

【 临床评价 】

荣心丸治疗儿童病毒性心肌炎（气阴两虚或兼心脉瘀阻证）的多中心临床研究

范 帅^{1#}, 崔 宏^{2#}, 胡思源^{3*}, 刘 虹³, 沈 捷⁴, 丁显春⁵, 况红华⁶, 宋舜意⁷, 张 炜⁸

1. 上海玉丹药业有限公司, 上海 201601
2. 天津中医药研究院附属医院, 天津 300120
3. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300193
4. 上海市儿童医院, 上海 200062
5. 河南南阳市中心医院, 河南 南阳 476000
6. 河南省漯河市中心医院, 河南 漯河 462005
7. 河南新乡市中心医院, 河南 新乡 453000
8. 河南省南阳市中医院, 河南 南阳 473001

摘要: **目的** 观察荣心丸治疗儿童病毒性心肌炎（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、双盲双模拟法试验, 从6家中心选择儿童病毒性心肌炎（气阴两虚或兼心脉瘀阻证）患者280例, 按3:1比例分为试验组210例、对照组70例。试验组口服荣心丸每次4.5~9 g, 3次/d; 对照组口服辅酶Q10胶囊每次10~20 mg, 2次/d。疗程均28 d。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28 d的FAS(PPS)分析结果显示, 试验组、对照组的心肌炎症状积分和下降均值分别为5.975(6.000)、4.721(4.788), 证候疗效的总有效率分别为91.62% (90.59%)、70.59% (71.21%), 疾病疗效的总有效率分别为90.14% (92.08%)、72.06% (72.73%), 试验组高于对照组, 组间差异有统计学意义 ($P<0.05$)。研究者共报道临床不良事件3例, 经研究者判断, 与试验药物均不可能有关, 均不属于药物不良反应。**结论** 荣心丸治疗儿童病毒性心肌炎（气阴两虚或兼心脉瘀阻证）疗效优于辅酶Q10, 并且未提示更高临床应用风险。

关键词: 荣心丸; 儿童病毒性心肌炎; 气阴两虚或兼心脉瘀阻证; 多中心临床研究

中图分类号: R969.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2017) 01- 0068 - 07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.01.012

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

FAN Shuai¹, CUI Hong², HU Si-yuan³, LIU Hong³, SHEN Jie⁴, DING Xian-chun⁵, KUANG Hong-hua⁶, SONG Shun-yi⁷, ZHANG Wei⁸

1. Shanghai Yudan Pharmaceutical Co. Ltd., Shanghai 201601, China
2. Tianjin Academy of Traditional Chinese Medicine Affiliated Hospital, Tianjin 300120, China
3. First Teaching Hospital of Tianjin University of Chinese Medicine, Tianjin 300193, China
4. Children's Hospital of Shanghai, Shanghai, 200062, China
5. Nanyang City Center Hospital, Nanyang 476000, China
6. Luohe Central Hospital, Luohe 462005, China
7. Xinxiang Central Hospital, Xinxiang 453000, China
8. Nanyang TCM Hospital, Nanyang 473001, China

收稿日期: 2016-10-10

基金项目: 上海市科学技术委员会资助课题 (13DZ1970300)

作者简介: 范 帅, 男, 工程师, 从事药物的研发、生产质量管理、临床研究等工作。Tel: 13611790553 E-mail: fanshuai2001@163.com

崔 宏, 女, 医学博士, 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。Tel: (022)27432275 E-mail: husiyuan1963@sina.com

#并列第一作者

Abstract: Objective To observe Rongxin Pills in the treatment of viral myocarditis in children (deficiency of both *qi* and *yin* and heart meridian stasis syndrome) and the effectiveness and clinical application of safety. **Methods** Viral myocarditis patients (280 cases, deficiency of both *qi* and *yin* and heart meridian stasis syndrome), according to 3: 1 ratio as the test group ($n = 210$) and control group ($n = 70$). The test group took orally Rongxin pills each time 4.5~9 g, 3 times daily; the control group oral coenzyme Q10 capsule each time 10~20 mg, twice daily. The course of treatment was 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** The results of FAS (PPS) analysis showed that 28 d after treatment, the symptom score and mean of experimental group and control group were 5.975 (6.000) and 4.721 (4.788). The syndromes of the total effective rates were 91.62% (90.59%) and 70.59% (71.21%), curative effect the total effective rates were 90.14% (92.08%) and 72.06% (72.73%). The total effective rate of experimental group was higher than that of the control group, the difference was statistically significant. In this experiment, three cases of clinical adverse events were reported, which were not related to the experimental drug. It also not belongs to adverse drug reactions. **Conclusion** Rongxin Pill in the treatment of viral myocarditis in children (deficiency of both *qi* and *yin* and heart meridian stasis syndrome) is more effective than coenzyme Q10 capsule, and there was no indication of higher risk of clinical application.

Key words: Rongxin Pills; viral myocarditis in children; deficiency of both *qi* and *yin* and heart meridian stasis syndrome; multi-center clinical study

病毒性心肌炎是小儿时期的常见病。我国九省市小儿心肌炎协作组曾对部分地区小儿病毒性心肌炎的发病情况做过调查,报道其发病率为 1.827/万,患病率为 2.183/万^[1]。目前,病毒性心肌炎已经成为严重影响人类尤其是青少年健康的临床常见病,防治该病应引起广泛的重视。病毒性心肌炎至今尚无特效治疗方法^[2],一般嘱咐患者充分休息、防治感染,并采用营养心肌等对症支持治疗。维生素 C、辅酶 Q10、1,6-二磷酸果糖等可改善心肌细胞代谢、减轻心肌细胞钙负荷及清除自由基,常作为基础治疗用药^[3],中医药在国内仍是目前最常采用的针对该病的较好疗法。

荣心丸为国家二级中药保护品种,由玉竹、炙甘草、五味子、丹参、降香、山楂、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。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。结果显示,荣心丸治疗成人病毒性心肌炎疗效可靠,且未提示更高临床应用风险^[4]。为进一步评价荣心丸治疗儿童病毒性心肌炎(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。

1 资料与方法

1.1 基本资料

本项试验采用平行组设计、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,分别应用荣心丸和辅酶 Q10 胶囊,疗程为 28 d。计划入组 280 例,其中试验组 210 例、对照组 70 例,分别由河南省漯河市中心医院、河南省南阳市中医院、河南省南阳市中心医院、天津中医药大学第一附属医院、河南省新乡市中心医院、上海市儿童医院 6 家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 1999 年全国小儿心肌炎、心肌病学术会议制定的《病毒性心肌炎诊断标准(修订草案)》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,胸闷憋气或长出气、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 纳入、排除、脱落及剔除标准

1.4.1 纳入标准 ①符合儿童病毒性心肌炎(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 h 动态心电图(Holter)]、超声心动图或肌酸磷酸激酶同功酶(CK-MB)异常;④年龄在 3~18 岁的患者;⑤与患者或(和)法定代理人签署知情同意书。

1.4.2 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对已知试验用药品过敏者；⑤根据医生判断，容易造成失访者。

1.4.3 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%），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。

1.4.4 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其他原因。

1.5 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，规格1.5 g/丸，产品批号130101）+辅酶Q10胶囊模拟剂（由上海玉丹药业药业有限公司提供）；对照组每次口服给予荣心丸模拟剂（由上海玉丹药业药业有限公司生产）+辅酶Q10胶囊（由海南中化联合制药工业股份有限公司生产，规格10 mg/粒，产品批号20130801）。荣心丸及其模拟药的剂量：3~6岁，每次3丸；7~12岁，4丸/次；13~18岁，5丸/次；18岁以上，6丸/次；均3次/d。辅酶Q10胶囊及其模拟药剂量：3~6岁，1粒/次；7~12岁，1粒/次；13~18岁，2粒/次；均3次/d。两组疗程均28 d。

1.6 观察指标及方法

1.6.1 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14、28 d记录）；②心电图复常率（基线、治疗28 d检查）；③Holter早搏次数及其有效率（基线、治疗28 d检查）；④超声心动图的腔室扩大率、左心室射血分数（EF%）（基线、治疗28 d）；⑤心肌酶CK-MB复常率（基线、治疗28 d检查）；⑥中医证候疗效（治疗28 d评价）；⑦心肌炎疾病疗效（治疗28 d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14、28 d记录）。

以心肌炎症状积分和作为主要有效性评价指标。

1.6.2 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28 d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。

1.6.3 观察时点：开始用药后，于满2周（第15±2天）复诊1次，全面复查症状体征，进行体格检查（心脏听诊），并记录在案，观察、记录不良事件发生情况，询问试验用药品的应用情况、分发下一阶段用药并记录。用药满4周（第29±4天）后，除观察、记录上述指标外，复查实验室检查指标，作临床疗效评价及安全性评估。

1.7 中医证候分级量化标准

研究者制定的中医证候、体征分级量化标准，见表1。用症状积分和和舌脉的积分和评价证候疗效，用症状与体征的积分和评价疾病疗效。

1.8 疗效判定标准

1.8.1 中医证候疗效标准 研究者制定疗效标准。①临床痊愈：证候积分和减少≥90%。②显效：证候积分和减少≥60%~90%。③有效：证候积分和减少≥30%~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 研究者制定疗效评定标准。①临床痊愈：临床症状、体征消失，症状积分和减少≥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≥60%~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≥30%~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：明显改善是指心电图ST-T改变明显好转或涉及导联数减少；24 h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

表 1 中医证候、体征分级量化标准
Table 1 Quantitative criteria for TCM syndromes and signs

表现		积分			
		0 分	1 分	2 分	3 分
症状	乏力	无	活动后稍觉乏力	活动后明显乏力	乏力倦怠，不愿活动
	心悸	无	偶觉心悸	经常心悸	频繁心悸
	短气	无	活动后稍觉短气	活动后明显短气	活动后气喘
	汗出	无	活动量稍大时汗出	活动后汗出	稍动即汗出
	头晕	无	头晕	头晕目眩	晕厥
	面色少华	无	面色少华		
	心痛	无	偶有	经常心痛	频繁心痛
	心前区不适	无	偶有	经常不适	频繁不适
	胸闷憋气	无	偶有	经常胸闷憋气	频繁胸闷憋气
舌象	舌质	淡红	舌质淡，或舌质红		
	舌苔	薄白	苔稍黄，少苔或剥脱苔		
脉象	平脉	脉细数、无力或结代			
体征	心音低钝	无	第一心音低钝	心音低	
	心律不齐	无	不齐	早搏	
	心动过速过缓	无	有		
	心脏杂音	无	有		

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

1.9.1 数据集的定义与选择 全分析数据集 (FAS): 包括随机入组、至少用药 1 次、并至少有 1 次访视记录的全部受试者, 用 FAS 进行意向性分析 (ITT)。对主要疗效评价指标的缺失值, 采用最近 1 次观测数据结转至试验最终结果的方法 (LOCF 法)。

符合方案数据集 (PPS): 包括遵守试验方案、基线变量没有缺失、主要变量可以测定、没有对试验方案有重大违反的全部受试者。

安全数据集 (SS): 至少接受 1 次治疗, 且有安全性指标记录的实际数据, 退出病例不作数据结转。

以 FAS、PPS 进行疗效评价, 以 SS 评价安全性。

1.9.2 统计方法 使用 SAS v 9.3 软件进行统计分析, 采用 χ^2 检验、Fisher's 精确概率检验、协方差分析、Wilcoxon 秩和检验和 t 检验。考虑中心效应, 主要疗效指标的比较采用 CMH χ^2 检验。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

6 家参试单位共入选受试者 280 例, 其中试验

组 210 例、对照组 70 例。268 例受试者进入 PPS 分析总体, 271 例受试者进入 FAS 分析总体, 280 例受试者进入 SS 分析总体。共 12 例受试者未纳入 PPS, 其中试验组 8 例、对照组 4 例。

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 (性别、民族、年龄、身高、体质量) 差异无显著性意义, 具有可比性, 见表 2。疾病情况 (既往疾病史) 的组间比较, 差异无显著性意义, 具有可比性, Fisher 分析显示 FAS ($P=0.422\ 5$)、PPS ($P=0.404\ 5$) 分析结论一致, 见表 3。基线的疗效相关性指标, 如心电图、Holter、超声心动图、心肌炎症状计分和、中医证候积分和、心肌炎疾病积分和、单项症状评分 (乏力、心悸、气短、汗出、头晕、面色少华、心痛、心前区不适、胸闷憋气) 及舌脉、心脏体征 (心音低钝、心律不齐、心动过速或过缓、心脏有杂音) 单项评分, 除 Holter 早搏次数、舌苔外, 组间比较差异均无统计学意义, 且 FAS、PPS 分析结论一致。

2.3 心肌炎症状积分和分析

疗后 14 d 心肌炎症状计分和的均值, 对照组高于试验组, 差异无统计学意义; 疗后 28 d 的均值,

对照组高于试验组, 差异有统计学意义 ($P < 0.5$)。FAS、PPS 分析结论一致。见表 4。

各组基线与术后 14 d 下降值的均值, 试验组高于对照组, 差异无统计学意义; 基线与术后 28 d 下降值的均值, 试验组高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。FAS、PPS 分析结论一致, 见表 5。

各组基线与术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 ($P = 0.001$), 且 FAS、PPS 分析结论一致, 见表 6。

2.4 证候疗效分析

术后 28 d 中医证候疗效总有效率的 FAS(PPS)

分析结果显示, 试验组总有效率为 91.62% (90.59%)、对照组的为 70.59% (71.21%), 试验组高于对照组。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, 且 FAS、PPS 分析结论一致。

2.5 疾病疗效分析

术后 28 d 心肌炎疾病总有效率的 FAS (PPS) 分析结果显示, 试验组为 90.14% (92.08%)、对照组为 72.06% (72.73%), 试验组高于对照组。心肌炎疾病疗效等级、总有效率的组间比较, 差异均有统计学意义, 且 FAS、PPS 分析结论一致。

表 2 两组基线人口学特征的组间比较

Table 2 Group comparison of baseline demographic characteristics between two groups

组别	类别	民族		性别		年龄/岁		身高/cm		体质量/kg	
		汉族	非汉族	男	女	均数	标准差	均数	标准差	均数	标准差
对照	FAS	66	1	38	30	7.39	3.564	122.752	19.893	25.984	10.291
	PPS	64	1	36	30	7.447	3.593	122.945	20.138	26.180	10.374
试验	FAS	202	1	123	80	7.259	3.317	123.515	20.357	26.605	12.220
	PPS	201	1	123	79	7.241	3.314	123.324	20.226	26.514	12.182
统计方法		Fisher		Fisher		Chi-sq		成组 <i>t</i>		成组 <i>t</i>	
<i>P</i> 值		<0.5		<0.5		<0.5		>0.5		>0.5	

表 3 入组前 1~3 周各组基线既往病史的组间比较

Table 3 Before 1~3 weeks of baseline history of baseline between two groups

组别	无病史/例		流行感冒/例		麻疹/例		水痘/例		猩红热/例		流行性腮腺炎/例		其他/例	
	FAS	PPS	FAS	PPS	FAS	PPS	FAS	PPS	FAS	PPS	FAS	PPS	FAS	PPS
对照	7	7	22	21	1	1	1	1	0	0	0	0	17	16
试验	21	21	71	71	0	0	1	1	0	0	0	0	52	51

表 4 各组各访视点心肌炎症状积分和的组间比较

Table 4 Symptom scores and comparison on myocarditis in each group of different visiting viewpoint

时间	类别	组别	<i>n</i> /例	均数	标准差	统计方法	<i>P</i> 值
基线	FAS	对照	68	8.000	2.615	成组 <i>t</i>	0.224 8
		试验	203	8.414	2.362		
	PPS	对照	66	8.045	2.628	成组 <i>t</i>	0.263 5
		试验	202	8.431	2.356		
14 d	FAS	对照	68	4.765	2.247	成组 <i>t</i>	0.485 6
		试验	203	4.586	1.661		
	PPS	对照	66	4.773	2.265	成组 <i>t</i>	0.479 7
		试验	202	4.589	1.665		
28 d	FAS	对照	68	3.279	2.747	成组 <i>t</i>	0.007 1
		试验	203	2.438	2.005		
	PPS	对照	66	3.258	2.781	成组 <i>t</i>	0.009 1
		试验	202	2.431	2.007		

表5 基线与疗后各访视点心肌炎症状计分和下降值的组间比较

Table 5 Comparison between baseline and post therapy group with different points of view on the symptoms of myocarditis

时间	类别	组别	n/例	均数	标准差	统计方法	P 值
基线-14 d	FAS	对照	68	3.235	2.938	成组 <i>t</i>	0.0781
		试验	203	3.828	2.179		
	PPS	对照	66	3.273	2.928	成组 <i>t</i>	0.0931
		试验	202	3.842	2.175		
基线-28 d	FAS	对照	68	4.721	3.424	成组 <i>t</i>	0.0022
		试验	203	5.975	2.704		
	PPS	对照	66	4.788	3.426	成组 <i>t</i>	0.0033
		试验	202	6.000	2.688		

表6 各组基线与疗后各访视点心肌炎症状计分的自身前后对比

Table 6 Comparison between baseline and self front and back of symptom score of each group on different visiting viewpoint after treatment

时间	类别	组别	R	P 值
基线-14 d	FAS	对照	908.5	0.001
		试验	9939	0.001
	PPS	对照	855.5	0.001
		试验	9840	0.001
基线-28 d	FAS	对照	1027	0.001
		试验	10050	0.001
	PPS	对照	995	0.001
		试验	9950	0.001

2.6 心电图复常率分析

基线心电图异常者治疗 28 d 心电图复常率的 FAS (PPS) 分析结果显示, 试验组为 66.19% (66.19%)、对照组为 57.14% (58.54%), 试验组高于对照组, 差异无统计学意义, 且 FAS、PPS 分析结论一致。

2.7 HOLTER 早搏次数分析

以“Holter 早搏次数下降 $\geq 50\%$ ”为有效标准, 治疗 28 天 Holter 有效率的 FAS (PPS) 分析结果显示, 试验组的 17 例受试者有效率为 58.82% (58.82%)、对照组的 5 例受试者有效率为 20.00% (20.00%), 差异均无统计学意义, 且 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的组间比较, 差异均无统计学意义, 且 FAS、PPS 分析结论一致。两组心脏射血分数基线、治疗 28 d 及其差值的组间

比较, 差异均无统计学意义, 且 FAS、PPS 分析结论一致。两组基线与治疗 28 d 心脏射血分数的自身前后比较, 差异无统计学意义, 且 FAS、PPS 分析结论一致。

2.9 心肌酶 CK-MB 复常率分析

CK-MB 基线异常者治疗 28 d 的复常率, 试验组为 70.47% (70.47%), 对照组为 74.51% (75.51%), 对照组高于试验组, 两组比较差异无统计学意义, 且 FAS、PPS 分析结论一致。

2.10 心脏体征评分分析

用药 14、28 d, 各组心脏听诊单项体征 (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, 差异无统计学意义, 且 FAS、PPS 分析结论一致。除对照组基线-14 d 心脏杂音外, 其余各单项症状治疗前后自身对比, 差异均有统计学意义, 且 FAS、PPS 分析结论一致。

2.11 安全性分析

本次试验中, 研究者共报道临床不良事件 3 例, 各组临床不良事件发生率的组间比较, 差异无显著性意义。试验组发生上感 2 例、对照组发生上感 1 例, 经研究者判断, 与试验药物均不可能有关, 均不属于药物不良反应。实验室各项指标包括血常规 (WBC、N、RBC、HB、PLT)、肝功能 (ALT、AST、TBIL、Cr)、尿常规各检查项目异转率的组间比较, 差异均无统计学意义。除治疗 28 d 体温外, 生命体征各项指标 (体温、心率、呼吸、收缩压、舒张压) 各访视点测定值的组间比较, 差异均无统计学意义。生命体征各访视点与基线治疗前后的自身对比, 除各组的血压外, 差异均有统计学意义。

3 讨论

病毒性心肌炎是一种临床常见的心血管疾病, 属于中医理论的“心悸”“胸痹”“怔忡”等范畴。

本病的基本病因病机为外感邪毒，侵入心体，伤及心用，造成心之气血阴阳的偏盛偏衰，及其产生的瘀血、痰浊相互为用所致，属本虚标实之证。辨证一般分为邪热犯心、湿热扰心、痰热扰心、气阴两虚、气滞血瘀、心阳虚衰六证^[7]。《内经》记载：“邪之所凑，其气必虚”。《景岳全书》曰：“怔忡之类，惟阴虚劳损之人乃有之”。也有众多医家认为病毒性心肌炎多因素体虚弱，正气不足，风热邪毒，循经入里，内舍于心，风热邪毒，留恋不去，必耗气伤阴，以致心失所养，气阴两虚，心脉瘀阻而发病^[8]。因此，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^[9]。组方中的玉竹甘平滋阴；丹参活血、凉血、化瘀；五味子酸温敛阴；降香理气散瘀；大青叶、苦参均苦寒入心，专司清热解毒；甘草甘平益气。

辅酶 Q10 是与维生素具有共同特征的脂溶性醌类化合物，主要存在心肌细胞的线粒体中，在细胞代谢信息传递过程中作为辅酶参与机体氧化还原反应^[10]。研究显示，与常规治疗对照组比较，辅酶 Q10 对病毒感染的心肌具有显著的改善心功能效应，即正性收缩作用^[11]，与试验药同类可比，所以选为阳性对照药。

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，探索荣心丸治疗病毒性心肌炎的有效性和安全性。研究结果表明，本品疗效优于辅酶 Q10，荣心丸可改善病毒性心肌炎患儿的心电图异常、心肌酶 CK-MB 异常，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，且未提示更高的临床应用风险。

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，还可对其安全性做更深入研究，进行更多的大样本安全性临床研究，以观察该药长期用药的安全性。这些都是后续实验应该考虑的。

参考文献

- [1] 马 融, 胡思源. 儿科疾病中医临床研究技术要点 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2012.
- [2] 杨英珍. 病毒性心脏病 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2001.
- [3] 江载芳, 申昆玲, 沈 颖. 诸福棠实用儿科学 [M]. 第 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015.
- [4] 崔 宏, 范 帅, 胡思源, 等. 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 [J]. 药物评价研究, 2016, 39(2): 245-249.
- [5] 中华医学会儿科学分会心血管学组, 中华儿科杂志编辑委员会. 病毒性心肌炎诊断标准(修订草案) [J]. 中华儿科杂志, 2000, 38(2): 75.
- [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: 71-75.
- [7] 徐荣谦. 新世纪全国高等中医药院校创新教材: 中医儿科学 [M]. 中国中医药出版社, 2010.
- [8] 周亚滨, 辛翰东. 中医药治疗病毒性心肌炎研究进展 [J]. 中医药信息, 2013, (5): 121-122.
- [9] 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.
- [10] Beg S, Javed S, Kohli K. Bioavailability enhancement of coenzyme Q10: an extensive review of patents [J]. Recent Pat Drug Deliv Formul, 2010, 4(3): 245-255.
- [11] 刘 商, 何勇强. 辅酶 Q10 对小儿心肌炎的作用及心功能影响 [J]. 海峡药学, 2013, (2): 68-69.