临床研究方案

(版本号:V3.0, 版本日期：2026 年 11 月 4 日)

一、题目

基于气道炎症-重塑核心靶点的慢阻肺病病机演变及辨证治疗的临床队列构建与验证

二、研究背景

慢性阻塞性肺疾病（Chronic Obstructive Pulmonary Disease，COPD）简称慢阻肺病，是一种常见的慢性气道炎症性疾病，中国成人肺健康研究显示，我国慢阻肺病患者约近 1 亿[1]。当前，慢阻肺病治疗以支扩剂为基石，中医药在慢阻肺病防治中的应用价值及机制仍不明确。

近年，中西医结合防治慢阻肺病越来越受到关注。李建生等[2]制定了慢阻肺病中医诊疗指南，指出中西医联合治疗慢阻肺病可以显著改善临床症状、改善肺功能等。北京中医药大学冯淬灵等[3]和上海中医药大学附属曙光医院黄国毅等[4]研究表明，中西医结合治疗慢阻肺病优于常规治疗。何沂等[5]采用固本祛瘀解毒方联合常规治疗可有效改善慢阻肺病合并症控制。

然而，中医治疗慢阻肺病的分子机制仍不明确。安徽中医药大学李泽庚等[6-8]研究发现，中医药可能通过调节 Treg/Th17 平衡而重塑肠道菌群，并通过 TLR4/NF-κB 信号参与肺血管重构。李建生等[9, 10]在发表数据表明，补肺益肾方可通过 JNK/Sab 和 AMPK-Sirt1-Foxo3a 等途径调控线粒体功能和保护气道上皮屏障。张志敏等[11, 12]发现，全真一气汤可通过 TLR4/MyD88/MAPK 和 Nrf2/HO-1 途径抑制炎症损伤，延缓慢阻肺病的进展。李菁[13-15]和唐欣等[16]前期发表系列研究，显示中药单体化合物如 Chebulinic acid、 5-Methoxyflavone 、β-谷甾醇和半萜四酮分别通过调控免疫代谢重编程、激活 AMPKα信号、抑制 RIG-I/干扰素通路和抑制 IL-17a，发挥抗炎和保护肺部结构作用。值得注意的是，由于传统中医药的多靶点特性，其对微生态、免疫细胞和结构细胞的调控仍需要深入系统的研究探索。

2010 年，美国国立心肺研究所 Cookson 等[17]证实健康气道存在共生菌群。随后，密歇根大学 Huffnagle[18, 19]等和 SPIROMICS Research Group[20]发现肺部菌

群改变和代谢产物参与了慢阻肺病的发病。伦敦帝国理工学院国家心肺研究所Moffatt 等[21]通过全基因组解析了共生菌、病原体与黏膜屏障的互作机制。洛桑大学 Gollwitzer 等[22]研究表明，肺部微生物组通过 PD-L1 信号通路促进调节性 T 细胞的发育，从而诱导新生小鼠对过敏原产生耐受性。闫征征等[23]发表数据表明，肺部微生态代谢物吲哚-3-乙酸介导巨噬细胞与宿主之间调控，发挥对慢阻肺病的保护性作用。杨宇琼等[24]成果揭示通过靶向金黄色葡萄球菌清除，降低中性粒细胞胞外陷阱形成，改善肺部结构细胞，进而缓解慢阻肺病进展。闫征征等[25]发现“肠-肺”轴对肺部微生态及肺部疾病的调控作用。

综上，聚焦微生态-免疫-结构细胞在慢阻肺病中的机制研究，开展中西医结合治疗慢阻肺病，系统解析不同中医证候肺部微生物组、免疫指标及代谢产物的变化规律，建立精准干预策略。这不仅有助于阐释“同病异治”的中医科学内涵，也将为形成基于证候–微生态特征的分期辨证干预策略奠定理论基础，推动慢阻肺病的中西医结合防治。

三、研究目的

1. 总体目的

本研究拟在慢性阻塞性肺疾病（COPD）稳定期及急性加重期患者中，基于疾病分期和中医证候分层，评价按证候应用优化方剂或创新方剂中药汤剂联合常规西医治疗的临床疗效、安全性及潜在作用机制，明确中药干预在改善肺功能、减少急性加重、促进急性加重期症状恢复及调节炎症-结构重塑相关指标中的作用，为慢阻肺中西医结合辨证干预方案的优化和推广提供临床依据。

2. 主要目的

（1）稳定期慢阻肺患者的疗效评价

①评价中药方剂联合常规西医治疗对稳定期慢阻肺患者肺功能的影响。以入组 24 周后第一秒用力呼气容积占预计值百分比（FEV1%pred）较基线的绝对变化值为主要评价指标。

②评价中药方剂联合常规西医治疗对稳定期慢阻肺患者急性加重风险的影响。观察 T0 至 24 周内首次慢阻肺急性加重发生时间及急性加重发生频次。

急性加重事件定义为因呼吸道症状急性恶化，经临床评估诊断为慢阻肺急性加重，

且需住院治疗者；仅于门诊或急诊就诊但未住院者不计入本研究急性加重事件。

（2）住院急性加重期患者的疗效评价

①评价中药方剂联合常规西医治疗对住院 AECOPD 患者早期呼吸困难症状的改善作用。以第 4 天（72±24 小时）过去 24 小时平均呼吸困难数字评分量表（NRS）较基线的绝对变化值为主要评价指标，同时评价 NRS 下降≥1 分的患者比例。

②评价中药方剂联合常规西医治疗对住院 AECOPD 患者住院病程的影响。以本次急性加重自入院至出院的总住院天数为主要评价指标。

（3）不同干预方案的比较评价

①在相同疾病分期、相同中医证候条件下，比较“中药方剂联合常规西医治疗”与“不使用研究中药的常规西医治疗”在上述主要结局指标中的差异，评价中药干预的附加临床获益。

②在优化方剂和创新方剂均已明确的同分期、同证候人群中，比较两类方剂对主要结局指标的干预效应，探索不同组方策略的临床疗效差异。

3. 次要目的

（1）评价中药干预对患者症状负担、呼吸困难程度和健康相关生活质量的影响，包括 CAT 评分、mMRC 评分及圣乔治呼吸问卷（SGRQ）评分的变化。

（2）评价中药干预对中医证候疗效的影响，观察各证候主症及总积分较基线的变化，探索不同证候人群的疗效差异。

（3）评价中药干预对气道结构和肺实质改变的影响，观察 HRCT 定量指标，包括支气管壁厚度、支气管壁面积百分比（WA%）、肺气肿指数（EI）及必要的小气道/气体潴留相关指标的变化。

（4）评价中药干预对炎症恢复的影响，观察外周血、诱导痰等样本中 CRP、IL-6、IL-8、TNF-α等炎症相关指标的动态变化，并分析其与症状改善、证候改善及肺功能变化的关系。

4. 探索性机制目的

结合微生态、宏基因组、转录组、代谢组、蛋白组及相关免疫炎症检测，探索不同分期、不同中医证候患者的生物学特征，分析中药方剂对“微生态-免疫炎症-结构重塑”相关通路的调控作用。

5. 安全性目的

评价优化方剂和创新方剂联合常规西医治疗的安全性，观察研究期间不良事件、严重不良事件、生命体征及血常规、尿常规、肝肾功能、心电图等安全性指标变化，为后续临床应用提供安全性依据。

四、研究设计类型、原则与试验步骤

1. 研究设计

本研究采用前瞻性、多中心、分期分证候、随机、开放标签、平行对照、盲法结局评价的临床研究设计。按照慢阻肺所处分期分为稳定期队列和急性加重期队列；按照中医证候进行分层，在各“分期-证候”层内实施随机分组并独立开展疗效比较。

稳定期纳入肺气虚证、肺脾气虚证、肺肾气虚证及肺肾气阴两虚证患者；急性加重期纳入因本次慢阻肺急性加重住院治疗的痰热壅肺证、痰浊阻肺证患者。各证候层的治疗效果分别评价，不将不同证候患者直接合并作为主要疗效比较人群。

本研究共计划纳入 360 例，其中稳定期 240 例、急性加重期 120 例。各组均为 24 例。稳定期中药干预 12 周，随访至 24 周；急性加重期中药干预 2 周，随访至 24 周。

多中心组织与计划入组

本研究由 5 家医疗机构共同开展，计划总入组 360 例。各中心入组总量可结合实际招募进度在牵头单位统一协调下进行微调，但全研究稳定期 240 例、急性加重期 120 例及各分期-证候层的预设分组结构不变。

中心启动条件：各参加中心须取得本中心伦理委员会对本研究方案及知情同意书的批准文件；完成研究者授权、方案与 SOP 培训及考核；具备统一饮片供应、煎煮与发放条件、中心随机系统和电子病例报告表使用权限，以及样本采集、保存和转运条件。满足上述条件并经牵头单位确认后方可启动筛选和入组。

表 1 多中心单位与计划入组量表

单位名称	负责人	预计入组量
宁波大学附属第一医院	曹超	120
广州医科大学附属第一医院	杨宇琼	60

河南中医药大学第一附属医院	冯贞贞	60
东莞市人民医院	闫征征	60
中国中医科学院西苑医院	何沂	60

2. 分组与比较框架

（1）稳定期：

①肺气虚证：优化方剂组、对照组，各 24 例。

②肺脾气虚证：优化方剂组、创新方剂组、对照组，各 24 例。

③肺肾气虚证：优化方剂组、创新方剂组、对照组，各 24 例。

④肺肾气阴两虚证：优化方剂组、对照组，各 24 例。

（2）急性加重期：

①痰热壅肺证：优化方剂组、对照组，各 24 例。

②痰浊阻肺证：优化方剂组、创新方剂组、对照组，各 24 例。

（3）主要比较：

①优化方剂组与对照组比较：评价在基础治疗基础上加用按证候优化中药方剂的临床获益。

②创新方剂组与优化方剂组比较：评价创新方剂相对于优化方剂的增益效应。

③创新方剂组与对照组比较：作为支持性比较，评价创新方剂相对于不使用研究中药的总体效应。

表 2 研究设计分组、处方与疗程总表

分期	证候	组别	样本量（例）	治疗方案	方剂组成（每日生药量）	剂型	疗程
稳定期	肺气虚证	优化方剂组	24	常规健康教育+基础西医治疗+玉屏益肺方	玉屏益肺方：黄芪 30g、党参 15g、炒白术 12g、防风 6g、五味子 6g、紫菀 9g、桑白皮 9g	汤剂	12 周；
		对照组	24	常规健康教育+基础西医治疗	不适用	不适用	同期观察；
	肺脾气虚证	优化方剂组	24	常规健康教育+基础西医治疗+六君扶正方	六君扶正方：黄芪 30 g、党参 15 g、炒白术 12 g、茯苓 12 g、陈皮 9 g、姜半夏 9 g、炙甘草 6 g	汤剂	12 周；
		创新方剂	24	常规健康教育+	芪苡培土方：黄芪 30 g、党参	汤剂	12 周；

分期	证候	组别	样本量（例）	治疗方案	方剂组成（每日生药量）	剂型	疗程
		组		基础西医治疗+芪苡培土方	15 g、炒白术 12 g、茯苓 15 g、山药 20 g、薏苡仁 20 g、炙甘草 6 g		
		对照组	24	常规健康教育+基础西医治疗	不适用	不适用	同期观察；
	肺肾气虚证	优化方剂组	24	常规健康教育+基础西医治疗+参芪纳气方	参芪纳气方：党参 20 g、黄芪 30 g、盐炙杜仲 12 g、补骨脂 9 g、山茱萸 12 g、五味子 6 g、茯苓 12 g、姜半夏 9 g	汤剂	12 周；
		创新方剂组	24	常规健康教育+基础西医治疗+扶肺固肾方	扶肺固肾方：黄芪 30 g、人参 6 g、淫羊藿 9 g、补骨脂 9 g、山茱萸 12 g、五味子 6 g、枸杞子 15 g、炙甘草 6 g	汤剂	12 周；
		对照组	24	常规健康教育+基础西医治疗	不适用	不适用	同期观察；
	肺肾气阴两虚证	优化方剂组	24	常规健康教育+基础西医治疗+生脉润元方	生脉润元方：党参 15 g、浙麦冬 10 g、五味子 6 g、熟地黄 15 g、山茱萸 12 g、山药 20 g、黄芪 30 g、丹参 15 g	汤剂	12 周；
		对照组	24	常规健康教育+基础西医治疗	不适用	不适用	同期观察；
急性加重期	**痰热壅肺证**	优化方剂组	24	常规西医治疗+芩贝清肺方	芩贝清肺方：黄芩 9 g、浙贝母 10 g、桑白皮 12 g、鱼腥草 20 g、清半夏 9 g、紫苏子 9 g、炙麻黄 5 g	汤剂	2 周；
		对照组	24	常规西医治疗	不适用	不适用	同期观察；
	痰浊阻肺证	优化方剂组	24	常规西医治疗+二陈顺气方	二陈顺气方：姜半夏 9 g、厚朴 9 g、陈皮 9 g、茯苓 12 g、紫苏子 9 g、白芥子 6 g、莱菔子 9 g	汤剂	2 周；
		创新方剂组	24	常规西医治疗+半蒌宽胸方	半蒌宽胸方：姜半夏 9 g、厚朴 9 g、陈皮 9 g、茯苓 12 g、瓜蒌皮 9 g、瓜蒌仁 6 g、苦杏仁 9 g、桔梗 6 g	汤剂	2 周；
		对照组	24	常规西医治疗	不适用	不适用	同期观察；

注：煎煮方法、发放及服用：每日 1 剂。除后下药外，其余饮片不再清洗，加入饮用水至水面高出药面 3～5 cm，浸泡 30 min 后煎煮；煮沸后改文火煎煮 20 min，滤取药液。药渣再次加入饮用水至水面高出药渣面 3～5 cm，煮沸后改文火煎煮 15 min。后下药于第一煎结束前 10 min 一次性加入，第二煎时随药渣一同煎煮，不再另行加入。合并两次煎液，过滤并浓缩至 400 mL，均分为 2 袋，每袋 200 mL。煎煮、过滤、浓缩及分装由各研究中心中药房

或具有资质的煎药中心统一完成。每袋标注受试者编号、方剂名称、煎煮日期、装量、服用方法和储存要求。药液于早、晚饭后温服，每次 200 mL；冷藏药液服用前采用隔水方式加热。

3. 研究原则

（1）分期分证候原则：以慢阻肺稳定期/急性加重期及中医证候为分层依据，体现“分期论治、辨证施治”的中医临床特点。

（2）标准治疗基础上的附加干预原则：所有受试者均接受规范健康教育及相应基础西医治疗。稳定期干预组在此基础上加用研究中药方剂；急性加重期干预组在住院常规西医治疗基础上加用研究中药方剂。对照组不使用研究中药方剂。

（3）样本量说明：本研究为探索性、估算性、多中心随机对照临床研究。考虑到研究按照稳定期/急性加重期及中医证候进行分层，并在各“分期—证候”层内独立开展中药方剂疗效比较，本研究样本量主要基于形成可评价的初步比较队列、评估研究可行性与安全性、估计疗效信号及效应量参数的需要确定，未以优效性或非劣效性假设检验为目的进行正式把握度计算。拟确保各治疗组至少获得 20 例完成主要结局评估的可评价受试者。预计脱落或主要结局资料不可评价率不超过 15%，按每组 20 例的基础样本量进行扩增，即 (20/(1-15%)=23.53)，向上取整后确定为每组 24 例。稳定期肺气虚证、肺肾气阴两虚证各设置优化方剂组和对照组，分别纳入 48 例；肺脾气虚证、肺肾气虚证各设置优化方剂组、创新方剂组和对照组，分别纳入 72 例；稳定期共纳入 240 例。急性加重期痰热壅肺证设置优化方剂组和对照组，纳入 48 例；痰浊阻肺证设置优化方剂组、创新方剂组和对照组，纳入 72 例；急性加重期共纳入 120 例。全研究计划纳入 360 例。

该样本量主要用于获得各方剂在相应分期、证候人群中的初步疗效、安全性和效应量估计，并比较优化方剂与对照、创新方剂与优化方剂之间的差异。对于住院急性加重等低发生率事件结局，本研究以探索性评价为主，后续可依据本研究获得的事件发生率和效应量开展确证性样本量计算。

（4）随机与分配隐藏原则：在各分期-证候层内，采用计算机生成的区组随机法进行分配；两组比较按 1:1 分配，三组比较按 1:1:1 分配。随机序列由独立统计人员生成，采用电子随机系统实施分配隐藏。

（5）开放给药、盲法评价原则：由于中药汤剂及不使用研究中药的干预特征，本研究采用开放标签设计；肺功能、影像学、实验室检测、数据录入核查及统计

分析应由不了解分组情况的人员完成或进行盲态判读。

（6）方剂质量一致性原则：各研究中药方剂均采用统一来源的饮片、固定处方剂量、统一煎煮工艺和给药方法。应建立处方调配、煎煮、发放、回收及服药依从性记录，以保证干预可重复、可追溯。

（7）安全与伦理优先原则：研究中药为基础治疗的附加干预，不得延误或替代指南推荐的西医治疗。出现病情加重、严重不良事件或需调整救治方案时，研究者应优先实施临床救治，并完整记录合并用药及处置情况。

4. 研究步骤

（1）筛选与知情同意

对候选受试者进行慢阻肺诊断、分期、证候辨识及纳入排除标准。符合条件者签署书面知情同意书后进入研究。

（2）基线评估与分层

稳定期受试者于 T0 完成临床症状、中医证候、肺功能、生活质量、炎症相关指标及安全性检查；急性加重期受试者于入院后、研究治疗开始前完成 T0 评估。依据预设中医证候完成分层。

（3）随机分组与实施干预

在相应分期-证候层内随机分组。稳定期优化方剂组或创新方剂组在常规健康教育和基础西医治疗基础上加用相应中药汤剂，连续治疗 12 周；对照组接受常规健康教育和基础西医治疗。急性加重期优化方剂组或创新方剂组在住院常规西医治疗基础上加用相应中药汤剂，连续治疗 2 周；对照组仅接受常规西医治疗。

（4）疗效与安全性随访

稳定期于 T0、4 周、8 周、12 周和 24 周进行随访；急性加重期于 T0、治疗第 1 天、第 4 天、第 7 天、出院时、第 2 周、第 12 周和第 24 周进行评估。

（5）样本采集与结局评价

按照预设随访表采集临床症状、中医证候量表、肺功能、SGRQ、CAT、mMRC、炎症相关指标、影像学及机制研究样本。主要结局、次要结局、安全性结局和机制结局由相应研究人员按统一操作规程完成评价。

（6）数据管理与统计分析

建立病例报告表和电子数据库，对随机分组、处方发放、依从性、合并用药、失访、退出及不良事件进行全过程记录。描述性分析分期-证候层内的组间比较，并探索证候、分期与干预效应之间的交互作用。

五、病例选择

1. 慢阻肺稳定期

（1）纳入标准

①符合慢阻肺诊断标准；

②年龄≥40 周岁，性别不限；

③入组前 4 周处于临床稳定期，未发生慢阻肺急性加重，且未因呼吸道症状恶化新增或调整全身抗生素、系统性糖皮质激素等治疗；

④参照中华中医药学会肺系病专业委员会发布的《慢性阻塞性肺疾病中医证候诊断标准（2011 版）》，中医辨证明确为以下证候之一：肺气虚证、肺脾气虚证、肺肾气虚证、肺肾气阴两虚证；

⑤自愿参加本研究，能够理解研究内容并签署书面知情同意书；

⑥能配合完成临床评估、样本采集及随访安排；

（2）排除标准

①入组前 2 周内使用过全身抗生素、系统性糖皮质激素，或存在长期系统性糖皮质激素维持治疗（如连续≥2 周或研究者判定为长期维持者）；

②入组前 2 周内使用过以治疗慢阻肺、咳嗽、喘息或咳痰为目的的中药汤剂、中成药或中药配方颗粒，且研究者判断可能影响疗效评价；

③合并活动性肺结核、肺栓塞、肺部肿瘤等其他明确诊断的呼吸系统疾病；

④接受过肺部重大手术（如肺减容术、肺移植术）；

⑤合并严重的心、肝、肾、造血系统等原发性疾病，或精神疾病无法配合者；

⑥对研究中药方剂成分过敏，或存在中药治疗禁忌；

⑦妊娠期、哺乳期或计划妊娠者；

⑧入组前 4 周内接受输血、正在参加其他干预性临床研究，或有酗酒、药物滥用史；

⑨研究者认为不适合入组的情况，将不入组。

2. 慢阻肺急性加重期

（1）纳入标准

①符合慢阻肺诊断标准；

②年龄≥40 周岁，性别不限；

③因本次慢阻肺急性加重住院治疗，并于入院 24 小时内完成筛选和随机；

④本次呼吸道症状急性恶化发生≤5 日；

⑤入组前针对本次急性加重使用全身抗生素和/或系统性糖皮质激素累计≤48 小时；

⑥参照中华中医药学会肺系病专业委员会发布的《慢性阻塞性肺疾病中医证候诊断标准（2011 版）》，中医辨证明确为以下证候之一：痰热壅肺证、痰浊阻肺证。

⑦自愿参加本研究，能够理解研究内容并签署书面知情同意书；

⑧能配合完成临床评估、样本采集及随访安排；

（2）排除标准

①非 AECOPD 导致的病情恶化，以及活动性肺结核、侵袭性真菌病或经研究者判定需特异病原治疗的肺部感染；

②合并活动性肺结核、肺栓塞、肺部肿瘤等其他明确诊断的呼吸系统疾病；

③入组前 2 周内因非本次急性加重使用过全身抗生素或系统性糖皮质激素，或存在长期系统性糖皮质激素维持治疗；

④入组前 2 周内使用过以治疗慢阻肺、咳嗽、喘息或咳痰为目的的中药汤剂、中成药或中药配方颗粒，且研究者判断可能影响疗效评价；

⑤入组时存在需立即 ICU 救治、有创机械通气、意识障碍或血流动力学不稳定等情况；

⑥既往接受肺减容术、肺移植术等重大肺部手术；

⑦合并严重的心、肝、肾、造血系统等原发性疾病，或精神疾病无法配合者；

⑧对研究中药方剂成分过敏，或存在中药治疗禁忌；

⑨妊娠期、哺乳期或近期有计划妊娠的女性；

⑩入组前 4 周内接受输血、正在参加其他干预性临床研究，或有酗酒、药物滥用史；

⑪研究者认为不适合入组者。

3. 终止研究标准

（1）受试者出现与研究相关的严重不良事件，经医生判断不宜继续进行研究；

（2）受试者在研究过程中病情出现重度急性加重，需要入住 ICU 或行有创机械通气，根据临床需要改变治疗方案；

（3）受试者依从性差，影响疗效和安全性判断；

（4）受试者主动撤回知情同意书，要求退出研究；

（5）受试者失访。

4. 诊断、分期与辨证依据

（1）慢阻肺病诊断参照《慢性阻塞性肺疾病诊治指南（2021 年修订版）》及《慢性阻塞性肺疾病全球倡议（GOLD）2026 报告》。具备相应临床症状和/或危险因素暴露史，并经支气管舒张剂后肺功能证实 FEV1/FVC＜0.70 者，诊断为慢阻肺。

（2）急性加重期患者参照《慢性阻塞性肺疾病急性加重诊治中国专家共识（2023 年修订版）》判定，并按此接受住院常规西医治疗。慢阻肺患者出现呼吸困难和/或咳嗽、咳痰急性加重，症状恶化发生于 14 日内，经临床评估诊断为 AECOPD；本研究进一步限定为需住院治疗、症状恶化≤5 日且入院 24 小时内纳入者。

（3）中医证候辨识参照中华中医药学会肺系病专业委员会发布的《慢性阻塞性肺疾病中医证候诊断标准（2011 版）》。以主要证候为准；证候不明确、证候兼夹复杂且无法判定主要证候者暂不纳入。

六、研究方法与技术路线

1. 总体设计

研究按稳定期和急性加重期分别建立队列，并依据中医证候分层实施随机分组。稳定期纳入肺气虚证、肺脾气虚证、肺肾气虚证和肺肾气阴两虚证患者；急性加重期纳入住院治疗的痰热壅肺证、痰浊阻肺证患者。各分期-证候层内独立完成疗效比较，不将不同证候患者合并作为主要疗效分析人群。

本研究计划纳入 360 例，其中稳定期 240 例、急性加重期 120 例。肺气虚证、肺肾气阴两虚证和痰热壅肺证采用优化方剂组与对照组两组比较；肺脾气虚证、

肺肾气虚证和痰浊阻肺证采用优化方剂组、创新方剂组和对照组三组比较，每组24例。

2. 筛选、分层与随机

各中心连续筛选符合病例选择标准的患者。受试者签署知情同意书后完成基线评估，并按研究中心、疾病分期和中医证候分层。采用计算机生成的随机序列实施个体随机分配：两组比较按1:1分配，三组比较按1:1:1分配。随机序列由独立统计人员生成，并通过中心随机系统实施分配隐藏。

3. 干预实施

稳定期所有患者接受常规健康教育和基础西医治疗；优化方剂组或创新方剂组在此基础上加用相应证候的中药汤剂，连续治疗12周。急性加重期所有患者接受住院常规西医治疗；优化方剂组或创新方剂组在此基础上加用相应证候的中药汤剂，连续治疗2周。对照组不使用研究中药方剂。各方剂组成、每日生药剂量、煎煮方法、发放及服用要求按《研究设计分组、处方与疗程总表》执行。

稳定期患者每2周返院领取1个疗程研究中药汤剂。每次发药前，研究医师应重新评估患者是否仍处于稳定期，并复核主要中医证候；符合原分期及证候层者继续按原随机分组发放研究中药。若发生急性加重、主要证候不再符合原分层，或研究者判断继续原研究中药不适宜，应暂停研究中药并给予相应临床处理，完整记录原因、处理措施及是否退出研究干预。暂停研究中药或提前停止干预后，原则上仍按原随机分组完成后续随访，并纳入FAS分析，以避免因干预后事件导致选择性排除。

急性加重期患者每周发放1周研究中药汤剂。每次发药前，研究医师应重新评估急性加重病情、住院治疗情况及主要中医证候；符合继续用药条件者发放下一周期药物。病情恶化、出现严重不良事件、需调整救治方案或研究者判断不宜继续研究中药者，应立即暂停研究中药，优先实施临床救治。

所有中心使用统一煎煮工艺。研究人员应在病例报告表中记录每次复核的分期、主要证候、方剂名称、发药日期和剂数、实际服用情况、剩余药量、合并用药、方案偏离及处理情况。因临床需要调整基础西医治疗或实施救治时，应优先保证受试者安全，并完整记录调整原因、药物品种、剂量及持续时间。

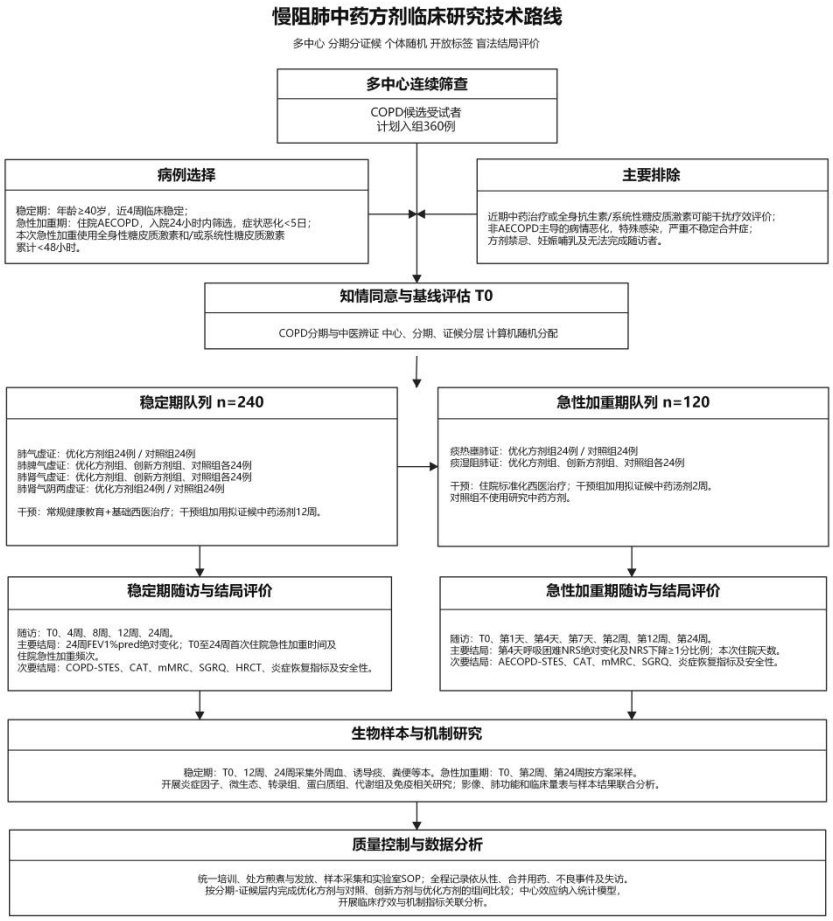
4. 随访、结局与样本采集

稳定期于 T0、4 周、8 周、12 周和 24 周随访。主要结局为 24 周 FEV1%pred 绝对变化值，以及 T0 至 24 周首次住院急性加重发生时间和住院急性加重频次；次要结局包括 COPD-STES、CAT、mMRC、SGRQ、HRCT 影像学指标、炎症恢复指标和安全性指标。

急性加重期于 T0、治疗第 1 天、第 4 天、第 7 天、出院时、第 2 周、第 12 周和第 24 周评估。主要结局为治疗第 4 天呼吸困难 NRS 较 T0 的绝对变化值及 NRS 下降≥1 分的患者比例，以及本次住院天数；次要结局包括 AECOPD-STES、CAT、mMRC、SGRQ、炎症恢复指标和安全性指标。

稳定期于 T0、12 周和 24 周采集外周血、诱导痰、粪便等机制研究样本；急性加重期于 T0、第 2 周和第 24 周按方案采集相应样本。采用统一 SOP 开展炎症因子、微生态、转录组、蛋白质组、代谢组及免疫相关检测。

5. 技术路线



七、观察项目

1. **基线评估：**在入组及随机分组前，所有受试者均应完成系统性基线评估，以记录疾病特征、证候特征、既往治疗、临床结局及机制研究指标，并作为治疗后和随访期比较的参照。

（1）一般信息与疾病史：

记录受试者的病历号、性别、年龄、身高、体重、体重指数、吸烟史、过敏史、COPD 病程、既往肺功能资料、合并症、既往肺部手术史及疫苗接种情况。收集入组前 12 个月的 AECOPD 发生情况、住院次数。

（2）既往与当前治疗情况：

记录入组前及当前使用的吸入性支气管舒张剂、吸入性糖皮质激素、全身抗生素、系统性糖皮质激素、氧疗、无创通气及其他可能影响疗效评价的合并用药。急性加重期患者还应记录本次症状恶化起始时间、入院时间、入组前针对本次急性加重使用全身抗生素和/或系统性糖皮质激素的累计时长。

（3）疾病分期与中医证候评估：

记录受试者是否处于稳定期或急性加重期，以及主要中医证候。稳定期采用 COPD-STES，急性加重期采用 AECOPD-STES，记录总分、各条目得分和主要证候。急性加重期于 T0 记录过去 24 小时平均呼吸困难 NRS。

（4）肺功能、症状与生活质量：

稳定期受试者于 T0 完成肺功能检查，记录 FEV1、FVC、FEV1/FVC 及 FEV1%pred；急性加重期患者如临床情况允许可记录住院期肺功能，否则于病情稳定后的随访期复查。所有受试者于 T0 完成 CAT、mMRC 及 SGRQ 评估。

（5）影像采集：

以 T0 或前后 7 日内符合扫描质量要求的胸部 HRCT 作为影像学基线，记录支气管壁厚度、支气管壁面积百分比、肺气肿指数及必要的小气道/气体潴留相关定量指标。

（6）生物样本收集：

对已同意样本采集且临床状况允许的受试者，采集外周静脉血、诱导痰和粪便样本，用于炎症、免疫、微生态及多组学检测。

2. **随访内容：**所有随访资料均录入电子病例报告表。稳定期在研究中药治疗 12 周后继续观察至第 24 周；急性加重期在研究中药治疗 2 周后继续随访至第

24 周。

（1）研究中药实施、分期与证候复核：

稳定期受试者每 2 周返院领取研究中药汤剂。每次发药前复核是否仍处于稳定期、主要中医证候、实际服药情况、剩余药量和方案偏离。急性加重期受试者每周发放 1 周研究中药汤剂，每次发药前复核住院病情、主要中医证候和继续用药条件。出现急性加重、主要证候不再符合原分层、严重不良事件或研究者判断不宜继续用药时，应暂停研究中药并记录处置情况。

（2）住院急性加重事件：

稳定期自随机至第 24 周持续记录住院 AECOPD 事件。仅因呼吸道症状急性恶化、经临床评估诊断为 AECOPD 且需住院治疗者计入。该资料用于分析首次住院 AECOPD 发生时间和住院 AECOPD 发生频次。

（3）主要疗效指标：

稳定期于 T0 和第 24 周重复肺功能检查，以第 24 周 FEV1%pred 较 T0 的绝对变化值评价肺功能改善。急性加重期于 T0 和治疗第 4 日（72±24 小时）评估过去 24 小时平均呼吸困难 NRS，以 NRS 较基线的绝对变化值为主要症状结局，并报告 NRS 下降≥1 分的患者比例。急性加重期还应于出院时锁定本次 AECOPD 自入院至出院的总住院天数。

（4）中医证候疗效：

稳定期于 T0、第 4 周、第 8 周、第 12 周和第 24 周采用 COPD-STES 评估；急性加重期于 T0、第 4 天、第 7 天、第 2 周、第 12 周和第 24 周采用 AECOPD-STES 评估。比较量表总分、条目分及较基线的变化，并按相应量表的评价规则判定证候疗效。

（5）症状、呼吸困难与生活质量：

稳定期于 T0、第 4 周、第 8 周、第 12 周和第 24 周重复 CAT 和 mMRC 评估，于 T0、第 12 周和第 24 周重复 SGRQ 评估。急性加重期于 T0、第 4 天、第 7 天、第 2 周、第 12 周和第 24 周重复 CAT 和 mMRC 评估，于 T0、第 12 周和第 24 周重复 SGRQ 评估，以分析症状负担、呼吸困难及健康相关生活质量的变化趋势。

（6）肺功能与影像学动态随访：

稳定期于第 24 周复查肺功能及 HRCT；急性加重期在临床稳定后于第 12 周和第 24 周复查肺功能，并于第 24 周复查 HRCT。影像学检查采用与基线一致的扫描协议；由两名不知晓分组情况的阅片者进行定量评价。

（7）炎症、免疫和机制指标随访：

稳定期于 T0、第 12 周和第 24 周采集外周血、诱导痰和粪便样本；急性加重期于 T0、第 2 周和第 24 周采集相应样本。检测 CRP、IL-6、IL-8、TNF-α等炎症相关指标，并根据样本质量和检测条件开展免疫细胞亚群、16S rRNA 测序、宏基因组、转录组、蛋白质组及代谢组分析。诱导痰采集应以受试者安全和耐受为前提，无法安全完成者记录未采集原因。

（8）安全性、不良事件与合并用药：

①生命体征：

稳定期于 T0、第 4 周、第 8 周、第 12 周和第 24 周记录血压、心率、呼吸频率和体温。急性加重期于 T0、第 1 天、第 4 天、第 7 天、第 2 周及临床需要时记录生命体征。

②血常规及肝肾功能：

稳定期于 T0、第 4 周、第 8 周、第 12 周和第 24 周检测血常规、肝功能及肾功能。急性加重期于 T0、第 7 天（或出院日，以先到者为准）及第 2 周检测血常规、肝功能及肾功能；如提前出院，应在出院时或第 2 周门诊完成复查。

③尿常规及心电图：

稳定期于 T0、第 12 周和第 24 周检测尿常规；于 T0、第 12 周及临床需要时进行心电图检查。

急性加重期于 T0 及第 2 周检测尿常规和心电图；如提前出院，可于出院时完成第 2 周前的相关安全性检查。

④异常情况处理：

住院期间或随访中如出现临床病情变化、不良事件，或血常规、肝肾功能异常，应根据临床需要增加检测频率，并记录异常情况、处理措施及转归。

3. 随访与采样时间点：

稳定期的临床随访时间为 T0、第 4 周、第 8 周、第 12 周和第 24 周；其中研究中药治疗至第 12 周，机制研究样本于 T0、第 12 周和第 24 周采集。

急性加重期的临床评估时间为 T0、第 1 天、第 4 天、第 7 天、出院时、第 2 周、第 12 周和第 24 周；其中第 2 周为研究中药治疗结束时点，机制研究样本于 T0、第 2 周和第 24 周采集。

各时间点的具体观察项目应按照本方案的随访表（表 3、表 4）和相应 SOP 执行。

表 3 稳定期受试者检查、采样与随访安排

初次评估		**干预治疗**						**6 个月随访**
	T0	**第 2 周**	**第 4 周**	**第 6 周**	**第 8 周**	**第 10 周**	**第 12 周**	**第 24 周**
资格筛选	完成筛选	—	—	—	—	—	—	—
知情同意	签署知情同意	—	—	—	—	—	—	—
分组与随机化	随机分组	—	—	—	—	—	—	—
基本信息采集	采集基线资料	—	—	—	—	—	—	—
生命体征	基线采集	—	采集	—	采集	—	采集	采集
中医证候及稳定期复核	复核 基线证候辨识及稳定期确认	证候及稳定期复核	证候及稳定期复核	证候及稳定期复核	证候及稳定期复核	证候及稳定期复核	证候及稳定期复核	—
研究中药发放	开始治疗	持续治疗	持续治疗	持续治疗	持续治疗	持续治疗	持续治疗	—
COPD-STES	基线评估	—	证候疗效评估	—	证候疗效评估	—	证候疗效评估	证候疗效评估
CAT 评分	CAT 评估	—	CAT 评估	—	CAT 评估	—	CAT 评估	CAT 评估
mMRC 评分	mMRC 评估	—	mMRC 评估	—	mMRC 评估	—	mMRC 评估	mMRC 评估
SGRQ 评分	SGRQ 评估	—	—	—	—	—	SGRQ 评估	SGRQ 评估
肺功能	基线肺功能检测	—	—	—	—	—	—	肺功能复查
HRCT 定量评价	基线 HRCT 检查	—	—	—	—	—	—	HRCT 复查
外周血、诱导痰、粪便	基线样本采集	—	—	—	—	—	样本采集	样本采集
血常规	基线检测	—	复查	—	复查	—	复查	复查
肝肾功能	基线检测	—	复查	—	复查	—	复查	复查
尿常规	基线检测	—	—	—	—	—	复查	复查
心电图	基线检测	—	—	—	—	—	复查	—
合并用药、住院 AECOPD 及不良	基线记录	随访记录	随访记录	随访记录	随访记录	随访记录	随访记录	随访记录

初次评估	干预治疗	6 个月随访
事件		

注：稳定期研究中药治疗至第 12 周；第 2、6、10 周以发药、依从性核对及分期/证候复核为主。T0 至第 24 周持续记录住院 AECOPD 事件；发生事件时随时记录。诱导痰采集以受试者安全和耐受为前提，不能完成者记录原因。

表 4 住院 AECOPD 受试者检查、采样与随访安排

初次评估		干预治疗					3 个月随访	6 个月随访
	T0	**第 1 天**	**第 4 天**	**第 7 天**	**出院**	**第 2 周**	**第 12 周**	**第 24 周**
资格筛选	完成筛选	—	—	—	—	—	—	—
知情同意	签署知情同意	—	—	—	—	—	—	—
分组与随机化	随机分组	—	—	—	—	—	—	—
基本信息采集	采集基线资料	—	—	—	—	—	—	—
生命体征	基线采集	采集	采集	采集	—	采集	—	—
常规西医治疗与中药干预	开始治疗	持续治疗	持续治疗	证候复核并续方	出院用药核查	完成中药治疗	—	—
呼吸困难 NRS	NRS 评估	—	NRS 评估	—	—	—	—	—
总住院天数	—	—	—	—	记录住院天数	—	—	—
AECOPD-STES	证候疗效评估	—	证候疗效评估	证候疗效评估	—	证候疗效评估	证候疗效评估	证候疗效评估
CAT 评分	CAT 评估	—	CAT 评估	CAT 评估	—	CAT 评估	CAT 评估	CAT 评估
mMRC 评分	mMRC 评估	—	mMRC 评估	mMRC 评估	—	mMRC 评估	mMRC 评估	mMRC 评估
SGRQ 评分	SGRQ 评估	—	—	—	—	—	SGRQ 评估	SGRQ 评估
肺功能	允许时	—	—	—	—	—	肺功能复查	肺功能复查
HRCT 定量评价	基线 HRCT 检查	—	—	—	—	—	—	HRCT 复查
外周血、诱导痰、粪便	基线样本采集	—	—	—	—	样本采集	—	样本采集
血常规	基线检测	—	—	未出院者检测	第 7 天前出院者检测	复查	—	—
肝肾功能	基线检测	—	—	未出院者检测	第 7 天前出院者	复查	—	—

					检测			
尿常规	基线检测	—	—	—	按需	复查	—	—
心电图	基线检测	—	—	—	按需	复查	—	—
合并用药、不良事件与救治	基线记录	每日记录	每日记录	每日记录	出院时记录	随访记录	随访记录	随访记录

注：研究中药治疗期为 2 周。T0 完成筛选、随机及基线评估；第 7 天进行证候复核并续方，第 2 周完成中药治疗及疗程结束评估。若受试者提前出院，出院时完成住院天数、合并用药、不良事件及应完成的安全性检查记录；第 12 周和第 24 周完成随访评估。住院期间每日记录合并用药、不良事件及救治情况。

八、疗效评定标准

1. 主要疗效评价

（1）稳定期：

① 肺功能改善：以第 24 周支气管舒张剂后第一秒用力呼气容积占预计值百分比（FEV1%pred）较 T0 的绝对变化值作为主要评价指标。

ΔFEV1%pred＝第 24 周 FEV1%pred－T0 FEV1%pred。

② 住院 AECOPD 事件：记录 T0 至第 24 周首次住院 AECOPD 发生时间及住院 AECOPD 发生频次。

住院 AECOPD 定义为：受试者在稳定状态基础上出现呼吸困难、咳嗽和/或咳痰急性恶化，经临床医师评估诊断为 AECOPD，并需住院接受医疗处理的事件。同一次连续住院期间仅计为 1 次事件；因心力衰竭、肺栓塞、气胸等非 AECOPD 原因导致住院者不计入。

（2）急性加重期：

① 呼吸困难改善：以治疗第 4 天（72±24 小时）过去 24 小时平均呼吸困难 NRS 较 T0 的绝对变化值为主要症状结局。

ΔNRS＝第 4 天 NRS－T0 NRS。ΔNRS＜0 表示呼吸困难改善；同时计算 NRS 下降≥1 分的受试者比例。

② 总住院天数：记录本次 AECOPD 自入院日至出院日的实际住院天数，以住院病案首页或医院信息系统记录为准。院内死亡、转院及再入院情况应单独记录。

2. 关键次要疗效终点

（1）中医证候疗效：

① 稳定期：采用慢性阻塞性肺疾病稳定期证候疗效评价量表（COPD-STES）进行评价。条目最终得分为条目评分与相应权重的乘积，基础证候得分为该基础证候各条目最终得分之和，得分越高表示证候程度越重。肺脾气虚证、肺肾气虚证及肺肾气阴两虚证分别报告其构成基础证候的得分，不合成为未经验证的固定总分。

主要评价各基础证候得分较基线的变化值及变化率。

② 急性加重期：采用慢性阻塞性肺疾病急性加重期证候疗效评价量表（AECOPD-STES）进行评价。条目最终得分为条目评分与相应权重的乘积，基础证候得分为该证候全部条目最终得分之和，得分越高表示证候越重。比较 T0 与第 4 天、第 7 天、第 2 周及后续随访时点的证候得分变化。

3. 其他次要疗效终点

（1）临床症状与健康相关生活质量：

① CAT 评分：比较各访视时点较 T0 的变化值，评分降低表示症状负担减轻；CAT 评分降低≥2 分可作为具有临床意义改善的参考。

② mMRC 评分：比较各访视时点较 T0 的等级变化，评分降低表示呼吸困难改善。

③ SGRQ 评分：比较总分及各维度评分较 T0 的变化值，评分降低表示健康相关生活质量改善；总分降低≥4 分可作为具有临床意义改善的参考。

（2）肺功能与影像学指标：

① 肺功能：比较 FEV1、FVC、FEV1/FVC 及 FEV1%pred 较基线的变化。急性加重期肺功能仅在临床情况允许时于住院期完成；否则于病情稳定后的第 12 周及第 24 周复查。

② HRCT 影像学指标：比较支气管壁厚度、支气管壁面积百分比（WA%）、肺气肿指数（EI）及必要的小气道/气体潴留相关定量指标较基线的变化。影像学检查采用统一扫描协议，由不知晓分组情况的阅片者进行定量评价。

（3）炎症恢复及机制相关指标：

比较外周血、诱导痰中 CRP、IL-6、IL-8、TNF-α等炎症相关指标较基线的变化。炎症因子水平下降提示炎症负荷减轻，但不作为单个受试者疗效判定的独立标准。免疫细胞亚群、16S rRNA 测序、宏基因组、转录组、蛋白质组及代谢

组结果用于探索中药干预的潜在作用机制及疗效相关生物标志物。

4. 安全性评价

比较各访视时点生命体征、血常规、尿常规、肝功能、肾功能及心电图结果。记录不良事件和严重不良事件的发生时间、严重程度、与研究中药的关联性、处理措施及转归。严重不良事件、实验室指标具有临床意义的异常，或研究者判断不宜继续用药者，应暂停研究中药并按方案进行处置。

九、不良事件的观察

1. 定义：不良事件指受试者在签署知情同意书后至最后一次随访期间发生的任何不良医学事件，无论是否与研究干预相关。严重不良事件指导致死亡、危及生命、需住院治疗或延长住院时间、导致永久或严重残疾/功能丧失、或导致先天性异常/出生缺陷的事件。

2. 预期不良事件：可能包括胃肠道不适（恶心、腹泻）、过敏反应（皮疹）、肝功能异常等。痰诱导过程可能诱发短暂的气道痉挛或不适。中药干预可能出现的预期不良事件参考前期研究及文献报道。

3. 因果关系判断：由研究医生根据不良事件与干预措施在时间上的关联性、已知的药物不良反应谱、停药后反应、再次用药反应（如有）以及是否存在其他合理解释，综合判断为“肯定有关”、“很可能有关”、“可能有关”、“可能无关”或“无关”。

4. 记录、处理与报告：所有观察到或受试者自发报告的不良事件，均应详细记录在病例报告表中。任何不良事件均应给予及时、合理的医疗处理。

5. 严重不良事件报告：严重不良事件（SAE）一经发现，研究者应立即采取必要的医疗救治措施，优先保障受试者安全。主要研究者或其授权人员应在获知事件后 24 小时内填写《严重不良事件报告表》，并通过书面或加密电子方式报告至牵头单位项目管理机构及伦理委员会，同时通报所有参加研究中心。如涉及依法需向相关主管部门报告的情形，将依据国家及所在机构相关规定及时上报。研究者将持续随访至事件妥善解决或病情稳定。

十、研究的质量控制与质量保证

1．组织管理与方案执行

牵头单位负责研究方案、病例报告表、随机分组、数据管理、样本检测和质量控制的统一管理。各分中心设主要研究者、研究协调员及样本管理员，严格按统一方案和 SOP 开展工作。方案修订须经牵头单位及伦理委员会批准后实施。

2．研究者培训与资格确认

研究启动前，对全体研究人员进行方案、纳排标准、知情同意、中医证候辨识、随机分组、研究中药管理、结局评估、样本采集、不良事件报告及电子病例报告表填写培训。培训合格后方可参与研究；研究期间对关键人员开展持续培训和考核。

3．中医证候与结局评估一致性控制

中医证候辨识和复核由经统一培训的中医临床医师完成。主要证候不明确或出现明显变化时，由另一名主治医师及以上职称医师复核；意见不一致时经讨论确定并留存记录。肺功能、HRCT 定量评价、实验室检测及统计分析人员应保持对分组信息盲态。

4．研究中药与合并治疗管理

所有中心使用统一来源饮片、统一煎煮工艺、统一包装标识及统一发放流程。研究人员应逐次记录方剂名称、发药日期、剂数、实际服用、剩余药量及方案偏离。稳定期每 2 周、急性加重期每周进行一次发药前分期与证候复核。基础西医治疗及救治措施按临床需要实施，并完整记录药物品种、剂量、疗程及调整原因。

5．样本与检查质量控制

外周血、诱导痰和粪便样本按统一 SOP 采集、处理、编码、保存和运输。样本采用唯一识别码管理，记录采集时间、处理时限、保存条件、冻存位置及运输交接信息。中心实验室对关键检测实施批内、批间质控；组学检测记录试剂批号、平台参数、质控样本及数据质控结果。

6．数据管理与监查

采用电子病例报告表进行数据采集，原始病历、检查报告、随机分组记录、研究中药发放记录和样本记录为源文件。数据修改须保留审计追踪。牵头单位定期开展逻辑核查、缺失数据核查和远程数据质控；对关键数据、主要结局、知情同意、严重不良事件及研究中药管理进行现场或远程监查。

7．方案偏离与受试者保留

所有方案偏离应记录发生时间、原因、对受试者安全和数据完整性的影响及纠正措施。对重大方案偏离及时报告牵头单位，并按伦理要求处理。通过预约提醒、电话随访、用药核对和退出访视等措施提高受试者依从性和随访完成率。

十一、统计学处理

1．统计原则与分析数据集

统计分析采用双侧检验。本研究为探索性临床研究，主要报告效应值、95%置信区间及 P 值，并结合效应量和估计精度进行解释，不作确认性优效结论。采用 R 软件 4.2.0 或以上版本进行主要统计分析。

全分析集（FAS）纳入所有完成随机分组的受试者，按随机分配组进行分析，为主要疗效分析集。符合方案集（PPS）纳入无重大方案偏离、完成规定治疗和主要随访、研究中药实际服用量为计划剂量 80%至 120%的受试者，用于敏感性分析。安全性集（SS）纳入所有接受至少一次研究干预或完成至少一次随机后安全性评价的受试者。机制分析集纳入已签署相应样本知情同意书、完成规定采样且样本质量合格的受试者。

2．总体分析策略

稳定期和急性加重期分别分析；各疾病分期-证候层内独立比较，不将不同证候患者合并作为主要疗效分析人群。两组比较分析优化方剂组与对照组的差异；三组比较在同一证候层内预设优化方剂组、创新方剂组和对照组的两两比较。三组比较的多重检验采用 Holm 法校正。

考虑各分期-证候层内样本量有限，模型遵循简约原则。连续型主要结局的主分析仅纳入治疗组和相应基线值；研究中心仅在各中心、各组样本量足以稳定估计时作为固定效应纳入，否则作为敏感性分析因素。除方案预先规定的变量外，不额外进行数据驱动的协变量筛选；稀少事件或稀疏数据情形采用相应的描述性、非参数或精确方法。

3．主要疗效终点分析

（1）稳定期

第 24 周 FEV1%pred 采用协方差分析，以第 24 周数值为因变量，治疗组为

主要自变量，校正 T0 FEV1%pred、研究中心；同时报告较基线绝对变化值及组间调整后差异。

首次住院 AECOPD 发生时间采用累计发生函数描述；首次住院 AECOPD 发生前的全因死亡视为竞争事件。总事件数及每个拟估计参数对应的事件数足以保证模型稳定时，采用 Fine-Gray 竞争风险模型估计组间亚分布风险比及 95%置信区间；撤回同意、失访、转院或随访结束前未发生住院 AECOPD 者，于最后一次确认无事件日期删失。住院 AECOPD 频次仅在事件数充足时采用负二项回归模型并以实际随访时间为偏置项；如无明显过度离散可采用 Poisson 回归。若总事件数少于 10 例或事件数不足以支持拟合模型，则以各组发生人数、累计发生率、实际随访时间校正发生率及其精确 95%置信区间为主，并提供累计发生函数的描述性结果。

（2）急性加重期

治疗第 4 天呼吸困难 NRS 的主分析采用协方差分析，以第 4 天 NRS 为因变量，治疗组和 T0 NRS 为固定效应；研究中心仅在各中心、各组样本量足以稳定估计时作为预设敏感性分析因素，不纳入其他协变量。同步报告 NRS 较 T0 的变化值及组间差异。若模型残差分布明显不满足假设、中心分布过于稀疏或数据无法稳定拟合，则采用变化值的 Wilcoxon 秩和检验或秩转换协方差分析作为敏感性分析。NRS 下降≥1 分的应答者比例优先采用 Fisher 确切概率法比较；仅当各组应答事件数足以支持模型估计时采用 Logistic 回归。

总住院天数以中位数和四分位距描述，组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验，并以 Hodges-Lehmann 法估计组间差异及 95%置信区间。院内死亡、转入 ICU、机械通气及再入院单独描述和分析，不以住院天数替代其临床结局。

4．次要疗效与安全性分析

COPD-STES、AECOPD-STES、CAT、SGRQ 及连续型炎症指标采用线性混合效应模型分析治疗组、时间及治疗组与时间交互作用；偏态分布指标经适当转换后分析。mMRC 评分采用有序 Logistic 回归或广义估计方程分析。HRCT 定量指标和肺功能其他指标采用协方差分析或线性混合效应模型分析。

稳定期复合证候分别报告构成基础证候得分，不合成为固定总分。炎症指标、免疫细胞亚群及多组学结果作为机制探索性终点，采用效应量、置信区间和多重

比较校正后的结果进行解释，不作为独立的临床疗效判定依据。安全性分析包括不良事件、严重不良事件、研究中药相关不良事件发生率，以及生命体征和实验室指标的变化及异常转归。

5．缺失数据与敏感性分析

研究者应优先完成退出访视并记录缺失原因。重复测量结局的主要模型在缺失随机假设下进行估计；主要结局缺失时采用多重插补进行敏感性分析，并与完整病例分析结果比较。急性加重期第 4 天 NRS 应答结局缺失者，在敏感性分析中按未应答处理。主要结局同时报告 FAS 和 PPS 分析结果，以评价结果稳健性。

十二、临床研究的伦理学

临床研究将遵循世界医学大会《赫尔辛基宣言》等相关规定。在研究开始之前，由伦理委员会批准该试验方案后才实施临床研究。每一位受试者入选本研究前，研究者有责任向受试者或其代理人完整、全面地介绍本研究的目的、程序和可能的风险，并签署书面知情同意书，应让受试者知道他们有权随时退出本研究，知情同意书应作为临床研究文件保留备查。研究过程中将保护受试者的个人隐私与数据机密性。

十三、研究时间

2026 年 11 月—2029 年 2 月

参考文献

[1] Wang C., Xu J., Yang L., et al. Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China (the China Pulmonary Health [CPH] study): a national cross-sectional study. Lancet. 2018;391(10131):1706-1717. DOI:10.1016/S0140-6736(18)30841-9.

[2] 中华中医药学会内科分会肺系病专业委员会.慢性阻塞性肺疾病中医诊疗指南(2011 版)[J]. 中医杂志，2012.53(01):p.80-84. DOI:10.13288/j.11-2166/r.2012.01.011.

[3] 刘亚倩, 于会勇. 清肺化痰汤治疗慢阻肺急性加重期痰热壅肺证患者 105 例[J]. 环球中医药，2023,16(1):155-159. DOI:10.3969/j.issn.1674-1749.2023.01.034.

[4] 张秀莲, 黄品贤, 钱叶长,等. 基于双盲随机对照实验和重复测量设计评价中西医结合治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期患者的临床疗效[J]. 上海中医药大学学报，2022,36(S1):4-11. DOI:10.16306/j.1008-861x.2022.S1.002.

[5] 何沂, 李紫雨, 张文江, 等. 固本祛瘀解毒方治疗慢性阻塞性肺疾病合并阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征夜间低氧血症的临床观察[J]. 中国实验方剂学杂志，2025,31(06):146-153. DOI:10.13422/j.cnki.syfjx.20242023.

[6] Jia Y., He T., WuD., et al. The treatment of Qibai Pingfei Capsule on chronic obstructive pulmonary disease may be mediated by Th17/Treg balance and gut-lung axis microbiota. J Transl Med. 2022;20(1):281. DOI:10.1186/s12967-022-03481-w.

[7] Shi M., Xue Q., Xie J., et al. Protective effect of Shenqi Wenfei Formula against lipopolysaccharide/cigarette smoke-induced COPD in Rat based on gut microbiota and network pharmacology analysis. Front Microbiol. 2024;19(11);15:1441015. DOI:10.3389/fmicb.2024.1441015.

[8] 张璐，方莉，徐淑钰，等. 基于 TLR4/NF-KB 信号通路探讨芪白平肺胶囊对慢性阻塞性肺疾病不同阶段大鼠肺血管重构的改善作用[J]. 中国实验方剂学杂志，2025,31(09):48- 56. DOI:10.3969/j.issn.1001-1528.2025.01.038.

[9] Song M., Han M., Zhang H., et al. The Effective Compound Combination of Bufei Yishen Formula III Improves the Mitochondrial Dysfunction via Inhibiting JNK/Sab Pathway in COPD Mice. Drug Des Devel Ther. 2025;24(2);19:525-538. DOI: 10.2147/DDDT.S487074.

[10] Jia L., Liu X., Liu X., et al. Bufei Yishen formula protects the airway epithelial barrier and ameliorates COPD by enhancing autophagy through the Sirt1/AMPK/Foxo3 signaling pathway. Chi Med. 2024;19(1):32. DOI: 10.1186/s13020-024-00905-1.

[11] Zeng J., Li Z., Zhang Z., et al. Quanzhen Yiqi decoction attenuates inflammation in mice with smoking-induced COPD by activating the Nrf2/HO-1 pathway and inhibiting the NLRP3 inflammasome. J Pharm Pharmacol. 2025 Jan 6;77(1):95-110. DOI: 10.1093/jpp/rgae047.

[12] Dai S., Zeng J., Zhang Z., et al. Quanzhenyiqitang and its polysaccharides alleviate chronic obstructive pulmonary disease inflammatory injury through TLR4/MyD88/MAPK signaling pathway. J Ethnopharmacol. 2026;354: 120463. DOI: 10.1016/j.jep.2025.120463.

[13] Li R., Liu Y., Li G., Jing L., et al. Chebulinic acid from Chebulae fructus alleviates influenza virus-induced acute lung injury by inhibiting IDO1-Kyn axis activation. Phytomedicine,2025,148:157362. DOI: 10.1016/j.phymed.2025.157362.

[14] Yang S., Wang L., Pan X., Jing L., et al. 5-Methoxyflavone-induced AMPKa activation inhibits NF-KB and P38 MAPK signaling to attenuate influenza A virus-mediated inflammation and lung injury in vitro and in vivo, Cellular Molecular Biology Letters,2022,27(1):82. DOI: 10.1186/s11658-022-00381-1.

[15] Zhou B., Jing L, Liang X., et al. β-sitosterol ameliorates influenza A virus-induced proinflammatory response and acute lung injury in mice by disrupting the cross-talk between RIG-I and IFN/STAT signaling. Acta Pharmacologica Sinica,2020,41(9):1178-1196.DOI: 10.1038/s41401-020-0403-9

[16] Xin T., Wang C., Wang L., et al. Aureane-type sesquiterpene tetraketides as a novel class of immunomodulators with interleukin-17A inhibitory activity. Acta Pharm Sin B.2023 Sep;13(9):3930-3944. DOI:10.1016/j.apsb.2023.03.017.

[17] Hilty M., Burke C., Pedro H., et al. Disordered microbial communities in asthmatic airways. PLoS One. 2010;5(1): e8578. DOI: 10.1371/journal.pone.0008578.

[18] Erb-Downward J.R., Thompson D.L., Han M.K., et al. Analysis of the lung microbiome in the "healthy" smoker and in COPD. PLoS One.2011;6(2): e16384. DOI: 10.1371/journal.pone.0016384.

[19] Huang YJ., Nelson C.E., Brodie E.L., et al. Airway microbiota and bronchial hyperresponsiveness in patients with suboptimally controlled asthma.J Allergy Clin Immunol. 2011;127(2): 372-381.e3813.DOI: 10.1016/j.jaci.2010.10.048.

[20] Madapoosi S.S., Cruickshank-Quinn C., Opron K., et al. Lung Microbiota and Metabolites Collectively Associate with Clinical Outcomes in Milder Stage Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Am JRespir Crit Care Med.2022;206(4):427-439. DOI: 10.1164/rccm.202110-2241OC.

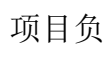
[21] Cuthbertson L., Lober U., Ish-Horowicz J.s., et al. Genomic attributes of airway commensal bacteria and mucosa. Commun Biol.2024:7(1):171. DOI: 10.1038/s42003-024-05840-3.

[22] Gollwitzer E.S., Saglani S., Trompette A., et al. Lung microbiota promotes tolerance to allergens in neonates via PD-L1.Nat Med.20(6),642-647. DOI:10.1038/nm.3568.

[23] Zheng Z.Y., Chen B., Yang Y., et al. Multi-omics analyses of airway host-microbe interactions in chronic obstructive pulmonary disease identify potential therapeutic interventions. Nat Microbiol. 2022;7(9): 1361-1375. DOI: 10.1038/s41564-022-01196-8.

[24] Liang W., Yu Y., Gong S., et al. Airway dysbiosis accelerates lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. CellHost Microbe. 2023;31(6):1054-1070.e9. DOI: 10.1016/j.chom.2023.04.018.

[25] Wang Y.H., Zheng Z.Y., Luo S.D., et al. Gut microbiota-derived succinate aggravates acute lung injury after intestinal ischaemia/reperfusion in mice. Eur Respir J. 2023;61(2):2200840. DOI: 10.1183/13993003.00840-2022.

项目负责人签名： 日期：2026.11.4