

• 临床评价 •

荣心丸治疗病毒性心肌炎（气阴两虚或兼心脉瘀阻证）的多中心临床研究

崔宏^{1,2}, 范帅³, 胡思源⁴, 刘虹⁴, 董耀荣⁵, 孙海成⁶, 杨守忠⁶, 张家美⁸, 王丽华⁹

1. 天津中医药大学, 天津 300193
2. 天津中医药研究院附属医院, 天津 300120
3. 上海玉丹药业有限公司, 上海 201601
4. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300193
5. 上海市中医医院, 上海 200071
6. 河南开封市中心医院, 河南 开封 475000
7. 河南南阳市中心医院, 河南 南阳 476000
8. 上海市中西医结合医院, 上海 200082
9. 河南新乡市中心医院, 河南 新乡 453000

摘要: **目的** 观察荣心丸治疗病毒性心肌炎（气阴两虚或兼心脉瘀阻证）的有效性以及临床应用的安全性。**方法** 采用随机、双盲双模拟法进行试验。选择病毒性心肌炎（气阴两虚或兼心脉瘀阻证）患者160例，按3:1比例分为试验组和对照组，试验组口服荣心丸每次9g，对照组口服芪冬颐心颗粒每次5g，均3次/d，疗程均28d。观察治疗前后心肌炎症状积分和、心电图、超声心动图、心肌酶，以及中医证候疗效、疾病疗效的改善情况。**结果** 疗后28d试验组、对照组的心肌炎症状积分和下降的均值分别为6.106、5.026，证候疗效的总有效率分别为92.04%、71.05%，疾病疗效的总有效率分别为92.04%、71.05%，试验组高于对照组，组间差异有统计学意义。研究者未报告临床不良事件与不良反应。**结论** 荣心丸治疗病毒性心肌炎（气阴两虚或兼心脉瘀阻证）疗效优于上市药物芪冬颐心颗粒，并且未提示更高临床应用风险。

关键词: 荣心丸；病毒性心肌炎；气阴两虚或兼心脉瘀阻证；多中心临床研究

中图分类号: R282.710.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2016)02-0245-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2016.02.018

Multi-center clinical trial of Rongxin Pills in treating adult viral myocarditis with deficiency of both *qi* and *yin* and heart meridian stasis syndrome

CUI Hong^{1,2}, FAN Shuai³, HU Si-yuan⁴, LIU Hong⁴, DONG Yao-rong⁵, SUN Hai-cheng⁶, YANG Shou-zhong⁷, ZHANG Jia-mei⁸, WANG Li-hua⁹

1. Tianjin University of Chinese Medicine, Tianjin 300193, China
2. Tianjin Academy of Traditional Chinese Medicine Affiliated Hospital, Tianjin 300120, China
3. Shanghai Yudan Pharmaceutical Co. Ltd., Shanghai 201601, China
4. First Teaching Hospital of Tianjin University of Chinese Medicine, Tianjin 300193, China
5. Shanghai Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200071, China
6. Kaifeng Central Hospital, Kaifeng 475000, China
7. Nanyang City Center Hospital, Nanyang 476000, China
8. Shanghai TCM-integrated Hospital, Shanghai 200082, China
9. Xinxiang Central Hospital, Xinxiang 453000, China

收稿日期: 2016-01-06

基金项目: 上海市科学技术委员会资助课题 (13DZ1970300)

作者简介: 崔宏, 女, 博士研究生, 住院医师, 研究方向为中西医结合治疗儿科疾病。Tel: (022)27986361 E-mail: susanhong2@126.com

*通信作者 胡思源, 教授, 主任医师, 博士生导师, 主要研究方向为中药新药临床评价方法学研究。Tel: (022)27432275 E-mail:

husiyuan1963@sina.com

Abstract: Objective To observe Rongxin Pills in the treatment of viral myocarditis (deficiency of both *qi* and *yin* and heart meridian stasis syndrome) and the effectiveness and clinical application of safety. **Methods** Viral myocarditis patients (160 cases, deficiency of both *qi* and *yin* and heart meridian stasis syndrome), divided into experimental group and control group according to ratio of 3:1, the patients in experimental group received Rongxin Pills 9 g each time, and the patients in control group were given Qidong Yixin Granules 5 g each time, three times daily, treatment for 28 d. The experiment was carried out with the random and double blind method. The symptoms of myocarditis, integrated and electrocardiogram, echocardiography, myocardial enzymes, as well as the efficacy of traditional Chinese medicine and improvement of the effect of the disease were observed. **Results** After 28 d of treatment, the symptom score and mean of experimental group and control group were 6.106 and 5.026. The syndromes of the total effective rates were 92.04% and 71.05%, curative effect the total effective rates were 92.04% and 71.05%. The total effective rate of experimental group was higher than that of the control group, the difference was statistically significant. In this experiment, the researchers did not report the clinical adverse events and adverse reactions. **Conclusion** Rongxin Pill in the treatment of viral myocarditis (deficiency of both *qi* and *yin* and heart meridian stasis syndrome) is more effective than listed drug Qidong Yixin Granule, and there was no indication of higher risk of clinical application.

Keywords: Rongxin Pills; adult viral myocarditis; deficiency of both *qi* and *yin* and heart meridian stasis syndrome; multi-center clinical study

荣心丸是上海玉丹药业有限公司生产的中成药,由玉竹、炙甘草、五味子、丹参、降香、山楂、蓼大青叶、苦参 8 味中药组成,功效为益气养阴、活血解毒,治疗气阴两虚或气阴两虚兼心脉瘀阻所致的胸闷、心悸、气短、乏力、头晕、多汗、心前区不适或疼痛;轻,中型病毒性心肌炎见上述证候者。药效学研究显示该制剂 5、10 g/kg 均能明显提高小鼠常压缺氧耐受力,对垂体后叶素引起的心电图 T 波改变及心律失常的影响均显示出明显的保护作用,对柯萨奇 (CV) B₃ 感染的心肌细胞活性影响提示对病毒感染的心肌细胞有一定保护作用,对小鼠感染 CVB₃ 病毒性心肌炎有效^[1]。

动物实验表明荣心丸可显著减轻心肌病变,降低心肌病理积分、心肌病毒滴度及血清肌钙蛋白水平^[2]。临床研究表明荣心丸具有保护并改善心肌组织损伤的作用,可改善心电图缺血样改变和减少心律失常的发生^[3],减轻病毒感染后所致的自身免疫反应^[4]。

荣心丸为国家二级中药保护品种,根据国家有关规定和申办者要求,对其进行上市后多中心临床研究。为进一步评价荣心丸治疗病毒性心肌炎(气阴两虚或兼心脉瘀阻证)的有效性以及临床应用的安全性,进行了多中心临床研究,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 基本资料

本项试验采用平行分组设计、分层区组随机、阳性药对照、双盲双模拟、多中心临床研究的方法。所选病证为病毒性心肌炎气阴两虚或兼心脉瘀阻证。用 SAS 软件生成随机数字表,按 3:1 比例分

为试验组和对照组,分别应用荣心丸和芪冬颐心颗粒,疗程为 28 d。计划入组 160 例,其中试验组 120 例、对照组 40 例,分别由上海市中医医院、河南开封市中心医院、河南南阳市中心医院、上海市中西医结合医院、河南新乡市中心医院的临床评价中心共同承担完成。

1.2 诊断标准

西医诊断标准参照中华心血管病杂志编辑委员会心肌炎心肌病对策专题组,急性病毒性心肌炎诊断参考标准制定^[5]。

1.3 中医辨证标准

属于气阴两虚或兼心脉瘀阻证^[6]。①症状:心悸,气短,乏力,头晕,多汗,胸闷憋气/长出气、心前区不适或疼痛;②舌脉:舌质淡,尖红,或发暗;苔少或剥脱;脉细数、无力或结代。

1.4 中医证候分级量化标准

症状分无、轻、中、重 4 级,分别记 0、1、2、3 分。其中,舌脉分 2 级,分别记 0、1 分;体征分 3 级,分别记 0、1、2 分。

1.5 纳入、排除、脱落及剔除标准

1.5.1 纳入标准 ①符合病毒性心肌炎(急性期轻型、中型,迁延期)西医诊断标准;②符合中医气阴两虚或兼心脉瘀阻证辨证标准;③就诊时至少具备下列 1 项具有诊断意义的心电图(包括 24 小时动态心电图)、超声心动图或肌酸磷酸激酶同功酶(CK-MB)异常;④年龄在 19~65 岁的患者;⑤患者或(和)法定代理人签署知情同意书。

1.5.2 排除标准 ①病毒性心肌炎的急性期重型或慢性期患者;②明确诊断为 β 受体功能亢进、甲

状腺功能亢进、原发性心内膜弹力纤维增生症、先天性房室传导阻滞、心脏自主神经功能异常、风湿性心肌炎、中毒性心肌炎、先天性心脏病、原发性心肌病、结缔组织病以及代谢性疾病等影响心肌疾病的患者；③合并脑、肺、肝、肾及造血等系统严重原发性疾病；④对已知试验用药物过敏者；⑤根据医生判断，容易造成失访者。

1.5.3 脱落标准 ①出现过敏反应或严重不良事件，根据医生判断应停止试验者；②试验过程中，患者继发感染，或发生其他疾病，影响疗效和安全性判断者；③受试者依从性差（试验用药依从性<80%），或自动中途换药或加用本方案禁止使用的中西药物者；④各种原因的中途破盲病例；⑤无论何种原因，患者不愿意或不可能继续进行临床试验，向主管医生提出退出试验要求而中止试验者；⑥受试者虽未明确提出退出试验，但不再接受用药及检测而失访者。

1.5.4 剔除标准 ①严重违反纳入病例标准或排除病例标准者；②随机化后未曾用药者；③其他。

1.6 治疗方案

试验组每次口服给予荣心丸（由上海玉丹药业有限公司生产，批号 130101，规格 1.5 g/丸）+芪冬颐心颗粒模拟剂（由上海玉丹药业药业有限公司生产）；对照组每次口服给予荣心丸模拟剂+芪冬颐心颗粒（国药准字 Z20050680，由沈阳东新药业有限公司生产，批号 130101，规格 5 g/袋）。荣心丸及其模拟药剂量 6 丸/次，3 次/d；芪冬颐心颗粒及其模拟药剂量 1 袋/次，3 次/d。疗程均 28 d。

1.7 观察指标及方法

1.7.1 疗效性指标 ①心肌炎症状（乏力、心悸、短气、汗出、头晕、面色少华、心痛、心前区不适、胸闷憋气）积分和（基线、治疗 2 周、4 周记录）；②心电图复常率（基线、治疗 4 周检查）；③HOLTER 早搏次数及其有效率（基线、治疗 4 周检查，仅限心律失常患者）；④超声心动图的腔室扩大率、EF%（基线、治疗 4 周检查，仅限心功能不全患者）；⑤心肌酶 CK-MB 复常率（基线、治疗 4 周检查）；⑥中医证候疗效（治疗 4 周评价）；⑦心肌炎疾病疗效（治疗 4 周评价）；⑧心脏体征（心音低钝，心律不齐，心动过速、过缓，心脏杂音）单项计分（基线、治疗 2 周、4 周记录）。以心肌炎症状积分和作为主要有效性评价指标。

1.7.2 安全性指标 ①可能出现的不良反应症状

体征、疾病/综合征；②一般体检项目，如体温、脉搏、呼吸、血压等；③血常规、尿常规和肝功能丙氨酸氨基转移酶（ALT）、天冬氨酸氨基转移酶（AST）、总胆红素（TBIL）和肾功能血肌酐（Cr）（基线、治疗 4 周检查）。疗前正常、疗后异常者，应定期复查至随访终点。以不良反应发生率作为主要安全性评价指标。

1.8 疗效判定标准

1.8.1 中医证候疗效标准 ①临床痊愈：证候积分和减少 $\geq 90\%$ 。②显效：证候积分和减少 $\geq 60\% \sim 90\%$ 。③有效：证候积分和减少 $\geq 30\% \sim 60\%$ 。④无效：证候积分和减少 $< 30\%$ 。

减少率 = (疗前总积分和 - 疗后总积分和) / 疗前总积分和

1.8.2 心肌炎疾病疗效评定标准 ①临床痊愈：临床症状、体征消失，症状积分和减少 $\geq 90\%$ ，心脏电生理指标、超声心动图心脏腔室扩大指标及 CK-MB 指标均恢复正常范围。②显效：临床症状、体征大部分消失，症状积分和减少 $\geq 60\% \sim 90\%$ ，心脏电生理指标、超声心动图心脏腔室扩大指标及 CK-MB 指标 2 项或以上恢复正常或有明显改善。

③有效：临床症状、体征部分消失或有改善，症状积分和减少 $\geq 30\% \sim 60\%$ ，心脏电生理指标、形态学指标及 CK-MB 指标至少 1 项恢复正常或有明显改善。④无效：不符合以上标准者。注：明显改善，心电图 ST-T 改变明显好转或涉及导联数减少；24 小时动态心电图所示早搏数减少 50%以上；房室传导阻滞 II 度转 I 度，或 PR 间期明显缩短；其他的心电图异常改变明显好转；超声心动图所示扩大的心脏腔室内径减小或扩大的腔室数减少；CK-MB 升高值下降 50%以上。

总有效率 = (临床痊愈 + 显效 + 有效) / 总例数

1.9 统计学方法

使用 SAS v9.3 软件进行统计分析，根据资料性质不同，采用 χ^2 检验、Fisher's 精确概率检验、协方差分析、Wilcoxon 秩和检验及 t 检验等。主要疗效指标的比较，考虑中心效应，采用 CMH χ^2 检验。除特别说明外，假设检验均采用双侧检验。各组间整体比较检验水准。

2 结果

2.1 入组情况

5 家参试单位共入选受试者 160 例，试验组 120 例、对照组 40 例。151 例受试者进入符合方案数据集 (PPS) 分析总体；151 例进入全分析数据集 (FAS)

分析总体；156例进入安全数据集(SS)分析总体。

2.2 可比性分析

全部进入FAS、PPS分析总体的患者，其人口学资料、疾病情况的组间比较，除年龄外($P=0.0210$)差异均无显著性意义，具有可比性。基线的疗效相关性指标，如心电图、HOLTER、超声心动图，心肌炎症状积分和、中医证候积分和、心肌炎疾病积分和、单项症状(乏力、心悸、短气、汗出、头晕、面色少华、心痛、心前区不适、胸闷憋气)及舌脉评分、心脏体征单项评分，组间比较差异均无统计学意义，基线具有可比性。

2.3 心肌炎症状积分和分析

心肌炎症状积分和的FAS(PPS)分析，疗后14d试验组、对照组的均值分别为5.000(5.000)、5.605(5.605)，试验组小于对照组，组间差异均无统计学意义；疗后28d试验组、对照组的均值分别为3.292(3.292)、4.079(4.079)，试验组小于对照组，组间差异均有统计学意义。FAS、PPS分析结论一致，见表1。

较之基线疗后14d两组下降值的均值，试验组高于对照组，组间差异均无统计学意义($P=0.0589$)；疗后28d下降值，试验组高于对照组，组间差异均有统计学意义($P=0.0304$)。FAS、PPS分析结论一致。

各组基线与疗后各访视点心肌炎症状积分和的自身前后对比，差异均有统计学意义，且FAS、PPS分析结论一致，见表2。

2.4 证候疗效分析

两组证候疗效的总有效率分别为92.04%、71.05%。疗后28d心肌炎中医证候疗效等级、总有效率的组间比较，差异均有统计学意义($P<0.05$)，FAS、PPS分析结论一致，见表3。

2.5 疾病疗效分析

两组疾病疗效的总有效率分别为92.04%、71.05%。疗后28d心肌炎疾病疗效等级、总有效率的组间比较分析结果显示，各组差异均有统计学意义，FAS、PPS分析结论一致。见表4。

表1 各组心肌炎症状积分和比较(FAS)

Table 1 Symptom scores and comparison on myocarditis in each group

组别	时间	n/例	均数	最小值	下四分位数	中位数	上四分位数	最大值	标准差	95%CI
对照	14 d	38	5.605	2	4	5	7	11	1.911	6.213~4.998
试验		113	5.000	2	4	5	6	10	1.547	5.285~4.715
对照	28 d	38	4.079	1	2	4	6	10	2.443	4.856~3.302
试验		113	3.292	0	2	3	4	9	2.128	3.684~2.900
对照	基线-14 d	38	3.500	0	1	4	6	7	2.436	4.274~2.726
试验	下降值	113	4.398	0	3	4	6	11	1.781	4.727~4.070
对照	基线-28 d	38	5.026	0	2	5	7	11	3.166	6.033~4.020
试验	下降值	113	6.106	1	4	6	8	14	2.433	6.555~5.658

表2 各组基线与疗后各访视点心肌炎症状积分和的自身前后对比

Table 2 Comparison between baseline and self front and back of symptom score of each group after treatment

组别	时间	症状积分和(FAS)		症状积分和(PPS)	
		统计量	P值	统计量	P值
对照	基线-14 d	R=297.5	0.001	R=297.5	0.001
试验		R=3164	0.001	R=3164	0.001
对照	基线-28 d	t=9.785	0.001	R=3220.5	0.001
试验		R=3220.5	0.001	t=9.785	0.001

表3 两组证候疗效的比较(FAS)

Table 3 Comparison on two groups of symptomatic treatment

组别	n/例	痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	有效率/%
对照	38	6	11	10	11	71.05
试验	113	19	53	32	9	92.04*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

表4 两组疾病疗效的比较(FAS)

Table 4 Comparison on two groups of diseases

组别	n/例	痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	有效率/%
对照	38	5	12	10	11	71.05
试验	113	15	54	35	9	92.04*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

2.6 心电图复常率分析

心电图基线异常者治疗 28 d 心电图复常率两组分别为 48.72%、53.57%，差异均无统计学意义，且 FAS、PPS 分析结论一致。

2.7 HOLTER 早搏次数分析

HOLTER 异常者基线、治疗 28 d 各组 HOLTER 的组间比较分析结果显示，各组差异均无统计学意义，FAS、PPS 分析结论一致。

2.8 超声心动图分析

两组超声心动图腔室扩大情况、两组基线与治疗 28 d 心脏射血分数的自身前后比较，差异均无统计学意义，且 FAS、PPS 分析一致。

2.9 心肌酶 CK-MB 复常率分析

心肌酶 CK-MB 基线异常者治疗 28 d 复常率两组分别为 77.92%、72.73%，试验组复常率大于对照组，差异均无统计学意义，且 FAS、PPS 分析结论一致。

2.10 心脏体征评分分析

两组疗后 14、28 d 单项心脏体征（心音低钝，心律不齐，心动过速、过缓，心脏杂音）评分的组间比较，差异均无统计学意义，FAS、PPS 分析结论一致。

2.11 安全性分析

本次试验中，研究者未报道临床不良事件与不良反应。除 N、AST 外，实验室各项指标包括血常规（WBC、RBC、HB、PLT）、肝功能（ALT、TBIL）、肾功能（Cr）、尿常规等各检查项目异转率的组间比较，差异均无统计学意义。两组疗后生命体征情况的比较，差异均无统计学意义。

3 讨论

病毒性心肌炎是一种临床常见的心血管疾患，属于中医学的“心悸”、“胸痹”、“怔忡”等范畴。本病由于正气虚损，外邪侵袭而发病，邪毒犯心，灼津耗气，临床上以气阴两虚或兼心脉瘀阻证最为多见。荣心丸针对病毒性心肌炎气阴两虚病机而设，佐以清热、解毒、活血之品。全方由玉竹、五味子、丹参、降香、大青叶、苦参和甘草等组成，具有益气养阴、活血化瘀、清热解毒、强心复脉之效^[7]。组方中的玉竹甘平滋阴；五味子酸温敛阴；甘草甘平益气；丹参活血、凉血、化瘀；降香理气散瘀；大青叶、苦参均苦寒入心，专司清热解毒。

芪冬颐心颗粒主要成分为黄芪、麦冬、生晒参、茯苓、地黄、龟板（烫）、紫石英（煅）、桂枝、淫羊藿、金银花、丹参、郁金、枳壳，具有益气养心、

安神止悸的功效，临床治疗病毒性心肌炎有较好疗效^[8]，与试验药同类可比，故选为阳性对照药。

目前，治疗病毒性心肌炎的中药、天然药临床定位多为改善病情（症状、体征、理化检查）、防止病程迁延和减少后遗症^[9]。本试验以病毒性心肌炎气阴两虚或兼心脉瘀阻证为目标适应证，以心肌炎症状积分和、心电图、超声心动图、心肌酶，以及中医证候疗效、疾病疗效等为评价指标，探索荣心丸的有效性和安全性。研究结果表明，本品疗效优于上市药物芪冬颐心颗粒，对于心电图异常、心肌酶 CK-MB 的异常具有一定的改善作用，且能提高射血分数，减少 HOLTER 早搏次数，提高心肌炎的疾病痊愈率。提示本药能较好地改善心肌炎症状及理化检查结果，且未提示更高临床应用风险。

另外，由于病毒性心肌炎治疗周期较长，除进行常规的安全性评价外，还可以考虑观察该药长期用药的安全性。若对其安全性做更深入研究，则需进行更多的大样本安全性临床研究，以便更好地应用于临床，保障用药安全。

参考文献

- [1] 赵晶, 张中海, 刘剑, 等. 玉丹荣心丸抗急性病毒性心肌炎的实验研究 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2007, 28(5): 521-523, 642.
- [2] 马沛然, 黄磊, 姜宏磊, 等. 玉丹荣心丸对改善小鼠病毒性心肌炎心肌病理改变的实验研究 [J]. 山东医药, 2004, 44(22): 22-23.
- [3] 孙晓敏. 玉丹荣心丸 1,6-二磷酸果糖治疗儿童心肌炎 [J]. 医药论坛杂志, 2005, 26(19): 81-82.
- [4] 刘玲玲, 皱浩. 玉丹荣心丸治疗病毒性心肌炎 180 例 [J]. 湖南中医杂志, 2003, 19(4): 26.
- [5] 中华心血管病杂志编辑委员会心肌炎心肌病对策专题组. 关于成人急性病毒性心肌炎诊断参考标准和采纳世界卫生组织及国际心脏病学会联合会工作组关于心肌病定义和分类的意见 [J]. 中华心血管病杂志, 1999, 27(6): 405-407.
- [6] 胡思源. 病毒性心肌炎的中西医诊断与治疗 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 1998.
- [7] 张俊清, 张军平. 玉丹荣心丸治疗病毒性心肌炎疗效的系统评价 [J]. 天津中医药, 2009, 26(2): 162-166.
- [8] 涂秀华, 徐凤芹, 苗阳, 等. 芪冬颐心口服液治疗病毒性心肌炎的临床试验 [J]. 中药新药与临床药理, 1996, 7(4): 6-9.
- [9] 马融, 胡思源. 儿科疾病中医药临床研究技术要点 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2012: 130-139.