

· 临床论著 ·

心脉隆注射液治疗慢性心力衰竭气阳两虚、瘀血内阻证的开放、多中心临床研究

姚成增 王肖龙

摘要 目的 评价心脉隆注射液治疗慢性心力衰竭气阳两虚、瘀血内阻证的安全性及有效性。**方法** 将 25 个研究中心的 2 104 例慢性心力衰竭气阳两虚、瘀血内阻证患者纳入研究,所有患者均在皮试后予心脉隆注射液,每次 5 mg/kg 静脉滴注,每日两次,用药 5 天,观察患者用药后 8 天内(治疗 5 天及随后 3 天)的安全性和有效性,后进入全分析集(full analysis set, FAS)和安全性分析集(safety set, SS)进行结果分析。并以年龄(年龄 ≤ 65 或 > 65 岁)及心衰类型(全心衰、左心衰和右心衰)对心功能疗效和中医证候疗效进行亚组分析。**结果** FAS 分析显示治疗后患者心功能疗效显效 550 例,有效 873 例,无效 673 例,恶化 8 例,显效率为 26.14%,总有效率为 67.63%;治疗后中医证候疗效显效 795 例,有效 1 009 例,无效 288 例,恶化 12 例,显效率 37.79%,总有效率 85.74%;中医症状积分疗效结果显示,治疗前患者中医症状评分为 (11.381 ± 4.574) 分,治疗后为 (4.987 ± 3.894) 分,下降率为 $(56.8 \pm 27.0)\%$,治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。亚组分析结果显示,年龄 ≤ 65 岁组患者心功能疗效及中医证候疗效显效率优于年龄 > 65 岁组($P < 0.01$);心功能疗效方面,左心衰组显效率优于右心衰和全心衰组($P < 0.01$);中医证候疗效方面,左心衰组和全心衰组显效率及总有效率优于右心衰组($P < 0.01$)。试验过程中未发生死亡事件及其他严重不良事件。**结论** 心脉隆注射液治疗慢性心力衰竭气阳两虚、瘀血内阻证患者能改善其临床症状,降低中医证候积分,未观察到严重不良事件。

关键词 心脉隆注射液;慢性心力衰竭;多中心临床试验

Treatment of Chronic Heart Failure with Qi-Yang Deficiency, Blockage of Static Blood Syndrome by Xinmailong Injection: an Open Multi-center Clinical Study YAO Cheng-zeng and WANG Xiao-long Department of Cardiovascular Disease, Shuguang Hospital, Shanghai University of Chinese Medicine, Shanghai (200021)

ABSTRACT Objective To assess the safety and effectiveness of Xinmailong Injection (XI) for treating chronic heart failure (CHF) patients with qi-yang deficiency, blockage of static blood syndrome (QYDBSBS). **Methods** Totally 2 104 patients with QYDBSBS at 25 centers were recruited. XI at 5 mg/kg was intravenously injected to all patients after skin test, twice per day for 5 successive days. The safety and effectiveness were observed within 8 days after injection (5 days of treatment and 3 days of follow-ups). Results were analyzed after full analysis set (FAS) and safety set (SS). Efficacy of heart function (HF) and efficacy of Chinese medicine (CM) syndrome were subgroup analyzed by age (≤ 65 years old or > 65 years old) or types of HF (whole HF, right HF, or left HF). **Results** FAS analysis showed after treatment markedly effective of HF in 550 cases, effective in 873 cases, ineffective in 673 cases, deteriorated in 8 cases. The markedly effective rate was 26.14% and the total effective rate was 67.63%. After treatment markedly effective of CM syndrome was shown in 795 cases, effective in 1 009 cases, ineffective in 288 cases, deteriorated in 12 cases. The markedly effective rate was 37.79% and the total effective

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 81573647, 81273959);上海市科委资助项目(No. 13401904400);上海市卫计委资助项目(No. zxbz2012-08);上海市中医临床重点实验室建设项目(No. C10dz2220200)

作者单位:上海中医药大学附属曙光医院心血管科(上海 200021)

通讯作者:王肖龙, Tel: 021-20256343, E-mail: wxlqy0214@163.com

DOI: 10.7661/CJIM.2017.03.0277

tive rate was 85.74%. Results of CM symptom score: CM symptom score was (11.381 ± 4.574) before treatment and (4.987 ± 3.984) after treatment, with statistical difference ($P < 0.01$). The decrease rate was $56.8\% \pm 27.0\%$. Results of subgroup analysis showed that markedly effective rates of HF efficacy and CM syndrome efficacy were superior in patients ≤ 65 years old than in patients > 65 years old ($P < 0.01$). Efficacy of HF was superior in patients with left HF than in those with whole HF or with right HF ($P < 0.01$). In aspect of efficacy of CM, the markedly effective rate and the total effective rate were superior in patients with left HF or with whole HF than in those with right HF ($P < 0.01$). No death occurred during the trial. No severe adverse event occurred either. Conclusions XI could improve clinical symptoms of CHF patients with QYDBSBS, reduce CM symptom score. No severe adverse event was observed.

KEYWORDS Xinmailong Injection; chronic heart failure; multi-center clinical trial

慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)是各种心脏疾病终末期的综合征,是心内科的常见病,临床上 CHF 的治疗大多以西医为主,患者血流动力学指标往往会很快改善,而生活质量依然低下。目前血管紧张素转换酶抑制剂、醛固酮受体拮抗剂虽然疗效确切,但由于存在高血钾、肾功能损害等诸多不良反应,使得部分患者长期服用耐受性较差。中医药在改善 CHF 患者临床症状方面的确切疗效已被认可。中西医结合防治 CHF,临床治疗多采用以西药为基础加载中药的模式,已取得了诸多进展,也证实了中西医结合治疗 CHF 的部分优势环节所在,如抗心室重构、改善生活质量等,临床优势凸显^[1]。

心脉隆注射液于 2006 年上市,由云南省腾冲制药厂生产,主要成分为心脉隆浸膏(复合核苷碱基、结合氨基酸),功能为益气活血、通阳利水,用于气阳两虚、瘀血内阻所致的心悸、气短、浮肿、面色晦暗、口唇发绀;慢性充血性心力衰竭见上述证候的辅助治疗。前期临床研究显示,加载心脉隆可改善老年 CHF 患者心室重构和心功能,降低心脏不良事件的发生率^[2],并且可显著改善重症 CHF 患者的临床症状^[3]。为评价心脉隆注射液在广泛使用条件下作为辅助用药治疗 CHF 的有效性与安全性,在前期基础上,本课题组设计开放、多中心临床试验,由上海中医药大学附属曙光医院牵头,联合国内 25 家中医院、综合性医院共同实施,现将结果报道如下。

资料与方法

1 诊断标准 CHF 诊断标准及心功能分期参照《美国成人慢性心力衰竭的诊断和治疗指南(2009 修订版)》^[4]。中医证候辨证分型参照《中药新药临床研究指导原则》^[5]制定,气阳两虚、瘀血内阻证主症:(1)气短喘息;(2)浮肿;(3)心悸。次症:(1)畏寒肢冷;(2)唇甲青紫。舌脉:舌质暗淡,苔薄白或有瘀点,脉涩或结代。主症至少具备 2 项,次症具备 1 项及以

上,结合舌脉即可辨为此证。对主症和次症中的中医症状以正常、轻、中、重分级,分别对应 0、2、4、6 分值以量化评价中医证候积分。

2 纳入、排除及剔除标准 纳入标准:符合西医诊断标准及中医气阳两虚、瘀血内阻证辨证分型标准;年龄不限;心功能美国心脏病学会(American College of Cardiology, ACC)/美国心脏学会(American Heart Association, AHA)分期为 C 期,纽约心脏病学会(New York Heart Association, NYHA)分级为 II ~ III 级;自愿签署知情同意书。排除标准:近期发生心肌梗死、行主动脉-冠状动脉旁路转流术或经腔内冠状动脉成形术等;肝功能严重损害者(AST 、 $ALT > 3$ 倍正常上限, $TBIL > 2$ 倍正常上限),肾功能严重损害者($Cr > 265 \mu\text{mol/L}$);重度主动脉狭窄、重度瓣膜关闭不全、梗阻性心肌病患者;已知对蜚蠊过敏或对心脉隆注射液过敏或皮试阳性者;妊娠、哺乳者和有妊娠计划者;有精神异常或医生认为不宜参加临床研究。剔除标准:对已被选入本试验,属误诊、误纳、全未用药及用药后全无记录中情况之一者。

3 一般资料 2011 年 11 月 25 日—2014 年 1 月 27 日纳入全国 25 家中医院、综合性医院(排名不分先后):上海中医药大学附属曙光医院、辽宁中医药大学附属第二医院、重庆市第一人民医院、陕西中医药大学附属医院、山东大学齐鲁医院、四平市中心人民医院、郑州大学附属医院、牡丹江市中医院、黑龙江省电力医院、齐齐哈尔市中医医院、大庆市人民医院、淄博市中医医院、河北北方学院附属第一医院、哈尔滨市中医医院、陕西中医药大学第二附属医院、盐城市中医院、黑龙江森工总医院、临沂市中心医院、哈尔滨市第二医院、大庆市中医医院、中国人民解放军四六四医院、山东省枣庄泽城中医院、广东省第二中医院、唐山市中医院及解放军总医院第一附属医院各中心的研究病例。本研究经上海中医药大学附属曙光医院伦理委员会审批通过。

4 样本量估算方法 根据《药品注册管理办法》的相关规定,Ⅳ期临床试验试验组病例数不少于 2 000 例的要求,考虑不超过 5% 的脱落率,共需 2 100 例患者。

5 给药方案 初次给药前进行皮试。皮试阴性且无胸闷、头晕、哮喘、皮肤过敏的病例继续进行后续治疗。心脉隆注射液,2 mL:100 mg,批号:110937、120228、130272,由云南省腾冲制药厂提供。每次以 5 mg/kg 加入 0.9% 氯化钠注射液或 5% 葡萄糖注射液 200 mL 静脉滴注,滴速 20~40 滴/min,每日 2 次,两次用药间隔 6 h 以上。用药 5 天。用药期禁止使用具有类似功能主治的中药制剂。用药期间允许使用治疗 CHF 的标准药物,如利尿药、ACEI 类药物、β 受体阻滞剂、血管扩张剂、强心药物等。患者治疗如肝、肾功能异常、血脂异常、糖尿病等其他疾病需合并用药,应由研究者根据患者具体情况选择药物及使用剂量。

6 观察指标

6.1 试验一般情况分析 包括各中心计划入组人数、脱落人数及剔除人数。

6.2 疗效指标 分别以年龄(年龄≤65 岁和年龄>65 岁)和心衰类型(全心衰、左心衰和右心衰)对心功能疗效和中医证候疗效进行亚组分析。

6.2.1 心功能疗效 参照《中药新药临床研究指导原则》^[5]制定。按 NYHA 分级方法,评定心功能疗效。显效:心衰基本控制或心功能提高 2 级以上;有效:心功能提高 1 级,但不及 2 级;无效:心功能提高不足 1 级;恶化:心功能恶化 1 级或 1 级以上者。总有效率(%)=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。

6.2.2 中医证候疗效 参照《中药新药临床研究指导原则》^[5]制定。显效:治疗后证候积分为 0 或减少≥70%;有效:治疗后证候积分减少≥30%~69%;无效:治疗后证候积分减少<30%;加重:治疗后积分超过治疗前积分。采用尼莫地平法评价疗效,有效率(%)=(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积

分]×100%。

6.3 安全性观察指标 (1)不良事件发生率:观察中药注射剂常见不良反应,如皮疹、瘙痒、头晕、头痛、寒战、发热、恶心、呕吐、注射部位疼痛、血管刺激、心悸、过敏性哮喘、呼吸困难、喉头水肿、过敏性休克甚至死亡等,重点关注严重不良事件、与药物有关的不良事件和心力衰竭是否加重。(2)不良反应:按与药物“肯定有关”、“很可能有关”、“可能有关”、“可能无关”、“无关”5 级评定不良事件与试验药物之间的关系。其中“肯定有关”、“很可能有关”和“可能有关”为不良反应。(3)治疗前后生命体征变化:静息 10 min 的血压、体温、呼吸、心率、脉搏。(4)实验室各项指标治疗前后异常变化:包括血常规、尿常规、肝、肾功能。(5)常规 12 导联心电图。治疗后安全性观察指标在用药后 3 天内观察。

7 统计学方法 采用 SAS 9.1.3 统计分析软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。组内比较采用 *t* 检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1 试验完成情况 本试验计划入组 2 100 例,共筛选 2 137 例,所有患者均进行皮试,皮试阳性者 31 例(1.45%),实际入组 2 104 例,完成 2 042 例,脱落 52 例,剔除 10 例;进入 FAS、SS 分析集 2 104 例。FAS 人群年龄 26~91 岁,平均(64.238±10.534)岁。男性患者 1 067 例,占 50.713%;女性患者 1 037 例,占 49.287%。心功能Ⅱ级 862 例(40.97%),心功能Ⅲ级者 1 242 例(59.03%)。53.09% 的患者合并其他疾病,3.95% 患者有过敏史。

2 NYHA 心功能疗效分析 FAS 分析结果显示,治疗后心功能疗效显效 550 例,有效 873 例,无效 673 例,恶化 8 例,显效率为 26.14%,总有效率为 67.63%。

3 不同年龄、心衰类型的 CHF 患者 NYHA 心功能疗效亚组分析(表 1)

表 1 不同年龄、心衰类型的 CHF 患者 NYHA 心功能疗效亚组分析 (FAS)

项目	例数	疗效(例)				显效率(%)	总有效率(%)
		显效	有效	无效	恶化		
年龄(岁)							
年龄≤65	1 128	336	415	375	2	29.79*	66.58
年龄>65	976	214	458	298	6	21.93	68.85
心衰类型							
左心衰	1 510	463	556	486	5	30.66	67.48
右心衰	251	42	121	88	0	16.73 [△]	64.94
全心衰	343	45	196	99	3	13.12 [△]	70.26

注:与年龄>65 岁组比较,**P*<0.01;与左心衰组比较,[△]*P*<0.01

表 2 不同年龄及心衰类型 CHF 患者中医证候疗效的亚组分析 (FAS)

项目	例数	疗效(例)				显效率(%)	总有效率(%)
		显效	有效	无效	加重		
年龄(岁)							
≤65	1 128	467	508	144	9	41.40 *	86.44
>65	976	328	501	144	3	33.61	84.94
心衰类型							
左心衰	1 510	596	729	181	4	39.47 [△]	87.75 [△]
右心衰	251	69	118	62	2	27.49	74.50
全心衰	343	130	162	45	6	37.90 [△]	85.13 [△]

注:与年龄>65岁组比较,**P*<0.01;与右心衰组比较,[△]*P*<0.01

根据年龄进行亚组分析:在 FAS 人群中,年龄≤65 岁的患者 1 128 例,年龄>65 岁的患者 976 例。年龄≤65 岁组(低年龄组)心功能疗效显效率为 29.79%;年龄>65 岁组(高年龄组)为 21.93%,低年龄组患者 NYHA 心功能疗效优于高年龄组(*P*<0.01);低年龄组心功能疗效总有效率为 66.58%,高年龄组为 68.85%,不同年龄亚组患者总有效率比较,差异无统计学意义(*P*=0.235)。

根据 CHF 类型进行亚组分析:在 FAS 人群中,左心衰患者 1 510 例,右心衰患者 251 例,全心衰患者 343 例。其中,左心衰组心功能疗效显效率为 30.66%,右心衰组为 16.73%,全心衰组为 13.12%。不同心衰部位亚组分析结果显示,心脉隆注射液治疗左心衰显效率均优于右心衰和全心衰(*P*<0.01);右心衰组与全心衰组显效率比较,差异无统计学意义(*P*=0.219)。左心衰组心功能疗效总有效率为 67.48%,右心衰组为 64.94%,全心衰组为 70.26%,3 个不同亚组总有效率比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05)。

4 CHF 患者中医证候疗效及中医症状积分结果患者治疗前中医症状评分为(11.381±4.574)分,治疗后为(4.987±3.894)分,下降率为(56.8±27.0)%,治疗前后比较,差异有统计学意义(*P*<0.01)。在 FAS 人群中,治疗后中医证候疗效显效 795 例(37.79%),有效 1 009 例(47.96%),无效 288 例(13.69%),恶化 12 例(0.57%),显效率为 37.79%,总有效率为 85.74%。

5 不同年龄及心衰类型 CHF 患者中医证候疗效亚组分析(表 2) FAS 分析结果显示,低年龄组显效率高于高年龄组(*P*<0.01);不同年龄亚组 CHF 患者中医证候总有效率比较,差异无统计学意义(*P*>0.05)。

根据 CHF 类型进行亚组分析:在 FAS 人群中,左心衰组和全心衰组中医证候疗效显效率及总有效率均优于右心衰组(*P*<0.01),左心衰组与全心衰组显效率及总有效率比较,差异无统计学意义(*P*>0.05)。

6 安全性评价(表 3~5) 本试验入组 2 104 例,试验过程中未发生死亡事件及其他严重不良事件。与研究药物有关(与试验药物关系判断为肯定有关、很可能有关、可能有关)的不良事件(即不良反应)有 6 例 7 例次,发生率为 0.29%。其中头晕 2 例 2 例次(0.10%),皮肤瘙痒 1 例 2 例次(0.05%),皮疹 1 例 1 例次(0.05%),输液肢体瘙痒 1 例 1 例次(0.05%),血管刺激 1 例 1 例次(0.05%)。所有不良反应均为轻度。

表 3 不良事件总结表 (SS)

项目	例次	例数	发生率(%)
全部不良事件	72	69	3.279
与研究药物无关的不良事件	65	63	2.994
与研究药物有关的不良事件	7	6	0.285
导致脱落的不良事件	10	10	0.475
严重不良事件	0	0	0.000

讨 论

CHF 是各种心脏疾病终末期出现的综合征,目前治疗以神经内分泌抑制剂为基础,包括血管紧张素转换酶抑制剂、β-受体阻断剂、醛固酮受体拮抗剂、利尿剂等为主的“标准治疗”。虽然改善了心衰患者的临床症状及预后,但随之而来的诸如高血钾、肾功能不全、高尿酸血症等不良反应。中医药因其不良反应相对较小,可在病程中的任何阶段使用等优点,越来越受到广大 CHF 患者的接受。心脉隆作为心衰治疗的辅助用药已有近 10 余年历史。Meta 分析发现,在心力衰竭的治疗过程中联用心脉隆注射液能显著降低患者的 B 型脑钠肽(B-type natriuretic peptide,BNP)水平和中心静脉压(central venous pressure,CVP),增加左室射血分数(left ventricular ejection fraction,LVEF)及 6 min 步行距离,提高临床疗效。但纳入文献中样本量大于 100 例的文章仅 4 篇,样本量的大小在一定程度上影响最终结果的可靠性^[6]。为更好地为心脉隆治疗 CHF

表 4 各系统不良事件发生例次与频率 (SS)			
项目	例次	例数	发生率 (%)
实验室检查			
WBC 升高	1	1	0.048
神经系统			
头痛	6	6	0.285
头晕	8	8	0.380
呼吸系统			
上呼吸道感染	9	9	0.428
肾脏及泌尿系统			
肾功能损害	1	1	0.048
泌尿系统感染	3	3	0.143
胃肠系统			
便秘	1	1	0.048
急性肠胃炎	1	1	0.048
腹泻	5	5	0.238
恶心	10	10	0.475
心脑血管系统			
心慌	1	1	0.048
心悸	2	2	0.095
心衰加重	2	2	0.095
出血性脑梗死	1	1	0.048
皮肤及皮下组织			
皮疹	1	1	0.048
皮肤瘙痒	2	1	0.048
输液肢体瘙痒	1	1	0.048
全身性及给药局部各种反应			
发热	3	3	0.143
发热、出汗	2	2	0.096
扭伤	2	2	0.095
注射部位疼痛	5	5	0.238
右侧手腕肿胀	1	1	0.048
手麻	1	1	0.048
右足拇趾关节疼痛	1	1	0.048
血管刺激	2	2	0.095

注:不良事件的术语涵盖了在临床研究期间,受试者出现影响健康的任何临床证候、症状、综合征或某种疾病出现或恶化,因此“不良事件”这一术语并不意味着与试验药物的因果关系

表 5 各系统不良反应发生例次与频率 (SS)			
项目	例次	例数	发生率 (%)
神经系统			
头晕	2	2	0.095
皮肤及皮下组织			
皮疹	1	1	0.048
皮肤瘙痒	2	1	0.048
输液肢体瘙痒	1	1	0.048
全身性及给局部各种反应			
血管刺激	1	1	0.048

注:不良反应的术语指与研究药物有关的不良事件

提供临床证据,本课题组设计了开放、多中心临床试验,观察心脉隆注射液作为辅助用药治疗 CHF 气阳两虚、瘀血内阻证的安全性和有效性。FAS 人群中,心功能疗效分析发现,年龄≤65 岁(低年龄组)患者心功

能疗效及中医证候的显效率均优于年龄>65 岁组。可能与高龄患者病程较长、合并其他疾病较多有关。但由于 CHF 发病因素多、病情复杂、干预手段多样,目前的研究方法以安全性评价为主,不能避免诸多因素对有效性结果的干扰。

目前已有研究采用心脉隆注射液对住院高龄 CHF 患者进行干预,患者平均年龄(90.0±4.6)岁,结果显示,与对照组比较,治疗后心脉隆组 LVEF 升高、NT-proBNP 水平降低,提示心脉隆注射液可降低高龄 CHF 患者心脏负荷,抑制神经内分泌激活,改善心功能^[7]。结合本次研究结果建议后续进一步开展随机对照临床试验研究,观察心脉隆注射液对高龄患者的疗效。

本研究在 FAS 人群中,左心衰组心功能疗效显效率为 30.66%,右心衰组为 16.73%,全心衰组为 13.12%。不同心衰部位亚组分析结果显示,心脉隆注射液治疗左心衰显效率均优于右心衰和全心衰组(P<0.01)。中医证候积分疗效分析发现,左心衰组和全心衰组在显效率及总有效率方面均优于右心衰组。以上结果显示,虽然左心衰患者显效率与其余两组有差异,但总有效率接近,且差异无统计学意义。可能考虑与以下因素有关:(1)本研究纳入人群主要以左心衰患者为主,可能更能体现出本品用于该患者人群的作用特点;(2)心衰发病因素多、病情复杂、干预手段多样,不同亚组患者人群的心功能分级、合并疾病、基础用药/合并用药、病程等因素均可影响有效性结果。今后还应设计临床对照试验对心衰类型进行深入研究。

本试验结果显示,心脉隆注射液作为辅助用药可改善 CHF 患者的心功能,心功能疗效总有效率达 67.63%;亦能缓解中医症状,中医证候疗效总有效率为 85.74%。在总体有效同时再结合患者的年龄及中医证候积分进行统计后发现年龄≤65 岁和左心衰疗效更佳。

心脉隆治疗 CHF 未见明显不良反应。本试验入组 2 104 例,试验过程中未发生死亡事件,未发生其他严重不良事件。与研究药物有关的不良事件有 6 例 7 例次,总的不良反应发生率为 0.29%,主要表现为神经系统、皮肤及皮下组织、注射部位不良反应,严重程度均为轻度,多数不良反应停用试验药物后缓解,少数未采取措施自行缓解。

心脉隆注射液是从传统虫类中药(蜚镰)中提得的复方核苷,具有较强的生物活性。心脉隆注射液可使衰竭猫的心肌收缩性能增强;可增加冠状动脉左前降支结扎所致心肌梗死模型犬心肌收缩力,增加心输出量,对外周血管阻力、心肌耗氧量、心率无明显影响^[8];还可显

著改善老年 CHF 患者血管内皮功能^[9],这可能是心脉隆发挥抗心衰作用的药理基础。

综上,本研究无平行对照,只为自身前后对照,并以有效性、安全性评价为主,不能排除诸多因素对有效性结果的干扰。本课题组前期采用随机、双盲、安慰剂平行对照的设计方法评价心脉隆注射液治疗 CHF 气阳两虚、瘀血内阻证患者的有效性和安全性,结果显示,心脉隆注射液治疗可改善 CHF 患者的心功能,缓解中医症状,提高患者的运动耐量,改善 LVEF^[10]。结合本次临床研究结果,笔者认为心脉隆注射液治疗气阳两虚、瘀血内阻证 CHF 在一定程度上安全、有效,如有可能还需设计更加科学、合理的平行对照试验加以验证。

[致谢 心脉隆Ⅳ期临床试验协作组由上海中医药大学附属曙光医院牵头在全国 25 个中心组成,协作组成员及相关研究人员如下(排名不分先后):上海中医药大学附属曙光医院王肖龙、姚成增;辽宁中医药大学附属第二医院汪少开;重庆市第一人民医院祝昕宇;陕西中医药大学附属医院李俊毅;山东大学齐鲁医院张显冬;四平市中心人民医院刘兴奎;郑州大学附属医院郎济艳;牡丹江市中医院刘斌;黑龙江省电力医院朱瑞增;齐齐哈尔市中医医院邱洁;大庆市人民医院王进;大庆市中医医院王宇玫;淄博市中医医院吕德;河北北方学院附属第一医院胡建奎;哈尔滨市中医医院李方江;陕西中医药大学第二附属医院史俊玲;盐城市中医院焦晓民;黑龙江森工总医院王建中;临沂市中心医院王秦安;哈尔滨市第二医院赵明君;中国人民解放军四六四医院宋俊;枣庄泽城中医院刘凡;广东省第二中医院陈永生;唐山市中医院靳利利;解放军总医院第一附属医院丁胜华。感谢上海中医药大学临床药物评价中心黄继汉博士在论文写作过程中予以的大力帮助]

参 考 文 献

[1] 中国中西医结合学会心血管病专业委员会,中国医师

协会中西医结合医师分会心血管病学专家委员会. 慢性心力衰竭中西医结合诊疗专家共识[J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(2): 133-141.

[2] 邸春霞,唐发宽,华宁. 心脉隆对老年充血性心力衰竭心脏结构和功能的影响[J]. 中国误诊学杂志, 2009, 9(34): 97-98.

[3] 周琦,张竹华,刘红旭,等. 心脉隆注射液对重症心力衰竭病人血流动力学的作用分析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(4): 401-403.

[4] Jessup M, Abraham WT, Casey DE, et al. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults[J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 53(15): e1-e90.

[5] 郑筱萸主编. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 68-73.

[6] 张家美,尚亚东,吴晓蓉,等. 心脉隆注射液治疗慢性心力衰竭临床疗效的 Meta 分析[J]. 医学循证, 2014, 17(12): 1388-1393.

[7] 黄方,张媛,方放,等. 心脉隆注射液治疗住院高龄慢性心力衰竭患者的临床疗效观察[J]. 中国全科医学, 2013, 16(1C): 329-331.

[8] 陈植和,王新华,雷秀玲,等. 心脉龙对麻醉犬血流动力学的效应[J]. 中药药理与临床, 1990, 6(4): 24.

[9] 姚恩辉,李世春,王华军. 心脉隆注射液对老年慢性心力衰竭患者血管内皮功能的影响[J]. 中国医院药学杂志, 2014, 34(23): 2037-2040.

[10] 薛金贵,王肖龙,许勇,等. 心脉隆注射液治疗慢性心力衰竭(气阳两虚、瘀血内阻证)的多中心随机对照研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35(7): 796-800.

(收稿:2016-02-15 修回:2016-12-01)