

· 临床论著 ·

宽胸气雾剂改善冠心病心绞痛患者运动能力的研究

林淼洋¹ 林沛琪¹ 吴炳鑫¹ 陈可冀² 徐丹苹^{3, 4}

摘要 目的 观察宽胸气雾剂对冠心病心绞痛患者运动能力的影响。**方法** 将 18 例冠心病心绞痛患者随机分为试验组 (12 例) 及对照组 (6 例), 对照组接受常规康复治疗, 试验组在常规康复治疗基础上使用宽胸气雾剂 40 天 (2 揲/次, 每日 3 次)。比较两组患者治疗前后的最大摄氧量最大值/预计值 % ($\%VO_{2max}$)、西雅图心绞痛量表评分 (SAQ)、胸痛视觉模拟评分 (VAS)、退伍军人特定活动问卷评分 (VSAQ)、生活质量量表 (SF-36), 并记录随访 60 天运动天数。**结果** 两组均无脱落, 试验组 12 例、对照组 6 例均纳入统计分析。与本组治疗前比较, 试验组治疗 40 天 $\%VO_{2max}$ 和 SF-36 升高, 治疗 20、40 天 SAQ 中心绞痛稳定状态、心绞痛发作情况及 VSAQ 升高, VAS 降低 ($P<0.05$); 对照组治疗 40 天 $\%VO_{2max}$ 和 SF-36 升高, 治疗 20、40 天 SAQ 心绞痛稳定状态升高 ($P<0.05$)。与对照组同期比较, 试验组治疗 40 天 $\%VO_{2max}$ 和 SF-36 升高, 治疗 60 天运动天数增加 ($P<0.05$)。**结论** 宽胸气雾剂可改善冠心病心绞痛患者的运动能力、心肺功能和生活质量。中国临床试验注册中心注册 (No. ChiCTR2000030712)。

关键词 宽胸气雾剂; 心绞痛; 冠心病; 运动康复; 中成药

Efficacy of Kuanxiong Aerosol on Exercise Capacity in Coronary Heart Disease Angina Pectoris

Patients LIN Miao-yang¹, LIN Luo-qi¹, WU Bing-xin¹, CHEN Ke-ji², and XU Dan-ping^{3, 4} 1 The Second Clinical Medical College, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou (510000); 2 Cardiovascular Diseases Center, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100091); 3 Department of Traditional Chinese Medicine, The Eighth Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, Guangdong (518000); 4 Postdoctoral Research Station, Institute of Integrative Chinese and Western Medicine, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou (350122)

ABSTRACT Objective To observe the effect of Kuanxiong Aerosol on exercise capacity in coronary heart disease (CHD) angina pectoris (AP) patients. **Methods** Totally 18 CHD AP patients were randomly assigned to experimental group (12 cases) and control group (6 cases). The control group received conventional rehabilitation treatment, and Kuanxiong Aerosol was given for 40 days (2 puds/time, 3 times per day) in addition to conventional rehabilitation treatment in the experimental group. The changes of maximum oxygen uptake/predicted value % ($\%VO_{2max}$), Seattle Angina Questionnaire (SAQ), Visual Analogue Scale (VAS), Veterans Specific Activity Questionnaire (VSAQ), and Short Form 36 Health Survey Questionnaire (SF-36) were measured in 2 groups before and after treatment, the exercise days were recorded in 60-day follow-up. **Results** There was no dropout in both groups, and the statistical analysis included 12 cases in experimental group and 6 cases in control group. Compared with baseline, $\%VO_{2max}$ and SF-36 increased in 40-day treatment, anginal stability, anginal frequency in the SAQ and VSAQ increased, VAS decreased in 20-day and 40-day treatment in experimental group ($P<0.05$). The $\%VO_{2max}$ and SF-36 increased in 40-day treatment, SAQ anginal stability increased in 20-day and 40-day treatment in control group ($P<0.05$). Compared with control group in the same time, $\%VO_{2max}$ and SF-36 increased in 40-day treatment, number of exercise days increased in 60-day follow-up in experimental group ($P<0.05$). **Conclusion** Kuanxiong

作者单位: 1. 广州中医药大学第二临床医学院 (广州 510000); 2. 中国中医科学院西苑医院心血管病中心 (北京 100091) 3. 中山大学第八附属医院中医科 (深圳 518000); 4. 福建中医药大学中西医结合博士后流动站 (福州 350122)

通讯作者: 徐丹苹, Tel: 0755-83982222, E-mail: xudanping@hotmail.com

DOI: 10. 7661/j. cjim. 20230306.094

Aerosol can improve the exercise capacity, cardiopulmonary function and quality of life in CHD AP patients. Chinese Clinical Trial Registry (No. ChiCTR2000030712).

KEYWORDS Kuanxiong Aerosol; angina pectoris; coronary heart disease ; exercise rehabilitation; Chinese patent medicine

据《中国心血管健康与疾病报告 2020》显示,目前我国冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)患病率仍处于持续上升趋势,2018 年我国心血管疾病死亡率仍居首位^[1]。尽管经皮冠状动脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)可降低病死率,但仍有 50% 的冠心病患者在完全血运重建后仍反复发作心绞痛^[2, 3],严重影响其预后及生活质量,其机制可能与冠脉痉挛、冠脉微循环障碍和心理因素相关^[4-6]。

宽胸气雾剂是一种中药气雾剂,可经舌下黏膜吸收,迅速缓解心绞痛。研究证明,其在缓解心绞痛疗效不亚于硝酸甘油,且不良反应少^[7-9]。既往研究也发现宽胸气雾剂可以提高冠心病心绞痛患者的运动耐受性^[10]。本研究通过心肺运动试验(cardiopulmonary exercise testing, CPX)和相关量表评估,进一步探讨宽胸气雾剂对冠心病心绞痛患者运动能力的影响。

资料与方法

1 诊断标准 冠心病诊断标准参考 2018 年发布的《冠心病合理用药指南》^[11],即冠脉造影提示至少有 1 支主要冠脉或其分支内径狭窄程度 $\geq 50\%$ 。

2 纳入标准 (1)符合诊断标准,存在稳定型劳力性心绞痛,可完成 CPX;(2)年龄 18~75 岁,性别不限;(3)西雅图心绞痛量表(Seattle Angina Questionnaire, SAQ)^[12]的心绞痛发作情况评分 ≤ 80 分;(4)最大摄氧量的最大值/预计值%(percent achieved of predicted maximal oxygen uptake, %VO_{2max}) $<84\%$;(5)受试者自愿签署知情同意书。

3 排除标准 (1)合并严重心肺功能不全、肝肾功能不全、脑卒中、精神异常等严重疾病者;(2)高血压病未控制(收缩压 >180 mmHg 或舒张压 >100 mmHg)者;(3)妊娠或哺乳期妇女;(4)30 天内曾参与其他临床研究;(5)已知或怀疑对宽胸气雾剂药物成分过敏者。

4 一般资料 筛选 2019 年 12 月—2020 年 5 月于广东省中医院就诊的冠心病心绞痛患者 23 例,纳入 18 例,使用 Excel 软件自动生成随机数表,将随机数从小至大排序,按 2:1 的比例,前 12 位进入试验组,后 6 位进入对照组。本研究未实施盲法两组患者年龄、身高、体重、收缩压、舒张压、心率、外周血氧饱和度、筛选期心绞痛发作情况评分及 %VO_{2max} 比较,差异无统计学意义($P>0.05$),试验组男性患者比例(67%)高于对照组男性患者比例(17%, $P<0.05$),见表 1。本研究已在中国临床试验注册中心注册(No. ChiCTR2000030712),经广东省中医院伦理委员会批准(No. BF2019-203-01)。

5 治疗方法 所有受试者接受常规康复治疗,入组当天,依据 CPX 的无氧阈心率制定个性化运动处方(运动类型:步行;运动强度:无氧阈心率 ± 5 次/分;运动频率:1 次/天;运动时长:30 min/天),要求所有受试者每日依据运动处方进行运动康复,并佩戴远程心电记录仪(深圳中瑞奇电子科技有限公司,型号:DL-191)进行运动,填写运动记录表,治疗 60 天。试验组加用宽胸气雾剂(每日 3 次,2 揿/次;组成:檀香油、萆薢油、细辛油、高良姜油、冰片,杭州苏泊尔南洋药业有限公司生产,批号:No.Z20163023),治疗 40 天。分别于治疗前

表 1 两组患者基线资料比较

项目	试验组 (12 例)	对照组 (6 例)	P 值
男性 [例 (%)]	8 (67)	1 (17)	0.046
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	59.83 \pm 7.71	65.17 \pm 7.41	0.181
身高 (cm, $\bar{x} \pm s$)	163.42 \pm 6.40	158.17 \pm 5.49	0.106
体重 (kg, $\bar{x} \pm s$)	68.84 \pm 11.52	60.00 \pm 4.16	0.091
收缩压 (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	129.33 \pm 18.20	143.00 \pm 8.44	0.103
舒张压 (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	78.25 \pm 8.44	76.67 \pm 9.50	0.723
心率 (次/分, $\bar{x} \pm s$)	76.50 \pm 10.00	75.00 \pm 13.22	0.790
外周血氧饱和度 [%, $\bar{x} \pm s$, IM (IQR)]	97.46 \pm 1.20	98.00 (95.75-98.25)	0.495
心绞痛发作情况评分 [分, IM (IQR)]	80.00 (70.00-80.00)	80.00 (67.50-80.00)	0.775
%VO _{2max} (% , $\bar{x} \pm s$)	54.54 \pm 12.43	59.20 \pm 13.05	0.492

(入组当天)、治疗 20 天(第 20 ± 2 天)、治疗 40 天(第 40 ± 2 天)评价相关指标,并于治疗 60 天进行随访。

6 观察指标及检测方法

6.1 主要疗效指标 以 %VO_{2max} 评价受试者心肺适能,生活质量量表 (Short Form 36 Health Survey Questionnaire, SF-36) [13] 评价生活质量改善程度。

6.2 次要疗效指标 以 SAQ 评价冠心病心绞痛患者生存质量、疼痛视觉模拟评分 (Visual Analogue Scale, VAS) [14] 评价受试者心绞痛主观疼痛程度、退伍军人特定活动问卷评分 (Veterans Specific Activity Questionnaire, VSAQ) [15] 评价患者的耐受运动量水平。记录患者运动天数。

7 统计学方法 采用软件 R3.6.1 进行数据统计和分析,使用 Shapiro-Wilk 检验计量数据正态性,符合正态分布数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 *t* 检验,非正态分布数据用中位数 (四分位距) [*M* (*IQR*)] 表示,组间比较采用曼-惠特尼 *U* 检验,计数资料采用例数 (百分比) 进行描述,组间比较采用卡方检验, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1 病例流程图 (图 1) 两组均无脱落, 试验组 12 例、对照组 6 例均纳入统计分析。

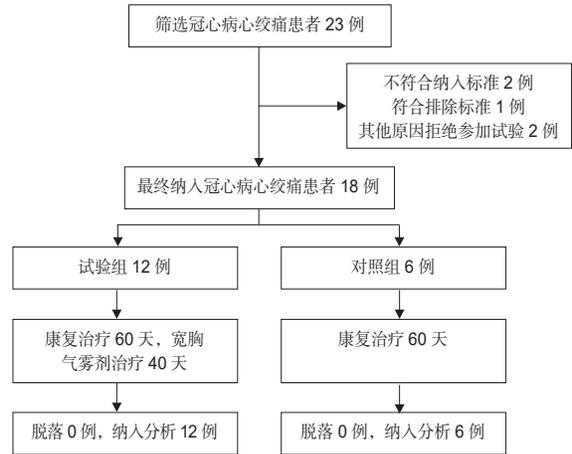


图 1 病例流程图

2 两组主要疗效指标比较 (表 2) 与本组治疗前比较, 两组治疗 40 天 %VO_{2max} 和 SF-36 升高 (*P* < 0.05)。与对照组同期比较, 试验组治疗 40 天 %VO_{2max} 和 SF-36 升高 (*P* < 0.05)。

3 两组次要指标指标比较 (表 3、4) 与本组治疗前比较, 试验组治疗 20、40 天 SAQ 中心绞痛稳定状态、心绞痛发作状况及 VSAQ 升高, VAS 降低 (*P* < 0.05), 对照组治疗 20、40 天 SAQ 心绞痛稳定状态升高 (*P* < 0.05)。与对照组同期比较, 试验组治疗 60 天运动天数增加 (*P* < 0.05)。

表 2 两组患者 %VO_{2max} 和 SF-36 比较 [$\bar{x} \pm s / M (P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	时间	%VO _{2max} (%)	SF-36 (分)
试验	12	治疗前	55.08 ± 12.82	120.40 (117.15, 122.65)
		治疗 20 天	64.92 ± 15.63	121.46 ± 9.19
		治疗 40 天	76.00 ± 13.23* [△]	129.40 (125.1, 130.99)* [△]
对照	6	治疗前	57.33 ± 12.53	118.58 (110.15, 122.24)
		治疗 20 天	62.83 ± 11.48	119.63 ± 7.21
		治疗 40 天	64.33 ± 9.22*	123.45 (116.35, 124.47)*

注: 与本组治疗前比较, **P* < 0.05; 与对照组同期比较, [△]*P* < 0.05

表 3 两组相关量表评分比较 [分, $\bar{x} \pm s / M (P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	时间	SAQ					VAS	VSAQ
			躯体活动受限程度	心绞痛稳定状态	心绞痛发作状况	治疗满意程度	疾病的认知程度		
试验	12	治疗前	75.60 ± 11.90	39.60 ± 12.9	71.70 ± 11.93	75.00 (73.44, 81.25)	49.31 ± 19.93	4.50 (4.00, 5.00)	2.50 (2.00, 3.25)
		治疗 20 天	76.70 ± 12.45	75.00 ± 10.70*	80.80 ± 11.65*	75.52 ± 9.02	50.00 (47.92, 68.75)	3.83 ± 0.83*	3.50 (3.00, 4.00)*
		治疗 40 天	80.00 (77.22, 82.78)	81.20 ± 11.30*	91.70 ± 5.77*	75.52 ± 9.02	61.11 ± 15.21	4.00 (3.00, 4.00)*	4.00 (3.75, 5.00)*
对照	6	治疗前	68.50 ± 9.68	37.50 ± 13.70	75.00 ± 8.37	68.75 (68.75, 73.44)	43.06 ± 8.19	4.00 (3.25, 4.75)	2.50 (2.00, 3.75)
		治疗 20 天	69.30 ± 9.47	75.00 ± 10.70*	81.70 ± 7.53	69.79 ± 8.31	45.83 (41.67, 50.00)	3.33 ± 0.51	2.50 (2.00, 3.75)
		治疗 40 天	74.44 (64.44, 77.78)	70.80 ± 10.20*	85.00 ± 8.37	69.79 ± 8.31	48.61 ± 9.74	3.00 (3.00, 3.75)	4.00 (3.25, 4.75)

注: 与本组治疗前比较, **P* < 0.05

表 4 两组运动天数比较 (天, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	运动天数
试验	12	治疗 20 天	18.58 ± 1.62
		治疗 40 天	37.83 ± 2.48
		治疗 60 天	57.50 ± 4.42*
对照	6	治疗 20 天	18.67 ± 1.97
		治疗 40 天	34.83 ± 4.26
		治疗 60 天	48.17 ± 8.11

注:与对照组同期比较, * $P < 0.05$

讨 论

本研究纳入 18 例患者,其中试验组与对照组之间的性别比例存在差异。虽然不同性别的心血管风险和运动能力存在差异,但结果显示两组患者基线的心绞痛发作情况得分及 $\%VO_{2max}$ 无明显差异,表明试验组和对照组在心绞痛和运动耐受性方面无差异,具有可比性。

最大摄氧量 (maximal oxygen uptake, VO_{2max}), 指在运动期间,当心肺功能和肌肉利用氧的能力达到极限水平时,单位时间内所能摄取的氧气量。它是决定运动耐力的主要因素之一^[16, 17]。2016 年,美国医学界将心肺适能 (cardiorespiratory fitness, CRF) 列为临床生命体征之一,即在长时间体育锻炼中,身体将氧气从血液输送到肌肉的能力,而 VO_{2max} 是评价 CRF 的重要指标。由于 VO_{2max} 受年龄、性别和体重的影响,许多研究人员认为经过年龄、性别、体重校正后的 $\%VO_{2max}$ 更具优越性,对于手术并发症预后等预测更有价值^[18, 19]。Stelken AM 等^[20] 曾对 181 例缺血性和扩张型心肌病患者进行回顾性研究,发现与 VO_{2max} 相比, $\%VO_{2max}$ 能更好地对患者进行危险分层,是心源性死亡的重要预测因子。因此本研究使用 $\%VO_{2max}$ 作为评价心肺适能的主要指标。

运动康复是心脏康复的核心部分^[21]。大量研究表明,运动康复可以提高冠心病心绞痛患者的运动能力,改善其运动后的副交感神经功能,降低心血管病死率和再住院率^[22-24]。然而,许多冠心病心绞痛患者对运动康复缺乏认识,害怕猝死,参与度低,依从性差,导致大多数冠心病心绞痛患者无法从运动康复中获益^[25, 26]。

研究表明,采用宽胸气雾剂治疗组在治疗第 20 天时 $\%VO_{2max}$ 和 SF-36 改善虽优于对照组,但组间差异无统计学意义,而第 40 天时差异具有统计学意义,说明冠心病心绞痛患者在接受宽胸气雾剂治疗时,坚持 40 天或以上治疗可提高患者的心肺适能及生活质量。次要疗效指标方面,宽胸气雾剂对心绞

痛稳定状态及心绞痛发作状况也有改善作用,虽与对照组无明显差异,但 40 天时二者的改善程度与对照组相比呈分离趋势,造成这一结果的原因可能与样本量较小或随访周期较短相关。运动处方的制定主要依据无氧阈心率,产生的运动强度被视为中等强度活动^[27]。本试验中,患者的目标心率设为无氧阈心率 ± 5 次/分,当运动心率超过或低于该心率范围时,远程心电图记录仪会发出警报声提醒患者。而随访结果表明,第 60 天时试验组日常运动天数高于对照组 ($P < 0.05$)。提示宽胸气雾剂可以改善冠心病心绞痛患者冠状动脉微循环功能从而改善心脏功能,提高冠心病心绞痛患者的心肺适能^[10]。而心肺适能得到改善的同时也增强了患者对于运动的适应能力从而提高其运动康复依从性,使得患者真正从运动康复中获益。

本研究尚存在一些不足,如样本量太少、无安慰剂比较等。此外,两组患者随访期 SAQ、VAS、VSAQ 评分较筛选期有不同程度的改善,但差异无统计学意义,有待在后续多中心研究中扩大样本量以进一步探索。

综上所述,宽胸气雾剂可以改善冠心病心绞痛患者的运动能力、心肺功能和生活质量。从冠心病心绞痛患者的疾病终身管理特点而言,心脏康复具有巨大的前景和潜力。宽胸气雾剂在冠心病心绞痛患者的临床治疗及心脏康复推广上具有积极作用,可使广大患者从中获益。

利益冲突: 本文无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] 《中国心血管健康与疾病报告》编写组.《中国心血管健康与疾病报告 2020》概述[J]. 中国心血管病研究, 2021, 19(7): 582-590.
- [2] Kandan SR, Johnson TW. Management of percutaneous coronary intervention complications[J]. Heart, 2019, 105(1): 75-86.
- [3] Abbate A, Biondi-Zoccai GG, Agostoni P, et al. Recurrent angina after coronary revascularization: a clinical challenge[J]. Eur Heart J, 2007, 28(9): 1057-1065.
- [4] Ford TJ, Rocchiccioli P, Good R, et al. Systemic microvascular dysfunction in microvascular and vasospastic angina[J]. Eur Heart J, 2018, 39(46): 4086-4097.
- [5] Cannon RO 3rd, Epstein SE. "Microvascular angina" as a cause of chest pain with angiographically

- normal coronary arteries[J]. *Am J Cardiol*, 1988, 61 (15): 1338-1343.
- [6] Wei J, Rooks C, Ramadan R, et al. Meta-analysis of mental stress-induced myocardial ischemia and subsequent cardiac events in patients with coronary artery disease[J]. *Am J Cardiol*, 2014, 114 (2): 187-192.
- [7] 宋丁发, 曹金良, 柯秋菊, 等. 宽胸气雾剂缓解冠心病心绞痛临床观察及对心电图改善的影响 [J]. *中华中医药学刊*, 2019, 37 (10): 2519-2522.
- [8] 刘天华, 杨玉亚, 梅香. 宽胸气雾剂治疗冠状动脉微血管心绞痛的临床观察 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2021, 19 (9): 1593-1594.
- [9] Yang QN, Bai RN, Dong GJ, et al. Effect of Kuanxiong Aerosol on patients with angina pectoris: a non-inferiority multi-center randomized controlled trial[J]. *Chin J Integr Med*, 2018, 24 (5): 336-342.
- [10] 徐丹苹, 吴炳鑫, 李倩, 等. 宽胸气雾剂改善冠心病合并活动后胸闷胸痛患者运动耐量临床研究 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2020, 40 (3): 287-289.
- [11] 国家卫生计生委合理用药专家委员会, 中国药师协会. 冠心病合理用药指南 (第 2 版) [J]. *中国医学前沿杂志 (电子版)*, 2018, 10 (6): 1-130.
- [12] Spertus JA, Winder JA, Dewhurst TA, et al. Development and evaluation of the Seattle Angina Questionnaire: a new functional status measure for coronary artery disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1995, 25 (2): 333-341.
- [13] Aaronson NK, Acquadro C, Alonso J, et al. International Quality of Life Assessment (IQOLA) project [J]. *Qual Life Res*, 1992, 1 (5): 349-351.
- [14] McCormack HM, Horne DJ, Sheather S. Clinical applications of visual analogue scales: a critical review[J]. *Psychol Med*, 1988, 18 (4): 1007-1019.
- [15] Myers J, Do D, Herbert W, et al. A nomogram to predict exercise capacity from a specific activity questionnaire and clinical data[J]. *Am J Cardiol*, 1994, 73 (8): 591-596.
- [16] 傅国. 最大摄氧量研究综述 [J]. *体育科技文献通报*, 2019, 27 (8): 153-154.
- [17] di Prampero PE. Factors limiting maximal performance in humans[J]. *Eur J Appl Physiol*, 2003, 90 (3-4): 420-429.
- [18] Win T, Jackson A, Sharples L, et al. Cardiopulmonary exercise tests and lung cancer surgical outcome[J]. *Chest*, 2005, 127 (4): 1159-1165.
- [19] Bolliger CT, Perruchoud AP. Functional evaluation of the lung resection candidate[J]. *Eur Respir J*, 1998, 11 (1): 198-212.
- [20] Stelken AM, Younis LT, Jennison SH, et al. Prognostic value of cardiopulmonary exercise testing using percent achieved of predicted peak oxygen uptake for patients with ischemic and dilated cardiomyopathy[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1996, 27 (2): 345-352.
- [21] 国家心血管病中心《中西医结合 I 期心脏康复专家共识》专家委员会. 中西医结合 I 期心脏康复共识 [J]. *中华高血压杂志*, 2017, 25 (12): 1140-1148.
- [22] Anderson L, Oldridge N, Thompson DR, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease: cochrane systematic review and Meta-analysis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67 (1): 1-12.
- [23] Long L, Anderson L, Dewhurst AM, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for adults with stable angina[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 2: CD012786.
- [24] Manresa-Rocamora A, Ribeiro F, Sarabia JM, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation and parasympathetic function in patients with coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Auton Res*, 2021, 31 (2): 187-203.
- [25] Piepoli MF, Corrà U, Benzer W, et al. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: from knowledge to implementation. A position paper from the cardiac rehabilitation section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation[J]. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2010, 17 (1): 1-17.
- [26] Kotseva K, Wood D, De Backer G, et al. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries[J]. *Lancet*, 2009, 373 (9667): 929-940.
- [27] Holtermann A, Stamatakis E. Do all daily metabolic equivalent task units (METs) bring the same health benefits?[J]. *Br J Sports Med*, 2019, 53 (16): 991-992.

(收稿: 2022-03-26 在线: 2023-04-07)

责任编辑: 邱 禹