

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2019.21.008

参附益心颗粒辨证联合西药治疗慢性心力衰竭的多中心、随机、双盲、安慰剂对照研究

朱明军^{*}, 王永霞¹, 李彬¹, 杜廷海¹, 朱翠玲¹, 朱初麟¹, 刘新灿¹,
程江涛², 王振涛³, 王守富⁴, 王留义⁵, 罗清菊⁶, 彭广操¹, 邢冬梅¹

(1. 河南中医药大学第一附属医院, 河南省郑州市人民路 19 号, 450000; 2. 阜外华中心血管病医院; 3. 河南省中医院;
4. 河南省中医药研究院; 5. 河南省人民医院; 6. 郑州市中医院)

摘要 目的 评价参附益心颗粒辨证治疗慢性心力衰竭 (CHF) 的有效性和安全性。方法 采用多中心、随机、双盲、安慰剂对照的方法, 将 300 例 CHF 患者随机分为治疗组 151 例和对照组 149 例。在健康教育基础上, 治疗组采用西医规范治疗加中医辨证治疗, 分心气 (阳) 虚、心血瘀阻, 心阳亏虚、痰瘀互阻两型, 分别给予参附益心颗粒及参附益心颗粒加味, 对照组采用西医规范治疗加治疗组中药的模拟药。两组均治疗 6 个月。比较两组患者治疗前及治疗 3、6 个月射血分数 (EF)、中医证候评分、6 分钟步行距离 (6MWD)、明尼苏达心力衰竭生活质量调查表 (MLHF-Q) 评分, 并进行心功能疗效和中医证候疗效评价, 同时进行安全性评价。结果 治疗组心功能疗效总有效率为 82.4%, 对照组为 54.26%; 治疗组中医证候疗效总有效率为 93.55%, 对照组为 59.23%, 治疗组心功能疗效及中医证候疗效均优于对照组 ($P < 0.01$)。与本组治疗前比较, 两组患者治疗 3 个月、6 个月 EF、6MWD 均较治疗前增加, 中医证候积分、MLHF-Q 评分均较治疗前下降 ($P < 0.01$)。治疗 6 个月, 治疗组 6MWD 长于对照组, 中医证候积分低于对照组 ($P < 0.01$); 而 EF、MLHF-Q 评分与对照组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗组发生 18 例不良事件, 对照组 16 例不良事件。结论 参附益心颗粒辨证治疗加西医规范治疗能进一步提高 CHF 患者的心功能, 提升运动能力, 改善患者的临床症状和体征, 且安全性较好。

关键词 慢性心力衰竭; 参附益心颗粒; 心功能; 明尼苏达心力衰竭生活质量调查表

慢性心力衰竭 (chronic heart failure, CHF) 是心血管疾病的终末阶段, 目前我国 CHF 患病人数约 450 万人^[1], 住院病死率约 4%, 且对于射血分数 (EF) $\leq 40\%$ 的患者, 小于 40 岁和大于 70 岁的患者有着较高的住院死亡率^[2], 严重危害患者健康, 影响生活质量, 并给家庭、社会带来沉重的经济负担。虽然防治手段在不断进步, 但现有的西医治疗方案不能有效阻止 CHF 的发展, 而中医药在防治 CHF 中积累了丰富的临床经验, 在稳定期以益气温阳、活血利水为主要法则取得良好疗效^[3-4]。参附益心颗粒 (原为心衰康冲剂) 是河南中医药大学名老中医孙建芝教授的经验方, 前期研究^[5-7]发现, 其具有改善 CHF 患者症状、体征和心功能等作用。为进一步验证中医综合治疗方案

的有效性、安全性及其适用性, 我们以参附益心颗粒模拟剂为对照药物开展参附益心颗粒加减联合西医常规方案治疗 CHF 多中心随机对照研究, 报告如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准

西医诊断和分级标准参照中华医学会《慢性心力衰竭的诊断和治疗指南 (2007)》^[8]、Framingham 心力衰竭诊断标准^[9 77-78]及美国纽约心脏病协会 (NYHA) 心功能分级标准^[10]。中医辨证参照《今日中医内科》^[11]、《中医内科学》^[12]、高等医药院校教材《中医内科学》^[13]中有关 CHF、喘证、水肿病中的证候标准, 同时参照《中医病证分类代码》^[14]、《中药新药临床研究指导原则 (试行)》^[15 79-80]中 CHF 的辨证标准及既往研究基础^[16], 进行 CHF 心气 (阳) 虚、心血瘀阻, 心阳

基金项目: 国家重点基础研究发展计划 “973” 计划 (2015CB554401)

* 通讯作者: zhumingjun317@163.com

亏虚、痰瘀互阻证辨证标准的制订。1) 心气(阳)虚、心血瘀阻,主症:心悸胸闷,乏力,活动后加重,胸闷或胸痛,胁下痞块;次症:神疲,易汗出,咳嗽,面色瘀暗,口唇紫绀;舌脉:舌质淡或边有齿痕,或紫暗,或有瘀点、瘀斑,脉沉细或虚数,或涩或结代等。2) 心阳亏虚、痰瘀互阻,主症:心悸胸闷,脘腹胀满,形寒肢冷,胸闷或胸痛,胁下痞块;次症:咳嗽,咯白痰,尿少、浮肿,肥胖,面色瘀暗,口唇紫绀,舌脉同前。具备主症、次症均 2 项及以上结合舌脉即可诊断该证型。

1.2 纳入标准

1) 符合以上西医诊断标准及中医辨证标准; 2) NYHA 心功能分级 II、III 级; 3) 原发病为冠心病、扩张型心肌病; 4) 年龄 18~75 岁; 5) 入选前 1 个月内未参加其他药物临床研究; 6) 入选前经过 1 周的洗脱期(洗脱相关中成药、中药的作用); 7) 签署知情同意书。

1.3 排除标准

1) 急性心肌梗死后所致的心力衰竭; 2) EF > 50%; 3) 合并心源性休克、严重的室性心律失常、完全性房室传导阻滞、缩窄性心包炎、心包填塞、肺栓塞等增加死亡率的情况; 4) 合并肝、肾、造血系统等严重原发性疾病,肾功能异常,严重精神病患者; 5) 未控制的感染、高血压等; 6) 妊娠或准备妊娠及哺乳期妇女; 7) 过敏体质或已知对治疗药物过敏。

1.4 脱落标准

1) 受试者依从性差,试验用药依从性 < 80% 或 > 120%,或合并使用本方案禁止使用的中西药物,或自行中途换药或加药; 2) 入组后不愿意或不可能继续试验; 3) 出现过过敏反应或严重不良事件; 4) 试验中发生了某些合并症、并发症或特殊生理变化,不宜继续接受治疗; 5) 虽未明确提出退出试验,但不再接受用药及检测而失访者。

1.5 剔除标准

1) 不符合纳入标准而被误纳; 2) 无任何试验记录; 3) 随机化后未使用过试验药物者。

1.6 一般资料

300 例 CHF 患者来自 2009 年 9 月至 2010 年 5 月河南中医药大学第一附属医院(160 例)、河南省中医院(60 例)、河南省中医药研究院(60 例)、河南省人民医院(20 例)门诊患者,随机分为治疗组 151 例,对照组 149 例。本研究采用多中心、随机、双盲、安慰剂对照临床试验设计。随机

方案由南京中医药大学统计学专业人员提供,采用分层、区组随机化方法。应用 SAS 6.12 Proc Plan 过程语句,设定种子数及样本总量,根据心功能 II 级、III 级的差别进行分层,区组数为 20 组,区组长度为 10,试验组数 2 组,组间按 1:1 比例分配,产生流水号为 001~300 所对应的治疗分配。隐匿方法采用中央电话随机。两组各剔除 2 例后治疗组 149 例,对照组 147 例。治疗组中男 108 例,女 41 例;平均年龄(59.77 ± 11.70)岁;病程 1~338 个月,中位病程 54 个月;病因为冠心病者 91 例,扩张型心肌病者 58 例;心气(阳)虚、心血瘀阻者 112 例,心阳亏虚、血瘀水停者 37 例;NYHA 分级 II 级 82 例,III 级 67 例。对照组中男 118 例,女 29 例;平均年龄(58.57 ± 12.27)岁;病程 1~301 个月,中位病程 38 个月;病因为冠心病者 92 例,扩张型心肌病者 55 例;心气(阳)虚、心血瘀阻者 105 例,心阳亏虚、血瘀水停者 42 例;NYHA 分级 II 级 78 例,III 级 69 例。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。本研究通过河南中医学院第一附属医院医学伦理委员会审查(批件号:YFYKTLL2008-03)。

2 方法

2.1 治疗方法

在健康教育基础上,治疗组采用西医规范加中医辨证治疗,其中心气(阳)虚、心血瘀阻者采用参附益心颗粒,组成:人参 6g,淡附片 10g,桂枝 12g,丹参 30g,赤芍 15g,益母草 30g,泽泻 15g,猪苓 15g,车前子 15g,葶苈子 15g,砂仁 15g,大腹皮 15g,大枣 12g;心阳亏虚、痰瘀互阻者采用参附益心颗粒加陈皮 10g、清半夏 10g、枳实 9g,加味药独立包装。对照组采用西医规范加治疗组中药的模拟药。每日 1 剂,分装成 2 包,早晚各 1 包,冲服。疗程 3 个月,观察 2 个疗程。本研究试验药、模拟药均委托江阴天江中药厂生产(批号:090403)。基础治疗用药统一供应厂家、药物规格,尽量统一药物批号。氢氯噻嗪片,25mg/片×100 片,常州四药制药公司生产;呋塞米片,25mg/片×100 片,北京太平洋制药公司生产;卡托普利片,25mg/片×100 片,上海实叶联制药公司生产;培哚普利片,4mg/片×30 片,法国施维雅制药公司生产;缬沙坦胶囊,80mg/粒×7 粒,北京诺华制药公司生产;酒石酸美托洛尔片,25mg/片×20 片,阿斯利康制药公司生产;地

高辛片, 0.25 mg/片 × 100 片, 上海信宜制药公司生产; 螺内酯片, 25 mg/片 × 100 片, 浙江亚太制药公司生产; 阿司匹林肠溶片, 100 mg/片 × 30 片, 德国拜耳制药公司生产。西药为患者平时用的药物, 非课题组提供, 治疗 CHF 的药物如缬沙坦、培哚普利、卡托普利、呋塞米、氢氯噻嗪、美托洛尔等剂量用法存在个体化, 均不统一。

2.2 观察指标和方法

2.2.1 EF 值 应用 HDI5000 型彩色多普勒超声诊断仪 (飞利浦公司) 采用双面 Simpson 测定, 于治疗前及治疗 3、6 个月各记录 1 次。

2.2.2 6 分钟步行距离 (6MWD) [14] 治疗前及治疗 3、6 个月各观察记录 1 次。

2.2.3 中医证候评分 参照《中药新药临床研究指导原则 (试行)》[81] 并结合专家讨论后拟定, 主要包括心悸、胸闷、乏力、形寒肢冷、下肢水肿、脘腹胀满、小便短少、面色瘀暗、口唇紫绀、颈部青筋暴露、腋下痞块等。心悸、胸闷、乏力每项按无、轻、中度分别计 0、2、4 分; 余各项按无、轻、中、重度计分, 其中面色瘀暗、口唇紫绀计 0、0.5、1、1.5 分, 余各项计 0、1、2、3 分。治疗前及治疗 3、6 个月各观察记录 1 次。

2.2.4 明尼苏达心力衰竭生活质量调查表 (MLHF-Q) 评分 [77-78] 治疗前及治疗 3、6 个月观察记录 1 次。

2.2.5 安全性指标 包括血、尿、便常规, 肝功能, 肾功能, 血脂血糖, 电解质, 心电图, 不良事件及不良反应, 死亡等。

2.3 疗效判定标准

2.3.1 心功能疗效判定标准 参照《中药新药临床研究指导原则 (试行)》[84-85] 制定。显效: 心功能达到 I 级或心功能提高 2 级; 有效: 心功能提高 1 级, 但不足 2 级; 无效: 心功能分级无变化; 加重: 心功能恶化 1 级或 1 级以上。

2.3.2 中医证候疗效判定标准 参照《中药新药临床研究指导原则 (试行)》[84] 拟定。痊愈: 主症完全消失, 治疗后中医证候积分为 0; 显效: 主症基本消失, 治疗后中医证候积分减少率 ≥ 70%; 有效: 治疗后中医证候积分减少率 ≥ 30%,

且 < 70%; 无效: 治疗后中医证候积分减少率 < 30%; 加重: 治疗后积分超过治疗前积分。

2.4 统计学方法

数据统计分析由第三方南京中医药大学完成。采用 SAS 9.13 统计软件包, 以 $P \leq 0.05$ 作为有统计学意义。计量资料满足正态分布且方差齐者用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 采用 t 检验, 否则用 $M (Q_{25} \sim Q_{75})$ 表示, 采用 Wilcoxon 秩和检验; 计数资料用频数及百分数表示, 采用 χ^2 检验或精确概率法、CMH χ^2 检验进行比较。

3 结果

两组共脱落 39 例, 其中治疗组 24 例, 对照组 15 例, 脱落原因为依从性差、不良事件、未说明原因失访等。最终共 257 例患者完成研究, 其中治疗组 125 例, 对照组 132 例。研究期间存在指标部分缺失情况, 原因为未能采集到患者该节点数据或未做相关检查。

3.1 两组患者心功能疗效比较

表 1 示, 治疗组心功能疗效总有效率为 82.4%, 对照组为 54.26%, 治疗组高于对照组 ($P < 0.01$)。

表 1 两组慢性心力衰竭患者心功能疗效比较 例 (%)

组别	例数	显效	有效	无效	加重	总有效
治疗组	125	88 (70.40)	15 (12.00)	22 (17.60)	0	103 (82.40)
对照组	129	28 (21.71)	42 (32.55)	59 (45.74)	0	70 (54.26)

3.2 两组患者中医证候疗效比较

表 2 示, 治疗组中医证候疗效总有效率为 93.55%, 对照组为 59.23%, 治疗组高于对照组 ($P < 0.01$)。

3.3 两组患者治疗前后不同时间 EF 值、6MWD、中医证候积分及 MLHF-Q 评分比较

表 3 - 表 6 示, 两组患者治疗前 EF 值、6MWD、中医证候积分及 MLHF-Q 评分比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。与本组治疗前比较, 两组患者治疗 3 个月、6 个月 EF、6MWD 均较治疗前增加, 中医证候积分、MLHF-Q 评分均较治疗前减少 ($P < 0.01$)。治疗 6 个月, 治疗组 6MWD 长于对照组, 中医证候积分低于对照组 ($P < 0.01$); 而 EF、

表 2 两组慢性心力衰竭患者中医证候疗效比较 例 (%)

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效	加重	总有效
治疗组	124	9 (7.26)	62 (50.00)	45 (36.29)	8 (6.45)	0	116 (93.55)
对照组	130	0	3 (2.31)	74 (56.92)	53 (40.77)	0	77 (59.23)

MLHF-Q 评分与对照组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 3 两组慢性心力衰竭患者治疗前后不同时间 EF 值比较 (%, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	EF
治疗组	治疗前	125	38.54 ± 8.29
	治疗 3 个月	113	42.98 ± 9.73*
	治疗 6 个月	122	44.48 ± 10.71*
对照组	治疗前	132	38.79 ± 7.98
	治疗 3 个月	121	44.07 ± 11.22*
	治疗 6 个月	128	46.03 ± 11.15*

注: EF, 射血分数; 与本组治疗前比较, * $P < 0.01$

表 4 两组慢性心力衰竭患者治疗前后不同时间 6MWD 比较 (m, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	6MWD (m)
治疗组	治疗前	125	314.30 ± 67.03
	治疗 3 个月	122	365.37 ± 69.12*
	治疗 6 个月	122	406.37 ± 68.96* Δ
对照组	治疗前	132	322.76 ± 70.04
	治疗 3 个月	127	360.60 ± 60.21*
	治疗 6 个月	128	370.69 ± 70.28*

注: 6MWD, 6 分钟步行距离; 与本组治疗前比较, * $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.01$

表 5 两组慢性心力衰竭患者治疗前后不同时间中医证候积分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	中医证候积分
治疗组	治疗前	125	13.36 ± 4.73
	治疗 3 个月	124	7.15 ± 4.11*
	治疗 6 个月	124	4.14 ± 3.18* Δ
对照组	治疗前	132	13.27 ± 4.68
	治疗 3 个月	130	8.13 ± 3.99*
	治疗 6 个月	130	8.67 ± 3.35*

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.01$

表 6 两组慢性心力衰竭患者治疗前后不同时间 MLHF-Q 评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	MLHF-Q 评分
治疗组	治疗前	125	43.08 ± 19.29
	治疗 3 个月	122	30.85 ± 18.29*
	治疗 6 个月	122	29.07 ± 18.35*
对照组	治疗前	132	41.59 ± 19.96
	治疗 3 个月	127	32.69 ± 18.45*
	治疗 6 个月	127	28.02 ± 19.17*

注: MLHF-Q, 明尼苏达心力衰竭生活质量调查表; 与本组治疗前比较, * $P < 0.01$

3.4 安全性评价

理化检查评价: 治疗前后两组血、尿、便常

规, 肝肾功能, 血脂血糖, 电解质, 心电图等均无明显变化。

不良事件评价: 治疗组发生 18 例不良事件, 其中死亡 6 例, 心脏移植 1 例, 胸闷 1 例, 腹泻 3 例, 脱发 1 例, 干呕、纳差、烧心 1 例, 干呕 1 例, 咳嗽 1 例, 耳鸣、心悸 1 例, 皮肤瘙痒、黑斑 1 例, 自觉发热 1 例, 不良事件发生率为 12.08%; 对照组 16 例不良事件, 其中死亡 7 例, 心力衰竭加重 1 例, 腮腺炎 1 例, 胸闷 1 例, 腹泻 2 例, 腹泻伴腹胀 1 例, 反酸 1 例, 干呕 1 例, 鼻衄 1 例, 不良事件发生率为 10.88%。两组不良事件发生率比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

4 讨论

目前 CHF 的基本病机趋于一致, 为本虚标实, 虚实夹杂。本虚以气虚为主, 兼有阳虚、阴虚; 标实以血瘀为主, 兼痰浊、水饮等^[7]。其中心气虚是发病基础, 气虚血瘀是基本病机, 心阳虚是疾病发展的标志, 阴虚是常见的兼证, 痰饮水停是最终的病理产物^[8]。我们对近 10 年 1124 例 CHF 患者进行回顾分析^[9], 结果提示慢性左心衰竭的中医证型以心气亏虚、心血瘀阻证, 心气亏虚、痰瘀互阻证, 气阴两虚、痰瘀互阻证, 气阴两虚、心血瘀阻证, 气阴两虚、痰湿内阻证为主; 慢性全心衰竭证型以心气亏虚、心血瘀阻证, 心脾阳虚、血瘀水停证, 阴阳两虚、血瘀水停证, 心肾阳虚、血瘀水停证为主, 与既往文献研究^[20-21]较为一致。参附益心颗粒是针对心气阳虚、血瘀水停证型 CHF 的有效方剂, 证候调查表明 CHF 患者特别是心肌梗死后 CHF 合并痰浊者较多, 因此我们将证型分为心气 (阳) 虚、心血瘀阻和心阳亏虚、痰瘀互阻, 并辨证加用陈皮、半夏、枳壳进行治疗。

参附益心颗粒方中人参大补元气, 附子温补肾阳, 丹参活血祛瘀, 针对 CHF 气 (阳) 虚血瘀的基本病机进行干预, 共为君药; 桂枝温通经脉、助阳化气, 益母草活血利水, 葶苈子泻肺平喘、利水消肿, 以加强君药功效并治疗水饮兼证, 共为臣药; 赤芍散瘀止痛, 泽泻、猪苓、车前子利水渗湿, 大腹皮宽中下气、利水消肿, 砂仁温脾化湿行气, 加强血瘀、水饮兼证的治疗, 是为佐药; 大枣补中益气、缓和药性, 是为使药。全方补泻兼施, 标本兼治, 共奏益气温阳、活血利水之功。

实验研究发现, 参附益心颗粒能下调血浆和心肌血管紧张素 II (Ang II) 水平, 下调心肌中血管紧张素 II 1 型受体 (AT1)、血管紧张素 II 2 型受体

(AT2) 表达水平^[2], 提高左室射血分数 (LVEF), 降低左室重量指数, 改善心力衰竭心肌病理形态和心肌超微结构的损伤, 抑制 CHF 大鼠心肌中 c-fos、c-myc 基因表达并降低血清心钠素 (ANP)、脑钠素 (BNP) 值^[23-25], 抑制心肌纤维化的程度和范围^[26], 促进 ATP 生成, 改善缺氧诱导 H9c2 心肌细胞底物代谢酶蛋白含量^[27], 改善缺氧诱导 H9c2 心肌细胞线粒体膜电位^[28], 发挥抗心室重构和改善心功能的作用。

CHF 的治疗目标为提高运动耐量, 改善症状和生活质量, 阻止或延缓心肌损害进一步加重, 延缓心功能的下降, 降低死亡率等。本研究结果显示, 在西医标准治疗的基础上加用中药, 可进一步提高 CHF 患者的心功能疗效, 提升运动能力和改善患者的临床症状和体征, 且安全性好; 但在 EF、生存质量方面, 虽然治疗组治疗 3 个月、6 个月后均较治疗前明显改善, 但与对照组相比差异无统计学意义, 导致上述结果的出现不排除西药规范治疗后的“天花板效应”。所谓“天花板效应”是指在影响指标有效性的各种因素中, 反应指标的量程 (指标能测量的最大值) 不够大, 而造成反应停留在指标量表的最顶端^[29]。一般认为例数超过总数的 20% 即提示存在明显的“天花板效应”^[30]。多项研究证实, 血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素 II 受体拮抗剂 (ACEI/ARB)、 β 受体阻滞剂、醛固酮受体拮抗剂等, 能降低 CHF 患者的住院风险和死亡率, 改善症状和运动能力, 改善症状和生活质量, 改善血流动力学等^[31]; 在以上药物基础上加用中药治疗, 会导致一些疗效指标如本研究中的 EF、MLHF-Q 评分等不能真实反映中药的疗效。针对西药治疗后的“天花板效应”, 今后的中医药研究应更注重研究方案的设计和疗效指标的选择等。此外, 尽可能开展一些预试验验证方案和指标选择的合理性。

综上, 本研究为中医药治疗 CHF 的临床疗效提供了一些科学证据, 并形成了疗效确切的治疗方案。因研究周期限制, 当时未观察到死亡率的差异, 目前对这部分患者仍在密切随访, 数据也在收集整理中。将来可挖掘可用的中医疗效指标并开展以全因死亡等作为终点的研究, 以期为中医药提供更确切的疗效证据。

参考文献

[1] 胡盛寿, 高润霖, 刘力生, 等. 《中国心血管病报告 2018》概要 [J]. 中国循环杂志, 2019, 34(3): 209-220.

- [2] ZHANG Y, ZHANG J, BUTLER J, et al. Contemporary epidemiology, management, and outcomes of patients hospitalized for heart failure in China: results from the China Heart Failure (China-HF) Registry [J]. J Card Fail, 2017, 23(12): 868-875.
- [3] 王新陆, 郑佳, 任红杰. 中医药治疗慢性心力衰竭的临床研究 [J]. 中医临床研究, 2014, 6(28): 145-146.
- [4] 于林童, 徐浩, 段文慧, 等. 基于无尺度网络研究陈可冀院士治疗慢性心力衰竭用药配伍规律 [J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(9): 1045-1048.
- [5] 霍根红. 心衰康颗粒治疗风心病充血性心力衰竭 60 例临床观察 [J]. 中华中医药杂志, 2005, 20(8): 477-478.
- [6] 韩丽华, 田力. 心衰康冲剂治疗充血性心衰的临床研究 [J]. 中国中医药信息杂志, 1999, 6(9): 27, 36.
- [7] 田力, 孙慧君, 余红. 心衰康冲剂对心功能障碍患者超声心动图心功能参数的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 2000, 7(10): 23-24.
- [8] 中华医学会心血管病学分会, 《中华心血管病杂志》编辑委员会. 慢性心力衰竭的诊断和治疗指南 (2007) [J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(12): 1076-1095.
- [9] 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.
- [10] ZIPES DP, LIBBY P, BONOW RO, et al. Braunwald 心脏病学 [M]. 7 版. 陈灏珠, 主译. 北京: 人民卫生出版社, 1999: 407.
- [11] 王永炎. 今日中医内科 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 523-548.
- [12] 王永炎, 鲁兆麟. 中医内科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 171-187.
- [13] 张伯奭. 中医内科学 [M]. 5 版. 上海: 上海科学技术出版社, 1995: 65-71.
- [14] 国家中医药管理局. 中医病证分类代码 [S]. 北京: 中国标准出版社, 1995: 383-384.
- [15] 朱明军. 中医药治疗慢性心力衰竭的临床体会 [J]. 中国中西医结合杂志, 2008, 28(12): 1066-1067.
- [16] ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2002, 166(1): 111-117.
- [17] 毛静远, 朱明军. 慢性心力衰竭中医诊疗专家共识 [J]. 中医杂志, 2014, 55(14): 1258-1260.
- [18] 朱明军, 李彬, 王永霞. 充血性心力衰竭中医病因病机分析 [J]. 世界中西医结合杂志, 2009, 4(1): 1-2.
- [19] 朱明军. 慢性心力衰竭中医证型的回顾性研究 [C] // 中国中西医结合学会心血管病专业委员会. 第一届全国中西医结合心血管病中青年医师论坛论文汇编. 北京: 中国中西医结合学会心血管病专业委员会, 中国中西医结合学会, 2008: 3.
- [20] 颜蕾, 魏易洪, 周忠焱, 等. 慢性心力衰竭中医证型及其影响因素相关性分析 [J]. 辽宁中医药大学学报,

2018, 20(7): 97-100.

- [1] 崔萍. 慢性心力衰竭患者中医证型与心功能及相关指标的关系 [J]. 实用中西医结合临床, 2017, 19(9): 10-12.
- [2] 王永霞, 任红杰, 李彬, 等. 参附益心颗粒对慢性心力衰竭大鼠心肌血管紧张素 II 1 型受体和 2 型受体表达的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(9): 2710-2712.
- [3] 王永霞, 李彬, 朱明军, 等. 参附益心颗粒对慢性心力衰竭大鼠心肌重塑的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(10): 2370-2372.
- [4] 王永霞, 朱明军, 朱新峰, 等. 参附益心颗粒对心衰大鼠心肌 c-fos, c-myc 表达的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(3): 145-147.
- [5] 王永霞, 任红杰, 朱明军, 等. 参附益心颗粒对慢性心力衰竭大鼠血清心钠素、脑钠素的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(4): 118-120.
- [6] 王小晓, 王幼平, 谢世阳, 等. 参附益心颗粒对大鼠急

性心梗后心功能及心肌组织的影响 [J]. 中药药理与临床, 2017, 33(3): 142-146.

- [7] 谢世阳, 王幼平, 王小晓, 等. 参附益心颗粒对心力衰竭大鼠心肌 ATP 含量及解偶联蛋白-2 的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(10): 4412-4415.
- [8] 崔琳, 王幼平, 王新陆, 等. 参附益心颗粒对缺氧诱导的大鼠 H9c2 心肌细胞能量代谢的影响 [J]. 中医杂志, 2019, 60(10): 862-868.
- [9] 邢亚彬, 马爱霞. EQ-5D-5L 中文版应用介绍 [J]. 现代商贸工业, 2013, 25(1): 177-179.
- [10] MAO HF, HSUEH IP, TANG PF, et al. Analysis and comparison of the psychometric properties of three balance measure for stroke patients [J]. Stroke, 2002, 33(4): 1022-1027.
- [11] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018 [J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(10): 760-789.

A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Syndrome Differentiation Combined with Western Medicine in the Treatment of Chronic Heart Failure

ZHU Mingjun¹, WANG Yongxia¹, LI Bin¹, DU Tinghai¹, ZHU Cuiling¹, ZHU Chulin¹, LIU Xincan¹, CHENG Jiangtao², WANG Zhentao³, WANG Shoufu⁴, WANG Liuyi⁵, LUO Qingju⁶, PENG Guangcao¹, XING Dongmei¹

(1. The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000; 2. Fuwai Central China Cardiovascular Hospital; 3. Henan Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine; 4. Henan Academy of Traditional Chinese Medicine; 5. Henan Provincial People's Hospital; 6. Zhengzhou Chinese Medicine Hospital)

ABSTRACT Objective To evaluate the efficacy and safety of *Shenfu Yixin Granules* (参附益心颗粒) in the treatment of chronic heart failure (CHF). **Methods** A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled approach was used. Totally 300 patients with CHF were randomized into 151 patients in the treatment group and 149 patients in the control group. On the basis of health education, the treatment group used western medicine standard treatment plus traditional Chinese medicine (TCM) syndrome differentiation treatment, dividing syndromes of heart *qi* (*yang*) deficiency, heart and blood stasis obstruction, heart-*yang* deficiency with mutual resistance of phlegm and blood stasis. And they were respectively given *Shenfu Yixin Granules* and modified *Shenfu Yixin Granules*. The control group was treated with western medicine standard treatment plus TCM simulation drugs. Both groups were treated for 6 months. The ejection fraction (EF), TCM syndrome score, 6-min walking distance (6MWD), Minnesota living with Heart Failure Questionnaire (MLHF-Q) scores of the 2 groups were compared before and after 3, 6 months treatment, and the cardiac function and TCM syndrome efficacy were evaluated. Safety evaluation was conducted.

Results The total effective rate of cardiac function in the treatment group was 82.4%, and that in the control group was 54.26%. The treatment group was superior to the control group ($P < 0.01$). The total effective rate of TCM syndromes in the treatment group was 93.55%, and that in the control group was 59.23%. The treatment group was higher than the control group ($P < 0.01$). After treatment, EF and 6MWD of both groups were increased and the scores of TCM syndrome and MLHF-Q were decreased ($P < 0.01$). After 6 months of treatment, the 6MWD of the treatment group was longer than that of the control group, and the score of TCM syndrome was lower than that of the control group ($P < 0.01$). The difference of EF and MLHF-Q scores between groups was not statistically significant ($P > 0.05$). There were 18 cases with adverse events in the treatment group and 16 cases in the control group.

Conclusion *Shenfu Yixin Granules* with TCM syndrome differentiation and western medicine treatment can further improve the cardiac function of patients with chronic heart failure, improving exercise capacity, clinical symptoms and signs, and have better safety.

Keywords chronic heart failure; *Shenfu Yixin Granules* (参附益心颗粒); cardiac function; Minnesota living with Heart Failure Questionnaire

(收稿日期: 2019-07-13; 修回日期: 2019-08-22)

编辑: 王利芬