	入组 3 个月	32	0	0	4 (12.50)	23 (71.88)	5 (15.62)	4 (12.50)
	入组 6 个月	40	0	1 (2.50)	3 (7.50)	18 (45.00)	18 (45.00)	4 (10.00)

表 3 两组中危纯磨玻璃肺结节患者不同时间肺结节面积及与入组时差值比较

Table 3 Comparison of the area of pulmonary nodules and the difference at different times in two groups

of patients with intermediate-risk pure ground glass pulmonary nodules [mm², $M(P_{25}, P_{75})$]

组别	时间	例数	结节面积	与入组时差值
治疗组	入组时	84	38.48 (28.27, 51.44)	—
	入组 3 个月	65	28.27 (14.14, 47.12) ^{a)}	-8.07 (-25.53, 0.00) ^{b)}
	入组 6 个月	70	28.27 (17.28, 38.48) ^{a)}	-1.43 (-25.33, 0.00) ^{b)}
对照组	入组时	42	38.48 (28.27, 50.27)	—
	入组 3 个月	32	38.48 (28.27, 54.98)	0.00 (0.00, 0.00)
	入组 6 个月	40	38.48 (28.27, 60.73)	0.00 (0.00, 7.85)

注: a) 与本组入组时比较, $P<0.01$; b) 与对照组同时间比较, $P<0.01$ 。

表 4 两组中危纯磨玻璃肺结节患者不同时间 Mayo 风险概率及与入组时差值比较
Table 4 Comparison of the probability of Mayo risk and the difference at different times in two groups of patients with intermediate-risk pure ground glass pulmonary nodules [M (P₂₅, P₇₅)]

组别	时间	例数	Mayo 风险概率	与入组时差值
治疗组	入组时	84	0.0432 (0.0225, 0.0713)	—
	入组 3 个月	65	0.0338 (0.0184, 0.0768) ^{a)}	-0.0007 (-0.0140, 0.0000) ^{c)}
	入组 6 个月	70	0.0282 (0.0186, 0.0605) ^{a)}	-0.0019 (-0.0118, 0.0000) ^{c)}
对照组	入组时	42	0.0377 (0.0245, 0.0743)	—
	入组 3 个月	32	0.0509 (0.0254, 0.0803)	0.0000 (0.0000, 0.0018)
	入组 6 个月	40	0.0488 (0.0267, 0.0814) ^{b)}	0.0014 (0.0000, 0.0078)

注：a) 与本组入组时比较， $P<0.01$ ；b) 与本组入组时比较， $P<0.05$ ；c) 与对照组同时间比较， $P<0.01$ 。

表 5 治疗组中危纯磨玻璃肺结节不同中医状态患者入组 6 个月临床疗效比较
Table 5 Comparison of clinical efficacy of patients with different TCM status of pure ground glass pulmonary nodules at risk in the treatment group after 6 months of enrollment [例(%)]

临床疗效	气虚状态 (15 例)	阴虚状态 (7 例)	阳虚状态 (5 例)	气郁状态 (20 例)	湿热状态 (32 例)	无偏颇状态 (5 例)
总有效	8 (53.33)	2 (28.57)	3 (60.00)	13 (65.00)	8 (25.00)	1 (20.00)
无效	7 (46.67)	5 (71.43)	2 (40.00)	7 (35.00)	24 (75.00)	4 (80.00)

与入组时差值，在入组 3、6 个月差异均具有统计学意义 ($Z_{3\text{个月}}=-3.395, P_{3\text{个月}}=0.001$ ； $Z_{6\text{个月}}=-4.590, P_{6\text{个月}}<0.001$)。

3.4 治疗组入组 6 个月不同中医状态患者临床疗效比较

表 5 示，Fisher 的精确检验结果显示，治疗组不同中医状态患者治疗后总体临床疗效分布情况差异具有统计学意义 ($P=0.042$)。不同中医状态两两比较，仅气郁状态与湿热状态总有效率的差异具有统计学意义 (通过 Bonferroni 校正后的检验水平 $\alpha'=0.00833, \chi^2=8.179, P=0.0082$)，且气郁状态疗效较佳 (治疗有效包括治愈 3 例、显效 6 例、有效 4 例，总有效率为 65.00%)，其余状态间两两比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。

3.5 两组患者安全性评价结果

治疗组 1 例患者在服药过程中出现轻度肝功能异常，嘱患者停药 1 个月后恢复正常；1 例患者出现间断腹泻，1 例患者出现胃脘不适，调整药量及配伍后症状均缓解。其余患者血常规、尿常规、肝功能、肾功能均未发生明显变化，未出现不良反应。

4 讨论

我们认为，pGGNs 起病于正气亏虚，肺失宣降，气血微滞，故无明显呼吸道症状。肺之通调水道功能失调化生水湿痰饮，气滞湿阻，病情轻浅，在影像学上表现为密度均一的纯磨玻璃肺结节。从状态论治理论主张以 CT 影像学技术为肺结节中医

望诊的延伸，结合结节基本病机与人体状态进行综合治疗^[6]。辨“人”之状态即结合患者体质、基础疾病等进一步推演患者的个性化病机特点。pGGNs 基本病机在于本虚标实，气郁湿痰瘀滞^[16]，故治疗以理气化痰湿活血法为主，组成基础散结方。方中胆南星味苦、性辛，具有清热开宣化痰之功，善于入络扫荡风痰、湿痰；半夏味辛能行气散结，性温能化脏腑湿痰，主入脾胃经调理中焦、燥湿化痰，痰结消则肺气自降，同胆南星协同，起到行气化痰散结之功；牡蛎功在软坚散结，《本草纲目》云其善“消痞瘕积块，瘰疾结核”，还能入于阴分清热坚阴；三七功在活血散瘀，解除结节瘀血凝滞较重的状态；桔梗宣通胸肺之气血，且能祛痰下气。五药同用，共奏行气化痰活血散结之功，并根据患者基本状态不同加减以取效。

《肺结节诊治中国专家共识 (2018 年版)》^[3]中推荐 pGGNs 应进行 3 个月以上的胸部 CT 随访，故本研究中设置了 3 个月、6 个月两个时间点随访并复查 CT，并以肺结节面积减小率作为评价临床疗效的主要依据。结果显示，治疗组患者入组 3、6 个月临床疗效明显优于同时间对照组。另外，结节面积亦是疗效的直观体现，选取两组入组 3、6 个月与入组时差值进行组间比较，结果提示治疗组肺结节面积减小程度显著优于对照组，与临床疗效评价结果相一致。Mayo 风险概率是预测肺结节恶变风险的重要指标，治疗组入组 3、6 个月 Mayo 风险概率均显著减小，而对照组入组 3 个月 Mayo 风

险概率与入组时差异无统计学意义,入组 6 个月 Mayo 风险概率则较入组时增长;两组间入组 3、6 个月 Mayo 风险概率与入组时差值差异亦显著,说明从状态论治中危 pGGNs 能够降低肺结节恶性风险增长。

两组患者一般资料中医状态结果显示,患者主要是湿热、气郁、气虚状态多见。现代 CT 影像表现出的结节影,属于局部的“邪实”,患者整体状态多以虚实夹杂为主,故而纯虚或偏虚的阴虚、阳虚状态占比较小。治疗组不同中医状态 pGGNs 患者 6 个月随访时临床疗效结果显示,患者以湿热、气郁状态为主,且气郁状态临床疗效较好。前期研究结果^[17]显示,肺结节患者与焦虑、抑郁及睡眠质量不佳密切相关,此类气郁状态 pGGNs 患者病机特点在于肝肺气机郁滞,常表现为情志不畅、胸闷胁胀等症状,然病情轻浅、尚未深入,故短期治疗疗效较佳。在治疗组 84 例 pGGNs 患者中湿热状态有 32 例,数量最多,分析原因可能与患者吸烟、喜食辛辣等生活习惯相关,然湿热常与痰瘀相互胶结,难以速愈,故本研究中湿热状态患者临床疗效较气郁状态患者差。

综上,从状态论治中危 pGGNs 可以有效减小肺结节面积,抑制肺结节的恶性风险增长,具有良好的临床疗效和安全性。本研究还存在一定的局限性:患者 CT 报告由不同机器及医师进行检测,其结果可能会造成了一定的测量差异;另外本研究观察期较短,未能追踪患者病理诊断结果。未来我们将开展双盲、多中心、长周期的临床研究以验证疗效。

参考文献

- [1] WOOD DE. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) clinical practice guidelines for lung cancer screening[J]. Thorac Surg Clin, 2015, 25(2):185-197.
- [2] BAI C, CHOI CM, CHU CM, et al. Evaluation of pulmonary nodules: clinical practice consensus guidelines for Asia[J]. Chest, 2016, 150(4):877-893.
- [3] 中华医学会呼吸病学分会肺癌学组,中国肺癌防治联盟专家组. 肺结节诊治中国专家共识(2018 年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(10):763-771.
- [4] 谭可欣,郑佳彬,张旭,等. 中医药在肺结节全程管理中的优势及展望[J]. 中医杂志, 2022, 63(14):1388-1393.
- [5] 孟玉凤,冯淬灵. 基于治未病理论及辨体-辨病-辨证模式的肺结节全程管理初探[J]. 中医杂志, 2022, 63(10):927-930, 935.
- [6] 刘彧杉,张晓梅,姜良铎. 从状态论治肺小结节[J]. 陕西中医药大学学报, 2020, 43(4):74-77.
- [7] 胡家蕊,张晓梅,李梦乾,等. 姜良铎从通从毒论治肺结节[J]. 中医杂志, 2021, 62(22):1956-1959.
- [8] 中国肺癌早诊早治专家组. 中国肺部结节分类、诊断与治疗指南(2016 年版)[J]. 中国肺癌杂志, 2016, 19(12):793-798.
- [9] 刘彧杉,张晓梅,姜良铎,等. 益肺活血化痰散结法治疗 187 例肺结节临床观察[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(2):992-994.
- [10] KOC M, ERSOZ HO, AKPINAR I, et al. Effect of low- and high-dose levothyroxine on thyroid nodule volume: a crossover placebo-controlled trial [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2002, 57(5):621-628.
- [11] 吴圣贤,王成祥. 临床研究样本含量估算[M]. 北京:人民卫生出版社, 2008:5.
- [12] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 南京:南京大学出版社, 1994:1-2.
- [13] 中华中医药学会. 中医体质分类与判定(ZYYXH/T157-2009)[J]. 世界中西医结合杂志, 2009, 4(4):303-304.
- [14] SWENSEN SJ, SILVERSTEIN MD, ILSTRUP DM, et al. The probability of malignancy in solitary pulmonary nodules. Application to small radiologically indeterminate nodules[J]. Arch Intern Med, 1997, 157(8):849-855.
- [15] 李梦乾,张晓梅,车丽坤,等. 肺结节的诊疗策略探讨[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(4):2092-2094.
- [16] 崔晋伟,刘彧杉,张晓梅,等. 从痰瘀凝滞探讨肺结节治疗[J]. 环球中医药, 2020, 13(10):1737-1739.
- [17] 李思敏,张晓梅,李梦乾,等. 260 例肺结节患者抑郁焦虑状态、睡眠质量的相关研究[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(11):6667-6670.

Treatment of Patients with Mediate-Risk Pure Ground Glass Pulmonary Nodules Based on the State Theory: A Prospective Randomize-controlled Clinical Observation

CHE Likun¹, ZHANG Xiaomei², LI Baozhong³, LI Mengqian¹, HU Jiarui¹, LI Rui¹, YU Xiaolin¹, XU Qiuwen¹, JIN Ying¹, LAI Yuxin¹, JIANG Liangduo⁴

1. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100029; 2. Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine; 3. Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University; 4. Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine

ABSTRACT Objective To observe the clinical efficacy and safety of treating mediate-risk pure ground glass

pulmonary nodules (pGGNs) based on the state theory. **Methods** A prospective clinical randomized controlled trial was used. Totally 141 cases of mediate-risk pGGNs were divided into treatment group (92 cases) and control group (49 cases) according to the random table method. The treatment group was given the *basic Sanjie Formula* (基础散结方) orally with modification according to the identification of traditional Chinese medicine (TCM) state, 1 dose per day, 3 months as a course of treatment. Three months after the treatment patients were checked by CT. Patients who were clinically judged as cure, moderate to low risk, and turned to surgical resection do not carry out a second course of treatment, and the rest of the patients continued to complete the second courses. Patients in the control group did not receive any treatment and were only followed up periodically. Patients in both groups received a CT review 3 months and 6 months after enrolled. Comprehensive curative effect was evaluated according to the reduction rate of the area of pulmonary nodules shown in chest CT, to further explore the clinical effective difference for patients at different TCM state; the risk of malignancy index (Mayo score) was calculated by Mayo model at enrollment and 3 months and 6 months after enrolled. Adverse events were monitored continuously during the study. **Results** During the follow-up, 8 cases in the treatment group and 7 cases in the control group were lost. A total of 126 cases completed the whole process, including 84 cases in the treatment group and 42 cases in the control group. The total effective rates at 3 months and 6 months of the treatment group were 46.15% (30/65) and 45.71% (32/70) in the treatment group, while the total effective rates at 3 months and 6 months in the control group were 12.5% (4/32) and 10.00% (4/40). Compared with the control group, the comprehensive curative effect of 3 months and 6 months of enrollment in treatment group was significantly better than that in corresponding control group ($P < 0.01$). The pulmonary nodule area and Mayo score in the treatment group decreased after 3 and 6 months of enrollment ($P < 0.01$). In contrast, there was no statistically significant difference in nodule area between pre- and post-enrollment time points in the control group ($P > 0.05$), and probability of Mayo risk increased in the control group after 6 months of enrollment compared to pre-enrollment ($P < 0.05$). Among the 84 patients in the treatment group, there were 15 cases of *qi* deficiency state, 7 cases of *yin* deficiency state, 5 cases of *yang* deficiency state, 20 cases of *qi* depression state, 32 cases of damp-heat state, and 5 cases of harmonious state; the difference in the distribution of the total clinical effective rate of the patients with different TCM states after treatment was statistically significant ($P < 0.05$), and the total effective rate of two-by-two comparison of *qi* depression state was higher (13/20, 65.00%) than that of the total effective rate of damp-heat state (8/32, 25.00%, $P < 0.00833$). There were no significant changes in blood routine, urine routine, liver function and kidney function in both groups, and no adverse events occurred. **Conclusion** Treating mediate-risk pGGNs based on the state theory can effectively reduce the area of pulmonary nodules and inhibit the growth of malignant risk of pulmonary nodules.

Keywords pure ground glass nodules; nodule area; Mayo risk probability; treatment based on the state theory; *basic Sanjie Formula* (基础散结方)

(收稿日期: 2023-03-01; 修回日期: 2023-07-28)

[编辑: 叶 晨]