

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2024.21.010

维药养心达瓦依米西克蜜膏治疗稳定型心绞痛 气滞血瘀证 279 例

——一项随机、双盲、阳性药对照、多中心临床研究

姜丙华¹, 范立华², 王晓峰³, 宋颖民⁴, 张彦来⁵, 乔松彦⁶, 董静⁷, 靳丽华⁸,
丁艳萍⁹, 买尼沙·买买提¹⁰, 赵继先¹¹, 高东升¹², 赵秋平¹³, 关玲霞¹⁴,
孙鸿彬¹⁵, 林梅瑟¹⁶, 王恒亮¹⁷, 李军¹⁸✉

1. 山东中医药大学第二附属医院, 山东省济南市经八路1号, 250001; 2. 河南中医药大学第三附属医院; 3. 新疆维吾尔自治区中医医院; 4. 河南省漯河市中医院; 5. 河南省周口市中医院; 6. 河南省南阳市中医院; 7. 陕西中医药大学第二附属医院; 8. 辽宁省丹东市第一医院; 9. 河南省洛阳市中医院; 10. 新疆维吾尔自治区维吾尔医医院; 11. 湖北省十堰市人民医院; 12. 河南省洛阳市第二中医院; 13. 河南省阜外华中心血管病医院; 14. 河南省驻马店市中医院; 15. 河南省平顶山市第二人民医院; 16. 浙江省温州市中医院; 17. 河南省新乡市中心医院; 18. 中国中医科学院广安门医院

[摘要] **目的** 观察维药养心达瓦依米西克蜜膏治疗稳定型心绞痛气滞血瘀证的临床疗效和安全性。**方法** 采用随机、双盲、阳性药对照、多中心的临床研究方法, 将370例稳定型心绞痛气滞血瘀证患者按照3:1比例分为治疗组279例, 对照组91例。治疗组给予养心达瓦依米西克蜜膏(每次3g)和血府逐瘀胶囊模拟剂(每次2.4g)口服, 对照组给予血府逐瘀胶囊(每次2.4g)和养心达瓦依米西克蜜膏模拟剂(每次3g)口服, 均每天2次, 疗程为12周。两组主要疗效指标为心绞痛症状疗效, 次要疗效指标包括治疗前后心绞痛单项症状评分(发作次数、发作持续时间、疼痛程度及硝酸甘油服用量评分)和心绞痛症状总积分, 硝酸甘油服用量, 平板运动试验的运动持续时间及DUKE(杜克)评分的患者分布情况, 西雅图心绞痛量表评分(包括躯体活动受限程度、心绞痛稳定状态、心绞痛发作情况、治疗满意程度、疾病认知程度5个维度), 并观察治疗后中医证候疗效和中医单项症状疗效, 通过血常规、尿常规、肝功能、肾功能、空腹血糖、心电图、不良事件发生情况等评估安全性。**结果** 治疗组心绞痛症状疗效总有效率为71.68%(200/279), 明显高于对照组的总有效率51.65%(47/91, $P<0.01$); 治疗组中医证候疗效愈显率为53.05%(148/279), 明显高于对照组的愈显率25.27%(23/91, $P<0.01$)。与本组治疗前比较, 治疗后两组心绞痛发作次数评分、发作持续时间评分及疼痛程度评分, 心绞痛症状总积分, 硝酸甘油服用量均降低, 且治疗组治疗后上述指标改善程度均优于对照组; 治疗后两组躯体活动受限程度、心绞痛稳定状态、心绞痛发作情况、治疗满意程度、疾病认知程度评分均升高, 且治疗组治疗后在升高心绞痛稳定状态、心绞痛发作情况、治疗满意程度评分方面优于对照组($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。治疗后治疗组中医单项症状胸痛、胸闷、心悸、气短、神疲乏力有效率均高于对照组($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。两组治疗前后平板运动试验的运动持续时间和DUKE评分的患者分布情况比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗组有66例(23.66%)不良事件发生, 对照组有16例(17.58%)不良事件发生, 两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 维药养心达瓦依米西克蜜膏治疗稳定型心绞痛气滞血瘀证患者能有效改善心绞痛症状, 降低心绞痛的发作次数、发作持续时间、疼痛程度, 减少硝酸甘油使用量, 改善中医临床症状, 且安全性较好。

[关键词] 稳定型心绞痛; 气滞血瘀证; 养心达瓦依米西克蜜膏; 平板运动试验; 西雅图心绞痛量表

基金项目: 国家科技重大专项(民口)课题(2018ZX09303-021)

✉ 通讯作者: gamyylj@163.com

稳定型心绞痛是冠心病的常见类型，心脏供血在静息状态下尚能维持，在运动、情绪激动等心脏负荷增加的情况下，可能出现心绞痛表现，甚至引发心肌梗死，严重影响患者的生活质量^[1]。现代医学主要采用抗血小板、降脂、扩张冠状动脉等药物治疗方式，在一定程度上可以控制稳定型心绞痛的症状和疾病进展，但存在副作用、药物抵抗等问题，还有部分患者用药后心绞痛症状未能得到有效控制^[2]。该病属于中医学“胸痹”“心痛”范畴，病位在心，基本证候为血瘀，主要病机包括气虚、气滞和血瘀^[3]。维吾尔药（简称维药）是中医药的重要组成部分^[4]。维药养心达瓦依米西克蜜膏来源于维吾尔古籍，具有活血化瘀、镇静安神、补脑强心等功效，是维吾尔医临床治疗冠心病的常用药物，且疗效较好，安全可靠^[5]。另该药为蜜膏，口感好，有利于提高患者长期服用的依从性。我们临床中发现，该药能明显改善稳定型心绞痛气滞血瘀证患者的临床症状，但缺乏有力的循证依据。因此，本研究拟观察养心达瓦依米西克蜜膏治疗稳定型心绞痛气滞血瘀证的有效性及安全性，为其广泛运用于稳定型心绞痛的治疗提供证据支持。本研究已通过中国中医科学院广安门医院伦理委员会审批（审批号：2019-151-YW）。

1 临床资料

1.1 诊断标准

稳定型心绞痛的诊断标准参照《稳定性冠心病诊断与治疗指南》^[1]和2013年欧洲心脏病协会（ESC）发布的稳定型冠状动脉疾病管理指南^[6]拟定：症状表现为胸骨后不适，大多持续3~5 min，休息或含服硝酸酯类药物可缓解，劳累或情绪激动可诱发，病程稳定在1个月以上；同时符合以下任意一项：既往有心肌梗死病史超过3个月；有冠状动脉支架植入史或搭桥史；冠状动脉造影提示至少一支冠状动脉狭窄且管腔狭窄 $\geq 50\%$ ，或冠状动脉CT血管造影（CTA）提示冠状动脉管腔狭窄 $\geq 50\%$ 或中度以上；由心肌核素检查或运动平板心电图确诊为冠心病。

稳定型心绞痛气滞血瘀证中医辨证标准参照《中药、天然药物治疗冠心病心绞痛临床研究技术指导原则》^[7]拟定，主症：胸痛，胸闷；次症：胸胁胀满，心悸，气短，口唇紫暗，神疲乏力，头晕；舌脉：舌暗，脉涩。具有主症1项+次症至少2项，结合舌脉，即可诊断。

1.2 纳入标准

1) 符合上述诊断及中医辨证标准，年龄18~79岁；2) 根据加拿大心血管学会（CCS）的心绞痛严重程度分级标准^[8]，心绞痛严重程度属I~III级；3) 自愿参与本研究并签署知情同意书。

1.3 排除标准

1) 重度心肺功能不全，如美国纽约心脏病学会（NYHA）心功能分级属III、IV级或肺功能重度异常；2) 高血压病控制不良（收缩压 ≥ 160 mmHg或舒张压 ≥ 100 mmHg）；3) 合并肝肾功能损害[丙氨酸氨基转移酶（ALT）、门冬氨酸氨基转移酶（AST） \geq 正常值上限的1.5倍，或肌酐（Cr） $>$ 正常值上限]及造血系统等严重原发性疾病；4) 应用心脏起搏器；5) 计划妊娠或妊娠期、哺乳期妇女；6) 过敏体质或对研究所用药物过敏；7) 近1个月内参加其他临床研究；8) 根据研究者判断，认为不宜参加本研究，如病情可能进展；9) 出现其他原因影响心电图ST-T改变，如心肌梗厚、左束支传导阻滞等；10) 冠状动脉介入手术治疗后3个月内。

1.4 脱落标准

1) 经研究者判断患者需退出本研究，如发生严重不良反应、患者依从性差等；2) 患者自行退出。

1.5 剔除标准

1) 误纳入；2) 无任何用药后记录。

1.6 一般资料

于2020年4月3日至2021年9月16日纳入18家医院稳定型心绞痛气滞血瘀证患者370例。其中，山东中医药大学第二附属医院48例、河南省漯河市中医院44例、河南中医药大学第三附属医院32例、河南省南阳市中医院32例、河南省周口市中医院32例、河南省洛阳市中医院24例、辽宁省丹东市第一医院24例、陕西中医药大学第二附属医院24例、河南省洛阳市第二中医院16例、新疆维吾尔自治区中医医院16例、新疆维吾尔自治区维吾尔医医院16例、湖北省十堰市人民医院16例、中国中医科学院广安门医院15例、河南省阜外华中心血管病医院8例、河南省驻马店市中医院8例、河南省平顶山市第一人民医院7例、浙江省温州市中医院6例、河南省新乡市中心医院2例。

治疗组279例，年龄32~78岁，病程3~264个月；对照组91例，年龄31~77岁，病程3~252个月。表1示，两组患者一般资料比较差异均无统计学意义（ $P>0.05$ ），具有可比性。

表 1 两组稳定型心绞痛气滞血瘀证患者一般资料比较

Table 1 Baseline comparison between the two groups of patients with stable angina pectoris of qi stagnation and blood stasis syndrome

项目	治疗组 (279 例)	对照组 (91 例)
平均年龄/岁, $\bar{x} \pm s$	58.88 ± 9.33	59.59 ± 9.01
平均病程/个月, $\bar{x} \pm s$	41.91 ± 46.68	48.34 ± 58.05
性别/例 (%)		
男	159 (56.99)	54 (59.34)
女	120 (43.01)	37 (40.66)
民族/例 (%)		
汉族	261 (93.55)	85 (93.41)
其他民族	18 (6.45)	6 (6.59)
治疗史/例 (%)		
无	50 (17.92)	23 (25.27)
有	229 (82.08)	68 (74.73)
既往史/例 (%)		
无	86 (30.82)	28 (30.77)
有	190 (68.10)	61 (67.03)
信息未采集	3 (1.08)	2 (2.20)
过敏史/例 (%)		
无	256 (91.76)	85 (93.41)
有	22 (7.89)	6 (6.59)
信息未采集	1 (0.36)	0

2 方法

2.1 研究设计方案

本研究采用区组随机、双盲双模拟、阳性药对照、多中心临床研究的设计方案。阳性对照药遵循“公认、同类、择优”原则，选择功能主治与所研究药物相近的血府逐瘀胶囊。根据《中药品种保护指导原则》^[9]有关规定，治疗组病例数一般不少于 300 例，多个病证的每个主要病证病例数一般不少于 60 例。根据养心达瓦依米西克蜜膏功能主治，拟对稳定型心绞痛和失眠两个适应症进行观察，且以稳定型心绞痛为主要适应症，本文仅报道稳定型心绞痛的相关研究结果。以患者治疗 12 周后的心绞痛症状疗效为主要疗效指标，既往临床研究^[10]结果显示，常规西药联合养心达瓦依米西克蜜膏口服的总有效率为 94%；前期预实验结果显示，常规西药联合血府逐瘀胶囊口服的总有效率为 86.67%。据此设置 $\alpha=0.05$, $1-\beta=0.8$, 参照样本量计算公式^[11]: $n = \frac{P_1 \times (100 - P_1) + P_2 \times (100 - P_2)}{(P_2 - P_1)^2} \times f(a, \beta)$ 。计算出治疗组的最小样本量为 237 例，并将治疗组和对照组的比例设为 3:1，则对照组的最小样本量为 79 例。考虑研究过程中脱落率（以不超过

20% 计算），最终治疗组至少需 288 例患者，对照组至少需 96 例患者，共 384 例。

采用 SAS 9.1.3 软件，按各医院的病例分配数及随机比例生成随机数字分组表。将随机确定的各医院分配的药物编号，每一医院分配相互衔接的连续编码药物。随机号采用不透光信封密闭，由各医院集中管理，由药物管理员按每位患者就诊先后顺序和药物编号从小到大顺序逐例发药。

本研究采用双盲设计原则。设盲工作由临床研究负责单位的负责人与申办单位及统计人员共同完成。制作养心达瓦依米西克蜜膏和血府逐瘀胶囊的模拟剂，模拟剂的外观、形状、重量、包装等均与试验药物一致，不含有效成分，符合安慰剂制备要求，并附药检报告；所有模拟剂均符合质量要求，由新疆维吾尔药业有限责任公司按盲法要求负责提供。由不参与临床研究的人员根据已产生的随机分配表对试验药物及模拟剂进行编盲，按照双盲临床研究规范化操作步骤，对试验药物和相应的模拟剂进行重新包装和分配（包括应急信件），每组药物编号内服药信息包括养心达瓦依米西克蜜膏+血府逐瘀胶囊模拟剂或养心达瓦依米西克蜜膏模拟剂+血府逐瘀胶囊。应急信件为密闭不透光信封，上印有药物编号和遇紧急情况揭盲的规定。如果拆阅，需注明拆阅者、拆阅日期、原因等，并在病例报告中记录。信封内则印有该患者的服药信息及应立即汇报的单位和地址。

2.2 治疗方法

所有入组患者在随机分组之前（即导入期），先给予养心达瓦依米西克蜜膏模拟剂口服 2 周。目的：1) 排除依从性差的患者；2) 识别对模拟剂可能有反应的患者；3) 产生一个洗脱期的功能。

导入期后治疗组给予养心达瓦依米西克蜜膏（每袋 3 g，批号：0190949，新疆维吾尔药业有限责任公司；由人工麝香、檀香、紫檀香、沉香、薰鲁香、西红花、牛舌草花、肉桂、盒果藤、苹果、余甘子、马齿苋子、松萝、欧矢车菊根、芫荽子、玫瑰花、豆蔻、小檗果、大叶补血草、金箔、银箔、琥珀、蚕茧、香青兰、珍珠、天竺黄组成），同时给予血府逐瘀胶囊模拟剂（每粒 0.4 g，批号：9191110，新疆维吾尔药业有限责任公司；每粒含焦糖色 0.02 g、牛奶巧克力棕 0.0004 g、柠檬黄 0.0008 g、糊精 0.4 g、聚维酮 K₃₀ 0.02 g、二氧化硅 0.008 g、滑石粉 0.008 g）。

对照组给予血府逐瘀胶囊（每粒 0.4 g，批号：

I03055, 天津宏仁堂药业有限公司; 由柴胡、当归、生地黄、赤芍、红花、炒桃仁、麸炒枳壳、甘草、川芎、牛膝、桔梗组成), 同时给予养心达瓦依米西克蜜膏模拟剂(每袋 3 g, 批号: 9191110, 新疆维吾尔药业有限责任公司; 每袋含焦糖色 0.0205 g、牛奶巧克力棕 0.0005 g、蜂蜜 2.0436 g、糊精 0.3066 g、玉米淀粉 0.3066 g、蔗糖 0.3066 g、苯甲酸钠 0.0062 g、羟苯乙酯 0.0013 g)。

养心达瓦依米西克蜜膏及其模拟剂口服方法为每次 1 袋、每天 2 次, 血府逐瘀胶囊及其模拟剂口服方法为每次 6 粒、每天 2 次, 疗程均为 12 周。

除试验药物外, 心绞痛发作时可应用由本研究统一提供的硝酸甘油片缓解症状。对于纳入前已经应用治疗冠心病的药物, 如抗血小板药物、血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素 II 受体拮抗剂、他汀类降脂药、钙离子拮抗剂、 β 受体阻滞剂、长效硝酸酯类等药物, 可继续原药物及其剂量的使用, 不得调整, 且需记录用法用量。但研究期间禁止加用除上述情况外的其他对稳定型心绞痛有治疗作用的中药或西药。

2.3 观察指标与方法

2.3.1 主要疗效指标 以心绞痛症状疗效为主要疗效指标。参照《中药、天然药物治疗冠心病心绞痛临床研究技术指导原则》^[7] 拟定评分标准, 治疗前后对心绞痛发作次数、发作持续时间、疼痛程度及硝酸甘油服用量进行评分。发作次数: 无计 0 分, 每周发作 2~6 次计 2 分, 每天发作 1~3 次计 4 分, 每天发作 4 次及以上计 6 分; 发作持续时间: 无计 0 分, 每次疼痛持续 ≤ 5 min 计 1 分, 每次疼痛持续 > 5 min 但 < 10 min 计 2 分, 每次疼痛持续 ≥ 10 min 计 3 分; 疼痛程度: 无计 0 分, 疼痛不重、不影响日常生活计 1 分, 疼痛较重、需服用硝酸甘油缓解计 2 分, 疼痛严重、影响日常生活(如穿衣、大便等)计 3 分; 硝酸甘油服用量: 无计 0 分, 每周服用 1~4 片计 1 分, 每周服用 5~9 片计 2 分, 每周服用 10 片及以上计 3 分。计算总积分, 即各评分总和, 得分越高提示心绞痛症状越重。

疗效判定标准: 症状或体征明显改善, 总积分减少率 $\geq 70\%$ 为显效; 症状或体征好转, 总积分减少率 $\geq 30\%$ 但 $< 70\%$ 为有效; 症状或体征无明显改善, 总积分减少率 $< 30\%$ 为无效; 症状或体征有加重, 总积分未减少为加重。总积分减少率 = (治疗前总积分 - 治疗后总积分) / 治疗前总积分 $\times 100\%$ 。总有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数 $\times 100\%$ 。

2.3.2 次要疗效指标 1) 记录治疗前后心绞痛单项症状评分(包括心绞痛发作次数、发作持续时间、疼痛程度及硝酸甘油服用量评分)、心绞痛症状总积分和硝酸甘油服用量。

2) 记录治疗前后平板运动试验的运动持续时间, 计算杜克(DUKE)评分^[12], 按照 DUKE 评分将稳定型心绞痛患者分为低风险组(≥ 5 分)、中风险组(-10~4分)、高风险组(≤ -11 分), 并比较各组患者分布情况。

3) 评估中医证候疗效: 参照《中药、天然药物治疗冠心病心绞痛临床研究技术指导原则》^[7] 拟定中医证候评分标准, 其中主症胸痛、胸闷按照无、轻度、中度、重度分别计 0、2、4、6 分; 次症中口唇紫暗、头晕按照无、有分别计 0、1 分, 胸胁胀满、心悸、气短、神疲乏力按照无、轻度、中度、重度分别计 0、1、2、3 分。计算上述所有症状评分总和作为中医证候积分。中医证候疗效判定标准: 症状或体征基本消失, 中医证候积分值减少率 $\geq 95\%$ 为临床痊愈; 症状或体征明显改善, 中医证候积分值减少率 $\geq 70\%$ 但 $< 95\%$ 为显效; 症状或体征有所好转, 中医证候积分值减少率 $\geq 30\%$ 但 $< 70\%$ 为有效; 症状或体征无明显改善, 中医证候积分值减少率 $< 30\%$ 为无效。中医证候积分值减少率(尼莫地平法) = (治疗前积分 - 治疗后积分) / 治疗前积分 $\times 100\%$ 。愈显率 = (临床痊愈例数 + 显效例数) / 总例数。

4) 评估中医单项症状疗效: 单项症状消失为临床痊愈; 单项症状明显减轻, 或症状严重程度降低 2 个级别为显效; 单项症状有所减轻, 或症状严重程度降低 1 个级别为有效; 单项症状无减轻或有加重为无效。设症状严重程度无、轻度、中度、重度分别为 0、1、2、3 级, 症状严重程度降低 2 个级别即从重度降为轻度, 以此类推。总有效例数 = 临床痊愈例数 + 显效例数 + 有效例数。单项症状有效率 = 总有效例数 / 总例数。

5) 记录治疗前后西雅图心绞痛量表评分^[13]: 包括躯体活动受限程度、心绞痛稳定状态、心绞痛发作情况、治疗满意程度、疾病认知程度 5 个维度, 每个维度分值范围为 0(最差)~100 分(最好), 得分越高提示患者生活质量及机体功能状态越好。

2.3.3 安全性评价 1) 记录治疗前后生命体征(静息 10 min 的血压、体温、呼吸、心率); 2) 血常规、尿常规、肝功能、肾功能、空腹血糖、十二导联心电图相关检查结果; 3) 不良事件发生情况,

不良事件与药物关系的判断依据《药物不良反应监察指南》^[14] 标准, 并参照不良事件严重程度分级标准^[14] 判断其严重程度, 轻度通常是一过性的且不影响正常日常活动; 中度为相当不适, 可影响到正常日常活动; 重度为无法进行正常日常活动。

2.4 统计学方法

本研究采用意向性分析原则, 选择全分析集 (FAS) 进行分析。当患者某一主要疗效数据缺失时, 若脱落病例缺失, 用前 1 次测量数据转接; 仅有 1 次测量数据, 对缺失数据用全部数据的均数补缺。采用 SAS 9.4 软件进行统计分析, 计量资料均符合正态分布以均数±标准差 ($\bar{x}\pm s$) 表示, 方差齐两两比较采用 *t* 检验, 多组间比较采用单因素方差分析, 方差不齐采用非参数秩和检验。计数资料采用频数 (%) 表示, 四格表资料或与排序无关的多联表采用卡方检验或 Fisher 确切概率法, 有序多联表采用非参数秩和检验。心绞痛症状疗效指标和中医证候疗效指标采用考虑中心效应的 CMH 卡方检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计意义。

3 结果

3.1 两组心绞痛症状疗效比较

表 2 示, 治疗组总有效率为 71.68%, 明显高于对照组的总有效率 51.65%, 差异具有统计学意义 ($\chi^2=12.13, P < 0.01$)。

表 2 两组稳定型心绞痛气滞血瘀证患者心绞痛症状疗效比较

Table 2 Comparison of the therapeutic effects on angina pectoris symptoms between the two groups of patients with stable angina pectoris of qi stagnation and blood stasis syndrome [例 (%)]

组别	例数	显效	有效	无效	加重	总有效
治疗组	279	158 (56.63)	42 (15.05)	75 (26.88)	4 (1.43)	200 (71.68)
对照组	91	23 (25.27)	24 (26.37)	41 (45.05)	3 (3.30)	47 (51.65)

表 3 两组稳定型心绞痛气滞血瘀证患者治疗前后心绞痛单项症状评分及症状总积分比较

Table 3 Comparison of single symptom scores and total scores of angina pectoris in two groups of patients with stable angina pectoris of qi stagnation and blood stasis syndrome before and after treatment (分, $\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	心绞痛发作次数 评分	心绞痛发作持续 时间评分	心绞痛疼痛程度 评分	硝酸甘油用量 评分	心绞痛症状 总积分
治疗组	治疗前	279	2.44±0.85	1.17±0.40	1.34±0.47	0.47±0.59	5.42±1.66
	治疗后	279	0.77±0.97 ^{a)} b)	0.39±0.50 ^{a)} b)	0.47±0.65 ^{a)} b)	0.40±0.68	2.03±2.45 ^{a)} c)
	治疗前后差值		-1.67±0.59 ^{b)}	-0.78±0.30 ^{b)}	-0.87±0.38 ^{b)}	-0.07±0.42	-3.39±2.50 ^{b)}
对照组	治疗前	91	2.29±0.70	1.19±0.45	1.32±0.47	0.40±0.53	5.20±1.56
	治疗后	91	1.49±0.93 ^{a)}	0.76±0.48 ^{a)}	0.87±0.63 ^{a)}	0.22±0.65	3.34±2.08 ^{a)}
	治疗前后差值		-0.80±0.56	-0.43±0.30	-0.45±0.39	-0.18±0.44	-1.86±2.03

注: a) 与本组治疗前比较, $P < 0.01$; b) 与对照组同时间比较, $P < 0.01$; c) 与对照组同时间比较, $P < 0.05$; d) 与对照组治疗前后差值比较, $P < 0.01$ 。

3.2 两组治疗前后心绞痛单项症状评分及症状总积分比较

表 3 示, 治疗前两组患者心绞痛发作次数评分、发作持续时间评分、疼痛程度评分、硝酸甘油服用量评分及心绞痛症状总积分比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。与本组治疗前比较, 除硝酸甘油服用量评分外, 治疗后两组各单项症状评分及心绞痛症状总积分均降低, 且治疗组治疗后上述各指标均低于对照组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。两组治疗前后差值比较, 除硝酸甘油服用量评分外, 治疗组上述各指标均低于对照组 ($P < 0.01$)。

3.3 两组治疗前后硝酸甘油服用量及平板运动试验结果比较

本研究进行平板运动试验的患者治疗组为 83 例, 对照组为 27 例。表 4 示, 治疗前两组患者硝酸甘油服用量及平板运动持续时间比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。与本组治疗前比较, 治疗后两组硝酸甘油服用量均降低, 且治疗组治疗后硝酸甘油服用量低于对照组 ($P < 0.05$)。两组治疗前后差值比较, 治疗组硝酸甘油服用量低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗前后两组平板运动持续时间组间和组内比较差异均无统计学意义, 治疗前后差值亦无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 5 示, 本研究进行平板运动试验 DUKE 评分的患者, 治疗组治疗前为 64 例, 治疗后为 60 例;

表 4 两组稳定型心绞痛气滞血瘀证患者治疗前后硝酸甘油用量、平板运动持续时间比较

Table 4 Comparison of nitroglycerin dosage and excise duration of treadmill test in two groups of patients with stable angina pectoris of qi stagnation and blood stasis syndrome before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	硝酸甘油用量/片	平板运动持续时间/min
治疗组	治疗前	2.21±3.93(279)	8.51±2.74(83)
	治疗后	0.27±0.99 ^{a,b)} (279)	9.12±2.98(83)
	治疗前后差值	-1.94±3.19 ^{c)}	0.26±2.12
对照组	治疗前	2.36±3.83(91)	8.83±2.88(27)
	治疗后	0.69±2.59 ^{a)} (91)	8.87±2.99(27)
	治疗前后差值	-1.67±2.35	-0.08±1.23

注: a) 与本组治疗前比较, $P < 0.05$; b) 与对照组同时时间比较, $P < 0.05$; c) 与对照组治疗前后差值比较, $P < 0.05$ 。

() 内为例数。

表 5 两组稳定型心绞痛气滞血瘀证患者治疗前后平板运动试验 DUKE (杜克) 评分分布情况比较

Table 5 Comparison of Duke treadmill score among the patients in the two groups of patients with stable angina pectoris of qi stagnation and blood stasis syndrome before and after treatment [例(%)]

组别	时间	例数	评分分布		
			低风险组 (≥5分)	中风险组 (-10~4分)	高风险组 (≤-11分)
治疗组	治疗前	64	7 (10.94)	52 (81.25)	5 (7.81)
	治疗后	60	9 (15.00)	44 (73.33)	7 (11.67)
对照组	治疗前	23	6 (26.09)	14 (60.87)	3 (13.04)
	治疗后	16	4 (25.00)	12 (75.00)	0

表 6 两组稳定型心绞痛气滞血瘀证患者中医证候疗效比较

Table 6 Comparison of TCM syndrome efficacy between two groups of patients with stable angina pectoris of qi stagnation and blood stasis syndrome [例 (%)]

组别	例数	临床痊愈	显效	有效	无效	愈显
治疗组	279	72 (25.81)	76 (27.24)	84 (30.11)	47 (16.84)	148 (53.05)
对照组	91	6 (6.59)	17 (18.68)	48 (52.75)	20 (21.98)	23 (25.27)

表 7 两组稳定型心绞痛气滞血瘀证患者中医单项症状疗效比较

Table 7 Comparison of the efficacy of single TCM symptoms in two groups of patients with stable angina pectoris of qi stagnation and blood stasis syndrome [% (总有效例数/总例数)]

组别	例数	胸痛	胸闷	心悸	气短	胸胁胀满	神疲乏力	口唇紫暗	头晕
治疗组	279	66.81	77.22	76.21	85.65	73.94	87.43	74.17	81.48
		(159/238)	(183/237)	(157/206)	(191/223)	(139/188)	(167/191)	(89/120)	(88/108)
对照组	91	42.31	49.41	62.16	75.95	64.91	75.34	71.43	69.44
		(33/78)	(42/85)	(46/74)	(60/79)	(37/57)	(55/73)	(25/35)	(25/36)
χ^2 值		14.79	22.98	5.39	3.91	1.76	5.77	0.10	2.32
P值		<0.001	<0.001	0.020	0.048	0.185	0.016	0.747	0.128

对照组治疗前为 23 例, 治疗后为 16 例。运用双侧 Fisher 确切概率法, 两组患者治疗后平板运动试验 DUKE 评分分布情况比较差异无统计学意义 ($P = 0.291$)。

3.4 两组中医证候疗效比较

表 6 示, 治疗组愈显率为 53.05%, 明显高于对照组的愈显率 25.27%, 差异具有统计学意义 ($\chi^2 = 23.86, P < 0.01$)。

3.5 两组中医单项症状疗效比较

表 7 示, 治疗组中医单项症状胸痛、胸闷、心悸、气短、神疲乏力有效率均高于对照组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 两组胸胁胀满、口唇紫暗、头晕有效率比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3.6 两组治疗前后西雅图心绞痛量表评分比较

表 8 示, 治疗前两组患者西雅图心绞痛量表中躯体活动受限程度、心绞痛稳定状态、心绞痛发作情况、治疗满意程度、疼痛认知程度评分比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。与本组治疗前比较, 治疗后两组上述各指标评分均升高, 且治疗组治疗后心绞痛稳定状态、心绞痛发作情况、治疗满意程度评分, 以及该 3 项指标的治疗前后差值均高于对照组 ($P < 0.01$); 但两组治疗后躯体活动受限程度、疾病认知程度评分, 以及该 2 项指标的治疗前后差值比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3.7 两组安全性评价结果

采用安全性数据集 (SS) 进行分析, 治疗组 279 例患者中有 66 例 (23.66%) 发生不良事件, 其

表 8 两组稳定型心绞痛气滞血瘀证患者治疗前后西雅图心绞痛量表评分比较

Table 8 Comparison of Seattle Angina Questionnaire scores between the two groups of patients with stable angina pectoris of

qi stagnation and blood stasis syndrome before and after treatment

(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	躯体活动受限程度	心绞痛稳定状态	心绞痛发作情况	治疗满意程度	疾病认知程度
治疗组	治疗前	279	50.58±14.83	52.87±14.25	63.08±18.13	60.01±14.80	40.74±18.78
	治疗后	279	60.68±13.75 ^{a)}	86.03±19.58 ^{a) b)}	90.45±13.38 ^{a) b)}	77.97±12.76 ^{a) b)}	52.87±19.08 ^{a)}
	治疗前后差值		10.06±9.82	34.41±24.07 ^{c)}	27.97±18.54 ^{c)}	17.93±16.54 ^{c)}	13.12±18.07
对照组	治疗前	91	50.77±15.09	52.75±12.61	62.53±17.10	60.31±17.46	41.12±18.33
	治疗后	91	60.05±13.83 ^{a)}	76.16±20.26 ^{a)}	82.33±15.16 ^{a)}	73.19±12.52 ^{a)}	50.97±15.73 ^{a)}
	治疗前后差值		8.76±7.89	24.13±24.09	19.07±16.57	12.31±17.67	10.66±17.42

注: a) 与本组治疗前比较, $P < 0.01$; b) 与对照组同时间比较, $P < 0.01$; c) 与对照组治疗前后差值比较, $P < 0.01$ 。

中判断与试验药物相关不良事件 2 例 (0.72%), 均判断为可能有关, 分别为血糖异常 1 例, 严重程度为轻度, 该例患者基线期血糖即异常; 急性冠脉综合征 1 例, 严重程度为重度, 可能和患者本身的疾病有关。研究期间, 治疗组患者有 5 例出现肝功能异常, 均未采取任何措施、未停药, 其中 2 例基线期即异常。对照组 91 例患者中有 16 例 (17.58%) 发生不良事件, 两组不良事件发生率比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

两组患者治疗前后生命体征指标及血常规、尿常规、肝功能、肾功能、空腹血糖、心电图检查, 组间比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

4 讨论

稳定型心绞痛可进展为不稳定型心绞痛, 甚至发生心肌梗死或猝死的风险, 故积极治疗稳定型心绞痛临床意义重大。气滞血瘀证是稳定型心绞痛的常见中医证型, 治当活血化瘀、行气止痛^[15]。心主血脉, 气滞血瘀则心脉痹阻, 发为胸痹、心痛。维吾尔医作为中医学的重要组成部分, 又不同于传统中医, 其认为各种不良因素引起体液失衡, 会导致疾病发生^[16]。维吾尔医认为, 诸多不良因素会导致体液质失衡或异常体液增多, 进而发生物质性变化, 使受异常体液质影响而产生的浓性异常体液质长期沉积在局部血管内, 从而减慢血液循环速度、促进血液沉淀, 导致心脏血液供应不足, 最终造成冠心病^[17-18]。维吾尔医将稳定型心绞痛分为异常血液质、异常黏液质、异常胆液质、异常黑胆质 4 种证型^[16]。养心达瓦依米西克蜜膏是经典维药, 在维吾尔医临床治疗中被推荐用于除异常血液质外其他 3 种证型的治疗^[16], 中医则推荐其用于气滞血瘀证的治疗^[3]。方中麝香、西红花活血化瘀; 薰鲁香活血化瘀兼行气止痛; 檀香、沉香、玫瑰花行气止痛; 豆蔻行气化湿和胃; 紫檀香清热行气; 肉桂

温通经脉, 散寒止痛; 西红花、珍珠、金箔、银箔、琥珀定惊安神; 松萝散气止痛, 除烦安神; 欧矢车菊根、大叶补血草、盒果藤、蚕茧、牛舌草花除烦安神; 马齿苋子清肝明目; 香青兰、余甘子、芫荽子、小檗果清热凉血, 健运脾胃; 苹果健运脾胃; 天竺黄清热化痰。诸药合用, 达活血化瘀、行气通络、解郁安神之功。既往临床研究显示, 养心达瓦依米西克蜜膏可改善稳定型心绞痛患者的临床症状, 提高患者生活质量^[10, 19], 但证据质量不高。基础研究表明, 该药能够缩小冠状动脉粥样硬化的面积, 降低血清低密度脂蛋白胆固醇、总胆固醇及炎症因子白细胞介素 6 的水平^[20]。

血府逐瘀胶囊源于经典名方血府逐瘀汤, 善治气滞血瘀证, 是《冠心病稳定型心绞痛中医诊疗指南》^[3]中用于治疗稳定型心绞痛气滞血瘀证的推荐药物。研究表明, 血府逐瘀胶囊能够显著减轻稳定型心绞痛的症状, 改善心电图, 提高患者生活质量且安全性高^[21-22], 故本研究选其作为阳性对照药。

本研究共纳入患者 370 例, 比估算样本量少, 但考虑本研究患者入组期间正值新型冠状病毒感染疫情, 回访不易, 且按较大脱落率 20% 计算的情况下, 病例数已接近估算样本量, 故认为本研究病例数已满足样本量需求。研究结果显示, 养心达瓦依米西克蜜膏能够显著提高心绞痛症状疗效, 在减少心绞痛发作次数及硝酸甘油服用量、缩短心绞痛发作持续时间、减轻心绞痛疼痛程度方面效果优于对照组, 且总有效率明显高于对照组。中医证候疗效方面, 养心达瓦依米西克蜜膏亦明显高于对照组, 能明显改善中医临床症状, 且在胸痛、胸闷、心悸、气短、神疲乏力单项症状上的疗效优于对照组。西雅图心绞痛量表评分结果显示, 经养心达瓦依米西克蜜膏治疗后, 各维度评分均升高, 其中在升高心绞痛稳定状态、心绞痛发作情况、治疗满意

程度评分方面优于对照组,说明该药能改善患者的生活质量。此外,本研究也观察了养心达瓦依米西克蜜膏对运动平板试验的疗效,结果显示平板运动持续时间及DUKE评分的患者分布均未达到统计学意义的差异,提示该药可能对改善运动平板试验的作用有限且对稳定型心绞痛预后的改善有限,但也可能是由于病例数较少、治疗时间较短,尚不能得出有统计学意义的结果。安全性方面,养心达瓦依米西克蜜膏总体安全性较高,未出现超预期的不良事件。

综上所述,养心达瓦依米西克蜜膏可有效改善稳定型心绞痛气滞血瘀证患者临床症状,效果优于血府逐瘀胶囊,且安全性较高。本研究亦存在以下不足:平板运动试验患者较少,且未评价运动负荷的代谢当量,对于平板运动试验的疗效还有待进一步探究;观察时间较短、病例数相对偏少,未观察养心达瓦依米西克蜜膏对于重大不良心血管事件的作用,也未观察其治疗作用对于稳定型心绞痛重要发病因素的影响,因此后续需开展时间更长、设计更严谨的临床研究来观察养心达瓦依米西克蜜膏的效果并探讨其相关作用机制。

参考文献

- [1]中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组,中华医学会心血管病学分会动脉粥样硬化与冠心病学组,中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会,等.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.
- [2]AL-LAMEE RK. Angina pectoris 2023: with and without obstructive coronary artery disease: epidemiology, diagnosis, prognosis, and treatment[J]. *Vascul Pharmacol*, 2024, 155:107285. doi:10.1016/j.vph.2024.107285.
- [3]中华中医药学会心血管病分会.冠心病稳定型心绞痛中医诊疗指南[J].中医杂志,2019,60(21):1880-1890.
- [4]全国人民代表大会常务委员会.中华人民共和国中医药法[EB/OL].(2016-12-25)[2024-07-20].https://www.samr.gov.cn/zw/zfxgk/fdzdgknr/bgt/art/2023/art_6955e10a898d449b8b8adb3b0f25f25d.html.
- [5]麦提艾力·依甘拜尔迪,穆丹,宋菲.维吾尔药养心达瓦依米西克蜜膏临床应用研究进展[J].临床医药文献电子杂志,2019,6(27):195-196.
- [6]TASK FM, MONTALESCOT G, SECHTEM U, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology[J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(38):2949-3003.
- [7]国家药品监督管理局.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].(2011-07-08)[2024-07-20].<https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gz-wj/gzwjyp/20110708113101528.html>.
- [8]葛均波,徐永健,王辰.内科学[M].9版.北京:人民卫生出版社,2018:224.
- [9]国家药品监督管理局.中药品种保护指导原则[EB/OL].(2009-02-03)[2024-07-20].<https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gz-wj/gzwjyp/20090203120001961.html>.
- [10]热比古·托乎提.维药养心达瓦依米西克蜜膏治疗稳定性心绞痛的疗效体会[J].中国社区医师(医学专业),2011,13(23):203.
- [11]王瑞平.随机对照临床试验设计中的样本量估算方法[J].上海医药,2023,44(1):48-52.
- [12]郭继鸿,陈韵岱,石亚君,等.平板运动试验临床应用的中国专家共识[J].临床心电学杂志,2023,32(6):401-408.
- [13]GARRATT AM, HUTCHINSON A, RUSSELL I, et al. The UK version of the seattle angina questionnaire (SAQ-UK): reliability, validity and responsiveness[J]. *J Clin Epidemiol*, 2001, 54(9):907-915.
- [14]高东宸.药物不良反应监察指南[M].北京:中国医药科技出版社,1996:10-12.
- [15]其其格,王伟,胡立胜,等.9790例冠心病心绞痛辨证分型文献统计分析[J].山西中医,2008,24(10):31-33.
- [16]买买提哈斯木·斯地克,买尼沙·买买提,阿斯亚·吾甫尔,等.慢性稳定性心绞痛维吾尔医诊疗指南[J].中国民族医药杂志,2008,14(9):40-41.
- [17]茹克也木·卡吾孜,阿依古力·托合提.维医辨证治疗冠心病心绞痛的研究进展[J].中国民族医药杂志,2012,18(10):38-41.
- [18]阿米娜·海比布,库尔班·艾力,阿丽娅·莫合塔尔,等.浅谈冠心病心绞痛的病因病机及维吾尔医治疗原则[J].中医临床研究,2017,9(26):15-17.
- [19]再依努热木·阿扎提.维药养心达瓦依米西克蜜膏治疗稳定性心绞痛的疗效[J].中国保健营养,2018,28(10):71.
- [20]DING Y, HE J R, LIU J, et al. Yangxin Dawayimixike honey paste inhibits atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice by attenuating blood lipids and exerting anti-inflammatory activity[J]. *Tradit Med Res*, 2022, 7(2):10-18.
- [21]王学军,田国祥,詹中群,等.血府逐瘀胶囊治疗冠心病心绞痛的Meta分析[J].中国循证心血管医学杂志,2016,8(12):1428-1434.
- [22]于鲁,李珠,王朔,等.血府逐瘀胶囊对冠心病心绞痛患者西雅图心绞痛量表评分影响的多中心前瞻性队列研究[J].中医杂志,2023,64(2):146-152.

Uyghur Medicine *Yangxin Dawayimixike Honey Paste* (养心达瓦依米西克蜜膏) in Treatment of 279 Cases Stable Angina Pectoris Patients with *Qi* Stagnation and Blood Stasis Syndrome: A Multi-center, Double-blind, Positive-controlled Randomized Clinical Trial

JIANG Binghua¹, FAN Lihua², WANG Xiaofeng³, SONG Yingmin⁴, ZHANG Yanlai⁵, QIAO Songyan⁶, DONG Jing⁷, JIN Lihua⁸, DING Yanping⁹, Mainisha·Maimaiti¹⁰, ZHAO Jixian¹¹, GAO Dongsheng¹², ZHAO Qiuping¹³, GUAN Lingxia¹⁴, SUN Hongbin¹⁵, LIN Meise¹⁶, WANG Hengliang¹⁷, LI Jun¹⁸

1. The Second Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan, 250001; 2. Third Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine; 3. Xinjiang Uygur Autonomous Region Hospital of Traditional Chinese Medicine; 4. Luohe City Hospital of Chinese Medicine, Henan Province; 5. Zhoukou City Hospital of Traditional Chinese Medicine, Henan Province; 6. Nanyang City Hospital of Traditional Chinese Medicine, Henan Province; 7. The Second Affiliated Hospital of Shanxi University of Chinese Medicine; 8. Dandong First Hospital, Liaoning Province; 9. Luoyang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Henan Province; 10. Hospital of Xinjiang Traditional Uyghur Medicine; 11. Shiyan Renmin Hospital, Hubei Province; 12. Luoyang Second Hospital of Traditional Chinese Medicine, Henan Province; 13. Fuwai Central China Cardiovascular Hospital, Henan Province; 14. Zhumadian TCM Hospital, Henan Province; 15. The Second People's Hospital of Pingdingshan, Henan Province; 16. Wenzhou Traditional Chinese Medicine Hospital, Zhejiang Province; 17. Xinxiang Central Hospital, Henan Province; 18. Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences

ABSTRACT Objective To observe the efficacy and safety of Uyghur medicine *Yangxin Dawayimixike Honey Paste* (养心达瓦依米西克蜜膏, YDMHP) in the treatment of stable angina pectoris (SAP) of *qi* stagnation and blood stasis syndrome. **Methods** A randomized, double-blind, positive-controlled, multi-center clinical trial was conducted, in which 370 patients with SAP of *qi* stagnation and blood stasis syndrome were randomly divided into treatment group (279 cases) and control group (91 cases) at a ratio of 3:1. The treatment group was orally administered with YDMHP, 3 g each time, and placebo of *Xuefu Zhuyu Capsule* (血府逐瘀胶囊), 2.4 g each time, while the control group was treated with *Xuefu Zhuyu Capsule*, 2.4 g each time, and placebo of YDMHP, 3 g each time, both twice a day for a course of 12 weeks. The primary outcome was the effect of angina pectoris symptom. The secondary outcomes include single angina symptom scores such as number of attacks, duration of attacks, pain intensity and usage of nitroglycerin scores, the total angina symptom score before and after the treatment, the usage of nitroglycerin, the exercise duration in treadmill exercise test (TET) and the Duke treadmill score among patients, the scores of Seattle Angina Questionnaire (SAQ) on five dimensions including physical limitations, anginal stability, anginal frequency, treatment satisfaction, and disease perception, and efficacy of TCM syndrome and of each single TCM symptom after treatment. The safety were evaluated by examine blood routine, urine routine, liver and kidney function, fasting blood sugar, electrocardiogram, adverse events. **Results** The total effective rate of angina symptom in the treatment group was 71.69% (200/279), significantly higher than 51.64% (47/91) in the control group ($P < 0.01$). The curative and markedly effective rate of TCM syndrome in the treatment group was 53.05% (148/279), which was significantly higher than 25.27% (23/91) in the control group ($P < 0.01$). After treatment, scores of the number as well as duration of angina attacks and pain severity, the total score of angina symptoms, and the usage of nitroglycerin significantly decreased in both groups, and more changes were seen in the treatment group than in the control group; the scores of physical limitations, anginal stability, anginal frequency, treatment satisfaction, and disease perception in both groups significantly increased, and more improvement were shown in the experimental group regarding the anginal stability, anginal frequency and treatment satisfaction ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The effects of chest pain, chest tightness, palpitation, shortness of breath and fatigue in experimental group were significantly higher than those in control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). There was no significant difference in the exercise duration of treadmill test and Duke score among patients between the two groups either before or after treatment ($P > 0.05$). Adverse events occurred in 66 cases (23.66%) of the experimental group and 16 cases (17.58%) of the control group, with no statistical significance between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** The Uyghur medicine YDMHP can effectively improve symptoms of angina pectoris, reduce the number, duration, and intensity of attacks, decrease the dosage of nitroglycerin and improve the individual TCM symptoms and has good safety in the treatment of SAP patients of *qi* stagnation and blood stasis.

Keywords stable angina pectoris; *qi* stagnation and blood stasis syndrome; *Yangxin Dawayimixike Honey Paste* (养心达瓦依米西克蜜膏); Treadmill exercise test; Seattle angina scale

(收稿日期: 2024-04-12; 修回日期: 2024-07-20)

[编辑: 叶晨]