

保心包临床与实验

马德林、朱光华 沙心悦

编 著

一九九二年七月

企业简介

青州中药厂是直属山东省药材公司的全民企业，也是山东省中成药生产的骨干企业。现有职工495人，其中各项专业技术人员164人。厂区占地面积100亩。一九九〇年九月经省卫生厅验收后正式投产，当年完成产值120万元，税利15万元；九一年完成工业总产值1042万元，实现税利140万元；九二年计划完成工业总产值1.2亿元，实现税利3000万元。三年来，我厂主要经济指标以每年数倍的速度迅猛发展，充分显示了企业特有的勃勃生机和活力。

本厂按照国际药品生产企业Gmp标准设计施工，拥有生产丸剂、冲剂、片剂、胶囊、口服液、栓剂六个剂型的现代化生产线。配备国内外先进制剂设备，中药提取采用加压密封的先进工艺、全部操作均在密闭状态下进行。质检化验部门配有超洁净工作间，紫外线分光光度计等先进分析仪器；生产车间配备有独立的灭菌、空调，净化装置采用现代化科学管理，从而较可靠地保证了企业的产品质量。

我厂技术力量雄厚，生产、技术、质检等部门均配备有与实际生产相适应的专业技术人员，均受过严格的专业知识教育，有一定的实践经验和较强的科研开发能力及质量检测手段。全厂干部职工奉行“以质量求生存，以优质赢得信誉”的方针和对用户“诚实、信誉、仁人”为根本宗旨，在药品生产的全过程中实行严格的科学化、规范化管理，成立了厂、车间、班组为核心的三级质量管理网络，加强了全体员工的质量意识和对用户的责任感，形成具有我厂特色的全面质量管理体系。严格按照《中成药生产管理规范》的标准，遵循“炮制虽繁必不敢省人力，品味虽贵必不敢省物力”的古训，

从原辅料进厂到产成品出厂实行全过程的质量监控，保证了我厂产品的安全、有效。同时对销售到市场上的产品、实行质量跟踪服务和产品质量咨询，使经销我厂产品的单位和用户解除了后顾之忧。先后研制开发的六大剂型二十多个新品种，均以其独具特点和确切疗效，深受广大医生、患者的欢迎。产品不仅畅销二十多个省市、并出口美、日、港、台等国家和地区，企业也由此获得显著的经济效益和飞速发展。我厂与全国许多医药科研部门有着广泛、密切的联系，近期还将有许多新产品陆续问世。

山东省药材公司青州中药厂

序

徐叔云

安徽中医学院马德林教授苦心多年研制的“保心包”，作为一项国内外首创的科研成果，在一九八八年布鲁赛尔国际发明博览会上曾获银奖，以后在国内又多次获奖。一九九〇年以来，在国家、省及有关部门的支持下，按照国家的有关规定和标准，又进行了大量的严格认真的实验室研究工作和临床研究工作。这些工作经过省和国家两级专家委员会和药政部门的评审，最后经卫生部审查批准生产。“保心包”成为我国第一个防治冠心病心绞痛的外用中药。这个国家级新药研制及审批的过程，反映了研制者多年的艰苦努力，亦反映了国家各级组织对新药研制的支持和对人民负责的精神。新药“保心包”的问世，相信将会受到众多心脏病患者的欢迎。

马德林教授通过长期的医学实践，在研制过程中，既运用了祖国医药学对冠心病发病机制的认识和治疗原则，又吸收了国内外现代医药科学的理论，借鉴了关于渗透缓释及对某些自然药物研究的经验，选用数十种具有芳香开窍、活血化瘀、疏通经脉、益气养血、养心安神、助阳通痹等作用的中药精心配伍，它的组方既考虑到保证确切的疗效，又考虑到透入的功能而达到内病外治的目标。心绞痛是心肌缺血时所呈现的短暂主观不适。临床上用于预防和治疗心绞痛有效的药物，主要标准是主观症状缓解和心电图变化好转。“保心包”经临床验证，对冠心病心绞痛的总有效率为 88.2%，显效率为 49.5%，对缺血性心电图的总有效率为 54.9%。看来，“保心包”是一种非常有可能的新型的治疗冠心病心绞痛的高效外用药物。

“保心包”的药效药理工作是比较全面的,进行了心功能影响的实验(包括冠脉血流量、心输出量、心搏出量、心脏指数、心搏出量、心脏指数、心搏指数、每分钟百克心肌血流量、冠脉阻力、心肌耗氧量和心肌耗氧指数等)、抗心肌缺血作用的实验、抗心肌缺氧作用的实验、抗BaCl产生心律失常作用的实验、和抑制ADP诱导血小板聚集作用的试验。还进行了动物急性毒性实验、长期毒性实验及皮肤刺激实验、小白鼠妊娠实验。同时根据中医理论进行了复方药效学与解方药效学试验。利用现代手段进行了放射同位素示踪试验等等。一个外用中药进行如此大量多项而又复杂严格的实验,在国内是不多见的,“保心包”的药效学试验工作,在同类中药新药中可以说已经达到了国内先进水平甚至领先水平。

“保心包”的临床研究工作也是十分认真的,按照国家规定的标准和要求,在指定的北京、上海、合肥等五家医院,进行了严格的观察和认真的统计。设置了复方丹参片对照组与硝酸甘油贴片对照组。除了观察统计其临床疗效和缺血性心电图疗效外,为了进一步验证疗效的确切,又运用现代理论和手段,对临床病人的血液流变学、血放免指标、心功能指标等进行了认真的比较和观察,这些经过科学实践而得来的数据,是极有意义的。这不仅可以为临床医师运用“保心包”提供指导,而且也为下一步的研究和临床指出了方向。我祝贺马德林教授在对冠心病心绞痛的中医药外治研究中取得的成果,更期待“保心包”今后系列产品的问世!

前 言

马德林

冠心病心绞痛是中老年人的常见病和多发病,随着社会的发展,发病率日趋增多。目前治疗方法主要是服药,使用注射剂或手术,以上方法均需要一定条件或设备,且有一定毒付作用。根据国内外药物皮透缓释剂新剂型的进展,结合祖国医学内病外治法的原理,“保心包”外用中药是根据中、西医对冠心病发病原理和治疗法则选用芳香开窍,活血化瘀,通痹止痛等 20 多味中药,充分利用药物间的协同作用组成复方、制成药袋,外敷于人体左胸壁心前区,达到防治冠心病心绞痛之目的。

“保心包”动物药效学试验证明能增加“麻醉犬冠脉血流量,心悸指数,每分钟百克心肌血流量并能降低冠脉阻力,总外周阻力,心肌耗氧量和心肌耗氧指数。有抗大白鼠心肌缺血、小白鼠心肌缺氧作用。动物急、慢性毒性试验,皮肤过敏试验,妊娠试验等均证明“保心包”无明显毒、付作用。

按国家药政法和新药审批条例规定,由卫生部药政局指定北京西苑医院、上海龙华医院及安徽医大附院等共五家大医院对 575 例冠心病心绞痛病人应用“保心包”临床疗效观察证明:“保心包”治疗冠心病心绞痛总有效率达 88.2%,明显优于复方丹参片对照组,其显效率 49.5%,优于复方丹参片组和硝酸甘油片对照组,对缺血性心电图改善总有效率 54.9%。明显优于复方丹参片和硝酸甘油贴片对照组。“保心包”能降低全血比粘度,血浆比粘度,纤维蛋白原, ($P < 0.01 - 0.05$),提高红细胞电泳率 ($P < 0.01 - 0.05$) 能降低血液中

血栓素 TXB_2 ($P < 0.01$), 明显升高前列腺素 6-Keto-PGLa ($P < 0.05$), 能改善冠心病心绞痛病人心功能(能增加心脏每搏博出量 1SV), 每分输出量(CO)、每博指数(SI)心脏指数(CI)、左室有效泵力(VPE);降低总周阻力(TPR)。因此“保心包”对冠心病病人拮抗血小板聚集,缓解冠脉痉挛,防止血栓形成,提高冠脉血流量,改善心功能预防心绞痛发作,均起到良好作用。

“保心包”防治冠心病,疗效确切。使用简单方便,无毒付作用,便于病人在工作时,生活或旅途中,长期佩戴。

“保心包”系中医中药内病外治第一个国家级新药,研制过程中受到卫生部药政局,新药办,中药处,安徽省卫生厅,药政局,中医学院及附院各级领导及国家,省内众多医药学专家的关怀和支持,受到安徽省医研所,药检所,安医大附院,中国人民解放军 105 医院,中医学院附院,上海龙华医院,北京西苑医院等心血管内科有关专家的赐助,还得到中国人民解放军广东某部及山东青州中药厂的支持,得到海内外众多亲朋好友的资助和支持,我向他们表示最衷心的感谢!为继续和发扬祖国中医中药事业,坚持走中西医结合道路,我将继续努力奋斗,进一步研制“保心包”外用中药防治冠心病心绞痛的系列产品,及内病外治法的其它新药。

“保心包”临床与实验

目 录

序言.....	1
前言.....	3
“保心包”临床研究总结.....	1
“保心包”临床观察报告(一)	10
“保心包”临床观察报告(二)	14
“保心包”临床观察报告(三)	20
动物药效学实验报告(一)	25
动物药效学实验报告(二)	32
放射性同位素示踪法测定保心包透皮吸收量 的实验报告(一)	41
放射性同位素示踪法测定保心包透皮吸收量 的实验报告(二)	42
保心包的提取、层析及检定.....	43
3H——阿魏酸透皮吸收试验	44
3H——阿魏酸透皮吸收后的提取、层析和检定	45
皮肤过敏试验报告	46
“保心包”动物毒性试验	48
“保心包”外敷对正常怀孕小白鼠的影响	50
编后	51

保心包临床研究总结

徐铭渔

根据卫生部(91)ZL—14号批件、遵照1989年卫生部颁发的《中药治疗胸痹的临床研究指导原则》而制定的Ⅰ期临床研究方案。我们对保心包治疗冠心病心绞痛进行了临床研究,共观察575例,其中治疗组442例(西医院观察136例,中医院观察306例),对照组133例(西医院观察23例,中医院观察110例)。观察结果:保心包对冠心病心绞痛的总有效率为88.2%,显效率为49.5%,对缺血性心电图的总有效率为54.9%。

临 床 资 料

一、**诊断标准:**根据1980年全国内科学术会议关于《冠心病命名及诊断标准的建议》,明确诊断与分型。

二、**中医辨证:**根据1980年全国冠心病辨证论治研究座谈会制定,1985年修订的《冠心病心绞痛中医辨证试行标准》,明确辨证与分型的依据,结合临床实际,制定本组研究病例的分型标准:①气滞血瘀:胸闷或胸痛,舌质紫暗或有瘀点,脉弦或涩。②痰瘀交阻:胸脘痞满闷痛,纳呆,舌质暗或有瘀点,苔腻、脉滑。③气虚血瘀:胸闷或痛,心悸,气短,乏力,食少,舌暗淡有瘀点,脉细涩。④气阴两虚夹瘀:胸闷或胸痛,头晕乏力、口干欲饮,舌暗红少苔,脉细数。⑤阴虚夹瘀:胸闷或痛,烦热、口干、颧红盗汗、舌暗少津,脉细数或促。

三、**病例选择:**本组病例,除符合以上中西医诊断分型外还要求

符合以下条件之一者,而心绞痛发作每周至少两次以上。①心绞痛典型(稳定型心绞痛),平时或心绞痛发作时心电图有缺血性改变或运动试验阳性者。②心绞痛虽不典型,但心电图诊断明确者。③心电图虽正常,但心绞痛发作典型、可诊断冠心病心绞痛者。年龄要求,男性 40 岁以上,女性 45 岁以上。

凡合并高血压($BP > 24/15Kpa$ 即 $180/110mmHg$)、心肺功能不全、重度心律失常、以及其它心脏病、重度神经官能症、更年期症候群,不列为观察对象。

四、一般资料

共观察 575 例,住院病人 203 例,门诊病人 372 例。男性 370 例,女性 205 例,年龄最小 40 岁,最大 89 岁、其中有典型心绞痛发作者 397 例,有缺血性心电图改变者 412 例。全部病例分为治疗组 442 例,对照组 133 例,治疗组中有 306 例为中医单位作临床辨证分型观察疗效,136 例为西医单位作临床观察并测定实验指标,以此来判定疗效。

五、治疗方法

治疗组用保心包贴敷于心前区;四周为一疗程。复方丹参组,每次 3 片,每日 3 次,四周为一疗程。硝酸甘油贴片组,贴于心前区,每 24 小时更换一次,四周为一疗程。

六、观测指标

根据资料 18 要求,详细填写观察记录表格,记录心绞痛、心电图、中医证候变化等情况,检测部分患者治疗前后的血液流变学参数、心纳素、血栓素 B_2 、6-酮-前列腺素的浓度、心功能指标及血脂、血糖、血常规等指标的变化。

观 察 结 果

疗效评定标准,根据 1979 年上海会议制定的《冠心病心绞痛及

心电图疗效评定标准》进行评定为显效、有效、无效、加重。

一、保心包对不同证型的疗效结果

接三家中医院临床辨证分型共 306 例疗效结果见表 1, 对不同症状的疗效见表 2。

表 1 保心包对胸痹患者不同证型疗效

辨证分型	例数	显效例 (%)	有效例 (%)	无效例 (%)	加重例 (%)	总有效例 (%)
气滞血瘀	73	50 (68.5)	22 (30.1)	1 (1.4)	0	72 (98.6)
痰瘀交阻	57	38 (66.7)	17 (29.8)	2 (3.5)	0	55 (96.5)
气虚血瘀	67	42 (62.7)	21 (31.3)	4 (6.0)	0	63 (94.0)
气阴两虚夹瘀	57	14 (24.6)	23 (40.4)	20 (35.0)	0	37 (64.9)
阴虚夹瘀	52	9 (17.3)	25 (48.1)	15 (28.8)	3 (5.8)	34 (65.4)

从表 1 说明保心包对气滞血瘀、痰瘀交阻、气虚血瘀型的总有效率达 94.0—98.6%，这三组间无显著性差异($P>0.05$)。对气阴两虚夹瘀及阴虚夹瘀型亦有较好的疗效，总有效率为 65%，这两组间也无显著性差异($P>0.05$)。但这前三型与后二型的总有效率相比，有明显的统计学差异($P<0.01$)，表明保心包更适用于气滞血瘀、痰瘀交阻、气虚血瘀这三型患者。

表 2 保心包对胸痹患者不同症状的疗效

症 状	例 数	显 效(%)	有 效(%)	无 效(%)	总有效(%)
胸 痛	80	69(86.3)	6(7.5)	5(6.2)	75(93.8)
闷 痛	252	161(63.9)	59(23.4)	32(12.7)	220(87.3)
定 痛	113	80(70.8)	2(1.8)	31(27.4)	82(72.6)
憋 气	295	155(52.5)	75(25.5)	65(22.0)	230(78.0)
心 悸	209	160(76.6)	33(15.8)	16(7.6)	193(92.4)
心 烦	199	145(72.8)	27(13.6)	27(13.6)	172(86.4)
烦 热	43	29(67.4)	7(16.3)	7(16.3)	36(83.7)
腕 痞	64	26(40.6)	27(42.2)	11(17.2)	53(82.8)
纳 少	54	27(50.0)	16(29.6)	11(20.4)	43(79.6)
气短乏力	241	107(44.4)	86(35.7)	48(19.9)	193(80.1)
自 汗	182	75(41.2)	70(38.5)	37(20.3)	145(79.7)
神 疲	156	70(44.9)	59(37.8)	27(17.3)	129(82.7)
畏 寒	86	27(31.4)	32(37.2)	27(31.4)	59(68.6)
口 干	145	75(51.7)	43(29.7)	27(18.6)	118(81.4)
盗 汗	32	21(65.6)	1(3.1)	10(31.3)	22(68.7)
眩 晕	150	48(32.0)	54(36.0)	48(32.0)	102(68.0)
腰膝酸软	177	59(33.3)	27(15.3)	91(51.4)	86(48.6)
健 忘	145	21(14.5)	33(22.7)	91(62.8)	54(37.2)
耳 鸣	59	16(27.1)	16(27.1)	27(45.8)	32(54.2)

从表 2 可见保心包对改善胸痹患者的临床症状有明显疗效,尤其对改善胸痛、胸闷、心悸、心烦、气短、乏力等症状的总有效率在 80%以上。

二、保心包对心绞痛的疗效结果

有典型心绞痛者 397 例,其中保心包治疗组 287 例,复方丹参片对照组 39 例,硝酸甘油贴片对照组 71 例,三组疗效分析见表 3。

表 3 冠心病心绞痛三组疗效分析

组 别	例数	显效 (%)	有效 (%)	无效 (%)	加重 (%)	总有效 (%)
保 心 包	287	142 (49.5)	111 (38.7)	32 (11.1)	2 (0.7)	253 (88.2)
复方丹参片	39	6 (15.4)	15 (38.5)	12 (30.2)	6 (15.5)	21 (53.8)
硝 甘 贴 片	71	21 (29.6)	41 (57.7)	9 (12.7)	0	62 (87.2)

表 3 说明保心包治疗冠心病绞痛的总有效率为 88.2%,疗效显著优于复方丹参片对照组($P < 0.001$)。与硝酸甘油贴片相比,总有效率两者无显著差异($P > 0.05$)。

三、保心包对缺血性心电图的疗效

本组病例 412 例,其中治疗组 306 例,复方丹参片对照组 50 例,硝酸甘油贴片对照组 56 例,三组疗效见表 4。

表 4 说明保心包对改善缺血性心电图的总有效率为 54.9%,显著优于复方丹参片组($P < 0.01$)及硝酸甘油贴片组($P < 0.02$)。

四、保心包对冠心病血液流变性的影响:

本组病例共检测 107 例,其中治疗组 57 例,对照组复方丹参片组 50 例,治疗前后抽血检测如下指标,结果见表 5。

表 4 三组缺血性心电图疗效分析

组 别 例 数	显 效 (%)	有 效 (%)	无 效 (%)	总有效 (%)
保 心 包 306	50 (16.3)	118 (38.6)	138 (45.1)	168 (54.9)
复方丹参片 50	2 (4.0)	14 (28.09)	34 (68.0)	16 (32.0)
硝 甘 贴 片 56	4 (7.1)	17 (30.4)	35 (62.5)	21 (37.5)

表 5 两组患者治疗前后血流变变化情况($X \pm SD$)

组别及 治疗前后	全血比 高切	粘 度 低切	血浆比 粘 度	红细胞 压 积	红细胞 电泳率	纤 维 蛋白原
治疗组 前	6.21 $\pm$ 1.83	9.86 $\pm$ 2.11	2.54 $\pm$ 0.67	45.16 $\pm$ 4.35	10.09 $\pm$ 1.24	482.96 $\pm$ 80.11
N=57 后	4.09 $\pm$ 1.27	7.01 $\pm$ 1.52	1.91 $\pm$ 0.43	45.21 $\pm$ 3.28	11.88 $\pm$ 2.13	313.45 $\pm$ 99.63
	** $\Delta\Delta$	** $\Delta\Delta$	*		** Δ	** Δ
对照组 前	6.64 $\pm$ 1.68	9.36 $\pm$ 1.68	2.75 $\pm$ 0.44	46.07 $\pm$ 5.81	10.24 $\pm$ 1.32	504.28 $\pm$ 68.11
	$\square$	$\square$	$\square$	$\square$	$\square$	$\square$
N=50 后	5.69 $\pm$ 1.17	8.47 $\pm$ 1.24	2.15 $\pm$ 0.19	43.93 $\pm$ 4.97	11.01 $\pm$ 1.36	415.36 $\pm$ 83.42

注:

 $\square$ 治疗前两组比较 $P > 0.05$ Δ 与对照组比较 $P < 0.05$ * 与治疗前比较 $P < 0.05$ $\Delta\Delta$ 与对照组比较 $P < 0.01$ ** 与治疗前比较 $P < 0.01$

表 5 资料说明,保心包与复方丹参片治疗后,两组患者全血比粘

度、血浆比粘度、纤维蛋白原都显著降低($P < 0.01 \sim 0.05$),而红细胞电泳率有明显增高($P < 0.01 \sim 0.05$),但保心包与复方丹参片组比较,其全血比粘度、红细胞电泳率,纤维蛋白原的改善,均更为显著($P < 0.01 \sim 0.05$)。

说明保心包组与复方丹参片对照组的血液流变性均能得到改善,且在全血比粘度、红细胞电泳率、纤维蛋白原这三个指标上更优于复方丹参片对照组。

五、保心包对冠心病人心血栓素 B_2 (TXB_2)、6-酮-前列腺素 Fla (6-keto- $PGF_{1\alpha}$)、心钠素(ANP)的影响

本组病例共检测治疗组 30 例,结果见表 6。

表 6 保心包对冠心病病人血中放免指标的影响
($N=30, X \pm SD$)

指 标	治疗前(pg/ml)	治疗后(pg/ml)	P 值
ANP	338.0889 ± 20.6217	328.7367 ± 30.1471	>0.05
TXB_2	180.5 ± 5.0807	160.2267 ± 4.761	<0.01
6-Keto- $PGF_{1\alpha}$	140.3333 ± 4.4169	151.7667 ± 2.9837	<0.05

表 6 说明保心包治疗前后对心钠素无明显影响($P > 0.05$),但对 TXB_2 较治疗前显著下降($P < 0.01$),对 6-keto- $PGF_{1\alpha}$ 能明显升高($P < 0.05$)。

六、保心包对冠心病人心功能的影响

本组病例共检测治疗组 33 例,结果见表 7

表7 保心包对心功能的影响

指 标	试 验 前	试验四周后	P 值
N=33	X±SD	X±SD	
HR	71. 18±8. 21	70. 27±7. 13	>0. 05
DP	75. 88±12. 1	75. 27±12. 3	>0. 05
SP	120. 61±16	123. 03±18	>0. 05
SV	120. 44±15. 6	128. 58±16. 2	<0. 05
CO	8. 37±1. 23	9. 07±1. 32	<0. 01
SI	76. 2±8. 32	81. 76±9. 18	<0. 05
CI	5. 33±0. 91	5. 76±0. 93	<0. 01
TPR	907. 8±130. 2	855. 87±128. 3	<0. 05
N	4. 12±0. 50	3. 98±0. 40	>0. 05
VPE	2. 10±0. 23	2. 28±0. 28	<0. 01

表7说明保心包能改善心功能，可增加每博输出量（SV）、每分钟输出量（CO）、每博指数（SI）、心脏指数（CI）、左心室有效泵力（VPE），能降低总外周阻力（TPR）。

七、保心包对冠心病病人用药前后的血糖、血脂、血常规的影响

本组病例共检测治疗组57例，用药前后对血脂、血糖、血常规均作检查，均未发现明显变化，经统计学处理也无显著性差异（ $P>0.05$ ）。

八、不良反应

全部病例中有12例（2%）病人局部皮肤出现皮疹瘙痒等刺激症状，并与天气炎热有一定关系，停药后症状很快消失。仅有7例（1%）病人对芳香味不适应，不能坚持佩带治疗。

小 结

经二期临床研究观察 575 例的结果表明,保心包对缓解冠心病心绞痛的显效率为 49.5%,总有效率为 88.2%,其疗效显著优于复方丹参片对照组($P<0.001$),与硝酸甘油贴片组相比,其显效率优于硝酸甘油贴片对照组,但总有效率两者无显著性差异($P>0.05$)。对改善缺血性心电图的疗效,保心包的总有效率为 54.9%,显著优于对照组复方丹参片及硝酸甘油贴片, ($P<0.01\sim0.02$)。

保心包对冠心病心绞痛属于气滞血瘀、痰瘀交阻、气虚血瘀型的患者疗效更佳,总有效率达 90%以上。

总之,保心包是一种治疗冠心病心绞痛的高效外用药物、气味芳香,便于携带,使用安全,止痛疗效优于复方丹参片,与硝酸甘油贴片相似,而无硝酸甘油的头昏、头痛、头胀的副作用。在改善心电图方面优于复方丹参片与硝酸甘油贴片。本药包的副作用极少(个别病人出现皮肤瘙痒与皮疹,停药后很快消失),值得推广应用。