



专 家 共 识

GS/CACM ×××—201×

代替××××××

通脉养心丸治疗冠心病心绞痛(气阴 两虚证)临床应用专家共识

Expert Consensus on the Clinical Application of TongmaiYangxin Pill in the Treatment of Angina
Pectoris (Qi -Yin Deficiency Syndrome)

(稿件类型：共识公示稿)

(本稿完成时间：2021年08月16日)

201×-××-××发布

中华中医药学会发布

目次

前言	I
引言	II
通脉养心丸治疗冠心病心绞痛(气阴两虚证)临床应用专家共识	1
1 共识推荐意见/共识建议概要表	1
2 范围	3
3 药物基本信息	3
4 临床问题清单	4
5 疾病诊断	5
6 临床应用建议	5
6.1 适应症	5
6.2 疗效特点	5
6.3 用药方案	6
7 注意事项与安全性	6
7.1 不良反应	6
7.2 禁忌	6
7.3 注意事项	6
8 利益冲突说明	7
8.1 资助情况	7
8.2 利益冲突情况	7
附录 A	8
(资料性附录)	8
A.1 中医理论基础	8
A.2 药学研究	8
A.3 非临床安全性研究	9
参考文献	10

前言

本共识按照GB/T 1.1—2020《标准化工作导则 第1部分:标准化文件的结构和起草规则》及《中华中医药学会中成药临床应用专家共识报告规范》给出的规则起草。

本共识由北京中医药大学东直门医院、中华中医药学会介入心脏病学分会、天津中新药业集团股份有限公司乐仁堂制药厂提出。

本共识由中华中医药学会归口。

本共识起草单位：北京中医药大学东直门医院、中华中医药学会介入心脏病学分会

本共识主要起草人：王显

本共识共同起草人：安冬青

本共识指导委员会专家：张伯礼

本共识专家组（根据姓氏拼音排序）：安冬青、戴国华、邓悦、杜廷海、樊瑞红、高焱莎、胡元会、李彬、李博、刘红旭、刘迎午、卢健棋、马梅、苗华为、孙兰军、王际军、王显、王怡、王毅、王振涛、吴伟、洗绍祥、徐惠梅、严苏纯、张驰、张虹、张俊华、赵英强

本共识工作组：李海燕、赵国栋、徐津鹏、王玉晶、赵新辉

参与本共识调研的专家（根据姓氏拼音排序）：车玉琴、陈锦钊、陈晓璐、陈妍、陈艳荣、成立、初杉、崔家林、崔丽芳、董军、方伟、房凌海、房万菊、冯伟、冯晓敬、付静寨、高晟、高陆、高艳霞、葛群、郭国胜、韩晓华、黄文、金艳、亢爱春、李爱勇、李建民、李孟英、李仁祧、李永超、李玉耕、林慧娟、刘琳、刘其勇、刘庆明、刘瑞霞、刘艳娜、刘玉珍、吕颖霞、米强、倪向丽、欧阳晓玲、戚经天、齐放、石常英、时国强、时晓迟、史淑媛、苏崇一、孙丽、田盈、田跃雷、佟强、王爱珍、王炳艳、王丹、王金梅、王立茹、王书箱、王晓莉、王妍、王永革、王永乙、吴天兵、吴越、武重阳、夏培君、邢利宝、徐海萍、薛丽辉、荀丽颖、颜力求、于雪芳、元柏民、臧镛镛、张丹、张焕鹏、张慧霞、张积涛、张洁、张壬、张瑞彪、张伟三、张欣、张越颖、张滋、赵爱民、赵东利、赵军山、赵卫、赵旭涛、郑军、周硕、周霞、朱长友

引言

心绞痛是暂时性心肌缺血引起的以胸痛为主要特征的临床综合征,是冠状动脉粥样硬化性心脏病的最常见表现^[1]。数据显示,我国心绞痛发病率为 3.6%,50 岁以上发病率为 8%,且发病率呈逐年增长趋势^[2-3],严重威胁人类健康。目前将冠心病心绞痛分为稳定性心绞痛与不稳定性心绞痛两大类,其中,多数稳定性心绞痛病人的预后相对较好。《2016 年中国卫生和计划生育统计年鉴》中指出中国城市和农村居民冠心病稳定性心绞痛病死率分别为 110.67/10 万和 110.91/10 万^[4]。现阶段药物治疗是冠心病心绞痛的较为常用的治疗手段。临床上常用的药物包括缓解症状及改善缺血的药物(硝酸酯类药物、 β 受体阻滞剂和钙通道阻滞剂等)、改善预后的药物(抗血小板药物、降胆固醇类药物和 ACEI 或 ARB 等)以及中药(中成药和中药汤剂等)。相比较而言,中成药作用温和、不良反应少,患者长期服用依从性好^[7-8]。

通脉养心丸是在经典名方炙甘草汤和生脉散的基础上,由天津市中医泰斗、心血管专家董晓初拟方,国医大师阮士怡教授加减药味,后经“人民英雄”、中国工程院院士、天津中医药大学校长张伯礼教授二次开发的现代中成药。它在 1965 年成为天津中医药大学第一附属医院院内制剂,并在 2014 年作为项目品种之一,获得国家科技进步一等奖。自上市近 60 年以来,通脉养心丸治疗冠心病心绞痛的临床研究已具有一定规模,但目前仍缺乏对该类研究的系统归纳、总结,缺少规范的指导性文件以指导临床医生合理用药。基于以上分析,由中华中医药学会标准化办公室立项,中华中医药学会介入心脏病学会、北京中医药大学东直门医院牵头,系统梳理了产品自上市以来的临床及基础研究成果,以名义组法形成推荐意见/共识建议,最终以指导性文件规范通脉养心丸的临床应用,更好地发挥通脉养心丸治疗冠心病心绞痛的临床疗效和安全性。

通脉养心丸治疗冠心病心绞痛(气阴两虚证)临床应用专家共识

1 共识推荐意见/共识建议概要表

《通脉养心丸治疗冠心病心绞痛(气阴两虚证)临床应用专家共识》达成以下共识推荐意见和共识建议，详见表1和表2。

表1 本共识达成的共识推荐意见概要表

共识条目	证据等级	投票结果	推荐强度
通脉养心丸能够减少冠心病心绞痛(气阴两虚证)患者心绞痛发作次数，缓解心绞痛发作程度	C级证据	17/17	强推荐
通脉养心丸可以缩短冠心病心绞痛(气阴两虚证)患者心绞痛发作持续时间	C级证据	17/17	强推荐
通脉养心丸可以降低冠心病心绞痛患者硝酸甘油含服量	C级证据	17/17	强推荐
通脉养心丸可以提高冠心病心绞痛(气阴两虚证)患者疾病治疗有效率	C级证据	17/17	强推荐
通脉养心丸能够改善冠心病心绞痛(气阴两虚证)患者心电图情况	C级证据	15/17	弱推荐
通脉养心丸可以提高冠心病心绞痛(气阴两虚证)患者硝酸甘油停减率	D级证据	16/17	强推荐
和单纯西医治疗相比，西医治疗+通脉养心丸对缓解冠心病心绞痛(气阴两虚证)症状更有效	C级证据	17/17	强推荐
通脉养心丸能够改善冠心病心绞痛患者的心功能	C级证据	14/17	强推荐

表2 本共识达成的共识建议概要表

共识条目	投票结果	建议强度
通脉养心丸使用时需病证结合，明确西医疾病诊断，即冠心病心绞痛（尤其是稳定性心绞痛），同时具有气阴两虚证的症状、舌象、脉象	17/17	共识建议
通脉养心丸治疗冠心病心绞痛(气阴两虚证)需要参考西医疾病诊断的心绞痛症状、持续时间、缓解方式、心电图表现等	15/17	共识建议

通脉养心丸治疗冠心病心绞痛(气阴两虚证)的中医辨证依据为以下症状、舌象和脉象：主要症状：胸闷、胸痛；次要症状：气短心悸，神疲懒言，动则益甚，口燥咽干，易出汗；舌象：舌淡红，胖大边有齿痕，少苔或无苔；脉象：脉细数或细缓。具有胸痛、胸闷主症之一，其他症状具有 2 项，参考舌脉，即可诊断。	17/17	共识建议
通脉养心丸治疗冠心病心绞痛(气阴两虚证)，改善预后，防止复发，减少大事件发生率，但需要大型随机对照试验研究进一步证明	17/17	共识建议
通脉养心丸治疗冠心病心绞痛(气阴两虚证)，临床上使用时，基本按照说明书的剂量服用；40 粒/次，1-2 次/日；稳定期时也可选择 20 粒/次/日；患者病情不稳定或者急性发作时则是 40 粒/次，2 次/日。根据患者实际情况加减用量	17/17	共识建议
通脉养心丸治疗冠心病心绞痛(气阴两虚证)时，对于稳定性冠心病心绞痛可以考虑单独使用通脉养心丸；如果是不稳定性冠心病心绞痛，或在治疗期间，若心绞痛加重或持续发作，宜加用硝酸酯类西药，如硝酸甘油、硝酸异山梨酯片；若出现剧烈心绞痛、心肌梗死、或见有气促、汗出、面色苍白，应及时急救。	13/17	共识建议
通脉养心丸治疗冠心病心绞痛(气阴两虚证)常见的不良反应有胃肠道不适、颜面浮肿、便秘、头痛，可通过停药来缓解	14/17	共识建议
通脉养心丸治疗冠心病心绞痛(气阴两虚证)，当出现身体不适或者证型改变时，可酌情减少用量或佐以其他药物，或者停药	17/17	共识建议
通脉养心丸治疗冠心病心绞痛(气阴两虚证)时，应加强辨证，非气阴两虚证者慎用；活动期胃炎患者慎用；肝阳上亢型、痰瘀互结型高血压患者慎用	16/17	共识建议
通脉养心丸治疗冠心病心绞痛(气阴两虚证)时，对本品或所含成分过敏者禁用；药品性状发生改变时禁用	17/17	共识建议
通脉养心丸是多靶点、温和的药物，只要患者为气阴两虚证型，一般来说可以长期服用；长期服用时，可根据患者实际情况，定期复查肝肾功能	16/17	共识建议
除了冠心病心绞痛(气阴两虚证)，通脉养心丸还被用于治疗室性早搏、房性早搏、心动过速、心动过缓、心房纤颤和心力衰竭	16/17	共识建议

2 范围

本共识明确了通脉养心丸治疗冠心病心绞痛临床应用的人群特征、证候特点、剂量、疗程、合并用药、注意事项、使用建议和用药禁忌等。

本共识适用于公立等级医院、基层医院、民营医院、乡镇卫生院及诊所等的中医、西医和全科医师在内的临床医护人员，为其合理使用通脉养心丸提供指导和参考。

3 药物基本信息

3.1 处方来源

通脉养心丸是在综合益气养阴的两个经典名方炙甘草汤和生脉散的基础上，由天津市中医泰斗、心血管专家董晓初拟方，国医大师阮士怡教授进行药味加减，后又经张伯礼院士二次开发的现代中成药。本药以《伤寒论》中炙甘草汤和《医学启源》中的生脉散为底方，去润下之麻仁、温中之生姜，融合《温病条辨》的加减复脉汤、三甲复脉汤等温病学治法，加入三味药物：（1）醋龟甲：镇肾气补任脉通阴维，以止心痛；（2）何首乌：增强滋阴复液之效；（3）鸡血藤：活血复脉，又可佐制滋阴之品。通脉养心丸是在寒温一统思想下将治法进行融合的经典范例^[9]，并且也是中医异病同治的典型，针对“胸痹”之“胸部闷痛、甚则胸痛彻背”等症状疗效肯定。

3.2 主要成分

甘草、地黄、党参、制何首乌、麦冬、五味子、阿胶、醋龟甲、鸡血藤、桂枝、大枣。

3.3 功效主治

益气养阴，通脉止痛。用于冠心病心绞痛及心律不齐之气阴两虚证，症见胸痛、胸闷、心悸、气短、脉结代。

3.4 该药物纳入基药、医保目录及药典情况

通脉养心丸已进入全国 28 省市地方医保乙类，并在 2009 年进入国家基本药物云南省补充药品目录和在 2010 年进入天津市基本药物集中采购目录。2017 年《中成药临床应用指南·心血管疾病分册》，通脉养心丸成为冠心病心绞痛、阵发性心房颤、房室传导阻滞、窦性心动过缓和病毒性心肌炎等疾病中气阴两虚证的治疗方案被收录为推荐用药。2018 年，通脉养心丸进入《临床路径释义-心血管病分册》中冠心病稳定性心绞痛介入治疗的临床路径应用推荐。

4 临床问题清单

序号	临床问题
1	通脉养心丸治疗冠心病心绞痛(气阴两虚证)是否需要病证结合?
2	通脉养心丸治疗冠心病心绞痛(气阴两虚证)需要参考西医诊断的哪些标准?
3	通脉养心丸治疗冠心病心绞痛(气阴两虚证)需要参考中医证候的哪些临床表现?
4	除了冠心病心绞痛(气阴两虚证), 通脉养心丸还被用于治疗哪些疾病?
5	通脉养心丸是否能改善冠心病心绞痛(气阴两虚证)患者症状(如减少心绞痛发作次数, 缓解心绞痛发作程度等)?
6	通脉养心丸能否改善心功能(如 EF 值、BNP 或 NT-proBNP 等)?
7	通脉养心丸治疗冠心病心绞痛(气阴两虚证)是否能够改善其预后, 减少心血管事件(如心衰、心梗、致死性心律失常、心源性死亡)发生率?
8	和单纯西医治疗相比, 常规西医治疗+通脉养心丸对缓解冠心病心绞痛(气阴两虚证)更有效?
9	通脉养心丸治疗冠心病心绞痛(气阴两虚证)时, 不同类型(如稳定性和不稳定性)下, 最佳用药剂量和疗程?
10	通脉养心丸治疗冠心病心绞痛(气阴两虚证)时, 不同严重程度(如轻中重)下, 最佳用药剂量和疗程?
11	通脉养心丸治疗冠心病心绞痛(气阴两虚证), 什么情况下可以单独使用? 什么情况下需要联合用药?
12	通脉养心丸治疗冠心病心绞痛(气阴两虚证), 出现什么指征需要停止服用?
13	通脉养心丸治疗冠心病心绞痛(气阴两虚证)常见的不良反应有哪些? 出现不良反应时, 该如何应对?
14	服用通脉养心丸有哪些注意事项(如特殊人群用药)?
15	通脉养心丸治疗冠心病心绞痛(气阴两虚证)有哪些禁忌(如配伍禁忌等)?
16	长期服用通脉养心丸的安全性如何?

5 疾病诊断

5.1 西医诊断标准

心绞痛的诊断主要依据《稳定性冠心病诊断与治疗指南》^[10]、《实用心脏病学(第五版)》^[11]。

根据典型的发作特点和体征，含用硝酸甘油后缓解，结合年龄和存在冠心病危险因素，排除其他原因所致的心绞痛，一般即可诊断。心绞痛发作时特征性心电图异常为ST-T发生明显改变，缓解后恢复至发作前水平。

稳定性心绞痛的诊断要点：(1) 发作特点（部位、疼痛性质、持续时间）、缓解方法稳定不变（ ≥ 1 个月）。(2) 心电图变化：发作时ST段压低（ $\geq 0.1\text{mV}$ ）或T波方向改变，缓解后恢复。(3) 冠脉造影：心外膜下冠状动脉直径一半以上狭窄，且有典型心绞痛症状。

不稳定性心绞痛的诊断要点：(1) 发作特点：根据疼痛部位（无固定范围）、性质（多为紧缩或压迫样疼痛）、持续时间（不固定）、改善方式（去除诱因，歇息或者舌下含服硝酸甘油仅仅能暂且甚至不能彻底改善症状）判断。(2) 实验室检查：发作时cTnT或cTnI可正常或者升高，不具有特异性。(3) 辅助检查，一是心电图，发作时ST段抬高或ST段压低 $\geq 0.1\text{mV}$ 有诊断意义。二是心脏彩超，EF值 < 0.5 ，提示心肌存在供血不足的情况；EF值 < 0.4 ，提示严重的心肌缺血改变。三是冠脉CTA、冠脉造影及IVUS，能够进一步明确血管的变化情况。

5.2 中医诊断标准

主要症状：胸闷、胸痛；次要症状：气短心悸，神疲懒言，动则益甚，口燥咽干，易出汗；舌象：舌红或舌淡红，胖大边有齿痕，少苔或无苔；脉象：脉细弱、细数或细缓。

具有胸痛、胸闷主症之一，其他症状具有2项，参考舌脉，即可诊断^[12-13]。

6 临床应用建议

6.1 适应症

通脉养心丸使用时需病证结合，明确西医疾病诊断，即冠心病心绞痛（尤其是稳定性心绞痛），同时具有气阴两虚证的症状、舌象、脉象；即适用于气阴两虚证的冠心病心绞痛患者，尤其是稳定性冠心病心绞痛，其中包涵微血管性心绞痛（共识建议）。

除了冠心病心绞痛(气阴两虚证)，通脉养心丸还被用于治疗室性早搏、房性早搏、心动过速、心动过缓、心房纤颤和心力衰竭(共识建议)。

6.2 疗效特点

多项随机对照研究显示，通脉养心丸可以缩短冠心病心绞痛患者心绞痛发作持续时间、减少心绞痛发作次数^[14-16]、减轻心绞痛发作程度^[17]（C级证据，强推荐）；提高疾病治疗有效率，改善胸闷气短、心慌、乏力等中医症状^[17-21]（C级证据，强推荐）；改善心电图情况^[15、18、19、20、21]（C级证据，弱推荐）。一项100例冠心病心绞痛患者的临床对照研究显示，通脉养心丸治疗8周后，患者心绞痛发作频率低于对照组，心绞痛持续时间短于对照组，硝酸甘油用量少于对照组^[14]。Meta分析表明，通脉养心丸组患者的心绞痛临床症状（包括心

绞痛发病次数、发病时间、发病程度)比对照组减轻(OR=4.33[3.13, 5.99], $P<0.00001$), 中医证候疗效(WMD=-1.04[-1.32, -0.76], $P<0.00001$)、(OR=7.04[3.98, 12.45], $P<0.00001$)和心电图疗效(OR=3.77[2.54, 5.57], $P<0.00001$)比对照组明显提高^[17]。

此外, 通脉养心丸可以减少硝酸甘油含服量^[14-15](C级证据, 强推荐)、提高硝酸甘油停减率^[16-21](D级证据, 强推荐), 一项纳入了60例气阴两虚兼血瘀型冠心病心绞痛患者的对照研究显示, 通脉养心丸治疗4周(40粒/次, 2次/天), 硝酸甘油停减率为33%, 高于对照组的10% ($P<0.05$)^[16]。

Meta分析结果显示, 与单纯西医治疗相比, 通脉养心丸与西药联用可提高心绞痛改善率(RR=1.22, 95%CI[1.13, 1.31])、心电图改善率(RR=1.31, 95%CI[1.21, 1.42])、中医证候疗效(RR=1.17, 95%CI[1.02, 1.35]), 即联用效果更为确切^[22](C级证据, 强推荐)。

通脉养心丸治疗冠心病心绞痛(气阴两虚证), 长期服用还可以改善心功能(C级证据, 强推荐), 改善预后, 防止复发, 减少大事件发生率, 但需要大型随机对照试验研究进一步证明(共识建议)。

6.3 用药方案

口服, 一次40丸, 1-2次/日。其中, 稳定期时也可选择20粒/次/每日; 患者病情不稳定或者急性发作时则是40粒/次, 2次/日。根据患者实际情况加减用量(共识建议)。

通脉养心丸治疗冠心病心绞痛(气阴两虚证)时, 对于稳定性冠心病心绞痛可以考虑单独使用通脉养心丸; 如果是不稳定性冠心病心绞痛, 或在治疗期间, 若心绞痛加重或持续发作, 宜加用硝酸酯类西药, 如硝酸甘油、硝酸异山梨酯片; 若出现剧烈心绞痛、心肌梗死、或见有气促、汗出、面色苍白, 应及时急救。(共识建议)。

通脉养心丸是多靶点、温和的药物, 只要患者辨证为气阴两虚型, 一般来说可以长期服用; 长期服用时, 可根据患者实际情况, 定期复查肝肾功能(共识建议)。

7 注意事项与安全性

7.1 不良反应

结合现有文献报道和临床医生的用药经验, 极少数人在空腹服用通脉养心丸后引起胃肠不适, 可改为餐后服药^[22-23]。此外, 对于非气阴两虚证或者气虚不明显患者, 服用通脉养心丸可能会出现口舌生疮、口干等症状, 可酌情减少用量或佐以其他药物, 或者停药(共识建议)。

7.2 禁忌

对通脉养心丸及所含成分过敏者禁用(共识建议/说明书内容);
药品性状发生改变时禁用(共识建议)。

7.3 注意事项

服药后胃部不适者, 请遵医嘱(说明书内容);
用药过程中, 应加强辨证, 非气阴两虚证者慎用(共识建议);
活动期胃炎患者慎用(共识建议);
肝阳上亢型、痰瘀互结型高血压患者慎用(共识建议)。

8 利益冲突说明

8.1 资助情况

本共识由中华中医药学会立项，天津中新药业集团股份有限公司乐仁堂制药厂资助。

8.2 利益冲突情况

在共识制定过程中，所有相关参与者均无利益冲突；企业人员主要负责会议组织、服务等事务性工作，不参与共识研制中的决策工作：如临床问题确定、形成专家共识和推荐意见等。

CACM专家共识公示稿

附录 A
(资料性附录)
基础研究资料

A.1 中医理论基础

通脉养心丸针对气阴两虚，心脉不畅之冠心病心绞痛及心律不齐所设。气血不足，胸阳不振，血行不畅，心脉痹阻则见胸痛、胸闷；阴血不足，血脉无以充盈，心气虚弱，不能鼓动心脉，脉气不相接续，故心动悸，脉结代，心律不齐。

方中甘草、地黄同用，益气养阴，助心气血阴阳之虚，针对本病主证而设，故为君药；党参、制何首乌、麦冬、五味子四药，辅助君药益气滋阴，故为臣药；阿胶、醋龟甲、鸡血藤滋养阴血，又能通脉止痛，故为佐药；桂枝、大枣温通经脉，又能调和诸药，用为使药。

本方阿胶、醋龟甲得桂枝之辛则补而不膩；桂枝得麦冬、阿胶之润则温而不燥，从而使本方具有温阳不燥、补气不壅、滋阴不膩、养血不滞的特点。

诸药合用，标本兼顾，既补气血阴阳，又能温通复脉，共奏“益气养阴，通脉止痛之功。用于冠心病心绞痛及心律不齐之气阴两虚证，症见胸痛、胸闷、心悸、气短、脉结代。”

A.2 药学研究

A.2.1 化学成分及药效物质

通脉养心丸含有 80 个化合物（包括 23 个黄酮及黄酮苷类成分、6 个苯乙醇苷类成分、20 个皂苷类成分、15 个木脂素类成分以及 16 个其他类成分）^[24-25]。采用液质联用及化学计量学方法集成等技术，发现通脉养心丸中含具有心肌细胞保护活性的化合物 11 种、血管紧张素转化酶（ACE）抑制活性的化合物 2 种、抗炎活性化合物 6 种，促血管生成化合物 4 种^[26-30]。

A.2.2 药效学研究

A.2.2.1 保护心肌细胞

心脏的正常功能运转需要心肌细胞大量的氧供及能量供应，冠脉血流量不足往往会造成心肌细胞的暂时性或者急剧性的缺血缺氧状态，进而发生心绞痛。通脉养心丸能够有效明显降低心肌梗死和缺血面积，恢复心脏血流动力学异常状态，保护心肌组织^[31]，其中，甘草酸、甘草香豆素、甘草利酮、粗毛甘草素 A 等均是保护心肌的活性物质^[32-33]。

A.2.2.2 抗炎、抗氧化

通脉养心丸能够明显抑制缺氧损伤引起的炎症因子含量增加，调节氧化/抗氧化失衡，进而达到抗炎、抗氧化的目的^[32]，该作用可能与调节雌激素受体及 NF-kappaB 信号通路有关^[34]。

A.2.2.3 改善血管内皮功能

心肌缺血程度与血管内皮功能异常密切相关，通脉养心丸通过调节凋亡、激活 PI3K/Akt/eNOS 和 cAMP/PKA 通路，减轻血管内皮功能损伤，减少心肌缺血区域^[35-36]。

A.2.2.4 抑制钙离子超载

处于缺氧状态的心肌细胞内，通常会发生钙离子超载，进而加速心肌细胞凋亡，加重心肌损伤。通脉养心丸可以抑制钙离子超载、降低心肌细胞凋亡率^[37]。在分子水平的研究层面上，有研究发现通脉养心丸的有效成分能够控制离子通道的开关、减少心肌损伤^[38]。

此外，基于网络药理学方法可以把方中单味中药相关联的生物学信息进行综合、分析、预测，以进一步完善通脉养心方治疗冠心病心绞痛的相关作用机制^[39]。

A2.3 药代动力学研究

大鼠口服通脉养心丸后有 40 个成分吸收入血，口服后在心脏、脑组织中分别检出 17 个和 6 个化合物；在尿样、粪样中分别检出 17 个和 15 个化合物（均为化合物的原形）。桂枝可显著提高甘草素、异甘草素、甘草酸及甘草次酸的吸收，麦冬可显著提高五味子酯甲、五味子乙素的吸收，表明通脉养心丸的配伍具有协同作用。通脉养心丸对 CYP3A4, CYP2A6, CYP1A2, CYP2C9, CYP2E1 亚型酶没有明显的诱导或者抑制作用^[40-42]。

A.3 非临床安全性研究

A.3.1 动物急性毒性试验

观察 24 小时内多次灌胃给与通脉养心丸，动物在短期内出现的急性毒性反应。以最大给药浓度和最大给药体积 24 小时给药 2 次，累计给药 32g 原药粉/kg 相当于临床用量的 240 倍，药后连续观察 14 天，小鼠未见明显毒性反应。

A.3.2 动物长期毒性试验

通脉养心丸高、中、低剂量 8、4、2g/kg 相当于人（按照 60kg 计）临床剂量(0.133g/kg) 的 60、30、15 倍，连续对大鼠灌胃给药 90 天，并于给药 90 天和停药 15 天后分批处死动物，观察动物一般状况，检测血液学、血液生化、尿常规、重要脏器系数和组织病理学等指标。实验结果显示：通脉养心丸高、中、低三个剂量组在实验期间各组动物均未出现死亡，对动物的平均体重、进食量、精神状态、行为活动、二便等一般状况无明显影响。

参考文献

- [1] 王阶,陈光.冠心病稳定型心绞痛中医诊疗专家共识[J].中医杂志,2018,59(05):447-450.
- [2] Ma D, Sakai H, Wakabayashi C, et al. The prevalence and risk factor control associated with noncommunicable diseases in China, Japan, and Korea [J]. *J Epidemiol.* 2017;27(12):568-573.
- [3] Quashie NT, D'Este C, Agrawal S, et al. Prevalence of angina and co-morbid conditions among older adults in six low- and middle-income countries: Evidence from SAGE Wave 1 [J]. *Int J Cardiol.* 2019;285:140-146.
- [4] 国家卫生和计划生育委员会. 2016年中国和计划生育统计年鉴[M].北京:人民卫生出版社, 2016.
- [5] Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease [J]. *N Engl J Med.* 2017;377(12):1119-1131.
- [6] Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Lancet.* 2018;391(10117):205-218.
- [7] Hua Z, Zhai FT, Tian J, et al. Effectiveness and safety of oral Chinese patent medicines as adjuvant treatment for unstable angina pectoris on the national essential drugs list of China: a protocol for a systematic review and network meta-analysis [J]. *BMJ Open.* 2019;9(9):e026136.
- [8] Sun Y, Wang Z, Wang C, et al. Effect and safety of Chinese patent medicine capsules for recurrent angina pectoris after percutaneous coronary intervention: A protocol for systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(49):e23287.
- [9] 张涛,杨瑾,张国骏.基于寒温统一论的通脉养心丸方证探讨[J].吉林中医药,2012,32(11):1145-1146.
- [10] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组,中华医学会心血管病学分会动脉粥样硬化与冠心病学组,中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会,等.稳定性冠心病诊断与治疗指南[J].中华心血管杂志,2018,46(9):680-694.
- [11] 陈灏珠主编.实用心脏病学(第五版)[M].上海科学技术出版社,2016.
- [12] 王显.经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术后胸痛中医诊疗专家共识[J].中医杂志,2014,55(13):1167-1170.
- [13] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[M].中国医药科技出版社,2002.
- [14] 孟繁军,展倩丽.通脉养心丸治疗冠心病心绞痛的临床疗效及其对血管内皮功能的影响[J].实用心脑血管病杂志,2016,24(5):84-86.
- [15] 邓兵安,兰江.通脉养心丸联合阿司匹林、阿托伐他汀及美托洛尔治疗冠心病心绞痛的疗效观察[J].中国医院用药评价与分析,2018,18(4):514-516.
- [16] 侯喆,刘瑞霞.通脉养心丸治疗气阴两虚兼血瘀型冠心病心绞痛 60 例临床效果观察[J].世界最新医学信息文摘,2019,19(26):132+134.
- [17] 熊珊,王永霞,陈召起,等.通脉养心丸对冠心病心绞痛患者疗效的 Meta 分析[J].中国中医药现代远程教育,2019,17(15):48-50.
- [18] 刁艳菲.通脉养心丸联合美托洛尔治疗冠心病心绞痛的临床观察[J].中西医结合心血管病电子杂志,2018,6(2):58.
- [19] 程静.通脉养心丸联合美托洛尔治疗冠心病心绞痛的临床疗效分析[J].临床合理用药杂志,2017,10(14):23-24.

- [20] 王慧芳.通脉养心丸治疗冠心病心绞痛临床研究[J].光明中医, 2015, 30(8):1689-1690.
- [21] 尹倚艰,徐贵成,刘坤,等.通脉养心丸治疗冠心病心绞痛的临床研究[J].中西医结合心脑血管病杂志,2016,14(2):161-164.
- [22] 庞稳泰,张俊华,翟静波,等.通脉养心丸治疗冠心病心绞痛随机对照试验的系统评价[J].中国中药杂志,2019,44(11):2390-2396.
- [23] 赖耀文,于中玲.通脉养心丸联合美托洛尔对冠心病心绞痛血管内皮功能的影响[J].实用中医内科杂志,2019,33(12):25-27.
- [24] 陈锥.一种基于磁珠富集的中草药效物质快速发现方法研究[D].浙江大学,2014.
- [25] 魏娟,姚广哲,欧阳慧子,等.UPLC-Q-TOF-MS/MS 法快速定性分析通脉养心丸中的化学成分[J].天津中医药大学学报,2019,38(4):393-399.
- [26] 陶珊.基于化学计量学及固定化酶的中草药效物质快速发现方法研究[D].浙江大学,2015.
- [27] Wang H, Huang Y, Zhao X, et al. A novel aggregation-induced emission based fluorescent probe for an angiotensin converting enzyme (ACE) assay and inhibitor screening [J]. Chem Commun (Camb). 2014;50(95):15075-8.
- [28] Tao S, Huang Y, Chen Z, et al. Rapid identification of anti-inflammatory compounds from TongmaiYangxin Pills by liquid chromatography with high-resolution mass spectrometry and chemometric analysis [J]. J Sep Sci. 2015;38(11):1881-93.
- [29] Liu N, Li L, Zhu X, et al. Development of a dual screening strategy to identify pro-angiogenic compounds from natural products, application on TongmaiYangxin Pills [J]. RSC Adv, 2016, 6:115308.
- [30] 陶珊,梁欣莹,王怡,等.通脉养心丸中心肌保护活性物质的筛选[J].浙江大学学报(医学版),2015,(2):145-153.
- [31] 任建勋,李磊,尹云泽,等.通脉养心丸对小型猪心肌缺血再灌注损伤后期气阴两虚证的干预作用[J].中草药,2018, 49(7):1612-1616.
- [32] 王怡,张玲,肖扬,等.通脉养心丸对缺氧诱导心肌细胞损伤炎症因子及氧化应激的影响[J].中医杂志,2011,52(4):326-328.
- [33] Guo R, Liu N, Liu H, et al. High content screening identifies licoisoflavone A as a bioactive compound of TongmaiYangxin Pills to restrain cardiomyocyte hypertrophy via activating Sirt3. Phytomedicine. 2020;68:153171.
- [34] Fan Y, Liu J, Miao J, et al. Anti-inflammatory activity of the TongmaiYangxin Pill in the treatment of Coronary Heart Disease is associated with Estrogen Receptor and NF-kappaB signaling pathway [J]. J Ethnopharmacol. 2021:114106.
- [35] Chen R, Chen T, Wang T, et al. TongmaiYangxin pill reduces myocardial no-reflow by regulating apoptosis and activating PI3K/Akt/eNOS pathway [J]. J Ethnopharmacol. 2020;261:113069.
- [36] Chen R, Chen T, Wang T, et al. TongmaiYangxin pill reduces myocardial No-reflow via endothelium-dependent NO-cGMP signaling by activation of the cAMP/PKA pathway [J]. J Ethnopharmacol. 2021;267:113462.
- [37] 肖扬,张家福,张玲,等.从钙超载角度探讨通脉养心丸心肌保护作用的机制[J].中西医结合心脑血管病杂志,2011,9(05):562-563.
- [38] 王婷.何首乌二苯乙烯苷对缺血性脑损伤和学习记忆的影响及其机制[D].华中科技大学,2009
- [39] 杨凯伦,王莹,艾乐,等.基于网络药理学方法探讨通脉养心方辨治冠心病的研究思路[J].中草药,2015,46(20):2979-2984.

- [40] 范亚亚. 中成药通脉养心丸药代动力学研究[D]. 天津大学, 2016.
- [41] Fan Y, Man S, Li H, et al. Analysis of bioactive components and pharmacokinetic study of herb-herb interactions in the traditional Chinese patent medicine TongmaiYangxin Pill [J]. J Pharm Biomed Anal. 2016;120:364-73.
- [42] Shen J, Wei J, Li L, et al. Development of a HPLC-MS/MS Method to Determine 11 Bioactive Compounds in TongmaiYangxin Pill and Application to a Pharmacokinetic Study in Rats [J]. Evid Based Complement Alternat Med. 2018;2018:6460393.

CACM 专家共识公示稿