

· 临床论著 ·

养心定悸胶囊治疗室性期前收缩多中心
随机双盲安慰剂对照研究马晓昌¹ 张大武¹ 王安铸¹ 袁 慧¹ 华 琦² 谢瑞芹³ 刘 怡⁴ 宋红莉⁵ 王凤荣⁶ 李树仁⁷ 王振兴⁸
赵立志⁹ 林 谦¹⁰ 牛天福¹¹ 张立新¹² 樊 民¹³ 刘建和¹⁴ 霍艳明¹⁵ 杨新春¹⁶ 陈可冀¹

摘要 目的 评价养心定悸胶囊治疗室性期前收缩（气阴两虚证）的有效性和安全性。方法 研究方案在中国临床试验注册中心注册（No.ChiCTR1900020720）。采用随机、双盲、安慰剂对照研究方法，在 16 家医院同期进行，筛选受试者 330 例，最终入组受试者 240 例，采用中心分层区组随机化方法，分为试验组（120 例）和对照组（120 例）。试验组口服养心定悸胶囊（8 粒，2 次/日）；对照组口服养心定悸胶囊模拟剂。在试验期间不使用除 β 受体阻滞剂（不包括索他洛尔）外的抗心律失常药物。治疗周期 8 周。主要疗效指标：第 8 周室性早搏总有效率。次要疗效指标：（1）第 4 周室性早搏总有效率；（2）第 8 周室性早搏次数变化值；（3）第 8 周中医单项症状变化情况（消失率）。结果 用药 4 周时试验组与对照组的室性早搏总有效率差异无统计学意义（39.82% vs. 30.51%， $P=0.1381$ ），用药 8 周时，试验组患者室性早搏总有效率明显高于对照组（60.18% vs. 31.36%， $P<0.0001$ ）。用药 8 周时试验组室性早搏次数变化值高于对照组（ $2\ 808.33 \pm 6\ 952.62$ vs. $239.34 \pm 7\ 286.79$ ， $P=0.0003$ ），心悸消失率、气短消失率和乏力消失率均高于对照组（50.00% vs. 31.58%， $P=0.0050$ ；69.44% vs. 50.00%， $P=0.0160$ ；74.44% vs. 57.14%， $P=0.0160$ ）。试验组女性用药 8 周时室性早搏有效率明显高于对照组（64.29% vs. 27.78%， $P<0.0001$ ）。无论室性早搏次数的多少或者是否有合并疾病，试验组室性早搏有效率均较对照组增高（ $P<0.05$ ， $P<0.01$ ）。两组安全性评价差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）。结论 养心定悸胶囊能有效减少室性期前收缩次数和改善相关症状，且安全性良好。

关键词 室性期前收缩；室性早搏；养心定悸胶囊；中成药；随机对照试验

Effects of Yangxin Dingji Capsule for Ventricular Premature Contractions: A Multicenter Randomized Double-blind Controlled Trial MA Xiao-chang¹, ZHANG Da-wu¹, WANG An-zhu¹, YUAN Hui¹, HUA Qi², XIE Rui-qin³, LIU Yi⁴, SONG Hong-li⁵, WANG Feng-rong⁶, LI Shu-ren⁷, WANG Zhen-xing⁸, ZHAO Li-zhi⁹, LIN Qian¹⁰, NIU Tian-fu¹¹, ZHANG Li-xin¹², FAN Min¹³, LIU Jian-he¹⁴, HUO Yan-ming¹⁵, YANG Xin-chun¹⁶, and CHEN Ke-ji¹ 1 Department of Cardiology, Xiyuan Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, National Clinical Research Center for Chinese Medicine Cardiology, Beijing (100091); 2 Department of Cardiology, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing (100053); 3 Department of Cardiology, The Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang (050000);

基金项目：中国中药协会上市后药物再评价项目（No.2017-617-03）

作者单位：1. 中国中医科学院西苑医院心血管内科，国家中医心血管病临床医学研究中心（北京 100091）；2. 首都医科大学宣武医院心血管内科（北京 100053）；3. 河北医科大学第二医院心血管内科（石家庄 050000）；4. 徐州市中心医院心血管内科（江苏 221009）；5. 保定市第一中医院心血管内科（河北 071066）；6. 辽宁中医药大学附属医院心血管内科（沈阳 110033）；7. 河北省人民医院心血管内科（石家庄 050057）；8. 江苏省中医院心血管内科（南京 210004）；9. 西南医科大学附属中医医院心血管内科（四川 646099）；10. 北京中医药大学东方医院心血管内科（北京 100078）；11. 山西省中医院心血管内科（太原 030012）；12. 首都医科大学附属北京潞河医院心血管内科（北京 101199）；13. 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院心血管内科（上海 200437）；14. 湖南中医药大学第一附属医院心血管内科（长沙 410021）；15. 中国中医科学院望京医院心血管内科（北京 100102）；16. 首都医科大学附属北京朝阳医院心血管内科（北京 100020）

通讯作者：杨新春，E-mail: yxc6229@sina.com；陈可冀，E-mail: kjchenvip@163.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20220930.026

4 Department of Cardiology, Xuzhou Central Hospital, Jiangsu (221009); 5 Department of Cardiology, Baoding No.1 Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hebei (071066); 6 Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Liaoning University of Chinese Medicine, Shenyang (110033); 7 Department of Cardiology, Hebei General Hospital, Shijiazhuang (050057); 8 Department of Cardiology, Jiangsu Province Hospital of Chinese Medicine, Nanjing (210004); 9 Department of Cardiology, Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Southwest Medical University, Sichuan (646099); 10 Department of Cardiology, Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing (100078); 11 Department of Cardiology, Shanxi Province Hospital of Chinese Medicine, Taiyuan (030012); 12 Department of Cardiology, Beijing Luhe Hospital, Capital Medical University, Beijing (101199); 13 Department of Cardiology, Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai (200437); 14 Department of Cardiology, The First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha (410021); 15 Department of Cardiology, Wangjing Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100102); 16 Department of Cardiology, Beijing Chao-yang Hospital, Capital Medical University, Beijing (100020)

ABSTRACT Objective To evaluate the efficacy and safety of Yangxin Dingji Capsule (YXDJ) for ventricular premature contractions (VPCs, syndrome of qi-yin deficiency). **Methods** The protocol was registered in the Chinese Clinical Trial Registry (No.ChiCTR1900020720). A randomized, double-blind, placebo-controlled study was conducted in 16 hospitals. A total of 330 patients were screened, and 240 patients were finally enrolled. They were divided into an experimental group (120 cases) and a control group (120 cases) by central stratified block randomization. The experimental group received YXDJ (8 capsules at a time, twice a day), and the control group received YXDJ simulant. The treatment duration lasted for 8 weeks. Antiarrhythmic drugs other than β receptor blockers (excluding sotalol) were not used during the trial. Primary outcome involved total effective rate of VPCs at 8th week. Secondary outcomes involved total effective rate of VPCs in the 4th week, changes in the number of VPCs at 8th week, and changes of single Chinese medicine symptoms in the 8th week (disappearance rate). **Results** There was no significant difference in the total effective rate of VPCs between the two groups (39.82% vs. 30.51%, $P=0.1381$). At 8 weeks, the total effective rate of VPCs in the experimental group was significantly higher than that in the control group (60.18% vs. 31.36%, $P<0.0001$). At 8 weeks, the experimental group showed a significantly higher change in the number of VPCs than the control group ($2\ 808.33\pm6\ 952.62$ vs. $239.34\pm7\ 286.79$, $P=0.0003$). At 8 weeks, the disappearance rate of palpitations, shortness of breath and fatigue in the experimental group were higher than those in the control group (50.00% vs. 31.58%, $P=0.0050$; 69.44% vs. 50.00%, $P=0.0160$; 74.44% vs. 57.14%, $P=0.0160$). In stratified analysis, the effective rate of VCPs at 8 weeks was significantly higher in the experimental group than in the control group (64.29% vs. 27.78%, $P<0.0001$). The effective rate of VPCs in the experimental group was significantly higher than that in the control group ($P<0.05$, $P<0.01$), regardless of the number of premature ventricular contractions or whether there were complicated diseases. There was no statistical difference in safety evaluation between the two groups. **Conclusion** YXDJ can effectively reduce the number of VPCs and improve the related symptoms, and it has good safety.

KEYWORDS ventricular premature complexes; ventricular premature contractions; Yangxin Dingji Capsule; Chinese patent medicine; randomized controlled trial

室性期前收缩, 又称室性早搏, 是指希氏束及分支以下心室肌的异位兴奋灶提前除极而产生的心室期前收缩, 是临床上最常见的心律失常。无论是否合并结构性心脏病, 室性早搏均非常常见。在普通人群中, 其发病率约为 1%~4%^[1]。其发生机制包括自律性异常、触发活动和折返三大类。各种原因导致心室肌异常的自律性增高, 早期(动作电位 3 相末)或晚期(动

作电位 4 相)后除极引起的触发活动, 以及局部心室肌的微折返均可能引起室性早搏。室性早搏的发病率随年龄增长而逐步增加, 在 >75 岁的人群中, 其发病率高达 69%^[2]。

对于非结构性心脏病患者, 潜在的心脏疾病是频发室性早搏预后不良的最主要危险因素, 对于潜在心脏病的诊治是首要关注点。室性早搏负荷 >20% 是全

因死亡和心血管病死亡的高危因素,需加强患者的随访^[3]。另一方面,频繁出现的室性早搏可以导致室性早搏诱导性心肌病。通常认为室性早搏达总心搏数的 15%~25% 以上可能会导致心肌病的出现^[1]。因此,积极干预室性早搏具有重要意义。

目前尚无大规模随机对照研究验证药物对无结构性心脏病室性早搏的疗效。使用 β 受体阻滞剂或非二氢吡啶类钙拮抗剂干预室性早搏,疗效有限,仅有 10%~15% 的患者室性早搏抑制 >90%,与安慰剂比较并无差异^[4]。总之,目前临床常用的抗心律失常药物存在不足,药物的不良反应,尤其是致心律失常效应,对心肌及心脏传导系统的抑制作用等明显限制了临床使用。

近年来,中医药干预室性早搏的作用越来越受到重视,如心速宁胶囊、参松养心胶囊和稳心颗粒均可有效减少室性早搏的数量和相关症状^[5-8]。养心定悸胶囊原方“炙甘草汤”,最早见于《伤寒论》:“伤寒,脉结代,心动悸,炙甘草汤主之”。全方由地黄、麦冬、黑芝麻(原方为麻仁)、炙甘草、桂枝、生姜、红参、阿胶、大枣 9 味药组成,于 2010 年在中国批准上市,用于气虚血少,心悸气短,心律不齐的治疗。因此本研究采用多中心随机对照试验,观察养心定悸胶囊治疗室性早搏的有效性和安全性。

资料与方法

1 室性早搏诊断及中医辨证标准 室性早搏西医诊断标准参照《内科学》(第 7 版)^[9]制定:心电图的典型特征为提前出现得宽大畸形的 QRS 波群,时限通常超过 0.12 秒,其前无相关的 P 波,ST 段和 T 波常与 QRS 波群主波方向相反,代偿间歇完全。

室性早搏中医气阴两虚证辨证参照《中医内科学》(第 9 版)^[10]、《中医内科常见病诊疗指南》(病证部分)^[11]拟定。

主症:心悸;次症:①气短;②乏力;③咽干;④盗汗;⑤失眠;⑥舌红;⑦少津。主症心悸必备,次症①②需具备一项;③~⑦需具备一项即可辨证。

2 纳入、排除及脱落标准 纳入标准:(1)符合室性早搏诊断并符合以下指标:室性早搏 3 000~20 000 次/24 h;(2)年龄 18~75 周岁;(3)符合中医“心悸”辨证气阴两虚证诊断;(4)左室射血分数 $\geq 50\%$;(5)入组前停用除 β 受体阻滞剂(不包括索他洛尔)外其他抗心律失常药物 5 个半衰期以上(中药 2 周以上);(6)签署知情同意书。

排除标准:(1)需应用其他抗心律失常药物或手段治疗者;(2)Ⅲ度房室传导阻滞;(3)合并严重器质性心脏病(心肌病、遗传病、急性病毒性心肌炎、风湿性心脏病);(4)合并甲状腺机能亢进;(5)合并洋地黄中毒、电解质紊乱;(6)近 1 年发生过急性心肌梗死,行 PCI 或心脏搭桥术者;(7)收缩压 ≥ 160 mm Hg 或 <90 mm Hg 和(或)舒张压 ≥ 110 mm Hg;(8)严重的肝肾疾病史,如肝硬化、慢性活动性肝炎、慢性肾功能不全;(9)影响药物吸收、分布、代谢和排泄的严重胃肠道疾病或者曾经接受过影响药物吸收的胃肠道手术(例如胃肠造口吻合术或肠道切除术);(10)6 个月内患有急性脑卒中者;(11)存在恶性肿瘤、酒精或药物滥用病史;(12)哺乳、妊娠、计划妊娠或未采取可靠节育措施的育龄期妇女;(13)不能配合参加临床试验的残疾患者(盲、聋、哑、智力障碍、精神障碍、肢体残疾);(14)对试验用药成分、辅料、囊材过敏或过敏性哮喘者;(15)试验前 3 个月内参加其他临床试验者。

脱落标准:(1)出现过敏反应或严重不良事件;(2)试验中发现药物治疗效果较差,患者明显感觉有心悸不适等症状;(3)试验过程中,受试者疾病进展或需要使用其他抗心律失常药或手段治疗;(4)试验中患者使用了禁止使用的药物,或 β 受体阻滞剂剂量发生变化;(5)试验过程中,受试者发生或确诊为其他疾病,影响疗效和安全性判断;(6)受试者依从性差(试验用药依从性 $<80\%$ 或 $>120\%$),或自动中途换药、停药;各种原因的中途破盲病例;(7)方案实施中发生严重偏差,难以评价药物疗效;(8)受试者决定退出。

3 受试者来源 2018 年 3 月—2020 年 4 月,筛选全国 16 家临床试验中心共计 330 例室性心律失常的患者,最终纳入 240 例。其中中国中医科学院西苑医院 8 例,首都医科大学宣武医院 24 例,河北医科大学第二医院 20 例,徐州市中心医院 20 例,保定市第一中医院 20 例,辽宁中医药大学附属医院 16 例,河北省人民医院 16 例,江苏省中医院 16 例,西南医科大学附属中医医院 16 例,北京中医药大学东方医院 16 例,山西省中医院 12 例,首都医科大学附属北京潞河医院 12 例,上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院 12 例,湖南中医药大学第一附属医院 12 例,中国中医科学院望京医院 4 例,首都医科大学附属北京朝阳医院 16 例。

4 试验设计 采用多中心、区组随机、双盲、安慰剂对照。共有 240 例受试者接受随机化分组并

接受相应的研究药物。试验分为 2 组,即试验组和对照组,采用中心分层区组随机化方法。随机过程使用 SAS 9.3 软件实现,由生物统计专家给定种子数。随机化由统计中心统一设置。本研究方案经中国中医科学院西苑医院临床药理中心伦理委员会审批通过 (No.2017XL008-3)。研究方案在中国临床试验注册中心注册 (No.ChiCTR1900020720)。

根据室性早搏 24 h 动态心电图室性早搏总有效率来估算样本量大小,参考相关文献报道^[5,7],预估养心定悸胶囊总有效率为 64.0%,对照组总有效率为 30.0%,优效界值为 15%,I 类错误概率 $\alpha=0.025$,效力为 80% (II 类错误概率 $\beta=0.2$),按照 1:1 设计,试验组至少需要 94 例才能检出各组疗效之间的差别。考虑到 20% 的脱落,试验组、对照组各纳入 120 例;总例数为 240 例。

5 盲法实施 盲法编码在随机化操作后制作。受试者顺序号及对应的随机数字和分组结果为一级盲底;两组用药编盲结果为二级盲底。受试者、研究者、数据统计者都不知晓分组。对分组不知情的药品管理人员根据计算机生成的随机编码对实验药品进行发放。

6 干预方法 试验组:养心定悸胶囊(每粒 0.5 g,组成:地黄、麦冬、红参、大枣、阿胶、黑芝麻、桂枝、生姜、炙甘草,石药控股集团河北永丰药业有限公司,批号:国药准字 Z19991082),餐后 0.5 h 口服,8 粒/次,2 次/日。

对照组:养心定悸胶囊模拟剂(模拟剂与试验药物外形、颜色、味道一致。石药控股集团河北永丰药业有限公司提供),餐后半小时口服,8 粒/次,2 次/日。

两组疗程为 8 周,用药 4 周后、用药 8 周后来医院访视,用药 2 周后和用药 6 周后电话访视。在试验期间不使用除 β 受体阻滞剂(不包括索他洛尔)外的抗心律失常中药或西药^[1]。

7 观察指标及方法

7.1 主要疗效指标 第 8 周室性早搏总有效率。参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[12]制定。显效:治疗后室性早搏的次数较治疗前减少 >90%;有效:室性早搏次数较治疗前减少 50%~90%;无效:治疗后室性早搏的次数较治疗前减少 <50%,无改变或增加。

总有效率 (%) = (显效例数 + 有效例数) / 总例数 $\times 100\%$ 。

7.2 次要疗效指标 (1) 第 4 周室性早搏总有

效率;(2) 第 8 周室性早搏次数变化值;(3) 第 8 周中医单项症状(心悸、气短、乏力、咽干、盗汗、失眠、舌红、少津)变化情况(消失率)。参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[12],中医单项症状疗效采用消失率按二分类资料进行统计比较分析。

消失率 (%) = (疗前具备此单项症状疗后消失的例数 / 疗前具备此单项症状的例数) $\times 100\%$ 。

7.3 分层分析 根据性别、入组时室性早搏次数是否超过 10 000 次、是否合并高危疾病(高血压病、糖尿病、高血脂、冠心病)进行分层分析治疗 8 周室性早搏有效率^[1]。

7.4 安全性评价指标 (1) 不良事件、不良反应发生率;(2) 生命体征:体温、心率、呼吸、血压;(3) 血常规、尿常规、十二导联心电图和肝功能(ALT、AST、TBIL、 γ -GT、ALP)、肾功能(UACR、Scr、eGFR、尿 NAG 酶)、电解质(K、Na、Cl、Ca);(4) Q-T 间期较基线变化。

8 统计学方法 本试验研究的统计学显著性检验均采用双侧检验,以 $P<0.05$ 作为判断差异有统计学意义的标准。统计分析软件应用 SAS 9.3 统计分析软件。计量资料用 t 检验或 Wilcoxon 秩和检验,计数资料采用卡方检验或 Fisher 精确检验。全分析集(FAS)指至少使用过一次研究药品,并有治疗后至少一次主要指标测定数据的病例;符合方案集(PPS)指依从性好(80% $\leq$ 治疗依从性 $\leq$ 120%)、研究期间未服禁止用药、无严重违反研究方案的病例;安全集(SS)包括所有随机入组并且至少使用过一次研究药品的病例,有安全性数据的病例。

结 果

1 受试者流程及基线资料比较 (图 1,表 1) 养心定悸胶囊组入组 120 例,113 例(占 94.17%)受试者进入 FAS 和 SS,7 例因未服用药物不纳入 FAS 和 SS,96 例(占 80.0%)受试者进入 PPS;对照组入组 120 例,118 例(占 98.33%)受试者进入 FAS 和 SS,2 例因未服用药物不纳入 FAS 和 SS,103 例(占 85.83%)受试者进入 PPS。试验组和对照组基线资料组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。

2 两组室性早搏总有效率比较 (表 2) 用药 4 周时试验组室性早搏总有效率 39.82%,对照组 30.51%,组间比较差异无统计学意义($P=0.1381$)。用药 8 周时,试验组室性早搏总有效率高于对照组($P<0.0001$)。

3 两组治疗前后室性早搏次数比较 (表 3)

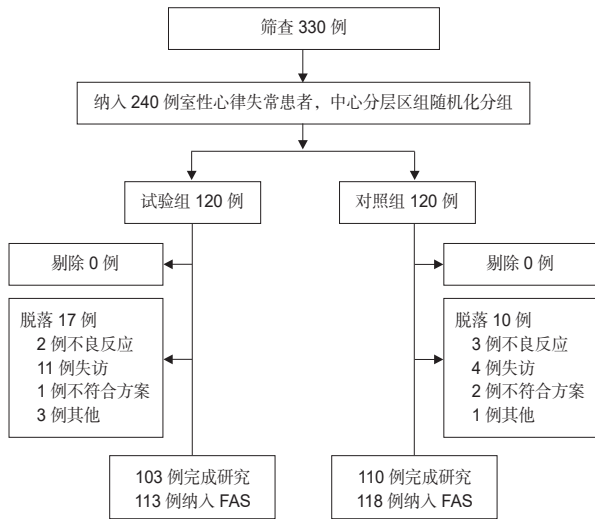


图 1 受试者流程图

表 1 两组基线资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	试验组 (113 例)	对照组 (118 例)	P 值
年龄 (岁)	53.23 ± 13.31	51.33 ± 13.60	0.2029
性别 [例 (%)]			0.8846
男	43 (38.05)	46 (38.98)	
女	70 (61.95)	72 (61.02)	
体重 (kg)	65.66 ± 10.49	66.97 ± 12.31	0.3871
身高 (cm)	164.52 ± 7.68	165.81 ± 8.30	0.4852
BMI (kg/m ²)	24.26 ± 3.46	24.29 ± 3.66	0.8810
呼吸 (次/分)	17.72 ± 1.53	17.47 ± 1.70	0.3366
静息心率 (次/分)	71.28 ± 9.41	72.94 ± 9.86	0.2251
收缩压 (mmHg)	124.29 ± 13.59	122.89 ± 13.41	0.2683
舒张压 (mmHg)	77.24 ± 9.26	75.29 ± 9.20	0.1077
24h 室性早搏次数 (次)	8 744.75 ± 4491.79	8 901.21 ± 4631.87	0.9309
房性早搏次数 (次)	170.36 ± 830.40	111.73 ± 743.67	0.7896
QTc 间期 - 基线	424.24 ± 29.75	426.00 ± 28.21	0.6458

表 2 两组 8 周室性早搏有效率比较 [例 (%)]

组别	例数	室性早搏疗效			
		显效	有效	无效	总有效
试验	113	45 (39.82)	55 (48.67)	13 (11.50)	68 (60.18) *
对照	118	81 (68.64)	21 (17.80)	16 (13.56)	37 (31.36)

注: 与对照组比较, * $P < 0.0001$

用药 8 周后试验组室性早搏次数低于对照组 ($P = 0.0255$)。用药 8 周时, 试验组室性早搏次数变化值高于对照组 ($P = 0.0003$)。

表 3 两组治疗前后室性早搏次数比较 (次, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	24 h 室性早搏次数		
		基线	治疗 8 周	差值
试验	113	8 744.75 ± 4 491.79	5 936.42 ± 6 425.59	2 808.33 ± 6 952.62
对照	118	8 901.21 ± 4 631.87	8 661.87 ± 8 761.44	2 39.34 ± 7 286.79
P 值		0.9309	0.0255	0.0003

4 两组治疗 8 周中医单项症状消失率比较 (表 4) 用药 8 周时试验组心悸消失率高于对照组 ($P = 0.0050$); 试验组气短消失率高于对照组 ($P = 0.0160$); 试验组乏力消失率高于对照组 ($P = 0.0160$)。

表 4 两组治疗 8 周中医单项症状消失率比较 [例 (%)]

观测指标	试验组 (113 例)	对照组 (118 例)	P 值
心悸消失率	55 (50.00)	36 (31.58)	0.0050
气短消失率	50 (69.44)	38 (50.00)	0.0160
乏力消失率	67 (74.44)	48 (57.14)	0.0160
咽干消失率	32 (64.00)	23 (52.27)	0.2495
盗汗消失率	19 (73.08)	18 (64.29)	0.4871
失眠消失率	42 (60.00)	34 (55.74)	0.6220
舌红消失率	34 (47.89)	33 (45.83)	0.8056
少津消失率	42 (71.19)	34 (62.96)	0.3521

注: 入组该单项无症状者不纳入消失率分析

5 分层分析结果比较 (表 5)

5.1 性别 男性用药 8 周时, 两组室性早搏有效率差异无统计学意义 ($P = 0.1172$)。女性用药 8 周时试验组室性早搏有效率高于对照组 ($P < 0.0001$)。

5.2 室性早搏次数 室性早搏次数 $\leq$ 或 $> 10\,000$ 次患者, 用药 8 周时, 试验组室性早搏有效率均高于对照组 ($P < 0.05$)。

5.3 合并高危疾病 合并或未合并高危疾病患者, 用药 8 周时, 试验组室性早搏有效率均高于对照组 ($P < 0.05$)。

表 5 两组受试者第 8 周室性早搏有效率分层分析 [例 (%)]

观察指标	试验组 (113 例)	对照组 (118 例)	P 值
男性	43	46	0.1172
无效	20 (46.51)	29 (63.04)	
总有效	23 (53.49)	17 (36.96)	
女性	70	72	<0.0001
无效	25 (35.71)	52 (72.22)	
总有效	45 (64.29)	20 (27.78)	
室性早搏 $\leq 10\,000$ 次	77	76	0.0121
无效	32 (41.56)	47 (61.84)	
总有效	45 (58.44)	29 (38.16)	
室性早搏 $> 10\,000$ 次	36	42	<0.0001
无效	13 (36.11)	34 (80.95)	
总有效	23 (63.89)	8 (19.05)	
未合并高危疾病	72	80	0.0008
无效	29 (40.28)	54 (67.50)	
总有效	43 (59.72)	26 (32.50)	
合并高危疾病	41	38	0.0043
无效	16 (39.02)	27 (71.05)	
总有效	25 (60.98)	11 (28.95)	

6 安全性分析(表 6) 试验期间共 4 例受试者发生严重不良事件 4 例次,其中试验组 1 例受试者发生严重不良事件 1 例次,为不稳定性心绞痛,发生率为 0.88%。对照组 3 例受试者发生严重不良事件 3 例次,冠状动脉支架植入术、咳嗽、心悸各 1 例次,发生率为 2.54%。两组受试者严重不良事件发生比较差异无统计学意义($P=0.6221$)。

试验期间共 15 例受试者发生不良反应 19 例次,其中试验组 7 例受试者发生不良反应 9 例次(肝功能异常 2 例次,尿蛋白升高、腹胀、月经延迟、便秘、视物模糊、消化道症状、尿白细胞升高各 1 例次),发生率为 6.19%。对照组 8 例受试者发生不良反应 10 例次(腹部不适 2 例次,腹胀、胸痛、尿路感染、尿 NAG 酶异常、肾小球滤过率降低、四肢无力、上腹不适各 1 例次),发生率为 6.78%。两组受试者不良反应发生比较差异无统计学意义($P=0.8569$)。

表 6 受试者不良事件/反应发生情况比较 [例(%)]

组别	例数	严重不良事件	导致退出试验的不良事件	不良反应
试验	113	1 (0.88)	0 (0.00)	7 (6.19)
对照	118	3 (2.54)	3 (2.54)	8 (6.78)
P 值		0.6221	0.2471	0.8569

注:与研究药物的关系为肯定有关、很可能有关、可能有关、无法评价的不良事件判定为不良反应

7 心电图检查 QTc 间期 用药 8 周时,试验组 QTc 间期为(419.35 ± 28.69) ms,对照组是(424.82 ± 32.20) ms;试验期间两组患者心电图检查 QTc 间期差异无统计学意义($P=0.4350$)。

讨 论

中医学将室性心律失常归属于“心悸”“怔忡”等范畴。养心定悸胶囊由《伤寒杂病论》中炙甘草汤化裁而来,炙甘草汤是《伤寒论》治疗心动悸、脉结代的名方。现代药理学研究显示,养心定悸胶囊含有甘草苷、甘草酸、人参总皂苷、甘草总黄酮和麦冬总皂苷等具有多个抗心律失常的有效成分^[13-15]。

本次试验目的为评价养心定悸胶囊治疗室性早搏(气阴两虚证)的有效性及安全性。试验主要结局指标选用第 8 周室性早搏总有效率,采用 24 h 动态性心电图记录,研究结果显示,用药 8 周时,试验组室性早搏总有效率(60.18%)优于对照组(31.36%)。表明养心定悸胶囊改善患者室性早搏疗效优于对照组。与其他评价上市中成药干预室性心律失常临床研究结果一致^[5-8]。

室性早搏次数超过总心搏数的 15% 通常称为

频繁室性早搏。频繁性室性早搏应进行干预,以减少心律失常相关性心肌病发生^[16, 17]。本研究入选了 24 h 室性早搏 3 000~20 000 次的患者,治疗后室性早搏次数下降是非常有价值的指标,结果显示,用药 8 周后,试验组患者的室性早搏次数可较基线减少均 2 808.33 次/24 h,而对照组仅较基线减少均 239.34 次/24 h,表明在控制室性早搏次数方面,养心定悸胶囊有优势。

室性早搏导致的相关症状是患者就诊主要原因。部分室性早搏可导致心输出量下降及重要脏器血流灌注不足,由此引发乏力、气促、出汗、头晕、黑朦,甚至诱发心绞痛发作,而心室夺获导致的节律紊乱容易引起心悸^[18]。治疗 8 周后,试验组心悸、气短、乏力症状消失率改善优于对照组,提示养心定悸胶囊能改善频发室性早搏引起的临床症状。另外,通过对患者进行性别、室性早搏次数、合并疾病进行分层分析,发现养心定悸胶囊对女性室性早搏患者有治疗优势,这一结果可能与中医辨证分型中女性更多表现为气阴两虚证而男性患者可能夹有他证有一定关联。试验期间试验组发生不良反应 9 例次(尿蛋白阳性、肝功能异常各 2 例次,尿白细胞阳性、月经延迟、便秘、腹胀、视物模糊各 1 例次),与对照组比较无差异;此外用药 8 周时两组心电图检查 QTc 间期也无差异,表明药物相对安全^[19]。

本研究选择中医证型为气阴两虚证,但未对其是否兼证进行收集和分析,临床上单纯气阴两虚证人群占比很少,兼夹实证较多,建议后期可适当开展一定大样本观察性研究扩展中医证型进行分析,明确养心定悸胶囊是否对其他证型有相同的改善作用,另外可增加养心定悸胶囊的基础研究,明确其降低室性早搏次数的作用机制。

(致谢:本项研究工作在研究方案讨论制定过程中得到北京中医药大学高学敏教授的指导帮助,特表谢忱。)

利益冲突:本研究不存在任何利益冲突。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会心电生理和起搏分会,中国医师协会心律失常专业委员会. 2020 室性心律失常中国专家共识(2016 共识升级版)[J]. 中华心律失常学杂志, 2020, 34(3): 188-258.
- [2] Camm AJ, Evans KE, Ward DE, et al. The rhythm of the heart in active elderly subjects[J]. Am Heart J,

- 1980, 99 (5): 598–603.
- [3] Arnar DO, Mairesse GH, Boriani G, et al. Management of asymptomatic arrhythmias: A European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document, endorsed by the Heart Failure Association (HFA), Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA), and Latin America Heart Rhythm Society (LAHRS) [J]. *Europace*, 2019, euz046.
- [4] Krittayaphong R, Bhuripanyo K, Punlee K, et al. Effect of atenolol on symptomatic ventricular arrhythmia without structural heart disease: a randomized placebo-controlled study[J]. *Am Heart J*, 2002, 144 (6): e10.
- [5] Zou JG, Zhang J, Jia ZH, et al. Evaluation of the traditional Chinese Medicine Shensongyangxin capsule on treating premature ventricular contractions: a randomized, double-blind, controlled multicenter trial[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2011, 124 (1): 76–83.
- [6] Wang X, Hu D, Dang S, et al. Effects of traditional Chinese medicine Shensong Yangxin Capsules on heart rhythm and function in congestive heart failure patients with frequent ventricular premature complexes: a randomized, double-blind, multicenter clinical trial[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2017, 130 (14): 1639–1647.
- [7] Hua W, Gao RL, Zhao BC, et al. The efficacy and safety of Wenxin Keli in patients with frequent premature ventricular contractions: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter trial[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2015, 128 (19): 2557–2564.
- [8] 宋欣丽, 杨新春, 鲁娜, 等. 心速宁胶囊治疗痰热扰心证室性早搏多中心随机对照研究 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2022, 42 (4): 438–443.
- [9] 陆再英, 钟南山主编. *内科学* (第 7 版) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 180–185.
- [10] 吴勉华, 王新月主编. *中医内科学* [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2012: 126–134.
- [11] 中华中医药学会发布. *中医内科常见病诊疗指南中医病证部分* [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2008: 46–50.
- [12] 郑筱萸主编. *中药新药临床研究指导原则 (试行)* [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 68–73.
- [13] 王晗雪, 李林丰, 安歆, 等. HPLC 法同时测定养心定悸胶囊中 4 种成分 [J]. *中成药*, 2017, 39 (1): 98–101.
- [14] Liu W, Xiong X, Feng B, et al. Classic herbal formula Zhigancao Decoction for the treatment of premature ventricular contractions (PVCs): a systematic review of randomized controlled trials[J]. *Complement Ther Med*, 2015, 23 (1): 100–115.
- [15] 尹璐, 孙叙敏, 陶睿. 养心定悸胶囊治疗心律失常的应用进展 [J]. *医学综述*, 2019, 25 (13): 2670–2673.
- [16] Lee GK, Klarich KW, Grogan M, Cha YM. Premature ventricular contraction-induced cardiomyopathy: a treatable condition[J]. *Circ Arrhythm Electrophysio*, 2012, 5 (1): 229–236.
- [17] Kanei Y, Friedman M, Ogawa N, et al. Frequent premature ventricular complexes originating from the right ventricular outflow tract are associated with left ventricular dysfunction[J]. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 2008, 13 (1): 81–85.
- [18] Klewer J, Springer J, Morshedzadeh J. Premature ventricular contractions (PVCs): A narrative review[J]. *Am J Med*, 2022, S0002-9343 (22) 00527–7.
- [19] Valentin JP, Hoffmann P, Ortemann-Renon C, et al. The challenges of predicting drug-induced qtc prolongation in humans[J]. *Toxicol Sci*, 2022, 187 (1): 3–24.
- (收稿: 2022–09–21 在线: 2022–11–14)
责任编辑: 赵芳芳