

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2024.24.008

临床研究

救心丸对冠心病稳定型心绞痛患者 运动耐量及生活质量的影响 ——一项随机、双盲、安慰剂对照、多中心临床研究

王贤良¹, 朱明军², 倪代梅³, 伍建光⁴, 薛一涛⁵, 王承龙⁶, 戴小华⁷, 林谦⁸,
李军⁹, 赵志强¹, 王帅¹, 毕颖斐¹, 刘桐作^{1,10}, 周宙^{1,10}, 毛静远¹✉

1. 天津中医药大学第一附属医院/国家中医针灸临床医学研究中心, 天津市西青区昌凌路88号, 300381; 2. 河南中医药大学第一附属医院; 3. 安徽中医药大学附属太和中医院; 4. 江西中医药大学附属医院; 5. 山东中医药大学附属医院; 6. 中国中医科学院西苑医院; 7. 安徽中医药大学第一附属医院; 8. 北京中医药大学东直门医院; 9. 中国中医科学院广安门医院; 10. 天津中医药大学

[摘要] **目的** 评价救心丸对冠心病稳定型心绞痛患者运动耐量及生活质量的影响和安全性。**方法** 采用随机、双盲、安慰剂对照、多中心研究设计, 纳入9个中心的冠心病稳定型心绞痛患者170例, 按照1:1比例分为试验组和对照组各85例。两组均维持原西药治疗方案, 试验组和对照组分别加用救心丸和救心丸安慰剂口服, 每次2粒(0.05 g), 每日2次, 用药28天。主要疗效指标为运动平板试验总运动时间(TED)、西雅图心绞痛量表(SAQ)评分[包括躯体活动受限程度(PL)、心绞痛稳定状态(AS)、心绞痛发作情况(AF)、治疗满意程度(TS)和疾病认知程度(DP)]; 次要疗效指标为运动平板试验其他指标[包括1分钟心率恢复(HRR1)、代谢当量(METs)、ST段压低最大幅度、运动后Borg自感劳累评分]、平均每周心绞痛发作次数、硝酸甘油停减率、中医证候积分、主要不良心血管事件发生率, 并进行安全性指标评价, 记录试验期间不良事件发生情况。访视时点为治疗前、治疗后即治疗(28±2)天、56天随访时即治疗结束后第(28±2)天。**结果** 符合全分析集(FAS)和安全性数据集(SS)试验组和对照组分别有84例和85例。与本组治疗前及与对照组治疗后比较, 试验组治疗后TED、HRR1、METs升高, ST段压低最大幅度及Borg自感劳累评分降低($P<0.01$)。与本组治疗前及与对照组治疗后、随访时比较, 试验组治疗后及随访时SAQ总评分及AS、AF、TS、DP评分均升高, 平均每周心绞痛发作次数及中医证候积分降低($P<0.01$)。两组间硝酸甘油停减率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。主要不良心血管事件试验组发生1例(1/84, 1.19%), 对照组1例(1/85, 1.18%), 两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。试验组共发生不良事件3例(3/84, 3.57%), 对照组共发生不良事件6例(6/85, 7.06%), 两组间不良事件发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 在西医常规治疗基础上加用救心丸可进一步提高冠心病稳定型心绞痛患者的运动耐量、改善生活质量, 且安全性良好。

[关键词] 冠心病; 稳定型心绞痛; 救心丸; 运动耐量; 生活质量; 随机对照试验

冠心病稳定型心绞痛(stable angina pectoris, SAP)是以冠状动脉狭窄为病理基础, 以运动、情绪波动或其他应激引起心肌负荷的增加出现短暂的

胸骨后压榨样疼痛或憋闷感为主要表现的临床综合征, 是冠心病的常见类型^[1]。尽管现代医学治疗SAP的药物和血运重建技术等不断完善, 但仍有相当一部分SAP患者存在运动耐量和生活质量低的问题^[2-3]。中成药常与西药联合用于SAP的治疗, 在缓解心绞痛、增加运动耐量、提高生活质量、降低

基金项目: 国家中医药管理局中医药创新团队项目(ZYYCXTD-C-202203); 中华中医药学会联合攻关项目(CACMLHJJ-D2022001)

✉ 通讯作者: jymao@126.com

心血管事件等方面具有一定的优势^[4-5]。救心丸是临床常用于治疗 SAP 的中成药, 具有益气活血、化痰通络的功效, 适用于治疗痰瘀痹阻心脉而致的胸痹心痛。前期研究表明, 在西医常规治疗基础上加用救心丸, 可提高 SAP 患者运动耐量、减少心绞痛发作次数等^[6-8], 但尚缺乏较高质量的循证证据支持。本研究采用随机、双盲、安慰剂对照、多中心的研究方法, 进一步评估救心丸治疗 SAP 患者的有效性及安全性, 为其临床应用提供较高质量的循证证据。本研究已在中国临床试验注册中心注册(注册号: ChiCTR2200060780), 并经天津中医药大学第一附属医院伦理委员会(伦理批件号: TYLL2022 [Y] 字 004) 和其他参与医院的伦理委员会批准。

1 临床资料

1.1 诊断标准

参照《稳定性冠心病诊断与治疗指南》^[9] 拟定。冠心病诊断标准(符合任意 1 项即可诊断): 1) 冠状动脉造影显示冠状动脉至少一支主要分支管腔直径狭窄在 50% 以上; 2) 经皮冠状动脉介入治疗(PCI) 或/和冠状动脉旁路移植(CABG) 术后。SAP 诊断标准: 1) 近 60 天内心绞痛发作的程度、频率、性质及诱发因素无显著变化; 2) 肌钙蛋白 T/I (TnT/I) 阴性, 结合心电图除外急性冠脉综合征。

1.2 纳入标准

1) 符合上述诊断标准, 年龄 35~74 岁, 性别不限; 2) SAP 病史不少于 2 个月; 3) 入选前 1 个月平均每周心绞痛发作次数 ≥ 1 次; 4) 加拿大心血管学会(CCS) 心绞痛分级^[10] 为 II~III 级; 5) 签署知情同意书。

1.3 排除标准

1) 近 3 个月内有心肌梗死。2) 1 年内接受过 PCI 或其他心脏手术(如 CABG), 计划在 2 个月内行 PCI 或 CABG。3) 合并顽固性心力衰竭、心源性休克、严重心脏瓣膜病等严重心血管疾病。4) 高血压控制不良(治疗后收缩压 ≥ 160 mmHg 或舒张压 ≥ 100 mmHg)。5) 合并重度肺功能不全等严重呼吸系统疾病, 肝功能不全(转氨酶水平高于正常值 2 倍以上)、肾功能不全(肌酐水平高于正常值 2 倍以上) 等严重肝肾疾病。6) 合并恶性肿瘤、重度贫血、严重肾动脉狭窄等其他严重疾病。7) 有下列运动平板试验禁忌证: (1) 肥厚型梗阻性心肌

病; (2) 重度高血压(收缩压 ≥ 180 mmHg 和/或舒张压 ≥ 100 mmHg); (3) 不明原因的低血压(收缩压 ≤ 85 mmHg); (4) 缓慢心律失常(< 50 次/min) 或快速心律失常(> 100 次/min); (5) 左束支传导阻滞; (6) 心室起搏心律; (7) 预激综合征; (8) 急性冠脉综合征、急性心力衰竭、潜在的危及生命的心律失常、急性心肌炎、急性心包炎、心内膜炎; (9) 冠状动脉左主干狭窄病变; (10) 主动脉夹层; (11) 主动脉瓣中重度狭窄; (12) 肺动脉栓塞或肺梗死或下肢深静脉血栓形成; (13) 近期卒中或短暂脑缺血发作; (14) 电解质紊乱、洋地黄中毒、严重贫血、甲状腺功能亢进、低血糖; (15) 因体力或精神等原因无法完成试验。8) 近 2 个月内参加过其他临床研究。9) 对研究药物已知成分过敏。10) 计划妊娠、妊娠期或哺乳期妇女。11) 近 2 个月内有感染、外伤等情况, 研究人员判定为不能参加该项研究。

1.4 剔除标准

1) 病例入选后发现不符合病例纳入标准或符合排除标准的误纳入; 2) 未按试验方案用药。

1.5 脱落标准

1) 受试者因任何原因自行退出; 2) 无任何治疗后随访记录。

1.6 中止试验标准

1) 主要研究者认为受试者不适宜继续进行本试验, 如试验中发生严重安全性事件; 2) 试验中发现临床试验方案有重大失误, 或者方案虽无误但在实施中发生严重偏差, 难以评价药物疗效; 3) 项目主管部门撤销试验。

2 方法

2.1 研究设计

2.1.1 患者来源 本研究入组的 170 例受试者分别来自 9 个中心, 其中安徽中医药大学第一附属医院 16 例, 安徽中医药大学附属太和中医院 25 例, 北京中医药大学东直门医院 7 例, 河南中医药大学第一附属医院 28 例, 江西中医药大学附属医院 22 例, 山东中医药大学附属医院 16 例, 天津中医药大学第一附属医院 34 例, 中国中医科学院广安门医院 8 例, 中国中医科学院西苑医院 14 例。

2.1.2 样本量计算 参考既往文献^[11-12], 假设对照组运动平板试验总运动时间(TED) 较基线变化为 (53.20 ± 100.75) s, 西雅图心绞痛量表(SAQ) 总分较基线的变化为 (9.87 ± 13.43) 分; 试验组

运动平板试验 TED 较基线变化为 (107.0 ± 118.0) s, SAQ 总分较基线的变化为 (21.08 ± 14.00) 分。总体 I 型误差 $\alpha=0.05$, 把握度 $(1-\beta)$ 为 80%, 两组比例为 1:1, 脱落率为 20%, 使用 PASS 2021 软件计算所需样本量为 170 例, 每组 85 例。

2.1.3 随机化 本研究采用区组随机法, 随机表由 SAS 9.4 软件产生, 随机号格式为 R+三位阿拉伯数字, 从 R001 依次编写。筛选成功的受试者按照筛选号从小到大获得随机号, 将 170 例 SAP 患者随机分为试验组和对照组各 85 例, 在试验过程中使用对应编号的试验用药品。

2.1.4 盲法 本研究采用双盲设计, 研究人员和受试者对药物分配均不知情。试验开始前, 由随机编盲人员对研究药物进行统一编盲。进行编盲操作前, 试验药物和安慰剂均分开放置, 药品的标签粘贴按顺序分别进行, 试验药物(包含备用药)和安慰剂(包含备用药)的标签粘贴分开进行。根据随机表在药物包装上粘贴对应的试验用药品标签。在完成标签粘贴后按随机表中随机号的顺序将药物混合, 完成药物编盲。紧急情况下, 研究者认为知晓受试者所服用药物有利于不良事件的处理时, 可破盲。紧急破盲时, 由该中心获得授权的人员来进行紧急破盲操作, 并详细记录破盲的原因、时间和地点并签字。受试者紧急破盲后应停用试验药物并中止试验, 作病例脱落处理。

2.2 治疗及随访

将纳入的受试者进入导入期, 期间维持原西药治疗方案, 加用救心丸安慰剂(每粒重 0.025g, 外观、气味、形状、规格与试验药物基本一致, 主要成分为淀粉, 华佗国药股份有限公司生产, 批号 20220302)口服, 每次 2 粒, 每日 2 次, 共 7 天。导入期结束后, 病情稳定的受试者按 1:1 的比例随机分入试验组和对照组, 试验组加用救心丸(每粒重 0.025g, 主要成分为人参茎叶总皂苷、牛胆膏粉、人工麝香、珍珠、人工牛黄、冰片、蟾酥、三七膏粉, 华佗国药股份有限公司生产, 批号 20220301)口服, 每次 2 粒, 每日 2 次; 对照组继续加用救心丸安慰剂口服, 每次 2 粒, 每日 2 次。

两组用药均为 28 天, 研究期间禁止使用其他中药制剂。各访视点为治疗前, 治疗后即治疗 (28 ± 2) 天, 56 天随访时即治疗结束后第 (28 ± 2) 天。

2.3 观察指标及方法

2.3.1 主要疗效指标 1) 运动平板试验(Bruce 方案)^[13-14] TED: 分别于治疗前后各进行 1 次评价。

2) SAQ 评分^[15]: 共分为 5 个维度, 包括躯体活动受限程度(PL)、心绞痛稳定状态(AS)、心绞痛发作情况(AF)、治疗满意程度(TS)、疾病认知程度(DP)。分别于治疗前后及 56 天随访时各进行 1 次评价。

2.3.2 次要疗效指标 1) 运动平板试验(Bruce 方案)其他指标: 1 分钟心率恢复(HRR1)、代谢当量(METs)、ST 段压低最大幅度、运动后 Borg 自感劳累评分。分别于治疗前后各进行 1 次评价。2) 平均每周心绞痛发作次数: 分别于治疗前后及 56 天随访时各进行 1 次评价。3) 硝酸甘油停减率: 停药为治疗后完全不用含服硝酸甘油; 减量为治疗后较治疗前每天硝酸甘油用量减少 50% 以上。硝酸甘油停减率 = $(\text{治疗后停药例数} + \text{治疗后减量例数}) / \text{治疗前用药例数} \times 100\%$ 。分别于治疗后及 56 天随访时各进行 1 次评价。4) 中医证候积分: 参照《基于临床流行病学调查的冠心病心绞痛中医证候诊断建议》^[16] 拟定中医证候评分标准, 主症包括胸痛、胸闷, 根据无、轻、中、重分别计 0、2、4、6 分, 次症包括心悸、心烦、胸胁胀满等 57 个条目, 根据无、轻、中、重分别计 0、1、2、3 分, 各项得分相加即为最终得分。分别于治疗前后及 56 天随访时各进行 1 次评价。5) 主要不良心血管事件发生率: 主要不良心血管事件包括心血管死亡、非致命性心肌梗死、冠状动脉血管成形术及因不稳定型心绞痛导致的再入院治疗。

2.3.3 安全性指标 分别于治疗前后对安全性指标各进行 1 次评价, 包括心率、血压、12 导联心电图、血常规、尿常规、肝功能、肾功能、凝血功能等。观察记录试验期间不良事件发生情况。

2.4 统计学方法

使用 SPSS 27.0 软件进行统计分析。计量资料符合正态分布时采用均数 $\pm$ 标准差 $(\bar{x} \pm s)$ 描述, 方差齐时组内比较采用配对 t 检验, 组间比较采用独立样本 t 检验; 方差不齐时组内比较采用 Wilcoxon 检验, 组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。不符合正态分布时采用中位数与四分位数 $[M(Q_1, Q_3)]$ 描述, 组内比较采用 Wilcoxon 检验, 组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料采用频数及百分比表示, 组间比较采用卡方检验或 Fisher 精确检验。采用全分析集(FAS)进行有效性分析, 采用安全性数据集(SS)进行安全性分析。FAS 中未能观察到全部治疗过程的病例资料, 采用末次观测值结转法进行填补。采用双侧检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

3 结果

3.1 两组患者基线资料比较

正式随机化入组 170 例，试验组及对照组各 85 例。首例受试者于 2022 年 8 月 12 日入组，末例受试者于 2024 年 3 月 13 日出组。试验组脱落 4 例（失访 3 例，自行退出 1 例），剔除 1 例（误纳入）；对照组脱落 5 例（均失访），剔除 1 例（未按试验方案用药）。最终共纳入 FAS 及 SS 分析患者 169 例，试验组 84 例，对照组 85 例。两组患者在年龄、体重指数（BMI）、性别、民族、过敏史、吸烟史、饮酒史、CCS 心绞痛分级、病史情况、合并用药等方

面差异均无统计学意义（ $P>0.05$ ），基线资料均衡可比，详见表 1。

3.2 两组患者治疗前后运动平板试验结果比较

表 2、表 3 示，治疗前两组患者 TED、HRR1、METs、ST 段压低最大幅度及运动后 Borg 自感劳累评分比较差异均无统计学意义（ $P>0.05$ ）。与本组治疗前比较，治疗后试验组 TED、HRR1、METs 升高，ST 段压低最大幅度及 Borg 自感劳累评分降低（ $P<0.01$ ），而对照组上述指标较治疗前比较差异均无统计学意义（ $P>0.05$ ）。治疗后组间比较，试验组 TED、HRR1、METs 高于对照组，ST

表 1 两组冠心病稳定型心绞痛患者基线资料比较

Table 1 Baseline characteristics of coronary heart disease patients with stable angina in two groups

项目	试验组（84 例）	对照组（85 例）	P 值
年龄/岁，[$M(Q_1, Q_3)$]	60.00 (55.00, 66.50)	61.00 (55.00, 66.00)	0.703
BMI/ $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$, $\bar{x}\pm s$	25.09 $\pm$ 3.26	25.64 $\pm$ 3.04	0.205
性别/例（%）			0.613
男	66 (78.57)	64 (75.29)	
女	18 (21.43)	21 (24.71)	
民族/例（%）			0.621
汉族	83 (98.81)	82 (96.47)	
其他	1 (1.19)	3 (3.53)	
过敏史/例（%）	9 (10.71)	12 (14.12)	0.502
吸烟史/例（%）	46 (54.76)	39 (45.88)	0.248
饮酒史/例（%）	44 (52.38)	43 (50.59)	0.816
CCS 心绞痛分级/例（%）			0.973
Ⅱ级	70 (83.33)	71 (83.53)	
Ⅲ级	14 (16.67)	14 (16.47)	
病史情况/例（%）			
PCI/CABG	43 (51.19)	39 (45.88)	0.490
心肌梗死	4 (4.76)	1 (1.18)	0.169
心力衰竭	1 (1.19)	0	0.313
心律失常	7 (8.33)	5 (5.88)	0.535
高血压病	50 (59.52)	56 (65.88)	0.393
糖尿病	23 (27.38)	17 (20.00)	0.259
高脂血症	19 (22.62)	18 (21.18)	0.821
脑卒中	7 (8.33)	5 (5.88)	0.535
合并用药/例（%）			
抗血小板药物	65 (77.38)	57 (67.06)	0.134
β 受体阻滞剂	37 (44.05)	40 (47.06)	0.694
ACEI/ARB	15 (17.86)	16 (18.82)	0.871
他汀类调脂药	59 (70.24)	53 (62.35)	0.278
硝酸酯类药物	18 (21.43)	17 (20.00)	0.819
钙拮抗剂	18 (21.43)	21 (24.71)	0.613
醛固酮受体拮抗剂	1 (1.19)	1 (1.18)	0.993
利尿剂	5 (5.95)	3 (3.53)	0.458

注：BMI，体重指数；CCS，加拿大心血管学会；PCI，经皮冠状动脉介入治疗；CABG，冠状动脉旁路移植；ACEI，血管紧张素转换酶抑制剂；ARB，血管紧张素受体拮抗剂。

段压低最大幅度及运动后 Borg 自感劳累评分低于对照组 ($P<0.01$)。试验组 TED 治疗前后差值高于对照组 ($P<0.01$)。

表2 两组冠心病稳定型心绞痛患者治疗前后运动平板试验 TED 结果比较

Table 2 Comparison of the results of total exercise time of exercise treadmill test before and after treatment in two groups of coronary heart disease patients with stable angina [$M(Q_1, Q_3)$]

组别	时间	例数	TED/s
试验组	治疗前	84	422.50(344.50,565.00)
	治疗后	84	516.50(448.00,670.50) ^{a)b)}
	治疗前后差值	84	81.50(22.00,150.75) ^{c)}
对照组	治疗前	85	439.00(384.00,574.00)
	治疗后	85	437.00(355.00,596.00)
	治疗前后差值	85	0(-67.00,45.00)

注：TED，总运动时间。

a) 与本组治疗前比较， $P<0.01$ ；b) 与对照组治疗后比较， $P<0.01$ ；c) 与对照组治疗前后差值比较， $P<0.01$ 。

3.3 两组患者治疗前后及随访时生活质量评分比较

表4、表5示，治疗前两组患者SAQ总评分及PL、AS、AF、TS、DP评分比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。与本组治疗前比较，试验组治疗后及随访时SAQ总评分及AS、AF、TS、DP评分均升高 ($P<0.01$)，PL评分差异无统计学意义 ($P>0.05$)；对照组上述各指标较治疗前差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗后及随访时组间比较，试验组SAQ总评分及AS、AF、TS、DP评分均高于对照组 ($P<0.01$)，PL评分差异无统计学意义 ($P>0.05$)。试验组SAQ总评分治疗后与治疗前差值、随访时与治疗前差值均高于对照组 ($P<0.01$)。

3.4 两组患者治疗前后及随访时平均每周心绞痛发作次数及中医证候积分比较

表6示，治疗前两组患者平均每周心绞痛发作次数及中医证候积分比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。与本组治疗前比较，试验组治疗后及随访时平均每周心绞痛发作次数及中医证候积分均降低

表4 两组冠心病稳定型心绞痛患者治疗前后及随访时SAQ总评分比较

Table 4 Comparison of the total score of Seattle Angina Questionnaire score before, after treatment, and at follow-up in two groups of coronary heart disease patients with stable angina (分, $\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	SAQ总评分
试验组	治疗前	84	55.66±8.39
	治疗后	84	74.98±10.22 ^{a) b)}
	治疗后与治疗前差值	84	19.32±12.88 ^{c)}
	随访时	84	73.92±10.70 ^{a) b)}
对照组	随访时与治疗前差值	84	18.26±12.74 ^{c)}
	治疗前	85	55.65±6.94
	治疗后	85	57.21±10.46
	治疗后与治疗前差值	85	1.56±7.77
	随访时	85	57.51±11.68
	随访时与治疗前差值	85	1.86±9.70

注：SAQ，西雅图心绞痛量表。

a) 与本组治疗前比较， $P<0.01$ ；b) 与对照组同时间点比较， $P<0.01$ ；c) 与对照组同时间点差值比较， $P<0.01$ 。

($P<0.01$)；对照组治疗后上述各指标较治疗前差异均无统计学意义 ($P>0.05$)，仅随访时平均每周心绞痛发作次数较治疗前降低 ($P<0.01$)。治疗后及随访时组间比较，试验组平均每周心绞痛发作次数及中医证候积分均低于对照组 ($P<0.01$)。

3.5 两组患者治疗后及随访时硝酸甘油停减率比较

表7示，治疗后及随访时两组间硝酸甘油停减率比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

3.6 两组患者主要不良心血管事件发生率比较

试验组共发生主要不良心血管事件1例次(1.19%)，为因不稳定型心绞痛导致的再入院治疗；对照组共发生主要不良心血管事件1例次(1.18%)，为因不稳定型心绞痛导致的再入院治疗。两组间主要不良心血管事件发生率比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

表3 两组冠心病稳定型心绞痛患者治疗前后运动平板试验其他指标结果比较

Table 3 Comparison of the results of other indicators of exercise treadmill test before and after treatment in two groups of coronary heart disease patients with stable angina [$M(Q_1, Q_3)$]

组别	时间	例数	HRR1/次·min ⁻¹	METs	ST段压低最大幅度/mm	运动后 Borg 自感劳累评分/分
试验组	治疗前	84	16.00 (11.00, 22.00)	8.60 (6.95, 10.20)	7.95 (3.83, 12.88)	15.00 (14.00, 16.00)
	治疗后	84	24.00 (19.25, 30.75) ^{a) b)}	10.20 (9.20, 12.70) ^{a) b)}	3.30 (1.63, 5.95) ^{a) b)}	12.00 (11.00, 14.00) ^{a) b)}
对照组	治疗前	85	18.00 (11.50, 24.00)	9.10 (7.10, 10.90)	7.30 (3.95, 12.60)	15.00 (14.00, 17.00)
	治疗后	85	17.00 (9.50, 22.00)	8.70 (7.10, 10.90)	7.40 (3.35, 12.75)	15.00 (14.00, 16.00)

注：HRR1，1分钟心率恢复；METs，代谢当量。

a) 与本组治疗前比较， $P<0.01$ ；b) 与对照组治疗后比较， $P<0.01$ 。

表 5 两组冠心病稳定型心绞痛患者治疗前后及随访时 SAQ 各项评分比较

Table 5 Comparison of each item of Seattle Angina Questionnaire score before, after treatment, and at follow-up in two groups of coronary heart disease patients with stable angina [分, $M(Q_1, Q_3)$]

组别	时间	例数	PL	AS	AF	TS	DP
试验组	治疗前	84	63.89	50.00	70.00	53.13	41.67
			(50.00, 77.78)	(50.00, 50.00)	(60.00, 80.00)	(43.75, 75.00)	(33.33, 58.33)
	治疗后	84	66.67	75.00	90.00	81.25	58.33
			(52.78, 80.56)	(56.25, 100.00) ^{a) b)}	(80.00, 100.00) ^{a) b)}	(68.75, 93.75) ^{a) b)}	(50.00, 83.33) ^{a) b)}
	随访时	84	66.67	75.00	90.00	75.00	66.67
			(50.00, 80.56)	(50.00, 100.00) ^{a) b)}	(80.00, 100.00) ^{a) b)}	(68.75, 87.50) ^{a) b)}	(50.00, 75.00) ^{a) b)}
对照组	治疗前	85	66.67	50.00	60.00	56.25	41.67
			(52.78, 75.00)	(50.00, 50.00)	(50.00, 80.00)	(43.75, 75.00)	(33.33, 50.00)
	治疗后	85	63.89	50.00	70.00	56.25	50.00
			(51.39, 75.00)	(25.00, 75.00)	(50.00, 80.00)	(50.00, 75.00)	(33.33, 50.00)
	随访时	85	63.89	50.00	80.00	56.25	50.00
			(52.78, 77.78)	(25.00, 75.00)	(40.00, 90.00)	(40.63, 75.00)	(33.33, 58.33)

注: SAQ, 西雅图心绞痛量表; PL, 躯体活动受限程度; AS, 心绞痛稳定状态; AF, 心绞痛发作情况; TS, 治疗满意程度; DP, 疾病认知程度。

a) 与本组治疗前比较, $P<0.01$; b) 与对照组同时时间点比较, $P<0.01$ 。

表 6 两组冠心病稳定型心绞痛患者治疗前后及随访时平均每周心绞痛发作次数及中医证候积分比较

Table 6 Comparison of the average number of angina attacks per week and traditional Chinese medicine syndrome scores before, after treatment, and at follow-up in two groups of coronary heart disease patients with stable angina [$M(Q_1, Q_3)$]

组别	时间	例数	平均每周心绞痛发作次数/次·周 ⁻¹	中医证候积分/分
试验组	治疗前	84	2.00 (0.00, 4.00)	34.00 (26.00, 41.75)
	治疗后	84	0.50 (0.00, 1.25) ^{a) b)}	22.00 (14.25, 29.00) ^{a) b)}
	随访时	84	0 (0.00, 0.50) ^{a) b)}	20.00 (14.00, 28.00) ^{a) b)}
对照组	治疗前	85	2.00 (1.00, 3.00)	31.00 (24.50, 43.00)
	治疗后	85	1.75 (0.75, 2.75)	33.00 (22.00, 47.00)
	随访时	85	1.25 (0.25, 2.25) ^{a)}	35.00 (21.00, 49.00)

注: a) 与本组治疗前比较, $P<0.01$; b) 与对照组同时时间点比较, $P<0.01$ 。

表 7 两组冠心病稳定型心绞痛患者治疗后及随访时硝酸甘油停减率比较

Table 7 Comparison of withdrawal and reduction rate of nitroglycerin after treatment and at follow-up in two groups of coronary heart disease patients with stable angina

组别	时间	例数	治疗前用药例数	停药例数	减量例数	停减率/%
试验组	治疗后	84	16	5	5	62.5
	随访时	84	16	6	4	62.5
对照组	治疗后	85	23	6	7	56.5
	随访时	85	23	10	6	69.6

3.7 两组患者安全性指标比较

两组患者心率、血压、12 导联心电图、血常规、尿常规、肝功能、肾功能、凝血功能比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。试验组共发生不良事件 3 例 (3.57%)、4 例次, 分别为肝功能异常、胃痛、蛋白尿、感冒各 1 例次, 预后均为痊愈或缓

解, 均判断为与服用试验药物无关; 对照组共发生不良事件 6 例 (7.06%)、6 例次, 分别为尿路感染、膀胱结石术后、慢性萎缩性胃炎、中耳炎术后、踝关节痛、感冒各 1 例次, 其中膀胱结石术后 (未采取措施)、慢性萎缩性胃炎 (未采取措施)、中耳炎术后 (停止用药) 为严重不良事件, 预后均为痊愈或缓解, 均判断为与服用试验药物无关。两组间不良事件发生率比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

4 讨论

SAP 在中医学中归属于“胸痹”“心痛”等范畴。前期流行病学调查结果^[17]表明, 我国冠心病的基本证候特征为本虚标实, 其中本虚以气虚为主, 标实以血瘀、痰浊为主, 证型以气虚血瘀、气虚痰瘀、气阴两虚血瘀最为多见。救心丸中人参作为君药发挥大补元气、养心救逆的作用; 人工麝

香、人工牛黄、牛胆膏粉为臣药，具有芳香通窍醒神的作用；冰片、蟾酥、珍珠为佐药，具有清心、安神、镇痛、化痰的作用；三七膏粉为使药，具有活血化瘀的作用。诸药合用，共奏益气活血、化痰通络之功。前期基础研究^[18-19]表明，救心丸能够降低心肌缺血大鼠血清中乳酸脱氢酶（LDH）和肌酸激酶同工酶 MB（CK-MB）水平，缩小心肌梗死面积，降低全血黏度。

本研究采用随机、双盲、安慰剂对照、多中心研究设计，以运动平板试验 TED 及 SAQ 评分为主要疗效评价指标，重点评价受试者运动耐量和生活质量的改善情况。运动耐量代表机体所能达到的最大运动量，可一定程度上反映心肌的供血供氧情况，与冠心病患者的预后及生活质量密切相关。相关研究^[20-21]显示，随着运动耐量下降，冠心病患者的运动能力和社会功能也在诸多方面受到限制，严重影响患者的生活质量。运动平板试验主要是通过程序可控的运动增加心脏负荷，是目前临床中针对冠心病患者常用且可靠的运动耐量评价方式，本研究中运动平板试验统一采用 Bruce 方案，该方案容易达到预定的心率水平，对于中老年患者更容易完成中等强度的运动，且安全性更好^[22-23]。SAQ 被广泛应用于量化冠心病心绞痛患者的各种功能状况及生活质量，具有较高的信度、效度和反映度^[24]。

本研究结果表明，与对照组比较，在西医常规治疗基础上加用救心丸治疗 28 天后，试验组 SAP 患者运动平板试验的 TED、HRR1 及 METs 明显升高，ST 段压低最大幅度及运动后 Borg 自感劳累评分明显降低，提示救心丸可提高 SAP 患者运动耐量；同时，试验组 SAQ 总评分及 AS、AF、TS、DP 各项评分明显升高，平均每周心绞痛发作次数明显减少，中医证候积分明显降低，但硝酸甘油停减率两组间比较差异无统计学意义，提示救心丸可改善 SAP 患者生活质量及中医证候、减轻临床症状。56 天随访数据显示，试验组在运动耐量、生活质量、临床症状及中医证候的改善方面仍然优于对照组，提示救心丸可能具有延缓疾病进展的作用。两组在主要不良心血管事件和不良事件发生率方面差异均无统计学意义，表明救心丸安全性较好。

本研究针对 SAP 患者日常运动耐量和生活质量严重受到影响等临床问题，为获得救心丸应用于 SAP 的有益临床证据，采用与预后高度相关的运动平板试验的 TED 和 SAQ 评分作为主要疗效指标，结果表明救心丸可进一步改善 SAP 患者运动耐量、

生活质量及中医证候，并可减少心绞痛发作，可为 SAP 的治疗提供可靠的选择。另本研究尚存在一定的局限性，如样本量相对较小，研究时间相对较短，缺乏对救心丸远期疗效的跟踪随访，今后还需从这些角度考虑进一步观察和研究。

参考文献

- [1] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国慢性冠脉综合征患者诊断及治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2024, 52(6): 589-614.
- [2] AGEWALL S. Treating patients with anticoagulants and antiplatelet drugs is always a balance between risk for thrombosis vs. risk for bleeding [J]. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother, 2022, 8(7): 645-647.
- [3] LIU A, WU Q, GUO J, et al. Statins: adverse reactions, oxidative stress and metabolic interactions [J]. Pharmacol Ther, 2019, 195: 54-84. doi: 10.1016/j.pharmthera.2018.10.004.
- [4] 《中成药治疗优势病种临床应用指南》标准化项目组. 中成药治疗冠心病临床应用指南(2020 年)[J]. 中国中西医结合杂志, 2021, 19(9): 1409-1435.
- [5] 毕颖斐, 毛静远, 王贤良, 等. 中医药防治冠心病临床优势及有关疗效评价的思考[J]. 中医杂志, 2015, 56(5): 437-440.
- [6] 彭全华, 王进京. 华佗救心丸改善冠心病心绞痛患者运动耐量临床观察研究[J/OL]. 中文科技期刊数据库(全文版)医药卫生, 2023(6): 75-78. [2024-09-25]. <https://www.cqvip.com/doc/journal/3224127757>.
- [7] 李玉耕, 林红丽. 华佗救心丸治疗冠心病稳定性劳累性心绞痛的临床研究[J/OL]. 中文科技期刊数据库(全文版)医药卫生, 2023(7): 56-59. [2024-09-25]. <https://www.cqvip.com/doc/journal/3247235687>.
- [8] 张希廉, 王雪民, 张健. 华佗救心丸改善冠心病心绞痛患者心功能临床观察分析[J/OL]. 中文科技期刊数据库(引文版)医药卫生, 2023(6): 70-73. [2024-09-25]. <https://www.cqvip.com/doc/journal/3198359868>.
- [9] 中华医学会心血管病分会. 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.
- [10] ARNOLD JM, LIU P, DEMERS C, et al. Canadian Cardiovascular Society consensus conference recommendations on heart failure 2006: diagnosis and management [J]. Can J Cardiol, 2006, 22(1): 23-45.
- [11] MÜNZEL T, THOMAS M, ULRICH T, et al. Efficacy of the long-acting nitro vasodilator pentaerythritol tetranitrate in patients with chronic stable angina pectoris receiving anti-anginal background therapy with beta-blockers: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled

- trial[J]. Eur Heart J, 2014, 14: 895–903. doi: 10.1093/eurheartj/eh384.
- [12]梁晓鹏,郭彩霞,马杰,等. 活心丸(浓缩丸)治疗冠心病稳定性心绞痛的多中心、随机、双盲、安慰剂对照临床研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(3): 289–294.
- [13]王慧,陈瑶,郭勇娟,等. 浙江省心电图平板运动试验操作与诊断规范(试用版)[J]. 心电与循环, 2015, 34(3):149–151,164.
- [14]FLETCHER GF, ADES PA, KLIGFIELD P, et al. Exercise standards for testing and training: a scientific statement from the American Heart Association[J]. Circulation, 2013, 128(8):873–934.
- [15]SPERTUS JA, WINDER JA, DEWHURST TA, et al. Monitoring the quality of life in patients with coronary artery disease [J]. Am J Cardiol, 1994, 74(12): 1240–1244.
- [16]毕颖斐,王贤良,毛静远,等. 基于临床流行病学调查的冠心病心绞痛中医证候诊断建议[J]. 中医杂志, 2018, 59(22): 1977–1980.
- [17]毕颖斐,王贤良,赵志强,等. 冠心病现代中医证候特征的临床流行病学调查[J]. 中医杂志, 2017, 58(23):2013–2019.
- [18]周文莉,钟勤霜,李龙飞,等. 华佗救心丸抗心肌缺血及活血化瘀作用的初步药效研究[J]. 中南药学, 2020, 18(3):402–406.
- [19]许菲,王桐生,李龙飞,等. 华佗救心丸对异丙肾上腺素诱导小鼠急性心肌缺血的作用[J]. 中成药, 2023, 45(7):2359–2363.
- [20]JENG C, YANG MH, CHEN PL, et al. The influence of exercise tolerance on quality of life among patients with heart failure[J]. Qual Life Res, 2004, 13(5): 925–932.
- [21]CHRISTENSEN SB, DALL CH, PRESCOTT E, et al. A high-intensity exercise program improves exercise capacity, self-perceived health, anxiety and depression in heart transplant recipients: a randomized, controlled trial[J]. J Heart Lung Transplant, 2012, 31(1): 106–107.
- [22]张菊花. 运动平板试验及动态心电图、CTA 在诊断冠心病中的应用研究[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2019, 17(4): 62–64.
- [23]MCKAVANAGH P, LUSK L, BALL PA, et al. A comparison of cardiac computerized tomography and exercise stress electrocardiogram test for the investigation of stable chest pain: the clinical results of the CAPP randomized prospective trial [J]. Eur Heart J Cardiovasc Imag, 2015, 16(4):441–448.
- [24]GARRATT AM, HUTCHINSON A, RUSSELL I, et al. The UK version of the seattle angina questionnaire (SAQ-UK): reliability, validity and responsiveness [J]. J Clin Epidemiol, 2001, 54(9):907–915.

Effect of *Jiuxin Pill* (救心丸) on Exercise Tolerance and Quality of Life in Patients of Stable Angina Pectoris: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Center Clinical Trial

WANG Xianliang¹, ZHU Mingjun², NI Daimei³, WU Jianguang⁴, XUE Yitao⁵, WANG Chenglong⁶, DAI Xiaohua⁷, LIN Qian⁸, LI Jun⁹, ZHAO Zhiqiang¹, WANG Shuai¹, BI Yingfei¹, LIU Tongzuo^{1,10}, ZHOU Zhou^{1,10}, MAO Jingyuan¹

1. First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine/National Clinical Research Center for Chinese Medicine Acupuncture and Moxibustion, Tianjin, 300381; 2. The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine; 3. Taihe Hospital of Traditional Chinese Medicine, Anhui University of Chinese Medicine; 4. The Affiliated Hospital of Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine; 5. The Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine; 6. Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences; 7. The First Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine; 8. Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine; 9. Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences; 10. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine

ABSTRACT Objective To evaluate the effect and safety of *Jiuxin Pill* (救心丸) on exercise tolerance and quality of life in patients with stable angina pectoris (SAP). **Methods** A randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study design was used to enroll 170 patients of SAP from nine centres, which were divided into 85 patients each in the trial group and control group with 1 : 1 ratio. Both groups maintained the original western medicine treatment plan, and added *Jiuxin Pill* or placebo respectively, 2 pills (0.05 g) each time twice for 28 days. The main outcomes were total exercise time (TED) in the exercise treadmill test and Seattle Angina Questionnaire (SAQ) scores including physical limitation (PL), angina stability (AS), angina frequency (AF), treatment satisfaction (TS), and disease perception (DP). The secondary outcomes were exercise treadmill test indicators including heart rate

recovery in 1 min (HRR1), metabolic equivalents (METs), maximum magnitude of ST-segment depression, and the Borg rating of perceived exertion scale, the average number of angina attacks per week, withdrawal and reduction rate of nitroglycerin, traditional Chinese medicine syndrome scores, incidence of major adverse cardiovascular events. Safety indicators were evaluated and the occurrence of adverse events during the trial was recorded. Data was collected before treatment, day 28±2 in treatment period, and follow-up at day 56 which is 28±2 days after treatment period finished. **Results** Eighty-four and eighty-five patients respectively from trial group and control group were included to the full analysis set (FAS) and safety analysis set (SS). Compared with the group before treatment and with the control group after treatment, the trial group had higher TED, HRR1, and METs, and lower maximum magnitude of ST-segment depression and Borg rating of perceived exertion scores after treatment ($P<0.01$). Compared with the group before treatment and with the control group after treatment and at follow-up, the total SAQ score and scores of AS, AF, TS and DP of the trial group after treatment and at follow-up elevated, while the average number of angina attacks per week and traditional Chinese medicine syndrome scores reduced ($P<0.01$). There was no statistically significant difference in the withdrawal and reduction rate of nitroglycerin between groups ($P>0.05$). Major adverse cardiovascular events occurred in 1 case (1/84, 1.19%) in the trial group and 1 case (1/85, 1.18%) in the control group, and the difference between groups was not statistically significant ($P>0.05$). A total of 3 cases of adverse events occurred in the trial group (3/84, 3.57%), and a total of 6 cases of adverse events occurred in the control group (6/85, 7.06%), and there was no statistically significant difference in the incidence of adverse events between groups ($P>0.05$). **Conclusion** In the treatment of SAP, *Jiuxin Pill* combined with conventional western medicine can further enhance exercise tolerance, improve quality of life, and demonstrate great safety.

Keywords coronary heart disease; stable angina; *Jiuxin Pill* (救心丸); exercise tolerance; quality of life; randomized controlled trial

(收稿日期: 2024-09-25; 修回日期: 2024-10-21)

[编辑: 邓 媛]

广告

欢迎订阅 2025 年《中医杂志》

《中医杂志》(ISSN 1001-1668, CN 11-2166/R)是由中华中医药学会和中国中医科学院主办的全国性中医药综合性学术期刊。创刊以来始终坚持“以提高为主, 兼顾普及”的办刊方针, 是我国中医药界创刊早、发行量大、具有较高权威性和学术影响力的国家级中医药期刊之一, 是中文核心期刊和科技核心期刊、中国精品科技期刊、首届国家期刊奖获得者和中国期刊方阵双奖期刊、新中国 60 年有影响力的期刊、中国百种科技期刊、中国百种杰出学术期刊, 中医药科技期刊分级目录 T1 级期刊。荣获第五届中国出版政府奖期刊奖, 第二届、第三届、第四届中国出版政府奖期刊奖提名奖。

《中医杂志》主要栏目中当代名医和临证心得分别介绍名老中医和临床医生辨证用药治疗疑难病的经验; 临床研究介绍中医药治疗的新方法、新成果; 学术探讨、思路与方法、循证中医药、病例讨论、综述、百家园等栏目, 提供最新学术观点、研究成果与治疗方法, 成为学习中医药、研究中医药, 不断提高临床及研究水平的良师益友。

《中医杂志》为半月刊, 每月 2 日和 17 日出版, 每期定价 40.00 元, 全年 960 元。国内读者可以到全国各地邮局办理订阅手续(邮发代号: 2-698), 也可以与本刊读者服务部联系邮购, 邮购免邮费。电话: 010-64035632, 010-64089195。国外发行: 中国国际图书贸易集团有限公司(北京 399 信箱, 邮编: 100044, 代号: SM140)。

本社地址: 北京市东城区东直门内南小街 16 号, 邮政编码: 100700。

网址: <http://www.jtcm.net.cn>。

