

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2025.12.008

临床研究

定颤颗粒治疗气滞血瘀证阵发性心房颤动的随机、双盲、安慰剂对照临床试验

程晓振¹, 陈兴娟¹, 李维娜¹, 肖璐¹, 王云翰², 许韵¹, 钮岳岳¹, 冯玲¹✉

1. 中国中医科学院广安门医院, 北京市西城区北线阁5号, 100053; 2. 河南省中医院

[摘要] **目的** 观察定颤颗粒治疗气滞血瘀证阵发性心房颤动(阵发性房颤)的临床疗效与安全性。**方法** 采用随机、双盲、安慰剂对照研究方法,将90例气滞血瘀证阵发性房颤患者分为治疗组和对照组各45例。两组均给予西医常规治疗,治疗组在西医常规治疗基础上加用定颤颗粒,对照组加用定颤颗粒模拟剂,均每次8g,每日2次口服。两组均治疗8周。比较两组患者临床疗效、中医证候疗效和房颤转复率;于治疗前后比较两组患者房颤发作次数和持续时间、中医证候积分、房颤症状分级、24小时平均心室率、匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)、焦虑指数、抑郁指数,并进行安全性评价。**结果** 治疗组临床疗效总有效率为82.22%(37/45)优于对照组的60.00%(27/45, $P<0.05$);治疗组中医证候疗效总有效率为88.89%(40/45)优于对照组的66.67%(30/45, $P<0.05$);治疗组房颤转复率为26.67%(12/45)优于对照组的6.67%(3/45, $P<0.05$)。治疗后两组房颤发作次数和持续时间均较治疗前明显降低($P<0.01$),且治疗组房颤发作次数和持续时间均低于对照组($P<0.01$)。两组治疗后中医证候积分均较治疗前明显降低($P<0.01$),且治疗组低于对照组($P<0.05$)。治疗后两组房颤症状严重程度、房颤症状分级均较治疗前好转($P<0.01$),治疗组症状改善程度优于对照组($P<0.01$)。治疗后两组24小时平均心室率均较治疗前明显降低($P<0.01$)。治疗后治疗组PSQI、焦虑指数、抑郁指数均较治疗前降低($P<0.01$),对照组PSQI、焦虑指数均较治疗前降低($P<0.01$ 或 $P<0.05$),且治疗组PSQI、焦虑指数、抑郁指数均低于对照组($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。两组均未发生不良事件,血、尿、大便常规,肝肾功能,凝血功能指标均未见异常。**结论** 定颤颗粒可缓解气滞血瘀证阵发性房颤患者临床症状,改善中医症状积分,提高房颤转复率,稳定平均心室率,亦可显著改善睡眠质量,缓解焦虑、抑郁不良情绪,且安全性良好。

[关键词] 阵发性心房颤动;气滞血瘀证;心室率;睡眠质量;焦虑;抑郁;定颤颗粒;随机对照试验

心房颤动(atrial fibrillation, AF)简称房颤,是临床常见的快速性心律失常,具有高发病率、高致残率和高死亡率的特点,2020年世界范围内成人房颤患病率约2%~4%^[1]。房颤患者心力衰竭、血栓栓塞事件及全因死亡风险显著增加^[2],心力衰竭和脑卒中的发生风险分别是正常人的3倍^[3]、5倍^[4],且全因死亡率女性增加2倍、男性增加1.5倍^[5],射频消融总成功率仅为60%^[6],并发症发生率为5.3%^[7]。当前西医治疗存在出血风险、心脏外毒副作用、难以维持窦性心律和射频消融术后易复发等问题^[8]。研究显示,中西医结合可有效提高

房颤患者转复率,改善中医证候^[9]。因此,采取中西医结合早期防治阵发性房颤有利于减轻患者负担,延缓或遏制其进展为持续性或永久性房颤。

房颤归属于中医学“心悸”“惊悸”“怔忡”等范畴。本团队长期致力于中医药防治阵发性房颤的研究^[10-17],根据多年临床经验总结房颤发病特点及患者用药效果,提出气滞血瘀是阵发性房颤的主要病机,并贯穿全病程。且考虑患者多合并有失眠及焦虑、抑郁不良情绪,创制了以“脉神同调”为治则,以理气活血通脉为治法的定颤颗粒^[15-16]。本研究拟通过随机、双盲、安慰剂对照试验进一步验证定颤颗粒治疗气滞血瘀证阵发性房颤的有效性和安

✉ 通讯作者:flgamyy@163.com

全性,为临床有效防治阵发性房颤提供中医药方案。本方案已通过中国中医科学院广安门医院伦理审查委员会审批(批件号:2023-034-KY-01)。

1 临床资料

1.1 诊断及辨证标准

西医诊断标准参照 2020 年欧洲心脏病学会(ESC)房颤诊断和管理指南^[1]制定:1)标准的 12 导联心电图或 ≥ 30 s 的单导联心电图或动态心电图记录到 P 波消失,代之以小而规则的 f 波,RR 间期绝对不匀齐(当房室传导未受损时)的心电事件;2)房颤在发病 7 天内自行终止或干预终止,自行终止者通常发作时间 ≤ 48 h。

中医诊断及辨证标准参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[18]心悸的诊断标准,辨证为气滞血瘀证。主症:心悸。次症:胸闷,阵发性胸痛,胀痛或刺痛,面暗,唇紫甲青,心下痞块时消时聚,或皮肤青紫瘀斑。舌脉:舌质紫暗,或有瘀点、瘀斑;脉弦涩或涩促或结或代。上述主症必备,符合次症 2 项,结合舌脉即可诊断。

房颤症状分级诊断标准参照 2020 年欧洲心脏病学会(ESC)房颤诊断和管理指南^[1]制定。1 级:房颤不会引起任何症状;2a 级:日常活动不受房颤症状的影响;2b 级:日常活动不受房颤症状影响,但患者受到症状困扰;3 级:日常活动受到房颤症状影响;4 级:日常活动已停止。分级越高表示症状越严重。

1.2 纳入标准

1)符合上述诊断及辨证标准;2)房颤症状分级 ≤ 4 级;3)房颤发作次数 ≥ 2 次/月;4)近 2 周未服用其他抗心律失常药物;5)年龄 40~80 岁;6)受试者自愿参加,并签署知情同意书。

1.3 排除标准

1)瓣膜性心脏病、扩张型心肌病、肥厚型心肌病伴发房颤;2)重度心肺功能不全,或伴有严重心律失常(高度房室传导阻滞、阵发性室速等);3)伴有凝血功能障碍或有出血倾向;4)左心房血栓;5)甲状腺功能异常、电解质紊乱及药物所致的阵发性房颤;6)合并全身感染、恶性肿瘤、肝肾功能异常;7)患者精神异常或认知功能障碍;8)正在参加其他临床试验;9)妊娠或哺乳期妇女;10)对本试验用药过敏。

1.4 脱落标准

1)患者自行退出;2)未按时来院复诊或失访。

1.5 一般资料

收集 2023 年 4 月 10 日至 2024 年 6 月 25 日中国中医科学院广安门医院心血管病门诊和住院的气滞血瘀证阵发性房颤患者 90 例。随机分为治疗组和对照组各 45 例。治疗组中男 29 例,女 16 例;年龄为 40~77 岁,病程为 0.5~168 个月。对照组男 32 例,女 13 例;年龄为 40~77 岁,病程为 0.25~180 个月。表 1 示,两组患者一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

2 方法

2.1 研究方案设计

本研究采用随机、双盲、安慰剂对照的临床试验设计。采用 PASS 2020 进行样本量估算,前期临床研究示定颤颗粒治疗阵发性房颤有效率为 90.63%^[14],西药治疗有效率为 63.33%,优效性界值 $\Delta=3\%$ 。选择单侧检验, $\alpha=0.025$, $1-\beta=0.75$,计算样本量 $N_1=N_2=38$ 例,考虑脱落率为 20%,则需总样本量 90 例。

采用区组随机化方法进行分组,由不参与试验实施的第三方统计人员借助 SAS 9.4 统计软件 PROC PLAN 过程语句给定种子数,两组分别产生 45 例受试者接受处理(试验药和对照药)的随机安排,即列出流水号为 01~90 所对应的治疗分配(即整体随机编码表)。由第三方专业人员根据随机化产生的数字序号对药物进行分配编码,按照药物编号从小到大顺序发放药物,不得选择药物,该药物编号将在整个试验过程中保持不变。研究者将提供给每位受试者足够用的同一药物编号的试验药物。

采用双盲方法,本研究对受试者、研究者双方设盲。受试者由专门的治疗者(研究者 A)进行治疗或发药,数据采集者(研究者 B)采集数据并进行统计分析;实行临床治疗者、数据采集者分离,从而保证研究结果真实可靠。研究数据全部录入、核查完毕并锁定,统计分析完成后由主要研究者、统计人员共同讨论统计计划书,并进行揭盲,由第三方人员在盲底签字。

对于脱落的病例应说明原因,如有基线药效数据,可将其最后一次的主要疗效指标结果转接为最终结果进行统计分析。

2.2 治疗方法

西医常规治疗:酒石酸美托洛尔片(阿斯利康制药有限公司,国药准字 H32025390,每片 25 mg),每次 1 片,每日 2 次口服。根据患者 CHA_2DS_2 -VASc

表 1 两组气滞血瘀证阵发性心房颤动患者一般资料比较

Table 1 Comparison of the general information of patients with paroxysmal atrial fibrillation with qi stagnation and blood stasis syndrome between two groups

项目	治疗组（45 例）	对照组（45 例）	P 值
性别/例（%）			0.499
男	29（64.44）	32（71.11）	
女	16（35.56）	13（28.89）	
年龄/岁，M（P ₂₅ ，P ₇₅ ）	62（52.5，67.0）	65（57.5，70.0）	0.203
病程/月，M（P ₂₅ ，P ₇₅ ）	24（12.0，54.0）	24（11.0，60.0）	0.977
射频消融术后/例（%）			<0.999
是	3（6.67）	4（8.89）	
否	42（93.33）	41（91.11）	
射频消融距离基线时间/月， $\bar{x}\pm s$	6.67±2.08	36.00±35.15	0.194
合并疾病/例（%）			<0.999
是	42（93.33）	43（95.56）	
否	3（6.67）	2（4.44）	
主要合并疾病/例（%）			
心力衰竭	1（2.22）	0	<0.999
脑卒中	2（4.44）	4（8.89）	0.677
房性早搏	4（8.89）	2（4.44）	0.677
冠心病	5（11.11）	8（17.78）	0.368
高血压	9（20.00）	13（28.89）	0.327
左心房内径/例（%）			0.197
40~50 mm	7（15.56）	12（26.67）	
>50 mm	0	0	
使用抗凝药/例（%）			0.389
是	16（35.56）	20（44.44）	
否	29（64.44）	25（55.56）	

抗凝评分（男性≥2分或女性≥3分）指导服用利伐沙班片（Bayer AG，国药准字J20180075，每片10 mg），每次1片，每日1次口服。

治疗组在西医常规治疗基础上加用定颤颗粒。药物组成：降香10 g，丹参15 g，檀香5 g，黄芪30 g，香加皮6 g，防风10 g，柏子仁10 g，珍珠母25 g。

对照组在西医常规治疗基础上加用定颤颗粒模拟剂，含有5%定颤颗粒有效成分，食品级复配着色剂，以及食品级苦味剂、乳糖、麦芽糊精。其外观、大小、重量、颜色、气味、味道、剂型与定颤颗粒相同。

定颤颗粒和定颤颗粒模拟剂均由四川新绿色药业科技发展股份有限公司制备。服用方法：每日2次，每次8 g，用150 ml温开水冲调，分早晚两次口服。

两组疗程均为8周。

2.3 观察指标与方法

2.3.1 房颤转复率 记录治疗第5~8周期间房颤未发作病例数，于疗程结束后计算房颤转复率。房颤转复率=房颤未发作病例数/本组总例数×100%。

2.3.2 房颤发作次数和持续时间 治疗的前4周每周检查1次，后4周每两周检查1次，若患者自觉不适时也到医院行动态心电图或心电图检查，明确房颤发作次数和持续时间。于治疗前后各统计1次。

2.3.3 中医证候积分 参照《中药新药临床研究指导原则（试行）》^[19]进行症状分级量化。均根据症状的无、轻、中、重进行计分，主症分别计为0、2、4、6分，次症分别计为0、1、2、3分，根据舌脉是否符合上述证型诊断标准分别计为1、0分。总分为0~35分，分值越高表示症状越重。分别于治疗前后进行评价。

2.3.4 房颤症状分级 同1.1房颤症状分级诊断标准。分别于治疗前后进行评价。

2.3.5 24 小时平均心室率 佩戴 24 小时动态心电图仪监测平均心室率。分别于治疗前后进行评价。

2.3.6 匹兹堡睡眠质量指数 (PSQI) 采用 PSQI 量表^[20] 评估患者治疗前后的睡眠质量, 18 个主观性评价条目, 分为 7 个成分, 每个成分根据情况分别赋 0、1、2、3 分, 总分为 0~21 分, 分值越高, 表示睡眠质量越差。分别于治疗前后进行评价。

2.3.7 焦虑、抑郁指数 参照焦虑、抑郁量表^[21], 共有 14 个条目, 焦虑和抑郁量表分别包含 7 个条目, 每个条目根据严重程度分别赋 0、1、2、3 分, 每个量表总分为 0~21 分, 分值越高表明焦虑、抑郁程度越严重。分别于治疗前后进行评价。

2.4 安全性评价

记录两组患者治疗前后血、尿、大便常规, 肝肾功能、凝血功能指标, 以及治疗前后不良事件的发生情况。

2.5 疗效标准

2.5.1 临床疗效标准 参照《中药新药临床研究指导原则 (试行)》^[18] 制定。1) 临床痊愈: 临床症状全部消失, 阵发性房颤未发作; 2) 显效: 心悸症状消失, 心电图或动态心电图明显改善; 阵发性房颤发作基本控制或频发转为偶发; 3) 有效: 心悸症状大部分消失, 心电图或动态心电图有所改善; 阵发性房颤发作次数较治疗前减少 50% 以上, 持续时间较治疗前缩短 50% 以上, 或频发转为多发, 或多发转为偶发; 4) 无效: 心悸症状和心电图或动态心电图无变化或加重, 或阵发性房颤转为持续性房颤或永久性房颤。总有效率= (痊愈例数+显效例数+有效例数) /总病例数×100%。

2.5.2 中医证候疗效标准 参照《中药新药临床研究指导原则 (试行)》^[18] 制定。1) 痊愈: 临床

症状、体征消失或基本消失, 证候积分减少≥95%; 2) 显效: 临床症状、体征明显改善, 证候积分减少≥70% 且<95%; 3) 有效: 临床症状、体征均有好转, 证候积分减少≥30% 且<70%; 4) 无效: 临床症状、体征均无明显改善, 甚或加重, 证候积分减少<30%。总有效率= (痊愈例数+显效例数+有效例数) /总病例数×100%。

2.6 统计学方法

采用 SPSS 27.0 进行统计分析。计量资料服从正态分布以均数±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 满足方差齐性采用 *t* 检验; 若不服从正态分布, 以中位数 (四分位间距) [*M* (*P*₂₅, *P*₇₅)] 表示, 采用 Mann-Whitney *U* 检验。计数资料用频数 (百分比) 描述, 采用 χ^2 检验。*P*≥0.1 为满足正态分布, 假设检验采用双侧检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

本研究采用意向性分析原则对所有入选患者进行分析。对于因脱落造成数据缺失者, 采用多重插补法或最大似然估计法补充数据。

3 结果

治疗组 1 例因工作原因主动退出, 1 例因联系不到患者失访; 对照组 3 例无法联系到患者而失访。最终共有 85 例患者完成全部访视, 其中治疗组 43 例、对照组 42 例, 病例完成率 94.44%, 脱落率 5.56%。

3.1 两组患者临床疗效比较

表 2 示, 治疗组临床疗效总有效率为 82.22%, 对照组为 60.00%, 治疗组优于对照组 ($\chi^2=5.409$, *P*<0.05)。

3.2 两组患者中医证候疗效比较

表 3 示, 治疗组中医证候疗效总有效率为 88.89%, 对照组为 66.67%, 治疗组优于对照组 ($\chi^2=6.429$,

表 2 两组气滞血瘀证阵发性心房颤动患者临床疗效比较

Table 2 Comparison of clinical effectiveness of paroxysmal atrial fibrillation patients with <i>qi</i> stagnation and blood stasis syndrome between two groups							[例 (%)]	
组别	例数	临床痊愈	显效	有效	无效	总有效	<i>Z</i> 值	<i>P</i> 值
治疗组	45	9 (20.00)	12 (26.67)	16 (35.55)	8 (17.78)	37 (82.22)	-2.155	0.031
对照组	45	8 (17.78)	4 (8.89)	15 (33.33)	18 (40.00)	27 (60.00)		

表 3 两组气滞血瘀证阵发性心房颤动患者中医证候疗效比较

Table 3 Comparison of the effectiveness of traditional Chinese medicine symptoms in paroxysmal atrial fibrillation patients with <i>qi</i> stagnation and blood stasis syndrome in the two groups							[例 (%)]	
组别	例数	痊愈	显效	有效	无效	总有效	<i>Z</i> 值	<i>P</i> 值
治疗组	45	6 (13.33)	11 (24.45)	23 (51.11)	5 (11.11)	40 (88.89)	-2.851	0.004
对照组	45	2 (4.45)	6 (13.33)	22 (48.89)	15 (33.33)	30 (66.67)		

$P<0.05$)。

3.3 两组患者房颤转复率比较

表 4 示, 治疗组转复率为 26.67%, 对照组为 6.67%, 治疗组优于对照组($\chi^2=6.480, P<0.05$)。

表 4 两组气滞血瘀证阵发性心房颤动患者转复率比较
Table 4 Comparison of regression rate of paroxysmal atrial fibrillation patients with qi stagnation and blood stasis syndrome between two groups [例 (%)]

组别	例数	转复	未转复
治疗组	45	12 (26.67)	33 (73.33)
对照组	45	3 (6.67)	42 (93.33)

3.4 两组患者治疗前后中医证候积分比较

表 5 示, 治疗前两组间差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗后两组患者中医证候积分均较治疗前明显降低 ($P<0.01$)。治疗后治疗组证候积分低于对照组 ($P<0.05$)。

表 5 两组气滞血瘀证阵发性心房颤动患者治疗前后中医证候积分比较
Table 5 Comparison of traditional Chinese medicine symptom scores of paroxysmal atrial fibrillation patients with qi stagnation and blood stasis syndrome before and after treatment in the two groups [分, $M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	治疗前	治疗后	Z/t 值	P 值
治疗组	45	10(7.0, 13.5)	4(2.0, 5.0)	-5.577	<0.001
对照组	45	8(6.0, 12.5)	5(3.0, 8.0)	7.047	<0.001
Z 值		-1.15	-2.128		
P 值		0.25	0.033		

表 6 两组气滞血瘀证阵发性心房颤动患者治疗前后发作次数和持续时间比较
Table 6 Comparison of the number and duration of episodes of paroxysmal atrial fibrillation patients with qi stagnation and blood stasis syndrome before and after treatment in two groups [$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	发作次数 (次/月)		Z 值	P 值	持续时间 (h/月)		Z 值	P 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
治疗组	45	4 (2.0, 12.5)	1 (1.0, 2.0)	-5.616	<0.001	12 (4.0, 24.0)	1 (0.8, 2.5)	-4.101	<0.001
对照组	45	4 (2.0, 6.0)	2 (1.0, 4.5)	-2.717	0.007	15 (5.0, 76.0)	5 (2.0, 13.0)	-4.711	<0.001
Z 值		-0.745	-2.889			-1.034	-3.786		
P 值		0.456	0.004			0.301	<0.001		

表 7 两组气滞血瘀证阵发性心房颤动患者治疗前后房颤症状分级比较
Table 7 Comparison of atrial fibrillation symptoms grading between the two groups of patients with paroxysmal atrial fibrillation with qi stagnation and blood stasis syndrome (例)

组别	例数	治疗前				治疗后				Z 值	P 值
		1 级	2a 级	2b 级	3 级	1 级	2a 级	2b 级	3 级		
治疗组	45	1	2	19	23	20	13	10	2	-6.572	<0.001
对照组	45	1	3	19	22	9	11	10	15	-2.867	0.004
Z 值			-0.284				-3.422				
P 值			0.776				<0.001				

3.5 两组患者治疗前后房颤发作次数和持续时间比较

表 6 示, 两组治疗前房颤发作次数和持续时间比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗后两组患者房颤发作次数和持续时间均较治疗前明显降低 ($P<0.01$)。治疗后治疗组房颤发作次数和持续时间均低于对照组 ($P<0.01$)。

3.6 两组患者治疗前后房颤症状分级比较

表 7 示, 治疗前两组房颤症状分级差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗后两组患者房颤症状严重程度均较治疗前好转 ($P<0.01$)。治疗后治疗组房颤症状严重程度改善情况优于对照组 ($P<0.01$)。

3.7 两组患者治疗前后 24 小时平均心室率比较

表 8 两组气滞血瘀证阵发性心房颤动患者治疗前后 24 小时平均心室率比较
Table 8 Comparison of 24-hour mean ventricular rate before and after treatment in two groups of patients with paroxysmal atrial fibrillation with qi stagnation and blood stasis syndrome (次/min)

组别	例数	心室率		Z 值	P 值
		治疗前 ($\bar{x}\pm s$)	治疗后 [$M(P_{25}, P_{75})$]		
治疗组	45	73.44±12.51	66 (61.0, 69.0)	-4.319	<0.001
对照组	45	71.80±7.34	67 (61.5, 69.0)	-3.976	<0.001
t/Z 值		0.761	-0.150		
P 值		0.449	0.881		

表9 两组气滞血瘀证阵发性心房颤动患者治疗前后PSQI、焦虑、抑郁指数比较

Table 9 Comparison of PSQI, anxiety and depression indices before and after treatment in two groups of patients with paroxysmal atrial fibrillation with qi stagnation and blood stasis syndrome [分, ($\bar{x}\pm s$) / $M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	PSQI			焦虑指数			抑郁指数		
		治疗前	治疗后	P值	治疗前	治疗后	P值	治疗前	治疗后	P值
治疗组	45	8.73±4.20	6(5.0, 8.0)	<0.001	6(5.0, 8.5)	4(2.0, 5.5)	<0.001	4(2.0, 6.5)	2(1.0, 5.5)	0.009
对照组	45	8.82±3.71	7(5.0, 10.0)	0.009	7(4.0, 9.0)	6(5.0, 7.0)	0.014	5(3.0, 9.0)	5(2.5, 8.0)	0.077
t/Z值		-0.106	-2.171		-0.667	-3.983		-1.931	-3.127	
P值		0.915	0.030		0.504	<0.001		0.054	0.002	

注：PSQI，匹兹堡睡眠质量指数。

异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗后两组患者 24 小时平均心室率均较治疗前明显降低 ($P<0.01$)，治疗后两组比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

3.8 两组患者治疗前后PSQI、焦虑、抑郁指数比较

表9示，治疗前两组PSQI、焦虑、抑郁指数比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗后治疗组患者PSQI、焦虑指数、抑郁指数均较治疗前明显降低 ($P<0.01$)。治疗后对照组患者PSQI、焦虑指数均较治疗前降低 ($P<0.05$)，但抑郁指数治疗前后差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗后治疗组PSQI、焦虑、抑郁指数均低于对照组 ($P<0.05$)。

3.9 两组患者安全性评价结果

两组患者治疗期间均未发生不良事件。两组患者治疗前后血、尿、大便常规，肝肾功能、凝血功能指标均在正常范围内。

4 讨论

阵发性房颤发病机制复杂，其触发机制是以肺静脉等异位兴奋灶发放快速冲动为主，多发子波折返^[22]、局灶激动^[23]、转子样激动^[24]是其维持机制，心房电重构、结构重构及自主神经系统重构是其病理生理学机制。阵发性房颤归属于中医学“心悸”范畴，团队根据多年临床经验、房颤发病特点，认为气滞血瘀是阵发性房颤核心病机，并据此创制了定颤颗粒。方中降香辛温，入心、肝经，具有理气活血通脉之效，为君药。丹参味苦、微寒，入心、肝经，可活血祛瘀；檀香辛温疏利，可破郁消满，二者合用理气散瘀、通行血脉，共为臣药。香加皮有理气、活血、利水之功；黄芪味甘温，补益心、脾、肺气，共为佐药。防风“为升阳之剂，故通疗诸风”（《雷公炮制药性解》），以祛风止悸宁心；柏子仁安五脏、止惊悸、宁心神；珍珠母平肝潜阳、重镇安神，三者共为使药。全方共奏理气活血通脉，宁心安神止悸之功。

气滞血瘀是阵发性房颤的主要病机，血瘀留滞脉道，阻滞气血津液流行，致使心神失养，神不役使，房颤反复发作^[25]。本研究结果显示，治疗组临床疗效总有效率优于对照组 ($P<0.05$)，治疗组转复率高于对照组 ($P<0.05$)，这可能与定颤颗粒能够改善患者气滞血瘀证候有关。治疗后治疗组房颤发作次数少于对照组 ($P<0.01$)，且房颤持续时间明显短于对照组 ($P<0.01$)，表明定颤颗粒在控制房颤发作频率及减少持续时间方面优于对照组，这有益于提高患者转复率，提高生活质量，同时降低血栓发生风险。治疗后组间比较，治疗组中医证候积分低于对照组 ($P<0.05$)，且中医证候疗效优于对照组 ($P<0.05$)。此外，治疗组房颤症状严重程度改善情况明显优于对照组 ($P<0.01$)，均提示定颤颗粒在改善患者临床不适症状、提高生活质量方面具有优势。

治疗后治疗组 24 小时平均心室率低于对照组 ($P>0.05$)，但治疗后两组患者的心室率均在正常范围内 ($60\text{次}/\text{min}\leq\text{HR}<80\text{次}/\text{min}$)，提示治疗组相较于对照组能更有效地控制心室率。研究发现，睡眠不足是心房颤动的危险因素，且其复发风险与失眠症状严重程度呈正相关，良好的睡眠质量可显著减少房颤发生风险^[26]。本研究结果显示，治疗组PSQI低于对照组 ($P<0.05$)，表明定颤颗粒可有效改善患者失眠症状，提高睡眠质量。

研究显示，房颤患者合并焦虑、抑郁发生率分别高达 30%、45%^[27]，中重度焦虑、抑郁患者中医证型以气滞血瘀为主^[28]。本研究结果显示，治疗组改善焦虑、抑郁的效果明显优于对照组 ($P<0.01$)，提示定颤颗粒可有效缓解患者不良情绪，这可能与定颤颗粒能够改善气滞血瘀证候相关。两组患者治疗期间均未出现不良事件，提示安全性较好。

本研究尚存在一定局限性，如房颤发作次数和持续时间的监测多参考患者自觉发作时采集的心电

图或动态心电图,对于症状不明显的患者可能会遗漏记录房颤事件,今后研究拟引入可穿戴设备,实时动态监测心电事件。此外,本研究样本量计算存在优效性界值偏小、检验效能偏低和单中心设计(患者来源单一)等不足,这可能会导致样本量偏小、影响疗效判定和结果外推受限,今后应扩大患者来源、提高优效性界值和检验效能,为明确颤颗粒治疗阵发性房颤的疗效提供更高质量的证据。

参考文献

- [1] HINDRICKS G, POTPARA T, DAGRES N, et al. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42 (5): 373-498.
- [2] 中国老年保健医学研究会血栓防治分会. 高龄心房颤动患者抗凝治疗中国专家共识(2024)[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2024, 26(10): 1113-1124.
- [3] MORIN DP, BERNARD ML, MADIAS C, et al. The State of the Art: Atrial Fibrillation Epidemiology, Prevention, and Treatment [J]. *Mayo Clin Proc*, 2016, 91 (12): 1778-1810.
- [4] 黄从新, 张澍, 黄德嘉, 等. 心房颤动: 目前的认识和治疗的建议-2018 [J]. *中国心脏起搏与心电生理杂志*, 2018, 32(4): 315-368.
- [5] KIRCHHOF P, BENUSSI S, KOTECHE D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(38): 2893-2962.
- [6] GOTTLIEB LA, DEKKER LRC, CORONEL R. The Blinding Period Following Ablation Therapy for Atrial Fibrillation: Proarrhythmic and Antiarrhythmic Pathophysiological Mechanisms [J]. *JACC Clin Electrophysiol*, 2021, 7(3): 416-430.
- [7] WEERASOORIYA R, KHAIRY P, LITALIEN J, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation: are results maintained at 5 years of follow-up? [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57(2): 160-166.
- [8] 中华医学会心血管病学分会, 中国生物医学工程学会心律分会. 心房颤动诊断和治疗中国指南 [J]. *中华心血管病杂志*, 2023, 51(6): 572-618.
- [9] 黄力. 中西医结合在心房颤动治疗中的优势 [J]. *中西医结合杂志*, 2020, 40(3): 358-360.
- [10] 胡木, 程晓振, 吴怡茹, 等. 基于形神一体观探析阵发性房颤的治疗 [J]. *江苏中医药*, 2023, 55(1): 45-48.
- [11] 程晓振, 胡影, 胡木, 等. 基于数据挖掘冯玲教授治疗阵发性心房颤动的用药规律 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2024, 22(3): 509-513.
- [12] 李琳轩, 程晓振, 李明昊, 等. 冯玲教授基于“脉神同调”治疗心房颤动伴焦虑、抑郁的经验 [J]. *中国医药导报*, 2024, 21(4): 125-129.
- [13] 艾克热木·艾尔肯, 钮岳岳, 李红萍, 等. 基于“形神同调”理论辨治持续性房颤 [J]. *陕西中医*, 2024, 45(4): 523-526, 531.
- [14] 程晓振. 冯玲教授治疗阵发性心房颤动的真实世界研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2022.
- [15] 胡影. 基于“脉神同调”理论的定颤方治疗阵发性房颤的临床和机制研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2023.
- [16] 李红萍, 艾克热木·艾尔肯, 钮岳岳, 等. 定颤方治疗气滞血瘀型阵发性房颤的临床效果观察 [J]. *中国临床医生杂志*, 2024, 52(5): 614-617.
- [17] 胡影, 陈兴娟, 吴怡茹, 等. 基于心肌细胞 β_1 -AR 通路探讨脉神同调法对交感型阵发性房颤大鼠的作用 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2024, 30(7): 1167-1172.
- [18] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(第二辑) [M]. 北京: 中华人民共和国卫生部, 1995: 91-93.
- [19] 郑筱萸. 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: 362.
- [20] BUYSSE DJ, REYNOLDS CF 3RD, MONK TH, et al. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research [J]. *Psychiatry Res*, 1989, 28(2): 193-213.
- [21] 孙振晓, 刘化学, 焦林瑛, 等. 医院焦虑抑郁量表的信度及效度研究 [J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2017, 11(2): 198-201.
- [22] MOE GK, ABILDSKOV JA. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge [J]. *Am Heart J*, 1959, 58(1): 59-70.
- [23] MANDAPATI R, SKANES A, CHEN J, et al. Stable microentrant sources as a mechanism of atrial fibrillation in the isolated sheep heart [J]. *Circulation*, 2000, 101(2): 194-199.
- [24] PANDIT SV, JALIFE J. Rotors and the dynamics of cardiac fibrillation [J]. *Circ Res*, 2013, 112(5): 849-862.
- [25] 李明轩, 李红典, 刘红旭, 等. 从“瘀结生虚”论治心房颤动导管消融术后复发 [J]. *中医杂志*, 2023, 64(19): 2041-2044.
- [26] LI X, ZHOU T, MA H, et al. Healthy Sleep Patterns and Risk of Incident Arrhythmias [J]. *J Am Coll Cardiol*,

2021, 78(12):1197-1207.

[27] BOSTROM JA, SACZYNSKI JS, HAJDUK A, et al.

Burden of Psychosocial and Cognitive Impairment in Patients With Atrial Fibrillation[J]. Crit Pathw Cardiol,

2017, 16(2):71-75.

[28] 刘伟, 李星星, 林泉, 等. 心房颤动患者射频消融术前

后焦虑、抑郁及证候要素分析[J]. 中医学报, 2024, 39(4):865-869.

Dingchan Granule (定颤颗粒) for Paroxysmal Atrial Fibrillation with Syndrome of Qi Stagnation and Blood Stasis: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Clinical TrialCHENG Xiaozhen¹, CHEN Xingjuan¹, LI Weina¹, XIAO Lu¹, WANG Yunhan², XU Yun¹, NIU Yueyue¹, FENG Ling¹

1. Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing, 100053; 2. Henan Province Hospital of Traditional Chinese Medicine

ABSTRACT Objective To observe the clinical effectiveness and safety of *Dingchan Granule* (定颤颗粒) for paroxysmal atrial fibrillation with syndrome of *qi* stagnation and blood stasis. **Methods** Using a randomised, double-blind, placebo controlled study method, 90 patients with paroxysmal atrial fibrillation with *qi* stagnation and blood stasis syndrome were divided into 45 cases each in the treatment group and the control group. Both groups were given conventional western medicine treatment, and the treatment group was additionally treated with *Dingchan Granule*, while the control group was treated with *Dingchan Granule* placebo, both of which were taken orally for 8 g each time twice a day. Both groups were treated for 8 weeks. We compared the clinical effectiveness, the improvement of traditional Chinese medicine (TCM) symptoms and the recovery rate of atrial fibrillation between the two groups. We compared the number and duration of atrial fibrillation episodes, TCM symptoms score, atrial fibrillation symptom classification, 24-hour average ventricular rate, Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), anxiety index, depression index before and after treatment, and evaluated the safety of the two groups. **Results** The total clinical effectiveness rate in the treatment group was 82.22% (37/45), which was better than 60.00% (27/45) in the control group ($P < 0.05$). The total effective rate of TCM syndrome effectiveness in the treatment group was 88.89% (40/45), which was better than 66.67% (30/45) in the control group ($P < 0.05$); and the rate of atrial fibrillation regression in the treatment group was 26.67% (12/45), better than 6.67% (3/45) in the control group ($P < 0.05$). The number and duration of atrial fibrillation episodes in both groups were significantly decreased ($P < 0.01$), and the number and duration of atrial fibrillation episodes in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.01$). The TCM syndrome scores of both groups after treatment were significantly lower than before treatment ($P < 0.01$), and the scores of the treatment group was lower than those of the control group ($P < 0.05$). The severity of atrial fibrillation symptoms and the grading of atrial fibrillation symptoms in both groups after treatment were improved ($P < 0.01$), and the degree of symptom improvement in the treatment group was better than that in the control group ($P < 0.01$). The 24-hour average ventricular rate of both groups after treatment was significantly lower ($P < 0.01$). The PSQI, anxiety index and depression index of the treatment group were all lower than before treatment ($P < 0.01$), while the PSQI and anxiety index of the control group were both lower than before treatment ($P < 0.01$ or $P < 0.05$), the PSQI, anxiety index and depression index of the treatment group being lower than those of the control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). No adverse events occurred in both groups, and no abnormalities were observed in blood, urine, stool routine, liver and kidney function, and coagulation function indexes. **Conclusion** *Dingchan Granule* for paroxysmal atrial fibrillation with *qi* stagnation and blood stasis syndrome can alleviate clinical symptom, improve TCM symptom scores, increase atrial fibrillation recovery rate, stabilise the average ventricular rate, and significantly improve the quality of sleep, alleviate the anxiety and depression, with a good safety profile.

Keywords paroxysmal atrial fibrillation; syndrome of *qi* stagnation and blood stasis; ventricular rate; sleep quality; anxiety; depression; *Dingchan Granule* (定颤颗粒); randomised controlled trial

(收稿日期: 2024-12-03; 修回日期: 2025-02-15)

[编辑: 叶 晨]