

· 述 评 ·

使命所在，尚须努力——MUST 研究述评

山 纓 李 勇

作为现代中成药，麝香保心丸已经成为我国慢性冠心病患者接受他汀 + 抗血小板药物 + β -受体阻滞剂 + 肾素-血管紧张素系统 (renin-angiotensin system, RAS) 抑制剂 [血管紧张素转化酶抑制剂 (angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI) / 血管紧张素 II 受体拮抗剂 (angiotensin receptor II blocker, ARB)] 之外的主要补充药物。但是，麝香保心丸对慢性冠心病患者的不良心血管事件 (major adverse cardiovascular events, MACE) 硬终点有何影响、长期用药的安全性如何，一直缺乏高质量的临床研究数据。

Chinese Medical Journal^[1] 公布了葛均波院士牵头的全国大样本、多中心、随机、双盲、安慰剂对照、心血管终点临床试验——麝香保心丸治疗稳定型冠心病患者的疗效和安全性 [Efficacy and safety of Shexiang Baoxin pill (MUSKARDIA) in patients with stable coronary artery disease: a multicenter, double-blind, placebo-controlled phase IV randomized clinical trial, 简称 MUST 研究] 结果，该研究首次采用国际公认随机、对照、心血管终点临床研究方式，对我国中成药长期治疗进行了心血管预后和安全性影响的评估。MUST 研究纳入来自全国 97 家医院的 2 674 例稳定型冠心病患者，按 1:1 随机分入麝香保心丸组 (2 粒/次，每天 3 次) 和安慰剂组 (所有受试者都接受常规冠心病基础药物治疗)，研究预设的主要终点是 MACE (心血管死亡、非致死性心梗、或非致死性卒中)，次要终点包括全因死亡、非致死性心梗、非致死性卒中、不稳定心绞痛或心衰住院、外周血管血运重建、心绞痛稳定性和发作频率。经过 2 年治疗，麝香保心丸组主要终点 MACE 相对危险降低 20%，但差异无统计学意义 (1.9% vs 2.6%, HR 0.80, 95%CI 0.45~1.07; $P=0.2869$)。次要终点中，麝香保心丸组心绞痛发生频率较对照组显著下降 ($P=0.0362$)。两组不良事件发生率相似 (17.7% vs 17.4%, $P=0.8785$)。

麝香保心丸临床应用近 40 年，使用人数超过 8 000 万，不良反应发生轻微，患者耐受性好。2005 年，王丽洁等^[2] 采用单中心、随机、开放标签治疗在 200 例慢性冠心病患者中，观察麝香保心丸治疗 6 个月的安全性和耐受性。结果显示，麝香保心丸治疗 6 个月的安全性和耐受性良好。MUST 研究采用安慰剂对照，在更大的范围 (97 个研究中心) 和受试人群 (2 674 例) 以及更长的治疗随访期 (2 年) 里进行考察，结果显示麝香保心丸组和安慰剂组的不良事件发生率分别为 17.7% 和 17.1% ($P=0.8785$)；严重不良事件发生率分别为 3.5% 和 3.1%，2 年治疗依从性保持 $\geq 70\%$ 的患者比例分别高达 84.5% 和 82.0%。再一次证实了麝香保心丸长期治疗的安全性和耐受性，能安全地长期应用于冠心病患者的治疗。

麝香保心丸广泛用于治疗急性冠脉综合征患者。2016 年，Zhou Z 等^[3] 荟萃分析了麝香保心丸长期治疗非 ST 段抬高急性冠脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 患者的疗效，共 11 项随机对照试验 (randomized control trial, RCT) 研究、1 389 例 ACS 患者被纳入该荟萃分析，结果显示，在常规抗心肌缺血药物治疗的基础上加用麝香保心丸，能降低患者远期心血管事件发生率 ($RR=0.36$, 95%CI 0.26~0.49)。然而，该汇总分析纳入的单个研究，样本量均不超过 200 例。治疗期限 6~12 个月，大部分研究都以观察心绞痛发作频率和心电图改善为主要疗效指标。由于该分析纳入的 RCT 研究，存在样本量小 (无样本量计算描述)、缺乏安慰剂对照组、随机化方法较含糊、研究评价指标定义不够严谨、研究过程中无脱落病例描述等情况，该荟萃分析的推论需高质量的临床研究来印证。

MUST 研究是首个通过多中心、随机双盲、安慰剂对照的研究设计来评估麝香保心丸疗效的临床试验，整个研究设计严谨缜密，有严格的人选 / 排除标准，完整的样本量计算说明，采用区组中心随机方法，将稳定型冠心病患者随机分入麝香保心丸组和安慰剂组，治疗随访观察长达 2 年，并特别制备了与麝香保心丸相似外观和性味的安慰剂，以避免研究者和受试

作者单位：复旦大学华山医院心脏科 (上海 200040)

通讯作者：李 勇，021-52888122，E-mail: liyong606@126.com

DOI: 10. 7661/j. cjim. 2021. 04. 048

者破盲的可能。MUST 研究选择国际公认的心血管转归终点 (MACE 事件: 心血管死亡、非致死性心梗和卒中) 为主要疗效指标。最重要的是, MUST 研究专门设立了一个独立于研究者之外的盲态临床终点事件判定委员会, 盲态评定所有临床事件 (包括有效性终点和安全性终点) 的性质归属。

MUST 研究结果显示, 对于稳定型冠心病患者, 在优化抗冠心病药物治疗基础上, 加用麝香保心丸治疗 2 年, 与安慰剂治疗比较, 主要终点事件 (MACE) 相对危险降低 20%, 即麝香保心丸每治疗 1 000 例患者, 每年可减少 3.5 次 MACE 事件发生。同时, 麝香保心丸能显著改善缺血症状, 减少心绞痛发作。尽管两组间 MACE 发生率差异无统计学意义, 但是 MACE 生存曲线分析显示, 随着随访时间延长至第 18 个月, 麝香保心丸组的 MACE 相对危险降低扩大达 26.9%。通过严格随机双盲安慰剂对照研究方式, MUST 研究验证了麝香保心丸长期治疗能减少冠心病患者心肌缺血发作, 并可能减少心血管终点事件。

20 世纪 80 年代, 经典治疗胸痹心痛的中药苏合香丸经过改进, 研制成麝香保心丸微粒丸制剂 (内含 7 味中药成分: 人工麝香、苏合香、人参提取物、人工牛黄、肉桂、蟾酥、冰片), 逐步应用于我国冠心病患者, 至今已 40 年历史, 从最初用于缓解心绞痛急性发作, 到更广的 ACS 和 (或) 慢性稳定型冠心病患者长

期治疗。基础研究显示其有治疗性的促血管新生作用, 能扩张冠脉, 改善心肌血供, 调节心肌能量代谢障碍, 修复氧化损伤和炎症反应, 临床研究显示其能缓解冠心病患者心绞痛症状, 改善心电图缺血表现^[4]。

对于稳定型冠心病患者, 即便采用优化抗心肌缺血药物治疗 (阿斯匹林 + 他汀 + β -受体阻滞剂 + RAS 抑制剂等), 仍会面临残余心血管事件发生风险。在最佳抗冠心病药物治疗的基础上, 麝香保心丸可能进一步获得 MACE 相对危险下降 20% 的潜力, 无疑是鼓舞人心的, 因为它与既往发表的 ACEI 降低稳定性心绞痛患者心血管事件的 EUROPA 研究 (培哚普利)^[5] 和 HOPE 研究 (雷米普利)^[6] 中复合心血管终点事件的相对危险降低幅度非常相近 (分别为 20% 和 22%), 而 ACEI 如今已成为稳定型冠心病常规治疗药物。因此, 麝香保心丸作为冠心病中西医结合治疗中最重要的药物选择, 极有希望获得高质量临床研究证据支持。

然而, MUST 研究最大遗憾是麝香保心丸组治疗 2 年虽能较安慰剂组降低 MACE 事件风险达 20%, 但两组事件率差异无统计学意义。仔细分析, 本研究发现麝香保心丸组和安慰剂组 2 年的 MACE 事件发生率仅 1.9% 和 2.6%, 远低于研究设计估算受试者样本量时, 预设安慰剂组年均 MACE 事件发生率 5% (系参考 ACTION 研究^[7] 和 EUROPA 研究^[5] 数据

表 1 MUST 研究、ACTION 研究、EUROPA 研究和 HOPE 研究比较

多中心、随机双盲、安慰剂对照研究	MUST 研究 ^[1] (2021 年)	ACTION 研究 ^[7] (2004 年)	EUROPA 研究 ^[5] (2003 年)	HOPE 研究 ^[6] (2000 年)
研究目的	麝香保心丸在稳定型冠心病患者中的有效性和安全性研究	长效硝苯地平控释片对稳定性心绞痛患者死亡和心血管事件的影响	培哚普利降低稳定型冠心病患者心血管事件的疗效研究	雷米普利对高危心血管患者降低心血管事件的疗效研究
研究药物	麝香保心丸 vs 安慰剂	硝苯地平控释片 vs 安慰剂	培哚普利 vs 安慰剂	雷米普利 vs 安慰剂
受试者人数 (例)	2 674	3 825	12 218	9 297
受试者年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	63.8 $\pm$ 9.8	63.5 $\pm$ 9.3	60.0 $\pm$ 9.0	66.0 $\pm$ 7.0
随访时间 (年)	2.0	4.9	4.2	5.0
主要研究终点	复合终点 (心血管死亡、非致死性心肌梗死、非致死性卒中)	复合终点 (死亡、急性心肌梗死、复发心绞痛非致死性卒中、新出现心力衰竭、卒中和外周血运重建)	复合终点 (心血管死亡、心肌梗死、心跳骤停)	复合终点 (心血管死亡、非致死性心肌梗死、非致死性卒中)
冠心病基础药物使用率 (%)				
阿斯匹林	99.6	86	91.9	75.0
他汀类	93.0	63	57.3	28.0
β -受体阻滞剂	74.0	79	62.0	39.2
ACEI/ARB	57.6	22	-	-
主要终点发生率 (治疗组 vs 对照组)	1.9% vs 2.6% (HR 0.8, 95%CI 0.45~1.07, P=0.29)	21.0% vs 21.5% (HR 0.97, 95%CI 0.88~1.07, P=0.54)	10% vs 8% (HR 0.80, 95%CI 0.71~0.91, P=0.003)	14.0% vs 17.8% (HR 0.78, 95%CI 0.70~0.86, P<0.001)

注: 上述 RCT 研究受试者均接受同期指南推荐的稳定型冠心病最适基础药物治疗

中安慰剂组 MACE 事件发生率)。若以目前已知的实际 MACE 事件发生率,则 MUST 研究应至少纳入 14 100 例受试患者。

表 1 显示了 MUST 研究与著名的慢性冠心病治疗对心血管预后影响的临床试验 ACTION 研究^[7]、EUROPA^[5] 和 HOPE 研究^[6] 各自的基本特征。这 4 项临床试验均以稳定型冠心病患者或动脉粥样硬化性心血管疾病 (atherosclerosis cardiovascular disease, ASCVD) 高危风险患者为研究对象 (受试者年龄均为 60 岁左右), 采用多中心、安慰剂对照 RCT 方法, 评价药物对心血管 MACE 事件发生率的影响。EUROPA 研究和 HOPE 研究均获得 ACEI 降低慢性冠心病患者 MACE 风险的结果。而 ACTION 研究^[7] 中, 硝苯地平控释片未能降低冠心病患者 MACE 风险。

与 ACTION 研究、EUROPA 研究和 HOPE 研究相比, MUST 研究的基础抗冠心病药物治疗最为完善 (阿司匹林和他汀使用率都超过 95%, β -阻滞剂和 RAS 抑制剂使用率分别达 74% 和 57%), 是导致 MUST 研究 MACE 发生率明显偏低的重要因素。在循证医学理念的指导下, 现今我国临床医师对冠心病患者的治疗手段、药物选择和治疗理念已经有了极大的进步和完善, 因此, 冠心病患者发生 MACE 事件危险呈显著减少或延缓趋势。MUST 研究的安慰剂组心血管事件发生率显著低于 20 年前的同类 RCT 研究。另外, MUST 研究中, 两治疗组的无事件 Kaplan-Meier 生存曲线在第 18 个月时才显著分开, 从第 18~24 个月, 麝香保心丸组 MACE 相对危险降低幅度达 26.9%。这意味着麝香保心丸减少冠心病患者 MACE 事件的起效时间较缓, 可能需要更长的随访时间才能充分显示其改善心血管预后的疗效。因而, 2 年治疗随访期很可能不足以显示其最大的改善心血管转归疗效。假若延长 MUST 随访期, 则极有可能显示出麝香保心丸组 MACE 相对危险降低达到统计学意义。

然而, ACTION 研究^[7] 是不是因为同样的因素而未发现阳性结果呢? ACTION 研究估算受试患者数的预设安慰剂组 MACE 年发生率为 5.6%, 并假设治疗组按获得 18% 相对风险下降来设计。研究结束时, 硝苯地平控释片组与安慰剂比较, 主要终点的相对危险降低幅度仅仅 3% ($P=0.54$)。由于 ACTION 研究安慰剂组实际 MACE 年事件率 (4.75%) 接近研究预设的年事件率 (5.6%), 因此, 整个研究期间的累积终点事件数足够满足进行组间比较的统计需求, 由此得出的阴性结果, 很难通过延长观察时限而改变。反观 MUST 研究, 在 2 年研究期内的 MACE 事件 (共

60 例) 远低于研究预设所需的事件数 (226 例), 缺乏足够事件总数, 因而无法满足统计需求, 研究结果容易出现假阴性, 因此延长研究时限, 或扩大样本量, 累积更多 MACE 事件数, 则很可能获得不一样的结论。

虽然 MUST 研究存在一定的局限性, 但毫无疑问, 它再次确认麝香保心丸长期应用具有良好安全性和有效抗心肌缺血疗效。同时, 有理由推测, 麝香保心丸具有潜在的显著降低 MACE 事件风险, 改善慢性冠心病患者心血管转归结局的疗效。

在循证医学的时代, 需开展更多设计合理、周密考虑, 严格实施, 严谨分析的高质量临床研究, 以国际公认的研究模式, 获得高质量的临床研究结果, 为现代中成药的临床疗效和安全性提供确凿证据, 并造福于人类健康。MUST 研究作为现代中成药临床评估的一个阶段性标杆, 不仅获得了麝香保心丸用于治疗慢性冠心病的长期安全性和疗效证据, 更是为在临床上探索科学评价中医中药方面提供了宝贵借鉴。

参 考 文 献

- [1] Ge JB, Fan WH, Zhou JM, et al. Efficacy and safety of Shexiang Baoxin pill (MUSKARDIA) in patients with stable coronary artery disease: a multicenter, double-blind, placebo-controlled phase IV randomized clinical trial[J]. Chin Med J (Engl), 2021, 134 (2): 185-192.
- [2] 王丽洁, 罗心平, 王涌, 等. 冠心病稳定性心绞痛患者长期应用麝香保心丸的临床耐受性与安全性评价[J]. 中国中西医结合杂志, 2008, 28 (5): 399-401.
- [3] Zhou Z, Shen WX, Yu LL, et al. A Chinese patient medicine, Shexiang Baoxin Pill, for Non-ST-elevation acute coronary syndromes: a systematic review[J]. J Ethnopharmacol, 2016, 194 (24): 1130-1139.
- [4] 中国中西医结合学会心血管病专业委员会. 麝香保心丸治疗冠心病心绞痛中国专家共识[J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38 (2): 145-153.
- [5] Fox KM. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study) [J]. Lancet, 2003, 362 (9386): 782-788.
- [6] Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients[J]. N Engl J Med, 2000, 342 (3): 145-153.
- [7] Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, et al. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial[J]. Lancet, 2004, 364 (9437): 849-857.

(收稿: 2021-04-09 在线: 2021-04-21)

责任编辑: 白霞