

丹参组合物在制备用于冠心病二级预防的药物中的用途

技术领域

本发明涉及复方药物在冠心病的预防中的用途，特别涉及中药复方药物在冠心病的预防中的用途。

背景技术

冠状动脉粥样硬化性心脏病 (coronary atherosclerotic heart disease) 指冠状动脉粥样硬化使血管腔狭窄或阻塞，或 (和) 因冠状动脉功能性改变 (痉挛) 导致心肌缺血缺氧或坏死而引起的心脏病，统称冠状动脉性心脏病 (coronary heart disease)，简称冠心病，亦称缺血性心脏病 (ischemic heart disease)。冠状动脉粥样硬化性心脏病是动脉粥样硬化导致器官病变的最常见类型，也是严重危害人类健康的常见病。冠心病绝大多数由冠状动脉粥样硬化引起。冠心病的发病随年龄的增长而增高，程度也随年龄的增长而加重。有资料表明，自 40 岁开始，每增加 10 岁，冠心病的患病率增加 1 倍。男性 50 岁、女性 60 岁以后，冠状动脉硬化发展比较迅速，同样心肌梗塞的危险也随着年龄的增长而增长。近年来，冠心病发病年龄有年轻化的趋势。现在 35 岁以下的青年人群患冠心病的比例在不断上升，最小的患者只有 20 岁。冠心病由于其发病率高，死亡率高，严重危害着人类的身体健康，从而被称作是“人类的第一杀手”。由于冠心病发病前没有丝毫预兆，一些病人要不是抢救及时，后果不堪设想，因此，对于冠心病来讲，预防比治疗更为重要。

冠心病预防包括一级预防 (对未发生冠心病疾病的危险人群而言)、二级预防 (对冠心病早期的患者而言) 和三级预防 (预防冠心病的恶化及并发症的发生)，预防措施无论对冠心病患者或冠心病高发危险人群都十分必要。冠心病二级预防，就是指对已经发生了冠心病的患者早发现、早诊断、早治疗，目的是改善症状、防止病情进展、改善预后，防止冠心病复发。冠心病二级预防的主要措施有两个，一个是寻找和控制危险因素；另一个是可靠持续的药物治疗。

冠心病的预防应该是从饮食、锻炼、用药、危险因素控制等方面综合性地进行防治，尤其对已发生冠心病的患者而言，预防的目的就是改善症状、防止进展及复发。冠心病的防治应该包括两个 ABCDE，贯穿在冠心病发病的各个阶段，只有坚持二级预防才能够有效针对病因进行治疗，有效降低复发。

冠心病二级预防第一个 ABCDE：第一个 ABCDE——A：阿司匹林，主要是抗血小板凝集和释放，改善前列腺素与血栓素 A₂ 的平衡，预防动脉硬化形成，从临床上看，每天常规服用阿司匹林肠溶片 100 毫克，能够防止冠心病的复发；第一个 ABCDE——B：高血压：高血压可加快加重动脉硬化发展的速度和程度，血压越高，发生冠心病或复发冠心病的机会越大，有效降压治疗可预防心脑血管病的复发；第一个 ABCDE——C：高血脂：高血脂一方面使得血液粘稠，血流缓慢，供应脑的血液量减少，另一方面损伤血管内皮，沉积在血管壁形成粥样硬化斑块，直接导致心脑血管疾病的发生和发展；第一个 ABCDE——D：糖尿病：80% 以上糖尿病导致脂质代谢异常，常伴动脉硬化、高血脂并发心脑血管病，而且血内葡萄糖含量增多也会使血粘度和凝固性增高，利于冠心病形成；第一个 ABCDE——E：康复教育：通过网络宣传、免费赠阅实用读物、定期康复指导等方式，加强冠心病、动脉硬化、高血压预防知识的普及，积极干预危险因素，让患者能耐心接受长期的防治措施，主动配合药物治疗。

冠心病二级预防第二个 ABCDE：第二个 ABCDE——A：积极运动：适当的锻炼可增加脂肪消耗、减少体内胆固醇沉积，提高胰岛素敏感性，对预防肥胖、控制体重、增加循环功能、调整血脂和降低血压、减少血栓均有益处，是防治冠心病的积极措施。不宜做剧烈运动，如快跑、登山等，可进行慢跑、散步、柔软体操、打太极拳等有氧运动；第二个 ABCDE——B：控制体重：保持或减轻体重，使 BMI 维持在 18.5-24.9kg/m²，腰围 <90cm；第二个 ABCDE

——C：戒烟限酒：香烟中含三千多种有害物质，烟中的尼古丁吸入人体内，能刺激植物神经，使血管痉挛，心跳加快，血压升高，血中胆固醇增加，从而加速动脉硬化；第二个 ABCDE——D：合理饮食：食物多样，谷类为主；应多吃粗粮、坚果、海藻等富含镁的食物；多吃蔬菜、香蕉、薯类和纤维素多的食物；每天吃奶类、豆类或其制品；常吃适量鱼禽蛋、瘦肉，少吃肥肉、肉皮、蹄和荤菜；食量与体力活动要平衡，保持适宜体重；吃清淡少盐、少糖膳食，把食盐量降至每天 6 克左右；第二个 ABCDE——E：情绪稳定：乐观、稳定的情绪，舒畅、平衡的心态不仅是预防心脑血管病的重要因素，也是实现长寿的关键和秘诀。

根据冠状动脉病变的部位、范围、血管阻塞程度和心肌供血不足的发展速度、范围和程度的不同，冠心病可分为五种临床类型：1、隐匿型冠心病：亦称无症状冠心病：病人无症状，但静息或心脏负荷试验后心电图有 ST 段压低，T 波减低、变平或倒置等心肌缺血的变化；2、心绞痛型冠心病：有发作性胸骨后疼痛，为一时性心肌缺血所致；3、心肌梗塞型冠心病：症状严重，由于冠状动脉闭塞引起心肌缺血坏死所致；4、心力衰竭和心律失常型冠心病：表现为心脏增大、心力衰竭和心律失常，为长期慢性心肌缺血导致心肌纤维化心脏扩大所致；5、猝死型冠心病：由原发性心脏骤停而猝然死亡，多为缺血心肌局部发生电生理紊乱引起严重心律失常(如室性心动过速、室颤等)所致。

心绞痛型冠心病的预防目前主要使用 β -受体阻断剂。 β -受体阻断剂通过降低运动和紧张情况下的心肌耗氧来预防心绞痛的发作，其主要的禁忌症是支气管痉挛性疾病、心动过缓和失代偿性心力衰竭。因此，在哮喘或者其他呼吸道阻塞性疾病患者， β -受体阻断剂会使其恶化。

对于恶性血管事件的预防，目前主要采用抗血小板药物，药物主要通过抑制花生四烯酸代谢，增加血小板内 cAMP 浓度等机制而抑制血小板粘附、聚集和分泌功能。其主要的副作用是出血，因此，凝血功能障碍、溃疡性疾病等患者不能使用。

本发明中涉及的复方丹参组合物，其配方依据是基于传统中医理论和现代药理研究。中医理论认为瘀血停滞于心脉，血脉运行不畅而致心失所养，发生胸痹、心痛。发明人在长期药理试验和临床考察的基础上，经过组方筛选，以丹参为君药、三七为臣药、冰片为佐药制成具有活血化瘀、宣痹止痛、芳香开窍之功效的复方丹参组合物，临床上主要用于治疗心绞痛型冠心病。

发明内容

本发明提供了一种中药组合物用于冠心病二级预防的用途，其中所述的冠心病的二级预防包括心绞痛型冠心病的二级预防和减少严重血管事件的发生或复发。本发明所涉及的中药组合物包括丹参三七浸膏和冰片，其中，丹参三七浸膏和冰片之间的重量比为 (8-15):1，其中，丹参三七浸膏的重量为折合成干重后的重量。

本发明中的心绞痛型冠心病的二级预防特别是指稳定型心绞痛型冠心病的二级预防，该中药组合物能够增加稳定型心绞痛型冠心病患者的运动耐量、延长总运动时间、使诱发的稳定型心绞痛型冠心病患者出现 ST 段压低的时间推迟或延长、使诱发的稳定型心绞痛型冠心病患者出现心绞痛发作的时间推迟或延长、减少稳定型心绞痛型冠心病患者心绞痛发作的频率、减少稳定型心绞痛型冠心病患者硝酸甘油用量、提高稳定型心绞痛型冠心病患者的生活质量；本发明中的心绞痛型冠心病的二级预防还包括改善下述生化指标：B-型利钠肽(BNP)、C-反应蛋白(CRP)、脂蛋白磷脂酶 A2 (Lp-PLA2)和同型半胱氨酸(HCY)。近年的研究表明，BNP、CRP、Lp-PLA2 和 HCY 参与冠心病的发病过程，可能是导致冠心病局部炎症反应的重要因素。在冠心病患者中，上述生化指标升高。本发明的研究结果表明，上述中药组合物可逆转上述生化指标的升高，治疗后的生化指标与治疗前的生化指标比有显著性差异 ($P<0.01$)。

在用于稳定型心绞痛型冠心病的二级预防时，本发明涉及的中药组合物可以和 β -受体

阻断剂合用， β -受体阻断剂包括但不限于普萘洛尔、吲哚洛尔、噻马洛尔、美托洛尔（倍他乐克）、醋丁洛尔，优选倍他乐克；如果本发明的中药组合物和其他或者新出现的 β -受体阻断剂合用，也应包括在本发明的范围内。

本发明中的减少严重血管事件（severe vascular event, SVE）的发生或复发，特别是指减少冠心病患者的死亡、心肌梗塞、缺血性休克等严重事件的发生和复发，还包括减少需要冠状动脉搭桥手术（Coronary Artery Bypass Grafting, CAGB）、经皮冠状动脉成形术（percutaneous transluminal coronary angioplasty, PTCA）和心血管造影的情况。

在用于减少严重血管事件（severe vascular events）的发生或复发时，本发明涉及的中药组合物可以和抗血小板药合用，抗血小板药物包括但不限于阿司匹林、阿西美辛、曲克芦丁、双嘧达莫、西洛他唑、盐酸噻氯匹定、奥扎格雷钠，优选阿司匹林；如果本发明的中药组合物和其他或者新出现的抗血小板药合用，也应包括在本发明的范围内。

本发明所涉及的中药组合物包括丹参三七浸膏和冰片，其中，丹参三七浸膏和冰片之间的重量比优选为（9-10）:1，其中，丹参三七浸膏的重量为折合成干重后的重量。丹参三七浸膏由丹参和三七药材同时提取获得，起始原料丹参和三七的重量比为（3-7）:1，优选为（4-6）:1，最优选为5:1。丹参三七浸膏可以采用现有技术的方法制备，优选用弱碱水溶液提取，所述的“弱碱水溶液”优选pH值大于等于8的水溶液，更优选pH值为8-9的水溶液，最优选pH值为8的水溶液提取，例如可以采用如下方法制备：取经粉碎的丹参和三七药材，一起用水或弱碱水溶液提取，提取液滤过，合并滤液，并将滤液适当浓缩；在浓缩液中加入乙醇进行醇沉，静置，上清液回收乙醇，浓缩成浸膏。

具体而言，本发明涉及的丹参三七浸膏的制备方法包括如下步骤：

（1）称取经粉碎的丹参和三七药材，一起用水或弱碱水溶液提取2-3次，每次加水的重量或弱碱水溶液的重量为药材重量的4-8倍，提取液滤过，合并滤液，并将滤液适当浓缩；

（2）在浓缩液中加入高浓度乙醇，使乙醇浓度为50-85%（v/v），静置进行沉淀，上清液滤过，滤液回收乙醇，浓缩为浸膏；

其中，步骤（1）中，提取的温度优选为60-120℃；弱碱水溶液的pH大于等于8，优选为8-9，最优选pH为8；弱碱水溶液优选碳酸氢钠水溶液，优选0.3%（w/w）-1%（w/w）碳酸氢钠水溶液，最优选0.45%（w/w）碳酸氢钠水溶液，滤液浓缩至药液体积（L）与投入的生药材重量（kg）比为1:（0.7-1.3）；

步骤（2）中，使用乙醇进行沉淀，所述浓缩液最终的含醇量优选为50-80%（v/v），所得浸膏的相对密度为1.15-1.45。

本发明所涉及的中药组合物，可以按照本领域常规的或者常用的操作程序，制成任何一种药剂学上所述的剂型，如滴丸剂、丸剂、胶囊剂、颗粒剂、片剂、混悬液、注射剂、糖浆剂、酏剂、散剂、茶剂、局部的药用溶液、喷雾剂、栓剂、微囊制剂，或者其它药剂学上可以接受的剂型，其中优选剂型为滴丸剂，该滴丸制剂由上述的中药组合物和基质辅料组成。

所述滴丸剂由上述的中药组合物和基质辅料组成，基质辅料优选聚乙二醇（PEG）-4000或聚乙二醇（PEG）-6000，本发明的中药组合物和基质辅料的重量比为：（0.2-0.8）:1，优选（0.29-0.7）:1，更优选（0.5-0.6）:1。

根据本发明的中药组合物的滴丸剂可以用现有技术的方法制备，也可按照如下方法制备：根据本发明的中药组合物与基质辅料混和均匀后，加热化料，移入滴丸机的滴罐，药液滴至低温液体石蜡中，除去液体石蜡，选丸即可。其中化料温度为60-100℃，优选75-85℃；液体石蜡的温度为0-20℃，优选5-15℃。

基质辅料也可以是植物来源的天然滴丸基质辅料，包括至少一种基础性基质辅料和至少一种增塑性基质辅料；

基础性基质辅料选自可药用的D-核糖、果糖、木糖、海藻糖、棉子糖、麦芽糖、琼脂

糖、蔗糖酯、D-核糖酸- γ -内酯、赤藓糖醇、山梨醇、木糖醇、阿拉伯醇、异麦芽醇、乳糖醇、苹果酸、硬脂酸甘油酯、虫胶、苯基乙二醇、聚氧乙烯烷基醚，以及上述化合物的含结晶水化合物；

增塑性基质辅料选自预胶化淀粉、羧甲基淀粉、阿拉伯胶、右旋糖酐、田菁胶、卡拉胶、印度胶、红藻胶、西黄蓍胶、角叉菜胶、罗望子胶、果胶、黄原胶、海藻酸及其盐、琼脂、乳糖、单硬脂酸甘油酯、聚氧乙烯单硬脂酸酯、交联羧甲基纤维素钠、二氧化硅。

上述植物来源的天然的基础性基质辅料与增塑性基质辅料，现在有或将来可能会有人工合成成品，如果人工合成成品与天然的基础性基质辅料与增塑性基质辅料的性质相同或相近，具有安全无毒的特性，则可替代天然的基础性基质辅料与增塑性基质辅料，如同上述天然的基础性基质辅料与增塑性基质辅料那样应用。

上述基础性基质辅料与增塑性基质辅料的重量之比为 1:0-1:1.5，优选为 1:0.1-1:0.9，最佳为 1:0.1-1:0.5。

上述基础性基质辅料与增塑性基质为基质辅料的滴丸制剂制备方法，主要包括以下步骤：

a. 在前述基础性基质辅料中，选择一种或一种以上辅料，或者至少一种或一种以上低熔性基质辅料再加上一种或一种以上前述增塑性基质辅料，充分混匀；

b. 将上述混匀的基质辅料或基质辅料混合物放入滴丸滴制装置中，加入药物，并与基质辅料搅拌混合均匀；

c. 将上述混合物加热至熔融，将熔融物滴入冷却液中，待凝固后，将滴丸滤出；

d. 拭去滴丸表面的冷凝液，或用离心机离心去除外层冷凝液；

e. 将擦净的滴丸在低温下干燥，即得。

在上述滴丸制剂的制备方法中，基础性基质辅料与增塑性基质辅料的重量之比为 1:0-1.5，优选为 1:0.1-0.9，最佳为 1:0.1-1:0.5；基质辅料与药物的重量之比为 1:0.1-1:1，优选为 1:0.1-1:0.6，最佳为 1:0.2-1:0.4。

在上述滴丸制剂的制备方法中，药物与基质辅料混合搅拌时间为 10-30 分钟；药物与基质辅料混合后的加热熔融温度或滴制温度为 45-95℃，优选为 60-95℃；冷却液为液体石蜡、甲基硅油或植物油（豆油、蓖麻油等），优选为液体石蜡、甲基硅油；冷却液的温度为 -20-30℃，优选为 0-18℃；滴管口内径为 1.0-4.0 mm，优选为 1.2-2.5 mm；滴管口外径与内径之差较小为好。

所述滴丸剂也可以不用冷凝液，而是采取利用冷却空气制备滴丸的方法进行制备，所用设备和制备方法清楚地记载在中国专利申请 200710060640.1（发明名称：利用冷却空气制备滴丸的方法及使用其方法的设备，公开日：2008 年 10 月 8 日，公开号 CN101279220A）、200710060641.6（发明名称：采用冷风加冷阱冷却气体制备滴丸的设备，公开日：2008 年 7 月 30 日，公开号 CN101229099A）和 200710060642.0（发明名称：利用冷阱冷却气体制备滴丸的设备，公开日：2008 年 10 月 8 日，公开号 CN101279221A）中，以上文献在此并入本文作为参考。

根据本发明的中药组合物的滴丸剂，还可以进行包衣处理，可以按 3wt%-6wt%、优选 4wt% 的理论包衣增重投料，实际包衣增重不低于理论包衣增重的 80%。

根据本发明的中药组合物的滴丸剂可以是经包衣处理的或不经包衣处理的。为了方便服用，所述滴丸剂可以灌装成胶囊。

临床试验

T89-005-0001-AU，是 II 期、双盲、安慰剂对照、随机的、多中心平行对照研究，用来评价本发明的药物组合物对慢性稳定型心绞痛患者的安全性和有效性，该 II 期临床试验研究目的为确定本发明的药物组合物对慢性稳定型心绞痛患者的治疗效果，并按照标准布鲁斯议

定书，通过运动耐量试验中运动时间的延长来衡量本发明的药物组合物的疗效。次要目的是评估本发明的药物组合物在慢性稳定型心绞痛患者中的安全性和病人对其的耐受性。

预试验是通过澳大利亚药物管理局（TGA）批准后，在澳大利亚和新西兰进行的。研究设计与 T89-005-0003-US 基本上相同（见第 2 部分），但是 T89-005-0001-AU 只分了两个组（安慰剂组；试验组：每天 375mg 按照制备实施例十一制备的本发明的药物组合物，一天两次）。

这项研究是由一个澳大利亚的 CRO 公司进行，CNS 管理。一个澳大利亚中心和一个新西兰临床中心共招募了 10 名病人。这项试验的研究始于 2008 年 5 月，2009 年 7 月结束。最后一名病人 2009 年 5 月完成了研究。

这项研究包括对患者两次运动耐量试验基线的筛选入组，为时两周，以及一个 8 周的双盲、安慰剂对照、随机的对照研究，即在 4 周和 8 周，药物吸收达到波峰波谷时平板试验情况。

年龄在 18 至 80 岁中度慢性稳定型心绞痛患者，加拿大心血管学会定为 2 级或 3 级心绞痛，能按照标准布鲁斯议定书，接受运动耐量测试，除了在十四天筛查期已被允许使用短效药物硝酸甘油或 β -阻断剂或钙通道阻滞剂外，病人需要能够暂停先前治疗心绞痛的药物。在筛选期间需要对患者进行：病史、体检、静息心电图、血压和心率的测量和临床检验项目的排查。符合条件的患者需有通过无创或血管造影确诊的心肌梗死或重大冠状动脉疾病详细记录的病史，并且症状支持慢性心绞痛的诊断或/和有心绞痛患者运动异常反应的历史或/和心电图变化。此外，符合条件的患者具有限制运动能力（标准布鲁斯协议中规定的最大运动耐受时间（TED）为 3 至 7 分钟），在运动耐量测试第-7 天和第 0 天要被证实，而在耐量试验中两次试验的差异不能超过较长一次试验时间的 15%。经过第-7 天、第 0 天两次访视，符合条件的患者将随机入组。

一共 10 例患者入组，被随机分到 1 和 2 两个治疗组中。在双盲阶段，患者在日记卡中要记录心绞痛发作频率与短效硝酸甘油的服用量。根据标准布鲁斯议定书，运动耐量试验是在试验的第 28 天（峰，给药后 1-2 小时）、第 29 天（谷，用药后 11-13 小时）、第 56 天（峰）及第 57 天（谷）进行。

原计划至少招 70 例慢性稳定型心绞痛，其中 60 人将完成试验（每组 30 人），但是由于没有预见到在澳大利亚和新西兰招募病人的困难性，这项研究终止时只有 10 例随机入组患者。在这些患者中，只有 3 名患者没有违反协议或从研究试验提早撤离。但这 3 例不具备任何疗效评价的数理统计意义。

对所有进行治疗的患者都要进行安全性评价。本试验没有与测试药品相关的 SAE 报道，这一情况记录到了本发明的药物组合物安全使用的文档中。

I.1 T89-005-0003-US 试验

I.1.1 试验设计

T89-005-0003-US 题目是“II 期，双盲，安慰剂对照，随机，多中心，平行组研究，以评价 T89 对慢性稳定型心绞痛患者的安全性和有效性”。该试验的流程见图 1。在这项研究中，共有 125 名年龄在 18 至 75 岁的男性和女性患者入组。这项试验是由 iCS，美国的一个 CRO 公司管理，招募的病人分布在美国的 15 个医疗中心。试验方案经伦理委员会审批后提交给 FDA。第一个病人是在 2008 年 4 月入组，最后一个病人的最后一次访视是在 2009 年 12 月 22 日。

本试验的目标人群是 18 岁至 80 岁，男性或女性中度慢性稳定型心绞痛患者 - 加拿大心血管学会冠心病 2 级或 3 级- 符合条件的患者需有通过无创或血管造影确诊的心肌梗死或重大冠状动脉疾病详细记录的病史，并且症状支持慢性心绞痛的诊断或/和有心绞痛患者运动异常反应的历史或/和心电图变化。除了在十四天筛查期（-14 天）已被允许使用短效药

物硝酸甘油或 β -阻断剂或钙通道阻滞剂外，病人需要能够暂停先前治疗心绞痛的药物。符合条件的患者具有限制运动能力（如，标准布鲁斯协议中规定的最大运动耐受时间 TED 为 3 至 7 分钟），这应在在第-7 天和第 0 天的运动耐量基线筛选测试中被证实。为了确保这个平行组试验较小的个体差异，在耐量试验中两次试验的差异不能超过较长一次的 15%。经过第-7 天、第 0 天两次访视，符合条件的患者将随机入组。

参加试验的患者，随机分为以下三个治疗组：安慰剂组，低剂量组和高剂量组（0, 125mg 或 187.5mg，按照制备实施例十一的方法制备，每 12 小时服药一次（每天剂量为 0、250 或 375mg）），而同时服用的其它治疗心绞痛的药物将被停用，但可以按需求服用短效硝酸甘油和一种 β -阻断剂或钙通道阻滞剂。治疗时间为 8 周。

在双盲治疗期，患者在日记卡中要记录心绞痛发作频率与短效硝酸甘油的服用量。根据标准布鲁斯议定书运动耐量试验是在试验的第 28 天（峰，给药后 1-2 小时）、第 29 天（谷，用药后 11-13 小时）、第 56 天（峰）及第 57 天（谷）进行。

I.1.2 研究过程控制

II 期临床研究整个研究过程严格遵循 GCP 的要求。在药品分发到所有研究中心之前，完成了对研究者的培训，GCP 培训和各研究中心启动访视。在试验过程中，所有严重不良事件（SAE）报告必需经过伦理委员会（IRB）的审查和批准。由于并没有发生与试验药品及试验程序相关的 SAE，因此整个试验期间伦理委员会并没有什么相关的提议。所有的宣传材料，如传单，电视脚本和小册子，都需先通过伦理委员会同意，才能分发。所有愿意参加试验的病人需要签署知情同意书，并将其存档。CRO 公司的临床监察员完成了所有中心的监察工作。申办者也同 CRO 公司一起完成了对所有中心的实验过程访视以及对相关人员的培训。

I.1.3 确定样本大小

在假定运动耐量实验数据正态分布且个体间方差（SD）为 90 秒的情况下，每组需要入组 30 个可以评价的病人，把握度为 80%，以检测到在主要终点 187.5mg 本发明的药物组合物组和安慰剂组之间 TED 的 30 秒的差异。考虑到可能有 20%的脱落率，估计需要入组 36 个病人。

I.1.4 数据集分析

所有数据都二次录入到第三方的遵循 FDA CFR 21 的软件（DMsys 5.0 版）系统里。在数据管理员（Data Manager）的控制下，至少两个独立的数据输入人员，在数据锁定之前要对所有 CRF 审查，DCF 的查询，错误检查，数据清洗。数据审查委员会在数据锁定记录锁定之前要对所有有关排除于 ITT 或 PPT 分析集的病人的决定和理由进行双重审查。揭盲分为两步，第一步是数据锁定后组编码揭盲，按照盲底分成 A、B、C 三组以进行数据分析，第二步揭盲是明确 A、B、C 三组各代表什么治疗方法。

意向治疗（ITT）分析集：ITT 分析全集包括至少进行过一次运动耐量试验的病人。在表 1 中提供了两个被排除的病人。

表 1 在 ITT 分析集中被排除的受试者

编号	排除理由
101	1. 1 中心新购买的二手运动耐量试验机器没有正确设置运动耐量试验基线。临床监察员在第一个病人随机化后立刻发现了这个问题，运动耐量试验数据的结果无效。随后对机器的识读功能进行了调整，其他病人的数据未受影响。 2. 两次基线的差异>15%
707	没有心绞痛病史。这个受试者不是心绞痛患者，在基线检查和所有运动耐量试验试验中都没有出现胸痛或 ST 段下降。

符合方案 (PPT) 分析集: 符合方案数据集包含的病人都接受了 8 周的药物治疗, 没有违反研究方案, 没有服用禁用药物, 没有慢性阻塞性肺病。允许有数据丢失的病人包括在内。从 PPT 分析集排除的病人名单, 见表 2 和表 3。

表 2 由于基线偏差而在 PPT 分析集中排除的受试者

病人编号	排除理由	
	至少一次运动耐量试验基线 >7 分钟	两次基线的差异度>15%
101		√
103	√	
301	√	
303		√
308		√
310		√
311		√
405		√
412		√
415		√

表 3 由于服用禁用的伴随药物而被排除的受试者

病人编号	服用的禁用药物
103	美托洛尔 + 氨氯地平
105	有慢性阻塞性肺病病史
110	有慢性阻塞性肺病病史, 在 2009 年 9 月 9 日接受过一天雾化器 的治疗
115	卡维地洛+氨氯地平+雷诺嗪
308	有慢性阻塞性肺病病史
311	雷诺嗪
412	美托洛尔+氨氯地平
501	阿替洛尔 + 硝苯地平
502	没有明显的慢性阻塞性肺病症状, 但有可能性.
504	华法令
708	雷诺嗪
722	有慢性阻塞性肺病病史
1002	有慢性阻塞性肺病病史
1103	有慢性阻塞性肺病
1107	华法令
1108	氨氯地平+美托洛尔
1201	雷诺嗪
1501	络活喜+美托洛尔+雷诺嗪
1502	雷诺嗪

安全数据集: 安全性数据集包括至少一次服用试验药物的病人。

处理脱落或缺失值: 对于在第 57 天丢失数据的病人, 除了观察基线外, 我们把缺失值之前最近一次的观察数据来代替缺失值。在 ITT 分析集人群中, 15 个病人 (12.2%) 在没有进行第 57 天运动测试之前终止了试验研究, 在 A 组的 43 人中有 6 人、在 B 组的 37 人中有 3 人、在 C 组的 43 人中有 6 人。有 2 例患者的最终观察时间是在第 28 天, 4 例为第 56 天和 2 例为第 29 天。有 7 名患者在第 57 天的主要终点有丢失数据, 并被标记了 N/A, 因为他们只有运动耐力试验的基准线。

1.1.5 人口特征

约有 70% 的研究对象是平均年龄为 60 岁的白人。在基线水平, 治疗组间无明显的人口特征差异。人口统计及各病人基线特征见图 2、图 3 和表 4。

表 4 每个治疗组的人口统计学特征 (ITT 分析集)

特征	H(高剂量) (n=40)	L(低剂量) (n=40)	P(安慰剂) (n=35)	总计 (n) (n=115)
年龄, 均值 (SD) (岁)	62.15±9.16	60.68±9.77	60.09±8.64	61.01±9.19
年龄, 百分数 (%)				
≥60	23 (57.50)	24 (60.00)	18 (51.43)	65 (56.52)
<60	17 (42.50)	16 (40.00)	17 (48.57)	50 (43.48)
性别, n (%)				
男性	33 (82.50)	27 (67.50)	19 (54.29)	79 (68.70)
女性	7 (17.50)	13 (32.50)	16 (45.71)	36 (31.30)
种族, n(%)				
白人	31 (77.50)	27 (67.50)	24 (68.57)	82 (71.30)
黑人	2 (5.00)	5 (12.50)	6 (17.14)	13 (11.30)
亚洲	2 (5.00)	2 (5.00)	1 (2.86)	5(4.35)
其它	5 (12.50)	6 (15.00)	4 (11.43)	15(13.05)
身高 (m), 均值(SD)	1.74±0.12	1.70±0.11	1.69±0.10	1.71±0.11
体重 (kg), 均值(SD)	97.13±21.82	90.27±21.07	92.67±23.32	93.39±22.03
TED 基线, 均值(SD)	304.65±87.51	286.35±81.28	308.93±76.84	299.59±82.09

I.1.6 有效性结果

我们同时对 ITT 和 PPT 分析集进行了分析。本试验对疗效的评价没有进行中期分析, 因此不需要对 P 值进行数据调整。

根据标准的布鲁斯议定书, 主要疗效指标是比较治疗组和安慰剂组患者在治疗的第 4 周和第 8 周结束时, 药物在达到谷水平时 TED 的变化。用各中心混合数据的算术平均数和标准误来评价治疗参数。考虑到年龄、性别、和/或重量、饮食等综合因素的影响, 对治疗差异所采用的数据计算方法为数学均值 (标准误) 或最小二乘法分析 (LSM), 显著性为 0.05。

A) 主要疗效分析数据, 未经调整的

表 5 和表 6 用数学平均法分别总结了 ITT 和 PPT 分析集主要有效性变量

表 5 运动耐量试验 TED 改变的总结, 均值±标准误 (ITT 分析集)

访视	变量	H(高剂量) (n=40)	L(低剂量) (n=40)	P(安慰剂) (n=35)
第-7 天和 第 0 天	TED 基线 (秒)	307.25±12.89	284.73±12.31	312.28±12.63
第 28 天	TED (秒)	348.00±14.58	310.50±15.32	330.91±17.09
	相对于基线, 变化的均值*	43.35±9.73	24.15±8.01	21.99±10.56
	相对于安慰剂组的改善情况 (秒)**	21.36	2.16	N/A
第 29 天	TED (秒)	365.44±16.58	330.38±15.22	330.94±18.90
	相对于基线, 变化的均值*	62.21±10.62	41.47±10.06	22.01±12.08
	相对于安慰剂组的改善情况 (秒)**	40.19***	19.46	N/A
第 56 天	TED (秒)	368.38±19.42	343.76±16.82	352.85±18.63
	相对于基线, 变化的均值*	62.96±12.63	54.48±12.84	42.26±12.17
	相对于安慰剂组的改善情况 (秒)**	20.69	12.2	N/A
第 57 天	TED (秒)	370.76±18.36	341.33±15.25	352.66±19.18
	相对于基线, 变化的均值*	65.55±14.66	54.98±11.94	43.73±13.26
	相对于安慰剂组的改善情况 (秒)**	21.82	11.25	N/A

*第 1 步, 通过计算每个个体与基线之间的 TED 变化来计算出相对于基线的 TED 平均变化值, 第 2 步, 计算出该组于当日的平均值和标准误。

**相对于安慰剂组的改善数据是从治疗组的相应指标中减去在同一天安慰剂治疗组的平均值计算出来的。

*** P < 0.05, 具统计显著性。

在ITT分析集, 未进行第8周谷浓度运动试验就终止了试验的病人, 在高剂量组(187.5mg, b.i.d.)中有12名(27.9%), 低剂量组(125mg, b.i.d.)有9名(20.9%), 安慰剂组有4名(10.8%)。

表 6 运动耐量试验 TED 相对于基线的改变汇总, 平均值±标准误 (PPT 分析集).

访视	变量	H (高剂量) (n=26)	L (低剂量) (n=32)	C (安慰剂) (n=31)
第-7天和第0天	基线 TED (秒)	295.46 ± 17.29	292.59 ± 14.56	311.80 ± 14.28
第28天	TED (秒)	346.88 ± 19.66	314.28 ± 15.44	332.71 ± 18.83
	相对于基线, 变化的均值*	51.42 ± 12.68	21.69 ± 6.19	20.90 ± 11.33
	相对于安慰剂组的改善情况(秒)**	30.52	0.78	N/A
第29天	TED (秒)	360.00 ± 21.81	329.41 ± 16.46	335.00 ± 20.10
	相对于基线, 变化的均值*	64.54 ± 14.08	40.32 ± 10.06	23.19 ± 12.18
	相对于安慰剂组的改善情况(秒)**	41.34***	17.13	N/A
第56天	TED (秒)	360.48 ± 26.46	343.03 ± 17.91	353.29 ± 20.29
	相对于基线, 变化的均值*	62.90 ± 16.45	56.47 ± 14.06	48.53 ± 11.31
	相对于安慰剂组的改善情况(秒)**	14.37	7.93	N/A
第57天	TED (秒)	375.08 ± 26.70	343.56 ± 16.33	359.55 ± 20.16
	相对于基线, 变化的均值*	79.62 ± 20.96	50.97 ± 13.22	47.74 ± 13.63
	相对于安慰剂组的改善情况(秒)**	31.87	3.23	N/A

*第1步, 通过计算每个个体与基线之间的 TED 变化来计算出相对于基线的 TED 平均变化值, 第2步, 计算出该组于当日的平均值和标准误

**相对于安慰剂组的改善数据是从治疗组的相应指标中减去在同一天安慰剂治疗组的平均值计算出来的。

*** P < 0.05, 具统计显著性。

如表5和图4、图5: 对于符合ITT分析集的人群, 服用本发明的药物组合物治疗组(187.5mg或125mg, 一日两次)的病人, TED均值的改变要大于安慰剂组。高剂量本发明的药物组合物组(187.5mg, 一日两次)在峰、谷的改善显著高于低剂量本发明的药物组合物组(125mg, 一日两次), 支持药物的量效关系。PPT分析集也出现了类似的结果(表6、图6和图7), 显示出本发明的药物组合物在两个剂量水平的抗心绞痛作用。

B) 主要有效性数据分析, 根据年龄因素进行调整

TED的变化与基线值、体重、性别不呈正相关(图8a和8b)。据观察, 在ITT分析集中所有运动耐量试验访视中, TED的变化与年龄有相关性(图9)。

由于我们观察到年龄与TED改善之间相关性, 考虑到年龄的影响, 我们采用了线性混合效应的建模过程, 对治疗组和安慰剂组之间的统计学显著性用最小二乘法来进行计算(表7、表8和图10a-b。图10a-b表示ITT分析集人群分别在谷、峰浓度的TED值相对于基线改善的最小二乘法分析: 图10a表示ITT分析集人群在谷浓度的TED值相对于基线改善的最小二乘法分析; 图10b表示ITT分析集人群在峰浓度的TED值相对于基线改善的最小二乘法分析。)

表 7 运动耐量试验 TED 改善的最小二乘法分析, 平均值±标准误 (ITT 分析集)

TED 改变		B (高剂量) (n=40)	A (低剂量) (n=40)	C (安慰剂) (n=35)
第 28 天	TED 相对于基线的变化百分比 最小二乘法	45.40 (8.90)	23.55(8.88)	20.33 (9.50)
	新增改善 vs. 安慰剂(p-值)	25.07 (p=0.057)	3.22 (p=0.80)	--
第 29 天	TED 相对于基线的变化百分比 最小二乘法	63.74 (10.55)	41.31 (10.53)	20.49 (11.14)
	新增改善 vs. 安慰剂 (p-值)	43.25* (p=0.005)	20.81(p=0.18)	--
第 56 天	TED 相对于基线的变化百分比 最小二乘法	65.02 (11.84)	54.88 (11.82)	39.59 (12.36)
	新增改善 vs. 安慰剂 (p-值)	25.42(p=0.14)	15.28(p=0.37)	--
第 57 天 (LOCF)	TED 相对于基线的变化百分比 最小二乘法	67.03 (12.77)	54.70 (12.91)	42.31 (13.81)
	新增改善 vs. 安慰剂 (p-值)	24.71(p=0.19)	12.38(p=0.51)	--

P<0.05, 统计学显著

表 8 TED 改善的最小二乘法分析, 平均值±标准误 (PPT 分析集)

TED 改变		H (高剂量) (n=26)	L (低剂量) (n=32)	P (安慰剂) (n=31)
第 28 天	TED 相对于基线的变化百分比最小 二乘法	53.60(10.60)	21.36(9.52)	19.42(9.69)
	新增改善 vs. 安慰剂(p-值)	34.18* (p=0.02)	1.94 (p=0.89)	--
	TED 相对于基线的变化百分比最小 二乘法	21.13(4.12)	8.10(3.70)	6.53(3.77)
	新增改善 vs. 安慰剂百分比 (p-值)	14.60*(p=0.01)	1.57 (p=0.77)	--
第 29 天	TED 相对于基线的变化百分比最小 二乘法	66.35(12.67)	40.40(11.56)	21.60(11.60)
	新增改善 vs. 安慰剂 (p-值)	44.74* (p=0.01)	18.79 (p=0.25)	--
	TED 相对于基线的变化百分比最小 二乘法	24.87 (5.35)	15.59 (4.89)	6.85 (4.90)
	新增改善 vs. 安慰剂百分比 (p-值)	18.01* (p=0.015)	8.73 (p=0.21)	--
第 56 天	TED 相对于基线的变化百分比最小 二乘法	65.56(14.50)	56.35(13.19)	46.43(13.22)
	新增改善 vs. 安慰剂 (p-值)	19.13(p=0.33)	9.91(p=0.60)	--
	TED 相对于基线的变化百分比最小 二乘法	22.64(5.81)	23.47(5.28)	15.07(5.30)
	新增改善 vs. 安慰剂百分比 (p-值)	7.57 (p=0.34)	8.40 (p=0.26)	--
第 57 天 (LOCF)	TED 相对于基线的变化百分比最小 二乘法	82.94 (16.48)	50.47 (14.80)	45.47(15.07)
	新增改善 vs. 安慰剂 (p-值)	37.47(p=0.10)	5.00(p=0.81)	--
	TED 相对于基线的变化百分比最小 二乘法	30.87(6.57)	20.93(5.90)	15.68(6.00)
	新增改善 vs. 安慰剂百分比(p-值)	15.19(p=0.09)	5.24(p=0.53)	--

在 TED 的改善方面, 可以看出存在着明显的剂量效应关系, 即随着剂量的增加, 效果愈显著。例如, 在第 29 天, 与安慰剂组比较, 低剂量组和高剂量组分别提高了 19 秒及 45 秒。

在第 28 天和第 29 天, 高剂量治疗组比安慰剂组差异均具有统计学显著性意义。

C) 次要有效性数据的分析

次要有效性指标包括: 每周心绞痛发作频率 (Weekly Frequency of Angina, WFA)、每周

硝酸甘油服用量(Weekly Nitroglycerin Consumption, WNC)、出现 ST 段下降的时间(Time to ST Depression, TSTD)、出现心绞痛发作时间(Time to Chest Pain, TCP)、生活质量(Quality of Life, QoL)。心电图以及生化指标也作为探查性监测。

图 12a 和 12b 表明,与低剂量组(125mg, b.i.d.)和安慰剂组相比,高剂量组(187.5mg, b.i.d.)的降低平均心绞痛发作频率具有临床意义。图 13a 和 13b 表明在平均硝酸甘油的服用量上,两治疗组(187.5mg 及 125mg)与安慰剂组比较,在临床上显著的降低病人的服用剂量。平均基线每周心绞痛发作频率是 2.74 次/周,平均基线每周硝酸甘油服用量为 0.53mg/周。

在符合方案分析集 PPT 中,服用本发明的药物组合物的病人在心绞痛发作频率和硝酸甘油服用量上要比安慰剂组显著降低。在意向分析集 ITT 里,有 20 个病人服用本试验中禁忌同时服用的药,从而可能降低本发明的药物组合物的临床作用。图 11a-b 表示 PPT 分析集人群分别在谷、峰浓度的 TED 值相对于基线改善的最小二乘法分析:图 11a 表示 PPT 分析集人群在谷浓度的 TED 值相对于基线改善的最小二乘法分析;图 11b 表示 PPT 分析集人群在峰浓度的 TED 值相对于基线改善的最小二乘法分析。

从表 9、图 14 可知,与安慰剂组相比,本发明的药物组合物两剂量组在发生心绞痛的时间上(峰值和谷值)比基线有显著的增加,说明了本发明的药物组合物的抗心绞痛作用。

表 9 运动耐量试验中出现心绞痛发作的时间的变化,秒,平均值±标准误 (ITT 分析集)

治疗时间	H(高剂量)	L(低剂量)	P(安慰剂)
第 0 天	280.18±16.33 (n=25)	274.41±14.43 (n=23)	293.50±16.78 (n=26)
第 28 天	333.88±21.90 (n=17)	309.00±21.56 (n=18)	308.28±25.12 (n=18)
第 29 天	329.06±25.34 (n=15)	311.95±21.19 (n=19)	300.59±27.31 (n=17)
第 56 天	338.56±28.69 (n=16)	332.35±22.04 (n=17)	327.60±26.22 (n=15)
第 57 天	337.78±24.51 (n=18)	336.26±19.19 (n=23)	318.60±26.12 (n=20)

从表 10、图 15 可知,高剂量组(在谷值)与低剂量组在 ST 段下降的时间的变化上具有可比性。两治疗组与安慰剂组比较差异具有统计学意义,表明本发明的药物组合物的抗心肌缺血的作用。尽管在 n 值比较低时对 ST 段下降情况进行分析会降低结果的可靠性,但是这种趋势与主要终点的结果是一致的。

表 10 运动耐量试验中出现 ST 段下降 0.1mv 的时间,秒,平均值±标准误, (ITT 分析集)

治疗时间	H(高剂量)(n=40)	L(低剂量)(n=40)	P(安慰剂)(n=35)
第 0 天	295.18±19.34 (n=20)	261.29±19.77 (n=21)	288.81±21.23 (n=19)
第 28 天	309.00±39.08 (n=12)	300.15±24.53(n=13)	298.40±68.86 (n=5)
第 29 天	308.25±41.81 (n=12)	292.93±26.61 (n=14)	277.80±59.95 (n=5)
第 56 天	321.80±40.96 (n=10)	308.82±28.87 (n=11)	274.50±61.38 (n=4)
第 57 天	321.79±31.73 (n=19)	287.00±27.65 (n=18)	306.57±34.99 (n=7)

D) 生化指标和生活质量问卷的分析

使用西雅图问卷调查的生活质量改善评价,在治疗组和安慰剂组上差异没有统计学意义(如图 16)。

在本次试验中,生化标记物指标只是为了发现将来的临床试验或临床监测中有用的生化指标而作得探索性分析,我们并没有对各治疗组间进行统计差异分析。进行了生化标记物与主要终点指标以及次要终点指标的探索性模型分析,同时也进行了各时间、各剂量间以及各亚组之间生化指标变化的监测。

这些生化标记指标的平均值如下所示为我们提供了一些启示意义。

从图 17 可知,从第一次随访以来,两治疗组的 BNP 与安慰剂组比较有明显的下降。在

第 14 天, 与安慰剂组相比, 两治疗组的 LP-PLA2 的值有轻微的降低。随后在第 28 天两组本发明的药物组合物与安慰剂组相比 LP-PLA2 大幅下降 (图 18)。

然而, 生化指标彼此不相关, 也不与 TED 的基础值和在第 29 天、第 57 天的 TED 改变相关。无法建立相关性或预测性模型。因此, 用生化指标作为疗效评价有待证实。图 19 分析了生化指标和 ETT 变化的相关性。

1.1.7 分组试验

为了评价本发明的药物组合物的有效性是否在广泛的慢性心绞痛人群中保持一致, 我们对不同的分组进行了探索性的分析。年龄(<64.5 岁或≥64.5 岁)及 TED 基线(<300 秒或≥300 秒) 分别作为每个分组的纳入条件。

与年龄 <64.5 岁分组相比, 服用不同剂量本发明的药物组合物组中较大年龄病人的 TED 改善情况更明显, 值得注意的是, 安慰剂作用在<64.5 岁年龄组 (图 20a) 比≥64.5 岁组 (图 20b) 大得多 (图 20a-b 描述了不同年龄段人群 TED 值相对于基线的变化: 图 20a 表示年龄在小于 64.5 岁人群 TED 值相对于基线的变化; 图 20b 表示年龄大于或等于 64.5 岁人群 TED 值相对于基线的变化), 而≥64.5 岁组只有很小的或没有安慰剂作用, 或者甚至比基线水平更差。这种现象可能解释为年龄较大的人群, 健康情况比年轻人群可能更差, 因此他们仅靠安慰剂作用改善的余地更小。这些结果提示在这个研究中在主要终点本发明的药物组合物的治疗作用可能在老年人群更敏感。

相似地, 根据基线 TED 值健康情况相对较好的组 (基线≥300 秒), 其安慰剂作用比基线<300 秒的组更明显, 这些结果与根据年龄分组得出相同的结论 (图 21a): 在基线水平健康较差的病人, 其来自安慰剂的改善越不明显 (图 21b)。

1.1.8 治疗依从性评价

药物依从性评价显示: 至少漏服一粒胶囊的病人数量在三个组中分布相对平均 (图 22, 图 22 表示 ITT 分析集人群各剂量组漏服胶囊的人数), 依从性最差的是安慰剂组 (在高剂量组、低剂量组和安慰剂组中分别有 48%、45%和 63%的病人至少漏服一粒胶囊)。

这些结果可能提示: 在安慰剂组当病人服药后没有改善时, 病人就没有动力再服用药物。相反地, 高剂量组病人可能由于在治疗中获得了满意的反应, 病人可能会有更强的动机认真服用药物。当安慰剂组病人“尝试一下”4 周后没有什么效果, 安慰剂组病人缺失服用的大部分药物都发生在治疗的第二阶段的末期, 而高剂量组病人到试验的后期, 当他们通过治疗受益时, 服用药物剂量缺失的更少了, 这也进一步支持了我们的结论。

1.1.9 有效性总结

已经完成的 II 期临床试验, T89-005-003-US, 表明每天 2 次给予治疗剂量, 对主要终点指标 (第 4 周末, 第 8 周末谷值的运动耐量试验总时间) 有治疗性的改善。本发明的药物组合物 187.5mg 剂量组在第 29 天、第 57 天 (谷值) 与安慰剂组相比, 运动耐量试验改善有临床和统计学意义。

在运动耐量试验的耐受时间上, 存在着明显的剂效关系, 治疗 4 周后, 与安慰剂组相比, 低剂量组与高剂量组分别比基础值 (300 秒) 分别提高了 17 秒和 44 秒 (谷值)。治疗 8 周后, 安慰剂组的训练效果有所提高, 高低剂量组相对于安慰剂组变化为 28 秒, TED 的绝对值从第 28 天和第 29 天开始持续提高。

每个剂量组在第 4 周和第 8 周在谷值的 TED 改善比峰值大, 表明本发明的药物组合物最大药效与药物浓度之间存在时间延迟。由于本发明的药物组合物的抗心绞痛效果的作用机理相比硝酸甘油而言不同, 因此这种延迟是可以理解的。训练效应的可能性 (进行峰值运动耐量试验后的第二天进行谷值运动耐量试验试验后) 没有数据支持, 安慰剂组在峰和谷为相同的 TED。

上述结果不论是用意向分析集 (ITT) 还是符合方案分析集 (PPT) 分析, 结果为一一致

的。更重要的是，其他次要疗效指标：生活质量的改善、进行运动耐量试验中出现心绞痛发作的时间推迟、出现 ST 段下降的时间推迟、每周心绞痛发作频率下降、以及每周硝酸甘油服用量降低、生化标记物都一致地指向统一趋势，遵循着几乎相同的剂效关系以及临床和统计学意义。在任何情况下，一旦分析结果具有统计显著性，即证明样本量充分。因此，尽管上述结果是在每个治疗组只有大约 30 例病人的样本例数情况下得到的，但是这种强烈的组合证据和统计显著性排除了这些观察到的主要临床收益只是一种随机现象的任何可能性。

以上的结果在 ITT 分析集和 PPT 分析集都是一致的。不论是主要终点还是次要终点，以及不论第 4 周还是第 8 周，PPT 分析集中治疗组与安慰剂组之间的差别通常要大一些。

1.1.10 安全性结果

安全性分析的方式是“安全集（Safety Dataset）”，包括所有的至少进行一次药物治疗的病人。安全集中包括 123 个病人。表 11 中提供了病人的信息和服药情况。我们对不良事件发生的例数及不同阶段发生情况进行了分析。下表列出了出现严重不良事件（SAE）和/或导致病人提前停药的不良事件（AE）的病人。

表 11 不同组别服药情况（安全集）

信息	低剂量组	高剂量组	安慰剂
病人编号	42	44	38
男性（例）	28	37	21
女性（例）	13	7	17
平均年龄（岁）	60.5	61.7	61.0
服药情况			
第 1-14 天	1	1	0
第 15-28 天	2	4	1
> 第 28 天	38	39	37
平均服药天数	53.9	52.8	55.3

a) 安全性数据概述

在分析的 123 个病人中，经研究者判断在低剂量组有 51%（21/41 个），高剂量组有 61%（27/44）安慰剂组有 66%（25/38）的病人出现了不良事件。在这项临床试验中不良事件大多轻微，与试验药物无关。表 12 列出了所有的不良事件。其中，冠心病症状（包括呼吸急促，在胸闷，胸部疼痛/不适症状）和疼痛（颈，肩，背，肌肉发达，腿，胳膊，手，和牙痛），流感（发烧，流鼻涕，鼻窦拥塞，咳嗽）等不应被视为不良事件，但可作参考。此外，还有一些服药之前发生的不良事件。如果这些不良事件从 AE 列表中除去，那么 AE 病人的数量将显著减少。

与安慰剂组比较，没有明显证据表明本发明的药物组合物在第 14 天，第 4 周，第 8 周出现 QTc（QT 间期校正值）延长值；5 个 SAE 也与研究或药物不相关，其他的 AE 也很少，比较小，在临床研究之前就出现过，也很可能与治疗药物不相关（例如流感，牙痛，或胸痛），与安慰剂组交叉比较时，安慰剂组有同样的发生率。

表 12 每组不良事件率（安全集）

不良事件		低剂量组 事件	高剂量组 事件	安慰剂组 事件
整体	疲劳	3 (7.3%)	4 (9.1%)	5 (13.2%)
	疼痛（脖子、肩、背、肌肉、腿、胳膊、手、牙）	5 (12.2%)	3 (6.8%)	5 (13.2%)
	感冒（发烧、流涕、鼻窦充血、咳嗽）	4 (9.8%)	4 (9.1%)	0 (0%)
	过敏	1 (2.4%)	2 (4.5%)	0 (0%)
	身体感染	0 (0%)	1 (2.3%， 细菌感染)	1 (2.6%， 局部感染)
	充血	0 (0%)	0 (0%)	1 (2.6%)
	抽筋（身体和四肢）	1 (2.4%)	0 (0%)	0 (0%)
	体重增加	0 (0%)	0 (0%)	1 (2.6%)
	肿大	手	0 (0%)	1 (2.6%)
	麻木	脚趾	0 (0%)	0 (0%)
心脏系统	气短、胸痛、胸痛/不舒服*	5 (12.2%)	4 (9.1%)	9 (23.7%)
消化系统	动脉粥样硬化性心脏病	0 (0%)	1 (2.3%)	0 (0%)
	心房颤动	0 (0%)	1 (2.3%)	1 (2.6%)
	急性心肌梗死	1 (2.4%)	0 (0%)	0 (0%)
	CAD 恶化	0 (0%)	0 (0%)	1 (2.6%)
	心房扑动	0 (0%)	1 (2.3%)	0 (0%)
	异常心脏搏动	0 (0%)	2 (4.5%)	1 (2.6%)
	血管损害	0 (0%)	0 (0%)	1 (2.6%)
	消化不良	1 (2.4%)	1 (2.3%)	3 (7.9%)
呼吸系统	扁桃体炎	3 (7.3%)	0 (0%)	0 (0%)
	上呼吸道感染	1 (2.4%)	1 (2.3%)	1 (2.6%)
	支气管炎	0 (0%)	1 (2.3%)	0 (0%)
	血管紧张素转换酶抑制剂抑制咳嗽	0 (0%)	1 (2.3%)	0 (0%)
神经系统	眩晕	2 (4.9%)	3 (6.8%)	3 (7.9%)
	失眠	2 (4.9%)	1 (2.3%)	0 (0%)

	焦虑	1 (2.4%)	2 (4.5%)	0 (0%)
	面部潮红	0 (0%)	1 (2.3%)	0 (0%)
	头胀	0 (0%)	1 (2.3%)	0 (0%)
	困倦	0 (0%)	0 (0%)	1 (2.6%)
	做梦	1 (2.4%)	0 (0%)	0 (0%)
	头痛	1 (2.4%)	3 (6.8%)	4 (10.5%)
尿路系统	胆囊感染	1 (2.4%)	0 (0%)	0 (0%)
	泌尿道感染	0 (0%)	0 (0%)	1 (2.6%)
皮肤	瘙痒	0 (0%)	2 (4.5%)	0 (0%)
	疹	1 (2.4%)	1 (2.3%)	0 (0%)
	眼部瘙痒	0 (0%)	0 (0%)	1 (2.6%)
	间歇性亮视	1 (2.4%)	0 (0%)	0 (0%)
	视力模糊	1 (2.4%)	0 (0%)	0 (0%)
	间歇性耳鸣	0 (0%)	1 (2.3%)	0 (0%)
	肋骨青肿	1 (2.4%)	0 (0%)	0 (0%)
眼和耳	眼部瘙痒	0 (0%)	1 (2.3%)	0 (0%)
	间歇性亮视	0 (0%)	1 (2.3%)	0 (0%)
	视力模糊	0 (0%)	1 (2.3%)	0 (0%)
	间歇性耳鸣	0 (0%)	1 (2.3%)	0 (0%)
生物标志物	CRP 值过高	2 (4.9%)	1 (2.3%)	3 (7.9%)
	LP-PLA2 值增高	1 (2.4%)	1 (2.3%)	2 (5.3%)
	BNP 值增高	0 (0%)	2 (4.5%)	0 (0%)
实验室检测结果 异常值	白细胞酯酶升高	1 (2.4%)	0 (0%)	0 (0%)
	肌酐升高	0 (0%)	1 (2.3%)	1 (2.6%)
	血尿素升高	0 (0%)	1 (2.3%)	0 (0%)
	轻微肾外性氮血症	0 (0%)	1 (2.3%)	0 (0%)
	AST 升高	0 (0%)	2 (4.5%)	0 (0%)
	ALT 升高	0 (0%)	2 (4.5%)	0 (0%)
	eGFR 降低	0 (0%)	0 (0%)	2 (5.3%)
	(+++)尿蛋白	0 (0%)	0 (0%)	1 (2.6%)
	高血糖症	0 (0%)	1 (2.3%)	0 (0%)

率*就是每组发生不良事件的比率。低剂量组共有 41 人、高剂量组共有 44 人、安慰剂对照组共有 38 人。

三个组发生的不良事件程度大都为轻微或中等。只有三例严重不良事件。低剂量组有一例是糖尿病足溃疡（不相关）、高剂量组有一例头痛病人（不相关）、安慰剂对照组有一例剧烈胸痛的（不相关）。

本项研究中的病人有复杂的病史，进行性疾病和联合用药。根据判断，可能和治疗相关的 AE 包括：

➤低剂量组（5 例）：轻度头晕 1 例；轻度腹泻 1 例；轻度消化不良 1 例；轻度稀便 1 例；轻度腹胀 1 例。

➤在高剂量组（3 例）：轻度间歇性面部潮红、及头胀、头痛和悸动 1 例；轻度腹胀 1 例；轻度稀便 1 例。

➤安慰剂组（4 例）：轻度头痛、头晕 1 例；轻度便秘 1 例；轻度消化不良 1 例；轻度困倦 1 例。

安慰剂组、低剂量组和高剂量组中，有冠心病的症状（包括气短、胸闷、胸部疼痛或不适、心绞痛）的患者分别占到 23.7%，12.2%和 9.1%，分别表示 Dantonic[®]组和安慰剂组之间存在显著性差异，而与低剂量组和高剂量组存在轻微的差异。

b) 死亡、其他严重不良事件和其他重要不良事件

本发明的药物组合物 II 期临床试验在美国没有死亡病例发生。如表 13, 在临床研究显示的严重不良事件包括如下心血管症状 (胸痛, 房颤, 急性心肌梗死), 一例脚溃疡, 一例高血糖。在本发明的药物组合物组 (低, 高剂量) 严重不良事件是一例胸部疼痛, 一例房颤, 1 例急性心肌梗死, 一例足溃疡和一例高血糖。安慰剂组有两例严重不良事件的病人, 显示为胸部疼痛。

根据病史, 没有一例严重不良事件是与治疗相关的。严重不良事件的结果最终都很好 (1 例改善, 6 例彻底解决)。其中, 一位高剂量组病人的胸部疼痛和一例严重的足部溃疡为较重, 其他严重不良事件程度均为轻微或中度。有三个病人由于严重不良事件而撤出/提早终止了试验, 分别是高剂量组严重胸部疼痛 1 例, 低剂量组轻度脚部溃疡 1 例, 和安慰剂组中度胸痛 1 例。

总之, 在临床试验中严重不良事件主要是轻度, 中度。他们都与病人的病史有关, 而与本发明的药物组合物的治疗不相关。

表 13 报告的 SAE 总结

病人编号	诊断	严重程度	采取措施	结果	与研究相关性
104	胸痛综合症 (两次基线后, 未服药前)	严重	退出试验	完全解决	不相关
307	急性心肌梗塞	中等	无	完全解决	不相关
401	足溃疡 (糖尿病足病)	轻微	糖尿病足病入院治疗	有所改善	不相关
413	心房颤动	轻微	入院治疗	完全解决	不相关
806	胸痛综合症 (两次基线后, 未服药前)	中等	入院治疗	完全解决	不相关

安全性总结

II 期临床试验的不良事件大多轻微, 与治疗无关。相比于安慰剂组, Dantonic®组的 AEs 只对消化系统有轻度刺激性, 如腹胀的感觉。由于对血液循环的改善, 会出现轻微的面部潮红。我们的研究表明, 本发明的药物组合物是一种可以在临床中安全使用的药物。

在 18 个月的临床试验过程中, 所报告的 5 例严重不良事件都是与试验药物无关的。其他不良事件在所在疾病类别中或是很少发生或是预先存在 (如: 感冒、牙痛、胸痛)。试验药物 (本发明的药物组合物) 与安慰剂交叉相比, 不良事件发生率相同, 因此可以判断不良事件与治疗药物不相关。

1.1.11 心脏安全性

QT 间期和心率 HR 具有明显的相关性。QTc (QT 间期校正值) 使用 Frederica 的方法确定, 而且结果的 QTc 独立于 HR (图 23a、23b), 使用基线水平上两个 QTc 的值来确定 QTc 在第 2 周、第 4 周、第 8 周的平均变化 (表 14), 两个治疗组在治疗期间内没有出现 QTc 延长。

表 14 所有治疗组 QTc 随时间改变情况 (ITT 和 PPT 人群)

数据集	QTc 随时间的改变			
	组别	第 14 天	第 28/29 天	第 56/57 天
ITT 数据	高剂量组	1.68	-3.89	0.72
	低剂量组	0.56	0.19	0.14
	安慰剂组	2.98	-0.87	-2.44
PPT 数据	高剂量组	0.91	0.71	3.38
	低剂量组	0.66	0.69	0.04
	安慰剂组	2.70	-0.19	-2.56

附图说明

图 1 描述了 T89-005-0003-US 试验的流程。

图 2 提供了 ITT 分析集的人口统计和基线特征。

图 3 提供了 PPT 分析集的人口统计和基线特征。

图 4 描述了 ITT 分析集人群在谷浓度运动耐量试验中 TED 值的改变。

图 5 描述了 ITT 分析集人群在峰浓度运动耐量试验中 TED 值的改变。

图 6 表示 PPT 分析集人群在谷浓度运动耐量试验中 TED 值相对于基线的改变。

图 7 表示 PPT 分析集人群在峰浓度运动耐量试验中 TED 值相对于基线的改变。

图 8a-b 描述了 ITT 分析集人群不同时间段的不同 TED 基线水平的 TED 变化情况：图 8a 显示了第 29 天不同 TED 基线水平的 TED 变化情况；图 8b 显示了第 57 天不同 TED 基线水平的 TED 变化情况。

图 9 分析了 ITT 分析集人群 TED 变化与年龄的相关性。

图 10a-b 表示 ITT 分析集人群分别在谷、峰浓度的 TED 值相对于基线改善的最小二乘法分析：图 10a 表示 ITT 分析集人群在谷浓度的 TED 值相对于基线改善的最小二乘法分析；图 10b 表示 ITT 分析集人群在峰浓度的 TED 值相对于基线改善的最小二乘法分析。

图 11a-b 表示 PPT 分析集人群分别在谷、峰浓度的 TED 值相对于基线改善的最小二乘法分析：图 11a 表示 PPT 分析集人群在谷浓度的 TED 值相对于基线改善的最小二乘法分析；图 11b 表示 PPT 分析集人群在峰浓度的 TED 值相对于基线改善的最小二乘法分析。

图 12a-b 描述了 ITT 分析集人群和 PPT 分析集人群每周心绞痛发作次数相对于基线的平均变化：图 12a 描述了 ITT 分析集人群每周心绞痛发作次数相对于基线的平均变化；图 12b 描述了 ITT 分析集人群每周心绞痛发作次数相对于基线的平均变化。

图 13a-b 描述了 ITT 分析集人群和 PPT 分析集人群每周硝酸甘油服用量相对于基线的平均变化：图 13a 描述了 ITT 分析集人群每周硝酸甘油服用量相对于基线的平均变化；图 13b 描述了 PPT 分析集人群每周硝酸甘油服用量相对于基线的平均变化。

图 14 描述了 ITT 分析集人群谷浓度时运动耐量试验中出现心绞痛发作时间的改善。

图 15 描述了谷浓度时不同剂量组在运动耐量试验中出现 ST 段下降时间的改善。

图 16 描述了 ITT 分析集人群生活质量随时间的变化。

图 17 描述了 ITT 分析集人群 BNP 相对于基线变化的百分比。

图 18 描述了 ITT 分析集人群 Lp-PLA2 相对于基线变化的百分比。

图 19 分析了生化指标和 ETT 变化的相关性。

图 20a-b 描述了不同年龄段人群 TED 值相对于基线的变化：图 20a 表示年龄在小于 64.5 岁人群 TED 值相对于基线的变化；图 20b 表示年龄大于或等于 64.5 岁人群 TED 值相对于基线的变化。

图 21a-b 描述了不同基线水平人群 TED 值相对于基线的变化：图 21a 表示基线 < 300 秒人群 TED 值相对于基线的变化；图 21b 表示基线 ≥ 300 秒人群 TED 值相对于基线的变化。

图 22 表示 ITT 分析集人群各剂量组漏服胶囊的人数。

图 23a-b 分别分析了 ITT 分析集人群和 PPT 分析集人群基线 QTc 与心率的相关性：图 23a 表示 ITT 分析集人群基线 QT 与心率的相关性；图 23b 表示 PPT 分析集人群基线 QTc 与心率的相关性。

具体实施方式

通过以下实施例,可以更好地理解本发明,下述该实施例仅用于说明本发明而对本发明没有限制。

制备实施例一

配方用量

丹参 45.0g 三七 47.0g 冰片 0.1g
辅料聚乙二醇-6000 18g

制成 1000 粒滴丸

丹参、三七的提取

取经粗粉碎的丹参药材(45.0g)、三七药材(47.0g)至提取罐中,加上述生药 5 倍量水,煎煮 2 小时,滤过,于滤渣中加入 4 倍量水,煎煮 1 小时进行第二次提取,滤过,滤渣弃去,合并滤液。滤液减压浓缩至药液体积(L)与药材重量(Kg)比为 1:0.9-1.1,缓缓加入 95% (v/v) 的乙醇,使药液含醇浓度在 69-71% (v/v),静置 12 小时。取醇沉后药液的上清液,滤过,滤液回收乙醇,浓缩为相对密度为 1.32-1.40 的浸膏。

产品的制备

取上述浸膏和冰片,与聚乙二醇-6000 18g 混和均匀,加热至温度 85-90℃,化料 20-120 分钟后,移至罐温保持在 85-90℃的滴丸机滴罐中。药液滴至 7-8℃液体石蜡中,取出滴丸,除去液体石蜡,筛网选丸,即得。

产品的特征

产品性状为红棕-棕黑色圆珠状,大小均匀、色泽一致,气香、味苦。产品丸重为 25mg $\pm$ 15%/粒,直径 3.34 $\pm$ 15%mm。

制备实施例二

分别取 70.0g 丹参,13.7g 三七,粉碎,放入提取罐中,加入上述生药 5 倍量的水,提取 2 小时,过滤,收集初滤液。药渣加入 4 倍量水,煎煮 1 小时,滤过,与第一次提取的滤液混合,减压浓缩,直至溶液体积(L)与生药质量(Kg)的比为 1:0.9-1.1。加入 95% (v/v) 的乙醇直至含醇量至 69-71% (v/v),静置 12 小时,滤过。滤液浓缩成相对密度为 1.32-1.40 的浸膏。

上述浸膏与 0.8g 冰片和 15.5g 聚乙二醇 6000 混合,85℃加热,混合 30 分钟,转移到滴丸机中,80℃保温,滴入 7℃的液体石蜡中,取出滴丸,除去液体石蜡,即得。

滴丸为红褐色丸剂,大小均匀,光滑,气香,微苦。丸重为 25mg $\pm$ 15%,直径为 3.34 $\pm$ 15% mm。

制备实施例三

分别取 96.0g 丹参,1.0g 三七,3.0g 冰片和 20g 聚乙二醇 6000。提取方法同制备实施例一;除下列参数外,滴丸机温度 64℃,液体石蜡温度为 0℃,采用制备实施例一的方法进行滴丸的制备。

滴丸为红褐色丸剂,大小均匀,光滑,气香,微苦。丸重为 25mg $\pm$ 15%,直径为 3.34 $\pm$ 15% mm。

制备实施例四

丹参和三七浸膏 18g (按制备实施例一的方法制备),冰片 1.2g,乳糖醇 45g,预胶化淀粉 12g。

将乳糖醇和预胶化淀粉充分混匀,放入滴丸滴制装置中,加入丹参和三七浸膏、冰片,

充分搅匀，水浴加热，至熔融，水浴温度为 83℃。在 70℃保温下将熔融物以 35 滴/分钟的速度滴入温度为 0℃的甲基硅油冷却液中，待成型后用吸纸吸去粘附在滴丸表面的甲基硅油，低温干燥即得。结果表明，所制得的滴丸圆整、大小均匀、色泽一致、无粘连现象。按中国药典 2000 年版崩解时限方法项下进行测定，结果不加挡板平均 3.96 分钟通过筛网，此崩解时限符合药典规定。

制备实施例五

丹参和三七浸膏 22g（按制备实施例一的方法制备），冰片 1.5g，乳糖醇 40g，阿拉伯胶 15g。将处方中乳糖醇和阿拉伯胶充分混匀，放入滴丸滴制装置中，加入丹参和三七浸膏、冰片，充分搅匀，水浴加热，至熔融，水浴温度为 85℃。在 64℃保温下将熔融物以 40 滴/分钟的速度滴入温度为 4℃的液体石蜡冷却液中，待成型后用吸纸吸去粘附在滴丸表面的液体石蜡，低温干燥即得。结果表明，所制得的滴丸圆整、大小均匀、色泽一致、无粘连现象。按中国药典 2000 年版崩解时限方法项下进行测定，结果不加挡板平均 4.25 分钟通过筛网，此崩解时限符合药典规定。

制备实施例六

按照通常制法，取丹参和三七浸膏 18g（按制备实施例一的方法制备），冰片 1.2g，微晶纤维素 40g，滑石粉 0.5g 和适量的 3%聚乙烯吡咯烷酮的乙醇溶液制成片剂。

制备实施例七

按照通常制法，取丹参和三七浸膏 18g（按制备实施例一的方法制备），冰片 1.2g，凝胶 50g 和甘油 10g 制成胶囊剂。

制备实施例八

按照通常制法，取丹参和三七浸膏 18g（按制备实施例一的方法制备），冰片 1.2g，硬酯酸镁 30g、淀粉 15g 和适量的 3%聚乙烯吡咯烷酮的乙醇溶液制成颗粒剂。

制备实施例九

按照常规制法，取丹参和三七浸膏 18g（按制备实施例一的方法制备），冰片 1.2g，微晶纤维素 35g，淀粉 10g 和适量的 3%聚乙烯吡咯烷酮的乙醇溶液制成丸剂。

制备实施例十

取丹参三七提取物（按照实施例十一的方法制备）600g，冰片 5g，以及 PEG-6000 基质辅料 2000g。先将 PEG-6000 加入化料罐中，加热至 90℃，预先熔融，再加入丹参三七提取物，混合均匀成液体。调节气动振动滴头的振动频率为 50 Hz，保温室采用蒸汽夹套保温，温度控制 80℃，由气泵通过管路向化料罐中送气，使已熔化均匀的上述液体向滴头流入并从滴头底部滴出到冷却管道内，冷却管道与地面垂直；启动冷气，使冷却温度达到-20℃，冷却空气进口与水平面的夹角为 45°，并使冷气在冷却管道内循环流动，使从滴头滴出的药液滴在冷却管道内冷却凝固成固态滴丸，并从冷却管道下端的出口流落到收集桶内（中国专利申请 200710060640.1 实施例 1 的方法）。

制备实施例十一

配方用量

丹参 373g	三七 73g	冰片 5.0g
---------	--------	---------

辅料聚乙二醇-6000 182.5g

制成 1000 粒胶囊

丹参、三七的提取

称取经粉碎的丹参和三七药材至提取罐中，加丹参和三七药材 5 倍量 0.45% (w/w) 碳酸氢钠溶液，煎煮 2 小时，滤过，于滤渣中加入 4 倍量水，煎煮 1 小时进行第二次提取，滤过，滤渣弃去，合并滤液。滤液减压浓缩至药液体积 (L) 与药材重量 (Kg) 比为 1:0.9-1.3，缓缓加入 95% (v/v) 的乙醇，使药液含醇浓度在 70% (v/v)，静置 12-24 小时。取醇沉后药液的上清液，滤过，滤液回收乙醇，浓缩为相对密度为 1.32-1.40 的浸膏 62.5g。

产品的制备

取上述浸膏和冰片，与聚乙二醇-6000 混和均匀，加热至温度 85℃，化料 30 分钟后，移至罐温保持在 90℃的滴丸机滴罐中。药液滴至 10℃液体石蜡中，取出滴丸，除去液体石蜡，筛网选丸，胶囊灌装即得。

产品的特征

产品性状为胶囊剂，内容物为红棕-棕黑色圆珠状，大小均匀、色泽一致，气香、味苦。胶囊装量 250mg±15%/粒。

权利要求书

1. 由下述中药组合物在制备用于冠心病二级预防的药物中的用途, 其中所述中药组合物包括丹参三七浸膏和冰片, 其中, 丹参三七浸膏和冰片之间的重量比为 (8-15) :1, 其中, 丹参三七浸膏的重量为折合成干重后的重量。
2. 根据权利要求 1 的用途, 其中所述的冠心病的二级预防是心绞痛型冠心病的二级预防。
3. 根据权利要求 2 的用途, 其中所述的冠心病的二级预防是稳定型心绞痛型冠心病的二级预防。
4. 根据权利要求 3 的用途, 其中所述的冠心病的二级预防是指增加稳定型心绞痛型冠心病患者的运动耐力。
5. 根据权利要求 3 的用途, 其中所述的冠心病的二级预防是指延长稳定型心绞痛型冠心病患者的总运动时间。
6. 根据权利要求 3 的用途, 其中所述的冠心病的二级预防是指使诱发的稳定型心绞痛型冠心病患者出现 ST 段压低的时间推迟或延长。
7. 根据权利要求 3 的用途, 其中所述的冠心病的二级预防是指使诱发的稳定型心绞痛型冠心病患者出现心绞痛发作的时间推迟或延长。
8. 根据权利要求 3 的用途, 其中所述的冠心病的二级预防是指减少稳定型心绞痛型冠心病患者心绞痛发作的频率。
9. 根据权利要求 3 的用途, 其中所述的冠心病的二级预防是指减少稳定型心绞痛型冠心病患者硝酸甘油的用量。
10. 根据权利要求 3 的用途, 其中所述的冠心病的二级预防是指提高稳定型心绞痛型冠心病患者的生活质量。
11. 根据权利要求 3 的用途, 其中所述的中药组合物和 β -受体阻断剂合用。
12. 根据权利要求 1 的用途, 其中所述的冠心病的二级预防是指逆转下述生化指标的升高: B-型利钠肽、C-反应蛋白、脂蛋白磷脂酶 A2 和同型半胱氨酸。
13. 根据权利要求 1 的用途, 其中所述的冠心病二级预防是指减少严重血管事件的发生或复发。
14. 根据权利要求 13 的用途, 其中所述的严重血管事件是指死亡。
15. 根据权利要求 13 的用途, 其中所述的严重血管事件是指心肌梗塞。
16. 根据权利要求 13 的用途, 其中所述的严重血管事件是指缺血性休克。
17. 根据权利要求 13 的用途, 其中所述的严重血管事件是指需要冠状动脉搭桥手术、经皮冠状动脉成形术和心血管造影的情况。
18. 根据权利要求 13 的用途, 其中所述的中药组合物和抗血小板药合用。
19. 根据权利要求 18 的用途, 其中的抗血小板药是阿司匹林。
20. 根据权利要求 1-19 的任一项所述的用途, 其中所述的中药组合物包括丹参三七浸膏和冰片, 其中, 丹参三七浸膏和冰片之间的重量比优选为 (9-10) :1, 其中丹参三七浸膏的重量为折合成干重后的重量。
21. 根据权利要求 20 的用途, 其中所述的中药组合物中丹参三七浸膏由丹参和三七药材同时提取获得, 起始原料丹参和三七的重量比为 (3-7) :1。
22. 根据权利要求 21 的用途, 其中起始原料丹参和三七的重量比为 (4-6) :1。
23. 根据权利要求 22 的用途, 其中起始原料丹参和三七的重量比为 5:1。
24. 根据权利要求 23 的用途, 其中所述的中药组合物中丹参三七浸膏是用弱碱水溶液提取的。
25. 根据权利要求 24 的用途, 其中, 所述的中药组合物制备中, 丹参三七浸膏的制备方法包括如下步骤:

(1) 称取经粉碎的丹参和三七药材，一起用水或弱碱水溶液提取 2-3 次，每次加水的重量或弱碱水溶液的重量为药材重量的 4-8 倍，提取液滤过，合并滤液，并将滤液适当浓缩；

(2) 在浓缩液中加入高浓度乙醇，使乙醇浓度为 50-85% (v/v)，静置进行沉淀，上清液滤过，滤液回收乙醇，浓缩为所述浸膏。

26. 根据权利要求 25 的用途，其中，所述的中药组合物制成滴丸制剂，该滴丸制剂由上述的中药组合物和基质辅料组成，其中，制备滴丸剂的基质辅料是聚乙二醇-6000，所述的中药组合物和基质辅料的重量之比是 (0.2-0.8) :1。
27. 根据权利要求 26 的用途，其中，所述的中药组合物制成滴丸制剂，该滴丸制剂由上述的中药组合物和基质辅料组成，其中，制备滴丸剂的基质辅料是聚乙二醇-6000，所述的中药组合物和基质辅料的重量之比是 (0.29-0.7) :1。
28. 根据权利要求 27 的用途，其中，所述的中药组合物制成滴丸制剂，该滴丸制剂由上述的中药组合物和基质辅料组成，其中，制备滴丸剂的基质辅料是聚乙二醇-6000，所述的中药组合物和基质辅料的重量之比是 (0.5-0.6) :1。