

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2025.22.010

临床研究

清心解瘀颗粒治疗急性冠脉综合征瘀毒互结证患者的多中心双盲安慰剂随机对照试验

欧阳嘉慧^{1,2}, 史君鹤¹, 姜众会¹, 曲华¹, 张立晶³, 胡志耕⁴,
陈爱莲⁵, 李冬⁶, 史大卓^{1△}, 高铸烨^{2✉△}

1. 中国中医科学院西苑医院, 北京市海淀区西苑操场1号, 100091; 2. 中国中医科学院眼科医院; 3. 北京中医药大学东直门医院; 4. 山西中医药大学附属医院; 5. 河南省濮阳市中医医院; 6. 北京中医药大学东方医院

[摘要] **目的** 观察清心解瘀颗粒治疗急性冠脉综合征(ACS)瘀毒互结证患者的临床疗效与安全性。**方法** 将5个研究中心共100例ACS瘀毒互结证患者随机分为治疗组和对照组各50例。两组均接受西医常规治疗, 治疗组同时予清心解瘀颗粒口服, 对照组同时予安慰剂颗粒口服, 疗程均为4周, 治疗结束后随访12周。评估主要结局指标左心室射血分数(LVEF)、主要不良心脑血管事件(MACCE)发生情况; 次要结局指标包括左室舒张末期内径(LVEDD)、室间隔厚度(IVS)、西雅图心绞痛量表(SAQ)评分[涉及躯体活动受限程度、心绞痛稳定状态、心绞痛发作情况、治疗满意程度、疾病认知程度共5个维度]和中医证候积分; 并进行安全性评价。**结果** 与本组治疗前比较, 治疗4周后及随访12周后两组SAQ各维度评分升高、中医证候积分降低, 治疗组LVEF升高; 随访12周后对照组LVEDD增大($P<0.05$)。治疗组随访12周后与治疗前差值方面, LVEF高于对照组, LVEDD低于对照组($P\leq 0.05$)。研究期间两组患者均未发生MACCE及严重不良事件。**结论** 清心解瘀颗粒可改善ACS瘀毒互结证患者的心功能和临床症状, 且安全性良好。

[关键词] 急性冠脉综合征; 瘀毒互结证; 心功能; 西雅图心绞痛量表; 清心解瘀颗粒

急性冠脉综合征(acute coronary syndromes, ACS)是一组以冠状动脉粥样硬化斑块破裂或糜烂引起的急性血栓形成为病理基础的临床综合征, 具有起病急、病情重、致死率高的特点^[1]。根据心肌缺血或坏死程度不同, ACS可进一步分为不稳定型心绞痛(UA)、非ST段抬高型心肌梗死(NSTEMI)及ST段抬高型心肌梗死(STEMI)三类^[2]。近年来, 随着血运重建、抗血小板聚集、抗凝、降脂及神经内分泌系统调节等现代医学治疗手段的不断优化, ACS患者的短期生存率已显著提高^[3], 但部分患者在出院后仍面临反复胸痛、心功能持续下降及主要不良心脑血管事件(MACCE)风险增加等问题^[4-6]。

ACS归属于中医学“胸痹心痛”“真心痛”范

畴, 病机多与正气亏虚、气滞血瘀、痰浊内阻等有关^[7]。陈可冀院士团队提出“瘀毒致变”理论, 认为血瘀与毒邪因素相互促进, 强调瘀毒互结是冠心病进展与复发的关键推动因素, 并倡导以活血解毒为主的治疗策略^[8]。我们在陈院士治疗冠心病的有效经验方愈梗通瘀汤的基础上化裁出清心解瘀颗粒, 具有益气活血、化瘀解毒之效。前期研究显示, 清心解瘀颗粒可显著降低非致死性心肌梗死、心血管死亡、脑卒中等急性心脑血管事件的发生风险^[9], 并能显著降低稳定性冠心病主要复合终点事件和联合终点事件的发生率^[10]。本研究采用多中心、随机、双盲、安慰剂对照试验设计, 观察清心解瘀颗粒干预ACS瘀毒互结证患者的临床疗效和安全性, 为其临床应用提供依据。本研究方案已通过中国中医科学院西苑医院医学伦理委员会审批(批件号: 2022XLA023-2), 并经各研究中心伦理委员会审查通过(包括北京中医药大学东直门医院

基金项目: 国家中医药管理局中医药创新团队及人才支持计划项目(ZYYCXTD-C-202007); 国家自然科学基金(82274508)

✉ 通讯作者: zhuyegao@126.com

△同等贡献

医学伦理委员会, 批件号: 2022DZMEC-185-04; 北京中医药大学东方医院临床研究伦理委员会, 批件号: JDF-IRB-2022030902; 山西中医药大学附属医院医学伦理委员会, 批件号: 202214171; 河南省濮阳市中医医院医学伦理委员会, 批件号: 202203)。本研究已在中国临床试验注册中心完成注册(注册号: ChiCTR2200058231)。

1 资料

1.1 诊断及辨证标准

ACS 诊断标准参照《急性冠脉综合征急诊快速诊治指南(2019)》^[11]拟定: 1) STEMI 的诊断标准为心肌肌钙蛋白(cTn)或肌酸激酶同工酶(CK-MB)水平超过正常参考值上限的 99 百分位(99th ULN), 且心电图提示 ST 段弓背向上抬高, 并符合下列任一条件: 持续性缺血性胸痛、超声心动图显示节段性室壁活动异常、冠状动脉造影提示病变。2) NSTEMI 诊断标准为 cTn 或 CK-MB 水平升高超过 99th ULN, 合并持续性缺血性胸痛, 伴 ST 段压低或 T 波低平/倒置、超声心动图或冠状动脉造影异常。3) 若 cTn 阴性但存在缺血性胸痛, 心电图可见一过性 ST 段压低、T 波改变, 或少数病例可见 ST 段抬高(如血管痉挛性心绞痛), 诊断为 UA。

ACS 瘀毒互结证辨证标准参照《缺血性心脑血管病瘀毒互结证诊断标准的研究》^[12]。必要指标: 1) 反复发作性心绞痛持续加重或伴有意识障碍等病情急剧变化, 进行性加重; 2) 影像学提示多发缺血性改变或多支血管狭窄 $\geq 70\%$ 。主要宏观观察指标: 1) 舌青紫或紫暗; 2) 舌下络脉紫红或紫暗; 3) 舌有瘀点瘀斑。次要宏观观察指标: 1) 口气臭秽或口苦; 2) 舌苔黄腻或黄燥; 3) 老舌; 4) 脉涩或脉弦。实验室指标: 1) 超敏 C 反应蛋白升高; 2) 血小板聚集率升高; 3) 白细胞介素 1 β (IL-1 β) 或白细胞介素 6 (IL-6) 升高; 4) cTn 升高; 5) 纤维蛋白原升高。符合以下任一标准即可诊断瘀毒互结证: 1) 具备 1 项必要指标, 1 项主要宏观观察指标或 2 项次要宏观观察指标, 以及 1 项实验室指标; 2) 具备必要指标、主要宏观观察指标、次要宏观观察指标各 1 项。

1.2 纳入标准

- 1) 符合上述诊断及辨证标准, 年龄 18~75 岁;
- 2) 自愿参加本研究并签署知情同意书。

1.3 排除标准

- 1) 合并药物难以控制的高血压(如收缩压 > 180 mmHg 或舒张压 > 110 mmHg)或严重心功能不全[如左室射血分数(LVEF) $< 35\%$, Killip 心功能分级^[13]为 IV 级];
- 2) 有出血风险, 如既往有出血性卒中、活动性出血、近期重大外科手术或消化道出血史;
- 3) 严重肝肾功能异常, 如丙氨酸氨基转移酶(ALT)或天冬氨酸氨基转移酶(AST)高于 3 倍正常上限, 总胆红素高于 2 倍正常上限, 或肌酐清除率 < 30 ml/min;
- 4) 妊娠期或哺乳期妇女;
- 5) 存在严重基础疾病, 如恶性心律失常、先天性心脏病、恶性肿瘤等;
- 6) 有酗酒或药物滥用史, 或近 3 个月内有显著失血(≥ 400 ml);
- 7) 对阿司匹林、P2Y₁₂受体抑制剂或试验药物成分过敏;
- 8) 近 3 个月内参加其他临床试验并使用试验药物。

1.4 脱落标准

- 1) 研究过程中出现过敏反应, 严重不良事件或并发症, 经研究者判断为停止研究;
- 2) 研究过程中发生严重安全性问题;
- 3) 受试者依从性差, 用药量低于规定剂量的 80%;
- 4) 研究期间破盲;
- 5) 病情进展需血运重建, 或合并症(如高血压病)恶化且难以控制;
- 6) 中途自主退出研究或失访。

1.5 一般资料

本研究于 2022 年 6 月 27 日启动受试者招募, 2022 年 9 月 14 日入组首例患者, 至 2024 年 8 月 7 日完成全部受试者的随访工作。在全国 5 个研究中心纳入 ACS 瘀毒互结证患者 100 例, 分别为中国中医科学院西苑医院(10 例)、北京中医药大学东直门医院(20 例)、北京中医药大学东方医院(10 例)、山西中医药大学附属医院(40 例)、河南省濮阳市中医医院(20 例)。各研究中心病例均按 1:1 比例随机分配至治疗组和对照组, 两组最终各 50 例。

表 1 示, 两组患者基线资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。

2 方法

2.1 研究方法

样本量估算: 本研究为预试验, 参照现有试点研究的通用建议^[14-15], 并依据各中心符合纳入标准和排除标准的患者特点及数量, 同时结合专家意见, 设定总样本量为 100 例, 每组各纳入 50 例患者。该样本量符合试点研究的推荐范围, 能够初步评估清心解瘀颗粒对 ACS 瘀毒互结证患者的临床疗效及安全性。

表 1 两组急性冠脉综合征瘀毒互结证患者基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline data between two groups of acute coronary syndrome patients with binding of stasis and toxin [$\bar{x}\pm s/M(P_{25}, P_{75})$]

指标	治疗组(50例)	对照组(50例)	统计值($\chi^2/Z/t$ 值)	P值
疾病分型/例(%)			—	0.864
不稳定型心绞痛	41(82.00)	40(80.00)		
非ST段抬高型心肌梗死	5(10.00)	7(14.00)		
ST段抬高型心肌梗死	4(8.00)	3(6.00)		
性别/例(%)			0.049	0.826
男	35(70.00)	36(72.00)		
女	15(30.00)	14(28.00)		
身高/cm, $\bar{x}\pm s$	168.22±6.83	167.48±8.16	0.492	0.624
收缩压/mmHg, $\bar{x}\pm s$	130.66±18.33	133.88±15.68	-0.944	0.384
舒张压/mmHg, $\bar{x}\pm s$	79.06±10.45	78.38±8.77	0.352	0.725
脉率/次·min ⁻¹ , $\bar{x}\pm s$	76.88±10.45	73.90±12.13	1.316	0.191
年龄/岁, $M(P_{25}, P_{75})$	63.50(56.00, 69.00)	64.00(57.00, 69.00)	-0.266	0.790
体重/kg, $M(P_{25}, P_{75})$	70.50(65.00, 80.00)	72.40(62.20, 77.50)	-0.663	0.508
体重指数/kg·m ⁻² , $M(P_{25}, P_{75})$	25.01(23.53, 27.36)	25.00(23.44, 27.18)	-0.255	0.799
LVEF/%, $M(P_{25}, P_{75})$	62.00(57.25, 67.25)	64.00(58.75, 68.00)	-0.908	0.364
LVEF/例(%)			—	0.123
≥50%	40(80.00)	46(92.00)		
40%~49%	7(14.00)	4(8.00)		
<40%	3(6.00)	0		
吸烟史/例(%)			2.123	0.346
从不吸烟	31(62.00)	26(52.00)		
既往抽烟	11(22.00)	10(20.00)		
现在抽烟	8(16.00)	14(28.00)		
饮酒史/例(%)			4.342	0.114
从不饮酒	37(74.00)	34(68.00)		
既往饮酒	8(16.00)	4(8.00)		
现在饮酒	5(10.00)	12(24.00)		
合并症/例(%)				
高血压病	40(80.00)	34(68.00)	1.871	0.171
糖尿病	23(46.00)	19(38.00)	0.178	0.444
高脂血症	23(46.00)	24(48.00)	0.040	0.841
心力衰竭	1(2.00)	1(2.00)	—	>0.999
既往脑卒中/例(%)	4(8.00)	8(16.00)	1.515	0.224
血运重建史/例(%)			3.348	0.067
PCI	22(44.00)	16(32.00)		
CABG	3(6.00)	0		
用药情况/例(%)				
P2Y ₁₂ 受体抑制剂	24(48.00)	24(48.00)	<0.001	>0.999
氯吡格雷	16(32.00)	18(36.00)		
替格瑞洛	8(16.00)	6(12.00)		
阿司匹林	28(56.00)	32(64.00)	0.667	0.414
他汀类	37(74.00)	36(72.00)	0.051	0.822
ACEI/ARB	28(56.00)	23(46.00)	1.000	0.317
ARNI	8(16.00)	6(12.00)	0.332	0.564
β受体阻滞剂	19(38.00)	22(44.00)	0.372	0.542
钙通道阻滞剂	19(38.00)	20(40.00)	0.042	0.838
硝酸酯类	10(20.00)	10(20.00)	<0.001	>0.999

注：LVEF，左室射血分数；PCI，经皮冠状动脉介入治疗；CABG，冠状动脉旁路移植术；ACEI，血管紧张素转换酶抑制剂；ARB，血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂；ARNI，血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂。

随机方法与盲法：本研究采用中心分层、区组随机化方法，在每个研究中心内分别进行随机分配。区组大小设定为 4 和 6，并在随机化过程中以随机顺序混合使用。由独立统计人员按 1:1 比例生成随机编码表，通过密封不透明的信封隐藏分组信息，药品包装按照随机编码编号标记，并由专人负责接受试者入组顺序依次分配。分配记录表一式三份，分别由中国中医科学院西苑医院药理研究所、江阴天江药业有限公司、临床试验中心药房各自密封保存，确保分组信息在研究全程处于盲态。采用二级双盲，试验结束仅揭盲组别代码，统计分析完成后再揭示实际用药。

2.2 治疗方法

所有患者首先接受 1 周的导入期，期间维持西医常规治疗，包括抗血小板聚集（如阿司匹林联合 P2Y₁₂受体抑制剂）、抗凝（如低分子肝素或普通肝素）、抗缺血（如硝酸酯类制剂）、调脂（如他汀类药物等）及心脏保护等治疗措施^[16]，停用所有中药。

治疗组：导入期后在维持西医常规治疗同时口服清心解瘀颗粒（药物由黄芪 15 g、丹参 15 g、川芎 10 g、藿香 10 g、黄连 5 g 组成，每剂药分为 2 袋、每袋 13 g）每日 2 次，每次 1 袋，早晚饭后冲服。

对照组：导入期后在维持西医常规治疗同时口服清心解瘀安慰剂颗粒（由 10% 的清心解瘀原方药材与淀粉、调味剂等辅料制备，每袋 13 g）每日 2 次，每次 1 袋，早晚饭后冲服。清心解瘀颗粒及其安慰剂颗粒由江阴天江药业有限公司统一生产，批号均为 2201305，外观、颜色、气味及包装完全一致。

两组疗程均为 4 周，治疗结束后随访 12 周。

2.3 观察指标及方法

2.3.1 主要结局指标 1) LVEF：采用 Vivid E95 彩色多普勒超声诊断仪（美国 GE HealthCare 公司）分别于治疗前、治疗 4 周后及随访 12 周后检测。2) MACCE：于治疗 4 周后及随访 12 周后记录，包括心源性死亡，非致死性心肌梗死，冠状动脉血运重建，卒中及因 UA、急性心力衰竭入院情况。

2.3.2 次要结局指标 于治疗前、治疗 4 周后及随访 12 周后检测。1) 心脏结构参数：采用 Vivid E95 彩色多普勒超声诊断仪（美国 GE HealthCare 公司）检测左室舒张末期内径（LVEDD）、室间隔厚度（IVS）。2) 西雅图心绞痛量表（SAQ）评分^[17]：包含躯体活动受限程度、心绞痛稳定状态、心绞痛

发作情况、治疗满意程度、疾病认知程度共 5 个维度，各维度总分均为 100 分，得分越高表明患者心绞痛症状越轻，生活质量越好，对治疗越满意。3) 中医证候积分：参照《缺血性心脑血管病瘀毒互结证诊断标准的研究》^[12]拟定中医证候积分量表，心绞痛症状按无、轻度、中度、重度分别计为 0、2、4、6 分；主要及次要宏观观察指标按无、轻度、中度、重度分别计为 0、1、2、3 分，其中脉涩或脉弦按有、无分别计为 0、2 分。各项得分之和为中医证候积分，得分越高表明瘀毒互结证候表现越严重。

2.3.3 安全性评价 包括血常规、尿常规、便常规、肝功能、肾功能、凝血四项及心电图。患者如出现胸痛等不适，立即检查心电图。研究期间随访并记录所有不良事件的发生、处理情况及严重程度，评估与试验药物的关联性。

2.4 统计学方法

采用 SPSS 25.0 进行统计分析，缺失数据采用单重插补法处理：先以 Shapiro-Wilk 检验评估各变量正态性，正态变量以组内均值插补，非正态变量以中位数插补。计量资料符合正态分布以均值±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，组间比较方差齐采用独立样本 *t* 检验，方差不齐采用 Welch 校正 *t* 检验，组内比较采用配对样本 *t* 检验；不符合正态分布以中位数（四分位数）[*M* (*P*₂₅, *P*₇₅)] 表示，组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验，组内比较采用 Wilcoxon 符号秩和检验。计数资料以例数、百分比表示，采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。假设检验均为双侧，以 *P* ≤ 0.05 为差异具有统计学意义。

3 结果

研究过程中共脱落 7 例，其中治疗组脱落 5 例（3 例失访，2 例因自觉症状改善而退出研究），对照组脱落 2 例（均失访）。最终纳入分析 93 例患者，治疗组 45 例、对照组 48 例，所有完成研究的受试者服药依从性良好（≥80%）。本研究采用全分析集（FAS）和安全性分析集（SS）进行统计分析。

3.1 两组患者治疗 4 周后及随访 12 周后 MACCE 发生情况比较

治疗 4 周后及随访 12 周后，两组均未发生 MACCE。

3.2 两组患者治疗前后不同时间 LVEF 比较

表 2 示，两组治疗前 LVEF 比较差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。与本组治疗前比较，治疗 4 周后

及随访 12 周后治疗组 LVEF 均升高 ($P<0.05$), 而对照组 LVEF 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗组 LVEF 随访时与治疗前差值高于对照组 ($P<0.05$), 但两组患者 LVEF 治疗前后差值比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

表 2 两组急性冠脉综合征瘀毒互结证患者治疗前后不同时间 LVEF 比较

Table 2 Comparison of LVEF levels at different times before and after treatment in two groups of acute coronary syndrome patients with binding of stasis and toxin

[%, $\bar{x}\pm s/M(P_{25}, P_{75})$]				
组别	时间	例数	LVEF	
治疗组	治疗前	50	62.00 (57.25, 67.25)	
	治疗 4 周后	50	63.00 (59.75, 66.50) ^{a)}	
	随访 12 周后	50	64.50 (61.00, 67.00) ^{a)}	
	治疗前后差值	50	1.85 (-2.25, 6.00)	
	随访时与治疗前差值	50	3.30±9.63 ^{b)}	
对照组	治疗前	50	64.00 (58.75, 68.00)	
	治疗 4 周后	50	64.20 (61.00, 66.25)	
	随访 12 周后	50	62.81 (60.00, 66.00)	
	治疗前后差值	50	0.00 (-2.25, 8.00)	
	随访时与治疗前差值	50	-0.51±7.17	

注: LVEF, 左室射血分数。
a) 与本组治疗前比较, $P<0.05$; b) 与对照组随访时与治疗前差值比较, $P<0.05$ 。

3.3 两组患者治疗前后不同时间 LVEDD 及 IVS 比较

表 3 示, 治疗前两组 LVEDD、IVS 比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。与本组治疗前比较, 对照组随访 12 周后 LVEDD 增大 ($P<0.05$), 治疗组治疗 4 周后及随访 12 周后 LVEDD、IVS 差异均无

统计学意义 ($P>0.05$)。两组患者 LVEDD、IVS 治疗前后差值差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。随访时与治疗前差值组间比较, 治疗组 LVEDD 改善幅度优于对照组 ($P=0.05$), 但 IVS 较对照组差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

3.4 两组患者治疗前后不同时间中医证候积分比较

表 4 示, 两组治疗前中医证候积分比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。与本组治疗前比较, 治疗 4 周后及随访 12 周后两组中医证候积分均降低 ($P<0.05$)。治疗后 4 周后及随访 12 周后组间比较, 两组中医证候积分差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。

表 4 两组急性冠脉综合征瘀毒互结证患者治疗前后不同时间中医证候积分比较

Table 4 Comparison of TCM syndrome scores at different times before and after treatment in two groups of acute coronary syndrome patients with binding of stasis and toxin

[分, $\bar{x}\pm s/M(P_{25}, P_{75})$]			
组别	时间	例数	中医证候积分
治疗组	治疗前	50	10.28±3.12
	治疗 4 周后	50	7.00 (5.00, 10.00) ^{a)}
	随访 12 周后	50	5.00 (5.00, 6.00) ^{a)}
对照组	治疗前	50	10.24±2.58
	治疗 4 周后	50	8.00 (5.00, 9.00) ^{a)}
	随访 12 周后	50	6.00 (4.00, 7.00) ^{a)}

注: a) 与本组治疗前比较, $P<0.05$ 。

3.5 两组患者治疗前后不同时间 SAQ 评分比较

表 5 示, 两组治疗前 SAQ 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 个维度评分差异均无统计学意

表 3 两组急性冠脉综合征瘀毒互结证患者治疗前后不同时间 LVEDD 及 IVS 比较
Table 3 Comparison of LVEDD and IVS levels at different times before and after treatment in two groups of acute coronary syndrome patients with binding of stasis and toxin

[mm, $\bar{x}\pm s/M(P_{25}, P_{75})$]				
组别	时间	例数	LVEDD	IVS
治疗组	治疗前	50	48.00 (45.75, 50.25)	10.00 (9.00, 11.00)
	治疗 4 周后	50	48.00 (45.00, 52.00)	9.10 (8.80, 10.25)
	随访 12 周后	50	47.73 (45.00, 50.00)	10.00 (9.00, 10.00)
	治疗前后差值	50	-0.01±4.29	0.00 (-2.00, 0.18)
	随访时与治疗前差值	50	0.00 (-3.00, 2.73) ^{a)}	0.00 (-1.50, 1.00)
对照组	治疗前	50	48.00 (45.00, 50.00)	9.50 (9.00, 10.25)
	治疗 4 周后	50	48.00 (46.00, 50.00)	9.50 (9.00, 10.00)
	随访 12 周后	50	48.00 (46.75, 50.00) ^{b)}	9.00 (9.00, 10.00)
	治疗前后差值	50	0.73±4.22	0.00 (-1.00, 1.00)
	随访时与治疗前差值	50	1.00 (-1.00, 4.00)	0.00 (-1.00, 1.00)

注: LVEDD, 左室舒张末期内径; IVS, 室间隔厚度。
a) 与对照组随访时与治疗前差值比较, $P=0.05$; b) 与本组治疗前比较, $P<0.05$ 。

表5 两组急性冠脉综合征瘀毒互结证患者治疗前后不同时间SAQ评分比较

Table 5 Comparison of SAQ scores at different times before and after treatment in two groups of acute coronary syndrome patients with binding of stasis and toxin [分, $M(P_{25}, P_{75})$]

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	50	51.11 (40.00, 66.67)	25.00 (25.00, 50.00)	60.00 (40.00, 70.00)	67.65 (58.82, 76.47)	50.00 (41.67, 66.67)
	治疗4周后	50	62.22 (51.11, 71.11) ^{a)}	75.00 (75.00, 100.00) ^{a)}	85.00 (70.00, 100.00) ^{a)}	76.47 (64.71, 88.24) ^{a)}	66.67 (58.33, 83.33) ^{a)}
	随访12周后	50	66.67 (62.22, 73.33) ^{a)}	100.00 (75.00, 100.00) ^{a)}	100.00 (80.00, 100.00) ^{a)}	76.47 (70.59, 88.24) ^{a)}	66.67 (66.67, 83.33) ^{a)}
	治疗前	50	48.89 (35.56, 60.00)	25.00 (0.00, 50.00)	60.00 (50.00, 80.00)	64.71 (58.82, 76.47)	50.00 (41.67, 75.00)
	治疗4周后	50	61.11 (53.33, 68.89) ^{a)}	100.00 (75.00, 100.00) ^{a)}	80.00 (70.00, 100.00) ^{a)}	70.59 (64.71, 82.35) ^{a)}	62.50 (50.00, 83.33) ^{a)}
	随访12周后	50	66.67 (55.56, 71.11) ^{a)}	100.00 (50.00, 100.00) ^{a)}	90.00 (80.00, 100.00) ^{a)}	70.59 (70.59, 82.35) ^{a)}	66.67 (58.33, 83.33) ^{a)}

注: SAQ, 西雅图心绞痛量表。

a) 与本组治疗前比较, $P<0.05$ 。

义 ($P>0.05$)。与本组治疗前比较, 治疗4周后及随访12周后两组各维度评分均升高 ($P<0.05$)。治疗4周后及随访12周后组间比较, 两组SAQ各维度评分差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。

3.6 两组患者安全性评价结果比较

研究期间, 两组均未伴随明显临床症状, 偶见轻度实验室指标异常, 包括治疗4周后治疗组白细胞升高、血小板计数偏低、尿红细胞升高各1例, 对照组尿红细胞升高、大便潜血阳性各1例; 随访12周后治疗组血清肌酐及尿素氮升高1例, 对照组AST升高、凝血酶原时间延长、尿红细胞升高、大便潜血阳性各1例。治疗4周后及随访12周后两组实验室指标异常的发生率比较差异均无统计学意义 (治疗4周后 $P>0.999$, 随访12周后 $P=0.362$)。上述实验室指标异常均为轻度、可逆, 经观察与复查后均趋于恢复或改善, 未见相关不良临床结局。

研究期间治疗组共报告4例 (8.0%) 不良反应 (主要为轻度腹泻、胃部不适或烧灼感), 通过饮食调理、适当调整给药剂量, 必要时短期给予对症药物 (如解痉、止泻或抑酸剂), 症状均在短期内缓解, 随后恢复至正常试验用药剂量。对照组报告2例 (4.0%) 不良反应 (1例为血糖波动, 经加强饮食管理指导及调整常规降糖方案后血糖趋于稳定; 1例为偶发胸痛, 经心电图等检查未见明显异常, 予观察及一般处理后症状缓解)。两组不良反应发生率比较差异无统计学意义 ($P=0.678$), 研究期间未发生严重不良事件。

4 讨论

ACS是冠心病中突发性最强、致死率最高的类型, 其急性发作多由动脉粥样硬化斑块的不稳定性改变及继发血栓形成所致^[1]。现代医家认识到斑块破裂与血栓形成与中医学血瘀、脉络不通的病机密切相关, 常以活血化瘀防治ACS, 且能改善临床预后^[18]。陈可冀院士团队认为, 脉络长期不通, 瘀久化热, 热极生毒, 继而产生瘀毒互结、内阻心脉的病理演变, 即瘀毒致变, 加重心脉瘀阻, 成为ACS急性发作的关键环节^[19]。清心解瘀颗粒具有益气活血、化瘀解毒之效, 恰合ACS瘀毒互结的关键病机。方中黄芪甘温补气, 为君药; 丹参苦寒、川芎辛温, 共奏行气活血、通脉止痛之功, 为臣药; 黄连苦寒清心泻火, 解瘀久化热之毒; 藿香辛温理气化湿祛浊, 与黄连共为佐药。

本研究以LVEF及MACCE为主要疗效终点, 并设置超声心动图结构参数、SAQ评分、中医证候积分等指标为次要疗效终点, 从心功能改善、临床症状缓解、短期心脑血管事件风险降低及安全性等角度评价清心解瘀颗粒联合西医常规治疗对ACS瘀毒互结证患者的临床疗效和安全性。本研究结果显示, 治疗组在治疗4周后及随访12周后LVEF均较治疗前升高, 且LVEF随访12周后与治疗前的改善幅度优于对照组, 提示清心解瘀颗粒有改善ACS瘀毒互结证患者远期心功能的潜在价值。在LVEDD方面, 治疗组治疗4周后及随访12周后较治疗前相比总体保持稳定, 而对照组随访12周后较治疗前

增大,且两组随访 12 周后与治疗前差值比较差异具有统计学意义,提示清心解瘀颗粒可能通过抑制左心室扩大和维持心脏结构稳定而发挥保护心功能的作用。前期动物实验研究显示,清心解瘀颗粒可显著改善心肌梗死模型小鼠 LVEF 和左室短轴缩短率,并有效减小 LVEDD 和左室收缩末期口径^[20],与本研究的结果相一致。

在 SAQ 评分和中医证候积分方面,治疗组和对照组治疗后及随访期均有显著改善,表明两种干预在缓解症状方面均有效;但两组改善效果比较差异无统计学意义,可能与样本量偏小、干预与随访时间较短等有关。安全性评价结果显示,清心解瘀颗粒在治疗及随访期间均未出现严重不良事件,实验室指标监测整体稳定,表明该方具有良好的安全性。由于本研究的观察期较短,两组均未发生 MACCE,清心解瘀颗粒在降低 ACS 瘀毒互结证人群心脑血管事件风险方面的潜在作用仍需通过长期随访进行深入评估。

综上,西医常规治疗联合清心解瘀颗粒可有效改善 ACS 瘀毒互结证患者的心功能和临床症状,且具有良好的安全性,提示清心解瘀颗粒在干预该类患者中的应用潜力。未来研究可扩大样本量、延长干预及随访周期,进一步验证该方临床疗效,并探讨其在不同表型 ACS 患者中的适应性及可能作用机制。

参考文献

- [1] COLLET JP, THIELE H, BARBATO E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation[J]. Eur Heart J, 2021, 42(14): 1289–1367.
- [2] KNUUTI J, WIJNS W, SARASTE A, et al. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes [J]. Eur Heart J, 2020, 41 (3): 407–477.
- [3] YE H RW, SIDNEY S, CHANDRA M, et al. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction [J]. N Engl J Med, 2010, 362 (23): 2155–2165.
- [4] HAGEMAN SHJ, MCKAY AJ, UEDA P, et al. Estimation of recurrent atherosclerotic cardiovascular event risk in patients with established cardiovascular disease: the updated SMART2 algorithm [J]. Eur Heart J, 2022, 43 (18): 1715–1727.
- [5] XIA J, XU J, LI B, et al. Association between glycemic variability and major adverse cardiovascular and cerebro-

- vascular events (MACCE) in patients with acute coronary syndrome during 30-day follow-up [J]. Clin Chim Acta, 2017, 466: 162–166. doi: 10.1016/j.cca.2017.01.022.
- [6] VIRANI SS, ALONSO A, APARICIO HJ, et al. Heart disease and stroke statistics-2021 update: a report from the American Heart Association [J]. Circulation, 2021, 143(8): e254–e743.
- [7] 方子寒, 谢盈璇, 张军平. 急性冠状动脉综合征中医诊治概述[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(8): 1852–1855.
- [8] 刘龙涛, 张京春, 陈可冀, 等. 中医“瘀毒”理论的文献研究概述[J]. 世界中医药, 2008, 3(2): 106–107.
- [9] LI J, GAO Z, ZHANG L, et al. Qing-Xin-Jie-Yu granule for patients with stable coronary artery disease (QUEST trial): a multicenter, double-blinded, randomized trial [J]. Complement Ther Med, 2019, 47: 102209. doi: 10.1016/j.jep.2022.115852.
- [10] 石榴, 高铸烨, 李金根, 等. 清心解瘀方对稳定性冠心病患者远期预后影响的前瞻性队列研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2022, 42(4): 1293–1299.
- [11] 中国医师协会急诊医师分会, 国家卫健委能力建设与继续教育中心急诊学专家委员会, 中国医疗保健国际交流促进会急诊急救分会. 急性冠脉综合征急诊快速诊治指南(2019) [J]. 中国急救医学, 2019, 39(4): 301–308.
- [12] 鞠建庆, 梁晓, 高洁, 等. 缺血性心脑血管病瘀毒互结证诊断标准的研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2023, 21(4): 577–580.
- [13] KILLIP T 3RD, KIMBALL JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit: a two year experience with 250 patients [J]. Am J Cardiol, 1967, 20 (4): 457–464.
- [14] JULIOUS SA. Sample size of 12 per group rule of thumb for a pilot study[J]. Pharm Stat, 2005, 4(4): 287–291.
- [15] HERTZOG MA. Considerations in determining sample size for pilot studies [J]. Res Nurs Health, 2008, 31 (2): 180–191.
- [16] RAO S V, O'DONOGHUE M L, RUEL M, et al. 2025 ACC/AHA/ACEP/NAEMSP/SCAI guideline for the management of patients with acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines[J]. Circulation, 2025, 151(13): e771–e862.
- [17] SPERTUS JA, WINDER JA, DEWHURST TA, et al. Development and evaluation of the Seattle Angina Questionnaire: a new functional status measure for coronary artery disease [J]. J Am Coll Cardiol, 1995, 25 (2): 333–341.
- [18] 徐浩, 陈可冀. 从对动脉粥样硬化认识转变看中西医

结合的优势与切入点[J]. 中国中西医结合杂志, 2007, 27(1):5-7.

[19]徐浩,史大卓,殷惠军,等.“瘀毒致变”与急性心血管事件:假说的提出与临床意义[J]. 中国中西医结合杂

志, 2008, 28(10):934-938.

[20]姜众会. 清心解瘀颗粒调控线粒体自噬改善心肌梗死后心室重构的研究[D]. 北京:中国中医科学院, 2022.

***Qingxin Jieyu Granule* (清心解瘀颗粒) for the Treatment of Acute Coronary Syndrome with Binding of Stasis and Toxin Syndrome: A Multicenter, Double-Blind, Placebo Randomize-Controlled Trial**

OUYANG Jiahui^{1,2}, SHI Junhe¹, JIANG Zhonghui¹, QU Hua¹, ZHANG Lijing³, HU Zhigeng⁴, CHEN Ailian⁵, LI Dong⁶, SHI Dazhuo¹, GAO Zhuye²

1. Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing, 100091; 2. Eye Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences; 3. Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine; 4. Affiliated Hospital of Shanxi University of Traditional Chinese Medicine; 5. Puyang City Hospital of Traditional Chinese Medicine, Henan Province; 6. Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine

ABSTRACT Objective To evaluate the clinical efficacy and safety of *Qingxin Jieyu Granule* (清心解瘀颗粒, QJG) in acute coronary syndrome (ACS) patients with blood binding of stasis and toxin syndrome. **Methods** A total of 100 ACS patients with binding of stasis and toxin syndrome from five centers were randomized into a treatment group and a control group, with 50 cases in each group. Both groups received standard western medical therapy, while the treatment group additionally received QJG, and the control group received placebo. The treatment period was 4 weeks, with a 12-week follow-up. The primary outcomes were left ventricular ejection fraction (LVEF) and major adverse cardiac and cerebrovascular events (MACCE). Secondary outcomes included left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD), interventricular septal thickness (IVS), Seattle Angina Questionnaire (SAQ) scores covering five dimensions, including physical activity limitation, stable angina, angina episodes, treatment satisfaction, and disease awareness, and traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scores, along with safety evaluations. **Results** Both groups showed increased SAQ dimension scores and decreased TCM syndrome scores, and the treatment group showed a significant improvement in LVEF after 4-week treatment and at 12-week follow-up; the control group demonstrated an increase in LVEDD at 12-week follow-up ($P < 0.05$). In terms of the difference between follow-up and pre-treatment values, the treatment group showed higher LVEF and lower LVEDD than the control group ($P \leq 0.05$). No MACCE or serious events occurred in either group during the study. **Conclusion** QJG can improve cardiac function and clinical symptoms of ACS patients with binding of stasis and toxin syndrome, with a favorable safety profile.

Keywords acute coronary syndrome; binding of stasis and toxin syndrome; cardiac function; Seattle Angina Questionnaire; *Qingxin Jieyu Granule* (清心解瘀颗粒)

(收稿日期: 2025-07-14; 修回日期: 2025-08-30)

[编辑: 叶 晨]