

芪参胶囊治疗动脉粥样硬化性冠心病多中心临床研究总结

蔡 光 先

(湖南省中医药研究院附属医院, 湖南省长沙市麓山路 53 号, 410006)

摘要 目的:系统评价经工艺提高及剂型改革后的芪参胶囊(1#胶囊)治疗动脉粥样硬化性冠心病的临床效应。方法:采用随机分组、原剂型药物(芪参胶囊 0#胶囊)平行对照、双盲观察临床试验设计方案,观察受试病例 219 例,治疗组 108 例,对照组 111 例。结果:2 组疾病疗效、中医证候疗效、心绞痛疗效及心电图疗效等组间比较差异均无统计学意义($P < 0.05$)。TC、TG 异常者治疗后具有明显的下降,与治疗前比较差异有统计学意义($P < 0.05$),但组间比较差异均无统计学意义($P < 0.05$)。结论:经工艺提高及剂型改革后的芪参胶囊(1#胶囊)治疗动脉粥样硬化性冠心病具有较好的疗效,其作用与原剂型药物相似。

关键词 动脉粥样硬化性冠心病/中医药疗法; @ 芪参胶囊

Multi-center Clinical Research of Qishen Capsule for Atherosclerosis of Coronary Heart Disease

Cai Guangxian

(Hospital of Hunan TCM Research Institute, Add.: No. 53, Lushan Road, Changsha, Hunan Province, Post code: 410006)

Abstract Objective: To evaluate the efficacy of a new dosage form of Qishen medical formula for treatment of atherosclerosis of coronary heart disease. **Methods:** In a randomized, double-blind control clinical research, a comparison was made between the original form of Qishen (111 cases) and the present forms of Qishen (108 cases). **Results:** The efficacy of the medicaments, measured as symptom alleviation, TCM pattern relief, ECG improvement were not significantly different between the two groups ($P > 0.05$); after treatment, abnormal levels of TC and TG were decreased significantly ($P < 0.05$) for each group, with no statistically difference between groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** The new dosage form of Qishen, processed with new technology, has a similar potency to the original dosage form.

Key Words Atherosclerosis of coronary heart disease/ Chinese medical therapy; @ Qishen Capsule

动脉粥样硬化性冠心病是常见病、多发病^[1]。芪参胶囊是针对冠心病心绞痛气虚血瘀证的临床新药,但通过长期的临床实践,该药胶囊较大,不便于携带和服用。所以对其进行了工艺提高和剂型改革,改为较小的 1# 胶囊。为了科学评价该药剂改后的临床效应,4 家临床研究机构,于 2005 年 - 2006 年进行了临床验证。现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 治疗组 108 例,其中男 37 例,女 71 例;年龄 31 ~ 70 岁,平均 59.34 ± 7.37 岁,病程平均为 46.14 ± 34.1 月;其中病情中度 58 例,较重度 45 例,重度 5 例;治疗前心绞痛积分平均为 12.32 ± 3.06 分,中医证候积分平均为 15.29 ± 3.32 分。对照组 111 例,其中男 39 例,女 62 例;年龄 38 ~ 70 岁,平均 59.08 ± 6.63 岁,病程平均为 43.79 ± 34.18 月;其中病情中度 54 例,较重度 42 例,重度 5 例;治疗前心绞痛积分平均为 12.32 ± 3.06 分,中医证候积分平均为 15.29 ± 3.32 分。2 组一般资料及主要病情资料组间比较,差异无显著性意义($P > 0.05$)。

1.2 观察方案 采用分层区组随机、双盲观察、阳性药物(原工艺药物)平行对照、多中心临床试验设计方案。

1.2.1 冠心病稳定型劳累性心绞痛及气虚血瘀证诊断标准 诊断标准参照“中药新药治疗冠心病心绞痛的临床研究指导原则·西医诊断标准”^[2]制订。气虚血瘀证辨证标准参照“中药新药治疗冠心病心绞痛的临床研究指导原则·中医辨证·气虚血瘀证”制订。

1.2.2 试验例数与分组 拟试验 240 例,按治疗组与对照组 1:1 分组。病例分组时先将拟观察病例数采用 SAS 软件设计随机分组表,按试验中心分层,将编号分为 2 组。试验时先按患者纳入顺序编号,再按编号所在组别采用相应治疗方案。

1.2.3 治疗方法 1) 治疗组:试验组给新芪参胶囊,由河南省新谊药业股份有限公司提供,每次 5 粒(其中 2 粒为空白模拟胶囊),每日 3 次,口服。2) 对照组:对照组给予芪参胶囊(0#胶囊),由河南省新谊药业股份有限公司提供,每次 5 粒,每日 3 次,口服。2 组均以 42 天为 1 个疗程。试验过程中,受试者不得服用以所试验病证为主要适应症的中西药物及采用针对上述病证的其他治疗方法。

1.2.4 效应评价指标 1) 疗效观测指标: a. 心绞痛发作次数、疼痛程度、持续时间、诱发原因、硝酸甘油用量及停减率等。 b. 中医症状、舌质及脉象的变化等。

c. 心电图:必要时做动态心电图或运动试验心电图。
d. 血脂(总胆固醇、三酰甘油);血液流变学检查(血小板聚集率试验)。2)安全性观测指标:a. 常规检测指标:血常规、小便常规、大便常规,肝功能(ALT、AST)、肾功能(BUN、Cr)。治疗前后各检测 1 次。b. 不良事件。

1.2.5 疗效判断标准 根据《中药新药治疗冠心病心绞痛的临床研究指导原则》制定。1)疾病疗效判断标准:a. 显效:心绞痛等主要症状消失或达到显效标准(心绞痛积分减分率 $\geq 70\%$),心电图恢复至正常心电图或达到大致正常(即正常范围心电图);b. 有效:心绞痛等主要症状减轻或达到有效标准(心绞痛积分减分率 $\geq 30\%$),心电图改善达到有效标准;c. 无效:心绞痛等主要症状无改善(心绞痛积分减分率 $< 30\%$),心电图基本与治疗前相同;d. 加重:心绞痛等主要症状加重(心绞痛积分减分率 < 0),心电图较试验前加重。2)中医证候疗效判定标准:a. 显效:治疗后主症积分较治疗前减少 $\geq 70\%$;b. 有效:治疗后主症积分较治疗前减少 $\geq 30\%$,但小于 $< 70\%$;c. 无效:治疗后主症积分较治疗前减少 $< 30\%$;d. 加重:中医证候积分减分率 $< 0\%$;3)主要症状疗效判定标准:a. 显效:症状消失或基本消失(心绞痛积分减分率 $\geq 70\%$);b. 有效:疼痛发作次数、程度及持续时间有明显减轻(心绞痛积分减分率 $\geq 30\%$);c. 无效:症状基本与治疗前相同(心绞痛积分减分率 $< 30\%$);d. 加重:疼痛发作次数、程度及持续时间有所加重(心绞痛积分减分率 < 0);4)心电图疗效判定标准:a. 显效:心电图恢复至“大致正常”或达到“正常心电图”;b. 有效:S-T 段降低,以治疗后回升 0.05mV 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;c. 无效:心电图基本与治疗前相同;d. 加重:治疗后 S-T 段降低 0.05mV 以上,主要导联倒置 T 波加深(达 25% 以上者),或直立 T 波变平坦或平坦 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。5)肝肾亏虚证疗效判定标准:临床控制:治疗后主症积分较治疗前减少 $\geq 95\%$;显效:治疗后主症积分较治疗前减少 70%~94%;有效:治疗后主症积分较治疗前减少 35%~69%;无效:治疗后主症积分较治疗前减少 $< 35\%$ 。

1.2.6 统计学方法 统计分析采用统计分析软件进行分析。计量型数据采用均数 $\pm$ 标准差进行统计描述。组间比较,符合正态分布者用组间 t 检验,不符合正态分布者采用 Wilcoxon-Mann-Whitney 秩和检验。计数型数据采用频数(构成比)进行统计描述,2 组用

药前后的变化采用 χ^2 检验或非参数检验。等级型数据采用各等级频数进行统计描述。组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验。

2 结果与分析

2.1 疾病疗效分析

2.1.1 综合评价 见表 1。

表 1 疾病(心绞痛)综合疗效(例,%)

组别	例数	显效	有效	无效
治疗组	108	23(21.30%)	50(46.30%)	35(32.41%)*
对照组	111	19(17.12%)	45(40.54%)	47(42.34%)

注:与对照组比较,* $P > 0.05$ 。

2.1.2 主要症状疗效 见表 2。

表 2 主要症状综合疗效

组别	例数	显效	有效	无效
治疗组	108	36(33.33%)	54(50.00%)	18(16.67%)*
对照组	111	32(28.83%)	61(54.95%)	18(16.22%)

注:与对照组比较,* $P > 0.05$ 。

2.1.3 心电图疗效 见表 3。

2.2 中医证候疗效及积分

2.2.1 中医证候疗效 见表 4。

表 3 心电图综合疗效

组别	例数	显效	有效	无效
治疗组	108	28(25.93%)	46(42.59%)	34(31.48%)*
对照组	111	24(21.62%)	41(36.94%)	46(41.44%)

注:与对照组比较,* $P > 0.05$ 。

表 4 中医证候综合疗效

组别	例数	显效	有效	无效
治疗组	108	47(43.52%)	53(49.07%)	8(7.41%)*
对照组	111	44(39.64%)	62(55.86%)	5(4.50%)

注:与对照组比较,* $P > 0.05$ 。

2.2.2 中医证候疗效 见表 5。

表 5 中医证候积分治疗前后变化

	例数	用药前	用药后	前后差值
治疗组	108	15.46 $\pm$ 3.31	5.49 $\pm$ 3.47	9.97 $\pm$ 3.61* $\Delta\Delta$
对照组	111	14.87 $\pm$ 3.47	5.56 $\pm$ 3.13	9.32 $\pm$ 3.25 $\Delta\Delta$

注:与治疗组比较(t 检验), $\Delta\Delta P < 0.01$;与对照组比较,* $P > 0.05$ 。

2.3 相关实验室检查指标变化

2.3.1 血脂异常者治疗前后变化 见表 6。

2.3.2 血流变学指标治疗前后变化 见表 7。

2.4 安全性观察结果 本次临床试验中共有 5 例次不良事件,试验组 2 例,对照组 3 例。试验组 1 例为泌尿系感染,另 1 例为上腹不适,程度轻,继续用药症状消除,均认为与试验药物无关。对照组 2 例为泌尿系

感染,与试验药物无关;1例表现为心慌、烦躁,程度轻,患者退出临床试验,该不良事件被认为与试验药物可能有关。所有观察病例治疗后生命指征、体重平稳,无异常变化。实验室安全性指标无用药前正常而用药后异常,或者治疗前后均异常且有临床意义的情况。

表6 异常血脂治疗前后变化

组别	例数	疗前	疗后	差值
TC 治疗组	21	6.40 ± 0.78	4.81 ± 0.99	1.59 ± 0.90 ^{△△}
对照组	29	6.24 ± 0.53	5.23 ± 0.99	1.01 ± 0.92 ^{△△}
TG 治疗组	35	2.94 ± 1.44	1.76 ± 1.07	1.18 ± 1.28 ^{△△*}
对照组	43	3.15 ± 1.61	1.85 ± 1.13	1.29 ± 1.93 ^{△△}

注:与治疗前比较(*t*检验)^{△△} $P < 0.01$;与对照组比较,^{*} $P > 0.05$ 。

表7 血流变学指标的统计检验($\bar{X} \pm SD$)

组别	例数	疗前	疗后	差值
高切 治疗组	107	4.32 ± 0.83	4.13 ± 0.77	0.20 ± 0.60 [△]
对照组	111	4.24 ± 0.95	4.14 ± 0.81	0.10 ± 0.84 [△]
低切 治疗组	107	11.98 ± 4.10	11.63 ± 3.62	0.35 ± 2.02 [△]
对照组	111	11.72 ± 3.58	11.56 ± 3.48	0.15 ± 2.55
血浆黏度 治疗组	107	1.43 ± 0.26	1.44 ± 0.23	-0.00 ± 0.17 [△]
对照组	111	1.52 ± 0.49	1.45 ± 0.24	0.07 ± 0.43 [△]
聚集率 治疗组	52	54.15 ± 15.65	56.12 ± 13.58	-1.97 ± 17.80
对照组	52	53.95 ± 12.57	56.12 ± 10.92	-2.17 ± 16.53

注:与治疗前比较(*t*检验),[△] $P < 0.05$;与对照组比较,^{*} $P > 0.05$ 。

3 讨论

中医认为冠心病心绞痛为本虚标实之证,气虚血瘀是临床常见证候之一^[3]。大量临床实践也证明,中医药对冠心病心绞痛有良好治疗效果^[4]。芪参胶囊即是针对冠心病心绞痛气虚血瘀证的治疗药物。本药方中重用黄芪大补脾胃之元气,使气旺以促血行,并助诸药之力,丹参活血化瘀,此二者益气活血,标本兼治,相得益彰,共为君药。人参、茯苓、甘草健脾益气,助黄芪补气之力,且可健脾除湿;三七、红花、川芎、水蛭、蒲黄、山楂共具活血化瘀、通脉止痛之功,助丹参活血化瘀,以上是为臣药。其中黄芪、川芎、三七等性温偏燥之品,久用恐其化燥伤阴,水蛭等活血破瘀之品又易耗伤阴血,加之瘀血内停,日久化热,故当配伍以养阴清热之品,《本草纲目》载“黄芩气寒味苦,苦入心,寒胜热,泻心火”,可见,用黄芩可直达病所,防治温燥耗气伤阴,玄参苦甘咸寒,具有清热养阴之功;葛根,甘辛凉,具有解热生津之效;制首乌苦,甘微温,善补精血,上四味同用能清热养阴生津,使气虚得补,瘀血得除而不生他病,用为佐药。甘草调和诸药,兼为使药。诸药相伍,共奏益气活血,祛瘀止痛之功,标本兼治,祛邪而不伤正,扶正而不恋邪。使气旺血行,瘀除络通,疾病得以痊愈。

基线分析表明,治疗组与对照组用药前一般资料

如性别、职业和年龄,病情资料如病程、病情、证候积分和血脂等,经统计学分析,组间均无显著性差异,说明2组病例分布均衡,可比性良好。

对临床观察结果的统计学分析表明,2组无论疾病综合疗效、主要症状疗效、心电图疗效及中医证候疗效、证候积分及血脂下降幅度,组间差异均有统计学意义,说明经工艺提高后的芪参胶囊对气虚血瘀型冠心病心绞痛具有较好的治疗作用,其作用与原药物比较具有一定的提高,但组间比较差异无统计学意义。对于合并血脂增高的患者,该药亦有较好的降低血脂作用。

临床试验过程中没有发现与药物相关明显不良反应,以及治疗前后查血、尿、大便常规、ALT、BUN、Cr没有发现与用药有关的异常变化,提示该方临床应用较为安全。

参考文献

- [1]杜燕.冠心病心绞痛的中医药治疗研究进展.黑龙江医药,2009,(2):184-185.
- [2]郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行).北京:中国医药科技出版社,2005:73-75.
- [3]韩学杰.中医辨证论治痰瘀互结型冠心病心绞痛探讨.中西医结合心脑血管病杂志,2003,2(1):65-68.
- [4]王玉燕,杜武勋.中医药治疗冠心病心绞痛研究进展.山西中医,2009,(4):58-60.

(2010-04-19收稿)□

欢迎订阅 2010 年《中医杂志》

《中医杂志》由中华中医药学会和中国中医科学院联合主办,从1955年创刊以来始终坚持“以提高为主,兼顾普及”的办刊方针,是我国中医药界创刊早、发行量大、具有较高权威性和学术影响的国家级医药期刊;是中国自然科学核心期刊,首届国家期刊奖获得者。2010年《中医杂志》正文96页,内容将做重大调整和充实。

本刊主要栏目中“当代名医”和“临证心得”介绍名老中医辨证用药治疗疑难病的经验,即学即用;“专题笔谈”介绍常用中药应用的新经验,启发思路;“临床研究”介绍中医药治疗的新方法、新成果,真实可靠;“临床解惑”回答读者遇到的各类疑难问题,深入浅出。此外,还辟有病例讨论、针灸经络、思路与方法、综述、百家园、中医教学等栏目。读后可使您掌握最新信息与治疗方法,成为您学习中医药、研究中医药,不断提高临床及研究水平的良师益友。

《中医杂志》(月刊,大16开本,96页),每册9.80元,各地邮局办理订阅,邮发代号:2-698,国外代号:M140。地址:北京市东直门内南小街16号,邮编:100700,电话:(010)64035632。网址:<http://www.jtcm.net.cn>;E-mail:jtcmcn@188.com。