

- 2016, 54(27): 33-35.
- [17] Hardaway R M. A review of septic shock[J]. *Am Surg*, 2000, 66(1): 22-29.
- [18] Ko Y H, Ji Y S, Park S Y, et al. Procalcitonin determined at emergency department as an early indicator of progression to septic shock in patient with sepsis associated with ureteral calculi[J]. *Int Braz J Urol*, 2016, 42(2): 270-276.
- [19] Dong W, Zhang G N, Qu F. Effects of Ringer's sodium pyruvate solution on serum tumor necrosis factor- α and interleukin-6 upon septic shock[J]. *Pak J Med Sci*, 2015, 31(3): 672-677.
- [20] Zeng C, He F, Xia C, et al. Identification of the active components in Shenmai injection that differentially affect Cyp3a4-mediated 1'-hydroxylation and 4-hydroxylation of midazolam[J]. *Drug Metab Dispos*, 2013, 41(4): 785-790.
- [21] Yu Y H, Cui N Q, Fu Q, et al. Change of TH1/TH2 cytokine equilibrium in rats with severe sepsis and therapeutic effect of recombinant interleukin-12 and Shenmai injection[J]. *Chin J Integr Med*, 2005, 11(2): 136-141.
- [22] Liu W Y, Zhang J W, Yao X Q, et al. Shenmai injection enhances the cytotoxicity of chemotherapeutic drugs against colorectal cancers via improving their subcellular distribution[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2017, 38(2): 264-276.
- [23] Ye L F, Zheng Y R, Wang L H. Effects of Shenmai injection and its bioactive components following ischemia/reperfusion in cardiomyocytes[J]. *Exp Ther Med*, 2015, 10(4): 1348-1354.

参贝支扩片联合常规治疗对支气管扩张患者的临床疗效

吴文飞, 李玉平*, 李俊, 韩明权
(同济大学附属上海市肺科医院, 上海 200433)

摘要: **目的** 探讨参贝支扩片联合常规治疗对支气管扩张患者的临床疗效。**方法** 129例患者随机分为对照组(64例)和观察组(65例),对照组给予常规治疗,观察组在对照组基础上加用参贝支扩片,28d为1个疗程。然后通过积分评估法、四级标准法、视觉模拟评分(VAS)法评价临床疗效。**结果** 与对照组比较,观察组主症评分、积分、疗效指标,中医证候疗效指标,VAS评价指标显著改善($P<0.01$),有效率显著提高($P<0.01$),不良事件发生率无明显变化($P>0.05$)。**结论** 参贝支扩片联合常规治疗对支气管扩张患者临床疗效良好,安全性较高。

关键词: 参贝支扩片;常规治疗;支气管扩张

中图分类号: R287

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2019)04-0808-07

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2019.04.019

Clinical effects of Shenbei Zhikuo Tablets combined with routine treatment on bronchiectasis patients

WU Wen-fei, LI Yu-ping*, LI Jun, HAN Ming-quan
(Shanghai Pulmonary Hospital Affiliated to Tongji University, Shanghai 200433, China)

ABSTRACT: **AIM** To explore the clinical effects of Shenbei Zhikuo Tablets combined with routine treatment on bronchiectasis patients. **METHODS** One hundred and twenty-nine patients were randomly divided into control group (64 cases) and observation group (65 cases), the control group was given routine treatment, while the observation group was added with Shenbei Zhikuo Tablets on the basis of the control group, 28 days as a course of treatment. Subsequently, integral assessment, four-grade standard and visual analogue scale (VAS) methods were used to evaluate clinical efficacy. **RESULTS** Compared with the control group, the observation group demonstrated significantly improved main symptom score, integral, efficacy indices and TCM syndrome efficacy indices ($P<$

收稿日期: 2018-06-28

作者简介: 吴文飞(1964—),女,副主任药师,从事中药制剂质量标准、质控和疗效评价研究。Tel: (021) 65115006-3078, E-mail: wuwenfei2003@126.com

*通信作者: 李玉平(1964—),女,主任药师,从事药事管理、临床药学研究。Tel: (021) 65115006-3079, E-mail: gracelyp@163.com

0.01), and markedly increased effective rate ($P < 0.01$), with no obvious change in the occurrence rate of adverse events ($P > 0.05$). **CONCLUSION** For the bronchiectasis patients, Shenbei Zhikuo Tablets combined with routine treatment exhibits good clinical efficacy and high safety.

KEY WORDS: Shenbei Zhikuo Tablets; routine treatment; bronchiectasis

支气管扩张是一种常见慢性病,病变不可逆转,属中医“咯血”“咳嗽”“肺癆”范畴,中医药治疗在减轻发作期症状、缩短病程、降低复发率方面有着特色和优势。同济大学附属上海市肺科医院传统中药制剂参贝支扩片在临床上常用于治疗支气管扩张等原因所引起的咳嗽、反复咯血、大量黏痰等症状,疗效肯定。为了配合制剂再注册申报需要,通过科学方法评价参贝支扩片疗效,本研究根据《医疗机构制剂注册管理办法》《药物临床试验质量管理规范》《中医病症诊断疗效标准》《中医临床诊疗术语——证候部分》,以及该制剂处方及功能主治、长期临床用药实践,并遵循赫尔辛基宣言及药品研究的各项技术要求和指导原则,进行试验方案的制定和设计,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 2012年9月至2017年9月收治于同济大学附属上海市肺科医院的支气管扩张住院或门诊患者,按入组顺序和随机数字表随机分为观察组和对照组,每组66例^[1],实际因超龄、无痰血或失访而有剔除,结果每组各59例构成符合方案集(PPS),其中观察组男23例,女36例;年龄27~75岁,平均年龄(54.6±11.0)岁;平均体质量(60.3±8.6)kg,而对照组男26例,女33例;年龄21~71岁,平均年龄(53.0±14.6)岁;平均体质量(58.9±10.0)kg。为了消除合并用药对疗效判定的干扰,从PPS中筛选出每组25例,构成PPS_S作亚组分析^[2],其中观察组男9例,女16例;年龄32~67岁,平均年龄(54.7±9.1)岁;平均体质量(60.8±9.24)kg,而对照组男11例,女14例;年龄21~71岁,平均年龄(52.6±16.2)岁;平均体质量(59.9±12.4)kg,所选病例均有咯痰、痰血症状。研究经医学伦理委员会批准,患者签署知情同意书。

1.2 诊断与评分标准 西医支气管扩张诊断标准依据相关诊疗指南^[3-4];中医病症及证候诊断标准依据参贝支扩片组方,参照《中医病症诊断疗效标准》^[5]《中医临床诊疗术语——证候部分》^[6]《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[7]等制

定,设立中医证候诊断用量表^[8]和症状分级量化表^[7]。

本研究以咳痰、痰血/咯血为主要评价症状,中医辨证符合肺阴亏虚证或痰热壅肺证。①痰热壅肺证,主症为咳嗽气粗,痰多稠黄,或痰黄带血,或咯(咳)血量多、血色鲜红夹有黄痰,或脓痰腥臭;次症为烦热口渴,汗出,胸闷胸痛,小便黄,大便秘,舌质红,苔黄腻,脉滑数;②肺阴亏虚证,主症为咳久痰少或干咳无痰,痰黏白或黄或夹鲜红血丝,咯吐不爽,或反复咯血,血色鲜红;次症为咽干口燥,五心烦热,潮热盗汗,两颧发红,舌质红,少津,苔黄少苔或无苔,脉细数。

证候诊断用量表兼顾中医体征、舌象、脉象,各设满分30分,≥15分则视为该中医证型成立;症状分级量化按正常、轻度、中度、重度及主次症不同进行评分,主要评估症状分值依次为0、3、6、9分,并以证候所呈现出的其他症状为次症,分值依次为0、1、2、3分,舌象和脉象不计分。在临床试验开始、服药周期结束时,各评估1次症状评分。

1.3 方法 对原发病证进行常规治疗,盐酸氨溴索作为基础祛痰药,氨甲环酸或肾上腺色腓作为基础止血药,感染者根据感染类型及细菌培养结果选用适宜抗菌药物。对照组仅给予常规治疗,而观察组在对照组基础上加用参贝支扩片(上海练塘药业有限公司,批号20120701、20120901、20140401、20140601、20141201等),每次13片(0.3g/片),每天2次,28d为1个疗程。

1.4 疗效评定 采用定性描述与计量评估相结合的方法,主要疗效指标基于痰中带血、咳嗽、痰液性状、痰液黏度、咳痰量症状积分的减轻程度,采用复合指标积分评估法及四级标准法^[7],根据症状积分减少程度分为临床痊愈(≥95%)、显效(≥70%, <95%)、有效(≥30%, <70%)、无效(<30%);次要疗效指标基于中医证候总积分,为主症、次症评分之和,采用三级判断标准,分为显著改善(症状积分减少≥70%)、部分改善(症状积分减少≥30%, <70%)、无改善(症状积分减少<30%);再采用视觉模拟评分法^[9-11],由患者每

天对痰血进行自我评估, 绘制1条刻度0~10 cm的直线, 0 cm表示无, 数值越大, 痰血程度越重。在研究结束日, 作出评分减少、无变化或增加的判断。

1.5 安全性评估 检测肝肾功能等生化指标、血常规、尿常规、心电图、生命体征, 并观察不良反应。对治疗过程中、治疗后实验室检查异常者及不良事件发生情况进行综合评定。

1.6 统计学分析 采用EpiData录入病例报告(CRF)表数据^[12], 导入到SPSS 22.0软件进行处理, 分析方法的选择考虑指标性质及数据分布特性^[2,13], 并规范运用。所有统计检验给出统计量及其对应的P值, 并均采用双侧检验, 以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义, $P \leq 0.01$ 为差异有高度统计学意义。

2 结果

2.1 入组均衡性 治疗前, 2组人口学、体征、中医辨证结果、病史病程、治疗史、实验室检查和心电图、主症积分、中医证候总积分比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 但痰血视觉模拟评分(VAS)有显著差异($P < 0.05$), 观察组高于对照组。为避免基线不均衡对疗效判断的影响, 本研究不将VAS评估结果纳入临床疗效综合判定中。

2.2 统计数据集选择及脱落和依从性分析 受试者入组与数据集分布情况见图1。剔除原因是患者超龄(>75岁)或无痰血, 剔除病例不进入全分析集(FAS)、符合方案集(PPS); 失访病例进入FAS、不进入PPS; 符合FAS的都列入安全性分析集(SS), 用过参贝支扩片的剔除病例也进入SS, 未用过的剔除病例不进入。两组间脱落或剔除率经卡方检验, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。

然后, 从观察组中再筛选出25例合并用药基本符合原方案且完成试验者; 综合考虑合并用药、基线均衡、完成试验情况良好等因素, 从对照组中也筛选出25例, 组成PPS_S, 进行亚组分析, 限于篇幅, 本研究仅报道PPS、PPS_S研究数据。观察组中受试者用药依从性达100%; 对照组不少患者常规治疗不足28 d, 参与临床试验期间是否还在其他医院就诊用药不得而知, 故用药依从性难以判断。

2.3 合并用药分析 PPS中, 研究前1个月至研究结束合并用药率分别为观察组74.58% (44/59), 对照组81.36% (48/59), 经卡方检验2组

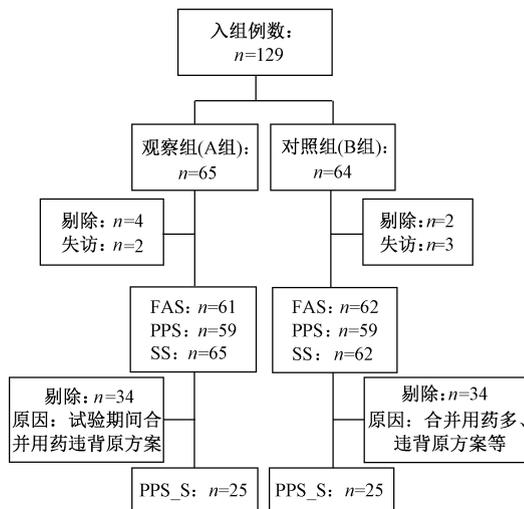


图1 受试者分布流程图

Fig. 1 Distribution flow chart for subjects

间无显著性差异($P = 0.374$)。

PPS_S中, 试验期间合并用药率分别为观察组24% (6/25), 对照组52% (13/25), 经卡方检验2组间有显著性差异($P = 0.041$); 平均合并用药数分别为观察组0.6种, 对照组1.5种; 未合并使用祛痰药率分别为观察组92% (23/25), 对照组64% (16/25), 其中观察组有1例用了方案内的盐酸氨溴索, 1例用了方案外的祛痰药, 而对照组9例均用了方案外的数种祛痰药, 经卡方检验2组间有显著性差异($P = 0.007$); 合并止血药使用率2组均为16%; 抗菌药物使用率分别为观察组40%、对照组48%, 经卡方检验2组间无显著性差异($P = 0.788$)。

2.4 有效性分析 所有评分、积分经检验均不符合正态分布, 故对定量数据的比较采用非参数检验。

2.4.1 主症评分 主症评分见表1, 主症积分(即痰中带血、咳嗽、痰液性状、痰液黏度评分和)见表2, 并通过秩和检验对后者进行组间比较, 可知治疗前2组间差异无统计学意义($P > 0.05$), 而治疗后有高度统计学意义($P < 0.01$)。再通过符号秩检验分别对2组主症评分及积分与基线进行自身比较, 发现治疗后在各数据集中观察组各项评分及积分较治疗前均有高度显著性差异($P < 0.01$); 对照组在PPS中各项评分及积分较治疗前有高度显著性差异($P < 0.01$), 在PPS_S中痰中带血、咳嗽、痰液黏度评分及主症积分有显著性差异($P < 0.05$), 而痰液性状、咳痰量无显著性差异($P > 0.05$)。

表 1 2组主症评分比较 [例 (%)]

Tab. 1 Comparison of main symptom scores between the two groups [case (%)]

指标	PPS				PPS_S			
	观察组		对照组		观察组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
痰中带血								
0	0 (0.0)	42 (71.2)	0 (0.0)	20 (33.9)	0 (0.0)	17 (68.0)	0 (0.0)	9 (36.0)
3	33 (55.9)	16 (27.1)	41 (69.5)	32 (54.2)	11 (44.0)	8 (32.0)	19 (76.0)	13 (52.0)
6	24 (40.7)	1 (1.7)	18 (30.5)	7 (11.9)	14 (56.0)	0 (0.0)	6 (24.0)	3 (12.0)
9	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
<i>P</i> [*]	0.104 ^a	0.000 ^b			0.022 ^a	0.014 ^b		
<i>P</i> ^{**}	0.000		0.000		0.000		0.001	
咳嗽								
0	0 (0.0)	13 (22.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	5 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
3	22 (37.3)	44 (74.6)	27 (45.8)	42 (71.2)	7 (28.0)	20 (80.0)	10 (40.0)	14 (56.0)
6	31 (52.5)	2 (3.4)	28 (47.5)	15 (25.4)	17 (68.0)	0 (0.0)	12 (48.0)	10 (40.0)
9	6 (10.2)	0 (0.0)	4 (6.8)	1 (1.7)	1 (4.0)	0 (0.0)	3 (12.0)	1 (4.0)
<i>P</i> [*]	0.309 ^a	0.000 ^b			0.690 ^a	0.000 ^b		
<i>P</i> ^{**}	0.000		0.000		0.000		0.034	
痰液性状								
0	1 (1.7)	24 (40.7)	0 (0.0)	2 (3.4)	0 (0.0)	5 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
3	29 (49.2)	34 (57.6)	36 (61.0)	44 (74.6)	8 (32.0)	19 (76.0)	12 (48.0)	16 (64.0)
6	23 (39.0)	1 (1.7)	21 (35.6)	13 (22.0)	15 (60.0)	1 (4.0)	12 (48.0)	9 (36.0)
9	6 (10.2)	0 (0.0)	2 (3.4)	0 (0.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)
<i>P</i> [*]	0.225 ^a	0.000 ^b			0.231 ^a	0.001 ^b		
<i>P</i> ^{**}	0.000		0.002		0.000		0.059	
痰液黏度								
0	1 (1.7)	24 (40.7)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	6 (24.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
3	20 (33.9)	34 (57.6)	26 (44.1)	41 (69.5)	5 (20.0)	18 (72.0)	7 (28.0)	14 (56.0)
6	31 (52.5)	1 (1.7)	32 (54.2)	16 (27.1)	18 (72.0)	1 (4.0)	17 (68.0)	11 (44.0)
9	7 (11.9)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (1.7)	2 (8.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)
<i>P</i> [*]	0.161 ^a	0.000 ^b			0.425 ^a	0.000 ^b		
<i>P</i> ^{**}	0.000		0.000		0.000		0.011	
咳痰量								
0	3 (5.1)	44 (74.6)	6 (10.2)	23 (39.0)	0 (0.0)	13 (52.0)	1 (4.0)	3 (12.0)
3	40 (67.8)	15 (25.4)	36 (61.0)	29 (49.2)	15 (60.0)	12 (48.0)	14 (56.0)	16 (64.0)
6	15 (25.4)	0 (0.0)	16 (27.1)	7 (11.9)	9 (36.0)	0 (0.0)	9 (36.0)	6 (24.0)
9	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)
<i>P</i> [*]	0.814 ^a	0.000 ^b			0.867 ^a	0.000 ^b		
<i>P</i> ^{**}	0.000		0.000		0.000		0.053	

注: * 为采用 Mann-Whitney U 检验(秩和检验), ** 为采用 Wilcoxon 符号秩检验(治疗前后组内自身比较)。a 为治疗前 2 组间比较 *P* 值, b 为治疗后 2 组间比较 *P* 值

表 2 2组主症积分比较

Tab. 2 Comparison of main symptom integrals between the two groups

指标	组别	例数/例	$\bar{x} \pm s$	<i>P</i> [*]	<i>P</i> ^{**}	
PPS	治疗前	观察组	59	23.29±6.60	0.137	0.000 ^a
		对照组	59	21.36±6.03		
	治疗后	观察组	59	7.78±5.29	0.000	
		对照组	59	15.76±5.99		
PPS_S	治疗前	观察组	25	25.20±6.06	0.275	0.000 ^a
		对照组	25	23.04±6.69		
	治疗后	观察组	25	9.72±5.22	0.000	
		对照组	25	18.48±5.98		

注: * 为采用 Mann-Whitney U 检验(秩和检验), ** 为采用 Wilcoxon 符号秩检验(治疗前后组内自身比较)。a 为观察组组内比较 *P* 值, b 为对照组组内比较 *P* 值

2.4.2 证候总评分 通过秩和检验对治疗后2组证候总评分进行比较,发现组间差异在各数据集中均有高度统计学意义 ($P < 0.01$),观察组低于对照组;通过符号秩检验对2组证候总评分进行自身治疗前后比较,发现差异均有高度统计学意义 ($P < 0.01$)。

2.4.3 疗效指标 表3显示,治疗后观察组主症疗效指标、证候疗效指标、痰血VAS评价指标与对照组比较均有高度显著性差异 ($P < 0.01$),观察组优于对照组。

表3 2组疗效指标比较 [例 (%)]

Tab.3 Comparison of curative effect indices between the two groups [case (%)]

指标	PPS		PPS_S	
	观察组	对照组	观察组	对照组
主症疗效				
临床痊愈	11(18.6)	0(0.0)	3(12.0)	0(0.0)
显效	11(18.6)	0(0.0)	3(12.0)	0(0.0)
有效	35(59.3)	30(50.8)	19(76.0)	8(32.0)
无效	2(3.4)	29(49.2)	0(0.0)	17(68.0)
合计	59(100.0)	59(100.0)	25(100.0)	25(100.0)
统计方法	Pearson 卡方		似然比	
统计值	45.901		36.499	
P	0.000		0.000	
中医证候疗效				
显著改善	27(45.8)	1(1.7)	8(32.0)	1(4.0)
部分改善	30(50.8)	29(49.2)	17(68.0)	8(32.0)
无改善	2(3.4)	29(49.2)	0(0.0)	16(64.0)
合计	59(100.0)	59(100.0)	25(100.0)	25(100.0)
统计方法	Pearson 卡方		似然比	
统计值	47.676		31.692	
P	0.000		0.000	
痰血/咯血VAS评分				
评分减少	58(98.3)	40(67.8)	25(100.0)	15(60.0)
评分无变化	1(1.7)	19(32.2)	0(0.0)	10(40.0)
评分增加	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
合计	59(100.0)	59(100.0)	25(100.0)	25(100.0)
统计方法	Pearson 卡方		Pearson 卡方	
统计值	19.506		12.500	
P	0.000		0.000	

2.4.4 优效性分析 在主症疗效判定中,将临床痊愈、显效和有效计为总有效,无效计为总无效;在中医证候疗效判定中,将显著改善、部分改善计为总有效,无改善计为总无效;在疗效综合判定中,将主症疗效判定、证候疗效判定中符合其中1种有效的计为总有效,均判定为无效的计为总无效。再进行卡方检验,结果见表4,可知观察组各

有效率指标显著高于对照组 ($P < 0.01$)。

表4 2组疗效判定比较 [例 (%)]

Tab.4 Comparison of curative effect judgements between the two groups [case (%)]

指标	PPS		PPS_S	
	观察组	对照组	观察组	对照组
主症疗效判定				
有效	57(96.6)	30(50.8)	25(100.0)	8(32.0)
无效	2(3.4)	29(49.2)	0(0.0)	17(68.0)
合计	59(100.0)	59(100.0)	25(100.0)	25(100.0)
统计值*	31.895		25.758	
P	0.000		0.000	
中医证候疗效判定				
有效	57(96.6)	30(50.8)	25(100.0)	9(36.0)
无效	2(3.4)	29(49.2)	0(0.0)	16(64.0)
合计	59(100.0)	59(100.0)	25(100.0)	25(100.0)
统计值*	31.595		23.529	
P	0.000		0.000	
疗效综合判定				
有效	57(96.6)	32(54.2)	25(100.0)	9(36.0)
无效	2(3.4)	27(45.8)	0(0.0)	16(64.0)
合计	59(100.0)	59(100.0)	25(100.0)	25(100.0)
统计值*	28.574		23.529	
P	0.000		0.000	

注: * 为采用 Pearson 卡方检验

表5显示,观察组、对照组有效率、率差(观察组有效率-对照组有效率)的95%CI均 >0 ,从统计学意义上按 $\alpha=0.05$ 的水准,可认为观察组各疗效指标有效率均优于对照组。

2.5 不良事件 本研究对列入SS的127例受试者进行不良事件发生情况统计,发现2组共发生5例不良事件,其中观察组2例(3.1%),对照组3例(4.8%),均为AST或ALT轻度升高,可能与合并用药密切相关。不良事件发生率经卡方检验,差异无统计学意义 ($P=0.874$)。

3 讨论

参贝支扩片在同济大学附属上海市肺科医院的应用历史已有几十年,具有滋阴清热、润肺止血的功效,用于支气管扩张等疾病所引起的咳嗽、反复咯血、大量黏痰等症状。方中白及、三七、蒲黄有止血作用,天竺子、百合、炙冬花、川贝、甜杏仁、陈皮、橘络有化痰止咳作用,蛤壳、牡蛎、阿胶配合加强治疗因支气管扩张、结核等原因引起的咳嗽、咯血和虚汗等,白术、党参、糯米粉可扶正固本。

对于治疗支气管扩张的中医药疗效评价,目前缺乏公认的指标、标准、指南,也鲜有相关文献资料^[4]。因此,本研究依据临床研究规范性文件,

表 5 2 组有效率、率差 95% 可信区间比较

Tab. 5 Comparison of 95% confidence intervals of effective rates and rate differences between the two groups

指标	组别	例数(有效数/ 总数)/例	有效率/%	有效率 95% CI/% ^[14]		率差 95% CI/%	
				下界	上界	下界	上界
主症疗效判定							
PPS	观察组	57/59	96.6	88.2	99.6	32.2	59.3
	对照组	30/59	50.8	37.4	64.1		
PPS_S	观察组	25/25	100.0	86.3	100.0	49.7	86.3
	对照组	8/25	32.0	14.9	53.6		
证候疗效判定							
PPS	观察组	57/59	96.6	88.2	99.6	32.2	59.3
	对照组	30/59	50.8	37.4	64.1		
PPS_S	观察组	25/25	100.0	86.3	100.0	45.2	82.8
	对照组	9/25	36.0	18.0	57.5		
疗效综合评定							
PPS	观察组	57/59	96.6	88.2	99.6	28.8	55.9
	对照组	32/59	54.2	40.8	67.3		
PPS_S	观察组	25/25	100.0	86.3	100.0	45.2	82.8
	对照组	9/25	36.0	18.0	57.5		

并借鉴相关资料自行制定临床疗效研究方案、标准，对临床试验数据进行统计学分析。本次临床研究方案设计采用随机、对照方法，有中医证候的诊断标准、纳入标准、排除标准、剔除标准，有主要疗效指标标准，兼顾中医证候的次要疗效指标标准、患者自身对痰血的 VAS 评分标准，以及对安全性的评价，以期充分论证参贝支扩片治疗支气管扩张所引起咯血、痰血、咳嗽、黏痰等症状的有效性和安全性，并借此抛砖引玉，以供其他研究人员参考。

统计分析显示，观察组主要指标（咳嗽、咯痰、咯血）及次要指标（中医证候总积分）改善程度均优于对照组，2 组有效率、率差的 95% CI 均为大于 1 的正区间；对安全性数据分析集（SS）进行安全性分析，发现 2 组体检指标（血常规、血生化、心电图、生命体征等）在治疗前后均无显著性差异（ $P>0.05$ ），不良事件发生率亦然，出现的均为使用参贝支扩片以外的药物，并且均未发生严重不良事件，无 1 例因此而提前退出临床试验，未影响继续用药。因此，参贝支扩片治疗咳嗽、痰血、咳嗽的临床疗效与用药安全性良好。

医疗机构制剂的疗效评价因缺少资金与人力支持，面临着诸多困难，临床试验难以开展，故对受试者入组不宜限制过严，否则例数不足将影响统计检验功效，实际存在的差别不能显示出来，难以获得正确研究结论^[15]。另外，由于长期收不到足够符合条件的受试者，临床病例报告表填写质量不高，需要课题组在数据录入阶段即要于办公自动化

系统中花费大量时间和精力补充完善受试者访视窗内的检验、检查、用药信息，尽可能保质保量地利用有限病历来使样本量达到最低要求。同时，考虑到合并用药可能对疗效评价产生影响，本研究又设立亚组分析，结果也显示伴随用药少的观察组临床疗效优于伴随用药多的对照组，表明参贝支扩片可减少治疗支气管扩张患者的合并用药数，既能获得良好疗效，又可节约医疗成本，但总体精密性与准确性还有待今后大样本量的验证。

致谢：本次临床试验参与者有梁硕、孙秋红、张玲、张海平、苏春霞、李秋红、周瑛、王季颖、程克斌、陈晓霞、徐瑛等医师，对他们的协助表示衷心感谢！

参考文献：

[1] 国家食品药品监督管理总局. 医疗机构制剂注册管理办法(试行) [S/OL]. [2005-06-22]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0053/24518.html>.

[2] 国家食品药品监督管理总局. 药物临床试验数据管理与统计分析的计划和报告指导原则 [S/OL]. [2016-07-27]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0087/160962.html>.

[3] 张珍祥. 呼吸疾病诊疗指南[M]. 2 版. 北京: 科学出版社, 2005: 57-58.

[4] 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(7): 485-492.

[5] ZY/T001.1—94, 中医病证诊断疗效标准[S].

[6] GB/T16751.2—1997, 中医临床诊疗术语(证候部分)[S].

[7] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002.

- [8] 国家食品药品监督管理总局. 中药新药临床研究一般原则 [EB/OL]. [2015-11-03]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL1616/134582.html>.
- [9] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 咳嗽的诊断与治疗指南 (2009版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2009, 32(6): 407-413.
- [10] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 咳嗽的诊断与治疗指南 (2015版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(5): 323-354.
- [11] 曹卉娟, 邢建民, 刘建平. 视觉模拟评分法在症状类结局评价测量中的应用 [J]. 中医杂志, 2009, 50(7): 600-602.
- [12] 喻荣彬. 医学研究的数据管理与分析 [M]. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 102-118.
- [13] 李雪迎. 医学研究中统计表述的几点注意事项 [J]. 中国介入心脏病学杂志, 2010, 18(1): 24.
- [14] 朱岁松. 百分率可信区间的精确计算 [J]. 数理医药学杂志, 2008, 21(6): 660-662.
- [15] 颜 红. 医学统计学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 252.

桃红四物汤联合复位外固定术对不稳定型桡骨远端骨折患者的临床疗效

范联鲲, 李超雄, 林向全, 林 勤, 郑 忠*
(厦门大学附属福州第二医院骨科, 福建 福州 350007)

摘要: 目的 探讨桃红四物汤联合复位外固定术对不稳定型桡骨远端骨折患者的临床疗效。方法 75例患者随机分为对照组(35例)和观察组(40例), 对照组给予复位外固定术, 观察组在对照组基础上加用桃红四物汤, 8周为1个疗程。然后, 检测总有效率、骨折修复细胞因子[骨形态发生蛋白-2(BMP-2)、血管内皮生长因子(VEGF)、转化生长因子-β1(TGF-β1)]、钙磷代谢[钙(Ca)、磷(P)、碱性磷酸酶(ALP)]、骨密度、骨代谢指标[骨钙素、总I型胶原氨基端延长肽(tPINP)、抗酒石酸酸性磷酸酶-5b(TRACP-5b)]、术后恢复、不良反应发生率变化。**结果** 观察组总有效率显著高于对照组($P<0.05$)。治疗后, 2组骨折修复细胞因子、钙磷代谢显著升高($P<0.05$), 骨密度、骨代谢指标显著改善($P<0.05$), 以观察组更明显($P<0.05$); 观察组术后恢复显著更优($P<0.05$); 不良反应发生率显著降低($P<0.05$)。**结论** 桃红四物汤联合复位外固定术可促进不稳定型桡骨远端骨折患者骨折愈合, 减少并发症, 安全性较高。

关键词: 桃红四物汤; 复位外固定术; 不稳定型桡骨远端骨折

中图分类号: R287 文献标志码: A 文章编号: 1001-1528(2019)04-0814-04

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2019.04.020

Clinical effects of Taohong Siwu Decoction combined with reduction and external fixation surgery on unstable distal radial fractures patients

FAN Lian-kun, LI Chao-xiong, LIN Xiang-quan, LIN Qin, ZHENG Zhong*
(Department of Orthopedics, Fuzhou Second Hospital Affiliated to Xiamen University, Fuzhou 350007, China)

ABSTRACT: **AIM** To explore the clinical effects of Taohong Siwu Decoction combined with reduction and external fixation surgery on unstable distal radial fractures patients. **METHODS** Seventy-five patients were randomly divided into control group (35 cases) and observation group (40 cases), the control group was given reduction and external fixation surgery, while the observation group was added with Taohong Siwu Decoction on the basis of the control group, 8 weeks as a course of treatment. Subsequently, the changes in total effective rate, fracture repair cytokines [bone morphogenetic protein-2 (BMP-2), vascular endothelial growth factor (VEGF)], transforming

收稿日期: 2018-10-17

作者简介: 范联鲲 (1992—), 男, 硕士, 住院医师, 研究方向为骨科。E-mail: fzz197008@163.com

* 通信作者: 郑 忠 (1964—), 男, 副主任医师, 研究方向为骨科。E-mail: zhengzhong822@sohu.com