

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2020.06.011

临床研究

振源胶囊治疗气阴两虚证稳定型心绞痛合并糖脂代谢异常的多中心、随机、双盲、安慰剂平行对照临床研究

张京春¹, 刘玥¹, 雷舒雁¹, 毛婷¹, 李海霞², 王智先³,
杜武勋³, 李军², 张伯礼⁴, 史大卓^{1*}

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. 中国中医科学院广安门医院; 3. 天津中医药大学第二附属医院; 4. 天津中医药大学

摘要 目的 观察振源胶囊治疗气阴两虚证稳定型心绞痛合并糖脂代谢异常患者的有效性和安全性。方法 采用多中心、随机、双盲、安慰剂对照设计, 收集 200 例气阴两虚证稳定型心绞痛合并糖脂代谢异常患者随机分为试验组 100 例和对照组 100 例。在西医常规治疗基础上, 试验组和对照组患者分别服用振源胶囊和安慰剂, 每次 500 mg, 每日 3 次, 两组疗程均为 12 周。观察两组患者治疗前后血糖、血脂代谢水平 [包括糖化血红蛋白 (HbA1c)、空腹血糖 (FBG)、餐后 2 小时血糖 (2 h PPG) 及甘油三酯 (TG)]、心绞痛症状积分、中医症状积分及西雅图心绞痛量表 (SAQ) 评分, 并评价两组患者心绞痛症状疗效、中医证候疗效及安全性。结果 共有 188 例受试者完成本试验, 其中试验组 96 例、对照组 92 例。与治疗前比较, 试验组和对照组治疗后 HbA1c、2 h PPG、FBG 及 TG 均显著降低 ($P < 0.05$), 心绞痛症状积分及中医证候积分显著降低 ($P < 0.01$), SAQ 评分显著升高 ($P < 0.01$)。与对照组比较, 试验组治疗后 HbA1c 及 FBG 均显著降低 ($P < 0.05$), 心绞痛症状积分及中医证候积分显著降低 ($P < 0.01$), 心绞痛症状疗效及中医证候疗效显著升高 ($P < 0.01$), SAQ 评分显著升高 ($P < 0.01$); 两组 2 h PPG 及 TG 水平有下降趋势, 但无统计学意义 ($P > 0.05$)。试验组有心肌梗死史者的心绞痛症状疗效、中医证候疗效均优于无心肌梗死史者 ($P < 0.05$) 及 SAQ 评分的疗效均优于无心肌梗死史者 ($P < 0.01$)。治疗过程中未发生不良反应。结论 振源胶囊可改善气阴两虚证稳定型心绞痛合并糖脂代谢异常患者的糖脂代谢和心绞痛症状, 尤其对有心肌梗死病史的患者疗效更佳, 且无明显不良反应。

关键词 稳定型心绞痛; 糖脂代谢异常; 气阴两虚型; 随机对照试验

临床试验注册 中国临床试验注册中心 (http://www.chictr.org.cn), 注册号 ChiCTR180004639

血管再通和强化药物治疗临床结果评价的试验表明, 与单纯药物保守治疗相比, 介入治疗稳定型心绞痛患者并不能降低远期主要心血管事件 (major adverse cardiac event, MACE) 的发生率^[1], 药物保守治疗、控制心血管病危险因素仍是目前的基本治疗。2001 年, 美国国家胆固醇教育计划成人治疗指南 III (NCEP Adult Treatment Panel III)^[2] 将糖尿病列为冠心病的危症。2007—2008 年中国约 9240 万人 (9.7%) 患糖尿病, 1.48 亿人 (15.5%)

处于糖尿病前期^[3]。英国前瞻性糖尿病研究的后续 10 年研究^[4] 结果表明, 最初接受强化血糖控制的患者糖尿病终点降低 9% ($P = 0.04$), 微血管事件减少 24% ($P = 0.001$), 心肌梗死减少 15% ($P = 0.01$), 全因死亡率降低 13% ($P = 0.007$)。因此, 早期发现糖尿病并进行血糖干预, 是减少糖尿病患者发生心肌梗死及死亡的重要措施之一。糖化血红蛋白 (HbA1c) 是糖代谢紊乱的主要指标, 与血管内皮损伤及冠状动脉硬化密切相关^[5]。检测 HbA1c 水平可及早发现血糖异常, 对有效防治心血管疾病具有重要意义^[6]。糖尿病多并发血脂代

基金项目: 国家自然科学基金 (81373825、81573817)

* 通讯作者: shidazhuo@126.com

谢紊乱, 脂质代谢紊乱是糖尿病患者发生动脉粥样硬化 (AS) 的主要危险因素^[5]。

振源胶囊的主要成分为人参皂苷。研究^[6]发现, 人参含有人参皂苷 Re、Rb1、Rb2、Rc、Rg1、Rg2、Rd 等多种皂苷类成分, 其中 Re 含量最高, 约占全果的 6%。药理研究^[7]表明, 人参皂苷具有降血压、降血糖、抗心律失常和减轻心肌缺血再灌注损伤等作用。本研究通过前瞻性、随机、双盲安慰对照试验, 评价振源胶囊治疗气阴两虚证稳定型心绞痛合并糖脂代谢异常患者的有效性和安全性。

1 临床资料

1.1 诊断及辨证标准

冠心病稳定型心绞痛诊断参照 2007 年《慢性稳定性心绞痛诊断与治疗指南》^[8] 中诊断标准, 心绞痛严重程度参照加拿大心血管病学会 (CCS) 心绞痛严重程度分级^[9]。根据心绞痛发生次数、疼痛持续时间、疼痛程度分级及硝酸甘油的用量分为: 轻度计 2 分、中度计 4 分、重度计 6 分。

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》(2011 年版)^[12] 中冠心病心绞痛气阴两虚证辨证标准, 主症: 胸痛、胸闷; 次症: 心悸气短, 神倦乏力; 舌象: 舌淡暗; 脉象: 脉弱而涩。具有主症 1 项加次症 1 项及舌象、脉象, 即可诊断。中医证候量化评分标准^[12]: 主症轻度计 2 分、中度计 4 分、重度计 6 分; 次症轻度计 1 分、中度计 2 分、重度计 3 分。舌象、脉象不计分。

1.2 纳入标准

1) 符合上述诊断及中医辨证标准, 且具备 (1) 有明确的陈旧性心肌梗死病史, 或有经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 史, 或有冠脉搭桥 (CABG) 史; (2) 冠状动脉造影或冠状动脉 CTA 提示至少一支冠脉狭窄 > 50%; (3) 运动负荷或药物负荷核素检查诊断为冠心病心肌缺血; 2) 甘油三酯 (TG) 为 1.70 ~ 2.25 mmol/L, HbA1c 为 5.7% ~ 7.0%; 3) 年龄 45 ~ 75 岁; 4) 受试者知情同意, 自愿签署知情同意书。

1.3 排除标准

1) 合并重度瓣膜性心脏病或心脏瓣膜置换术后; 2) 合并心源性休克或心功能 NYHA 分级^[13] IV 级或心力衰竭 D 期^[14] 或严重心功能不全 (射血分数 < 35%); 3) 合并精神病或恶性肿瘤患者; 4) 肾功能不全, 男性血清肌酐 > 2.5 mg/dl

(220 μmol/L), 女性 > 2.0 mg/dl (175 μmol/L); 5) 肝功能不全, 门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、谷氨酸氨基转移酶 (ALT) 检测大于正常值的 2 倍; 6) 出血体质、血友病、血小板功能紊乱或血小板减少症的病史; 7) 活动性或新发 (< 3 个月) 出血包括胃肠道出血、大便潜血, 或肉眼血尿; 8) 妊娠或准备妊娠妇女, 哺乳期妇女; 9) 过敏体质者; 10) 近 3 个月内参加过或正在参加其他临床试验者。

1.4 剔除标准

1) 随机分组后发现不符合纳入标准, 或存在排除标准的情况; 2) 违反方案合并用药的规定; 3) 纳入后未曾服用试验用药。

1.5 脱落标准

1) 依从性差, 影响结果判定或无法判断疗效者; 2) 因各种原因疗程未结束退出治疗者。

2 方法

2.1 样本量估算

试验组与对照组按 1 : 1 的比例安排病例数。有研究^[15] 显示, 振源胶囊对心绞痛症状缓解有效率为 94%, 安慰剂为 64%, 估算每组例数应为 25 例。根据统计学要求, 按单侧检验, $\alpha = 0.05$, $\beta = 0.2$ (功效 = 80%)。考虑到随机后部分失访的患者, 按最大失访率 ≤ 20% 计算, 结合各分中心最小可统计病例数, 确定病例数为 100 例。试验组为 100 例, 对照组 100 例, 共 200 例。

2.2 随机分组

采用随机、双盲、安慰剂平行对照的探索性临床研究设计, 在中国中医科学院西苑医院、中国中医科学院广安门医院、天津中医药大学第二附属医院同时进行。采用分层区组随机方法, 随机分配编码由统计学专业人员采用 SAS 9.3 软件按参加单位的病例分配数及随机比例生成随机数字分组表。该表交临床研究组长单位及申办方两处保管。为确认试验药物的有效性, 根据试验所选病种及从伦理学考虑, 拟以安慰剂对照进行平行对照试验。3 个中心分配的病例数和对照数分别为中国中医科学院西苑医院 (两组各 40 例, 共 80 例)、中国中医科学院广安门医院 (两组各 30 例, 共 60 例)、天津中医药大学第二附属医院 (两组各 30 例, 共 60 例)。本临床研究方案于试验前在中国临床试验注册中心注册 (临床试验注册号: ChiCTR-TRC-14004639), 并提前发表^[16]。临床伦理审查批件号

(中国中医科学院西苑医院 2014XL054-4)。

2.3 盲法与揭盲

选择双盲单模拟,由申办方提供试验药和模拟剂,统一内外包装。采用两级盲法设计,一级为各病例号所对应的组别(A组、B组),二级为各组所对应的治疗处理。随机编码表由统计单位建立,两级盲底分别单独密封,各一式二份,分别存放于组长单位及申办者处。待完成临床观察且数据锁定后,打开随机数字表完成分析,得知试验组和对照组的疗效差别。

2.4 治疗方法

两组导入期为2周,停止使用能够改善血脂及血糖的中成药制剂。停用其他治疗气阴两虚证的中药。试验组:振源胶囊,250 mg/粒,由吉林省集安益盛药业股份有限公司提供(批号1706132)。对照组:模拟剂,250 mg/粒,外观与振源胶囊一致,由吉林省集安益盛药业股份有限公司提供(批号170613)。两组均每次2粒,每日3次,餐后30 min内温水送服。两组疗程均为12周。

研究者根据中央随机系统给出的受试者药物编号发放具有对应编号的药物,在治疗前及治疗第4、8周分次给每位患者提供试验药品,并及时进行药品发放登记。每次随访时,研究者记录受试者接受、服用和归还的药品数量,用以判断受试者服药的依从性,并及时记录。

按照《慢性稳定性心绞痛诊断与治疗指南》^[10],常规治疗药物包括抗血小板药物、他汀类调脂药、硝酸酯类药物、抗凝药物、 β 受体阻滞剂、钙离子拮抗剂、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素II受体拮抗剂(ARB)等。明确诊断为2型糖尿病的患者试验期间不改变原有降血糖西药使用方案。试验期间禁止使用非他汀类调脂药。个体差异和相关药物禁忌者,按照指南建议进行调整。试验期间禁止使用其他治疗冠心病心绞痛及糖尿病的中药及中成药。

2.5 观察指标及方法

2.5.1 主要疗效指标 血糖代谢相关指标:HbA_{1c}、空腹血糖(FBG)、餐后2小时血糖(2h PPG);血脂代谢相关指标: TG。

2.5.2 次要疗效指标 1) 心绞痛症状疗效。治疗前和治疗后4、8、12周进行心绞痛积分(心绞痛发作次数、持续时间、疼痛程度、硝酸甘油用量)评价,进一步将试验组患者按照有无心肌梗死(MI)病史分类,比较疗效。心绞痛症状疗效

指数^[12] = (试验前积分 - 试验后积分) / 试验前积分 $\times 100\%$ 。显效: 疗效指数 $\geq 70\%$; 有效: $30\% \leq$ 疗效指数 $< 70\%$; 无效: $0 \leq$ 疗效指数 $< 30\%$; 加重: 疗效指数 < 0 。

2) 中医证候疗效。治疗前和治疗后第4、8、12周进行中医证候积分评价,亦比较实验组有无MI病史患者中医证候疗效。中医证候疗效指数^[12] = (试验前积分 - 试验后积分) / 试验前积分 $\times 100\%$ 。显效: 疗效指数 $\geq 70\%$; 有效: $30\% \leq$ 疗效指数 $< 70\%$; 无效: $0 \leq$ 疗效指数 $< 30\%$; 加重: 疗效指数 < 0 。

3) 西雅图心绞痛量表(SAQ)评分^[12]。治疗前后各进行1项评分,两组均按照有无MI病史分类,并进行比较。

2.6 安全性评价

受试者治疗前后进行血常规,尿常规,便常规+潜血,心电图,肝功能[ALT、AST、碱性磷酸酶(ALP)],肾功能[尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)]检查。试验全程监控不良事件,及时填写“不良事件报告表”,受试者发生紧急情况时主要研究者拆阅应急信件,在病例报告表上记录破盲的理由、日期、处理情况及结果。

2.7 统计学方法

根据意向性(ITT)原则,统计分析按全分析数据集(FAS)进行,包括经过随机化分组后的所有受试者。安全性分析采用Kappa分析比较指标变化情况;采用Poisson regression model分析比较各组不良事件发生率。

采用SPSS 17.0软件对两组数据进行统计分析。符合正态分布的计量资料经方差齐性检验后采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,采用 t 检验、配对 t 检验、方差分析,不符合正态分布的计量资料采用秩和检验、配对秩和检验。计数资料采用百分比表示,采用 χ^2 检验或者Fisher确切检验。等级资料中,单向有序资料使用Cochran-Mantel-Haenszel(CMH) χ^2 检验,双向有序资料使用CMH χ^2 检验或者Spearman相关性检验。对治疗前难以控制或未加控制的混杂因素,如治疗前组间不平衡,用协方差或Logistic回归分析,消除混杂因素对疗效的影响。统计检验均采用双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

临床试验完成时,因依从性差、自动失访脱落

5 例; 因违反方案合并用药的规定, 纳入后未曾服用该试验用药剔除者 7 例。最终完成试验 188 例, 其中试验组 96 例, 对照组 92 例。表 1 示, 两组患者病程差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 其他资料差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 1 两组气阴两虚证稳定型心绞痛合并糖脂代谢异常患者的一般资料比较

项目	试验组(96 例)	对照组(92 例)
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	54.23 $\pm$ 8.21	58.19 $\pm$ 6.22
BMI(kg/m^2 , $\bar{x} \pm s$)	25.22 $\pm$ 4.67	23.19 $\pm$ 6.24
病程(年, $\bar{x} \pm s$)	8.3 $\pm$ 2.76	6.3 $\pm$ 1.84
男性 [例(%)]	61(63.5)	57(62.0)
心肌梗死病史(PCI 术后) [例(%)]	58(60.4)	54(58.7)
高血压病史 [例(%)]	48(50.0)	50(54.3)
心律失常病史 [例(%)]	28(29.2)	25(27.2)
冠状动脉旁路移植术史 [例(%)]	9(9.4)	8(8.7)
NYHA 分级 [例(%)]		
I 级	51(53.1)	48(52.2)
II 级	35(36.5)	31(33.7)
III 级	10(10.4)	13(14.1)

3.1 两组患者治疗前后血糖、血脂指标比较

表 2 示, 两组治疗后 FBG、2h PPG、HbA1c 及 TG 水平均较本组治疗前显著降低 ($P < 0.05$); 与对照组比较, 试验组治疗后 HbA1c、FBG 水平

均降低 ($P < 0.05$), 治疗后两组患者 2h PPG、TG 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3.2 两组患者治疗前后不同时间心绞痛症状积分及心绞痛症状疗效比较

表 3 示, 与治疗前比较, 治疗 4、8、12 周两组心绞痛症状积分均下降 ($P < 0.01$), 且试验组治疗 4、8、12 周心绞痛症状积分显著低于同时间对照组 ($P < 0.01$)。表 4 示, 试验组心绞痛症状疗效显著优于对照组 ($P < 0.01$)。试验组有 MI 病史者心绞痛症状疗效总有效率明显高于无 MI 病史者 ($P < 0.05$)。

3.3 两组患者治疗前后不同时间中医证候积分及中医证候疗效比较

表 5 示, 与治疗前比较, 治疗 4、8、12 周两组中医证候积分均较治疗前显著下降 ($P < 0.01$), 且试验组 4、8、12 周中医证候积分显著低于对照组 ($P < 0.01$)。表 6 示, 试验组中医证候疗效显著优于对照组 ($P < 0.01$), 试验组有 MI 史者中医证候总有效率明显高于无 MI 史者 ($P < 0.05$)。

3.4 两组有无 MI 病史患者治疗前后 SAQ 评分比较

表 7 示, 两组有 MI 病史和无 MI 病史患者治疗后 SAQ 评分均明显高于治疗前水平, 且试验组评分及治疗前后差值均优于对照组 ($P < 0.01$)。试验组中有 MI 病史者治疗前后改善情况优于无 MI

表 2 两组气阴两虚证稳定型心绞痛合并糖脂代谢异常患者治疗前后血糖、血脂指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	FBG (mmol/L)	2h PPG (mmol/L)	HbA1c (%)	TG (mmol/L)
对照组	治疗前	92	7.88 $\pm$ 1.46	11.08 $\pm$ 1.62	6.33 $\pm$ 0.62	1.98 $\pm$ 0.36
	治疗后	92	5.96 $\pm$ 1.01*	8.29 $\pm$ 1.33*	5.59 $\pm$ 0.33*	1.34 $\pm$ 0.29*
试验组	治疗前	96	7.59 $\pm$ 1.93	11.14 $\pm$ 2.13	6.26 $\pm$ 0.72	2.01 $\pm$ 0.23
	治疗后	96	5.33 $\pm$ 0.86* Δ	8.12 $\pm$ 1.28*	5.14 $\pm$ 0.47* Δ	1.29 $\pm$ 0.35*

注: FBG, 空腹血糖; 2h PPG, 餐后 2 小时血糖; HbA1c, 糖化血红蛋白; TG, 甘油三酯; 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

表 3 两组气阴两虚证稳定型心绞痛合并糖脂代谢异常患者治疗前后心绞痛症状积分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗 4 周	治疗 8 周	治疗 12 周
对照组	92	10.12 $\pm$ 3.18	9.53 $\pm$ 2.89*	8.33 $\pm$ 3.02*	7.24 $\pm$ 3.19*
试验组	96	10.32 $\pm$ 3.09	8.16 $\pm$ 2.28* Δ	7.09 $\pm$ 3.14* Δ	4.22 $\pm$ 3.28* Δ

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.01$; 与对照组同时间比较, $\Delta P < 0.01$

表 4 两组气阴两虚证稳定型心绞痛合并糖脂代谢异常患者及试验组有无 MI 病史患者心绞痛症状疗效比较 [例(%)]

病理类型	例数	显效	有效	无效	加重	总有效
试验组	96	35 (36.5)	42 (43.8)	17 (17.7)	2 (2.1)	77 (80.2)
对照组	92	28 (30.4)	35 (38.0)	26 (28.3)	3 (3.3)	63 (68.5)
试验组有 MI 病史	58	24 (41.4)	26 (44.8)	7 (12.1)	1 (1.7)	50 (86.2)
试验组无 MI 病史	38	11 (28.9)	16 (42.1)	10 (26.3)	1 (2.6)	27 (71.1)

注: MI, 心肌梗死

表 5 两组气阴两虚证稳定型心绞痛合并糖脂代谢异常患者治疗前后中医证候积分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗 4 周	治疗 8 周	治疗 12 周
对照组	92	10.57 ± 2.99	9.87 ± 2.32*	8.28 ± 2.79*	7.12 ± 2.31*
试验组	96	10.73 ± 2.24	8.39 ± 1.95* [△]	7.25 ± 2.69* [△]	4.18 ± 1.42* [△]

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组同时间比较, $\Delta P < 0.01$

表 6 两组气阴两虚证稳定型心绞痛合并糖脂代谢异常患者及试验组有无 MI 病史者中医证候疗效比较 [例 (%)]

病理类型	例数	显效	有效	无效	加重	总有效
试验组	96	37 (38.5)	46 (47.9)	12 (12.5)	1 (1.0)	83 (86.5)
对照组	92	29 (31.5)	27 (29.3)	34 (37.0)	2 (2.2)	56 (60.9)
试验组有 MI 病史	58	27 (46.6)	22 (37.9)	7 (10.3)	2 (3.4)	49 (84.5)
试验组无 MI 病史	38	10 (26.3)	13 (34.2)	13 (34.2)	2 (5.3)	23 (60.5)

注: MI, 心肌梗死

表 7 两组有无 MI 病史的气阴两虚证稳定型心绞痛合并糖脂代谢异常患者治疗前后 SAQ 评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	MI 病史	例数	治疗前	治疗后	治疗前后差值
对照组	有	54	247.23 ± 46.19	289.42 ± 59.34*	42.19 ± 50.06
	无	38	251.98 ± 39.88	307.11 ± 49.23*	55.13 ± 52.17
试验组	有	58	246.92 ± 59.03	358.39 ± 62.10* [▲]	111.47 ± 69.32 ^{▲△}
	无	38	239.67 ± 66.12	319.87 ± 67.32* [▲]	80.2 ± 65.19 [▲]

注: MI, 心肌梗死; SAQ, 西雅图心绞痛量表; 与本组治疗前比较, * $P < 0.01$; 与本组无 MI 史比较, $\Delta P < 0.01$; 与对照组同期比较, $\Delta P < 0.01$

病史者 ($P < 0.01$)。

3.5 安全性分析

两组患者治疗前后血、尿常规, 肝、肾功能, 心电图等各项安全性指标组间比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。试验期间, 纳入患者均未发生不良事件。

4 讨论

积极控制血糖、使血脂达标对预防冠心病和糖尿病患者心血管病事件的发生具有十分重要的意义^[1]。近年来, 许多防治冠心病心绞痛的中成药制剂在冠心病二级预防中的作用越来越受到关注, 但其临床疗效也存在一些争议^[18]。本研究采用随机、双盲、安慰剂对照的设计方法, 通过多中心临床试验, 对振源胶囊上市后再评价, 结果显示, 临床进行 12 周干预后, 振源胶囊能改善气阴两虚证稳定型心绞痛合并糖脂代谢异常患者的糖代谢水平 (FBG、HbA1c)、心绞痛症状, 提高患者的生活质量, 与以往研究报道结果^[19-21]一致。同时对纳入病例进行亚组分析, 与无 MI 病史患者相比, 振源胶囊能改善 PCI 术后有 MI 病史患者心绞痛症状, 提高生活质量。

本研究不仅以 FBG 水平作为主要疗效指标反映糖代谢水平, 还以 HbA1c、FBG、2 h PPG 作为衡量糖代谢水平的疗效指标。HbA1c 是血红蛋白

与血清中的糖类相结合的产物, 通过缓慢、持续及不可逆的糖化反应形成, 其含量的多少取决于血糖浓度以及血糖与血红蛋白接触时间, 而与抽血时间、患者是否空腹、是否使用胰岛素等因素无关。因此, HbA1c 可有效地反映糖尿病患者过去 2~3 个月内血糖控制的情况^[21]。同时观察 HbA1c、FBG、2 h PPG 水平, 既能反映振源胶囊对糖代谢的即时效果, 又能反映其长期疗效。研究结果显示, 试验组治疗 12 周后, HbA1c、FBG 水平皆有显著下降, 但 2 h PPG 水平虽有下降趋势, 却无统计学意义, 这可能与餐后血糖水平受所进食物种类、胃肠蠕动快慢、饭后运动量影响较大有关^[22]。

本研究除了应用心绞痛积分外, 还采用 SAQ 评估服药前后患者心绞痛的改善情况。该量表所设问题既包含心绞痛的发作情况, 又包含患者对疾病的认知程度以及治疗满意度, 因此对远期预后有一定预测价值^[23]。结果显示, 两组无论是否有 MI 病史患者治疗后 SAQ 积分均明显高于治疗前水平, 且试验组评分及差值均优于对照组。值得注意的是, 将所有病例分为是否有 MI 病史两个亚组进行分析发现, 与无 MI 病史相比, 振源胶囊能显著降低有 MI 病史患者的心绞痛积分和中医证候积分, 提高 SAQ 评分, 其原因可能与急性心肌梗死患者 PCI 术后气虚更为明显有关。有研究显示, 急性心

肌梗死患者 PCI 术后气虚血瘀证的发生率较术前明显升高, 且术后气虚血瘀证明显多于非气虚血瘀证^[24]。

此外, 本研究发现振源胶囊对 TG 水平虽然有降低趋势, 但并没有统计学意义, 其原因可能与本研究样本量较小 (188 例), 且 TG 水平受进食影响较大等因素有关。在 12 周的临床观察中, 未发现振源胶囊有临床不良反应, 证明振源胶囊具有较好的安全性。但本研究观察周期较短 (12 周), 未对患者进行更长期的随访, 也没对终点事件进行观察, 有待进一步大样本、多中心、随机对照长期临床研究验证。

总之, 振源胶囊可改善气阴两虚证稳定型心绞痛合并糖脂代谢异常患者的糖代谢和心绞痛症状, 尤其是既往有心肌梗死病史的稳定型心绞痛患者, 且未发现不良反应。

参考文献

- [1] BODEN WE, O'ROURKE RA, TEO KK, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease [J]. N Engl J Med, 2007, 356(15): 1503-1516.
- [2] Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) [J]. JAMA, 2001, 285(19): 2486-2497.
- [3] YANG WY, LU JM, WENG JP, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China [J]. N Engl J Med, 2010, 362(12): 1090-1101.
- [4] HOLMAN RR, PAUL SK, BETHEL MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes [J]. N Engl J Med, 2008, 359(15): 1577-1589.
- [5] 邹永伟, 邹华伟, 牟春平. 糖化血红蛋白异常与冠心病的相关性研究进展 [J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(2): 560-562.
- [6] 谭洪辉, 张灿, 许军生, 等. 糖尿病患者糖化血红蛋白水平与心血管疾病相关性研究 [J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(22): 3220-3221.
- [7] RAUCHHAUS M, COATS AJ, ANKER SD. The endotoxin in lipoprotein hypothesis [J]. Lancet, 2000, 356(9233): 930-933.
- [8] 许传莲, 崔树玉, 郑毅男, 等. 高效液相色谱法测定人参茎叶及人参果浸膏中人参皂苷含量 [J]. 吉林农业大学学报, 2004, 24(5): 69-71.
- [9] 孙莹莹, 刘玥, 陈可冀. 人参皂苷的心血管药理效应: 进展与思考 [J]. 中国科学: 生命科学, 2016, 46(6):

771-778.

- [10] 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. 慢性稳定性心绞痛诊断与治疗指南 [J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(3): 195-206.
- [11] CAMPEAU L. Letter: Grading of angina pectoris [J]. Circulation, 1976, 54(3): 522-523.
- [12] 程龙. 《中药、天然药物治疗冠心病心绞痛临床研究指导原则》解读 [J]. 中国执业药师, 2012, 9(3): 3-6.
- [13] AHMED A. ACC/AHA Chronic Heart Failure Evaluation and Management guidelines: relevance to the geriatric practice [J]. J Am Geriatr Soc, 2003, 51(1): 123-126.
- [14] YANCY CW, JESSUP M, BOZKURT B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines and the heart failure society of America [J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 70(6): 776-803.
- [15] 曾定尹, 齐国先, 郑晓伟. 振源胶囊治疗冠心病心绞痛临床疗效观察 [J]. 中华心血管病杂志, 2001, 29(3): 32.
- [16] QIAO Y, ZHANG JC, LIU Y, et al. Efficacy and safety of Zhenyuan capsule for coronary heart disease with abnormal glucose and lipid metabolism: study protocol for a randomized, double-blind, parallel-controlled, multi-center clinical trial [J]. Evid Based Compl Alt Med, 2018; 1716430. doi: 10.1155/2018/1716430.
- [17] 李小林. 糖脂代谢与冠心病患者 PCI 心肌损伤 [J]. 北京: 北京协和医学院, 2014.
- [18] 邓雅芳, 王保和, 黄宇虹. 中成药治疗冠心病的研究进展 [J]. 中药新药与临床药理, 2019, 30(4): 504-507.
- [19] 代春靖. 振源胶囊治疗冠心病心力衰竭合并糖调节受损的临床观察 [J]. 中国实用医药, 2013, 8(24): 22-23.
- [20] 王凌. 振源胶囊对糖耐量异常患者治疗的临床研究 [J]. 世界中西医结合杂志, 2011, 6(9): 777-779.
- [21] 胡耀敏, 刘伟, 陈雅文, 等. 糖化血红蛋白用于筛查糖尿病的意义 [J]. 中国糖尿病杂志, 2009, 17(8): 569-571.
- [22] 郭宏, 焦贵霞, 王常然. 餐后两小时血糖测定的临床应用评价 [J]. 医学检验与临床, 2000, 11(1): 35-36.
- [23] CHAN PS, JONES PG, ARNOLD SA, et al. Development and validation of a short version of the seattle angina questionnaire [J]. Circ Cardiovasc Qual Outcomes, 2014, 7(5): 640-647.
- [24] 钱晨. 补阳还五汤加减对急性心梗 PCI 术后气虚血瘀型患者心室重构的影响 [J]. 南京: 南京中医药大学, 2016.

Zhenyuan Capsules (振源胶囊) in the Treatment of Stable Angina with Abnormal Glucolipid Metabolism Patients of Deficiency of Both *Qi* and *Yin* Type: A Multicentered, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Clinical Trial

ZHANG Jingchun¹, LIU Yue¹, LEI Shuyan¹, MAO Ting¹, LI Haixia², WANG Zhixian³, Du Wuxun³, LI Jun², ZHANG Boli⁴, SHI Dazhuo¹

1. Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing, 100091; 2. Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences; 3. The Second Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine; 4. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine

ABSTRACT Objective To observe effectiveness and safety of *Zhenyuan Capsules* (振源胶囊, ZYC) in the treatment of stable angina (SA) with abnormal glycolipid metabolism patients of deficiency of both *qi* and *yin* type.

Methods A multicentered, randomized, double-blind, placebo-controlled design was applied. A total of 200 SA patients with abnormal glycolipid metabolism of deficiency of both *qi* and *yin* were randomized to test group (100 cases) and control group (100 cases). On the basis of conventional treatment in western medicine, the patients in the test group and control group were given ZYC or placebo 500 mg each time respectively, three times a day for 12 weeks. Levels of blood glucose metabolism and blood lipid metabolism including glycosylated hemoglobin (HbA1c), fasting blood glucose (FBG), 2 h postprandial glucose (2 h PPG), and triglyceride (TG), and the score of angina symptoms, the score of traditional Chinese medicine (TCM) symptoms, as well as the score of Seattle angina questionnaire (SAQ) of both groups before and after the treatment were observed. The efficacy for angina symptoms, TCM syndrome efficacy and safety both groups were evaluated. **Results** A total of 188 patients finally completed this trial, including 96 cases in the test group and 92 cases in the control group. HbA1c, 2 h PPG, FBG and TG in test groups were significantly decreased after the treatment ($P < 0.05$). The angina symptom scores and the TCM syndrome scores were also significantly decreased ($P < 0.01$), and the scores of SAQ were significantly increased ($P < 0.01$) after treatment. Compared with the control group, HbA1c and FBG were significantly decreased in the test group after the treatment ($P < 0.05$); angina symptom score and the TCM syndrome score were significantly decreased ($P < 0.01$), the efficacy for angina symptoms and the efficacy for TCM syndromes were significantly increased ($P < 0.01$); and the score of SAQ was significantly increased ($P < 0.01$). The levels of 2 h PPG and TG showed a declining trend in both groups, but there is no statistical significance ($P > 0.05$). The efficacy for angina symptoms, TCM syndromes ($P < 0.05$), and SAQ scores ($P < 0.01$) in patients with history of myocardial infarction (MI) in the test group was better than those in patients without history of MI. No adverse reactions occurred during the treatment.

Conclusion ZYC can improve symptoms of glycolipid metabolism and angina in SA patients with abnormal glycolipid metabolism of deficiency of both *qi* and *yin* type, especially for the patients with a history of MI, the treatment didn't show adverse reactions.

Keywords stable angina; abnormal glucolipid metabolism; deficiency of both *qi* and *yin* type; randomized controlled trial

(收稿日期: 2019-06-02; 修回日期: 2019-11-24)

编辑: 焦爽