

## ·“中医药防治心血管疾病”专题·

## 疏肝定悸颗粒治疗阵发性房颤肝郁气滞证的临床研究\*

张懿<sup>1,2</sup> 沈琳<sup>1</sup> 任炜炜<sup>2</sup> 张帅<sup>1</sup> 王雲<sup>1</sup> 邓兵<sup>1</sup> 乔思雨<sup>1#</sup>

(1 上海中医药大学附属龙华医院 上海 200032; 2 上海市闵行区中西医结合医院)

**摘要:目的** 观察疏肝定悸颗粒治疗阵发性房颤肝郁气滞证患者的临床疗效及用药安全性。**方法** 采用随机、对照研究,病例来源为 2023 年 3 月—2023 年 11 月上海中医药大学附属龙华医院心病科门诊或病房收治的阵发性房颤肝郁气滞证患者,经纳入、排除标准筛选后以随机数字表法分为试验组、对照组各 40 例,共计 80 例受试者(其中脱落 7 例)。对照组予以西药基础治疗,试验组在西药基础治疗上加用疏肝定悸颗粒,用药时间 4 周。用药前后评估患者的房颤发作次数和持续时间、24 h 动态心电图、中医证候积分、房颤生活质量量表(AFEQT)评分、安全性指标,以及中、西医疗效评定。**结果** 治疗前,两组患者的基线资料比较,差异均无统计学意义,具有可比性。患者房颤发作的次数和持续时间,试验组治疗后较治疗前减少( $P<0.01$ ),试验组治疗后较对照组治疗后减少( $P<0.05$ )。24 h 动态心电图,平均心率试验组治疗后较对照组治疗后降低( $P<0.05$ );最快心率试验组和对照组组内和组间比较差异均无统计学意义;最慢心率试验组治疗后较治疗前升高( $P<0.01$ ),但组间差异无统计学意义;心率波动范围试验组治疗后较治疗前缩小( $P<0.01$ ),虽缩小幅度大于对照组,但组间差异无统计学意义;两组间窦性心律维持率差值比较,差异无统计学意义;试验组有效率 54.1%,对照组有效率 38.9%。中医证候积分,与本组治疗前比较,试验组和对照组治疗后均下降( $P<0.01$ ),试验组治疗后较对照组治疗后积分降低( $P<0.01$ )。试验组 AFEQT 评分治疗后较治疗前降低( $P<0.01$ ),与对照组治疗后比较降低( $P<0.05$ )。用药前后对照组和试验组各项安全性指标组内及组间比较,差异均无统计学意义。中、西医疗效总有效率,试验组和对照组西医疗效总有效率分别为 62.2%和 30.6%,试验组和对照组中医证候总有效率分别为 86.5%和 47.2%,试验组均优于对照组( $P<0.05$ )。**结论** 疏肝定悸颗粒可有效减少房颤的发作次数和持续时间,并通过改善患者抑郁、焦虑状态提升其生活质量。

**关键词:**疏肝定悸颗粒;阵发性心房颤动;肝郁气滞;房颤生活质量量表;随机对照试验

doi: 10.3969/j.issn.1006-2157.2026.02.005

中图分类号:R256.21

**Shugan Dingji Granules for treating paroxysmal atrial fibrillation with liver qi stagnation syndrome\***ZHANG Yi<sup>1,2</sup>, SHEN Lin<sup>1</sup>, REN Weiwei<sup>2</sup>, ZHANG Shuai<sup>1</sup>, WANG Yun<sup>1</sup>, DENG Bing<sup>1</sup>, QIAO Siyu<sup>1#</sup>

(1 Longhua Hospital affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China; 2 Minhang District Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai 200241, China)

**Abstract: Objective** To observe the clinical efficacy and safety of *Shugan Dingji* Granules for treating paroxysmal atrial fibrillation (AF) with liver qi stagnation syndrome. **Methods** A randomized controlled trial was conducted. Patients with paroxysmal AF with liver qi stagnation syndrome admitted to the

张懿,女,硕士

# 通信作者:乔思雨,女,博士,主治医师,主要研究方向:中医药防治心血管疾病,E-mail: 1934131@163.com

\* 国家科技重大专项(No. 2025ZD0548304);第二批闵行区名中医工作室建设项目(No. mhmzy2024-03);第二批“龙华医院-闵行”中医专科(专病)联盟建设项目(No. 2024LM03);国家级县级中医院“两专科一中心”心病专科建设项目

outpatient department or ward of the Cardiology Department of Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine from March 2023 to November 2023 were randomly divided into experimental and control groups. Each group included 40 patients after screening using the inclusion and exclusion criteria. A total of 80 patients (including seven excluded cases) were enrolled. The experimental group was treated with *Shugan Dingji* Granules, and the control group was treated with Western medicine. Both groups were treated for 4 weeks. The frequency and duration of AF, 24-hour Holter electrocardiogram, traditional Chinese medicine (TCM) syndrome score, AF Effect on Quality-of-life (AFEQT) score, safety indicators, and TCM/Western medicine efficacy outcomes were evaluated before and after medication. **Results** Before treatment, no significant differences were observed in the baseline data of the two groups, making them comparable. The frequency and duration of AF in the experimental group decreased after treatment compared with before treatment ( $P < 0.01$ ), and also decreased compared with the control group after treatment ( $P < 0.05$ ). In a 24-hour ambulatory electrocardiogram, the average heart rate in the experimental group decreased after treatment compared with the control group after treatment ( $P < 0.05$ ); the fastest heart rate showed no significant differences within and between groups after treatment. The slowest heart rate in the experimental group increased after treatment compared with before treatment ( $P < 0.01$ ); however, no significant difference was observed between groups; the heart rate fluctuation range in the experimental group decreased after treatment compared with before treatment ( $P < 0.01$ ). Although the reduction was greater than that in the control group, no significant difference was observed between groups; the sinus rhythm maintenance rate in the experimental group increased after treatment compared with before treatment ( $P < 0.01$ ); however, no significant difference was noted compared with the control group after treatment. The total score of TCM syndrome in both groups decreased after treatment compared with before treatment ( $P < 0.01$ ), and the score in the experimental group decreased more than that in the control group after treatment ( $P < 0.01$ ). The AFEQT score in the experimental group decreased after treatment compared with before treatment ( $P < 0.01$ ), and also decreased compared with the control group after treatment ( $P < 0.05$ ). No significant differences were observed in safety indicators within and between groups before and after treatment. The total effective rates of TCM and Western medicine were 62.2% and 30.6% in the experimental and control groups, respectively, for Western medicine, and 86.5% and 47.2%, respectively, for TCM. The experimental group was superior to the control group regarding both ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** *Shugan Dingji* Granules reduce the frequency and duration of AF, and improve the quality of life of patients by improving depression and anxiety.

**Keywords:** *Shugan Dingji* Granules; paroxysmal atrial fibrillation; qi stagnation of liver; atrial fibrillation effect on quality-of-life; randomized controlled trial

**Corresponding author:** QIAO Siyu, Ph. D., Attending Physician. Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, No. 725, Wanping South Road, Xuhui District, Shanghai 200032. E-mail: 1934131@163.com

**Funding:** National Science and Technology Major Project of China (No. 2025ZD0548304)

**Ethical review:** Ethics Committee of Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine (No. 2022LCSY072)

**Conflicts of interest:** None of the authors have any conflicts of interest associated with this study, and all the authors have read and approved this manuscript.

随着我国社会化进程的快速推进,人群的疾病谱正在发生改变。研究显示,我国城乡居民疾病死亡构成比中位居榜首的是心血管疾病,且心血管疾病的群体发病率和全因死亡率仍在不断攀升<sup>[1-3]</sup>。据估算,我国目前约有 3.3 亿人患有心血管疾病,其中心房颤动(下文简称房颤)患者约 487 万例,占总患病例数的 1.48%<sup>[4]</sup>。房颤是目前临床常见的心律失常之一,阵发性房颤为其常见类型,指房颤发作可自行或经干预中止且持续时间不超过 7 d。患者虽可自行缓解,但发作时常有强烈不适,极大影响患者生活质量。随着社会老龄化的不断加剧,我国人群(尤其是老年人群)房颤的患病率也在逐年增加,造成了极大的社会负担。2020—2021 年期间进行的一项全国性房颤流行病学调查显示,我国房颤年龄校正后患病率已上升至 1.6%<sup>[5]</sup>。房颤具有明显的临床症状,还可并发脑卒中、血栓栓塞、心衰、心肌梗死、肾功能损伤、认知障碍等严重危害,已成为当前影响人类健康甚至危及生命的重要疾病之一<sup>[6]</sup>。相较于正常人群,房颤所致的全因死亡率男性增加 1.5 倍、女性增加 2 倍<sup>[7]</sup>。预测至 2050 年,房颤或可导致 42.7 万人死亡<sup>[8]</sup>。近年来,西医学对阵发性房颤的治疗取得了一定的进展,但这些治疗手段仍不同程度存在复发率较高、药物不良反应大、手术创伤较大及费用昂贵等问题,在疗效及安全性上有一定局限。临床研究表明,50%~60% 患者接受药物治疗后仍有明显心慌、乏力等症状<sup>[9]</sup>。此外,多项研究认为,房颤是心理社会背景下的疾病,属“双心医学”范畴<sup>[10-12]</sup>,这或许是目前房颤治疗存在局限和瓶颈的原因之一。因此,研发能够控制房颤发作,并能改善患者自觉症状、提高患者生活质量,且安全性高、不良反应小的药物,是当下房颤治疗的研究热点。

房颤属中医“心悸”“怔忡”范畴,临证以患者自觉心中悸动、惊惕不安,甚则不能自主为主要临床表现<sup>[13]</sup>。疏肝定悸颗粒(沪药制备字 Z20200026000)是上海中医药大学附属龙华医院心病科沈琳主任医师以柴胡加龙骨牡蛎汤(《伤寒论》第 107 条)、百合地黄汤(《金匮要略·百合狐惑阴阳毒病脉证治第三》)、甘麦大枣汤(《金匮要略·妇人杂病脉证并治第二十二》)为基础,总结研发的院内制剂。既往研究表明,疏肝定悸颗粒加减用于治疗阵发性房颤肝郁气滞证<sup>[14]</sup>和室性期前收缩<sup>[15]</sup>均疗效可靠。本研究采用随机、对照的研究方法,观察疏肝定悸颗粒治疗阵发性房颤肝郁气滞证的临床疗效,同时评价疏肝定悸颗粒临床应用的安全性,以期为

疏肝定悸颗粒治疗阵发性房颤的后期应用提供数据支撑。

## 1 资料

### 1.1 研究对象

本研究纳入的病例均为 2023 年 3 月—2023 年 11 月上海中医药大学附属龙华医院心病科门诊或病房收治的阵发性房颤肝郁气滞证患者。采用优效性假设检验的样本量计算公式,并参考已发表的同类文献<sup>[16]</sup>,试验组和对照组西医疗效总有效率分别为 93.33% 和 66.67%。设定优效界值为 3%,选取  $\alpha=0.025$  (单侧检验),把握度  $(1-\beta)=0.80$ ,两组样本量相等,计算公式如下:

$$n_c = \frac{(Z_{1-\alpha} + Z_{1-\beta})^2 \times [(\pi_T(1 - \pi_T) + \pi_C(1 - \pi_C))]}{(\varepsilon - \Delta)^2}$$

其中  $n_c$  代表对照组所需的样本量,  $\pi_T$  代表试验组的总体率值,  $\pi_C$  代表对照组的总体率值,  $\varepsilon$  为试验组与对照组的总体率值差值,  $\Delta$  为具有临床意义的优效界值。

利用 PASS 15 软件“Superiority by a Margin Tests for the Difference Between Two Proportions”功能,得到每组至少需要样本量  $n_1 = n_2 = 35$  例。考虑 10% 的失访率,试验组和对照组均需要  $35/0.9 \approx 39$  例。

本研究共纳入病例 80 例,中途脱落 7 例(试验组 3 例,对照组 4 例),最终纳入患者 73 例(试验组 37 例,对照组 36 例)。

### 1.2 伦理审查

本研究项目已获得上海中医药大学附属龙华医院医学伦理委员会批准,批件编号:2022LCSY072。

### 1.3 诊断标准

#### 1.3.1 中医诊断标准

心悸的辨病标准参照全国高等中医药院校规划教材《中医内科学》<sup>[17]</sup>和《中药新药临床研究指导原则(第二辑)》<sup>[18]</sup>制定。心悸肝郁气滞证辨证,参照中国中医药出版社《中医诊断学》<sup>[19]</sup>中肝郁气滞证相关内容形成初步问卷,由全国 60 名三甲医院心血管病专家(副主任医师/副研究员以上职称)基于德尔菲法进行多轮专家问卷调查最终制定。主症:发作时自觉心中悸动,甚则惊惕不安、不能自主,气短乏力;次症:心情抑郁,善太息,咽部异物感,胸胁胀满、窜痛,胸闷(痛)不舒,失眠,嗳气;舌脉:舌淡红,苔薄白,脉弦,或数,或促,或结,或代,或涩。同时具备主症(1 项及以上,心中悸动为必备项)、次症(2 项及以上)、舌脉(1 项及以上)即可诊断。

### 1.3.2 西医诊断标准

阵发性房颤的西医诊断标准参照《心房颤动:目前的认识和治疗建议(2021)》<sup>[20]</sup>和《2020年欧洲心脏病学会心房颤动管理指南》<sup>[7]</sup>的相关诊断标准制定。发作时间:发病7d内自动终止或经干预后终止;心电图表现:P波消失,f波取而代之,RR间期绝对不规律,心房率350~600次/min。符合发作时间及心电图表现即可诊断。

### 1.4 病例纳入标准

同时符合以下条件者纳入:符合中西医诊断标准,且近1月发作 $\geq 2$ 次;年龄18~90岁;观察期间规律服用试验药物,不进行规定以外的药物及非药物治疗,全程参与试验并完成各阶段观察指标检测;近期暂不考虑行或再次行心脏射频消融术;自愿参与本研究,由本人或委托代理人签署知情同意书。

### 1.5 病例排除标准

符合以下任一条件者排除:合并心脑血管、肝、肾及血液系统等严重危及生命的原发性疾病及严重心功能障碍(射血分数 $<40\%$ );持续性和永久性房颤;因甲状腺功能亢进、贫血等引起的继发性心律失常疾病;患有恶性肿瘤等疾病,预期寿命短于试验持续时间;使用其他中药或中成药物抗心律失常及治疗其他疾病;处于妊娠状态或哺乳期的女性,或特异体质,或合并有精神类疾病无法配合试验,或对中药治疗依从性不良。

## 2 方法

### 2.1 药物

疏肝定悸颗粒,上海万仕诚药业有限公司,沪药制备字Z20200026000,批号:202304010117,规格:每袋10g(相当于饮片54g),成分:柴胡、黄芩、桂枝、党参、当归、生白芍、茯神、生龙骨、生牡蛎、熟地黄、百合、淮小麦、淡豆豉、青蒿、丹参、生姜、红枣。遮光密闭贮藏,凉暗处保存。

基础药物,维持患者原有房颤治疗用药不变,一般不进行药物增减。如患者未行房颤标准药物治疗,则参照《心房颤动:目前的认识和治疗建议(2021)》<sup>[20]</sup>推荐阵发性房颤的治疗方法,予以一致的阵发性房颤标准药物治疗。结合患者具体情况予以抗凝药物,如华法林、利伐沙班、达比加群酯等;抗心律失常药物,如美托洛尔等 $\beta$ 受体阻滞剂、地尔硫卓等非二氢吡啶类钙离子拮抗剂、地高辛等洋地黄制剂、胺碘酮、普罗帕酮等。

### 2.2 试验分组及药物分配

本研究为随机对照试验,运用Excel生成随

机数字表,将80例患者随机分入试验组和对照组,每组40例。对照组予基础药物治疗;试验组基础药物治疗同时口服疏肝定悸颗粒,每日2次,每次2袋,早晚餐后0.5h温水冲服。两组疗程均为4周。

### 2.3 研究流程

研究流程如图1所示。经纳入、排除标准筛选后共纳入80例受试者,随机分为试验组、对照组各40例。在试验过程中试验组脱落病例3例(其中1例失访、1例无法配合检查、1例改服中药汤剂),对照组脱落病例4例(其中1例失访、1例无法配合检查、1例合并服用中成药制剂、1例行射频消融术),最终收集完整病例73例,其中试验组37例,对照组36例。

### 2.4 观察指标

#### 2.4.1 基线数据

收集患者基线数据,主要包括患者的人口学资料[如性别、年龄、身体质量指数(BMI)等]、既往史(如冠心病、高血压、2型糖尿病、慢性肾功能不全、脑梗死等)、阵发性房颤的病程和具体用药情况、非瓣膜性房颤卒中危险因素(CHA2DS2-VASc)评分及出血事件风险分层(HAS-BLED)评分。

#### 2.4.2 主要疗效指标

发作次数和持续时间,通过随访记录卡记录患者治疗期间自觉房颤发作次数和持续时间,计算持续时间中位数,比较患者治疗前后1个月内房颤发作次数、持续时间,并判定有效率。

#### 2.4.3 次要疗效指标

##### 2.4.3.1 24h动态心电图

通过24h动态心电图记录患者平均心率、最快心率、最慢心率、24h窦性心律总时长,比较患者治疗前后平均心率、心率波动幅度,计算窦性心律维持率。

$$R = t / 24 \text{ h} \times 100\%$$

其中, $R$ 为窦性心律维持率, $t$ 为24h窦性心律总时长。

##### 2.4.3.2 中医证候积分

主症:心悸,气短乏力。次症:心情抑郁,善太息,咽部异物感,胸胁胀满、窜痛,胸闷(痛)不舒,失眠,暖气。对每一个证候条目,根据其严重程度进行分级,采用4级评分法。主症:无症状,0分;轻度,2分;中度,4分;重度,6分;次症:无症状,0分;轻度,1分;中度,2分;重度,3分;舌脉不积分。单项证候积分即每个证候条目的得分,中医证候积分即所有证候条目的得分相加。比较两组受试者治疗前

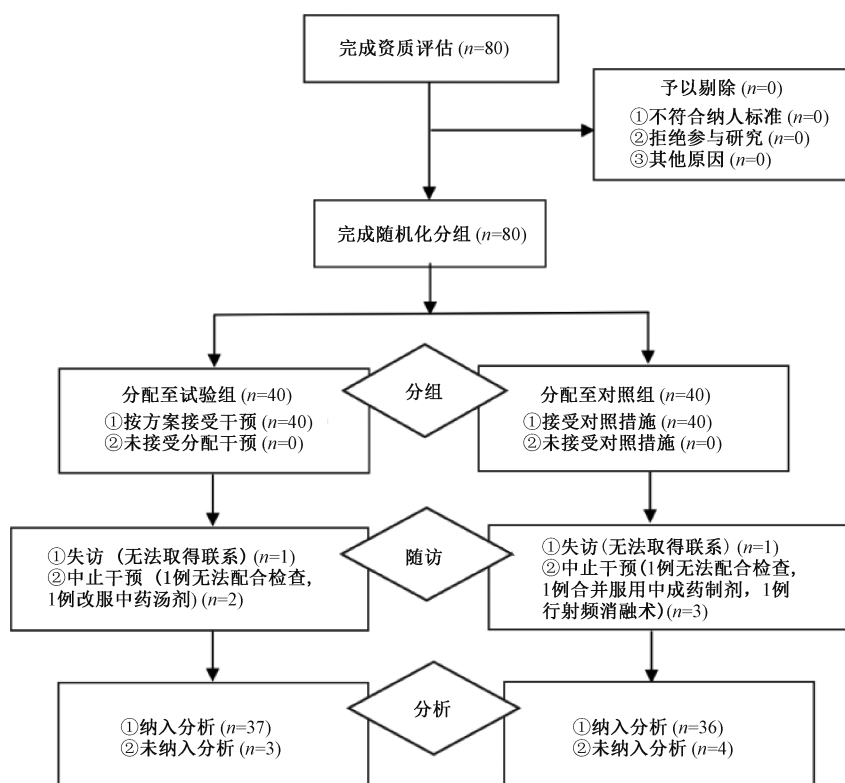


图 1 研究流程图

Fig. 1 Research flowchart

后中医证候积分变化。

#### 2.4.3.3 房颤生活质量量表(AFEQT)

观察比较两组受试者治疗前后 AFEQT 评分变化。

#### 2.4.4 安全性指标

治疗前后分别对受试者进行安全性评估,检测受试者血常规(包括红细胞、白细胞、血红蛋白、血小板),尿常规+尿沉渣试验(包括沉渣白细胞、沉渣红细胞),肝功能 2 项(包括丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶),肾功能 3 项(包括尿素氮、血清肌酐、血清尿酸)。

#### 2.4.5 中、西医疗效评定

##### 2.4.5.1 西医疗效评定

参照《中药新药临床研究指导原则(第二辑)》<sup>[18]</sup>和《心房颤动的诊断与药物治疗(中国专家共识)》<sup>[21]</sup>拟定疗效评定标准。显效:治疗后阵发性房颤发作时间每次 $\leq 1$ h或发作次数每月 $\leq 1$ 次;有效:阵发性房颤发作时间或次数较前减少 $\geq 60\%$ ;无效:未达到显效及有效标准。据下面公式计算总有效率。

$$TER = (N_{ME} + N_E) / N_t \times 100\%$$

其中,TER 为总有效率, $N_{ME}$  为显效例数, $N_E$  为有效例数, $N_t$  为总例数。

##### 2.4.5.2 中医疗效评定

参照《中药新药临床研究指导原则(第二辑)》<sup>[18]</sup>和 2002 年版北京出版社《中医心病诊断疗效标准与用药规范》<sup>[22]</sup>拟定评定标准。显效:临床主症和次症基本或完全消失,中医证候积分减少超过 70%;有效:临床症状明显好转,中医证候积分减少超过 30%,但不足 70%;无效:临床症状无明显改善,中医证候积分减少不足 30%;加重:临床症状较前加重,中医证候积分不降反升。总有效率计算方法与西医总有效率相同。

#### 2.5 统计方法

本研究数据应用 SPSS 26.0 统计分析软件进行数据分析。符合正态分布的数据用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )描述,不符合正态分布的数据用中位数(四分位数间距)[ $M(P_{25}, P_{75})$ ]描述。

合并疾病采用描述性分析;年龄、BMI 数据符合正态分布,采用  $t$  检验;性别、合并用药情况数据为定性资料采用卡方检验;病程、CHA2DS2-VASc 评分和 HAS-BLED 评分数据不符合正态分布,采用非参数检验(曼-惠特尼  $U$  检验);疗效性指标、安全性指标数据均根据资料是否符合正态分布分别采用  $t$  检验或非参数检验(曼-惠特尼  $U$  检验);有效率、疗效

评定结果根据资料是否为等级资料采用秩和检验或卡方检验。

### 3 结果

#### 3.1 一般资料

试验组和对照组性别、年龄、BMI、病程比较, 差异均无统计学意义, 具有可比性。两组受试者合并疾病比较, 试验组合并冠状动脉粥样硬化性心脏病

12 例、风湿性心脏病 2 例、高血压 23 例、2 型糖尿病 9 例、脑梗死 7 例, 对照组合并冠状动脉粥样硬化性心脏病 18 例、风湿性心脏病 2 例、高血压 25 例、2 型糖尿病 9 例、脑梗死 8 例。两组合并用药、CHA2DS2-VASc 评分及 HAS-BLED 评分比较, 差异均无统计学意义, 说明两组受试者具有可比性。结果见表 1。

表 1 两组患者一般资料基线比较 [n(%);  $\bar{x} \pm s$ ; M(P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>); n=40]

Table 1 Baseline characteristics of the two groups [n(%);  $\bar{x} \pm s$ ; M(P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>); n=40]

分类 Classification	项目 Item	试验组 Experimental group	对照组 Control group	$\chi^2/t/Z$	<i>P</i>
一般资料 General information	男 Male	22(55.0)	22(55.0)	<0.001	1.000
	女 Female	18(45.0)	18(45.0)		
	年龄/岁 Age/a	70.25±8.90	69.43±10.12	0.387	0.700
	BMI/(kg/m <sup>2</sup> )	24.21±3.08	23.67±2.05	0.919	0.361
合并用药 Combination medication	病程/月 Disease duration/months	32.50(15.50, 74.25)	18.00(2.25, 73.50)	-1.348	0.178
	抗凝药物 Anticoagulants	27(67.5)	29(72.5)	0.238	0.626
	抗心律失常药物 Antiarrhythmic drugs	19(47.5)	20(50.0)	0.505	0.823
出凝血风险 评分 Coagulation risk score	血管紧张素 II 受体拮抗剂/血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂 ARB/ACEI/ARNI	12(30.0)	19(47.5)	2.581	0.108
	CHA2DS2-VASc	3.00(2.00, 4.75)	3.00(2.00, 5.00)	-0.825	0.409
	HAS-BLED	1.00(1.00, 2.00)	2.00(1.00, 2.00)	-1.107	0.268

#### 3.2 主要疗效指标

1 月内房颤发作次数和房颤持续时间, 治疗前试验组、对照组间差异无统计学意义, 治疗后试验组、对

照组间差异具有统计学意义。与本组治疗前比较, 试验组房颤发作次数和持续时间均减少 ( $P < 0.01$ ), 对照组房颤发作次数减少 ( $P < 0.05$ )。结果见表 2、表 3。

表 2 两组房颤发作次数比较 [次; M(P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>) ]

Table 2 Comparison of AF episode frequency between the two groups [episodes; M(P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>) ]

组别 Group	<i>n</i>	治疗前 Before treatment	治疗后 After treatment	<i>Z</i>	<i>P</i>
试验组 Experimental group	37	12.00(8.00, 16.00)	6.00(3.00, 8.00)	-5.344	<0.001
对照组 Control group	36	12.00(8.00, 12.00)	9.00(4.25, 12.00)	-2.206	0.027
<i>Z</i>		-1.617	-2.517		
<i>P</i>		0.106	0.012		

表 3 两组房颤持续时间比较 [h; M(P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>) ]

Table 3 Comparison of AF duration between the two groups [h; M(P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>) ]

组别 Group	<i>n</i>	治疗前 Before treatment	治疗后 After treatment	<i>Z</i>	<i>P</i>
试验组 Experimental group	37	7.00(4.50, 11.50)	4.00(1.50, 6.50)	-5.016	<0.001
对照组 Control group	36	7.50(3.25, 19.50)	7.75(2.13, 16.38)	-0.913	0.361
<i>Z</i>		-0.216	-2.001		
<i>P</i>		0.829	0.045		

#### 3.3 次要疗效指标

##### 3.3.1 24 h 动态心电图

平均心率比较, 治疗前, 试验组、对照组间差异

无统计学意义, 说明两组数据具有可比性; 治疗后, 试验组、对照组间差异具有统计学意义。与本组治疗前比较, 试验组患者平均心率有所降低, 但差异无

统计学意义。结果见表 4。治疗前后试验组和对照组最快心率比较,组内和组间差异均无统计学意义,结果见表 5。治疗前后,试验组和对照组最慢心率、心率波动范围比较,组间差异无统计学意义;与本组治疗前比较,试验组患者最慢心率升高、心率波动范

围降低( $P < 0.01$ ),结果见表 6、表 7。

两组患者治疗前后窦性心律维持率差值比较,试验组提升 20 例、维持 13 例、降低 4 例,有效率为 54.1%;对照组有效 14 例、维持 10 例、降低 12 例,有效率为 38.9%。结果见表 8。

表 4 两组 24 h 动态心电图平均心率比较(次/min; $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Comparison of 24-hour holter monitor mean ventricular rate between the two groups (beats/min;  $\bar{x} \pm s$ )

组别 Group	<i>n</i>	治疗前 Before treatment	治疗后 After treatment	<i>t</i>	<i>P</i>
试验组 Experimental group	37	71.41±11.27	69.03±9.07	1.251	0.219
对照组 Control group	36	71.75±13.21	74.22±11.62	-1.728	0.093
<i>t</i>		-0.120	-2.133		
<i>P</i>		0.905	0.036		

表 5 两组 24 h 动态心电图最快心率比较[次/min; $M(P_{25}, P_{75})$ ]

Table 5 Comparison of maximum heart rate on 24-hour holter monitoring between the two groups[beats/min;  $M(P_{25}, P_{75})$ ]

组别 Group	<i>n</i>	治疗前 Before treatment	治疗后 After treatment	<i>Z</i>	<i>P</i>
试验组 Experimental group	37	125(99,153)	117(100,124)	-1.773	0.076
对照组 Control group	36	121(100,151)	122(105,149)	-1.124	0.261
<i>Z</i>		-0.121	-1.711		
<i>P</i>		0.903	0.087		

表 6 两组 24 h 动态心电图最慢心率比较(次/min; $\bar{x} \pm s$ )

Table 6 Comparison of minimum heart rate on 24-hour holter monitoring between the two groups (beats/min;  $\bar{x} \pm s$ )

组别 Group	<i>n</i>	治疗前 Before treatment	治疗后 After treatment	<i>t</i>	<i>P</i>
试验组 Experimental group	37	45.38±7.89	50.59±9.51	-3.730	0.001
对照组 Control group	36	47.28±8.60	48.44±8.39	-1.794	0.081
<i>t</i>		-0.984	1.023		
<i>P</i>		0.329	0.310		

表 7 两组 24 h 动态心电图心率波动范围比较[次/min; $M(P_{25}, P_{75})$ ]

Table 7 Comparison of heart rate fluctuation range on 24-hour holter monitoring between the two groups[beats/min;  $M(P_{25}, P_{75})$ ]

组别 Group	<i>n</i>	治疗前 Before Treatment	治疗后 After Treatment	<i>Z</i>	<i>P</i>
试验组 Experimental group	37	85(54,110)	61(46,75)	-2.860	0.004
对照组 Control group	36	74(53,101)	72(55,113)	-1.108	0.268
<i>Z</i>		-0.254	-1.931		
<i>P</i>		0.800	0.053		

表 8 两组 24 h 动态心电图窦性心律维持率差值比较(例)

Table 8 Comparison of the difference in sinus rhythm maintenance rate on 24-hour holter monitoring between the two groups(cases)

组别 Group	<i>n</i>	窦性心律维持率 Sinus Rhythm Maintenance Rate			有效率 Effective Rate/%
		提升 Improve	维持 Maintain	降低 Reduce	
试验组 Experimental group	37	20	13	4	54.1
对照组 Control group	36	14	10	12	38.9

注:组间比较, $\chi^2 = 1.686, P = 0.194$ 。

Note: Between-group comparison,  $\chi^2 = 1.686, P = 0.194$ .

3.3.2 中医证候积分

中医证候积分资料符合正态分布。治疗前中医证候积分,试验组和对照组比较,差异无统计学意义,具有可比性。治疗后,与本组治疗前比较,试验组积分降低( $P<0.01$ );与对照组治疗后比较,试验组积分降低( $P<0.01$ )。结果见表 9。

各单项证候积分组间比较,治疗前差异均无统计学意义,两组数据具有可比性。治疗后心悸、气短乏力、情绪抑郁、善太息、胸闷(痛)不舒、咽部异物感及胸胁胀痛、窜痛 7 个单项组间差异具有统计学意义( $P<0.01$ ),暖气、失眠 2 个单项组间差异无统计学意义。结果见表 10。

表 9 两组中医证候积分比较(分; $\bar{x}\pm s$ )

Table 9 Comparison of TCM syndrome scores between the two groups(score; $\bar{x}\pm s$ )

组别 Group	n	治疗前 Before treatment	治疗后 After treatment	t	P
试验组 Experimental group	37	21.95±3.57	10.14±5.10	16.860	<0.001
对照组 Control group	36	21.69±3.62	17.14±5.87	5.283	<0.001
t		0.299	-5.449		
P		0.766	<0.001		

表 10 两组中医证候单项积分比较[分; $M(P_{25}, P_{75})$ ]

Table 10 Comparison of individual TCM syndrome item scores between the two groups[scores;  $M(P_{25}, P_{75})$ ]

症状 Symptom	试验组 Experimental group(n=37)		对照组 Control group(n=36)		Z	P
	治疗前 Before treatment	治疗后 After treatment	治疗前 Before treatment	治疗后 After treatment		
心悸 Palpitations	4.0(4.0,6.0)	2.0(2.0,2.0)**	4.0(4.0,6.0)	4.0(2.0,4.0)**	-2.859	0.004
气短乏力 Shortness of Breath and Fatigue	4.0(2.0,4.0)	0.0(0.0,2.0)**	4.0(2.0,4.0)	2.0(0.0,2.0)**	-2.721	0.007
情绪抑郁 Depressed Mood	3.0(2.0,3.0)	1.0(1.0,2.0)**	3.0(2.0,3.0)	2.0(2.0,3.0)	-5.360	<0.001
善太息 Frequent Sighing	2.0(1.5,3.0)	1.0(1.0,1.0)**	2.0(2.0,3.0)	2.0(2.0,3.0)	-6.018	<0.001
胸闷(痛)不舒 Chest Stiffness (Pain) and Discomfort	1.0(1.0,2.5)	1.0(0.5,1.0)**	2.0(1.0,3.0)	2.0(1.0,2.0)	-2.992	0.003
咽部异物感 Throat Foreign Body Sensation	2.0(1.5,3.0)	1.0(0.0,1.0)**	2.0(1.0,2.0)	2.0(1.0,2.0)	-3.973	<0.001
胸胁胀痛、窜痛 Distending and Wandering Pain in the Chest and Hypochondrium	2.0(1.0,2.0)	1.0(0.5,1.0)**	2.0(1.0,3.0)	2.0(1.0,2.0)	-3.536	<0.001
暖气 Belching	2.0(1.0,3.0)	1.0(0.0,2.0)**	2.0(1.0,2.0)	1.5(1.0,2.0)	-1.861	0.063
失眠 Insomnia	2.0(1.0,3.0)	1.0(1.0,2.0)**	2.0(1.0,3.0)	1.5(1.0,2.0)	-1.932	0.053

注:与本组治疗前比较,\*\* $P<0.01$ 。

Note: \*\* $P<0.01$  compared with the same group before treatment.

3.3.3 AFEQT 评分

AFEQT 评分符合正态分布。治疗前试验组 AFEQT 评分与对照组相近,差异无统计学意义,

说明两组数据具有可比性。治疗后试验组 AFEQT 评分较对照组降低( $P=0.028$ ),较本组治疗前降低( $P<0.01$ )。结果见表 11。

表 11 两组 AFEQT 评分比较(分; $\bar{x}\pm s$ )

Table 11 Comparison of AFEQT scores between the two groups (score;  $\bar{x}\pm s$ )

组别 Group	n	治疗前 Before treatment	治疗后 After treatment	t	P
试验组 Experimental group	37	90.30±15.62	75.51±19.34	5.564	<0.001
对照组 Control group	36	87.72±19.87	85.31±17.91	0.869	0.391
t		0.617	-2.243		
P		0.539	0.028		

3.4 安全性指标

治疗前后两组受试者组内、组间各项安全性指标比较,差异均无统计学意义。针对部分受试

者安全性指标异常的情况,逐一进行自身前后对比,均排除了试验药物影响的可能。结果见表 12。

表 12 两组安全性指标比较[ $M(P_{25}, P_{75}); \bar{x} \pm s$ ]

Table 12 Comparison of safety profiles between the two groups[ $M(P_{25}, P_{75}); \bar{x} \pm s$ ]

指标 Indicators	试验组 Experimental group( $n=37$ )		对照组 Control group( $n=36$ )		$t/Z$	$P$
	治疗前 Before treatment	治疗后 After treatment	治疗前 Before treatment	治疗后 After treatment		
白细胞 WBC/ $10^{12} L^{-1}$	6.62 (5.54,7.53)	6.11 (5.44,7.23)	6.33 (5.16,8.34)	6.21 (5.20,7.91)	-0.359	0.720
红细胞 RBC/ $10^9 L^{-1}$	4.31±0.72	4.32±0.65	4.39±0.51	4.49±0.51	0.976	0.332
血红蛋白 Hb/(g/L)	124.00 (113.50,136.50)	129.00 (115.00,139.50)	127.50 (119.25,147.00)	129.50 (121.00,146.75)	-0.790	0.430
血小板 PLT/ $10^9 L^{-1}$	181.00 (157.00,251.50)	186.00 (157.00,225.00)	206.00 (182.75,225.75)	195.50 (176.75,238.75)	-0.105	0.916
沉渣白细胞 Microscopic: WBC/ $\mu L^{-1}$	6.00 (2.50,16.50)	6.00 (2.00,13.50)	6.50 (4.00,11.00)	7.00 (3.00,14.50)	-1.197	0.231
沉渣红细胞 Microscopic: RBC/ $\mu L^{-1}$	6.00 (2.00,13.50)	5.00 (1.50,13.00)	5.50 (1.00,10.50)	5.50 (2.25,11.00)	-0.625	0.532
丙氨酸氨基转移酶 ALT/(U/L)	25.00 (19.00,30.50)	23.00 (18.00,28.00)	21.00 (16.25,29.25)	22.50 (16.00,28.00)	-0.006	0.996
天冬氨酸氨基转移酶 AST/(U/L)	26.00 (21.00,30.50)	24.00 (18.00,27.00)	22.00 (18.00,26.00)	24.00 (20.00,26.75)	-1.350	0.177
尿素氮 BUN/(mmol/L)	6.52 (5.80,7.23)	6.19 (5.71,7.33)	5.71 (4.84,7.23)	6.09 (5.44,6.74)	-1.374	0.170
肌酐 Cr/( $\mu mol/L$ )	79.80 (65.15,92.30)	77.50 (60.15,86.55)	75.70 (61.68,88.40)	75.20 (65.03,86.18)	-0.370	0.712
尿酸 Uric acid/( $\mu mol/L$ )	340.59±76.03	329.27±77.25	317.5±70.43	321.67±68.14	1.431	0.157

3.5 中西医疗效比较

3.5.1 西医疗效比较

试验组西医疗效评定结果优于对照组( $P=0.029$ )。试验组西医疗效总有效率为 62.2%,对照组为 30.6%。结果见表 13。

3.5.2 中医证候总有效率比较

中医证候疗效评定结果比较,试验组与对照组间差异具有统计学意义( $P<0.001$ )。试验组中医证候总有效率为 86.5%,对照组总有效率为 47.2%,试验组中医证候总有效率明显优于对照组。结果见表 14。

表 13 两组西医疗效及总有效率比较(例)

Table 13 Comparison of Western medicine therapeutic efficacy and total effective rate between the two groups (cases)

组别 Group	$n$	显效 Markedly effective	有效 Effective	无效 Ineffective	总有效率 Total effective rate/%
试验组 Experimental group	37	9	14	14	62.2
对照组 Control group	36	7	4	25	30.6

注:组间比较, $Z=-2.184, P=0.029$ 。

Note: Between-group comparison,  $Z=-2.184, P=0.029$ .

表 14 两组中医证候疗效及总有效率比较(例)

Table 14 Comparison of the total effective rate for TCM syndromes between the two groups (cases)

组别 Group	$n$	显效 Markedly effective	有效 Effective	无效 Ineffective	加重 Worsen	总有效率 Total effective rate/%
试验组 Experimental group	37	12	20	5	0	86.5
对照组 Control group	36	1	16	15	4	47.2

注:组间比较, $Z=-4.269, P<0.001$ 。

Note: Between-group comparison,  $Z=-4.269, P<0.001$ .

#### 4 讨论

心悸病位在心,涉及肝、脾、肺、肾等脏,尤与肝脏密切相关。《素问·灵兰秘典论篇》言:“心者,君主之官,神明出焉。”“肝者,将军之官,谋虑出焉。”心与肝在病理、生理上均关系密切。《丹溪心法》云:“气血冲和,百病不生,一有拂郁,诸病生焉。故人身诸病,多生于郁。”近年来,随着社会化进程的突飞猛进,西医学正逐渐从单一的生物学模式向生物-心理-社会医学的新模式转化。越来越多证据表明,阵发性房颤与焦虑、抑郁等心理疾病相关。宝珠琳等<sup>[23]</sup>认为,“双心疾病”应从肝论治;杨学娟等<sup>[24]</sup>提出“双心治疗”(以治疗器质性心脏病为主,辅以心理治疗干预)在“双心疾病”治疗中的重要性。故针对阵发性房颤肝郁气滞证患者,本团队多从心、肝二脏论治,结合多年临床经验,以经方合方化裁,研制疏肝定悸颗粒以疏肝宁心、滋阴清热,标本兼治,临床收效明显。

本研究结果显示,治疗后试验组房颤发作次数和持续时间较对照组均减少,表明疏肝定悸颗粒可有效减少阵发性房颤的发作次数和持续时间,从而改善患者心律失常程度,与既往研究结果一致<sup>[25]</sup>。既往有研究表明,临床症状改善与平均心率之间存在线性相关<sup>[26]</sup>,本研究结果不能支持这一结论。因此,本研究在现有数据的基础上,计算分析心率波动范围(即最快心率与最慢心率的差值),进一步研究心率变化幅度与临床症状改善之间的关联性。结果显示,治疗后试验组心率波动范围较治疗前缩小,且明显低于对照组,但组间比较差异不具有统计学意义,分析原因可能是样本量不足,存在偏倚,且用药周期较短,疗效未显。基于现有数据,本团队认为,疏肝定悸颗粒可能通过减少心率波动幅度改善阵发性房颤患者的临床症状,后期可进一步扩大样本量、延长用药周期予以验证。治疗后试验组中医证候积分明显低于对照组,其中心悸、气短乏力、情绪抑郁、善太息、咽部异物感、胸胁胀痛、窜痛、胸闷(痛)不舒等7个单项积分上,试验组积分较对照组均下降,表明疏肝定悸颗粒可改善阵发性房颤肝郁气滞证患者的临床症状。

本研究采用的 AFEQT 评分是目前国内外公认的评估房颤患者生活质量的量表<sup>[27]</sup>。该量表主要用以评估患者对房颤症状的困扰程度、对房颤发作和治疗的担忧程度、对日常社交活动的限制程度,以及对目前治疗及疗效的满意程度,可有效反映房颤患者的生活质量。结果显示,受试者接受疏肝定悸

颗粒治疗后 AFEQT 评分较前降低,且低于对照组,表明疏肝定悸颗粒可有效提高阵发性房颤患者的生活质量。其原因可能是通过心悸及其他临床症状的改善、焦虑抑郁状态的缓解,提高患者对治疗现状的满意度,降低其对房颤发作、药物不良反应、并发症等的担忧,与既往研究结果一致<sup>[28]</sup>。

在安全性指标上,本研究未观察到与研究药物相关的安全性指标异常升高。整个试验随访期间,未发生出血或其他不良事件的报告,表明疏肝定悸颗粒临床用药安全性高、不良反应少。

本研究为单中心的随机、对照研究,未使用盲法,在研究过程中,研究者和研究对象均知晓治疗的具体内容。本研究的研究对象为阵发性心房颤动患者,受检测设备的限制,无法在观察期对患者进行全程心电图监测,因此对于房颤发作次数和持续时间的记录,主要依靠 24 h 动态心电图和患者的主观判断,使得研究结论存在一定的局限性。此外,本研究的治疗期为 1 个月,对于疗效的观察可能尚未达到“量变到质变”的时间点,故在某些疗效指标上效果不尽如人意。

尽管存在上述局限,本研究仍为疏肝定悸颗粒治疗阵发性房颤的临床评价提供了可靠的数据支撑,也为后续药理机制的探讨提供了初步的临床指向。在为期 1 个月的干预中,试验组在中医证候积分和短期动态心电图指标上均呈现积极趋势,提示该方可能通过调节自主神经张力或抑制早期电重构等途径发挥作用。在调节自主神经张力方面,本研究发现,试验组自我报告的心悸、焦虑症状有所减轻,提示疏肝定悸颗粒可能通过调节肝气郁结对应的神经-内分泌通路,平衡交感和迷走神经的张力,从而减少易触发房颤的自主神经失衡背景。这一临床现象为在动物模型或细胞实验中进一步验证该药物对心脏自主神经节功能及相关神经递质释放的影响提供了明确的研究靶点。在抑制早期心脏电重构方面,虽未能全程监测,但试验组在 24 h 动态心电图中所显示的心率波动范围下降的趋势,间接提示疏肝定悸颗粒可能通过抗炎、抗氧化应激或调节离子通道(如延缓心房有效不应期)等途径,发挥了稳定心肌电生理的作用。这一假设为后续设计基础实验,直接观测该药物对心房肌细胞动作电位、离子流强度及纤维化相关信号通路的影响,指明了具体方向。进一步可进行多中心研究,增加样本量,使用盲法,尽可能减少偏倚;在监测设备上,使用智能手表、植入式心电监测设备等进行全程监测,使试验结果

更加客观、准确;同时,增加治疗和随访时间,进一步评估疏肝定悸颗粒治疗阵发性房颤患者的窦性心律维持率和预后情况。

#### 参考文献:

- [1] 胡盛寿,王增武.《中国心血管健康与疾病报告 2022》概述[J]. 中国心血管病研究, 2023, 21(7): 577-600.
- [2] WANG W, LIU YN, LIU JM, et al. Mortality and years of life lost of cardiovascular diseases in China, 2005-2020: empirical evidence from national mortality surveillance system[J]. *Int J Cardiol*, 2021, 340: 105-112.
- [3] 杨继,张垚,马腾,等. 1990—2019 年中国心血管疾病流行现状、疾病负担及发病预测分析[J]. 中国全科医学, 2024, 27(2): 233-244.
- [4] 刘明波,何新叶,杨晓红,等.《中国心血管健康与疾病报告 2023》要点解读[J]. 中国心血管杂志, 2024, 29(4): 305-324.
- [5] SHI SB, TANG YH, ZHAO QY, et al. Prevalence and risk of atrial fibrillation in China: a national cross-sectional epidemiological study[J]. *Lancet Reg Health West Pac*, 2022, 23: 100439.
- [6] 胡大一,孙艺红,周自强,等. 中国人非瓣膜性心房颤动脑中危险因素病例-对照研究[J]. 中华内科杂志, 2003, 42(3): 157-161.
- [7] HINDRICKS G, POTPARA T, DAGRES N, et al. 2020 ESC guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(5): 373-498.
- [8] LIPPI G, SANCHIS-GOMAR F, CERVELLIN G. Global epidemiology of atrial fibrillation: an increasing epidemic and public health challenge [J]. *Int J Stroke*, 2021, 16(2): 217-221.
- [9] CHIANG CE, NADITCH-BRÛLÉ L, MURIN J, et al. Distribution and risk profile of paroxysmal, persistent, and permanent atrial fibrillation in routine clinical practice: insight from the real-life global survey evaluating patients with atrial fibrillation international registry [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2012, 5(4): 632-639.
- [10] 胡大一. 说说“双心医学”[J]. 慢性病学杂志, 2019, 20(4): 479-480.
- [11] 戴晓燕,王欣婷,袁晓晨,等. 心房颤动患者焦虑、抑郁情绪与生活质量的相关性研究[J]. 实用临床医药杂志, 2022, 26(10): 54-57.
- [12] POLIKANDRIOTI M. Atrial fibrillation: the impact of anxiety and depression on patients' needs[J]. *Psychiatriki*, 2021, 32(3): 187-198.
- [13] 中华中医药学会. 中医内科临床诊疗指南: 第三册 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2020: 299.
- [14] 陆海楠,乔思雨,张帅,等. 疏肝定悸汤加减对阵发性房颤肝郁气滞型患者终点事件发生影响的回顾性队列研究[J]. 中医杂志, 2024, 65(1): 66-71.
- [15] 张帅,沈琳,林钟香,等. 疏肝定悸汤对肝郁气滞型期前收缩影响的临床研究[J]. 上海中医药杂志, 2018, 52(7): 59-62.
- [16] 喻诗唯. 美托洛尔联合稳心颗粒治疗心房颤动的临床疗效观察[J]. 基层医学论坛, 2022, 26(25): 27-29.
- [17] 张伯礼,吴勉华. 中医内科学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2016: 87-92.
- [18] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则 (第二辑) [M]. 中华人民共和国卫生部, 1995: 91-94.
- [19] 李灿东,方朝义. 中医诊断学 [M]. 5 版. 北京: 中国中医药出版社, 2021: 168-172.
- [20] 中华医学会心电生理和起搏分会, 中国医师协会心律学专业委员会, 中国房颤中心联盟心房颤动防治专家工作委员会. 心房颤动: 目前的认识和治疗建议 (2021) [J]. 中华心律失常学杂志, 2022, 26(1): 15-88.
- [21] 杨进刚. 心房颤动的诊断与药物治疗 (中国专家共识) [J]. 心脑血管病防治, 2008, 8(4): 215-222.
- [22] 沈绍功,王承德,闫希军. 中医心病诊断疗效标准与用药规范 [M]. 北京: 北京出版社, 2002: 304.
- [23] 宝珠琳,吴桐慧,吴寒风,等. 从肝论治“双心疾病”的理论渊源及临床病例剖析[J]. 实用中医内科杂志, 2020, 34(1): 59-61.
- [24] 杨学娟,丁雪松. 双心医学模式在房颤伴焦虑患者中的应用研究 [J]. 宁夏医学杂志, 2018, 40(12): 1182-1184.
- [25] 周庆国,朱志勇. 参松养心胶囊联合胺碘酮预防房颤复发及对心功能的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(10): 251-252.
- [26] 张开泰,张婷婷,周景想,等. 针刺联合加味炙甘草汤及西药治疗持续性房颤 (气阴两虚血瘀证) 增效作用的临床观察 [J]. 中国中医急症, 2025, 34(8): 1383-1387.
- [27] KOTECHE D, AHMED A, CALVERT M, et al. Patient-reported outcomes for quality of life assessment in atrial fibrillation: a systematic review of measurement properties [J]. *PLoS One*, 2016, 11(11): e0165790.
- [28] 赵迪克,牛君,杜志欣,等. 基于 cAMP/PKA/CREB/BDNF 信号通路探讨柴胡加龙骨牡蛎汤抗抑郁的作用机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(3): 17-25.

(收稿日期:2025-09-18;网络首发时间:2026-01-15)

责任编辑:尤海燕