

芪参益气滴丸对气虚血瘀型冠心病患者 心功能、运动耐量及生活质量的影响*

高建凯¹,冯娟²,马会华³,闫奎坡³,吴雷¹,唐聚花¹

1. 河南中医药大学第五临床医学院/郑州人民医院,河南 郑州 450003; 2. 郑州澍青医学高等专科学校,河南 郑州 450064;
3. 河南中医药大学第一附属医院心脏中心/国家区域(中医)心血管诊疗中心,河南 郑州 450000

摘要:目的:观察芪参益气滴丸对不宜进行血运重建的气虚血瘀型冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称“冠心病”)患者的心功能、运动耐量和生活质量的影响。方法:将符合诊断标准和病例纳入、排除标准的114例冠心病患者,随机分为试验组62例和对照组52例。对照组给予冠心病二级预防的规范药物治疗,试验组在对照组治疗方案的基础上加用芪参益气滴丸,连续治疗3个月。结果:两组患者的心肺运动试验(cardio pulmonary exercise testing,CPET)相关指标、左室舒张末期内径(left ventricular end diastolic dimension,LVEDD)、左室射血分数(left ventricular ejection fraction,LVEF)、红细胞分布宽度变异系数(red blood cell distribution width coefficient of variation,RDW-CV)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol,LDL-C)较治疗前均得到显著改善($P < 0.05$),试验组患者的最大公斤摄氧量($VO_2/kg \max$)、无氧阈时摄氧量($AT-VO_2/kg$)、无氧阈时代谢当量($AT-METs$)、最大代谢当量($METs \max$)、二氧化碳通气当量斜率($VE/VCO_{2-slope}$)、最大摄氧量占预计值的百分比($VO_2 \max\% \text{ pred}$)、LVEF改善程度显著优于对照组($P < 0.05$)。两组患者的健康状况调查问卷(MOS item short from health survey,SF-36)各项评分均较治疗前显著提高($P < 0.05$),而试验组在生理机能、生理职能、一般健康状况、精力、社会功能以及健康变化方面显著优于对照组($P < 0.05$);两组西雅图心绞痛量表(Seattle angina questionnaire,SAQ)各项评分均较治疗前显著改善($P < 0.05$),试验组在躯体活动受限程度、治疗满意程度和疾病认知程度方面的改善程度显著优于对照组($P < 0.05$)。结论:芪参益气滴丸联合常规西药治疗,可改善不宜进行血运重建的气虚血瘀型冠心病患者的CPET相关指标,提高患者的心功能、运动耐量和生活质量水平。

关键词:冠状动脉粥样硬化性心脏病;气虚血瘀证;芪参益气滴丸;心功能;运动耐量;生活质量

DOI:10.16368/j.issn.1674-8999.2024.07.257

中图分类号:R259.414 文献标志码:A 文章编号:1674-8999(2024)07-1551-10

Effect of Qishen Yiqi Drip Pill on Cardiac Function and Life Quality of Patient with Coronary Heart Disease of Qi Deficiency and Blood Stasis Syndrome

GAO Jiankai¹, FENG Juan², MA Huihua³, YAN Kuipo³, WU Lei¹, TANG Juhua¹

1. The Fifth Clinical Medical College of Henan University of Chinese Medicine/The People's Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou Henan China 450003; 2. Shuqing Medical College of Zhengzhou, Zhengzhou Henan China 450064; 3. Heart Center of The First Affiliated Hospital to Henan University of Chinese Medicine/National Regional (Traditional Chinese Medicine) Cardiovascular Diagnosis and Treatment Center, Zhengzhou Henan China 450000

Abstract: Objective: To observe the effect of Qishen Yiqi Drip Pill on cardiac function, exercise tolerance and quality of life in patients

* 基金项目:河南省中医药临床建设基地专项项目(2022JDZX106);河南省自然科学基金青年项目(232300421308);河南省中医药科学研究专项课题项目(2021JDZX2006,20-21ZY1015,2022JDZX128)

with qi deficiency and blood stasis coronary atherosclerotic heart disease (hereinafter referred to as "coronary heart disease") who are not suitable for revascularization. Methods: A total of 114 patients with coronary heart disease who met the diagnostic criteria and case inclusion and exclusion criteria were randomly divided into the experimental group (62 cases) and the control group (52 cases). The control group was given standardized drug treatment for the secondary prevention of coronary heart disease, and the experimental group was treated with Qishen Yiqi Drip Pill based on the treatment plan of the control group for 3 months. Results: The two groups had cardiopulmonary exercise testing (CPET) related indexes, left ventricular end diastolic dimension (LVEDD), left ventricular ejection fraction (LVEF), The red blood cell distribution width coefficient of variation (RDW - CV) and low density lipoprotein cholesterol (LDL - C) were significantly improved compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the maximum kilogram oxygen uptake ($VO_2/kg \max$) of patients in the experimental group was significantly improve, and the maximum kilogram oxygen uptake ($VO_2/kg \max$) and The improvement of oxygen uptake ($AT - VO_2/kg$), metabolic equivalents at anaerobic threshold ($AT - METs$), maximum metabolic equivalents ($METs \max$), carbon dioxide ventilation equivalent slope ($VE/VCO_2 - slope$), and LVEF at the anaerobic threshold was significantly better than that in the control group ($P < 0.05$). The scores of the MOS item short from health survey (SF - 36) were significantly higher than those before treatment ($P < 0.05$), while those in the experimental group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$) in terms of physiological function, physiological function, general health status, energy, social function, and health changes. SAQ was significantly improved compared with that before treatment ($P < 0.05$), the control group had significant improvement in physical activity limitation, treatment satisfaction, and disease cognition ($P < 0.05$), and the experimental group had significantly better improvement in physical activity limitation, treatment satisfaction, and disease cognition than the control group ($P < 0.05$). Conclusion: Qishen Yiqi Drip Pill combined with conventional Western medicine can improve the CPET - related indexes of patients with qi deficiency and blood stasis coronary heart disease who are not suitable for revascularization, and improve the cardiac function, exercise tolerance and quality of life of patients.

Key words: coronary atherosclerotic heart disease; Qi deficiency and blood stasis syndrome; Qishen Yiqi Drip Pill; cardiac function; exercise tolerance; quality of life

随着生活方式和环境的变化,冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称“冠心病”)的发病率、病死率日益攀升,且呈现年轻化趋势,已成为我国重大的公共卫生问题^[1-2]。目前,介入治疗或搭桥手术是冠心病主要的血运重建方法。5%~10%的冠心病患者因冠状动脉病变严重、复杂或存在手术禁忌证,导致无法进行血运重建治疗^[3]。此类患者常常表现为不稳定型心绞痛甚至急性心肌梗死,从而导致运动耐量下降,心肺功能减低,影响患者的生活质量。在保守治疗的方法中,中药对此类患者有很好的治疗作用。对于在临床中不宜进行血运重建的冠心病患者,给予中药治疗后,心绞痛症状明显减轻,病情亦稳定。

芪参益气滴丸是一种临床广泛应用的中成药,由黄芪、丹参、三七、降香中的有效成分提取物组成的滴丸制剂,遵循“君臣佐使”原则。现代药理学研究证实其有效成分稳定、配伍合理、作用机制多样,不仅能治疗心绞痛,还能预防心绞痛的发作,对稳定性冠心病患者有良好的功效,且对不宜进行血运重建的气虚血瘀型冠心病患者有很好的补气活血作用^[4]。

目前,尚缺乏芪参益气滴丸对心肺运动试验(cardiopulmonary exercise testing, CPET)相关指标

影响的研究,而 CPET 是心脏康复的常规评估手段,是在递增功率负荷下动态监测受试者的气体交换能力、心率呼吸储备能力、运动协调能力等多器官功能状态,是评估人体心肺功能的金标准^[2]。其中,最大公斤摄氧量($VO_2/kg \max$)能较好地反映机体有氧代谢能力;无氧阈(anaerobic threshold, AT)反映肌肉线粒体利用氧的能力,与运动耐量密切相关;氧脉搏(O_2/HR)是心脏每次搏动的氧输出量,可以预测运动能力;二氧化碳通气当量斜率($VE/VCO_2 - slope$)反映通气血流配比,斜率越大表明通气效率越低,与心血管事件的预后相关。因此,CPET能够客观地评估人体的心肺功能和运动耐量以评价预后。本研究旨在通过观察芪参益气滴丸对 CPET 相关指标的影响,探讨对不宜进行血运重建的气虚血瘀型冠心病患者的心功能、运动耐量及生活质量的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选择 2021 年 7 月至 2023 年 7 月在郑州人民医院急诊和病房进行规范治疗的气虚血瘀型冠心病患者 120 例,采用随机数字表法进行分组,剔除退出研究和数据不全病例,最终纳入 114 例,试验组 62 例和对照组 52 例。本研究经郑州人民医

院科研伦理委员会审批通过,编号:2024011129。

病例纳入标准:(1)年龄30~75周岁;(2)冠心病诊断标准依据2018年《稳定性冠心病诊断与治疗指南》中冠心病的诊断标准^[5];(3)能进行踏车运动;(4)患者自愿加入研究;(5)符合中医辨证类型。

病例排除标准:(1)急性心肌梗死、不稳定型心绞痛急性期及室壁瘤患者;(2)严重狭窄性心脏瓣膜病、顽固性心力衰竭、梗阻性心肌病、严重心律失常或心率 >100 次 \cdot min⁻¹;(3)合并慢性阻塞性肺疾病、肺动脉高压、急性或慢性感染性疾病、双下肢肌肉骨骼关节病变、血液系统疾病、严重创伤、严重肾功能不全或严重电解质紊乱;(4)经积极控制,血压仍高于180/100 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa);(5)患者不同意加入本研究。

1.2 干预方法 入组时收集两组患者的一般资料,包括年龄、性别、体质量指数、收缩压、舒张压,建立数据库并进行统计学分析。

对照组给予冠心病规范药物治疗。试验组在对照组治疗基础上加用芪参益气滴丸(天力士医药集团股份有限公司,批准文号:国药准字Z20030139;GYZZ Z20113048),用法用量:每次0.52 g,每日3次,餐后30 min口服,连用3个月。两组患者分别在治疗前、治疗后行CPET,记录CPET指标[最大公斤摄氧量(VO_2/kg max)、最大摄氧量占预计值的百分比(VO_2 max% pred)、无氧阈时摄氧量(AT- VO_2/kg)、无氧阈时代谢当量(AT-METs)、最大代谢当量(METs max)、氧脉搏(O_2/HR)、二氧化碳通气当量斜率($VE/VCO_{2-slope}$)],评估患者的心肺功能和运动耐量。同期检查左室舒张末期内径(left ventricular end diastolic dimension, LVEDD)、左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、红细胞分布宽度变异系数(red blood cell distribution width coefficient of variation, RDW-CV)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)等指标。并采用健康状况调查问卷(MOS item short from health survey, SF-36)和西雅图心绞痛量表(Seattle angina questionnaire, SAQ)进行生活质量评分^[6-7]。治疗1个月对两组患者进行随访,每月1次,记录患者的所有症状和主要不良心血管事件(main adverse cardiovascular events, MACE)发生的情况。本研究中MACE的定义为:在随访期间发生再发心肌梗死、靶病变血管血运重建、支架内再狭窄、支架内血栓形成、卒中、死亡等心血管不良事件。如随访过程中,发生MACE时应及时就诊医疗机

构,视情况进行转诊。

1.3 二级预防的规范药物治疗 两组患者均接受冠心病二级预防的规范药物治疗,主要包括:抗血小板聚集药物、他汀类、硝酸酯类、 β 受体阻滞剂和血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme-inhibitor, ACEI)或血管紧张素受体拮抗剂(angiotensin receptor blocker, ARB)等。研究过程中允许根据病情调整用药,必要时硝酸甘油0.5 mg舌下含服。对所有患者进行健康宣教,指导并保证患者用药依从性。

1.4 GPET方法 两组患者在治疗前、治疗后行CPET各1次,每次试验前均对患者及家属进行宣教并签署CPET知情同意书,让患者充分理解试验内容、方法及注意事项。患者准备就绪后连接合适的面罩确保其吸入、呼出的气体均可通过传感器和气体流量测定装置测试,连接血压袖带和心电导联,首先进行常规通气检查,依次做平静肺活量、用力肺活量、分钟最大通气量测试,之后在专业的心脏康复师指导下接受CPET。本试验采用德国康尔福盛公司出产的耶格运动心肺测试系统,共分5个阶段:(1)静息状态:受试者在功率自行车上休息3 min;(2)热身状态:进行无功率负荷的3 min踏车热身运动;(3)运动状态:自第6分钟起运动负荷以斜坡式递增,其增幅根据受试者年龄、性别和估计的功能状态预设功率为每分钟递增10~30 W不等,受试者保持踏车速度在60 r \cdot min⁻¹,直至完成症状限制性最大极限运动,一般6~10 min获得最大运动功率;(4)过渡状态:进行1~2 min的低功率负荷踏车运动,踏车速度一般保持在30 r \cdot min⁻¹左右;(5)恢复状态:进行无功率负荷的短暂踏车运动恢复。在安全的前提下鼓励受试者尽可能坚持运动,达到极限运动状态,在此过程中严密观察受试者的临床表现,监测心率、血压、心电演变及其他指标情况,运动结束后缓慢下机,休息30 min左右,记录CPET指标。

1.5 观察指标

1.5.1 心功能及运动耐量评估 CPET实时监测机体在静息状态下、递增功率的运动负荷下、恢复期的摄氧量、二氧化碳排出量、心率、血压及心电演变等动态情况,全面、客观、准确地评估机体心血管、呼吸、血液、神经、体液、骨骼肌及细胞代谢的多系统功能和应激反应,是目前能够动静态一次性测定机体多器官功能状态及协调能力的综合性无创检测方法。 VO_2 max是患者在递增负荷运动中最大极限运动状态下每分钟的摄氧量,依据个体体质量计算的

$VO_2/kg \max$ 能更好地反映机体有氧代谢能力,临床上常以 $VO_2 \max\% \text{ pred}$ 来表示, $VO_2 \max\% \text{ pred}$ 是客观评价心功能受限的黄金标准^[8]。一般正常值应大于预测值的 84%。AT 是机体运动过程中有氧代谢不足以提供足够的氧气而转为无氧代谢的转折点,AT 不受主观因素影响,反映骨骼肌细胞线粒体利用氧的能力,是机体最大有氧运动能力的重要指标之一,与运动耐量密切相关。代谢当量 (metabolic equivalent, MET) 常用于表示正常成人在安静状态下活动时相对能量代谢能力或运动强度的指标,研究显示患者的运动耐量增加 1~2 METs,不良心血管事件发生率将减低 10%~30%。 O_2/HR 是心脏每次搏动的氧输出量。二氧化碳通气当量斜率 ($VE/VCO_{2-slope}$) 是肺功能的重要指标,斜率越大表明通气效率越低。LVEF、LVEDD 为经多普勒心脏超声获取的常用指标,而 RDW - CV 升高可增加患者心血管事件发生的风险,有研究将 RDW - CV 作为冠心病合并心力衰竭患者在血运重建后仍有不良预后的危险分层指标^[9-12]。

1.5.2 生活质量评估 SF-36 作为简明健康调查问卷,包括生理机能 (physiological function, PF)、生理职能 (role - physical, RP)、躯体疼痛 (bodily pain, BP)、一般健康状况 (general health, GH)、精力 (vitality, VT)、社会功能 (social function, SF)、情感职能 (role emotion, RE)、精神健康 (mental health, MH) 8 个方面,全面反映患者的生存质量,还包含另一项健康指标:健康变化 (reported health transition, HT),是对过去一年健康状态总体变化情况的评价,将每一方面对应的条目得分相加计算最终得分,最终得分越高,健康状况越好。SAQ 包括躯体活动受限程度 (physical limitation, PL)、心绞痛稳定状态 (angina stability, AS)、心绞痛发作情况 (anginal frequency, AF)、治疗满意程度 (treatment satisfaction, TS)、疾病认知程度 (disease severity, DS) 5 个维度,对 5 大项

19 个条目逐项评分以及 SAQ 总分,再转化为标准积分,评分越高提示患者的生存质量及机体功能状态越好。入组患者的两个量表评分标准严格参照标准化的量表评分方法,而且确保全部研究对象要在无干扰的情况下进行情况调查,并由受训合格、经验丰富的医疗培训人员进行询问,未能进行面对面调查的患者通过电话随访及时追踪并补充记录,结果同时经过 2 名受训医疗人员单独审查。具体问卷和评分标准详见参考文献^[6-7]。同时,随访并记录患者的所有症状和 MACE 发生情况。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件进行数据分析。符合正态分布的定量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对样本 t 检验;不符合正态分布的定量资料以中位数 (四分位间距) [$M(Q_{25}, Q_{75})$] 表示,采用 Mann - Whitney 秩和检验和 Wilcoxon 配对秩和检验。定性资料以百分比 (%) 表示,采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

1.7 质量控制 (1) 首先,严格依据本研究纳入、排除标准及 2018 年《中国稳定性冠心病诊断与治疗指南》中冠心病的诊断标准选择入组对象;(2) 按照自行设计的表格收集数据及量表资料,调查人员做好试验前准备工作,便于应用同一标准对研究对象进行量表的各方面调查;(3) 填写量表前进行说明,可拒绝参加或回答某一问题,但需保证数据的真实可靠性;(4) 及时记录数据并回收、整理量表资料。

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较 共调查 114 例患者,其中试验组 62 例,对照组 52 例。经正态性检验,年龄、体质量指数、收缩压和舒张压均服从正态分布,采用两独立样本 t 检验,对于两组患者基线资料进行统计学分析,结果提示两组基线资料比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。见表 1。

表 1 两组患者基线资料比较

($\bar{x} \pm s$)

组别	n	性别/例 (男/女)	年龄/岁	体质量指数/ $kg \cdot m^{-2}$	高血压/例 (是/否)	糖尿病/例 (是/否)	收缩压/ mm Hg	舒张压/ mm Hg
对照组	52	46/6	58.31 \pm 9.29	25.87 \pm 3.19	15/37	5/47	127.50 \pm 13.14	79.98 \pm 10.70
试验组	62	52/10	58.23 \pm 9.56	25.78 \pm 3.34	19/43	9/53	130.25 \pm 16.81	79.93 \pm 11.29
t 值		0.494	0.050	0.025	0.044	0.631	-1.536	0.028
P 值		0.482	0.860	0.889	0.834	0.427	0.917	0.971

2.2 两组患者治疗前后心肺功能和运动耐量相关指标比较 对于患者临床观察指标进行正态性检验,结果提示各指标均服从正态分布,采用两独立样

本 t 检验,结果提示 LVEF、LVEDD、RDW - CV、LDL - C 及 CPET 相关指标,两组患者比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),提示具有可比性。

经过3个月的干预治疗后,两组患者的各项指标较治疗前均得到显著改善($P < 0.05$),同时对两组患者治疗后的各指标进行比较,试验组的LVEF

和CPET指标中 $VO_2/kg \max$ 、 $AT - VO_2/kg$ 、 $AT - METs$ 、 $METs \max$ 、 $VE/VCO_{2-slope}$ 、 $VO_2 \max\% \text{ pred}$ 改善情况优于对照组($P < 0.05$)。见表2—表7。

表2 两组患者治疗前后LVEF、LVEDD比较

 $(\bar{x} \pm s)$

组别	n	LVEF/%		t 值	P 值	LVEDD(L/mm)		t 值	P 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
对照组	52	42.58 ± 0.39	44.54 ± 0.35	-3.439	0.001	45.20 ± 0.33	39.70 ± 0.40	8.882	0.000
试验组	62	43.25 ± 0.27	47.28 ± 0.38	-6.278	0.000	44.18 ± 0.33	40.12 ± 0.40	9.669	0.000
t 值		-1.475	-5.307			-1.827	-0.540		
P 值		0.140	0.000			0.061	0.589		

表3 两组患者治疗前后PDW-CV、LDL-C比较

 $(\bar{x} \pm s)$

组别	n	RDW - CV/%		t 值	P 值	LDL - C($c/\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)		t 值	P 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
对照组	52	12.96 ± 0.18	12.17 ± 0.20	3.089	0.003	1.91 ± 0.01	1.67 ± 0.02	12.086	0.000
试验组	62	12.58 ± 0.17	12.03 ± 0.15	2.646	0.010	1.89 ± 0.01	1.70 ± 0.02	8.253	0.000
t 值		-1.303	-0.572			-1.333	1.009		
P 值		0.192	0.567			0.182	0.315		

表4 两组患者治疗前后 $VO_2 \max\% \text{ pred}$ 、 $AT - METs$ 比较 $(\bar{x} \pm s)$

组别	n	$VO_2 \max\% \text{ pred}/\%$		t 值	P 值	$AT - METs$		t 值	P 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
对照组	52	71.62 ± 0.77	76.02 ± 0.66	-4.846	0.000	3.94 ± 0.05	5.70 ± 0.11	-14.927	0.000
试验组	62	71.08 ± 0.67	78.89 ± 0.68	-7.117	0.000	3.86 ± 0.05	6.34 ± 0.06	-6.849	0.000
t 值		-0.516	-2.828			-1.237	-4.224		
P 值		0.606	0.005			0.219	0.000		

表5 两组患者治疗前后 $METs \max$ 、 O_2/HR 比较 $(\bar{x} \pm s)$

组别	n	$METs \max$		t 值	P 值	$O_2/HR(v/\text{mL})$		t 值	P 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
对照组	52	6.03 ± 0.04	7.35 ± 0.06	-15.512	0.000	11.15 ± 2.14	12.63 ± 2.265	-20.753	0.000
试验组	62	6.15 ± 1.01	8.46 ± 0.12	-16.650	0.000	10.65 ± 1.93	13.20 ± 1.864	-38.967	0.000
t 值		-1.824	7.545			1.270	6.232		
P 值		0.068	0.000			0.200	0.074		

表6 两组患者治疗前后 $VO_2/kg \max$ 、 $AT - VO_2/kg$ 比较 $(\bar{x} \pm s)$

组别	n	$VO_2/kg \max/\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$		t 值	P 值	$AT - VO_2/kg/\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$		t 值	P 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
对照组	52	20.40 ± 3.15	23.64 ± 2.99*	-24.637	0.000	13.94 ± 1.65	15.53 ± 1.75	-18.155	0.000
试验组	62	20.26 ± 1.76	22.60 ± 2.20	-6.741	0.000	13.86 ± 2.14	16.31 ± 2.24*	-37.227	0.000
t 值		1.062	4.343			0.183	5.234		
P 值		0.283	0.000			0.849	0.031		

表7 两组患者治疗前后

 $VE/VCO_{2-slope}$ 比较 $(\bar{x} \pm s)$

组别	n	治疗前	治疗后	t 值	P 值
对照组	52	28.18 ± 2.37	26.82 ± 2.74	5.720	0.000
试验组	62	29.19 ± 3.46	25.67 ± 3.18*	25.540	0.000
t 值		-1.818	2.454		
P 值		0.065	0.013		

2.3 两组患者治疗前后生活质量比较 两组患者SAQ各维度得分进行正态性检验,结果提示,各维度评分均不服从正态分布,故采用Mann-Whitney U test 检验。结果提示两组患者各维度评分具有可比性。

两组的SAQ各项评分与治疗前相比均显著改善($P < 0.05$)。两组患者治疗后的各项指标评分比

较,试验组在 PL、TS、DS 方面的改善程度优于对照组($P < 0.05$),而在 AS、AF 方面的改善程度比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 8—表 10。

表 8 两组患者治疗前后 SAQ 中 PL、AS 评分比较

($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	n	PL		t 值	P 值	AS		t 值	P 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
对照组	52	56.91 ± 0.82	66.38 ± 0.80	-8.221	0.000	45.37 ± 0.84	54.04 ± 0.78	-8.559	0.000
试验组	62	55.21 ± 0.81	69.90 ± 0.75	-6.698	0.000	46.55 ± 0.67	55.10 ± 0.75	-9.231	0.000
t 值		-1.491	-2.889			-0.972	0.977		
P 值		0.136	0.004			0.331	0.331		

表 9 两组患者治疗前后 SAQ 中 AF、TS 评分比较

($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	n	AF		t 值	P 值	TS		t 值	P 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
对照组	52	51.42 ± 0.62	66.54 ± 0.79	-6.158	0.000	50.44 ± 0.77	60.11 ± 0.95	-5.281	0.000
试验组	62	55.21 ± 0.81	68.15 ± 0.71	-16.868	0.000	50.23 ± 0.77	69.24 ± 0.90	-6.848	0.000
t 值		-1.021	-1.500			-0.268	6.967		
P 值		0.307	0.134			0.789	0.000		

表 10 两组患者治疗前后 SAQ 中 DS

评分比较

($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	n	治疗前	治疗后	t 值	P 值
对照组	52	43.31 ± 0.95	45.90 ± 0.65	-2.029	0.042
试验组	62	42.29 ± 0.86	48.39 ± 0.57	-6.004	0.000
t 值		-0.797	-2.783		
P 值		0.427	0.005		

SF-36 包括 8 个方面及 1 个健康指标,首先对于两组各方面评分进行正态性检验,结果提示,各维

度评分均不服从正态分布,故采用 *Mann-Whitney U test*。结果提示两组各方面评分具有可比性。两组 SF-36 中的各项评分与治疗前比较均得到显著改善($P < 0.05$),同时对两组治疗后的各项评分进行比较,试验组在 PF、RP、GH、VT、SF 及 HT 方面的改善程度优于对照组($P < 0.05$),而两组 BP、RE、MH 方面的改善程度比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 11—表 15。

表 11 两组患者治疗前后 SF-36 中 PF、RP 评分比较

[$M(Q_{25}, Q_{75})$, 分]

组别	n	DF		t 值	P 值	RP		t 值	P 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
对照组	52	85(80,90)	90(90,94)	-5.437	0.000	75(50,75)	75(50,100)	-3.983	0.000
试验组	62	85(80,90)	95(90,96)*	-6.338	0.000	50(50,75)	75(75,100)*	-6.544	0.000
t 值		2.438	2.387			2.634	2.467		
P 值		0.000	0.000			0.000	0.000		

表 12 两组患者治疗前后 SF-36 中 BP、GH 评分比较

[$M(Q_{25}, Q_{75})$, 分]

组别	n	BP		t 值	P 值	GH		t 值	P 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
对照组	52	72(62,74)	84(74,84)	-5.487	0.000	67(59.0,77.0)	77(69.5,80.0)	-5.459	0.000
试验组	62	70(62,74)	84(74,84)	-6.243	0.000	67(57.0,77.0)	80(76.0,80.0)	-6.532	0.000
t 值		-1.687	-0.113			2.467	2.352		
P 值		0.092	0.105			0.000	0.000		

表 13 两组患者治疗前后 SF-36 中 VT、SF 评分比较

[$M(Q_{25}, Q_{75})$, 分]

组别	n	VT		t 值	P 值	SF		t 值	P 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
对照组	52	70(65,75)	80(75,80)	-5.905	0.000	81.25(75.0,87.5)	87.5(75.0,87.5)	-3.800	0.000
试验组	62	70(65,75)	80(80,90)	-6.787	0.000	75.00(62.5,87.5)	87.5(87.5,100.0)	-6.270	0.000
t 值		-0.118	2.279			-1.021	3.428		
P 值		0.906	0.000			0.307	0.000		

表 14 两组患者治疗前后 SF-36 中 RE、MH 评分比较

[$M(Q_{25}, Q_{75}), 分$]

组别	n	RE		t 值	P 值	MH		t 值	P 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
对照组	52	33.33(33.33,66.67)	66.67(66.67,66.67)	-6.168	0.000	72(61,76)	76(72,88)	-5.860	0.000
试验组	62	33.33(33.33,33.33)	66.67(66.67,66.67)	-7.006	0.000	72(63,80)	84(76,88)	-6.663	0.000
t 值		-1.367	-1.254			-0.324	-1.384		
P 值		0.172	0.194			0.746	0.179		

表 15 两组患者治疗前后 SF-36 中

HT 评分比较 [$M(Q_{25}, Q_{75}), 分$]

组别	n	治疗前	治疗后	t 值	P 值
对照组	52	50(0,75)	50(0,75)	-2.810	0.005
试验组	62	50(0,56)	50(50,75)	-6.394	0.000
t 值		-1.640	2.571		
P 值		0.101	0.000		

通过两组 SAQ 和 SF-36 量表评分结果比较,提示两组生活质量与治疗前相比整体得到改善,且试验组改善情况优于对照组。

2.4 两组患者 MACE 发生情况比较 两组患者在随访期间均无 MACE 发生。

2.5 两组患者不良反应发生情况比较 两组患者在治疗前后行血常规、肝功能、肾功能检验,均未发现异常,随访期间,有 1 例试验组患者服药初期有恶心症状出现,嘱饭后服用后症状消失,无出血、过敏等不良反应发生。

3 讨论

冠心病是由冠状动脉粥样硬化引起血管狭窄、导致相应部位的心肌供血不足,进而出现一系列临床症状的疾病。随着人们饮食结构、生活方式、生态环境的变更,我国冠心病的发病率逐年上升,再加此病发病急、来势凶猛,其病死率极高,已严重影响人民的生活质量。《2021 年中国卫生健康统计年鉴》中的数据显示,2020 年中国城市居民冠心病病死率为 126.91/10 万,农村居民冠心病病死率为 135.88/10 万^[13],冠心病患者的运动耐量较同龄健康人群明显下降。Kunz 等^[14]研究表明,冠心病患者即使未发生缺血事件,其运动耐量仍低于健康同龄人,给患者带来一系列的生活困扰、经济负担以及心理问题,因此对冠心病的防治工作刻不容缓。

目前,针对冠心病的发病机制、病理生理及临床表现,临床药物治疗主要为抗血小板药物、他汀类、 β 受体阻滞剂、血管紧张素转化酶抑制剂、硝酸酯类药物等联合使用^[15],但患者仍有不适症状出现,并

由此引发焦虑、疑惑、敏感、抑郁等心理问题直接或间接影响患者的生活质量。需探索新的治疗方法以提升冠心病患者的心功能、运动耐量和生活质量。

中医药历史悠久,国内外学者争先研究其药理作用及临床应用。中医认为冠心病由气血瘀滞、寒凝、痰浊引起血脉障。中医药可以补血益气,长期用于冠心病的治疗。其中,芪参益气滴丸是目前临床应用较广泛的治疗心血管疾病的中成药,药理研究证实了各组分伍的科学性和合理性。重用黄芪为君药,大补元气,能补五脏之虚,使气旺以促津液布散,祛瘀而不伤正气,统帅诸药。现代药理研究显示,黄芪的主要化学成分之一黄芪甲苷能保护缺氧心肌细胞,保护线粒体和溶酶体,增加细胞抗缺氧能力,减轻心肌细胞损伤,增加心肌收缩力,起到保护心肌细胞的作用,此外,黄芪还能扩张冠状动脉、改善心肌缺血,改善血液黏度,增强心肌收缩力^[16-17]。丹参含有丹参酮 I、II、III B,异丹参酮 I、II,二氢丹参酮等,能扩张冠状动脉血管,增强冠状动脉血流量,改善心肌功能,还能扩张外周血管,改善外周循环,具有提高机体抗凝和纤溶活性、抑制血小板聚集,降低全血黏度,改善微循环的作用。同时还能阻断羟自由基的产生,阻止脂质过氧化,是一种有效的氧自由基清除剂^[18-19]。三七能增加冠状动脉血流量,降低心肌耗氧量,降低血小板聚集,保护心肌细胞,改善心肌组织缺血状态,抗心律失常^[20-21],降香气香辛散、温通行滞,现代药理学研究证实降香具有降血脂、降血压、降低血小板聚集、改善微循环、镇静、镇痛、抗惊厥等功效^[21]。而大量临床实践及相关研究证明,中成药在缓解心绞痛、改善冠心病经皮冠状动脉介入治疗术后狭窄、防治再灌注后复流、提高生活质量、增加运动耐量、降低心血管事件和不良反应发生率方面具有优势^[22]。

综上所述,芪参益气滴丸对气虚血瘀型冠心病患者在减轻心肌缺血、改善临床症状方面的作用比较显著,但在冠心病二级预防方面的作用研究比较薄弱。本研究主要通过观察芪参益气滴丸对 CPET

相关指标的影响,探索芪参益气滴丸对不宜进行血运重建的气虚血瘀型冠心病患者心功能、运动耐量及生活质量的影响,寻求芪参益气滴丸在冠心病二级预防及康复治疗方面的理论依据,为临床诊治提供参考。

3.1 芪参益气滴丸对气虚血瘀型冠心病患者心功能和运动耐量的影响 本研究结果显示,经过3个月的干预治疗后,两组患者的 $VO_2/kg \max$ 、 $AT - VO_2/kg$ 、 $AT - METs$ 、 $METs \max$ 、 $VE/VCO_{2-slope}$ 和LVEF均较治疗前改善,且试验组上述指标改善作用优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),表明芪参益气滴丸联合常规西药治疗,对不宜进行血运重建的气虚血瘀型冠心病患者的心功能和运动耐量的改善作用,较单纯西药效果显著。同时研究发现,芪参益气滴丸对Weber运动心功能分级轻中度心功能损伤患者的心功能有改善作用^[23]。结合现代药理学研究结果,芪参益气滴丸能够同时发挥抑制血小板聚集、调节血脂、减轻炎症反应、保护血管内皮细胞、促进新生血管生长、增强心肌收缩力、改善心肌微循环等作用,以此产生对心肌和血管的保护效应,降低心血管事件的发生^[24-32],这说明芪参益气滴丸可以通过多途径、多环节作用,延缓冠状动脉粥样硬化进程,增强心脏泵血能力,从而改善患者的心血管功能。近年来,随着人们对冠状动脉微血管的密切关注与深入研究,非阻塞性冠状动脉疾病和血运重建术后患者,多归因于冠状动脉微血管疾病,通过冠状动脉微血管功能障碍引发一系列心血管不良事件,导致心功能下降和缺血事件发生^[32-34]。研究显示,芪参益气滴丸通过改善缺血再灌注损伤而保护冠状动脉微血管循环功能,同时,改善冠心病慢性心力衰竭患者的心功能,降低因心血管疾病再住院率及不良心血管事件的发生率,且有良好的安全性^[35-36]。本研究随访期间有患者出现轻微缺血症状,心电图无演变,不排除冠状动脉微血管疾病的可能。结合两组研究对象的CPET相关指标和LVEF均较治疗前改善,且组间比较结果提示,试验组的改善作用优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),表明芪参益气滴丸联合西药常规治疗可改善不宜进行血运重建的气虚血瘀型冠心病患者心功能和运动耐量,临床疗效优于常规西药治疗。

3.2 芪参益气滴丸对气虚血瘀型冠心病患者生活质量的影响 两组患者治疗后SAQ、SF-36中的各

项评分整体得到改善,随访过程中仅1例患者出现轻微缺血症状,SAQ中躯体活动受限程度、治疗满意程度、疾病认知程度方面,治疗后组间比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),试验组优于对照组。同时,治疗后两组在SF-36中的生理机能、生理职能、一般健康状况、精力、社会功能以及健康变化改善程度优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。总的来讲,试验组在治疗后整体生活质量改善程度优于对照组,证明芪参益气滴丸联合西药常规治疗,对气虚血瘀型冠心病患者的生活质量有一定的改善作用。试验组患者在治疗3个月后对疾病的认知度和多手段治疗的依从性明显提升,主观能动性和心态改变也很明显,能信心百倍、精神抖擞地融入正常的社会活动中,达到冠心病综合治疗后的最佳状态。大量研究已证实,芪参益气滴丸是一种具有多组分、多靶点、协调作用的复方制剂,通过扩张冠状动脉、改善血管内皮功能、抑制血管壁炎症、促进治疗性新生血管等多效性细胞结构机制,达到对冠心病患者心肌、血管的保护作用,并稳定动脉粥样硬化斑块,最终缓解临床症状,从而直接或间接地提高患者的生活质量。结合本研究中对CPET指标和LVEF的影响效应,推测芪参益气滴丸可以通过有效提高气虚血瘀型冠心病患者的心功能和运动耐量,达到其显著改善患者生存质量和预后的作用。现有研究也认为芪参益气滴丸是可以有效改善冠心病患者心室重构、心功能与生活质量的临床实效性药物^[37-38]。

随访期间试验组患者无心血管不良事件发生,推测芪参益气滴丸未增加心血管不良事件的发生率。研究表明芪参益气滴丸能改善左心室功能,抑制组织过度增生,减轻组织过度纤维化,改善收缩与舒张功能,改善冠状动脉粥样硬化^[39]。结合本研究结果及近期相关研究成果,可见芪参益气滴丸联合常规西药治疗可以更好地提升不宜进行血运重建的气虚血瘀型冠心病患者的心功能和运动耐量,且对改进患者的生活质量起到积极有效的作用,临床疗效较常规西药治疗有显著的优势。

3.3 本研究的不足与继续研究的方向 本研究由于随访周期较短,可能导致结论不准确;此外,芪参益气滴丸对CPET其他指标的影响仍需进一步探索研究,并可延长时限进一步证实。本研究纳入气虚血瘀型冠心病患者,试验前对患者发病时间进行统计学分析,结果差异无统计学意义,但未根据患者的

冠状动脉狭窄情况进行分组,比较芪参益气滴丸对心功能、运动耐力、生活质量及预后的影响。

4 结论

临床研究表明,芪参益气滴丸可以改善冠心病患者缺血再灌注损伤,降低患者的再住院率,对气虚血瘀型冠心病患者的治疗效果和预后具有一定的价值^[35-36]。本研究结果表明,芪参益气滴丸联合常规西药治疗可以改善气虚血瘀型冠心病患者的 CPET 相关指标,包括 $VO_2/kg \max$ 、 $AT - VO_2/kg$ 、 $AT - METs$ 、 $METs \max$ 、 $VE/VCO_{2-slope}$,因此芪参益气滴丸联合常规西药治疗可以提高此类患者的心功能、运动耐力和生活质量水平,从而改善预后。

综上所述,芪参益气滴丸联合常规西药治疗能有效改善不宜进行血运重建的气虚血瘀型冠心病患者的 CPET 相关指标,提高患者的心功能、运动耐力和生活质量水平,且未增加患者不良反应的发生。本研究为芪参益气滴丸在冠心病二级预防与康复治疗方面的作用提供新的理论证据。

参考文献:

- [1] 中国康复医学会心血管病专业委员会. 中国心脏康复与二级预防指南 2018 精要 [J]. 中华内科杂志, 2018, 57(11): 802-810.
- [2] 皇甫海全, 黄慧春, 于海睿, 等. 加味柴胡桂枝汤治疗气滞血瘀型冠心病稳定性心绞痛伴焦虑/抑郁的临床研究 [J]. 南京中医药大学学报, 2023, 39(11): 1122-1128.
- [3] 高丽华, 马光朋, 费运微, 等. 体外反搏在冠心病诊疗中的机制及研究进展 [J]. 中国实验诊断学, 2019, 23(7): 1269-1271.
- [4] 《中成药治疗优势病种临床应用指南》标准化项目组. 中成药治疗冠心病临床应用指南(2020年) [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(9): 1409-1435.
- [5] 王斌, 李毅, 韩雅玲. 稳定性冠心病诊断与治疗指南 [J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(9): 680-694.
- [6] SOUZA E N, QUADROS A S, MAESTRI R, et al. Predictors of quality of life change after an acute coronary event [J]. Arq Bras Cardiol, 2008, 91(4): 229-235, 252-259.
- [7] KRITTANAWONG C, TWEET M S, HAYES S E, et al. Usefulness of cardiac rehabilitation after spontaneous coronary artery dissection [J]. Am J Cardiol, 2016, 117(10): 1604-1609.
- [8] GUAZZI M, BANDERA F, OZEMEK C, et al. Cardiopulmonary exercise testing; what is its value? [J]. J Am Coll Car-

diol, 2017, 70(13): 1618-1636.

- [9] 赵庆恒, 李元民. 心肺运动试验及红细胞分布宽度预测非心脏手术后心血管并发症的研究进展 [J]. 国际心血管病杂志, 2020, 47(3): 152-156.
- [10] PARIZADEH S M, JAFARZADEH - ESFEHANI R, BAHR-EYNI A, et al. The diagnostic and prognostic value of red cell distribution width in cardiovascular disease; current status and prospective [J]. Biofactors, 2019, 45(4): 507-516.
- [11] BORNE Y, SMITH J G, MELANDER O, et al. Red cell distribution width in relation to incidence of coronary events and case fatality rates; a population - based cohort study [J]. Heart, 2014, 100(14): 1119-1124.
- [12] 彭丁, 王韶屏, 柳景华. 红细胞分布宽度与血运重建术后缺血性心力衰竭患者预后的关系 - CRISIS 临床研究 [J]. 心肺血管病杂志, 2018, 37(5): 388-392.
- [13] 中国卫生和计划生育委员会. 中国卫生和计划生育统计年鉴 2021 [M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2021: 282, 296.
- [14] KUNZ B, VANDENI C. Cardiopulmonary exercise testing in the early - phase of myocardial infarction [J]. Brazilian J Physical Therapy, 2012, 16(5): 396-405.
- [15] 中华医学会心血管病学分会动脉粥样硬化与冠心病学组, 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组, 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. 冠心病双联抗血小板治疗中国专家共识 [J]. 中华心血管病杂志, 2021, 49(5): 432-454.
- [16] 李丽萍, 徐国良, 秦玲. 芪参益气滴丸治疗冠心病心绞痛有效性及安全性的 Meta 分析 [J]. 中国中医急症, 2013, 22(11): 1873-1875.
- [17] 张晓羽, 赵海滨. 芪参益气滴丸治疗抗肿瘤药物相关心功能不全的临床疗效观察 [J]. 北京中医药, 2023, 42(2): 156-161.
- [18] 赵翠萍, 姜丽丝, 曹滢, 等. 芪参益气滴丸治疗老年冠心病的临床研究 [J]. 中医学报, 2012, 40(4): 113-114.
- [19] 万新焕, 王瑜亮, 周长征, 等. 丹参化学成分及其药理作用研究进展 [J]. 中草药, 2020, 51(3): 788-798.
- [20] 林梦楠. 三七的化学成分对心脏疾病的药理作用及其机制研究 [J]. 保健文汇, 2019(11): 148-149.
- [21] 杨素娟, 王银娜, 代国方, 等. 芪参益气滴丸治疗冠心病血运重建后心绞痛的疗效 [J]. 中西医结合心脑血管病电子杂志, 2015, 3(1): 87-88.
- [22] 毕颖斐, 毛静远, 王贤良, 等. 中医药防治冠心病临床优势及有关疗效评价的思考 [J]. 中医杂志, 2015, 56(5): 437-440.

- [23] WEBER K T, JANICKI J S, MCELROY P A. Determination of aerobic capacity and the severity of chronic cardiac and circulatory failure [J]. *Circulation*, 1987, 76 (6): VI40 - VI45.
- [24] 张颖, 邵独婧, 刘晓罡, 等. 芪参益气滴丸对高血压合并冠心病患者心血管保护作用的临床研究[J]. *天津医药*, 2022, 8(2): 177 - 181.
- [25] 张晓云, 魏万林, 田国祥, 等. 芪参益气滴丸对冠状动脉介入术后炎症因子及心脏不良事件的影响[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2013, 5(2): 167 - 169, 185.
- [26] LU Y H, WANG D, YUAN X L, et al. Protective effect of Qishen Yiqi dropping pills on the myocardium of rats with chronic heart failure [J]. *Exp Ther Med*, 2019, 17 (1): 378 - 382.
- [27] WANG L J, WANG L Y, ZHOU X X, et al. Qishen Yiqi dropping pills ameliorates doxorubicin - induced cardiotoxicity in mice via enhancement of cardiac angiogenesis [J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 2435 - 2444.
- [28] YANG Q, CAO Y S. Study on mechanisms and myocardial protective effect of Qishen Yiqi dropping pills on rats with myocardial infarction [J]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*, 2017, 29(6): 501 - 505.
- [29] 中国中医药研究促进会中西医结合心血管病预防与康复专业委员会, 李瑞杰, 史大卓, 等. 稳定性冠心病中西医结合康复治疗专家共识 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2019, 5(3): 321 - 329.
- [30] 樊丽, 戴小华. 芪参益气滴丸治疗高血压左室肥厚机制探讨 [J]. *中医药临床杂志*, 2017, 29(5): 620 - 622.
- [31] 宋郁珍, 史俊玲, 杜鸿瑶, 等. 芪参益气滴丸对正常家兔血小板浆内游离钙浓度的影响 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2016, 14(6): 592 - 594.
- [32] KASKI J C, CREA F, GERSH B. Reappraisal of ischemic heart disease: fundamental role of coronary microvascular dysfunction in the pathogenesis of angina pectoris [J]. *Circulation*, 2018, 138(14): 1463 - 1480.
- [33] YANG J H, OBOKATA M, REDDY Y N V, et al. Endothelium - dependent and independent coronary microvascular dysfunction in patients with heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Eur J Heart Fail*, 2020, 22(3): 432 - 441.
- [34] SUDA A, TAKAHASHI J, HAO K, et al. Coronary functional abnormalities in patients with angina and nonobstructive coronary artery disease [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74(19): 2350 - 2360.
- [35] 康利锐, 袁晶晶, 阿那日, 等. 芪参益气滴丸对非阻塞性冠状动脉缺血性疾病患者冠状动脉微循环功能障碍的影响 [J]. *中南药学*, 2021, 19(5): 1014 - 1018.
- [36] 张凯旋, 耿巍, 田祥, 等. 常规治疗联合芪参益气滴丸治疗冠心病慢性心力衰竭的疗效观察 [J]. *天津中医药*, 2021, 38(7): 863 - 867.
- [37] 关秀军, 邓斌, 周旭军, 等. 芪参益气滴丸对慢性心衰患者心室重构及炎性因子的影响 [J]. *时珍国医国药*, 2013, 24(3): 681 - 682.
- [38] 谢东霞, 毛秉豫. 芪参益气滴丸对心肌梗死后气虚血瘀证患者心室重构及心功能的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2011, 17(1): 192 - 195.
- [39] 杜武勋. 芪参益气滴丸对急性心肌梗死大鼠心肌修复和心功能影响的研究 [C]. 天津: 第六届国际中医药学术研讨会暨第十届国际针灸学术交流会议论文集, 2008: 97 - 102.

收稿日期: 2024 - 03 - 24

作者简介: 高建凯 (1982 -), 男, 河南周口人, 医学硕士, 副主任医师, 研究方向: 中医药治疗心血管急危重症、脓毒症。

通信作者: 闫奎坡 (1982 -), 男, 河南郑州人, 医学博士, 副主任医师, 研究方向: 中医药治疗心血管疾病临床研究。

E - mail: ykp19821122@163.com

编辑: 纪彬