



中国中医科学院

CHINA ACADEMY OF CHINESE MEDICAL SCIENCES

中医硕士专业学位论文

THESIS OF MASTER OF CHINESE MEDICINE

**愈心痛胶囊干预稳定性冠心病合并
慢性心力衰竭心肺功能的临床研究**

**Clinical Study of Yuxintong Capsule on
Cardiopulmonary Function of Stable Coronary Heart
Disease Complicated with Chronic Heart Failure**

申请人： 郑莉莹

专 业： 中西医结合临床

研究方向： 中西医结合心血管病学

导 师： 薛 梅 研究员

2024 年 6 月 6 日

密 级：_____

单位代码： 84502

分类号：_____

学 号： SZ1017957

中国中医科学院

二〇二一级中医硕士专业学位论文

愈心痛胶囊干预稳定性冠心病合并 慢性心力衰竭心肺功能的临床研究

Clinical Study of Yuxintong Capsule on
Cardiopulmonary Function of Stable Coronary Heart
Disease Complicated with Chronic Heart Failure

申 请 人：郑莉莹

专 业：中西医结合临床

研 究 方 向：中西医结合心血管病学

导 师：薛梅 研究员

中国中医科学院西苑医院

2024 年 6 月 北京

目 录

英文缩略语.....	11
文献综述 中医药改善冠心病合并心力衰竭心肺功能的研究进展	13
1 冠心病合并心力衰竭概述.....	13
1.1 冠心病合并心力衰竭病因病机.....	13
1.2 冠心病合并心力衰竭证候特点.....	13
2 心肺功能概述.....	14
3 中医药改善冠心病合并心力衰竭心肺功能的研究现状	14
3.1 中药.....	14
3.2 针灸.....	14
3.3 推拿.....	15
3.4 穴位贴敷.....	15
3.5 中医传统运动.....	15
4 小结.....	16
参考文献.....	16
前言.....	21
研究一 高强度与中等强度运动训练对稳定性冠心病患者心肺运动功 能影响的 Meta 分析.....	22
1 资料与方法.....	23
1.1 检索策略.....	23
1.2 研究的选择.....	23
1.3 数据的提取.....	23
1.4 结局指标.....	24
1.5 质量评价和偏倚风险评估.....	24
1.6 统计分析.....	24
2 结果.....	24
2.1 文献检索结果.....	24
2.2 纳入研究的基本特征.....	26
2.3 Meta 分析结果.....	34
2.4 亚组分析.....	37
2.5 发表偏倚.....	39
2.6 敏感性分析.....	40
3 讨论.....	40
4 局限性.....	42
5 结论.....	42

参考文献.....	42
研究二 心力衰竭患者心肺功能研究的文献计量学分析	50
1 材料与方法.....	50
1.1 数据检索.....	50
1.2 纳入标准.....	51
1.3 排除标准.....	51
1.4 数据收集及转换.....	51
1.5 软件的选择及相关参数设置.....	51
2 结果.....	51
2.1 文献检索结果.....	51
2.2 年度发文量及趋势分析.....	52
2.3 中文文献可视化分析.....	52
2.4 英文文献可视化分析.....	59
3 讨论.....	65
3.1 研究现状.....	65
3.2 研究热点与趋势.....	66
3.3 研究前沿.....	68
4 优势与局限性.....	68
5 结论.....	68
参考文献.....	69
研究三 愈心痛胶囊改善稳定性冠心病合并慢性心力衰竭患者心肺运 动耐量的临床研究:一项多中心随机对照临床试验的亚组分析.....	76
1 材料与方法.....	76
1.1 研究设计.....	76
1.2 研究对象.....	77
1.3 干预措施.....	78
1.4 疗效指标.....	79
1.5 安全性指标.....	79
1.6 统计分析.....	79
2 结果.....	79
2.1 基线特征.....	79
2.2 主要疗效指标.....	81
2.3 次要疗效指标.....	81
2.4 其他疗效指标.....	82
2.5 安全性分析.....	83
3 讨论.....	83
3.1 愈心痛胶囊改善主要疗效指标的分析.....	83
3.2 愈心痛胶囊改善次要疗效指标的分析.....	84

3.3 愈心痛胶囊改善其他疗效指标的分析.....	85
4 局限性分析.....	85
5 结论.....	86
参考文献.....	86
结语.....	91
附录.....	92

中文摘要

研究背景

随着医疗技术和服务水平的不断提高，各类心血管疾病的死亡率显著降低。但是，由于人口老龄化程度的加剧、生活方式的改变以及急性心血管事件存活率的提高，心力衰竭（heart failure, HF）患者的绝对数量持续增加。2023年全球心力衰竭负担研究显示，全球约有6400万人患有HF，其中我国HF患者高达890万。冠心病（coronary heart disease, CHD）作为最常见的心血管疾病，是HF的主要病因，HF患者机体功能状态受限，运动储备能力下降，低运动负荷即可诱发疲劳和呼吸困难，常伴随生活质量低下，精神心理负担重等问题。

心肺运动耐量是人体心肺功能状态的重要衡量指标之一，能很好地反映人体在运动应激下相关心血管、代谢、肌肉骨骼和神经精神系统等全身生理反应的综合功能。多项研究结果均表明，心肺运动耐量与心血管风险及全因死亡率之间存在显著负相关关系。

中医药的长期发展及经验积累使其在改善HF患者临床症状、生活质量、维持心功能及减少再住院率方面有一定优势。“血管无气，必停留而为瘀”，中医认为气虚血瘀为HF的最主要、最基本的病机，多出现在HF早期且可贯穿始终，因此益气活血法是最主要的治疗方法。益气活血代表方药愈心痛胶囊是岳美中教授和陈可冀院士的经验方，由红参、三七、延胡索组成，具有益气活血、通脉止痛的功效。临床研究证实，愈心痛胶囊能够降低心绞痛发作频率、缓解心绞痛症状、改善心肌灌注、增强心肌耐缺氧能力，改善心功能，且多中心、随机、双盲安慰剂对照试验表明，在常规西医治疗基础上联合愈心痛胶囊，可进一步改善稳定性冠心病（stable coronary heart disease, SCHD）患者的心肺运动耐量，提高有氧运动能力和生活质量，但对SCHD合并慢性心力衰竭（chronic heart failure, CHF）患者是否有改善作用，尚缺乏研究报道。

研究目的

1.纳入不同运动强度（中、高）对SCHD患者心肺运动功能影响的随机对照试验进行Meta分析，为愈心痛胶囊改善SCHD合并CHF患者心肺运动耐量的临床研究中，患者按照运动强度分层的临床试验设计提供依据。2.检索中英

文数据库,对2000-2023年HF患者的心肺功能进行文献计量学分析,了解所研究领域的研究现状、热点和可能的发展方向。3.选取多中心、随机、双盲、安慰剂对照试验“益气活血改善稳定性冠心病心肺运动耐量的临床研究”中合并CHF的患者进行亚组分析,探讨益气活血中药愈心痛胶囊对于SCHD合并CHF患者心肺运动耐量的影响。

研究内容

研究一 基于 Meta 分析探讨不同强度运动训练对于稳定性冠心病患者心肺运动功能的影响

方法:全面检索中国知网(CNKI)、万方数据知识服务平台(Wanfang)、维普(VIP)、中国生物医学文献服务系统(CBM)、PubMed、Cochrane Library、Embase 数据库,纳入评价高强度与中等强度运动训练对SCHD患者心肺运动功能影响的随机对照试验,检索起止时间为建库至2022年3月。采用Jadad量表对纳入文献的质量进行评分,采用Cochrane系统评价员手册5.3推荐的偏倚风险评估工具评估每项研究的偏倚风险,应用Review Manager软件(版本5.3)进行Meta分析,并通过 X^2 检验和 I^2 统计检验异质性,对于异质性较大的,通过敏感性和亚组分析,探索异质性来源,通过漏斗图评估发表发表偏倚。主要结果包括峰值摄氧量(peak oxygen uptake, Peak VO_2)、无氧阈值(anaerobic threshold, AT)。次要结果包括左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、运动持续时间(exercise duration, ED)、呼吸交换率(respiratory exchange ratio, RER)、静息心率(resting heart rate, RHR)、峰值心率(peak heart rate, PHR)和氧脉搏(oxygen pulse, O_2 pulse)。连续变量表示为平均差(MD)及其相应的标准差(SD)。

结果:最终纳入19项研究($n=1036$)进行Meta分析,高强度运动组511例,中强度运动组525例。结果显示,与中强度运动相比,高强度运动显著提高了患者的Peak VO_2 [MD = 2.67, 95% CI (2.24, 3.09), $P < 0.00001$]、LVEF [MD = 3.60, 95% CI (2.17, 5.03), $P < 0.00001$]、ED [MD = 37.51, 95% CI (34.02, 41.00), $P < 0.00001$]、PHR [MD = 6.86, 95% CI (4.49, 9.24), $P < 0.00001$]、 O_2 pulse [MD = 0.97, 95% CI (0.34, 1.60), $P = 0.003$]。然而,两组间AT [MD = 0.49, 95% CI (-0.12, 1.10), $P = 0.11$]、RER [MD = 0.00, 95% CI (-0.01, 0.02), $P =$

0.56]、RHR [MD = 1.10, 95% CI (-0.43, 2.63), $P = 0.16$] 差异无统计学意义。

结论：与中强度运动训练相比，高强度运动训练在改善 SCHD 患者的 Peak VO_2 、LVEF、ED、PHR 和 O_2 pulse 方面更佳，而 AT、RER 和 RHR 方面差异无统计学意义。

研究二 基于文献计量学方法分析 2000-2023 年心力衰竭患者心肺功能的研究现状、热点和发展方向

方法：基于 CNKI 和 Web of Science Core Collection (WoSCC) 数据库,检索 2000-2023 年间发表的与 HF 患者心肺功能相关的中英文文献,运用 Microsoft Excel、VOSviewer 和 CiteSpace 软件对该领域的国内外研究的年发文量及趋势、核心研究者、主要发文期刊、关键词等方面进行可视化分析。

结果：最终纳入 1380 篇 (中文文献 768 篇, 英文文献 612 篇) 与 HF 患者心肺功能相关的中英文文献进行分析, 结果显示: 该领域近 20 余年每年出版量总体呈上升趋势。中文文献以孙兴国为主要研究者, 期刊以《中西医结合心血管病电子杂志》发文量最多, 关键词分析研究热点主要分为 4 个类别, 包括疾病 (心力衰竭)、机体功能 (心肺功能)、治疗 (心脏康复)、预后 (生活质量)。英文文献分析中, Agostoni Piergiuseppe 为最高产的作者, Arena Ross 为最具影响力的作者, 《INTERNATIONAL JOURNAL OF CARDIOLOGY》期刊发文量最多, 关键词分析研究热点主要包括疾病 (心力衰竭)、检测方法 (心肺运动测试)、预后 (死亡率)、疗效指标 (峰值摄氧量等)。

结论：本研究阐述了 HF 患者心肺功能近 20 余年的研究现状、热点和未来可能的发展方向。明确了心肺运动测试 (cardiopulmonary exercise test, CPET) 是心肺功能的主要检测方法, 心脏康复尤其是运动训练是改善 HF 患者心肺运动耐量的重要手段, 心肺功能在降低 HF 患者的死亡率、改善预后以及提高生活质量中的重要作用。此外, CHD-HF 患者心肺功能的相关研究以及该领域相关国际标准的制定可能是未来的研究方向。

研究三 愈心痛胶囊对于稳定性冠心病合并慢性心力衰竭患者心肺运动耐量影响的临床研究：一项多中心随机对照临床试验的亚组分析

方法：受试者来自多中心、随机、双盲、安慰剂对照临床试验“益气活血改善稳定性冠心病心肺运动耐量研究”中 SCHD 合并 CHF 者。按照纳排标准筛

选后,共60例患者纳入统计分析,其中试验组32例,采用常规西医治疗联合愈心痛胶囊干预;对照组28例,采用常规西医治疗联合愈心痛胶囊模拟剂干预,治疗12周。评估治疗前、后主要疗效指标 Peak VO₂;次要疗效指标 AT、代谢当量 (metabolic equivalent, METs)、O₂ pulse、最大每分钟通气量 (maximal expiratory ventilation, VEmax) 以及其他疗效指标气虚血瘀证候评分、SF-36 生活质量量表的变化情况。

结果: 主要疗效指标结果显示试验组和对照组治疗前后 Peak VO₂ 的变化值具有统计学差异 ($P=0.006$);次要疗效指标结果显示试验组和对照组治疗前后 METs 的变化值具有统计学差异 ($P=0.012$);其他疗效指标结果显示试验组和对照组治疗前后气虚血瘀评分变化值具有统计学差异 ($P=0.048$)。与治疗前相比,试验组治疗后可显著提高 SF-36 生活质量量表评分 ($P=0.005$),但与对照组相比未达到统计学差异 ($P>0.05$)。治疗12周后,试验组 AT、O₂ pulse、VEmax 均较治疗前有改善的趋势,但差异无统计学意义 ($P>0.05$)。两组均无严重不良及出血事件的发生。

结论: 在西医常规治疗基础上联合应用愈心痛胶囊,可进一步提高 SCHD 合并 CHF 患者的 Peak VO₂、METs,改善患者的心肺运动耐量,减轻气虚血瘀症状,提高患者的生活质量,临床安全性良好。

关键词: 稳定性冠心病;慢性心力衰竭;气虚血瘀;愈心痛胶囊;心肺功能

ABSTRACT

Background

With the continuous improvement of medical technology and services, the mortality rate of all types of cardiovascular diseases has decreased significantly, but the absolute number of patients with heart failure (HF) continues to increase due to the increasing degree of population aging, changes in lifestyle, and improved survival rate of acute cardiovascular events. According to the 2023 Global Heart Failure Burden Study, about 64 million people worldwide suffer from HF, of which 8.9 million people in China suffer from HF. coronary heart disease (CHD), as the most common cardiovascular disease, is the main cause of HF. Patients with HF have limited body function, decreased exercise reserve ability, and low exercise load can induce fatigue and dyspnea, often accompanied by low quality of life, heavy mental and psychological burden.

Cardiopulmonary exercise tolerance is one of the important indicators of human cardiopulmonary function, which can well reflect the comprehensive function of body physiological response such as cardiovascular, metabolic, musculoskeletal and neuropsychiatric system under exercise stress. A number of studies have shown a significant negative association between cardiorespiratory exercise tolerance and cardiovascular risk and all-cause mortality.

The long-term development and experience accumulation of traditional Chinese medicine have certain advantages in improving clinical symptoms, quality of life, maintaining heart function, and reducing readmission rates in HF patients. The lack of qi in blood vessels leads to stagnation and blood stasis. Traditional Chinese medicine believes that qi deficiency and blood stasis are the most important and basic pathogenesis of HF, which often occurs in the early stages and can run through the entire process. Therefore, the method of nourishing qi and promoting blood circulation is the most important treatment method. The representative formula for tonifying qi and promoting blood circulation, Yuxintong Capsules, is the empirical formula of Professor Yue Meizhong and Academician Chen Keji. It is composed of

red ginseng, *Panax notoginseng*, and *Corydalis yanhusuo*, and has the effects of tonifying qi, promoting blood circulation, unblocking meridians, and relieving pain. Clinical studies have confirmed that Yuxintong Capsules can reduce the frequency of angina attacks, alleviate angina symptoms, improve myocardial perfusion, enhance myocardial hypoxia tolerance, and improve heart function. Moreover, a multicenter, randomized, double-blind placebo-controlled trial has shown that combining traditional Western medicine treatment with Yuxintong capsules can further improve the cardiovascular exercise tolerance, aerobic exercise ability, and quality of life of patients with stable coronary heart disease (SCHD). However, there is still a lack of research reports on whether there is an improvement effect on patients with SCHD combined with chronic heart failure (CHF).

Objectives

1. A meta-analysis was conducted on the effects of different exercise intensities (moderate and high) on the cardiopulmonary exercise function of SCHD patients in a randomized controlled trial, providing a basis for the clinical trial design of Yuxintong Capsule in improving the cardiopulmonary exercise tolerance of patients with SCHD combined with CHF, stratified by exercise intensity. 2. Conduct a bibliometric analysis of the CRF of HF patients from 2000 to 2023 by searching Chinese and English databases to understand the research status, hot spots and possible development direction of the research field. 3. Subgroup analysis was performed on patients with CHF in the multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial "Clinical Study of Supplementing Qi and Activating Blood Circulation to improve cardiopulmonary exercise Tolerance in stable Coronary Heart Disease". To investigate the effect of Yuxintong capsule on cardiopulmonary exercise tolerance in patients with SCHD and CHF.

Content

Study 1: Exploring the Effects of Different Intensities of Exercise Training on Cardiopulmonary Exercise Function in Patients with Stable Coronary Heart Disease Based on Meta-analysis.

Methods: We conducted a comprehensive search on China National Knowledge

Infrastructure (CNKI), Wanfang Data Knowledge Service Platform (Wanfang), VIP, China Biomedical Literature Service System (CBM), PubMed, Cochrane Library, and Embase databases to include randomized controlled trials evaluating the effects of high-intensity and moderate intensity exercise training on cardiovascular function in patients with SCHD. The search was conducted from database establishment until March 2022. The Jadad scale was used to score the quality of the included literature, the bias risk assessment tool recommended by Cochrane Manual of Systematic Evaluators 5.3 was used to assess the risk of bias in each study, meta-analysis was performed using Review Manager software (version 5.3), and heterogeneity was tested by X^2 test and I^2 statistics. For those with large heterogeneity, the sources of heterogeneity were explored by sensitivity and subgroup analysis, and publication bias was assessed by funnel plot. The main results include peak oxygen uptake (Peak VO_2) and anaerobic threshold (AT). Secondary outcomes include left ventricular ejection fraction (LVEF), exercise duration (ED), respiratory exchange rate (RER), resting heart rate (RHR), peak heart rate (PHR), and oxygen pulse (O_2 pulse). Continuous variables are represented as mean deviation (MD) and standard deviation (SD).

Results: Nineteen studies ($n=1036$) were ultimately included for meta-analysis, with 511 participants in the high intensity exercise group and 525 participants in the moderate intensity exercise group. The results showed that compared with moderate intensity exercise, high intensity exercise significantly increased patients' Peak VO_2 [MD = 2.67, 95% CI (2.24, 3.09), $P < 0.0001$], LVEF [MD = 3.60, 95% CI (2.17, 5.03), $P < 0.0001$], ED [MD = 37.51, 95% CI (34.02, 41.00), $P < 0.00001$], PHR [MD = 6.86, 95% CI (4.49, 9.24), $P < 0.0001$], O_2 pulse [MD = 0.97, 95% CI (0.34, 1.60), $P = 0.003$]. However, there was no statistically significant difference in AT [MD = 0.49, 95% CI (-0.12, 1.10), $P = 0.11$], RER [MD = 0.00, 95% CI (-0.01, 0.02), $P = 0.56$], and RHR [MD = 1.10, 95% CI (-0.43, 2.63), $P = 0.16$] between the two groups.

Conclusion: Compared with moderate intensity exercise training, high intensity exercise training was better in improving Peak VO_2 , LVEF, ED, PHR and O_2 pulse in SCHD patients, while there was no statistically significant difference in AT, RER and

RHR.

Study 2: Analysis of the Current Research Status, Hotspots, and Development Directions of Cardiopulmonary Exercise Function in Heart Failure Patients from 2000 to 2023 Based on Bibliometric Methods.

Methods: Based on CNKI and Web of Science Core Collection (WoSCC) databases, search for Chinese and English literature related to CRF in HF patients published between 2000 and 2023. Use Microsoft Excel, VOSviewer, and CiteSpace software to visually analyze the annual publication volume and trends, core researchers, major journals, keywords, and other aspects of domestic and international research in this field.

Results: A total of 1380 Chinese and English literature (768 in Chinese and 612 in English) related to CRF in HF patients were included for analysis. The results showed that the overall annual publication volume in this field has been on the rise in the past 20 years. Sun Xingguo is the main researcher in Chinese literature, and the journal "Integrated Chinese and Western Medicine Cardiovascular Disease Electronic Journal" has the highest number of publications. Keyword analysis of research hotspots is mainly divided into four categories, including disease (heart failure), body function (cardiopulmonary function), treatment (cardiac rehabilitation), and prognosis (quality of life). In English literature analysis, Agostoni Piergiuseppe is the most prolific author, Arena Ross is the most influential author, and the journal International Journal of Cardiology has the highest number of articles. Key research hotspots in keyword analysis mainly include disease (heart failure), detection methods (cardiopulmonary exercise testing), prognosis (mortality), and efficacy indicators (peak oxygen uptake, etc.).

Conclusion: This study elucidates the current research status, hotspots, and possible future development directions of CRF in HF patients over the past 20 years. Cardiopulmonary exercise test (CPET) has been identified as the main method for detecting CRF. Cardiac rehabilitation, especially exercise training, is an important means to improve cardiopulmonary exercise tolerance in HF patients. CRF plays an important role in reducing mortality, improving prognosis, and improving quality of

life in HF patients. In addition, research on the CRF of CHD-HF patients and the development of relevant international standards in this field may be future research directions.

Study 3: Clinical Study of the Effect of Yuxintong Capsule on Cardiopulmonary Exercise Tolerance in Patients with Stable Coronary Heart Disease Combined with Chronic Heart Failure: A Subgroup Analysis of a Multicenter Randomized Controlled Clinical Trial.

Methods: The participants were from a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial titled "Yiqi Huoxue Improvement of Stable Coronary Heart Disease Cardiopulmonary Exercise Tolerance Study" complicated with chronic heart failure (CHF). After screening according to the inclusion and exclusion criteria, a total of 60 patients were included in the statistical analysis. Among them, 32 patients in the experimental group were treated with conventional Western medicine combined with intervention with Yuxintong capsules; 28 patients in the control group were treated with conventional Western medicine combined with simulated intervention of Yuxintong capsules for 12 weeks. Evaluate the main efficacy indicators Peak VO_2 before and after treatment; The changes in secondary efficacy indicators such as AT, metabolic equivalents (METs), O_2 pulse, maximum expiratory ventilation (VE_{max}), as well as other efficacy indicators such as Qi deficiency and blood stasis syndrome score and SF-36 quality of life scale.

Results: The main efficacy indicators showed a statistically significant difference ($P = 0.006$) in the changes in Peak VO_2 before and after treatment between the experimental group and the control group; The results of secondary efficacy indicators showed a statistically significant difference ($P = 0.012$) in the changes in METs before and after treatment between the experimental group and the control group; The results of other therapeutic indicators showed a statistically significant difference ($P = 0.048$) in the changes in Qi deficiency and blood stasis scores between the experimental group and the control group before and after treatment. Compared with before treatment, the experimental group significantly improved the SF-36 Quality of Life Scale score ($P = 0.005$) after treatment, but there was no statistically

significant difference compared to the control group ($P > 0.05$). After 12 weeks of treatment, there was a trend of improvement in AT, O_2 pulse, and VE_{max} in the experimental group compared to before treatment, but the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). There were no serious adverse events or bleeding events in both groups.

Conclusion: The combined use of Yuxintong Capsules on the basis of conventional Western medicine treatment can further improve the Peak VO_2 and METs of patients with SCHD combined with CHF, improve their cardiovascular exercise tolerance, alleviate symptoms of qi deficiency and blood stasis, improve their quality of life, and have good clinical safety.

Keywords: stable coronary heart disease; chronic heart failure; Qi deficiency and blood stasis; Yuxintong capsule; cardiopulmonary function

英文缩略语

英文缩略词	英文全称	中文名称
AHA	American Heart Association	美国心脏协会
AT	anaerobic threshold	无氧阈值
BNP	brain natriuretic peptide	B 型钠尿肽
CHD	coronary heart disease	冠心病
CHF	chronic heart failure	慢性心力衰竭
CRF	cardiopulmonary function	心肺功能
CNKI	China National Knowledge Infrastructure	中国知网
CBM	China Biology Medicine	中国生物医学文献服务系统
CPET	cardiopulmonary exercise test	心肺运动试验
CPK	creatine phosphokinase	肌酸磷酸激酶
ED	exercise duration	运动持续时间
ET	endothelin	血浆内皮素
HF	heart failure	心力衰竭
LVEF	left ventricular ejection fraction	左心室射血分数
LLR	log-likelihood ratio	对数似然率
LEDV	left ventricular end diastolic volume	左室舒张末期容积
LVESV	left ventricular end-systolic volume	左室收缩末期容积

METs	metabolic equivalent	代谢当量
NO	nitric oxide	一氧化氮
O ₂ pulse	oxygen pulse	氧脉搏
Peak VO ₂	peak oxygen uptake	峰值摄氧量
PHR	peak heart rate	峰值心率
PRISMA	preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses	系统综述和荟萃分析优先报告的条目
RER	respiratory exchange ratio	呼吸交换率
RHR	resting heart rate	静息心率
ROS	reactive oxygen species	线粒体活性氧
RCT	randomized controlled trial	随机对照试验
SCHD	stable coronary heart disease	稳定性冠心病
TET	treadm ill exercise test	平板运动试验
VE _{max}	maximal expiratory ventilation	最大每分钟通气量
VIP	China Science and Technology Journal Database	维普
Wanfang	Wanfang Data Knowledge Service Platform	万方数据知识服务平台
6MWT	6-minute walk test	六分钟步行试验

文献综述

中医药改善冠心病合并心力衰竭心肺功能的研究进展

心力衰竭(HF)是由结构性和/或功能性心脏异常引起症状和/或体征,并存在钠尿肽水平升高和/或肺部或全身充血的客观证据的复杂综合征,是多种心血管疾病的终末阶段^[1]。HF最常见的危险因素包括高血压、冠心病(CHD)、糖尿病、肥胖、吸烟等^[2],其中由于急性心肌梗死后生存率提高以及高血压和瓣膜性心脏病患病率下降,CHD已成为HF的主要危险因素^[3-4]。近年来,冠心病合并心力衰竭(CHD-HF)的患病率和死亡率持续增加,造成了沉重的经济社会负担。尽管随着医疗技术和服务水平的提高,CHD-HF治疗取得了一定的成果,但是患者整体功能状态受限,心肺功能下降,轻度体力活动即可诱发疲劳和呼吸困难,生活质量低下,心理负担沉重。

目前对CHD-HF的西医治疗主要包括西药治疗(利尿剂、血管紧张素转换酶抑制剂、硝酸酯类等)、症状支持治疗和其他干预措施,对于改善心肺运动功能,提高患者的生活质量疗效有限^[5]。随着中医药研究的不断开展和深入,中医药在提高CHD-HF患者心肺运动耐量,改善预后方面的特色优势逐渐显现。

1 冠心病合并心力衰竭概述

1.1 冠心病合并心力衰竭病因病机

CHD-HF无相应的中医术语,但总属“胸痹”“心水”范畴,在病因病机上具有胸痹和心水的共同特性,多由外邪侵袭、情志内伤、饮食失调、年老体虚所致,病位在心,涉及肺、肝、脾、肾等脏,病机总属本虚标实,虚实夹杂,本虚为气血阴阳亏虚,标实多为血瘀、痰浊、水饮阻滞。其中气虚为发病基础,血瘀为中心环节,心气不足复感外邪或七情所伤或劳倦过度,更伤心体,心气亏虚,无力推动血行,血留为瘀,瘀阻脉络,气血津液运行不畅,进而出现胸痹心痛、心悸、气喘、肢体水肿等表现。

1.2 冠心病合并心力衰竭证候特点

陈婵等对于357例CHD-HF患者中医证候分布特点的多中心横断面研究结果显示,临床上此类患者病情多较为复杂,气虚、水停、血瘀、痰浊、阴虚和阳虚为常见证候,常以气虚血瘀为主,夹杂他证共同出现^[6]。此外,进一步分析该病心功能分级(NYHA心功能分级)与中医证候分布特点的研究结果表

明,随着心功能的恶化,证候要素的构成也逐渐复杂。心功能Ⅱ级时以气虚为主,兼夹阴虚或血瘀或水停;心功能Ⅲ级时则在上述Ⅱ级基础上或兼夹痰浊;心功能Ⅳ级病情最为严重,除上述证候外,常损及心肾阳气^[7]。

2 心肺功能概述

心肺功能(cardiorespiratory function, CRF)是指人体心脏泵血及肺部吸入氧气的的能力,是衡量机体整体功能状态的重要指标之一^[8]。几项流行病学研究结果均显示 CRF 与心血管风险及全因死亡率之间的负相关关系^[9-11],且有研究表明,CRF 每增加 1MET[通过最大摄氧量(mL/kg/min)测量],HF 风险降低 21%^[12]。CRF 主要评估方法包括 CPET、六分钟步行试验(6-minute walk test, 6MWT)、心电图负荷试验(treadmill exercise test, TET)等,其中 CPET 可以客观、定量、精准、全面地评价心肺储备功能和运动耐力,是量化 CRF 的金标准^[13],主要评估指标包括 Peak VO_2 、AT、METs、 O_2 pulse、VE 等,其中 Peak VO_2 是 CRF 的最佳衡量指标,是评价心血管疾病患者预后的金标准^[14-16]。

3 中医药改善冠心病合并心力衰竭心肺功能的研究现状

3.1 中药

辨证论治是中医认识疾病和治疗疾病的基本原则,气虚血瘀作为 CHD-HF 的基本病机,常贯穿疾病始终。因此,中医药改善 CHD-HF 患者心肺运动功能多以益气活血为基本治疗大法,根据标本虚实的不同,辅以养阴、利水、温阳、化痰之法^[17]。孙艳玲等对于 84 例气虚痰瘀型 CHD-HF 患者的随机对照试验表明,人参荣心方联合常规西医治疗能够进一步提高患者 LVEF、Peak VO_2 、最大心率储备、呼吸储备和 METs,降低 B 型尿钠肽(Brain natriuretic peptide, BNP)水平,降低不良心血管事件发生率^[18]。陈宣兰等对于 90 例缺血性心脏病患者的临床研究表明,在西医常规治疗基础上联合芪苈强心胶囊同时配合高强度运动,可显著提高缺血性心脏病患者的心肺运动耐力,改善预后^[19]。陈峤峰等对于 88 例 HF 患者的临床研究表明,芪苈强心汤联合常规西医治疗,可进一步改善患者 Peak VO_2 、AT 等 CPET 指标,提高生活质量^[20]。对于 100 例 SCHD 随机对照研究表明,振源胶囊试验组较安慰剂组可以提高 SCHD 患者 METs、Peak VO_2 等 CRF 指标,提高患者 LVEF,改善生活质量^[21]。

3.2 针灸

针灸是中医传统疗法之一，包括针刺和艾灸，对于疾病的防治康养具有重要作用。对于 70 例心率恢复异常 CHD 患者为期 12 周的电针干预结果表明，电针治疗组较常规用药组可显著提高患者的 Peak VO₂、AT、RHR 等指标，改善患者 CRF，提高生存质量^[22]。聂道芳等研究表明，针刺联合中药治疗较常规心脏康复治疗组可提高 CHD 患者 Peak VO₂、AT、最大代谢当量、LVEF，改善 CRF^[23]。对于 60 例心阳亏虚的 CHF 患者艾灸联合常规西药治疗 3 周后结果表明，与常规西药对照组相比，联合艾灸治疗可进一步改善 6MWT，提高运动耐量^[24]。

3.3 推拿

推拿作为中医特色疗法之一，研究表明其可改善 CRF，提高生活质量，尤其适用于年老力弱，主动配合能力差的患者^[25]。对于 60 例 CHD 患者的随机对照研究表明，通阳散结推拿法治疗能有效改善患者的 LVEF 和 6MWT，改善 CRF^[26]。

3.4 穴位贴敷

对于 120 例 CHD-HF 患者在常规治疗基础上采用附芪抗衰方联合穴位贴敷（选取内关、膻中、心俞）治疗 12 周研究表明，较常规治疗组相比，6MWT 和 LVEF 等均显著提高，表明中药联合穴位贴敷治疗可进一步改善患者 CRF^[27]。郭元对于 168 例气虚血瘀型 CHF 患者的临床研究表明，常规治疗联合穴位贴敷（补阳还五方，内关、郄门、心膻及肺膻）治疗较常规治疗组可进一步改善 CHF 患者的 6MWT，改善心功能，且在此基础上继续联合艾灸治疗则疗效更佳^[28]。

3.5 中医传统运动

运动训练在心血管疾病的一级和二级预防中起着重要作用^[29]，基于运动的心脏康复在目前的指南中已获得 1A 级推荐^[30]。中医传统运动方式包括太极拳、八段锦、五禽戏、六字诀等，与常规有氧或抗阻运动类型相比，中医传统运动更加强调姿势协调、动作柔和、精神集中和呼吸调匀，可以更好的调和气血阴阳，改善心肺功能，促进心身健康^[31-33]。此外，中医传统运动相对温和且安心神，对于老年人和身心状况不佳的患者尤其适宜^[34-36]。多项系统评价表明，中医传统运动疗法是心脏康复中一种具有成本效益和安全的运动，在提高

CHD 和 HF 患者的 Peak VO₂、AT、6MWT、LVEF 等指标,改善 CRF 和社会心理健康方面具有显著作用^[37-40]。

4 小结

CHD-HF 发病率高、死亡率高、预后差,是 HF 的主要类型。CRF 作为人体整体功能状态和衡量预后的重要衡量指标,对于改善预后,提高患者生活质量、降低死亡率具有重要意义。中医药疗法对于改善 CHD-HF 具有特殊优势,但是对于 CHD-HF 患者群体尤其是以 CPET 为主要疗效指标的研究起步较晚,数量较少,且多为小样本、单中心研究,尚不能为中医药改善 CHD-HF 患者 CRF 的优效性提供充分的证据。因此,今后应进一步扩大规模进行临床研究,为中医药改善 CHD-HF 患者 CRF 提供高水平临床依据。

参考文献

- [1] Bozkurt B, Coats A J S, Tsutsui H, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association[J]. Eur J Heart Fail, 2021, 23(3): 352-380.
- [2] Baman J R, Ahmad F S. Heart Failure[J]. Jama, 2020, 324(10): 1015.
- [3] Lala A, Desai A S. The role of coronary artery disease in heart failure[J]. Heart Fail Clin, 2014, 10(2): 353-65.
- [4] 张健,张宇辉,周蕾. 国家心力衰竭指南 2023 (精简版) [J]. 中国循环杂志, 2023, 38 (12): 1207-1238.
- [5] Huang X, Pang S, Zhao Y, et al. Efficacy and safety of different traditional Chinese health exercises in patients with coronary heart disease combined with chronic heart failure: A network meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2023, 102(50): e36522.
- [6] 陈婵,赵慧辉,王娟,等. 357 例冠心病心力衰竭患者人口学信息与中医证候分布特点的研究[J]. 北京中医药, 2012, 31(03): 163-165.

- [7] 陈婵, 张鹏, 陈建新, 等. 冠心病心衰患者心功能分级与中医四诊及证候要素分布的研究[J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(04): 870-872.
- [8] Fan Q, Jia J. Translating Research Into Clinical Practice: Importance of Improving Cardiorespiratory Fitness in Stroke Population[J]. Stroke, 2020, 51(1): 361-367.
- [9] Aminsky LA, Arena R, Ellingsen Ø, et al. Cardiorespiratory fitness and cardiovascular disease - The past, present, and future[J]. Prog Cardiovasc Dis. 2019, 62(2):86-93.
- [10] Al-Mallah MH, Sakr S, Al-Qunaibet A. Cardiorespiratory Fitness and Cardiovascular Disease Prevention: an Update[J]. Curr Atheroscler Rep. 2018, 16;20(1):1.
- [11] Haidar A, Horwich T. Obesity, Cardiorespiratory Fitness, and Cardiovascular Disease[J]. Curr Cardiol Rep. 2023, 25(11):1565-1571.
- [12] Khan H, Kunutsor S, Rauramaa R, et al. Cardiorespiratory fitness and risk of heart failure: a population-based follow-up study[J]. Eur J Heart Fail, 2014, 16(2): 180-8.
- [13] Czubaszewski Ł, Straburzyńska-Lupa A, Migaj J, et al. Comparison of prognostic values of cardiopulmonary and heart rate parameters in exercise testing in men with heart failure[J]. Cardiol J, 2018, 25(6): 701-708.
- [14] Fletcher G F, Ades P A, 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] Lewis G D, Malhotra R, Hernandez A F, et al. Effect of Oral Iron Repletion on Exercise Capacity in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction and Iron Deficiency: The IRONOUT HF Randomized Clinical Trial[J]. Jama, 2017, 317(19): 1958-1966.
- [16] Herdy AH, Ritt LE, Stein R, et al. Cardiopulmonary Exercise Test: Background, Applicability and Interpretation[J]. Arq Bras Cardiol, 2016, 107(5):467-481.
- [17] 王贤良, 毛静远, 赵志强, 等. 冠心病心力衰竭的中医药治疗研究概况[J].

中西医结合心脑血管病杂志, 2013, 11(02): 202-203.

[18] 孙艳玲, 王银娜, 梁钰苓, 等. 人参荣心方治疗冠心病气虚痰瘀阻络型慢性心力衰竭患者的临床研究[J]. 世界中西医结合杂志, 2022, 17(05): 922-925+930.

[19] 陈宜兰, 吴志勇, 鄢丽萍, 等. 芪蒴强心胶囊联合不同强度康复训练在缺血性心肌病患者中的应用效果[J]. 中国当代医药, 2023, 30(01): 87-91.

[20] 陈峤峰, 郝建凤, 龚雪阳. 芪蒴强心汤对慢性心力衰竭患者心肺运动试验的影响[J]. 贵州医药, 2017, 41(10): 1044-1046.

[21] 葛亚如. 振源胶囊对稳定性冠心病患者心肺功能影响的临床研究与机制探讨[D]2023.

[22] 胡树罡, 王磊, 欧阳钢, 等. 电针对运动后心率恢复异常冠心病患者心肺功能及生存质量的影响[J]. 中国康复医学杂志, 2016, 31(12): 1318-1323.

[23] 聂道芳, 蒋戈利, 刘文红, 等. 针药结合运动疗法康复治疗冠心病 64 例[J]. 解放军医药杂志, 2017, 29(02): 7-12.

[24] 陈园. 艾灸联合西药治疗心阳亏虚型慢性心力衰竭的临床疗效观察[D]2016.

[25] 陈开珍, 周小炫, 吴珺, 等. 中医推拿改善心肺功能临床研究进展[J]. 亚太传统医药, 2023, 19(06): 236-239.

[26] 张燕, 黄昌男, 白雪娇, 等. 通阳散结推拿法对冠心病患者心功能影响的研究[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(97): 193-194.

[27] 陈艳俏, 杨翠, 张成英, 等. 附芪抗衰方联合穴位贴敷治疗心力衰竭心肾阳虚证的疗效观察[J]. 环球中医药, 2024, 17(02): 321-324.

[28] 郭元. 艾灸联合穴位贴敷对慢性心力衰竭(气虚血瘀型)患者的临床观察[D]2022.

[29] Tucker W J, Fegers-Wustrow I, Halle M, et al. Exercise for Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease: JACC Focus Seminar 1/4[J]. J Am Coll Cardiol, 2022, 80(11): 1091-1106.

[30] Ponikowski P, Voors A A, Anker S D, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC[J]. Eur Heart J, 2016, 37(27): 2129-2200.

- [31] Lin H, Wan M, Ye Y, et al. Effects of Baduanjin exercise on the physical function of middle-aged and elderly people: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. BMC Complement Med Ther, 2023, 23(1): 38.
- [32] Lin J, Gao Y F, Guo Y, et al. Effects of qigong exercise on the physical and mental health of college students: a systematic review and Meta-analysis[J]. BMC Complement Med Ther, 2022, 22(1): 287.
- [33] Liang C, Gao C, Zhang J, et al. Traditional Chinese medicine training for cardiac rehabilitation: a randomized comparison with aerobic and resistance training[J]. Coron Artery Dis, 2019, 30(5): 360-366.
- [34] Huang CY, Mayer PK, Wu MY, et al. The effect of Tai Chi in elderly individuals with sarcopenia and frailty: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Ageing Res Rev. 2022, 82:101747.
- [35] Wang X Q, Pi Y L, Chen P J, et al. Traditional Chinese Exercise for Cardiovascular Diseases: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials[J]. J Am Heart Assoc, 2016, 5(3): e002562.
- [36] Salmoirago-Blotcher E, Wayne P M, Dunsiger S, et al. Tai Chi Is a Promising Exercise Option for Patients With Coronary Heart Disease Declining Cardiac Rehabilitation[J]. J Am Heart Assoc, 2017, 6(10):e006603.
- [37] Liu T, Chan A W, Liu Y H, et al. Effects of Tai Chi-based cardiac rehabilitation on aerobic endurance, psychosocial well-being, and cardiovascular risk reduction among patients with coronary heart disease: A systematic review and meta-analysis[J]. Eur J Cardiovasc Nurs, 2018, 17(4): 368-383.
- [38] 邢军茹,杨燕,陈鑫,等.基于传统功法的心脏康复对心力衰竭疗效的 Meta 分析[J].心血管康复医学杂志,2024,33(01):6-10.
- [39] Yang W Y, Xu Y, Ye L, et al. Effects of Baduanjin exercise on quality-of-life and exercise capacity in patients with heart failure: A systematic review and meta-analysis[J]. Complement Ther Clin Pract, 2023, 50: 101675.
- [40] Li X, Lin Q, Liu R, et al. Role of Baduanjin exercise-based cardiac rehabilitation in coronary heart disease after percutaneous coronary intervention: A protocol for systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J].

Medicine (Baltimore), 2022, 101(50): e31612.

前言

HF是由多种病因引起的一种复杂的临床综合征，是多种心血管疾病的终末阶段。据统计，全球约有6400万人患有HF，其中约50%的HF是由CHD引起，CHD已成为HF最常见的病因。尽管随着医疗技术和服务水平的提高，冠心病合并心力衰竭（CHD-HF）死亡率逐渐降低，但是仍存在运动受限、心肺功能低下、预后不佳等问题。中医药在改善CHD-HF的整体功能，提高心肺运动耐量，改善生活质量方面具有特殊优势，中医学认为气虚血瘀是CHD-HF的基本病机，益气活血法是其基本治疗大法，但目前对于益气活血药改善CHD-HF患者心肺运动耐量相关研究较少。

本研究共分为三部分，研究一：通过Meta分析评价不同运动强度对SCHD患者心肺运动功能影响，为愈心痛胶囊改善SCHD合并CHF患者心肺运动耐量的临床研究中，患者按照运动强度分层的临床试验设计提供依据。研究二：通过文献计量学对2000-2023年HF患者的心肺运动功能进行全面的总结分析，了解HF患者CRF的研究现状、热点和可能的研究方向。研究三：选取多中心、随机、双盲、安慰剂对照试验“益气活血改善稳定性冠心病心肺运动耐量的临床研究”中合并CHF的患者进行亚组分析，为益气活血中药愈心痛胶囊改善SCHD合并CHF患者心肺运动耐量提供临床依据。

研究一 高强度与中等强度运动训练对稳定性冠心病患者心肺运动功能影响的 Meta 分析

心血管疾病是全球非传染性疾病的主要死亡原因^[1]，其中冠心病（CHD）发病率最高^[2]，目前已被公认为全球性重大公共卫生问题，给社会造成沉重的经济负担^[3]。心脏康复是国际公认的改善心血管疾病患者预后和生活质量的 1A 类建议，运动训练是心脏康复的主要组成部分^[4]。研究表明，规律运动可以有效控制心血管疾病的危险因素，如降低血压^[5]、控制血糖^[6]、控制体脂、减重^[7]等，此外，运动还可改善 CHD 患者的 CRF^[8]、血管内皮功能、心室充盈和逆转心室重构^[9,10]，进而降低心血管疾病的发病率、提高患者生活质量，降低全因死亡率^[11]。运动训练主要包括耐力运动，抗阻运动和有氧运动^[12]，其中有氧运动训练又分为低、中、高三种运动强度。然而选择何种运动强度国际上尚未达成一致，美国、加拿大等倾向于中高强度的运动训练，而澳大利亚、日本等支持中低强度运动训练^[13]，2016 年欧洲心血管病预防指南推荐安全性高的中强度持续有氧训练作为心血管疾病患者的锻炼方式^[14]，但越来越多的研究表明，相对于时间长，枯燥的中强度有氧训练而言，高强度有氧训练具有训练时间短、效率高等优点^[15]。然而高强度运动可能会引发患有心血管疾病的个体特别是那些经常久坐不动或者处于晚期心血管疾病的患者心脏骤停^[16,17]，因此系统评估运动训练的持续时间及强度并评价其对于 CHD 患者的影响，进而设置一组平衡所需增益与安全性的最佳运动训练强度处方是极有必要的^[18]。

心肺运动功能是评估机体运动能力、诊断疾病和判断预后的强有力的指标，可以反映循环、呼吸和肌肉系统在持续的身体活动期间供应氧气的的能力^[19]。研究证据表明，心肺运动功能的改善与全因死亡率和心血管死亡率降低密切相关，美国心脏协会(American Heart Association, AHA)将其作为一项评估和干预心血管风险及心血管死亡率的标志性指标^[20]。目前发表的随机对照试验及 Meta 分析证明高运动强度和中等运动强度均可以改善心血管疾病患者心肺运动功能，增强运动耐力，提高生活质量。然而对于不同运动强度的疗效及安全性仍存在较大争议。因此，本研究旨在评价不同运动强度（中、高运动强度）对于 SCHD 患者心肺运动功能的影响，优化运动处方，为改善该类患者的心肺功能及预后提供高级别循证依据。

1 资料与方法

本研究严格按照系统综述和荟萃分析优先报告的条目 (preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses, PRISMA) 进行。研究方案已在国际前瞻性系统评价中心注册 (PROSPERO 注册号: CRD42022328475)。

1.1 检索策略

中文检索策略: (冠心病 or 缺血性心脏病 or 冠状动脉粥样硬化 or 经皮冠状动脉介入治疗 or 冠状动脉搭桥) and 运动强度 and 临床试验, 英文以 PubMed 为例, 检索策略以 ((coronary heart disease) OR (coronary artery bypass grafting) OR (PCI) OR (ischemic heart disease) OR (coronary artery stenosis)) AND (exercise intensity) AND (randomized controlled trial) 等进行主题词联合自由词的综合检索, 分别检索 CNKI、VIP、Wanfang、CBM、PubMed、Embase、Cochrane Library 等数据库, 检索起止时间为建库至 2022 年 3 月。

1.2 研究的选择

纳入标准: (1) 人群: 目标人群为 SCHD 患者, 符合 2014 年 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS 对稳定型缺血性心脏病患者的诊断标准^[21], 对性别、年龄、病程无限制; (2) 干预措施: 包括高强度与中强度运动训练 (运动强度划分参考美国运动医学会健康成人运动强度分级, 见表 1) 比较的研究, 每次运动干预时间大于 30 min^[22], 干预周期 ≥ 4 周^[23]; (3) 结局: 结局指标必须包括 Peak VO₂ 和 AT 中至少一项; (4) 研究类型: 随机对照试验 (RCT)。

排除标准: (1) 患者为 SCHD 伴其他严重合并症的研究; (2) 重复研究 (患者人群在多项研究中重叠, 则只纳入样本量最多的研究)。如果发现在研究选择上存在分歧, 则咨询另一位研究者以解决这些分歧。

1.3 数据的提取

2 位研究者独立筛选文献并提取资料。通过 EndNote 查找重复文献, 并人工查重; 阅读文献题目与摘要, 筛除不符合纳排标准的文献; 通读全文, 进一步排除不符合纳入标准的文献。提取纳入的研究数据资料包括: (1) 纳入文献的基本信息: 第一作者、发表时间、国家; (2) 研究特征: 包括患者的年龄、样本量、运动类型、运动时间及频率, Jadad 量表质量评分; (3) 干预和对照措

施；(4) 结局指标等。

1.4 结局指标

主要结局指标：峰值摄氧量 (Peak VO_2)、无氧阈 (AT)；次要结局指标：左室射血分数 (LVEF)、持续运动时间 (ED)、呼吸交换率 (RER)、静息心率 (RHR)、峰值心率 (PHR)、氧脉搏 (O_2 pulse)。

1.5 质量评价和偏倚风险评估

由 2 名研究者独立评价纳入研究的质量，并使用 Jadad 随机对照试验质量评估量表进行评分。Jadad 量表的总分为 5 分。1-2 分表示文献质量低，3-5 分表示文献质量高。使用 Cochrane 系统评价员手册 5.3 推荐的偏倚风险评估工具评估每项研究的偏倚风险。评价指标包括随机化方法、分配隐藏、受试者盲性、结局评价盲性、数据完整性、选择性报告和其他偏倚等 7 个方面，为每一条目做出未知风险、低风险和高风险的判断。

1.6 统计分析

应用 Review Manager 软件(版本 5.3；北欧科克伦中心)，因提取数据均为连续变量，故以平均差和标准差 (MD $\pm$ SD) 表示。通过使用 X^2 检验和 I^2 统计检验异质性，如果 $I^2 > 50\%$ ， $P < 0.10$ 则异质性显著，采用随机效应模型来评估纳入研究数据的合并效应的大小^[24]，如果 $I^2 < 50\%$ ， $P > 0.10$ 则异质性小，使用固定效应模型。对于异质性较大的，通过敏感性和亚组分析，探索了异质性的来源。使用漏斗图评估发表发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索结果

我们文献检索时间为建库至 2022 年 3 月，文献筛选流程图如图 1 所示。共检索到 1225 篇文献，其中中文文献 434 篇，英文文献 791 篇，手工检索其他资源补充文献 4 篇，导入文献管理软件 EndNote X9 剔除重复文献 233 篇，阅读文题和摘要剔除 809 篇文献，通读剩下的 187 篇文献，最终纳入 19 篇文献^[25-43]。

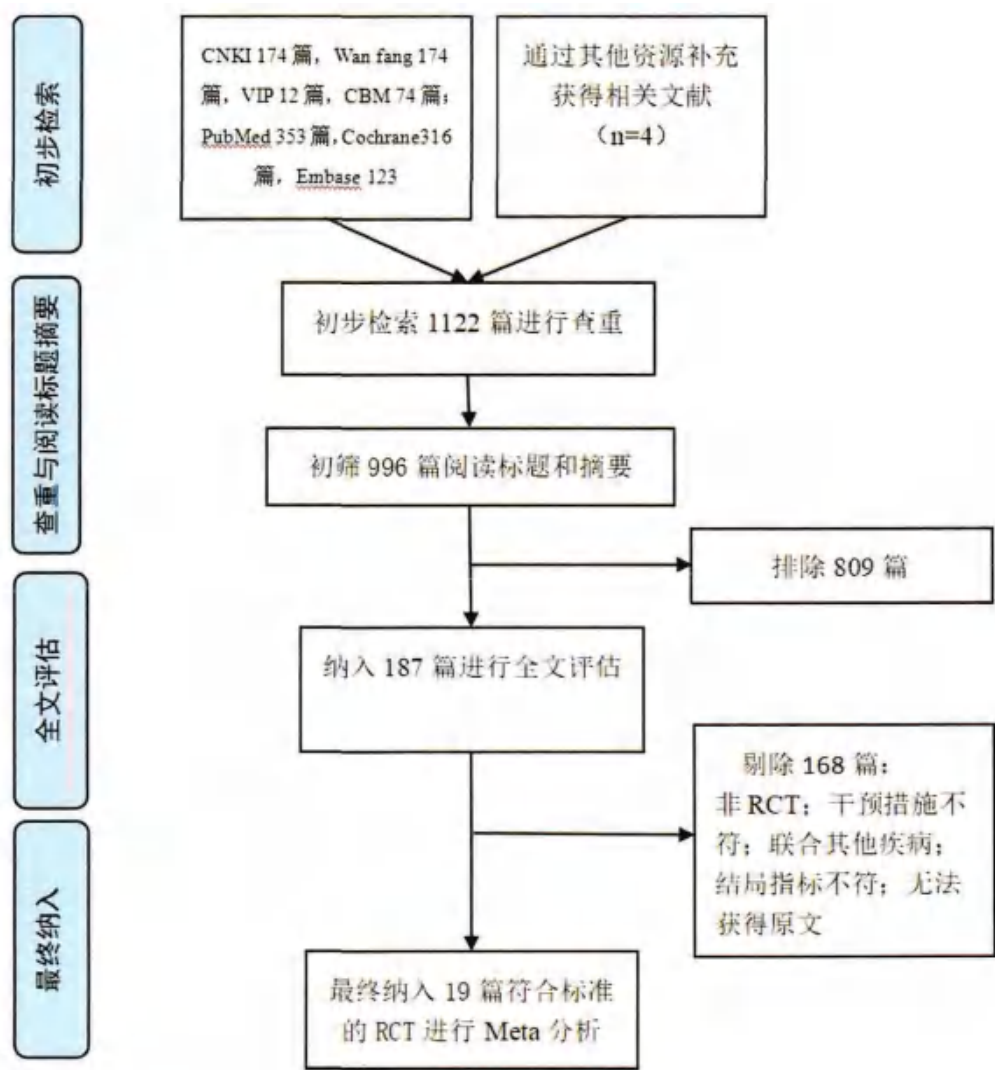


图 1 文献筛选流程图

表 1 美国运动医学会健康成人运动强度分级

强度	相对运动强度					绝对运动强度					静力性抗阻训练最大负荷量 (%)
	摄氧量储备 (%)	最大摄氧量 (%)	心率储备 (%)	最大心率 (%)	主观用力程度 (分)	年轻 ^a (MET)	中年 ^b (MET)	老年 ^c (MET)	高龄老年 ^d (MET)		
非常轻	<20	<25	<20	<35	<10	<2.4	<2.0	<1.6	<1.0	<30	
轻	20-39	25-44	20-39	35-54	10-11	2.4-4.7	2.0-3.9	1.6-3.1	1.1-1.9	30-49	
中	40-59	45-59	40-59	55-69	12-13	4.8-7.1	4.0-5.9	3.2-4.7	2.0-2.9	50-69	

等重	60-84	60-84	60-84	70-89	14-16	7.2-10.1	6.0-8.4	4.8-6.7	3.0-4.24	70-84
非常重	≥85	≥85	≥85	≥90	17-19	≥10.2	≥8.5	≥6.8	≥4.25	≥85
最大	100	100	100	100	20	12.0	10.0	8.0	5.00	100

注：摄氧量储备=最大摄氧量-安静时的摄氧量；最大摄氧量：运动过程中人体各系统发挥最大机能时氧气的吸收利用量，可经体适能检测的心肺耐力测试获得；心率储备=最大心率-安静时的心率；最大心率=220-年龄；主观用力程度：采用 Borg 评分表；MET：代谢当量，以每分钟氧的代谢状况表示，1MET=3.5m · kg⁻¹ · min⁻¹；^a20~39 岁，^b40~64 岁，^c65~79 岁，^d80 岁以上。

2.2 纳入研究的基本特征

最终共纳入 19 项 RCT（表 2），共有 1036 例患者，其中高强度运动训练组 551 例，中等强度运动训练组 525 例。7 篇文献^[31, 32, 36, 38, 39, 42, 43]的干预周期 < 12 周，12 篇文献^[25-30, 33-35, 37, 40, 41]的干预周期 ≥ 12 周。19 篇文献的质量评价如图 2 所示：16 篇文献^[25-27, 29, 30, 32-42]描述了具体的随机化方法，3 篇文献^[28, 31, 43]结合患者意愿采用半随机方法，5 篇文献^[30, 31, 37-39]实施了分配隐藏；考虑到运动风险问题，需要患者签署知情同意书，因此只有 1 篇文献^[31]对患者实施了盲法，5 篇文献^[31, 37-39, 42]对结果评估者实施盲法；13^[31-43]篇文献记录了受试者失访及退出试验的情况及原因，文献均不存在选择性报告结局指标的情况，且风险评估未见明显偏倚。

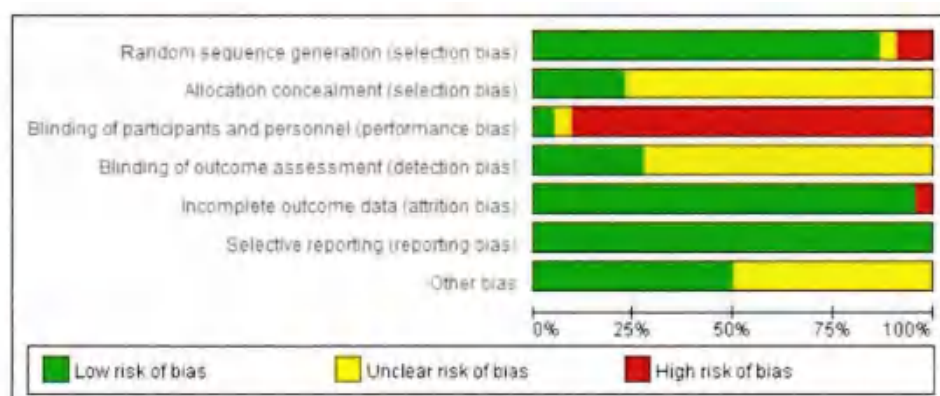


图 2a

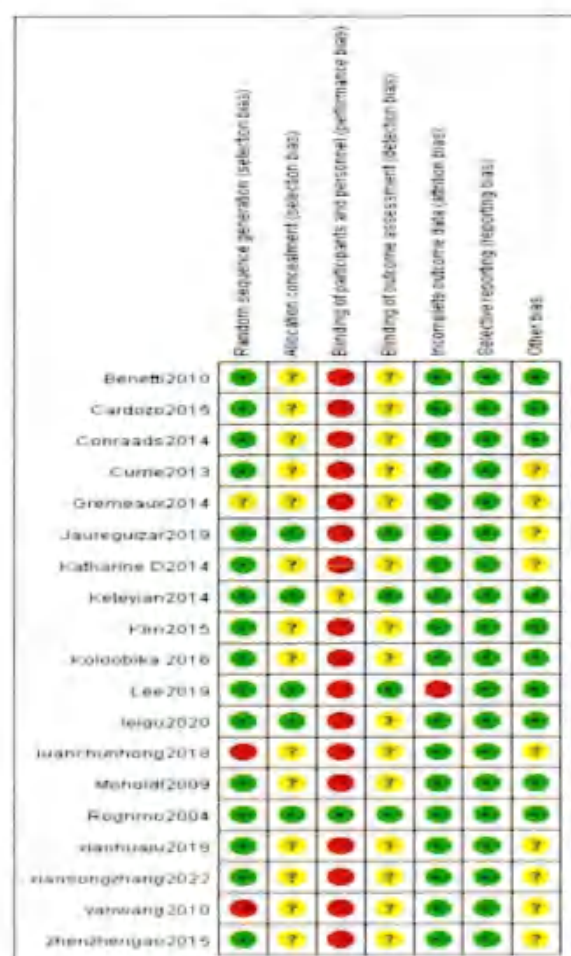


图 2b

注：图 2a 为整体分析图，图 2b 为单篇文献分析图；“+”为低风险，“？”为不清楚，“-”为高风险。

表 2 纳入文献基本特征

第一作者	发表时间	国家	样本量		年龄		运动类型	运动时间	运动处方		结局指标	质量评分
			试验组	对照组	试验组	对照组			试验组	对照组		
荣存红等 ²⁵	2018	中国	41	41	59.73±7.9	59.67±7.93	功率自行车	12周、3次/周	(1)心肺运动试验初始运动负荷为峰值功率的60%，适应性训练持续1周，每周3次；(2)跑步机运动采用峰值功率的80%，间歇训练（训练3分钟，休息1分钟），每次10组，共40分钟；每周3次	运动负荷为心肺运动试验中PP的60%，进行功率踏车训练，40min/次，3次/周运动负荷为心肺运动试验中峰值功率的60%，峰值功率的40分钟/次，每周3次	1、2、3、4	0
祖小华等 ²⁶	2018	中国	25	25	56.64±9.86	56.64±9.86	功率自行车	12周、3次/周	以峰值功率(PP)的80%为运动负荷进行功率踏车运动，以间歇训练模式（3分钟训练、1分钟休息）进行，共40分钟；3次/周	PP的60%为运动负荷进行功率踏车运动，以间歇训练模式（3分钟训练、1分钟休息）进行，共40分钟；3次/周	1、2、3、4	2
高真真等 ²⁷	2015	中国	22	21	59.4±7.9	61.2±8.0	功率自行车	12周、3次/周	以CPET中PP的80%作为运动负荷进行功率踏车训练，间歇性训练模式（3分钟训练，休息1分钟），10组/次，共40分钟	以CPET中PP的60%作为运动负荷进行功率踏车训练，每次持续训练40分钟，每周3次	1、2、3、4	2

							分钟：每周3次	周3次	
王雁等 ²⁸	2010	中国	22	27	65.5±6.9	68.7±7.0	太极 拳/慢 走	24周	慢跑，运动强度≥ 70%VO2max，可用4周 的时间逐步达到该运动 强度 以峰值功率值的80%作 为运动负荷，进行功率 踏车间歇有氧训练， 3min高强度运动、2min 间歇恢复，每次40min， 每周3次
									太极拳练习每天 40min，每周5d， 每周锻炼时间约 200min 以峰值功率60%作 为运动负荷，进行 功率踏车持续有氧 训练，每次 40min，每周3次
张晓松等 ²⁹	2022	中国	22	21	58.18± 13.61	62.10± 10.24	功率 自行 车	12周， 3次/周	1、4、 7、8 1、2、 3 2
									(1) 50%的峰值功 率用于运动负荷动 力跑步机训练，休 息5min，从0W 开始，热身3min 没有动力，然后有 一定量（比功率因 人与不同，确保 8-10min达到目标 功率），患者进行 跑步机运动的转速 55-65 r/min直到病 人评估的最大功率 的50%动力作为跑 步机的恒定动力， 直到第25分钟， 最后5分钟恢复， 共30分钟，每周 进行5次训练；
谷磊等 ³⁰	2020	中国	23	26	64.1±9.2	66.5±7.8	功率 自行 车	12周， 5次/周	1、2、 3、6、 7 2
									(1) 50%的峰值功 率用于运动负荷动 力跑步机训练，休 息5min，从0W 开始，热身3min 没有动力，然后有 一定量（比功率因 人与不同，确保 8-10min达到目标 功率），患者进行 跑步机运动的转速 55-65 r/min直到病 人评估的最大功率 的50%动力作为跑 步机的恒定动力， 直到第25分钟， 最后5分钟恢复， 共30分钟，每周 进行5次训练；

Rogano 等 ^[1]	2004	挪威	8	9	62.9 ± 11.2	61.2 ± 7.3	跑步机	10 周, 3 次/周	总时间 33 分钟, 热身 5 分钟, 强度相当于 50%-60% 的 VO2peak(65-75% 的 HRpeak), 然后以 80-90% 的 VO2peak(85-95% 的 HRpeak) 步行 4 次, 每次 4 分钟, 以 VO2 峰值的 50-60% 步行 3 分钟, 总用时 38 分钟; 热身 8 分钟, 然后以最大心率的 90% 进行 4 次 4 分钟的同向运动, 并以最大心率的 70% 进行 3 分钟的步行运动, 运动结束后进行 5 分钟恢复	连续运动 41 分钟, 运动强度为 vo2 峰值的 50-60%, 与高强度有氧运动组的总训练负荷相同	1、5、6、7	5
Moholdt 等 ^[2]	2009	挪威	28	31	60.2 ± 6.9	62.0 ± 7.6	跑步机	4 周, 5 次/周	以最大心率的 70% 连续步行 46 分钟, 以确保等能量训练方案	以最大心率的 70% 连续步行 46 分钟, 以确保等能量训练方案	1、3、5、6	4
Benetti 等 ^[3]	2010	巴西	29	29	57.7 ± 6.1	57.7 ± 6.1	跑步机	12 周, 5 次/周	总时间 45 分钟; 患者以压力测试中达到的最大心率 (HR) 的 85% 左右进行锻炼。	总时间 45 分钟; 患者的运动量约为其最大心率的 75%。	1	2
Conrads 等 ^[4]	2015	比利时	100	100	57.0 ± 8.8	59.9 ± 9.2	跑步机和自行车	12 周, 3 次/周	总时间 38 分钟; 60%-70% 的峰值 HR 进行 10 分钟热身, 然后以 85%-95% 的峰值 HR 训练 4 × 4 分钟, 然后以 4 × 3 分钟的间隔进行 50%-70% 的峰值活动间隔训练	以 60%-70% 的峰值 HR 热身 5 分钟, 然后以 70%-75% 的峰值 HR 连续训练 37 分钟, 以 60%-70 的峰值 HR 放松 5 分钟	1、5、6、7、8	2
Katharine 等 ^[5]	2014	美国	15	13	60.0 ± 7.0	58.0 ± 9.0	跑步机	24 周	5 分钟的积极热身, 然后以 60% 至 70% 的心率储备进行 3 分钟的训练, 然后以对应于 80% 至 90% 的心率储备的强度进行 4 次更高强度的工	5 分钟主动热身, 30 分钟心肺训练, 5 分钟休息, 在整个过程中, 运动强度规定为心率储备的 60% 至	1、6、7	2

Koldobika 等 ^[6]	2016	西班牙	36	36	58.0±11.0	58.0±11.0	功率 自行车	8周	作间隔，每次4分钟， 在4个较高强度间隔中 的每一个间隔之后，以 心率储备的60%至70% 的强度设置3分钟的恢 复期	80%	1、4、 5、6、 7	4
									总使用时间：40 分钟（1）5-12分 钟热身；（2） 15-30分钟持续训 练 （VTI-VTI+10%）；（3）5-13分 钟放松			
Lee等 ^[7]	2019	加拿大	17-7	14-7	69.3±9.9	69.6±5.9	步行/ 慢跑	24周， 5次/周	慢跑30-40分 钟，达到峰值摄氧 量的60%-80%， 并进行热身和休息	1、5、 6、7	5	
									（1）步行热身5-10分钟， 心率为峰值的60%-70% （2）4次4分钟的间歇步 行/慢跑，强度为峰值心 率的90%-95%，穿插3 分钟的主动恢复，强度 为峰值心率的50%- 70%（3）步行5分钟的恢 复期，强度为峰值心率 50%-70% 总时间：40分钟（1） 5-12分钟热身（峰值功 率25%）；（2）（15- 30组）×20秒间歇（峰 值功率120%至 125%）；（3）（15-30 组）×40秒休息（25%峰 值功率）			
Koldobika 等 ^[18]	2019	西班牙	57	53	57.6±9.8	58.3±9.5	功率 自行车	8周， 3次/周	总使用时间：40 分钟（1）5-12分 钟热身；（2） 15-30分钟持续训 练 （VTI-VTI+10%）	1、4、 5、7	4	

Keteyian 等 ³⁹	2014	美国	15	13	60.0±7.0	58.0±9.0	跑步机	10 周, 3 次/周	先进行 5 分钟的主动热身, 然后以心率储备的 60% 至 70% 的强度进行 3 分钟的训练, 再以心率储备的 80% 至 90% 的强度进行 4 次较高强度的训练, 每次 4 分钟。在 4 个较高强度的间歇训练后, 每次都有 3 分钟的恢复时间, 强度设定为心率储备的 60% 至 70%。	5 分钟的主动热身、30 分钟的心肺训练 (运动强度自始至终保持在心率储备的 60% 至 80%) 和 5 分钟的恢复期	1、4、5、6、7、8	5
Currie 等 ⁴⁰	2013	加拿大	11	10	62.0±11.0	68.0±8.0	功率自行车	12 周, 3 次/周	使用总时间: 30 分钟 (1) 5 分钟热身; (2) 10×1 分钟间歇 (89%~102%~110%峰值功率); (3) 10×1 分钟休息 (10%峰值功率); (4) 5 分钟内放松	总使用时间: 30~50 分钟 (1) 5 分钟热身; (2) 继续训练 30~50 分钟 (峰值功率 58%); (3) 放松 5 分钟	1、5、7	3
Caedoza 等 ⁴¹	2015	巴西	23	24	56.0±12.0	62.0±12.0	跑步机	16 周, 3 次/周	总时间 40 分钟: (1) 5 分钟热身; (2) 8×2 分钟间歇 (最大心率 90%); (3) 7×2 分钟休息 (最大心率 60%); (4) 5 分钟放松	总时长 40 分钟 (1) 5 分钟热身; (2) 30 分钟持续训练 (70%~75%最大心率); (3) 放松 5 分钟	1、5、7、8	3
Kim 等 ⁴²	2015	韩国	14	14	60.0±13.7	57.0±11.9	跑步机	6 周	共 45 分钟: 以 50%~	共 45 分钟: 10 分	1、5、	2

Greeneaux ^[4]	2014	法国	9	10	59.2±8.1	59.0±7.4	跑步 机和 自行 车	7周， 3次/周	70%的HRR进行10分钟热身，然后以85%-95%的HRR在跑步机上步行4次，每次4分钟，并以50%-70%的HRR步行3次，每次间隔3分钟，然后以50%-70%的HRR进行10分钟恢复 在50%的分级最大运动测试最大HRR下进行5分钟，患者进行一组18分钟的训练，包括3个连续6分钟的重阶段，包括200 mFWT最大HRR下的2分钟，以及6MWT最大HRR下4分钟的主动恢复。最后，患者有3分钟的冷静期。	3次/周	70%的HRR进行10分钟热身，然后以85%-95%的HRR持续步行25分钟，10分钟恢复 30分钟的有氧训练，患者以测量的最大心率的50%进行5分钟的热身，然后以分级最大运动测试测量的最大HRR的70%进行18分钟的连续运动，然后进行3分钟的积极恢复	6、7
--------------------------	------	----	---	----	----------	----------	---------------------	-------------	---	------	---	-----

注：1. 峰值摄氧量 (Peak VO2)；2. 无氧阈 (AT)；3. 左室射血分数 (LVEF)；4. 持续运动时间 (ED)；5. 呼吸交换率 (RER)；6. 静息心率 (RHR)；7. 峰值心率 (PIR)；8. 氧脉搏 (O2 pulse)

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 峰值摄氧量 (Peak VO₂)

纳入的 19 篇文献均报道了 Peak VO₂^[25-43], 结果显示高强度运动训练对 Peak VO₂ 的影响明显优于中等强度运动训练 [MD=2.67, 95%CI(2.24, 3.09), $P<0.01$, $I^2=19\%$] (图 3)。

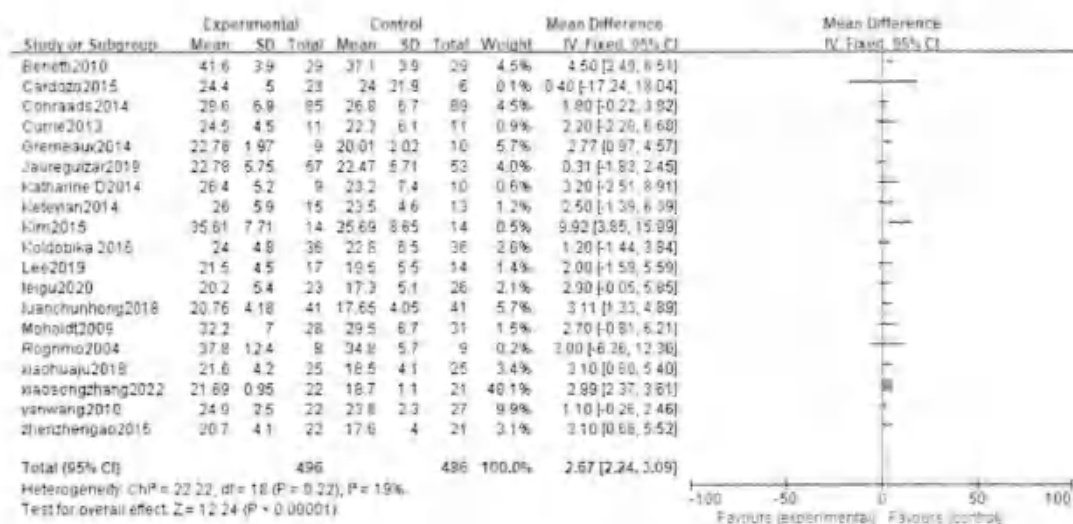


图 3 两种运动模式对 Peak VO₂ 改善效果比较的森林图

2.3.2 无氧阈 (AT)

5 篇文献^[25-27, 29, 30]报道了 AT, 结果显示两种运动强度对 AT 的改善效果无统计学显著性差异 [MD=0.49, 95%CI (-0.12, 1.10), $P=0.11$, $I^2=18\%$] (图 4)。

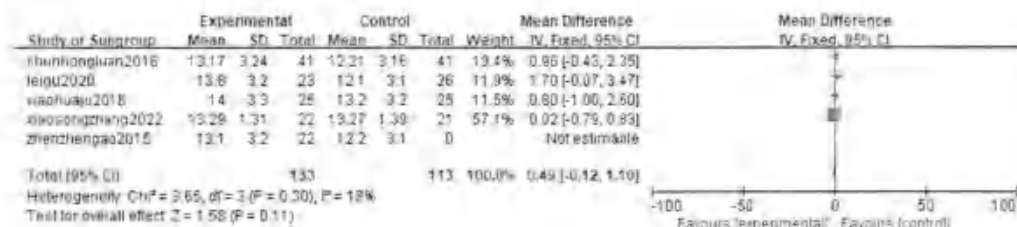


图 4 两种运动模式对 AT 改善效果比较的森林图

2.3.3 左室射血分数 (LVEF)

6 篇文献报道了 LVEF^[25-27, 29, 30, 32], 结果显示, 高强度运动训练对 LVEF 的影响明显优于中等强度运动训练 [MD=3.60, 95%CI (2.17, 5.03), $P<0.01$, $I^2=0\%$] (图 5)。

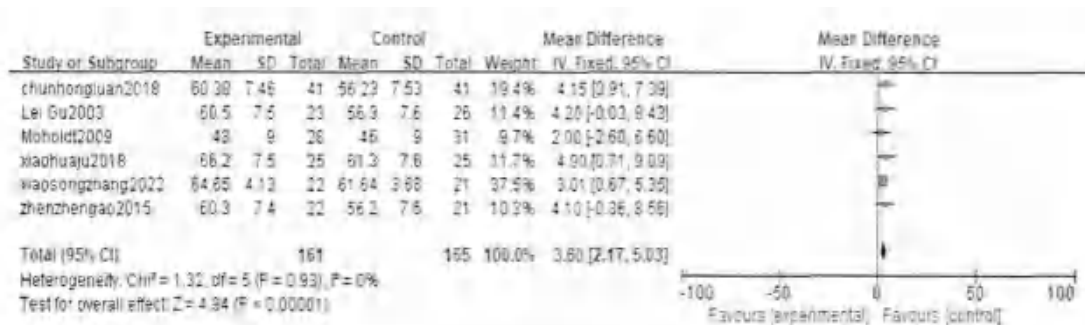


图 5 两种运动模式对 LVEF 改善效果比较的森林图

2.3.4 持续运动时间 (ED)

7 篇文献^[25-28, 36, 38, 39]报告了 ED。结果显示, 与中等强度运动训练相比, 高强度运动训练对 ED 具有显著影响 [MD=37.51, 95%CI (34.02, 41.00), $P<0.01$, $I^2=10\%$] (图 6)。

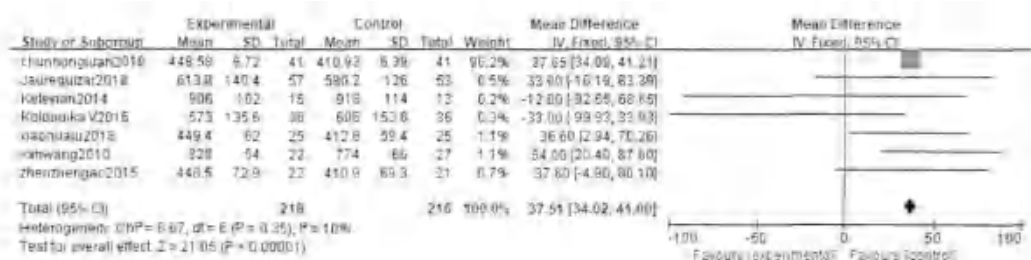


图 6 两种运动模式对 ED 改善效果比较的森林图

2.3.5 呼吸交换率 (RER)

10 项研究^[31, 32, 34, 36-42]报告了 RER。结果显示, 两种运动强度对 RER 的改善效果无显著差异 [MD=0.00, 95%CI (-0.01, 0.02), $P=0.56$, $I^2=33\%$] (图 7)。

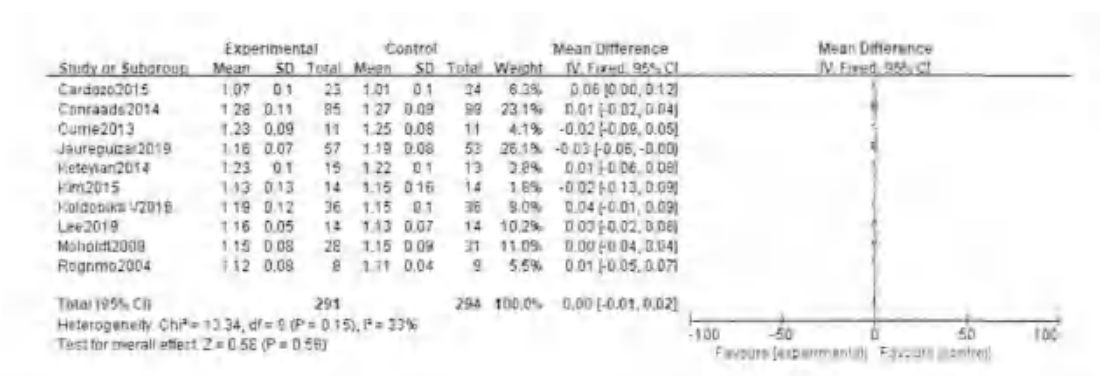


图 7 两种运动模式对 RER 改善效果比较的森林图

2.3.6 静息心率 (RHR)

9 篇文献^[30-32, 34-37, 39, 42]报道了 RHR, 结果显示, 两种运动强度对 RHR 的改善效果无显著差异[MD=1.10, 95%CI (-0.43, 2.63), $P=0.16$, $I^2=0\%$] (图 8)。

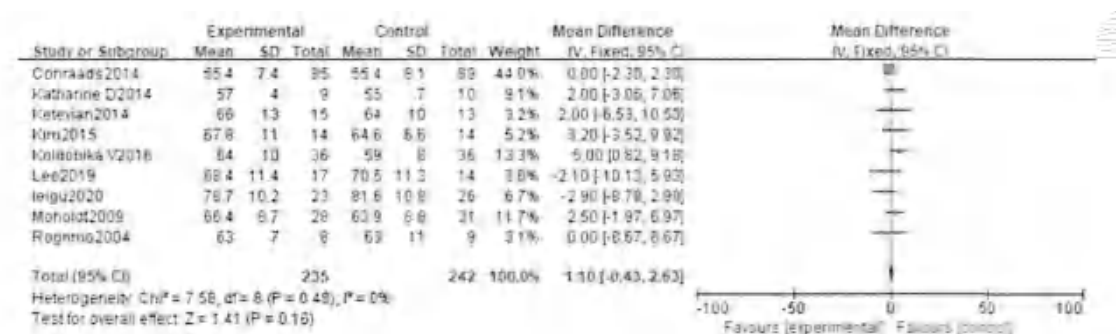


图 8 两种运动模式对 RHR 改善效果比较的森林图

2.3.7 峰值心率 (PHR)

12 项研究^[28, 30, 31, 34-42]报告了 PHR. 结果显示, 与中等强度运动训练相比, 高强度运动训练对 PHR 具有显著影响[MD=6.86, 95%CI (4.49, 9.24), $P<0.01$, $I^2=0\%$] (图 9)。

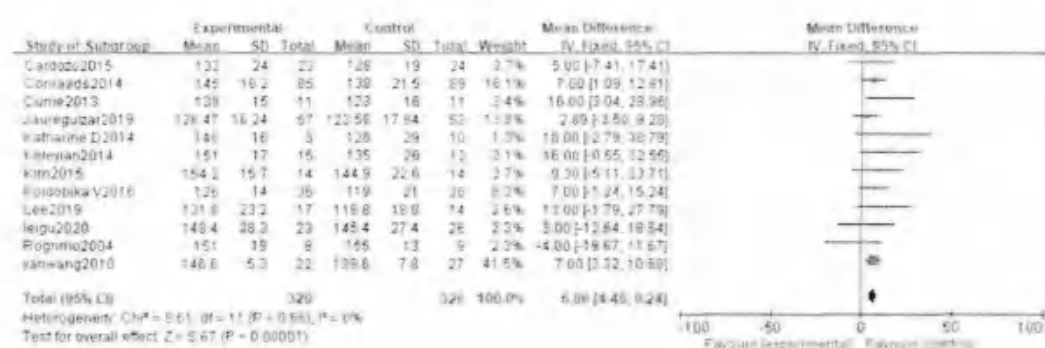


图 9 两种运动模式对 PHR 改善效果比较的森林图

2.3.8 氧脉搏 (O₂ pulse)

4 篇文献报道了 O₂ pulse^[28,34,39,41]。结果显示, 与中等强度运动训练相比, 高强度运动训练对 O₂ pulse 有显著改善 [MD = 0.97, 95%CI(0.34, 1.60), P=0.003, I²=17%] (图 10)。

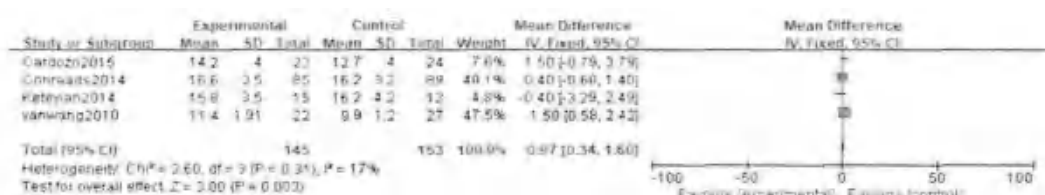


图 10 两种运动模式对 O₂ pulse 改善效果比较的森林图

2.4 亚组分析

根据干预周期进行亚组分析, 以 12 周为界 (一组为 <12 周, 另一组为 ≥12 周)。亚组分析结果显示, 干预周期对 Peak VO₂、RER 和 PHR 的影响无显著差异, 亚组分析结果与总体分析结果一致 (图 11a、11b、11c)。有趣的是, 当干预周期 <12 周时, ED 的亚组分析显示无显著统计学差异 [MD = 5.56, 95%CI (-30.23, 41.36), P = 0.76]。然而, 当干预周期 ≥12 周时, 差异具有统计学意义 [MD = 37.82, 95%CI (34.31, 41.33), P<0.00001] (图 12a)。RHR 亚组分析显示, 干预时间 <12 周时差异有统计学意义, 高强度组优于中强度组 [MD = 3.26, 95%CI (0.73, 5.78), P = 0.01]。然而, 当干预时间 ≥12 周时, 两组间无统计学差异 [MD = -0.14, 95%CI (-2.06, 1.78), P = 0.89] (图 12b)。

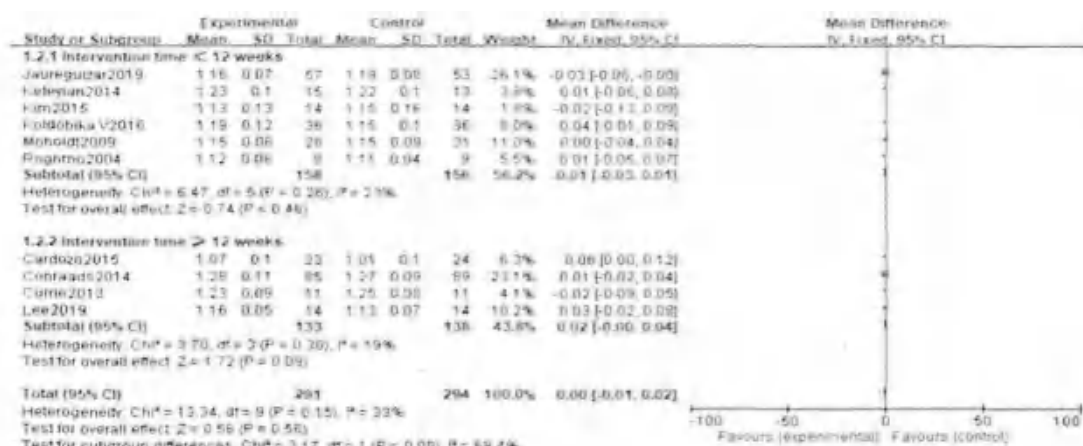
图 11a Peak VO₂ 的亚组分析

图 11b RER 的亚组分析

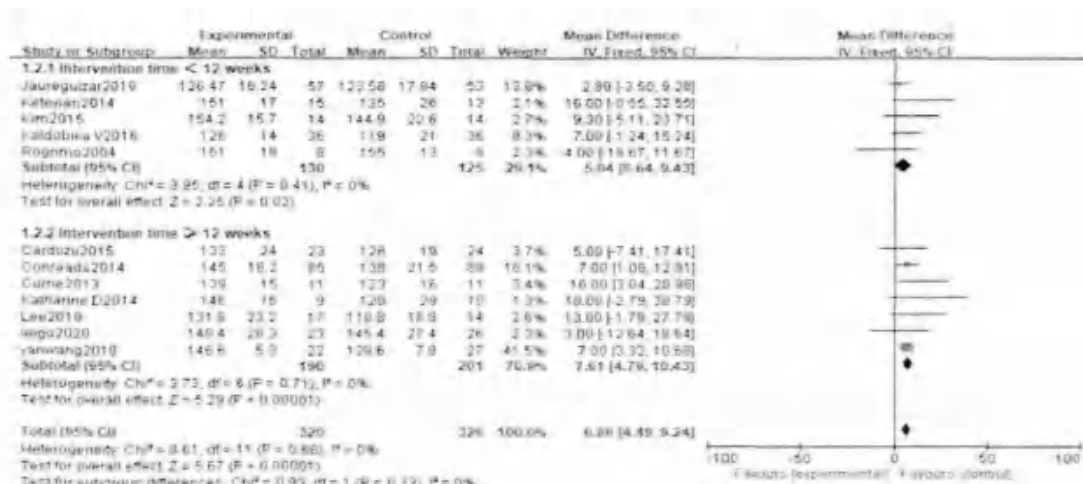


图 11c PHR 的亚组分析

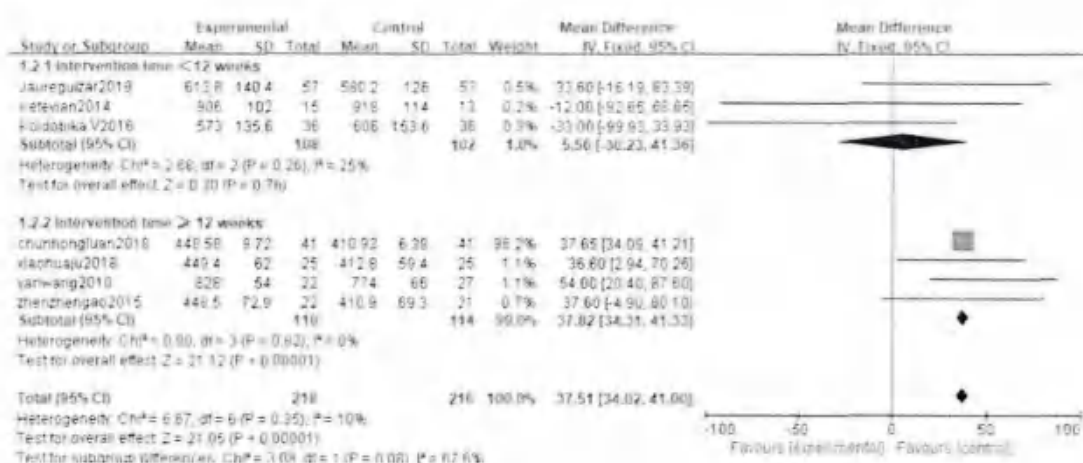


图 12a ED 的亚组分析

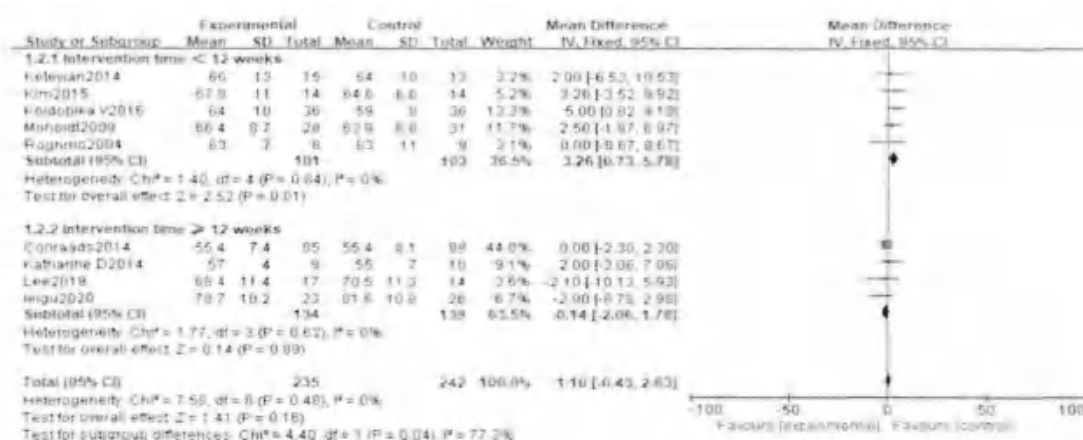


图 12b RHR 的亚组分析

2.5 发表偏倚

通过漏斗图评估发表偏倚（图 13）。从图中可以看出，所有纳入的研究分布比较集中，基本上所有的数据都位于漏斗图中，因此本研究发表偏倚的可能性较小。

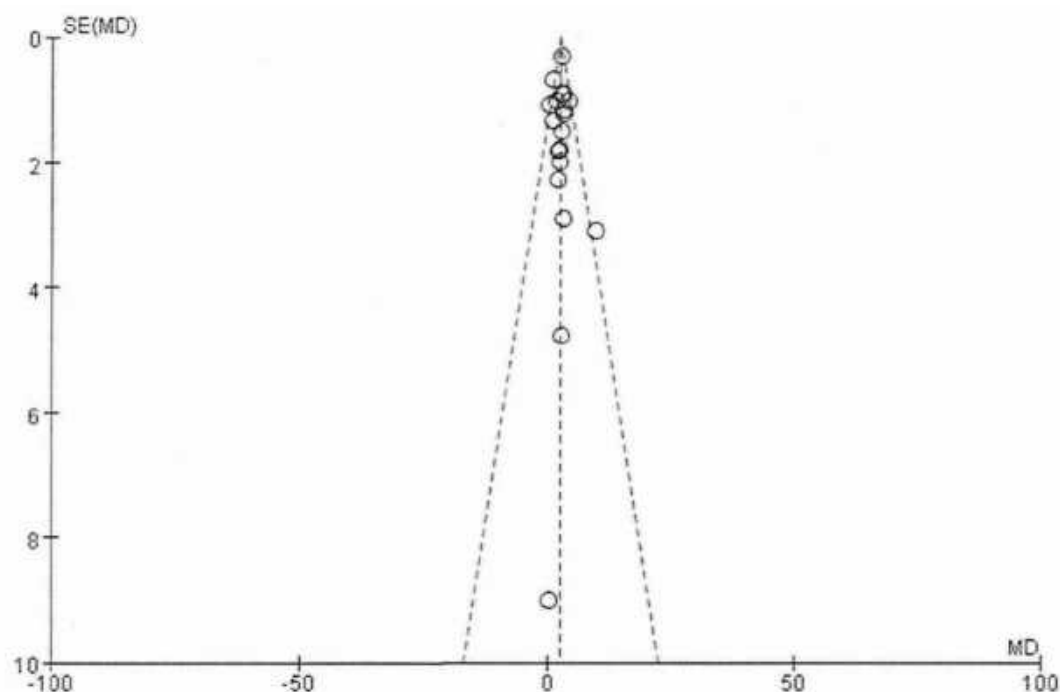


图 13 发表偏倚漏斗图

2.6 敏感性分析

我们进行了敏感性分析，以评估任何单个研究对总体效果的影响。对于 AT，当张晓松等^[29]剔除后，差异有统计学意义，且高强度优于中强度 [MD = 1.12, 95%CI (0.19, 2.06), $P=0.02$, $I^2=0\%$]。对于 RHR，剔除 Conraads 等^[34]后差异有统计学意义，且高强度优于中强度 [MD=2.10, 95%CI(0.13, 4.07), $P=0.04$, $I^2=0\%$]。然而，当王雁等^[28]剔除后，两种运动强度对 O_2 pulse 的改善效果无显著差异 [MD=0.49, 95%CI(- 0.38, 1.36), $P=0.27$, $I^2=0\%$]。

3 讨论

在本研究中，我们选择了 19 项 RCT，共计 1036 例患者。研究结果表明，与中等强度运动训练相比，高强度运动训练可以更好地改善 SCHD 患者的 Peak VO_2 、LVEF、ED、PHR 和 O_2 pulse。而对于 AT、RER 和 RHR 的作用二者无统计学差异。此外，我们的亚组分析显示，干预周期对 Peak VO_2 、RER 和 PHR 的影响无统计学差异，对 ED 和 RHR 的影响有统计学差异。对于 ED，只有当干预周期 ≥ 12 周时，高强度运动才优于中等强度运动。对于 RHR，当干预周期 < 12 周时，高强度运动优于中等强度运动，然而，当干预周期 ≥ 12 周时，运动强度对于 RHR 的影响差异无统计学意义。

高强度运动改善 SCHD 患者 Peak VO_2 的潜在机制可能与高强度运动可以刺激肌肉血管化、改善血液循环、增强血液携氧能力有关^[45]；此外，研究^[46]表明，高强度运动可以更大程度地刺激心脏的泵血能力，增加血流量及内皮剪切应力，激活内皮一氧化氮合酶，提高抗氧化能力。一氧化氮的合成增多，其生物利用度增加，进而血管内皮功能得到改善^[47-49]。高强度运动还可以增加氧化酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子 1 α (线粒体生物发生的调节剂)，以改善线粒体功能，增强骨骼肌的快速适应和代谢能力^[50]。因此，高强度运动比中等强度运动训练更有效地提高 Peak VO_2 。LVEF 是心脏泵血能力的主要指标，LVEF 水平升高表明心脏功能改善。运动强度提高 LVEF 的机制尚不清楚，但可能与较高强度运动降低左室舒张末期容积 (LEDV) 和左室收缩末期容积 (LVESV)，改善心室重构和心肌收缩力有关。高强度运动组的 PHR 改善优于中等强度运动组，这可能由于较高的运动强度可增加每搏输出量，增强心肌收缩力，增加极限运动时的射血分数，提高运动耐量^[51]。ED 是在心肺运动试验 (CPET) 评估中从开始到结束的运动持续时间。综合分析表明，高强度运动比中等强度运动更能延长 ED。然而，我们的亚组分析结果显示，干预时间 ≥ 12 周时，高强度连续运动的持续时间长于中强度连续运动的持续时间。这表明，随着时间的推移，高强度运动可以更好地改善患者的运动耐力。由于 PHR 受年龄、性别、体型、肌肉体积、日常活动水平和运动类型等多种因素的影响^[52]，其具体机制需要通过更详细和高质量的临床试验进一步探索。高强度运动训练有利于无氧糖酵解，增加血液中乳酸含量。乳酸在肝脏中转化为葡萄糖，因此 AT 与肝脏的糖异生能力有关。动物实验研究表明，高强度运动训练可增强肝脏乳酸糖异生，提高乳酸阈值^[53]。然而，本研究显示运动强度对 AT 的影响并无显著差异，这可能与人体乳酸代谢的差异有关。此外，AT 的概念仍然存在争议，各种概念下的计算方法、使用的设备和检测人员也会对结果产生重大影响^[54]。RER 表示产生的二氧化碳和消耗的氧气之间的关系，可用于确定脂质氧化的速率^[55]。研究表明，与中等强度运动相比，高强度运动后的 RER 水平降低更佳^[56-57]。然而，我们的研究没有发现运动强度对 RER 的影响存在差异，这可能是由于缺乏考虑相关基因表达对 RER 的影响。此外，一些研究发现，运动表现和肌肉代谢活动的差异与 ACTN3 基因多态性有关^[58-60]。高强度运动训练后，只有 X

等位基因的受试者的 RER 降低, 而 RR 纯合子受试者的 RER 无显著变化^[61]。在降低 RHR 方面, 高强度运动比中等强度运动具有优势^[62]。我们的研究发现, 当干预时间<12 周时, 高强度的 RHR 比中等强度慢, 但 ≥ 12 周时, 两种运动的强度没有差异。这可能是由于高强度运动在短时间内可以更好地减缓 PHR, 但当患者持续锻炼较长时间时, 高强度运动的优势就消失了。

4 局限性

首先, 由于时间和资金的限制, 目前的研究大多只观察运动训练对患者心肺运动功能指标的影响, 但将长期随访和临床终点事件作为结局指标的报道较少, 这为我们提供了一个未来值得深入研究的方向; 其次, 纳入的 19 项研究采用了不同的锻炼方案, 且受试者在种族、性别和年龄方面存在差异; 此外, 运动时间(上午/下午/晚上)和运动期间的总热量消耗并不一致, 这可能是我们研究中存在偏差的原因。

5 结论

与中等强度运动训练相比, 高强度运动训练能更有效地改善 SCHD 患者的 Peak VO_2 、LVEF、ED、PHR 和 O_2 pulse。然而, 两种运动强度对 AT、RER 和 RHR 的影响没有统计学差异。其中, 高强度运动直到干预时间达到 12 周才显示出延长 ED 的优势。此外, 高强度运动在 12 周内降低 RHR 更好, 但这种优势随着运动周期的增加而消失。

参考文献

- [1] Members W G, Mozaffarian D, Benjamin E J, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report from the American Heart Association[J]. Circulation, 2016, 133(4): e38-360.
- [2] Roth G A, Johnson C, Abajobir A, et al. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015[J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 70(1): 1-25.
- [3] The changing patterns of cardiovascular diseases and their risk factors in the states of India: The Global Burden of Disease Study 1990-2016[J]. Lancet Glob Health, 2018, 6(12): e1339-e1351.
- [4] Ambrosetti M, Abreu A, Corrà U, et al. Secondary prevention through comprehensive cardiovascular rehabilitation: From knowledge to implementation.

2020 update. A position paper from the Secondary Prevention and Rehabilitation Section of the European Association of Preventive Cardiology[J]. Eur J Prev Cardiol, 2021, 28(5): 460-495.

[5] Grace F, Herbert P, Elliott AD, et al. High intensity interval training (HIIT) improves resting blood pressure, metabolic (MET) capacity and heart rate reserve without compromising cardiac function in sedentary aging men[J]. Exp Gerontol, 2018, 109: 75-81.

[6] Higgins T P, Baker M D, Evans S A, et al. Heterogeneous responses of personalised high intensity interval training on type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease risk in young healthy adults[J]. Clin Hemorheol Microcirc, 2015, 59(4): 365-77..

[7] Maillard F, Pereira B, Boisseau N. Effect of High-Intensity Interval Training on Total, Abdominal and Visceral Fat Mass: A Meta-Analysis[J]. Sports Med, 2018, 48(2): 269-288.

[8] Kessler H S, Sisson S B, Short K R. The potential for high-intensity interval training to reduce cardiometabolic disease risk[J]. Sports Med, 2012, 42(6): 489-509.

[9] Fernández-Rubio H, Becerro-de-Bengoa-Vallejo R, Rodríguez-Sanz D, et al. Exercise Training and Interventions for Coronary Artery Disease[J]. J Cardiovasc Dev Dis, 2022, 9(5):131.

[10] Angadi S S, Mookadam F, Lee C D, et al. High-intensity interval training vs. moderate-intensity continuous exercise training in heart failure with preserved ejection fraction: a pilot study[J]. J Appl Physiol (1985), 2015, 119(6): 753-8.

[11] Pelliccia A, Sharma S, Gati S, et al. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease[J]. Eur Heart J, 2021, 42(1): 17-96.

[12] Milanović Z, Sporiš G, Weston M. Effectiveness of High-Intensity Interval Training (HIT) and Continuous Endurance Training for VO₂max Improvements: A Systematic Review and Meta-Analysis of Controlled Trials[J]. Sports Med, 2015, 45(10): 1469-81.

[13] Price K J, Gordon B A, Bird S R, et al. A review of guidelines for cardiac

rehabilitation exercise programmes: Is there an international consensus?[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2016, 23(16): 1715-1733.

[14] Piepoli M F, Hoes A W, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts)Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR)[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(29): 2315-2381.

[15] Weston K S, Wisløff U, Coombes J S. High-intensity interval training in patients with lifestyle-induced cardiometabolic disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Br J Sports Med*, 2014, 48(16): 1227-34.

[16] Marijon E, Uy-Evanado A, Reinier K, et al. Sudden cardiac arrest during sports activity in middle age[J]. *Circulation*, 2015, 131(16): 1384-91.

[17] Chugh S S, Weiss J B. Sudden cardiac death in the older athlete. *J Am Coll Cardiol*[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65(5): 493-502.

[18] Palermo P, Corrà U. Exercise Prescriptions for Training and Rehabilitation in Patients with Heart and Lung Disease[J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2017, 14(Supplement_1): S59-S66.

[19] Lee D, Artero E G, Sui X, et al. Mortality trends in the general population: the importance of cardiorespiratory fitness[J]. *J Psychopharmacol*, 2010, 24(4 Suppl): 27-35.

[20] Kodama S, Saito K, Tanaka S, et al. Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: a meta-analysis[J]. *Jama*, 2009, 301(19): 2024-35.

[21] Fihn S D, Blankenship J C, Alexander K P, et al. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses

Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons[J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 64(18): 1929-49.

[22] 李博文, 田振军. 运动干预缺血性心脏病及其机制研究进展[J]. 生命科学, 2020, 32 (08): 864-877.

[23] Achttien R J, Staal J B, van der Voort S, et al. Exercise-Based cardiac rehabilitation in patients with coronary heart disease: a practice guideline[J]. Neth Heart J, 2013, 21(10): 429-38.

[24] Higgins J P, Thompson S G, Deeks J J, et al. Measuring inconsistency in Meta-Analyses[J]. Brmj, 2003, 327(7414): 557-60.

[25] 栾春红, 杨新利, 栾丽萍. 不同强度间歇有氧运动对冠心病 PCI 术后患者心功能、运动耐力和生存质量的影响[J]. 贵州医药, 2019, 43 (02): 277-279.

[26] 俎小华. 不同强度间歇有氧运动对冠心病 PCI 术后患者心功能、运动耐力和生存质量的影响[J]. 黑龙江医药, 2018, 31 (03): 675-676.

[27] 高真真, 季鹏, 夏月清, 等. 不同强度有氧运动对经皮冠状动脉介入治疗术后患者心功能及运动耐力的影响[J]. 中国康复医学杂志, 2015, 30(04): 344-348.

[28] 王雁, 朱利月, 任爱华. 不同强度运动量对缺乏运动锻炼的老年冠心病患者心肺功能的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2010(11): 845-848.

[29] 张晓松, 钟金鹏, 唐贻贤, 等. 高强度间歇与中强度持续有氧训练对经皮冠状动脉介入术后运动康复分层低危患者的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2022, 44(01): 47-51.

[30] 谷磊, 武亮, 李滢, 等. 经皮冠状动脉介入治疗术后患者制定心脏康复不同运动强度的比较研究[J]. 河北医药, 2020, 42(06): 853-856.

[31] Rognmo Ø, Hetland E, Helgerud J, et al. High intensity aerobic interval exercise is superior to moderate intensity exercise for increasing aerobic capacity in patients with coronary artery disease[J]. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, 2004, 11(3): 216-22.

[32] Moholdt T T, Amundsen B H, Rustad L A, et al. Aerobic interval training versus continuous moderate exercise after coronary artery bypass surgery: a randomized study of cardiovascular effects and quality of life[J]. Am Heart J, 2009, 158(6): 1031-7.

[33] Benetti M, Araujo C L, Santos R Z. Cardiorespiratory fitness and quality of life

at different exercise intensities after myocardial infarction[J]. *Arq Bras Cardiol*, 2010, 95(3): 399-404.

[34] Conraads V M, Pattyn N, De Maeyer C, et al. Aerobic interval training and continuous training equally improve aerobic exercise capacity in patients with coronary artery disease: the SAINTEX-CAD study[J]. *Int J Cardiol*, 2015, 179: 203-10.

[35] Currie K D, Bailey K J, Jung M E, et al. Effects of resistance training combined with moderate-intensity endurance or low-volume high-intensity interval exercise on cardiovascular risk factors in patients with coronary artery disease[J]. *J Sci Med Sport*, 2015, 18(6): 637-42.

[36] Jaureguizar KV, Vicente-Campos D, Bautista L R, et al. Effect of High-Intensity Interval Versus Continuous Exercise Training on Functional Capacity and Quality of Life in Patients With Coronary Artery Disease: A Randomized Clinical Trial[J]. *J Cardiopulm Rehabil Prev*, 2016, 36(2): 96-105.

[37] Lee L S, Tsai M-C, Brooks D, et al. Randomised controlled trial in women with coronary artery disease investigating the effects of aerobic interval training versus moderate intensity continuous exercise in cardiac rehabilitation: CAT versus MICE study[J]. *BMJ Open Sport Exerc Med*, 2019, 5(1): e000589.

[38] Villelabeitia-Jaureguizar K, Vicente-Campos D, Berenguel Senen A, et al. Mechanical efficiency of high versus moderate intensity aerobic exercise in coronary heart disease patients: A randomized clinical trial[J]. *Cardiol J*, 2019, 26(2): 130-137.

[39] Keteyian S J, Hibner B A, Bronsteen K, et al. Greater improvement in cardiorespiratory fitness using higher-intensity interval training in the standard cardiac rehabilitation setting[J]. *J Cardiopulm Rehabil Prev*, 2014, 34(2): 98-105.

[40] Currie K D, Dubberley J B, McKelvie R S, et al. Low-volume, high-intensity interval training in patients with CAD[J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2013, 45(8): 1436-42.

[41] Cardozo G G, Oliveira R B, Farinatti P T. Effects of high intensity interval versus moderate continuous training on markers of ventilatory and cardiac efficiency in coronary heart disease patients[J]. *ScientificWorldJournal*, 2015, 2015: 192479.

[42] Kim C, Choi H E, Lim M H. Effect of High Interval Training in Acute

Myocardial Infarction Patients with Drug-Eluting Stent[J]. *Am J Phys Med Rehabil*, 2015, 94(10 Suppl 1): 879-86.

[43] Gremeaux M, Hannequin A, Laurent Y, et al. Usefulness of the 6-minute walk test and the 200-metre fast walk test to individualize high intensity interval and continuous exercise training in coronary artery disease patients after acute coronary syndrome: a pilot controlled clinical study[J]. *Clin Rehabil*, 2011, 25(9): 844-55.

[44] Gomes-Neto M, Durães A R, Reis H, et al. High-intensity interval training versus moderate-intensity continuous training on exercise capacity and quality of life in patients with coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2017, 24(16): 1696-1707.

[45] Wisløff U, Støylen A, Loennechen J P, et al. Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study[J]. *Circulation*, 2007, 115(24): 3086-94.

[46] Tinken T M, Thijssen D H J, Hopkins N, et al. Impact of shear rate modulation on vascular function in humans[J]. *Hypertension*, 2009, 54(2): 278-85.

[47] Johnson B D, Mather K J, Wallace J P. Mechanotransduction of shear in the endothelium: basic studies and clinical implications[J]. *Vasc Med*, 2011, 16(5): 365-77.

[48] Tucker W J, Lijauco C C, Hearon C M J, et al. Mechanisms of the Improvement in Peak VO₂ With Exercise Training in Heart Failure With Reduced or Preserved Ejection Fraction[J]. *Heart Lung Circ*, 2018, 27(1): 9-21.

[49] Lavier J, Beaumann M, Menétréy S, et al. High-intensity exercise in hypoxia improves endothelial function via increased nitric oxide bioavailability in C57BL/6 mice[J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2021, 233(2): e13700.

[50] Haykowsky M J, Timmons M P, Kruger C, et al. Meta-analysis of aerobic interval training on exercise capacity and systolic function in patients with heart failure and reduced ejection fractions[J]. *Am J Cardiol*, 2013, 111(10): 1466-9.

[51] Huang S C, Wong M K, Lin P J, et al. Modified high-intensity interval training increases peak cardiac power output in patients with heart failure[J]. *Eur J Appl Physiol*, 2014, 114(9): 1853-62.

- [52] Oberman A, Fletcher G F, Lee J, et al. Efficacy of high-intensity exercise training on left ventricular ejection fraction in men with coronary artery disease (the Training Level Comparison Study)[J]. *Am J Cardiol*, 1995, 76(10): 643-7.
- [53] Itoh H, Ajisaka R, Koike A, et al. Heart rate and blood pressure response to ramp exercise and exercise capacity in relation to age, gender, and mode of exercise in a healthy population[J]. *J Cardiol*, 2013, 61(1): 71-8.
- [54] Muller G Y, Matos F O, Perego J J E, et al. High-intensity interval resistance training (HIIRT) improves liver gluconeogenesis from lactate in Swiss mice[J]. *Appl Physiol Nutr Metab*, 2022, 47(4): 439-446.
- [55] Rogers B, Giles D, Draper N, et al. Detection of the Anaerobic Threshold in Endurance Sports: Validation of a New Method Using Correlation Properties of Heart Rate Variability[J]. *J Funct Morphol Kinesiol*, 2021, 6(2):38.
- [56] Farinatti P, Castinheiras Neto A G, Amorim P R. Amorim. Oxygen Consumption and Substrate Utilization During and After Resistance Exercises Performed with Different Muscle Mass[J]. *Int J Exerc Sci*, 2016, 9(1): 77-88.
- [57] Islam H, Townsend L K, Hazell T J. Modified sprint interval training protocols. Part I. Physiological responses[J]. *Appl Physiol Nutr Metab*, 2017, 42(4): 339-346.
- [58] McGarvey W, Jones R, Petersen S. Excess post-exercise oxygen consumption following continuous and interval cycling exercise[J]. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*, 2005, 15(1): 28-37.
- [59] MacArthur D G, North K N. A gene for speed? The evolution and function of alpha-actinin-3[J]. *Bioessays*, 2004, 26(7): 786-95.
- [60] Papadimitriou I D, Lucia A, Pitsiladis Y P, et al. ACTN3 R577X and ACE I/D gene variants influence performance in elite sprinters: a multi-cohort study[J]. *BMC Genomics*, 2016, 17: 285.
- [61] Quinlan K G, Seto J T, Turner N, et al. Alpha-actinin-3 deficiency results in reduced glycogen phosphorylase activity and altered calcium handling in skeletal muscle[J]. *Hum Mol Genet*, 2010, 19(7): 1335-46.
- [62] de L Corrêa H, Ribeiro H S, Maya ÁTD, et al. Influence of the ACTN3 Genotype and the Exercise Intensity on the Respiratory Exchange Ratio and Excess Oxygen

Consumption After Exercise[J]. J Strength Cond Res, 2021, 35(5): 1380-1388.

研究二 心力衰竭患者心肺功能研究的文献计量学分析

心力衰竭（HF）作为心血管疾病的终末阶段，发病率高、死亡率高，是全球医疗负担加重的主要原因^[1]。HF 患者的整体功能状态受限使其运动储备功能下降，最显著的特点是在低运动负荷即可出现明显的疲劳和呼吸困难，严重降低患者的生活质量且不利于其精神心理健康^[2-3]。

心肺功能（CRF）是指心肺系统在运动过程中为骨骼肌提供氧气的能力^[4]，低水平的 CRF 与心血管疾病、全因死亡率和各种癌症的死亡率的高风险有关^[5-7]。有研究表明，CRF 水平与 HF 死亡率呈强负相关，且与此类患者的心脏移植时机、危险分层、晚期住院的可能性相关^[8-9]。2022 年美国心脏协会的科学声明进一步指出 CRF 不仅比吸烟、高血压、高胆固醇和 2 型糖尿病等传统心血管疾病危险因素更能预测死亡率，而且将 CRF 添加到传统危险因素中可显著改善不良结局风险的重新分类^[10]。

文献计量学是对某一领域已发表文章及其主要内容的分析，通过使用 CiteSpace 和 VOSviewer 等文献分析工具，以可视化图表的方式描述该领域的研究现状、热点及演变，并预测未来发展方向^[11-13]。CRF 在 HF 患者管理中的效用及其在 HF 早期诊断和预后中的重要价值，激发了大批研究者对于 HF 和 CRF 相关研究的热情，故近年来发表了大量有关 HF 患者 CRF 相关的高质量研究和综述。然而目前尚缺乏关于 HF 患者 CRF 研究的文献计量学报道，故本研究基于该领域已经发表的文献，对 2000-2023 年 HF 患者 CRF 的研究现状、热点及研究趋势进行可视化分析。

1 材料与方法

1.1 数据检索

本研究基于 CNKI 和 WoSCC 数据库，检索 2000 年 01 月 01 日至 2023 年 12 月 31 日期间发表的与 HF 患者 CRF 相关的所有文献，中文检索策略为：（SU = ‘心衰’ OR SU = ‘心力衰竭’ OR SU = ‘心功能不全’ OR SU = ‘心脏衰竭’ OR SU = ‘心水’）AND （SU = ‘心肺运动功能’ OR SU = ‘心肺功能’ OR SU = ‘心肺耐量’ OR SU = ‘运动耐量’ OR SU = ‘心肺适能’）。英文检索策略为：TS = （“heart failure” OR “cardiac failure” OR “heart decompensation” OR “right sided heart failure” OR “congestive heart failure”

OR “left sided heart failure”) AND TS = (“cardiopulmonary fitness” OR “cardiopulmonary function” OR “exercise test”), 文章类型限制为 Article 和 Review Article, 语种限制为英语。检索工作在 1 天内 (2024 年 01 月 25 日) 完成, 以避免因每日更新导致的数据偏差。

1.2 纳入标准

主题与 HF 和 CRF 相关的中英文文献。

1.3 排除标准

重复发表的文献; 会议、科技成果、硕博论文; 作者、机构、关键词信息不全的文献。

1.4 数据收集及转换

阅读篇名、关键词及摘要, 依据纳排标准进行筛选, 筛选 CNKI 和 WoSCC 数据库中符合要求的文献, 以 Refworks 或纯文本文件格式导出。CNKI 来源的文献需用 Citespace 软件进行转换方可进行可视化分析。

1.5 软件的选择及相关参数设置

使用 Microsoft Excel 软件, 进行发文量和发文趋势以及期刊发文量分析。使用 VOSviewer 软件 (版本 1.6.18) 分别制作中英文文献的作者合作网络图谱进行可视化分析, 分别批量导入中文、英文文献, 根据显示效果调整作者、关键词的频次阈值, Method 选择 Linlog/modularity, Clustering 为默认设置, 适当调整 Layout、Scale 和 Lables 使其美观, 通过聚类视图 (Network visualization) 展现作者合作情况以及关键词共现情况。使用 Citespace 软件 (版本 6.2.R4) 分别对中英文文献进行关键词共现、关键词聚类 (likelihood ratio, LLR 算法)、关键词突现分析, 时间跨度选择 2000 年 01 月至 2023 年 12 月, 时间切片为 1 年, 其他参数 (Text Processing、Links 和 Selection Criteria) 均为默认设置。

2 结果

2.1 文献检索结果

共检索 1549 篇中文文献, 排除重复 4 篇, 会议、科技成果、硕博论文、新闻报告 145 篇, 排除机构、作者、关键词信息不全 38 篇, 排除研究主题非 HF 和 CRF 的 594 篇, 最终纳入 768 篇。共检索 1758 篇英文文献, 排除重复 0 篇, 会议摘要、编辑材料、书信等 118 篇, 排除研究主题非 HF 和 CRF 的文献

1028 篇，最终纳入 612 篇（包括 Article 589 篇，Review Article 23 篇）。

2.2 年度发文量及趋势分析

历年的发文量情况反映了该学术领域的发展趋势和速度^[4]，通过 Excel 软件对中英文文献历年的发文量进行分析，如图 1 所示，HF 患者 CRF 研究近 20 余年的发文量总体呈现上升趋势，2000 年至 2014 年增长速度较慢，平均每年 2 篇，表明此阶段对于该领域的关注度较少，2015 年至 2021 年为发表的高峰期，平均每年发文量约 12 篇，2021 年总计发表量达 135 篇，表明近年来对于 HF 患者 CRF 的关注度日益提升，根据趋势线可知，该领域发文量将继续呈现上升趋势。此外，中英文文献年发文量分别均呈现波动上升趋势，2000 年至 2012 年英文发文量高于中文，表明早期国外对于该领域关注度相对较高，2013 年后中文发文量迅速上升并赶超英文年发文量，表明国内近 10 年来对于该领域研究关注度高，发展迅速。



图 1 中英文文献年发文量趋势图

2.3 中文文献可视化分析

2.3.1 作者分布情况

参与 HF 患者 CRF 相关研究的作者共 2035 位作者，选取发文量排名前 10 的作者进行展示（表 1），孙兴国为最高产的作者，发文量为 12 篇。应用 VOSviewer1.6.18 对于核心作者进行合作网络图分析，核心作者由普赖斯定律中所规定的最低发量 $n = 0.749 \times \sqrt{n_{\max}}$ （ $n_{\max}$ 为最高产作者发表的文献数量）所确定，设置作者发文量最低阈值为 3，获得核心作者合作网络图（图 2），可见发文量排名前五的作者间合作密切，形成了以孙兴国和张振英为主的研究团

队。

表 1 发文量排名前十的作者

排名	作者	发文量	机构
1	孙兴国	12	中国医学科学院阜外心血管病医院
2	张振英	8	首都医科大学附属北京康复医院
3	刘艳玲	6	中国医学科学院阜外心血管病医院
4	高华	6	首都医科大学
5	谭晓越	5	中国医学科学院阜外心血管病医院
6	乔延国	4	解放军总医院第三医学中心
7	周清华	4	四川大学华西医院
8	壮可	4	云南省第一人民医院
9	张云梅	4	云南省第一人民医院
10	梁立武	4	武警总医院

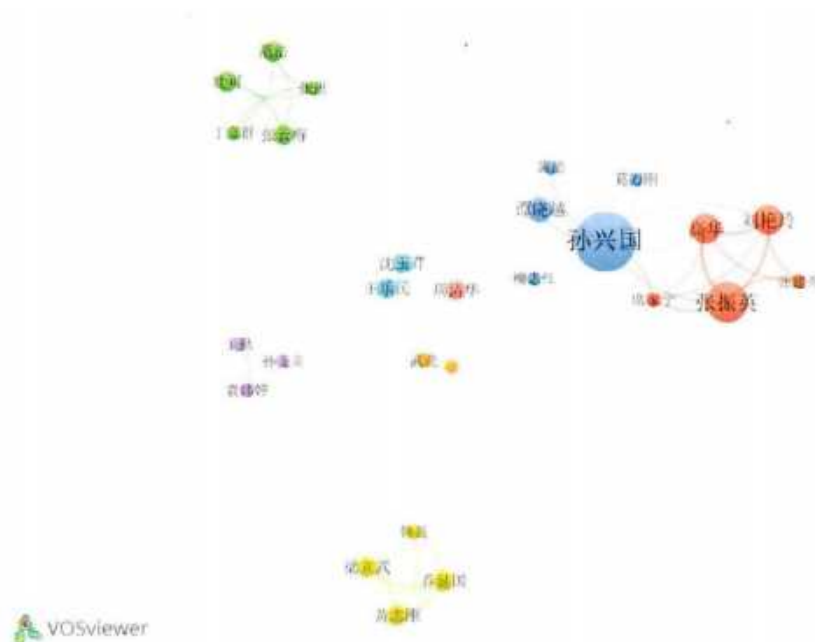


图 2 作者合作网络图

2.3.2 期刊分布情况

对于发文量排名前十的期刊进行展示（表 2），发文量排名前三的分别是《中西医结合心血管病电子杂志》26 篇、《中西医结合心脑血管病杂志》25 篇、

《心血管病防治知识》15篇。

表2 发文量排名前十的中英文期刊

中文期刊			英文期刊		
排名	期刊	发文量	排名	期刊	发文量
1	中西医结合心血管病电子杂志	26	1	INTERNATIONAL JOURNAL OF CARDIOLOGY	44
2	中西医结合心脑血管病杂志	25	2	EUROPEAN JOURNAL OF HEART FAILURE	36
3	心血管病防治知识	15	3	JOURNAL OF CARDIAC FAILURE	29
4	心血管康复医学杂志	14	4	EUROPEAN JOURNAL OF PREVENTIVE CARDIOLOGY	27
5	实用心脑血管病杂志	13	5	ESC HEART FAILURE	24
6	心脑血管病防治	10	6	AMERICAN HEART JOURNAL	19
7	中国临床康复	9	7	AMERICAN JOURNAL OF CARDIOLOGY	18
8	现代中西医结合杂志	8	8	JOURNAL OF CARDIOPULMONARY REHABILITATION AND PREVENTION	13
9	中国医药指南	8	9	JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY	12
10	中国实用医药	8	10	EUROPEAN JOURNAL OF CARDIOVASCULAR PREVENTION & REHABILITATION/CHEST	11

2.3.3 关键词分析

(1) 关键词共现

关键词是对一篇文章的主要内容的高度凝练和概括，便于读者直观了解作者的观点及文章的核心内容，关键词共现图谱分析可展现该领域的研究热点和发展方向，出现频次较高的关键词可反映该领域一定时期的研究热点^[15]。使用 Citespace 软件对纳入文献进行关键词共现分析，并绘制关键词共现图谱，如图 3 所示。选择出现频次排名前 15 的关键词进行展示，如表 3 所示。根据图表分析结果可知，目前该领域研究热点主要可以分为 5 个方面，疾病研究方面包括“心力衰竭”、“冠心病”；机体功能方面包括“运动耐量”、“心肺功能”“心功能”“肺功能”；预后相关包括“生活质量”、“心脏康复”、“运动康复”、“康复”、“预后”、“临床疗效”；药物相关主要是“比索洛尔”、“曲美他嗪”；研究人群方面主要是老年人。从关键词线圈颜色可知，“生活质量”“心脏康复”相关研究是该领域近年来的研究热点。从各关键词间连线情况可知，各关键词间的共现关系较强。

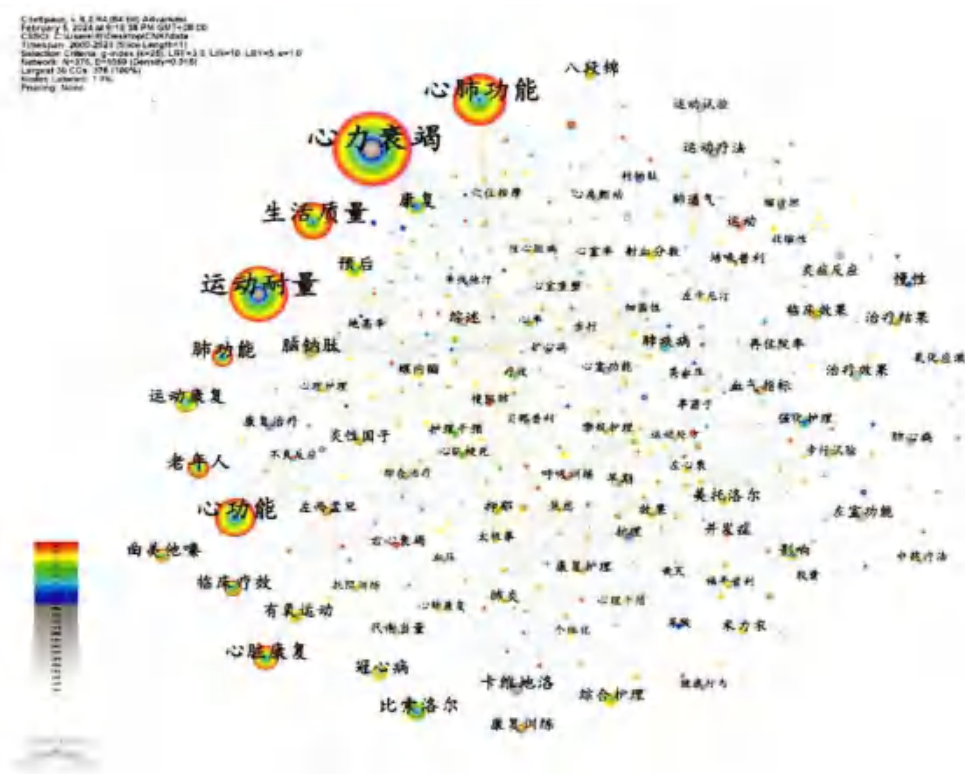


图 3 关键词共现图谱

表 3 出现频次前 15 的关键词

排序	频次	中心度	年份	关键词
1	333	0.99	2000	心力衰竭
2	200	0.3	2001	运动耐量
3	164	0.39	2002	心肺功能
4	111	0.13	2001	心功能
5	107	0.11	2002	生活质量
6	40	0.04	2008	心脏康复
7	28	0.02	2004	比索洛尔
8	25	0.02	2007	运动康复
9	24	0.02	2012	肺功能
10	24	0.03	2014	老年人
11	18	0.03	2006	康复
12	17	0.02	2004	预后
13	17	0.02	2009	冠心病
14	16	0.05	2014	临床疗效
15	15	0.01	2004	曲美他嗪

(2) 关键词聚类

为了进一步了解过去 20 年来该领域的研究热点, 我们运用 Citespace 选择对数拟然率 (LLR) 算法进行关键词聚类分析, 关键词聚类模块化 Q 值 (Modularity Q) 和平均轮廓值 (Mean Silhouette) 是衡量聚类显著性和合理性的指标, Q 值 >0.3 即认为聚类显著, 平均轮廓值 $S > 0.5$ 即认为聚类合理, S 值 >0.7 则认为聚类结果高效且令人信服^[16]。选择排名前 9 的聚类标签进行展示, 如表 4 和图 4 所示。研究结果示 Q 值 $=0.45 > 0.3$, 且 $S=0.78 > 0.7$, 说明聚类结果是显著且具有说服力的。排名前 9 的聚类分别为 #0 心力衰竭、#1 心功能、#2 心肺功能、#3 肺功能、#4 生活质量、#5 心脏康复、#6 临床疗效、#7 康复、#8

肺通气,从关键词聚类可知,生活质量、心脏康复等为 HF 患者 CRF 的研究热点。

表 4 排名前 9 的关键词聚类

聚类 ID	节点数量	轮廓值	年份	基于 LLR 算法的主要关键词
0	63	0.709	2011	心力衰竭; 慢性心力衰竭; 肺心病; 充血性; 厄贝沙坦
1	55	0.82	2013	心功能; 运动耐量; 心肺功能; 曲美他嗪; 美托洛尔
2	54	0.76	2017	心肺功能; 急性心力衰竭; 心功能; 运动耐量; 急诊集束化治疗
3	34	0.843	2015	肺功能; 比索洛尔; 慢性; 卡维地洛; 左室功能
4	33	0.77	2017	生活质量; 康复训练; 抑郁; 心脏起搏; 健康行为
5	32	0.812	2016	心脏康复; 有氧运动; 临床效果; 冠心病; 八段锦
6	20	0.949	2016	临床疗效; 右心衰竭; 托拉塞米; 并发症; 左西孟旦
7	19	0.894	2013	康复; 脑钠肽; 补肺汤; 6 分钟步行实验; 血糖
8	16	0.917	2016	肺通气; 肺疾病; 慢性阻塞性; 运动; 肠道营养

CiteSpace v. 5.3.R4 (64-bit) Advanced
 February 5, 2024 at 9:18:56 PM GMT+08:00
 C:\Users\JG\Desktop\ChK\data
 Timespan: 2000-2023 (Slice Length=1)
 Selection Criteria: g-index (k=25), LRF=3.0, LRF=10, LBY=5, m=1.0
 Network: N=278, E=1028 (Density=0.015)
 Nodes Labeled: 1.0%
 Pruning: None
 Modularity Q=0.4532
 Weighted Mean Silhouette S=0.7816
 Harmonic Mean Q, S=0.5738



图 4 关键词聚类图谱

(3) 关键词突现

为了进一步分析该领域的研究趋势和前沿，我们对关键词进行了突现分析，这将有助于预测未来的研究方向^[17]。CiteSpace 提供的突发检测可以从文献中的主题词中提取出突现词，清晰地显示某一学科的研究前沿和发展趋势。图 5 按照关键词突现时间先后顺序，展示了前 25 个突发关键词及其突发强度和起止时间，蓝线为 2000-2023 年的时间线，红线则为关键词突现起止及持续时间。由图可知，突现出现持续时间较长、排名前 3 的依次为“左室功能”、“运动疗法”、“运动试验”，表明运动疗法提高 HF 患者 CRF 以及以运动测试为主要方法量化 CRF 的相关研究热度持续时间较长。突现强度排名前 3 的依次为“脑钠肽”、“卡维地洛”、“左室功能”，说明疗效指标脑钠肽、左室功能以及药物卡维地洛在近 20 余年受关注度较高。从突现时间方面，近 5 年研究热点为“综合护理”、“米力农”、“冠心病”，且 HF 患者 CRF 相关的研究中有关药物米力农以及合并疾病冠心病仍是目前的研究热点且未来其热度将继续持续。

Top 25 Keywords with the Strongest Citation Bursts



图 5 关键词突现

2.4 英文文献可视化分析

2.4.1 作者分布情况

参与 HF 患者 CRF 相关研究的作者共 3316 位作者，选取发文量排名前 10 的作者进行展示（表 5），Agostoni Piergiuseppe 为最高产的作者，发文量为 51 篇，Arena Ross 引用次数明显高于其他作者，说明其在该领域影响力最大。应用 VOSviewer1.6.18 对于核心作者进行合作网络图分析，根据普赖斯定律设置作者发文量最低阈值为 6，获得核心作者合作网络图（图 6），可见发文量排名前 9 的作者间合作密切，形成了以 Agostoni Piergiuseppe 和 Arena Ross 为主的研究团队。

表 5 发文量排名前十的作者

排名	作者	发文量	引用	机构
1	Agostoni Piergiuseppe	51	593	University of Milan

2	Salvioni Elisabetta	27	195	Centro Cardiologico Monzino, IRCCS
3	Arena Ross	26	1236	Virginia Commonwealth University
4	Myers Jonathan	20	985	VA Palo Alto Health Care System
5	Magri Damiano	19	270	Univ Roma La Sapienza
6	Guazzi Marco	18	913	University of Milan
7	Vignati Carlo	17	141	University of Milan
8	Mapelli Massimo	14	66	Division of Cardiology, G. da Saliceto Hospital
9	Cattadori Gaia	13	207	Division of Cardiac Rehabilitation, Multimedica IRCCS
10	Bocchi Edimar Alcides	12	179	Univ Sao Paulo

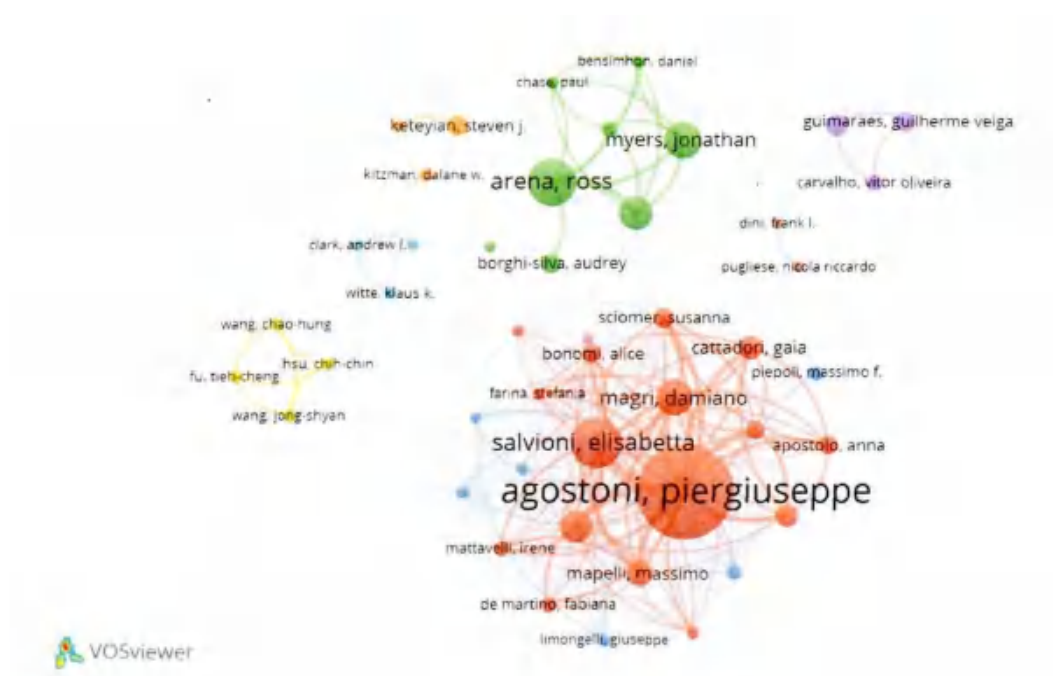


图 6 作者合作网络图

2.4.2 期刊分布情况

(1) 关键词共现

使用 Citespace 软件对纳入文献进行关键词共现分析, 并绘制关键词共现图谱, 如图 7 所示, 选择出现频次排名前 15 的关键词进行展示, 如表 6 所示。根据图表分析结果可知, 目前研究热点主要可以分为 3 个方面, 检测方法方面包括 “cardiopulmonary exercise test”、“exercise test”、“6 minute walk test”; 预后相关包括 “mortality”、“capacity”、“exercise capacity”、“functional capacity”; 疗效指标包括 “oxygen consumption”、“peak oxygen uptake”、“anaerobic threshold”。

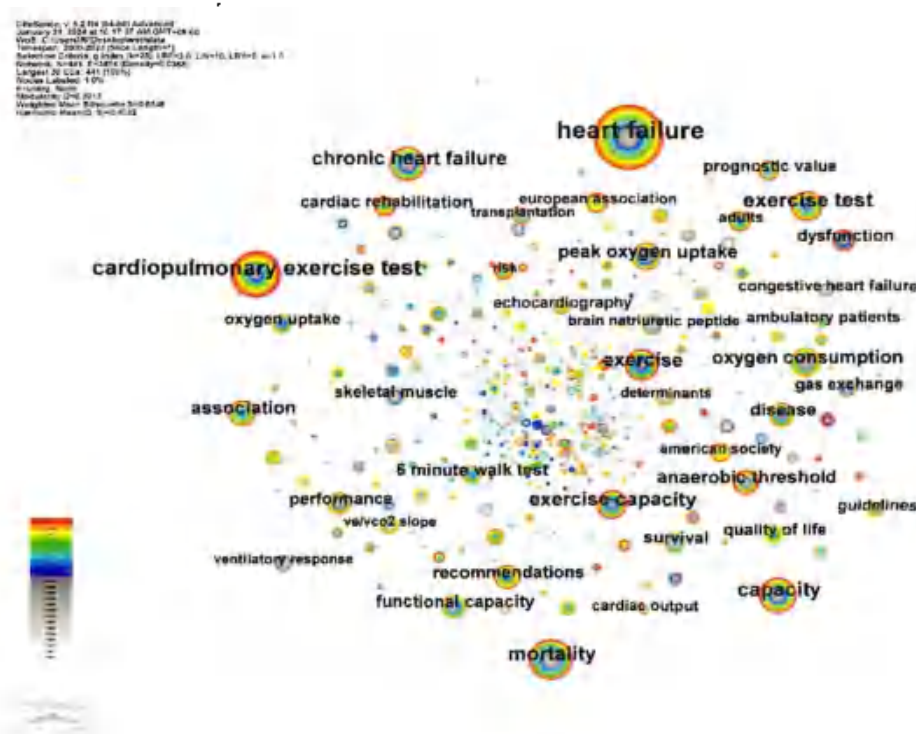


图 7 关键词共现图谱

表 6 出现频次前 15 的关键词

排序	频次	中心度	年份	关键词
1	300	0.07	2000	heart failure
2	153	0.1	2000	cardiopulmonary exercise test
3	103	0.08	2001	exercise test
4	99	0.11	2001	mortality
5	93	0.12	2000	capacity
6	85	0.11	2000	chronic heart failure
7	75	0.11	2003	exercise
8	73	0.11	2001	exercise capacity
9	64	0.08	2000	oxygen consumption
10	61	0.08	2001	association
11	54	0.06	2004	peak oxygen uptake
12	52	0.04	2000	anaerobic threshold
13	48	0.08	2000	disease
14	45	0.04	2001	functional capacity
15	44	0.09	2000	6 minute walk test

(2) 关键词聚类

运用 Citespace 选择 LLR 算法对英文文献关键词进行聚类分析。选择排名前 9 的聚类标签进行展示, 如表 7、图 8 所示。研究结果示 Q 值=0.29<0.3, S =0.65>0.5, 说明聚类结果是合理的。排名前 8 的聚类分别为 #0 chronic heart failure、#1 cardiopulmonary exercise test、#2 oxygen consumption、#3 quality of life、#4 dysfunction、#5 determinants、#6 exercise stress echocardiography、#7 left ventricular dysfunction, 从关键词聚类可知, “chronic heart failure”、“cardiopulmonary exercise test”、“oxygen consumption”及“quality of life”等为近 20 余年的研究热点。

表 7 排名前 8 的关键词聚类

聚类 ID	节点数量	轮廓值	年份	基于 LLR 算法的主要关键词
0	80	0.634	2008	chronic heart failure; oxygen uptake; cardiac

				output; gas exchange; expired gas analysis
				cardiopulmonary exercise test ; chronotropic
1	75	0.61	2011	incompetence ; heart rate ; mecki score;
				cardiac rehabilitation
				oxygen consumption ; cardiorespiratory
2	67	0.668	2009	fitness ; exercise test; ve/vco2 slope ;
				circulatory power
				quality of life ; congestive heart failure ;
3	53	0.582	2011	exercise capacity ; left ventricular assist
				device ; glucose metabolism
				cardiopulmonary exercise test ; dysfunction ;
4	51	0.643	2011	arterial stiffness ; abnormality ; aerobic
				exercise
				determinants ; heart failure ; activation ;
5	50	0.717	2005	genetics ; transposition of the great arteries
				exercise stress echocardiography ;
				echocardiography ; heart failure with
6	39	0.784	2013	preserved ejection fraction ; valsartan ;
				sacubitril
				left ventricular dysfunction ; cardiopulmonary
7	20	0.875	2005	exercise ; natriuretic peptides ; prognostic
				impact ; anaerobic metabolism

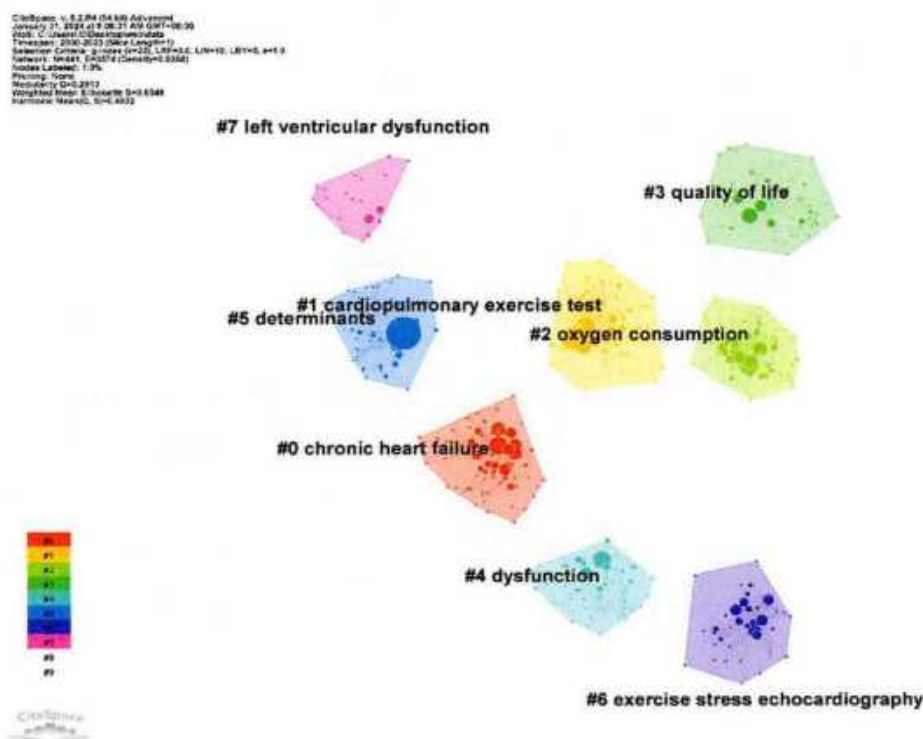


图 8 关键词聚类图谱

(3) 关键词突现

运用 CiteSpace 进行关键词突现分析, 按照关键词突现开始时间排序, 如图 9 所示。关键词突现出现持续时间较长的前 3 依次为“natriuretic peptide”、“congestive heart failure”、“determinants”, 表明利钠肽、充血性心力衰竭、因素在 HF 和 CRF 研究中持续热度时间较长。突现强度排名前 3 的依次为“natriuretic peptide”、“congestive heart failure”、“dilated cardiomyopathy”, 说明利钠肽、充血性心力衰竭、扩张型心肌病在该领域近 20 余年受关注度较高。突现起止时间方面, 近 5 年研究热点为“preserved ejection fraction”、“statement”、“kidney index”、“recommendations”、“update”, HF 患者 CRF 相关的研究中有关“european association”、“american society”、“statement”、“kidney index”等研究热度一直持续到 2023 年, 说明国际社会、声明以及肾脏功能相关研究是该领域目前的研究点和前沿。

Top 25 Keywords with the Strongest Citation Bursts

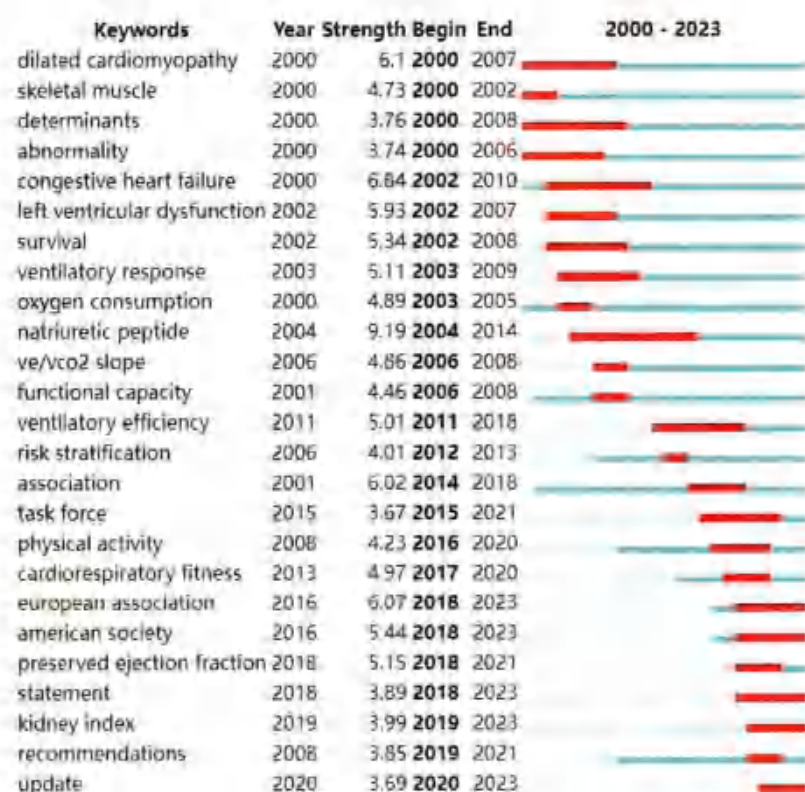


图 9 关键词突现

3 讨论

3.1 研究现状

在本研究中，我们对于 CNKI 和 WosCC 数据库过去 20 余年（2000-2023 年）发表的主题为 HF 和 CRF 的中英文期刊论文进行了全面的文献计量学分析，使用 CiteSpace 和 VOSviewer 可视化软件，制作知识图谱，展现该领域的发展现状，发现研究热点，获取前沿信息并预测可能的发展趋势。

根据该领域中英文文献的年发文量，我们可以看出有关 HF 和 CRF 的研究由 2000 年的 17 篇（其中中文 4 篇，英文 13 篇）到 2023 年 125 篇（其中中文 74 篇，英文 51 篇），总体呈现上升趋势。近 20 余年的研究明确证实低 CRF 是 HF 发病的危险因素^[18-20]，同时 CRF 也是 HF 预后的强有力的预测因子^[21]。库伯中心纵向研究（CCLS）还证明中年时低 CRF 将增加老年 HF 风险，且独立于其他的危险因素，较高的中年 CRF 与较低的心衰住院风险相关，中年 CRF 每高 1-MET 水平，晚年 HF 住院风险降低 17%。此外，CRF 在肥胖与 HF 风险之间

的关联中具有重要的介导作用,调整 CRF 后,肥胖造成的 HF 的风险将大大降低^[22-24]。

根据作者和期刊分布情况,共有 5351 位作者参与了该领域相关的研究,其中,中文文献发文量最多的作者是孙兴国,共计 12 篇,其次是张振英 8 篇,排名第 3 的是刘艳玲,且三者间合作较为密切,表明三者为国内该领域的核心研究人员,为 HF 患者 CRF 的发展做出了重要的贡献,发文量排名前 10 位的作者,有三位来自中国医学科学院阜外心血管病医院,说明该机构对于 HF 患者 CRF 的研究关注度高且影响力大。英文文献发文量最多的作者是 Agostoni Piergiuseppe,共 51 篇,其次是 Salvioni Elisabetta 27 篇,排名第 3 的是 Arena Ross 26 篇。其中 Arena Ross 的研究被引次数高达 1236 次,远高于其他研究者,表明 Arena Ross 在该领域影响力较大,其在 2016 年参与发表的美国心脏协会的科学声明^[10]中指出,CRF 在 HF 患者的风险分层及晚期 HF 的发展中具有独立和额外的预测价值,且与 HF 患者的死亡率呈强负相关。核心研究人员对于该领域的贡献极大的提高了科研和临床工作者对于 HF 患者的 CRF 领域的关注度,不仅促进了该领域的进一步发展,而且对于降低 HF 的发病率、死亡率以及改善预后均具有重大意义。该领域出版文章数量较多的中英文期刊分别是《中西医结合心血管病电子杂志》和《INTERNATIONAL JOURNAL OF CARDIOLOGY》。

3.2 研究热点与趋势

根据中英文文献出现频次排名前 15 的关键词和关键词聚类结果分析,HF 患者 CRF 的研究热点主要集中在以下几个方面:

3.2.1 提高 CRF 可降低 HF 患者死亡率、改善预后、提高生活质量

CRF 在多种人群中(包括健康人群^[25]、糖尿病患者^[26]、超重^[27]、高血压患者^[28]以及 CHD 患者^[29])均与死亡率呈负相关。同样,研究表明无论是在射血分数降低或射血分数保留的 HF 患者中,较高的 CRF 与较低的全因死亡率相关^[30-31]。低 CRF 是 HF 患者运动耐量降低的重要原因,与异常左心室重塑、舒张功能障碍、收缩力下降有关,且独立于其他常规心血管危险因素^[32]。此外,流行病学研究也表明,CRF 是心血管疾病患者死亡率强有力的预测指标^[33]。鉴于 CRF 的重要作用,2016 年美国心脏协会(AHA)发表了一份科学声明,建议将

CRF 视为临床生命体征^[10]。提高 CRF 水平可以降低 HF 患者死亡率，改善预后，提高生活质量^[34-35]，因此，实施旨在改善包括但不限于 HF 患者 CRF 的生活方式干预措施可能是降低疾病负担的有效策略。

3.2.2 心肺运动试验 (CPET) 是量化 HF 患者 CRF 的金标准

HF 患者 CRF 评估常用的方法主要包括六分钟步行试验(6-minute walk test, 6MWT)、心电图平板运动试验 (treadmill exercise test, TET)、CPET 等^[36]。6MWT 是评估 HF 患者运动耐量的有效方法，具有安全、客观、经济、简便等优点^[37]，然而 6MWT 结果无法估计患者接近其最大能力的程度^[38]，因此不能直接测定 Peak VO_2 ，无法明确 HF 患者运动耐量下降的原因和机制^[39-40]，且没有证据支持其可替代 CPET 的作为 HF 预后的标志物^[41]。TET 作为一种相对安全、简便的辅助检查手段，具有无创、客观、易操作、经济、可重复等优点，主要用于辅助诊断 CHD。CPET 也被称为耗氧量测试，是最重要的人体整体功能学检测方法，其客观性强、安全性高，可定量有效的评估 CRF，是量化 CRF 的金标准^[42]。在过去的几十年里，CPET 的证据基础呈指数级增长，越来越多的人意识到 CPET 对临床实践的价值^[38-43-45]。Peak VO_2 是 CPET 的重要指标，是目前临床 CRF 评估最经典、最常见的指标^[46]。Peak VO_2 反映了最大有氧能力方面的 CRF，是 HF 患者疾病严重程度和预后的一个公认指标^[47-49]。HF 患者的 CPET 评估已经发展成一个包含有氧能力、呼吸效率、血流动力学、心率和心电图以及主观症状的多变量模型，这使得可以三维透视 CRF 并改善预后分辨率^[10]。此外，CPET 与目前无创性评估心功能的主要技术超声心动图联用，可相互补充、相互协同，在早期识别心衰和保留射血分数心衰方面的潜在效用，促进 HF 的早期介入管理，有利于改善 HF 患者的临床结局^[50-51]。

3.2.3 心脏康复是提高 HF 患者 CRF 的关键措施

心脏康复被定义为一个多学科项目，包括运动训练、心脏危险因素修正、社会心理评估和结果评估，其中运动训练为心脏康复的核心组成部分^[52]，可显著改善心衰患者的运动不耐受，提高患者生活质量，减少 HF 患者再住院事件^[53]。既往 HF 患者被认为有运动风险，并且通常不鼓励患者参加体育活动，然而多项研究表明，运动和身体活动对 HF 患者不仅安全而且有益^[54-56]，运动可以逆转向心性重构，进而改善心肌收缩力和顺应性，改善微血管循环、氧气提

取和大肌群代谢功能,提高 HF 患者 Peak VO₂^[57-59],提高患者 CRF。

3.3 研究前沿

关键词突现可以确定一段时间内研究领域的发展趋势,某一阶段强度高的突现关键词代表了这个阶段的前沿,根据 CiteSpace 捕获的突现关键词,我们分析该领域中文文献突现持续到 2023 年的关键词有“米力农”和“冠心病”。米力农属于磷酸二酯酶抑制剂,具有增强心肌收缩力、扩张血管和利尿等作用,目前多用于 HF 的治疗。多项研究表明,米力农对于合并慢性肺源性心脏病、高血压性心脏病等 HF 患者 CRF 的改善具有较好的疗效^[60-61]。2020 中国心力衰竭医疗质量控制报告指出,CHD 是引起 HF 最常见的原因,约占 48.3%^[62-63]。CHD 合并 HF 是 HF 的常见类型,且随着人口老龄化,此类人群数量将继续增加,因此,提高 CHD-HF 患者的 CRF,改善预后,是目前以及未来持续一段时间的研究热点和研究方向。该领域英文文献的关键词突现显示“国际社会”“声明”等是目前的研究热点。HF 发病率持续上升,预计到 2030 年将增加约 46%^[64],CRF 已被国际社会公认为降低 HF 患者发病率和死亡率的干预中需要考虑的重要临床数据。2013 年,美国心脏协会和美国心脏病学会联合发布了指南指出 CRF 是心血管疾病重要的预后指标^[65],2016 年美国心脏病协会发布声明认为将 CRF 测量或评估纳入常规实践对于 HF 的预防、早期识别、治疗至关重要^[10]。量化 CRF,制定 HF 患者 CRF 相关的国际声明和推荐可能是未来该领域的发展方向。

4 优势与局限性

本研究基于文献计量工具,对于近 20 余年该领域的研究现状和发展趋势进行了客观而全面的分析,便于研究者了解近年来该领域发展情况,掌握研究热点,明晰研究方向。然而本研究也存在一定的局限性,本研究仅检索了 CNKI 和 WoSCC 数据库,尽管 CNKI 和 WoSCC 是使用最广泛的检索数据库,但不可避免地省略了一些文章。其次,文献计量学软件只对特定的信息进行分析,并未对全文进行综合性评价,可视化过程中可能遗漏某些详细信息。

5 结论

本研究收集了 2000 年 1 月至 2023 年 12 月 CNKI 和 WoSCC 数据库发表的 1380 篇文献,阐述了 HF 患者 CRF 近 20 余年的研究现状、热点和未来可能的

发展趋势。明确了 CPET 是 CRF 的主要检测方法, 心脏康复尤其是运动训练是改善 HF 患者 CRF 的重要手段, CRF 在降低 HF 患者的死亡率、改善预后以及提高生活质量中的重要作用。此外, CHD-HF 患者 CRF 的相关研究以及 HF 患者 CRF 相关国际标准的制定可能是未来的研究方向。

参考文献

- [1] Redfield M M. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction[J]. N Engl J Med, 2016, 375(19): 1868-1877.
- [2] Baman J R, Ahmad F S. Heart Failure[J]. Jama, 2020, 324(10): 1015.
- [3] McDonagh T A, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC[J]. Eur J Heart Fail, 2022, 24(1): 4-131.
- [4] Billingsley H, Rodriguez-Miguel P, Del Buono M G, et al. Lifestyle Interventions with a Focus on Nutritional Strategies to Increase Cardiorespiratory Fitness in Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Heart Failure, Obesity, Sarcopenia, and Frailty[J]. Nutrients, 2019, 11(12):2849.
- [5] Laukkanen J A, Kurl S, Salonen R, et al. The predictive value of cardiorespiratory fitness for cardiovascular events in men with various risk profiles: a prospective population-based cohort study[J]. Eur Heart J, 2004, 25(16): 1428-37.
- [6] Sui X, LaMonte M J, Blair S N. Cardiorespiratory fitness as a predictor of nonfatal cardiovascular events in asymptomatic women and men[J]. Am J Epidemiol, 2007, 165(12): 1413-23.
- [7] Sawada S S, Lee I M, Naito H, et al. Cardiorespiratory fitness, body mass index, and cancer mortality: a cohort study of Japanese men[J]. BMC Public Health, 2014, 14: 1012.
- [8] Del Buono M G, Arena R, Borlaug B A, et al. Exercise Intolerance in Patients With Heart Failure: JACC State-of-the-Art Review[J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 73(17): 2209-2225.

- [9] Farrell S W, Finley C E, Haskell W L, et al. Is There a Gradient of Mortality Risk among Men with Low Cardiorespiratory Fitness?[J]. Med Sci Sports Exerc, 2015, 47(9): 1825-32.
- [10] Ross R, Blair S N, Arena R, et al. Importance of Assessing Cardiorespiratory Fitness in Clinical Practice: A Case for Fitness as a Clinical Vital Sign: A Scientific Statement From the American Heart Association[J]. Circulation, 2016, 134(24): e653-e699.
- [11] Ninkov A, Frank J R, Maggio L A. Bibliometrics: Methods for studying academic publishing[J]. Perspect Med Educ, 2022, 11(3): 173-176.
- [12] Chen C. Searching for intellectual turning points: progressive knowledge domain visualization[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2004, 101 Suppl 1(Suppl 1): 5303-10.
- [13] Arruda H, Silva E R, Lessa M, et al. VOSviewer and Bibliometrix[J]. J Med Libr Assoc, 2022, 110(3): 392-395.
- [14] Ma D, Yang B, Guan B, et al. A Bibliometric Analysis of Pyroptosis From 2001 to 2021[J]. Front Immunol, 2021, 12: 731933.
- [15] 安源, 张玲. 文献计量学在我国图书情报领域的应用研究进展综述[J]. 图书馆, 2014, (05): 63-68.
- [16] 陈悦, 陈超美, 刘则渊, 等. CiteSpace 知识图谱的方法论功能[J]. 科学学研究, 2015, 33(02): 242-253.
- [17] 安笑叶, 巨珊珊, 丁雪丽, 等. 基于 CiteSpace 知识图谱对外泌体在中医药研究应用现状的可视化分析[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(15): 4177-4182.
- [18] Rahman I, Bellavia A, Wolk A, et al. Physical Activity and Heart Failure Risk in a Prospective Study of Men[J]. JACC Heart Fail, 2015, 3(9): 681-7.
- [19] Pandey A, Berry J D, Lavie C J. Cardiometabolic Disease Leading to Heart Failure: Better Fat and Fit Than Lean and Lazy[J]. Curr Heart Fail Rep, 2015, 12(5): 302-8.
- [20] Kokkinos P, Faselis C, Franklin B, et al. Cardiorespiratory fitness, body mass index and heart failure incidence[J]. Eur J Heart Fail, 2019, 21(4): 436-444.
- [21] Lavie C J, De Schutter A, Parto P, et al. Obesity and Prevalence of Cardiovascular Diseases and Prognosis-The Obesity Paradox Updated[J]. Prog

Cardiovasc Dis, 2016, 58(5): 537-47.

[22] Pandey A , Cornwell W K , Willis B , et al. Body Mass Index and Cardiorespiratory Fitness in Mid-Life and Risk of Heart Failure Hospitalization in Older Age: Findings From the Cooper Center Longitudinal Study[J]. JACC Heart Fail, 2017, 5(5): 367-374.

[23] Farrell S W , Finley C E , Radford N B , et al. Cardiorespiratory fitness, body mass index, and heart failure mortality in men: Cooper Center Longitudinal Study[J]. Circ Heart Fail, 2013, 6(5): 898-905.

[24] Lavie C J , Keteyian S J , Ventura H O. Therapeutic Cardiorespiratory Fitness to Prevent and Treat Heart Failure[J]. JACC Heart Fail, 2017, 5(5): 375-376.

[25] Blair S N , Kohl H W , Paffenbarger R S , et al. Physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of healthy men and women[J]. Jama, 1989, 262(17): 2395-401.

[26] Wei M , Gibbons L W , Kampert J B , et al. Low cardiorespiratory fitness and physical inactivity as predictors of mortality in men with type 2 diabetes[J]. Ann Intern Med, 2000, 132(8): 605-11.

[27] Wei M , Kampert J B , Barlow C E , et al. Relationship between low cardiorespiratory fitness and mortality in normal-weight, overweight, and obese men[J]. Jama, 1999, 282(16): 1547-53.

[28] Church T S , Kampert J B , Gibbons L W , et al. Usefulness of cardiorespiratory fitness as a predictor of all-cause and cardiovascular disease mortality in men with systemic hypertension[J]. Am J Cardiol, 2001, 88(6): 651-6.

[29] Keteyian S J , Brawner C A , Savage P D , et al. Peak aerobic capacity predicts prognosis in patients with coronary heart disease[J]. Am Heart J, 2008, 156(2): 292-300.

[30] Keteyian S J , Patel M , Kraus W E , et al. Variables Measured During Cardiopulmonary Exercise Testing as Predictors of Mortality in Chronic Systolic Heart Failure[J]. J Am Coll Cardiol, 2016, 67(7): 780-9.

[31] Orimoloye O A , Kambhampati S , Hicks A J , et al. Higher cardiorespiratory fitness predicts long-term survival in patients with heart failure and preserved ejection

- fraction: the Henry Ford Exercise Testing (FIT) Project[J]. Arch Med Sci, 2019, 15(2): 350-358.
- [32] Brinker S K, Pandey A, Ayers C R, et al. Association of cardiorespiratory fitness with left ventricular remodeling and diastolic function: the Cooper Center Longitudinal Study[J]. JACC Heart Fail, 2014, 2(3): 238-46.
- [33] Ezzatvar Y, Izquierdo M, Núñez J, et al. Cardiorespiratory fitness measured with cardiopulmonary exercise testing and mortality in patients with cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis[J]. J Sport Health Sci, 2021, 10(6): 609-619.
- [34] Moneghetti K J, Hock J, Kaminsky L, et al. Applying current normative data to prognosis in heart failure: The Fitness Registry and the Importance of Exercise National Database (FRIEND)[J]. Int J Cardiol, 2018, 263: 75-79.
- [35] Lindgren M, Börjesson M. The importance of physical activity and cardiorespiratory fitness for patients with heart failure[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2021, 176: 108833.
- [36] 朱明军. 中医药治疗慢性心力衰竭临床疗效评价与思考[J]. 北京中医药大学学报, 2023, 46(07): 902-907.
- [37] Rostagno C, Gensini G F. Six minute walk test: a simple and useful test to evaluate functional capacity in patients with heart failure[J]. Intern Emerg Med, 2008, 3(3): 205-12.
- [38] Balady G J, Arena R, Sietsema K, et al. Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association[J]. Circulation, 2010, 122(2): 191-225.
- [39] 中华医学会心血管病学分会, 中国康复医学会心肺预防与康复专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 六分钟步行试验临床应用中国专家共识[J]. 中华心血管病杂志, 2022, (05): 432-442.
- [40] ATS statement: guidelines for the six-minute walk test[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2002, 166(1): 111-7.
- [41] Guazzi M, Dickstein K, Vicenzi M, et al. Six-minute walk test and cardiopulmonary exercise testing in patients with chronic heart failure: a comparative

- analysis on clinical and prognostic insights[J]. *Circ Heart Fail*, 2009, 2(6): 549-55.
- [42] Guazzi M, Arena R, Halle M, et al. 2016 focused update: clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(14): 1144-1161.
- [43] Guazzi M, Adams V, Conraads V, et al. EACPR/AHA Scientific Statement. Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations[J]. *Circulation*, 2012, 126(18): 2261-74.
- [44] Lauer M, Froelicher E S, Williams M, et al. Exercise testing in asymptomatic adults: a statement for professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology, Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention[J]. *Circulation*, 2005, 112(5): 771-6.
- [45] Kaminsky L A, Arena R, Myers J, et al. Updated Reference Standards for Cardiorespiratory Fitness Measured with Cardiopulmonary Exercise Testing: Data from the Fitness Registry and the Importance of Exercise National Database (FRIEND)[J]. *Mayo Clin Proc*, 2022, 97(2): 285-293.
- [46] ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003, 167(2): 211-77.
- [47] Canada J M, Trankle C R, Buckley L F, et al. Severely Impaired Cardiorespiratory Fitness in Patients With Recently Decompensated Systolic Heart Failure[J]. *Am J Cardiol*, 2017, 120(10): 1854-1857.
- [48] Arena R, Guazzi M, Cahalin L P, et al. Revisiting cardiopulmonary exercise testing applications in heart failure: aligning evidence with clinical practice[J]. *Exerc Sport Sci Rev*, 2014, 42(4): 153-60.
- [49] Malhotra R, Bakken K, D'Elia E, et al. Cardiopulmonary Exercise Testing in Heart Failure[J]. *JACC Heart Fail*, 2016, 4(8): 607-16.
- [50] Nedeljkovic I, Banovic M, Stepanovic J, et al. The combined exercise stress echocardiography and cardiopulmonary exercise test for identification of masked heart failure with preserved ejection fraction in patients with hypertension[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2016, 23(1): 71-7.
- [51] Guazzi M. Stress echocardiography combined with cardiopulmonary exercise

- testing: Opening a new window into diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2016, 23(1): 67-70.
- [52] C. de Gregorio. Physical Training and Cardiac Rehabilitation in Heart Failure Patients[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2018, 1067: 161-181.
- [53] Bozkurt B, Fonarow G C, Goldberg L R, et al. Cardiac Rehabilitation for Patients With Heart Failure: JACC Expert Panel[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 77(11): 1454-1469.
- [54] O'Connor C M, Whellan D J, Lee K L, et al. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial[J]. *Jama*, 2009, 301(14): 1439-50.
- [55] Beckers P J, Denollet J, Possemiers N M, et al. Combined endurance-resistance training vs. endurance training in patients with chronic heart failure: a prospective randomized study[J]. *Eur Heart J*, 2008, 29(15): 1858-66.
- [56] Mandic S, Tymchak W, Kim D, et al. Effects of aerobic or aerobic and resistance training on cardiorespiratory and skeletal muscle function in heart failure: a randomized controlled pilot trial[J]. *Clin Rehabil*, 2009, 23(3): 207-16.
- [57] Gomes-Neto M, Durães A R, Conceição L S R, et al. Effect of Aerobic Exercise on Peak Oxygen Consumption, VE/VCO₂ Slope, and Health-Related Quality of Life in Patients with Heart Failure with Preserved Left Ventricular Ejection Fraction: a Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2019, 21(11): 45.
- [58] van Tol B A, Huijsmans R J, Kroon D W, et al. Effects of exercise training on cardiac performance, exercise capacity and quality of life in patients with heart failure: a meta-analysis[J]. *Eur J Heart Fail*, 2006, 8(8): 841-50.
- [59] Tucker W J, Lijauco C C, Hearon C M, et al. Mechanisms of the Improvement in Peak VO₂ With Exercise Training in Heart Failure With Reduced or Preserved Ejection Fraction[J]. *Heart Lung Circ*, 2018, 27(1): 9-21.
- [60] 徐乐, 周俊桃, 金雪云. 米力农联合硝苯地平治疗慢性肺源性心脏病的临床效果及对心肺功能的影响[J]. *临床合理用药*, 2024, 17(05): 55-58.

- [61] 张建霞, 李军农, 韩红梅, 等. 米力农注射液治疗高血压性心脏病伴心力衰竭的效果及对运动耐受性的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2019, 23(15): 83-85+89.
- [62] 中国心血管健康与疾病报告 2022 概要[J]. 中国循环杂志, 2023, 38(06): 583-612.
- [63] Lala A, Desai A S. The role of coronary artery disease in heart failure[J]. Heart Fail Clin, 2014, 10(2): 353-65.
- [64] Virani S S, Alonso A, Aparicio H J, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: A Report From the American Heart Association[J]. Circulation, 2021, 143(8): e254-e743.
- [65] Goff D C, Lloyd-Jones D M, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. Circulation, 2014, 129(25 Suppl 2): S49-73.

研究三 愈心痛胶囊改善稳定性冠心病合并慢性心力衰竭患者心肺运动耐量的临床研究：一项多中心随机对照临床试验的亚组分析

近年来，随着外科治疗和冠心病二级预防的不断发展，冠心病（CHD）患者生存率逐渐提高，但反复或长期的心肌缺血引起心肌重构，导致心力衰竭发病率上升，冠心病合并心力衰竭（CHD-HF）患者数目不断增加^[1-3]。CHD-HF具有慢性迁延和反复发作的特点，此类患者常存在心肺功能低下、运动不耐受、远期预后差等问题^[4-5]，因此，如何改善CHD-HF患者心肺运动耐量、提高其生活质量成为心血管领域研究的热点^[6]。

心肺运动耐量是衡量人体运动时，循环系统与呼吸系统能够为机体提供营养与氧气的能力的指标之一，能很好地反映人体在运动应激下心血管、肌肉骨骼和神经系统等全身生理反应的综合功能^[7]，是心血管疾病死亡率的独立预测指标^[8-10]。研究表明，在患有心血管疾病的患者中，较低的心肺运动耐量与较高的死亡率、再发心血管事件密切相关^[11]。心肺运动测试（CPET）作为心肺运动耐量的最新评估方法，具有客观性强、安全性高、操作简单等优势，对再发心血管事件有很高的预测价值，在心血管疾病领域已被广泛应用^[12-13]，是目前国际公认的量化心肺功能的最佳手段，是评估心肺运动耐量的金标准^[14]。

传统中医药治疗心血管疾病有确切疗效，可通过多途径、多靶点、多层次干预，产生整体调节的复合效应机制，改善心血管疾病的临床状态^[15]，可以作为心血管疾病一级和二级预防的补充和替代方法^[16]。益气活血代表药愈心痛胶囊是岳美中教授和陈可冀院士的经验方，由红参、三七、延胡索组成，具有益气活血、通脉止痛的功效^[17]。临床研究证实，愈心痛胶囊能够降低心绞痛发作频率、缓解心绞痛症状、改善心肌灌注、增强心肌耐缺氧能力，改善心功能^[18-20]。多中心、随机、双盲安慰剂对照试验表明，西医常规治疗联合愈心痛胶囊12周可进一步提高稳定性冠心病患者（SCHD）的心肺运动耐量，降低气虚血瘀评分，改善患者生活质量，本研究作为该研究的子研究，进一步探讨西医常规治疗联合愈心痛胶囊对SCHD合并CHF患者心肺运动耐量及生活质量的影响。

1 材料与方法

1.1 研究设计

本研究数据来自于一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照试验“益气活血改善稳定性冠心病心肺运动耐量研究”（课题编号：2019YFC0840608；中国临床试验注册中心注册号：ChiCTR2000041293），是该研究的亚组分析，符合《赫尔辛基宣言》原则，研究方案经中国中医科学院西苑医院伦理审查委员会批准（批准号：2020XLA041-1），并获得每位参与者签署的知情同意书。

1.2 研究对象

筛选“益气活血改善稳定性冠心病心肺运动耐量临床研究”中符合本研究纳排标准的患者，最终纳入 60 例 SCHD 合并 CHF 的患者，包括试验组 32 例受试者和对照组 28 例受试者，筛选流程如图 1 所示。

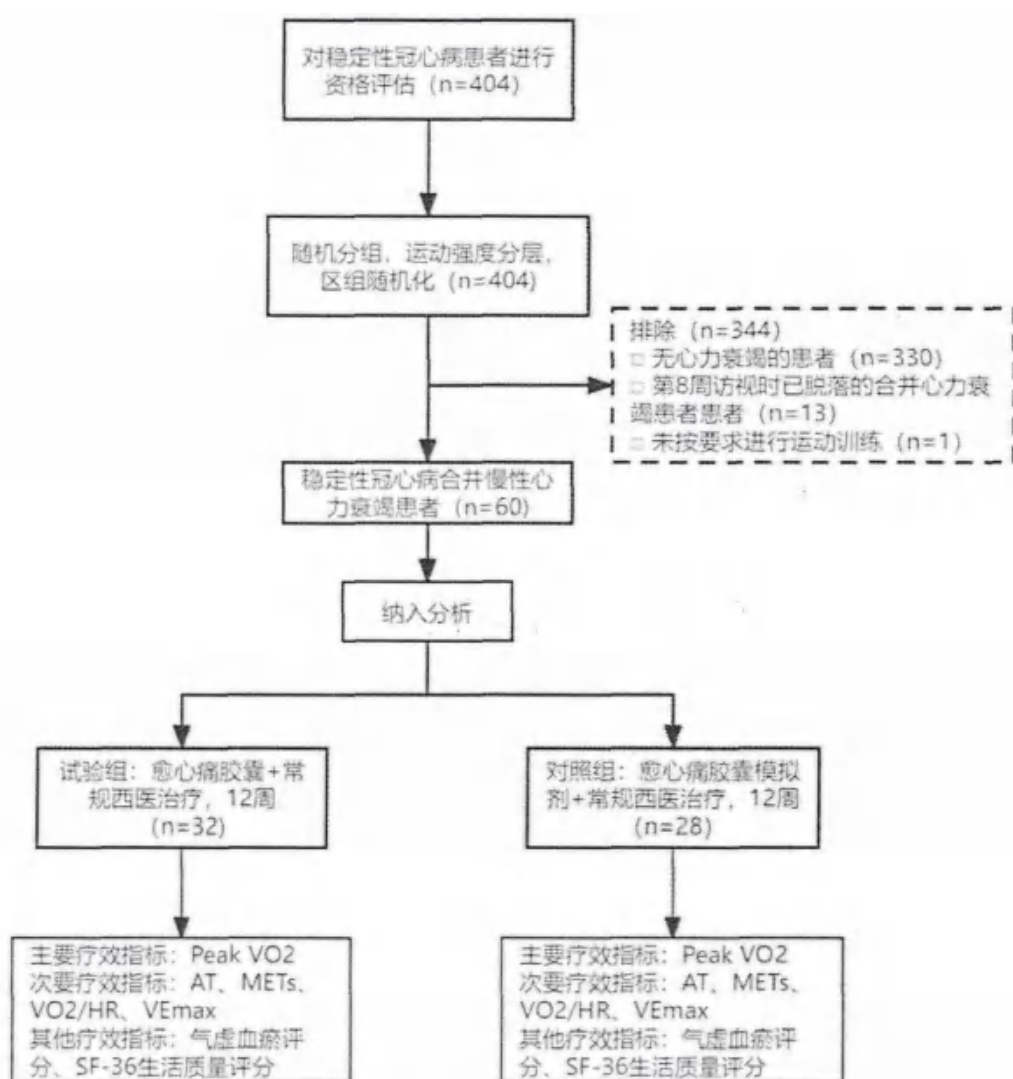


图 1 筛选流程图

1.2.1 诊断标准

(1) 西医诊断标准

稳定性冠心病的诊断基于《稳定性冠心病诊断与治疗指南》^[21]，慢性心力衰竭诊断基于《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》^[22]。

(2) 中医诊断标准

参考《中药新药临床研究指导原则》制定气虚血瘀证诊断标准。

主症：胸痛、胸闷；

次症：心悸、气短、神疲乏力、唇色紫暗；

舌脉：舌淡紫或紫暗，脉细弱或涩。

主症为必备，次症具备 1 项以上，结合舌脉，可辨证为气虚血瘀证。

1.2.2 纳入标准

(1) 患者年龄在 18-75 周岁；(2) 符合稳定性冠心病诊断标准，冠状动脉造影或冠状动脉 CT 血管成像证实冠状动脉狭窄 $\geq 50\%$ ，或急性冠脉综合征患者经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 术后病情稳定 ≥ 3 个月，劳力性心绞痛或有陈旧性心肌梗死病史；(3) 符合慢性心力衰竭诊断标准或临床诊断心衰（包括射血分数保留性心衰），且心功能为 I、II 级 (NYHA 分级)；(4) 中医辨证分型属于气虚血瘀型；(5) 自愿参加本研究并签署知情同意书。

1.2.3 排除标准

(1) 合并严重主动脉狭窄、急性主动脉夹层、急性心肌炎或心包炎、动脉瘤、重度肺动脉高压、急性肺栓塞、肺梗死、肺大疱、肺气肿、呼吸衰竭等心肺疾病；(2) 合并急性脑血管病者；(3) 合并高血压控制不良（收缩压 $\geq 160\text{mmHg}$ 且舒张压 $\geq 100\text{mmHg}$ ）；(4) 合并严重并发症，包括肝、肾和造血功能障碍、精神障碍等不适合进行心肺运动试验者；(5) 妊娠、计划妊娠或哺乳期妇女；(6) 近 4 周内做过大手术及有出血倾向者；(7) 同时参加其他临床试验者；(8) 对试验药物或其所含成分过敏者；(9) 访视 2（第 8 周）失访的患者；(10) 未按要求进行运动训练且时间达 6 周以上的患者。

1.3 干预措施

试验组：常规西医治疗联合愈心痛胶囊（大连胜光药业集团股份有限公司生产，药品批准文号：国药准字 Z20020089），4 粒/次，3 次/日；对照组：常规

西医治疗联合相同剂量的愈心痛胶囊模拟剂（大连胜光药业集团股份有限公司生产），连续口服 12 周，分别于入组前 1 周内、第 8 周末、第 12 周末进行访视。试验期间常规西医治疗包括除调节心肌能量药物（如曲美他嗪）以外的其他指南规定用药。

研究期间运动强度规定：参考中华医学会心血管病学分会于 2015 年发布的《冠心病患者运动治疗中国专家共识》^[23]、2016 年发布的《经皮冠状动脉介入治疗术后运动康复专家共识》^[24]制定“稳定性冠心病患者低、中强度运动处方建议”SOP，对主要研究者进行培训，试验期间，受试者均接受各分中心主要研究者的运动康复锻炼指导，根据患者自身情况选择运动处方，按照运动强度（低强度、中强度）分层，并进行区组随机化，随访时详细询问受试者康复训练情况并记录于病例报告表（case report form, CRF）中。

1.4 疗效指标

1.4.1 主要疗效指标：治疗 12 周末峰值摄氧量（Peak VO₂）变化值；

1.4.2 次要疗效指标：治疗 12 周末无氧阈值（AT）、代谢当量（METs），氧脉搏（O₂ pulse），最大运动通气量（VEmax）的变化情况。

1.4.3 其他疗效指标：气虚血瘀证候评分、SF-36 生活质量量表评分。

1.5 安全性指标

生命体征（体温、脉搏、呼吸、血压）、血常规、尿常规、血糖血脂、肝肾功、凝血功能、尿妊娠试验。

1.6 统计分析

采用 SPSS26.0 软件进行统计分析。对于访视 2 未脱落，访视 3 因各种原因未进行心肺运动测试者（其中试验组 6 例，对照组 6 例），其疗效指标的缺失值将采用 R 语言 MICE 包（版本 4.2.2）进行多重插补。计量资料用均数±标准差（ $\bar{x} \pm s$ ）表示，符合正态性分布组内比较采用配对 t 检验，组间比较采用两独立样本 t 检验，非正态分布采用 Wilcoxon 秩和检验；计数资料采用例（%）表示，组间比较采用卡方（ χ^2 ）检验。双侧 P 值小于 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 基线特征

符合本研究纳排标准的 SCHD 合并 CHF 患者共有 60 例, 其中对照组 28 例, 试验组 32 例。试验组和对照组在年龄、性别、身体质量指数 (body mass index, BMI)、血压、吸烟史、NYHA 心功能分级、运动强度、合并疾病史 (心肌梗死、高血压、高脂血症、糖尿病、脑卒中、周围动脉粥样硬化) 以及基线用药[β 受体拮抗剂、钙离子受体拮抗剂、血管紧张素转化酶抑制剂 (angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI) /血管紧张素受体拮抗剂 (angiotensin receptor blocker, ARB)、硝酸酯类药物、他汀类药物、依折麦布、阿司匹林、氯吡格雷等]比较均无统计学差异 ($P>0.05$) (表 1)。

表 1 两组患者基本特征比较

项目	试验组 (32 例)	对照组 (28 例)	P 值
年龄 (岁, $\bar{X} \pm S$)	57.50 $\pm$ 8.71	59.57 $\pm$ 9.52	0.38
男性 [例 (%)]	24 (75%)	24 (85.71%)	0.30
BMI (kg/m^2 , $\bar{X} \pm S$)	26.40 $\pm$ 2.88	25.70 $\pm$ 2.96	0.36
收缩压 (mmHg)	125.28 $\pm$ 15.37	124.21 $\pm$ 15.52	0.79
舒张压 (mmHg)	75.56 $\pm$ 10.69	78.29 $\pm$ 8.95	0.29
吸烟史 [例 (%)]	11 (34.38%)	16 (57.14%)	0.07
NYHA 心功能分级			
I 级	20 (62.5%)	16 (57.14%)	0.67
II 级	12 (37.5%)	12 (42.86%)	0.67
运动强度			
低强度 [例 (%)]	9 (28.13%)	8 (28.57%)	0.97
中强度 [例 (%)]	23 (71.88%)	20 (71.43%)	0.97
合并疾病史 [例 (%)]			
心梗	10 (31.25%)	5 (17.86%)	0.23
高血压	25 (78.13%)	25 (89.29%)	0.42
高脂血症	22 (68.75%)	18 (64.29%)	0.71
糖尿病	11 (34.76%)	8 (28.57%)	0.63
脑卒中	1 (3.13%)	1 (3.57%)	1.00
周围动脉粥样硬化	7 (21.88%)	3 (10.71%)	0.42
合并用药情况 [例 (%)]			
β 受体阻滞剂	18 (56.25%)	16 (57.14%)	0.94
钙离子受体拮抗剂	8 (25%)	13 (46.42%)	0.08
ACEI/ARB	16 (50%)	11 (39.29%)	0.41
硝酸酯类	9 (28.13%)	2 (7.14%)	0.08
他汀类	28 (87.5%)	26 (92.86%)	0.80

依折麦布	9 (28.13%)	7 (25%)	0.76
阿司匹林	26 (81.25%)	24 (85.71%)	0.91
氯吡格雷	9 (28.12%)	10 (35.71%)	0.53

注: ACEI 为血管紧张素转化酶抑制剂; ARB 为血管紧张素受体拮抗剂

2.2 主要疗效指标

2.2.1 Peak VO₂

与治疗前相比, 试验组治疗 12 周后可显著提高 Peak VO₂ (18.29 ± 3.57 VS 19.64 ± 3.43 ml/kg/min, $P = 0.007$), 对照组治疗前后 Peak VO₂ 无统计学差异 (18.67 ± 4.85 VS 17.67 ± 4.71 ml/kg/min, $P = 0.11$); 试验组和对照组治疗前后 Peak VO₂ 变化值比较具有显著统计学差异 ($P = 0.006$) (表 2)。

表 2 两组治疗前后主要疗效指标比较

	试验组			对照组		
	治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值
峰值摄氧量 (Peak VO ₂)	18.29 ± 3.57	$19.64 \pm 3.43^{**}$	$1.34 \pm 2.65^{\Delta\Delta}$	18.67 ± 4.85	17.67 ± 4.71	-1.00 ± 3.19

注: *与本组治疗前比较, $^*P < 0.05$, $^{**}P < 0.01$; $^{\Delta}$ 与对照组比较, $^{\Delta}P < 0.05$, $^{\Delta\Delta}P < 0.01$

2.3 次要疗效指标

2.3.1 AT

试验组和对照组治疗前后 AT 值比较均无统计学差异 (试验组: 12.61 ± 4.40 VS 13.15 ± 4.22 ml/kg/min, $P = 0.27$, 对照组 12.24 ± 3.15 VS 12.73 ± 3.26 ml/kg/min, $P = 0.57$); 试验组和对照组治疗前后 AT 变化值比较也无统计学差异 ($P = 0.77$) (表 3)。

2.3.2 METs

与治疗前相比, 试验组治疗 12 周后 METs 显著提高 (4.64 ± 1.60 VS 5.01 ± 1.44 MET, $P = 0.006$), 对照组治疗前后 METs 比较无统计学差异 (4.50 ± 1.57 VS 4.39 ± 1.56 MET, $P = 0.27$); 试验组和对照组治疗前后 METs 变化值比较具有统计学差异 ($P = 0.012$) (表 3)。

2.3.3 O₂ pulse

与治疗前相比, 试验组治疗 12 周后 O₂ pulse 值 (10.59 ± 2.28 VS $10.76 \pm$

1.65 ml/次, $P = 0.54$), 对照组治疗 12 周后 O_2 pulse 值 (11.18 ± 2.82 VS 11.11 ± 2.17 ml/次, $P = 0.87$) 均无统计学差异; 试验组和对照组治疗前后 O_2 pulse 变化值比较也无统计学差异 ($P = 0.60$) (表 3)。

2.3.4 VEmax

与治疗前相比, 试验组治疗 12 周后 VEmax (52.13 ± 13.07 VS 53.31 ± 11.23 L/min, $P = 0.50$)、对照组治疗 12 周后 VEmax (54.17 ± 18.18 VS 51.86 ± 13.96 L/min, $P = 0.42$) 均无统计学差异; 试验组和对照组治疗前后 VEmax 变化值比较也无统计学差异 ($P = 0.28$) (表 3)。

表 3 两组治疗前后次要疗效指标比较

	试验组			对照组		
	治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值
无氧阈 (AT)	12.61 ± 4.40	13.15 ± 4.22	0.54 ± 2.65	12.24 ± 3.15	12.73 ± 3.26	0.49 ± 2.85
代谢当量 (METs)	4.64 ± 1.60	$5.01 \pm 1.44^{**}$	$0.38 \pm 0.71^{\Delta}$	4.50 ± 1.57	4.39 ± 1.56	-0.11 ± 0.96
氧脉搏 (O_2 pulse)	10.59 ± 2.28	10.76 ± 1.65	0.17 ± 1.58	11.18 ± 2.82	11.11 ± 2.17	-0.06 ± 1.88
最大运动通 气量 (VEmax)	52.13 ± 13.07	53.31 ± 11.23	1.19 ± 9.76	54.17 ± 18.18	51.86 ± 13.96	-2.32 ± 15.01

注: *与本组治疗前比较, $^*P < 0.05$, $^{**}P < 0.01$; $^{\Delta}$ 与对照组比较, $^{\Delta}P < 0.05$, $^{\Delta\Delta}P < 0.01$

2.4 其他疗效指标

2.4.1 气虚血瘀证候评分

与治疗前相比, 试验组治疗 12 周后气虚血瘀评分显著降低 (5.16 ± 2.03 VS 2.09 ± 1.59 , $P = 0.001$), 对照组治疗 12 周后气虚血瘀评分也显著降低 (5.14 ± 1.69 VS 3.14 ± 2.07 , $P = 0.001$); 与对照组相比, 试验组降低气虚血瘀评分更佳, 且治疗前后变化值具有统计学意义 ($P = 0.048$) (表 4)。

2.4.2 SF-36 生活质量评分

与基线相比, 试验组治疗 12 周后 SF-36 生活质量评分 (119.35 ± 11.89 VS

124.98±10.53, $P=0.005$) 以及对照组治疗后 SF-36 生活质量评分 (116.39±14.43 VS 122.21±10.42, $P=0.047$) 均提高, 且试验组较对照组提高更为显著, 但两组治疗前后变化值比较未达统计学差异 ($P=0.95$) (表 4)。

表 4 两组治疗前后气虚血瘀证候评分、SF36 生活质量量表评分比较

	试验组			对照组		
	治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值
气虚血瘀 评分	5.16±2.03	2.09±1.59**	-3.06±2.18 [△]	5.14±1.69	3.14±2.07**	-2.00±1.68
SF36 生活 质量评分	119.35± 11.89	124.98± 10.53**	5.64±10.63	116.39± 14.43	122.21± 10.42*	5.83±14.83

注: *与本组治疗前比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$; [△]与对照组比较, [△] $P<0.05$, ^{△△} $P<0.01$

2.5 安全性分析

试验期间共发生严重不良事件 1 例, 其中试验组 0 例, 对照组 1 例 (视觉系统疾病: 白内障 1 例), 两组均无出血事件及严重不良反应的发生 (表 5)。

表 5 两组治疗期间严重不良事件、不良反应及出血事件发生情况比较

项目	试验组 (32 例)		对照组 (28 例)	
	例数	发生率 (%)	例数	发生率 (%)
严重不良事件	0	0.00	1	3.50
严重不良反应	0	0.00	0	0.00
出血事件	0	0.00	0	0.00

3 讨论

本临床试验亚组分析结果表明, 在常规西医治疗基础上加服愈心痛胶囊可显著提高 SCHD 合并 CHF 患者的心肺运动耐量, 改善气虚血瘀症状, 提高患者的生活质量。

3.1 愈心痛胶囊改善主要疗效指标的分析

Peak VO₂ 作为 CPFT 主要测定参数, 代表运动过程中达到平台期或者最高点的耗氧数值, 是评价心肺运动耐量的金标准, 也是评价 CHD-HF 危险因素及远期预后的最有效指标^[25, 26]。现代研究表明, 愈心痛胶囊主要成分人参皂苷 (ginsenoside) 可以通过抑制细胞凋亡或激活 PI3K/AKT/mTOR 途径来保护心

肌细胞^[27-28],通过调节三羧酸循环来增强心肌能量代谢^[29],通过 RhoA 信号通路改善心脏功能^[30]。线粒体作为心肌细胞内的产能细胞器,其功能障碍会导致细胞能量代谢紊乱,影响心肌细胞生存^[31],而人参皂苷可以通过激活 Akt/GSK-3 β 和 Nrf2/HO-1 信号通路恢复心肌细胞线粒体损伤,改善线粒体功能,增加心肌细胞能量储备,增强心肌收缩力,增加心排出量和冠脉血流^[32],从而增加心肌细胞的摄氧量,缓解心肌疲劳,这可能是愈心痛胶囊改善 SCHD 合并 CHF 患者 Peak VO₂,提高患者心肺运动功能的潜在机制。

3.2 愈心痛胶囊改善次要疗效指标的分析

METs 代表身体在静息条件下耗氧量,表示相对能量代谢水平,常用来描述机体的运动耐力^[33-35]。以 METs 衡量的峰值运动能力是心肺运动耐量的常见临床测量标准也是正常受试者和心血管疾病患者死亡风险的最强预测指标^[36]。研究表明,心肌梗死患者运动能力每增加 1-MET,全因死亡率可降低 8%到 14%^[37]。本研究结果表明,愈心痛胶囊改善患者 METs 水平,可能与其主要成分人参皂苷可显著促进线粒体的生物发生,诱导线粒体生物合成,恢复缺血心肌线粒体损伤并抑制氧化应激,减少能量代谢紊乱,提高代谢率^[32-38],三七提取物三七总皂苷(panax notoginseng saponins, PNS)抑制心肌细胞凋亡和心肌重塑、改善心功能^[39-40],延胡索提取物抑制细胞凋亡、减少心肌梗死面积,对于心肌缺血/梗死后引起的心力衰竭的保护作用等有关^[41-42]。

AT,也称为“乳酸阈值”或“通气阈值”,反映机体运动由有氧代谢转化为无氧代谢时的最大摄氧量,无氧阈值的增加可反应机体氧利用能力及耐缺氧能力的增强。线粒体是机体进行有氧代谢的主要部位,机体有氧代谢能力与线粒体功能密切相关。愈心痛胶囊主要成分人参皂苷减少心肌细胞线粒体损伤和心肌细胞凋亡^[38]、减少线粒体活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生,减少心肌梗死面积,改善心脏功能^[43],可能是其改善 AT 值的潜在机制。然而,本研究结果表明 AT 值只有升高的趋势,与对照组相比变化值差异无统计学意义,可能与疫情期间患者运动依从性差,运动时间不足、强度不够,以及骨骼肌的血流分配等外周因素的影响有关^[34-44]。O₂ pulse 反映心脏每搏的摄氧量,是评估 CHD 心肌缺血的敏感指标^[45-47],基础研究表明愈心痛胶囊可明显抑制缺血心肌犬肌酸磷酸激酶(creatine phosphokinase, CPK)的溢出和血浆内皮

素 (endothelin, ET) 的过量释放, 同时促进血清一氧化氮 (nitric oxide, NO) 的生成和释放, 扩张血管, 增加冠脉血流量, 从而减轻心肌缺血程度^[48], 这可能是其改善 CHD-HF 患者 O_2 pulse 的潜在机制, 然而本研究仅出现改善趋势, 未达统计学差异, 可能与受试者病情较轻 (均为稳定性冠心病且 NYHA 分级均为 I、II 级), 缺血不显著有关。VE_{max} 的增加主要取决于肺的代偿能力, 与潮气量和呼吸频率密切相关^[49], 其改善需要较长时间持续作用, 并受患者运动强度影响, 而我们的研究干预时间为 12 周, 相对较短, 且受疫情区域性封控管理的影响, 患者运动强度、频次及运动依从性均可受到一定程度的干扰, 这可能是试验组和对照组组内和组间比较均未达统计学差异的原因。

3.3 愈心痛胶囊改善其他疗效指标的分析

中医认为, SCHD 合并 CHF 病机总属本虚标实, 虚实夹杂, 本虚为气血阴阳亏虚, 标实多为血瘀、痰浊、水饮阻滞, 其中气虚为发病基础, 血瘀为中心环节, 气虚血瘀作为 SCHD 合并 CHF 最主要、最基本的病机, 多出现在早期且贯穿始终, 故需时时兼顾益气活血疗法。愈心痛胶囊是益气活血的代表方药, 由红参、三七、延胡索组成。方中红参具有大补元气、复脉固脱、益气摄血等功效, 《神农本草经》言“红参者, 具有补气救心之功效也”, 为药中之上品。三七具有“止血不留瘀, 化瘀不伤正”的美名, 具有散瘀止血、消肿定痛之功效。延胡索具有活血化瘀、行气止痛之功效, 二者均为活血化瘀的要药。三药合用, 共奏益气活血、通脉止痛之效, 可显著改善患者的气虚血瘀症状。试验组和对照组治疗前后 SF-36 生活质量评分均提高, 且试验组较对照组更为显著, 这与愈心痛胶囊降低心绞痛发作频率、缓解心绞痛症状、增加心肌血流量、改善心功能等密切相关。

4 局限性分析

首先, 由于本研究是对益气活血改善稳定性冠心病心肺运动耐量研究中合并慢性心力衰竭患者的亚组分析, 且主要研究目的是观察益气活血中药愈心痛胶囊对患者心肺运动耐量的影响, 故未检测患者的血清 B 型钠尿肽 (brain natriuretic peptide, BNP) 和心脏彩超变化情况。其次, 由于新冠疫情期间区域性管控, 患者依从性、时间窗内的随访、日常运动强度及频次的维持等受到影响, 可能一定程度上会对研究结果造成干扰。此外, 本研究样本量较少, 均为

稳定性冠心病且 NYHA 分级均为 I、II 级,病情较轻,这可能是治疗前后各疗效指标变化值差异不明显的原因。因此,今后需在本研究的基础上扩大样本量,增加 BNP、心脏彩超、明尼苏达生活质量量表等心力衰竭指标,在确保运动安全性的前提下扩大 NYHA 分级范围(II-III),进一步深入研究。目前围绕该方向此研究结果作为前期研究基础,已新获得中国中医科学院西苑医院提升中医药临床循证证据级别研究专项课题的连续支持。

5 结论

综上所述,本亚组分析结果表明,益气活血中药愈心痛胶囊可以改善 SCHD 合并 CHF 患者的心肺运动耐量,降低气虚血瘀评分,提高患者的生活质量,为愈心痛胶囊的临床应用提供了研究证据。

参考文献

- [1] Pagliaro B R, Cannata F, Stefanini G G, et al. Myocardial ischemia and coronary disease in heart failure[J]. Heart Fail Rev, 2020, 25(1): 53-65.
- [2] 心力衰竭合理用药指南(第 2 版)[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2019, 11(07): 1-78.
- [3] Sutton M G, Sharpe N. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: pathophysiology and therapy[J]. Circulation, 2000, 101(25): 2981-8.
- [4] Klein L, Gheorghiade M. Coronary artery disease and prevention of heart failure[J]. Med Clin North Am, 2004, 88(5): 1209-35.
- [5] Toth M J, Miller M S, VanBuren P, et al. Resistance training alters skeletal muscle structure and function in human heart failure: effects at the tissue, cellular and molecular levels[J]. J Physiol, 2012, 590(5): 1243-59.
- [6] Smith S C, Benjamin E J, Bonow R O, et al. AHA/ACC Secondary Prevention and Risk Reduction Therapy for Patients with Coronary and other Atherosclerotic Vascular Disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation[J]. Circulation, 2011, 124(22): 2458-73.
- [7] Fan Q, Jia J. Translating Research Into Clinical Practice: Importance of Improving Cardiorespiratory Fitness in Stroke Population[J]. Stroke, 2020, 51(1): 361-367.

- [8] Kaminsky L A, Arena R, Ellingsen Ø, et al. Cardiorespiratory fitness and cardiovascular disease - The past, present, and future[J]. Prog Cardiovasc Dis, 2019, 62(2): 86-93.
- [9] Ross R, Blair S N, Arena R, et al. Importance of Assessing Cardiorespiratory Fitness in Clinical Practice: A Case for Fitness as a Clinical Vital Sign: A Scientific Statement From the American Heart Association[J]. Circulation, 2016, 134(24): e653-e699.
- [10] Lavie C J, Sanchis-Gomar F, Ozemek C. Fit Is It for Longevity Across Populations[J]. J Am Coll Cardiol, 2022, 80(6): 610-612.
- [11] Guazzi M, Arena R, Myers J. Comparison of the prognostic value of cardiopulmonary exercise testing between male and female patients with heart failure[J]. Int J Cardiol, 2006, 113(3): 395-400.
- [12] Sun X G, Hansen J E, Beshai J F, et al. Oscillatory breathing and exercise gas exchange abnormalities prognosticate early mortality and morbidity in heart failure[J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 55(17): 1814-23.
- [13] Wasserman K, Sun X G, Hansen J E. Effect of biventricular pacing on the exercise pathophysiology of heart failure[J]. Chest, 2007, 132(1): 250-61.
- [14] Guazzi M, Arena R, Halle M, et al. 2016 focused update: clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations[J]. Eur Heart J, 2018, 39(14): 1144-1161.
- [15] 毛静远, 赵志强, 王贤良, 等. 中医药治疗心血管疾病研究述评[J]. 中医杂志, 2019, 60(21): 1801-1805.
- [16] Hao P, Jiang F, Cheng J, et al. Traditional Chinese Medicine for Cardiovascular Disease: Evidence and Potential Mechanisms[J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 69(24): 2952-2966.
- [17] 新时代新作为, 中西医结合传承创新转化服务[N]. 中国中医药报, 2018-06-11 (004).
- [18] 魏玲玲. 愈心痛胶囊治疗不稳定性心绞痛的临床观察[J]. 中华中医药杂志, 2009, 24(11): 1532-1533.

- [19] 李茹, 刘淑荣, 孙颖, 等. 愈心痛胶囊治疗气虚血瘀型冠心病心绞痛的临床研究[J]. 中国中医药科技, 1999, (05): 330-331.
- [20] 吴有华, 李楠, 徐宝华. 愈心痛胶囊联合尼可地尔治疗微血管性心绞痛的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2018, 33(11): 2787-2790.
- [21] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组, 中华医学会心血管病学分会动脉粥样硬化与冠心病学组, 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会, 等. 稳定性冠心病诊断与治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2018, (9): 680-694.
- [22] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018[J]. 中华心血管病杂志, 2018, (10): 760-789.
- [23] 中华医学会心血管病学分会预防学组, 中国康复医学会心血管病专业委员会. 冠心病患者运动治疗中国专家共识[J]. 中华心血管病杂志, 2015, (7): 575-588.
- [24] 陈纪言, 陈韵岱, 韩雅玲, 等. 经皮冠状动脉介入治疗术后运动康复专家共识[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2016, 24(07): 361-369.
- [25] Fletcher G F, Ades P A, 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.
- [26] Kavanagh T, Mertens D J, Hamm L F, et al. Prediction of long-term prognosis in 12 169 men referred for cardiac rehabilitation[J]. Circulation, 2002, 106(6): 666-71.
- [27] Deng Y, Yang M, Xu F, et al. Combined Salvianolic Acid B and Ginsenoside Rg1 Exerts Cardioprotection against Ischemia/Reperfusion Injury in Rats[J]. PLoS One, 2015, 10(8): e0135435.
- [28] Qin L, Fan S, Jia R, et al. Ginsenoside Rg1 protects cardiomyocytes from hypoxia-induced injury through the PI3K/AKT/mTOR pathway[J]. Pharmacazie, 2018, 73(6): 349-355.
- [29] Wang J R, Zhou H, Yi X Q, et al. Total ginsenosides of Radix Ginseng modulates tricarboxylic acid cycle protein expression to enhance cardiac energy metabolism in ischemic rat heart tissues[J]. Molecules, 2012, 17(11): 12746-57.

- [30] Cui Y C , Pan C S , Yan L , et al. Ginsenoside Rb1 protects against ischemia/reperfusion-induced myocardial injury via energy metabolism regulation mediated by RhoA signaling pathway[J]. Sci Rep, 2017, 7: 44579.
- [31] Bertero E , Maack C. Calcium Signaling and Reactive Oxygen Species in Mitochondria[J]. Circ Res, 2018, 122(10): 1460-1478.
- [32] Wang Y , Li X , Wang X , et al. Ginsenoside Rd attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury via Akt/GSK-3 β signaling and inhibition of the mitochondria-dependent apoptotic pathway[J]. PLoS One, 2013, 8(8): e70956.
- [33] Melzer K , Heydenreich J , Schutz Y , et al. Metabolic Equivalent in Adolescents, Active Adults and Pregnant Women[J]. Nutrients, 2016, 8(7): 438.
- [34] 蒋欢,魏方志,邓美倩,等. 代谢当量与无氧阈、氧通气当量的关系探讨及临床意义 [J]. 吉林医药学院学报, 2024, 45(01): 41-43.
- [35] 孙唯佳, 孙建琴, 彭景. 代谢当量在评估体力活动强度及健康效应中的应用 [J]. 现代预防医学, 2010, 37(07): 1318-1320+1323.
- [36] Myers J , Prakash M , Froelicher V , et al. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing[J]. N Engl J Med, 2002, 346(11): 793-801.
- [37] Dorn J , Naughton J , Imamura D , et al. Results of a multicenter randomized clinical trial of exercise and long-term survival in myocardial infarction patients: the National Exercise and Heart Disease Project (NEHDP)[J]. Circulation, 1999, 100(17): 1764-9.
- [38] Huang Q , Su H , Qi B , et al. A SIRT1 Activator, Ginsenoside Rc, Promotes Energy Metabolism in Cardiomyocytes and Neurons[J]. J Am Chem Soc, 2021, 143(3): 1416-1427.
- [39] Chen S , Wu Y , Qin X , et al. Global gene expression analysis using RNA-seq reveals the new roles of Panax notoginseng Saponins in ischemic cardiomyocytes[J]. J Ethnopharmacol, 2021, 268: 113639.
- [40] Chen S , Liu J , Liu X , et al. Panax notoginseng saponins inhibit ischemia-induced apoptosis by activating PI3K/Akt pathway in cardiomyocytes[J]. J Ethnopharmacol, 2011, 137(1): 263-70.

- [41] Wu L, Ling H, Li L, et al. Beneficial effects of the extract from *Corydalis yanhusuo* in rats with heart failure following myocardial infarction[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2007, 59(5): 695-701.
- [42] Ling H, Wu L, Li L. *Corydalis yanhusuo* rhizoma extract reduces infarct size and improves heart function during myocardial ischemia/reperfusion by inhibiting apoptosis in rats[J]. *Phytother Res*, 2006, 20(6): 448-53.
- [43] Jiang L, Yin X, Chen Y H, et al. Proteomic analysis reveals ginsenoside Rb1 attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury through inhibiting ROS production from mitochondrial complex I[J]. *Theranostics*, 2021, 11(4): 1703-1720.
- [44] 梁红红. 基于心功能、血液、体成分指标预测大学生无氧阈的研究[D]2021.
- [45] Belardinelli R, Lacalaprice F, Carle F, et al. Exercise-induced myocardial ischaemia detected by cardiopulmonary exercise testing[J]. *Eur Heart J*, 2003, 24(14): 1304-13.
- [46] De Lorenzo A, Da Silva C L, Castro Souza F C, et al. Value of the oxygen pulse curve for the diagnosis of coronary artery disease[J]. *Physiol Res*, 2018, 67(5): 679-686.
- [47] Munhoz E C, Hollanda R, Vargas J P, et al. Flattening of oxygen pulse during exercise may detect extensive myocardial ischemia[J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2007, 39(8): 1221-6.
- [48] 雷燕, 刘建勋, 周亚伟, 尚晓泓, 陈可冀. 愈心痛胶囊对急性心肌缺血犬血浆内皮素和血清一氧化氮的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 1996, (05): 289-291.
- [49] Carter R, Peavler M, Zinkgraf S, et al. Predicting maximal exercise ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Chest*, 1987, 92(2): 253-9.

结语

1. 研究一通过 Meta 分析, 评价不同运动强度对于稳定性冠心病患者心肺运动耐量的影响, 为益气活血中药愈心痛胶囊改善稳定性冠心病合并慢性心力衰竭患者临床试验中, 患者按照运动强度分层的临床设计提供依据, 得出以下结论:

(1) 与中等强度运动训练相比, 高强度运动训练在改善 SCHD 患者的 Peak VO_2 、LVEF、ED、PHR 和 O_2 pulse 方面更佳。

(2) 中等强度运动训练和高强度运动训练二者在改善 AT、RER 和 RHR 方面, 差异无统计学意义。

2. 研究二通过使用 VOSviewer 和 Citespace 软件对于 CNKI 和 WOS 数据库心力衰竭心肺功能相关研究进行了可视化分析, 了解该领域国内外研究现状、研究热点和趋势, 归纳优势和不足, 得到以下结论:

(1) 国内外尤其是国内, 近年来对于 HF 患者 CRF 的关注度日益增加, 国内形成以孙兴国和张振英为主的研究团队, 国外则形成以 Agostoni Piergiuseppe 和 Arena Ross 为主的研究团队。国内研究人员间的合作不如国外密切, 且多按机构和地域集中, 未来应突破机构和地域的限制, 扩大范围, 加强合作。

(2) 国内外对于 HF 患者 CRF 的研究热点集中于康复治疗方面, 国内近年来对于药物米力农改善 HF 患者 CRF 研究和 CHD-HF 患者人群的 CRF 相关研究是目前持续的关注点, 国外则对于相关标准的制定和更新更加关注。

3. 研究三通过对于多中心、随机、双盲、安慰剂对照试验“益气活血改善稳定性冠心病心肺运动耐量的临床研究”中合并慢性心力衰竭的患者进行亚组分析, 探讨益气活血中药愈心痛胶囊对于稳定性冠心病合并慢性心力衰竭患者心肺运动耐量的影响并得出以下结论:

(1) 愈心痛胶囊联合西医常规治疗, 与西医常规治疗组相比, 可进一步提高 SCHD 合并 CHF 患者的 Peak VO_2 、METs、改善气虚血瘀症状。

(2) 愈心痛胶囊联合西医常规治疗, 与西医常规治疗组相比, 对于次要疗效指标 AT、 O_2 pulse、VE_{max} 有改善趋势, 但组间比较未达到统计学差异。对于其他疗效指标 SF-36 生活质量量表, 试验组治疗前后组内比较差异更为显著, 但组间比较未达到统计学差异。

附录

附录1 气虚血瘀症状疗效评分量表

主症	症状	评分
胸痛		
正常:	无	0分
轻度:	发作时经休息即缓解	1分
中度:	发作时需药物缓解, 可进行正常活动	2分
重度:	发作频繁, 影响日常生活	3分
胸闷		
正常:	无	0分
轻度:	偶感胸闷, 可自行缓解	1分
中度:	频繁发作, 但不影响生活和工作	2分
重度:	频繁发作, 影响生活和工作	3分
次症	症状	评分
心悸		
正常:	无	0分
轻度:	偶发心悸, 可自行缓解	1分
中度:	频繁发作, 但能坚持工作	2分
重度:	频繁发作, 影响生活和工作	3分
气短		
正常:	无	0分
轻度:	快步行走后气短	1分
中度:	缓慢行走即气短	2分
重度:	不活动亦气短	3分
神疲乏力		
正常:	无	0分
轻度:	劳则即乏	1分
中度:	轻微劳动即乏	2分
重度:	影响生活和工作	3分
唇色紫黯		
无:	无	0分
有:	唇色紫或暗	1分

附录 2 SF-36 生活质量量表

1、总体来讲，您的健康状况是：			
☐ 非常好（5分） ☐ 很好（4.4分） ☐ 好（3.4分） ☐ 一般（2分） ☐ 差（1分）			
2、跟一年前相比，您觉得您现在的健康状况是：			
☐ 比1年前好多了（5分） ☐ 比1年前好一些（4分） ☐ 跟1年前差不多（3分） ☐ 比1年前差一些（2分） ☐ 比1年前差多了（1分）			
3、以下这些问题都和日常活动有关。请您想一想，您的健康状况是否限制了这些活动？如果有限制，程度如何？	限制很大（1分）	有一点限制（2分）	毫无限制（3分）
（1）重体力活动。如跑步、举重、参加剧烈运动等	☐	☐	☐
（2）适度的活动。如移动一张桌子、扫地、打太极拳、做简单体操等	☐	☐	☐
（3）手提日用品。如买菜、购物等	☐	☐	☐
（4）上几层楼梯	☐	☐	☐
（5）上一层楼梯	☐	☐	☐
（6）弯腰、屈膝、下蹲	☐	☐	☐
（7）步行 1500 米左右的路程	☐	☐	☐
（8）步行 800 米左右的路程	☐	☐	☐
（9）步行约 100 米的路程	☐	☐	☐
（10）自己洗澡、穿衣	☐	☐	☐
4、在过去 4 个星期里，您的工作和日常活动有无因为身体健康的原因而出现以下这些问题？	是（1分）	不是（2分）	
（1）减少了工作或其他活动的时间	☐	☐	
（2）本来想要做的事情只能完成一部分	☐	☐	
（3）想要做的工作或活动的种类受到限制	☐	☐	
（4）完成工作或其他活动有困难（比如，需要额外的努力）	☐	☐	
5、在过去 4 个星期里，您的工作和日常活动有无因为情绪的原因（如压抑或忧虑）而出现以下这些问题？	是（1分）	不是（2分）	
（1）减少了工作或其它活动的时间	☐	☐	
（2）本来想要做的事情只能完成一部分	☐	☐	
（3）做事情不如平时仔细	☐	☐	
6、在过去 4 个星期里，您的健康或情绪不好在多大程度上影响了您与家人、朋友、邻居或集体的正常社会交往？			
☐ 有极大影响（1分） ☐ 有较大影响（2分） ☐ 有中度影响（3分） ☐ 很少有影响（4分） ☐ 根本没有影响（5分）			
7、在过去 4 个星期里，您有身体疼痛吗？			
☐ ①完全没疼痛（6分） ☐ ②有很轻微疼痛（5.4分） ☐ ③有轻微疼痛（4.2分） ☐ ④有中度疼痛（3.1分） ☐ ⑤有严重疼痛（2.2分） ☐ ⑥有很严重疼痛（1分）			
8、在过去 4 个星期里，您的身体疼痛影响了您的工作和家务吗？			
☐ ①完全没有影响 ☐ ②有一点影响 ☐ ③中等影响 ☐ ④影响很大 ☐ ⑤影响非常大			
大评分说明：			

若条目 7 未作回答, 则条目 8 得分依次为 6, 4.75, 3.5, 2.25, 1.0;
 若条目 7 与条目 8 选项均为“①”, 则条目 8 得分为 6;
 若条目 7 选项为“②~⑥”任意一项, 而条目 8 选项为“①”时, 则条目 8 得分为 5;
 若条目 7 选项为“②~⑥”任意一项时, 条目 8 选项②~⑥得分依次为 4, 3, 2, 1

9、以下这些问题有关过去 1 个月里您的感觉如何以及您的情况如何

(1) 您觉得生活充实吗 ☐ 所有的时间 (6 分) ☐ 大部分时间 (5 分) ☐ 比较多时间 (4 分) ☐ 一部分时间 (3 分) ☐ 小部分时间 (2 分) ☐ 没有这种感觉 (1 分)
(2) 您是一个敏感的人吗 ☐ 所有的时间 (1 分) ☐ 大部分时间 (2 分) ☐ 比较多时间 (3 分) ☐ 一部分时间 (4 分) ☐ 小部分时间 (5 分) ☐ 没有这种感觉 (6 分)
(3) 您的情绪非常不好, 什么事都不能使您高兴起来 ☐ 所有的时间 (1 分) ☐ 大部分时间 (2 分) ☐ 比较多时间 (3 分) ☐ 一部分时间 (4 分) ☐ 小部分时间 (5 分) ☐ 没有这种感觉 (6 分)
(4) 您的心理很平静吗 ☐ 所有的时间 (1 分) ☐ 大部分时间 (2 分) ☐ 比较多时间 (3 分) ☐ 一部分时间 (4 分) ☐ 小部分时间 (5 分) ☐ 没有这种感觉 (6 分)
(5) 您做事精力充沛吗 ☐ 所有的时间 (6 分) ☐ 大部分时间 (5 分) ☐ 比较多时间 (4 分) ☐ 一部分时间 (3 分) ☐ 小部分时间 (2 分) ☐ 没有这种感觉 (1 分)
(6) 您的情绪低落吗 ☐ 所有的时间 (1 分) ☐ 大部分时间 (2 分) ☐ 比较多时间 (3 分) ☐ 一部分时间 (4 分) ☐ 小部分时间 (5 分) ☐ 没有这种感觉 (6 分)
(7) 您觉得筋疲力尽吗 ☐ 所有的时间 (1 分) ☐ 大部分时间 (2 分) ☐ 比较多时间 (3 分) ☐ 一部分时间 (4 分) ☐ 小部分时间 (5 分) ☐ 没有这种感觉 (6 分)
(8) 您是个快乐的人吗 ☐ 所有的时间 (6 分) ☐ 大部分时间 (5 分) ☐ 比较多时间 (4 分) ☐ 一部分时间 (3 分) ☐ 小部分时间 (2 分) ☐ 没有这种感觉 (1 分)
(9) 您感觉厌烦 ☐ 所有的时间 (1 分) ☐ 大部分时间 (2 分) ☐ 比较多时间 (3 分) ☐ 一部分时间 (4 分) ☐ 小部分时间 (5 分) ☐ 没有这种感觉 (6 分)
(10) 您的健康限制了您的社交活动吗 (如走亲访友) ☐ 所有的时间 (1 分) ☐ 大部分时间 (2 分) ☐ 比较多时间 (3 分) ☐ 一部分时间 (4 分) ☐ 小部分时间 (5 分) ☐ 没有这种感觉 (6 分)
10、请看下列每一条问题, 哪一种答案最符合您的情况?
(1) 我好象比别人容易生病 ☐ 绝对正确 (1 分) ☐ 大部分正确 (2 分) ☐ 不能肯定 (3 分) ☐ 大部分错误 (4 分) ☐ 绝对错误 (5 分)
(2) 我跟周围人一样健康 ☐ 绝对正确 (5 分) ☐ 大部分正确 (4 分) ☐ 不能肯定 (3 分) ☐ 大部分错误 (2 分) ☐ 绝对错误 (1 分)

(3) 我认为我的健康状况在变坏
☐ 绝对正确 (1 分) ☐ 大部分正确 (2 分) ☐ 不能肯定 (3 分)
☐ 大部分错误 (4 分) ☐ 绝对错误 (5 分)
(4) 我的健康状况非常好
☐ 绝对正确 (5 分) ☐ 大部分正确 (4 分) ☐ 不能肯定 (3 分)
☐ 大部分错误 (2 分) ☐ 绝对错误 (1 分)