

· 临床论著 ·

活心丸（浓缩丸）治疗冠心病慢性稳定性心绞痛
（气虚血瘀证）多中心随机双盲临床研究

吴宗贵¹ 马丽红² 段文慧³ 吕渭辉⁴ 杨天伦⁵ 林英子⁶ 季海刚⁷ 宋颖民⁸
翟玉民⁹ 郑 群¹⁰ 左 梅¹¹ 范 恒¹² 于伟仕¹³ 王 霞¹⁴ 陈可冀³

摘要 目的 评价活心丸（浓缩丸）治疗冠心病慢性稳定性心绞痛（气虚血瘀证）的有效性与安全性。
方法 采用多中心、随机、双盲、阳性药平行对照临床试验研究，纳入 395 例冠心病慢性稳定性心绞痛（气虚血瘀证）患者，按 1:1:1 比例分为芳香温通组 132 例、活血化瘀组 131 例和益气活血组 132 例，分别用麝香保心丸、血塞通滴丸和活心丸（浓缩丸）治疗，疗程 24 周，评价 3 组中医证候疗效、硝酸甘油停减率、心绞痛严重程度、西雅图心绞痛量表、心电图疗效及安全性指标情况。以次症基线分数 ≥ 4 分为亚组，分析各亚组的中医证候疗效及 6 min 步行总距离。**结果** 最终纳入分析芳香温通组 117 例、活血化瘀组 113 例和益气活血组 101 例，其中亚组芳香温通组 78 例、活血化瘀组 82 例和益气活血组 69 例。与本组基线比较，3 组心绞痛严重程度和心绞痛每周发作次数均降低（ $P<0.01$ ）、西雅图心绞痛量表各维度评分均增加（ $P<0.01$ ）；各亚组 6 min 步行总距离均增加（ $P<0.01$ ），且益气活血组 6 min 步行总距离用药前后差值高于芳香温通组和活血化瘀组（ $P<0.05$ ）。用药 24 周后，芳香温通组、活血化瘀组和益气活血组的中医证候积分有效率分别为 69.23%、71.68%、87.13%，亚组总有效率分别为 58.97%、60.98%、86.96%，组间差异均有统计学意义（ $\chi^2=10.77$, $P<0.05$ ； $\chi^2=16.1348$, $P<0.01$ ）；益气活血组较芳香温通组和活血化瘀组中医证候积分有效率升高（ $\chi^2=7.6634$, $P<0.01$ ； $\chi^2=9.9652$, $P<0.01$ ）、心电图疗效升高（ $\chi^2=7.6142$, $P<0.01$ ； $\chi^2=6.5211$, $P<0.05$ ）。益气活血组 12、24 周硝酸甘油停减率均高于活血化瘀组（ χ^2 分别为 8.3624、4.6102, $P<0.05$ ）。3 组不良反应发生率比较，差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）。**结论** 活心丸（浓缩丸）能明显改善冠心病慢性稳定性心绞痛（气虚血瘀证）患者的中医临床症状、6 min 步行总距离、硝酸甘油使用情况和心电图疗效，并且具有良好的安全性。（试验注册编号：No.ChiCTR1900024296）

关键词 活心丸（浓缩丸）；冠心病；益气活血；慢性稳定性心绞痛；气虚血瘀；有效性；安全性

Huoxin Pills (Concentrated Pills) in Treatment of Chronic Stable Angina Pectoris of Coronary Heart Disease Patients with Qi Deficiency and Blood Stasis Syndrome: A Multicenter Double-Blind Randomized Controlled Trial WU Zong-gui¹, MA Li-hong², DUAN Wen-hui³, LV Wei-hui⁴, YANG Tian-lun⁵, LIN Ying-zi⁶, JI Hai-gang⁷, SONG Ying-min⁸, ZHAI Yu-min⁹, ZHENG Qun¹⁰, ZUO Mei¹¹, FAN Heng¹², YU Wei-shi¹³, WANG Xia¹⁴, and CHEN Ke-ji³ 1 Heart Center, Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai (200437); 2 Department of Cardiology, Fuwai Hospital, CAMS&PUMC, Beijing (100037); 3 National Clinical Research Center for Chinese Medicine Cardiology, Xiyuan Hospital,

作者单位：1. 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院心脏中心（上海 200437）；2. 中国医学科学院阜外医院心内科（北京 100037）；3. 国家中医心血管病临床医学研究中心，中国中医科学院西苑医院（北京 100091）；4. 广东省中医院心内科（广州 510095）；5. 中南大学湘雅医院心内科（长沙 410011）；6. 中国医科大学附属第四医院心内科（沈阳 110032）；7. 常州市中医医院心内科（江苏 213003）；8. 漯河市中医院心内科（河南 462000）；9. 开封市中医院心内科（河南 475500）；10. 哈励逊国际和平医院心内科（河北 053000）；11. 延安大学咸阳医院心内科（陕西 716000）；12. 华中科技大学同济医学院附属协和医院中医科（武汉 430022）；13. 悦康药业集团股份有限公司（北京 100176）；14. 北京科创鼎诚医药科技有限公司（北京 100176）

通讯作者：陈可冀，Tel: 010-62860894, E-mail: kjchenvip@163.com

DOI: 10.7661/j.cjtm.20220106.231

China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100091); 4 Department of Cardiology, Guangdong Province Traditional Chinese Medical Hospital, Guangzhou (510095); 5 Department of Cardiology, XiangYa Hospital Central South University, Changsha (410011); 6 Department of Cardiology, The Fourth Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang (110032); 7 Department of Cardiology, Changzhou TCM Hospital, Jiangsu (213003); 8 Department of Cardiology, Luohe TCM Hospital, Henan (462000); 9 Department of Cardiology, Kaifeng TCM Hospital, Henan (475500); 10 Department of Cardiology, HARRISON International Peace Hospital, Hebei (053000); 11 Department of Cardiology, Xianyang Hospital of Yanan University, Shaanxi (716000); 12 Department of TCM, Tongji Medical College, Huazhong University of Science Technology, Wuhan (430022); 13 YOU CARE Pharmaceutical Group Co., Ltd, Beijing (100176); 14 Beijing Do.Care Pharmaceutical Technology Co., Ltd, Beijing (100176)

ABSTRACT Objective To evaluate the clinical efficacy and safety of Huoxin Pill (concentrated pill) in treating chronic stable angina pectoris with Qi deficiency and blood stasis syndrome (QDBSS). **Methods** A multicenter, double-blind, positive drug parallel controlled, randomized controlled trial was conducted. Totally 395 patients of chronic stable angina pectoris with QDBSS were randomly assigned to Fangxiang Wentong group (FXWT, 132 cases), Huoxue Huayu group (HXHY, 131 cases), and Yiqi Huoxue group (YQHX, 132 cases) respectively at a ratio of 1:1:1 with Shexiang Baoxin Pill, Xuesaitong dripping Pill, and Huoxin pill (concentrated pill) as treatment, and the course of treatment was 24 weeks. The efficiency of Chinese medicine (CM) syndromes, the nitroglycerin discontinuation rate, the severity of angina, Seattle Angina Scale, ECG efficacy and safety indicators at baseline and 24 weeks after treatment were evaluated in each group. The efficacy of CM syndromes and the total walking distance of 6 minutes of every subgroup were analyzed, whose baseline score of secondary symptom ≥ 4 points. **Results** In the end, 117 patients in FXWT, 113 patients in HXHY, and 101 patients in YQHX were included in the analysis. Meanwhile, 78 patients in FXWT, 82 patients in HXHY, and 69 patients in YQHX were analyzed as sub-group. Compared with the baseline of this group, the severity of angina pectoris and the frequency of angina pectoris per week of 3 groups decreased ($P < 0.01$), and the scores of all dimensions of the Seattle Angina Scale increased ($P < 0.01$). The total 6-minute walking distance of each subgroup increased ($P < 0.01$). And the difference in total 6-minute walking distance before and after medication in the YQHX was higher than FXWT and the HXHY ($P < 0.05$). After 24 weeks of treatment, the effective rates of CM syndrome scores in FXWT, HXHY, and YQHX were 69.23%, 71.68%, and 87.13%, respectively. The effective rates of sub-group in FXWT, HXHY, and YQHX were 58.97%, 60.98%, and 86.96%. The differences of CM syndromes scores were both statistically significant ($\chi^2 = 10.77$, $P < 0.05$, $\chi^2 = 16.1348$, $P < 0.01$). Compare with both FXWT and HXHY, the effective rate of YQHX were higher ($\chi^2 = 7.6634$, $P < 0.01$; $\chi^2 = 9.9652$, $P < 0.01$), and ECG curative effect increased of YQHX were increased ($\chi^2 = 7.6142$, $P < 0.01$; $\chi^2 = 6.5211$, $P < 0.05$). The rate of nitroglycerin stopping at 12 and 24 weeks in the YQHX was higher than that in the HXHY ($\chi^2 = 8.3624$, 4.6102, $P < 0.05$). There was no statistically significant difference in the incidence of adverse reactions among the three groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Huoxin Pill (concentrated pill) could significantly improve the clinical symptoms of CM, the total walking distance of 6 minutes, the use of nitroglycerin and the effect of electrocardiogram in patients with stable coronary heart disease of QDBSS, and with an excellent safety. (Trial registration: No.ChiCTR1900024296)

KEYWORDS Huoxin Pill (concentrated pill); coronary heart disease; Yiqi Huoxue; stable angina pectoris; Qi-deficiency and blood stasis; efficacy; safety

近年来,我国冠心病的患病率及死亡率趋势明显上升,《中国心血管健康与疾病报告 2020 概要》中指出我国心血管病现患人数约 3.3 亿,其中冠心病患者有 1 139 万^[1]。冠心病属中医学“胸痹”“心痛”范畴,主要病机为心脉痹阻。一项冠心病中医证候下

的流行病学研究表明,冠心病患者虚证以气虚证为主(67.17%),实证以血瘀证为主(77.89%),证候类型上气虚血瘀最多见^[2]。中医药对治疗胸痹心痛有着丰富的经验,同时,基于冠心病中医证候研究下的证型分类进行辨证论治,能有效提高中医药治疗冠心病

的疗效。

活心丸(浓缩丸)秉承中医学“活血化瘀、强心运气”的原则,针对缺血性心脏病的发生发展机制设计组方,具有益气活血、温经通脉的作用,为治疗冠心病、心绞痛的特色药物。活心丸(浓缩丸)自上市以来,获得了医生和患者的广泛认可。本项研究在辨证论治理念指导下进行,选用活心丸(浓缩丸)为试验药物,以考察其治疗冠心病慢性稳定性心绞痛(气虚血瘀证)的有效性,旨在进一步证实中医辨证下的精准用药对疗效的影响,为活心丸(浓缩丸)的临床应用提供更多科学依据。

资料与方法

1 诊断标准

1.1 西医诊断标准 参照“稳定性冠心病诊断与治疗指南”中诊断标准^[3],本试验选择稳定型劳力性心绞痛(I、II、III级)作为观察对象。

1.2 中医辨证分型诊断标准 参照2011年《中药、天然药物治疗冠心病心绞痛临床研究指导原则》^[4]。诊断气虚血瘀型冠心病心绞痛主症必须均具备,次症至少具备2项,结合舌象、脉象。气虚血瘀型主症表现为胸痛、胸闷;次症表现为心悸气短、神倦乏力、面色紫暗;舌质表现为舌淡紫,有瘀斑或瘀点;舌苔表现为苔薄白;脉象表现为脉弱而涩。

2 纳入标准 (1)有冠心病诊断的客观依据(符合以下任意一项):有急性心肌梗死史半年以上患者,需提供住院病历或出院小结;已经做过经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)或者冠状动脉旁路移植(coronary artery bypass graft, CABG)半年以上的患者;冠脉造影或冠脉CTA显示冠状动脉至少一个主要分支冠脉狭窄 $\geq 50\%$;运动试验阳性的男性患者;(2)符合中医气虚血瘀型辨证标准且其评分 ≥ 8 分者^[5];(3)年龄18~75岁;男女不限;(4)患者愿意进行随访并签署知情同意书。

3 排除标准 (1)持续严重心绞痛IV级[加拿大心血管病学会(Canadian Cardiovascular Society, CCS)];(2)过去曾在进行运动试验1级时出现严重ST段压低;(3)过去曾进行过心动超声检查发现左室射血分数(left ventricular ejection fractions, LVEF) $<30\%$;或顽固性心力衰竭或心源性休克;(4)6个月内有心肌梗死或血管重建史,CABG或PCI;(5)试验期间准备行CABG或PCI者;(6)糖尿病患者血糖控制不佳者(参加本试验前1个月内空腹静脉或

毛细血管血糖 >200 mg/dL或11.1 mmol/L达两次以上);(7)肾功能不全[肌酐(creatinine, Cr) >1.5 倍正常参考值上限];(8)严重肝病患者或肝功能不全[谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST),或总胆红素(total bilirubin, TBIL) >2 倍正常参考值上限];(9)任何其他严重的疾病或状况如:恶性肿瘤;(10)前30天内参加过另一个临床研究或已接受过本研究随机分组;(11)孕妇或准备怀孕的女性;(12)研究者判断认为不适合参加本研究的患者。

4 脱落及剔除标准 脱落标准:(1)研究中病情加重或恶化;(2)研究中受试者发生合并症、并发症或特殊生理变化;(3)研究中受试者使用了方案规定的禁用药物。剔除标准:(1)病例选择违反了入组标准;(2)未使用试验用药;(3)随机化之后无任何数据。

5 样本量估算 本研究采用“中医证候评分有效率”进行差异性检验。预期益气活血试验组活心丸(浓缩丸)有效率为86%^[6],活血化瘀对照组血塞通滴丸有效率取70%^[7]、芳香温通对照组麝香保心丸有效率取86%^[8],按芳香温通组:活血化瘀组:益气活血组=1:1:1的比例,对主要疗效指标在益气活血试验组与活血化瘀对照组之间进行优效性检验(优效界值取0),在益气活血试验组与芳香温通对照组(麝香保心丸)之间进行非劣性检验(非劣界值取13%),取 $\alpha=0.05$, power=0.8,分别计算得统计学例数为105、112例。考虑15%的脱落率,拟定益气活血试验组、活血化瘀对照组、芳香温通对照组分别纳入132例,总例数为396例。计算公式如下^[9]:

$$n_c = \frac{(Z_{1-\alpha} + Z_{1-\beta})^2}{(\pi_T - \pi_C - \Delta)^2} \left[\frac{\pi_T(1 - \beta\pi_T)}{K} + \pi_C(1 - \pi_C) \right]$$

π_T 为试验组率; π_C 为对照组率; Δ 为界值; α 为第一类错误; β 为第二类错误; K 为试验组与对照组例数分配比。

本研究通过SAS 9.4制定随机分配表,按区组长度为6和1:1:1的比例对受试者进行随机分配,并保留盲底和应急信封。由独立统计师和与本研究无关的人员进行编盲,以进行双盲试验。

6 一般资料 本研究由上海长征医院牵头,计划入组396例受试者。于2019年7月—2020年5月期间12家研究中心共计筛查425例(筛效率7%),最终纳入气虚血瘀型稳定性心绞痛患者395例,分别为上海长征医院24例、中国医学科学院阜外医院42例、中国中医科学院西苑医院12例、广东省中医院42例、中南大学湘雅医院18例、中国医科大

学附属第四医院 30 例、常州市中医医院 54 例、漯河市中医院 60 例、开封市中医院 42 例、哈励逊国际和平医院 24 例、延安大学咸阳医院 29 例和华中科技大学同济医学院附属协和医院 18 例。采用区组随机方法 (1:1:1) 分为芳香温通组 132 例、活血化瘀组 131 例和益气活血组 132 例。除去脱落及剔除病例, 最终共有 352 例完成试验, 3 组分别为 120、118、114 例; 共有 331 例进入符合方案集 (PPS 集), 3 组分别为 117、113、101 例。各组患者性别、年龄、民族、婚姻状况、身高、体重及职业一般资料比较 (表 1), 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。本研究通过上海长征医院生物医学伦理委员会的批准 (No. 2018SL045)。研究方案在中国临床试验注册中心注册 (No. ChiCTR1900024296)。

表 1 3 组一般资料比较

项目	芳香温通组 (117 例)	活血化瘀组 (113 例)	益气活血组 (101 例)
性别 [例 (%)]			
男	76 (64.96)	77 (68.14)	68 (67.33)
女	41 (35.04)	36 (31.86)	33 (32.67)
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	61.54 $\pm$ 7.69	61.71 $\pm$ 8.86	60.62 $\pm$ 7.82
民族 [例 (%)]			
汉族	116 (99.15)	113 (100.00)	98 (97.03)
其他	1 (0.85)	0 (0.00)	3 (2.97)
婚姻 [例 (%)]			
未婚	1 (0.85)	0 (0.00)	0 (0.00)
已婚	110 (94.02)	108 (95.58)	97 (96.04)
离婚	2 (1.71)	2 (1.77)	2 (1.98)
丧偶	4 (3.42)	3 (2.65)	2 (1.98)
身高 (cm, $\bar{x} \pm s$)	166.90 $\pm$ 7.09	167.87 $\pm$ 8.48	166.40 $\pm$ 7.19
体重 (kg, $\bar{x} \pm s$)	68.74 $\pm$ 9.19	69.78 $\pm$ 10.61	69.85 $\pm$ 10.82
职业 [例 (%)]			
工人	27 (23.08)	23 (20.35)	24 (23.76)
农民	16 (13.68)	12 (10.62)	9 (8.91)
干部	7 (5.98)	10 (8.85)	16 (15.84)
经商	3 (2.56)	7 (6.19)	5 (4.95)
其他	64 (54.70)	61 (53.98)	47 (46.53)

7 治疗方法 芳香温通组: 口服麝香保心丸

(1 次 2 丸, 1 日 3 次, 上海和黄药业有限公司, 批号: 180624) 和血塞通滴丸模拟剂 (1 次 10 丸, 1 日 3 次)。活血化瘀组: 口服血塞通滴丸 [1 次 10 丸, 1 日 3 次, 朗天药业 (湖北) 有限公司, 批号: 20180801] 和活心丸 (浓缩丸) 模拟剂 (1 次 2 丸, 1 日 3 次)。益气活血组: 口服活心丸 (浓缩丸) (1 次 2 丸, 1 日 3 次, 广州悦康生物制药有限公司, 批号: 190402) 和血塞通滴丸模拟剂 (1 次 10 丸,

1 日 3 次)。麝香保心丸由人工麝香、人参提取物、人工牛黄、肉桂、苏合香、蟾酥、冰片组成。血塞通滴丸主要成分为三七总皂苷, 血塞通滴丸模拟剂的成分为聚乙二醇 6000 (PEG6000)。活心丸 (浓缩丸) 由人参、附子、红花、人工麝香、灵芝、体外培育牛黄、蟾酥、熊胆、珍珠、冰片组成; 活心丸 (浓缩丸) 模拟剂成分为蔗糖、淀粉、微晶纤维素、活性炭和虫白蜡; 以上模拟剂在大小、颜色、重量等方面与对应试验用药品一致, 并统一与试验用药品一同进行编号、包装、贴签及编盲。

8 观察指标及疗效评定

8.1 有效性评价

8.1.1 主要疗效指标 中医证候评分标准及有效率计算参照 2011 年《中药、天然药物治疗冠心病心绞痛临床研究指导原则》^[4]。主症为胸痛、胸闷 (无 0 分, 轻度 2 分, 中度 4 分, 重度 6 分), 其中胸痛休息 (一般不需服药) 即可缓解视为轻度, 服药后缓解视为中度, 发作频繁需多次服药视为重度; 轻微胸闷为轻度, 胸闷明显为中度, 胸闷如室为重度。次症心悸气短、神倦乏力 (无 0 分, 轻度 1 分, 中度 2 分, 重度 3 分), 心悸气短偶有发生为轻度, 时有发生为中度, 经常发生为重度; 精神不振为轻度, 精神疲乏为中度, 精神气力严重疲乏为重度; 次症面色紫暗为 1 分。中医证候积分 (有效率) 疗效指数 (n) = $[(\text{疗前积分} - \text{疗后积分}) / \text{疗前积分}] \times 100\%$, 若 $n \geq 70\%$ 为显效, $30\% \leq n < 70\%$ 为有效, $0 \leq n < 30\%$ 为无效, $n < 0$ 为加重。

同时以中医证候次症评分 ≥ 4 分为分析亚组, 以观察 3 组用药后次症有效率, 并对比基线与用药 24 周后亚组 6 min 步行总距离以评价各组药物对气虚的改善情况。

8.1.2 次要疗效指标 (1) 6 min 步行总距离^[10]: 观察基线时中医证候积分中次症 ≥ 4 分患者在治疗前后 6 min 步行总距离的变化。(2) 心绞痛发作情况: 观察 3 组治疗前后心绞痛严重程度分级 (Canadian Cardiovascular Society, CCS)、心绞痛发作次数 (每周) 和西雅图心绞痛量表 (Seattle Angina Questionnaire, SAQ)^[4] 5 个维度 [躯体活动受限程度 (physical limitation, PL)、心绞痛稳定状态 (anginal stability, AS)、心绞痛发作频率 (anginal frequency, AF)、治疗满意程度 (treatment satisfaction, TS)、疾病的认识 (disease perception, DP)] 的评分的变化。(3) 硝酸甘油停药情况: 治疗前记录硝酸甘油使用患者数, 芳香温通组 48 例、活血化瘀组 46 例、

益气活血组 44 例。并于用药第 12、24 周观察硝酸甘油使用人群的停减情况：停药（治疗后完全停药），减量（治疗后较基线药物用量减少 50% 以上），不变（治疗后药物用量减少不足 50%）。（4）心电图变化：显效（心电图恢复至“大致正常”或达到“正常心电图”），有效[ST 段的降低，以治疗后回升 0.05 mV 以上，但未达正常水平，在主要导联倒置 T 波改变变浅（达 25% 以上者），或 T 波由平坦变为直立，房室或室内传导阻滞改善者]，无效（心电图基本与基线相同），加重[ST 段较治疗前降低 0.05 mV 以上，在主要导联倒置 T 波加深（达 25% 以上）或直立 T 波变平坦，平坦 T 波变倒置，以及出现异位心律、房室传导阻滞或室内传导阻滞]。

8.2 安全性评价 将至少服用 1 次研究药品、具有用药后安全性评价数据的病例列入安全性分析集（SS），观察并记录用药期间 3 组患者的：（1）不良事件发生率：记录主要不良心血管事件（major adverse cardiovascular events, MACE），主要包括死亡、非致命性心肌梗死、卒中等；不良事件发生率（%）= 发生例数 / 每组进入安全数据集（SS）的总例数 × 100%；（2）生命体征（静息 5 min 的血压、体温、呼吸、心率）；（3）实验室检查：血常规、尿常规、血清生化、常规 12 导联心电图。

9 统计学方法 采用 SAS 9.4 统计分析软件进行数据处理。定量指标的描述为 $\bar{x} \pm s$ 。分类指标的描述用各类的例数及百分数。计数资料组间比较采用 χ^2 检验或连续校正 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法；正态分布的计量资料组间比较采用成组 t 检验；非正态分布的计量资料组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。若疗效判断缺失，则采用上 1 次观测评分进行结转。

结 果

1 病例流程图（图 1） 本研究共入组 395 例，其中芳香温通组 132 例，脱落 11 例（8.33%），剔除 1 例误纳，未完成试验 12 例（9.09%）；活血化瘀组 131 例，脱落 10 例（7.63%），剔除 3 例误纳，未完成试验 13 例（9.92%）；益气活血组 132 例，脱落

17 例（12.88%），剔除 1 例误纳，未完成试验 18 例（13.64%）。3 组共计脱落 38 例，因误纳剔除 5 例，共 352 例完成试验。另因服用影响疗效评价的化药或治疗剔除芳香温通组 3 例，活血化瘀组 5 例，益气活血组 13 例，最终共有 331 例纳入 PPS 集分析，其中芳香温通组 117 例，活血化瘀组 113 例，益气活血组 101 例；其中基线次症分数 ≥ 4 分芳香温通组 78 例，活血化瘀组 82 例，益气活血组 69 例。3 组脱落的原因多为失访、低耐受和依从性差，3 组剔除脱落率差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。

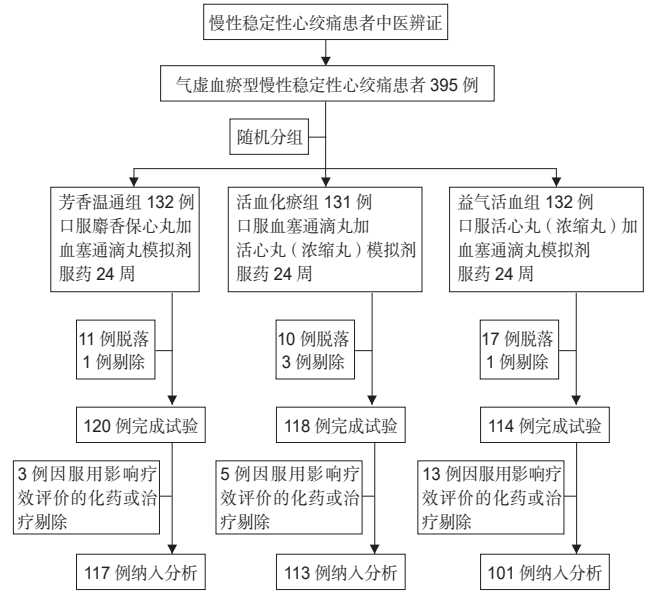


图 1 病例流程图

2 3 组中医证候疗效判定结果比较（表 2） 用药 24 周后，3 组间总有效率差异有统计学意义（ $\chi^2 = 10.77$, $P < 0.05$ ）；其中益气活血组总有效率高于活血化瘀组和芳香温通组（ $\chi^2 = 7.6634$ 、 9.9652 , $P = 0.0056$ 、 0.0016 ），活血化瘀组总有效率与芳香温通组比较，差异无统计学意义（ $\chi^2 = 0.1658$, $P = 0.6839$ ）。

3 组亚组中医证候疗效判定结果比较（表 3） 用药 24 周后，以次症基线分数 ≥ 4 分为亚组，3 组亚组总有效率比较，差异有统计学意义（ $\chi^2 = 16.1348$, $P = 0.0003$ ）；其中益气活血组次症有效率高于芳香温通组和活血化瘀组（ $\chi^2 = 14.5897$ 、 12.7871 ，

表 2 3 组中医证候疗效判定结果比较 [例 (%)]

组别	例数	显效	有效	无效	加重	总有效
芳香温通	117	42 (35.90)	39 (33.33)	36 (30.77)	2 (1.71)	81 (69.23)
活血化瘀	113	38 (33.63)	43 (38.05)	32 (28.32)	3 (2.65)	81 (71.68)
益气活血	101	45 (44.55)	43 (42.57)	13 (12.87)	1 (0.99)	88 (87.13) * Δ

注：与芳香温通组比较，* $P < 0.01$ ；与活血化瘀组比较， $\Delta P < 0.01$

$P=0.0007$ 、 0.0017), 活血化瘀组次症有效率与芳香温通组比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2=0.3792$, $P=0.8273$)。

3 3组亚组治疗前后 6 min 步行总距离比较(表 4) 用药 24 周后, 对次症基线分数 ≥ 4 分的患者进行亚组分析, 与基线比较, 3 组亚组 6 min 步行总距离均增加 ($P<0.01$); 与芳香温通组和活血化瘀组比较, 益气活血组 6 min 步行总距离前后差值更明显 ($P<0.05$)。

4 3 组心绞痛严重程度分级及每周心绞痛发作次数比较(表 5) 随着用药时间的延长, 3 组心绞痛严重程度Ⅱ级和Ⅲ级的例数及每周心绞痛发作次数均不同比例减少。用药 24 周后, 与基线比较, 3 组心绞痛严重程度、心绞痛发作次数均降低 ($P<0.01$); 用药

24 周后, 3 组心绞痛严重程度、心绞痛发作次数比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。

5 3 组西雅图心绞痛量表评分比较(表 6) 与基线比较, 各组 SAQ 各维度评分均增加 ($P<0.01$), 用药 24 周后, 3 组 SAQ 各维度评分比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。

6 3 组用药 12、24 周后硝酸甘油停减情况比较(表 7) 用药 12、24 周后, 3 组硝酸甘油停减率比较, 差异有统计学意义 ($\chi^2=10.2776$ 、 10.5598 , $P=0.0360$ 、 0.0320); 益气活血组 12、24 周硝酸甘油停减率均高于活血化瘀组 ($\chi^2=8.3624$ 、 4.6102 , $P=0.0038$ 、 0.0318), 而与芳香温通组比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2=1.7672$ 、 1.3399 , $P=0.1837$ 、 0.2471)。

表 3 3 组亚组中医证候疗效判定结果比较 [例 (%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
芳香温通	78	25 (32.05)	21 (26.92)	32 (41.03)	46 (58.97)
活血化瘀	82	30 (36.59)	20 (24.39)	32 (39.02)	50 (60.98)
益气活血	69	36 (52.17)	24 (34.78)	9 (13.04)	60 (86.96)* [△]

注: 与芳香温通组比较, * $P<0.01$; 与活血化瘀组比较, [△] $P<0.01$

表 4 3 组亚组治疗前后 6 min 步行总距离比较 (m, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	基线	第 24 周	前后差值 (后 - 前)
芳香温通	78	428.76 $\pm$ 88.88	445.89 $\pm$ 80.87*	16.09 $\pm$ 41.24
活血化瘀	82	421.18 $\pm$ 92.82	437.45 $\pm$ 93.76*	17.79 $\pm$ 69.09
益气活血	69	413.95 $\pm$ 94.76	458.07 $\pm$ 88.00*	39.33 $\pm$ 45.64 [△] [▲]

注: 与本组基线比较, * $P<0.01$; 与芳香温通组比较, [△] $P<0.05$; 与活血化瘀组比较, [▲] $P<0.05$

表 5 3 组心绞痛严重程度分级及每周心绞痛发作次数比较

组别	例数	时间	心绞痛严重程度分级 [例 (%)]			每周心绞痛 发作次数 (次, $\bar{x} \pm s$)
			Ⅰ级	Ⅱ级	Ⅲ级	
芳香温通	117	基线	48 (41.03)	64 (54.70)	5 (4.27)	2.20 $\pm$ 1.84
		第 24 周	84 (71.79)*	33 (28.21)*	0 (0.00)*	0.62 $\pm$ 0.90*
活血化瘀	113	基线	49 (43.36)	57 (50.44)	7 (6.19)	2.08 $\pm$ 1.60
		第 24 周	87 (76.99)*	26 (23.01)*	0 (0.00)*	0.52 $\pm$ 0.64*
益气活血	101	基线	43 (42.57)	50 (49.50)	8 (7.92)	2.03 $\pm$ 1.34
		第 24 周	72 (71.29)*	28 (27.72)*	1 (0.99)*	0.64 $\pm$ 0.78*

注: 与本组基线比较, * $P<0.01$

表 6 3 组西雅图心绞痛量表评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	PL 评分	AS 评分	AF 评分	TS 评分	DP 评分
芳香温通	117	基线	54.68 $\pm$ 15.26	51.92 $\pm$ 13.60	72.05 $\pm$ 16.74	63.60 $\pm$ 14.05	53.06 $\pm$ 19.19
		第 24 周	62.47 $\pm$ 12.76*	75.21 $\pm$ 22.14*	90.43 $\pm$ 12.55*	76.07 $\pm$ 13.90*	64.74 $\pm$ 14.03*
活血化瘀	113	基线	54.89 $\pm$ 15.01	49.56 $\pm$ 14.17	72.57 $\pm$ 15.69	62.78 $\pm$ 16.37	52.58 $\pm$ 20.26
		第 24 周	62.42 $\pm$ 12.77*	77.65 $\pm$ 21.74*	90.09 $\pm$ 12.21*	76.78 $\pm$ 16.35*	65.12 $\pm$ 14.96*
益气活血	101	基线	54.13 $\pm$ 15.58	50.25 $\pm$ 14.79	73.17 $\pm$ 16.37	63.02 $\pm$ 15.21	50.08 $\pm$ 22.19
		第 24 周	61.34 $\pm$ 12.91*	74.26 $\pm$ 19.83*	89.90 $\pm$ 13.08*	76.12 $\pm$ 14.97*	63.04 $\pm$ 14.55*

注: 与本组基线比较, * $P<0.01$

表 7 3 组用药 12、24 周后硝酸甘油停减情况比较 [例 (%)]

组别	例数	时间	停药	减量	不变	总停减率
芳香温通	48	第 12 周	32 (66.67)	9 (18.75)	7 (14.58)	41 (85.42)
		第 24 周	31 (64.58)	9 (18.75)	8 (16.67)	40 (83.33)
活血化瘀	46	第 12 周	20 (43.48)	14 (30.43)	12 (26.09)	34 (73.91)
		第 24 周	23 (50.00)	11 (23.91)	12 (26.09)	34 (73.91)
益气活血	44	第 12 周	27 (62.79)	14 (32.56)	2 (4.65)	41 (95.35) *
		第 24 周	37 (84.09)	4 (9.09)	3 (6.82)	41 (93.18) *

注: 益气活血组第 12 周有 1 例数据缺失; 与活血化瘀组第 24 周比较, * $P<0.05$

7 3 组心电图疗效比较 (表 8) 用药 24 周后, 3 组心电图疗效总有效率比较, 差异有统计学意义 ($P=0.0331$); 益气活血组心电图疗效总有效率高于芳香温通组和活血化瘀组 ($\chi^2=7.6142$ 、 6.5211 , $P=0.0058$ 、 0.0109), 芳香温通组与活血化瘀组心电图疗效总有效率比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2=0.0407$, $P=0.8401$)。

8 安全性分析 (表 9) 本试验共 387 例受试者进入 SS 集, 结果表明 3 组不良事件发生率、不良反应发生率、严重程度及导致脱落的情况组间比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。其中芳香温通组不良事件主要表现为: 尿路感染、神经炎、房颤等; 活血化瘀组不良事件主要表现为: 尿路感染、恶心、消化道出血等, 其中 1 例因急性心肌梗死死亡; 益气活血组不良事件主要表现为: 尿路感染、恶心、上呼吸道感染等。对症治疗症状均消失, 经临床判定与试验药物肯定无关或可能无关。除活血化瘀组发生 1 例急性心肌梗死死亡外, 芳香温通组和益气活血组均未发生 MACE 事件。3 组治疗前后各项生命体征均正常, 实

实验室检查及常规 12 导联心电图组间差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。

讨 论

中医学认为, 冠心病的证候多本虚标实, 中医证候分型以气虚血瘀、气虚痰瘀、气阴两虚兼血瘀最多见 [2]。气虚血瘀因气虚无力行血而致血行瘀滞, 甚至瘀阻不行, 治法宜益气活血。本研究通过中医学辨证, 纳入气虚血瘀型慢性稳定性心绞痛患者, 本着“公认、择优”的原则, 选择冠心病临床推荐的, 且临床适应症、形状大小与活心丸 (浓缩丸) 相似的口服制剂为阳性对照药物, 最终选择芳香温通代表药麝香保心丸和活血化瘀代表药血塞通滴丸为阳性对照。旨在证实活心丸 (浓缩丸) 对气虚血瘀型慢性稳定性心绞痛患者的有效性, 以便临床精准施治。麝香保心丸以温通为主, 能开窍辟秽, 主要用于气滞血瘀所致的心绞痛; 血塞通滴丸擅能活血化瘀, 用于治疗心血瘀阻导致的心绞痛; 活心丸 (浓缩丸) 补中有散、通补相合, 主温心气、散瘀血, 而具有益气活血、温经通脉之功,

表 8 3 组心电图疗效比较 [例 (%)]

组别	例数	显效	有效	无效	加重	总有效
芳香温通	117	14 (12.73)	37 (33.64)	55 (50.00)	4 (3.64)	51 (46.37)
活血化瘀	113	12 (11.32)	38 (35.85)	48 (45.28)	8 (7.55)	50 (47.17)
益气活血	101	21 (22.34)	41 (43.62)	30 (31.91)	2 (2.13)	62 (65.96) * Δ

注: 与芳香温通组同期比较, * $P<0.01$; 与活血化瘀组同期比较, $\Delta P<0.05$

表 9 安全性分析

组别	例数	不良事件	不良反应	严重不良事件	严重不良反应	重要不良事件	导致脱落的不良事件	导致脱落的不良反应
芳香温通 131	例次	52	8	7	1	9	4	4
	例数	35	4	7	1	7	2	2
	发生率 (%)	26.72	3.05	5.34	0.76	5.34	1.53	1.53
活血化瘀 127	例次	41	4	10	0	5	3	3
	例数	28	2	9	0	3	1	1
	发生率 (%)	22.05	1.57	7.09	0	2.36	0.79	0.79
益气活血 129	例次	48	3	10	0	5	6	2
	例数	35	3	10	0	5	6	2
	发生率 (%)	27.13	2.33	7.75	0	3.88	4.65	1.55

注: 不良反应为与研究药物肯定相关、很可能有关、可能有关的不良事件; 重要不良事件为减少剂量、暂停用药、停止用药的非严重不良事件

适用于冠心病慢性稳定性心绞痛（气虚血瘀证）。

现代药理研究表明，活心丸（浓缩丸）可明显增强左心的收缩能力，具有改善心功能的作用，并能有效改善心肌缺血、抑制心肌纤维化、改善心功能不全、保护损伤心肌并减少梗死面积^[11-14]。方中人参、附子为君药，人参有效成分有正性肌力、抗心律失常、保护心肌和扩张血管等药理作用；附子与人参配伍后，强心作用增强，能明显改善心肌舒张功能，改善血液流变学，从而发挥抗心力衰竭及心律失常的作用^[15]。临床研究表明，活心丸（浓缩丸）能显著改善冠心病慢性稳定性心绞痛患者的临床症状，并对有心肌梗死病史和慢性心力衰竭患者的生活质量有明显改善作用^[5, 16]。

6 min 步行试验是评估心血管病患者运动耐量与心脏负荷作用及程度的观察指标之一。气虚血瘀型冠心病患者中心悸气短、神疲乏力等次症分数较高的患者，一般存在运动耐量和心脏负荷下降的情况，因此本研究以次症基线 ≥ 4 分为亚组，以 6 min 步行总距离及用药前后差值为评价指标，证实了活心丸（浓缩丸）可以较大程度改善气虚血瘀型冠心病患者的心脏负荷。

综上所述，本研究在冠心病中医证候流行病学基础上，通过辨证论治，证实了活心丸（浓缩丸）对气虚血瘀型慢性稳定性心绞痛患者有较好治疗效果，并具有较高的安全性，可作为治疗和预防的推荐药物进行使用。本研究也通过对比和分析不同类型中成药对同一证型疾病的治疗效果，证实中医“辨证论治”原则在指导临床用药中的重要价值。

利益冲突：无。

参 考 文 献

- [1] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2020 概要 [J]. 中国循环杂志, 2021, 36 (6): 251-545.
- [2] 刘超, 黄明艳, 陈光, 等. 冠心病中医证候研究进展 [J]. 中国中医药信息杂志, 2020, 27 (5): 137-141.
- [3] 中华医学会心血管病学分会. 稳定性冠心病诊断与治疗指南 [J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46 (9): 680-694.
- [4] 国家药品监督管理局药品审评中心. 中药、天然药物治疗冠心病心绞痛临床研究技术指导原则 [EB/OL]. [2011-12-08]. https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfop_gezdyzldCODE=20213889cc86895770803c024c93c19a.
- [5] 沈绍功, 王承德, 闫希军主编. 中医心病诊断疗效与用药规范 [M]. 北京: 北京出版社, 2002: 4.
- [6] 梁晓鹏, 郭彩霞, 马杰, 等. 活心丸（浓缩丸）治疗冠心病稳定性心绞痛的多中心、随机、双盲、安慰剂对照临床研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38 (3): 289-294.
- [7] 胡有志, 石杰, 向楠, 等. 血塞通滴丸治疗冠心病心绞痛（心血瘀阻证）临床研究 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2004, 9 (10): 1168-1171.
- [8] 秦志福. 麝香保心丸治疗冠心病新进展 [J]. 中医研究, 2012, 25 (3): 68-76.
- [9] 陈峰, 夏结来主编. 临床试验统计学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 37-40.
- [10] Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, et al. ATS Statement: guidelines for the Six-Minute Walk Test [J]. Am J Respi Crit Care Med, 2002, 166 (1): 111-117.
- [11] Peng MZ, Yang ML, Shen AL, et al. Huoxin Pill attenuates cardiac fibrosis by suppressing TGF- β 1/Smad2/3 pathway in isoproterenol-induced heart failure rats [J]. Chin J Integr Med, 2021, 27 (6): 424-431.
- [12] Chu J, Zhou X, Peng M, et al. Huoxin Pill attenuates cardiac inflammation by suppression of TLR4/NF- κ B in acute myocardial ischemia injury rats [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2020-07-09, DOI: 10.1155/2020/7905902.
- [13] Peng M, Yang M, Lu Y, et al. Huoxin Pill inhibits isoproterenol-induced transdifferentiation and collagen synthesis in cardiac fibroblasts through the TGF- β /Smads pathway [J]. J Ethnopharmacol, 2021, 15 (275): 114061.
- [14] Shen Z, Shen A, Chen X, et al. Huoxin pill attenuates myocardial infarction-induced apoptosis and fibrosis via suppression of p53 and TGF- β 1/Smad2/3 pathways [J]. Biomed Pharmacother, 2020, 130: 110618.
- [15] 杜晓楠, 宋晨薇, 王晓峰. 中成药治疗心力衰竭的研究进展 [J]. 中成药, 2017, 39 (4): 794-799.
- [16] 段文慧, 徐浩, 王翠萍, 等. 活心丸（浓缩丸）治疗冠心病稳定性心绞痛气虚血瘀证一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照临床研究 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2016, 8 (9): 1110-1115.

(收稿: 2021-07-15 在线: 2022-04-27)

责任编辑: 白 霞