

項目編號: 21B2/009A_R1

研究報告

《中醫藥治療「長新冠」症狀---隨機、雙盲、安慰劑對照臨床研究》

項目統籌人: 林志秀

項目小組成員: 梁頌名、麥詠欣、梁善邦、程月玲

香港中文大學

(香港中西醫結合醫學研究所)

內容

	頁碼
摘要	3
正文	4
- 簡介	4
- 宗旨和目標	5
- 方法	5
- 結果	9
- 討論	11
- 影響	11
參考文獻	13
刊物 (如有)	17
專利和其他知識產權 (如有)	/
致謝 (如有)	13
附錄	16

香港中文大學
香港中西醫結合醫學研究所

研究題目

六君子湯合沙參麥冬湯加味對具肺脾氣虛證及/或氣陰兩虛證新冠肺炎康復者後遺症的功效及其安全性——隨機、雙盲、安慰劑對照臨床試驗

林志秀^{1,2}、程月玲³、宋天河¹、張佩坤^{1,3}、羅祖榮¹、黎美君¹、謝春萍¹、陳錦良^{1,2}、麥詠欣⁴、梁家俊¹、梁善邦¹、張宏偉*^{1,2}、岑子謙*¹

1. 香港中文大學香港中西醫結合醫學研究所
2. 香港中文大學中醫學院
3. 香港中文大學內科及藥物治療學系
4. 香港中文大學消化疾病研究所

* 聯合通訊作者 (電郵地址: zhanghw@cuhk.edu.hk; chsum@cuhk.edu.hk)

摘要

目的： 採用平行、隨機、雙盲、安慰劑對照試驗設計，探討六君子湯合沙參麥冬湯（“長新冠康復方”，CRF）對具“肺脾兩虛”和/或“氣陰兩虛”證（「指定證型」）長新冠患者的療效。

方法： 選取在香港兩個門診中心招募的 68 名年齡在 18 歲以上、完成隔離後出現至少 5 周疲勞和至少 1 種其他長新冠症狀，診斷為指定證型的人士，隨機分配接受 8 周口服 CRF 或安慰劑，每日 2 次。隨機化採用了電腦生成的表格和按順序編號的密封信封。主要結局是疲勞嚴重程度量表（FSS）在第 8 周的改善。對參與者和評估者實施盲法。

結果： 34 名受試者被分配到 CRF 組或安慰劑組。納入 66 例進行分析（每組 33 例）。兩組在第 8 周（平均差：0.64, 95% 置信區間：-3.8 至 5.0, $p = 0.772$ ）和 12 周 FSS 的改善方面沒有顯著差異，在研究方案指定的時間點，mMRC，EQ-5D-5L 指數，EQ-VAS，FEV₁，FVC，FEV₁/FVC 也沒有發現顯著差異。就在指定時間點報告至少 1 次不良事件的受試者計數而言，不良事件的發生率沒有顯示出顯著差異。疲勞水平的輔助分析顯示結果與主要分析相矛盾。

結論： 從預先指定的分析中未能獲得充分的證據，以確定 CRF 在治療具有指定證型的長新冠方面優於安慰劑。需要進一步研究相關中藥配方對長新冠的療效。

1. 引言

自 2019 年底以來，2019 年冠狀病毒病（COVID-19）已蔓延到世界各地，影響持久。截至 2023 年 2 月 15 日，全球報告了超過 7.55 億例 COVID-19 確診病例，及 680 萬相關死亡個案¹。

根據臨床試驗結果，多份國家級臨床指南中已推薦多種療法用於治療 COVID-19 急性期，包括抗病毒藥物（尼瑪曲韋聯合利托那韋、瑞德西韋、莫努匹拉韋）、中和單克隆抗體（奧曲維單抗、卡西裡單抗聯合咪德維單抗）、Janus 激酶抑製劑（巴瑞瑞尼、托伐替尼）、抗 IL-6 單克隆抗體（托珠單抗、沙利尤單抗）、皮質類固醇（例如地塞米松）和抗凝劑（例如肝素）^{2,3}。與此形成鮮明對比的是，現時仍缺乏高水準的證據支援任何關於 COVID-19 急性期或殘留癥狀的治療，這些癥狀被稱為“長新冠(long COVID)”、“SARS-Cov-2 感染後遺症 (post-acute sequelae of SARS-Cov-2 infection, PASC)”或“COVID 後狀況/綜合征” (post-COVID condition/syndrome)。事實上，根據美國國立衛生研究院 COVID-19 治療指南，其時“儘管提出了一些一般性的治理策略，但目前沒有已證明對 COVID-19 持續影響有效的特定治療方法 (No specific treatments for persistent effects of COVID-19 have been shown to be effective, although general management strategies have been proposed)”²。

長新冠的患病率仍然存在爭議，報告的數字從 4.7%到 80%不等⁴。其症狀包括疲勞（肌肉無力）、咳嗽、呼吸困難、睡眠困難（失眠）和腹瀉⁵⁻⁸。據美國疾病控制和預防中心報導，在收到 COVID-19 陽性結果並報告癥狀持續超過 4 周的人中，分別有 34.2%、22.0%、23.6%、18.1%、8% 的人報告疲勞、咳嗽、呼吸困難、睡眠困難和腹瀉⁹。儘管對其患病率存在爭議，世界衛生組織已將長期 COVID-19 識別為一種潛在的非常嚴重的病症，可能給患者及其家庭和社會帶來重大的經濟後果，需要衛生部門和政府通過更多的研究和報告來集中關注^{10,11}。

自古以來，中醫藥在中國流行病的預防和治療中發揮了關鍵作用。2003 年非典疫情期間，中醫藥在中國得到廣泛應用，中國政府啟動了 21 個中西醫結合研究專案。世衛組織後來組織了一次國際專家會議，以評估當時的臨床證據，會議的結論是，中西醫結合治療可能對 SARS 患者有潛在的臨床益處。有益效果包括緩解疲勞、呼吸急促和其他臨床癥狀；促進肺部炎症吸收；減少氧飽和度下降的風險，穩定血液氧飽和度的異常波動；減少糖皮質激素和抗病毒藥物的劑量……和降低成本”¹²。關於 COVID-19，世衛組織召集的專家會議根據 12 項已發表的隨

機對照試驗（RCTs）和中國專家的報告得出結論，所研究的中藥有益於 COVID-19 的治療，特別是對輕度至中度病例，與單獨常規治療相比，可降低從輕度至中度病例進展的風險，並縮短病毒清除時間、臨床症狀的消退和住院時間¹³。

對於某些長新冠症狀，如疲勞、呼吸困難和睡眠困難，一些研究表明中醫藥可能有所幫助。鍾麗丹等人的一項觀察研究顯示，經過中醫治療後，包括疲勞、呼吸困難和咳嗽在內的症狀在具有肺脾氣虛或氣陰不足證的患者中有所減輕¹⁴。此外，薈萃分析結果顯示，在治療慢性疲勞綜合徵¹⁵、特發性肺纖維化¹⁶和失眠¹⁷時，中醫干預與傳統治療相比更為有效。

六君子湯（LJZD）和沙參麥冬湯（SSMDD）是兩個常用的中藥方劑。六君子湯包括人參、白朮、茯苓、炙甘草、半夏和陳皮等六味藥材，具有益氣補中，健脾養胃，行氣化滯，燥濕除痰，理氣降逆的功效¹⁸。另一方面，沙參麥冬湯則包括南沙參、玉竹、炙甘草、桑葉、麥冬、白扁豆和瓜蒌子等七味藥材，具有甘寒生津，清養肺胃的功效¹⁹。本研究採用它們的合方作為主要治療藥物，基於長新冠的兩個最常見的證型是“肺脾兩虛”或“氣陰兩虛”^{20,21}。六君子湯和沙參麥冬湯適用於治療這兩種中醫證型。在中國內地發布的 33 個官方 COVID-19 臨床指南中，有 10 個建議使用六君子湯，6 個建議使用沙參麥冬湯（或其加減）來治療 COVID-19 的康復期。總的來說，經加減的六君子湯和沙參麥冬湯是兩個指南最常推薦的方劑²²。

雖然幾項臨床研究顯示中醫對於減輕疲勞、呼吸困難並改善長新冠患者的肺功能方面具有臨床療效^{14,23}，但仍然缺乏以安慰劑作對照的隨機對照試驗。中醫對於長新冠的具體效果仍然存在疑問。

本研究旨在評估六君子湯合沙參麥冬湯（並隨症作指定加味）的療效，稱為「長新冠康復方」，用於具有「肺脾兩虛」和/或「氣陰兩虛」等中醫證型的長新冠患者，這些證型的定義來自《新型冠狀病毒感染診療方案（試行第八版）》²⁰。我們假設在服用長新冠康復方後，長新冠症狀的改善程度將超過服用安慰劑。

2. 材料和方法

2.1. 研究設計

這是一項隨機（1:1 比例）、雙盲、安慰劑對照、平行組的優越性試驗，於中國香港特別行政區進行。合格受試者於基線（第 0 週）進行評估和隨機分組，接受「長新冠康復方」顆粒或安慰劑顆粒治療 8 週，並在第 8 週和第 12 週進行隨訪。該試驗已在 ClinicalTrials.gov 註冊（識別號：NCT04924881）。有關試驗工作流程和其他方法方面的詳細資訊早前經已發表²⁴。試驗初期，僅接受過核酸檢測 (PCR) 以確定其先前 COVID-19 感染狀態的受試者有資格參與。考慮到香港政府後來承認快速抗原測試 (RAT) 作為 COVID-19 診斷手段，我們修訂了納入標準，以納入僅有 RAT 陽性結果的受試者。

2.2. 研究人群

根據香港衛生署衛生防護中心的標準，使用 PCR 或 RAT 確診 SARS-Cov-2 感染並從隔離設施解除隔離的 COVID-19 康復患者，被篩選符合以下資格標準。研究對象來自以下門診：

1. 位於沙田威爾斯親王醫院及灣仔的香港中文大學（中大）醫學院香港中西醫結合醫學研究所附屬的兩間中西醫結合醫務中心；2. 香港中文大學中醫專科臨床教學研究中心。我們在上述門診和互聯網平台（包括 WhatsApp 群組、電子郵件、Facebook 和我們部門的網站）上發布了海報形式的廣告，進行社區招募。這些海報還發送到香港的 6 家與中大合作的中醫診所暨教研中心，分布在不同區域。我們還在本地報紙上發表文章，組織健康宣傳講座，以增加受試者的招募。符合資格的參與者標準包括：（1）18 歲以上；（2）有疲倦及多於一項 COVID-19 後遺症狀超過 5 星期（自完成隔離後計）；（3）根據《新型冠狀病毒感染診療方案（試行第八版）》²⁰ 中的診斷標準，經註冊中醫師診斷為“肺脾氣虛”和/或“氣陰兩虛”證；（4）自願簽署知情同意書參與研究。排除標準包括：（1）仍然呈 SARS-CoV-2 陽性；（2）已知的嚴重病史，例如心血管、肝或腎功能不全、糖尿病、癌症、腦血管疾病、血液系統疾病；（3）血液學特徵受損和肝/腎功能受損；（4）在篩選前 4 週內服用非類固醇抗炎藥物（NSAIDs）、類固醇、抗生素、益生元、益生菌；（5）對任何中藥有過敏史；（6）已知懷孕或哺乳。

2.3. 研究干預措施

研究用藥物「長新冠康復方」(CRF) 以濃縮中藥顆粒的形式製成，由六君子湯及沙參麥冬湯組成成份的單味顆粒混合而成，如果存在特定症狀，則添加其他以下指定的單味顆粒。

基本上，CRF 主要包含人參 8.0 克（生藥重量，下同）、白朮 7.2 克、茯苓 7.2 克、炙甘草 4.8 克、甘草 4.0 克、製半夏 9.6 克、陳皮 7.2 克、南沙參 8.0 克、玉竹 8.0 克、桑葉 4.8 克、麥冬 8.0 克、白扁豆 8.0 克和天花粉 8.0 克。

針對具有以下症狀的研究對象，將添加指定的中藥顆粒。(1) 疲勞：黃耆 15.0 克；(2) 呼吸困難或咳嗽有痰：瓜蒌皮 10.0 克、浙貝母 10.0 克、苦杏仁 10.0 克；(3) 睡眠困難：酸棗仁 10.0 克、茯神 10.0 克和珍珠母 10.0 克；(4) 大便稀薄：車前子 10.0 克、綿茵陳 15.0 克、薏苡仁 10.0 克。

CRF 的中藥顆粒劑量按照製造商培力(香港)健康產品有限公司的建議使用，每日劑量（重量為 23 至 42 克）¹溶解於熱水中，待溫度變溫熱後口服。研究對象被要求連續 8 週每天兩次服用，早上一次，晚餐後一次。

安慰劑顆粒由香港生物技術研究所製造，主要由澱粉和焦糖製成，外觀和口感與 CRF 相似，但不含活性成分。為了達到良好的盲法效果，它們以相同數量的包裝提供給研究對象，並要求他們以相同的方式服用。兩家製造商均持有良好的製造規範（GMP）證書。

治療結束後，兩組患者均進行了為期 4 週的隨訪。在研究期間禁止使用非類固醇抗炎藥物（NSAIDs）、皮質類固醇、抗生素以及用於治療長新冠的中醫治療方法。

2.4. 研究結果指標

研究的主要結果是第 8 周疲勞嚴重程度評分 (FSS)²⁵ 疲勞改善情況。次要結果包括：(1) 第 8 周時自我報告的長新冠症狀評估（問卷見附錄）；(2) 第 12 周時使用疲勞嚴重程度評分（FSS）對疲勞的改善情況；(3) 第 8 周和第 12 周時英國醫學研究委員會（mMRC）呼吸困難改良量表²⁶ 的變化，以衡量呼吸困難的改善情況；(4) 第 8 周和第 12 周測量生活品質的歐洲生命品質學會(EuroQol) 歐洲五維健康量表（EQ-5D-5L）問卷及其視覺類比量表（VAS）²⁷ 的變化；(5) 第 8 周測量肺功能第一秒用力呼氣容量（FEV1）、用力肺活量（FVC）和 FEV1/FVC 比值（由瑞典 NuvoAir 公司生產的 Air Next Spirometer 測量²⁸）的

¹ 經實核後，申請計劃書上的重量因為算式錯誤，正確每日劑量(重量為 23 至 42 克)，現已更正。

改善情況；以及 (6) 與研究治療相關的不良事件。

自試驗開始以來，上述結果指標未發生變化。

2.5. 樣本量計算

主要結果是治療結束時（第 8 周）FSS 的改善。根據以往的研究，FSS 有臨床意義的改善假定為 63 分中有 9 分下降^{29,30}。根據之前關於中藥治療病毒感染後康復的研究²⁷，我們假設殘餘疲勞症狀評分的標準差為 12。為了檢測出 FSS 9 分的臨床意義差異，我們根據 12 分的標準差估計樣本量為 58 個， α 值為 0.05，統計功效為 0.8。我們注意到，這些估計值只是模糊的近似值，58 名參與者是檢測 FSS 變化是否具有統計學意義的保守估計。為了彌補可能出現的 15% 的退出率，確定樣本總數為 68 名患者，每組 34 人。

2.6. 隨機化（序列生成、分配隱藏和實施）

本試驗採用簡單隨機化。使用電腦生成的隨機表將受試者分配到 CRF 組或安慰劑組。隨機分配表儲存在一個受用戶名和密碼保護的網路磁碟中。隨機分配的受試者被放入不透明的密封信封中，信封上標有連續的研究編號。研究人員準備了兩套信封，一套用於在研究現場進行隨機分配，另一套則存放在研究人員的辦公室，以備緊急解盲之用。研究中醫師（而不是負責生成序列和準備信封的研究助理）進行了基線資格評估，以便進行入組和開封分配治療。

2.7. 盲法

在本試驗中，受試者、醫療服務提供者（研究中醫師）和療效評估人員對干預分配並不知情。CRF 組和安慰劑組的患者治療包設計完全相同。

2.8. 統計分析

所有分析均採用意向治療原則，不對資料進行估算。對基線資料進行描述性總結。對於正態分佈的連續變數，採用 t 檢驗；對於非正態分佈的變數，採用 Mann-Whitney-U 檢驗。各組每次就診的測量資料以均數±標準差（SD）表示。基線與每次就診的組內比較採用配對 t 檢驗或 Wilcoxon 符號秩檢驗。組間比較採用重複測量協方差分析（ANCOVA），並將各

自的基線值作為協變數進行調整。皮爾遜相關係數用於檢驗實驗室參數與服用 CRF 或安慰劑的劑量之間是否存在顯著相關性。在評估分類變數的差異時，酌情使用了卡方檢驗和費雪精確檢驗。

所有 p 值和 95% 的置信區間均為雙側， $p < 0.05$ 視為具有統計學意義。所有分析均使用 SPSS 27 版本進行。

主要分析完成後，根據隨訪時填寫的中醫症狀記錄表上記錄的資料進行輔助分析。

3. 結果

3.1. 研究招募

受試者流程如圖 1 所示。受試者招募時間為 2022 年 1 月至 2022 年 7 月。我們通過宣傳海報上的二維碼或研究人員提供的超連結邀請潛在受試者填寫線上登記表。表格上初步符合納入標準的受試者將被邀請參加本中心的篩選諮詢會進行確認，如果他們在知情的情況下同意並符合資格標準，就會被招募。試驗在 68 名隨機受試者全部完成隨訪期後才結束。

參與者的人口統計學和臨床特徵見表 1。治療組和安慰劑對照組受試者的年齡分別為 43.9 歲（標準差 12.1 歲）和 50.82 歲（標準差 11.8 歲）。在年齡、性別、吸煙者、身高、體重、血壓、心率、肝腎功能指數等方面均無統計學差異。受試者接受的研究藥物種類分佈見表 2。

3.2. 療效結果

3.2.1. 預設結果和分析

就主要結果而言，在第 8 周 FSS 評分的改善方面，CRF 並未發現優於安慰劑（平均差 [MD]：0.64，95% 置信區間 [CI]：-3.8 至 5.0， $P = 0.772$ ）。第 12 周的 FSS 或其他主觀結果（包括 mMRC、EQ-5D-5L 指數、EQ-VAS）（表 3）以及第 8 周和第 12 周的客觀結果（如 FEV、FVC 及其比值）（表 4）的改善亦然。最接近 95% 統計顯著性的差異是第 12 周的 EQ-VAS（MD：5.3，95% CI：-1.1 至 11.7， $P = 0.10$ ）。

就個別症狀而言，在第 8 周時，CRF 和安慰劑在症狀總分改善（MD：0.8，95% CI：-

8.4 至 10.0， $p = 0.866$) 和改善最少一級 (如中度至輕度、輕度至無) 比率上沒有顯著差異 (表 5)。然而，如果對各組中屬於不同嚴重程度類別的病例進行研究，則會發現在第 8 周時，CRF 和安慰劑在腹痛、腹瀉和發冷方面分別存在顯著差異 (表 6，費舍爾精確檢驗： $p = 0.003$ 、 0.001 、 0.021)，而在基線時則沒有這種差異。

在腹痛方面，第 8 周時，安慰劑組 93.9% 的受試者沒有腹痛或腹痛較輕，而 CRF 組為 75.8%。然而，只有安慰劑組 (6.1% 的受試者) 出現嚴重腹痛。

在腹瀉方面，安慰劑組 90.9% 的受試者在第 8 周時沒有症狀或症狀輕微，而 CRF 組為 78.8%。與腹痛一樣，只有安慰劑組 (9.1% 的受試者) 出現嚴重腹瀉。

至於發冷，安慰劑組有 91.0% 的受試者在第 8 周時沒有發冷，而 CRF 組只有 75.8% 的受試者報告沒有發冷。在 CRF 組中也有一例 "非常嚴重" 的發冷，儘管有關受試者在基線時已經有 "非常嚴重" 的發冷。

3.2.2. 輔助分析

由研究中醫師填寫的中醫症狀記錄表記錄了每次隨訪時主要長新冠症狀 (包括疲勞、咳嗽、呼吸困難、失眠和便溏) 對比上次隨訪時是「改善」、「不變」還是「變差」，我們據此進行了輔助和探索性的分析 (表 7)，結果發現 CRF 組受試者在第 8 周疲勞變化的分佈與安慰劑組有顯著差異 (費雪精確檢驗， $P = 0.018$)，而其他主要症狀則沒有這種差異。在疲勞方面，75.8% 的 CRF 受試者表示症狀有所改善，但只有 48.6% 的安慰劑受試者表示症狀有所改善。在咳嗽、呼吸困難、失眠和大便稀爛方面，CRF 組分別有 92.9%、65.2%、66.7% 和 71.4% 的受試者表示症狀有所改善，而安慰劑組分別只有 81.8%、54.2%、53.8% 和 57.1% 的受試者表示症狀有所改善。儘管如此，這些差異在統計學上並不顯著 ($P = 0.565$ 、 0.371 、 0.14 、 0.695)。

3.3. 不良事件 (AE)

研究期間未發現或報告嚴重不良事件 (SAE)。安慰劑組有一名受試者因便秘 (在參加試驗前已患有便秘) 接受灌腸和結腸鏡檢查而住院，最初被歸類為 SAE，但後來發現該住院

和手術是選擇性的，因此不符合 SAE 的標準。至於其他 AE，從 AE 報告中得出的資料並未顯示 CRF 與安慰劑之間存在顯著差異（表 8 和表 9）。不過，如果考慮到上文報告的腹痛、腹瀉和發冷的症狀評分，CRF 有可能與輕度至中度腹痛、腹瀉和發冷有關，但可能不嚴重。線性回歸分析表明，攝入 CRF 的依從性與所有血液檢測結果（包括肝腎功能指數（尿素、肌酐、總膽紅素和直接膽紅素））的變化之間沒有統計學意義上的顯著相關性。

4. 討論

結果似乎表明，這項臨床試驗在很大程度上是一個“陰性試驗”。在方案指定的主要和次要結果指標方面，CRF 和安慰劑之間似乎沒有許多統計學意義上的顯著差異，而這些為數不多的顯著差異有可能被認為是 CRF 的副作用而有利於安慰劑。儘管在隨後的輔助分析中，我們發現第 8 周時報告疲勞狀況得到改善的 CRF 組受試者明顯多於安慰劑組受試者，而且我們沒有理由相信我們對研究中醫師和受試者實施的盲法失效，但我們不能根據預先指定的分析，得出有足夠的證據證明 CRF 優於安慰劑的結論。這與之前發表的中醫藥對長 COVID 的研究結果形成了鮮明對比^{14,23}。在此，我們想探討造成這種差異的可能原因，反思試驗的局限性，並為進一步研究提出一些建議。

造成差異的第一個可能原因是，我們的研究樣本量相對較小（ $n=64$ ），不足以發現 CRF 可能產生的任何影響，尤其是在根據症狀添加中藥後存在多種變異的情況下。未來樣本量更大（ $n>100$ ）的隨機安慰劑對照試驗可能會給出更明確的結果。

第二種可能是 CRF 的針對性不夠強，即它沒有專門針對兩種特定中醫證型（即肺脾兩虛證和氣陰兩虛證）中的某一種，而是同時針對兩種證型。舉例來說，六君子湯含具有燥濕化痰功能的藥材（半夏、陳皮），傳統上主要用於治療痰濕，如不與其他藥材配伍，被認為不適合陰虛病人。但根據試驗方案，這些中藥作為 CRF 的成分同被氣陰兩虛型的受試者所服用。雖然 CRF 中其他可補陰的成分（主要是南沙參、玉竹和麥冬）可作為必要的配伍，但其補陰作用可能會在一定程度上被中和，從而限制了對這些受試者的療效。未來的臨床試驗可能會將 CRF 中的單方（六君子湯或沙參麥冬湯）應用於主要具有一種證型的受試者，以探討特定方劑的效果。

第三種可能是，許多受試者的長新冠症狀是自限性的，在納入後 8 周內可基本緩解，因此在沒有大量樣本的情況下，第 8 周的觀察結果無法顯示不同干預措施之間的顯著差異。為了解決這個問題，未來的試驗可能會考慮在更接近基線的時間點（如第 2 周或第 4 周）進行更多隨訪，以捕捉這些時間點的差異。

我們還推測，肺功能測試結果可能並不完全準確，因為儘管受試者進行了多組嘗試，我們的團隊成員也進行了多次測試，但從使用的單個掌上型肺活量計來看，大多數受試者的測試品質都不理想（據團隊成員回憶，大多數受試者的測試結果在 A 到 F 的等級中為 E 級或以下，由於記錄保存能力和技術問題的限制，準確的等級分數已經丟失。最初的測試結果是健康成人的 A 級）。很難確定這是否僅僅是由於受試者肺功能不佳、設備操作不當、操作環境開闊且有時多風、其他機械問題或是它們的任何組合造成的。在條件允許的情況下，使用傳統肺活量計，或在室內環境中使用一個以上的掌上型肺活量計進行肺功能測試，對今後的研究應大有裨益。

另外，輔助分析與主要分析中關於疲勞程度變化的結果相互矛盾，這表明對同一主觀症狀採用不同的結果測量方法/工具可能會得出相反的結論。據報導，在一項生活品質評估研究中，有 7.4% 的受訪者存在粗心大意的回答偏差³¹，為了更全面地反映情況，並在獲取細微資料與減少粗心大意的回答偏差之間取得平衡，我們建議，未來的試驗應針對方案中最重要的結果，採用適當種類（2 至 3 種）、不同分值的測量工具/方法（如 3 分制、5 分制和 7 分制各一種）和不同的資料收集方式（如 2 種採用受試者問卷，1 種採用評估者表格），並全面地公佈結果。

雖然有些讀者可能會從我們的負面研究結果中得出結論，認為中藥（甚至中醫藥整體）在治療長新冠方面並不優於安慰劑，但鑒於上述原因，以及還有許多其他方劑（或其組合）和針灸等中醫藥治療方式、其他證型尚待進行試驗，我們希望讀者在解釋我們的研究結果時務必謹慎。為了進一步明確中醫藥對長新冠的療效，我們認為有必要進一步開展設計嚴謹的臨床試驗。為減少發表偏倚，我們建議今後所有試驗結果的報告都應包含研究方案指定的全部結果，無論其性質如何。

5. 結論

本試驗在預設分析中未發現足夠的證據來證實 CRF 在治療肺脾兩虛和/或氣陰兩虛型的長新冠時優於安慰劑。然而，亦未有充份證據證明 CRF 會造成嚴重不良事件或較安慰劑導致更多不良反應。關於中醫藥對長新冠的療效仍需進一步研究。

6. 其他資料

6.1. 研究經費來源及鳴謝

本研究由香港特別行政區政府中醫藥發展基金全額資助（申請編號：21B2/009A_R1）。除在申請過程中提供意見外，基金並未參與研究設計、資料收集和分析、發表決定以及本稿件的撰寫。本資料／活動（或由獲資助機構）所表達的任何意見、研究、結果、結論或建議，並不代表香港特別行政區政府、醫務衛生局、中醫藥發展基金諮詢委員會、中醫藥發展基金執行機構或香港生產力促進局的觀點或意見。

6.2. 作者分工

構思：林志秀

資金獲取：林志秀

研究方法：林志秀、程月玲、羅祖榮、宋天河、張佩坤、岑子謙、黎美君

調查：岑子謙、梁家俊、梁善邦、麥詠欣

項目管理：岑子謙、謝春萍、羅祖榮、陳錦良

監督：林志秀、陳錦良、程月玲

數據分析：謝春萍

寫作 - 原稿：岑子謙、謝春萍

寫作 - 審閱和編輯：林志秀、張宏偉

7. 參考資料

1. World Health Organization. Weekly epidemiological update on COVID-19 - 15 February 2023. Accessed 17 Feb 2022, <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---15-february-2023>
2. COVID-19 Treatment Guidelines Panel, National Institutes of Health. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. Accessed 14 Nov 2022, <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
3. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). COVID-19 rapid guideline: Managing

COVID-19. Accessed 14 Nov 2022, <https://www.nice.org.uk/guidance/ng191>

4. Cabrera Martimbianco AL, Pacheco RL, Bagattini AM, Riera R. Frequency, signs and symptoms, and criteria adopted for long COVID-19: A systematic review. *Int J Clin Pract*. Oct 2021;75(10):e14357. doi:10.1111/ijcp.14357
5. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *Jama*. Aug 11 2020;324(6):603-605. doi:10.1001/jama.2020.12603
6. Halpin SJ, McIvor C, Whyatt G, et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *J Med Virol*. Feb 2021;93(2):1013-1022. doi:10.1002/jmv.26368
7. Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. Jan 16 2021;397(10270):220-232. doi:10.1016/s0140-6736(20)32656-8
8. Peluso MJ, Kelly JD, Lu S, et al. Persistence, Magnitude, and Patterns of Postacute Symptoms and Quality of Life Following Onset of SARS-CoV-2 Infection: Cohort Description and Approaches for Measurement. *Open Forum Infect Dis*. Feb 2022;9(2):ofab640. doi:10.1093/ofid/ofab640
9. Wanga V, Chevinsky JR, Dimitrov LV, et al. Long-Term Symptoms Among Adults Tested for SARS-CoV-2 - United States, January 2020-April 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. Sep 10 2021;70(36):1235-1241. doi:10.15585/mmwr.mm7036a1
10. European Observatory on Health S, Policies, Rajan S, et al. *In the wake of the pandemic: preparing for long COVID*. Health Systems and Policy Analysis; Policy brief 39. World Health Organization. Regional Office for Europe; 2021.
11. World Health Organization Regional Office for Europe. Post COVID-19 condition (Long COVID). Accessed 17 Nov 2022, <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/post-covid-19-condition>
12. International Expert Meeting on the Treatment of SARS by Traditional Chinese Medicine, and the Integration of Traditional Chinese Medicine with Western Medicine. SARS : clinical trials on treatment using a combination of traditional Chinese medicine and Western medicine : report of the WHO International Expert Meeting to review and analyse clinical reports on combination treatment for SARS, 8-10 October 2003, Beijing, People's Republic of China. Geneva: World Health Organization; 2004.
13. Integrated Health Services, Traditional, Complementary and Integrative Medicine, World Health Organization. WHO Expert Meeting on Evaluation of Traditional Chinese Medicine in the Treatment of COVID-19. https://cdn.who.int/media/docs/default-source/traditional-medicine/meeting-report---who-expert-meeting-on-evaluation-of-tcm-in-the-treatment-of-covid-192f7d2ba2-cfb8-4b00-90e3-441740cdbacb.pdf?sfvrsn=a77161d7_1&download=true
14. Zhong LL-D, Wong Y-P, Leung C-Y, et al. Effects of Chinese medicine for COVID-19 rehabilitation: a multicenter observational study. *Chinese Medicine*. 2022;17(1)doi:10.1186/s13020-022-00654-z
15. 彭偉, 蘇靜, 許琦, 王琪琚, 蔣喜娟. 中醫藥干預慢性疲勞綜合征臨床療效的 Meta 分析. *光明中醫*. 2013;28(07):1345-1349.
16. 劉旻, 陳明虎, 魏長龍, 趙啟亮. 中醫藥治療特發性肺纖維化有效性和安全性系統評價和 Meta 分析. *天津中醫藥*. 2018;35(03):200-204.
17. 李嬌, 楊萬章. 中西醫結合治療失眠癥臨床療效的 Meta 分析. *中西醫結合心腦血管病雜誌*. 2012;10(01):40-42.
18. 中國中醫藥數據庫檢索系統 - 中國方劑數據庫 - 六君子湯. Accessed 2023/08/09.

<https://cintmed.cintcm.com/cintmed/search/detailSearch.html?id=010613&dbtype=zyfj&pdh=14>

19. 中國中醫藥數據庫檢索系統 - 中國方劑數據庫 - 沙參麥冬湯. Accessed 2023/08/09.

<https://cintmed.cintcm.com/cintmed/search/detailSearch.html?id=040305&dbtype=zyfj&pdh=14>

20. 中華人民共和國國家衛生健康委員會辦公廳, 國家中醫藥管理局辦公室. 新型冠狀病毒肺炎診療方案(試行第八版). *中國醫藥*. 2020;15(10):1494-1499.

21. 馮淬靈, 崔紅生, 于會勇, 張圓. 新型冠狀病毒肺炎恢復期中醫藥綜合干預方案專家指導意見(草案). *北京中醫藥*. 2020;39(02):102-104.

22. 王傳池, 吳珊, 江麗杰, 許偉明, 楊燕, 胡鏡清. 全國各地區新型冠狀病毒肺炎中醫藥診治方案綜合分析. *世界科學技術-中醫藥現代化*. 2020;22(02):257-263.

23. Pang W, Yang F, Zhao Y, et al. Qingjin Yiqi granules for post-COVID-19 condition: A randomized clinical trial. *J Evid Based Med*. Mar 2022;15(1):30-38. doi:10.1111/jebm.12465

24. Sum CH, Ching JYL, Song T, et al. Chinese medicine for residual symptoms of COVID-19 recovered patients (long COVID)—A double-blind, randomized, and placebo-controlled clinical trial protocol. Study Protocol. *Frontiers in Medicine*. 2023-January-04 2023;9doi:10.3389/fmed.2022.990639

25. Valko PO, Bassetti CL, Bloch KE, Held U, Baumann CR. Validation of the Fatigue Severity Scale in a Swiss Cohort. *Sleep*. 2008;31(11):1601-1607. doi:10.1093/sleep/31.11.1601

26. Mahler DA, Wells CK. Evaluation of clinical methods for rating dyspnea. *Chest*. Mar 1988;93(3):580-6. doi:10.1378/chest.93.3.580

27. Herdman M, Gudex C, Lloyd A, et al. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). *Qual Life Res*. Dec 2011;20(10):1727-36. doi:10.1007/s11136-011-9903-x

28. Exarchos K, Sioutkou A, Chronis C, et al. Validation study of the portable Air Next spirometer: preliminary results. *European Respiratory Journal*. 2019;54(suppl 63):PA2642. doi:10.1183/13993003.congress-2019.PA2642

29. Keijmel SP, Delsing CE, Bleijenberg G, et al. Effectiveness of Long-term Doxycycline Treatment and Cognitive-Behavioral Therapy on Fatigue Severity in Patients with Q Fever Fatigue Syndrome (Qure Study): A Randomized Controlled Trial. *Clin Infect Dis*. Apr 15 2017;64(8):998-1005. doi:10.1093/cid/cix013

30. Nordin Å, Taft C, Lundgren-Nilsson Å, Dencker A. Minimal important differences for fatigue patient reported outcome measures—a systematic review. *BMC Med Res Methodol*. May 26 2016;16:62. doi:10.1186/s12874-016-0167-6

31. Schneider S, May M, Stone AA. Careless responding in internet-based quality of life assessments. *Quality of Life Research*. 2018;27(4):1077-1088. doi:10.1007/s11136-017-1767-2

8. 刊物

Sum CH, Ching JYL, Song T, et al. Chinese medicine for residual symptoms of COVID-19 recovered patients (long COVID)—A double-blind, randomized, and placebo-controlled clinical trial protocol. Study Protocol. *Frontiers in Medicine*. 2023-January-04 2023;9doi:10.3389/fmed.2022.990639

9. 附錄（圖表）

圖 1 CONSORT 流程圖

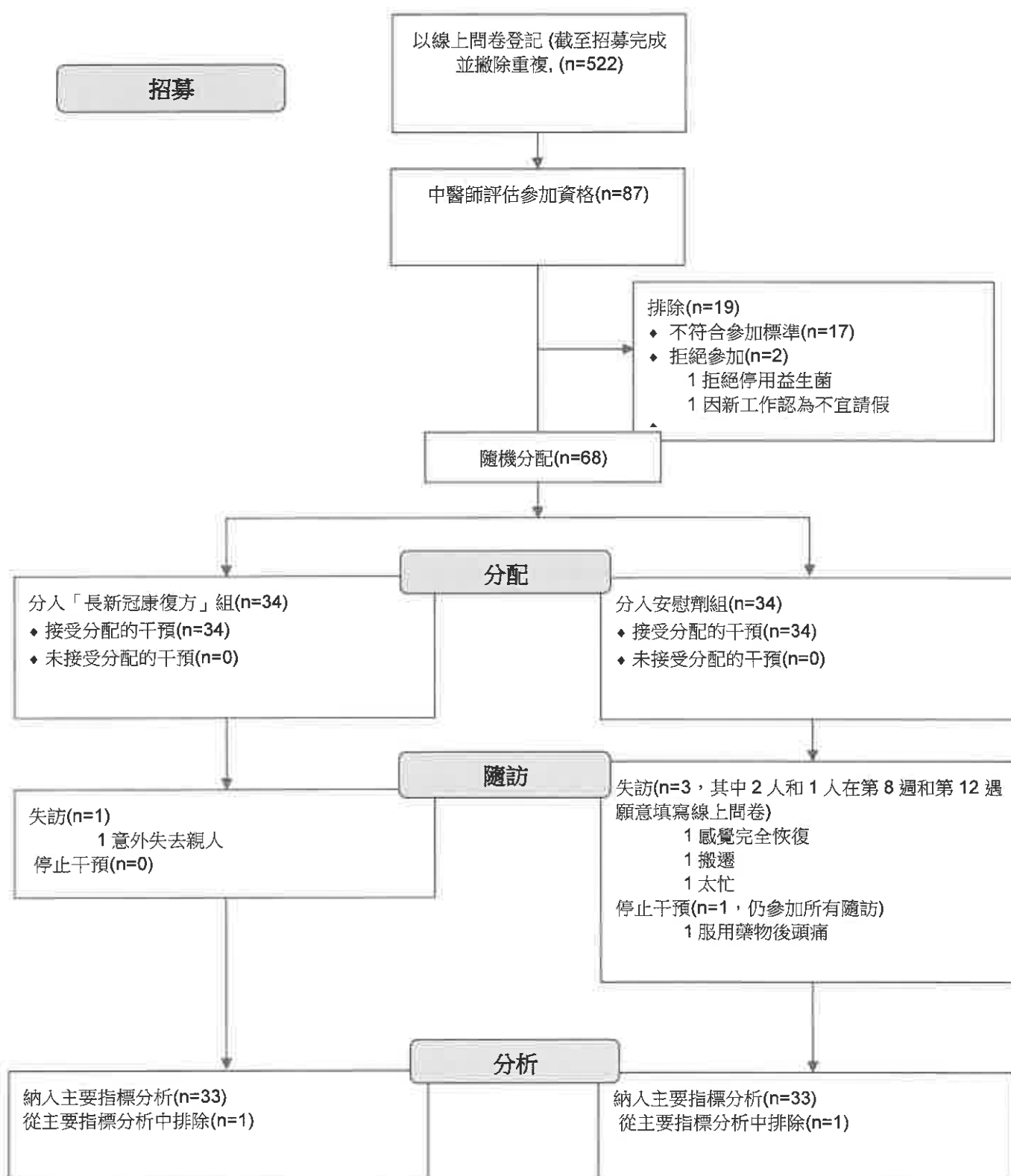


表1 受試者基線特徵（除*號項目，數字為平均數（標準差），*號項目為人數（百分比））

	長新冠康復方 (n=34)	安慰劑 (n=34)
年齡（歲）	43.9 (12.1)	50.82 (11.8)
*女性	19 (55.9)	26 (76.5)
*吸煙者	2 (5.9)	0 (0.0)
高度（厘米）	166.3 (9.5)	163.7 (9.6)
重量（公斤）	66.6 (16.4)	63.5 (11.2)
血壓（收縮壓, mmHg）	119.2 (14.7)	125.1 (16.0)
血壓（舒張壓, mmHg）	73.2 (9.1)	73.2 (12.5)
心率	80.2 (14.2)	75.7 (11.9)
尿素 (mmol/L)	4.3 (0.9)	4.3 (0.9)
肌酸酐(umol/L)	72.3 (13.7)	67.2 (10.7)
總膽紅素 (umol/L)	20.5 (37.4)	11.8 (4.0)
直接膽紅素 (umol/L)	4.3 (1.6)	4.2 (1.7)
鹼性磷酸酶(U/L)	62.8 (18.2)	63.4 (14.4)
穀丙轉氨酶(U/L)	25.8 (20.4)	16.5 (8.1)
穀草轉氨酶(U/L)	21.2 (7.4)	17.9 (4.5)
FSS	49.8 (8.3)	51.5 (6.9)
mMRC	1.4 (0.8)	1.4 (0.82)
EQ-5D-5L 指數	0.80 (0.24)	0.75 (0.21)
EQ-VAS	64.8 (15.8)	65.8 (14.8)
第一秒呼氣容量(FEV1)	2.67 (0.8)	2.86 (1.5)
用力呼氣肺活量 (FVC)	3.83 (1.4)	4.15 (2.2)
FEV1/FVC	0.72 (0.2)	0.71 (1.4)
*伴有呼吸困難或咳痰	28 (82.4)	26 (76.5)
*有睡眠困難	26 (76.5)	29 (85.3)
*大便溏	8 (23.5)	16 (47.1)

表 2 受試者接受的研究藥物的分佈

	長新冠康復方(n=34)	安慰劑(n=34)	總數
基本方+咳喘藥	7	4	11
基本方+眠差藥	4	3	7
基本方+咳喘藥+眠差藥	15	11	26
基本方+咳喘藥+便溏藥	1	1	2
基本方+眠差藥+便溏藥	2	5	7
基本方+咳喘藥+眠差藥+便溏藥	5	10	15

基本方=六君子湯+沙參麥冬湯+黃耆/安慰劑；咳喘藥=瓜蒌皮+浙貝母+苦杏仁/安慰劑 眠差藥=酸棗仁+茯神+珍珠母/安慰劑；便溏藥=車前子+綿茵陳+薏苡仁/安慰劑

表 3 問卷得出的研究結果指標

主要指標 (範圍)	長新冠康復方組				安慰劑組			組間差值	
	基線	第 8 週與基 線相差	第 12 週與基 線相差	第 8 週與基 線相差	基線	第 8 週與基 線相差	第 12 週與 基線相差	第 8 週(95% CI; p 值)	第 12 週(95% CI; p 值)
FSS (9-63)	51.5 (6.9)	-5.4 (8.9)	-5.6 (11.1)	-6.1 (8.9)	49.8 (8.3)	-7.3 (11.1)	-7.3 (11.1)	0.64 (-3.8 to 5.0; 0.772)	1.7 (-3.8 to 7.2; 0.543)
mMRC (0-4)	1.4 (0.82)	-0.13 (0.7)	-0.25 (0.8)	-0.29 (0.7)	1.4 (0.8)	-0.21 (0.7)	-0.21 (0.7)	0.16 (-0.2 to 0.5; 0.383)	-0.04 (-0.4 to 0.3; 0.849)
EQ-5D-5L index (0-1)	0.75 (0.21)	0.09 (0.1)	0.10 (0.01)	0.07 (0.1)	0.80 (0.24)	0.08 (0.14)	0.08 (0.14)	0.016 (-0.05 to 0.09; 0.647)	0.02 (-0.05 to 0.09; 0.569)
EQ-VAS (0-100)	65.8 (14.8)	7.3 (13.7)	11.0 (12.9)	4.6 (13.7)	64.8 (15.8)	5.7 (12.9)	5.7 (12.9)	2.7 (-4.2 to 9.5; 0.438)	5.3 (-1.1 to 11.7; 0.10)
長新冠症狀分 數(0-156)	35.6 (24.2)	-11.0 (18.7)	-16.2 (16.5)	-11.8 (18.7)	37.4 (26.7)	-12.1 (16.5)	-12.1 (16.5)	0.8 (-8.4 to 10.0; 0.866)	-4.1 (-12.3 to 4.1; 0.320)

注：W8：第 8 周；W12：第 12 周。CI：置信區間。FSS 分數越高，疲勞感越強。mMRC 分數越高，表示呼吸困難越嚴重。EQ-5D-5L 和 EQ-VAS 分數越高，主觀健康狀況越好。症狀得分越高，表明總體症狀越多、症狀越嚴重或兩者兼而有之。除組間調整後平均值變化差異外，所有資料均為平均值（標準差）。對於長新冠康復方組，基線時 n=34，W8 時 n=33，W12 時 n=33；對於安慰劑組，基線時 n=34，W8 時 n=33，W12 時 n=32。平均差異基於方差分析，將各自的基線資料作為協變量。

表 4 肺功能結果指標

肺功能指標	長新冠康復方組				安慰劑組			第 8 週組間差值 (95% CI; p-值)	
	基線	第 8 週與基線相差	第 8 週與基線相差	第 8 週與基線相差	基線	第 8 週與基線相差	第 8 週與基線相差		
FEV	2.86 (1.5)	-0.1 (0.9)	-0.1 (0.9)	0.2 (0.9)	2.67 (0.8)	0.2 (0.9)	0.2 (0.9)	0.32 (-0.14 to 0.78; 0.165)	
FVC	4.15 (2.2)	-0.4 (1.8)	-0.4 (1.8)	0.2 (1.8)	3.83 (1.4)	0.2 (1.8)	0.2 (1.8)	0.66 (-0.23 to 1.6; 0.141)	
FEV/FVC	0.71 (1.4)	-0.002 (0.18)	-0.002 (0.18)	0.01 (0.18)	0.73 (0.2)	0.01 (0.18)	0.01 (0.18)	0.014 (-0.08 to 0.10; 0.755)	

注：W8：第 8 周；CI：置信區間。所有資料均為平均值（SD）。第 8 周時各組間調整後平均值變化的差異除外。對於 CRF，基線時為 34 人，W8 時為 33 人；對於安慰劑，基線時為 34 人，W8 時為 32 人。平均差異基於方差分析，將各自的基線資料作為協變量。

表5 根據症狀調查問卷，與基線相比，第8周症狀得到任何改善（1級或以上）的受試者人數（%）（量表等級：0=無，1=輕度，2=中度，3=嚴重，4=極度嚴重）。

Symptoms	CRF(n=33)	Placebo (n=33)	Odd ratio (OR)	OR 95% CI lower limit	OR 95% CI upper limit	p-value
疲倦	14 (42.4)	12 (36.4)	1.289	0.479	3.469	0.615
發燒	3 (9.1)	4 (12.1)	0.725	0.149	3.525	0.690
發冷	11 (33.3)	6 (18.2)	2.250	0.717	7.056	0.164
咳嗽	14 (42.4)	15 (45.5)	0.884	0.334	2.339	0.804
痰	15 (45.5)	12 (36.4)	1.458	0.554	3.910	0.453
喉嚨痛	13 (39.4)	9 (27.3)	1.733	0.615	4.887	0.298
鼻塞和流鼻水	14 (42.4)	9 (27.3)	1.965	0.701	5.511	0.199
呼吸困難	11 (33.3)	14 (42.4)	0.679	0.250	1.845	0.447
頭痛	15 (45.5)	14 (42.4)	1.131	0.428	2.991	0.804
頭暈	14 (42.4)	11 (33.3)	1.474	0.542	4.007	0.447
耳鳴	7 (21.2)	3 (9.1)	2.692	0.631	11.488	0.181
心悸/心跳加速	13 (39.4)	12 (36.4)	1.138	0.420	3.078	0.799
胸口痛	7 (21.2)	6 (18.2)	1.212	0.359	4.088	0.757
噁心	4 (12.1)	6 (18.2)	0.621	0.158	2.441	0.495
嘔吐	7 (21.2)	4 (12.1)	1.952	0.512	7.4378	0.327
口乾	16 (48.5)	18 (54.5)	0.784	0.298	2.063	0.623
胃痛	2 (6.1)	7 (21.2)	0.240	0.046	1.255	0.090
肚痛	3 (9.1)	7 (21.2)	0.371	0.087	1.585	0.181
便秘	9 (27.3)	8 (24.2)	1.172	0.388	3.538	0.778
腹瀉	9 (27.3)	10 (30.3)	0.863	0.297	2.506	0.786
大便稀爛	10 (30.3)	11 (33.3)	0.870	0.308	2.452	0.802
食欲下降	13 (39.4)	14 (42.4)	0.882	0.330	2.355	0.112
失去味覺	9 (27.3)	8 (24.2)	1.172	0.388	3.538	0.778
失去嗅覺	6 (18.2)	7 (21.2)	0.825	0.245	2.2785	0.757
關節痛	10 (30.3)	10 (30.3)	1.000	0.359	2.857	1.000
肌肉痛	11 (33.3)	11 (33.3)	1.000	0.359	2.783	1.000
腰膝酸軟	12 (36.4)	14 (42.4)	0.776	0.288	2.087	0.615
盜汗(夜間冒汗)	8 (24.2)	7 (21.2)	1.189	0.375	3.767	0.769
自汗(日間無故出汗)	7 (21.2)	7 (21.2)	1.000	0.307	3.255	1.000
焦慮	11 (33.3)	11 (33.3)	1.000	0.359	2.783	1.000
傷感	15 (45.5)	12 (36.4)	1.458	0.544	3.910	0.453
難以集中精神	16 (48.5)	17 (51.5)	0.886	0.337	2.326	0.806
難以入眠	17 (51.5)	19 (57.6)	0.783	0.297	2.067	0.621
記憶力問題	10 (30.3)	15 (45.5)	0.522	0.190	1.433	0.207
無法做運動	10 (30.3)	14 (42.4)	0.590	0.214	1.626	0.308
脫髮	9 (27.3)	9 (27.3)	1.000	0.338	2.955	1.000
視力模糊	11 (33.3)	7 (21.2)	1.857	0.615	5.605	0.272

表6 第0周和第8周腹痛、腹瀉和發冷症狀嚴重程度分佈

P-value	基線					第 8 週				
	長新冠康復方組 (n=34)		安慰劑組 (n=34)		P-值	長新冠康復方組 (n=33)		安慰劑組(n=33)		P-值
	計數	%	計數	%		計數	%	計數	%	
腹痛										
無	23	67.6%	18	52.9%	0.267	20	60.6%	20	60.6%	0.003*
輕度	5	14.7%	10	29.4%		5	15.2%	11	33.3%	
中度	4	11.8%	6	17.6%		8	24.2%	0	0.0%	
嚴重	1	2.9%	0	0.0%		0	0.0%	2	6.1%	
非常嚴重	1	2.9%	0	0.0%		0	0.0%	0	0.0%	
腹瀉										
無	19	55.9%	20	58.8%	0.185	22	66.7%	19	57.6%	0.001*
輕度	4	11.8%	6	17.6%		4	12.1%	11	33.3%	
中度	9	26.5%	5	14.7%		7	21.2%	0	0.0%	
嚴重	2	5.9%	0	0.0%		0	0.0%	3	9.1%	
非常嚴重	0	55.9%	3	8.8%		0	0.0%	0	0.0%	
發冷										
無	20	58.8%	25	73.5%	0.332	25	75.8%	30	90.9%	0.021*
輕度	8	23.5%	8	23.5%		7	21.2%	1	3.0%	
中度	4	11.8%	1	2.9%		0	0.0%	2	6.1%	
嚴重	1	2.9%	0	0%		0	0.0%	0	0.0%	
非常嚴重	1	2.9%	0	0%		1	3.0%	0	0.0%	

表 7 輔助分析-中醫診療表格顯示長新冠症狀於第 8 周的變化

	長新冠康復方組		安慰劑組		P-值
	計數	%	計數	%	
疲勞（長新冠康復方：n=33，安慰劑：n=31）					
改善	25	75.8	15	48.4	0.018*
不變	7	21.2	16	51.6	
變差	1	3.0	0	0.0	
咳嗽（長新冠康復方：n=14，安慰劑：n=11）					
改善	13	92.9	9	81.8	0.565
不變	1	7.1	2	18.2	
變差	0	0.0	0	0.0	
呼吸困難（長新冠康復方：n=23，安慰劑：n=24）					
改善	15	65.2	13	54.2	0.371
不變	7	30.4	11	45.8	
變差	1	4.3	0	0.0	
呼吸困難（長新冠康復方：n=23，安慰劑：n=24）					
改善	18	66.7	14	53.8	0.14
不變	7	25.9	12	46.2	
變差	2	7.4	0	0.0	
大便溏（長新冠康復方：n=14，安慰劑：n=14）					
改善	10	71.4	8	57.1	0.695
不變	4	28.6	5	28.6	
變差	0	0.0	1	7.1	

表8 隨訪時報告至少1次不良事件（AE）的受試者計數（%）以及相應的風險比和風險差

	第8週				第12週			
	長新冠康復方組 (n=33)*	安慰劑組 (n=32)*	風險比 (RR- 95% CI, p-值)	風險差 (RD- 95% CI, p-值)	長新冠康復方組 (n=33)*	安慰劑組 (n=31)*	風險比 (RR- 95% CI, p-值)	風險差 (RD- 95% CI, p-值)
隨訪時報告至少一項不良反應	13 (39.4%)	13 (40.6%)	0.97 (0.53 to 1.76; 0.93)	0.01 (-0.23 to 0.25;0.93)	4 (12.1%)	7 (22.6%)	0.5 (0.17 to 1.7; 0.28)	-0.1 (-0.28 to -0.08)

表9 按CTCAE 4.0 分類分列的個別不良反應例數

	第8週		第12週	
	長新冠康復方組	安慰劑組	長新冠康復方組	安慰劑組
呼吸道、胸腔和縱隔疾病				
-氣喘		1		
-聲音嘶啞	1			
-喉嚨痛	3		1	
耳與迷路疾病				1
-耳痛	1			
-耳鳴	2		1	
胃腸道疾病				
-腹脹	2	1		
-腹痛		1		1
-腹瀉		5		1
-腸胃脹氣	1	1		
-腸胃炎	1		1	
-胃腸道疾病 – 其他（口瘡性口炎）		1		
-噁心		1		
-牙痛	1			
一般病情和用藥部位的表現				
-流感樣癥狀			1	
-非心性胸痛	1			
感染和傳染性疾病				
-感染性腸胃炎	1		2	
-丘疹膿皰疹		1		1
創傷、中毒和操作併發症				
-瘀傷				1
-跌倒	1			1
-創傷、中毒和操作併發症– 其他（腳踝扭傷）				1
骨骼肌和結締組織疾病				
-四肢疼痛		3		1

神經系統疾病				
-頭暈	2	1		
-頭痛	3	2	1	1
- 記憶障礙	1			
精神疾病				
-焦慮		1		
-幻覺	1			
-失眠	2			
腎臟和泌尿系統疾病				
- 尿路感染	1			1
生殖系統和乳腺疾病				
- 生殖系統和乳腺疾病，其他（經前綜合症）	1			
皮膚和皮下組織疾病				
- 皮疹樣痤瘡	1	1		1
- 斑丘疹		1		1
血管病				
- 潮熱	1			
- 高血壓	1			
總數	29	21	7	12